(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4208976号
(P4208976)

(45)発行日　平成21年1月14日(2009.1.14)　(24)登録日　平成20年10月31日(2008.10.31)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 405/04	(2006.01)	C07D 405/04	
C07B 63/00	(2006.01)	C07B 63/00	E

請求項の数 5　(全 17 頁)

(21)出願番号	特願平8-142457
(22)出願日	平成8年6月5日(1996.6.5)
(65)公開番号	特開平8-333364
(43)公開日	平成8年12月17日(1996.12.17)
審査請求日	平成15年5月2日(2003.5.2)
(31)優先権主張番号	465208
(32)優先日	平成7年6月5日(1995.6.5)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　391015708
ブリストル－マイヤーズ　スクイブ　カンパニー
ＢＲＩＳＴＯＬ－ＭＹＥＲＳ　ＳＱＵＩＢＢ　ＣＯＭＰＡＮＹ
アメリカ合衆国　ニューヨーク州　１０１５４　ニューヨーク　パーク　アベニュー　３４５
(74)代理人　100071755
弁理士　斉藤　武彦
(72)発明者　ラジェシュ　バブラル　ガンジー
アメリカ合衆国ニューヨーク州　１３０９０　リバプール　ピセス　サークル　４１８６

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ｄ４　Ｔ多形フォームＩ方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ｄ$_4$Ｔ多形フォームＩ，ＩＩおよびＩＩＩの１種またはそれ以上を含む混合物からｄ$_4$Ｔ多形フォームＩを製造する方法において、

（ａ）該混合物を無水条件下にメタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール、アセトニトリルおよび酢酸エチルからなる群から選択される有機溶媒に溶解して少なくとも６５℃の温度で飽和溶液を形成させ、

（ｂ）粉末Ｘ線回折パターンで測定したとき、特徴のある回折角度２Θが１９．１°にある、純粋な結晶性ｄ$_4$T多形フォームIの沈殿が完了するまで、溶液を４０℃の溶液温度に達するまで冷却速度２０℃／時間を越えることがない条件下に冷却しながら連続してかくはんし、そして

（ｃ）純粋な結晶性ｄ$_4$Ｔ多形フォームＩを採取する

ことを特徴とする上記製法。

【請求項２】

工程（ａ）が更にｄ４Ｔ多形フォームＩの種結晶を溶液に加えることを包含する請求項１記載の方法。

【請求項３】

溶媒がイソプロパノールである請求項２記載の方法。

【請求項４】

工程（ｂ）での冷却が、溶液温度を１５分で１０℃低下させ、溶液を１時間得られた温

度に保持し、この操作を４０℃の溶液温度となるまでくりかえし、そして更に純粋な結晶性ｄ$_4$Ｔ多形フォームＩの沈殿が完了するまで溶液温度を低下させることを包含する請求項３記載の方法。

【請求項５】

工程（ｂ）での冷却が、３０分～１時間で７５－８２℃乃至６５－７５℃溶液温度を低下させ、更に該温度を追加の２～３時間の間に４０－４５℃に低下させ、そして次に該温度を－５℃～５℃に急速に低下させることを包含する請求項４記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ｄ$_4$Ｔ多形フォームＩ，ＩＩおよびＩＩＩの１種またはそれ以上を含有する混合物からｄ$_4$Ｔ多形フォームＩを得る方法に関する。

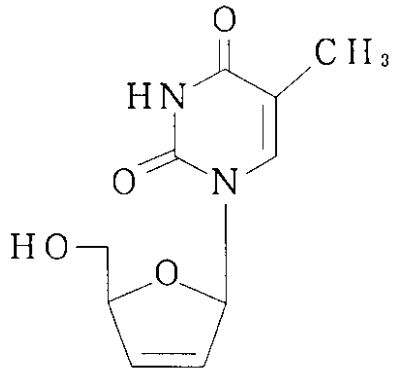
【０００２】

【従来の技術】

化合物ｄ$_4$Ｔ（２’，３’－ジデヒドロ－３’－デオキシチミジン）はＡＩＤＳの治療での使用について認可を得ている。この薬物はＵＳＡＮによりスタブジン（Ｓｔａｖｕｄｉｎｅ）と命名され、ゼリト（Ｚｅｒｉｔ、登録商標）として市販されている。構造は次のとおりである。

【０００３】

【化１】



【０００４】

この化合物の合成およびその生物活性は、Ｔ．Ｓ．Ｌｉｎ等の米国特許第４，９７８，６５５号（１９９０年１２月１８日許可）に記載されている。

ｄ$_4$Ｔのその他の製法は文献例えばＳｔａｒｒｅｔｔ，Ｊｒ．等の米国特許第４，９０４，７７０号（１９９０年２月２７日許可）に報告されている。

臨床試験用のｄ$_4$Ｔの大型バッチロットの製造過程で、化合物の溶解度がロット毎で著しく変わることが判明するという問題に遭遇していた。溶解度の相違は異なった多形フォームに一致しているので、更に検討するとｄ$_4$Ｔの固体状態の形態が３種すなわちフォームＩ，ＩＩおよびＩＩＩと称する形態が存在することが明らかとなった。フォームＩおよびＩＩは無水の多形であり、一方フォームＩＩＩは水和され〔（ｄ$_4$Ｔ）$_3$・Ｈ$_2$Ｏ〕、フォームＩおよびＩＩとの仮像多形である。固体状態転移の研究を湿度、熱および真空の種々の応力条件下に行った。フォーム（Ｆｏｒｍ）Ｉは安定であり、他の多形形態への転移を示さない。これにより、他の形態と関連して、その熱力学的安定性が一層大きいことが実証された。しか、フォームＩＩＩは真空下８０℃で２４時間加熱したときにのみフォームＩに変換された。

