

明 細 書

発明の名称：ヘテロ環誘導体の結晶

技術分野

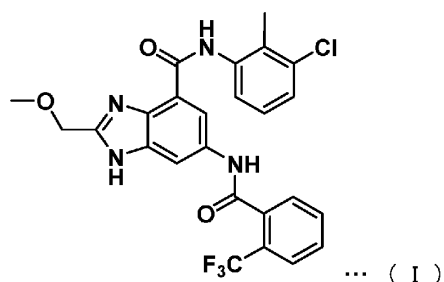
[0001] 本開示は、ヘテロ環誘導体の結晶に関する。

背景技術

[0002] 炎症の局所では、プロスタグランジン（PG）類が多量に産生され、炎症の進展に関与している。PG類の中でも、特にプロスタグランジンE₂（PGE₂）は、急性炎症及び慢性炎症における炎症誘導物質として、発熱及び痛覚過敏等を誘発する。PGE₂は、PGE₂合成酵素（PGES）によって合成されることが知られており、PGESは、炎症メディエーターであるPGE₂の合成経路の最終段階を担っている。PGESには3つのサブタイプが存在することが明らかとなっているが、その中でも膜結合型プロスタグランジンE合成酵素-1（mPGES-1）は、シクロオキシゲナーゼ2（COX2）と同様に主に炎症時に誘導され、炎症病変のPGE₂産生に深く関与している。このような機構に注目した炎症性疾患の治療剤の有効成分として、mPGES-1阻害剤が挙げられる。mPGES-1阻害剤は、COX-2依存的なPGE₂産生のみを阻害するため、NSAIDsやCOX-2阻害剤と比べて種々の副作用を軽減することができると考えられている。

[0003] mPGES-1阻害剤として、特許文献1には、以下の式（I）で表されるN-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（（[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル）アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド（以下では、「化合物A」とも記載する。）が記載されている。

[化1]



先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第2013/024898号

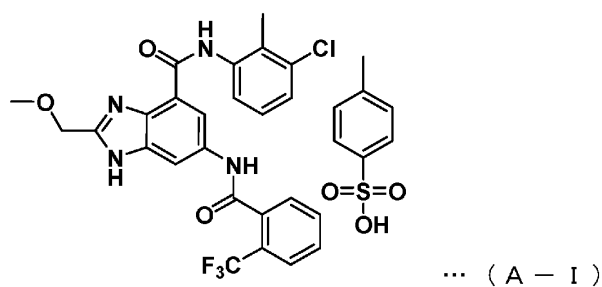
発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 医薬品として用いる化合物は、その形態（例えば塩若しくは溶媒和物又はそれらの結晶）に依存して、保存安定性及び溶解性等といった、医薬品の有効成分としての活用に直接的に大きな影響を及ぼす物性が異なりうることが知られている。

[0006] 本開示は、ヘテロ環誘導体の結晶を提供することを目的とする。本開示は、下記式（A-I）：

[化2]



で表される N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{ [2-（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル } アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼ

ンスルホン酸塩（以下では、「化合物Aのp-TsOH塩」とも記載する。）の結晶を提供することを目的とする。

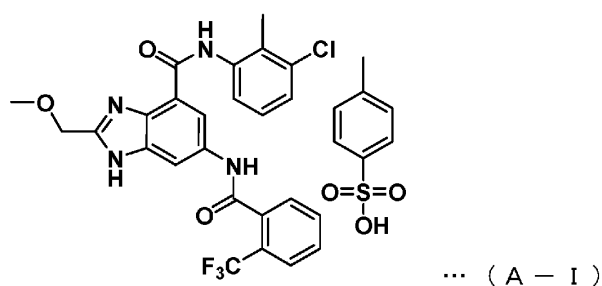
課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、化合物Aのp-TsOH塩の新たな結晶を見出した。さらに本発明者らは、見出した化合物Aのp-TsOH塩の結晶が、保存安定性又は溶解性等の、医薬品の有効成分としての活用に直接的に大きな影響を及ぼす物性において優れる結晶であることを見出した。

[0008] 本開示は、例えば、以下の<1>～<22>に関する。

<1>粉末X線回折において、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）が 7.1° 、 14.3° 、 15.8° 及び 18.3° に回折ピークを有する、下記式（A-I）：

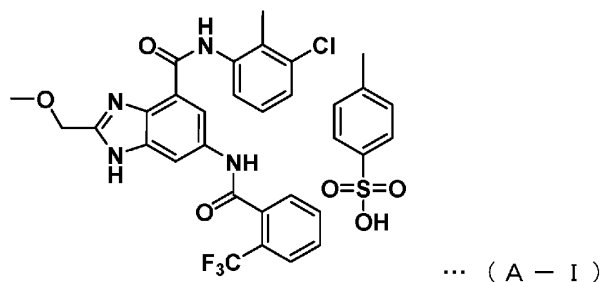
[化3]



で表されるN-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{ [2-（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル } アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸塩の1型結晶。

