

(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 7 月 24 日(24.07.2014)



(10) 国際公開番号

WO 2014/112529 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 233/90 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/050590
- (22) 国際出願日: 2014 年 1 月 15 日(15.01.2014)
- (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 2013-004994 2013 年 1 月 15 日(15.01.2013) JP
- (71) 出願人: 富士フイルム株式会社(FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布 2 丁目 2 6 番 3 0 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 田中 智之(TANAKA Tomoyuki); 〒9308508 富山県富山市下奥井二丁目 4 番 1 号 富山化学工業株式会社内 Toyama (JP). 古関 優(KOSEKI Yu); 〒9308508 富山県富山市下奥井二丁目 4 番 1 号 富山化学工業株式会社内 Toyama (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス(SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目 8 番 7 号 京橋日殖ビル 8 階 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: 5-HYDROXY-1H-IMIDAZOLE-4-CARBOXAMIDE SULFATE

(54) 発明の名称: 5-ヒドロキシー 1H-イミダゾール 4-カルボキサミドの硫酸塩

(57) Abstract: 5-Hydroxy-1H-imidazole-4-carboxamide sulfate has such characteristic properties that the compound does not undergo blue discoloration and has high purity, low hygroscopicity and excellent storage stability, and is therefore useful as an active ingredient for a medicine.

(57) 要約: 5-ヒドロキシー 1H-イミダゾール 4-カルボキサミドの硫酸塩は、青色の着色が抑制され、純度が高く、吸湿性が低く、保存安定性に優れる、という特徴を有し、医薬の原薬として有用である。



WO 2014/112529 A1

明 細 書

発明の名称：

5－ヒドロキシ－1 H－イミダゾール－4－カルボキサミドの硫酸塩

技術分野

[0001] 本発明は、5－ヒドロキシ－1 H－イミダゾール－4－カルボキサミドの硫酸塩に関する。

背景技術

[0002] 5－ヒドロキシ－1 H－イミダゾール－4－カルボキサミド（以下、「化合物 A」ともいう）は、制癌剤として有用な化合物である（特許文献 1）。安定な化合物 A を提供することを目的に、化合物 A を有機スルホン酸塩にすることが提案されている（特許文献 2）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献 1：特開昭 53－32124 号公報

特許文献 2：国際公開第 2009／035168 号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 化合物 A は酸化され易く、容易に青色に着色するなど、保存安定性が十分とはいえない。一方、医薬の原体は、高純度であること及び品質を保持しながら室温又はそれ以上の温度で安定であること、吸湿性が低いことなどが極めて重要である。

本発明は、青色の着色が抑制され、純度が高く、吸湿性が低く、保存安定性に優れる化合物 A の塩を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0005] このような状況下、本発明者らは鋭意研究を行った結果、化合物 A の硫酸塩は、青色の着色が抑制され、純度が高く、吸湿性が低く、保存安定性に優

れることを見出し、これらに基づき本発明を完成させた。前記課題を解決するための具体的手段は、以下の通りである。

[0006] [1] 化合物Aの硫酸塩。

[0007] [2] 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 5.0 、 20.3 及び 29.6° の回折角度に回折ピークを有する化合物Aの硫酸塩の結晶。

粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 5.0 、 10.1 、 13.6 、 14.3 、 14.7 、 20.3 及び 29.6° の回折角度に回折ピークを有する化合物Aの硫酸塩の結晶。

[3] 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 5.0 、 10.1 、 13.6 、 14.3 、 14.7 、 20.3 、 27.4 、 28.0 、 28.8 及び 29.6° の回折角度に回折ピークを有する化合物Aの硫酸塩の結晶（以下、「 β 型結晶」ともいう）。

なお、 β 型結晶は、上述の、 2θ で表される 5.0 、 20.3 及び 29.6° の回折角度の回折ピーク、又は 2θ で表される 5.0 、 10.1 、 13.6 、 14.3 、 14.7 、 20.3 及び 29.6° の回折角度の回折ピークにより、他の結晶形と区別することができる。これらの値はこの結晶性形態における特有な値である。

[0008] [4] 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 5.0 、 20.3 及び 29.6° の回折角度に回折ピークを有する化合物Aの硫酸塩の結晶；粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 5.0 、 10.1 、 13.6 、 14.3 、 14.7 、 20.3 及び 29.6° の回折角度に回折ピークを有する化合物Aの硫酸塩の結晶；又は粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 5.0 、 10.1 、 13.6 、 14.3 、 14.7 、 20.3 、 27.4 、 28.0 、 28.8 及び 29.6° の回折角度に回折ピークを有する化合物Aの硫酸塩の結晶を含有する医薬組成物。

[0009] [5] 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 13.7 、 17.0 、 18.0 及び 20.1° の回折角度に回折ピークを有する化合物Aの硫酸塩の結晶。

粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 10.0 、 13.7 、 14.6 、 17.0 、 18.0 、 20.1 、 24.4 及び 25.2° の回折角度に回折ピークを有する化合物Aの硫酸塩の結晶。

[6] 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 10.0 、 13.7 、 14.6 、 17.0 、 18.0 、 20.1 、 24.4 、 25.2 及び 28.1° の回折角度に回折ピークを有する化合物Aの硫酸塩の結晶（以下、「 α 型結晶」とも言う）。

なお、 α 型結晶は、上述の、 2θ で表される 13.7 、 17.0 、 18.0 及び 20.1° の回折角度の回折ピーク、又は 2θ で表される 10.0 、 13.7 、 14.6 、 17.0 、 18.0 、 20.1 、 24.4 及び 25.2° の回折角度の回折ピークにより、他の結晶形と区別することができる。これらの値はこの結晶性形態における特有な値である。

[0010] [7] 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 13.7 、 17.0 、 18.0 及び 20.1° の回折角度に回折ピークを有する化合物Aの硫酸塩の結晶；粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 10.0 、 13.7 、 14.6 、 17.0 、 18.0 、 20.1 、 24.4 及び 25.2° の回折角度に回折ピークを有する化合物Aの硫酸塩の結晶；又は粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 10.0 、 13.7 、 14.6 、 17.0 、 18.0 、 20.1 、 24.4 、 25.2 及び 28.1° の回折角度に回折ピークを有する化合物Aの硫酸塩の結晶を含有する医薬組成物。

[0011] [8] 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 10.3 、 20.7 、 20.9 及び 31.2° の回折角度に回折ピークを有する化合物Aの硫酸塩の結晶。

[9] 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 10.3 、 20.7 、 20.9 、 28.0 及び 31.2° の回折角度に回折ピークを有する化合物Aの硫酸塩の結晶（以下、「 γ 型結晶」ともいう）。

