

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007年6月28日 (28.06.2007)

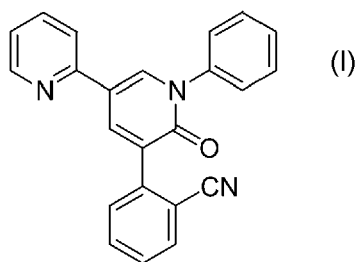
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/072868 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 213/64 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) *A61P 25/18* (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01) *A61P 25/22* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) *A61P 25/30* (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01) *A61P 27/06* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01) *A61P 39/00* (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川4丁目6番10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): 浦和 世志雄 (URAWA, Yoshio) [JP/JP]; 〒3140255 茨城県神栖市砂山2番地エーザイ株式会社 鹿島事業所内 Ibaraki (JP). 有本 達 (ARIMOTO, Itaru) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川4丁目6番10号エーザイ株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiki et al.); 〒1040061 東京都中央区銀座一丁目10番6号銀座ファーストビル 創英国際特許法律事務所 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, [続葉有]
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/325394
(22) 国際出願日: 2006年12月20日 (20.12.2006)
(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 2005-368426
2005年12月21日 (21.12.2005) JP

(54) Title: CRYSTAL OF 1,2-DIHYDROPYRIDINE COMPOUND (TYPE IV)

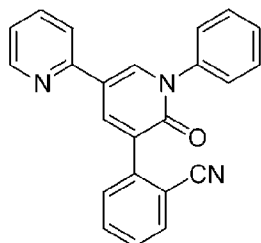
(54) 発明の名称: 1, 2-ジヒドロピリジン化合物の結晶 (IV型)



(57) Abstract: Disclosed is a crystal of 3-(2-cyanophenyl)-5-(2-pyridyl)-1-phenyl-1,2-dihydropyridin-2-one which is characterized by having a diffraction peak at a diffraction angle ($2\theta \pm 0.2^\circ$) of 15.4° in the powder X-ray diffraction pattern.

(57) 要約:

粉末X線回折において、回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.4° に回折ピークを有することなどを特徴とする3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンの結晶。



WO 2007/072868 A1



MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,

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。

明 細 書

1, 2-ジヒドロピリジン化合物の結晶 (IV型)

技術分野

[0001] 本発明は、AMPA (α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸)受容体拮抗作用および/またはカイン酸受容体阻害作用を有する神経変性疾患等の治療剤または予防剤として有用な1, 2-ジヒドロピリジン化合物(3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン)の結晶 (IV型)に関する。

背景技術

[0002] 1, 2-ジヒドロピリジン化合物は、AMPA受容体拮抗作用および/またはカイン酸受容体阻害作用を有する神経変性疾患等の治療剤または予防剤として有用であり、中でも3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン(以下、化合物(1)と示す。)は顕著なAMPA受容体拮抗作用を示す(特許文献1参照)。

化合物(1)については特許文献1の実施例7に製造方法の開示があるが、「残渣をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル/ヘキサン 1:2)で精製して」と記載されているのみで、得られた化合物の態様については開示されていない。

[0003] 特許文献1:国際公開第01/96308号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 医薬品として有用な化合物の結晶や非晶質などの各態様の物性は、薬物のバイオアベイラビリティ、原薬の純度、製剤処方などの大きな影響を与えるため、医薬品開発においては、当該化合物に関しどの結晶、非晶質体が医薬品として有用であるかを予測することが困難である。そのため、各化合物ごとに、医薬品として有用な種々の結晶形、非晶質体を見出すことが求められている。

[0005] 結晶多形が存在する化合物を医薬品として用いる場合、医薬品として要求される均一な品質および一定の作用強度を確保するために、均一の結晶形を有する化合

物を安定して供給することが必要である。また、保存中および製剤化工程(混合、造粒等)において、同一品質を維持できる結晶形が望まれる。

[0006] 医薬品原薬は、工業的に大量に取り扱うことから、爆発性、危険性の指標の1つである爆発下限濃度や最小着火エネルギーが高い結晶形が望まれる。

[0007] 一般に帯電する粉体は、他の物体への付着性も高く保護具や皮膚への付着が懸念される。

医薬品原薬が帯電性を有している場合、化合物製造時の粉碎の段階において粉碎刃に化合物が付着したり、製剤化の工程において生産機器に付着凝集したりすると、生産効率や作業性が悪化することがあり、また、帯電性を有する大量の粉体を工業的に扱う場合には粉塵爆発の起こる可能性があることから、医薬品原薬としては、帯電性がより弱い化合物(結晶)が望まれる。

また、医薬品原薬のような高い薬理活性を持つ化合物については、作業者の暴露の抑制や施設汚染防止の観点からも帯電しにくい粉体が望ましい。

[0008] そのため、医薬の有効成分が結晶性物質として得られる場合は単一の結晶形からなり、安定した良好な物性を持ち、金属等の不純物を含まないことが望ましい。また、そのような結晶を安定して工業的規模で製造できる方法の開発も望まれている。

そこで、本発明は、化合物(1)の単一の結晶形からなる結晶およびその製造方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、精力的に研究を重ねた結果、化合物(1)の新たな結晶が得られることを見出して本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は、

[1] 粉末X線回折において、回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.4° に回折ピークを有する、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンの結晶。

[2] 粉末X線回折において、さらに、回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 16.6° および 24.3° に回折ピークを有する、前記[1]記載の結晶。

