

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年11月25日 (25.11.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/101551 A1

(51) 国際特許分類: C07D 409/06, A61K 31/4184, A61P 9/00, 11/00, 19/00, 29/00, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/006887

(22) 国際出願日: 2004年5月14日 (14.05.2004)

(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2003-135567 2003年5月14日 (14.05.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝人ファーマ株式会社 (TEIJIN PHARMA LIMITED) [JP/JP]; 〒1008585 東京都千代田区内幸町2丁目1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): 寺本 満 (TERAMOTO, Mitsuru) [JP/JP]; 〒7400014 山口県岩国市

日の出町2番1号 帝人ファーマ株式会社 岩国研究センター内 Yamaguchi (JP). 土屋 直樹 (TSUCHIYA, Naoki) [JP/JP]; 〒1910065 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人ファーマ株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP). 齋藤 博 (SAITOH, Hiroshi) [JP/JP]; 〒1910065 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人ファーマ株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP).

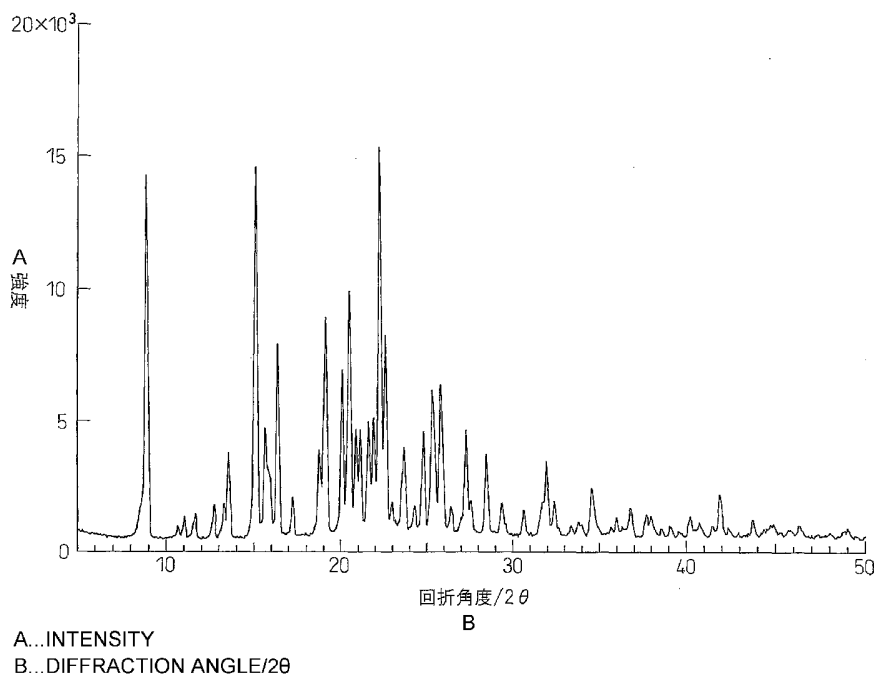
(74) 代理人: 青木 篤, 外(AOKI, Atsushi et al.); 〒1058423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,

[続葉有]

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

(54) 発明の名称: ベンズイミダゾール誘導体の結晶及びその製造方法



(57) Abstract: Crystals of a benzimidazole derivative which are useful as a therapeutic agent. They are multiform crystals of 4-(1-((4-methylbenzothiofen-3-yl)methyl)benzimidazol-2-ylthio)butanoic acid.

(57) 要約: 治療剤として有用なベンズイミダゾール誘導体の結晶及びその製造方法を提供する。4-(1-(4-メチルベンズチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶多形およびその製造方法を提供する。

WO 2004/101551 A1



SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,

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

ベンズイミダゾール誘導体の結晶及びその製造方法

発明の分野

本発明は、4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶、それらの製造方法、及びそれらを含む医薬組成物に関する。この化合物は、生体においてキマーゼ阻害活性を有し、炎症疾患、アレルギー疾患、呼吸器疾患、循環器疾患、又は骨・軟骨代謝疾患の予防・治療薬として用いうる。

背景技術

ある化合物が2種以上の結晶状態を形成するとき、これらの異なる結晶状態は結晶多形とよばれる。結晶多形のそれぞれの結晶形(晶形)によって、その安定性が相違することがあることは一般的に知られている。例えば特開昭62-226980号公報には、プラゾシン塩酸塩の2種の結晶形はその安定性が異なり、長期保存安定性の結果に影響することが記載されている。また、特開昭64-71816号公報には、ブスピロン塩酸塩の異なる結晶形の内、特定のもものが、貯蔵や製造条件下での特定物理的性質の保持という意味で有利であることが記載されている。

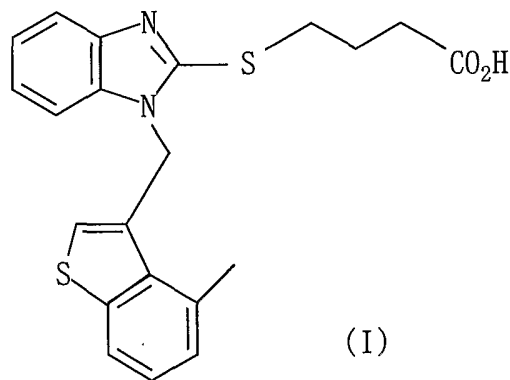
一般的に、医薬原薬の製造において、原薬を結晶状態で得ることは、原薬及び医薬組成物の保存安定性や製造工程のコントロール等において有利である。

さらに2つ以上の結晶形が存在する化合物を医薬品として利用する場合、それぞれの結晶によって、その融点、溶解度、又は安定性

等の物理化学的及び体内動態（吸収性、分布、代謝、又は排泄等）が異なり、結果として薬効発現等の生物学的性質が異なる場合がある。医薬品としてこれらの性質が一定であることを保証するためには、特定の結晶形の前薬を製造することが求められることが多い。また、前薬を製造する過程においても、収率や精製効果を一定に保持するためには晶析操作において特定の結晶形を析出させることがしばしば重要になる。

化合物の構造から結晶多形の有無を予測することは不可能であり、結晶形を見出すことは医薬品開発上重要とされている。

下記式（I）で示される4-（1-（（4-メチルベンゾチオフェン-3-イル）メチル）ベンズイミダゾール-2-イルチオ）ブタン酸は、WO 00/03997号公報及びWO 01/53291号公報に記載されているように、キマーゼを阻害する作用を有することが知られている。



しかし、上記文献には結晶あるいは結晶多形に関しては何ら記載されていない。

キマーゼ（chymase）はマストセル（mast cell）顆粒中に存在する中性プロテアーゼの一つであり、マストセルが関与する様々な生体反応に深く関与している。例えばマストセルからの脱顆粒促進、インターロイキン-1-β（Interleukin-1β, IL-1β）の活性化、マトリックスプロテアーゼ

(matrix protease) の活性化、フィブロネクチンやIV型コラーゲンの分解、トランスフォーミングファクター- β (Transforming growth factor- β , TGF- β) の遊離促進、サブスタンスP (substance P) やバソアクティブインテスティナルポリペプチド (bioactive intestinal polypeptide, VIP) の活性化、アンジオテンシン (Angiotensin, Ang) I から Ang II への変換作用、及びエンドセリン (Endothelin) 変換作用等多様な作用が報告されている。以上のことから、該キマーゼに対する活性阻害剤は、気管支喘息等の呼吸器疾患；アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹等の炎症／アレルギー疾患；硬化性血管病変、血管内狭窄、末梢循環障害、腎不全、心不全等の循環器疾患；リウマチ、変形性関節症等の骨／軟骨代謝疾患等に対する予防剤及び／又は治療剤として有望と考えられる。

発明の開示

本発明の目的は、4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸又はその溶媒和物の結晶を提供することである。

また本発明の目的は、4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸又はその溶媒和物の結晶の製造方法を提供することである。

さらに本発明の目的は、キマーゼ阻害活性を有し、炎症疾患、アレルギー疾患、呼吸器疾患、循環器疾患、骨・軟骨代謝疾患の予防・治療薬を提供することである。

本発明者らは鋭意研究した結果、4-(1-((4-メチルベン

ゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸には4種の結晶形が存在すること、5種の溶媒和物も結晶として存在すること、さらに、これらの結晶はいずれも本発明の医薬組成物の原体もしくはその製造中間物として好適であることを見出し、本発明の完成に至った。

すなわち、本発明は、

(1) 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸又はその溶媒和物の結晶を提供する。

本発明はまた、(2) 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 9.0° 、 15.2° 、 16.4° 、 19.2° 、 20.6° 、 22.3° 、及び 22.6° 付近に特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶(A晶)を提供し、この結晶は、(3) ほぼ図1で示される粉末X線回折パターンを示す4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶(A晶)である。

本発明はまた、(4) 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 14.1° 、 17.7° 、 18.6° 、 22.3° 、 23.5° 、 24.3° 、及び 26.2° 付近に特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶(B晶)を提供し、この結晶は(5) ほぼ図2で示される粉末X線回折パターンを示す4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶(B晶)である。

本発明はまた、(6) 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 11.4° 、 13.8° 、 16.7° 、 22.4° 、 23.9° 、及び 25.5° 付近に特徴的なピークを有する粉末 X 線回折パターンを示す、4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶(D晶)を提供し、この結晶は、(7) ほぼ図3で示される粉末 X 線回折パターンを示す4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶(D晶)である。

本発明はまた、(8) 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 16.4° 、 16.8° 、 19.6° 、 20.4° 、 21.5° 、 22.6° 、 23.4° 、及び 24.1° 付近に特徴的なピークを有する粉末 X 線回折パターンを示す、4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶(E晶)を提供し、この結晶は、(9) ほぼ図4で示される粉末 X 線回折パターンを示す4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶(E晶)である。

本発明はまた、(10) 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 10.3° 、 15.2° 、 15.8° 、 21.0° 、 23.1° 、 24.2° 、及び 25.1° 付近に特徴的なピークを有する粉末 X 線回折パターンを示す、4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸水和物の結晶(水和物晶)を提供し、この結晶は、(11) ほぼ図5で示される粉末 X 線回折パターンを示す4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸水和物の結晶(水和物晶)である。

本発明はまた、(12) 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 7.8° 、 12.4° 、 17.3° 、 25.0° 、及び 25.8° 付近に特徴的なピークを有する粉末 X 線回折パターンを示す、4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸メタノール和物の結晶(メタノール和物晶)を提供し、この結晶は、(13) ほぼ図 6 で示される粉末 X 線回折パターンを示す 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸メタノール和物の結晶(メタノール和物晶)である。

本発明はまた、(14) 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 7.8° 、 12.1° 、 17.2° 、 20.4° 、 20.6° 、 22.9° 、 24.4° 、及び 25.5° 付近に特徴的なピークを有する粉末 X 線回折パターンを示す、4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エタノール和物の結晶(エタノール和物晶)を提供し、この結晶は、(15) ほぼ図 7 で示される粉末 X 線回折パターンを示す 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エタノール和物の結晶(エタノール和物晶)である。

本発明はまた、(16) 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 7.7° 、 12.1° 、 17.1° 、 20.5° 、 22.4° 、及び 25.0° 付近に特徴的なピークを有する粉末 X 線回折パターンを示す、4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸 1-プロパノール和物の結晶(1-プロパノール和物晶)を提供し、この結晶は、(17) ほぼ図 8 で示される粉末 X 線回折パターンを示す 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダ

ゾール-2-イルチオ)ブタン酸1-プロパノール和物の結晶(1-プロパノール和物晶)である。

本発明はまた、(18)反射角度 2θ で表わして、ほぼ 7.8° 、 12.0° 、 17.1° 、 20.1° 、 20.6° 、 22.7° 、 24.0° 、及び 25.2° 付近に特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸2-プロパノール和物の結晶(2-プロパノール和物晶)を提供し、この結晶は、(19)ほぼ図9で示される粉末X線回折パターンを示す4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸2-プロパノール和物の結晶(2-プロパノール和物晶)である。

本発明はまた、(20)臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数がほぼ 1711 、 1442 、 1285 、 1252 、 1204 、 771 、及び 750 cm^{-1} 付近にピークを有する4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶(A晶)を提供し、この結晶は、(21)臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、図10で示される吸収パターンを示す4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶(A晶)である。

本発明はまた、(22)臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数がほぼ 1716 、 1701 、 1290 、 1252 、 1207 、 1151 、 768 、及び 743 cm^{-1} にピークを有する4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶(B晶)を提供し、この結晶は、(23)臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルに

において、図 1 1 で示される吸収パターンを示す 4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸の結晶 (B 晶) である。

本発明はまた、(2 4) 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数がほぼ 1 7 0 3、1 4 4 1、1 3 8 3、1 3 2 1、1 2 4 5、1 1 9 6、7 6 6、及び 7 4 6 cm^{-1} 付近にピークを有する 4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸の結晶 (D 晶) を提供し、この結晶は、(2 5) 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、図 1 2 で示される吸収パターンを示す 4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸の結晶 (D 晶) である。

本発明はまた、(2 6) 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数がほぼ 1 7 1 6、1 2 8 6、1 2 2 1、1 1 9 6、1 1 4 4、7 6 1、及び 7 4 2 cm^{-1} 付近にピークを有する 4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸の結晶 (E 晶) を提供し、この結晶は、(2 7) 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、図 1 3 で示される吸収パターンを示す 4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸の結晶 (E 晶) である。

本発明はまた、(2 8) 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数がほぼ 1 7 0 5、1 3 1 0、1 2 8 8、1 2 4 8、1 1 9 4、7 6 0、及び 7 4 6 cm^{-1} 付近にピークを有する 4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸水和物の結晶 (水和物晶) を提供し、この結晶は、(2 9) 臭化カリウム中の赤外吸収スペクト

ルにおいて、図14で示される吸収パターンを示す4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸水和物の結晶(水和物晶)である。

本発明はまた、(30)臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数がほぼ1728、1444、1250、1190、1038、764、及び748 cm^{-1} 付近にピークを有する4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸メタノール和物の結晶(メタノール和物晶)を提供し、この結晶は、(31)臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、図15で示される吸収パターンを示す4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸メタノール和物の結晶(メタノール和物晶)である。

本発明はまた、(32)臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数がほぼ1724、1444、1250、1194、1047、766、及び746 cm^{-1} 付近にピークを有する4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エタノール和物の結晶(エタノール和物晶)を提供し、この結晶は、(33)臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、図16で示される吸収パターンを示す4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エタノール和物の結晶(エタノール和物晶)である。

本発明はまた、(34)臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数がほぼ1722、1444、1252、1195、974、764、及び744 cm^{-1} 付近にピークを有する4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミ

ダゾール-2-イルチオ) ブタン酸1-プロパノール和物の結晶 (1-プロパノール和物晶) を提供し、この結晶は、(35) 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、図17で示される吸収パターンを示す4-(1-(4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸1-プロパノール和物の結晶(1-プロパノール和物晶)である。

本発明はまた、(36) 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数がほぼ1722、1444、1250、1198、953、766、及び744 cm^{-1} 付近にピークを有する4-(1-(4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸2-プロパノール和物の結晶(2-プロパノール和物晶)を提供し、この結晶は、(37) 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、図18で示される吸収パターンを示す4-(1-(4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸2-プロパノール和物の結晶(2-プロパノール和物晶)である。

本発明の結晶形の具体例は、次のものを含む：

(38) 4-(1-(4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の溶媒和物；

(39) 4-(1-(4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の水和物；

(40) 4-(1-(4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のメタノール和物；

(41) 4-(1-(4-メチルベンゾチオフエン-3-イル

) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸のエタノール和物;

(42) 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の1-プロパノール和物;及び

(43) 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の2-プロパノール和物。

本発明はまた、下記の方法を提供する:

(44) 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸と、酢酸、テトラヒドロフラン、メタノール、2-ブタノン、水、またはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒との溶液からの、冷却晶析によるB晶の製造方法;

(45) 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸と、酢酸、テトラヒドロフラン、メタノール、2-ブタノン、水、またはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒との溶液からの冷却晶析において、種晶として少量のB晶を添加するB晶の製造方法;

(46) 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸と、酢酸、テトラヒドロフラン、メタノール、2-ブタノン、水、またはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒との溶液からの冷却晶析において、種晶として少量のD晶を添加するD晶の製造方法;

(47) 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の酢酸溶液に、貧溶媒として水を添加して結晶化させることによるD晶の製

造方法；

(48) 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の酢酸溶液に、貧溶媒として非極性炭化水素を添加して結晶化させることによるD晶の製造方法；

(49) 非極性炭化水素がペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタンまたはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒である請求項48に記載のD晶の製造方法；

(50) 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のアルカリ金属塩と水と、テトラヒドロフラン、メタノール、2-ブタノン、またはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒との溶液に、約50℃以上を保ちながら酸を添加して中和晶析することによるB晶の製造方法；

(51) 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のアルカリ金属塩と水と、テトラヒドロフラン、メタノール、2-ブタノン、またはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒との溶液に、約40℃以下を保ちながら酸を添加して中和晶析することによる水和物晶の製造方法；