なお、 γ 型結晶は、上述の、 2θ で表される 10.3 、 20.7 、 20.9 及び 31.2° の回折角度の回折ピークにより、他の結晶形と区別するこ

とができる。これらの値はこの結晶性形態における特有な値である。

[0012] [1 0] 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 10.3 、 20.7 、 20.9 及び 31.2° の回折角度に回折ピークを有する化合物Aの硫酸塩の結晶；又は粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 10.3 、 20.7 、 20.9 、 28.0 及び 31.2° の回折角度に回折ピークを有する化合物Aの硫酸塩の結晶を含有する医薬組成物。

[0013] [1 1] [5] 又は [6] に定義した結晶に硫酸水溶液を加え、 $10^\circ\text{C}\sim 65^\circ\text{C}$ で懸濁攪拌する工程を含み、好ましくは化合物A又はその水和物1モルに対して硫酸を4モル未満用いる、[2] 又は [3] に定義した結晶の、製造方法。

[1 2] 化合物A又はその水和物を、硫酸水溶液に加熱溶解させた後、徐冷して晶析させる工程を含む、[5] 又は [6] に定義した結晶の、製造方法。

[1 3] [5] 又は [6] に定義した結晶に硫酸水溶液を加え、 $10^\circ\text{C}\sim 65^\circ\text{C}$ で懸濁攪拌する工程を含み、好ましくは化合物A又はその水和物1モルに対して硫酸を4モル以上用いる、[8] 又は [9] に定義した結晶の、製造方法。

発明の効果

[0014] 本発明によれば、青色の着色が抑制され、純度が高く及び／又は吸湿性が低いという優れた性質を有し、保存安定性が高い化合物Aの硫酸塩を提供することができる。

さらに、本発明によれば、青色の着色が抑制され、純度が高く及び／又は吸湿性が低いという優れた性質を有し、保存安定性が高い化合物Aの硫酸塩の結晶を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1] β 型結晶の赤外吸収スペクトル（ATR法）の一例を示す図である。

[図2] β 型結晶の粉末X線回折パターンの一例を示す図である。

[図3] α 型結晶の赤外吸収スペクトル（ATR法）の一例を示す図である。

[図4] α 型結晶の粉末X線回折パターンの一例を示す図である。

[図5] γ 型結晶の赤外吸収スペクトル（ATR法）の一例を示す図である。

[図6] γ 型結晶の粉末X線回折パターンの一例を示す図である。

[図7] 比較例1で得られた化合物Aの結晶の粉末X線回折パターンの一例を示す図である。

[図8] 60℃、相対湿度75%の条件で2週間保存した後の化合物Aの硫酸塩の α 型結晶の状態を示す写真である。

[図9] 60℃、相対湿度75%の条件で2週間保存した後の化合物Aの硫酸塩の β 型結晶の状態を示す写真である。

[図10] 60℃、相対湿度75%の条件で2週間保存した後の化合物Aの結晶の状態を示す写真である。

発明を実施するための形態

[0016] 本発明について以下に詳述する。本発明において「～」を用いて示された数値範囲は、「～」の前後に記載される数値をそれぞれ最小値及び最大値として含む範囲を示す。さらに本発明において組成物中の各成分の量は、組成物中に各成分に該当する物質が複数存在する場合、特に断らない限り、組成物中に存在する当該複数の物質の合計量を意味する。

本発明の塩には、無水物や水和物が含まれる。

本発明の結晶には、無水物を含む結晶や水和物を含む結晶及び付着水が付いた結晶が含まれる。

本発明の結晶の粉末X線回折パターンにおいて、ピークを有する回折角度について「 2θ で表される X° の回折角度」というときは、特に断らない限り、「 2θ で表される $((X-0.2) \sim (X+0.2))^\circ$ の回折角度」を意味する。

[0017] 本発明の塩及びその結晶は、(1) 青色の着色が抑制され、(2) 純度が高く、(3) 吸湿性が低く、(4) 保存安定性に優れるという特徴のいずれか（好ましくはすべて）を有し、医薬の原薬として有用である。

[0018] < α 型結晶の製造方法>

α 型結晶は、化合物A又はその水和物を、硫酸水溶液に加熱溶解させた後、徐冷して晶析することによって製造することができる。ここで化合物A又はその水和物は、例えば、特開昭58-24569号公報に記載されている方法又は後述の製造例1に記載の方法により製造することができる。

[0019] 硫酸水溶液に含まれる硫酸の量は、化合物A又はその水和物1モルに対して、0.5～1.4モルとすることができ、1.0～1.2モルが好ましい。

[0020] 化合物A又はその水和物を溶解する硫酸水溶液の使用量は特に限定されない。例えば、化合物A又はその水和物に対して20倍量(v/w)～100倍量(v/w)が好ましく、40倍量(v/w)～60倍量(v/w)がより好ましい。

[0021] 硫酸水溶液に化合物A又はその水和物を加熱溶解する温度は特に限定されない。例えば、40℃～60℃とすることができ、50℃～60℃が好ましく、50℃～55℃がより好ましい。

[0022] 晶析温度は特に限定されない。例えば、0℃～40℃とすることができ、0℃～20℃が好ましく、0℃～10℃がより好ましい。

[0023] 晶析に要する時間は特に限定されない。例えば、0.5時間～24時間が好ましく、0.5時間～6時間がより好ましい。

[0024] < β 型結晶の製造方法>

β 型結晶は、例えば、 α 型結晶に硫酸水溶液を加え、10℃～65℃で懸濁撹拌することによって製造することができる。また、晶析させることにより、結晶の収率を向上させることができる。

[0025] 硫酸水溶液に含まれる硫酸の量は α 型結晶中の化合物A1モルに対して、2～3モルとすることが好ましい。

[0026] 硫酸水溶液の使用量は特に限定されない。例えば、 α 型結晶に対して1倍量(v/w)～50倍量(v/w)が好ましく、5倍量(v/w)～20倍量(v/w)がより好ましい。

[0027] 懸濁撹拌する時間は特に限定されない。例えば、0.5時間～5時間が好

ましく、2時間～5時間がより好ましい。

[0028] 晶析に要する時間は特に限定されない。例えば、12時間～24時間が好ましい。

[0029] < γ 型結晶の製造方法>

γ 型結晶は、例えば、 α 型結晶に硫酸水溶液を加え、10℃～65℃で懸濁攪拌することによって製造することができる。また、晶析させることにより、結晶の収率を向上させることができる。

