

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6387349号
(P6387349)

(45) 発行日 平成30年9月5日 (2018.9.5)

(24) 登録日 平成30年8月17日 (2018.8.17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/06 (2006.01)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
A 6 1 P 31/18 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C O 7 D 401/06 C S P
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 3 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2015-534567 (P2015-534567)
 (86) (22) 出願日 平成25年9月20日 (2013.9.20)
 (65) 公表番号 特表2015-531372 (P2015-531372A)
 (43) 公表日 平成27年11月2日 (2015.11.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/060787
 (87) 国際公開番号 W02014/052171
 (87) 国際公開日 平成26年4月3日 (2014.4.3)
 審査請求日 平成27年5月25日 (2015.5.25)
 審判番号 不服2017-13152 (P2017-13152/J1)
 審判請求日 平成29年9月6日 (2017.9.6)
 (31) 優先権主張番号 61/705,780
 (32) 優先日 平成24年9月26日 (2012.9.26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 126 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 07065-0907 U. S.
 A.
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 逆転写酵素阻害剤の結晶形態

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

約 29.1、40.8、101.1、102.6、113.0、117.5、121.0、125.1、128.4、132.0、137.9、143.5、145.0 および 158.6 ppm の炭素-13 CP MAS 固相 NMR ピークを特徴とする、3-クロロ-5-({ 1 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル } オキシ) ベンゾニトリルの無水結晶。

【請求項 2】

約 9.8、4.9 および 4.1 オングストロームの d - スペーシングに対応する、x 線粉末回折、Cu K アルファ、ピークを特徴とし、約 5.5、4.4 および 3.8 オングストロームの d - スペーシングに対応する、x 線粉末回折、Cu K アルファ、ピークをさらに特徴とする、請求項 1 に記載の 3-クロロ-5-({ 1 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル } オキシ) ベンゾニトリルの無水結晶。

【請求項 3】

約 9.8、5.5、4.9、4.4、4.1 および 3.8 オングストロームの d - スペーシングに対応する、x 線粉末回折、Cu K アルファ、ピークを特徴とし、約 7.8、6.7 および 2.7 オングストロームの d - スペーシングに対応する、x 線粉末回折、C

10

20

u Kアルファ、ピークをさらに特徴とする、請求項2に記載の3-クロロ-5-({ 1 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル } オキシ) ベンゾニトリルの無水結晶。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)と名付けられたレトロウイルス、特に1型(HIV-1)および2型(HIV-2)HIVとして知られる株は、後天性免疫不全症候群(AIDS)として知られる免疫抑制疾患と病因学的に関連付けられている。HIV血清反応陽性者は、最初は無症候性であるが、一般的にはAIDS関連合併症(ARC)を発症し、その後AIDSとなる。罹患者は重篤な免疫抑制を呈し、これにより消耗性で最終的に死に至る日和見感染に非常に罹患し易くなる。宿主細胞によるHIVの複製には、ウイルスゲノムの宿主細胞DNAへの統合が必要である。HIVはレトロウイルスなので、HIV複製サイクルには、逆転写酵素(RT)として知られる酵素を介したウイルスRNAゲノムのDNAへの転写が必要である。

【0002】

逆転写酵素は、3種類の既知の酵素性機能を有し：この酵素は、RNA-依存性DNAポリメラーゼとして、リボヌクレアーゼとして、DNA-依存性DNAポリメラーゼとして作用する。RNA-依存性DNAポリメラーゼとしてのその役割において、RTは、ウイルスRNAの1本鎖DNAコピーを転写する。リボヌクレアーゼとして、RTは、元のウイルスRNAを破壊し、元のRNAからちょうど生成したばかりのDNAを解放する。およびDNA-依存性DNAポリメラーゼとして、RTは、第一のDNA鎖を鋳型として使用して第二の相補的DNA鎖を生成させる。この2本の鎖は、2本鎖DNAを形成し、これがインテグラーゼ酵素によって宿主細胞のゲノムに統合される。

【0003】

HIV RTの酵素性機能を阻害する化合物は、感染細胞におけるHIV複製を阻害することが知られている。これらの化合物は、ヒトにおけるHIV感染の予防または処置において有用である。HIV感染およびAIDSを処置することにおける用途について承認されている化合物の中には、RT阻害剤3'-アジド-3'-デオキシチミジン(AZT)、2',3'-ジデオキシイノシン(ddI)、2',3'-ジデオキシシチジン(ddC)、d4T、3TC、ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツ、アバカビル、エムトリシタビンおよびテノホビルがある。

