

(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2014-516918

(P2014-516918A)

(43) 公表日 平成26年7月17日(2014.7.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 519/00 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 1 1	4 C O 7 2
A61K 31/437 (2006.01)	C O 7 D 519/00 C S P	4 C O 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A61P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	A 6 1 P 25/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁)

(21) 出願番号	特願2013-557956 (P2013-557956)	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(86) (22) 出願日	平成24年6月21日 (2012.6.21)	(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(85) 翻訳文提出日	平成26年1月21日 (2014.1.21)	(74) 代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(86) 国際出願番号	PCT/JP2012/066461	(74) 代理人	100136629 弁理士 鎌田 光宜
(87) 国際公開番号	W02012/176934	(74) 代理人	100121212 弁理士 田村 弥栄子
(87) 国際公開日	平成24年12月27日 (2012.12.27)	(74) 代理人	100122688 弁理士 山本 健二
(31) 優先権主張番号	特願2011-138920 (P2011-138920)	(74) 代理人	100117743 弁理士 村田 美由紀
(32) 優先日	平成23年6月22日 (2011.6.22)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 縮合複素環化合物の結晶

(57) 【要約】

本発明は、統合失調症などの予防または治療剤として有用な 1 - エチル - 7 - メチル - 3 - { 4 - [(3 - メチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) オキシ] フェニル } - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - オンの結晶に関し、該結晶の粉末 X 線回折の格子面間隔 (d) が 13.59 ± 0.2 および 7.6 ± 0.2 オングストロームに特徴的ピークが現れる粉末 X 線回折パターンを有することを特徴とする。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

粉末 X 線回折の格子面間隔 (d) が 13.59 ± 0.2 および 6.76 ± 0.2 オングストロームに特徴的ピークが現れる粉末 X 線回折パターンを有する 1 - エチル - 7 - メチル - 3 - { 4 - [(3 - メチル - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - イル) オキシ] フェニル } - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 - オンの結晶。

【請求項 2】

粉末 X 線回折の格子面間隔 (d) が 9.22 ± 0.2 、 7.88 ± 0.2 、 6.21 ± 0.2 、 6.13 ± 0.2 、 5.73 ± 0.2 、 4.64 ± 0.2 、 3.79 ± 0.2 および 3.75 ± 0.2 オングストロームに特徴的ピークがさらに現れる粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 1 記載の結晶。

10

【請求項 3】

粉末 X 線回折の格子面間隔 (d) が 7.48 ± 0.2 、 5.24 ± 0.2 、 5.13 ± 0.2 、 4.27 ± 0.2 、 4.16 ± 0.2 、 4.06 ± 0.2 、 3.99 ± 0.2 、 3.93 ± 0.2 、 3.60 ± 0.2 、 3.41 ± 0.2 、 3.16 ± 0.2 、 3.10 ± 0.2 、 3.06 ± 0.2 、 2.89 ± 0.2 、 2.83 ± 0.2 、 2.73 ± 0.2 および 2.58 ± 0.2 オングストロームに特徴的ピークがさらに現れる粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 2 記載の結晶。

【請求項 4】

DSC 測定 (温度上昇率 $5 \text{ }^\circ\text{C}/\text{分}$) での融解に起因する吸熱挙動の開始温度が約 $222 \sim 224$ を示す、請求項 1 記載の結晶。

20

【請求項 5】

請求項 1 記載の結晶を含有してなる医薬。

【請求項 6】

ホスホジエステラーゼ 10A の阻害剤である、請求項 5 記載の医薬。

【請求項 7】

統合失調症の予防または治療剤である、請求項 5 記載の医薬。

【請求項 8】

請求項 1 記載の結晶の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、当該哺乳動物における統合失調症の予防または治療方法。

30

【請求項 9】

統合失調症の予防または治療薬の製造のための、請求項 1 記載の結晶の使用。

【請求項 10】

統合失調症の予防または治療における使用のための、請求項 1 記載の結晶。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、優れたホスホジエステラーゼ 10A 阻害作用を有し、統合失調症などの治療または予防剤等として有用な縮合複素環化合物の結晶に関する。

40

【0002】

(発明の背景)

ホスホジエステラーゼ (PDE) は、21 個の遺伝子によってコードされる酵素のスーパーファミリーであり、構造および機能特性により、独立した 11 ファミリーに細分される。PDE は、3' - エステル結合の加水分解を選択的に触媒して、不活性な 5' - モノリン酸塩を形成するため、これらの酵素は、普遍的な細胞内二次メッセンジャーである、環状アデノシンーリン酸 (cAMP) および環状グアノシンーリン酸 (cGMP) を代謝的に不活性化する。PDE ファミリーは、基質特異性に基づき、さらに 3 つの群: i) cAMP - PDE (PDE 4、PDE 7、PDE 8)、ii) cGMP - PDE (PDE 5、PDE 6 および PDE 9)、並びに iii) 二重基質 PDE (PDE 1、PDE 2、P

50

D E 3、P D E 1 0 および P D E 1 1) に分類することができる。

【 0 0 0 3 】

c A M P および c G M P は、前炎症性メディエーター産生および作用、イオンチャネル機能、筋肉弛緩、学習および記憶形成、分化、アポトーシス、脂質生成、グリコーゲン分解、糖新生などの生理学的な各工程の制御に参与する。特に、これらの二次メッセンジャーは、神経細胞において、シナプス伝達の制御、並びに、神経細胞分化および神経生存に重要な役割を果たす（非特許文献 1）。c A M P および c G M P によるこれらの工程の制御は、プロテインキナーゼ A（P K A）およびプロテインキナーゼ G（P K G）を活性化し、その結果、様々な基質（例えば、転写因子、イオンチャネル、様々な生理学的工程を制御する受容体）をリン酸化することにより成される。細胞内 c A M P および c G M P 濃度は、細胞外シグナル伝達に応じたアデニルシクラーゼおよびグアニルシクラーゼの制御および P D E によるそれらの分解により、一時的、空間的および機能的に区分化される（非特許文献 2）。P D E は、細胞中の環状ヌクレオチドである c A M P および c G M P を分解する唯一の手段を提供するため、P D E は、環状ヌクレオチドシグナル伝達において重要な役割を担う。従って、P D E は、様々な治療薬のターゲットとなり得ることが期待される。

10

【 0 0 0 4 】

ホスホジエステラーゼ 1 0 A（P D E 1 0 A）は、1999年に発見された（非特許文献 3～5）。その発現研究により、P D E 1 0 A は、公知の P D E ファミリーに最も限定的に分配されること；P D E 1 0 A の m R N A は脳および精巣においてのみ高発現することが報告された（非特許文献 6 および 7）。P D E 1 0 A の m R N A およびタンパク質は、脳においては、線条体の中型有棘神経細胞（M S N）に高濃度に存在する（非特許文献 8 および 9）。M S N は、2つの群：直接（線条体黒質系）路に参与する D₁ ドーパミン受容体を発現する M S N、および間接（線条体淡蒼球系）路に参与する D₂ ドーパミン受容体を発現する M S N に分類される。直接路の機能は、計画して実行するものであり、一方、間接路は、行動活性化のブレーキとして作用するものである。P D E 1 0 A は両方の M S N で発現するため、P D E 1 0 A 阻害剤はこれらの経路の両方を活性化し得る。現行の薬物療法である D₂ または D₂ / 5 - H T_{2A} アンタゴニストの抗精神病的効果は、主に、線条体における間接路の活性化に由来する。P D E 1 0 A 阻害剤はこの経路を活性化し得る。従って、P D E 1 0 A 阻害剤は抗精神病薬として有望である。D₂ アンタゴニストによる脳における過剰な D₂ 受容体拮抗は、錐体外路副作用および高プロラクチン血症という問題を引き起こす。しかしながら、P D E 1 0 A の発現は、脳におけるこれらの線条体経路に限定されるため、現行の D₂ アンタゴニストと比べ、P D E 1 0 A 阻害剤による副作用は弱いと予測される。また、高プロラクチン血症については、P D E 1 0 A 阻害剤では、下垂体において D₂ 受容体拮抗が起こらないため、プロラクチンは増加しないであろうと予測される。さらに、直接路における P D E 1 0 A の存在は、P D E 1 0 A 阻害剤が現行の D₂ アンタゴニストに勝るいくつかの利点を有する可能性を強める。例えば、直接路は、所望の作用を促進すると考えられ、P D E 1 0 A 阻害剤によるこの経路の活性化は、過剰な D₂ 受容体拮抗により誘導される錐体外路症状を妨げ得る。また、この経路の活性化は、線条体 - 視床流出を促進し、手順的戦略を遂行させ得る。さらに、ドーパミンおよび / または他の神経伝達物質受容体を遮断することなく、二次メッセンジャーの濃度を高めることにより、現行の抗精神病薬と比べ、副作用（例、高プロラクチン血症、体重増加）が少ないという治療上の利点をも奏し得る。脳におけるこの特有の分布および機能により、P D E 1 0 A は、神経障害および精神障害、特に統合失調症などの精神異常の治療のための重要な新規ターゲットとなり得る。

