

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-510173

(P2018-510173A)

(43) 公表日 平成30年4月12日(2018.4.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 401/14 (2006.01)</b>	C07D 401/14	4C063
<b>A61K 31/4439 (2006.01)</b>	A61K 31/4439	4C086
<b>A61P 19/06 (2006.01)</b>	A61P 19/06	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2017-550772 (P2017-550772)  
 (86) (22) 出願日 平成28年3月30日 (2016. 3. 30)  
 (85) 翻訳文提出日 平成29年10月13日 (2017. 10. 13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2016/077887  
 (87) 国際公開番号 WO2016/155631  
 (87) 国際公開日 平成28年10月6日 (2016. 10. 6)  
 (31) 優先権主張番号 201510144393.8  
 (32) 優先日 平成27年3月30日 (2015. 3. 30)  
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

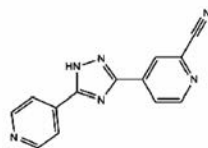
(71) 出願人 516139470  
 クリスタル ファーマテック カンパニー  
 、リミテッド  
 CRYSTAL PHARMATECH  
 CO., LTD.  
 中華人民共和国 チヤンスー 21512  
 3、スーチョウ、スーチョウ インダスト  
 リアル パーク、218 シンファー スト  
 リート、バイオベイ、ビー4-101  
 (74) 代理人 100120891  
 弁理士 林 一好  
 (74) 代理人 100165157  
 弁理士 芝 哲央  
 (74) 代理人 100205659  
 弁理士 齋藤 拓也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トピロキソスタットの新規結晶形及びその製造方法

(57) 【要約】

本発明は5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾールの新規結晶形及び製造方法に関する。本発明によって提供する新規結晶形は痛風および高尿酸血症の治療に使用可能である。本発明によって提供する新規結晶形は安定性が良好で、精製効果が顕著であり、溶解度、吸湿性が医薬用に適する。本発明によって提供する結晶形Aは工業生産に資する有利な特性を有し、将来の薬物の最適化及び開発の面で重要な価値を持っている。



(1)

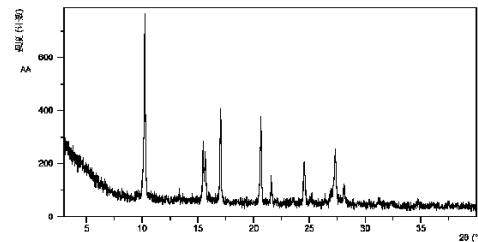
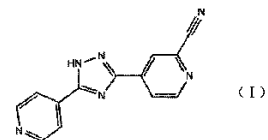


図1 / Fig. 1

AA STRENGTH (COUNT)



(1)

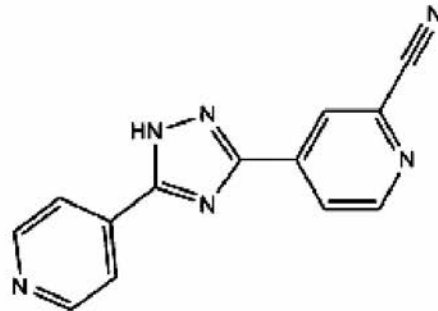
【選択図】 図1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

10.2° ± 0.2°、17.0° ± 0.2°、27.3° ± 0.2°の2値に、粉末X線回折パターンにおける特徴ピークを有することを特徴とする下記式(I)で表される化合物の結晶形A。

## 【化 1】



(I)

10

## 【請求項 2】

15.7° ± 0.2°、21.6° ± 0.2°、24.5° ± 0.2°の2値のうちの1箇所又は2箇所又は3箇所に、粉末X線回折パターンにおける特徴ピークを有することを特徴とする請求項1に記載の結晶形A。

20

## 【請求項 3】

15.5° ± 0.2°、20.6° ± 0.2°の2値のうちの1箇所又は2箇所に、粉末X線回折パターンにおける特徴ピークを有することを特徴とする請求項1又は2に記載の結晶形A。

## 【請求項 4】

実質的に図1に示すような粉末X線回折パターンを有することを特徴とする請求項1～3のいずれか1項に記載の結晶形A。

## 【請求項 5】

式(I)で表される化合物の粉末を、1種以上の溶媒からなる溶媒系に溶解し、懸濁攪拌、冷却晶析、濃縮晶析、逆溶媒順添加または逆溶媒逆添加の晶析方法によって結晶を得ることを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の前記式(I)で表される化合物の結晶形Aの製造方法。

30

## 【請求項 6】

前記溶媒系はケトン系溶媒、またはケトン系溶媒とアルキルニトリルとの混合溶媒系である請求項5に記載の製造方法。

## 【請求項 7】

前記ケトン系溶媒は1-メチルピロリドンである請求項6に記載の製造方法。

## 【請求項 8】

前記アルキルニトリルはアセトニトリルである請求項6に記載の製造方法。

40

## 【請求項 9】

有効量の請求項1～4のいずれか1項に記載の結晶形A及び薬学的に許容される医薬用賦形剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 10】

前記結晶形Aは痛風および高尿酸血症の治療薬製剤の製造に使用可能であることを特徴とする請求項9に記載の医薬組成物。

## 【請求項 11】

痛風および高尿酸血症を治療するための請求項1～4のいずれか1項に記載の結晶形Aの使用。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は化学医薬分野、特に5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾールの結晶形A及びその製造方法に関する。