[0030] 硫酸水溶液に含まれる硫酸の量は α 型結晶中の化合物A 1モルに対して、4～10モルとすることが好ましい。

[0031] 硫酸水溶液の使用量は特に限定されない。例えば、 α 型結晶に対して5倍量(v/w)～20倍量(v/w)が好ましく、10倍量(v/w)～15倍量(v/w)がより好ましい。

[0032] 懸濁攪拌する時間は特に限定されない。例えば、0.5時間～5時間が好ましく、2時間～5時間がより好ましい。

[0033] 晶析に要する時間は特に限定されない。例えば、12時間～24時間が好ましい。

[0034] α 型結晶の製造時には、種晶を用いることが好ましい。これにより結晶形をより均一に制御することができる。

なお、種晶は先に製造した際に得られたものを用いてもよく、晶析した結晶の一部を予め濾取して種晶としてもよい。

[0035] 晶析又は懸濁攪拌によって生成した α 、 β 又は γ 型結晶を濾取する温度は特に限定されないが、0～25℃であることが好ましい。

また、晶析又は懸濁攪拌の操作は空気中あるいは不活性ガス雰囲気下で行うことができるが、不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。不活性ガス雰囲気としては、アルゴン雰囲気、窒素雰囲気等を挙げることができる。

[0036] <医薬組成物>

本発明の医薬組成物は、 α 、 β 及び γ 型結晶から選ばれる一つ以上の結晶を含む。本発明の医薬組成物は、 α 、 β 及び/又は γ 型結晶を含むことで保

存安定性に優れる。

[0037] α 、 β 及び γ 又は γ 型結晶を医薬組成物として用いる場合、通常、製剤化に使用される賦形剤、担体及び希釈剤等の製剤補助剤を適宜混合してもよい。これらは、常法に従って、錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、粉体制剤、坐剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、貼付剤、軟膏剤又は注射剤等の形態で、経口又は非経口で投与することができる。また、投与方法、投与量及び投与回数は、患者の年齢、体重及び症状に応じて適宜選択することができる。通常、成人に対しては、経口又は非経口（例えば、注射、点滴及び直腸部位への投与等）投与により、1日、0.01 mg/kg ~ 2000 mg/kg を1回から数回に分割して投与すればよい。

[0038] 以下、本発明を製造例、実施例および製剤例により具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。特に断らない限り、%は質量%である。

下記において使用される略語の意味は以下の通りである。

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

[0039] 粉末X線回折はUltima IV（株式会社リガク）を用い、以下の条件で測定した。

（測定条件）

対陰極：Cu

管電圧：40 kV

管電流：40 mA

走査軸：2 θ

[0040] 赤外吸収スペクトルは、日本薬局方、一般試験法、赤外吸収スペクトル全反射測定法（ATR法）に従い、Spectrum One（PerkinElmer）を用いて測定した。

[0041] 水分は、カールフィッシャー水分計にて測定した。

[0042] 純度は、HPLC面積%である。なおHPLCの測定は、Promine

n c e（島津製作所）を用い、以下の条件で行った。

（測定条件）

測定波長：210 nm

カラム：Hydrosphere C18、内径6.0×長さ250 mm、粒子径5 μ m

カラム温度：40℃

流量：0.8 mL／分

移動相A液：水950 mL及び0.4 mol／Lリン酸トリエチルアミン緩衝液（pH3）50 mL

移動相B液：水50 mL、アセトニトリル900 mL及び0.4 mol／Lリン酸トリエチルアミン緩衝液（pH3）50 mL

移動相は移動相A液と移動相B液の混合物を以下の線勾配で用いた。

[0043] [表1]

時間(分)	移動相A液体積比率(%)	移動相B液体積比率(%)
0	98	2
10	98	2
20	90	10
30	90	10
45	0	100
55	0	100

[0044]（製造例1）

（1）窒素雰囲気下、2-プロパノール600 mLに2-アミノマロンアミド（立山化成）30 gおよびシュウ酸115 mgを加え、82℃に加熱した後、オルトギ酸トリエチル（日宝化学、純度：99.5%）106 mLを10分かけて滴下した。次いで、反応混合物を84℃で7時間30分間攪拌した。57℃まで冷却後、反応混合物に水30 mLおよび濃塩酸24 mLを順次添加した。反応混合物を5℃まで冷却し、結晶を濾取し、アセトン120 mLで洗浄し、淡黄色結晶の5-ヒドロキシ-1 H-イミダゾール-4-カルボキサミド塩酸塩二水和物49 gを得た。

（2）窒素雰囲気下、0.45 mol／L塩酸240 mLに5-ヒドロキシ

－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド塩酸塩二水和物 20.0 g を加え、50℃に加熱して溶解させた。この溶液にギ酸ナトリウム 14.3 g の水 40 mL 溶液を 33 分かけて滴下した。反応混合物を 5℃まで冷却し、結晶を濾取し、アセトン 20 mL および水 40 mL の混合液で洗浄し、次いでアセトン 60 mL で洗浄し、淡黄色結晶として 5－ヒドロキシー－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド 3/4 水和物 12.8 g を得た。

[0045] (実施例 1)

5－ヒドロキシー－１Ｈ－イミダゾール－４－カルボキサミド 3/4 水和物 1.5 g に水 30 mL 及び濃硫酸 625 μ L を加え、50～55℃に加熱した後、水 45 mL を追加して溶解させ、同温度で 30 分間攪拌した。反応液を室温まで徐冷し、結晶の析出を確認した後、氷冷し、結晶を濾取した。水で洗浄し、風乾することにより、 α 型結晶 1.8 g を得た。

α 型結晶は、粉末 X 線回折パターンにおいて、 2θ で表される 10.0、13.7、14.6、17.0、18.0、20.1、24.4、25.2 及び 28.1° の回折角度に特徴的なピークを示した。

また α 型結晶は、赤外吸収スペクトルにおいて 1563 cm^{-1} 、1504 cm^{-1} 、1456 cm^{-1} 、1390 cm^{-1} 、1050 cm^{-1} 、863 cm^{-1} に特徴的なピークを示した。

α 型結晶の赤外吸収スペクトル (ATR 法) を図 3 に、粉末 X 線の回折パターンを図 4 及び表 2 に示す。

α 型結晶の水分は 9.1% であった。

[0046] [表 2]

$2\theta(^{\circ})$	d 値($\text{\AA}$)	相対強度(%)
10.0	8.8	9
13.7	6.5	17
14.6	6.1	13
17.0	5.2	11
18.0	4.9	19
20.1	4.4	24
24.4	3.6	13
25.2	3.5	14
28.1	3.2	100

[0047] (実施例2)