20

30

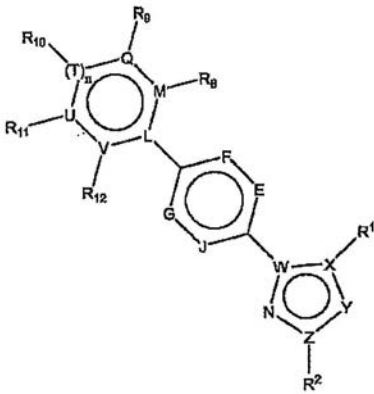
40

【 0 0 0 5 】

特許文献 1 には、ホスホジエステラーゼ（P D E）1 0 阻害剤として、式：

【 0 0 0 6 】

【化 1】



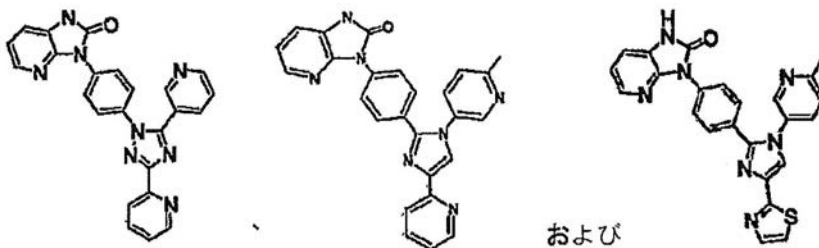
10

【0007】

(式中、各記号は特許文献1で定義される通りである。) で表される化合物、および下記化合物が記載されている。

【0008】

【化 2】



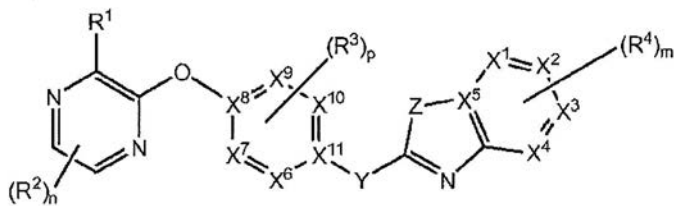
20

【0009】

特許文献2には、ホスホジエステラーゼ(PDE)10阻害剤として、式：

【0010】

【化 3】



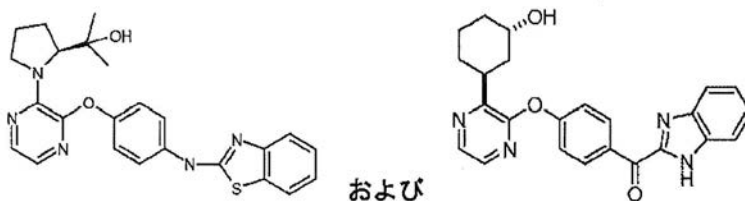
30

【0011】

(式中、各記号は特許文献2で定義される通りである。) で表される化合物、および下記化合物が記載されている。

【0012】

【化 4】



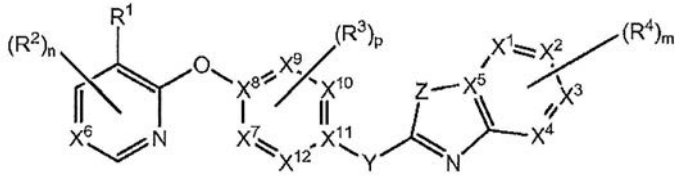
40

【0013】

特許文献3には、ホスホジエステラーゼ(PDE)10阻害剤として、式：

【0014】

【化 5】



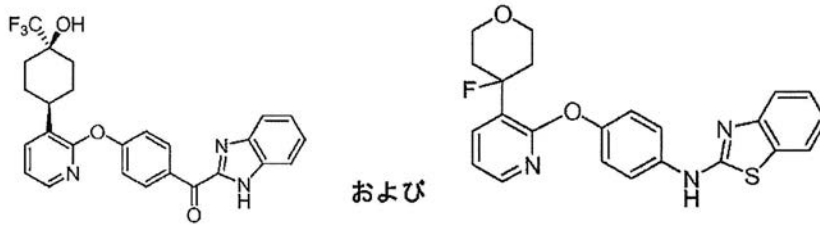
【 0 0 1 5 】

(式中、各記号は特許文献 3 で定義される通りである。)
 で表される化合物、および下記化合物が記載されている。

10

【 0 0 1 6 】

【化 6】



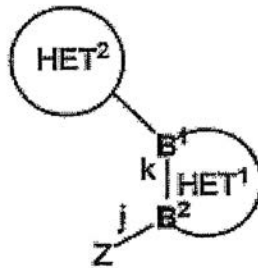
【 0 0 1 7 】

特許文献 4 には、ホスホジエステラーゼ (P D E) 1 0 阻害剤として、式：

20

【 0 0 1 8 】

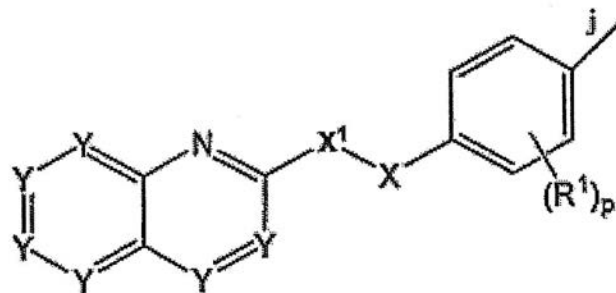
【化 7】



30

I

(式中、Zは



40

を示す。)

【 0 0 1 9 】

(式中、各記号は特許文献 4 で定義される通りである。)
 で表される化合物が記載されている。

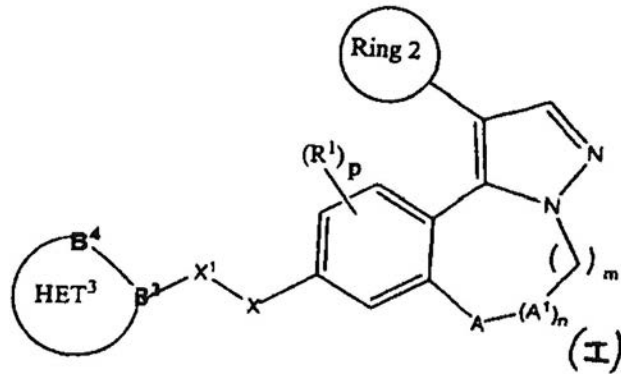
【 0 0 2 0 】

50

特許文献 5 には、ホスホジエステラーゼ (P D E) 1 0 阻害剤として、式：

【 0 0 2 1 】

【 化 8 】



【 0 0 2 2 】

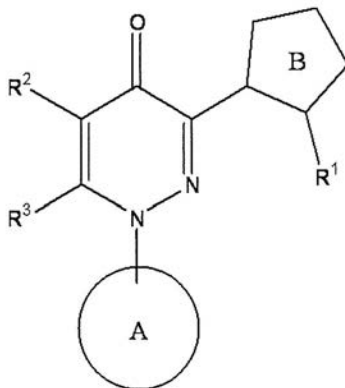
(式中、各記号は特許文献 5 で定義される通りである。)
で表される化合物が記載されている。

【 0 0 2 3 】

特許文献 6 には、ホスホジエステラーゼ (P D E) 1 0 阻害剤として、式：

【 0 0 2 4 】

【 化 9 】



【 0 0 2 5 】

(式中、各記号は特許文献 6 で定義される通りである。)
で表される化合物が記載されている。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 2 6 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 2 0 0 8 / 0 0 4 1 1 7 号パンフレット

【 特許文献 2 】 国際公開第 2 0 1 0 / 0 5 7 1 2 1 号パンフレット

【 特許文献 3 】 国際公開第 2 0 1 0 / 0 5 7 1 2 6 号パンフレット

【 特許文献 4 】 国際公開第 2 0 0 6 / 0 7 2 8 2 8 号パンフレット

【 特許文献 5 】 国際公開第 2 0 0 8 / 0 0 1 1 8 2 号パンフレット

【 特許文献 6 】 国際公開第 2 0 1 0 / 0 9 0 7 3 7 号パンフレット

【 非特許文献 】

【 0 0 2 7 】

【 非特許文献 1 】 Nat. Rev. Drug Discov. 2006, vol. 5, p. 660-670

【 非特許文献 2 】 Circ. Res. 2007, vol. 100(7), p. 950-966

【 非特許文献 3 】 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, vol. 96, p. 8991-8996

【 非特許文献 4 】 J. Biol. Chem. 1999, vol. 274, p. 18438-18445

10

20

30

40

50

【非特許文献 5】Gene, 1999, vol. 234, p. 109-117

【非特許文献 6】Eur. J. Biochem. 1999, vol. 266, p. 1118-1127

【非特許文献 7】J. Biol. Chem. 1999, vol. 274, p. 18438-18445

【非特許文献 8】Eur. J. Biochem. 1999, vol. 266, p. 1118-1127

【非特許文献 9】Brain Res. 2003, vol. 985, p. 113-126

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0028】

優れた PDE 10A 阻害作用を有し、統合失調症等の治療または予防剤等として有用であり、かつ、安定性に優れた性質を有する化合物の開発が望まれている。

10

【課題を解決するための手段】

【0029】

本発明者は、上記課題を解決するために鋭意研究した結果、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンを熱力学的、化学的かつ物理的に安定性が高い結晶として得ることに成功し、また、この結晶が優れた PDE 10A 阻害作用を有し、統合失調症等の治療または予防のための医薬として十分満足できるものであることを見出した。これらの知見に基づいて、本発明を完成した。

【0030】

20

すなわち、本発明は、

[1] 粉末 X 線回折の格子面間隔 (d) が 13.59 ± 0.2 および 6.76 ± 0.2 オングストロームに特徴的ピークが現れる粉末 X 線回折パターンを有する 1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (以下、本発明の結晶と称する場合がある。);

[2] 粉末 X 線回折の格子面間隔 (d) が 9.22 ± 0.2 、 7.88 ± 0.2 、 6.21 ± 0.2 、 6.13 ± 0.2 、 5.73 ± 0.2 、 4.64 ± 0.2 、 3.79 ± 0.2 および 3.75 ± 0.2 オングストロームに特徴的ピークがさらに現れる粉末 X 線回折パターンを有する、上記 [1] 記載の結晶;

30

[3] 粉末 X 線回折の格子面間隔 (d) が 7.48 ± 0.2 、 5.24 ± 0.2 、 5.13 ± 0.2 、 4.27 ± 0.2 、 4.16 ± 0.2 、 4.06 ± 0.2 、 3.99 ± 0.2 、 3.93 ± 0.2 、 3.60 ± 0.2 、 3.41 ± 0.2 、 3.16 ± 0.2 、 3.10 ± 0.2 、 3.06 ± 0.2 、 2.89 ± 0.2 、 2.83 ± 0.2 、 2.73 ± 0.2 および 2.58 ± 0.2 オングストロームに特徴的ピークがさらに現れる粉末 X 線回折パターンを有する、上記 [2] 記載の結晶;

[4] DSC 測定 (温度上昇率 5 / 分) での融解に起因する吸熱挙動の開始温度が約 222 ~ 約 224 を示す、上記 [1] 記載の結晶;

[5] 上記 [1] 記載の結晶を含有してなる医薬;

[6] ホスホジエステラーゼ 10A の阻害剤である、上記 [5] 記載の医薬;

40

[7] 統合失調症の予防または治療剤である、上記 [5] 記載の医薬;

[8] 上記 [1] 記載の結晶の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、当該哺乳動物における統合失調症の予防または治療方法;

[9] 統合失調症の予防または治療薬の製造のための、上記 [1] 記載の結晶の使用;

[10] 統合失調症の予防または治療における使用のための、上記 [1] 記載の結晶;

等に関する。

【発明の効果】

【0031】

本発明の結晶は、優れた PDE 10A 阻害作用を示し、毒性が低く、かつ安定性に優れるため、医薬品として有用である。

50

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】図1は、参考例1-1の結晶の粉末X線回折パターンである。

【図2】図2は、参考例2の結晶の粉末X線回折パターンである。

【図3】図3は、参考例3の結晶の粉末X線回折パターンである。

【図4】図4は、参考例4の結晶の粉末X線回折パターンである。

【図5】図5は、参考例5の結晶の粉末X線回折パターンである。

【図6】図6は、参考例6の結晶の粉末X線回折パターンである。

【図7】図7は、参考例7の結晶の粉末X線回折パターンである。

【図8】図8は、実施例1(2)の結晶の粉末X線回折パターンである。

【図9】図9は、実施例1(2)の結晶のDSC熱分析データである。

10

【発明を実施するための形態】

【0033】

(発明の詳細な説明)

本発明における1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶は、水和物などの溶媒和物であってもよく、非溶媒和物であってもよい。

【0034】

前記「水和物」としては、0.5水和物~5.0水和物が挙げられる。このうち、0.5水和物、1.0水和物、1.5水和物、2.0水和物、2.5水和物が好ましい。特に好ましくは、0.5水和物、1.0水和物、1.5水和物である。また、前記「水和物」としては、湿度環境に応じて可変量の水を結晶構造中に含有する「可変水和物」であってもよい。可変水和物の水含量は、約4.0~約14.5重量%の範囲で異なる。

20

【0035】

本発明における1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンまたはその水和物は重水素変換体であってもよい。

【0036】

また、本発明における1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶は、水和物以外の溶媒和物であってもよい。