<2>示差走査熱量測定において、 $265.8 \pm 3.0^\circ\text{C}$ である吸熱ピークを有する、下記式（A-I）：

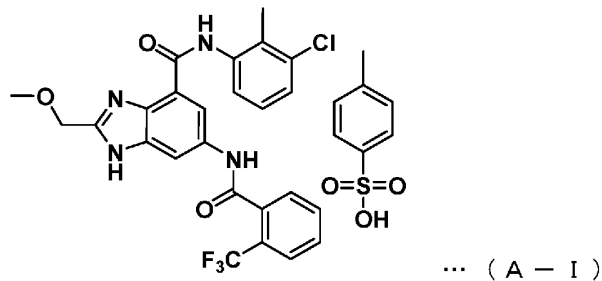
[化4]



で表される N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩の 1 型結晶。

< 3 > 粉末 X 線回折において、回折角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) が 6.3° 、 15.0° 、 16.4° 、 17.9° 及び 22.7° に回折ピークを有する、下記式 (A - I) :

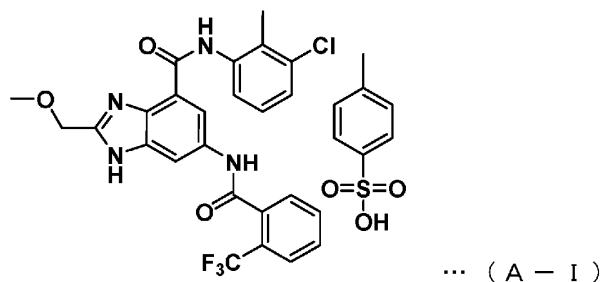
[化5]



で表される N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩の 3 型結晶。

< 4 > 示差熱分析において、 $247.4 \pm 3.0^\circ\text{C}$ である吸熱ピークを有する、下記式 (A - I) :

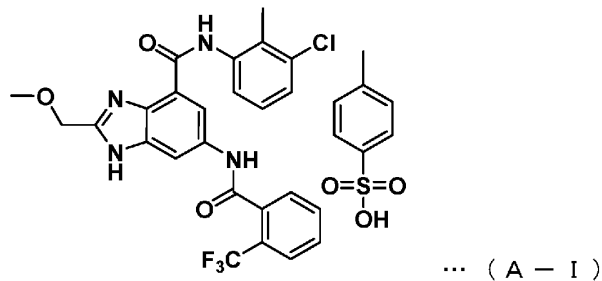
[化6]



で表される N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩の 3 型結晶。

<5>粉末 X 線回折において、回折角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) が 7.4° 、 8.0° 、 14.5° 、 16.1° 及び 20.6° に回折ピークを有する、下記式 (A - I) :

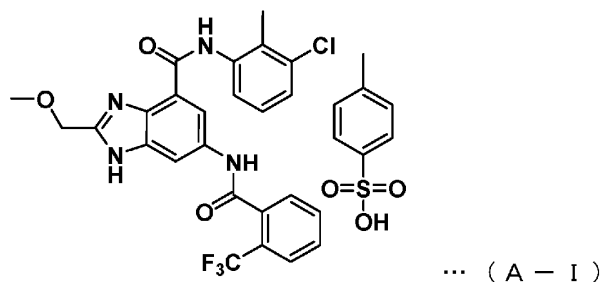
[化7]



で表される N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩の 4 型結晶。

<6>示差熱分析において、 $212.5 \pm 3.0^\circ\text{C}$ である吸熱ピークを有する、下記式 (A - I) :

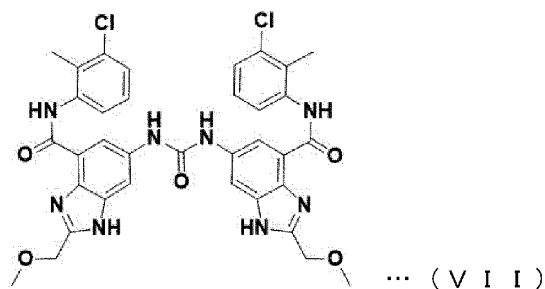
[化8]



で表される N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩の 4 型結晶。

< 7 > < 1 > 又は < 2 > に記載の結晶を含む組成物であって、< 1 > 又は < 2 > に記載の結晶の含有量が組成物全体の 95 質量% 以上であり、下記式 (V I I) :

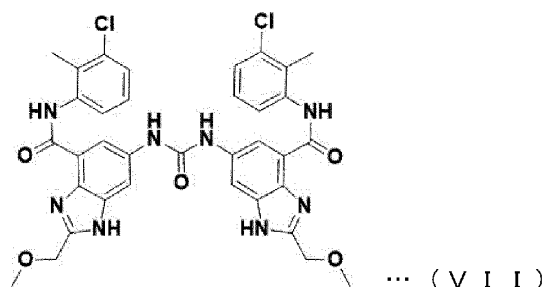
[化9]



で表される化合物の含有量が、フリー体換算で 100×10^{-4} 質量% 以下、好ましくは 50×10^{-4} 質量% 以下である、組成物。

< 8 > < 1 > 又は < 2 > に記載の結晶及び下記式 (V I I) :

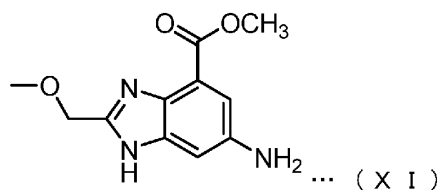
[化10]



で表される化合物を含む組成物であって、＜1＞又は＜2＞に記載の結晶の含有量が組成物全体の95質量%以上であり、前記式（VII）で表される化合物の含有量が、フリー体換算で 100×10^{-6} 質量%以下、好ましくは 50×10^{-6} 質量%以下である、組成物。

