

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 2 月 6 日 (06.02.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/010152 A1

(51) 国際特許分類: C07D 239/52,
A61K 31/505, A61P 9/00, 9/12, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/07551

(22) 国際出願日: 2002 年 7 月 25 日 (25.07.2002)

(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2001-227253 2001 年 7 月 27 日 (27.07.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 加藤 義則 (KATO, Yoshinori) [JP/JP]; 〒318-0001 茨城県高萩市 赤浜字松久保 1 6 0-2 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 原田 博規 (HARADA, Hironori) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 黒谷 正博 (KUROTANI, Masahiro) [JP/JP]; 〒318-0001 茨城県高萩市 赤浜字松久保 1 6 0-2 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 戸田 治彦 (TODA, Haruhiko) [JP/JP]; 〒318-0001 茨城県高萩市 赤浜字松久保 1 6 0-2

山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 坂元 健一郎 (SAKAMOTO, Kenichirou) [JP/JP]; 〒318-0001 茨城県高萩市 赤浜字松久保 1 6 0-2 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長井 省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目 1 7 番 1 号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

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

(54) Title: NOVEL CRYSTAL OF ARYLETHENESULFONAMIDE DERIVATIVE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: アリールエテンスルホンアミド誘導体の新規結晶及びその製造法

(57) Abstract: Novel crystals of (E)-N-[6-methoxy-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)pyrimidin-4-yl]-2-phenylethene-sulfonamide potassium salt; and a novel solvate of (E)-N-[6-methoxy-5-(2-methoxyphenoxy)-2-(pyrimidin-2-yl)pyrimidin-4-yl]-2-phenylethene-sulfonamide.

(57) 要約:

(E)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミドカリウム塩の新規な結晶、及びその製造法、並びに(E)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミドの新規な溶媒和物。

明 細 書

アリールエテンスルホンアミド誘導体の新規結晶及びその製造法

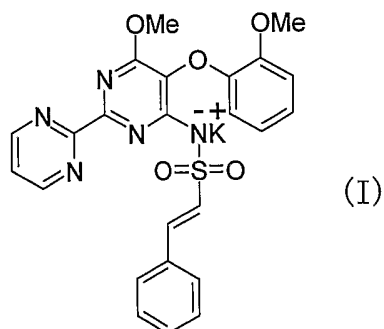
技術分野

本発明は、(E)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミド（以下「化合物 A」という。）カリウム塩の新規結晶、化合物 A の新規溶媒和物である化合物 A 酢酸エチル和物、及び化合物 A エタノール和物、並びに化合物 A カリウム塩 α 型結晶の製造法に関するものである。

背景技術

エンドセリン（以下、「ET」という。）はアミノ酸 21 個よりなる内因性の生理活性ペプチドであり、アミノ酸配列がわずかに異なる、ET-1、ET-2 及び ET-3 の 3 種のイソペプチドの存在が知られている。ET は、標的細胞膜上の ET 受容体と結合することによりその生理活性を発現し、ET 受容体としては、いままでに少なくとも ET_A 及び ET_B 受容体の 2 種のサブタイプが存在することが知られている。ET_A 受容体は ET-3 よりも ET-1 及び ET-2 に対して高い親和性を示し、ET_B 受容体は、ET-1、ET-2 及び ET-3 に対して同等の親和性を示す。

化合物 A カリウム塩は、下記の式 (I) の化学構造を有し、ET 受容体、特に ET_A 受容体に高い親和性を有し、ET 受容体への結合を競合的に阻害する作用を有し、心血管系疾患を初めとする ET が関与する種々の疾患、例えば本態性高血圧などの疾患の治療剤として有用であることが報告されている（国際公開パンフレット WO97/22595 号参照）。



該文献の実施例 15(a)には、実験室レベルの少量の化合物 A カリウム塩の製造法が開示されており、320 mg の化合物 A カリウム塩がエタノール-水混合溶媒から再結晶を施すことにより得られ、その結晶は 201-203 °C の融点を示すことが記載されている。

また、該文献の実施例 2 には、化合物 A 及びその製造例として、実験室レベルの少量の化合物 A の製造法が開示されており、273 mg の化合物 A がカラム精製の後、エーテルを溶媒として結晶化を施すことにより得られることが記載されている。

しかしながら、該文献には、化合物 A カリウム塩が結晶多形を示すこと、及び化合物 A 酢酸エチル和物及び化合物 A エタノール和物が安定に存在することについては、開示も示唆もない。

また、本発明者等は、化合物 A カリウム塩の大量生産化を目的とし、同一品質の化合物 A カリウム塩の工業的生産化研究を行ったが、前記文献に開示されている、201-203 °C の融点を示す化合物 A カリウム塩を得ることはできなかった。

従って、一定の作用効果が期待でき、医薬品原薬としてふさわしい同一品質の化合物 A カリウム塩の結晶を、再現性よく高収率で得ることのできる製造法の確立が望まれていた。

また、前記文献には、化合物 A カリウム塩の製造中間体となる化合物 A 及びその製造法が記載されているものの、カラムでの精製を必要としているため、工業製造上望ましくなかった。そのため、工業製造上操作を煩雑にするカラムによる精製を必要としない化合物 A、その塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物を高純度で

得られる製造法の確立が望まれていた。

発明の開示

このような技術水準下、本発明者等は、化合物 A カリウム塩の結晶の提供に関し鋭意研究した結果、意外にもその詳細な製造条件の違いにより生成する結晶が変動すること、即ち、化合物 A カリウム塩に結晶多形が存在することを見出した。

通常、結晶多形が存在する化合物は、結晶形によって種々の性質が相違するため、たとえ同一化合物であっても全く異なる作用効果を示すことがある。特に医薬品においては、作用効果の異なる化合物を同一効力と予想し使用した場合、予測と異なる作用効果を生じ、不測の事態を招くことが考えられるため、常に一定の作用効果が期待できる同一品質の化合物を提供することが要請されている。従って、結晶多形が存在する化合物を医薬品として使用する場合、医薬品として要求される均一な品質及び一定の作用効果を確保するためには、その化合物のある単一の結晶を常に一定して提供することが必要である。

さらに、化合物 A の結晶多形について検討した結果、前記文献で開示される化合物 A カリウム塩の結晶とは異なる融点を有する新規な 3 種の結晶を見出した。これらの結晶について、結晶学的データ及び物理化学的性質の解析を行った結果、いずれの新規な結晶も、医薬品原薬として優れた性質、例えば、熱安定性、水系溶媒への溶解度、生物学的利用能又は低い静電性を有することを見出した。即ち、化合物 A カリウム塩 α 型結晶は、他の 2 種の結晶と比較して高い水溶解性を示すため、製剤化の観点からも有利であり、経口剤としての吸収性の向上等の作用効果をも期待できること；化合物 A カリウム塩 β 型結晶は、高い融点を有し、熱安定性に優れること；化合物 A カリウム塩 γ 型結晶は、より高い融点を有し、吸湿性も低く安定性に優れる上、低い静電性と高い流動性のため、工業的生産、特に濾過性能に優れること；を見出した。

また、一般的に化合物の製造に当たっては、その製造中間体の精製度が高い方が、純度の高い目的化合物を得ることができるため製造上有利であるが、カラムを用いた精製は工業製造上操作が煩雑になるため望ましくない。

ここで、化合物 A カリウム塩の製造中間体である化合物 A に関し、その精製に際して先行技術文献に記載されている化合物 A の製造方法で必要であったカラムによる精製が不要である、新規な 2 種の溶媒和物、即ち化合物 A 0.4 酢酸エチル和物及び化合物 A 1.0 エタノール和物を見出した。これらの溶媒和物の純度測定の結果、化合物 A 0.4 酢酸エチル和物が化合物 A 1.0 エタノール和物に比べてより精製効果が高いことを見出した。従って、化合物 A 0.4 酢酸エチル和物は、化合物 A、その塩、その溶媒和物及びその塩の溶媒和物の中で、化合物 A カリウム塩の工業的製造の製造中間体として最も適しており、化合物 A カリウム塩の製造に当たり、化合物 A 0.4 酢酸エチル和物を經由した製造法を採用することが最も工業上有利であることを見出した。

一方、化合物 A 0.4 酢酸エチルを製造中間体として化合物 A カリウム塩を製造する際の、化合物 A、その塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物を製造中間体として化合物 A カリウム塩を製造するに際し用いられる水酸化カリウムの酢酸エチルによる過剰消費、及び最終原体である化合物 A カリウム塩への酢酸エチル混入が、化合物 A 1.0 エタノール和物を製造中間体として化合物 A カリウム塩を製造することにより防止できる。

従って、本発明はこれらの知見に基づいて完成されたものであり、本発明によれば、化合物 A カリウム塩の α 型結晶；Cu-K α 線を使用して得られる粉末 X 線回折スペクトルにおいて格子間隔 12.00、9.52、4.77、4.23 及び 4.08 Å 付近に主ピークを有することを特徴とする、化合物 A カリウム塩の α 型結晶；好ましくは、Cu-K α 線を使用して得られる粉末 X 線回折スペクトルにおいて格子間隔及び相対強度が表 1 で示されることを特徴とする化合物 A カリウム塩の α 型結晶；及び、

196-198 °Cの融点を有する化合物 A カリウム塩の α 型結晶が提供される。

(表 1)

格子間隔 (Å)	相対強度	格子間隔 (Å)	相対強度
13.42	やや強い	4.23	強い
12.00	強い	4.08	強い
9.52	強い	3.87	やや強い
7.46	中程度	3.65	やや強い
6.72	中程度	3.46	やや強い
5.43	中程度	3.31	中程度
4.77	強い	3.03	中程度