## 【背景技術】

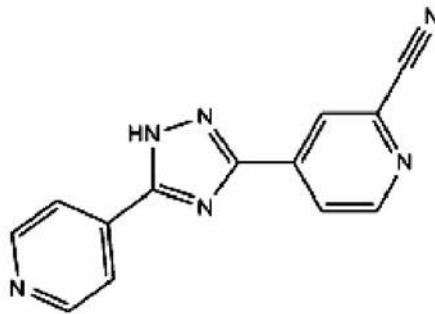
## 【0002】

トピロキソスタットは、化学名が5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾールであり、日本の株式会社富士薬品により開発されたキサントキソレダクターゼ(XOR)阻害薬である。トピロキソスタットは痛風および高尿酸血症の治療薬として、2013年6月28日に日本で承認を取得して販売されている。この薬物の化学構造は下記式(I)で表される。

10

## 【0003】

## 【化1】



20

(I)

## 【0004】

薬物結晶多形(drug polymorphism)とは、薬物に、異なる2以上の結晶形の物質状態が存在することをいう。結晶多形現象は薬物において広く存在している。同じ薬物でも、結晶形によって、溶解度、融点、密度、安定性等が大いに異なるため、薬物の安定性、均一性、生物学的利用能、効能及び安全性に様々な程度で影響を及ぼす。したがって、薬物開発において結晶多形のスクリーニングを全面的かつ系統的に行い、開発に最も適する結晶形を選択することは、無視できない重要な研究内容の一つである。

30

## 【0005】

研究によると、トピロキソスタットにも結晶多形現象が存在する。先発メーカーは特許WO2014017515A1においてトピロキソスタットのI型結晶、II型結晶、水和物結晶という3つの結晶形を権利化しているが、その特許には3つの結晶形の吸湿性、安定性等の物理化学的性質に関する記載はなく、I型結晶は水溶性が良好であると言及しかない。しかし、薬物開発において、結晶多形のスクリーニングを全面的かつ系統的に行い、開発に最も適する結晶形を選択することは、無視できない重要な研究内容の一つである。そこで、今後の薬物開発のために、より多くより良い選択肢を提供すべく、式(I)で表される化合物の結晶多形のスクリーニングをさらに行い、安定性が良好で、吸湿性が低く、工業生産に適する無水結晶形を見出す必要がある。

40

## 【0006】

本発明の発明者らは鋭意検討した結果、安定性が良好で、溶解度、吸湿性が医薬用に適する式(I)で表される化合物の新たな結晶形を見出した。

## 【発明の概要】

## 【0007】

本発明の目的の一つは、結晶形Aという、式(I)で表される化合物の新たな結晶形を

50

提供することである。

【0008】

本発明によって提供する結晶形 A は、 $10.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.3^\circ \pm 0.2^\circ$  の 2 値に、粉末 X 線回折パターンにおける特徴ピークを有することを特徴とする。

【0009】

さらに、本発明によって提供する結晶形 A はまた、 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5^\circ \pm 0.2^\circ$  の 2 値のうちの 1 箇所又は 2 箇所又は 3 箇所に、粉末 X 線回折パターンにおける特徴ピークを有することを特徴とする。

【0010】

さらに、本発明によって提供する結晶形 A はまた、 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5^\circ \pm 0.2^\circ$  の 2 値に、粉末 X 線回折パターンにおける特徴ピークを有することを特徴とする。

【0011】

さらに、本発明によって提供する結晶形 A はまた、 $15.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6^\circ \pm 0.2^\circ$  の 2 値のうちの 1 箇所又は 2 箇所に、粉末 X 線回折パターンにおける特徴ピークを有することを特徴とする。

【0012】

さらに、本発明によって提供する結晶形 A はまた、 $15.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6^\circ \pm 0.2^\circ$  の 2 値に、粉末 X 線回折パターンにおける特徴ピークを有することを特徴とする。

【0013】

好ましくは、本発明によって提供する結晶形 A は、 $10.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6^\circ \pm 0.2^\circ$  の 2 値に、粉末 X 線回折パターンにおける特徴ピークを有する。

【0014】

さらに、本発明によって提供する結晶形 A はまた、実質的に図 1 に示すような粉末 X 線回折パターンを有することを特徴とする。

【0015】

さらに、本発明によって提供する結晶形 A は、示差走査熱量測定では、326 付近に加熱した際に吸熱ピークが現れ、実質的に図 2 に示すような示差走査熱量測定パターンを有することを特徴とする。

【0016】

本発明の別の目的は、式 (I) で表される化合物の粉末を、1 種以上の溶媒からなる混合溶媒系に溶解し、懸濁攪拌、冷却晶析、濃縮晶析、逆溶媒順添加または逆溶媒逆添加の晶析方法によって結晶を得ることを特徴とする結晶形 A の製造方法を提供することである。

【0017】

さらに、上記溶媒系は、ケトン系溶媒、またはケトン系溶媒とアルキルニトリルとの混合溶媒系であるのが好ましい。

【0018】

さらに、上記ケトン系溶媒は、1-メチルピロリドンであるのがより好ましく、上記アルキルニトリルはアセトニトリルであるのがより好ましい。

【0019】

本発明の別の目的は、有効治療量の式 (I) で表される化合物の結晶形 A および医薬用賦形剤を含む医薬組成物を提供することである。一般的には、治療上有効な量の式 (I) で表される化合物の結晶形 A を、1 種以上の薬学的に許容される賦形剤と混合または接触させて、薬学分野で周知の方法により医薬組成物または製剤を作製する。