(52) 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の水和物晶を乾燥することによるE晶の製造方法；

(53) 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸とメタノールを主成分とする溶媒との溶液からの、冷却晶析によるメタノール和物晶の製造方法；

(54) 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のE晶、水和物晶、またはそれらの混合物に、メタノールを接触させることによるメタノール和物晶の製造方法；

(55) 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸とエタノールを主成分とする溶媒との溶液からの、冷却晶析によるエタノール和物晶の製造方法；

(56) 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のE晶、水和物晶、またはそれらの混合物に、エタノールを接触させることによるメタノール和物晶の製造方法；

(57) 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸と1-プロパノールを主成分とする溶媒との溶液からの、冷却晶析による1-プロパノール和物晶の製造方法；

(58) 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のE晶、水和物晶、またはそれらの混合物に、1-プロパノールを接触させることによる1-プロパノール和物晶の製造方法；

(59) 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸と2-プロパノールを主成分とする溶媒との溶液からの、冷却晶析による2-プロパノール和物晶の製造方法；

(60) 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のE晶、水和物晶、またはそれらの混合物に、2-プロパノールを接触させ

ることによる 2-プロパノール和物晶の製造方法；及び

(61) 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸もしくはその溶媒和物の結晶、またはそれらより選ばれる2種以上の混合結晶を、酢酸、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、4-メチル-2-ペンタノン、2-ブタノン、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、水、またはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒に懸濁することによるD晶の製造方法。

本発明はまた、(62)前記(1)～(37)のいずれか1項に記載の結晶またはそれらより選ばれる2種以上の混合物を有効成分として含有する医薬組成物を提供する。

本発明はまた、(63)前記(1)～(37)のいずれか1項に記載の結晶またはそれらより選ばれる2種以上の混合物を有効成分として含有するキマーゼ阻害剤を提供する。

本発明はまた、(64)前記(1)～(37)のいずれか1項に記載の結晶またはそれらより選ばれる2種以上の混合物を有効成分として含有する炎症疾患、アレルギー疾患、呼吸器疾患、循環器疾患、又は骨・軟骨代謝疾患の予防剤及び／又は治療剤を提供する。

図面の簡単な説明

図1は、本発明のA晶のXRD図を示す。

図2は、本発明のB晶のXRD図を示す。

図3は、本発明のD晶のXRD図を示す。

図4は、本発明のE晶のXRD図を示す。

- 図 5 は、本発明の水和物晶の X R D 図を示す。
- 図 6 は、本発明のメタノール和物晶の X R D 図を示す。
- 図 7 は、本発明のエタノール和物晶の X R D 図を示す。
- 図 8 は、本発明の 1-プロパノール晶の X R D 図を示す。
- 図 9 は、本発明の 2-プロパノール和物晶の X R D 図を示す。
- 図 10 は、本発明の A 晶の I R 図を示す。
- 図 11 は、本発明の B 晶の I R 図を示す。
- 図 12 は、本発明の D 晶の I R 図を示す。
- 図 13 は、本発明の E 晶の I R 図を示す。
- 図 14 は、本発明の水和物晶の I R 図を示す。
- 図 15 は、本発明のメタノール和物晶の I R 図を示す。
- 図 16 は、本発明のエタノール和物晶の I R 図を示す。
- 図 17 は、本発明の 1-プロパノール晶の I R 図を示す。
- 図 18 は、本発明の 2-プロパノール和物晶の I R 図を示す。

発明の実施の形態

本発明の結晶は、粉末 X 線回折パターン及び／又は臭化カリウム中の赤外吸収ピーク等によって特徴付けられる。これらの結晶は、特徴的な X 線粉末回折パターン (X R D) を示し、それぞれの結晶は特異的な 2θ 値を有する。また、これらの結晶は、赤外分光分析 (I R) においても、それぞれに特徴的な吸収パターンを示す。

本発明の A 晶は、粉末 X 線回折パターンが反射角度 2θ で表わしてほぼ 9.0° 、 15.2° 、 16.4° 、 19.2° 、 20.6° 、 22.3° 、及び 22.6° である。さらに詳細には、表 1 で表された特徴的なピークを有する X 線粉末回折パターンを示す (図 1 参照)。表中の粉末 X 線回折パターン強度において、 I_{max} は各結晶の最も強度が強いピークの強度を示し、 I は各ピークの強度を

表す。なお、粉末X線回折パターンの 2θ 値は、試料状態や測定条件によって、 0.5° 程度は変動しうる。粉末X線回折はデータの性質上、結晶の同一性認定においては、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、多少変わりうるものであるから、厳密に解されるべきではない。

表1 (A晶)

回折角度 (2θ 、 $^\circ$)	強度 ($I / I_{max} * 100$)
9.0	100
15.2	91
16.4	54
19.2	59
20.6	63
22.3	77
22.6	59

本発明のB晶は、粉末X線回折パターンが反射角度 2θ で表わして、ほぼ 14.1° 、 17.7° 、 18.6° 、 22.3° 、 23.5° 、 24.3° 、及び 26.2° であり、さらに詳細には表2で表された特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す（図2参照）。

表 2 (B 晶)

回折角度 (2θ 、°)	強度 ($I / I_{max} * 100$)
14.1	100
17.7	23
18.6	31
22.3	55
23.5	29
24.3	49
26.2	34

本発明のD晶は、粉末X線回折パターンが反射角度 2θ で表わして、ほぼ 11.4° 、 13.8° 、 16.7° 、 22.4° 、 23.9° 、及び 25.5° であり、さらに詳細には表3で表した特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す(図3参照)。

表 3 (D 晶)

回折角度 (2θ 、°)	強度 ($I / I_{max} * 100$)
11.4	16
13.8	25
16.7	100
22.4	18
23.9	23
25.5	22

本発明のE晶は、粉末X線回折パターンが反射角度 2θ で表わして、ほぼ 16.4° 、 16.8° 、 19.6° 、 20.4° 、 21.5° 、 22.6° 、 23.4° 、及び 24.1° であり、さらに詳細には表4で表した特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す(図4参照)。

表 4 (E 晶)

回折角度 (2θ 、 $^{\circ}$)	強度 ($I / I_{max} * 100$)
16.4	58
16.8	53
19.6	67
20.4	54
21.5	89
22.6	100
23.4	52
24.1	68

本発明の水和物晶は、粉末X線回折パターンが反射角度 2θ で表わして、ほぼ 10.3° 、 15.2° 、 15.8° 、 21.0° 、 23.1° 、 24.2° 、及び 25.1° であり、さらに詳細には表 5 で表した特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す (図 5 参照)。

表 5 (水和物晶)

回折角度 (2θ 、 $^{\circ}$)	強度 ($I / I_{max} * 100$)
10.3	43
15.2	36
15.8	70
21.0	58
23.1	70
24.2	34
25.1	100

本発明のメタノール和物晶は、粉末X線回折パターンが反射角度 2θ で表わして、ほぼ 7.8° 、 12.4° 、 17.3° 、 25.0° 、及び 25.8° であり、さらに詳細には表 6 で表した特徴的

なピークを有する粉末X線回折パターンを示す（図6参照）。

表6 (MeOH和物晶)

回折角度 (2θ 、°)	強度 ($I / I_{max} * 100$)
7.8	61
12.4	40
17.3	100
25.0	55
25.8	61

本発明のエタノール和物晶は、粉末X線回折パターンが反射角度 2θ で表わして、ほぼ 7.8° 、 12.1° 、 17.2° 、 20.4° 、 20.6° 、 22.9° 、 24.4° 、及び 25.5° であり、さらに詳細には表7で表した特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す（図7参照）。

表7 (EtOH和物晶)

回折角度 (2θ 、°)	強度 ($I / I_{max} * 100$)
7.8	52
12.1	41
17.2	100
20.4	41
20.6	44
22.9	44
24.4	52
25.5	35

本発明の1-プロパノール和物晶は、粉末X線回折パターンが反射角度 2θ で表わして、ほぼ 7.7° 、 12.1° 、 17.1° 、 20.5° 、 22.4° 、及び 25.0° であり、さらに詳細には表8で表した特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す

(図 8 参照)。

表 8 (1-PrOH 和物晶)

回折角度 (2θ 、°)	強度 ($I / I_{max} * 100$)
7.7	40
12.1	40
17.1	100
20.5	87
22.4	60
25.0	51

本発明の 2-プロパノール和物晶は、粉末 X 線回折パターンが反射角度 2θ で表わして、ほぼ 7.8° 、 12.0° 、 17.1° 、 20.1° 、 20.6° 、 22.7° 、 24.0° 、及び 25.2° であり、さらに詳細には表 9 で表した特徴的なピークを有する粉末 X 線回折パターンを示す (図 9 参照)。

表 9 (2-PrOH 和物晶)

回折角度 (2θ 、°)	強度 ($I / I_{max} * 100$)
7.8	48
12.0	54
17.1	100
20.1	48
20.6	58
22.7	78
24.0	65
25.2	52

本発明の A 晶は、赤外分光分析によれば、波数がほぼ 1711 、 1442 、 1285 、 1252 、 1204 、 771 、及び 750 cm^{-1} にピークを有する (図 10 参照)。

本発明のB晶は、波数がほぼ1716、1701、1290、1252、1207、1151、768、及び743 cm^{-1} にピークを有する（図11参照）。

本発明のD晶は、波数がほぼ1703、1441、1383、1321、1245、1196、766、及び746 cm^{-1} にピークを有する（図12参照）。

本発明のE晶は、波数がほぼ1716、1286、1221、1196、1144、761、及び742 cm^{-1} にピークを有する（図13参照）。

本発明の水和物晶は、波数がほぼ1705、1310、1288、1248、1194、760、及び746 cm^{-1} にピークを有する（図14参照）。

本発明のメタノール和物晶は、波数がほぼ1728、1444、1250、1190、1038、764、及び748 cm^{-1} にピークを有する（図15参照）。

本発明のエタノール和物晶は、波数がほぼ1724、1444、1250、1194、1047、766、及び746 cm^{-1} にピークを有する（図16参照）。

本発明の1-プロパノール和物晶は、波数がほぼ1722、1444、1252、1195、974、764、及び744 cm^{-1} にピークを有する（図17参照）。

本発明の2-プロパノール和物晶は、波数がほぼ1722、1444、1250、1198、953、766、及び744 cm^{-1} にピークを有する（図18参照）。

なお、本発明の赤外分光分析による波数については、測定条件およびサンプルの状態等により、5 cm^{-1} 程度は変動しうる。

本発明の結晶はそれぞれ、種々の製造方法で取得することができ

るが、その典型的な例を以下に示す。

なお、本発明の化合物、4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸は、WO 00/03997号公報又はWO 01/53291号公報に記載の方法などで合成できる。例えば、3-ブロモメチル-4-メチルベンゾチオフェンと4-(ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸メチルとを3級アミンなどのアルカリの存在下、トルエンなどの炭化水素溶媒中でカップリング反応させて(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸メチルを得る。これをテトラヒドロフラン溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液などで加水分解し、中和して(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸を得ることができる。

溶媒和物を除く4種の結晶の安定性は、高い順にD晶、B晶、A晶、E晶の順であり、溶媒への溶解度はこの順に低い。

A晶、B晶、及びD晶は種々の溶媒を用いた溶液からの冷却晶析法、または富溶媒溶液への貧溶媒添加法によって結晶化することができる。その溶媒としては、アセトン、アニソール、エタノール、ギ酸、ギ酸エチル、クメン、酢酸、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸プロピル、酢酸メチル、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、1-ブタノール、2-ブタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、ヘプタン、1-ペンタノール、4-メチル-ペンタノン、2-ブタノン、3-メチル-1-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、シクロヘキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、2-エトキシエタノール、ヘキサ

ン、ペンタン、メタノール、2-エトキシメタノール、メチルシクロヘキサン、テトラリン、トルエン、キシレン、水、またはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒を挙げることができる。経済的観点や工業的観点からより好ましい溶媒としては、酢酸、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、4-メチル-2-ペンタノン、2-ブタノン、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、水、またはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒を挙げることができる。さらに好ましくは、酢酸、テトラヒドロフラン、メタノール、2-ブタノン、水、またはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒である。ただし、後に説明するように、アルコール和物が結晶化する可能性が高いことから、炭素数3以下のアルコール、すなわちメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノールが主成分となることを避ける必要がある。

冷却晶析法や貧溶媒添加法によってA晶またはB晶を取得しようとする場合、原料として用いる4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸には、D晶が存在しないことが好ましい。D晶は溶媒への溶解性が非常に低いために、溶解に多量の溶媒や高い温度を必要とするだけでなく、溶解に時間がかかることでD晶の結晶化が進行したり、不溶物を熱時ろ過する際の溶液温度の急低下でD晶の結晶化が進行したりする。また、一旦結晶化したA晶、B晶のD晶への転移を促進するなどしてD晶が取得されることがある。

冷却晶析法や貧溶媒添加法によってA晶またはB晶を取得しようとする場合、原料として用いる4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ

) ブタン酸の化学純度が重要である。合成過程で生じた副生物を多く含有する原料、例えばHPLC分析で約95%以下の純度を有する原料の場合にはA晶が優先的に、比較的純度の高い原料、例えばHPLC分析で約97%以上の純度を有する原料の場合にはB晶が優先的に結晶化する。比較的純度の高い原料は、合成時に副生物が多く生じないように調整したり、カラムクロマトグラフィー等による精製等で得ることができる。

冷却晶析法や貧溶媒添加法によって、A晶、B晶、又はD晶を取得しようとする場合、溶液の温度に特に限定はないが、40℃以上で使用溶媒の沸点以下が好ましい。溶媒量は特に限定されないが、5～100倍量が好ましく、50倍量以下がより好ましく、さらには20倍量以下が好ましい。ここで1倍量とは、1gの原料に対して1mLの溶媒量をいう。溶媒量を少なくする目的で好ましく用いられる溶解性の高い溶媒としては、酢酸、テトラヒドロフランなどを挙げるることができる。

A晶、B晶、又はD晶を冷却晶析法で取得しようとする場合、目的の結晶と同じ結晶形の種晶を添加することが有効である。その量は通常、原料の0.01%から20%程度、好ましくは0.1%から10%の範囲であり、あらかじめ粉碎しておくことが好ましい。添加する際の溶液温度は、取得しようとする結晶の過飽和領域であることが必要である。

A晶、B晶、又はD晶の結晶化が開始した後の攪拌条件、冷却パターン、濾別までの時間は特に限定されないが、それらの条件が結晶の収率、化学純度、粒子径、粒度分布などに影響することがあるので、目的に応じて組み合わせて設定することが好ましい。濾取は通常の方法、例えば自然濾過、加圧濾過、減圧濾過、または遠心分離を用いることができる。乾燥は通常の方法、例えば自然乾燥、減

圧乾燥、加熱乾燥、減圧加熱乾燥を用いることができる。

D 晶は、4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸の酢酸溶液に、水もしくは非極性炭化水素を貧溶媒として添加することで取得することができる。非極性炭化水素としてはペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、またはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒が挙げられる。貧溶媒を添加する際の酢酸溶液の温度が高いほど、酢酸量を少なくでき、収率の向上につながるの好ましいが、酢酸量に対して貧溶媒量が少ないと、冷却晶析状態となってD 晶を結晶化できない場合がある。溶液温度にもよるが、貧溶媒量は酢酸量の半分以上、できれば同量以上が好ましい。

B 晶は、(1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸のアルカリ金属塩と水と、テトラヒドロフラン、メタノール、2 - ブタノンまたはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒との溶液に、40℃以上を保ちながら酸を添加して中和晶析することでも取得できる。アルカリ金属としてはナトリウムもしくはカリウムが好ましい。アルカリ金属塩は、(1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸にアルカリを作用させるか、(1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸と低級アルコールとのエステルを加水分解することで得られる。その水性溶液には、テトラヒドロフラン、メタノール、2 - ブタノンなどの有機溶媒が含まれていてよい。アルカリ金属塩に対する水の量は、共存する有機溶媒の種類と量にもよるが、中和温度において溶液状態となるように、アルカリ金属塩の1倍量から10倍量、好ましくは2倍量から5倍量である。中和に用いる酸としては、たとえば硫

酸や塩酸などの強酸は（1-（（4-メチルベンゾチオフェン-3-イル）メチル）ベンズイミダゾール-2-イルチオ）ブタン酸の強酸塩を形成して結晶化することがあるので、酢酸などの有機酸が好ましく用いられる。

ここで、中和を完了するあいだの塩の溶液温度が高い場合、好ましくは約50℃以上であればB晶が結晶化し、低い場合、好ましくは約40℃以下であれば水和物晶が結晶化する。酢酸は富溶媒でもあるので、中和に必要な量以上に酢酸を添加した場合には、目的とする結晶が得られないことがあるので注意を要する。

E晶は水和物晶を乾燥することで取得できる。乾燥は通常の方法、例えば自然乾燥、減圧乾燥、加熱乾燥、減圧加熱乾燥を用いることができるが、乾燥時間を短くするために、減圧乾燥もしくは減圧加熱乾燥が好ましく用いられる。乾燥の途中においては、水和物晶とE晶との混合物として存在している。

