

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-2393

(P2004-2393A)

(43) 公開日 平成16年1月8日(2004.1.8)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

C07D 403/12

A01N 43/653

F I

C07D 403/12

A01N 43/653

N

テーマコード (参考)

4C063

4H011

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2003-113704 (P2003-113704)  
 (22) 出願日 平成15年4月18日 (2003. 4. 18)  
 (31) 優先権主張番号 特願2002-117453 (P2002-117453)  
 (32) 優先日 平成14年4月19日 (2002. 4. 19)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 000003986  
 日産化学工業株式会社  
 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1  
 (72) 発明者 白井 泰男  
 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1日  
 産化学工業株式会社内  
 (72) 発明者 田中 規生  
 千葉県船橋市坪井町722番地1日産化学  
 工業株式会社物質科学研究所内  
 Fターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC41 DD06 EE01  
 4H011 AA01 BA01 BB09

(54) 【発明の名称】 結晶多形インドール化合物およびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 結晶多型インドール化合物および結晶型の制御の方法を提供すること

【解決手段】 1 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 3 - [ 3 - ブロム - 6 - フルオ  
 ロ - 3 - メチルインドール - 1 - イル ] スルホニル - 1, 2, 4 - トリアゾールの高融点  
 晶および低融点晶ならびにそれらの製造方法において、圧力および/または熱を加える粉  
 砕等による固層転移法による方法、溶液を冷却または濃縮することによる晶析の段階で、  
 冷却および/または濃縮の速度および溶液の過飽和度を変えることにより結晶型を制御す  
 ることを特徴とする高融点晶または低融点晶の製造方法、溶液を貧溶媒と混合させること  
 による晶析法による高融点晶の製造方法。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

粉末 X 線回折において  $2\theta = 8.08、14.68、16.20、18.74、21.06、24.76$  および  $26.44$  にピークを有する 1 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 3 - (3 - ブロム - 6 - フルオロ - 3 - メチルインド - ル - 1 - イル) スルホニル - 1, 2, 4 - トリアゾ - ルの高融点晶。

## 【請求項 2】

粉末 X 線回折において  $2\theta = 10.04、11.34、15.92、18.02、22.94$  および  $25.74$  にピークを有する 1 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 3 - (3 - ブロム - 6 - フルオロ - 3 - メチルインド - ル - 1 - イル) スルホニル - 1, 2, 4 - トリアゾ - ルの低融点晶。 10

## 【請求項 3】

前記高融点晶、前記低融点晶または両者の混合物の溶液を調製し、それを冷却または濃縮することによる晶析の段階で、冷却および / または濃縮の速度および溶液の過飽和度を変えることにより結晶型を制御することを特徴とする、前記高融点晶または前記低融点晶の製造方法。

## 【請求項 4】

前記低融点晶またはそれと前記高融点晶との混合物の過飽和度の高い飽和溶液を非常に速く冷却することおよび / または非常に速く濃縮することによる前記高融点晶の製造方法。

## 【請求項 5】

前記高融点晶またはそれと前記低融点晶との混合物の過飽和度の低い飽和溶液を非常に遅く冷却することおよび / または非常に遅く濃縮することによる前記低融点晶の製造方法。 20

## 【請求項 6】

前記低融点晶またはそれと前記高融点晶との混合物もしくはその懸濁液に圧力および / または熱を加えて固層転移させることによる前記高融点晶の製造方法。

## 【請求項 7】

前記固層転移が結晶に圧力を加えての粉砕によるものである請求項 6 記載の製造方法。

## 【請求項 8】

前記低融点晶またはそれと前記高融点晶との混合物の溶液を貧溶媒と混合することによる前記高融点晶の製造方法。 30

## 【請求項 9】

貧溶媒が水または脂肪族炭化水素類である請求項 8 記載の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【産業上の利用分野】

本発明は、結晶多形を有する 1 - インドリルスルファモイルトリアゾ - ル化合物の高融点晶または低融点晶およびその製造方法に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

1 - インドリルスルファモイルトリアゾ - ル化合物は農薬、特に殺菌活性を示すものとして知られており、その殺菌剤としての有用性が具体的に記載されている (例えば、特許文献 1)。例えば、その中の有用化合物の一つである 1 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 3 - (3 - ブロム - 6 - フルオロ - 3 - メチルインド - ル - 1 - イル) スルホニル - 1, 2, 4 - トリアゾ - ル (以下、化合物 1 と称する。) は、融点が  $123 \sim 124$  であるとの記載がある (特許文献 2)。しかし、それらの化合物が結晶多形を有することは知られていない。 40