【0020】

10

20

30

40

50

上記医薬組成物は、経口、非経口（皮下、筋肉内、静脈内または皮内を含む）、直腸、経皮、経鼻、膈などの適切な経路で投与するための剤形に製剤化することができる。経口投与に適した剤形としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、粉末剤、ロゼンジ剤、液剤、シロップ剤または懸濁剤が挙げられ、必要に応じて医薬活性成分の即時放出性、遅延放出性または調節放出性とすることができる。非経口投与に適した剤形としては、水性または非水性滅菌注射用溶液、エマルジョンまたは懸濁液が挙げられる。直腸投与に適した剤形としては、坐剤または浣腸剤が挙げられる。経皮投与に適した剤形としては、軟膏、クリーム、パッチが挙げられる。経鼻投与に適した剤形としては、エアロゾル、スプレー、点鼻薬が挙げられる。膈内投与に適した剤形としては、坐剤、栓、ゲル、ペーストまたはスプレーが挙げられる。本発明の結晶形は、驚くべき低い吸湿性と、水中または

10

20

30

40

50

#### 【0021】

上記医薬組成物中の薬学的に許容される賦形剤としては、固体経口剤形の場合には、例えばデンプン、アルファ化デンプン、乳糖、粉末セルロース、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム、リン酸三カルシウム、マンニトール、ソルビトール、糖などの希釈剤；例えばアラビアゴム、グアーガム、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコールなどのバインダー；例えばデンプン、グリコール酸デンプンナトリウム、アルファ化デンプン、クロスボドン、クロスカルメロースナトリウム、コロイドシリカなどの崩壊剤；例えばステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどの滑沢剤；例えばコロイドシリカなどの流動促進剤；例えば各グレードのシクロデキストリンや樹脂などの複合体形成剤；例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、メチルメタクリレート、ワックスなどの放出速度制御剤が挙げられるが、これらに限定されない。使用され得る他の薬学的に許容される賦形剤としては、フィルム形成剤、可塑剤、着色剤、香味剤、粘度調整剤、防腐剤、酸化防止剤などが挙げられるが、これらに限定されない。所望により、例えばシェラックコーティング、糖コーティングまたはポリマーコーティングなどのコーティング層を錠剤に形成することができ、コーティング層中のポリマーとしては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、エチルセルロース、メタクリル酸系ポリマー、ヒドロキシプロピルセルロースまたはデンプンが挙げられ、さらに、シリカ、タルクなどのアンチブロッキング剤、二酸化チタンなどの乳化剤、酸化鉄系着色剤などの着色剤も含むことができる。液体経口剤形の場合には、適切な賦形剤として、水、油系、アルコール系、グリコール系、香味剤、防腐剤、安定剤、着色剤などが挙げられる。水性または非水性滅菌懸濁剤は、沈降防止剤や増粘剤を含んでもよい。水性懸濁剤に適した賦形剤としては、例えばアラビアゴム、キサントガムなどの天然ゴム又は合成ゴム、アルギン酸塩、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンが挙げられる。非経口剤形の場合には、水性または非水性滅菌注射液の賦形剤としては通常、滅菌水、生理食塩水またはグルコース水溶液が挙げられ、緩衝剤、酸化防止剤、静菌剤、およびかかる医薬組成物を血液と等張化できる溶質を含んでもよい。各賦形剤は、許容されるものであって、製剤中の他の成分と適合性があり、かつ患者にとって無害なものでなければならない。

#### 【0022】

上記医薬組成物は、従来技術として当業者に周知されている方法により調製することができる。医薬組成物を調製する際、本発明の結晶形Aと、1種以上の薬学的に許容される賦形剤とを混合し、所望により1種以上の他の医薬活性成分とさらに混合する。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤は、混合、造粒、打錠またはカプセル充填などの工程によって調製することができる。粉末剤は、適切なグレードに粉碎した医薬活性成分と賦形剤と

を混合することによって調製される。液剤及びシロップは、医薬活性成分を、適宜味付けした水または水性溶液に溶解することによって調製することができる。懸濁剤は、薬学的に許容される担体中に医薬活性成分を分散させることによって調製することができる。

【0023】

特に固体製剤の湿式造粒法について、錠剤の湿式造粒を例に説明すれば、製造工程は次のようなプロセスとなる。活性成分、充填剤、バインダーなどの乾燥固体を混合し、水やアルコールなどの湿潤剤により湿潤させ、湿潤した固体を凝集体または顆粒にし、所望の均一な粒子径となるまで湿式造粒を続け、続いて顆粒を乾燥させる。次いで、得られた乾燥顆粒を崩壊剤、滑沢剤、アンチブロッキング剤などと混合し、打錠機で打錠する。所望により、適切な被覆粉末で被覆する。

10

【0024】

本発明によって提供する式(I)で表される化合物の結晶形Aは、キサンチンオキシダーゼ阻害剤として使用することができ、本発明の結晶形は、投与の量によってキサンチンオキシダーゼの活性を調節することができる。結晶形Aは、個体(例えば、患者)のキサンチンオキシダーゼ関連疾患または症状の治療に使用することができ、治療上有効な量または治療上有効な用量の本発明の化合物の結晶形またはその医薬組成物を、このような治療を要する個体に投与することによって、治療を行う。本発明によって提供する式(I)で表される化合物の結晶形Aは、高尿酸血症、および高尿酸血症に起因する痛風の治療にも使用できる。