＜9＞下記式（XI）：

[化11]



で表される化合物の含有量がフリー体換算で 100×10^{-4} 質量%以下であり、好ましくは前記式（XI）で表される化合物を含有しない、＜7＞又は＜8＞に記載の組成物。

＜10＞＜1＞又は＜2＞に記載の結晶の製造方法。

＜11＞＜3＞又は＜4＞に記載の結晶の製造方法。

＜12＞式（A-1）で表されるN-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸塩を130℃以上の温度条件に曝す工程を含む、＜11＞に記載の製造方法。

＜13＞＜5＞又は＜6＞に記載の結晶の製造方法。

＜14＞式（A-1）で表されるN-（3-クロロ-2-メチルフェニル）

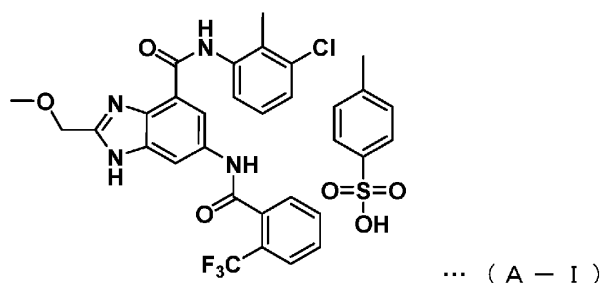
－２－（メトキシメチル）－６－（{ [２－（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－４－カルボキサミド ４－メチルベンゼンスルホン酸塩を、アセトニトリルに接触させた後に、９０℃以上の温度条件に曝す工程を含む、＜１３＞に記載の製造方法。

＜１５＞＜７＞、＜８＞又は＜９＞に記載の組成物の製造方法。

＜１６＞〔１〕～〔２８〕のいずれか一つに記載の製造方法にしたがって、

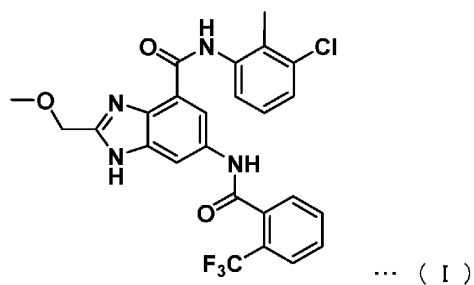
下記式（Ａ－１）：

[化12]



で表される N－（３－クロロ－２－メチルフェニル）－２－（メトキシメチル）－６－（{ [２－（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）－１Ｈ－ベンズイミダゾール－４－カルボキサミド ４－メチルベンゼンスルホン酸塩（すなわち、下記式（１））：

[化13]



で表される化合物のｐ－トルエンスルホン酸塩）を得る工程を含む、＜１０＞～＜１５＞のいずれか一つに記載の製造方法。

＜１７＞＜１０＞又は＜１６＞に記載の製造方法によって製造された、＜１＞又は＜２＞に記載の結晶。

<18><11>、<12>又は<16>に記載の製造方法によって製造された、<3>又は<4>に記載の結晶。

<19><13>、<14>又は<16>に記載の製造方法によって製造された、<5>又は<6>に記載の結晶。

<20><15>又は<16>に記載の製造方法によって製造された、<7>、<8>又は<9>に記載の組成物。

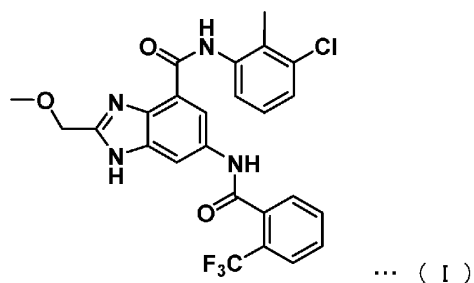
<21><1>～<6>及び<17>～<19>のいずれか一つに記載の結晶又は<7>～<9>及び<20>のいずれか一つに記載の組成物を有効成分として含有する、医薬組成物。

<22><1>～<6>及び<17>～<19>のいずれか一つに記載の結晶又は<7>～<9>及び<20>のいずれか一つに記載の組成物を有効成分として含有する、膜結合型プロスタグランジンE合成酵素－1阻害剤。

[0009] <16>における、[1]～[28]は、以下のとおりである。

[1] 下記式(1)：

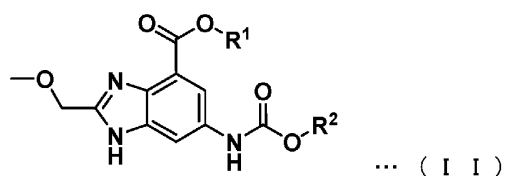
[化14]



で表される化合物（化合物A）のp-トルエンスルホン酸塩の製造方法であって、前記式(1)で表される化合物（化合物A）のN，N-ジメチルアセトアミド和物を前記式(1)で表される化合物（化合物A）のp-トルエンスルホン酸塩に変換する工程を含む、製造方法。

[2] 下記式(11)：

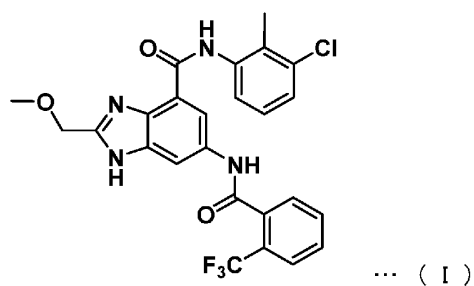
[化15]