30

【0037】

1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの溶媒和物結晶としては、例えば、メタノール和物結晶、エタノール和物結晶等のアルコール和物結晶(好ましくは、C₁₋₆アルコール和物結晶)、水および有機溶媒が付加した有機溶媒・水和物結晶(例えば、メタノール・水和物、エタノール・水和物などのアルコール・水和物結晶、好ましくは、C₁₋₆アルコール・水和物結晶)等が挙げられる。

40

【0038】

本発明の結晶は、非晶形の1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン、または1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの他の結晶(水和物結晶を含む)を結晶転移させることにより製造できる。

【0039】

50

結晶転移は、ある温度または圧力を越えたときに結晶構造が変化する現象である。

「結晶転移法」としては、自体公知の方法が挙げられ、例えば、溶液からの結晶化（例えば、濃縮法、徐冷法、反応法（拡散法、電解法）、水熱育成法、融剤法など）、上記からの結晶化（例えば、気化法（封管法、気流法）、気相反応法、化学輸送法）、溶融体からの結晶化（例えば、ノルマルフリージング法（引き上げ法、温度傾斜法、ブリッジマン法）、帯溶融法（ゾーンレベリング法、フロートゾーン法）、特殊成長法（VLS法、液相エピタキシー法））、蒸散法（結晶を溶媒に溶かし、その後大気条件で溶媒を蒸発させる方法）、スラリー法（過剰の固体が残るように溶媒に結晶を添加して懸濁液とし、大気温度または加熱あるいは冷却下で攪拌後、固体を濾集する方法）、減圧乾燥、すり潰し、粉砕、加圧などが挙げられる。

10

本発明の結晶を得るには、上記した中でも、スラリー法が好ましい。

【0040】

得られた結晶の解析方法としては、X線回折による結晶解析の方法が一般的である。さらに、結晶の方位を決定する方法としては、機械的な方法または光学的な方法（例えば、FT-ラマンスペクトル、固体NMRスペクトル）なども挙げられる。また、結晶の熱分析（示差走査熱量測定、Differential Scanning Calorimetry (DSC)）、赤外吸収スペクトル分析 (KBr) など通常の方法に従って測定することができる。

【0041】

上記解析方法により得られるスペクトルのピークは、その性質上一定の測定誤差が必然的に生じる。スペクトルのピークの数値が当該誤差範囲のものも本発明の結晶に含まれる。例えば、粉末X線回折の格子面間隔 (d) における「 ± 0.2 」又は「 ± 0.1 」は、当該誤差が許容されることを意味する。

20

【0042】

前記方法により製造される本発明の結晶は、粉末X線回折の格子面間隔 (d) が 13.59 ± 0.2 および 6.76 ± 0.2 オングストロームに特徴的ピークが現れる粉末X線回折パターンを有する新規な結晶であり、好ましくは、非溶媒和物の結晶である。

【0043】

本発明の結晶は、好ましくは、粉末X線回折の格子面間隔 (d) が 13.59 ± 0.2 、 9.22 ± 0.2 、 7.88 ± 0.2 、 6.76 ± 0.2 、 6.21 ± 0.2 、 6.13 ± 0.2 、 5.73 ± 0.2 、 4.64 ± 0.2 、 3.79 ± 0.2 および 3.75 ± 0.2 オングストロームに特徴的ピークが現れる粉末X線回折パターンを有する結晶であり、好ましくは、非溶媒和物の結晶である。

30

【0044】

本発明の結晶は、より好ましくは、粉末X線回折の格子面間隔 (d) が 13.59 ± 0.2 、 9.22 ± 0.2 、 7.88 ± 0.2 、 7.48 ± 0.2 、 6.76 ± 0.2 、 6.21 ± 0.2 、 6.13 ± 0.2 、 5.73 ± 0.2 、 5.24 ± 0.2 、 5.13 ± 0.2 、 4.64 ± 0.2 、 4.27 ± 0.2 、 4.16 ± 0.2 、 3.99 ± 0.2 、 3.93 ± 0.2 、 3.79 ± 0.2 、 3.75 ± 0.2 、 3.60 ± 0.2 、 3.41 ± 0.2 、 2.89 ± 0.2 、 2.73 ± 0.2 および 2.58 ± 0.2 オングストロームに特徴的ピークが現れる粉末X線回折パターンを有する結晶であり、好ましくは、非溶媒和物の結晶である。

40

【0045】

本発明の結晶は、さらにより好ましくは、粉末X線回折の格子面間隔 (d) が 13.59 ± 0.2 、 9.22 ± 0.2 、 7.88 ± 0.2 、 7.48 ± 0.2 、 6.76 ± 0.2 、 6.21 ± 0.2 、 6.13 ± 0.2 、 5.73 ± 0.2 、 5.24 ± 0.2 、 5.13 ± 0.2 、 4.64 ± 0.2 、 4.27 ± 0.2 、 4.16 ± 0.2 、 4.06 ± 0.2 、 3.99 ± 0.2 、 3.93 ± 0.2 、 3.79 ± 0.2 、 3.75 ± 0.2 、 3.60 ± 0.2 、 3.41 ± 0.2 、 3.16 ± 0.2 、 3.10 ± 0.2 、 3.06 ± 0.2 、 2.89 ± 0.2 、 2.83 ± 0.2 、 2.73 ± 0.2 および 2.58 ± 0.2 オングストロームに特徴的ピークが現れる粉末X線回折パターンを有する結晶であり、

50

好ましくは、非溶媒和物の結晶である。

【0046】

別の態様として、前記方法により製造される本発明の結晶は、粉末X線回折の格子面間隔(d)が 13.59 ± 0.1 および 6.76 ± 0.1 オングストロームに特徴的ピークが現れる粉末X線回折パターンを有する新規な結晶であり、好ましくは、非溶媒和物の結晶である。

【0047】

本発明の結晶は、好ましくは、粉末X線回折の格子面間隔(d)が 13.59 ± 0.1 、 9.22 ± 0.1 、 7.88 ± 0.1 、 6.76 ± 0.1 、 6.21 ± 0.1 、 6.13 ± 0.1 、 5.73 ± 0.1 、 4.64 ± 0.1 、 3.79 ± 0.1 および 3.75 ± 0.1 オングストロームに特徴的ピークが現れる粉末X線回折パターンを有する結晶であり、好ましくは、非溶媒和物の結晶である。

10

【0048】

本発明の結晶は、より好ましくは、粉末X線回折の格子面間隔(d)が 13.59 ± 0.1 、 9.22 ± 0.1 、 7.88 ± 0.1 、 7.48 ± 0.1 、 6.76 ± 0.1 、 6.21 ± 0.1 、 6.13 ± 0.1 、 5.73 ± 0.1 、 5.24 ± 0.1 、 5.13 ± 0.1 、 4.64 ± 0.1 、 4.27 ± 0.1 、 4.16 ± 0.1 、 3.99 ± 0.1 、 3.93 ± 0.1 、 3.79 ± 0.1 、 3.75 ± 0.1 、 3.60 ± 0.1 、 3.41 ± 0.1 、 2.89 ± 0.1 、 2.73 ± 0.1 および 2.58 ± 0.1 オングストロームに特徴的ピークが現れる粉末X線回折パターンを有する結晶であり、好ましくは、非溶媒和物の結晶である。

20

【0049】

本発明の結晶は、さらにより好ましくは、粉末X線回折の格子面間隔(d)が 13.59 ± 0.1 、 9.22 ± 0.1 、 7.88 ± 0.1 、 7.48 ± 0.1 、 6.76 ± 0.1 、 6.21 ± 0.1 、 6.13 ± 0.1 、 5.73 ± 0.1 、 5.24 ± 0.1 、 5.13 ± 0.1 、 4.64 ± 0.1 、 4.27 ± 0.1 、 4.16 ± 0.1 、 4.06 ± 0.1 、 3.99 ± 0.1 、 3.93 ± 0.1 、 3.79 ± 0.1 、 3.75 ± 0.1 、 3.60 ± 0.1 、 3.41 ± 0.1 、 3.16 ± 0.1 、 3.10 ± 0.1 、 3.06 ± 0.1 、 2.89 ± 0.1 、 2.83 ± 0.1 、 2.73 ± 0.1 および 2.58 ± 0.1 オングストロームに特徴的ピークが現れる粉末X線回折パターンを有する結晶であり、好ましくは、非溶媒和物の結晶である。

30

【0050】

本発明の結晶は、温度上昇率5 /分の条件下におけるDSC測定での融解に起因する吸熱挙動の開始温度が約222 ~ 約224、好ましくは、約223であり、ここでの「約」は ± 1 を示す。

【0051】

本発明の結晶は、温度上昇率5 /分の条件下におけるDSC測定での融解に起因する吸熱挙動のピーク温度が約223 ~ 約225、好ましくは、約224であり、ここでの「約」は ± 1 を示す。吸熱挙動のピーク温度は、当該開始温度より高い。

【0052】

本発明の結晶は、温度上昇率5 /分の条件下におけるDSC測定において、室温から約240の間で2つ以上の吸熱挙動をもたない(1つの融解に起因する吸熱挙動のピークのみ有する)。ここでの「約」は ± 1 を示す。

40

【0053】

本発明の結晶の純度は、約95% ~ 100%、好ましくは、約97% ~ 100%、さらには好ましくは、約99% ~ 100%である。

【0054】

かくして得られた本発明の結晶は、優れたPDE10A阻害作用を有し、また毒性が低いため、医薬品として有用である。しかも、本発明の結晶は安定性に優れているため、取り扱いが容易であり、再現性良く固体の医薬組成物を製造することができる。

50

【 0 0 5 5 】

本発明の結晶は、哺乳動物（例、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト）において、例えば、以下の疾患または症状：
 精神病性障害（例、短期精神病性障害、共有精神病性障害）；
 アルコール、アンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚剤、肥満症、吸入薬、オピオイドまたはフェンシクリジンにより誘発される精神病；
 妄想性障害；
 不安障害；
 運動障害；
 気分障害； 10
 大うつ病性障害；
 精神病（妄想性障害および統合失調症を含む）に併発する大うつ病性障害；
 軽度、中等度または重度の大うつ病エピソード；
 躁病または混合気分エピソード；
 軽躁気分エピソード；
 非定型な特徴を伴ううつ病エピソード；
 憂鬱な特徴を伴ううつ病エピソード；
 緊張性の特徴を伴ううつ病エピソード；
 産後発症の気分エピソード；
 脳卒中後のうつ； 20
 気分変調性障害；
 小うつ病性障害；
 自閉症；
 薬物依存；
 神経変性疾患；
 脳外傷に付随する神経変性；
 脳卒中に付随する神経変性；
 脳梗塞に付随する神経変性；
 低血糖誘発性神経変性；
 てんかん発作に付随する神経変性； 30
 神経毒中毒症に付随する神経変性；
 多系統萎縮症；
 アルツハイマー病；
 認知症；
 多発脳梗塞性認知症；
 アルコール性認知症または他の薬物関連認知症；
 頭蓋内腫瘍または脳外傷に付随する認知症；
 ハンチントン病またはパーキンソン病に付随する認知症；
 エイズ関連認知症；
 前頭側頭型認知症； 40
 せん妄；
 健忘障害；
 外傷後ストレス障害；
 精神遅滞；
 学習障害（例、読字障害、算数障害、書字表出障害）；
 注意欠陥障害／多動性障害；
 加齢性認知機能低下；
 月経前不快気分障害；
 統合失調症の精神病後うつ病性障害；
 双極性傷害（I型双極性障害およびII型双極性障害を含む）； 50