【0025】

20

本発明の有利な効果は以下のとおりである。

本発明によって提供する結晶形Aは、安定性が良く、吸湿性が低く、薬物の保存中及び開発中における結晶転移の発生を確実に防ぐことができるため、生物学的利用能や効能の変化を防止することができる。

本発明によって提供する結晶形Aは、高い溶解度を有し、生物学的利用能および効能の要求を満足する。

【0026】

本発明の結晶形Aの製造方法において、「特許結晶形」とは、先行技術であるWO2014017515に記載の結晶形を指す。

【0027】

30

本発明でいう「有効治療量」や「治療上有効な量」とは、組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて研究者、獣医、医師、または他の臨床医が求める生物学的応答または薬物応答を引き起こす活性化合物または薬剤の量を指す。

【0028】

本発明でいう「治療」とは、下記の1つまたは複数を指す。(1)例えば疾患、症状または障害に罹患する傾向があっても、この疾患の病変や症状が発症・出現していない個体においてこの疾患、症状または障害を予防するという疾患の予防。(2)例えばこの疾患、症状または障害の病変や症状が発症・出現した個体において、この疾患、症状または障害を抑制するという疾患の抑制。(3)例えばこの疾患、症状または障害の病変や症状が発症・出現した個体において、この疾患、症状または障害を改善し(すなわち、病変及び/または症状を逆転し)、例えば疾患の重篤度を軽減するという疾患の改善。

40

【0029】

本発明でいう「結晶多形」とは、同じ化合物の異なる結晶形を指し、同じ化合物を含有する水和物および溶媒和物の他の固体分子形態を含むが、これらに限定されない。同一の薬物分子に多くの結晶形が存在することを薬物結晶多形という。薬物結晶多形は固体薬物においてよく見られる現象である。このような結晶多形を有する医薬化合物は、それらの異なる物理化学的性質に起因して、薬理学的活性、溶解性、生物学的利用能および安定性に影響を及ぼすことが知られている。したがって、薬物として有用な化合物に結晶多形が存在する場合には、これらの結晶多形から有用性の高い結晶性化合物を製造することが望まれている。

50

## 【0030】

本発明でいう「粉末X線回折パターン」とは、実験で観察された回折パターンまたはそれによるパラメータを指す。粉末X線回折パターンは、ピーク位置およびピーク強度によって特徴付けられる。

## 【0031】

本発明でいう「結晶」又は「結晶形」とは、示されるX線回折パターンの特徴によって確認されるものを指す。当業者なら、本発明において言及する物理化学的性質は特定可能なものであり、その実験誤差は機器の条件、試料の準備および試料の純度に依存することを理解できる。特に、X線回折パターンが一般に装置の条件によって変化することは、当業者には周知である。特に、X線回折パターンの相対強度も実験条件によって変化し得るため、ピーク強度の順番は唯一のまたは決定的な要素として考えるべきではない。また、ピーク角度の実験誤差は通常5%以下であり、これらの角度の誤差も考慮に入れなければならない。通常 $\pm 0.2^\circ$ の誤差が許容される。さらに、サンプルの高さなどの実験的要素のために、ピーク角度の全体的なオフセットが生じる可能性があり、通常はある程度のオフセットを許容する。したがって、本発明における1つの結晶形のX線回折パターンは、本明細書で言及する例のX線回折パターンと必ずしも一致しないことは、当業者には理解できる。これらのスペクトルにおける特徴ピークと同一または類似のパターンを有する結晶形であれば、本発明の範囲に属する。当業者は、本発明のスペクトルと未知の結晶形のスペクトルを比較することにより、2組のスペクトルにより表されるものが同じ結晶形か、異なる結晶形かを確認することができる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0032】

【図1】図1は結晶形AのXRPDパターンである。

【図2】図2は結晶形AのDSCパターンである。

【図3】図3は結晶形Aの $^1\text{H-NMR}$ パターンである。

【図4】図4は結晶形AのDVSパターンである。

【図5】図5は結晶形AのDVS前とDVS後のXRPDパターン対比を示すものである。

【図6】図6は結晶形A、5で15日保存後、25 / 60% RHで15日保存後、40 / 75% RHで15日保存後のXRPDオーバーレイを示すものである（上から順に初期結晶形A、5で15日保存後、25 / 60% RHで15日保存後、40 / 75% RHで15日保存後のXRPDパターンである）。

【図7】図7は結晶形A、5で30日保存後、25 / 60% RHで30日保存後、40 / 75% RHで30日保存後のXRPDオーバーレイを示すものである（上から順に初期結晶形A、5で30日保存後、25 / 60% RHで30日保存後、40 / 75% RHで30日保存後のXRPDパターンである）。

【図8】図8は結晶形A、5で90日保存後、25 / 60% RHで90日保存後、40 / 75% RHで90日保存後のXRPDオーバーレイを示すものである（上から順に初期結晶形A、5で90日保存後、25 / 60% RHで90日保存後、40 / 75% RHで90日保存後のXRPDパターンである）。

【図9】図9は結晶形Aを1時間平衡化した固体のXRPDパターンである（上から順に初期結晶形A、5、25、50で1時間平衡化後のXRPDパターンである）。

【図10】図10は特許I型結晶を1時間平衡化した固体のXRPDパターンである（上から順に初期I型結晶、5、25、50で1時間平衡化後のXRPDパターンである）。

【図11】図11は特許I型結晶と結晶形Aの転移関係を示すものである。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0033】