実施例1に記載の方法に従い製造した α 型結晶4.0gに1mol/L硫酸水溶液40mLを加え、窒素雰囲気下、室温で2時間45分間攪拌した。反応混合物に1mol/L硫酸水溶液20mLを加えて、一晩放置した後、更に1時間30分間攪拌し、結晶を濾取した。1mol/L硫酸水溶液とアセトンで洗浄し、風乾することにより、 β 型結晶3.7gを得た。

β 型結晶は、粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される5.0、10.1、13.6、14.3、14.7、20.3、27.4、28.0、28.8及び29.6°の回折角度に特徴的なピークを示した。

また β 型結晶は、赤外吸収スペクトルにおいて1560 cm^{-1} 、1508 cm^{-1} 、1459 cm^{-1} 、1059 cm^{-1} に特徴的なピークを示した。

β 型結晶の赤外吸収スペクトル(ATR法)を図1に、粉末X線回折のパターンを図2及び表3に示す。

β 型結晶の水分は8.1%であった。

[0048] [表3]

$2\theta(^{\circ})$	d値($\text{\AA}$)	相対強度(%)
5.0	17.6	3
10.1	8.7	27
13.6	6.5	27
14.3	6.2	16
14.7	6.0	13
20.3	4.4	32
27.4	3.3	55
28.0	3.2	39
28.8	3.1	100
29.6	3.0	21

[0049] (実施例3)

実施例1に記載の方法に従い製造した α 型結晶0.5gに2mol/L硫酸水溶液5mLを加え、室温で3時間20分間攪拌した後、さらに濃硫酸1mLを加え、4時間40分間攪拌した。一晩放置後、結晶を濾取した。アセトンで洗浄し、風乾することにより、 γ 型結晶0.5gを得た。

γ 型結晶は、粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される10.3、20.7、20.9、28.0及び31.2°の回折角度に特徴的なピーク

を示した。

また γ 型結晶は、赤外吸収スペクトルにおいて 1560 cm^{-1} 、 1503 cm^{-1} 、 1459 cm^{-1} 、 1304 cm^{-1} 、 1061 cm^{-1} 、 892 cm^{-1} に特徴的なピークを示した。

γ 型結晶の赤外吸収スペクトル（ATR法）を図5に、粉末X線の回折パターンを図6及び表4に示す。

γ 型結晶の水分は4.1%であった。

[0050] [表4]

$2\theta(^{\circ})$	d値(Å)	相対強度(%)
10.3	8.5	19
20.7	4.3	19
20.9	4.2	12
28.0	3.2	100
31.2	2.9	11

[0051] (比較例1)

国際公開第2009/035168号パンフレットの実施例6に記載の方法に準じて、5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドを淡黄色粉末として得た。

高速液体クロマトグラフィーによって分析した結果、得られた5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドは、約0.15%の安息香酸を含有していた。

粉末X線回折のパターンを図7及び表5に示す。

[0052] [表5]

$2\theta(^{\circ})$	d値(Å)	相対強度(%)
9.5	9.3	33
10.8	8.2	100
19.1	4.7	60
21.4	4.1	20
27.2	3.3	43
28.4	3.1	30
28.8	3.1	32

[0053] (比較例2)

国際公開第2009/035168号パンフレットの実施例3の記載の方法を参考にして、5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミ

ドのメタンスルホン酸塩を以下のように製造した。

5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド3/4水和物 1.4 g に水 30 mL 及びメタンスルホン酸 1.0 g を加え、50℃で加熱溶解した後、同温度で30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、トルエンを加え、減圧しながら共沸によって水を留去し、析出した固体を濾取した。酢酸エチルで洗浄し、風乾することにより、5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドのメタンスルホン酸塩 1.7 g を得た。

5-ヒドロキシー-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドのメタンスルホン酸塩の水分は7.8%であった。

[0054] (試験例1) 60℃、相対湿度75%条件下での保存安定性試験(1)

試験物質として、実施例1、2及び比較例1で得られた結晶を選択した。

試験物質約0.3 g をそれぞれガラス瓶に入れ、60℃、相対湿度75%の条件で2週間保存した。

試験終了後の実施例1の結晶の状態を図8、実施例2の結晶の状態を図9に示す。また、試験終了後の比較例1の結晶の状態を図10に示す。

[0055] 実施例1及び2で得られた結晶は、比較例1で得られた結晶と比較して、明らかに着色の度合いが小さく、保存安定性に優れていた。

[0056] (試験例2) 60℃、相対湿度75%条件下での保存安定性試験(2)

試験物質として、実施例1で得られた結晶を選択した。

試験物質約0.3 g をガラス瓶に入れ、60℃、相対湿度75%の条件で2週間保存した。試験終了後にHPLCにより純度を測定した。その結果、試験物質の純度は、99.97%であった。

[0057] 実施例1で得られた結晶は、2週間の保存後も純度が高く、保存安定性に優れていた。

また、実施例2で得られた結晶も、試験例2と同様にして評価した結果、2週間の保存後も純度が高く、保存安定性に優れていた。

[0058] (試験例3) 60℃、相対湿度75%条件下での保存安定性試験(3)

試験物質として、実施例2及び比較例2で得られた結晶を選択した。

試験物質約 0.3 g をそれぞれガラス瓶に入れ、60℃、相対湿度 75% の条件で 2 週間保存し、質量を測定した。下式に従って試験物質の質量変化率を測定した。

$$\text{質量変化率 (\%)} = \{ (A_1 - A_0) / A_0 \} \times 100$$

A_0 : 試験前の試験物質の質量 (g)

A_1 : 試験後の試験物質の質量 (g)

また、試験物質の外観色の変化を目視で評価した。

結果を表 6 に示す。

[0059] [表6]

	質量変化率(%)	外観色の変化
実施例2	-0.1	なし(白色)
比較例2	+16.2	あり(淡黄色から黄色に変化)

[0060] 実施例 2 で得られた結晶は、比較例 2 で得られた結晶と比較して吸湿性が低く、外観色の変化がなかった。

さらに、これらの結晶を 25℃、相対湿度 97% の条件で 2 週間保存した場合、実施例 2 で得られた結晶は、外観に変化がなく安定であったが、比較例 2 で得られた結晶は、潮解して、不安定であった。

[0061] (製剤例 1)

本発明の塩及びその結晶を含有する医薬組成物は、例えば、以下のような処方によって製造することができる。

錠剤

(1) 実施例 2 で得られた結晶	221.3 mg
(2) 乳糖水和物	13.9 mg
(3) カルメロースカルシウム	22.4 mg
(4) ヒドロキシプロピルセルロース	8.4 mg
(5) 軽質無水ケイ酸	8.4 mg
(6) ステアリン酸マグネシウム	5.6 mg
一錠	280 mg