気分循環性障害；
 パーキンソン病；
 ハンチントン病；
 偏執傾向；
 統合失調症（例、妄想型統合失調症、解体型統合失調症、緊張型統合失調症、未分化統合失調症、残遺型統合失調症）；
 統合失調症様障害；
 妄想型またはうつ病型の統合失調感情障害；
 妄想型の人格障害；
 統合失調型の人格障害；
 肥満症；
 メタボリック症候群；
 インスリン非依存性糖尿病（N I D D M）；
 耐糖能障害；
 等の予防および／または治療、特に、統合失調症の予防および／または治療に有用である。

10

【0056】

本発明の結晶は、毒性が低く、そのままあるいは自体公知の方法に従って、薬理的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、口腔内崩壊錠、口腔内崩壊フィルム、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤、貼布剤などとして、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

20

【0057】

本発明の結晶の医薬組成物中の含有量は、組成物全体の約0.01ないし100重量％である。該投与量は、投与対象、投与経路、対象疾患、症状等によっても異なるが、例えば、統合失調症の患者（成人、約60kg体重）に経口投与する場合、単回投与は、通常約0.1～約20mg/kg体重、好ましくは、約0.2～約10mg/kg体重、さらに好ましくは、約0.5～約10mg/kg体重の範囲であり、かかる用量を1日1～数回（例、3回）投与するのが好ましい。

30

【0058】

本発明の医薬組成物の製造に用いられてもよい薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、水溶性高分子、塩基性無機塩；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などがあげられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、酸味剤、発泡剤、香料などの医薬品添加物を用いることもできる。

【0059】

「賦形剤」としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、酸化チタンなどが挙げられる。

【0060】

「滑沢剤」としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸などが挙げられる。

40

【0061】

「結合剤」としては、例えば、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、結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末、ゼラチン、プルラン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

【0062】

「崩壊剤」としては、（1）クロスポビドン、（2）クロスカルメロースナトリウム（FMC-旭化成）、カルメロースカルシウム（五徳薬品）などスーパー崩壊剤と称される崩壊剤、（3）カルボキシメチルスターチナトリウム（例、松谷化学（株）製）、（4）

50

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（例、信越化学（株）製）、（５）コーンスターチ等が挙げられる。該「クロスポピドン」としては、ポリビニルピロリドン（PVP）、１-ビニル-２-ピロリジノンホモポリマーと称されているものも含め、１-エテンル-２-ピロリジノンホモポリマーという化学名を有し架橋されている重合物のいずれであってもよく、具体例としては、コリドンCL（BASF社製）、ポリプラスドンXL（ISP社製）、ポリプラスドンXL-10（ISP社製）、ポリプラスドンINF-10（ISP社製）などである。

【0063】

「水溶性高分子」としては、例えば、エタノール可溶性水溶性高分子〔例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（以下、HPCと記載することがある）などのセルロース誘導体、ポリビニルピロリドンなど〕、エタノール不溶性水溶性高分子〔例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下、HPMCと記載することがある）、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース誘導体、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、グアーガムなど〕などが挙げられる。

10

【0064】

「塩基性無機塩」としては、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよび／またはカルシウムの塩基性無機塩が挙げられる。好ましくは、マグネシウムおよび／またはカルシウムの塩基性無機塩である。さらに好ましくは、マグネシウムの塩基性無機塩である。該ナトリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウムなどが挙げられる。該カリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどが挙げられる。該マグネシウムの塩基性無機塩としては、例えば、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、珪酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト〔 $Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O$ 〕および水酸化アルミナ・マグネシウム、好ましくは、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムなどが挙げられる。該カルシウムの塩基性無機塩としては、例えば、沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウムなどが挙げられる。

20

【0065】

「溶剤」としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油などが挙げられる。

30

【0066】

「溶解補助剤」としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、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などが挙げられる。

【0067】

「懸濁化剤」としては、例えば、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、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、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、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などの親水性高分子などが挙げられる。

40

【0068】

「等張化剤」としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

【0069】

「緩衝剤」としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

【0070】

「無痛化剤」としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

50

【 0 0 7 1 】

「防腐剤」としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、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、ソルビン酸などが挙げられる。

【 0 0 7 2 】

「抗酸化剤」としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロールなどが挙げられる。

【 0 0 7 3 】

「着色剤」としては、例えば、食用黄色 5 号、食用赤色 2 号、食用青色 2 号などの食用色素；食用レーキ色素、ベンガラなどが挙げられる。

10

【 0 0 7 4 】

「甘味剤」としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチンなどが挙げられる。

【 0 0 7 5 】

「酸味剤」としては、例えば、クエン酸（無水クエン酸）、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。

【 0 0 7 6 】

「発泡剤」としては、例えば、重曹などが挙げられる。

【 0 0 7 7 】

「香料」としては、合成物および天然物のいずれでもよく、例えば、レモン、ライム、オレンジ、メントール、ストロベリーなどが挙げられる。

20

【 0 0 7 8 】

本発明の結晶は、自体公知の方法に従い、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスクング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。腸溶性製剤とする場合、腸溶層と薬剤含有層との間に両層の分離を目的として、自体公知の方法により中間層を設けることもできる。

【 0 0 7 9 】

本発明の結晶を口腔内崩壊錠とする場合、例えば、結晶セルロースおよび乳糖を含有する核を、本発明の結晶および塩基性無機塩で被覆し、さらに水溶性高分子を含む被覆層で被覆して組成物を得、得られた組成物をポリエチレングリコールを含有する腸溶性被覆層で被覆し、クエン酸トリエチルを含有する腸溶性被覆層で被覆し、ポリエチレングリコールを含有する腸溶性被覆層で被覆し、さらにマンニトールで被覆して細粒を得、得られた細粒と添加剤とを混合し、成形する方法等が挙げられる。上記「腸溶性被覆層」としては、例えば、セルロースアセテートフタレート（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギット（Eudragit）L 3 0 D - 5 5（商品名；レーム社製）、コリコート M A E 3 0 D P（商品名；B A S F 社製）、ポリキッド P A 3 0（商品名；三洋化成社製）など〕、カルボキシメチルエチルセルロース、セラックなどの水系腸溶性高分子基剤；メタアクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギット N E 3 0 D（商品名）、オイドラギット R L 3 0 D（商品名）、オイドラギット R S 3 0 D（商品名）など〕などの徐放性基剤；水溶性高分子；クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、アセチル化モノグリセリド、トリアセチン、ヒマシ油などの可塑剤等またはそれらを混合したものなどが挙げられる。上記「添加剤」としては、例えば、水溶性糖アルコール（例、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、還元澱粉糖化物、キシリトール、還元パラチノース、エリスリトールなど）、結晶セルロース〔例、セオラス K G 8 0 1、アビセル P H 1 0 1、アビセル P H 1 0 2、アビセル P H 3 0 1、アビセル P H 3 0 2、アビセル R C - 5 9 1（結晶セルロース・カルメロースナトリウム）など〕、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（例、L H - 2 2、L H - 3 2、L H - 2 3、L H - 3 3（信越化学（株））およびこれらの混合物など）などが用いられ、さらに結合剤、酸味料、発泡剤、甘味

30

40

50

剤、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、賦形剤、崩壊剤なども用いられる。

【 0 0 8 0 】

本発明の結晶は、単独の活性物質として投与してもよく、あるいは、例えば、精神病（特に、統合失調症および双極性障害）、強迫性障害、大うつ病、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害、および/または記憶喪失の治療に使用される他の薬剤等の他の医薬品〔例えば、ニコチン性 γ アゴニスト、ニコチン性 γ 部分アゴニスト、ニコチン性 γ 陽性アロステリックモジュレーター、PDE 2 阻害剤、PDE 4 阻害剤、PDE 5 阻害剤、他のPDE 阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬、ムスカリン性m1 およびm2 モジュレーター、アデノシン受容体モジュレーター、アンパカイン、グリシン輸送体1 阻害剤、NMDA-Rモジュレーター、mGluRモジュレーター、ドーパミンモジュレーター、セロトニンモジュレーター、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリンおよびドーパミン再取り込み阻害剤、三重再取り込み阻害剤、カンナビノイドモジュレーター、およびコリンエステラーゼ阻害剤（例、ドネペジル、リバスチグミン、およびガランタミン）〕と併用して投与してもよい。このような併用において、それぞれの活性成分は、通常用量範囲、あるいは通常用量範囲以下の用量で投与することができる。それらは、同時に投与してもよく、順に投与してもよい。

本発明の結晶との併用に好適な薬物としては、これらに限定されないが、他の好適な統合失調症薬（例、ハロペリドール、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾール、ジプラシドン、パリペリドン、およびクエチアピフマル酸塩）；双極性障害薬（非限定的に、リチウム、オランザピン、アリピプラゾール、およびバルプロ酸を含む）；パーキンソン病薬（非限定的に、レボドパ、プロモクリプチン、ペルゴリド、プラミベキソール、トルカポン、プロシクリジン、トリヘキシフェニジル、およびベンズトロピン）；大うつ病の治療に使用される薬剤（非限定的に、アミトリプチリン、プロトリプチリン、デシプラミン、ノルトリプチリン、パロキセチン、フルオキセチン、セルトラリン、ブプロピオン、エシタロプラム、ミルタザピン、ベンラファクシン、デュロキセチンを含む）；アルツハイマー病の治療に使用される薬剤（非限定的に、ガランタミン、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、メマンチン、ネオトロピン、セレギリン、エストロゲン、およびヨードキノールを含む）；認知症の治療に使用される薬剤（非限定的に、チオリダジン、ハロペリドール、リスペリドン、タクリン、ドネペジル、およびリバスチグミンを含む）；てんかんの治療に使用される薬剤（非限定的に、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、バルプロ酸、エトスクシמיד、ガバペンチン、フェノバルビタール、ソルフェトン、およびフェルバトールを含む）；多発性硬化症の治療に使用される薬剤（非限定的に、トルテロジン、オキシブチニン、オキシコドン、インターフェロン-1b、インターフェロン-1a、アザチオプリン、メトトレキサート、およびガラティラメルを含む）；ハンチントン病の治療に使用される薬剤（非限定的に、アミトリプチリン、プロトリプチリン、デシプラミン、ノルトリプチリン、パロキセチン、フルオキセチン、セルトラリン、テトラベナジン、ハロペリドール、クロルプロマジン、チオリダジン、スルピリド、クエチアピン、クロザピン、およびリスペリドンを含む）；糖尿病の治療に使用される薬剤〔非限定的に、PPARリガンド（例、ロシグリタゾン、トログリタゾン、およびピオグリタゾンのようなアゴニスト、アンタゴニスト）、インスリン分泌促進剤（例、グリブリド、グリメピリド、クロルプロパミド、トルブタミド、およびグリピジドのようなスルホニルウレア剤；非スルホニル分泌促進剤）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、アカルボース、ミグリトール、およびボグリボース）、インスリン増感剤（例、グリタゾンのようなPPAR- γ アゴニスト；ピグアニド、PTP-1B阻害剤、DPP-IV阻害剤、および11 β -HSD阻害剤）、肝臓でのグルコース生産低下化合物（例、グルカゴンアンタゴニスト；並びに、グルコファージ、およびグルコファージXRのようなメトホルミン）、インスリンおよびインスリン誘導体（長時間作用型および短時間作用型のインスリンおよびインスリン製剤）を含む〕、および抗肥満薬〔非限定的に、 α -3アゴニスト、CB-1アゴニスト、神経ペプチドY5阻害剤、毛様体神経栄養因子お