以下、本発明を具体的な実施例により更に説明するが、本発明が下記実施例に限定されるものではない。当業者は特許請求の範囲内で製造方法及び使用装置を改良してもよく、

これらの改良も本発明の権利範囲に属する。したがって、本発明特許の権利範囲は添付の請求項によるものである。

【0034】

本発明において使用する略語の意味は下記のとおりである。

XRPD：粉末X線回折

DSC：示差走査熱量測定

<sup>1</sup>H NMR：プロトン核磁気共鳴スペクト

【0035】

本発明における粉末X線回折パターンはPanalytical Empyrean粉末X線回折装置により取得する。本発明における粉末X線回折の測定条件は下記のとおりである。 10

X線回折条件：Cu, K

K<sub>1</sub>( $\lambda$ ): 1.540598; K<sub>2</sub>( $\lambda$ ): 1.544426

K<sub>2</sub>/K<sub>1</sub>強度比: 0.50

電圧: 45千ボルト(kV)

電流: 40ミリアンペア(mA)

走査範囲: 3.0 ~ 40.0度

【0036】

本発明における示差走査熱量測定(DSC)パターンはTA Q2000により取得する。本発明における示差走査熱量測定(DSC)の測定条件は下記のとおりである。 20

走査速度: 10 /min

シールドガス: 窒素ガス

【0037】

実施例1

[式(I)で表される化合物の結晶形Aの製造方法]

式(I)で表される化合物の遊離塩基7.4mgを1-メチルピロリドン0.18mLに溶解して、溶液を攪拌し、アセトニトリル2.0mLを上記溶液に滴下して、室温ですらに1時間攪拌し、ろ過した。得られた固体は測定した結果、結晶形Aである。

本実施例で得られた結晶形の粉末X線回折データは表1に示すとおりである。XRPDパターンは図1に示すとおりである。本実施例で得られた結晶形の粉末X線回折データは表1のデータを含むが、これらに限定されない。DSCパターンは図2、<sup>1</sup>H NMRパターンは図3に示すとおりである。 30

【0038】



## 【表 1】

表1 結晶形Aの粉末X線回折データ

2θ	d間隔	強度%
10.25	8.63	100.00
15.46	5.73	31.94
15.64	5.67	24.54
17.03	5.21	48.83
20.63	4.31	46.88
21.56	4.12	12.54
23.56	3.78	2.96
24.51	3.63	22.32
27.27	3.27	27.26
28.10	3.18	8.42
34.77	2.58	2.43

10

20

## 【0039】

## 実施例 2

[式(I)で表される化合物の結晶形Aの製造方法]

式(I)で表される化合物の遊離塩基 7.4 mg を 1-メチルピロリドン 0.18 mL に溶解し、攪拌しながらこの溶液をアセトニトリル 2.0 mL に滴下し、室温でさらに 1 時間攪拌し、ろ過した。得られた固体は測定した結果、結晶形 A である。

本実施例で得られた結晶形 A の粉末 X 線回折データは表 2 に示すとおりである。

## 【0040】

30

## 【表2】

表2 結晶形Aの粉末X線回折データ

2θ	d間隔	強度%
10.26	8.63	100.00
13.32	6.65	3.75
15.47	5.73	37.53
15.65	5.66	26.03
17.03	5.21	56.34
19.14	4.64	1.04
20.63	4.30	52.42
21.58	4.12	14.49
22.28	3.99	1.85
23.50	3.79	3.57
24.53	3.63	21.85
25.17	3.54	3.86
27.27	3.27	25.98
28.08	3.18	6.88
31.24	2.86	3.03
34.74	2.58	2.05
37.63	2.39	1.59

10

20

30

## 【0041】

## 実施例3

[式(I)で表される化合物の結晶形Aの吸湿性試験]

25 の条件において、本発明の結晶形Aを約10mg量って動的水分吸着測定(DVS)により吸湿性を測定した。実験結果は表3に示すとおりである。結晶形AのDVSパターンは図4に示すとおりである。DVS前とDVS後のXRPDパターン対比は図5に示すとおりであり、図中、上のパターンはDVS前、下のパターンはDVS後である。

## 【0042】

## 【表3】

40

表3

結晶形	相対湿度
	80%
結晶形A	1.00%

## 【0043】

[吸湿性特徴の記述と吸湿性重量増加の定義] (中国薬典2010年版付録XIX J

50

医薬物吸湿性試験指導原則、実験条件：25 ± 1、80%相対湿度)

潮解性：十分な水分を吸収すると、液体となる。

高吸湿性：吸湿による重量増加が15%以上である。

吸湿性：吸湿による重量増加が15%未満で2%以上である。

低吸湿性：吸湿による重量増加が2%未満で0.2%以上である。

無吸湿性又は実質的に無吸湿性：吸湿による重量増加が0.2%未満である。

【0044】

結果によれば、本発明の結晶形Aは80%相対湿度で保存して平衡になった際の重量増加が1.00%であり、低吸湿性である。この特性から、当該結晶形は湿度により影響されたり潮解したりする可能性が低く、長期保存に有利であるといえる。また、この結晶形は吸湿性が低いため、製造時に特別な乾燥条件が不要になり、製造及び後処理のプロセスをある程度で簡素化でき、工業生産が容易になる。この結晶形は種々の湿度条件において含水率の変化がほとんどないため、厳しい保存条件を求めず、製品の保存及び品質管理のコストを大幅に削減でき、高い経済的価値を持っている。

【0045】

実施例4

[式(I)で表される化合物の結晶形Aと特許II型結晶との溶解度の比較研究]