したがって水和物晶を取得したい場合には、付着水だけが留去されるよう、室温において減圧で短時間に乾燥するなどゆるやかな乾燥条件を選ぶ必要がある。

メタノール和物晶、エタノール和物晶、1-プロパノール和物晶、2-プロパノール和物晶は、それらのアルコールを主成分とする溶媒の溶液からの冷却晶析によって取得することができる。溶媒としてはアルコール単独溶媒が最も好ましいが、他のアルコール以外の溶媒であれば別な溶媒が含まれてもよい。炭素数4以上のアルコールは、対応するアルコール和物が見出されていない。

さらに、メタノール和物晶、エタノール和物晶、1-プロパノール和物晶、2-プロパノール和物晶は、E晶、水和物晶またはそれらの混合物に、対応するアルコールを接触させることでも取得することができる。具体的には、E晶、水和物晶またはそれらの混合物

をアルコールに懸濁して攪拌する方法や、E晶、水和物晶またはそれらの混合物を充填したものにアルコールを通過させる方法などを挙げることができる。

D晶は安定な結晶なので、A晶、B晶、E晶、水和物晶、アルコール和物晶、またはそれらより選ばれる2種以上の混合結晶である他の結晶を溶媒に懸濁し、D晶に転移（溶媒媒介転移）させて製造することもできる。

他の結晶からD晶への溶媒媒介転移に用いる溶媒としては、アセトン、アニソール、エタノール、ギ酸、ギ酸エチル、クメン、酢酸、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸プロピル、酢酸メチル、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、1-ブタノール、2-ブタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、ヘプタン、1-ペンタノール、4-メチル-2-ペンタノン、2-ブタノン、3-メチル-1-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、シクロヘキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、2-エトキシエタノール、ヘキサン、ペンタン、メタノール、2-エトキシメタノール、メチルシクロヘキサン、テトラリン、トルエン、キシレン、水、またはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒を挙げることができる。さらに、経済的観点や工業的観点から好ましい溶媒としては、酢酸、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、4-メチル-2-ペンタノン、2-ブタノン、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、水、またはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒を挙げることができる。混合溶媒を用いる場合は、溶媒が相溶している状態で転移

させるのが好ましい。

他の結晶からD晶への溶媒媒介転移にかかる時間を短縮するためには、種晶としてD晶を添加することが有効である。その量は通常、転移させる他の結晶の0.01%から20%程度、好ましくは0.1%から10%の範囲であり、あらかじめ粉碎しておくことが好ましい。種晶はあらかじめ原料に混ぜておいてもよいし、後から懸濁液に添加してもよい。

他の結晶からD晶への溶媒媒介転移時の温度は、高いほど転移速度は増加するが、4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の分解を避けるため、100℃以下に抑えることが好ましい。

転移させるときの溶媒量は、転移させる温度において懸濁状態であるように設定する必要がある。通常、転移させる他の結晶の2倍量から100倍量であり、好ましくは50倍量以下、さらに好ましくは20倍量以下である。溶媒量が多くて4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の溶解量が相対的に多い場合、析出している結晶がすべてD晶に転移していても、濾過温度までの冷却過程でD晶以外の結晶が析出する可能性があるが、冷却速度を遅くすることでD晶を析出させることができる。

以上の点を考慮して、転移温度、溶媒量、冷却速度を適切に組み合わせることで、D晶を取得することができる。また、転移速度が増加するので攪拌することが好ましい。

2種以上の結晶の混合物を目的物とする場合、それぞれの結晶を製造して混合するだけでなく、混合物を一度に製造することもできる。ただし、目標とする混合比率の混合物を得るためには、詳細な事前検討にもとづいて条件設定を行う必要がある。混合比率の定量

については、結晶の組合せや比率にもよるが、粉末X線回折パターンや赤外吸収スペクトル、熱分析などの分析手法によって算出できる場合もある。その場合、混合比率の逐次モニターをすることができるという点で、製造方法として溶媒媒介転移であれば比較的容易といえる。

本発明のそれぞれの結晶は、特徴的な粉末X線回折パターンや赤外吸収スペクトルによって他の結晶形と区別できるが、他の結晶形の混入率という点について言及するものではない。特定の結晶を単独で得る場合、少なくとも、これらのパターンやスペクトルによって検出できない程度の混入であれば許容される。また、医薬としてそれぞれ特定の結晶を原体として使用する場合、他結晶の含有を許容しない趣旨でも無い。

本発明のそれぞれの結晶は、いずれも医薬の有効成分として用いることができる。また、単独の結晶のみならず、2種以上の混合物で用いることができる。

本発明において、4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸又はその溶媒和物の結晶を得ることにより、結晶でないものに比べ、製造時の取り扱いや再現性、安定性、また、保存安定性などが有利となる。

特に、D晶は、製造時の再現性や安定性、保存安定性が優れる安定晶として好ましく用いられる。また、A晶、B晶、E晶、水和物晶、メタノール和物晶、エタノール和物晶、1-プロパノール和物晶、及び2-プロパノール和物晶も、結晶ゆえに取り扱いが容易で、精製や乾燥の効果が得やすく、保存安定性がよく、また、D晶への転移の原料（製造中間物）として有用である。さらに、A晶、E晶および水和物は溶媒への溶解性が高く、比較的吸収性に優れる。

B 晶は準安定晶ゆえ、製造時の再現性や安定性、保存安定性に優れ、D 晶への転移の原料（製造中間物）としてとくに有用である。

本発明の 4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸もしくはその溶媒和物の各結晶は、製薬学的に許容される担体とともに医薬組成物として、該医薬組成物を種々の剤型に成型して経口あるいは非経口によって投与することができる。非経口投与としては、例えば、静脈、皮下、筋肉、経皮、直腸、経鼻、点眼内への投与が挙げられる。

該医薬組成物の剤型としては、以下のようなものが挙げられる。例えば、経口投与剤の場合は、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、カプセル剤等の剤型が挙げられる。ここで、錠剤の成型方法としては、賦形剤、結合剤、崩壊剤等の製薬学的に許容される担体を用いて通常の方法により成型することができる。丸剤、顆粒剤、散剤も錠剤の場合と同様に賦形剤等を用いて通常の方法により成型することができる。液剤、懸濁剤、シロップ剤の成型方法は、グリセリンエステル類、アルコール類、水、植物油等を用いて通常の方法により成型することができる。カプセル剤の成型方法は、顆粒剤、散剤、あるいは液剤等を、ゼラチン等のカプセルに充填することによって成型することができる。非経口投与剤のうち、静脈、皮下、筋肉内投与の場合には、注射剤として投与することができる。注射剤としては、本発明の 4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸の結晶を、例えば生理食塩水等水溶性液剤に溶解する場合、あるいは、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油等の有機エステルからなる非水溶性液剤に溶解する場合等が挙げられる。経皮投与の場合には、例えば軟膏剤、

クリーム剤等の剤型として用いることができる。軟膏剤は、本発明の結晶を油脂類、ワセリン等と混合して用いて、クリーム剤は安息香酸誘導体を乳化剤と混合して成型することができる。直腸投与の場合には、ゼラチンソフトカプセル等を用いて坐剤とすることができる。経鼻投与の場合には、液状又は粉末状の組成物からなる製剤として用いることができる。液状剤の基剤としては、水、食塩水、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液等が用いられ、更に、酸化防止剤、安定剤、保存剤、粘性付与剤などを含んでいてもよい。粉末状剤の基剤としては、例えば、水易溶性のポリアクリル酸塩類、セルロース低級アルキルエーテル類、ポリエチレングリコールポリビニルピロリドン、アミロース、プルラン等の水吸収性のもの、あるいは、例えば、セルロース類、澱粉類、タンパク類、ガム類、架橋ビニル重合体類等の水難溶性ものが挙げられ、水吸収性のものが好ましい。また、これらを混合して用いてもよい。さらに粉末状剤には、酸化防止剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯腐剤等を添加してもよい。かかる液状剤、粉末状剤は、例えばスプレー器具等を用いて投与することができる。点眼内投与の場合には、水性あるいは非水性の点眼剤として使用することができる。水性点眼剤としては、溶剤に滅菌精製水、生理食塩水等を用いることができる。溶剤として滅菌精製水のみを用いた場合、高分子増粘剤等の懸濁剤を加えて水性懸濁点眼液として用いることができる。非水性点眼剤としては、溶剤に注射用非水性溶剤を用いることができ、非水性懸濁点眼液として用いることができる。点眼剤以外の方法で眼に投与する場合としては、眼軟膏剤、塗布液剤、散布剤、インサート剤等の剤型とすることができる。また、鼻、口等から吸入する場合においては、本発明の 4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸の各結晶と一般的に用いら

れる製薬賦形剤との溶液又は懸濁液として、例えば、吸入用エアゾルスプレー等を用いて吸入される。また、乾燥粉末状とした本発明の4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の各結晶を、肺と直接接触させる吸入器等を用いて投与することができる。これら種々の製剤には、必要に応じて、等張化剤、保存剤、防腐剤、湿潤剤、緩衝剤、乳化剤、分散剤、安定剤等の製薬学的の許容される担体を添加することができる。また、これら種々の製剤には、必要に応じて、殺菌剤の配合、バクテリア保留フィルターを用いた濾過、加熱、照射等の処置を行い無菌化することができる。あるいは、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に適当な無菌溶液に溶解あるいは懸濁して使用することもできる。

本発明の4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の症状、年齢、性別、体重等により異なるが、一般的に、経口投与では1~500mg/日/人程度であり、好ましくは10~300mg/日/人である。静脈、皮下、筋肉、経皮、直腸、経鼻、点眼、吸入等の非経口的投与では、0.1~100mg/日/人程度であり、好ましくは0.3~30mg/日/人である。

また、本発明の4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶を予防剤として用いる場合には、各症状に応じて、予め公知の方法に従い投与することができる。

本発明の予防剤及び/又は治療剤の対象疾患としては、気管支喘息等の呼吸器疾患、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹等の炎症/アレルギー疾患；硬化性血管病変、血管内狭窄、末梢循

環障害、腎不全、心不全等の循環器疾患；リウマチ、変形性関節症等の骨／軟骨代謝疾患が挙げられる。

実施例

以下、実施例により本発明の結晶の取得方法を示すが、本発明はこれによって限定されるものではない。

本発明の結晶の分析は以下の条件で実施した。

粉末X線回折パターン測定条件

機器：R I G A K U R O T A F L E X R U 3 0 0（粉末X線回折測定装置）

X - r a y s o u r c e : C u - K α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)、
50 k V - 200 m A

S l i t : D S 1° - S S 1° - R S 0.15 mm - g r a p h i
t e m o n o c h r o m e t e r - 0.45 mm

M e t h o d : 2 θ - θ スキャン、0.05 s t e p / 1 秒、スキ
ャン範囲 5 ~ 80°

赤外吸収スペクトル測定条件

機器：H O R I B A F T - 2 7 0

臭化カリウム法に従って、F T - I R (R e s o l u t i o n : 4
、S C A N : 4 0、G a i n : A U T O) で測定した。

示差走査熱量測定 (DSC) 条件

機器：島津

示差走査カロリメーター：D S C - 5 0

熱分析システム：T A - 5 0

R e f e r e n c e : e m p t y

S c a n s p e e d : 10 °C / 分

S a m p l i n g : 0.5 秒

U p p e r l i m i t : 230 °C

Lower limit : 30°C

雰囲気 : 窒素

サンプルパン : アルミニウム (密封)

試料量 : 1 ~ 3 mg

なお、本発明のそれぞれの結晶はDSCによっても特定が可能であるが、DSCの値については、測定条件およびサンプル条件により変化することがあり、実施例に示すDSCの値が絶対的な数値としては特定できない。

実施例 1. 4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸の A 晶の製造

4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸 (H P L C 分析で純度 93%) の 10 g に、50 mL の酢酸ブチルを加え、オイルバス中で加熱還流し、不溶物を熱時ろ過で除いた。再び加熱還流して溶解を確認し、オイルバス中で攪拌しながら、およそ 40°C / 時の速度で冷却した。内温約 90°C で結晶化し始めた。20°C まで冷却して結晶を濾取し、60°C で 4 時間減圧乾燥した。得られた結晶は X R D 及び I R より A 晶とわかった。収率 75%。D S C での融解ピークトップは 160°C であった。

実施例 2. 4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸の B 晶の製造

カラムクロマトグラフィーで精製した 4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸 (H P L C 分析で純度 99%) の 10 g に、100 mL の酢酸ブチルを加え、オイルバス中で加熱還流し、不溶物

を熱時ろ過で除いた。再び加熱還流して溶解を確認し、オイルバス中で攪拌しながら、およそ20℃/時の速度で冷却した。内温約100℃で結晶化し始めた。室温まで冷却して結晶を濾取し、60℃で4時間減圧乾燥した。得られた結晶はXRD及びIRよりB晶とわかった。収率70%。DSCでの融解ピークトップは160℃であった。

実施例3. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のB晶の製造

4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の10gに酢酸60mL、2-ブタノン60mLを加え、オイルバス中で加熱して内温90℃で溶解し、不溶物を熱時ろ過で除いた。再び加熱して内温80℃で溶解を確認し、オイルバス中で攪拌しながら、およそ20℃/時の速度で冷却した。内温約40℃で結晶化し始めた。0℃まで冷却し、結晶を濾取して80℃で4時間減圧乾燥した。得られた結晶はXRD及びIRよりB晶とわかった。収率65%。DSCでの融解ピークトップは161℃であった。

実施例4. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のB晶の製造

4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の10gに酢酸60mL、2-ブタノン60mLを加え、オイルバス中で加熱して内温90℃で溶解し、不溶物を熱時ろ過で除いた。再び加熱して内温80℃で溶解を確認し、オイルバス中で攪拌しながら冷却し、内温40℃において、4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-

ール) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸の B 晶 10 mg を添加して結晶化を進行させた。およそ 20 °C / 時の速度で 0 °C まで冷却し、結晶を濾取して 60 °C で 4 時間減圧乾燥した。得られた結晶は XRD 及び IR より B 晶とわかった。収率 85 %。DSC での融解ピークトップは 159 °C であった。

実施例 5. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸の D 晶の製造

4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸の 10 g に酢酸 60 mL、2-ブタノン 60 mL を加え、オイルバス中で加熱して内温 90 °C で溶解し、不溶物を熱時ろ過で除いた。再び加熱して内温 80 °C で溶解を確認し、オイルバス中で攪拌しながら冷却し、内温 50 °C において、4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸の D 晶 10 mg を添加して結晶化を進行させた。およそ 20 °C / 時の速度で 0 °C まで冷却し、結晶を濾取して 60 °C で 4 時間減圧乾燥した。得られた結晶は XRD 及び IR より D 晶とわかった。収率 85 %。DSC での融解ピークトップは 180 °C であった。

実施例 6. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸の D 晶の製造

4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル) メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸の 10 g に酢酸 60 mL を加え、オイルバス中で加熱して内温 95 °C で溶解し、不溶物を熱時ろ過で除いた。再び加熱して内温 90 °C で溶解を確認し、オイルバス中で攪拌しながら冷却し、内温 60 °C において、水 60

mLを添加して結晶化させた。およそ40℃/時の速度で20℃まで冷却し、結晶を濾取して60℃で4時間減圧乾燥した。得られた結晶はXRD及びIRよりD晶とわかった。収率90%。DSCでの融解ピークトップは178℃であった。

実施例7. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のB晶の製造

4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のメチルエステル10gにテトラヒドロフラン20mL、1mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液50mLを加え、オイルバス中で加熱して内温60℃で加水分解反応を行った。不溶物を熱時ろ過で除いた後、内温60℃を維持しながら酢酸5mLを加えた。オイルバス中で攪拌しながら、およそ40℃/時の速度で20℃まで冷却し、結晶を濾取して80℃で4時間減圧乾燥した。得られた結晶はXRD及びIRよりB晶とわかった。収率95%。DSCでの融解ピークトップは160℃であった。

実施例8. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の水和物晶の製造

4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のメチルエステル10gにテトラヒドロフラン20mL、1mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液50mLを加え、オイルバス中で加熱して内温40℃で加水分解反応を行った。不溶物を熱時ろ過で除いた後、内温30℃を維持しながら酢酸5mLを加えた。オイルバス中で攪拌しながら、およそ40℃/時の速度で室温まで冷却し、結晶を濾取して2

0℃で1時間減圧乾燥した。得られた結晶はXRD及びIRより水和物晶とわかった。収率92%。DSCでの融解ピークトップは158℃であった。

実施例9. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のE晶の製造

実施例8で得られた4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の水和物晶5gをシャーレに採り、80℃で8時間減圧乾燥した。得られた結晶はXRD及びIRよりE晶とわかった。DSCでの融解ピークトップは159℃であった。

実施例10. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のメタノール和物晶の製造

4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸5gにメタノール100mLを加え、オイルバス中で加熱還流して溶解し、不溶物を熱時ろ過で除いた。再び加熱還流して溶解を確認し、オイルバス中で攪拌しながら、およそ20℃/時の速度で冷却した。内温約30℃で結晶化し始めた。さらに0℃まで冷却し、結晶を濾取して20℃で1時間減圧乾燥した。得られた結晶はXRD及びIRよりメタノール和物晶であった。収率60%。