[3] 前記[1]記載の結晶を含有してなる医薬。

- [4] 前記[1]記載の結晶を含有してなる医薬組成物。
- [5] 前記[1]記載の結晶を含有してなる、急性神経変性疾患の治療剤または予防剤。
- [6] 前記[1]記載の結晶を含有してなる、脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害または低血糖による神経障害の治療剤または予防剤。
- [7] 前記[1]記載の結晶を含有してなる、慢性神経変性疾患の治療剤または予防剤。
- [8] 前記[1]記載の結晶を含有してなる、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症または脊髄小脳変性症の治療剤または予防剤。
- [9] 前記[1]記載の結晶を含有してなる、てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙性麻痺、痛み、神経痛、精神分裂病(統合失調症)、不安、薬物依存症、嘔気、嘔吐、排尿障害、緑内障による視力障害、抗生物質による聴覚障害または食中毒の治療剤または予防剤。
- [10] 前記[1]記載の結晶を含有してなる、感染性脳脊髄炎、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆または神経症状の治療剤または予防剤。
- [11] 前記[1]記載の結晶を含有してなる、脱髄性疾患の治療剤または予防剤。
- [12] 感染性脳脊髄炎がHIV性脳脊髄炎である前記[10]記載の治療剤または予防剤。
- [13] 脱髄性疾患が脳炎、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症、急性多発性根神経炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、Marchifava-Bignami病、中心性橋延髄崩壊症、視神経脊髄炎、デビック病、バロ病、HIV性ミエロパシー、HTLV性ミエロパシー、進行性多巣性白質脳症または二次性脱髄性疾患である前記[11]記載の治療剤または予防剤。
- [14] 二次性脱髄性疾患がCNSエリテマトーデス、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群、サルコイドーシスまたは乖離性脳血管炎である前記[13]記載の治療剤または予防剤、等を提供するものである。

発明の効果

[0011] 本発明により、化合物(1)を単一の結晶態様として、容易に製造することが可能となった。本発明の結晶は、良好な物性を有し、神経変性疾患等の治療剤または予防剤の有効成分として使用するのに適している。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]参考例A1で得られた結晶の粉末X線回折パターンを表す図である。

[図2]実施例1で得られた結晶の粉末X線回折パターンを表す図である。

[図3]混合操作前後における無水物II型結晶についての粉末X線回折パターンを表す図である。

[図4]混合操作前後におけるIV型結晶についての粉末X線回折パターンを表す図である。

発明を実施するための最良の形態

[0013] 以下本発明の内容について詳細に説明する。

[0014] 本発明の結晶は、以下の特徴を有する化合物(1)の結晶である。(粉末X線回折パターンの測定条件は特に限定されないが、下記実施例に記載の粉末X線回折パターンの測定条件にて測定することが好ましい。)

(1)粉末X線回折において回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.4° に回折ピークを有することを特徴とする結晶、

(2)粉末X線回折において回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.4° 、 16.6° および 24.3° に回折ピークを有することを特徴とする結晶である。

[0015] これらの粉末X線回折における特徴的ピークは特許文献1に開示の製造方法によって得られた結晶(下記参考例A1、下記表1、下記図1)では観察されない。

[0016] 一般に、粉末X線回折における回折角度(2θ)は $\pm 0.2^\circ$ の範囲内で誤差が生じ得るから、上記の回折角度の値は $\pm 0.2^\circ$ 程度の範囲内の数値も含むものとして理解される必要がある。したがって、粉末X線回折におけるピークの回折角度が完全に一致する結晶だけでなく、ピークの回折角度が $\pm 0.2^\circ$ 程度の誤差で一致する結晶も本発明に含まれる。

[0017] 本明細書において「回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.4° に回折ピークを有する」とは、「回折角度(2θ) $15.2^\circ \sim 15.6^\circ$ に回折ピークを有する」ということを意味し、「

回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 16.6° に回折ピークを有する」とは、「回折角度(2θ) $16.4^\circ \sim 16.8^\circ$ に回折ピークを有する」ということを意味し、「回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 24.3° に回折ピークを有する」とは、「回折角度(2θ) $24.1^\circ \sim 24.5^\circ$ に回折ピークを有する」ということを意味する。

[0018] [化合物(1) IV型結晶の一般製造方法]

本発明の結晶は、上記特許文献1(国際公開第01/96308号パンフレット)の実施例7または下記製造例4にしたがって製造された化合物(1)を原料として使用することができる。この化合物(1)を下記実施例1または2と同様に操作し、本発明である化合物(1)の結晶(IV型)を安定して製造することができる。

[0019] 原料として使用する化合物(1)は、どのような形態であってもよく、水和物でも無水物でもよく、非晶質でも結晶質(複数の結晶多形からなるものを含む)でもよく、これらの混合物であってもよい。

[0020] 化合物(1)の神経変性疾患等治療剤としての使用に関しては特許文献1に詳細に開示されており、同様に本発明の結晶は神経変性疾患等の治療剤の有効成分として使用することができる。特許文献1の開示のすべてを参照として本願明細書の開示に含める。

[0021] 本発明の化合物を医薬として使用する場合、通常、本発明の化合物と適当な添加剤とを混和し、製剤化したものを使用する。ただし、前記は、本発明の化合物を原体のまま医薬として使用することを否定するものではない。

[0022] 上記添加剤としては、一般に医薬に使用される、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤等を挙げることができ、所望により、これらを適宜組み合わせ使用することもできる。

[0023] 上記賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。

[0024] 上記結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセル

ローズ、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等を挙げることができる。

[0025] 上記滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール、コロイドシリカ等を挙げることができる。

[0026] 上記崩壊剤としては、例えば結晶セルロース、寒天、ゼラチン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム等を挙げることができる。

[0027] 上記着色剤としては、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルミン、カラメル、 β -カロチン、酸化チタン、タルク、リン酸リボフラビンナトリウム、黄色アルミニウムレーキ等、医薬品に添加することが許可されているものを挙げることができる。

[0028] 上記矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等を挙げることができる。

[0029] 上記乳化剤または界面活性剤としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、シヨ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等を挙げることができる。

[0030] 上記溶解補助剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド等を挙げることができる。

[0031] 上記懸濁化剤としては、前記界面活性剤のほか、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子を挙げることができる。