(1)、(2) 及び (3) を混合し、この混合末に (4) を噴射して造粒し

た後、（５）及び（６）を添加し、混合して、打錠する。

産業上の利用可能性

[0062] 本発明の塩及びその結晶は、（１）青色の着色が抑制され、（２）純度が高く、（３）吸湿性が低く、（４）保存安定性に優れる、という特徴を有し、医薬の原薬として有用である。

請求の範囲

- [請求項1] 5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの硫酸塩。
- [請求項2] 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 5.0 、 20.3 及び 29.6° の回折角度に回折ピークを有する5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの硫酸塩の結晶。
- [請求項3] 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 5.0 、 10.1 、 13.6 、 14.3 、 14.7 、 20.3 、 27.4 、 28.0 、 28.8 及び 29.6° の回折角度に回折ピークを有する5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの硫酸塩の結晶。
- [請求項4] 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 5.0 、 20.3 及び 29.6° の回折角度に回折ピークを有する5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの硫酸塩の結晶；又は
粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 5.0 、 10.1 、 13.6 、 14.3 、 14.7 、 20.3 、 27.4 、 28.0 、 28.8 及び 29.6° の回折角度に回折ピークを有する5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの硫酸塩の結晶を含有する医薬組成物。
- [請求項5] 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 13.7 、 17.0 、 18.0 及び 20.1° の回折角度に回折ピークを有する5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの硫酸塩の結晶。
- [請求項6] 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 10.0 、 13.7 、 14.6 、 17.0 、 18.0 、 20.1 、 24.4 、 25.2 及び 28.1° の回折角度に回折ピークを有する5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの硫酸塩の結晶。
- [請求項7] 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 13.7 、 17.0 、 18.0 及び 20.1° の回折角度に回折ピークを有する5-ヒ

ドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの硫酸塩の結晶
；又は

粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 10.0 、 13.7 、 14.6 、 17.0 、 18.0 、 20.1 、 24.4 、 25.2 及び 28.1° の回折角度に回折ピークを有する5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの硫酸塩の結晶
を含有する医薬組成物。

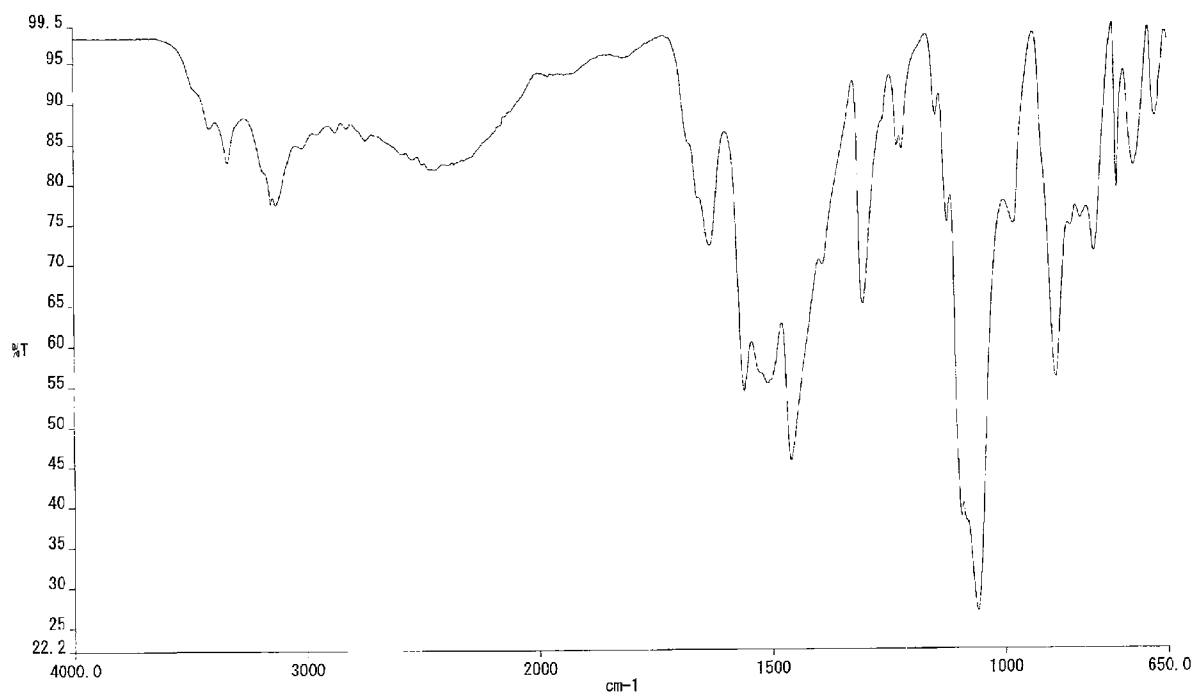
[請求項8] 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 10.3 、 20.7 、 20.9 及び 31.2° の回折角度に回折ピークを有する5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの硫酸塩の結晶
。

[請求項9] 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 10.3 、 20.7 、 20.9 、 28.0 及び 31.2° の回折角度に回折ピークを有する5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの硫酸塩の結晶。

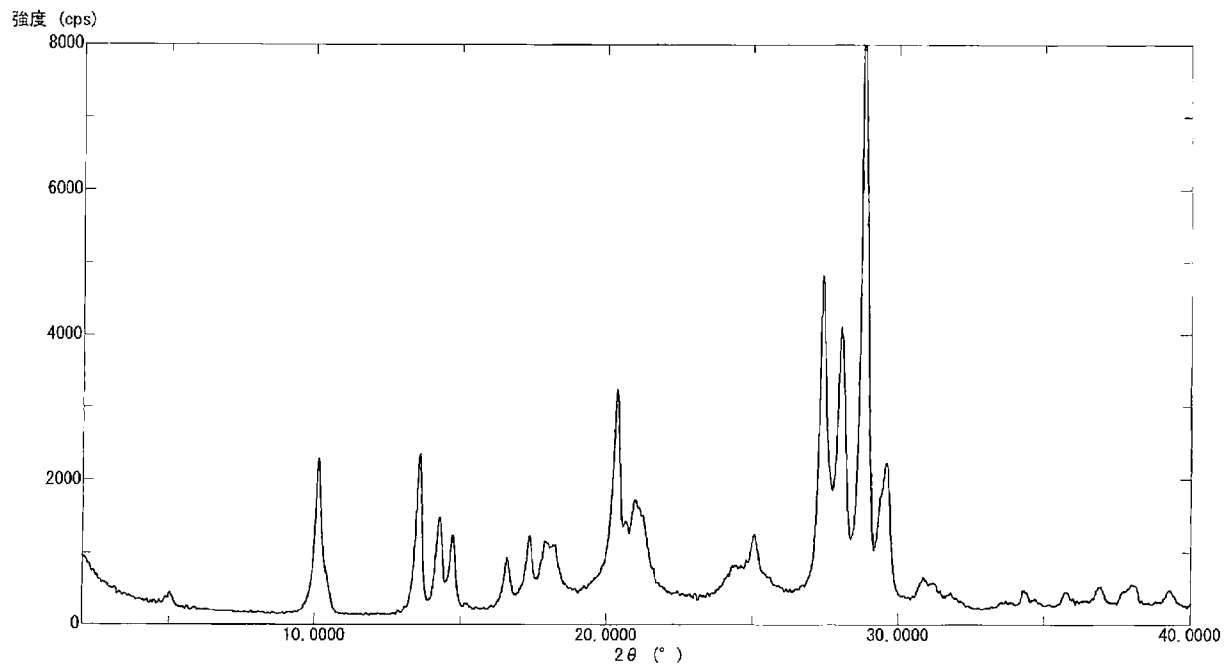
[請求項10] 粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 10.3 、 20.7 、 20.9 及び 31.2° の回折角度に回折ピークを有する5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの硫酸塩の結晶
；又は

粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 10.3 、 20.7 、 20.9 、 28.0 及び 31.2° の回折角度に回折ピークを有する5-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの硫酸塩の結晶
を含有する医薬組成物。

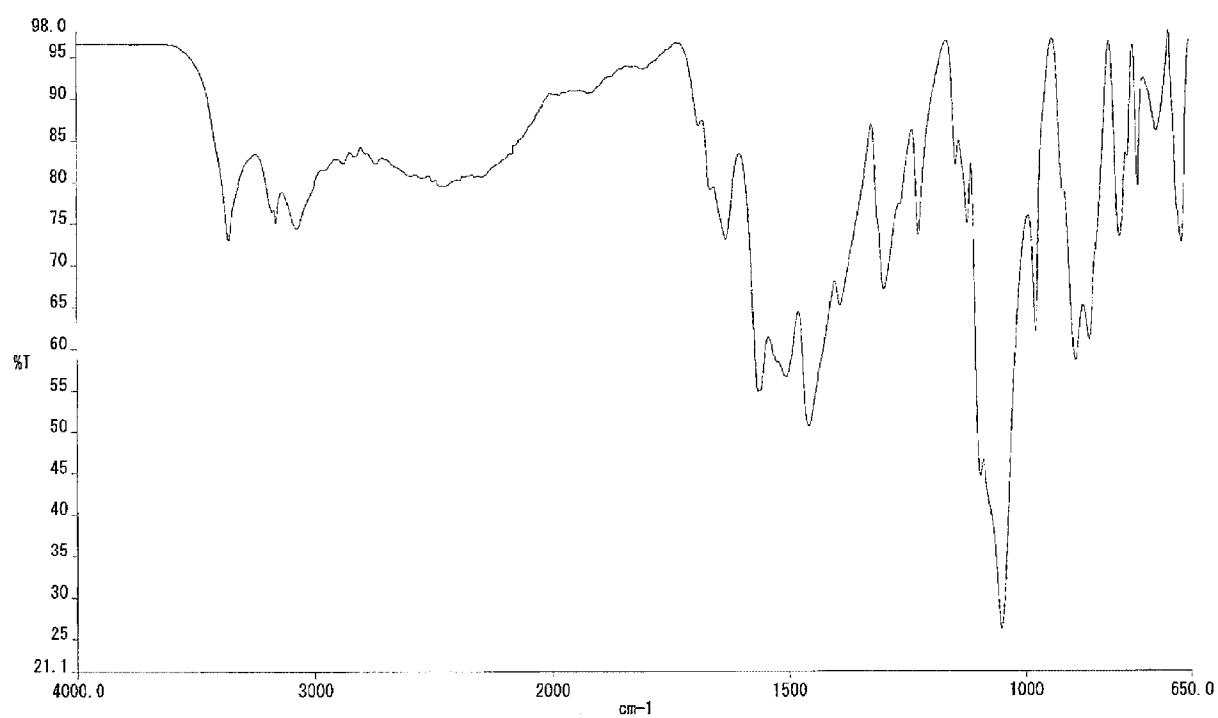
[図1]



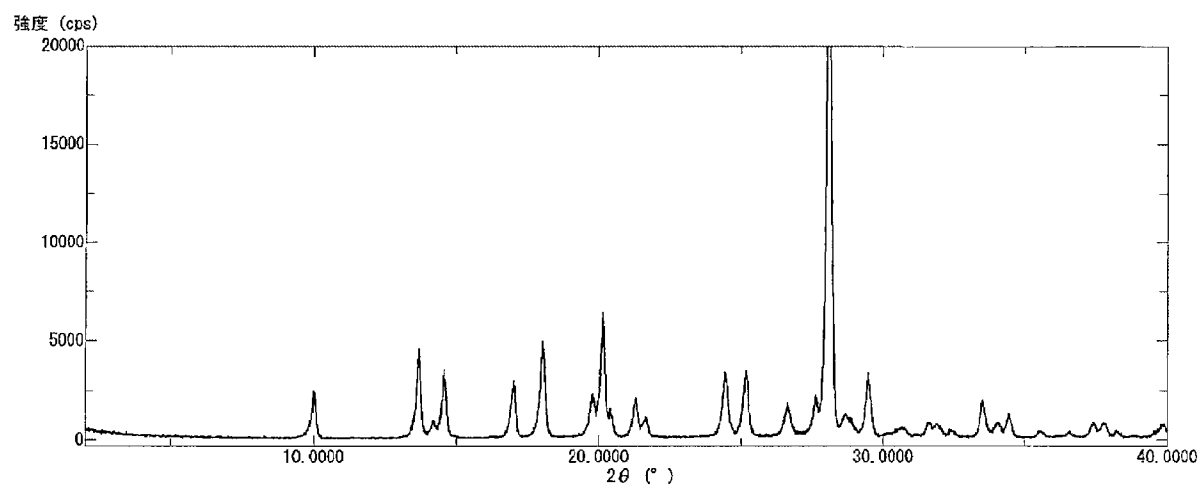
[図2]