実施例11. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のメタノール和物晶の製造

実施例9で得られた4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン

酸のE晶2gにメタノール10mLを加えて懸濁させ、20℃で1時間攪拌した。結晶を濾取して20℃で1時間減圧乾燥した。得られた結晶はXRD及びIRよりメタノール和物晶であった。収率90%。

実施例12. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のエタノール和物晶の製造

4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸5gにエタノール90mL、酢酸ブチル10mLを加え、オイルバス中で加熱還流して溶解し、不溶物を熱時ろ過で除いた。再び加熱還流して溶解を確認し、オイルバス中で攪拌しながら、およそ20℃/時の速度で冷却した。内温約40℃で結晶化し始めた。さらに0℃まで冷却し、結晶を濾取して20℃で1時間減圧乾燥した。得られた結晶はXRD及びIRよりエタノール和物晶であった。収率72%。

実施例13. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のエタノール和物晶の製造

実施例8で得られた4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の水和物晶2gにエタノール10mLを加えて懸濁させ、30℃で5時間攪拌した。結晶を濾取して20℃で1時間減圧乾燥した。得られた結晶はXRD及びIRよりエタノール和物晶であった。収率88%。

実施例14. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の1-プロパノール和物晶の製造

4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸 5 g に 1 - プロパノール 80 mL、2 - ブタノン 20 mL を加え、オイルバス中で加熱還流して溶解し、不溶物を熱時ろ過で除いた。再び加熱還流して溶解を確認し、オイルバス中で攪拌しながら、およそ 20 °C / 時の速度で冷却した。内温約 40 °C で結晶化し始めた。さらに 0 °C まで冷却し、結晶を濾取して 20 °C で 1 時間減圧乾燥した。得られた結晶は XRD 及び IR より 1 - プロパノール和物晶であった。収率 76 %。

実施例 15. 4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸の 1 - プロパノール和物晶の製造

実施例 8 で得られた 4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸の水和物晶 2 g に 1 - プロパノール 9 mL、水 1 mL を加えて懸濁させ、30 °C で 8 時間攪拌した。結晶を濾取して 30 °C で 1 時間減圧乾燥した。得られた結晶は XRD 及び IR より 1 - プロパノール和物晶であった。収率 91 %。

実施例 16. 4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸の 2 - プロパノール和物晶の製造

4 - (1 - ((4 - メチルベンゾチオフェン - 3 - イル) メチル) ベンズイミダゾール - 2 - イルチオ) ブタン酸 5 g に 2 - プロパノール 90 mL、水 10 mL を加え、オイルバス中で加熱還流して溶解し、不溶物を熱時ろ過で除いた。再び加熱還流して溶解を確認し、オイルバス中で攪拌しながら、およそ 20 °C / 時の速度で冷却した。内温約 50 °C で結晶化し始めた。さらに 0 °C まで冷却し、結

晶を濾取して30℃で1時間減圧乾燥した。得られた結晶はXRD及びIRより2-プロパノール和物晶であった。収率82%。

実施例17. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の2-プロパノール和物晶の製造

実施例9で得られた4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のE晶2gに2-プロパノール8mL、2-ブタノン2mLを加えて懸濁させ、30℃で8時間攪拌した。結晶を濾取して30℃で1時間減圧乾燥した。得られた結晶はXRD及びIRより2-プロパノール和物晶であった。収率90%。

実施例18. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のB晶を転移させることによるD晶の製造

4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のB晶10gとD晶100mgとを2-ブタノン120mLに懸濁させ、オイルバス中75℃にて24時間攪拌した。オイルバス中で攪拌しながら、およそ10℃/時の速度で20℃まで冷却し、結晶を濾取して60℃で4時間減圧乾燥した。得られた結晶はXRD及びIRのデータよりD晶であった。収率90%。DSCでの融解ピークトップは184℃であった。

請 求 の 範 囲

1. 4-（1-（（4-メチルベンゾチオフェン-3-イル）メチル）ベンズイミダゾール-2-イルチオ）ブタン酸又はその溶媒和物の結晶。

2. 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 9.0° 、 15.2° 、 16.4° 、 19.2° 、 20.6° 、 22.3° 、及び 22.6° 付近に特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、4-（1-（（4-メチルベンゾチオフェン-3-イル）メチル）ベンズイミダゾール-2-イルチオ）ブタン酸の結晶（A晶）。

3. ほぼ図1で示される粉末X線回折パターンを示す4-（1-（（4-メチルベンゾチオフェン-3-イル）メチル）ベンズイミダゾール-2-イルチオ）ブタン酸の結晶（A晶）。

4. 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 14.1° 、 17.7° 、 18.6° 、 22.3° 、 23.5° 、 24.3° 、及び 26.2° 付近に特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、4-（1-（（4-メチルベンゾチオフェン-3-イル）メチル）ベンズイミダゾール-2-イルチオ）ブタン酸の結晶（B晶）。

5. ほぼ図2で示される粉末X線回折パターンを示す4-（1-（（4-メチルベンゾチオフェン-3-イル）メチル）ベンズイミダゾール-2-イルチオ）ブタン酸の結晶（B晶）。

6. 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 11.4° 、 13.8° 、 16.7° 、 22.4° 、 23.9° 、及び 25.5° 付近に特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、4-（1-（（4-メチルベンゾチオフェン-3-イル）メチル）ベンズイミダゾール-2-イルチオ）ブタン酸の結晶（D晶）。

7. ほぼ図3で示される粉末X線回折パターンを示す4-（1-

((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶(D晶)。

8. 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 16.4° 、 16.8° 、 19.6° 、 20.4° 、 21.5° 、 22.6° 、 23.4° 、及び 24.1° 付近に特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶(E晶)。

9. ほぼ図4で示される粉末X線回折パターンを示す4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶(E晶)。

10. 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 10.3° 、 15.2° 、 15.8° 、 21.0° 、 23.1° 、 24.2° 、及び 25.1° 付近に特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸水和物の結晶(水和物晶)。

11. ほぼ図5で示される粉末X線回折パターンを示す4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸水和物の結晶(水和物晶)。

12. 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 7.8° 、 12.4° 、 17.3° 、 25.0° 、及び 25.8° 付近に特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸メタノール和物の結晶(メタノール和物晶)。

13. ほぼ図6で示される粉末X線回折パターンを示す4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイ

ミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸メタノール和物の結晶 (メタノール和物晶)。

14. 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 7.8° 、 12.1° 、 17.2° 、 20.4° 、 20.6° 、 22.9° 、 24.4° 、及び 25.5° 付近に特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エタノール和物の結晶 (エタノール和物晶)。

15. ほぼ図7で示される粉末X線回折パターンを示す4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エタノール和物の結晶 (エタノール和物晶)。

16. 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 7.7° 、 12.1° 、 17.1° 、 20.5° 、 22.4° 、及び 25.0° 付近に特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸1-プロパノール和物の結晶 (1-プロパノール和物晶)。

17. ほぼ図8で示される粉末X線回折パターンを示す4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸1-プロパノール和物の結晶 (1-プロパノール和物晶)。

18. 反射角度 2θ で表わして、ほぼ 7.8° 、 12.0° 、 17.1° 、 20.1° 、 20.6° 、 22.7° 、 24.0° 、及び 25.2° 付近に特徴的なピークを有する粉末X線回折パターンを示す、4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸2-プロパ

ノール和物の結晶（2-プロパノール和物晶）。

19. ほぼ図9で示される粉末X線回折パターンを示す4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸2-プロパノール和物の結晶（2-プロパノール和物晶）。

20. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数がほぼ1711、1442、1285、1252、1204、771、及び750 cm^{-1} 付近にピークを有する4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶（A晶）。

21. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、図10で示される吸収パターンを示す4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶（A晶）。

22. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数がほぼ1716、1701、1290、1252、1207、1151、768、及び743 cm^{-1} にピークを有する4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶（B晶）。

23. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、図11で示される吸収パターンを示す4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶（B晶）。

24. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数がほぼ1703、1441、1383、1321、1245、1196、766、及び746 cm^{-1} 付近にピークを有する4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾ

ール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶(D晶)。

25. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、図12で示される吸収パターンを示す4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶(D晶)。

26. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数がほぼ1716、1286、1221、1196、1144、761、及び742 cm^{-1} 付近にピークを有する4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶(E晶)。

27. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、図13で示される吸収パターンを示す4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の結晶(E晶)。

28. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数がほぼ1705、1310、1288、1248、1194、760、及び746 cm^{-1} 付近にピークを有する4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸水和物の結晶(水和物晶)。

29. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、図14で示される吸収パターンを示す4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸水和物の結晶(水和物晶)。

30. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数がほぼ1728、1444、1250、1190、1038、764、及び748 cm^{-1} 付近にピークを有する4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-

イルチオ) ブタン酸メタノール和物の結晶 (メタノール和物晶)。

31. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、図15で示される吸収パターンを示す4-(1-((4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸メタノール和物の結晶 (メタノール和物晶)。

32. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数がほぼ1724、1444、1250、1194、1047、766、及び746 cm^{-1} 付近にピークを有する4-(1-((4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エタノール和物の結晶 (エタノール和物晶)。

33. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、図16で示される吸収パターンを示す4-(1-((4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸エタノール和物の結晶 (エタノール和物晶)。

34. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数がほぼ1722、1444、1252、1195、974、764、及び744 cm^{-1} 付近にピークを有する4-(1-((4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸1-プロパノール和物の結晶 (1-プロパノール和物晶)。

35. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、図17で示される吸収パターンを示す4-(1-((4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸1-プロパノール和物の結晶 (1-プロパノール和物晶)。

36. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数がほぼ1722、1444、1250、1198、953、766、及

び 744 cm^{-1} 付近にピークを有する 4-(1-((4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸 2-プロパノール和物の結晶 (2-プロパノール和物晶)。

37. 臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、図 18 で示される吸収パターンを示す 4-(1-((4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸 2-プロパノール和物の結晶 (2-プロパノール和物晶)。

38. 4-(1-((4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の溶媒和物。

39. 4-(1-((4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の水和物。

40. 4-(1-((4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のメタノール和物。

41. 4-(1-((4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のエタノール和物。

42. 4-(1-((4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の 1-プロパノール和物。

43. 4-(1-((4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の 2-プロパノール和物。

44. 4-(1-((4-メチルベンゾチオフエン-3-イル)

メチル) ベンズイミダゾール-2-イルチオ) ブタン酸と、酢酸、テトラヒドロフラン、メタノール、2-ブタノン、水、またはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒との溶液からの、冷却晶析によるB晶の製造方法。

45. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸と、酢酸、テトラヒドロフラン、メタノール、2-ブタノン、水、またはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒との溶液からの冷却晶析において、種晶として少量のB晶を添加するB晶の製造方法。

46. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸と、酢酸、テトラヒドロフラン、メタノール、2-ブタノン、水、またはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒との溶液からの冷却晶析において、種晶として少量のD晶を添加するD晶の製造方法。

47. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の酢酸溶液に、貧溶媒として水を添加して結晶化させることによるD晶の製造方法。

48. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の酢酸溶液に、貧溶媒として非極性炭化水素を添加して結晶化させることによるD晶の製造方法。

49. 非極性炭化水素がペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタンまたはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒である請求項48に記載のD晶の製造方法。

50. 4-(1-(4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のアルカリ

金属塩と水と、テトラヒドロフラン、メタノール、2-ブタノン、またはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒との溶液に、約50℃以上を保ちながら酸を添加して中和晶析することによるB晶の製造方法。

51. 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のアルカリ金属塩と水と、テトラヒドロフラン、メタノール、2-ブタノン、またはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒との溶液に、約40℃以下を保ちながら酸を添加して中和晶析することによる水和物晶の製造方法。

52. 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸の水和物晶を乾燥することによるE晶の製造方法。

53. 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸とメタノールを主成分とする溶媒との溶液からの、冷却晶析によるメタノール和物晶の製造方法。

54. 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のE晶、水和物晶、またはそれらの混合物に、メタノールを接触させることによるメタノール和物晶の製造方法。

55. 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸とエタノールを主成分とする溶媒との溶液からの、冷却晶析によるエタノール和物晶の製造方法。

56. 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のE晶、水

和物晶、またはそれらの混合物に、エタノールを接触させることによるメタノール和物晶の製造方法。

57. 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸と1-プロパノールを主成分とする溶媒との溶液からの、冷却晶析による1-プロパノール和物晶の製造方法。

58. 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のE晶、水和物晶、またはそれらの混合物に、1-プロパノールを接触させることによる1-プロパノール和物晶の製造方法。

59. 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸と2-プロパノールを主成分とする溶媒との溶液からの、冷却晶析による2-プロパノール和物晶の製造方法。

60. 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸のE晶、水和物晶、またはそれらの混合物に、2-プロパノールを接触させることによる2-プロパノール和物晶の製造方法。

61. 4-(1-((4-メチルベンゾチオフェン-3-イル)メチル)ベンズイミダゾール-2-イルチオ)ブタン酸もしくはその溶媒和物の結晶、またはそれらより選ばれる2種以上の混合結晶を、酢酸、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、4-メチル-2-ペンタノン、2-ブタノン、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、水、またはこれらより選ばれる2種以上の混合溶媒に懸濁することによるD晶の製造方

法。

62. 請求項1～37のいずれか1項に記載の結晶またはそれらより選ばれる2種以上の混合物を有効成分として含有する医薬組成物。

63. 請求項1～37のいずれか1項に記載の結晶またはそれらより選ばれる2種以上の混合物を有効成分として含有するキマーゼ阻害剤。

64. 請求項1～37のいずれか1項に記載の結晶またはそれらより選ばれる2種以上の混合物を有効成分として含有する炎症疾患、アレルギー疾患、呼吸器疾患、循環器疾患、又は骨・軟骨代謝疾患の予防剤及び／又は治療剤。