(式中、 R^1 はカルボキシル基の保護基又はHを表し、 R^2 は $-O-C(=O)-$ と一体となってアニリン性アミノ基の保護基を形成する基を表す。)

で表される化合物を、下記式 (I) :

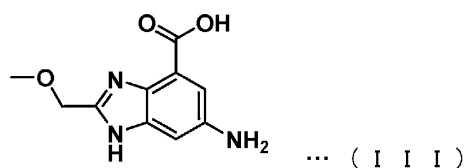
[化16]



で表される化合物のN，N-ジメチルアセトアミド和物に変換する工程をさらに含む、[1]に記載の製造方法。

[3] 前記式 (I) で表される化合物を式 (I) で表される化合物に変換する工程が、前記式 (I) で表される化合物を塩基の存在下で加水分解して下記式 (III) :

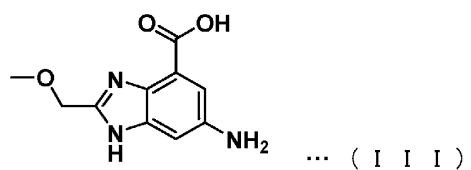
[化17]



で表される化合物を得ることを含む、[2]に記載の製造方法。

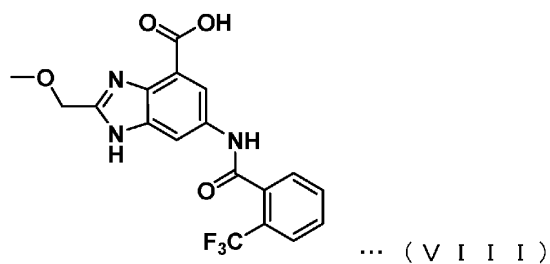
[4] 前記式 (I) で表される化合物を式 (I) で表される化合物に変換する工程が、下記式 (III) :

[化18]



で表される化合物を、下記式 (V I I I) :

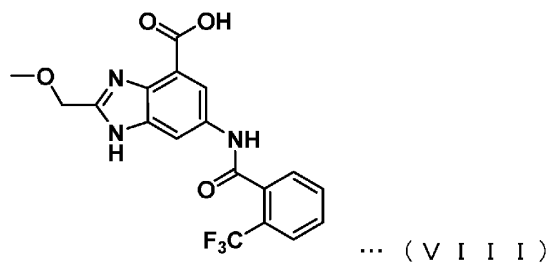
[化19]



で表される化合物に変換することを含む、[2] 又は [3] に記載の製造方法。

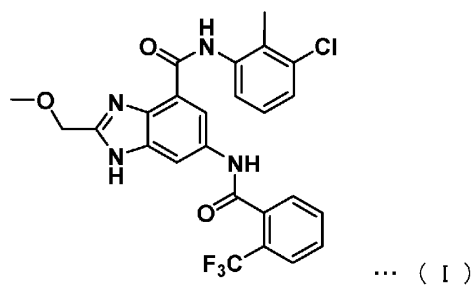
[5] 前記式 (I I) で表される化合物を式 (I) で表される化合物に変換する工程が、下記式 (V I I I) :

[化20]



で表される化合物を、下記式 (I) :

[化21]



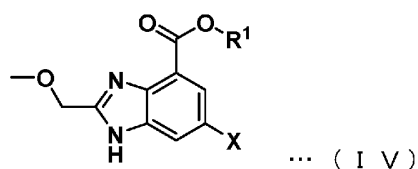
で表される化合物のN，N－ジメチルアセトアミド和物に変換することを含む、[2]～[4]のいずれか一つに記載の製造方法。

[6] 前記式(ⅠⅠ)における R^1 及び R^2 がそれぞれ独立して $C_1\sim C_6$ アルキルを表す、[2]～[5]のいずれか一つに記載の製造方法。

[7] 前記式(ⅠⅠ)における R^1 及び R^2 がメチルである、[2]～[6]のいずれか一つに記載の製造方法。

[8] 下記式(ⅠⅤ)：

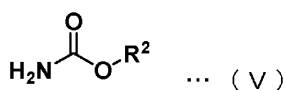
[化22]



(式中、 R^1 は前記式(ⅠⅠ)における R^1 と同一であり、XはCl、Br、I又はOTfを表す。)

で表される化合物又はその保護体と、下記式(V)：

[化23]



(式中、 R^2 は前記式(ⅠⅠ)における R^2 と同一である。)

で表される化合物とを接触させて前記式(ⅠⅠ)で表される化合物又はその保護体を得ることを含む前記式(ⅠⅠ)で表される化合物を得る工程をさらに含む、[1]～[7]のいずれか一つに記載の製造方法。

[9] 前記式(ⅠⅤ)中のXがCl、Br又はIである、[8]に記載の製造方法。

[10] 前記式(ⅠⅤ)中のXがBrである、[8]又は[9]に記載の製造方法。

[11] 前記式(ⅠⅠ)で表される化合物を得る工程における、前記式(ⅠⅤ)で表される化合物又はその保護体と、前記式(V)で表される化合物とを接触させることが、パラジウム触媒の存在下で行われる、[8]～[10]