## 【0003】

【特許文献 1】国際特許出願公開 WO 99 / 21851 号パンフレット

## 【0004】

【特許文献 2】特開 2001 - 187786 号公報 50

## 【 0 0 0 5 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

本発明の目的は、1 - インドリルスルファモイルトリアゾ - ル化合物の結晶形の違いによる物性を明らかにし、それらの結晶の製造方法を提供することにある。

## 【 0 0 0 6 】

## 【 課題を解決するための手段 】

本発明者らは1 - インドリルスルファモイルトリアゾ - ル化合物に関してその物性を精査した結果、化合物1は温度、圧力などが通常の条件範囲内では2種類の結晶形を有することを確認した。またこれらの結晶形の各々を分離し、物性を把握、それらを独立して得るための新規な晶析方法および相転位方法を見だし、本発明を完成させた。すなわち、本発明は、以下の〔1〕～〔9〕に関する。

10

〔1〕 粉末X線回折において2θ = 8.08、14.68、16.20、18.74、21.06、24.76および26.44にピークを有する1 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 3 - [3 - プロム - 6 - フルオロ - 3 - メチルインド - ル - 1 - イル]スルホニル - 1, 2, 4 - トリアゾ - ルの高融点晶。

〔2〕 粉末X線回折において2θ = 10.04、11.34、15.92、18.02、22.94および25.74にピークを有する1 - (N, N - ジメチルスルファモイル) - 3 - [3 - プロム - 6 - フルオロ - 3 - メチルインド - ル - 1 - イル]スルホニル - 1, 2, 4 - トリアゾ - ルの低融点晶。

〔3〕 前記高融点晶、前記低融点晶または両者の混合物の溶液を調製し、それを冷却または濃縮することによる晶析の段階で、冷却および/または濃縮の速度および溶液の過飽和度を変えることにより結晶型を制御することを特徴とする、前記高融点晶または前記低融点晶の製造方法。

20

〔4〕 前記低融点晶またはそれと前記高融点晶との混合物の過飽和度の高い飽和溶液を非常に速く冷却することおよび/または非常に速く濃縮することによる前記高融点晶の製造方法。

〔5〕 前記高融点晶またはそれと前記低融点晶との混合物の過飽和度の低い飽和溶液を非常に遅く冷却することおよび/または非常に遅く濃縮することによる前記低融点晶の製造方法。

〔6〕 前記低融点晶またはそれと前記高融点晶との混合物もしくはその懸濁液に圧力および/または熱を加えて固層転移させることによる前記高融点晶の製造方法。

30

〔7〕 前記固層転移が結晶に圧力を加えての粉碎によるものである〔6〕記載の製造方法。

〔8〕 前記低融点晶またはそれと前記高融点晶との混合物の溶液を貧溶媒と混合することによる前記高融点晶の製造方法。

〔9〕 貧溶媒が水または脂肪族炭化水素類である〔8〕記載の製造方法。

## 【 0 0 0 7 】

## 【 発明の実施の形態 】

化合物1は前記のとおり、特開2001 - 187786号公報において融点が123 ~ 124 であることが知られているが、高融点晶は融点が128 ~ 132 であり、低融点晶は融点が123 ~ 127 である。

40

## 【 0 0 0 8 】

一般に結晶多形を有する生理活性化合物は、その融点や結晶性状などの違いにより、溶剤への溶解度やそれに起因する生理活性が異なることなど、構造上は同一でありながらその物性や特性が変化する例の多いことが知られている。化合物1の場合、特に高融点晶は濾過性がよく、嵩比重が大きいためにかさばらず、結晶の安定性がよいため長期間保存しうる農薬製剤を作成するのに適している。

## 【 0 0 0 9 】

化合物1は、特開2001 - 187786号公報記載の方法で製造することができる。

## 【 0 0 1 0 】

50

化合物 1 の高融点晶または低融点晶の製造方法としては、晶析による方法と、結晶に圧力及び/または熱を加える方法とが挙げられる。

【0011】

晶析による方法としては、化合物 1 を適当な溶媒に溶解し、その後冷却、濃縮、貧溶媒との混合、圧力変化等により飽和溶解度を越えた分の結晶を得る方法が挙げられ、特に冷却、濃縮、または化合物 1 に対して溶解度の低い溶媒（貧溶媒）を共用して、過飽和分の高融点晶または低融点晶を得る方法が有効である。