Fig.1

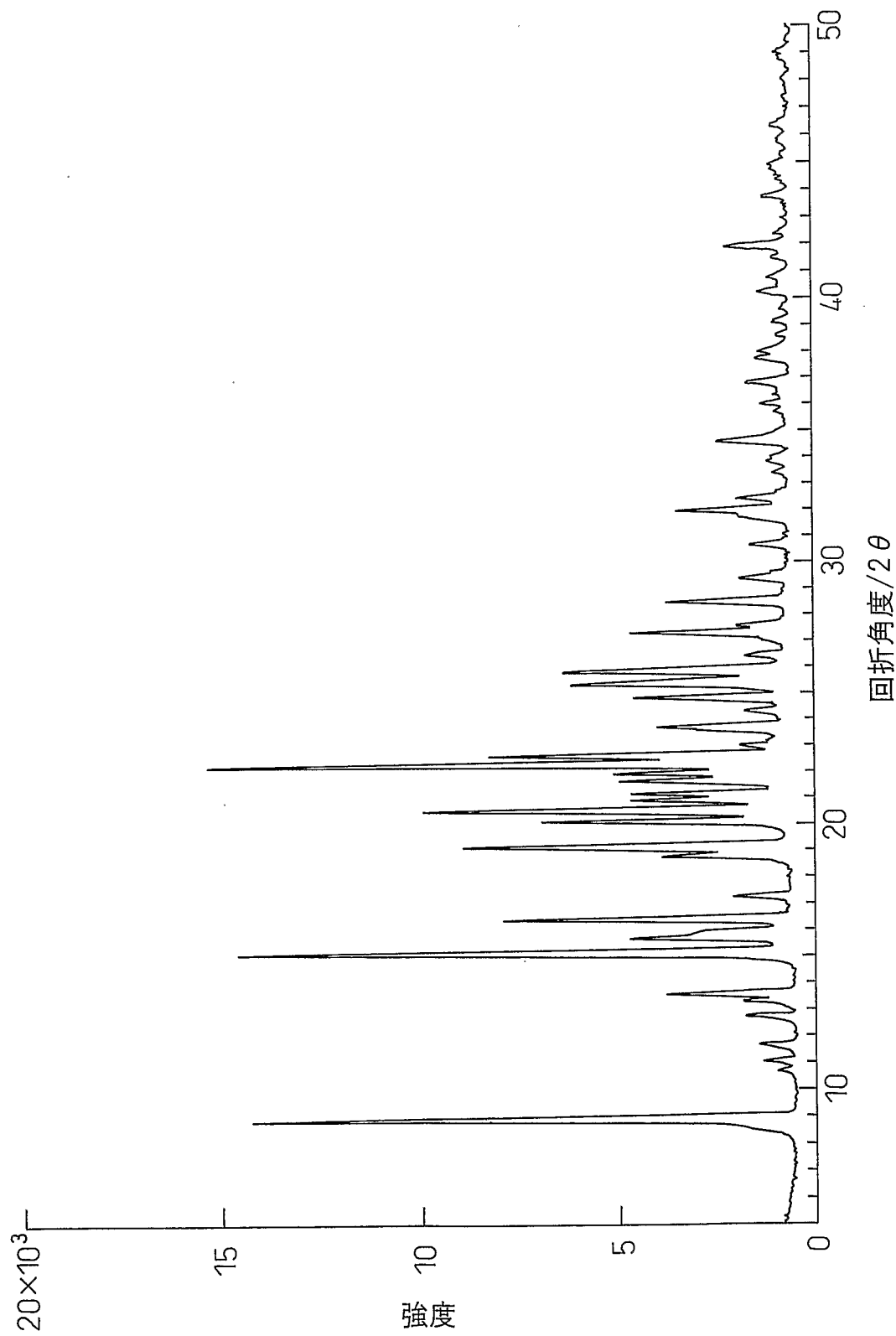


Fig.2

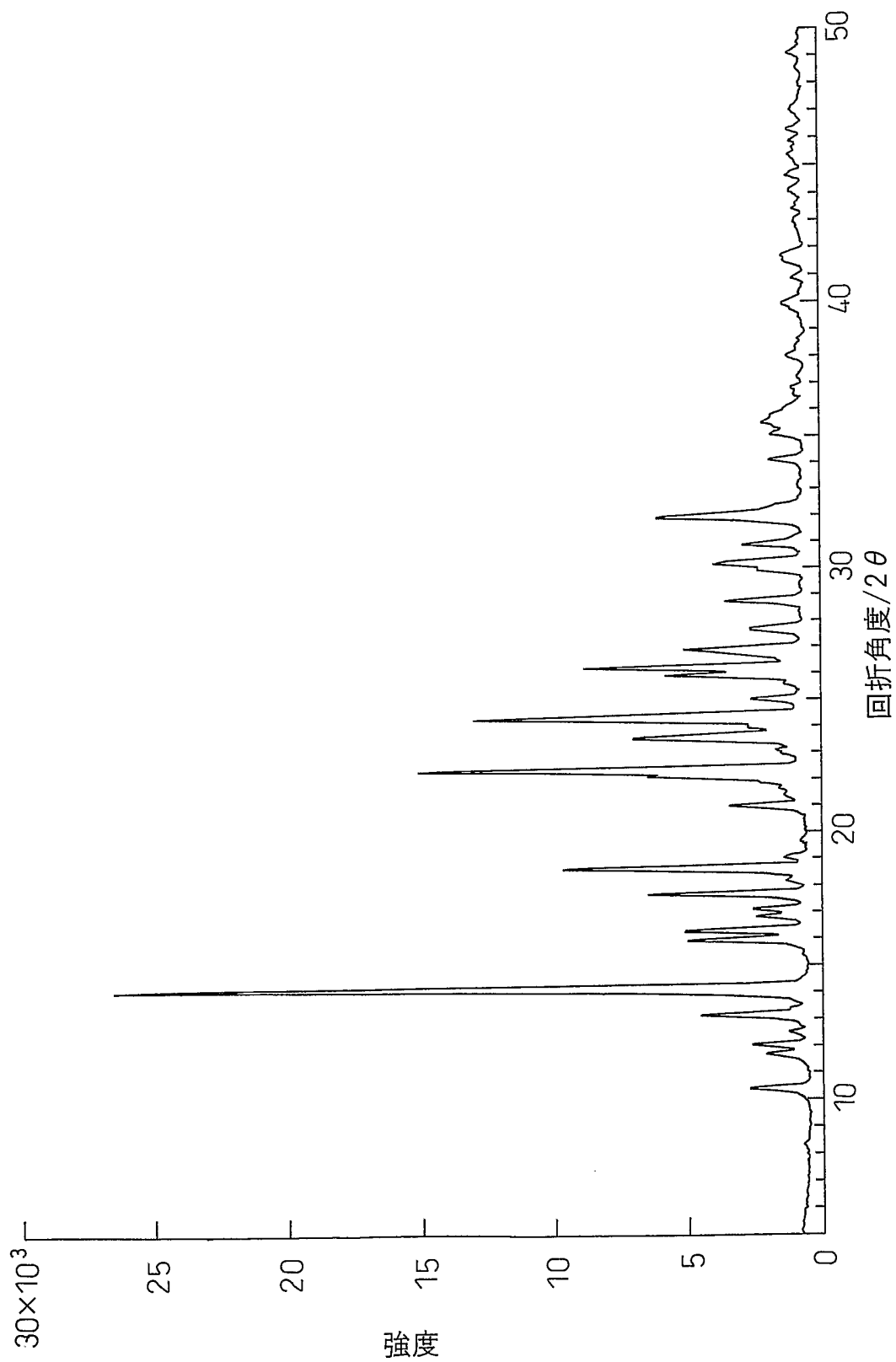


Fig.3

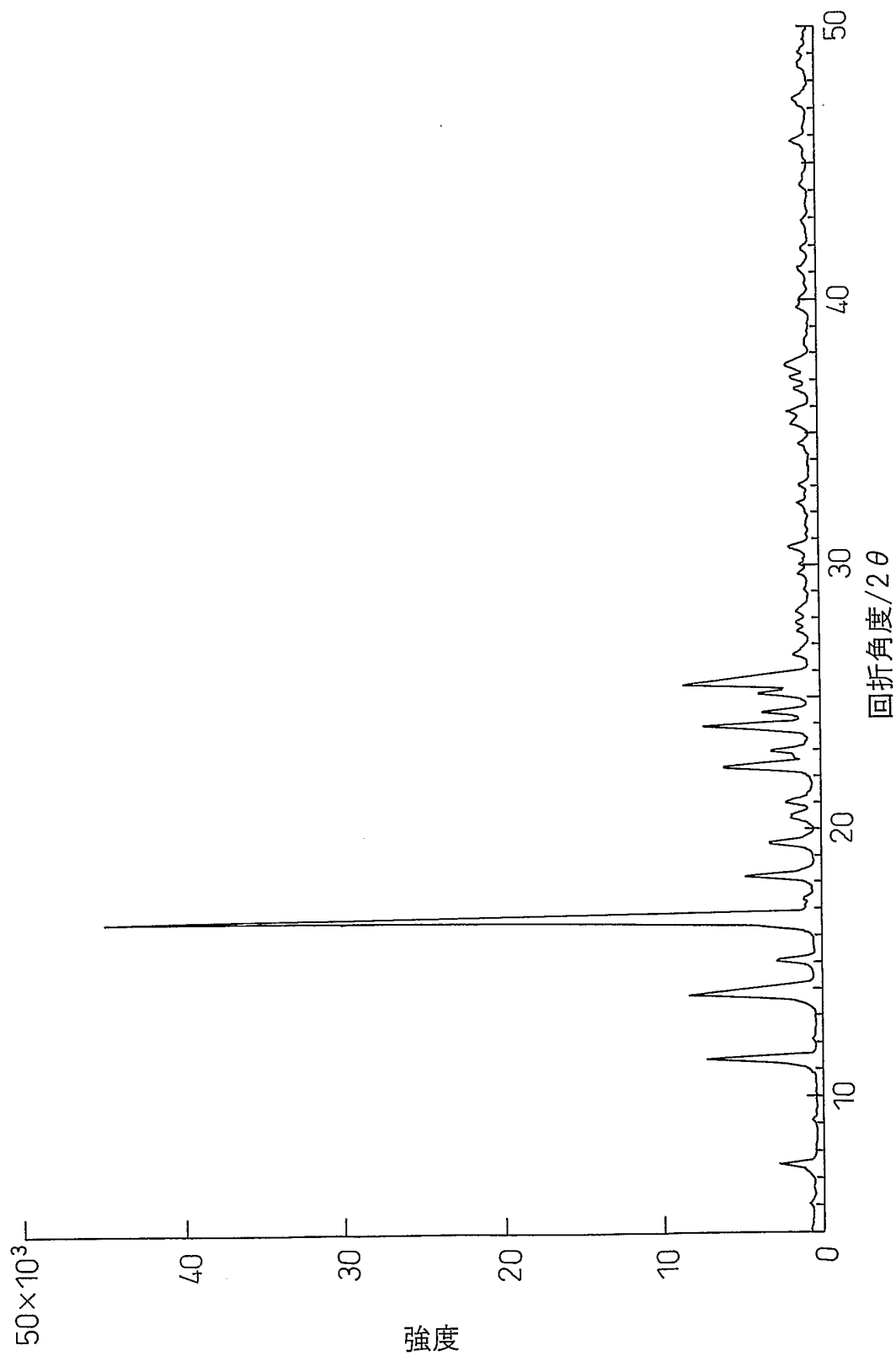


Fig.4

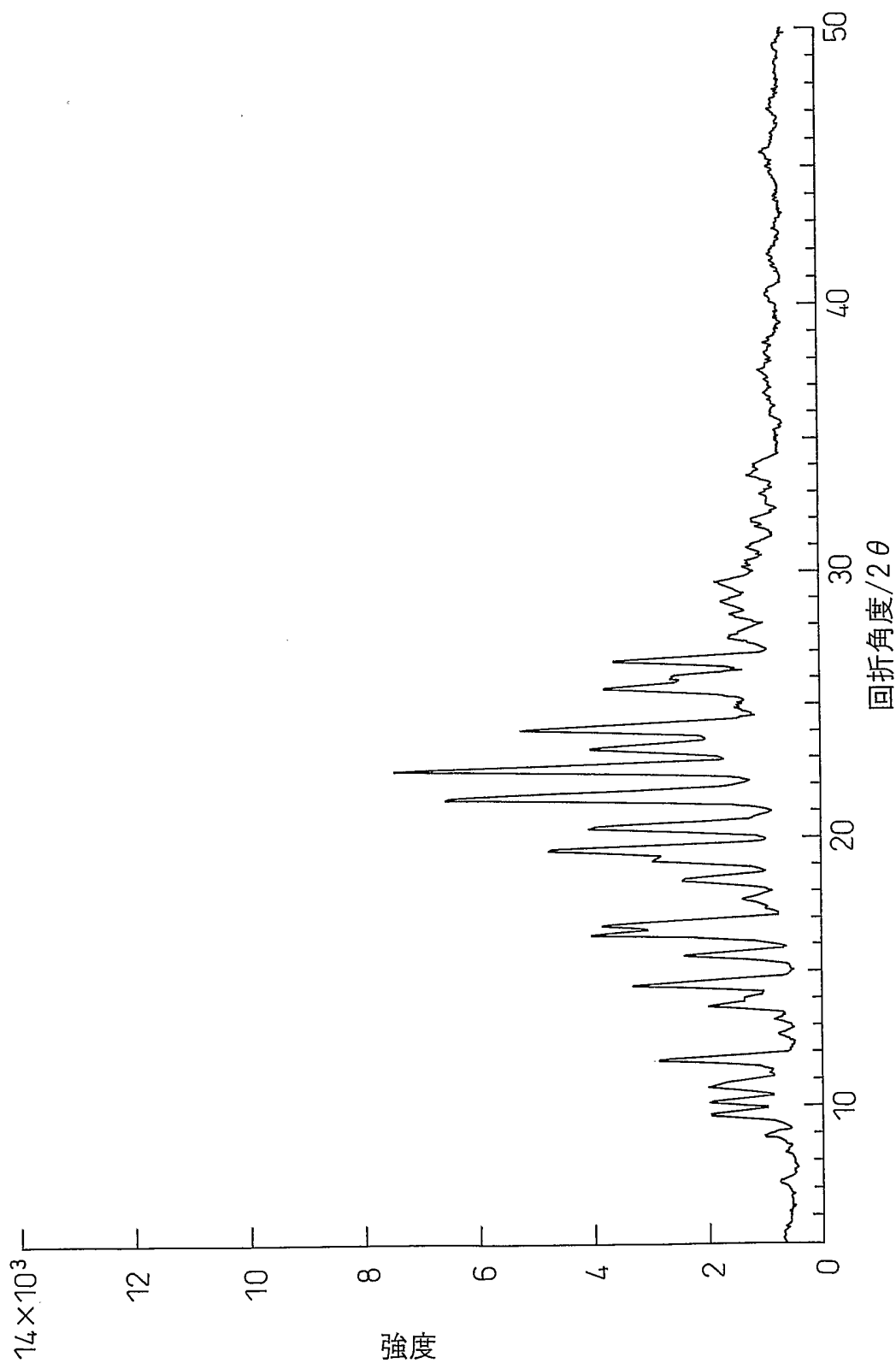


Fig.5

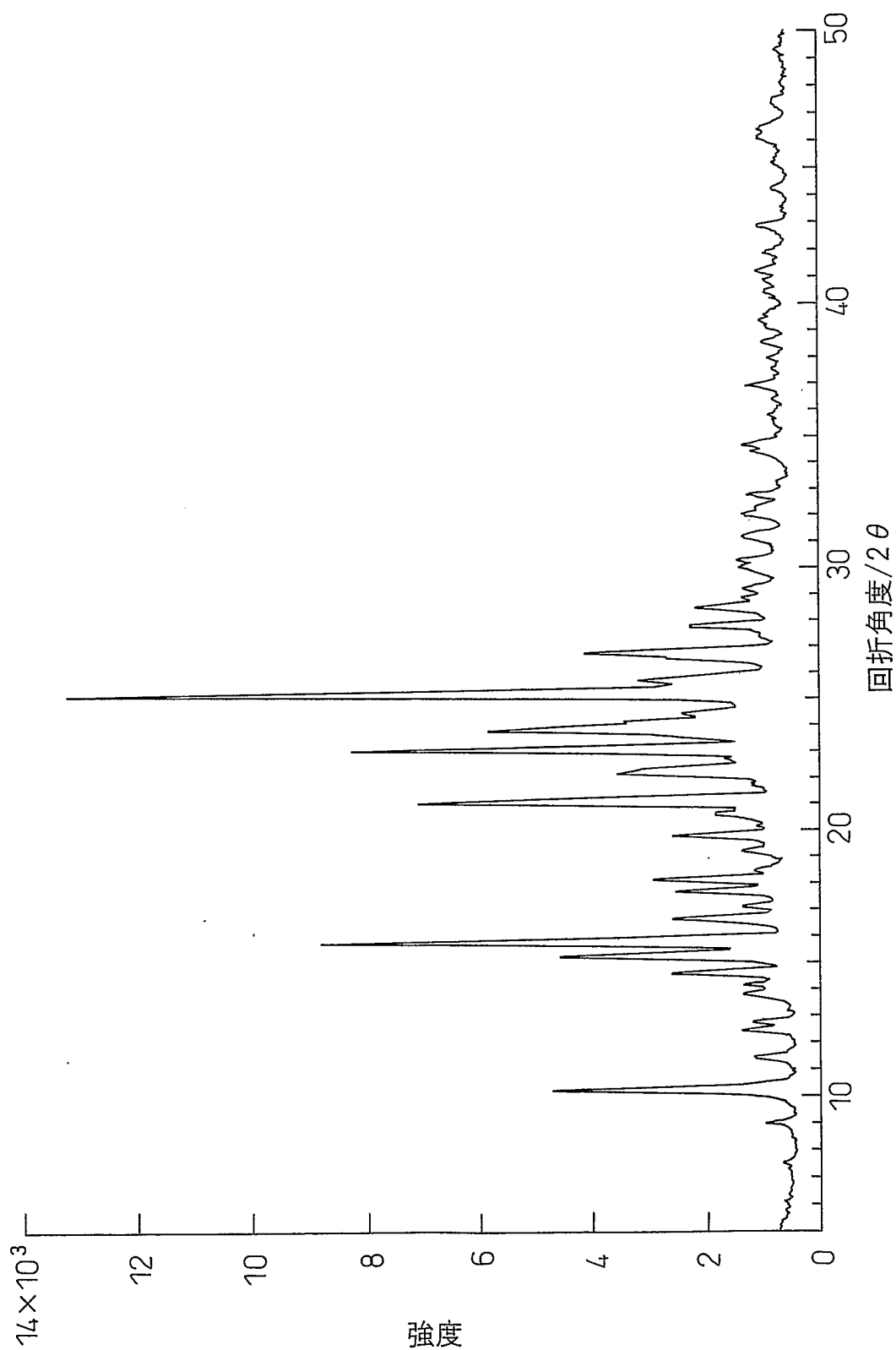


Fig.6

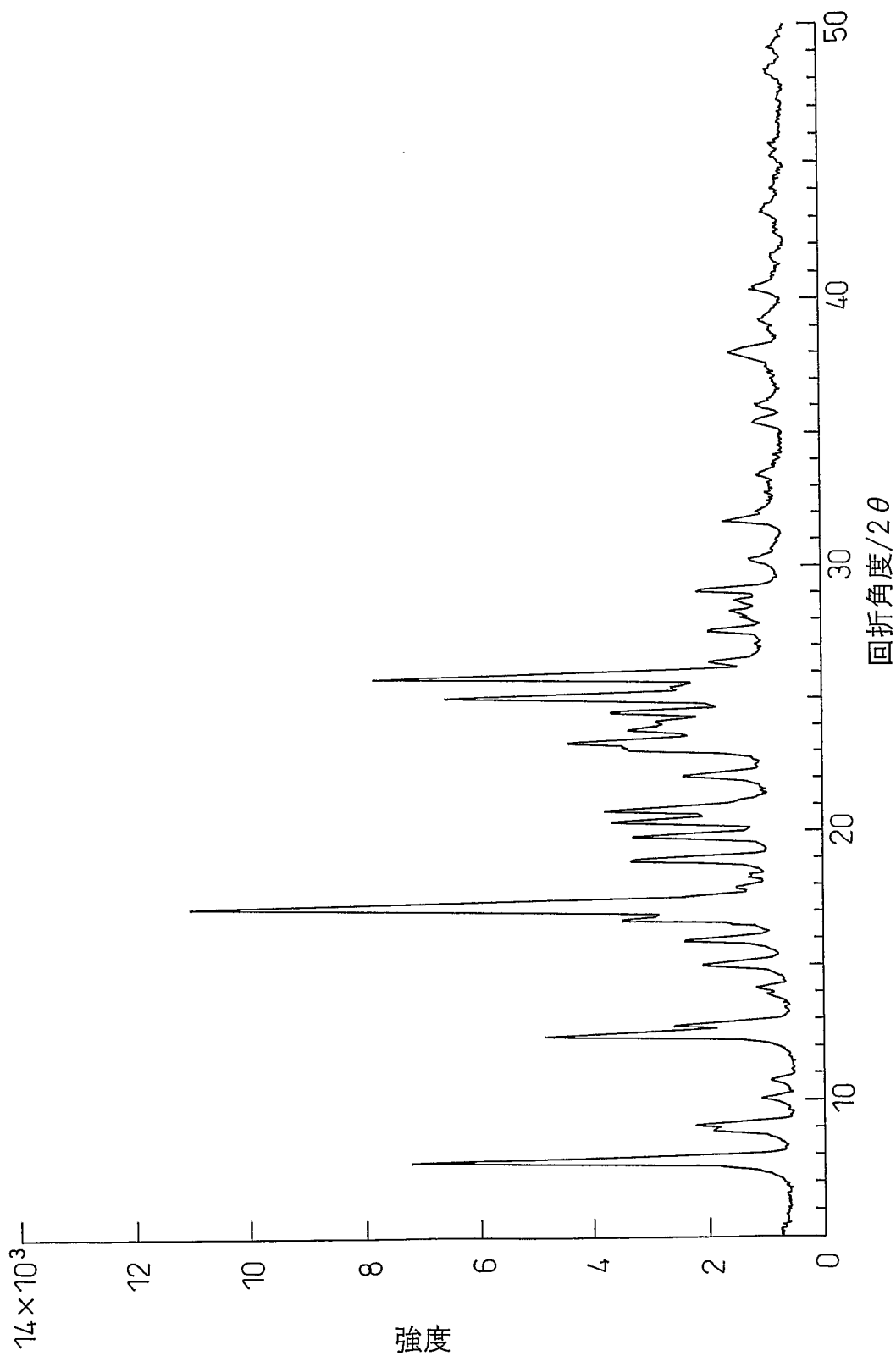


Fig.7

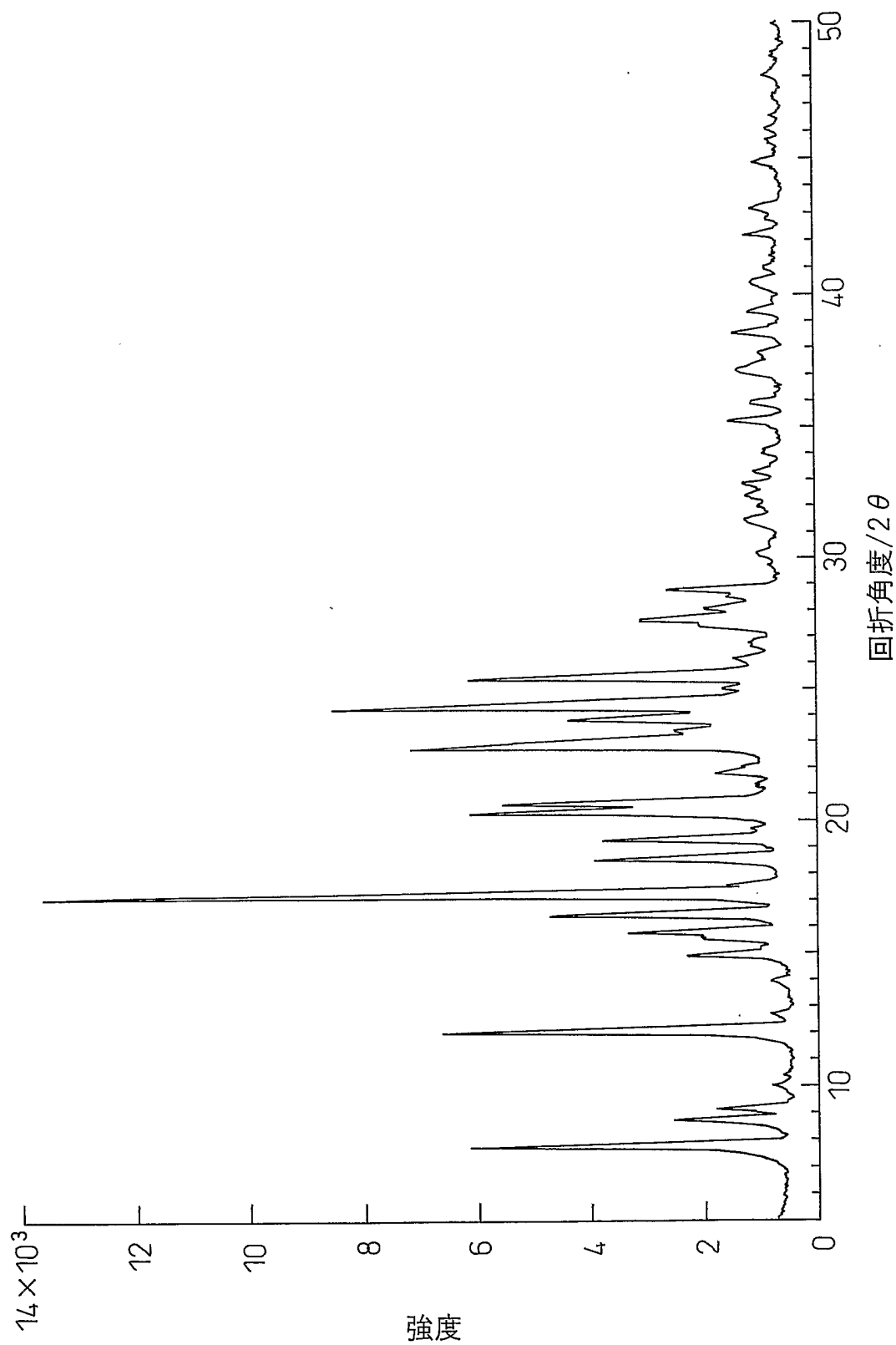


Fig.8

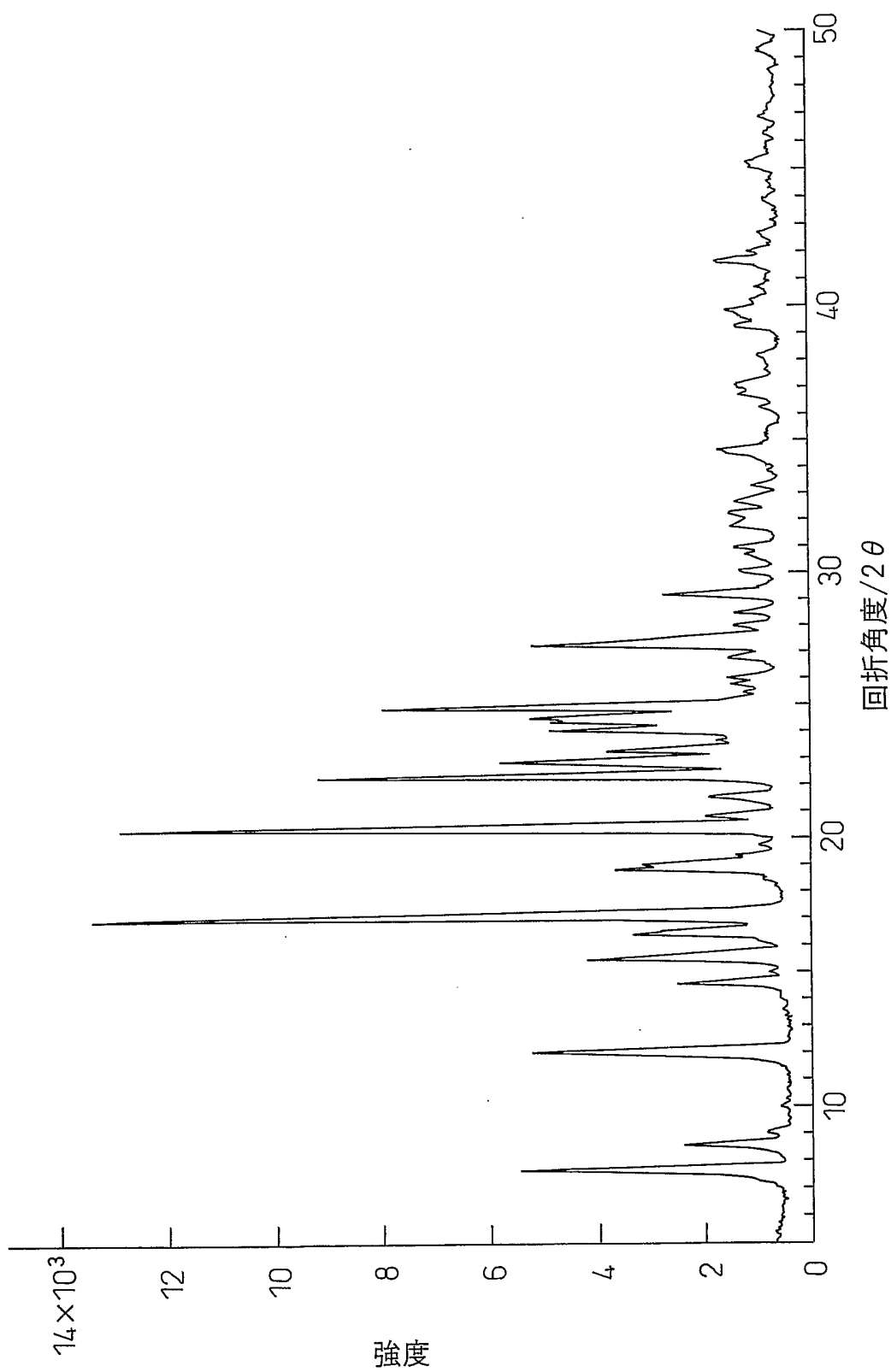


Fig.9

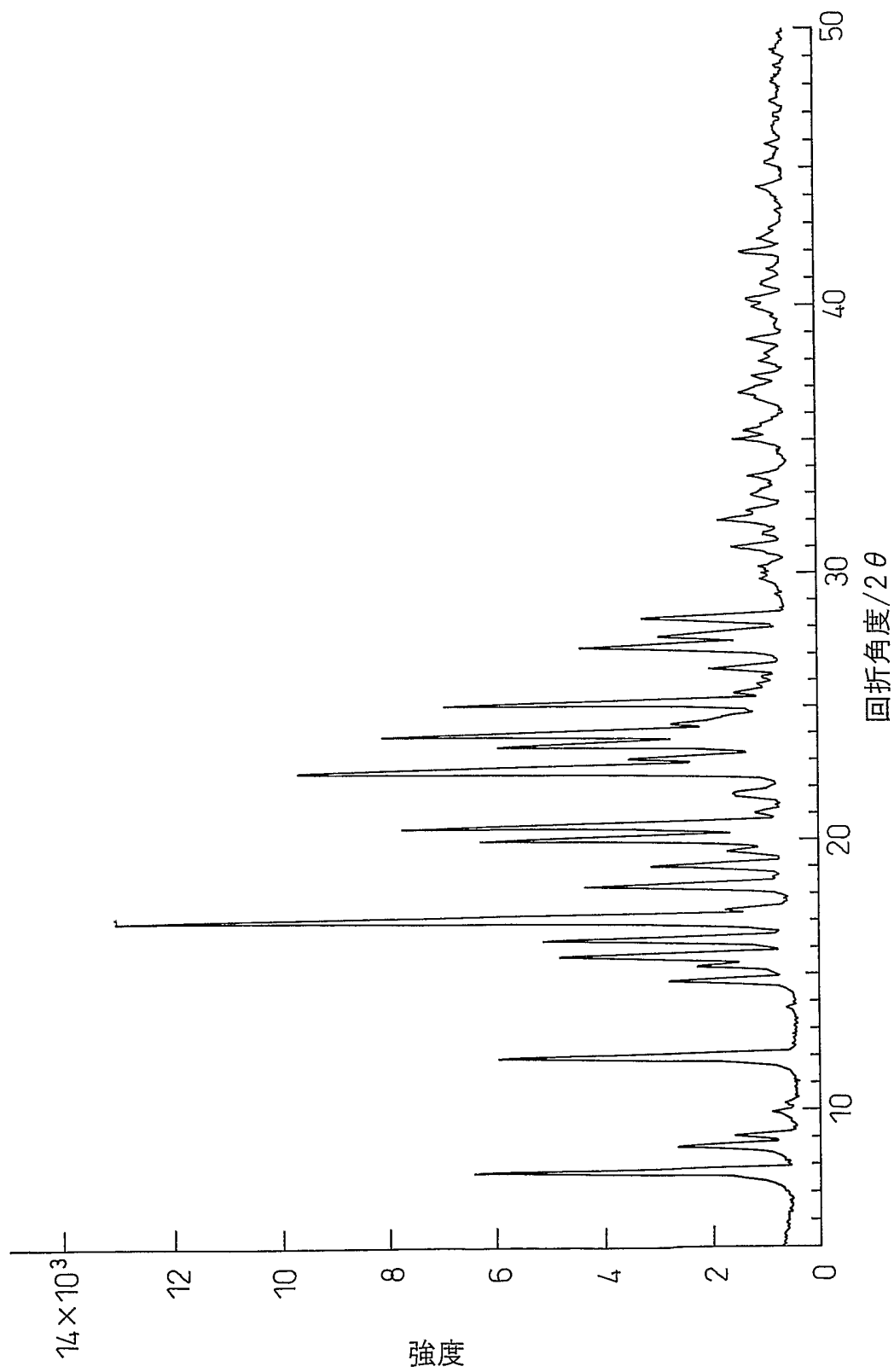


Fig.10

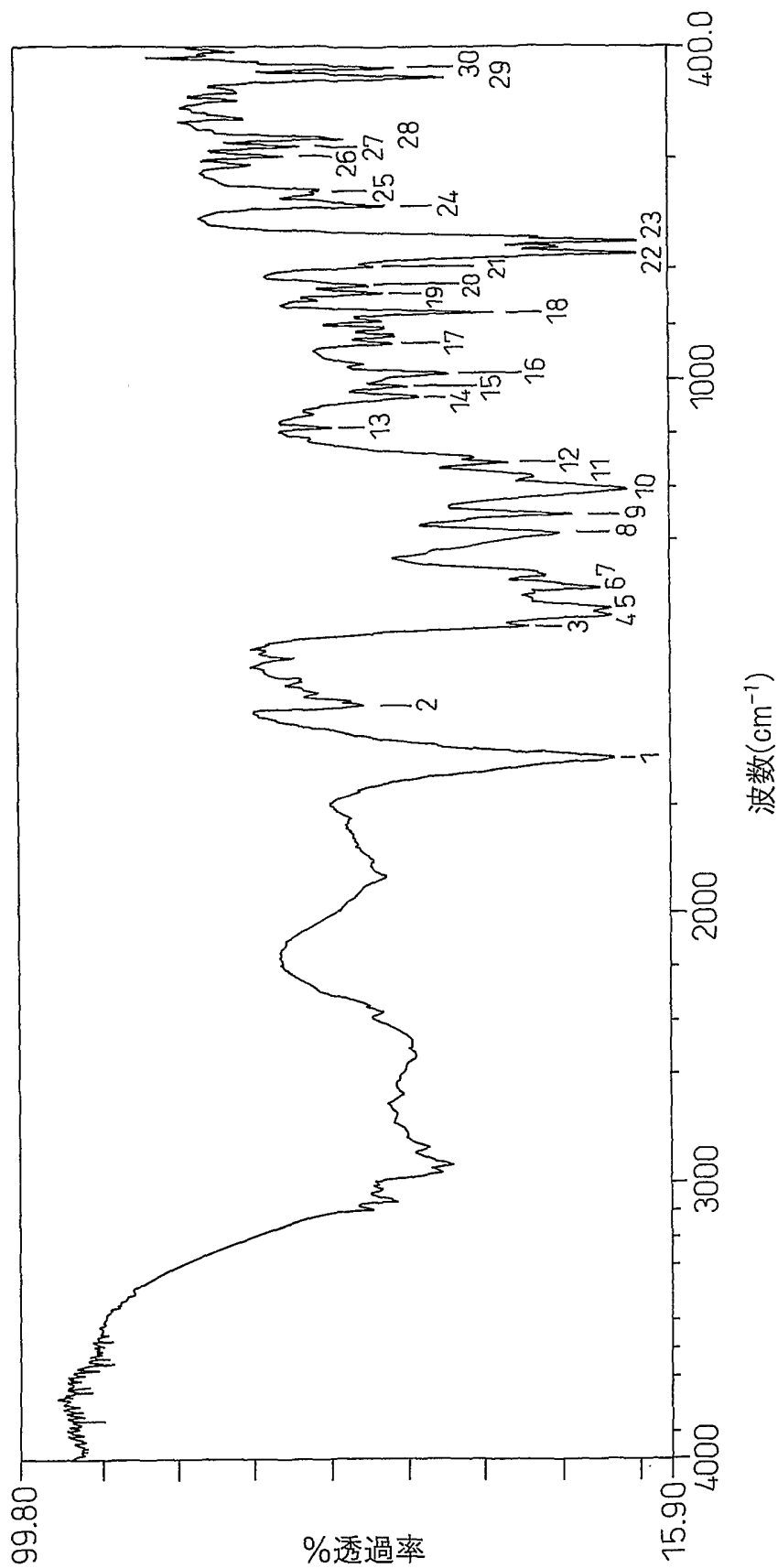


Fig.11

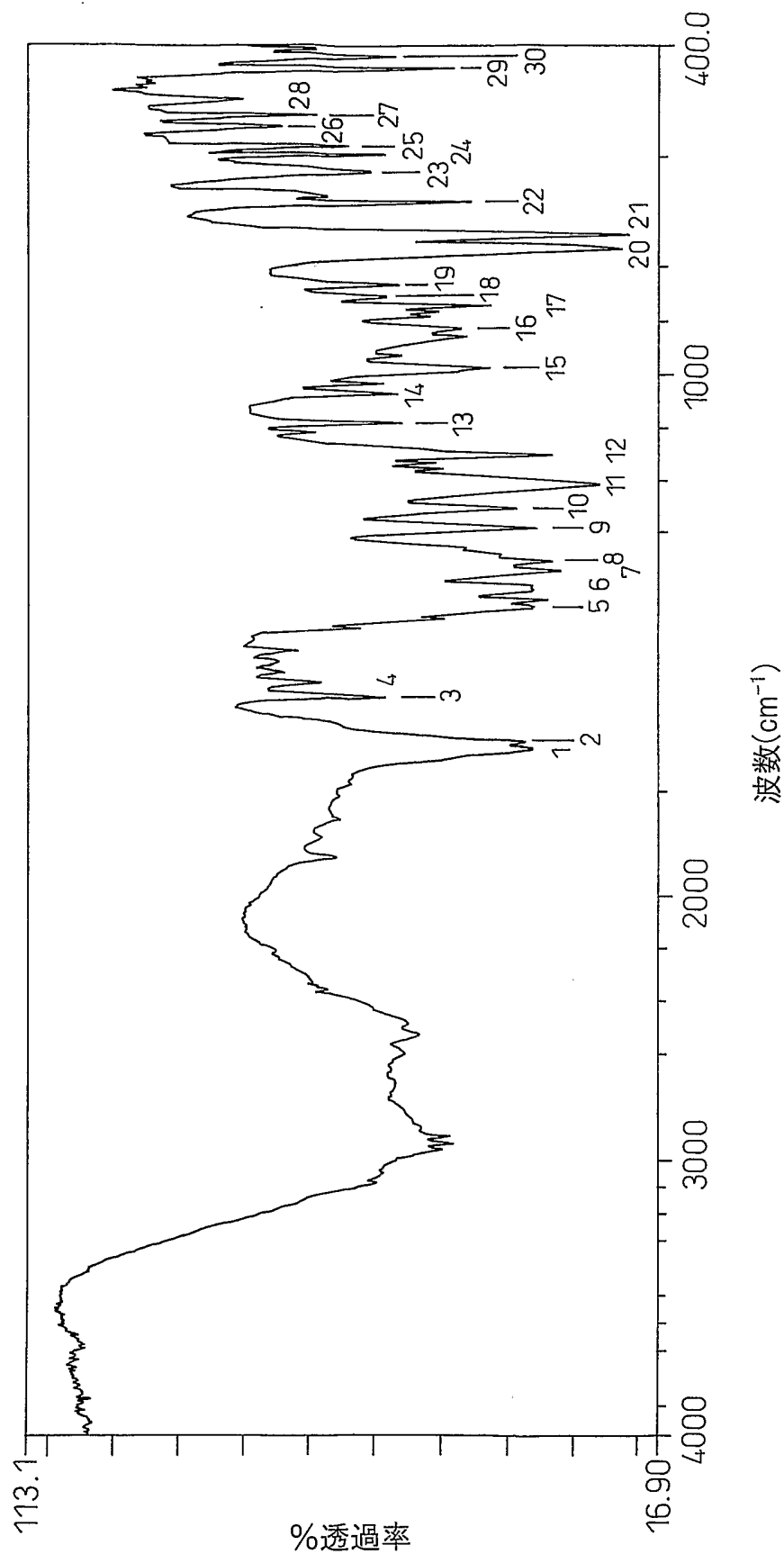


Fig.12

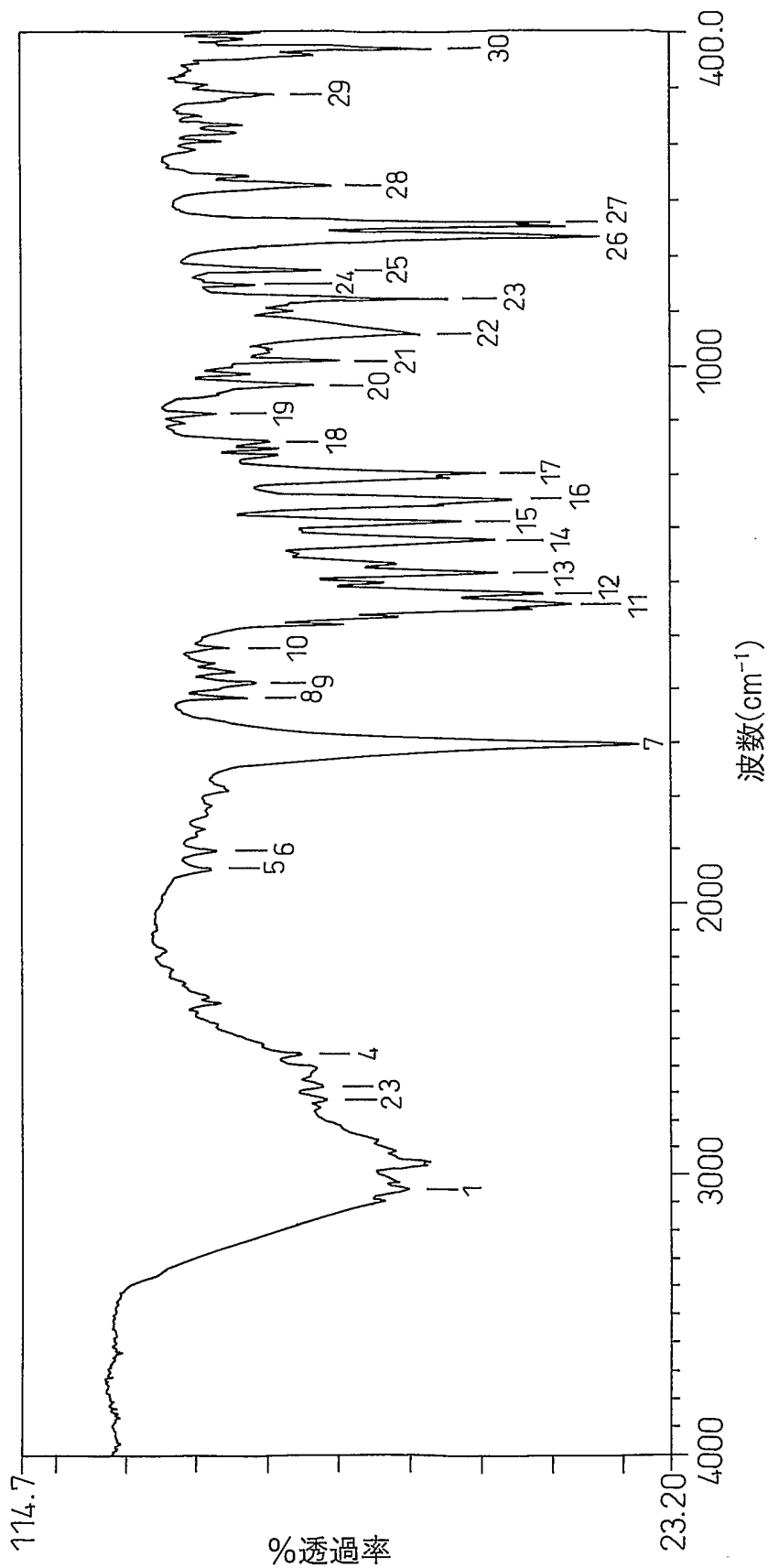


Fig.13

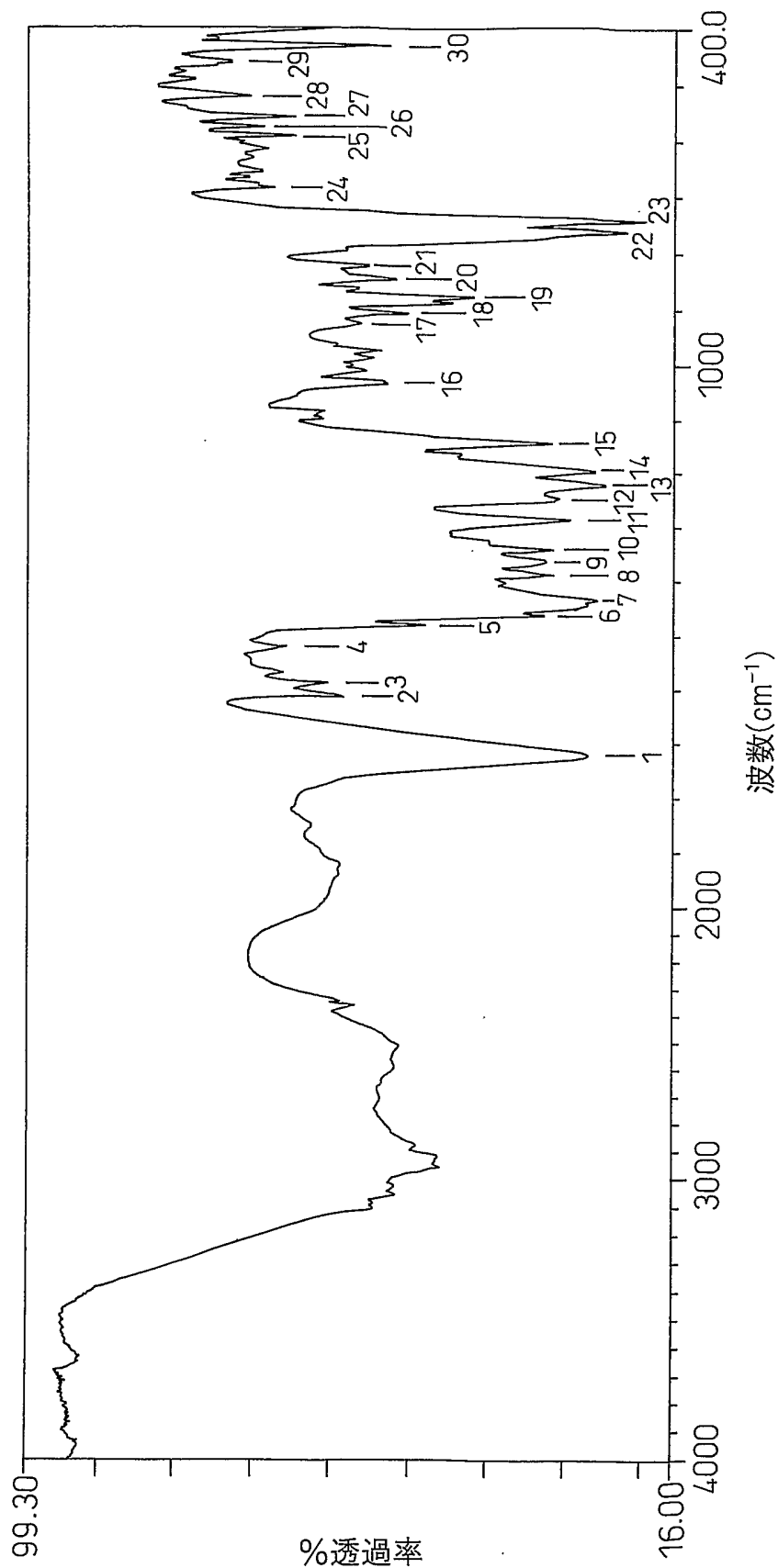


Fig.14

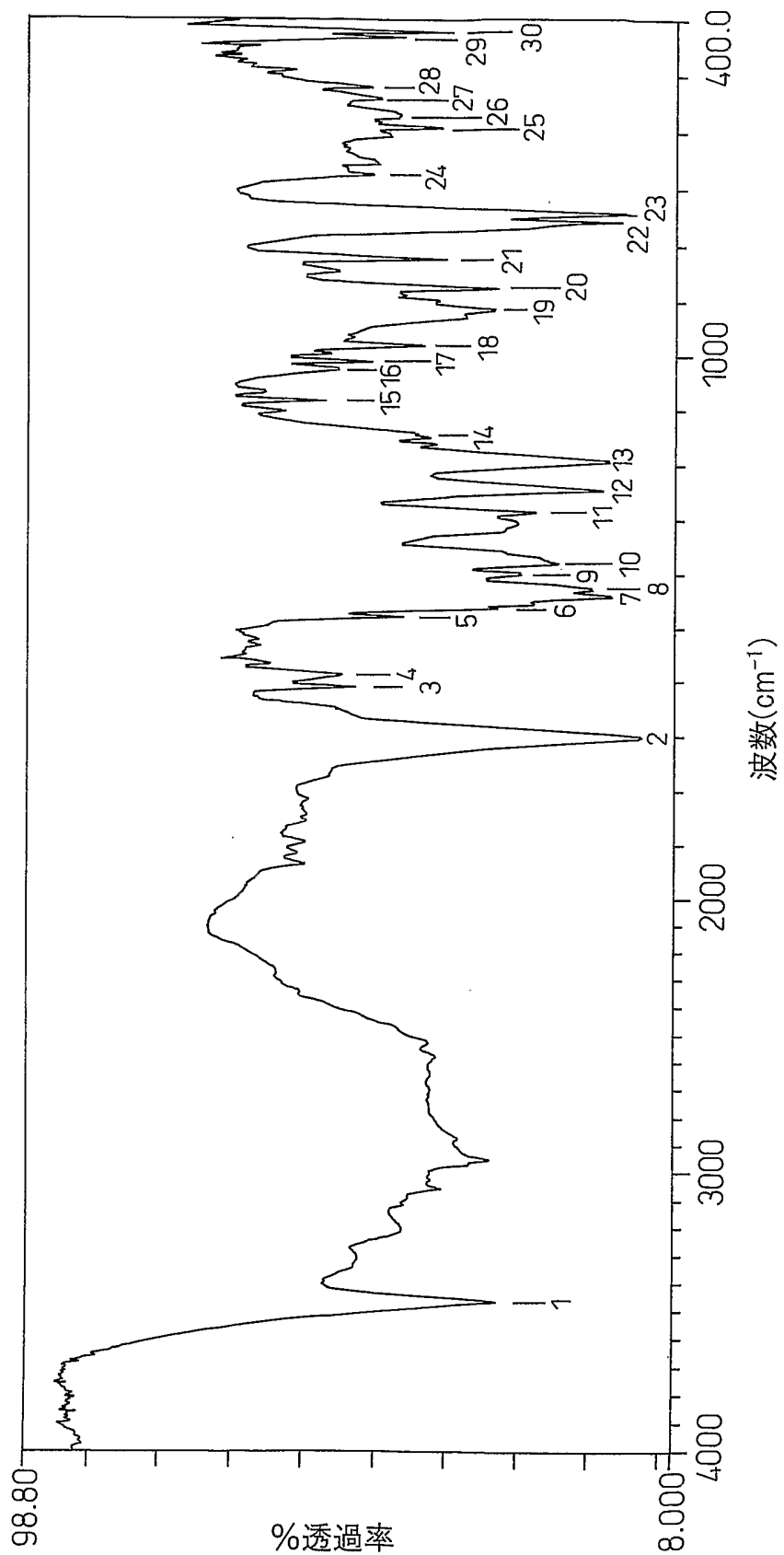


Fig.15

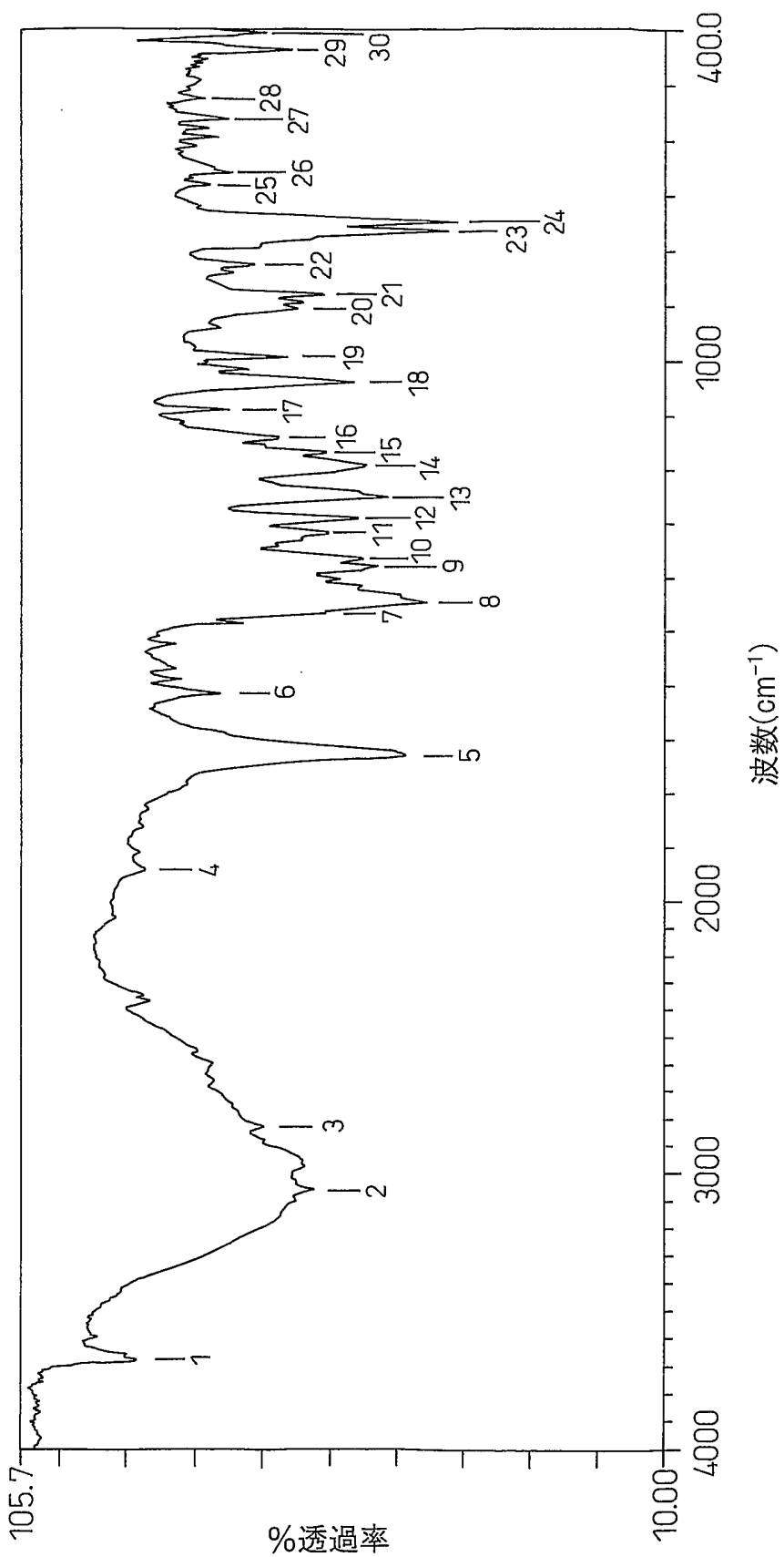