【０００５】

異なった結晶構造で生成する能力は多形として知られ、多くの有機化合物ならびに医薬品

で生じることが知られている。これらの異なった結晶形態は「多形変化」または「多形」として知られ、結晶状態でのみ認められる。多形変化は同一の化学組成を有しているが、これらの多形変化は結晶固体状態のパッキング、幾何配位、およびその他の性状特性が異なっている。それなりに、これらの変化は異なった固体状態物理的性質例えば形状、色、密度、硬度、変形性、安定性、溶解特性等を有することがある。有機薬物分子の多形およびその結果については、医薬品分野の当業者により認知されているところである。一例として、Ｇｏｒｄｅｎ等の米国特許第４，４７６，２４８号（１９８４年１０月７日許可）には、新しい結晶形態の薬物イブプロフェン、ならびにその製法が開示され、特許請求されている。この新しい結晶形態はイブフロフェンの生産性を改善すると報告されている。

【０００６】

多形の問題は、医薬品開発プロセスでの十分に理解され、重大な局面である。予想し得る効能、溶解特性および安定性（バルクおよび投薬段階）を有する固体状態剤形を調製するために、物質のいずれかの固体状態の形態およびそれぞれの固体状態安定性、溶解性および熱力学特性の存在を定めることが必要である。従って、開発のために適切な形態を選定することができる。これらの要因のすべてをd_4Ｔの開発で考究した。

フォームＩは、熱力学的に最も安定した形態であり、フォームＩＩまたはＩＩＩへの固体状態変換の傾向を伴わないことが判明し、これはゼリト（Ｚｅｒｉｔ）（登録商標）として市販されている固体形態である。

【０００７】

【発明が解決しようとする課題および課題を解決するための手段】

従って、本発明の目的は、d_4ＴフォームＩを確実に、都合よく、かつ再現可能なように製造し得ることにある。

本発明は、d_4Ｔ多形フォームＩ，ＩＩおよびＩＩＩの１種またはそれ以上を含有する混合物からd_4Ｔ多形フォーム（ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｃ　Ｆｏｒｍ）を製造する方法に関し、本発明の方法は、

（ａ）混合物を無水条件下に有機溶媒に溶解して少なくとも約６５℃の温度で飽和溶液を形成させ、而して前記溶媒はメタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、イソプロパノール、アセトニトリルおよび酢酸エチルからなる群から選択され、

（ｂ）実質的に純粋な結晶性d_4Ｔ多形フォームＩの沈殿が実質的に完了するまで、溶液を冷却しながら連続してかくはんし、但し、冷却速度は約４０℃の溶液温度に達するまで約２０℃／時間を超えることがなく、そして

（ｃ）実質的に純粋な結晶性d_4Ｔ多形フォームＩを採取する

ことを特徴とする上記製法。

【０００８】

好適な態様は、工程（ａ）が溶液にd_4Ｔ多形フォームＩの種結晶を加えることを更に包含する方法である。

別の好適な態様は、溶媒がイソプロパノールである方法である。

他の好適な態様は、工程（ｂ）での冷却が、溶液温度１５分で約１０℃低下させ、溶液を約１時間得られた温度に保持し、この操作を約４０℃の溶液温度に達するまでくり返し、そして更に溶液温度を実質的に純粋な結晶性d_4Ｔ多形フォームＩの沈降が実質的に完了するまで低下させることを包含する方法である。

別の好適な態様は、工程（ｂ）での冷却が、溶液温度を約３０分～１時間で７５－８２℃乃至６５－７５℃の溶液温度に低下させ、更に追加して２－３時間の間温度を約４０－４５℃に低下させ、次に温度を迅速に約－５℃乃至５℃に低下させることを包含する方法である。

【０００９】

市販品を製造するためにd_4Ｔを大規模に市販するに当り、ロット毎に溶解度に変化があり、これが多形d_4ＴフォームＩ，ＩＩおよびＩＩＩの１種またはそれ以上の存在に帰因することが見い出された。

この問題は従来認められていなかったし、通例の製造または精製操作によっては軽減さ

れてはいなかった。

初期の医薬物質特性研究では、異なったロット、源および再結晶方法から得られるｄ$_4$Ｔについての若干異なった溶解度の差異を示していた。粉末Ｘ線回析パターンも異なっていることがわかっていた。更に研究すると、３種の異なった多形フォームＩ，ＩＩおよびＩＩＩの存在が確認され、そしてフォームを製造するための予備的な方法が同定された。当初、フォームＩは温い、高濃度のｄ$_4$Ｔ水溶液の徐冷によって単離された。次いで、フォームＩＩは溶媒例えばエタノールまたはイソプロパノール中のｄ$_4$Ｔの熱、濃度溶液の急速冷却により製造することができた。しかし、この種の結晶化は時にはフォームＩおよびＩＩの混合物を生成した。フォームＩＩＩ、すなわち水和物は当初ｄ$_4$Ｔの濃アルカリ性水溶液に塩酸を添加することによって単離されていた。

フォームＩ，ＩＩおよびＩＩＩは、以下の表１に示した回折角度（すなわち、角度、２Θ）および相対強度（すなわち、％Ｉ／Ｉ$_0$を示している特徴のあるＸ線回折パターンによって最もよく区別することができる。