【0004】

RT阻害剤3-クロロ-5-({ 1 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル } オキシ) ベンゾニトリルおよびこれを作製するための方法は、2011年10月6日公開の国際公開第2011/120133号および2011年10月6日公開の米国特許出願公開第2011/0245296号で説明されており、両者ともそれらの全体において参照により本明細書によって組み込まれる。本発明は、無水3-クロロ-5-({ 1 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル } オキシ) ベンゾニトリル(「化合物A」)の新規結晶形態を対象とする。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】国際公開第2011/120133号パンフレット

【特許文献2】米国特許出願公開第2011/0245296号明細書

【発明の概要】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 6 】

本発明は、無水 3 - クロロ - 5 - ({ 1 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル } オキシ) ベンゾニトリルの新規結晶形態を対象とする。

【 0 0 0 7 】

付属の図面と関連付けて本発明を説明する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 0 8 】

【図 1】図 1 は、化合物 A の結晶性無水物 I 型の X 線回折パターン (X R P D) である。

10

【図 2】図 2 は、化合物 A の結晶性無水物 I 型の示差走査熱量測定 (D S C) 曲線である。

【図 3】図 3 は、化合物 A の結晶性無水物 I 型の C - 1 3 交差偏光およびマジック角試料回転 (C P M A S) 固相 N M R スペクトルである。

【図 4】図 4 は、化合物 A の結晶性無水物 I I 型の X R P D である。

【図 5】図 5 は、化合物 A の結晶性無水物 I I 型の D S C 曲線である。

【図 6】図 6 は、化合物 A の結晶性無水物 I I 型の C - 1 3 C P M A S 固相 N M R スペクトルである。

【図 7】図 7 は、化合物 A の非晶形の C - 1 3 C P M A S 固相 N M R スペクトルである。

20

【図 8】図 8 は、D M A c / 水中の化合物 A 無水物 I I 型結晶を示す。

【図 9】図 9 は、N M P / E t O H 中の化合物 A 無水物 I 型結晶を示す。

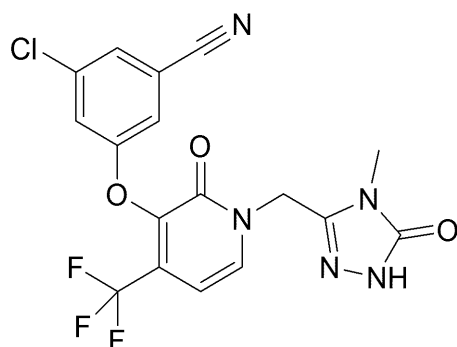
【発明を実施するための形態】

【 0 0 0 9 】

「化合物 A」は、本明細書中で使用される場合、化学名 3 - クロロ - 5 - ({ 1 - [(4 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル } オキシ) ベンゾニトリルおよび次の化学構造を有する化合物を指す。

【化 1】

30



【 0 0 1 0 】

40

化合物 A の産生および H I V 逆転写酵素阻害能は、2011 年 10 月 6 日公開の国際公開第 2011 / 120133 号および 2011 年 10 月 6 日公開の米国特許出願公開第 2011 / 0245296 号で説明されており、両者ともそれらの全体において参照により本明細書によって組み込まれる。化合物 A は、ヒトにおけるヒト免疫不全ウイルス感染の処置に有用である。I 型および I I 型と呼ばれる化合物 A の結晶性無水物形態および非晶形が本明細書中で記載される。

【 0 0 1 1 】

本発明の実施形態は、下記で定められるような特徴の 1 以上を有する式 A の化合物の無水物 I I 型を対象とする。別の実施形態において、式 A の化合物の無水物 I I 型は、実質的に純粋な形態である。「実質的に純粋」という用語は、実質的に他の形態を含まない特

50

定の形態を意味する。一実施形態において、本発明は、少なくとも95%純粋である式Aの化合物の無水物II型を包含する。別の実施形態において、本発明は、90から95%純粋である式Aの化合物の無水物II型を包含する。別の実施形態において、本発明は、80から95%純粋である式Aの化合物の無水物II型を包含する。別の実施形態において、本発明は、70から95%純粋である式Aの化合物の無水物II型を包含する。

【0012】

物理学の特徴評価法の説明

X線粉末回折(XRPD)、炭素-13固相NMR(ssNMR)および示差走査熱量測定(DSC)のうち1以上によって、化合物Aの結晶性無水物IおよびII型および非晶形の特徴を調べた。

【0013】

X線粉末回折(XRPD)

分子構造、結晶性および多形性の特徴評価を行うために、X線粉末回折実験が広く使用されている。PW3040/60コンソール付きのPhilips Analytical X'Pert PRO X線回折システム上で化合物AのI型、II型および非晶形のX線粉末回折パターンを生成させた。線源としてPW3373/00セラミックCu L E F X線チューブK-アルファ線を使用した。d-スペーシングの目的に対して、「約」という用語は ± 0.1 オングストロームを意味する。