【0012】

晶析法が溶液の冷却、濃縮または圧力変化による場合に用いる溶媒としては、化合物 1 に対して不活性な溶媒であれば特に制限は無く、例えば、ジエチルエ - テル、メチル - t -  
ブチルエ - テル、テトラヒドロフラン、ジメトキシメタン、ジエトキシメタン、エチレン  
グリコ - ルジメチルエ - テル、エチレングリコ - ルジエチルエ - テル、エチレングリコ -  
ルジブチルエ - テル、ジエチレングリコ - ルジメチルエ - テル、ジエチレングリコ - ルジ  
エチルエ - テル、ジエチレングリコ - ルジブチルエ - テル、トリエチレングリコ - ルジメ  
チルエ - テル、1, 4 - ジオキサン等のエ - テル類、メタノ - ル、エタノ - ル、1 - プロ  
パノ - ル、2 - プロパノ - ル、1 - ブタノ - ル、2 - ブタノ - ル、イソブタノ - ル、2 -  
メチル - 2 - プロパノ - ル、メチルセロソルブ、エチルセロソルブ、i - プロピルセロソ  
ルブ、ジエチレングリコ - ルモノメチルエ - テル、ジエチレングリコ - ルモノエチルエ -  
テル、ジエチレングリコ - ルモノブチルエ - テル、シクロヘキサノ - ル、ベンジルアルコ  
- ル等のアルコ - ル類、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、  
ヘプタン、オクタン、デカン等の脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ク  
ロロベンゼン、o - ジクロロベンゼン、m - ジクロロベンゼン、p - ジクロロベンゼン、  
ニトロベンゼン、テトラヒドロナフタリン等の芳香族炭化水素類、アセトニトリル、プロ  
ピオニトリル等のニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸エチ  
ル等のエステル類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2 - ジクロロエタン  
、1, 1, 2 - トリクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、N, N - ジメチルホルムア  
ミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン等のアミド類、1, 3 - ジ  
メチルイミダゾリジノン、N, N, N', N' - テトラメチル尿素等の尿素類、ジメチル  
スルホキシド、スルホラン等の含イオウ系極性溶媒、ピリジン、2 - ピコリン、3 - ピコ  
リン、4 - ピコリン、5 - エチル - 2 - ピコリン等のピリジン類が挙げられ、例えばエタ  
ノール等のアルコール類、トルエン等の芳香族炭化水素、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類  
が好ましく、例えばエタノールおよびトルエンが特に好ましい。これらの溶媒は、単  
独または組合せて使用できる。

10

20

30

【0013】

晶析操作は、用いる溶媒の沸点から用いる溶媒の融点までの幅広い温度域で行なうことができる。

【0014】

低融点晶を独立に得るには、例えば溶液から過飽和度の低い領域において結晶を徐々に成長させればよく、例えば、化合物 1 の過飽和度の低い飽和溶液を非常に遅く冷却するか、非常に遅く濃縮するか、両者を併用すればよい。

40

【0015】

高融点晶を独立に得るには、溶液を極めて過飽和度の高い領域から結晶化させればよく、例えば、化合物 1 の過飽和度の高い飽和溶液を非常に速く冷却するか、非常に速く濃縮するか、両者を併用すればよい。

【0016】

前記過飽和度の高い領域において結晶を成長させるには、例えば、溶媒の沸点において化合物 1 を完全に溶解しうる最小量の 1 倍ないし 5 倍、好ましくは 1 倍ないし 2 倍の溶媒に加熱溶解してから晶析させればよい。

【0017】

前記過飽和度が低い領域において結晶を成長させるには、例えば、結晶が晶析するときの

50

温度、例えば25 において化合物1を完全に溶解しうる最小量の溶媒の0.8倍ないし1.1倍、好ましくは極めて1倍に近い量の溶媒に加熱溶解してから晶析させればよい。

【0018】

前記非常に速く冷却するとは、できるだけ速く冷却することである。

【0019】

前記非常に速く濃縮するとは、できるだけ速く濃縮することである。

【0020】

前記非常に遅く冷却するとは、放冷による冷却よりも遅い速度で冷却することであり、例えば、溶媒に加熱溶解したときの温度から8時間かけて25 に冷却するような場合をさす。そのような冷却方法は通常の加熱手段を用いて、温度を時間をかけて徐々に下げるよう調節すれば可能である。