【００１０】

【表１】

表１：スタブジンの粉末Ｘ線回折パターンを測定した
回折角度および相対強度

ピーク番号	（フォームＩ）		（フォームII）		（フォームIII ）	
	角度 2Θ	% I/Io	角度 2Θ	% I/Io	角度 2Θ	% I/Io
1	9.12	100	9.24	100	6.51	24
2	10.87	51	11.24	34	7.33	10
3	17.16	13	16.47	5	9.10	100
4	17.72	6	17.03	1	10.79	26
5	18.31	23	18.60	84	11.40	30
6	19.14	48	20.19	6	12.27	19
7	21.88	12	22.63	6	13.06	35
8	22.32	6	22.95	30	15.45	98
9	22.85	11	24.28	7	16.67	9
10	23.27	30	25.54	4	17.12	15
11	23.78	14	26.51	17	17.86	6
12	24.62	21	27.11	20	18.30	13
13	25.26	2	28.06	8	21.44	27
14	26.15	12	29.36	2	22.06	14
15	27.37	10	30.13	2	22.85	86
16	28.56	14	31.08	2	23.97	5
17	28.94	9	31.59	5	24.43	16
18	29.92	7	34.27	2	25.01	15
19	34.97	7	36.76	3	26.76	8
20	35.62	3	37.54	1	27.33	6
21	37.19	2	37.92	2	27.92	18
22	39.74	3	--	--	28.67	5
23	--	--	--	--	29.50	8
24	--	--	--	--	30.97	4
25	--	--	--	--	33.88	10
26	--	--	--	--	39.71	3

【００１１】

混合物からいずれかの形態を区別する特徴のある回折角度２Θは、フォームＩについては１９．１°；フォームＩＩについては１１．２°および１８．６°；そしてフォームＩＩＩについては６．５°、７．３°および１５．５°である。

表１のかかるデータは、０．２mmサンプルウエルを有するガラススライドに試料見本をつめ、銅ターゲットＸ線管およびニッケルフィルターを有するＲｉｇａｋｕ Ｇｅｉｇｅｒｆｌｅｘ粉末回折計を用いて分析することによって得られた。試料を５°～４０°２

Θで走査した。得られた粉末パターンを用いて、観察された各回折線について、ピーク回折角度（２Θ）対ピーク強度比（Ｉ／Ｉ$_0$）のテーブルを作製した。

更に、Ｈａｒｔｅ，Ｗ．Ｅ．等、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ａｎｄ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｍｍ．，１７５巻（１）、２９８－３０４頁（１９９１年）に記載の操作に従って、単一結晶Ｘ線分析により、以下の表２に示すフォームＩ，ＩＩおよびＩＩＩについての次のような結晶学的データを得た。

【００１２】

【表２】

表２

フォーム	a	b	c	α°	β°
1	11.662(1)	5.422(1)	16.233(3)	90	92.64(1)
2	5.493(1)	9.881(1)	10.077(1)	105.04(1)	102.34(1)
3	16.299(2)	23.948(7)	5.582(1)	90	90

フォーム	δ°	スペースグループ (S.G.)	セル容量 (V cell)	分子数 (Z)	計算密度 (D_{calc})
1	90	$P2_1$	1025.4(5)	4	1.452
2	89.61(1)	P1	515.3(2)	2	1.445
3	90	$P2_12_12_1$	2179(1)	8	1.394

【００１３】

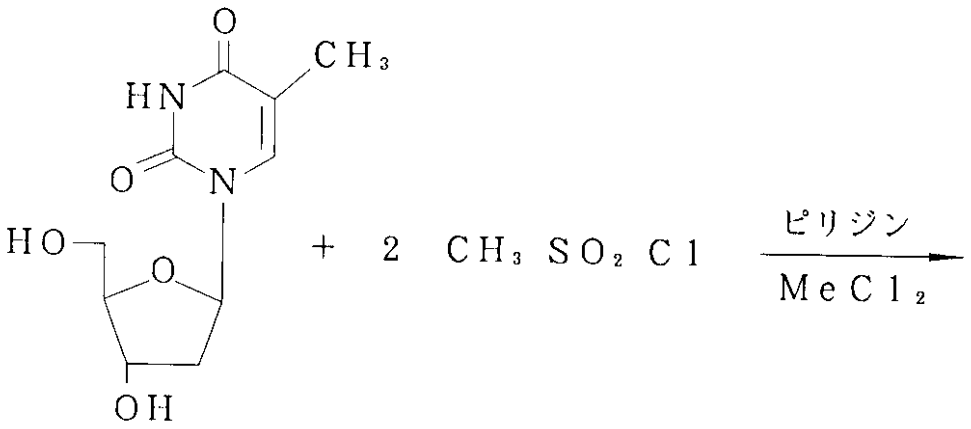
このデータは、フォームＩについての先のＨａｒｔｅの刊行物に提示されたデータ、ならびにフォームＩＩについてＧｕｒｓｋａｙａ，Ｇ．Ｖ．等、Ｍｏｌｅｋｕｌｙａｒｎａｙａ Ｂｉｏｌｏｇｉｙａ，２５巻（２）、４８３－９１頁（１９９１年）（ロシア語）、Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｒｐ．に翻訳、４０１－０８頁に提示されたデータと一致する。