【0014】

固相NMR

Bruker 4mm HXY三重共鳴CPMASプローブを用いて、Bruker AV400 400MHz機器上で炭素-13交差偏光およびマジック角試料回転(CPMAS)スペクトルを記録した。3msの接触時間、13kHzのMAS速度および64秒のパルス遅延で、陽子/炭素-13変動振幅交差偏光(VACP)を利用して炭素-13スペクトルを収集した。1/2パルスおよびCP Bruker ramp.100ランプに対してそれぞれ、100kHzおよび83kHzの陽子出力を使用した。炭素-13CPパルス電力を最大シグナルに対して調整した。4.6 μ sのパルスを用いてデータ収集中に100kHzでのSPINAL64減結合を適用した。フーリエ変換および位相補正前に炭素-13スペクトルに30Hzの線幅拡大を適用した。炭素-13化学シフトは、第二の参照物としてグリシンのカルボニル炭素(176.7ppm.)を用いてTMSスケールで報告する。固相NMRの目的に対して、「約」という用語は ± 0.1 ppmを意味する。

【0015】

示差走査熱量測定(DSC)

TA Instruments DSC2910または同等の装置を用いてDSCデータを得た。2から6mgの間の重量の試料を開放パンに測り取る。熱量計セル中の試料位置にこのパンを置く。参照位置に空のパンを置く。熱量計セルを閉じ、窒素気流をセルに通過させる。およそ350の温度まで10/分の加熱速度で試料を加熱するように、加熱プログラムを設定する。操作が完了したら、システムソフトウェア中のDSC分析プログラムを用いてデータを分析する。吸熱が観察される温度範囲の上下であるベースラインの温度点の間で、観測される吸熱および発熱を積分する。報告されたデータは、開始温度、ピーク温度およびエンタルピーである。

【0016】

化合物A結晶性無水物I型の物理学の特徴評価

X線粉末回折

図1は、化合物Aの結晶性無水物I型の特徴的なX線回折パターンを示す。結晶性無水物I型に対する特徴的な反射および対応するd-スペーシングを表1で与える。化合物Aの無水物I型は、約9.1、5.3, および5.0オングストロームのd-スペーシングに対応する特徴的な回折ピークを示した。化合物Aの無水物I型は、約8.3、7.1および3.5オングストロームのd-スペーシングによりさらに特徴付けられた。化合物A

の無水物Ⅰ型は、約 4 . 8 および 3 . 0 オングストロームの d - スペーシングによりまたさらに特徴付けられた。

【 0 0 1 7 】

表 1 : 結晶性無水物Ⅰ型に対する特徴的な反射および対応する d - スペーシング

【表 1】

No.	Pos. [°2Th.]	d-spacing [Å]
1	2.1	41.6
2	5.3	16.6
3	8.7	10.1
4	9.7	9.1
5	10.7	8.3
6	12.4	7.1
7	15.1	5.9
8	16.6	5.3
9	17.6	5.0
10	18.6	4.8
11	19.6	4.5
12	21.1	4.2
13	22.0	4.0
14	22.8	3.9
15	23.6	3.8
16	24.1	3.7
17	25.2	3.5
18	27.4	3.3
19	29.5	3.0
20	30.5	2.9

No.	Pos. [°2Th.]	d-spacing [Å]
21	31.0	2.9
22	34.3	2.6
23	38.8	2.3

【 0 0 1 8 】

示差走査熱量測定

図 2 は、化合物 A の結晶性無水物Ⅰ型の特徴的な示差走査熱量測定 (D S C) 曲線を示す。試料に対する D S C プロットは、280 . 8 の開始温度、283 . 5 のピーク最大値および 124 . 0 J / g のエンタルピー変化の吸熱を示す。

【 0 0 1 9 】

固相 N M R

図3は、化合物Aの結晶性無水物I型に対する炭素-13 CPMAS ssNMRスペクトルを示す。特徴的ピークが約27.5、38.6、99.8、114.2、119.9、129.7、131.3、135.5、138.9、141.1、144.4、156.4および157.6 ppmで観察される。

【0020】

化合物A結晶性無水物II型の物理学的特徴評価

X線粉末回折

図4は、化合物Aの結晶性無水物II型の特徴的なX線回折パターンを示す。化合物Aの結晶性無水物II型に対する特徴的な反射および対応するd-スペーシングを表2で与える。化合物Aの無水物II型は、約9.8、4.9および4.1オングストロームのd-スペーシングに対応する特徴的な回折ピークを示した。化合物Aの無水物II型は、5.5、4.4および3.8オングストロームのd-スペーシングによりさらに特徴付けられた。化合物Aの無水物II型は、7.8、6.7および2.7オングストロームのd-スペーシングによりまたさらに特徴付けられた。