10

20

30

40

50

よび誘導体（例、アキソキン）、食欲抑制剤（例、シブトラミン）、およびリパーゼ阻害剤（例、オルリスタット）を含む]が挙げられる。

【0081】

本発明の結晶との併用薬物の投与形態は、投与時に本発明の結晶が併用薬物と組み合わされている限り、特に限定されない。このような投与形態としては、以下：

- (1) 本発明の結晶と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、
- (2) 本発明の結晶と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、
- (3) 本発明の結晶と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、
- (4) 本発明の結晶と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、
- (5) 本発明の結晶と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例、本発明の結晶、併用薬物の順序での投与、または逆の順序での投与）が挙げられる。これらの投与形態は、以下まとめて、本発明の併用剤と称する。

本発明の併用剤を投与する場合、併用薬および本発明の結晶を同時に投与してもよいが、併用薬の投与後に本発明の結晶を投与してもよく、あるいは、本発明の結晶の投与後に併用薬を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、かかる時間差は、投与する活性成分、剤形および投与方法により異なる。例えば、併用薬物を先に投与する場合、本発明の結晶を、併用薬物の投与後1分～3日、好ましくは、10分～1日、より好ましくは、15分～1時間以内に投与することができる。しかし、本発明の結晶を先に投与する場合は、併用薬物は、本発明の結晶の投与後1分～1日、好ましくは、10分～6時間、より好ましくは、15分～1時間以内に投与することができる。

【0082】

併用薬物の副作用が問題とならない場合、任意の投与量を設定することができる。併用薬物としての投与量は、用量、投与対象、投与経路、対象疾患、症状等により異なる。例えば、統合失調症の患者（成人、約60kg体重）に経口投与する場合、通常約0.1～約20mg/kg体重、好ましくは、約0.2～約10mg/kg体重、より好ましくは、約0.5～約10mg/kg体重であり、これらの投与量を1日約1～数回（例、3回）投与するのが好ましい。

本発明の結晶を併用薬物と組み合わせて用いる場合、それぞれの投与量は、各薬物の逆効果を考慮して安全な範囲内で軽減することができる。

【0083】

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の結晶、または（および）上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば、錠剤（糖衣錠、およびフィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、液剤、注射液、坐剤、徐放剤等を調製することができる。これらの組成物は、経口的または非経口的（例、局所、直腸、および静脈経路を含む）に安全に投与することができる。

【0084】

本発明の併用剤の製造に用いてもよい薬理的に許容される担体としては、前記した本発明の医薬組成物において使用されるものと同様のものが挙げられる。

【0085】

本発明の併用剤における本発明の結晶と併用薬物との配合比は、投与対象、投与経路、および疾患により適宜選択することができる。

上記併用薬物は、2種以上を組み合わせ用いる場合、適宜の割合で組み合わせることができる。

併用薬物の用量は、臨床的に使用される用量に基づき、適宜選択することができる。また、本発明の結晶と併用薬物との混合比は、投与対象、投与経路、対象疾患、症状、組み

10

20

30

40

50

合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、併用薬物は、本発明の結晶 1 重量部あたり、0.01 ~ 100 重量部の範囲内で使用することができる。

【0086】

例えば、本発明の併用剤における本発明の結晶の含有量は、製剤の形態によって異なるが、通常製剤全体に対して約 0.01 ~ 99.9 重量%、好ましくは、約 0.1 ~ 50 重量%、より好ましくは、約 0.5 ~ 20 重量%である。

【0087】

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって異なるが、通常製剤全体に対して約 0.01 ~ 99.9 重量%、好ましくは、約 0.1 ~ 50 重量%、より好ましくは、約 0.5 ~ 20 重量%である。

10

【0088】

本発明の併用剤における添加剤(例、担体)の含有量は、製剤の形態によって異なるが、通常製剤全体に対して約 1 ~ 99.99 重量%、好ましくは、約 10 ~ 90 重量%である。

【0089】

本発明の結晶および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も、同様の含有量を適用することができる。

【0090】

投与量は上記の様々な条件下で変動し得るが、上記投与量未満で十分な場合もあり、あるいは、上記範囲を超えた用量での投与を必要とする場合もある。

20

【実施例】

【0091】

本発明は、以下の参考例、実施例、製剤例および試験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例および実施例中の「室温」は、通常約 10 ~ 約 35 を示す。%は、収率については mol/mol% を、クロマトグラフィーで用いられる溶媒については体積% を、その他については重量% を示す。プロトン NMR スペクトルで、OH、NH プロトン等、ブロードバンドであるため確認できないものについては、データに記載していない。シリカゲルクロマトグラフィーにおいては、メルク社製シリカゲル 60 (230-400 メッシュ) を用い、「NH シリカゲル」と記載した塩基性シリカゲルクロマトグラフィーには、アミノプロピルシラン結合シリカゲル(富士シリシア化学株式会社製 Chromatorex NH) を使用した。

30

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s: シングレット(singlet)

d: ダブルット(doublet)

dd: ダブルット オブ ダブルッツ(doublet of doublets)

dt: ダブルット オブ トリプレッツ(doublet of triplets)

t: トリプレット(triplet)

tt: トリプレット オブ トリプレッツ(triplet of triplets)

40

td: トリプレット オブ ダブルッツ(triplet of doublets)

q: カルテット(quartet)

septet: セプテット

m: マルチプレット(multiplet)

br: ブロード(broad)

J: カップリング定数(coupling constant)

Hz: ヘルツ(Hertz)

CDCl₃: 重クロロホルム

DMSO-d₆: 重ジメチルスルホキシド

¹H NMR: プロトン核磁気共鳴

50

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

THF：テトラヒドロフラン

DMF：N，N - ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

IPE：イソプロピルエーテル

DMA：N，N - ジメチルアセトアミド

DIPEA：N，N - ジイソプロピルエチルアミン

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ：トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

LC-MS：液体クロマトグラフィー-質量分析スペクトル

ESI：エレクトロスプレーイオン化法

API：大気圧イオン化法

10

【0092】

全ての試薬および溶媒は、市販用の品質を備えており、さらに精製することなく使用した。化合物および/または中間体は、ギルソン社製ハイスルーブット精製システムを用いて、分取高速液体クロマトグラフィー(分取HPLC)により精製した。

カラムは、逆相YMC CombiPrep Pro C18, S-5 μm , 19 x 50 mmであった。グラジエント溶出(流速20 mL/分)は、通常、5% アセトニトリル/95% 水で開始し、7分間かけて100% アセトニトリルまで進行させて行った。全ての溶媒は、0.1% トリフルオロ酢酸(TFA)を含んだ。

質量分光分析は、液体クロマトグラフィー/質量分析(LCMS)法に従って行った。該方法は、ウォータズ社製LC-MSシステム(LCMS装置用のAgilent HP1100 HPLCおよびMicromass ZMD質量分析計、クロマトグラフィーカラム用のCAPCELL PAK C18, UG120, S-3 μm , 1.5 x 35 mm)、および0.04% TFA含有水中5-95%グラジエントのアセトニトリルである溶媒系(流速0.5 mL/分、分子量範囲200-800; コーン電圧20 V; カラム温度40)を採用した。全ての質量は、プロトン化された親イオンのものとして報告した。

20

粉末X線回折分析は、RINT Ultima-IV(株式会社リガク製)を用いて測定した。

示差走査熱量分析(DSC)は、示差走査熱量計(DSC1(メトラートレド製))を用いて、昇温速度毎分5 で25 から240 の範囲を測定した。

加熱は、ヒートブロック(タイテック製)を用いて行った。

30

【0093】

参考例1-1

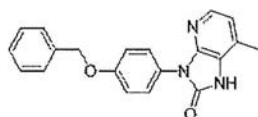
1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶(A型)

【0094】

a) 3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-7-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

【0095】

【化10】



40

【0096】

(2-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(2.00 g)、4-(ベンジルオキシ)アニリン 塩酸塩(2.91 g)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(381 mg)、ナトリウム tert-ブトキシド(1.90 g)および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (302 mg)の2-プロパノール(6 mL)およびトルエン(24 mL)中の混合物を、窒素雰囲気下、100 で24時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、沈殿物をろ去した。ろ液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(NHシリカゲル、ヘキサン中の15% - 50%酢酸エチルで溶出)により精製し、3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-7-メ

50

チル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (988 mg) を無色固体として得た。

MS (API+): [M+H]⁺332.3.

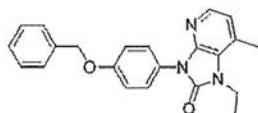
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.39 (3H, s), 5.12 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.28-7.50 (5H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.96 (1H, d, J = 5.3 Hz), 9.93 (1H, brs).

【0097】

b) 3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-エチル-7-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

【0098】

【化11】



【0099】

ヨードエタン (0.289 mL) を、3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-7-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (998 mg) および炭酸セシウム (1.96 g) のDMF (10 mL) 中の混合物に室温で加えた。混合物を50 で4時間攪拌した。混合物を室温で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中の15% - 30%酢酸エチルで溶出) により精製し、3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-エチル-7-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (801 mg) を白色固体として得た。

MS (API+): [M+H]⁺360.4.

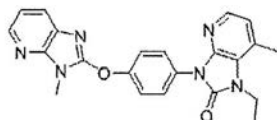
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.61 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.11 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.30-7.47 (5H, m), 7.53 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.91 (1H, d, J = 5.3 Hz).

【0100】

c) 1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

【0101】

【化12】



【0102】

3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-エチル-7-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (800 mg) および10% Pd-C (118 mg) のエタノール (20 mL) 中の混合物を、バルーン圧下、室温で終夜水素化した。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、1-エチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンを無色固体として得た。この固体および3-メチル-2-(メチルスルホニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (480 mg) のDMF (10 mL) 中の混合物に、60% 水素化ナトリウム (58.9 mg) を100 で加えた。混合物をマイクロ波照射下、180 で30分間加熱した。反応混合物をメタノールで希釈し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (NHシリカゲル、ヘキサン中の30% - 50%酢酸エチルで溶出、およびシリカゲル、ヘキサン中の15% - 30%酢酸エチルで溶出) により精製した。粗物質をHPLC (C18、0.1% トリフルオロ酢酸を含む水/アセトニトリルで溶出) により精製した。この得られた溶液に、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥後、減

10

20

30

40

50

圧濃縮し、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (119 mg) を無色結晶 (A型) として得た。

MS (API+): [M+H]⁺401.3.