10

【0021】

前記非常に遅く濃縮する方法としては、例えば、室温において溶媒を自然に蒸発させるという方法が挙げられる。なお、その際に、操作を少しでも早めるために、非常に弱い窒素気流下に保持することにより、蒸発した溶媒を系外に排出させながら濃縮することも可能である。

【0022】

貧溶媒との共用は高融点晶に制御する場合に有効である。貧溶媒を共用する場合は、化合物1の溶液を貧溶媒中に加えるか、またはその逆の何れの方法も可能である。

【0023】

貧溶媒としては、例えば水または脂肪族炭化水素類があげられる。

20

【0024】

貧溶媒として水を用いる場合に用いる溶媒としては、化合物1に対して不活性な溶媒であれば特に制限は無い。例えばアルコール類、ケトン類、エテル類、アセタール類、エステル類、ニトリル類、N-アルキルピロリドン類、N,N-ジメチルホルムアミドおよびジメチルスルホキシドの中から選ばれる1種または2種以上が好適に使用される。具体的には下記のもの挙げられるが、これらのみに限定されるものではない。

【0025】

アルコール類としては、エタノール、t-ブタノール、1-プロパノール、メタノール、エチレングリコール、エチレングリコールジグリシジルエテル、エチレングリコールモノエチルエテル、エチレングリコールモノブチルエテル、エチレングリコールモノメチルエテル、エチレングリコールモノメトキシメチルエテル、グリセリン、グリセリン1,3-ジメチルエテル、ジエチレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエテル、ジエチレングリコールモノエチルエテルアセタート、ジエチレングリコールモノブチルエテル、ジエチレングリコールモノメチルエテル、ジプロピレングリコール、ジプロピレングリコールモノエチルエテル、ジプロピレングリコールモノメチルエテル、テトラエチレングリコール、トリエチレングリコール、トリエチレングリコールモノエチルエテル、トリエチレングリコールモノメチルエテル、トリメチレングリコール、1,3-ブタンジオール、1,4-ブタンジオール、プロピレングリコール、プロピレングリコールモノエチルエテル、プロピレングリコールモノメチルエテルなどが

30

40

あげられる。

【0026】

エテル類およびアセタール類としては、1,4-ジオキサン、エチレングリコールジメチルエテル、エチレングリコールジエチルエテル、ジエチレングリコールジメチルエテル、ジエチレングリコールジエチルエテル、ジエチレングリコールエチルメチルエテル、ジエチレングリコールジブチルエテル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、フルフラール、メチラールなどがあげられる。

【0027】

ケトン類としてはアセトン、ジアセトンアルコール、アセチルアセトンおよびメチルエチルケトンなどがあげられる

50

エステル類としては、ギ酸エチル、ギ酸メチル、乳酸エチル、乳酸メチル、エチレングリコ - ルモノアセタ - ト、エチレングリコ - ルジアセタ - ト、エチレングリコ - ルモノメチルエ - テルアセタ - ト、エチレングリコ - ルモノエチルエ - テルアセタ - ト、ジエチレングリコ - ルジアセタ - トおよび - ブチロラクトンなどがあげられる。

【0028】

ニトリル類としては、アセトニトリル、プロピオニトリル等があげられる。

【0029】

N - アルキルピロリドン類としては、2 - ピロリドン、N - メチル - 2 - ピロリドン、N - ビニル - 2 - ピロリドン、N - エチル - 2 - ピロリドン、N - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - ピロリドンなどがあげられる。

10

【0030】

その他の溶剤としては、アリルアミン、N - エチルエタノ - ルアミン、エチレンジアミン、ジエチルアミン、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン、N, N, N', N' - テトラメチル尿素、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピペコリン、ピペリジン、プロピレンジアミン、ヘキサメチルホスホルトリアミド、モノエタノ - ルアミン、およびジメチルスルホキシドなどがあげられる。