【0021】

本発明の実施形態は、表2で定められるピークのうち何れか3以上を有する化合物Aの結晶性無水物II型を包含する。本発明の別の実施形態は、表2で定められるピークのうち何れか6以上を有する化合物Aの結晶性無水物II型を包含する。本発明の別の実施形態は、表2で定められる全ピークを有する化合物Aの結晶性無水物II型を包含する。

【0022】

表2：結晶性無水物II型に対する、特徴的な反射および対応するd-スペーシング

10

20

【表 2】

No.	Pos. [°2Th.]	d-spacing [Å]
1	2.2	40.9
2	5.5	16.2
3	9.1	9.8
4	11.4	7.8
5	13.2	6.7
6	15.2	5.8
7	16.1	5.5
8	18.2	4.9
9	19.6	4.5
10	20.2	4.4
11	21.6	4.1
12	23.0	3.9
13	23.3	3.8
14	24.1	3.7
15	24.7	3.6
16	25.9	3.4
17	26.6	3.4
18	27.3	3.3
19	30.6	2.9
20	31.7	2.8
21	33.5	2.7
22	34.6	2.6
23	36.3	2.5
24	37.7	2.4

10

20

30

【0023】

40

示差走査熱量測定

図5は、化合物Aの結晶性無水物II型の特徴的な示差走査熱量測定(DSC)曲線を示す。化合物Aの結晶性無水物II型に対するDSC曲線は、無水物II型から無水物I型への多形変換に起因する、230.8の開始温度、245.2のピーク最大値および3.7J/gのエンタルピー変化を有する吸熱と、無水物I型の溶融に起因する、283.1の開始温度、284.8のピーク最大値および135.9J/gのエンタルピー変化を有する第二の溶融吸熱を示す。

【0024】

固相NMR

図6は、化合物Aの結晶性無水物II型に対する炭素-13 CPMAS ssNMR

50

スペクトルを示す。特徴的ピークが約 29.1、40.8、101.1、102.6、113.0、117.5、121.0、125.1、128.4、132.0、137.9、143.5、145.0 および 158.6 ppm で観察される。

【0025】

結晶性無水物ⅠおよびⅠⅠ型の相対的熱力学的安定性

無水物ⅠおよびⅠⅠ型の相対的安定性を判定するために、競合的スラリー実験を行った。無水物ⅠⅠ型は、5 から 70 の間で無水物Ⅰ型よりも熱力学的に安定であることが分かった。70 から 80 の間で相対的安定性が逆転し、80 で無水物Ⅰ型が無水物ⅠⅠ型よりも熱力学的に安定になる。

【0026】

薬物APIの最も熱力学的に安定な結晶形態は、薬物のインビボ性能および有効性を変化させ得る、保管および/または保存可能期間中の変質を回避することが一般的に所望される。

【0027】

化合物A非晶形の物理学的特徴評価

固相NMR

図7は、非晶形に対する炭素-13 CPMASS NMRスペクトルを示す。スペクトルは、約27.6、44.0、101.4、118.1、126.1、134.6、141.7 および 157.4 ppm で広いピークを示し、これは物質の非晶質性に特徴的である。

【0028】

調製の方法

化合物Aの無水物Ⅰ型(「AHI」)および無水物ⅠⅠ型(「AHIⅠ」)は、約60 から 70 の遷移温度を有する互変性の多形体である。室温で、AHIⅠはより熱力学的に安定であるが、AHIが速度論的に好ましく、溶液中でのAHIからAHIⅠへの変換速度は一般的な加工条件下で非常に遅い。

【0029】

両型とも、75 mg/mL でジメチルアセトアミド(DMAc)、N-メチル-ピロリジノン(NMP)およびジメチルホルムアミド(DMF)などの極性非プロトン性溶媒中で良好な溶解度(20 から 25 で > 100 mg/mL)を有する。化合物Aは、テトラヒドロフラン(THF)および水の混合液中で溶解度がより低く、その溶解性は温度依存적であり、そのため、THF/水は、非晶質相を生成する噴霧乾燥工程に対する理想的な候補となる。化合物Aは、アルコールおよびエステルなどの他の有機溶媒中で難溶性であり、水(20 から 25 で < 10 μg/mL)および炭化水素中で溶解性に乏しい。したがって、これらの溶媒は、溶解度を低下させることによって溶液からのAPIの析出を促進するために「逆溶媒」として作用し得る。