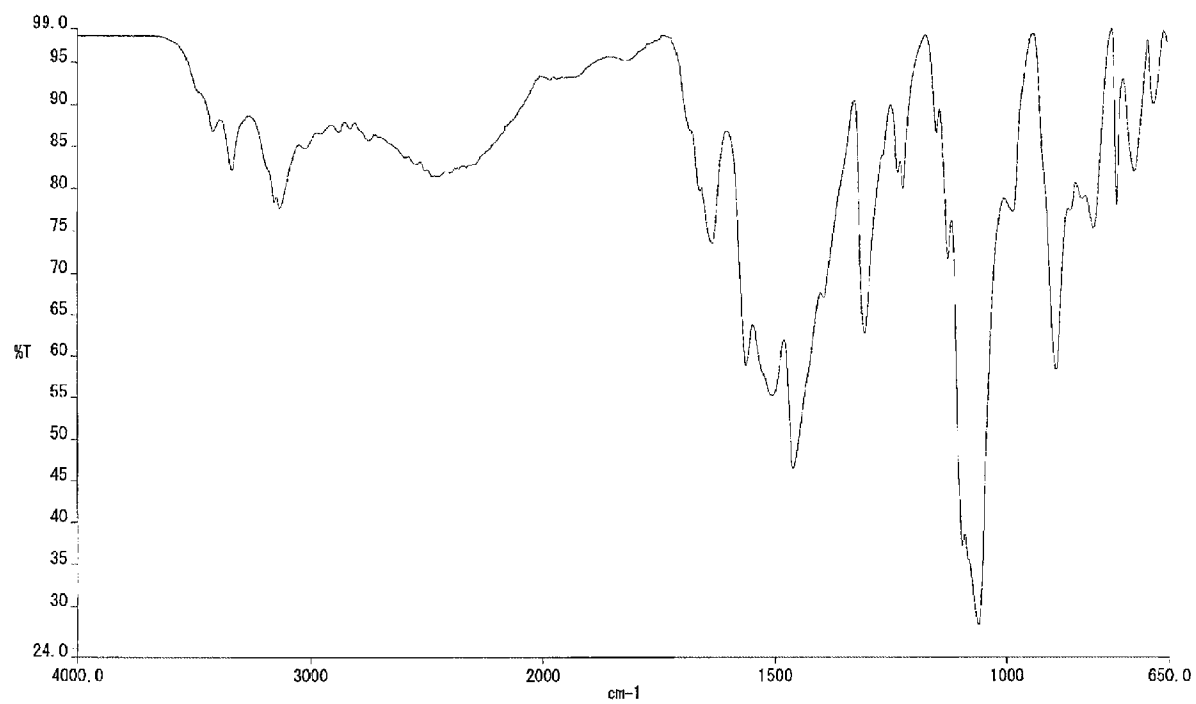
[図3]



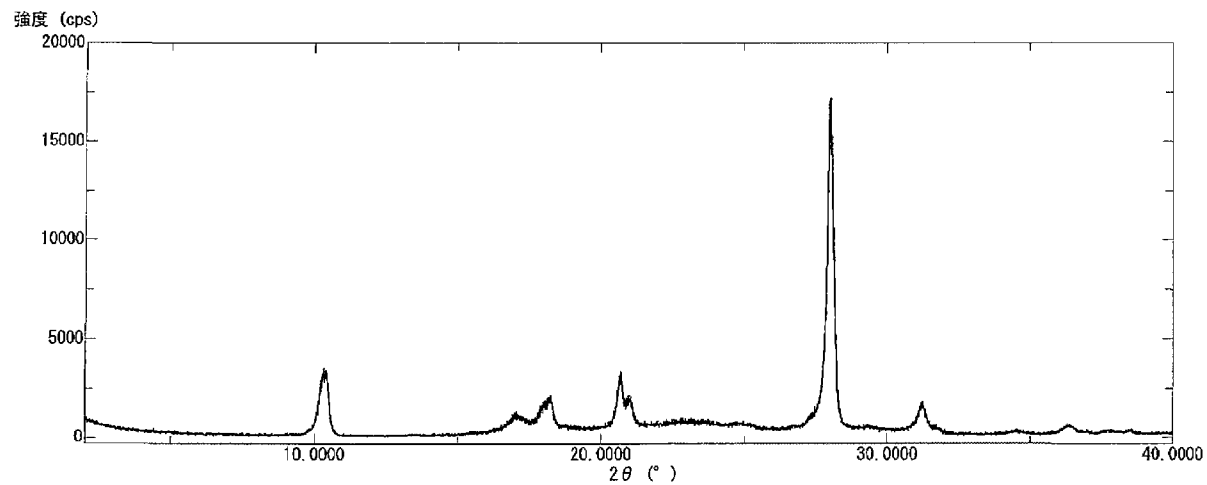
[図4]



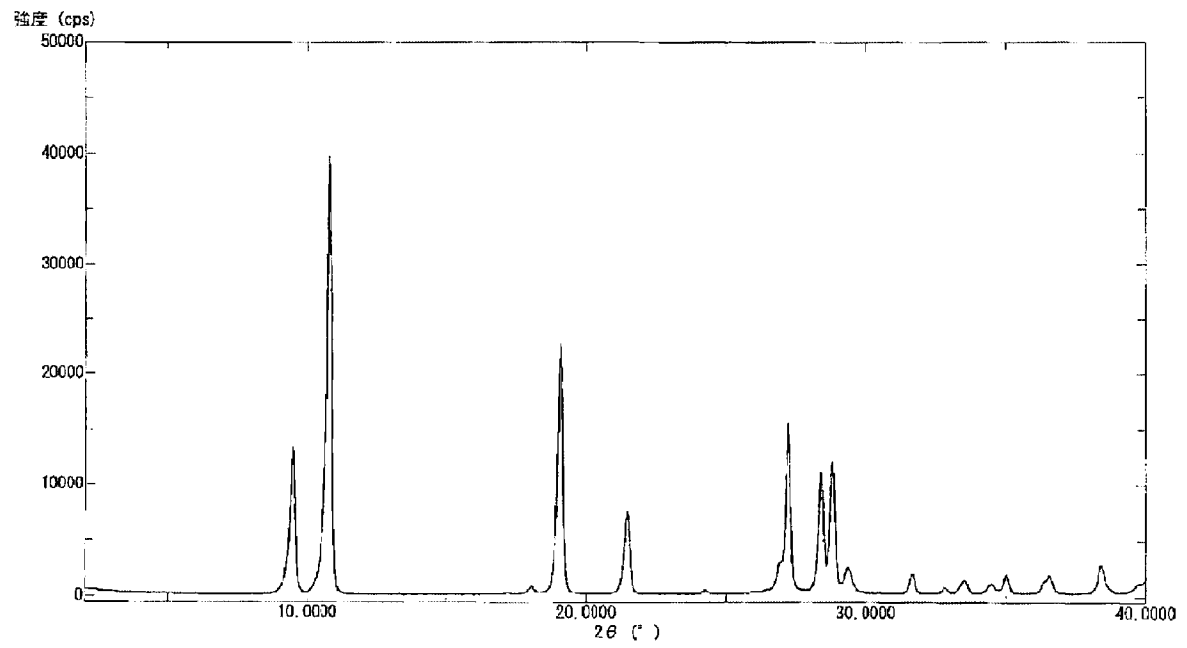
[図5]