】のいずれか一つに記載の製造方法。

【12】前記パラジウム触媒が、0価のパラジウムを含むパラジウム触媒である、【11】に記載の製造方法。

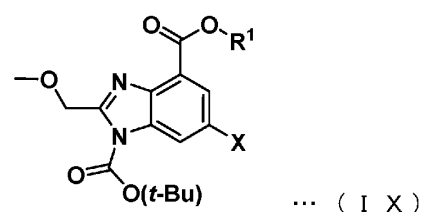
【13】前記パラジウム触媒が、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）である、【11】又は【12】に記載の製造方法。

【14】前記式（I）で表される化合物を得る工程における、前記式（IV）で表される化合物又はその保護体と、前記式（V）で表される化合物とを接触させることが、配位子の存在下で行われる、【11】～【13】のいずれか一つに記載の製造方法。

【15】前記配位子が、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニルである、【14】に記載の製造方法。

【16】前記式（IV）で表される化合物又はその保護体が、下記式（IX）：

[化24]



（式中、R¹は前記式（I）におけるR¹と同一であり、Xは前記式（IV）におけるXと同一である。）

で表される化合物である、【8】～【15】のいずれか一つに記載の製造方法。

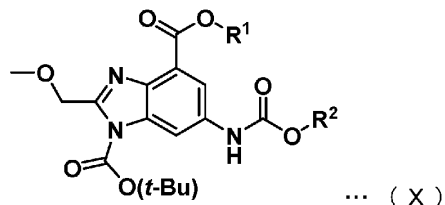
【17】前記式（IV）で表される化合物又はその保護体と前記式（V）で表される化合物とを接触させることを含む前記式（I）で表される化合物を得る工程が、

前記式（IV）で表される化合物を前記式（IX）で表される化合物に変換すること、

前記式（IX）で表される化合物と前記式（V）で表される化合物とを接

触させて下記式 (X) :

[化25]



(式中、 R^1 は前記式 (I I) における R^1 と同一であり、 R^2 は前記式 (V) における R^2 と同一である。)

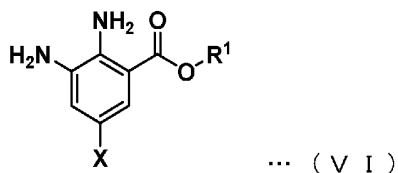
で表される化合物を得ること、及び

前記式 (X) で表される化合物を酸の存在下で加水分解して前記式 (I I) で表される化合物を得ること、

をこの順で含む、[8] ~ [16] のいずれか一つに記載の製造方法。

[18] 下記式 (V I) :

[化26]



(式中、 R^1 は前記式 (I I) における R^1 と同一であり、Xは前記式 (I V) における X と同一である。)

で表される化合物と、メトキシ酢酸とを接触させて、前記式 (I V) で表される化合物を得る工程をさらに含む、[1] ~ [17] のいずれか一つに記載の製造方法。

[19] 前記式 (I) で表される化合物のN, N-ジメチルアセトアミド和物を、再結晶によって精製する工程をさらに含む、[1] ~ [18] のいずれか一つに記載の製造方法。

[20] 前記式 (I) で表される化合物のN, N-ジメチルアセトアミド和物の再結晶が、N, N-ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒を用いて行わ

れる、[19]に記載の製造方法。

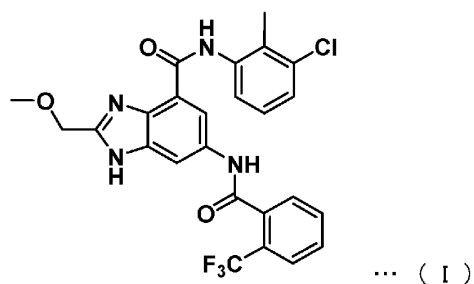
[21] 前記式(Ⅰ)で表される化合物のN,N-ジメチルアセトアミド和物の再結晶が、N,N-ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒であって、N,N-ジメチルアセトアミドの含有量が75体積%以上の混合溶媒を用いて行われる、[19]又は[20]に記載の製造方法。

[22] 前記式(Ⅰ)で表される化合物のN,N-ジメチルアセトアミド和物を前記式(Ⅰ)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩に変換する工程の後に、前記式(Ⅰ)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩を活性炭に接触させて精製する工程、及び活性炭に接触させた後の前記式(Ⅰ)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩を再結晶して、前記式(Ⅰ)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩の1型結晶を得る工程を含む、[1]～[21]に記載の製造方法。

[23] 前記式(Ⅰ)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩に接触させる活性炭の質量が、前記式(Ⅰ)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩の質量の0.04倍以上である、[22]に記載の製造方法。

[24] 下記式(Ⅰ)：

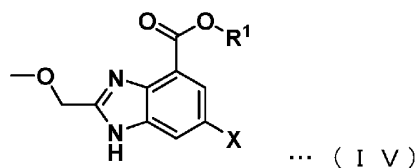
[化27]



で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩の製造方法であって、

下記式(ⅠV)：

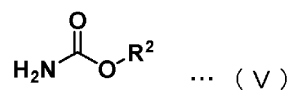
[化28]



(式中、 R^1 はカルボキシル基の保護基又はHを表し、 X はCl、Br、I又はOTfを表す。)