【0030】

結果的に、DMAc/水、NMP/エタノール(EtOH)およびNMP/水などの溶媒/逆溶媒の組み合わせ中で化合物Aは容易に結晶化する。不純物排除能が高いゆえにEtOHが好ましく、一方、水は、低API溶解度ゆえに高い生成率および回収率のために好ましい。第一に適切な種晶およびバッチ温度の選択、第二に(溶媒組成の調整を介した)溶解度/過飽和の調節および(溶媒充填速度またはバッチ冷却速度を調整することを介した)過飽和除去速度の調節を通じて、結晶形態が制御される。粒径などの物理学的特性は、種晶サイズおよび種晶量の操作によって、およびまた乾式または湿式粉碎工程によっても制御され得る。

【0031】

NMP/EtOH中での種晶添加を行うセミバッチ(順添加)結晶化工程によりAHIが生成され得る。APIを高温でNMP中で溶解させ、> 70 に冷却し、適切なシーディング組成(seeding composition)に到達させるためにEtOHを加える間、等温的に保持する。種晶としてAHI固形物を加え、> 70 の熟成後、バ

10

20

30

40

50

ッチが周囲温度まで冷却される前に、追加の E t O H を等温的に加える。この結晶化の例については実施例 5 を参照。

【 0 0 3 2 】

A H I は、N M P / 水中での種晶添加を行うセミバッチ工程によって生成され得、この場合、N M P 中に溶解する A P I に水を加え、適切なシードポイント (s e e d p o i n t) に到達させる。A H I 固形物を種晶として導入後、少しずつ追加の水を加え、結晶化を完遂させる。

【 0 0 3 3 】

様々な方法によって様々な溶媒混合液中で A H I I を生成させ得る。セミバッチ工程において、化合物 A を < 6 0 で N M P 中で溶解させ、E t O H を添加し、適切なシードポイント (s e e d p o i n t) に到達させる。A H I I 種晶固形物を加え、バッチを熟成させ、続いてさらに E t O H を加える。

10

【 0 0 3 4 】

N M P / E t O H および D M A c / 水などの溶媒混合液中での半連続結晶化によっても A H I I を生成させ得る。ある 1 つの例において、D M A c / 水の混合液に A H I I 種晶固形物を加え、種スラリーを生成させる。次いで、適切な溶媒組成を維持しながら、D M A c 中の溶解 A P I および水を同時に種スラリーに加える。回収率を向上させるために、追加の水を加えて溶液から化合物 A を析出させ得る。この工程の別の例において、N M P および E t O H が、溶媒および逆溶媒としてそれぞれ D M A c および水に取って代わる。この結晶化の例については、D M A c / 水に関して実施例 5 を参照。

20

【 0 0 3 5 】

粒径調節のために、(乾式) ジェットミルによって A H I I を粉砕し得る。加熱 / 冷却アニーリングサイクルによって、乾式粉砕中に生成される非晶質内容物を結晶相に変換し戻し得る。A H I もまたジェットミル粉砕され得る。

【 0 0 3 6 】

A H I I 結晶はまた、媒体 (ボール) ミルにより湿式粉砕され得る。

【 0 0 3 7 】

[実施例 1]

A H I

2 0 1 1 年 1 0 月 6 日に公開された国際公開第 2 0 1 1 / 1 2 0 1 3 3 号および 2 0 1 1 年 1 0 月 6 日公開の米国特許出願公開 2 0 1 1 / 0 2 4 5 2 9 6 号に記載の手順に従い、式 A の化合物の無水物 I 型を得た。

30

【 0 0 3 8 】

[実施例 2]

A H I I の最初の観測

1 0 m g の化合物 A 無水物 I 型に 1 m L の 3 : 1 (v : v) エタノール : トルエンを添加した。4 0 で 6 時間、混合物を撹拌した。次に、混合物を 5 5 でろ過した。周囲条件で 3 日間かけてる液溶液を蒸発させ、次いで全溶媒が除去されるまで窒素ガス下で蒸発させた。蒸発後の単離固形物が交差偏光下で複屈折性であることが観察された。X 線粉末回折によって単離固形物を分析し、特有の X R P D パターンを有することが観察された。式 A の化合物のこの新しい結晶形態を無水物 I I 型と名付けた。

40

【 0 0 3 9 】

[実施例 3]