また、本発明によれば、化合物 A カリウム塩の β 型結晶 ; Cu-K α 線を使用して得られる粉末 X 線回折スペクトルにおいて格子間隔 11.65 及び 4.66 Å 付近に主ピークを有することを特徴とする、化合物 A カリウム塩の β 型結晶 ; 好ましくは、Cu-K α 線を使用して得られる粉末 X 線回折スペクトルにおいて格子間隔及び相対強度が表 2 で示されることを特徴とする化合物 A カリウム塩の β 型結晶 ; 及び、231-233 °Cの融点を有する化合物 A カリウム塩の β 型結晶が提供される。

(表 2)

格子間隔 (Å)	相対強度	格子間隔 (Å)	相対強度
11.65	強い	4.09	中程度
9.65	中程度	3.99	やや強い
8.60	中程度	3.88	やや強い
5.13	やや強い	3.69	やや強い
4.79	中程度	3.41	中程度
4.66	強い	3.17	中程度
4.36	中程度	3.08	中程度
4.22	やや強い		

また、本発明によれば、化合物 A カリウム塩の γ 型結晶 ; Cu-K α 線を使用して得られる粉末 X 線回折スペクトルにおいて格子間隔 11.10、4.92、4.67、4.23、4.18、4.10、3.47 及び 3.44 Å 付近に主ピークを有することを特徴とする、化合物 A カリウム塩の γ 型結晶 ; 好ましくは、Cu-K α 線を使用して得られる粉末 X 線回折スペクトルにおいて格子間隔及び相対強度が表 3 で示されることを特徴とする化合物 A カリウム塩の γ 型結晶 ; 及び、251-254 °Cの融点を有する化合物 A カリウム塩の γ

型結晶が提供される。

(表 3)

格子間隔 (Å)	相対強度	格子間隔 (Å)	相対強度
11.10	強い	4.51	やや強い
9.24	中程度	4.23	強い
8.65	やや強い	4.18	強い
4.92	強い	4.10	強い
4.87	やや強い	3.47	強い
4.78	やや強い	3.44	強い
4.67	強い		

なお、粉末 X 線回折スペクトルはデータの性質上、結晶の同一性認定においては、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、相対強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変動しうるものであるから、厳密に解されるべきではない。また、本発明は純粋な化合物 A カリウム塩 α 型結晶；化合物 A カリウム塩 β 型結晶；化合物 A カリウム塩 γ 型結晶に関するものであるが、これらの純粋な α 型、 β 型あるいは γ 型結晶と本質的に同一視できる混合物もまた本発明に包含される。

さらに、本発明によれば、化合物 A カリウム塩の α 型結晶の製造中間体として有用な化合物 A 酢酸エチル和物、及び化合物 A エタノール和物、好ましくは、化合物 A 0.4 酢酸エチル和物、及び化合物 A 1.0 エタノール和物が提供される。

また、本発明によれば、化合物 A、その塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物、好ましくは、化合物 A 0.4 酢酸エチル和物又は化合物 A 1.0 エタノール和物に、エタノール-水の混合溶媒中にて水酸化カリウム若しくは炭酸カリウム、好ましくは水酸化カリウムを作用させて溶解させた後、水-エタノールの比率が水 1 に対してエタノール 12.5 以上の混合溶媒中で晶析させることを特徴とする化合物 A カリウム塩の α 型結晶の製造方法が提供される。

製造法

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の化合物 A カリウム塩の α 型結晶は、化合物 A、その塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物を、反応対応量あるいは過剰量の水酸化カリウム若しくは炭酸カリウムのエタノール／水系の混合溶媒の溶液に加えて溶解させ（この際、必要であれば加熱攪拌してもよい）、不溶物の濾過後、室温放冷により晶析させることで製造することができる。

このとき、化合物 A カリウム塩はエタノールに溶解しにくい性質を有しているため、化合物 A カリウム塩をエタノール／水系の混合溶媒に溶解させるに当たり、体積比で水 1 に対してエタノール 10 程度の混合溶媒に溶解させることが好ましい。

また、晶析させる際には、エタノールを加えて体積比で水 1 に対してエタノール 12.5 以上のエタノール含有量の高い混合溶媒とすることにより α 型結晶を得ることができる。この際、水 1 に対してエタノール 10 程度の混合溶媒中で溶解、濾過、晶析を行うと、 β 型結晶、 γ 型結晶が生成することがある。

本発明にかかる化合物 A カリウム塩の 3 種類の新規な結晶の融点及び室温における水への溶解度を、表 4 に示す。

(表 4)

結晶形	融点 (°C)	室温における水への溶解度 (mg / mL)
α 型結晶	196-198	19.3
β 型結晶	231-233	9.0
γ 型結晶	251-254	6.9

この結果、化合物 A カリウム塩の α 型結晶が最も水溶解性に優れること、 β 型結晶及び γ 型結晶の融点が高く、熱安定性に優れることが示された。

また、本発明にかかる化合物 A カリウム塩の 3 種類の新規な結晶の吸湿性を図 10～12 に示す。この結果、化合物 A カリウム塩の γ 型結晶は、湿度の上昇に伴って徐々に吸湿するが、約 1%（水 0.3 mol 相当）までしか吸湿せず、吸湿性に起因する安定性に優れることが示された。一方、化合物 A カリウム塩の α 型結晶

は湿度 65%を越えると急激に吸湿し、約 6% (水 1.8 mol 相当) まで吸湿した。また、化合物 A カリウム塩の β 型結晶は湿度 45%を越えると徐々に吸湿し、約 4% (水 1.2 mol 相当) まで吸湿した。

化合物 A カリウム塩の α 型結晶を上記製造法で製造する際に用いる化合物 A、その塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物としては、既述の通り、カラムによる精製操作が不要である化合物 A 0.4 酢酸エチル和物、又は化合物 A 1.0 エタノール和物を用いることが工業上有利である。

本発明の化合物 A 0.4 酢酸エチル和物は、化合物 A の精製の際、酢酸エチルから再結晶することにより、あるいは酢酸エチル中での加熱懸濁により製造することができる。

また、化合物 A 1.0 エタノール和物は、化合物 A の精製の際、エタノールから再結晶することにより、又は、エタノール中で加熱懸濁することにより、あるいは、化合物 A 0.4 酢酸エチル和物をエタノールから再結晶することにより、又は、エタノール中で加熱懸濁することにより製造することができる。

本発明にかかる化合物 A の 2 種類の新規な溶媒和物の物理化学的性質を、表 5 に示す。

(表 5)

組成	融点 (°C)	結晶化による精製効果	
		純度 (%)	主不純物の含有率 (%)
化合物 A 0.4 酢酸エチル和物	123-125	99.2	0.3
化合物 A 1.0 エタノール和物	99-101	98.7	0.7

表 5 における「主不純物」とは、精製の際に最も多く見られる不純物であり、以下の構造で示される化合物である。

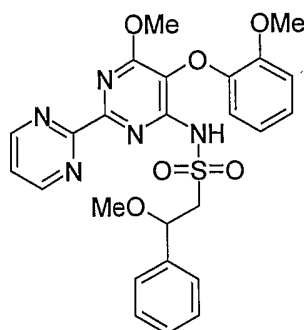


表 5 における「主不純物」

上記に示すように、化合物 A 0.4 酢酸エチル和物及び化合物 A 1.0 エタノール和物は、工業的製造過程において操作を煩雑にするカラムによる精製が不要な点で、化合物 A カリウム塩の製造に当たって有利である。

また、特に医薬の分野においては、安全性が高く、かつ有効な作用効果を奏する医薬を提供するために、その原体の純度をより高く保つことは重要な課題である。

この点において、化合物 A 0.4 酢酸エチル和物は、化合物 A 1.0 エタノール和物と比較して不純物の含有率が低いため、化合物 A カリウム塩を製造する際、化合物 A 0.4 酢酸エチル和物を使用した際には、化合物 A 1.0 エタノール和物を使用した際に比べ、不純物の含有量を 40%程度減少させることができると考えられる。

また、化合物 A、その塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物を製造中間体として化合物 A カリウム塩を製造するに際し用いられる水酸化カリウムの酢酸エチルによる過剰消費を防止し、医薬原体としての最終体である化合物 A カリウム塩への酢酸エチルの混入を防止するため、精製度の高い化合物 A 0.4 酢酸エチル和物を溶媒媒介転位により化合物 A 1.0 エタノール和物とした後、化合物 A カリウム塩の製造に供することもできる。この場合、化合物 A カリウム塩を製造するに際し用いられる水酸化カリウムの過剰消費が防止でき、さらに、最終原体である化合物 A カリウム塩への酢酸エチルの混入を防止することができる。

本発明化合物の原料となる N-[6-クロロ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンスルホンアミドは、前記文献の参考例 1 に記載された方法で製造することができる。

本発明の化合物 A カリウム塩の α 型結晶は、 β 型結晶及び γ 型結晶に比べて水溶性が高いため、経口剤における吸収性の向上等の作用効果が期待できる。また、本発明の化合物 A カリウム塩の β 型結晶は熱安定性に優れており、化合物 A の γ 型結晶は吸湿性が低く安定性に優れ、低い静電性と高い流動性のため、工業的製造における濾過性能に優れている。さらに、上記製造法により化合物 A カリウム塩の α 型結晶、 β 型結晶又は γ 型結晶を単一の結晶形として製造することにより、医薬品として要求される一定の品質を確保することができる。

さらに、本発明の化合物 A カリウム塩の α 型結晶、 β 型結晶及び γ 型結晶は、形態学的に純粋である。また、本発明の化合物 A カリウム塩の α 型結晶は、試薬ビン中における常温、常圧の保存状態において、2 年間の安定性が確認されている。しかも静電気を帯びにくく、なおかつ流動性にも優れているため、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等の固形製剤を調整するに際して作業がしやすいという利点をも有している。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例を挙げて、本発明をより具体的に説明する。

なお、融点測定及び DSC 分析は以下のように行った。

<融点測定>

日本薬局方 (J P) の融点測定法 (昇温速度: $1^{\circ}\text{C}/\text{分}$) に従って各結晶形についての融点測定を行い、その実測値を基に各結晶形の融点を特定した。