で表される化合物又はその保護体と、下記式(V)：

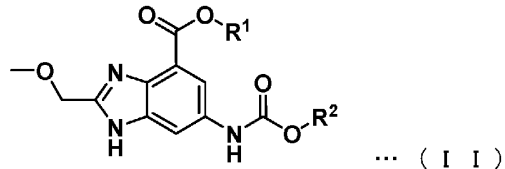
[化29]



(式中、 R^2 は $-O-C(=O)-$ と一体となってアニリン性アミノ基の保護基を形成する基を表す。)

で表される化合物とを接触させて、下記式(II)：

[化30]



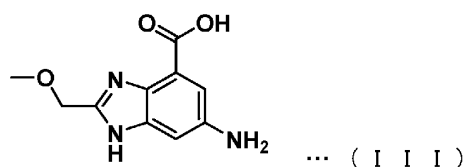
(式中、 R^1 は上記式(I V)における R^1 と同一であり、 R^2 は上記式(V)における R^2 と同一である。)

で表される化合物又はその保護体を得ることを含む前記式(II)で表される化合物を得る工程；

前記式(II)で表される化合物を、前記式(I)で表される化合物のN，N-ジメチルアセトアミド和物に変換する工程であって、

前記式(II)で表される化合物を塩基の存在下で加水分解して下記式(III)：

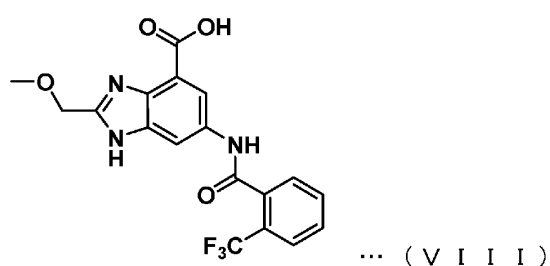
[化31]



で表される化合物を得ること、

前記式 (I I I) で表される化合物を、下記式 (V I I I) :

[化32]



で表される化合物に変換すること、及び

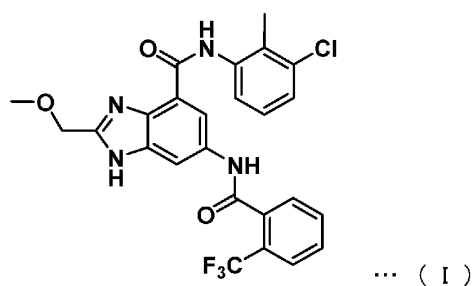
前記式 (V I I I) で表される化合物を、前記式 (I) で表される化合物 (化合物 A) の N, N-ジメチルアセトアミド和物に変換すること、を含む工程；並びに

前記式 (I) で表される化合物 (化合物 A) の N, N-ジメチルアセトアミド和物を前記式 (I) で表される化合物 (化合物 A) の p-トルエンスルホン酸塩に変換する工程

をこの順で含む、製造方法。

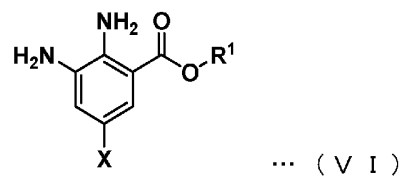
[2 5] 下記式 (I) :

[化33]



で表される化合物（化合物A）のp-トルエンスルホン酸塩の製造方法であ
って、下記式（V I）：

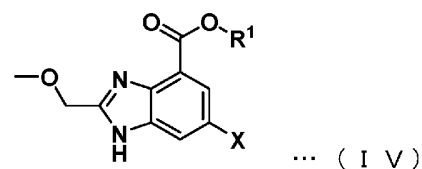
[化34]



（式中、R¹はカルボキシル基の保護基又はHを表し、XはCl、Br、I又
はOTfを表す。）

で表される化合物と、メトキシ酢酸とを接触させて、下記式（I V）：

[化35]

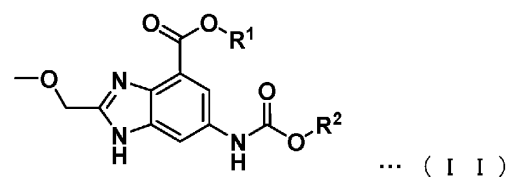


（式中、R¹及びXは前記式（V I）におけるR¹及びXとそれぞれ同一であ
る。）

で表される化合物を得る工程；

前記式（I V）で表される化合物を、下記式（I I）：

[化36]

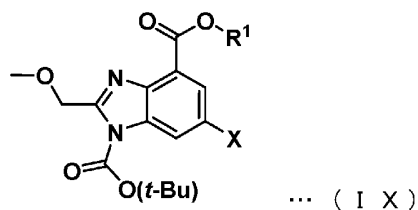


（式中、R¹は前記式（V I）におけるR¹と同一であり、R²は-O-C（=
O）-と一体となってアニリン性アミノ基の保護基を形成する基を表す。）

で表される化合物に変換する工程であって、

前記式（I V）で表される化合物を下記式（I X）：

[化37]

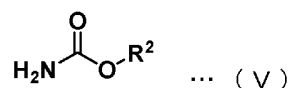


(式中、 R^1 及びXは前記式(VI)における R^1 及びXとそれぞれ同一である。)