【0031】

好ましくは、アルコール類としては、イソプロピルアルコール、エタノ - ル、1 - プロパノ - ル、メタノ - ル、エチレングリコ - ル、エチレングリコ - ルモノエチルエ - テル、エチレングリコ - ルモノブチルエ - テル、エチレングリコ - ルモノメチルエ - テル、エチレングリコ - ルモノメトキシメチルエ - テル、ジエチレングリコ - ル、1, 4 - ブタンジオ - ル、プロピレングリコ - ル、プロピレングリコ - ルモノエチルエ - テル、プロピレングリコ - ルモノメチルエ - テルがあげられ、エ - テル類としては、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、エチレングリコ - ルジメチルエ - テル、エチレングリコ - ルジエチルエ - テル、ジエチレングリコ - ルジメチルエ - テル、ジエチレングリコ - ルジエチルエ - テルがあげられ、ケトン類としてはアセトン、ジアセトンアルコール、メチルエチルケトンがあげられ、ニトリル類としてはアセトニトリルおよびプロピオニトリルがあげられ、その他として、乳酸メチル、N - メチル - 2 - ピロリドン、N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドがあげられる。

20

【0032】

さらに好ましくは、メタノ - ル、エタノ - ル、アセトン、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコ - ルジメチルエ - テル、ジエチレングリコ - ルジメチルエ - テル、アセトニトリル、N - メチル - 2 - ピロリドンがあげられる。

30

【0033】

水中で結晶化させる時の制御条件は、化合物1の溶液を水中に投入後、または化合物1の溶液中に水を投入後にすみやかに結晶化する条件であれば、化合物1の溶液の温度、化合物1の溶液の水への投入速度、水温、水量、攪拌速度などは特に限定されない。例えば、上記の有機溶剤の中から、アセトンやメタノ - ルなどの室温で化合物1を溶解する溶剤を選定すると、化合物1の溶液を水中に投入して結晶化させる際において室温でも高融点結晶形への完全な制御が容易に起こるため、製造条件の制御が容易であるとともに、製品の品質安定化の面で有用である。

40

【0034】

貧溶媒として脂肪族炭化水素類を用いる場合、用いる脂肪族炭化水素類溶媒としては、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、オクタン、デカン等があげられる。

【0035】

好ましくは、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、オクタン、デカン等があげられ、さらに好ましくはヘキサン、ヘプタンまたはオクタンがあげられる。

【0036】

貧溶媒として脂肪族炭化水素類を用いる場合に用いる溶媒としては、化合物1に対して不

50

活性な溶媒であれば特に制限は無い。例えばアルコール類、ケトン類、エテル類、エステル類、ニトリル類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類の中から選ばれる1種または2種以上が好適に使用される。具体的には下記のもものが挙げられるが、これらのみに限定されるものではない。

## 【0037】

アルコール類としては、アリルアルコール、イソブチルアルコール、イソプロピルアルコール、エタノール、テトラヒドロフルフリルアルコール、s-ブタノール、t-ブタノール、フルフリルアルコール、プロパルギルアルコール、1-プロパノール、メタノール、3-メチル-1-ペンテン-3-オール、エチレングリコール、エチレングリコールジグリシジルエテル、エチレングリコールモノエチルエテル、エチレングリコールモノブチルエテル、エチレングリコールモノメチルエテル、エチレングリコールモノメトキシメチルエテル、エチレンクロロヒドリン、グリセリン、グリセリン1,3-ジメチルエテル、2-クロロ-1,3-プロパンジオール、ジエチレングリコール、ジエチレングリコールクロロヒドリン、ジエチレングリコールモノエチルエテル、ジエチレングリコールモノエチルエテルアセタート、ジエチレングリコールモノブチルエテル、ジエチレングリコールモノメチルエテル、ジブロピレングリコール、ジブロピレングリコールモノエチルエテル、ジブロピレングリコールモノメチルエテル、テトラエチレングリコール、トリエチレングリコール、トリエチレングリコールモノエチルエテル、トリエチレングリコールモノメチルエテル、トリメチレングリコール、1,3-ブタンジオール、1,4-ブタンジオール、プロピレングリコール、プロピレングリコールモノエチルエテル、プロピレングリコールモノメチルエテル、1,5-ペンタンジオールなどがあげられる。