<TG-DSC 熱重量分析>

試料及び基準物質 (熱分析用 α -アルミナ: Al_2O_3) の各 5 mg を試料容器に充填した後、一定の加熱速度 ($10^{\circ}\text{C} / \text{分}$) に従って加熱炉部を加熱し、この温度変化の過程で試料と基準物質間に発生する熱量変化 (DSC) を連続的に測定し記録した。なお、データ処理を含む装置の取り扱い、各装置で指示された方法及び手順に従

った（使用機器：TG8110）。

実施例 1

メタノール 100 ml に 8 g の水酸化カリウムを溶解し、室温下撹拌しながら N-[6-クロロ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(2-ピリミジニル)-4-ピリミジニル]-2-フェニルエテンスルホンアミド 10 g を加えた。反応混合物を還流下に 3 時間撹拌した後に溶媒を留去し、加温下に酢酸エチルと塩酸水を加えて有機層を分取し、得られた有機層（酢酸エチル溶液）を室温に放冷し、析出した結晶を濾取して減圧下に乾燥し、9.6 g の化合物 A 0.4 酢酸エチル和物を得た。上述の融点測定法による融点は、123-125 °C であった。

この化合物の元素分析値を表 7 に示す。

（表 7）

化合物 A 0.4 酢酸エチル和物 ($C_{24}H_{21}N_5O_5S \cdot 0.4 C_4H_8O_2$) として					
	C(%)	H(%)	N(%)	O(%)	S(%)
計算値	58.37	4.63	13.30	17.62	6.09
実測値	58.16	4.56	13.12		5.96

実施例 2

メタノール 100 ml に 8 g の水酸化カリウムを溶解し、室温下撹拌しながら N-[6-クロロ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミド 10 g を加えた。反応混合物を還流下に 3 時間撹拌した後に溶媒を留去し、加温下に酢酸エチルと塩酸水を加えて有機層を分取した。得た有機層（酢酸エチル溶液）を濃縮した残渣にエタノールを加えて加熱撹拌後に室温に放冷し、析出した結晶を濾取して減圧下に乾燥し、10.3 g の化合物 A 1.0 エタノール和物を得た。上述の融点測定法による融点は、99-101 °C であった。

この化合物の元素分析値を表 6 に示す。

(表 6)

化合物 A 1.0 エタノール和物 ($C_{24}H_{21}N_5O_5S \cdot 1.0 C_2H_5OH$) として					
	C(%)	H(%)	N(%)	O(%)	S(%)
計算値	58.09	5.06	13.03	17.86	5.96
実測値	57.87	4.91	13.12		6.08

実施例 3

エタノール 100 ml に 10 g の実施例 1 の化合物を加え、還流下に 1 時間攪拌した後、室温に放冷し、析出した結晶を濾取して減圧下に乾燥し、9.6 g の化合物 A 1.0 エタノール和物を得た。

この化合物の元素分析値は、実施例 2 の化合物のものと同様であった。

実施例 4

エタノール 150 ml と水 15 ml に 1.3 g の水酸化カリウムを溶解し、室温下攪拌しながら実施例 1 の化合物 10 g を加熱下に攪拌して完全に溶解した。熱時濾過後、ろ液に熱エタノール 50 ml を加えて室温に放冷し、析出した結晶を濾取して減圧下に乾燥し、9.5 g の化合物 A カリウム塩の α 型結晶を得た。上述の融点測定法による融点は、196-198 °C であった。

この化合物の元素分析値を表 8 に、粉末 X 線回折データを図 1 に、TG-DSC 熱重量分析の結果を図 4 に、赤外吸収スペクトルを図 7 に、吸湿性データを図 10 に示す。

(表 8)

化合物 A カリウム塩 ($C_{24}H_{20}KN_5O_5S$) として						
	C(%)	H(%)	N(%)	O(%)	S(%)	K(%)
計算値	54.43	3.81	13.22	15.10	6.05	7.38
実測値	54.29	3.79	13.22		6.05	

実施例 5

エタノール 150 ml と水 15 ml に 1.3 g の水酸化カリウムを溶解し、室温下撹拌しながら実施例 3 の化合物 10 g を加熱下に撹拌して完全に溶解した。熱時濾過後、ろ液に熱エタノール 50 ml を加えて室温に放冷し、析出した結晶を濾取して減圧下に乾燥し、9.4 g の化合物 A カリウム塩の α 型結晶を得た。

この化合物の元素分析値、粉末 X 線回折データ、TG-DSC 熱重量分析データ、赤外吸収スペクトル及び吸湿性データは、実施例 4 の化合物のものと同様であった。

実施例 6

エタノール 50 ml と水 50 ml に 1.3 g の水酸化カリウムを溶解し、室温下撹拌しながら実施例 1 の化合物 10 g を加熱下に撹拌して完全に溶解した。熱時濾過後、約 0 °C の氷水浴中にて急速に冷却し 10 °C 以下で晶析を開始させた。析出した結晶を濾取して減圧下に乾燥し、6.7 g の化合物 A カリウム塩の β 型結晶を得た。上述の融点測定法による融点は、231-233 °C であった。

この化合物の粉末 X 線回折データを図 2 に、TG-DSC 熱重量分析の結果を図 5 に、赤外吸収スペクトルを図 8 に、吸湿性データを図 11 に示す。

実施例 7

メタノール 100 ml と水 100 ml に 1.3 g の水酸化カリウムを溶解し、室温下撹拌しながら実施例 1 の化合物 10 g を加熱下に撹拌して完全に溶解した。熱時濾過後、約 20 °C の水浴中にて析出した結晶を濾取して減圧下に乾燥し、7.9 g の化合物 A カリウム塩の γ 型結晶を得た。上述の融点測定法による融点は、251-254 °C であった。

この化合物の粉末 X 線回折データを図 3 に、TG-DSC 熱重量分析の結果を図 6 に、赤外吸収スペクトルを図 9 に、吸湿性データを図 12 に示す。

産業上の利用可能性

本発明によれば、製造に関して工業製造上有利であり、かつ、高い溶解性を示すため、製剤化の観点からも有利であり、良好な経口吸収性を示すことが期待される、医薬品の有効成分として有用な化合物 A カリウム塩の α 型結晶；高い融点を示し熱安定性に優れる、医薬品の有効成分として有用な化合物 A カリウム塩の β 型結晶；高い融点を示し吸湿性が低いため安定性に優れ、低い静電性と高い流動性のため、工業的生産、特に濾過性能に優れる、医薬品の有効成分として有用な化合物 A カリウム塩の γ 型結晶；が提供される。さらに、本発明の化合物 A カリウム塩の α 型結晶、 β 型結晶又は γ 型結晶の製造方法によれば、化合物 A カリウム塩の α 型結晶、 β 型結晶又は γ 型結晶を単一の結晶形で工業的大量規模で製造することが可能となる。

また、本発明によれば、医薬品の有効成分として有用な化合物 A カリウム塩の製造中間体としての化合物 A、その塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物においては、工業生産過程において操作を煩雑にするため望ましくないカラム精製を必要とせずに製造することができる、化合物 A 0.4 酢酸エチル和物及び化合物 A 1.0 エタノール和物が提供される。これらのうち、化合物 A 0.4 酢酸エチル和物は化合物 A 1.0 エタノール和物に比べ精製度が高く、化合物 A 1.0 エタノール和物は、化合物 A カリウム塩の製造に際し用いられる水酸化カリウムの過剰消費が防止でき、最終原体への酢酸エチルの混入をも防止することができる。

図面の簡単な説明

図 1： 化合物 A カリウム塩の α 型結晶（実施例 4）の粉末 X 線回折データを示すチャートであり、縦軸は X 線の強度を、横軸は回折角（ 2θ ）を示す。

図 2： 化合物 A カリウム塩の β 型結晶（実施例 6）の粉末 X 線回折データを示すチャートであり、縦軸は X 線の強度を、横軸は回折角（ 2θ ）を示す。

図 3 : 化合物 A カリウム塩の γ 型結晶 (実施例 7) の粉末 X 線回折データを示すチャートであり、縦軸は X 線の強度を、横軸は回折角 (2θ) を示す。

図 4 : 化合物 A カリウム塩の α 型結晶 (実施例 4) の TG-DSC 熱重量分析データを示すチャートである。

図 5 : 化合物 A カリウム塩の β 型結晶 (実施例 6) の TG-DSC 熱重量分析データを示すチャートである。

図 6 : 化合物 A カリウム塩の γ 型結晶 (実施例 7) の TG-DSC 熱重量分析データを示すチャートである。

図 7 : 化合物 A カリウム塩の α 型結晶 (実施例 4) の赤外吸収スペクトルを示すチャートである。

図 8 : 化合物 A カリウム塩の β 型結晶 (実施例 6) の赤外吸収スペクトルを示すチャートである。

図 9 : 化合物 A カリウム塩の γ 型結晶 (実施例 7) の赤外吸収スペクトルを示すチャートである。

図 10 : 化合物 A カリウム塩の α 型結晶 (実施例 4) の吸湿性を示すチャートである。

図 11 : 化合物 A カリウム塩の β 型結晶 (実施例 6) の吸湿性を示すチャートである。

図 12 : 化合物 A カリウム塩の γ 型結晶 (実施例 7) の吸湿性を示すチャートである。

請 求 の 範 囲

1. (E)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミドカリウム塩の α 型結晶。
2. Cu-K α 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて格子間隔 12.00、9.52、4.77、4.34 及び 4.08 Å 付近に主ピークを有することを特徴とする、(E)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミドカリウム塩の α 型結晶。
3. Cu-K α 線を使用して得られる粉末 X 線回折スペクトルにおいて格子間隔及び相対強度が表 9 で示されることを特徴とする、請求の範囲 2 記載の α 型結晶。

(表 9)