実施例1で製造した結晶形Aと、特許II型結晶の試料をそれぞれSGF(模擬胃液)、pH5.0 FeSSIF(摂食状態の模擬腸液)、pH6.5 FaSSIF(空腹状態の模擬腸液)及び純水により室温で飽和溶液を調製し、1時間後、4時間後及び24時間後の飽和溶液における試料の含有量を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で測定した。実験結果は表4に示すとおりである。

【0046】

【表4】

表4 結晶形Aと特許結晶形の溶解度の比較研究

溶解度 時間	SGF		FaSSIF		FeSSIF	
	結晶形A (mg/mL)	特許II型 結晶 (mg/mL)	結晶形A (mg/mL)	特許II 型結晶 (mg/mL)	結晶形A (mg/mL)	特許II型 結晶 (mg/mL)
1時間	0.73	0.54	0.011	0.0084	0.012	0.0039
4時間	0.73	0.56	0.011	0.0079	0.012	0.0039
24時間	0.71	0.54	0.012	0.0086	0.013	0.0042

【0047】

上記比較結果から、SGF、FaSSIF及びFeSSIF中に1時間、4時間、24時間保存した本発明の新規結晶形Aは特許II型結晶に比較して溶解度がより高く、SGF(模擬胃液)及びpH5.0 FeSSIF(摂食状態の模擬腸液)において、結晶形Aの溶解度は特許II型結晶の約3倍となり、pH6.5 FaSSIF(空腹状態の模擬腸液)において、結晶形Aの溶解度は特許II型結晶の約1.3倍となることが分かった。このように、溶解度が著しく高くなり、生物学的利用能の向上に資する。

【0048】

実施例5

[式(I)で表される化合物の結晶形Aの安定性及び純度に関する研究]

本発明で得られた新たな結晶形 A を 5 、 25 / RH 60%、40 / RH 75% で 90 日保存し、15 日目、30 日目、90 日目にそれぞれ 1 回サンプリングしてサンプルの結晶形の XRPD 変化を測定するとともに、HPLC により化学純度を測定した。実験結果から、結晶形 A は良好な物理的安定性及び高い化学純度を有することが分かった。純度データの結果は表 5 に示すとおりである。図 6、7、8 はそれぞれ、結晶形 A を 5 、 25 / RH 60%、40 / RH 75% で 15 日、30 日、90 日保存後の XRPD 結果を示している。(図 6 では、上から順に初期結晶形 A、5 で 15 日保存後、25 / 60% RH で 15 日保存後、40 / 75% RH で 15 日保存後の XRPD パターンである。図 7 では、上から順に初期結晶形 A、5 で 30 日保存後、25 / 60% RH で 30 日保存後、40 / 75% RH で 30 日保存後の XRPD パターンである。図 8 では、上から順に初期結晶形 A、5 で 90 日保存後、25 / 60% RH で 90 日保存後、40 / 75% RH で 90 日保存後の XRPD パターンである。)

10

【0049】

【表 5】

表5 結晶形Aの安定性(純度%)

	5°C/(%)	25°C/60%RH(%)	40°C/75%RH(%)
初期	99.83	99.83	99.83
15日	99.92	99.90	99.88
30日	99.91	99.88	99.87
90日	99.91	99.86	99.82

20

【0050】

結果によれば、式 (I) で表される化合物の結晶形 A は 5 、長期安定性試験 (25 / 60% RH) 及び加速安定性試験 (40 / 75% RH) の条件において、保存中に試料が安定し、純度の変化はほとんどない。上記実験結果から、本発明によって提供する式 (I) で表される化合物の結晶形 A は良好な安定性及び高い純度を有することが分かる。

30

【0051】

## 実施例 6

適量の式 (I) で表される化合物の結晶形 A 及び特許 I 型結晶を量り、適量のメチルイソブチルケトン (MIBK) を加えて懸濁液を調製し、5 、25 、50 でそれぞれ保存して 1 時間平衡化し、遠心分離した。液体は高速液体クロマトグラフィーにより濃度を測定し、固体は XRPD で測定した。結果は表 6 に示すとおりである。図 9、10 はそれぞれ、結晶形 A と I 型結晶を 1 時間平衡化した固体の XRPD パターンである。(図 9 では、上から順に平衡化前の結晶形 A の XRPD パターン、5 、25 、50 で 1 時間平衡化後の XRPD パターンである。図 10 では、上から順に平衡化前の I 型結晶の XRPD パターン、5 、25 、50 で 1 時間平衡化後の XRPD パターンである。)

40

【0052】

【表 6】

表6 結晶形Aと特許 I 型結晶の平衡溶解度のデータ

初期結晶形	溶媒	温度/°C	濃度/mg/mL	最終結晶形
結晶形A	MIBK	5	0.17	結晶形A
結晶形A	MIBK	25	0.22	結晶形A
結晶形A	MIBK	50	0.39	結晶形A
特許 I 型結晶	MIBK	5	0.17	特許 I 型結晶
特許 I 型結晶	MIBK	25	0.25	特許 I 型結晶
特許 I 型結晶	MIBK	50	0.42	特許 I 型結晶