大規模にd_4Ｔを製造するための典型的な反応式を以下の図Ａに示す。

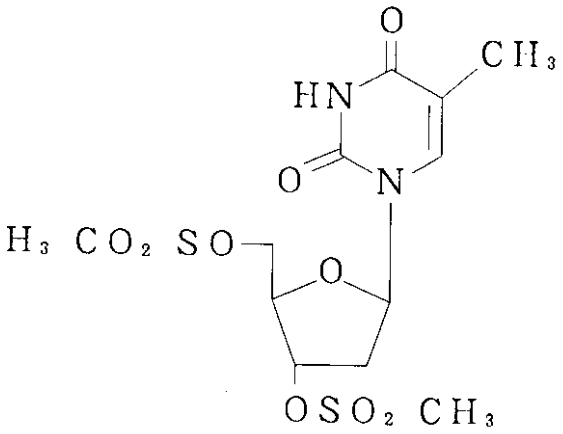
【００１４】
【化２】

図式Ａ

１．チミジンからｄ４ Ｔ－Ｉ



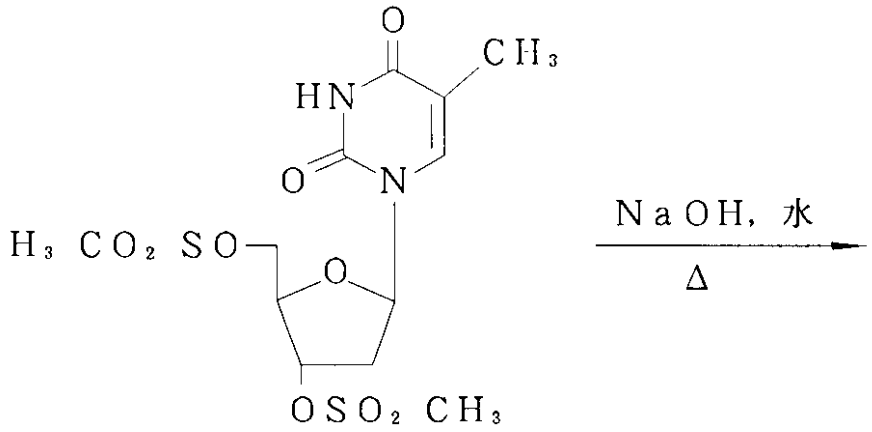
チミジン　　メタンスルホニルクロライド



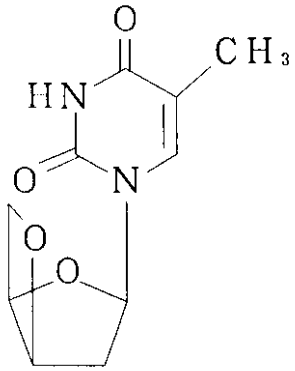
3’，5’－ジ－Ｏ－（メタンスルホニル）チミジン：ｄ４ Ｔ－Ｉ

【００１５】
【化３】

２．ｄ４ Ｔ－Ｉからｄ４ Ｔ－ＩＩ



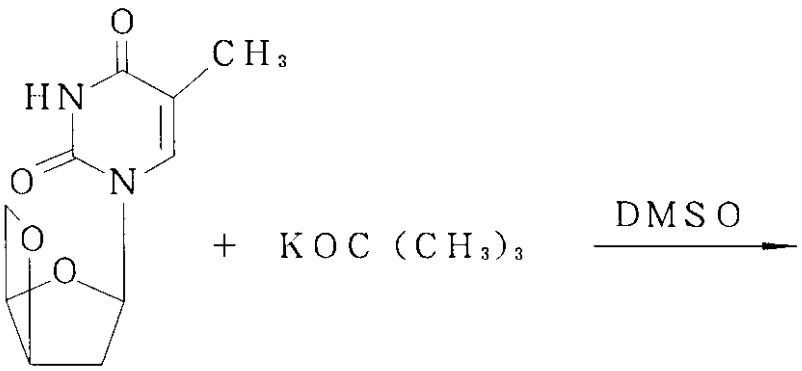
３’，５’－ジ－Ｏ－（メタンスルホニル）チミジン：ｄ４ Ｔ－Ｉ



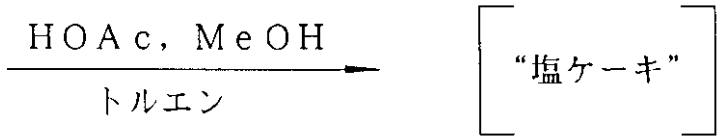
３’，５’－アンヒドロチミジン
ｄ４ Ｔ－ＩＩ

【００１６】
【化４】

3．d_4 T－ＩＩからd_4 T粗パートＩ



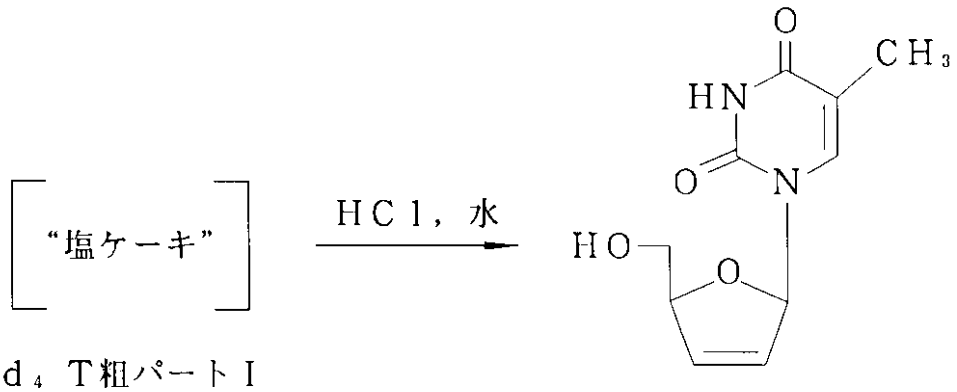
3’，5’－アンヒドロチミジン
d_4 T－ＩＩ



d_4 T粗パートＩ
（モノカリウムd_4 T）

【００１７】
【化５】

4．d_4 T粗パートＩからd_4 T－主要部

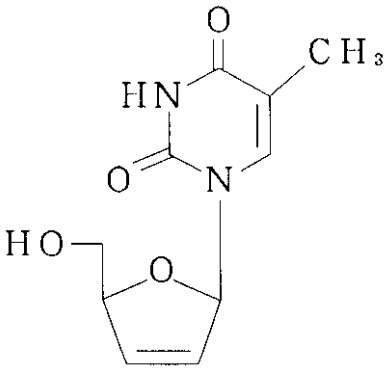


d_4 T粗パートＩ

2’，3’－ジデヒドロ－
3’－デオキシチミジン
d_4 T－主要部

【００１８】
【化６】

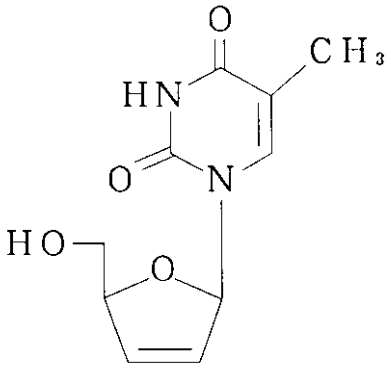
５．ｄ４ Ｔ－主要部からｄ４ Ｔ－ＲＸ（構造変化を生じない）



２’，３’－ジデヒドロ－３’－デオキシチミジン
ｄ４ Ｔ－Ｒｘ

【００１９】
【化７】

６．ｄ４ Ｔ－主要部（および（または）ｄ４ Ｔ－Ｒｘ）から
ｄ４ Ｔ－ＦＰ（構造変化を生じない）



２’，３’－ジデヒドロ－３’－デオキシチミジン
ｄ４ Ｔ－ＦＰ

【００２０】
段階１・・・チミジンからｄ４ Ｔ－Ｉへの変換
チミジン（３５．０ｋｇＷ、１４４．５モル）をメチレンクロライド（１０５Ｌ）にスラリーとする。スラリーにピリジン（４５．９ｋｇＷ、５８０．３モル）を加え、次いでスラリー濃度を２０～３５℃に維持しながらメチレンクロライド（８．８Ｌ）で洗いすすぎする。メタンスルホニルクロライド（４８．３ｋｇＷ、４２１．６モル）をメチレンクロ

ライド（４．６Ｌ）で希釈する。溶液を２０～３０℃でスラリーに加え、次にメチレンクロライド（２２．１Ｌ）で洗いすすぎする。得られた溶液を約１０～２０時間２０～３５℃に保持する。保持期間中に沈殿が形成する。保持期間完了時に、反応混合物に水（４．６Ｌ）を加える。次に、バッチ温度を約３０℃に調節する。別の容器に水（５９５Ｌ）を加え、そして温度を約２５℃に調節する。反応混合物を約１５分間かけて水に加え、次に温度を２３～３５℃に維持しながら水で洗いすすぎする。得られたスラリーをかくはんし、そしてスラリーのｐＨを１２Ｎ塩酸（約３．０Ｌ）を加えて２．５～２．７に調節する。スラリー温度を約２５℃に調節し、そして混合物を約2時間かくはんする。スラリー生成物を濾過し、まず水で、次にメチレンクロライド、最後に水で洗う。フィルターを約4時間温窒素で吹きつけする。湿潤生成物ケーキを空気炉で４５－５０℃でＬＯＤ（すなわち、乾燥損失）＜１％に乾燥する。d_4 Ｔ約５０－５３ｋｇＷ（すなわち、理論収量の８７－９２％）が得られる。