[0032] 上記等張化剤としては、ブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール等を挙げることができる。

[0033] 上記緩衝剤としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液を挙げる

ことができる。

- [0034] 上記防腐剤としては、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ベンジ
ルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等を挙げることがで
きる。
- [0035] 上記抗酸化剤としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等を挙げる
ことができる。
- [0036] 上記安定化剤としては、一般に医薬に使用されるものを挙げることができる。
- [0037] 上記吸収促進剤としては、一般に医薬に使用されるものを挙げることができる。
- [0038] また、上記製剤としては、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤
、吸入剤のような経口剤；坐剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点
耳剤、パップ剤、ローション剤のような外用剤または注射剤を挙げることができる。
- [0039] 上記経口剤は、上記添加剤を適宜組み合わせて製剤化する。なお、必要に応じて
これらの表面をコーティングしてもよい。
- [0040] 上記外用剤は、上記添加剤のうち、特に賦形剤、結合剤、矯味矯臭剤、乳化剤、
界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤また
は吸収促進剤を適宜組み合わせて製剤化する。
- [0041] 上記注射剤は、上記添加剤のうち、特に乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁
化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤または吸収促進剤を適宜組
み合わせて製剤化する。
- [0042] 本発明の化合物を医薬として使用する場合、その使用量は症状や年齢等により異
なるが、通常、経口剤の場合には、0.05~10mg(好ましくは0.1~5mg)、外用剤
の場合には、0.01~10mg(好ましくは0.05~5mg)、注射剤の場合には、0.01
~5mgを1日に1回投与または2~6回に分けて使用する。なお、上記経口剤および
注射剤については、実際に投与する値を、また、外用剤については、実際に生体に
吸収される値を示している。

実施例

- [0043] 以下の実施例により本発明を詳細に且つ具体的に説明するが、本発明はこれらの
実施例に限定されるものではない。

[0044] 製造例1

5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンの合成

[化1]



5-(2-ピリジル)-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(WO2004/009553)(7.33kg)、トリフェニルボロキシシン(9.0kg)、酢酸銅(無水)(0.80kg)、水(0.50kg)、ピリジン(7.1kg)、N,N-ジメチルホルムアミド(66.7kg)の混合物を、反応容器内を窒素置換後、内温28℃で1時間攪拌した。

反応容器中へ9%酸素濃度に窒素で調整した空気を30L/minの速度で吹き込みながら、反応混合物を39℃から40℃(内温)で16時間攪拌し、反応混合物1Aを得た。

水(191kg)、25%アンモニア水(85.8kg)を別の反応容器に入れ、冷水で8.7℃まで冷却後、上記の反応混合物1Aを3分間かけて加えた。反応混合物を冷水にて冷却下4時間攪拌した。反応混合物中の析出物を遠心分離機で濾取し、濾滓を水65kgで洗浄した。

析出物、水(97kg)、25%アンモニア水(43.5kg)を反応容器に投入し、25℃の温水で保温して1時間攪拌した。反応混合物中の析出物を遠心分離機で濾取し、濾滓を水32.6kgで洗浄後、減圧乾燥(60℃、18時間)を行い5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン 9.6kgを得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.61-8.50 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (ddd, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 7.27 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H).

[0045] 製造例2

3-ブロモ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンの合成

[化2]



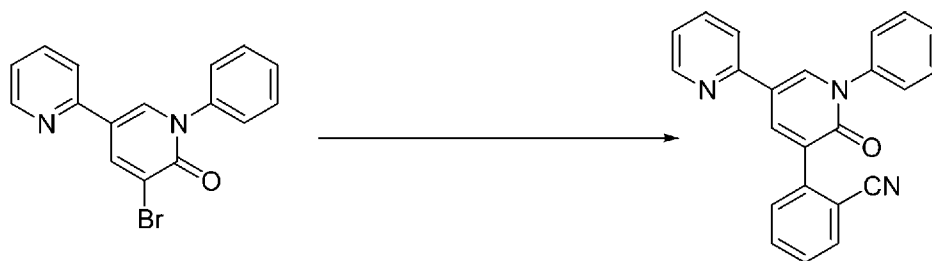
10L反応容器中に5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(200g)、N-ブロモスクシンイミド(157.7g)、酢酸エチル(4L)を加え、反応混合物を、窒素気流下30℃(外温)にて9時間20分撹拌した。この反応混合物中へ3%ヒドロサルファイト水溶液(2L)、トルエン(2L)を加えた後、55℃(外温)にて30分撹拌した。反応後、反応混合物中の水層(下層)を分離し、次いで有機層の水洗(水2L)を4回行い、撹拌減圧下溶媒を留去した。

その後さらに1,2-ジメトキシエタン(4L)を加え、減圧濃縮を行い、3-ブロモ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン粗体を得た。

[0046] 製造例3

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンの合成

[化3]



上記製造例2において濃縮残渣として得られた3-ブロモ-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン粗体の全量が入った反応容器へ、2-(1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)ベンズニトリル(214.9g)、酢酸パラジウム(3.44g)、トリフェニルホスフィン(16.07g)、ヨウ化第一銅(7.29g)、1,2-ジメトキシエタン(3.1L)、炭酸カリウム(158.8g)を加え、窒素雰囲気下、70℃(外温)、30分加熱撹拌し、次いで4時間、加熱還流下にて撹拌した。

その後、反応混合物中へ、70℃(外温)酢酸エチル(2.5L)を加え10分撹拌した。反応混合物を濾過し、さらに濾滓を酢酸エチル(2.5L)で洗浄した。この濾液すべ

てを反応容器へ移し、さらに12.5%アンモニア水(5L)を加え、60°C(外温)にて53分攪拌した。反応混合物中の下層(水層)を分離した。残った有機層中へ5%食塩水(2.5L)、25%アンモニア水(2.5L)を加え攪拌後、下層(水層)を分離し、さらに残った有機層中へ5%食塩水(5L)を加え攪拌後、下層(水層)を分離した。残った有機層を減圧濃縮し、その後アセトン4Lを加え減圧濃縮を行った。