Fig.16

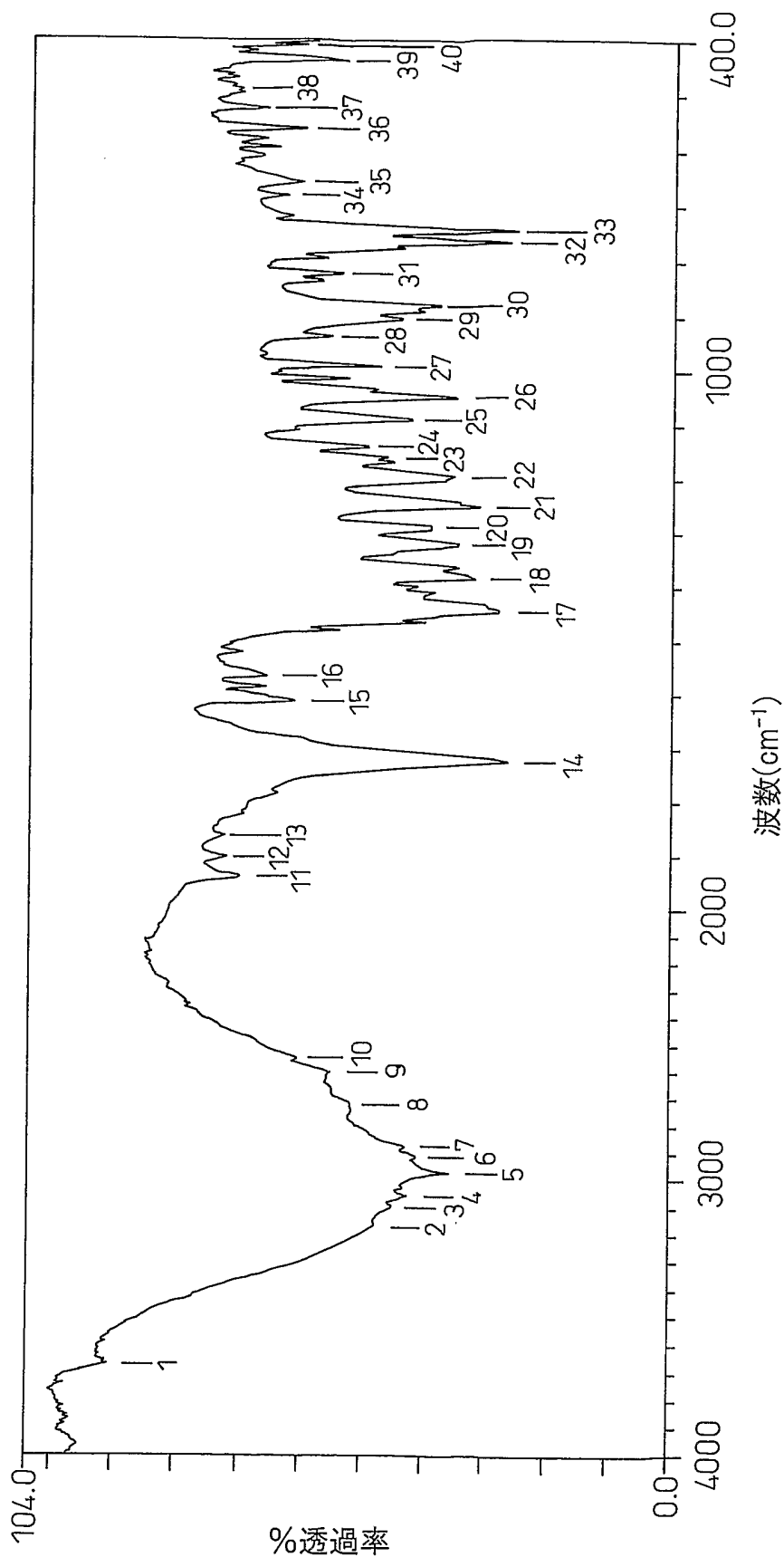


Fig.17

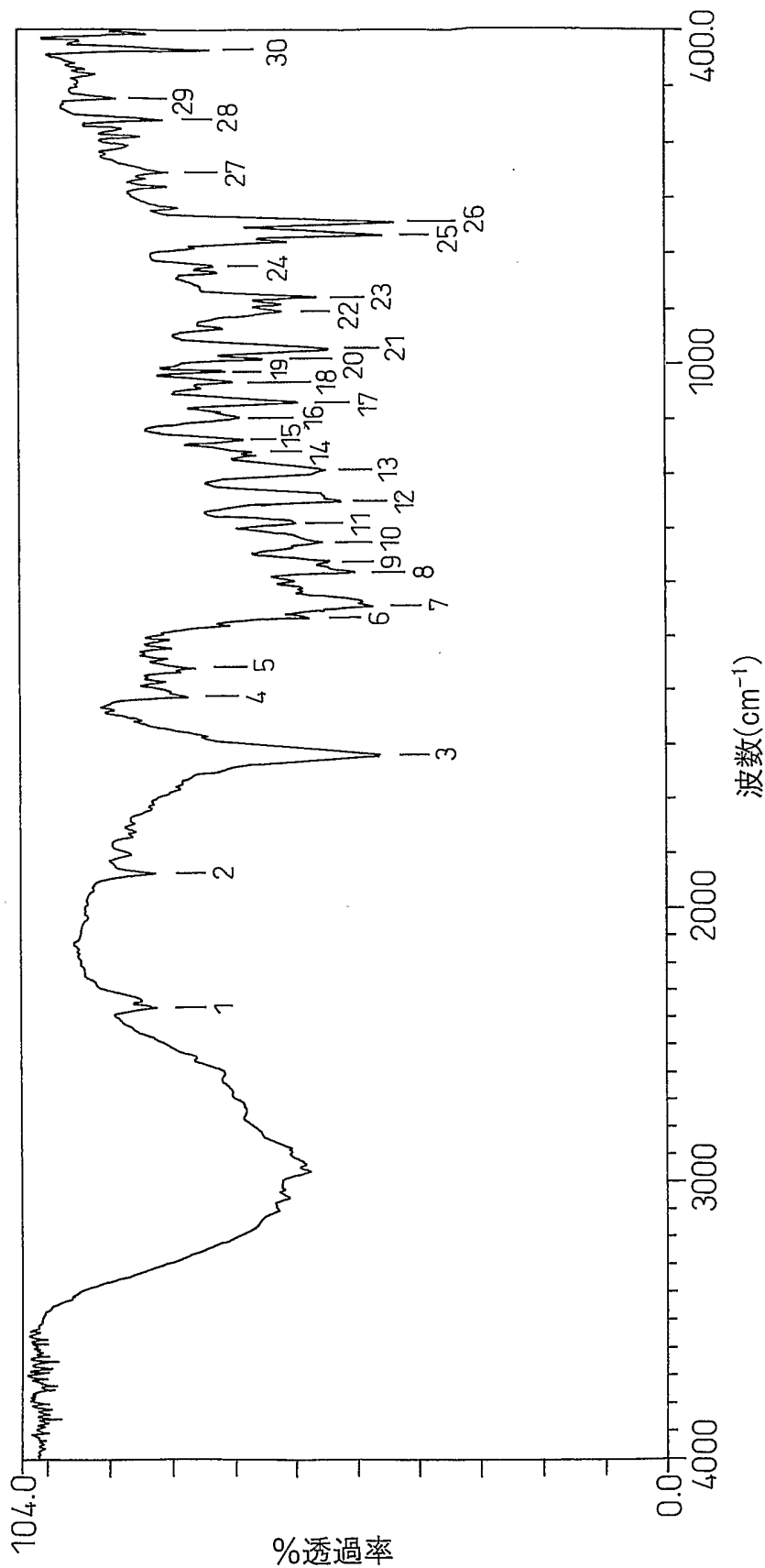
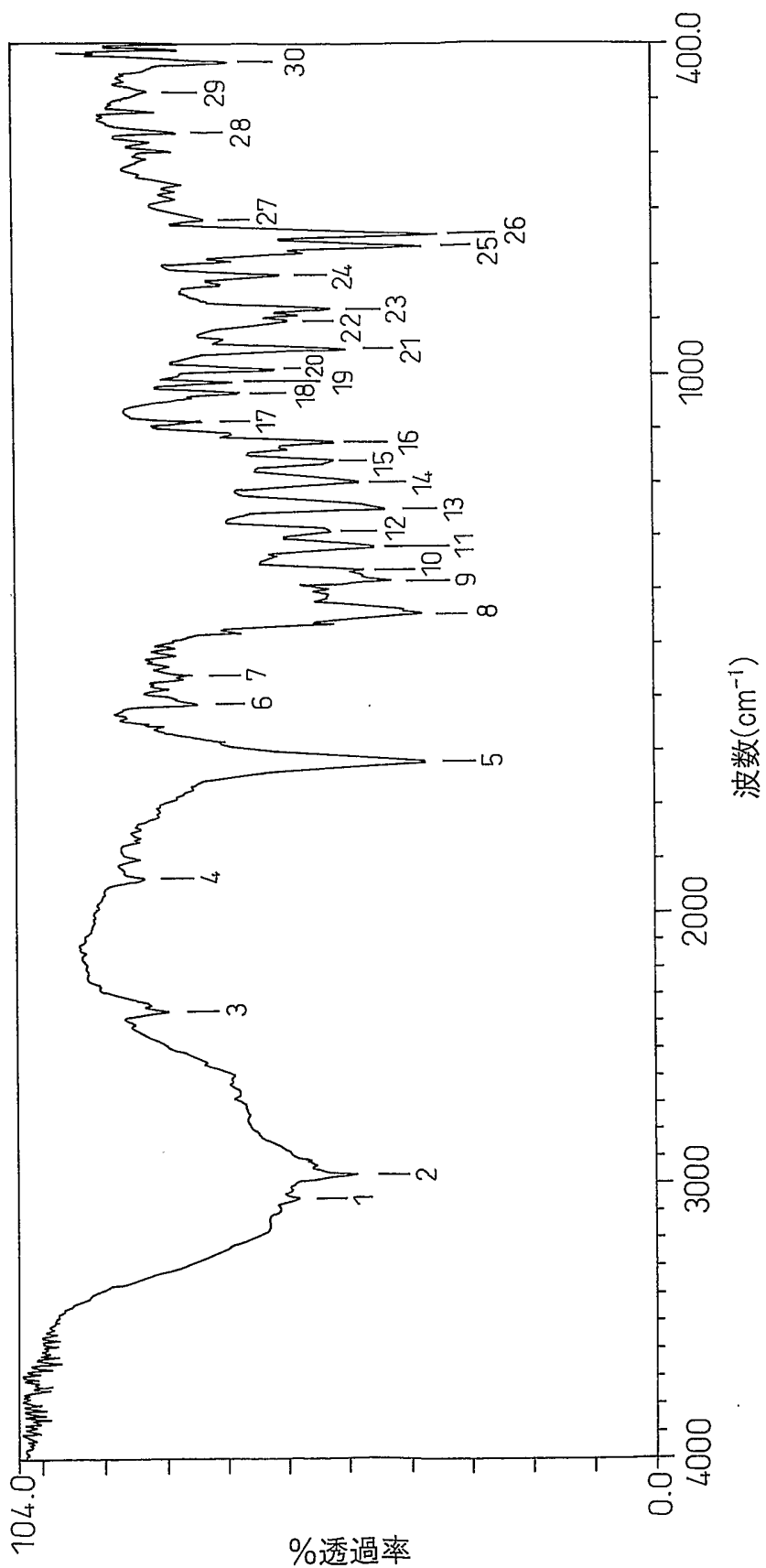


Fig.18



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006887

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D409/06, A61K31/4184, A61P9/00, 11/00, 19/00, 29/00, 37/08, 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 C07D409/06, A61K31/4184, A61P9/00, 11/00, 19/00, 29/00, 37/08, 43/00

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

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

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.
X Y	WO 03/18061 A1 (Teijin Ltd.), 06 March, 2003 (06.03.03), Compound No.26 & EP 1419785 A1	38-43 1-37, 44-64