【００２１】

段階ＩＩ・・・d_4 Ｔ－Ｉからd_4 Ｔ－ＩＩへの変換

d_4 Ｔの当初の部分（２７．０ｋｇＷ、６７．８モル）を水（６３Ｌ、約３５℃）および３０％水酸化ナトリウム（２０．７Ｌ）溶液に溶解し、そして３０～３５℃で約１０分間かくはんしながら保持する。次に、１０アリコートのd_4 Ｔ－Ｉ（各６．３ｋｇＷ；６３ｋｇＷ〔１５８．１モル〕合計）および３０％ｗ／ｗ水酸化ナトリウム容器（各４．８Ｌ；４８Ｌ〔４７８．８モル〕合計）を３０～３５℃で反応混合物に加え、アリコートの添加の間約１０分間の保持時間をとる。反応混合物を６８－７２℃に加温し、次に約１時間保持する。ＨＰＬＣ分析により、反応完了をモニターする。反応完了後、バッチを１０～１５℃に冷却する。１２Ｎ塩酸の部分量（各１Ｌ）（合計約９Ｌ）を加えてｐＨ９．６－１０．０とすることにより、結晶化を誘起する。結晶化が始まると、酸添加を中止し、スラリーを約１５分間かくはんする。次に、ｐＨ調整を続けて最終ｐＨ６．０－６．５とする。得られたスラリーを０～５℃に冷却し、この温度範囲内に約2時間保持する。スラリーを濾過し、次に０～５℃水で洗う。湿潤生成物を空気炉で４５～５０℃でＬＯＤ＜０．５％に乾燥する。得られた乾燥生成物収率はd_4 Ｔ－ＩＩ　３６－３８ｋｇＷ（すなわち、理論値の７１－７５％）である。

【００２２】

段階III ・・・d_4 Ｔ－IIからd_4 Ｔ主要部（Ｐｒｉｍａｒｙ）への変換

d_4 Ｔ－II（１５．０ｋｇＷ、６６．９モル）をジメチルスルホキサイド（６０Ｌ）に溶解し、次に約１８℃に冷却する。固体カリウムｔ－ブトキサイドをバッチ温度を１８～３０℃に維持しながら5アリコート（各３ｋｇＷ；１５ｋｇＷ〔１３３．８モル〕合計）で溶液に加える。各アリコートの添加についで、短い保持期間がある。総添加時間は約９０分である。氷酢酸（１．９２Ｌ、３３．５モル）をバッチに少量ずつ温度を２５℃と３５℃との間に維持して１－２時間かけて加える。得られた薄いスラリーをメタノール（３．０Ｌ）添加により再溶解する。再び氷酢酸（１．９２Ｌ、３３．５モル）をバッチに少量ずつ１～２時間かけて温度を２５～３５℃に維持しながら加える。帯電防止性添加剤５ｐｐｍと組み合わせたトルエン（６１３．５ｋｇＷ）を用意し、別個の容器で２０～２５℃に調節する。あるいはまた、帯電防止性添加剤を含有するトルエンの市販溶液を用いることもできる。（帯電防止性添加剤は安全のためにのみ使用されている。）反応混合物を、最大限の攪拌をしながら、２０～２５℃で約１５分かけて帯電防止性添加剤を伴うトルエンに加える。反応器をメタノール／トルエン混合物で洗いすすぎし、次にトルエンで洗いすすぎする。得られたスラリーを3時間２０～２５℃で攪拌し、次にこれを濾過し、そして濾過ケーキをトルエンで洗う。フィルターに約5時間温かい窒素を吹きつける。湿潤生成物ケーキを空気炉で４５～５０℃で乾燥してトルエンを除去する。「塩ケーキ」（ｓａｌｔ　ｃａｋｅ）の約２２－２７ｋｇＷ（すなわち、カリウム－d_4 Ｔ及び無機塩）が得られる。任意に、湿潤ケーキを次の工程に直接使用することができる。「塩ケーキ」（４４．４ｋｇＷ*）を約２５℃で水（４０Ｌ）に溶解し、４５分間攪拌する。６Ｎ塩酸をゆっくりと加えて溶液ｐＨを１０．２～１０．３に低下させる。得られたスラリーを更に同