で表される化合物に変換すること、

前記式(IX)で表される化合物と下記式(V)：

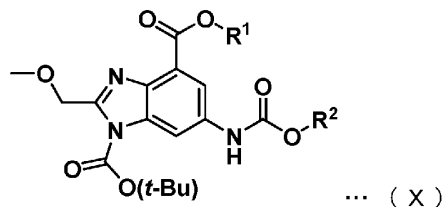
[化38]



(式中、 R^2 は前記式(II)における R^2 と同一である。)

で表される化合物とを接触させて下記式(X)：

[化39]



(式中、 R^1 は前記式(VI)における R^1 と同一であり、 R^2 は前記式(II)における R^2 と同一である。)

で表される化合物を得ること、及び

前記式(X)で表される化合物を酸の存在下で加水分解して前記式(II)で表される化合物を得ること

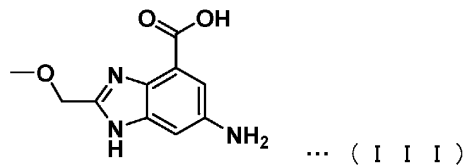
をこの順で含む工程；

前記式(II)で表される化合物を、前記式(I)で表される化合物(化合物A)のN、N-ジメチルアセトアミド和物に変換する工程であって、

前記式(II)で表される化合物を塩基の存在下で加水分解して下記式

(I I I) :

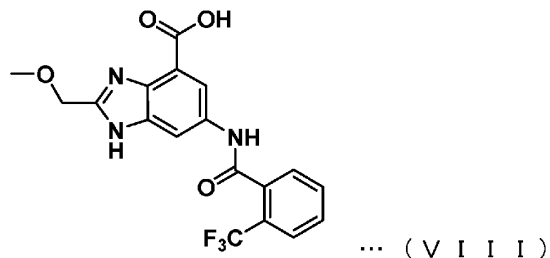
[化40]



で表される化合物を得ること、

前記式 (I I I) で表される化合物を、下記式 (V I I I) :

[化41]



で表される化合物に変換すること、及び

前記式 (V I I I) : で表される化合物を、前記式 (I) で表される化合物 (化合物 A) の N, N-ジメチルアセトアミド和物に変換すること、を含む工程 ;

前記式 (I) で表される化合物 (化合物 A) の N, N-ジメチルアセトアミド和物を前記式 (I) で表される化合物 (化合物 A) の p-トルエンスルホン酸塩に変換する工程 ;

前記式 (I) で表される化合物 (化合物 A) の N, N-ジメチルアセトアミド和物を、再結晶によって精製する工程 ;

前記式 (I) で表される化合物 (化合物 A) の p-トルエンスルホン酸塩を活性炭に接触させて精製する工程 ; 並びに

活性炭に接触させた後の前記式 (I) で表される化合物 (化合物 A) の p-トルエンスルホン酸塩を再結晶し、前記式 (I) で表される化合物 (化合物 A) の p-トルエンスルホン酸塩の 1 型結晶を得る工程

をこの順で含む、製造方法。

[26] 前記 R^1 及び前記 R^2 が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、好ましくはメチルであり、前記 X が Cl 、 Br 又は I であり、好ましくは Br である、[24] 又は [25] に記載の製造方法。

[27] 前記 R^1 及び前記 R^2 が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、好ましくはメチルであり、

前記 X が Cl 、 Br 又は I であり、好ましくは Br であり、

前記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、前記式 (V) で表される化合物とを接触させることが、パラジウム触媒の存在下で行われ、

前記式 (I) で表される化合物の N 、 N -ジメチルアセトアミド和物の再結晶が、 N 、 N -ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒を用いて行われ、好ましくは N 、 N -ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒であって、 N 、 N -ジメチルアセトアミドの含有量が 75 体積%以上の混合溶媒を用いて行われ、

前記式 (I) で表される化合物の p -トルエンスルホン酸塩に接触させる活性炭の質量が、前記式 (I) で表される化合物の p -トルエンスルホン酸塩の質量の 0.04 倍以上であり、好ましくは 0.08 倍以上である、

[25] に記載の製造方法。

[28] 前記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、前記式 (V) で表される化合物とを接触させることが、0 価のパラジウムを含むパラジウム触媒及び配位子の存在下で行われ、好ましくはトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 及び 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニルの存在下で行われる、[24] ~ [27] のいずれか一つに記載の製造方法。

発明の効果

[0010] 本開示によれば、化合物 A の p - $TsOH$ 塩の新たな結晶並びにそれを含有する医薬組成物及び膜結合型プロスタグランジン E 合成酵素-1 阻害剤を提供することができる。また、本開示によれば、化合物 A の p - $TsOH$ 塩の結晶の製造方法を提供することができる。

- [0011] 本開示の一実施形態によれば、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶を提供することができる。化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶は、安定性の高い、化合物Aのp-TsOH塩の結晶であり、本開示の一実施形態によれば、保存安定性に優れる、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶並びにそれを含有する医薬組成物及び膜結合型プロスタグランジンE合成酵素-1阻害剤を提供することができる。
- [0012] 本開示の一実施形態によれば、化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶を提供することができる。化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶は、溶解性の高い、化合物Aのp-TsOH塩の結晶であり、本開示の一実施形態によれば、体内における溶解性及び吸収性（例えばバイオアベイラビリティ）に優れる、化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶並びにそれを含有する医薬組成物及び膜結合型プロスタグランジンE合成酵素-1阻害剤を提供することができる。
- [0013] 本開示の一実施形態によれば、化合物Aのp-TsOH塩の4型結晶並びにそれを含有する医薬組成物及び膜結合型プロスタグランジンE合成酵素-1阻害剤を提供することができる。
- [0014] 本開示の一実施形態によれば、安定性に優れる、化合物Aのp-TsOH塩の結晶を提供することができる。本開示の一実施形態によれば、溶解性に優れる、化合物Aのp-TsOH塩の結晶を提供することができる。このような優れた物性を備える化合物Aのp-TsOH塩の結晶は、医薬組成物及び膜結合型プロスタグランジンE合成酵素-1阻害剤における有効成分として好適に用いることができる。