10

20

## 【0038】

エテル類およびアセタール類としては、ジエチルエテル、1,4-ジオキサン、ジブロピルエテル、ジメチルエテル、エチレングリコールジメチルエテル、エチレングリコールジエチルエテル、ジエチレングリコールジメチルエテル、ジエチレングリコールジエチルエテル、ジエチレングリコールエチルメチルエテル、ジエチレングリコールジブチルエテル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、フルフラール、メチラールなどがあげられる。

## 【0039】

ケトン類としてはアセトン、ジアセトンアルコール、アセチルアセトンおよびメチルエチルケトンなどがあげられる。

30

## 【0040】

エステル類としてはギ酸エチル、ギ酸メチル、酢酸エチル、酢酸メチル、乳酸エチル、乳酸メチル、エチレングリコールモノアセタート、エチレングリコールジアセタート、エチレングリコールモノメチルエテルアセタート、エチレングリコールモノエチルエテルアセタート、ジエチレングリコールジアセタートおよびγ-ブチロラクトンなどがあげられる。

## 【0041】

ニトリル類としてはプロピオニトリルおよびブチロニトリルがあげられる。

40

## 【0042】

芳香族炭化水素類としてはベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、o-ジクロロベンゼン、m-ジクロロベンゼン、p-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、テトラヒドロナフタリン等があげられる。

## 【0043】

ハロゲン化炭化水素類としては塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン等があげられる。

## 【0044】

好ましくは、アルコール類としては、イソプロピルアルコール、エタノール、1-プロパノール、エチレングリコールモノエチルエテル、エチレングリコールモノブチルエテ

50

ル、エチレングリコ - ルモノメチルエ - テル、エチレングリコ - ルモノメトキシメチルエ - テル、ジエチレングリコ - ル、1, 4 - ブタンジオ - ル、プロピレングリコ - ル、プロピレングリコ - ルモノエチルエ - テル、プロピレングリコ - ルモノメチルエ - テルがあげられ、エ - テル類としては、1, 4 - ジオキサン、エチレングリコ - ルジメチルエ - テル、ジエチレングリコ - ルジメチルエ - テル、ジエチレングリコ - ルジエチルエ - テル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピランがあげられ、ケトン類としてはアセトン、ジアセトンアルコ - ル、メチルエチルケトンがあげられ、ニトリル類としてはプロピオニトリルおよびブチロニトリルがあげられ、芳香族炭化水素類としてはベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、*o* - ジクロロベンゼンがあげられ、ハロゲン化炭化水素類としては、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン等があげられる。

10

## 【0045】

さらに好ましくは、エタノール、アセトン、1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、プロピオニトリル、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタンがあげられる。

## 【0046】

脂肪族炭化水素類中での結晶化させる時の制御条件は、化合物1の溶液を該脂肪族炭化水素中に投入後、または化合物1の溶液中に該脂肪族炭化水素を投入後にすみやかに結晶化する条件であれば、化合物1の溶液の温度、化合物1の溶液の脂肪族炭化水素中への投入速度、投入時の温度、各々の溶媒量、攪拌速度などは特に限定されない。例えば、上記の有機溶剤の中から、アセトンやクロロホルムなどの室温で化合物1を溶解する溶剤を選定すると、化合物1の溶液を脂肪族炭化水素中に投入して結晶化させる際において室温でも高融点結晶形への完全な制御が容易に起こるため、製造条件の制御が容易であるとともに、製品の品質安定化の面で有用である。

20

## 【0047】

固相転移は、圧力、熱などのエネルギーを化合物に加えることにより可能であり、その方法としては純粋な固層（結晶）系にこれらエネルギーを加えて行なう転移方法と、貧溶媒中に結晶を分散させて行なう懸濁相での転移方法等が挙げられるが、化合物1の場合には固層系での転移が好ましく、固層系での転移は結晶形を高融点晶に制御する場合に特に有効である。

## 【0048】

固相系にエネルギーを加える方法としては、加熱、粉碎、超音波照射など様々な方法があるが、化合物1の場合は粉碎による方法が好ましく、実際の場面では乳鉢による圧力を加える粉碎またはこれに準じた同様の粉碎形態をとる粉碎机を用いることが、工業的な操作の容易さや再現性等の点から好ましい。