A H I 結晶化のための工程の説明

c a . 3 5 0 m g / m L 濃度で、c a . 8 0 から 9 5 の高温で、晶析装置容器中で 1 L の N M P 中に 3 5 0 g の化合物 A 固形物を溶解させる。バッチ溶液を 7 5 に冷却し、3 0 分かけて 0 . 1 2 5 L の E t O H を加えて、シードポイント (s e e d p o i n t) 溶媒組成 8 : 1 v : v N M P : E t O H に到達させる。3 . 5 から 1 7 . 5 g (1 から 5 w t % 固形物ベース) の A H I 固形物を種晶として晶析装置に加え、7 5 で 1 時間熟成させる。バッチをずっと 7 0 から 7 5 に維持しながら、約 2 . 8 7 5 から 3 . 8

50

75 LのEtOHを容器に8から12時間かけて加えて、3:1 v:vから4:1 v:v EtOH:NMPの間の溶媒組成に到達させる。次に、5時間かけて20から25にバッチを冷却し、ろ過し、少なくとも3.5リットル(10 L/kg)のEtOHで洗浄し、残りのNMPを固形物表面から除去する。窒素スリーブとともに40から60で真空下で湿潤ケーキを乾燥させ、XRDを使用してAHI型を確認する。

【0040】

[実施例4]

AHI結晶化のための工程の説明

全操作を約20から約25の室温で行う。150グラムの化合物A固形物を1リットルのDMAc中で約150 g/mL濃度で溶解し、バッチ濃縮溶液を生成させる。別個に、3:1 v:v比でDMAcおよび水を合わせてヒール液を生成させる。種結晶物としての3.75から7.5グラム(2.5から5 wt%固形物ベース)の化合物A AHI固形物とともに0.2 Lの3:1 v:v DMAc:水溶液を晶析装置容器に加えて、「ヒール(heel)スラリー」を生成させる。バッチ濃縮溶液および0.33リットルのDI水の別個ルートのもを同時に容器中のヒールスラリーにゆっくりと加えて(12時間超の充填時間)、3:1 v:v DMAc:水溶媒比に維持する。同時充填が完了した後、さらなる0.77リットルのDI水を約5時間かけて加えて、1:1 v:v DMAc:水の最終バッチ:溶媒比を達成する。約1時間バッチを熟成させ、次いでろ過する。少なくとも1.5リットル(10 L/kg)のDI水で湿潤ケーキを洗浄して結晶表面から残留DMAcを除去し、次いで窒素スリーブとともに約55で真空下で乾燥させる。AHI結晶形態を確認するためにXRDを使用する。

【0041】

[実施例5]

AHI型の半連続結晶化

60 mLの3:1 v:v DMAc:水溶液を調製し、十分な化合物A固形物に加えて、薄いスラリーを生成させた。室温で一晩熟成させた後、スラリーをろ過して、約7 mg/mLの溶解化合物A入りの飽和溶液を生成させた。500 mLフラスコに3:1 v:v DMAc:水溶液を加え、オーバーヘッドスターラーを用いて250 rpmで撹拌した。2 g(5 wt%)の化合物A AHI固形物を3:1 v:v DMAc:水溶液に加え、室温で30分間熟成させてヒール種晶スラリーを生成させた。

【0042】

40 gの化合物A固形物を267 mLのDMAc中で室温で溶解させて、バッチ濃縮物を生成させた。バッチ濃縮物を20時間かけて、室温で、別個の89 mLのDI水充填と同時に容器中のヒールスラリーに加えた。充填速度を調節して、同時充填中ずっと3:1 v:v DMAc:水比を維持した。

【0043】

さらなる178 mLのDI水を5時間かけてバッチに加えて、1:1 v:v DMAc:水の結晶化エンドポイント組成に到達させた。室温での熟成およびXRDによるAHI結晶形態の確認後、バッチをろ過し、10 L/kg DI水で洗浄した。窒素スリーブとともに固形物を真空下で45で乾燥させた。

【0044】

図8は、この実施例に記載の工程により得られた化合物A AHI結晶を示す。

【0045】

[実施例6]

AHI型のセミバッチ結晶化

オーバーヘッド撹拌により615 rpmの撹拌速度で125 mLフラスコ中で70、13.6 mL NMP(約300 mg/mL濃度)中で4 gの化合物A AHI粗製固形物を溶解させる。70に温度を維持しながら、1.7 mLのEtOHをバッチに15分間かけて加えた。40 mg(1 wt%固形物ベース)の化合物A AHI固形物をバッチ溶液に添加し、30分間熟成させた。さらなる56.3 mLのEtOHを70で15時

間かけてバッチに加え、4 : 1 v : v EtOH : NMP エンドポイント組成に到達させた。バッチを5時間かけて20℃に冷却し、20℃で2時間熟成させた。固形物をろ過し、約10 L / kg の EtOH で洗浄し、45℃にて真空下で乾燥させた。

【0046】

図9は、この実施例に記載の手順により得られた化合物 A A H I 結晶を示す。

【0047】

[実施例 7]