この残渣にアセトン(7.2L)、水(0.8L)を加え、60°C(外温)で1時間10分攪拌し溶解した。次いで38°C(外温)にて18分間攪拌冷却した。反応混合物中へ、内温40°Cで種結晶(3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンの水和物の結晶)1gを加え35°C(外温)にて30分間攪拌した。その後、反応混合物を30分ごとに外温を5°Cずつ下げて、外温10°Cでは17時間攪拌した。

攪拌下、反応混合物中へ水(2.29L)を3時間10分かけて滴下し、滴下後、さらに1時間20分攪拌した。反応混合物を濾過し、濾滓を50%アセトン-水2Lで洗浄し、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(526.28g)を湿体として得た。(乾燥重量として168.3g)

[0047] 製造例4

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(水和物結晶)

上記製造例3において湿体として得た3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(526.28g)を10Lフラスコに投入し、アセトン5890mLと水490mLで調製したアセトン水のうち5.5Lを加えて加熱し、溶解後濾過した。残った上記アセトン水全量で10Lフラスコと濾滓を洗浄しながら、濾液すべてを10Lフラスコに移した。

当該混合物を外温40°Cにて攪拌し、内温が40°Cになってから、外温を35°Cにし、次いで混合物中に3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン水和物842mgを加えた。混合物を30分間攪拌後に、外温を30°Cに変更し、さらに30分後に外温を25°Cに変更し、以後30分ごとに5°Cずつ外温を下げ、外温15°Cまで下げた。混合物を外温15°Cにて30分間攪拌後に、

さらに外温を8°Cに下げて1時間攪拌した。

混合物中へ、11°C(内温)にて水842mLを1時間10分かけて滴下して加えた。滴下終了1時間後に外温を0°Cに変更し、混合物を40分攪拌後、さらに外温を-20°Cに下げて15時間攪拌した。

混合物中の析出物を濾取し、その析出物を50%アセトン水(1700mL)で洗浄後、50分間通風乾燥を行った。次いでこの析出物を振動乾燥機にて減圧下40°Cにて1時間乾燥し、さらに60°Cで3時間乾燥した。

乾燥機温度を室温まで冷却後、乾燥機内を950hpa、4時間外気を吸引し、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(水和物結晶)172.4gを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.61-8.57 (m, 1H), 8.53-8.52 (d-like, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.86-7.81 (t-like, 1H), 7.79-7.76 (t-like, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61-7.48 (m, 6H), 7.31-7.28 (m, 1H).

[0048] 参考例A1

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンの無水物の結晶の製造(II型無水物結晶)

WO01/96308号、実施例7記載の反応処理後の操作方法と同様に、以下のよう
に実施した。3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(別名:2-(2-オキソ-1-フェニル-5-(ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)ベンズニトリル)の合成方法はWO01/96308号中の実施例7および上記製造例3に記載されている。

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(8g)を入れ、酢酸エチル(400mL)を加えた。これを60°Cの温浴にて加熱し、さらに酢酸エチル(160mL)を加え、70°Cの温浴にて加熱し固体を溶解させた。この溶液にn-ヘキサン(80mL)を加えた後、減圧下に溶媒留去して7.7gの淡黄色粉末を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.59-8.57 (m, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.83 (ddd, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.73-7.71 (d-like, 1H), 7.

61-7.48 (m, 6H), 7.30 (dd, 1H).

[0049] 実施例1

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(IV型結晶)

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(水和物結晶)10g、アセトン100mLおよび水2.5mLを200mLフラスコにいれ、室温で5分間攪拌した。このスラリー状の混合物から30mLを試験管に移し、さらに0°Cで2時間攪拌した。当該混合物へ、アセトン100mLと水2.5mLとで調製したアセトン水混合液(以下、単にアセトン水混合液という。)5mLを加え、0°Cでさらに16時間攪拌した。当該混合物をろ過し、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(IV型結晶)を315mg得た。

[0050] 実施例2

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(IV型結晶)

3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(10.00g)を200mL 4頸フラスコにとり、アセトン(100mL)、水(2.5mL)を加え、室温で5分間攪拌した。このスラリー状の混合物から30mLを100mL試験管に分取し-5°Cで攪拌後、さらにアセトン水混合液を10mL加え攪拌した。当該混合物から約5mLをサンプリングして、2時間攪拌後、アセトン水混合液を5mL加えた。当該混合物をさらに29時間攪拌後、懸濁溶液をろ過した。得られた析出物を減圧下、室温で乾燥し、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オン(IV型結晶)を1.037g得た。

[0051] 粉末X線回折パターンの測定

各参考例および実施例で得られた結晶の粉末X線回折測定は、日本薬局方の一般試験法に記載された粉末X線回折測定法に従い、以下の測定条件で行った。

(装置)

理学X線DTAシステム:RINT-2000(株式会社リガク製)

(操作方法)

試料についてメノウ乳鉢で粉碎後13mm径ガラス板にサンプリングし、以下の条件で測定を行った。

使用X線:CuK α 線

管電圧:40kV

管電流:200mA

発散スリット:1/2deg

受光スリット:0.3mm

散乱スリット:1/2deg

走査速度:1または2°/分

走査ステップ:0.01または0.02°

測定範囲(2 θ):5~40°

- [0052] 参考例A1で得られた結晶の粉末X線回折パターンを図1に示し、実施例1で得られた結晶の粉末X線回折パターンを図2に示した。
- [0053] 参考例A1で得られた結晶の回折角(2 θ)のピークおよび強度を表1に示し、実施例1で得られた結晶の回折角(2 θ)のピークおよび強度を表2に示した。
- [0054] 実施例1で得られた結晶の粉末X線回折パターンである図2、表2から、実施例1で得られた結晶の粉末X線回折において、回折角(2 θ)が約15.4°、約16.6°および約24.3°の特徴的なピークを有することが分かる。また、実施例2で得られた結晶の粉末X線回折パターンも同様の特徴的なピークを有することが確認された。
- [0055] これより、参考例A1で得られた結晶の粉末X線回折パターンである図1、表1において、回折角(2 θ)が約15.4°および約16.6°のピークを有しておらず、実施例1で得られる結晶と同じ態様の結晶は含んでいないと考えられる。
- [0056] [表1]