30

## 【0049】

## 【実施例】

次に実施例をあげ本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の実施例、比較例中の部は重量部を意味し、 $I/I_0$ は相対ピーク強度を意味する。また、実施例中のDSC測定（示差走査熱量測定）および粉末X線回折の測定は、それぞれ以下に示す測定条件で行った。

40

DSC測定（空气中で測定）

機種名：理学電機株式会社製示差走査熱量計DSC 8230

比較物質：アルミニウム

サンプルパン：ステンレス

サンプリング速度：1.0秒

昇温速度：5.0 /分

粉末X線回折

機種名：（株）マックサイエンス社製 M18X<sup>c</sup>e

測定法：連続スキャン法

ターゲット：Cu<sub>2</sub> = 5 ~ 40°

50



サンプリング間隔：0.02 deg

スキンスピッド：4 deg / 分

管電流：40.0 KV

管電圧：150.0 mA

#### 実施例 1 . 晶析法による高融点晶の製造

化合物 1 の 10 g をエタノール 100 g に加え、80 に加熱溶解したのちに、この溶液を 10 分間で 5 に冷却した。析出した結晶を濾過し、冷エタノール 10 g で洗浄後に、減圧下に乾燥し、結晶 9.3 g を得た。サンプル重量 7.07 mg で行った DSC 測定では得られた結晶は 131.3 付近に吸熱ピークを示し、それ以外の温度ではピークを示さず、高融点晶であることが確認された。また、粉末 X 線回折において  $2\theta = 8.08$  ( $I/I_0 = 311$ )、 $14.68$  ( $I/I_0 = 922$ )、 $16.20$  ( $I/I_0 = 731$ )、 $18.74$  ( $I/I_0 = 735$ )、 $21.06$  ( $I/I_0 = 735$ )、 $24.76$  ( $I/I_0 = 798$ ) および  $26.44$  ( $I/I_0 = 1000$ ) にピークを示した。

10

#### 実施例 2 . 晶析法による低融点晶の製造

化合物 1 の 1 g をエタノール 100 g に加え、加熱溶解したのちに、この溶液を 8 時間かけて室温 [25] まで冷却し、その後、非常に弱い窒素気流下に保持した。析出した結晶を濾過し、減圧下に乾燥することで結晶 0.5 g を得た。サンプル重量 4.79 mg で行った DSC 測定では、得られた結晶は 126.5 付近に吸熱ピークを示し、それ以外の温度ではピークを示さず、低融点晶であることが確認された。また、粉末 X 線回折において  $2\theta = 10.04$  ( $I/I_0 = 253$ )、 $11.34$  ( $I/I_0 = 203$ )、 $15.92$  ( $I/I_0 = 1000$ )、 $18.02$  ( $I/I_0 = 263$ )、 $22.94$  ( $I/I_0 = 239$ ) および  $25.74$  ( $I/I_0 = 201$ ) にピークを示した。

20

#### 実施例 3 . 晶析法による高融点晶の製造

化合物 1 の 10 g をエタノール 100 g に加え、80 に加熱溶解した。続いてこの溶液を 10 に冷却した n-ヘプタン 600 g 中に、10 分間で滴下した。析出した結晶を濾過し、n-ヘプタン 50 g で洗浄後に、減圧下に乾燥することで高融点晶 9.1 g を得た。

#### 実施例 4 . 晶析法による高融点晶の製造

化合物 1 の 10 g をエタノール 100 g に加え、80 に加熱溶解した。続いてこの溶液を 5 に冷却した水 500 g 中に、5 分間で滴下した。析出した結晶を濾過し、水で十分に洗浄後に、減圧下に乾燥することで高融点晶 9.3 g を得た。

30

#### 実施例 5 . 固相転移法による高融点晶の製造

化合物 1 の低融点晶をメノウ製乳鉢に取り、15 分間混合粉碎を行なった。粉碎後の結晶を熱分析の結果、低融点晶はほぼ純粋な高融点晶に固相転移していたことを確認した。

#### 参考例 . 結晶多形混合物の製造

化合物 1 の 10 g をクロロホルム 100 ml に溶解し、40、減圧条件下にて溶媒を濃縮、完全に乾固させた。得られた固体を DSC 分析したところ、このものは高融点晶、低融点晶の混合物であった。

【0050】

#### 【発明の効果】

本発明の方法によれば、結晶多形を有するインドール化合物の結晶形を任意に制御することが可能であり、極めて有用である。

40