じ方法でｐＨ６．９～７．１に調整する。スラリーを０～５℃に冷却し、この温度範囲を約３時間保持する。生成物スラリーを濾過し、冷水で洗い、次に冷イソプロパノールで洗う。湿潤生成物ケーキを空気炉で４５－５０℃でＬＯＤが＜１％となるまで乾燥する。乾燥生成物収率はd_4 Ｔ主要部（Ｐｒｉｍａｒｙ）２１－２２．５ｋｇＷであり、理論値の７０－７５％を示す。

* 段階III のこの工程は数回の操業から生成された「塩ケーキ」の合した量を用いて行うこともできる。

【００２３】

段階IV・・・d_4 Ｔ主要部からd_4 Ｔ－ＦＰへの変換

d_4 Ｔ主要部（１０．０ｋｇＷ、４４．６モル）を活性炭（１．０ｋｇＷ）およびケイソウ土（２．０ｋｇＷ）の存在下に還流イソプロパノール（１５０Ｌ）に溶解する。混合物を約２０分間還流下に保持し、次に７５－８０℃に冷却する。カーボンスラリーを炉去し、そして濾過システムを熱イソプロパノールで洗いすすぎする。濾液および洗滌液を常圧濃縮して加えるべき溶液の第二部分の十分な余地を確保する（次の工程での第二部分の製造を参照）。一方、追加のd_4 Ｔ主要部（５．０ｋｇＷ）を活性炭（０．５ｋｇＷ）およびケイソウ土（２．０ｋｇＷ）の存在下に還流イソプロパノール（７５Ｌ）に溶解する。還流後、スラリーを濾過する。濾過システムを熱イソプロパノールで洗いすすぎし、濾液と洗いすすぎ液とを先に用意した濃縮濾液および洗液と合した（上述したところを参照）。濃縮物が合した溶解量の４０～５０％となるまで蒸留を続ける。攪拌した濃縮物を約２時間０～５℃に冷却する。得られたスラリーを約２時間０～５℃に保持し、次にこれを濾過し、そして生成物ケーキを冷イソプロパノールで洗う。ケーキを４５－５０℃でＬＯＤ＜０．５％に真空乾燥し、次に乾燥ケーキを粉砕する。d_4 Ｔ　ＦＰ（仕上り新規医薬物質）の収率は１２．８～１３．５ｋｇＷ（すなわち、理論値の８５～９０％）である。

【００２４】

得られたd_4 Ｔは、高純度のd_4 Ｔを生成する方法の最終工程の如く熱有機溶媒溶液から通常再結晶する。方法開発およびスケールアップの過程において、数種の再結晶方式を検討した。当初、パイロットプラント再結晶方法は１時間にわたる７５－８２℃乃至６５－７５℃の熱イソプロパノール溶液の冷却を包含していた。この操作により、フォームIIあるいはフォームＩおよびIIの混合物が生成したが、これは望ましいものではなかった。

【００２５】

実験室的結晶化実験から、d_4 Ｔのイソプロパノール溶液は、急速に冷却すると、フォームIIまたはフォームＩとIIとの混合物を生成することがわかった。溶解度の検討では、結晶化温度が固体状態形成に限定的であることがわかった。周囲の温度を超えると、イソプロパノールでの溶解度差が増大し、フォームＩは溶解性がより低い。この知見を用いて、意外にも、熱イソプロパノール溶液の徐冷が実験室で再現性をもってフォームＩ（特にフォームＩ種結晶を結晶化開始のために加えたときに）を生成するのに見出された。従って、冷却温度／時間プロフィールを変性させて、その結果、イソプロパノール溶液を３０分～１時間にわたって６５～７５℃に冷却し、次に更に２～３時間にわたって４０～４５℃に冷却し、次に急速に－５℃～５℃に冷却する。変性再結晶プロセスは一致して、フォームIIおよびIII を欠除して、フォームＩの形成を結果として生じる。

更に、限定的ではないが、フォームＩ、IIおよびIII の１種またはそれ以上の混合物を含む熱溶解溶液にフォームＩの種結晶を加えて本文に記載の制御再結晶プロセスによって得られるフォームＩの収率を更に増大させるのが好ましいことが見出された。

【００２６】

冷却工程中での連続攪拌もまた殊に約４０℃を超える温度ではフォームＩ結晶の形成を確実とするのに限定的なものである。攪拌は溶液中での物質の均一な分散を促進し、またフォームIIまたはIII のいずれかの形成を阻止する。

【００２７】

フォームＩ～III の１種またはそれ以上を含むd_4 Ｔ混合物を溶解するのに用いる溶媒は限定的なものである。メタノール、エタノール、ｎ－プロパノールおよびイソプロパノー