ピーク番号	2 θ	半価幅	d値	強度	相対強度
1	9.010	0.588	9.8067	13370	100
2	15.850	0.682	5.5867	10137	76
3	24.390	0.847	3.6465	10672	80

[0057] [表2]

ピーク番号	2 θ	半価幅	d値	強度	相対強度
1	7.890	0.318	11.1961	15360	77
2	8.680	0.329	10.1788	19905	100
3	9.550	0.341	9.2534	3392	17
4	11.810	0.341	7.4872	1125	6
5	12.740	0.365	6.9427	1438	7
6	13.730	0.341	6.4442	1658	8
7	15.410	0.353	5.7453	15360	77
8	16.630	0.376	5.3264	4355	22
9	17.620	0.294	5.0293	2548	13
10	18.070	0.600	4.9051	3017	15
11	20.600	0.412	4.3080	2257	11
12	21.390	0.329	4.1506	837	4
13	22.020	0.271	4.0333	1187	6
14	22.460	0.365	3.9553	1880	9
15	23.540	0.282	3.7762	1873	9
16	24.310	0.482	3.6583	8507	43
17	25.700	0.365	3.4635	3812	19
18	26.120	0.412	3.4088	4198	21
19	27.100	0.447	3.2877	1973	10
20	27.960	0.694	3.1885	1563	8
21	29.310	0.553	3.0446	1703	9
22	30.240	0.388	2.9531	1307	7
23	32.930	0.388	2.7177	845	4
24	33.690	0.424	2.6581	897	5
25	35.840	0.447	2.5034	843	4
26	37.480	0.518	2.3976	698	4

[0058] 水または水:エタノール(1:1)混液存在下での混合操作における物理的安定性
(操作方法)

参考例A1で得られる結晶(II型無水物結晶)および実施例1で得られる結晶(IV型結晶)を約60~150mgをメノウ乳鉢に採り、水(または水:エタノール(1:1)混液)150~300 μ Lを滴下しながら室温で数分間混合操作を行った。次いで、約60°Cにおいて3時間乾燥した。得られた結晶と混合操作前の結晶とについて、それぞれ下記条件にて粉末X線回折を測定した。

(装置)

Bruker AXS社製 D8 DISCOVER with GADDS

(条件)

使用X線:CuK α 線

管電圧:40kV

管電流:40mA

測定範囲(2 θ):5~40°

コリメーター:0.3mm double slit

混合操作前後における無水物II型結晶についての粉末X線回折パターンを図3に、IV型結晶についての粉末X線回折パターンを図4に示す。なお、無水物II型結晶については、水存在下での混合操作を2度行った。その結果得られた粉末X線回折パターンについても図3に示す。

(結果)

粉末X線回折より、参考例A1で得られる結晶(II型無水物結晶)は、上記水または水:エタノール(1:1)混液存在下での混合操作において、結晶の態様が変化し、参考例A1で得られる結晶(II型無水物結晶)とは異なる結晶(図3中、アスタリスク記号で示すピークを有する結晶)が増加することが見出された。

これに対して、実施例1で得られる結晶(IV型結晶)は、上記混合操作において結晶の態様の変化は見られず、水または水:エタノール(1:1)混液存在下での混合操作において物理的に安定であることが見出された。

[0059] 最小着火エネルギーと爆発下限濃度

(操作方法)

吹上式粉塵爆発試験装置の試料皿に濃度に見合った量の結晶を均等に乘せる。

1. 3リットル圧力タンク内に50kPaのコンプレッサエアーを溜め、電磁弁によってガラス円筒内に開放し粉塵雲を形成する。電磁弁の開放から0.1秒遅れて放電電極にエネルギーを与える。着火の判定は、放電電極の上部100mmに記す着火目印線を火炎が超えた場合とする。

(下限濃度の測定条件)

測定室の温度:24℃、湿度:49%、圧縮空気吹き出し圧力:50kPa、放電開始時間:0.1秒、着火試験の繰り返し数:5回、着火放電エネルギー:10J

(着火エネルギーの測定条件)

測定室の温度:24℃、湿度:49%、圧縮空気吹き出し圧力:50kPa、放電開始時間:0.1秒、着火試験の繰り返し数:10回

(測定装置)

吹き上げ式粉塵爆発試験装置(株式会社環境衛生研究所 DES-10)

[0060] 帯電性

(操作方法)

結晶約1gを秤量ビン(直径35mm)に秤り、攪拌子(フッ素樹脂(4フッ化エチレン樹脂)製、20mm)を加え、ふたをして粉を30分攪拌する。攪拌停止と同時にふたを開け、粉体の静電電位を静電電位測定器で測定する。

(装置)

スタチロン-DZ3 シシド静電気株式会社製

(結果)