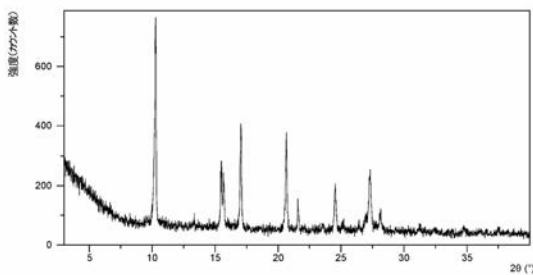
10

【 0 0 5 3 】

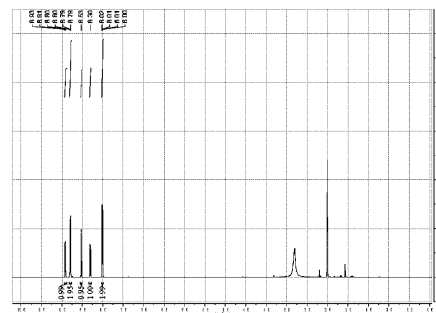
上記表中の I 型結晶及び結晶形 A の溶解度及び温度のデータに基づき、ヴァンホープ方程式に従って描いた I 型結晶と結晶形 A の転移関係図は図 1 1 に示すとおりである。転移関係を研究した結果、結晶形 A は 5 より大きい条件では、常に I 型結晶より安定していることが分かった。