X Y	WO 01/53291 A1 (Teijin Ltd.), 26 July, 2001 (26.07.01), Compound No.58 & EP 1249450 A1 & US 2004/010004 A1 & NO 2002003415 A	38-43 1-37, 44-64
Y	WO 00/03997 A1 (Teijin Ltd.), 27 January, 2000 (27.01.00), Pages 79 to 81; example 7 & EP 1097926 A1 & BR 9912098 A & NZ 509207 A & NO 2001000193 A & BG 105149 A	1-37, 44-64

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
11 June, 2004 (11.06.04)

Date of mailing of the international search report
29 June, 2004 (29.06.04)

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 C07D409/06, A61K31/4184,
A61P9/00, 11/00, 19/00, 29/00, 37/08, 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 C07D409/06, A61K31/4184,
A61P9/00, 11/00, 19/00, 29/00, 37/08, 43/00

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	1926-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004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 請求の範囲の番号
X Y	WO 03/18061 A1 (帝人株式会社) 2003.03.06, 化合物番号26参照 & EP 1419785 A1	38-43 1-37, 44-64
X Y	WO 01/53291 A1 (帝人株式会社) 2001.07.26, 化合物No. 58参照 & EP 1249450 A1 & US 2004/010004 A1 & NO 2002003415 A	38-43 1-37, 44-64

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

11.06.2004

国際調査報告の発送日

29.6.2004

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)
安川 聡

4C 3039

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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
Y	WO 00/03997 A1 (帝人株式会社) 2000.01.27, 第79-81頁実施例7参照 & EP 1097926 A1 & BR 9912098 A & NZ 509207 A & NO 2001000193 A & BG 105149 A	1-37, 44-64