【0103】

参考例 1 - 2

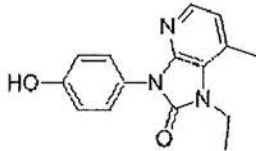
1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (A型)

【0104】

a) 1-エチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

【0105】

【化13】



【0106】

3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-エチル-7-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (21.4 g) および10% Pd-C (3.17 g) のエタノール (400 mL) 中の混合物を、バルーン圧下、室温で2時間水素化した。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。固体をTHF-ヘキサンで洗浄し、1-エチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (10.90 g) を固体として得た。

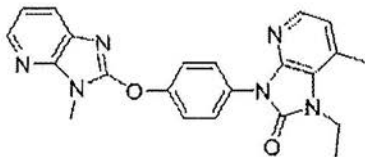
MS (API+): [M+H]⁺270.4.

【0107】

b) 1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

【0108】

【化14】



【0109】

3-メチル-2-(メチルスルホニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (1.0 g) および1-エチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (1.3 g) のDMF (10 mL) 溶液に、60%水素化ナトリウム (0.23 g) を室温に加え、混合物をマイクロ波照射下、180 °Cで30分間攪拌した。混合物にエタノール (10 mL) を加えた。形成した結晶をろ取し、エタノールで洗浄した。このマイクロ波反応を、同量の出発物質を用いて、さらに2回繰り返した。合わせた結晶を5%蒸留水を含むエタノール (270 mL) から再結晶し、減圧乾燥することにより、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (3.3 g) を白色結晶 (A型) として得た。

MS (API+): [M+H]⁺401.3.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.61 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.12 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 7.58-7.66 (2H, m), 7.71-7.78 (2H, m), 7.80 (1H, dd, J = 7.9, 1.1 Hz), 7.87 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz).

10

20

30

40

50

Anal. Calcd for $C_{22}H_{20}N_6O_2$: C, 65.99; H, 5.03; N, 20.99. Found: C, 65.76; H, 5.07; N, 20.85.

【 0 1 1 0 】

参考例 1 - 1 で得られた A 型結晶の粉末 X 線回折の測定結果を以下の表 1 および図 1 に示す。

【 0 1 1 1 】

【表 1】

粉末 X 線回折のデータ (A 型結晶)

2θ (°)	d 値 (Å)	相対強度 (%)
7.88	11.2103	5
9.5	9.302	26
10.9	8.1102	38
14.06	6.2937	8
14.58	6.0704	11
15.74	5.6255	67
16.14	5.487	22
16.76	5.2854	10
18.3	4.8439	81
19.6	4.5255	6
20.3	4.371	61
21.22	4.1835	6
21.84	4.0661	12
22.3	3.9833	10
22.76	3.9038	14
23.72	3.7479	19
24.68	3.6043	58
25.36	3.5092	23
26.32	3.3833	11
27.1	3.2877	6
27.7	3.2178	100
28.36	3.1444	12
29.94	2.982	3
30.48	2.9304	3
30.9	2.8915	5
31.7	2.8203	5
32.84	2.725	3
33.14	2.701	3
33.94	2.6391	4

10

20

30

40

【 0 1 1 2 】

参考例 2

1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (B 型)

参考例 1 - 1 で得られた、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピ

50

リジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (A型) (20 mg, 0.05 mmol) をアセトニトリル (3 mL) に混合し、内温60 で溶解した。本溶液を0.22 μm孔径のフィルターでろ過して、攪拌しながら0~5 まで冷却した。0~5 に冷却した状態で8時間攪拌した。結晶をろ取して、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (B型結晶) を得た。

得られた結晶の粉末X線回折の測定結果を以下の表2および図2に示す。

【0113】

【表2】

粉末X線回折のデータ (B型結晶)

2θ (°)	d値 (Å)	相対強度 (%)
4.82	18.3182	37
5.12	17.2455	19
5.6	15.7684	12
5.7	15.492	11
6.08	14.5245	7
9.26	9.5425	20
9.62	9.1862	17
10.22	8.6482	13
11.34	7.7965	96
11.36	7.7828	100
11.92	7.4184	23
15.7	5.6398	5
15.9	5.5693	5
17.18	5.1571	4
18.64	4.7563	6
22.88	3.8836	12
24.58	3.6187	7
24.72	3.5985	11
25	3.5589	5
26.02	3.4216	6
29.86	2.9898	6
29.98	2.9781	6
30.1	2.9665	5
30.26	2.9512	7

【0114】

参考例3

1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (D型)

参考例1-1で得られた、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (A型) (20 mg, 0.05 mmol) をトリフルオロエタノール (0.5 mL) に混合し、室温で溶解した。0~5 で冷却しながら窒素気流下でトリフルオロエタノールを留去した。結晶をろ取して、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (D型結晶) を得た。

得られた結晶の粉末X線回折の測定結果を以下の表3および図3に示す。

【 0 1 1 5 】

【 表 3 】

粉末X線回折のデータ (D型結晶)

2θ (°)	d値 (Å)	相対強度 (%)
5.72	15.4378	12
11.52	7.675	100
11.96	7.3937	13
12.4	7.1323	24
15.62	5.6685	14
16.26	5.4468	8
16.52	5.3616	11
19.28	4.5999	7
23.26	3.821	18
24.18	3.6777	29
24.56	3.6216	11
24.68	3.6043	10
25.54	3.4848	10
26.28	3.3884	13
26.5	3.3607	18
28.14	3.1685	10
29.82	2.9937	8
29.92	2.9839	7
30.2	2.9569	9
31.18	2.8661	4

10

20

【 0 1 1 6 】

参考例 4

1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (E型)

参考例 1 - 1 で得られた、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (A型) (20 mg, 0.05 mmol) をアセトン (4 mL) に混合し、内温 50 で溶解した。本溶液を 0.22 μm 孔径のフィルターでろ過して、50 に加温した水 (3 mL) を加え、撪拌しながら 0~5 まで冷却した。0~5 に冷却した状態で 8 時間撪拌した。結晶をろ取して、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (E型結晶) を得た。

30

得られた結晶の粉末 X 線回折の測定結果を以下の表 4 および図 4 に示す。

【 0 1 1 7 】

【表 4】

粉末X線回折のデータ (E型結晶)

2θ (°)	d値 (Å)	相対強度 (%)
5.64	15.6566	15
11.32	7.8102	100
11.9	7.4308	4
15.4	5.749	1
17.02	5.2052	3
20.06	4.4227	1
20.32	4.3667	1
22.76	3.9038	4
23.92	3.7171	1
24.5	3.6304	1
25.52	3.4875	2
26.04	3.419	1
28.6	3.1186	1
29.96	2.98	3
30.26	2.9512	2
30.9	2.8915	2
34.48	2.599	2

10

20

【0118】

参考例 5

1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (F型)

参考例 1 - 1 で得られた、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (A型) (20 mg, 0.05 mmol) を2-プロパノール (10 mL) に混合し、内温60 で溶解した。本溶液を0.22 μm孔径のフィルターでろ過して、60 に加温したn-ヘプタン (10 mL) を加え、攪拌しながら0~5 まで冷却した。0~5 に冷却した状態で8時間攪拌した。結晶をろ取して、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (F型結晶) を得た。

30

得られた結晶の粉末X線回折の測定結果を以下の表 5 および図 5 に示す。

【0119】

【表 5】

粉末X線回折のデータ (F型結晶)

2θ (°)	d 値 (Å)	相対強度 (%)
7.38	11.9687	5
10.42	8.4827	100
14.32	6.18	3
14.86	5.9566	2
16.56	5.3488	3
20.92	4.2428	6
20.98	4.2308	5
22.28	3.9868	2
23.5	3.7825	6
23.78	3.7386	4
25.5	3.4902	2
25.98	3.4268	2
26.82	3.3214	18
27.62	3.2269	2
31.66	2.8238	12
33.44	2.6774	2

10

【0 1 2 0】

20

参考例 6

1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン・可変水和物の結晶 (H型)

参考例 1 - 1 で得られた、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (A型) (20 mg, 0.05 mmol) をアセトニトリル/水 (9:1) (1 mL) に混合し、室温で一週間攪拌した。結晶をろ取して、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン・可変水和物 (該可変水和物の水含量は、約4~約14重量%の範囲で変化した) (H型結晶) を得た。

30

得られた結晶の粉末X線回折の測定結果を以下の表 6 および図 6 に示す。

【0 1 2 1】

【表 6】

粉末X線回折のデータ (H型結晶)

2θ (°)	d値 (Å)	相対強度 (%)
6.06	14.5724	23
7.9	11.182	4
9.24	9.5631	18
10.96	8.0659	28
15.86	5.5832	29
16.2	5.4668	5
17.14	5.1691	5
17.76	4.99	4
18.62	4.7614	9
20.42	4.3456	12
24.04	3.6988	8
24.8	3.5871	100
26.54	3.3558	29
27.2	3.2758	24
27.54	3.2361	6
29.28	3.0477	3
29.6	3.0154	9
31.46	2.8413	6
33.48	2.6743	5

10

20

【0 1 2 2】

参考例 7

1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン・一水和物の結晶 (I型)

参考例 1 - 1 で得られた、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (A型) (20 mg, 0.05 mmol) をエタノール/水 (9:1) (1 mL) に混合し、室温で一週間攪拌した。結晶をろ取して、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン・一水和物 (I型結晶) を得た。

30

得られた結晶の粉末X線回折の測定結果を以下の表 7 および図 7 に示す。

【0 1 2 3】

【表 7】

粉末X線回折のデータ (I型結晶)

2θ (°)	d値 (Å)	相対強度 (%)
8.24	10.7213	11
10.6	8.339	41
11.44	7.7285	33
12.64	6.9974	5
13.72	6.4489	17
13.94	6.3476	12
14.7	6.0211	16
15.64	5.6613	50
17.68	5.0124	20
18.46	4.8023	31
18.96	4.6768	6
20.62	4.3039	19
20.92	4.2428	6
22.62	3.9277	12
22.92	3.8769	8
23.16	3.8373	5
24.5	3.6304	10
25.52	3.4875	100
26.1	3.4113	37
27.72	3.2155	42
29.6	3.0154	8
29.78	2.9976	22

10

20

【0124】

実施例 1

1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (G型)

(1) 1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (A型: 100 mg) をエタノール (20 mL) に 80 で溶解し、溶液を室温まで放冷した、混合物を室温で 350 時間攪拌した。固体をろ取し、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (50 mg) を結晶 (G型) として得た。

30

(2) 1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (A型: 40.0 g) を DMSO (400 mL) に 95 で溶解し、溶液を 85 まで放冷した。溶液にエタノール (400 mL) を 85 でゆっくりと加え、続いて混合物を 80 まで放冷した。溶液に種結晶 (G型、50 mg) を 80 で加えた。混合物を攪拌し、73 で 20 時間保持した。固体をろ取し、エタノール (500 mL) で洗浄することにより 1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (19.5 g) を白色結晶 (G型) として得た。

40

【0125】

実施例 2

1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (G型)

1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (A型: 600 mg) をエタノール (60 mL) 中、室温で 168 時間攪拌した。固体をろ取し、1-エチル-7-メチル-3-{4

50

-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (350 mg) を結晶 (G型) として得た。

MS (API+): [M+H]⁺401.1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.25-1.38 (3H, m), 2.61 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.04-4.18 (2H, m), 6.96-7.04 (1H, m), 7.17-7.25 (1H, m), 7.59-7.66 (2H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 7.78-7.83 (1H, m), 7.85-7.91 (1H, m), 8.16-8.28 (1H, m).