参考例A1の結晶(II型無水物結晶):70~100V

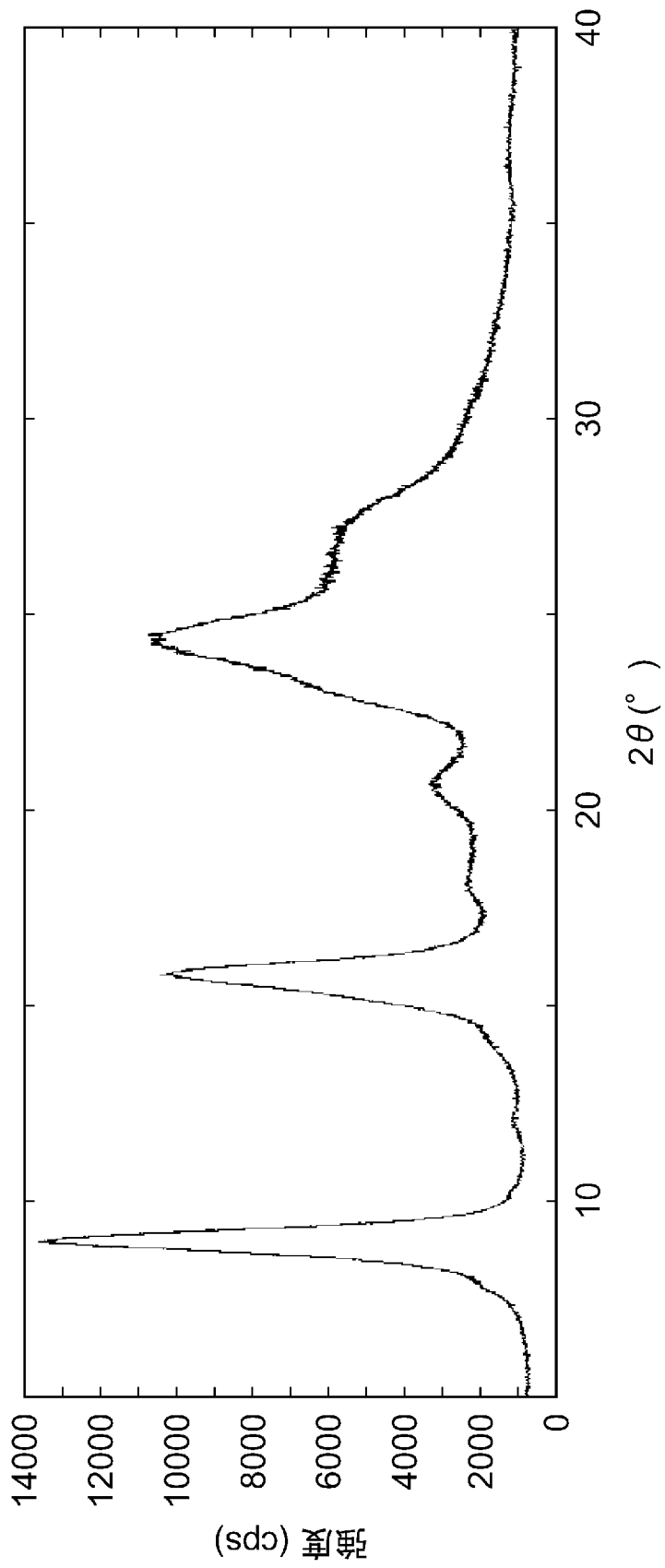
産業上の利用可能性

[0061] 本発明の結晶は良好な物性を有し、神経変性疾患等の治療剤または予防剤の有効成分として使用するのに適している。

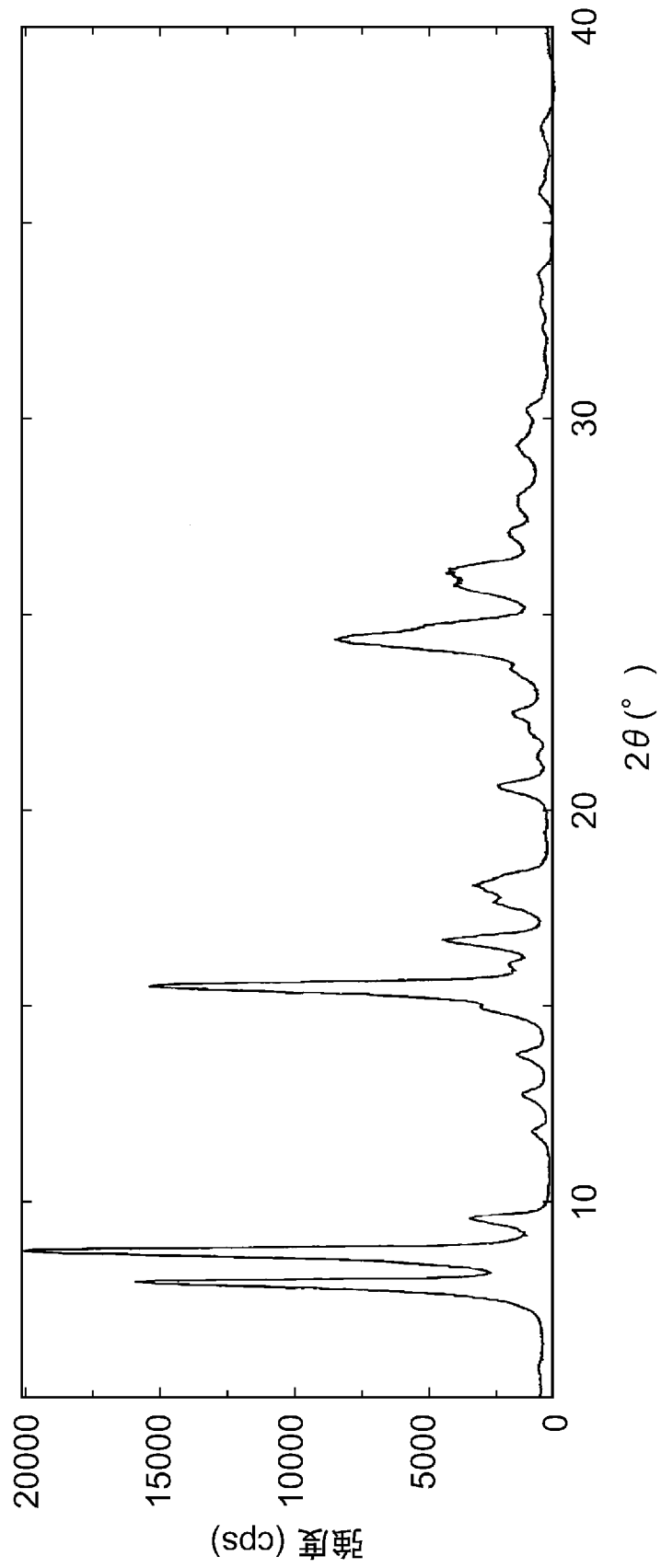
請求の範囲

- [1] 粉末X線回折において、回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 