ルを包含する低級アルキルアルコールのような有機溶媒およびアセトニトリルおよび酢酸エチルのような他の溶媒を使用することができる。しかし、ｎ－アミルアルコールおよびｎ－ブチルアルコール（約１１８℃のｎ－アミルアルコールと同様な沸点を有する）は本文に記載の方法を用いるフォーム形成の結果を生じない。

【００２８】

フォームＩ、IIおよびIII の１種またはそれ以上のｄ$_4$ Ｔ混合物の溶解が生じて特別な溶媒中のｄ$_4$ Ｔの飽和溶液を形成する温度は少なくとも約６５℃でなければならない。飽和溶液が形成され、少なくとも６５℃である当初温度で制御された冷却により再結晶の操作を開始するのがフォームＩの適切な収率を得るのに限定的である。制御された冷却をこの温度以下例えば６０℃もしくはより低い温度で開始すると、フォームＩおよびフォームII双方の結晶が生じることがある。また、ｄ$_4$ Ｔの溶解度レベルがより低いためにｄ$_4$ Ｔ混合物からフォームＩがより低い収率で採取される。８０℃を超える飽和溶液温度をｄ$_4$ Ｔ混合物を溶解するのに使用し得るが、一般には約７０－７５℃の飽和溶液温度範囲で溶解するのが好ましい。その理由は、上昇した温度ではｄ$_4$ Ｔ分解生成物が生じ始めることがあるからである。場合によっては、飽和溶液温度の実用上の上限が使用される溶媒の沸点によって必要とされることがある（例えば、イソプロパノール沸点８２℃；メチルアルコール沸点６５℃）。

【００２９】

フォームＩ～III の１種またはそれ以上を含有するｄ$_4$ Ｔの溶液の制御された冷却は、フォームＩ結晶性ｄ$_4$ Ｔの適切な収率を得るために、少なくとも６５℃の飽和溶液温度からでなければならない。２０℃／時間を超える再結晶過程での冷却速度ではｄ$_4$ Ｔ多形形態の混合物が生じる。従って、約４０℃までの低い飽和溶液温度からの冷却については特に、冷却速度が２０℃／時間を超えるべきではないことが見出された。更に好ましくは、冷却速度は１５分間で１０℃でなければならず、次いで溶液を約１時間生じた温度に保持し、この操作を約４０℃に繰り返し、そして更に実質的に純粋なｄ$_4$ Ｔ結晶性フォームＩの沈殿が実質的に完了するまで冷却しなければならない。１５分で１０℃の冷却速度では、得られた溶液温度の１時間の保持を伴って、１時間１５分で１０℃の有効冷却速度が結果として得られ、これは２０℃／時間の最大限冷却速度を超えるものではない。

【００３０】

フォームＩ～III の１種またはそれ以上を含む混合物を溶解して飽和溶液を形成させた後、前述の如く約４０℃の温度となるまで溶液の冷却を制御することが限定的である。また、約４０～４５℃の温度以下では、冷却速度を制御することができず、当初の飽和溶液温度と約４０℃との間の冷却よりも更に急速に事実上達成することができる。このような約４０℃以下の冷却は、溶液からの結晶性ｄ$_4$ Ｔフォームの完全な採取を確実にするために、－５～５℃の温度にまで続けることができる。

【００３１】

また、溶解及び冷却／再結晶工程中で、無水条件を維持してフォームIII が最終ｄ$_4$ Ｔ生成物中に含まれないようにすることが限定的である。研究によれば、フォームIIは１００％イソプロパノール中フォームIII の再結晶により得られることがわかった。しかし、溶液中の１％もの低い水分（すなわち、H_2O含量）が最終生成物中にフォームIIおよびIIIの混合物を生成することがある。フォームIIおよびIII とは対照的に、フォームＩの懸濁液は熱力学的に安定であり、検討したいずれの割合の水／イソプロパノール混合物中で別の形態への交換を示さない。

【００３２】

【実施例】

本発明を更に具体的に説明するために以下に実施例を掲げる。これらの実施例は本発明の範囲を限定するものと解すべきではない。

実施例１

ｄ$_4$ Ｔのパイロットプラントロットの純粋なフォームＩへの変換

乾燥粉末ｄ$_4$ Ｔのパイロットプラントロット１－４を前文に記載した反応式Ａの操作に

従って製造した。

２０ｃｃバイアルに入れたイソプロパノール３ｍｌに溶解したｄ$_4$Ｔ　３００ｍｇを含むロット１（すなわち、ロット１（ａ）－（ｄ））からの代表的な試料を、ｄ$_4$Ｔ物質を７０℃で（恒温水浴で維持した）若干の目に見える未溶固体が存在するまでイソプロパノールに加えることにより調製した次に、得られた懸濁液をＳ＆Ｓ分析用濾紙（＃６０４）を通して熱時濾過した。次に、濾液に純粋なｄ$_4$ＴフォームＩの結晶の種を入れた。表３に示す如く、異なった割合で水浴に浸漬した各バイアルについて冷却を行いながら、各バイアル中の溶液を磁気攪拌棒で攪拌するか、または攪拌しないままで放置した。懸濁液が３０℃の温度に達するまで、制御した冷却を行った。次に、固体をＳ＆Ｓ分析用濾紙（＃６０４）を通して濾過し、周囲の温度で一夜風乾した。この操作をロット２（すなわち、ロット２（ａ）－（ｄ））、ロット３（すなわち、ロット３（ａ）－（ｄ））およびロット４からの代表的な試料について繰り返して行った。ロット４については、緩かな制御冷却を使用しなかった。当初のロット１－４試料および再結晶後に得られた最終固形生成物に対して、粉末Ｘ線回折分析法を用いて、表３に示す如く、フォームＩまたはIIの有無を同定した。当初のロット試料において、「微量」は試料中のフォームIIが約５％未満であることを指示している。再結晶後の最終ｄ$_4$Ｔ生成物中で、「未同定」とは再結晶プロセスから生じる若干の未同定不純分（フォームＩ、IIまたはIII ではない）を指示している。