格子間隔 (Å)	相対強度	格子間隔 (Å)	相対強度
13.42	やや強い	4.23	強い
12.00	強い	4.08	強い
9.52	強い	3.87	やや強い
7.46	中程度	3.65	やや強い
6.72	中程度	3.46	やや強い
5.43	中程度	3.31	中程度
4.77	強い	3.03	中程度

4. 196-198 °Cの融点を有することを特徴とする、(E)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミドカリウム塩の α 型結晶。
5. (E)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミドカリウム塩の β 型結晶。
6. Cu-K α 線を使用して得られる粉末X線回折スペクトルにおいて格子間隔 11.65 及び 4.66 Å 付近に主ピークを有することを特徴とする、(E)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミドカリウム塩の β 型結晶。

7. Cu-K α 線を使用して得られる粉末 X 線回折スペクトルにおいて格子間隔及び相対強度が表 10 で示されることを特徴とする、請求の範囲 6 記載の β 型結晶。

(表 10)

格子間隔 (Å)	相対強度	格子間隔 (Å)	相対強度
11.65	強い	4.09	中程度
9.65	中程度	3.99	やや強い
8.60	中程度	3.88	やや強い
5.13	やや強い	3.69	やや強い
4.79	中程度	3.41	中程度
4.66	強い	3.17	中程度
4.36	中程度	3.08	中程度
4.22	やや強い		

8. 231-233 °C の融点を有することを特徴とする、(E)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミドカリウム塩の β 型結晶。
9. (E)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミドカリウム塩の γ 型結晶。
10. Cu-K α 線を使用して得られる粉末 X 線回折スペクトルにおいて格子間隔 11.10、4.92、4.67、4.23、4.18、4.10、3.47 及び 3.44 Å 付近に主ピークを有することを特徴とする、(E)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミドカリウム塩の γ 型結晶。

- 1 1. Cu-K α 線を使用して得られる粉末 X 線回折スペクトルにおいて格子間隔及び相対強度が表 1 1 で示されることを特徴とする、請求の範囲 1 0 記載の γ 型結晶。

(表 1 1)

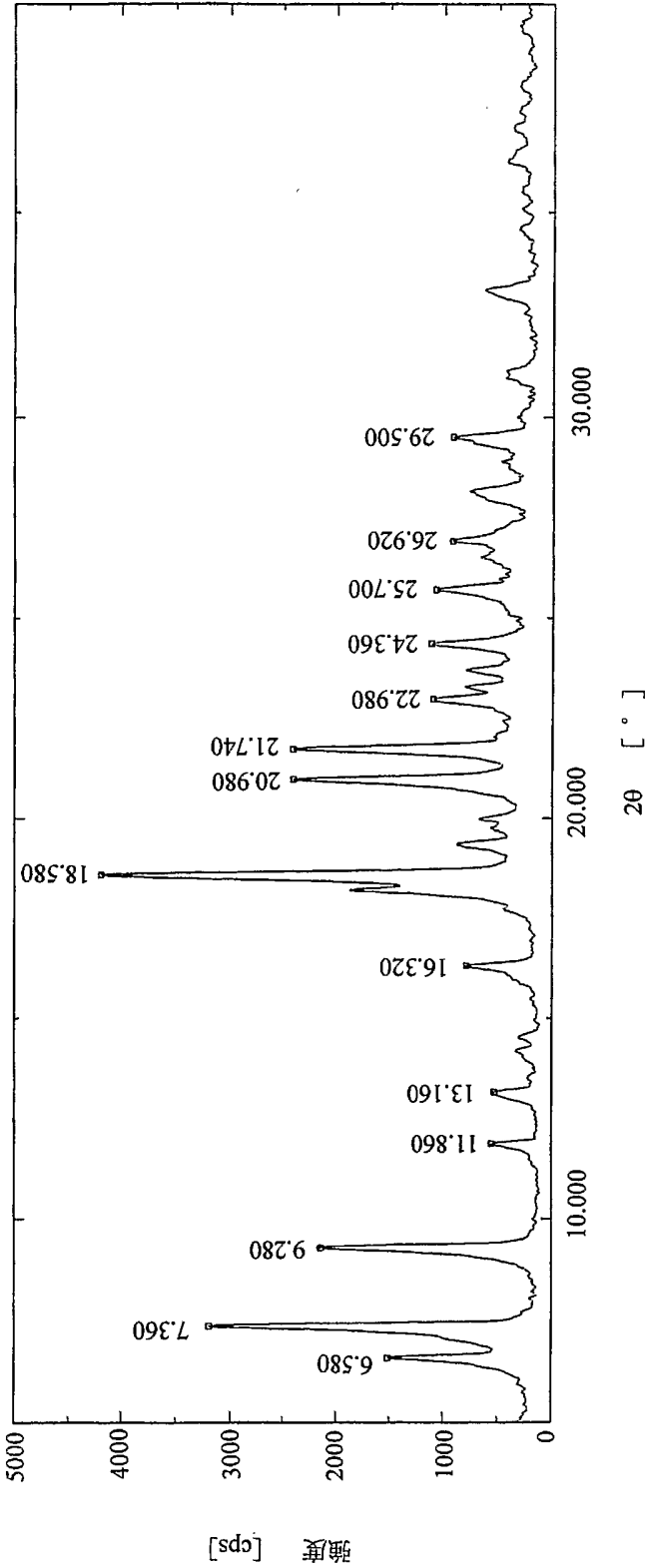
格子間隔 (Å)	相対強度	格子間隔 (Å)	相対強度
11.10	強い	4.51	やや強い
9.24	中程度	4.23	強い
8.65	やや強い	4.18	強い
4.92	強い	4.10	強い
4.87	やや強い	3.47	強い
4.78	やや強い	3.44	強い
4.67	強い		

- 1 2. 251-254 °Cの融点を有することを特徴とする、(E)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミドカリウム塩の γ 型結晶。
- 1 3. (E)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミド 酢酸エチル和物。
- 1 4. (E)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミド 0.4 酢酸エチル和物。
- 1 5. (E)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミド エタノール和物。
- 1 6. (E)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミド 1.0 エタノール和物。
- 1 7. (E)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミド、その塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物に、エタノール-水の混合溶媒中にて水酸化カリウム若しくは炭酸カリウムを作用させて溶解させた後、水-エタノールの比率が水 1 に対して

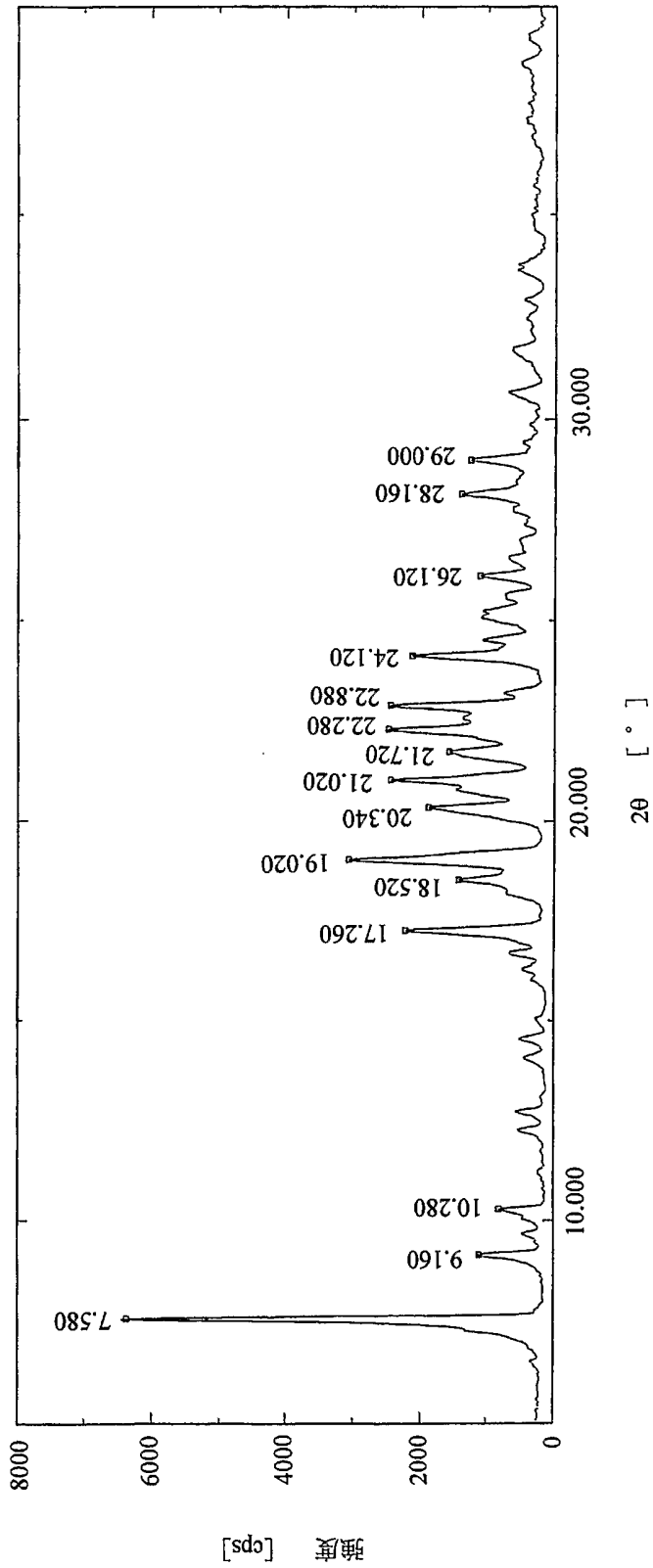
エタノール 12.5 以上の混合溶媒中で晶析させることを特徴とする、請求の範囲 1 乃至 4 のいずれかに記載の(*E*)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミドカリウム塩の α 型結晶の製造法。