20

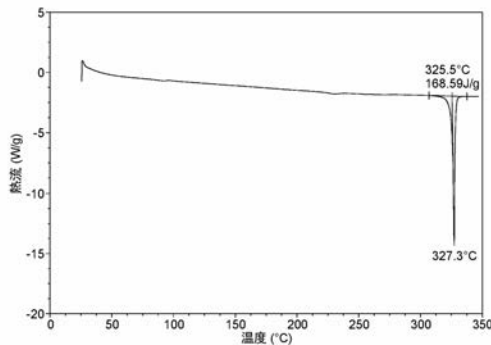
【 図 1 】



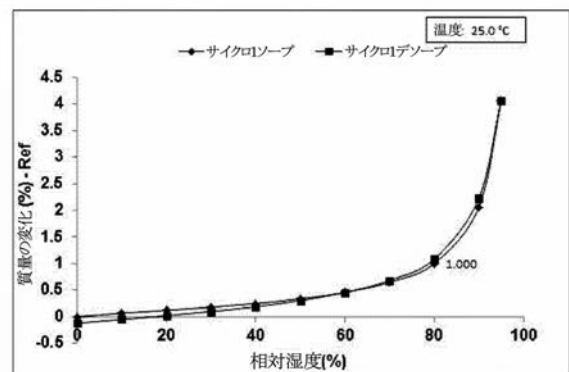
【 図 3 】



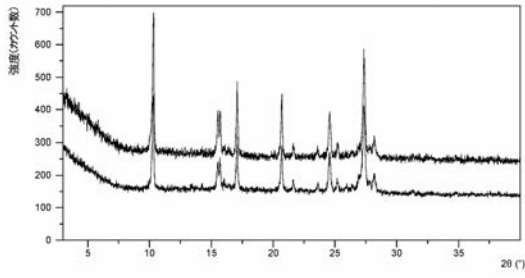
【 図 2 】



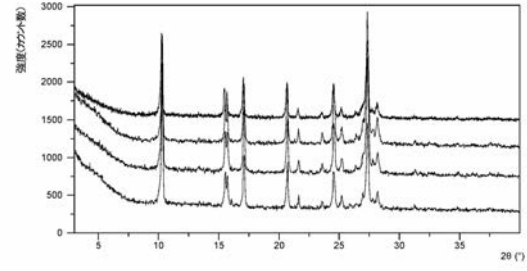
【 図 4 】



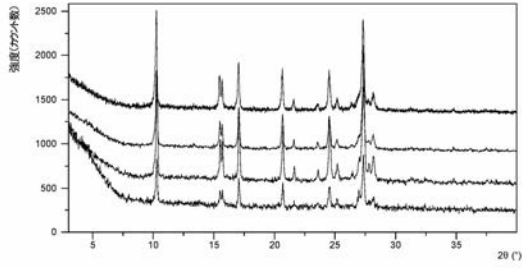
【 図 5 】



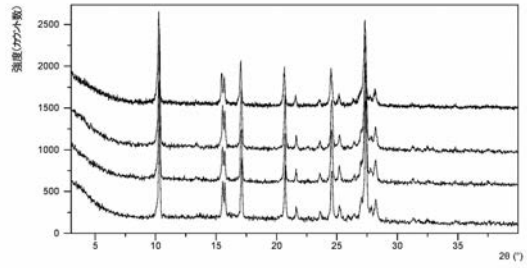
【 図 7 】



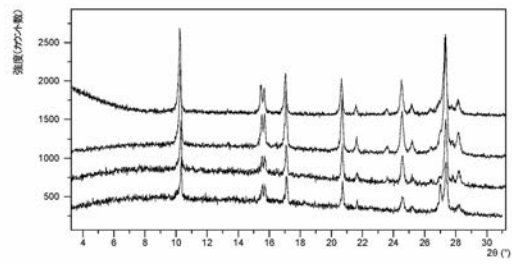
【 図 6 】



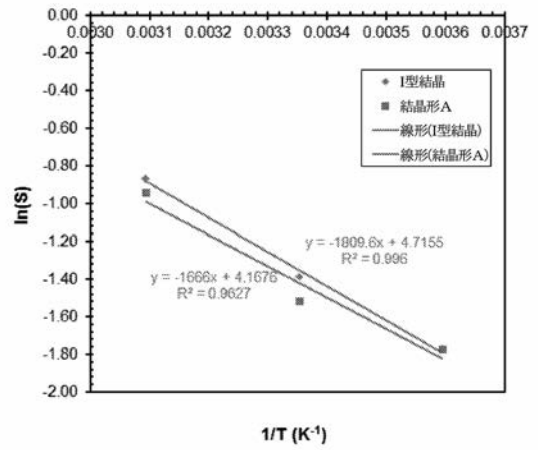
【 図 8 】



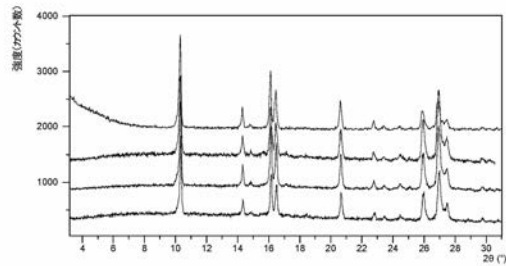
【 図 9 】



【 図 1 1 】



【 図 1 0 】



## 【 国际调查报告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. <b>PCT/CN2016/077887</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 401/14 (2006.01) i; A61K 31/444 (2006.01) i; A61P 19/06 (2006.01) i; A61P 43/00 (2006.01) i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07D 401/-; A61K 31/-; A61P 10/-; A61P 43/-		
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) VEN, CPRS, CNKI, STN (REG, CAPLUS): CRYSTAL, topiroxostat, TOPILORIC, CAS RN: 577778-58-6		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	CN 104961730 A (SHANDONG JINCHENG PHARMACEUTICAL AND CHEMICAL CO., LTD.), 07 October 2015 (07.10.2015), figure 1, and embodiments 1-10	1-10
A	WO 2014017515 A1 (FUJYAKUHIK CO.), 30 January 2014 (30.01.2014), figures 1 and 2, and embodiments	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 17 May 2016 (17.05.2016)		Date of mailing of the international search report 15 June 2016 (15.06.2016)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451		Authorized officer <b>WANG, Ying</b> Telephone No.: (86-10) 62086304

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/CN2016/077887****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.: 11

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] claim 11 sets forth a method for treating a disease in a human and/or animal body under PCT Rule 39.1(iv).

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).



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2016/077887**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104961730 A	07 October 2015	None	
WO 2014017515 A1	30 January 2014	AU 2013293973 A1	29 January 2015
		KR 20150035585 A	06 April 2015
		TW 201408659 A	01 March 2014
		US 9199970 B2	01 December 2015
		CN 104411700 A	11 March 2015
		US 2015126558 A1	07 May 2015
		EP 2878598 A1	03 June 2015
		HK 1205101 A0	11 December 2015
		CA 2876391 A1	30 January 2014

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/077887

A. 主题的分类 C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61P 19/06(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D401/-;A61K31/-;A61P10/-;A61P43/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称,和使用的检索词(如使用)) VEN, CPRS, CNKI, STN (REG, CAPLUS) 托吡司他, 托比司他, 晶云, topiroxostat, TOPILORIC, CAS RN:577778-58-6		
C. 相关文件		
类型*	引用文件,必要时,指明相关段落	相关的权利要求
PA	CN 104961730 A (山东金城医药化工股份有限公司) 2015年 10月 7日 (2015-10-07) 附图1, 实施例1-10	1-10
A	WO 2014017515 A1 (FUJIYAKUHIK CO.) 2014年 1月 30日 (2014-01-30) 图1和2, 实施例	1-10
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2016年 5月 17日	国际检索报告邮寄日期 2016年 6月 15日	
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	授权官员 王颖 电话号码 (86-10) 62086304	

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/077887

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a), 对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1.  权利要求: 11  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题, 即:  
[1] 要求保护了人体和/或动物体的疾病的治疗方法(39.1(iv)条)。
2.  权利要求:  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索, 具体地说:
3.  权利要求:  
因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/077887

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	104961730	A	2015年 10月 7日	无			
WO	2014017515	A1	2014年 1月 30日	AU	2013293973	A1	2015年 1月 29日
				KR	20150035585	A	2015年 4月 6日
				TW	201408659	A	2014年 3月 1日
				US	9199970	B2	2015年 12月 1日
				CN	104411700	A	2015年 3月 11日
				US	2015126558	A1	2015年 5月 7日
				EP	2878598	A1	2015年 6月 3日
				HK	1205101A	0	2015年 12月 11日
				CA	2876391	A1	2014年 1月 30日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, 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

(74)代理人 100126000

弁理士 岩池 満

(74)代理人 100185269

弁理士 小菅 一弘

(74)代理人 100202577

弁理士 林 浩

(72)発明者 チェン ミンフア

中華人民共和国 ジアンスー 2 1 5 1 2 3 スージョウ スージョウ インダストリアル パーク  
ハンリン ロード 1 ハイデ アpartment

(72)発明者 チャン ヤンフェン

中華人民共和国 ジアンスー 2 1 5 1 2 3 スージョウ スージョウ インダストリアル パーク  
ハンリン ロード 1 ハイデ アpartment

(72)発明者 リュウ カイ

中華人民共和国 ジアンスー 2 1 5 1 2 3 スージョウ スージョウ インダストリアル パーク  
チーユエ ストリート 1 ジンイン アpartment

(72)発明者 チャン シャオユー

中華人民共和国 ジアンスー 2 1 5 1 2 3 スージョウ スージョウ インダストリアル パーク  
ハンリン ロード 1 ハイデ アpartment

Fターム(参考) 4C063 AA03 BB01 CC41 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA04 BC60 GA15 MA01 MA04 ZA96