【００３３】

【表３】

表　3

イソプロパノールからの再結晶過程でのd_4 Tの
種々のロットに対する撹拌および冷却速度の効果

ロット #	条　　件	当初のd_4 T 生 成 物	最終d_4 T 生成物
1（a）	w／撹拌； １０℃／３０分	Ⅰ＆Ⅱ（微量）	Ⅰ＆未同定
1（b）	w／撹拌； ５℃／３０分	Ⅰ＆Ⅱ（微量）	Ⅰ
1（c）	w／ｏ　撹拌； ５℃／３０分	Ⅰ＆Ⅱ（微量）	Ⅰ＆Ⅱ
1（d）	w／撹拌；１０℃／ １５分（各１０℃低 下後１時間保持	Ⅰ＆Ⅱ（微量）	Ⅰ
2（a）	w／撹拌； １０℃／３０分	Ⅰ＆Ⅱ（微量）	Ⅰ
2（b）	w／撹拌； ５℃／３０分	Ⅰ＆Ⅱ（微量）	Ⅰ
2（c）	w／ｏ　撹拌； ５℃／３０分	Ⅰ＆Ⅱ（微量）	Ⅰ＆Ⅱ
2（d）	w／撹拌；１０℃／ １５分（各１０℃低 下後、１時間保持）	Ⅰ＆Ⅱ（微量）	Ⅰ
3（a）	w／撹拌； ５℃／３０分	Ⅰ＆Ⅱ	Ⅰ＆未同定
3（b）	w／ｏ　撹拌； ５℃／３０分	Ⅰ＆Ⅱ	Ⅰ，Ⅱ＆ 未同定
3（c）	w／ｏ　撹拌；極め て急速な冷却	Ⅰ＆Ⅱ	Ⅱ＆未同定
3（d）	w／撹拌；１０℃／ １５分（各１０℃低 下後、１時間保持）	Ⅰ＆Ⅱ	Ⅰ
4	w／ｏ　撹拌；極め て急速な冷却	Ⅰ＆Ⅱ（微量）	Ⅰ，Ⅱ＆ 未同定

【００３４】

表３に示した如く、再結晶過程の全てのロットは未撹拌のままであるとＩとIIとの混合物を生じた。しかし、溶液をゆっくりと冷却しながら撹拌すると、純粋なフォームＩを得ることができた。例えば、ロット２（ａ）の溶液を極めて急速に冷却すると、大部分はフォームIIが得られた。しかし、ロット２（ａ）の溶液を１０℃／３０分の率でゆっくりと冷却すると、純粋なフォームＩが得られる。ロット１（ａ）の溶液を１０℃／３０分の率で冷却すると、Ｘ線パターンはフォームＩおよび若干の他の未同定成分の存在を示した。一層遅い速度（５℃／３０分）での冷却または１０℃／１５分での冷却し、各温度低下後１

時間該温度を保持すると、それぞれロット１（ｂ）および１（ｄ）について純粋なフォームＩのＸ線パターンが得られた。
方法において、徐冷再結晶工程（ｂ）での種々の有機溶媒の使用による効果を実施例２で具体的に説明する。

【００３５】

実施例２

ｄ$_4$Ｔ多形フォームＩおよびIIを含む混合物５００ｍｇを、７０－７５℃の恒温水浴中に保持した２０ｃｃ丸底フラスコ中の以下に記載の各有機溶媒５ｍｌに、フラスコ中に若干の目に見える未溶解固体が存在するまで加えた。熱懸濁液をＳ＆Ｓ分析用濾紙を通して濾過した。濾液に純粋なフォームＩの結晶の種をつけた。各フラスコを１０℃／１５分の速度で冷却し、各冷却後１時間該温度に保持した。各フラスコ中の溶液を冷却しながら磁気攪拌棒で攪拌した。懸濁液が周囲の温度に達するまで各フラスコ中の溶液を攪拌し続けた。得られた沈殿をＳ＆Ｓ分析用濾紙を通して濾過し、そして一夜風乾した。試料をＸ線粉末回折による分析に付した。

【００３６】

次の結果が得られた：

溶　媒	単離された多形フォーム（Ｘ線粉末回折分析により測定）
エタノール	フォームＩ
アセトニトリル	フォームＩ
酢酸エチル	フォームＩ
ｎ－アミルアルコール	フォームII

フロントページの続き

(72)発明者 ジョセフ バラード ボガーダス
アメリカ合衆国ニューヨーク州 １３１０４ マンリウス ペンストック ウェイ ８２３９
(72)発明者 ピーター マイケル ガロファロ
アメリカ合衆国ニューヨーク州 １３２０７ シラキュース ウエレスレイ ロード １１３
(72)発明者 テモシー リチャード マール
アメリカ合衆国ニューヨーク州 １３０５２ デルイター アールディ＃１ ボックス ３０３
(72)発明者 ロバート ケビン ペローン
アメリカ合衆国ニューヨーク州 １３０９０ リバプール トムウッド ドライブ ７３５３
(72)発明者 ミューレイ アーサー カプラン
アメリカ合衆国ニューヨーク州 １３２０６ シラキュース グレンコーブ ロード １０２６

審査官 長部 喜幸

(56)参考文献 特開平０７－１９６６８２（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－２０６８５６（ＪＰ，Ａ）
特開昭５９－１６７５３６（ＪＰ，Ａ）
William E. HARTE, Biochemical and Biophysical Research Communications, １９９１年, Vol.175, No.1, Pages 298-304

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07D 405/04
A61K 31/505
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)