18. (*E*)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミド 0.4 酢酸エチル和物又は(*E*)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミド 1.0 エタノール和物に、エタノール-水の混合溶媒中にて水酸化カリウムを作用させて溶解させた後、水-エタノールの比率が水 1 に対してエタノール 12.5 以上の混合溶媒中で晶析させることを特徴とする、請求の範囲 1 乃至 4 のいずれかに記載の(*E*)-N-[6-メトキシ-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-(ピリミジン-2-イル)-ピリミジン-4-イル]-2-フェニルエテンスルホンアミドカリウム塩の α 型結晶の製造法。

1



2



3

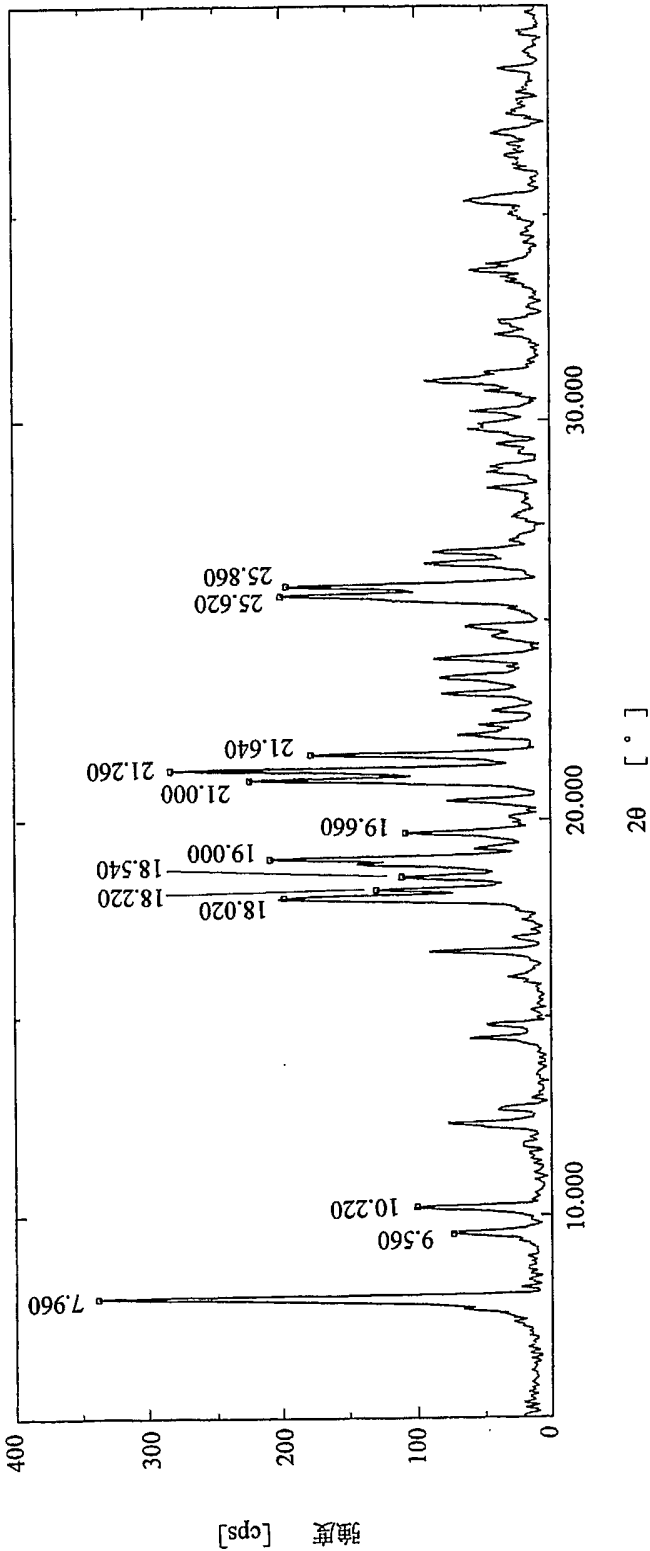


図 4

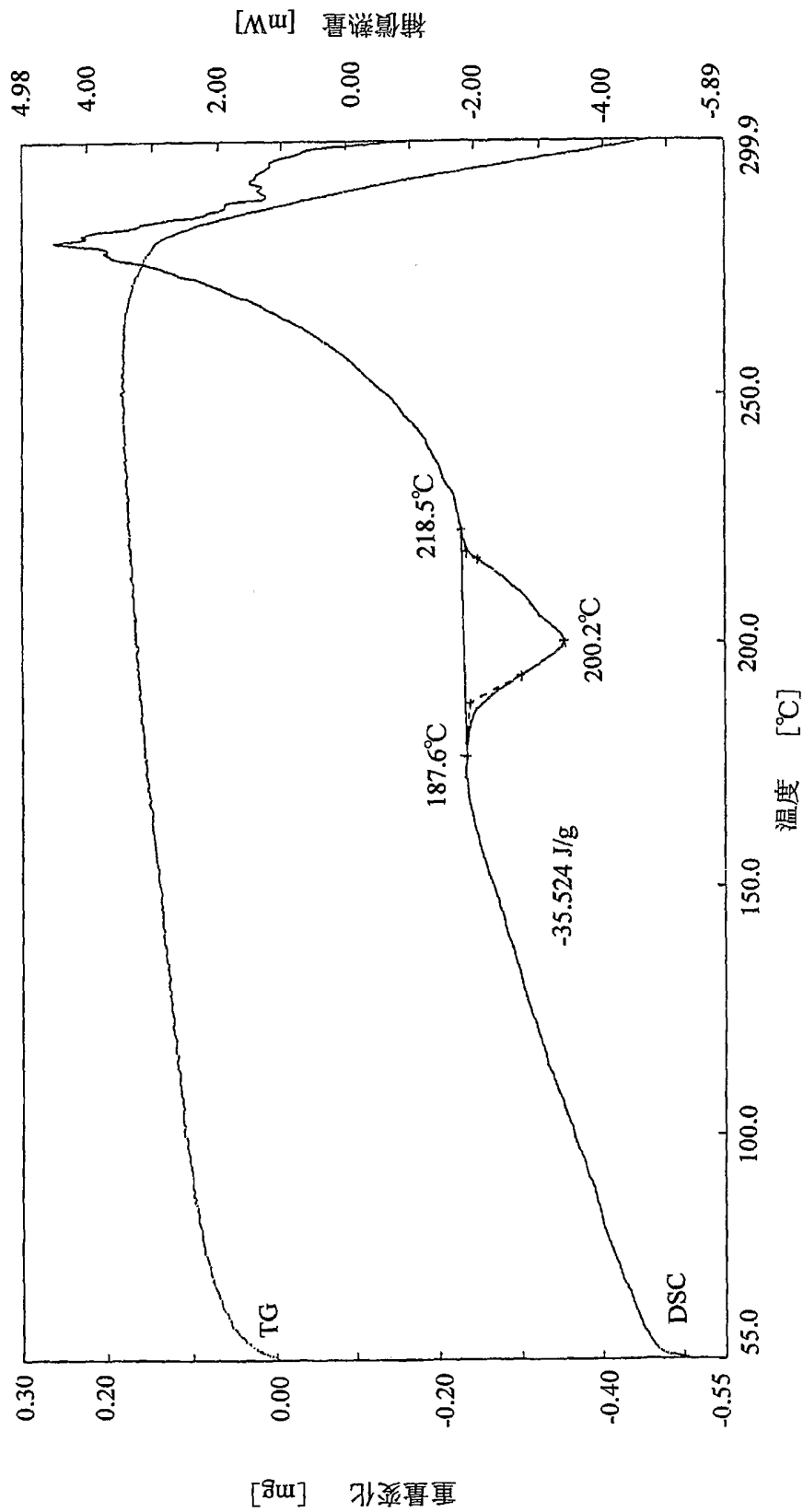


図 5

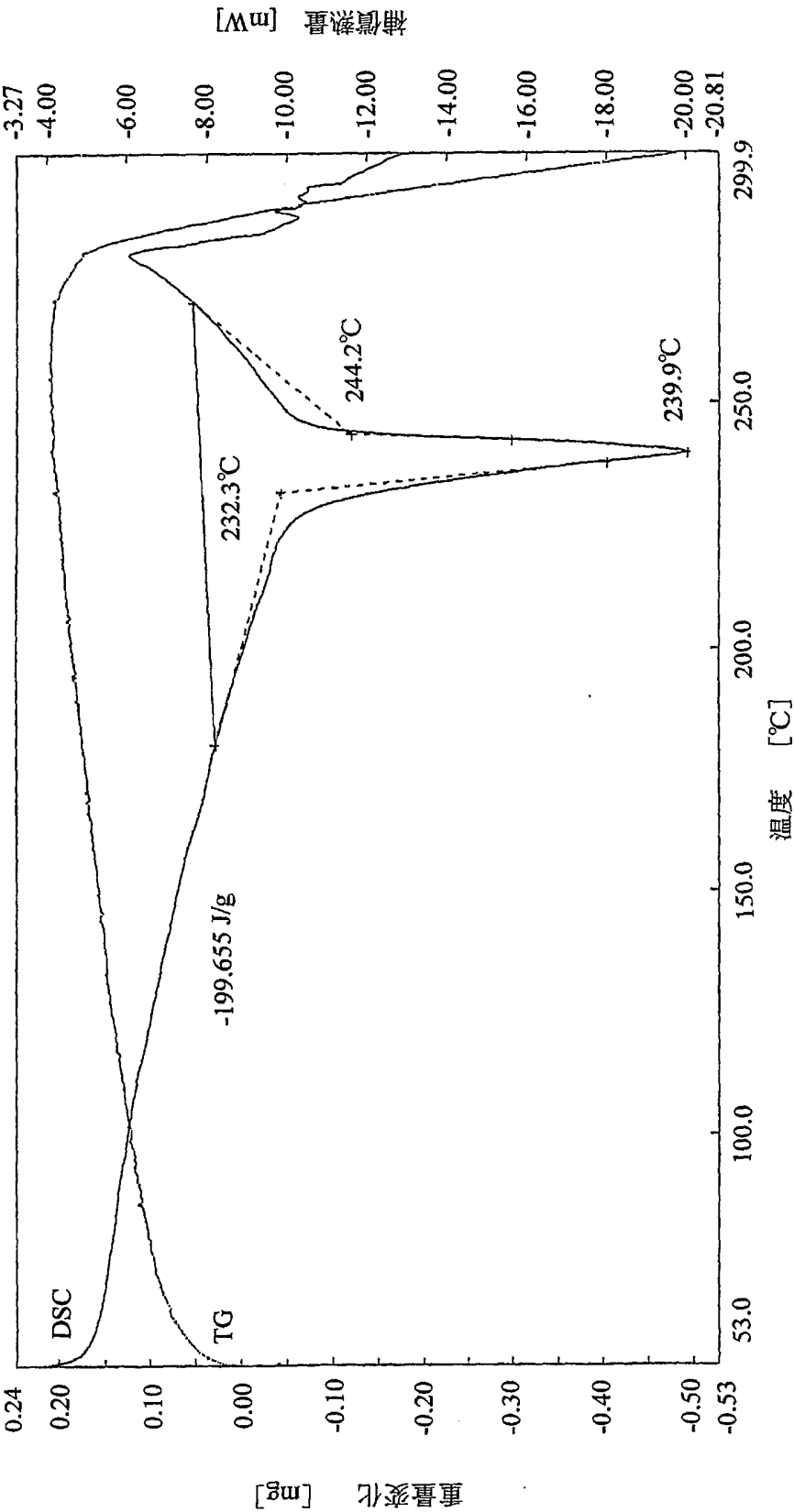
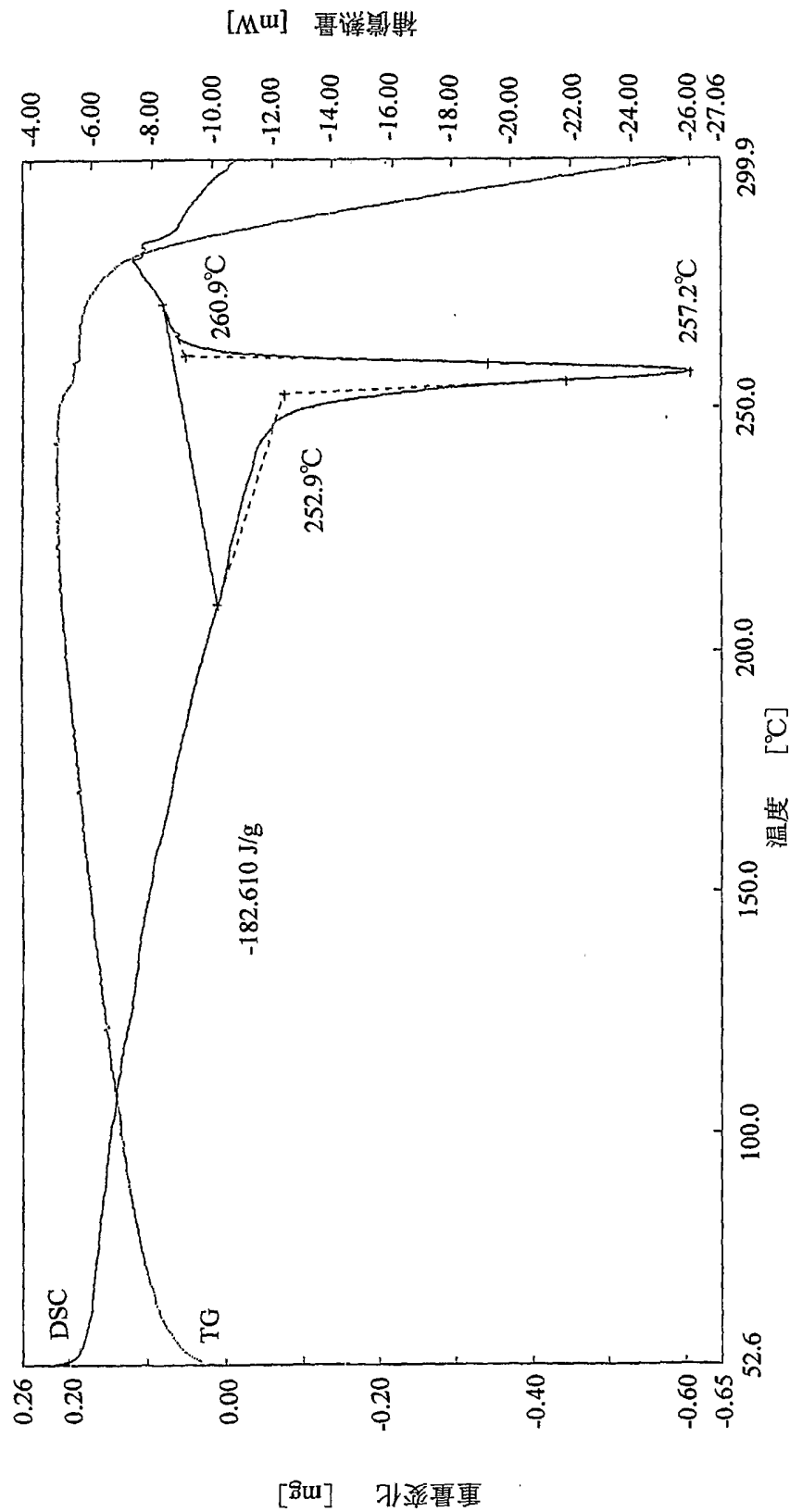
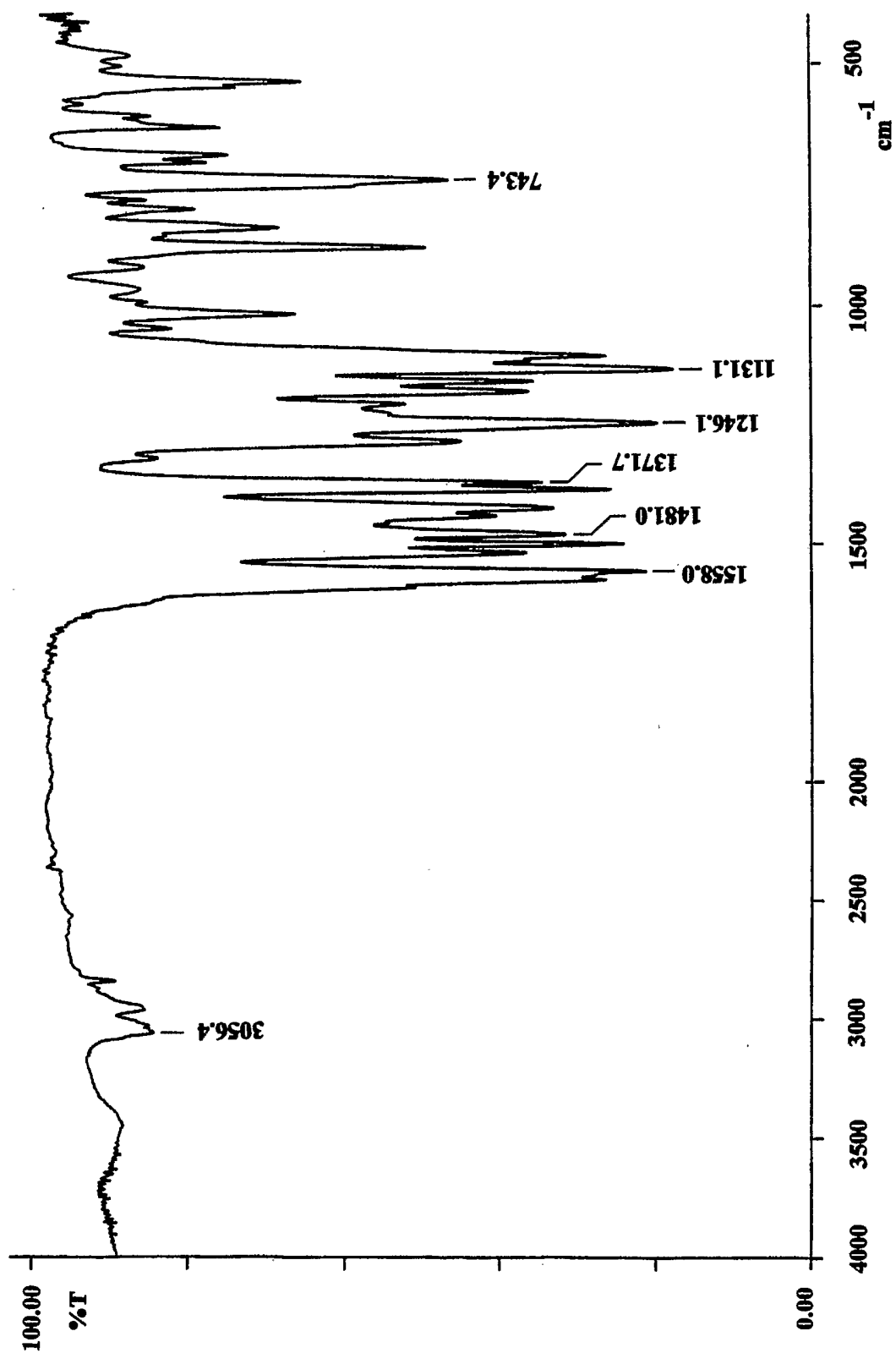