Anal. Calcd for C₂₂H₂₀N₆O₂: C, 65.99; H, 5.03; N, 20.99. Found: C, 65.73; H, 5.12; N, 20.85.

【0126】

実施例 3

1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (G型)

実施例 7 の a) で得られた、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (3.0 g) を DMSO (33 mL) に 90 ° で溶解した。溶液にエタノール (30 mL) を 80 ~ 90 ° でゆっくりと加えた。実施例 2 で得られた結晶 (G型) を種結晶として 80 ~ 90 ° で加えた。混合物を 60 ~ 65 ° で 6 時間、および室温で 18 時間攪拌した。固体をろ取り、エタノール (15 mL) で洗浄することにより 1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (1.3 g) を白色結晶 (G型) として得た。

【0127】

実施例 4

1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (G型)

実施例 7 の a) で得られた、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (3.0 g) を DMSO (33 mL) に 90 ~ 95 ° で溶解した。溶液に酢酸エチル (30 mL) を 70 ~ 90 ° でゆっくりと加えた。溶液に、実施例 3 で得られた結晶 (G型) を種結晶として 80 ~ 90 ° で加えた。混合物を 45 ~ 50 ° で 25 分間、および 70 ~ 75 ° で 3 時間攪拌した。混合物を 0 ~ 5 ° まで冷却し、1 時間攪拌した。固体をろ取り、酢酸エチル (15 mL) で洗浄することにより 1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (2.6 g) を結晶 (G型) として得た。

【0128】

実施例 5

1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (G型)

3-メチル-2-(メチルスルホニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (20.4 g, 96.55 mmol) の DMA (117 mL) 溶液を、1-エチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (26.0 g, 96.55 mmol) およびカリウム tert-ブトキシド (11.4 g) の DMA (96 mL) 溶液に室温で加えた。混合物を 95 ~ 100 ° で 1.5 時間攪拌した。水 (221 mL) を 80 ~ 100 ° で加えた。沈殿物を室温で回収し、減圧乾燥して、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (35.8 g) を粗生成物として得た。

粗 1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (10.0 g) を DMSO (150 mL) に 90 ~ 100 ° で溶解した。溶液をろ紙を通してろ過し、DMSO (10 mL) で洗浄した。合わせたる液を、実施例 4 で得られた結晶 (G型: 100 mg) (種結晶として) の酢酸エチル (100 mL) 中の混合物に 5 ~ 30 ° でゆっくりと加えた。混合物を室温で 17 時間攪拌後、70 ° で 1 時間攪拌した。混合物を 25 ° まで徐冷し、2 時間攪拌した。混合物を 0 ~ 10 ° で 1 時間、

10

20

30

40

50

および室温で1時間攪拌した。固体をろ取り、減圧下、50 で乾燥し、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (8.0 g) を白色結晶 (G型) として得た。

【0129】

実施例 6

1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (G型)

3-メチル-2-(メチルスルホニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (40.8 g, 193.09 mmol) のDMA (234 mL) 溶液を、1-エチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (52.0 g, 193.09 mmol) およびカリウム tert-ブトキシド (22.8 g) のDMA (192 mL) 溶液に室温で加えた。混合物を90~100 で1時間攪拌した。水 (442 mL) を80~100 で加えた。沈殿物を室温で回収し、減圧乾燥して、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (72.4 g) を粗生成物として得た。

粗1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (60.0 g) をDMSO (900 mL) に90~100 で溶解した。溶液をろ紙を通してろ過し、DMSO (60 mL) で洗浄した。合わせたろ液を、実施例 5 で得られた結晶 (G型: 600 mg) (種結晶として) の酢酸エチル (600 mL) 中の混合物に0~30 でゆっくりと加えた。混合物を70 で0.5時間攪拌し、室温まで冷却した。室温で1時間攪拌後、混合物を0~10 で1時間、および室温で1時間攪拌した。固体をろ取り、減圧下、50 で乾燥し、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (47.9 g) を白色結晶 (G型) として得た。

MS (ESI+): [M+H]⁺401.2.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 1.42 (3H, t), 2.62 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.15-4.27 (2H, m), 6.81-6.92 (1H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.52-7.61 (2H, m), 7.73-7.80 (1H, m), 7.82-7.87 (2H, m), 7.91-7.95 (1H, m), 8.20-8.29 (1H, m).

【0130】

実施例 7

1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (G型)

a) 3-メチル-2-(メチルスルホニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (78.4 g, 371.33 mmol) のDMA (420 mL) 溶液を、1-エチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (100.0 g, 371.33 mmol) およびカリウム tert-ブトキシド (51.5 g) のDMA (370 mL) 溶液に室温で加えた。混合物を90~100 で1時間攪拌した。水 (780 mL) を90-100 で加えた。沈殿物を室温で回収し、減圧乾燥して、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (127.7 g) を結晶として得た。得られた結晶 (125.0 g) をDMSO (1375 mL) に90~95 で溶解した。溶液に、エタノール (1250 mL) を80~95 でゆっくりと加え、続いて、混合物を室温まで放冷した。固体をろ取り、エタノール (625 mL) で洗浄して、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (103.9 g) を結晶として得た。

b) 得られた結晶 (55.0 g) のDMSO (275 mL) およびエタノール (275 mL) の溶液中の混合物を70~75 で0.5時間攪拌し、続いて、混合物を室温まで放冷した。固体をろ取り、エタノール (165 mL) で洗浄して、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (52.2 g) を結晶として得た。得られた結晶 (5.0 g) をDMSO (50 mL) に95 で溶解した。溶液をろ紙を通してろ過し、DMSO (5 mL) で洗浄した。合わせたろ液に、エタノー

ル (50 mL) を 73 ~ 95 ° でゆっくりと加えた。溶液に実施例 4 で得られた結晶 (G 型 : 5 mg) を種結晶として 73 ° で加えた。混合物を室温まで放冷した。70 ~ 75 ° で 7 時間攪拌後、混合物を室温まで放冷した。70 ~ 75 ° で 8 時間攪拌後、混合物を室温まで冷却した。70 ~ 75 ° で 2 時間攪拌後、混合物を室温で 1 時間、および 0 ~ 10 ° で 1 時間攪拌した。固体をろ取り、減圧下、50 ° で乾燥して、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (4.5 g) を白色結晶 (G 型) として得た。

【 0 1 3 1 】

実施例 8

1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (G 型) 10

3-メチル-2-(メチルスルホニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (8.62 g, 40.8 mmol) を、1-エチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (10.0 g, 37.1 mmol)、炭酸カリウム (6.15 g) および水 (4.25 mL) の DMA (75 mL) 混合液に室温で加えた。混合物を 80 ~ 90 ° で 1 時間攪拌した。水 (135 mL) を 45 ° で加えた。沈殿物を室温で回収し、減圧乾燥して、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (14.13 g) を粗生成物として得た。

粗1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (12.0 g) を DMSO (228 mL) に 90 ° で溶解した。溶液をガラスフィルターに通してろ過した。ろ液を 90 ° に昇温後、30 ° で 1 時間攪拌した。エタノール (72 mL) を加えて 1 時間攪拌した。60 ° で 4.5 時間攪拌後、室温に冷却した。10 ° で 4.5 時間攪拌後、沈殿物を回収し、減圧乾燥して、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (10.32 g) を白色結晶 (G 型) として得た。 20

【 0 1 3 2 】

実施例 9

1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (G 型) 30

3-メチル-2-(メチルスルホニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (258.9 g, 1.22 mol) を、1-エチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)-7-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (300.0 g, 1.11 mol)、炭酸カリウム (184.7 g) および水 (127.5 mL) の DMA (1950 mL) 混合液に室温で加えた。さらに DMA (300 mL) を加えた後に 86 ~ 87 ° で 1 時間攪拌した。水 (4050 mL) を 45 ° で加えた。沈殿物を 25 ° で回収し、減圧乾燥して、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (435.87 g) を粗生成物として得た。

粗1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (400.0 g) を DMSO (7600 mL) に 80 ~ 90 ° で溶解した。溶液をガラスフィルターに通してろ過した。ろ液を 80 ~ 90 ° に昇温後、溶液に実施例 8 で得られた結晶 (G 型 : 4 g) を種結晶として 50 ° で加えた。30 ° に冷却後、エタノール (2400 mL) を添加した。60 ~ 70 ° に昇温後、室温に冷却した。氷冷下で攪拌後、沈殿物を回収し、減圧乾燥して、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (344.04 g) を白色結晶 (G 型) として得た。 40

【 0 1 3 3 】

実施例 1 (2) で得られた G 型結晶の粉末 X 線回折の測定結果を以下の表 8 および図 8 に示す。また、該結晶の DSC 熱分析データを図 9 に示す。

【 0 1 3 4 】

【表 8】

粉末X線回折のデータ (G型結晶)

2θ (°)	d値 (Å)	相対強度 (%)
6.5	13.5869	8
9.58	9.2245	38
11.22	7.8796	82
11.82	7.4809	17
13.08	6.763	25
14.26	6.2059	47
14.44	6.1289	49
15.46	5.7268	58
16.9	5.2419	12
17.28	5.1275	29
19.12	4.638	45
20.8	4.267	25
21.32	4.1641	16
21.88	4.0588	5
22.24	3.9939	30
22.58	3.9345	44
23.44	3.7921	100
23.27	3.7479	100
24.74	3.5957	15
26.12	3.4088	17
28.24	3.1575	5
28.82	3.0953	10
29.18	3.0579	20
30.88	2.8933	13
31.64	2.8255	6
32.78	2.7298	7
34.68	2.5845	7

10

20

【0135】

30

製剤例 1

(1) 実施例 1 の結晶	10.0 g
(2) 乳糖	70.0 g
(3) コーンスターチ	50.0 g
(4) 可溶性デンプン	7.0 g
(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0 g

実施例 1 の結晶 (10.0 g) 及びステアリン酸マグネシウム (3.0 g) を可溶性デンプンの水溶液 (70 mL) (可溶性デンプンとして 7.0 g) で顆粒化した後、乾燥し、乳糖 (70.0 g) 及びコーンスターチ (50.0 g) と混合する (乳糖、コーンスターチ、可溶性デンプン、及びステアリン酸マグネシウムはいずれも日本薬局方適合品)。

40

混合物を圧縮して錠剤を得る。

【0136】

試験例 1 各種溶媒からの晶析検討

参考例 1 - 1 で得た 1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶 (A 型) (20 mg, 0.05 mmol) を 55 に保ちながら、ほぼ全量が溶解するまで各種溶媒を加えた。本溶液を 0.22 μm 孔径のフィルターでろ過して、攪拌しながら 0~5 まで冷却した。0~5 に冷却した状態で 8 時間攪拌した。形成した 1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶をろ取し、晶出物の結晶形を確認した。結果を表 9 に示す。

50

【 0 1 3 7 】

【 表 9 】

溶媒	55°Cでの溶解度 (mg/mL)	結晶形
メタノール	5.6	A型
エタノール	2.6	A型
2-プロパノール	< 2.7	A型
アセトン	6.5	A型
メチルエチルケトン	6.8	A型
酢酸エチル	3.4	A型
アセトニトリル	8.1	B型
トルエン	5.2	G型
クロロホルム	> 200	A型
テトラヒドロフラン	26	A型
トリフルオロエタノール	> 200	D型