15.4° に回折ピークを有する、3-(2-シアノフェニル)-5-(2-ピリジル)-1-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン-2-オンの結晶。
- [2] 粉末X線回折において、さらに、回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 16.6° および 24.3° に回折ピークを有する、請求項1記載の結晶。
- [3] 請求項1または2に記載の結晶を含有してなる医薬。
- [4] 請求項1または2に記載の結晶を含有してなる医薬組成物。

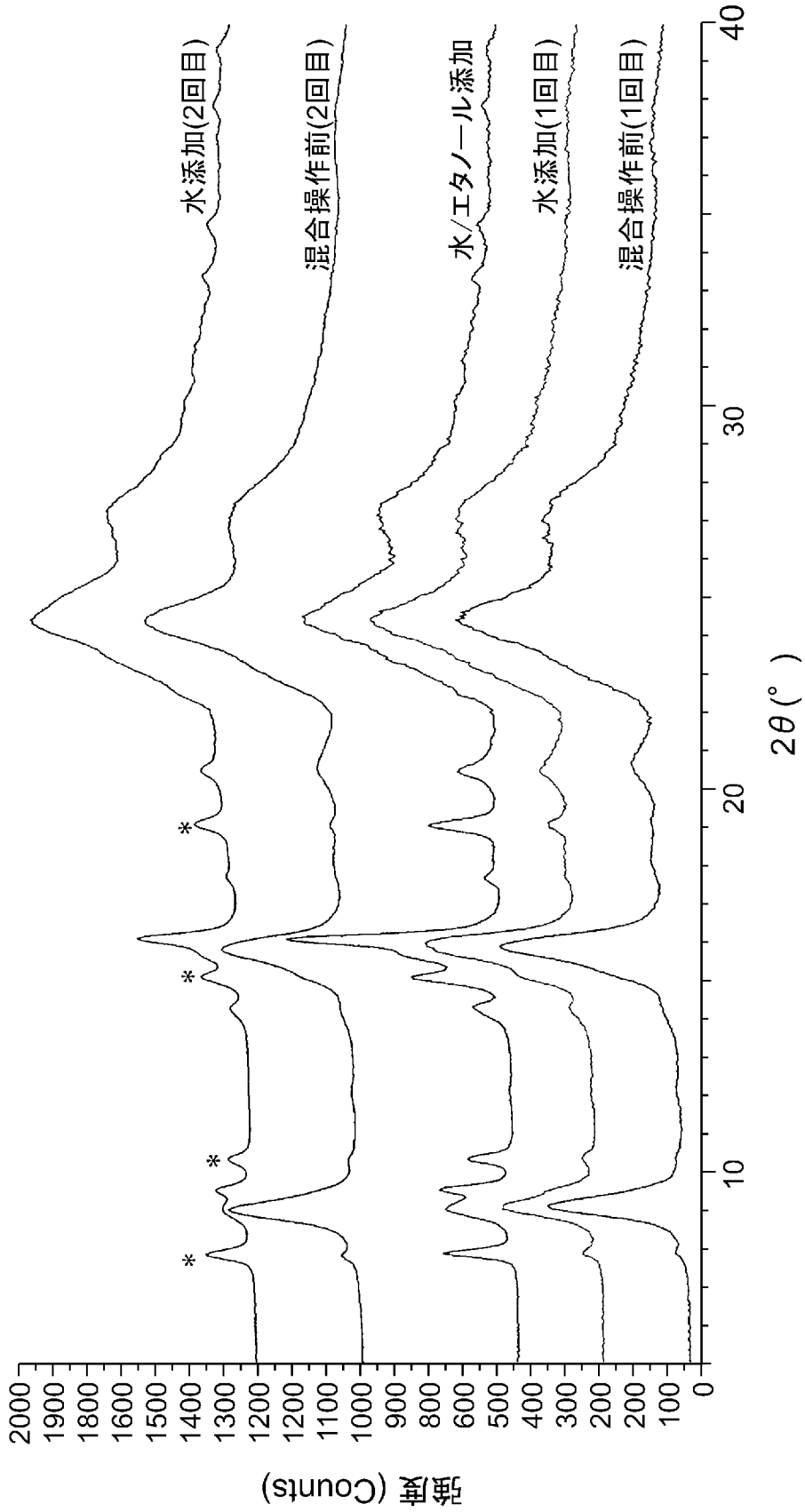
[図1]