図 6



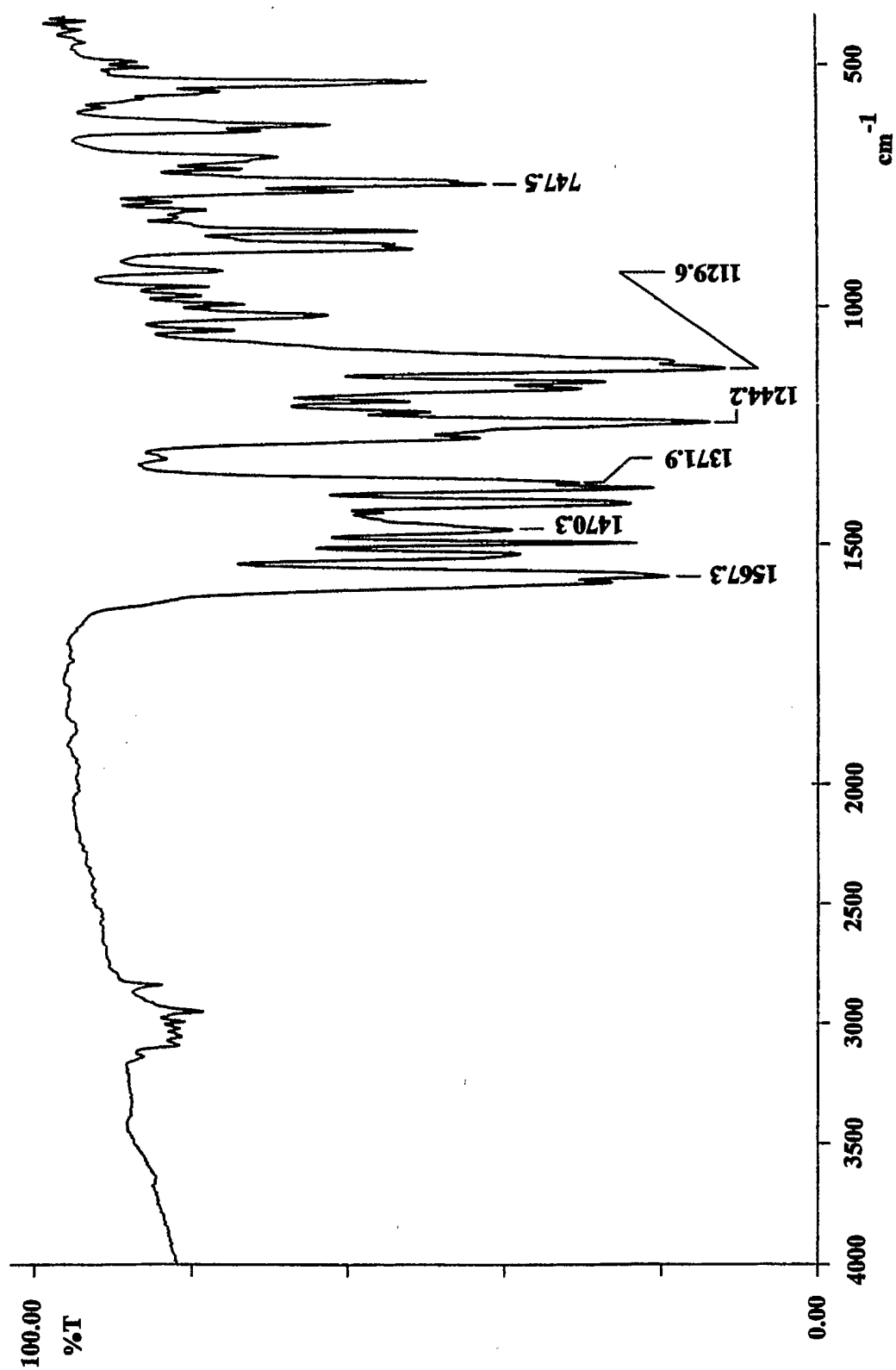
7/12

図 7



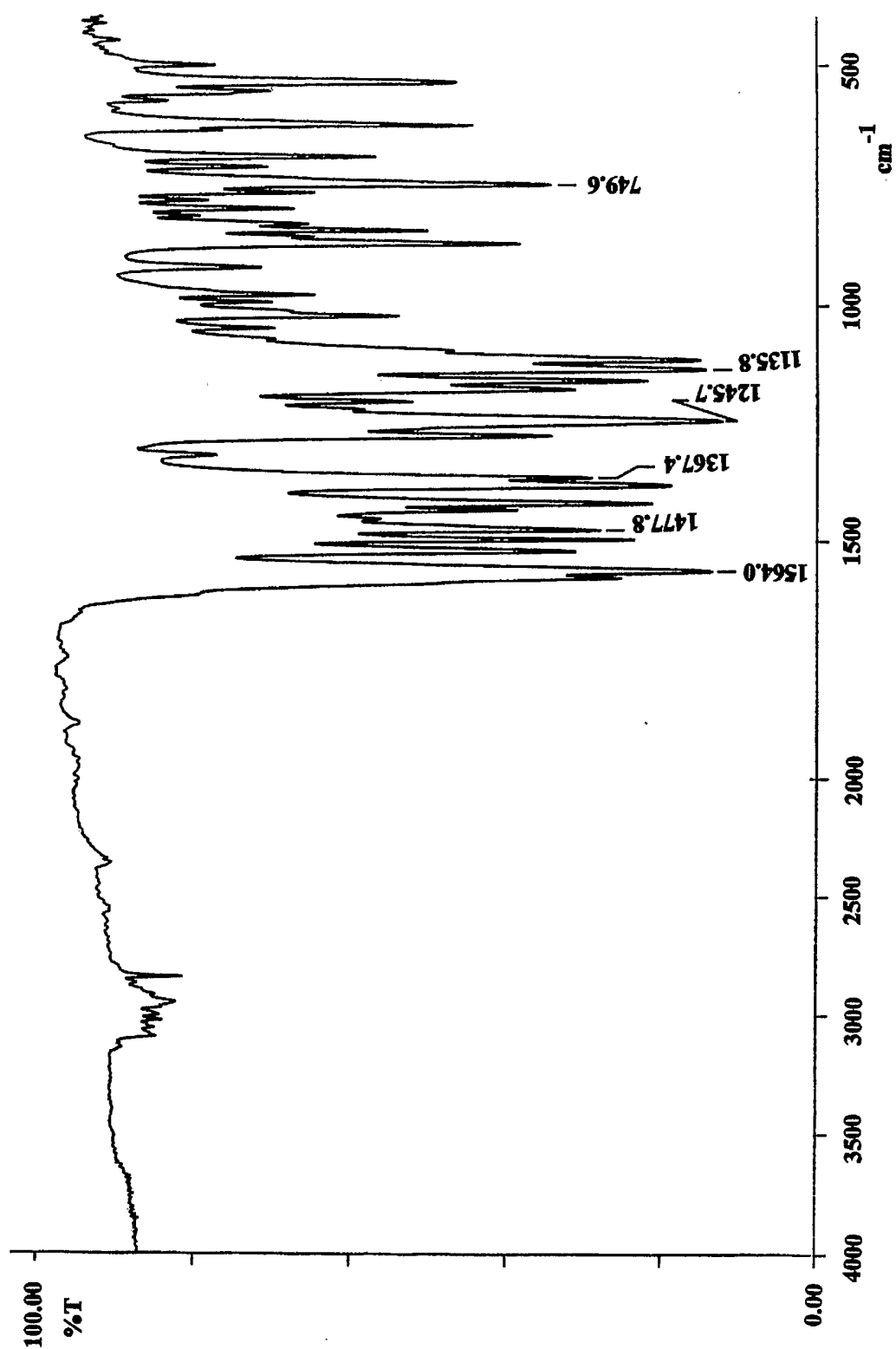
8 / 12

8



9 / 12

9



差替え用紙 (規則26)