NMP / EtOH 系中での A H I I のセミバッチ結晶化

50℃で約250 mg / mL 濃度で N - メチルピロリジノン (NMP) 中で化合物 A 粗製固形物を溶解させる。約15分間かけてエタノール (EtOH) をバッチに加えて、8 : 1 v : v NMP : EtOH のシードポイント (seed point) に到達させる。バッチに5% A H I I 種固形物に加え、種晶を入れたバッチを45分間かけて熟成させる。10時間かけて EtOH を加えて、1 : 2 v : v NMP : EtOH に到達させる。各1 : 2 v : v NMP : EtOH 結晶化エンドポイントまで5時間かけて EtOH を加える。20℃までバッチを冷却する。固形物をろ過し、EtOH で洗浄し、窒素スリーブとともに55℃にて真空下で乾燥させる。

10

【0048】

[実施例 8]

非晶形の調製のための工程の説明

1個の20 mm 径 ZrO₂ ビーズとともに ZrO₂ 破砕チャンバーに250 mg の化合物 A A H I I 固形物を加えた。Ret sch Type MM301 ボールミル上で破砕チャンバーを15 Hz の周波数で60分間撹拌した。ss NMR によって非晶質を確認した。

20

【0049】

[実施例 9]

非晶形の調製のための工程の説明

1個の20 mm 径の ZrO₂ ビーズとともに ZrO₂ 破砕チャンバーに300 mg の化合物 A A H I I 固形物を加えた。Ret sch Type MM301 ボールミル上で15 Hz の周波数で60分間、破砕チャンバーを撹拌した。ss NMR によって非晶質を確認した。

30

【0050】

[実施例 10]

非晶形の調製のための工程の説明

1個の20 mm 径の ZrO₂ ビーズとともに ZrO₂ 破砕チャンバーに1 g の化合物 A A H I 固形物を加えた。Ret sch Type MM301 ボールミル上で15 Hz の周波数で120分間、破砕チャンバーを撹拌した。ss NMR によって非晶質を確認した。