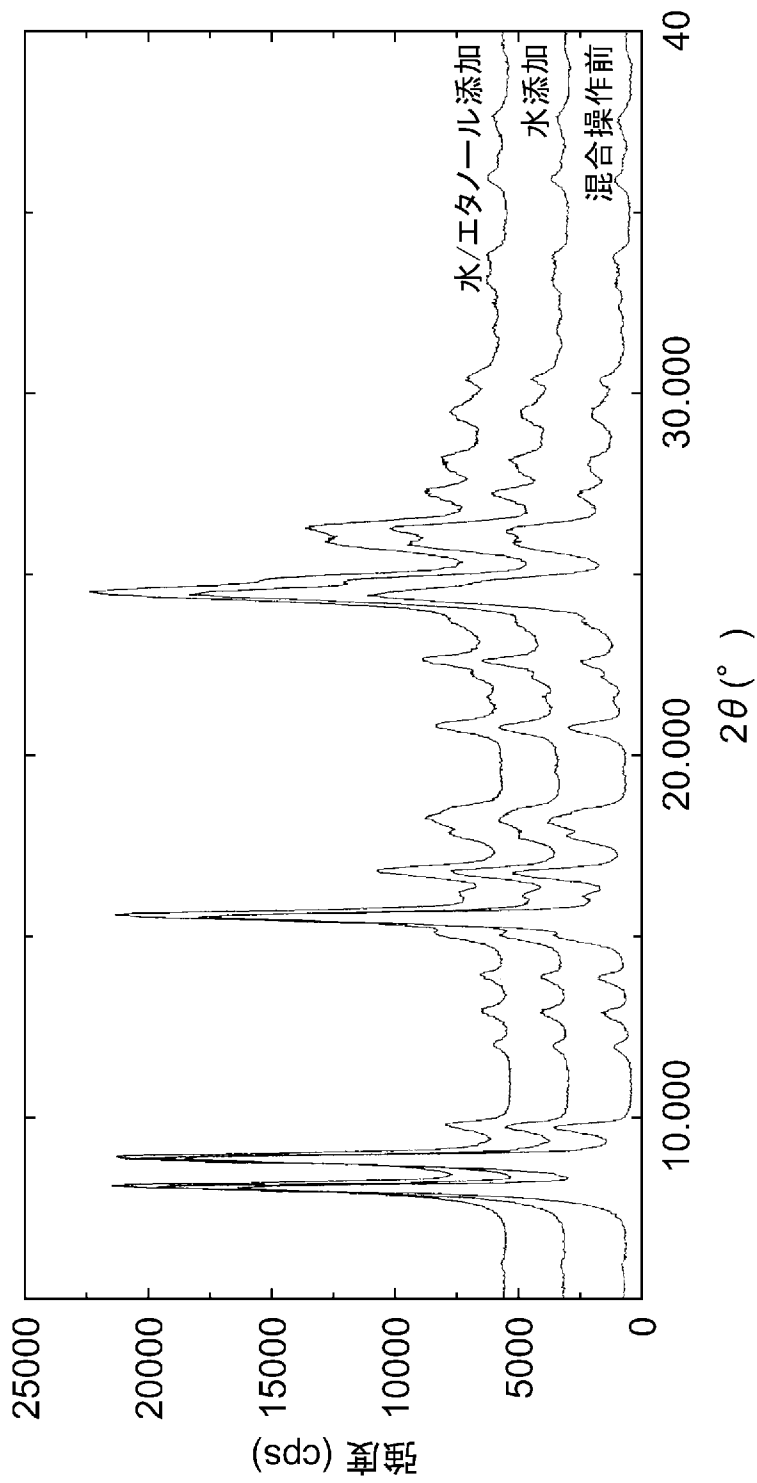
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/325394

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 C07D213/64(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61P1/08(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P25/14(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)
 C07D213/64, A61K31/444, A61P1/08, A61P9/00, A61P9/10, A61P13/02, A61P25/00, A61P25/02, A61P25/04, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/22, A61P25/28, A61P25/30, A61P27/06, A61P31/18, A61P39/00,

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 1996-2007
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2006/004107 A1 (Eisai Co., Ltd.), 12 January, 2006 (12.01.06), All references; particularly, Par. Nos. [0070] to [0073], [0088] (Family: none)	1, 3-4 2

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 16 March, 2007 (16.03.07)	Date of mailing of the international search report 10 April, 2007 (10.04.07)
----------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/325394

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/096308 A1 (Eisai Co., Ltd.), 20 December, 2001 (20.12.01), All references & JP 2002-510451 X & US 2004/023973 A1 & US 6949571 B2 & US 2005/245581 A1 & EP 1300396 A1 & AU 200162723 A & NO 200205955 A & KR 2003012882 A & CN 1436172 A & BR 200111596 A & HU 200303398 A2 & AU 2001262723 B2 & NZ 522773 A & MX 2002012314 A1 & ZA 200209270 A & RU 2265015 C2 & CN 1245386 C	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/325394

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P25/16(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i,
A1P25/28(2006.01)i, A61P25/30(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i,
A61P31/18(2006.01)i, A61P39/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照			
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.Cl. C07D213/64, A61K31/444, A61P1/08, A61P9/00, A61P9/10, A61P13/02, A61P25/00, A61P25/02, A61P25/04, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/18, A61P25/22, A61P25/28, A61P25/30, A61P27/06, A61P31/18, A61P39/00, A61P43/00			
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 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2007年 日本国実用新案登録公報 1996-2007年 日本国登録実用新案公報 1994-2007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) REGISTRY (STN)、CAplus (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	
X A	WO 2006/004107 A1 (エーザイ株式会社) 2006.01.12, 全文献、特に、[0070]~[0073]、[0088]などを参照。 (ファミリーなし)	1、3-4 2	
A	WO 01/096308 A1 (エーザイ株式会社) 2001.12.20, 全文献を参照。 & JP 2002-510451 X & US 2004/023973 A1 & US 6949571 B2 & US 2005/245581 A1 & EP 1300396 A1 & AU 200162723 A & NO 200205955 A & KR 2003012882 A & CN 1436172 A & BR 200111596 A & HU 200303398	1-4	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> 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 16.03.2007		国際調査報告の発送日 10.04.2007	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/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) 齋藤 恵 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 9164

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 請求の範囲の番号
	A2 & AU 2001262723 B2 & NZ 522773 A & MX 2002012314 A1 & ZA 200209270 A & RU 2265015 C2 & CN 1245386 C	

発明の属する分野の分類

C07D213/64(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61P1/08(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P25/30(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P39/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i