図 10

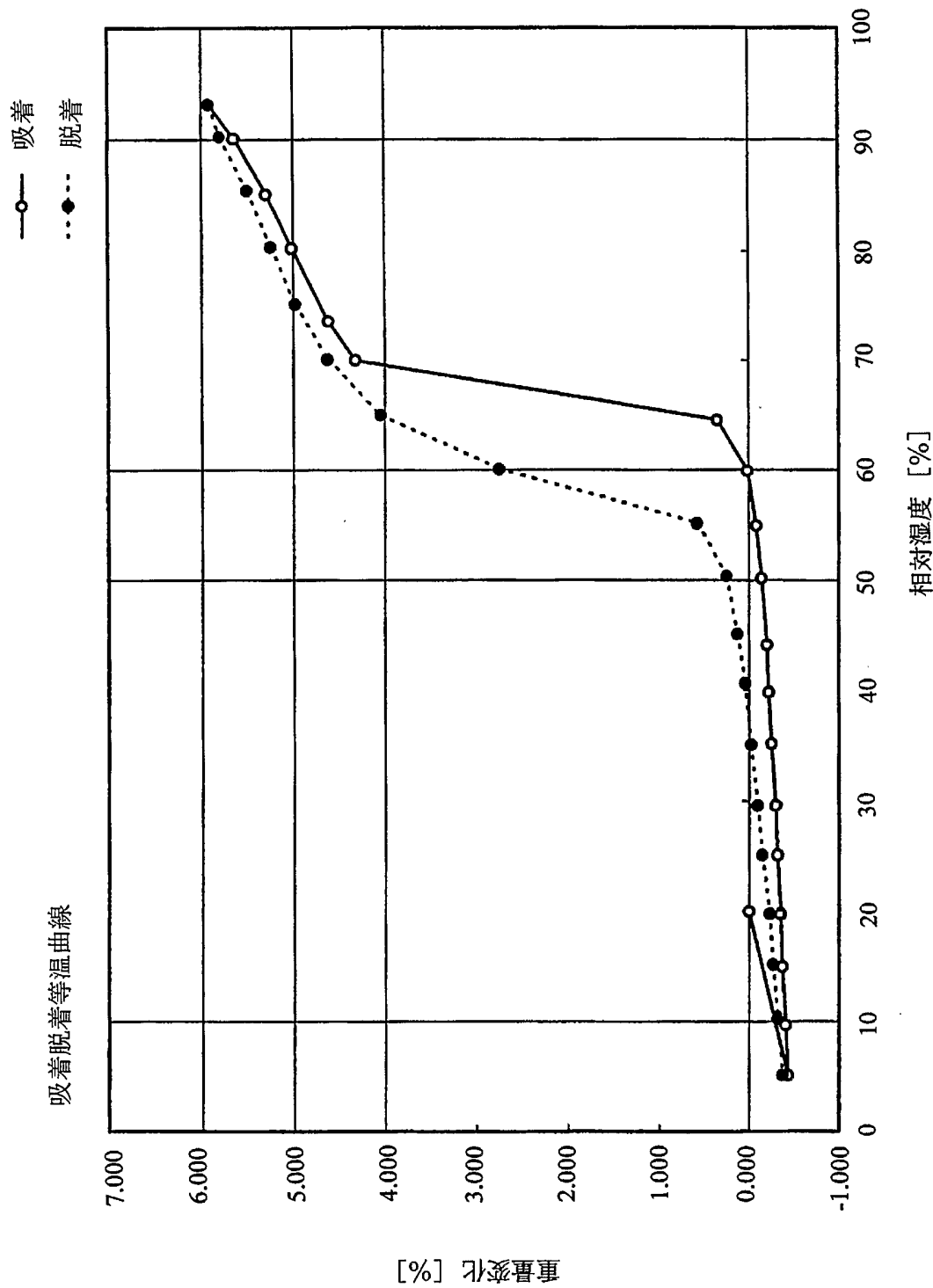


図 1 1

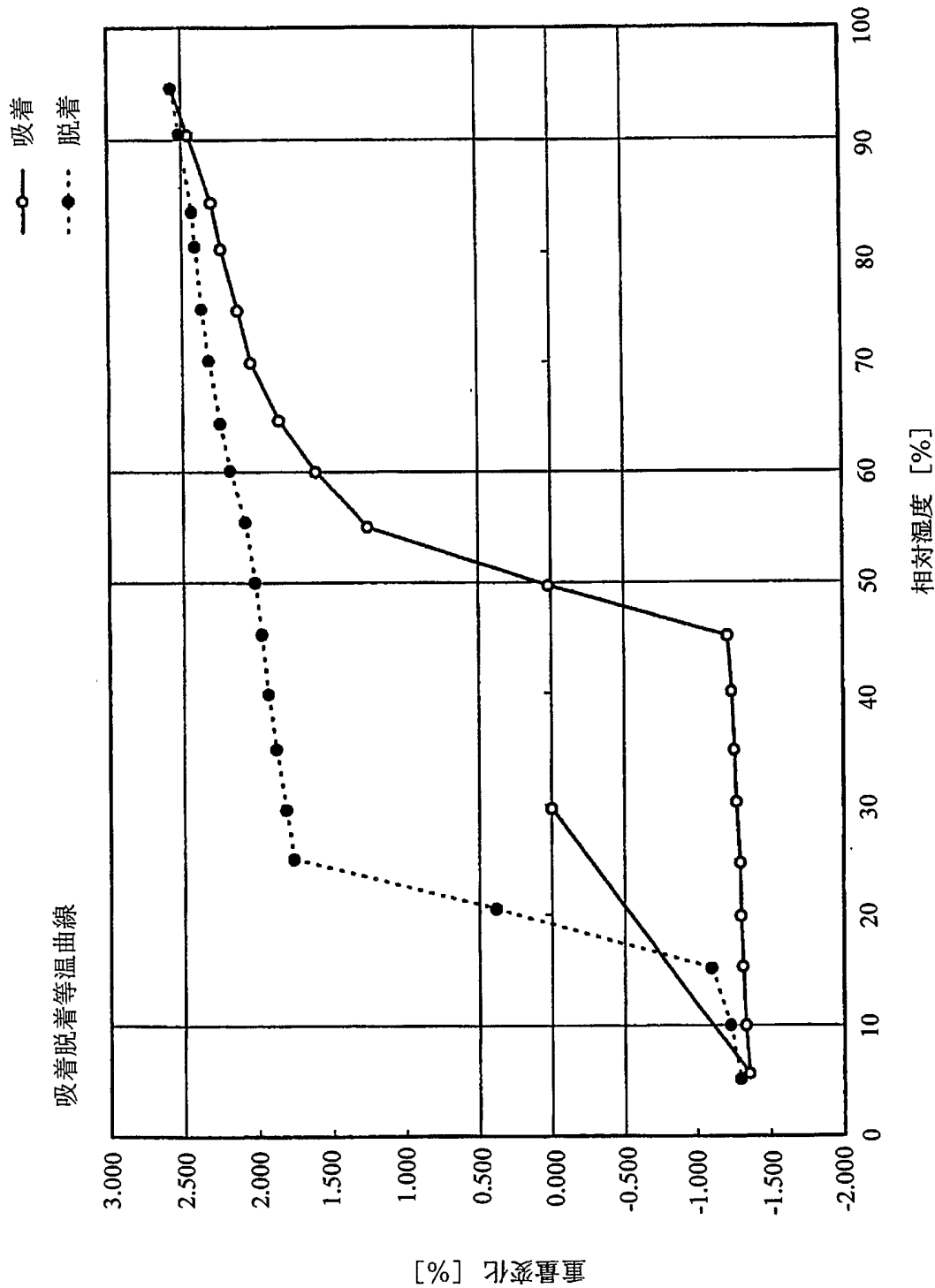
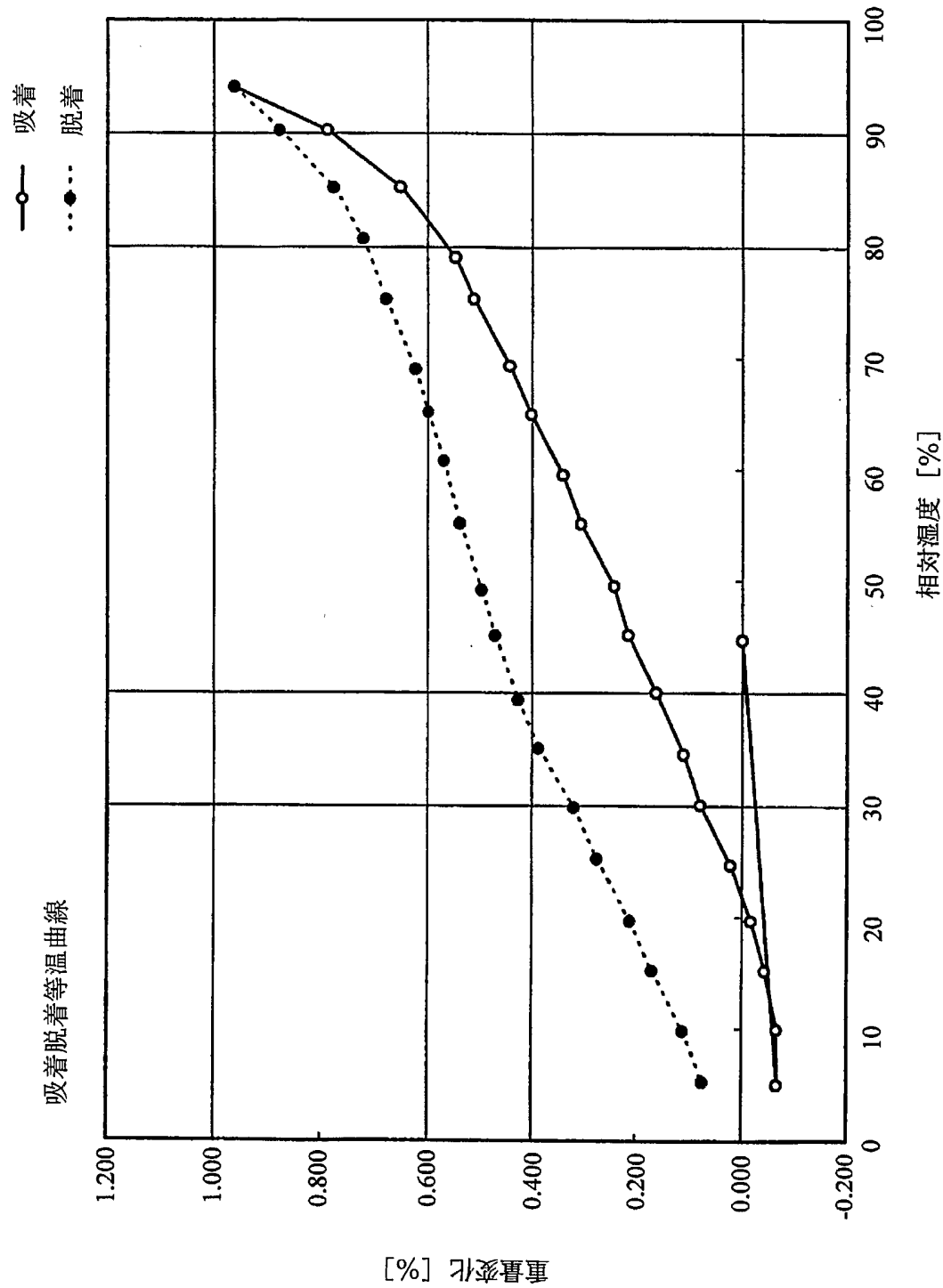


図 1 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07551

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D239/52, A61K31/505, A61P9/00, 9/12, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D239/52, A61K31/505

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/22595 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 June, 1997 (26.06.97), Full text & EP 882719 A	1-18

☐ 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 document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 August, 2002 (20.08.02)

Date of mailing of the international search report

03 September, 2002 (03.09.02)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)).

Int. Cl⁷ C07D239/52, A61K31/505, A61P9/00, 9/12, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/52, A61K31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 97/22595 A (山之内製薬株式会社) 1997. 06. 26, 文献全体 & EP 882719 A	1-18

☐ 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

20.08.02

国際調査報告の発送日

03.09.02

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)

内藤 伸一

4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492