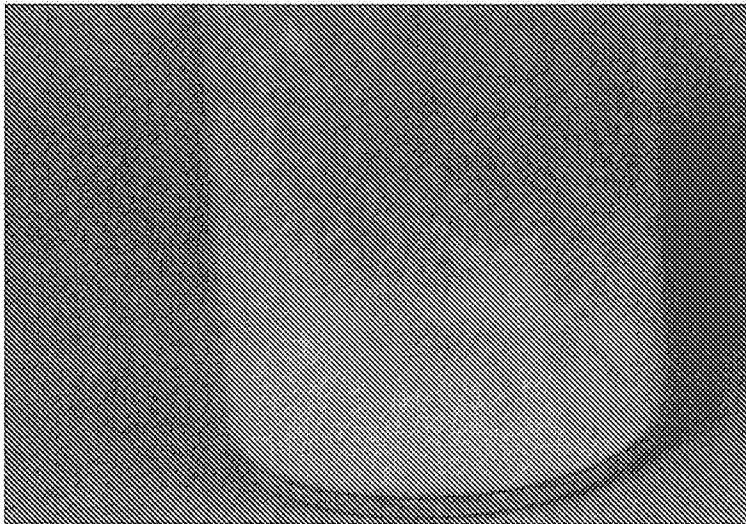
[図6]



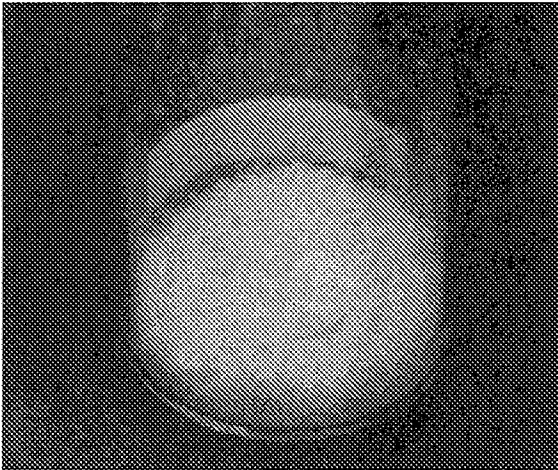
[図7]



[図8]



[図9]



[図10]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/050590

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D233/90(2006.01)i, A61K31/4164(2006.01)i, A61P35/00(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)

C07D233/90, A61K31/4164, A61P35/00

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 (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/083186 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 30 September 2004 (30.09.2004), entire text; particularly, claims; pages 10 to 11 (Family: none)	1-10
Y	WO 2009/035168 A1 (MBR Co., Ltd.), 19 March 2009 (19.03.2009), entire text; particularly, claims & JP 2009-209129 A & US 2010/0210855 A1 & EP 2196460 A1	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"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
28 March, 2014 (28.03.14)

Date of mailing of the international search report
08 April, 2014 (08.04.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/050590

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 57-80328 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 19 May 1982 (19.05.1982), entire text; particularly, claims & US 4582845 A & EP 51962 A2 & AU 7693881 A & CA 1186999 A & CA 1186227 A	1-10
Y	JP 60-185727 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 21 September 1985 (21.09.1985), entire text; particularly, claims & EP 159777 A1 & ES 540907 A & CA 1235065 A	1-10
Y	Kazuhide ASHIZAWA, "Iyakuhin Kessho no Bunshi Jotai ni Kansuru Bussei Hyoka (12) Shio Kesshokei no Saitekika to Kesshoka Gijutsu", PHARM TECH JAPAN, 2002, vol.18, no.10, pages 81 to 96	1-10
A	JP 53-32124 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 27 March 1978 (27.03.1978), entire text & US 4181731 A & DE 2740281 A & DE 2740281 A1 & FR 2363329 A & NL 7709853 A & AU 2861977 A & CA 1078736 A	1-10
A	JP 58-24569 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 14 February 1983 (14.02.1983), entire text; particularly, example 1 (Family: none)	1-10
P,A	WO 2013/047758 A1 (Fujifilm Corp.), 04 April 2013 (04.04.2013), entire text & JP 2013-82708 A & JP 2013-82706 A & TW 201319047 A	1-10

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D233/90(2006.01)i, A61K31/4164(2006.01)i, A61P35/00(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（I P C））

Int.Cl. C07D233/90, A61K31/4164, A61P35/00

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2004/083186 A1（住友製薬株式会社）2004.09.30, 全文、特に特許請求の範囲、第10～11頁 （ファミリーなし）	1 - 1 0
Y	WO 2009/035168 A1（株式会社MBR）2009.03.19, 全文、特に、特許請求の範囲 & JP 2009-209129 A & US 2010/0210855 A1 & EP 2196460 A1	1 - 1 0

☒ 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

2 8 . 0 3 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

0 8 . 0 4 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

新留 素子

4 P

2 9 3 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

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
Y	JP 57-80328 A (住友化学工業株式会社) 1982. 05. 19, 全文、特に、特許請求の範囲 & US 4582845 A & EP 51962 A2 & AU 7693881 A & CA 1186999 A & CA 1186227 A	1 — 1 0
Y	JP 60-185727 A (住友化学工業株式会社) 1985. 09. 21, 全文、特に、特許請求の範囲 & EP 159777 A1 & ES 540907 A & CA 1235065 A	1 — 1 0
Y	芦澤一英, 医薬品結晶の分子状態に関する物性評価 (12) 塩・ 結晶形の最適化と結晶化技術, PHARM TECH JAPAN, 2002, Vol. 18, No. 10, pp. 81-96	1 — 1 0
A	JP 53-32124 A (住友化学工業株式会社) 1978. 03. 27, 全文 & US 4181731 A & DE 2740281 A & DE 2740281 A1 & FR 2363329 A & NL 7709853 A & AU 2861977 A & CA 1078736 A	1 — 1 0
A	JP 58-24569 A (住友化学工業株式会社) 1983. 02. 14, 全文、特に、実施例 1 (ファミリーなし)	1 — 1 0
P, A	WO 2013/047758 A1 (富士フイルム株式会社) 2013. 04. 04, 全文 & JP 2013-82708 A & JP 2013-82706 A & TW 201319047 A	1 — 1 0