10

【 0 1 3 8 】

上記のように、各種溶媒からの晶析では、A型結晶が優先的に晶出し、G型結晶は、残留溶媒の観点から医薬品原薬の製造には使用が制限されるトルエンの条件下でのみ晶出した。

20

【 0 1 3 9 】

試験例 2 結晶形混合物の溶媒懸濁試験

参考例 1 - 1、3 および 4、並びに実施例 1 で得た1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの各結晶形を同重量ずつ混合した結晶形混合物を調製し、総量を20 mgとした。結晶形混合物をエタノール(1 mL)と混合し、室温で攪拌した。1週間攪拌後、および2週間攪拌後に、形成した1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶をろ取し、結晶形を確認した。結果を表 10 に示す。

30

【 0 1 4 0 】

【 表 10 】

結晶形混合物	結晶形	
	1週間後	2週間後
A型+G型	G型	G型
A型+E型	A型+G型	G型
A型+D型+E型+G型	G型	G型

【 0 1 4 1 】

上記のように、各種結晶形の混合物は、室温におけるエタノール懸濁下において、2週間後には全てG型結晶に転移した。この結果から、本願発明の結晶(G型)は、エタノール懸濁下において室温で熱力学的に安定であることが明らかとなった。

40

【 0 1 4 2 】

試験例 3 A型結晶の各種溶媒中での溶媒懸濁試験

参考例 1 - 1 で得た1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶(A型)(20 mg, 0.05 mmol)を各種溶媒(1 mL)と混合し、室温で攪拌した。1週間攪拌後、および2週間攪拌後に、形成した1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶をろ取し、結晶形を確認した。結果を表 11 に示す。

【 0 1 4 3 】

50

【表 1 1】

溶媒	結晶形	
	1週間後	2週間後
メタノール	G型	G型
イソプロピルアルコール	A型	A型
アセトン	G型	G型
メチルエチルケトン	G型	G型
酢酸エチル	A型+G型	G型
トルエン	G型	G型
テトラヒドロフラン	G型	G型
1-ブタノール	A型	A型

10

【0144】

上記のように、A型結晶は、多くの溶媒懸濁下において、G型結晶に転移した。この結果から、本願発明の結晶（G型）は、溶液からの晶析にて優先的に得られたA型よりも、室温における各種溶媒懸濁下において熱力学的に安定であることが明らかとなった。

20

【0145】

試験例4 保存安定性試験

実施例1で得られた、1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンの結晶（G型、5~10 mg）をガラス瓶に入れ、金属キャップで密栓して80℃に保存した。1週間および2週間後に試料を取り出し、0.2 mg/mLの濃度で水/アセトニトリル混液に溶解してHPLC 2695アライアンス（ウォーターズ社）にて類縁物質測定を行った。結果を表12に示す。

【0146】

【表 1 2】

30

保存条件	外観	HPLC	
		本体ピーク面積 面積百分率 (%)	結晶形
保存前	白色の結晶性粉末	99.7	G型
80℃、1週間	変化なし	99.7	G型
80℃、2週間	変化なし	99.6	G型

【0147】

上記の結果から、本発明の結晶（G型）は、化学的及び物理的安定性が非常に高いことが明らかとなった。

40

【0148】

試験例5 PDE酵素阻害

ヒトPDE10A酵素を、全長遺伝子でトランスフェクトしたSf9またはCOS-7細胞から作成した。細胞破壊後の沈殿物からクローン酵素を得た。Sf9細胞から抽出した酵素については、ヒスタグ（His-Tag）アフィニティカラムを用いて部分的に精製した。使用するまで、酵素を-70℃で保存した。PDE活性を、SPA（シンチレーション近接アッセイ：Scintillation Proximity Assay）（GEヘルスケア社）を用いて測定した。阻害活性を測定するため、10 µLの段階希釈した1-エチル-7-メチル-3-{4-[(3-メチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)オキシ]フェニル}-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンを20 µLのPDE酵素と共に、アッセイバッファー（50 mM HEPES-NaOH、8.3 mM MgCl₂、1

50

.7 mM EGTA、0.1% BSA (pH 7.4)) 中、室温で30分間インキュベートした。アッセイ中のDMSOの終濃度は1%であった。該試験は、96ウェルハーフエリアプレート(コーニング社)中で2回ずつ行った。反応を開始するため、10 μ Lの基質 [3 H] cGMP (25または50 nM; それぞれ、GEヘルスケア社のSPAキットに包含、またはPerkinElmer社から購入)を加え、最終アッセイ量を40 μ Lとした。室温で60分間インキュベーション後、硫酸亜鉛を含むイットリウムSPAビーズ(6 mg/mL、20 μ L)を加え、PDE反応を終結した。60分間の静置後、アッセイプレートをシンチレーションカウンター(PerkinElmer社)を用いて測定し、阻害率を計算した。阻害率は、DMSOを含むコントロールウェルの値を0%、酵素未添加時のコントロールウェルの値を100%として計算した。結果を表13に示す。

【0149】

【表13】

阻害率 (%) (10 μ M)	阻害率 (%) (1 μ M)
106	109

【産業上の利用可能性】

【0150】

本発明の結晶は、優れたPDE10A阻害作用を示すので、統合失調症等の疾患の臨床上有用な予防薬または治療薬を提供することができる。また、本発明の結晶は、薬効、低毒性、安定性、体内動態等(特に、安定性)の点で優れているので、医薬として有用である。

【0151】

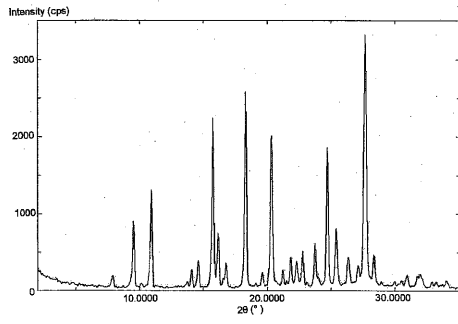
以上、本発明の具体的な態様のいくつかを詳細に説明したが、当業者であれば示された特定の態様には、本発明の教示と利点から実質的に逸脱しない範囲で様々な修正と変更をなすことは可能である。従って、そのような修正および変更も、すべて特許請求の範囲で請求される本発明の精神と範囲内に含まれるものである。

【0152】

本出願は、特願2011-138920を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

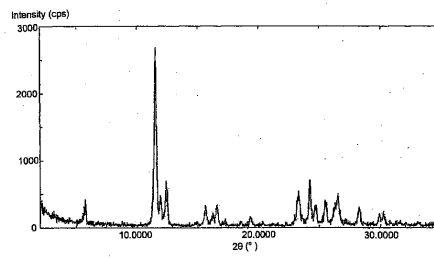
【 図 1 】

FIG. 1



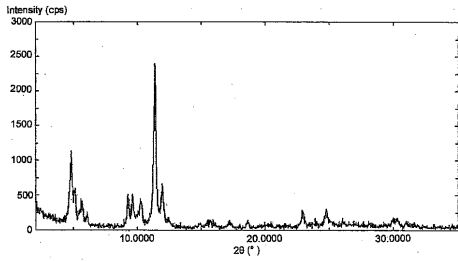
【 図 3 】

FIG. 3



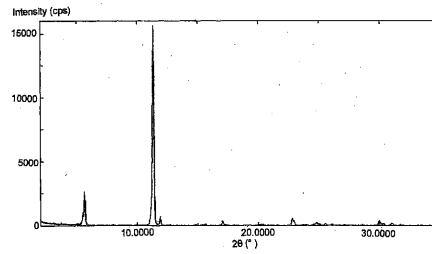
【 図 2 】

FIG. 2



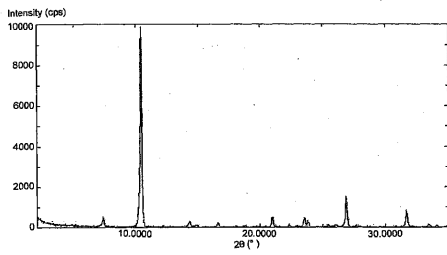
【 図 4 】

FIG. 4



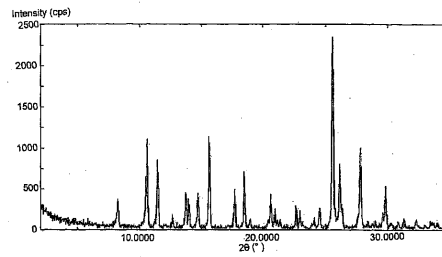
【 図 5 】

FIG. 5



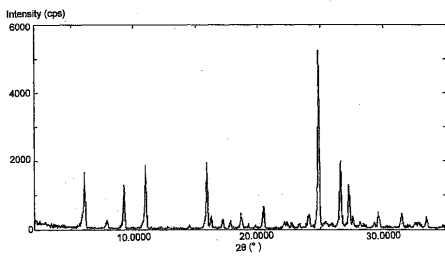
【 図 7 】

FIG. 7



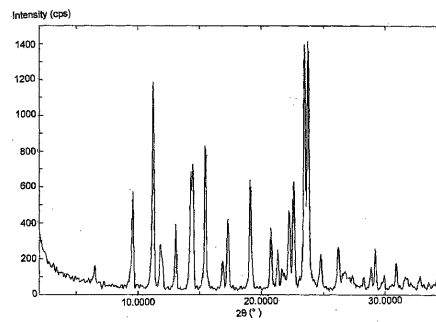
【 図 6 】

FIG. 6



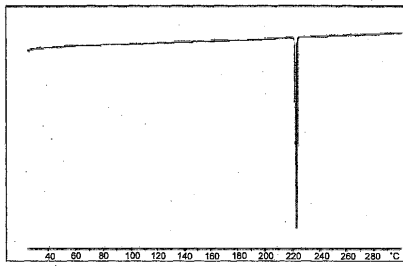
【 図 8 】

FIG. 8



【 図 9 】

FIG. 9



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/JP2012/066461

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61K31/437 A61P25/18 ADD.		
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) C07D A61K A61P		
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) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2008/090834 A1 (HOOVER DENNIS J [US] ET AL) 17 April 2008 (2008-04-17) page 93; example 96	1-10
X,P	WO 2011/163355 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; TANIGUCHI TAKAHIKO [GB]; YOSHIKAWA MASATO) 29 December 2011 (2011-12-29) page 246; example 120	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 14 September 2012		Date of mailing of the international search report 20/09/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bourghida, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/JP2012/066461

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008090834 A1	17-04-2008	AR 061846 A1	24-09-2008
		TW 200813048 A	16-03-2008
		US 2008090834 A1	17-04-2008
		WO 2008004117 A1	10-01-2008

WO 2011163355 A1	29-12-2011	TW 201213324 A	01-04-2012
		US 2011319394 A1	29-12-2011
		UY 33463 A	31-01-2012
		WO 2011163355 A1	29-12-2011

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, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA

(74)代理人 100163658

弁理士 小池 順造

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(72)発明者 山本 克彦

神奈川県藤沢市村岡東二丁目2番地の1 武田薬品工業株式会社内

Fターム(参考) 4C072 MM02 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 GA15 MA01 MA04 NA14 ZA18 ZC20