【図 1】

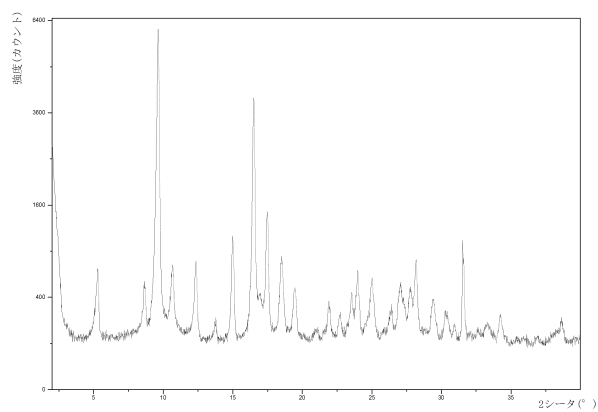


FIG. 1

【図 2】

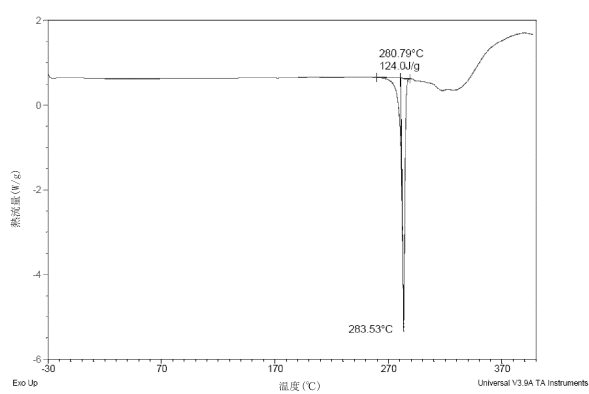


FIG. 2

【図 3】

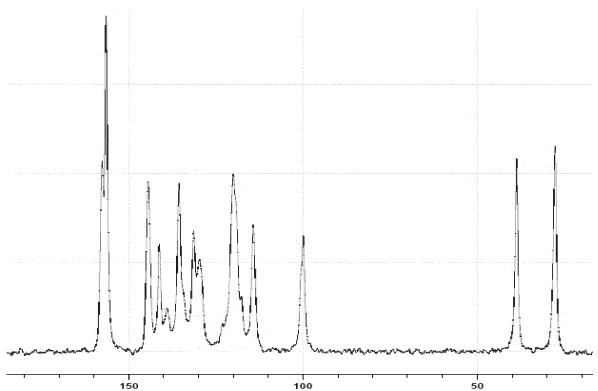


FIG. 3

【図 4】

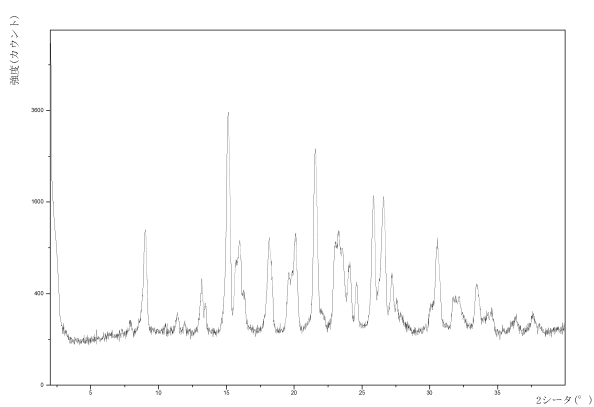


FIG. 4

【図 5】

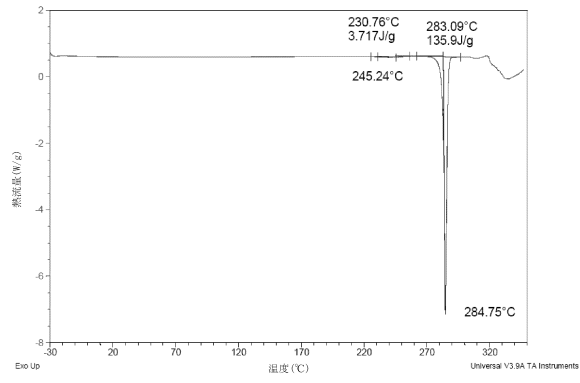


FIG. 5

【図 7】

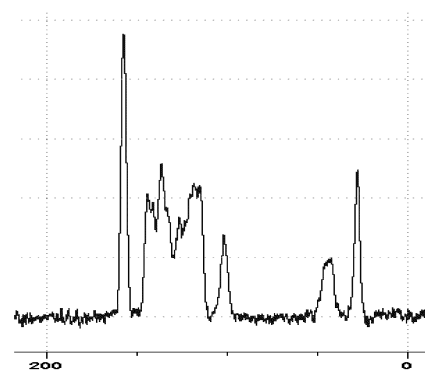


FIG. 7

【図 6】

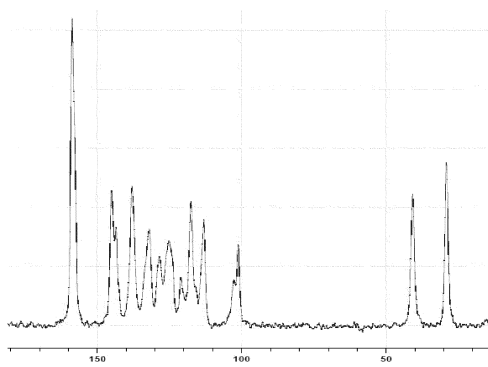


FIG. 6

【図 8】

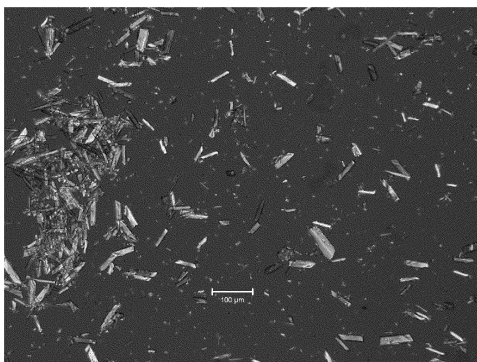


FIG. 8

【図 9】

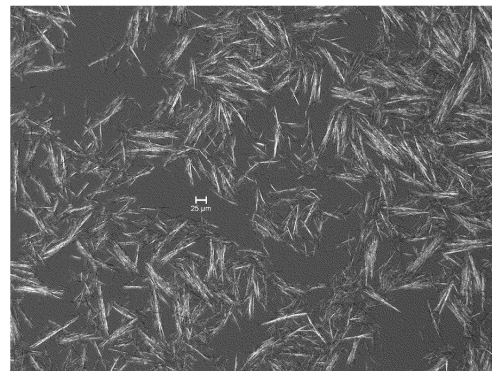


FIG. 9

フロントページの続き

- (74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
- (74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
- (74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
- (74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
- (74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
- (72)発明者 マグワイヤー，コートニー，ケー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・１２６

合議体

審判長 瀬良 聡機
審判官 齊藤 真由美
審判官 富永 保

- (56)参考文献 米国特許出願公開第２０１１／０２４５２９６（ＵＳ，Ａ１）
特開２０１８－２４６８３（ＪＰ，Ａ）

- (58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D
CAP1us / REGISTRY (STN)