図面の簡単な説明

- [0015] [図1]図1は、実施例1において、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶の粉末X線回折の結果を示す図である。
- [図2]図2は、実施例1において、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶の示差走査熱量測定（DSC）による熱物性特性の測定結果を示す図である。
- [図3]図3は、実施例1において、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶の示

差熱分析（D T A）及び熱重量分析（T G A）による熱物性特性の測定結果を示す図である。

[図4]図4は、調製例1において、化合物Aのp-T s O H塩のアモルファスの粉末X線回折の結果を示す図である。

[図5]図5は、調製例1において、化合物Aのp-T s O H塩のアモルファスの粉末X線回折の結果を示す拡大図である。

[図6]図6は、実施例2において、化合物Aのp-T s O H塩の3型結晶の粉末X線回折の結果を示す図である。

[図7]図7は、実施例2において、化合物Aのp-T s O H塩の3型結晶の示差熱分析（D T A）及び熱重量分析（T G A）による熱物性特性の測定結果を示す図である。

[図8]図8は、実施例3において、化合物Aのp-T s O H塩の4型結晶の製造における中間生成物の粉末X線回折の結果を示す図である。

[図9]図9は、実施例3において、化合物Aのp-T s O H塩の4型結晶の製造における中間生成物の示差熱分析（D T A）及び熱重量分析（T G A）による熱物性特性の測定結果を示す図である。

[図10]図10は、実施例3において、化合物Aのp-T s O H塩の4型結晶の粉末X線回折の結果を示す図である。

[図11]図11は、実施例3において、化合物Aのp-T s O H塩の4型結晶の示差熱分析（D T A）及び熱重量分析（T G A）による熱物性特性の測定結果を示す図である。

[図12]図12は、比較例1において、化合物Aのp-T s O H塩の5型結晶の製造における中間生成物の粉末X線回折の結果を示す図である。

[図13]図13は、比較例1において、化合物Aのp-T s O H塩の5型結晶の製造における中間生成物の示差熱分析（D T A）及び熱重量分析（T G A）による熱物性特性の測定結果を示す図である。

[図14]図14は、比較例1において、化合物Aのp-T s O H塩の5型結晶の粉末X線回折の結果を示す図である。

[図15]図15は、比較例1において、化合物Aのp-TsOH塩の5型結晶の示差熱分析（DTA）及び熱重量分析（TGA）による熱物性特性の測定結果を示す図である。

[図16]図16は、比較例2において、化合物Aのp-TsOH塩の6型結晶の製造における中間生成物の粉末X線回折の結果を示す図である。

[図17]図17は、比較例2において、化合物Aのp-TsOH塩の6型結晶の粉末X線回折の結果を示す図である。

[図18]図18は、比較例2において、化合物Aのp-TsOH塩の6型結晶の示差熱分析（DTA）及び熱重量分析（TGA）による熱物性特性の測定結果を示す図である。

[図19]図19は、比較例3において、化合物Aのp-TsOH塩の7型結晶の製造における中間生成物の粉末X線回折の結果を示す図である。

[図20]図20は、比較例3において、化合物Aのp-TsOH塩の7型結晶の粉末X線回折の結果を示す図である。

[図21]図21は、比較例3において、化合物Aのp-TsOH塩の7型結晶の示差熱分析（DTA）及び熱重量分析（TGA）による熱物性特性の測定結果を示す図である。

[図22]図22は、実施例9において、20℃で攪拌開始後3日後、4日後、7日後及び8日後における粉末X線回折の結果を示す図である。

[図23]図23は、実施例9において、55℃で攪拌開始後3日後及び4日後における粉末X線回折の結果を示す図である。

[図24]図24は、実施例12において、種々の処理を施した化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶の粉末X線回折の結果を示す図である。

[図25]図25は、比較例4において、化合物Aのp-TsOH塩の2型結晶の粉末X線回折の結果を示す図である。

[図26]図26は、比較例4において、化合物Aのp-TsOH塩の2型結晶の示差走査熱量測定（DSC）及び熱重量分析（TGA）による熱物性特性の測定結果を示す図である。

[図27]図27は、実施例14において、化合物Aのp-TsOH塩の2型結晶を加熱及び冷却した場合の粉末X線回折の結果を示す図である。

[図28]図28は、実施例16において、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶の種々の溶媒中での安定性を評価した、粉末X線回折の結果を示す図である。

[図29]図29は、参考例1において、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶の粉末X線回折の結果を示す図である。

[図30]図30は、参考例1において、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶の示差走査熱量測定(DSC)及び熱重量分析(TGA)による熱物性特性の測定結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0016] 以下に本開示を実施するための形態について説明するが、本開示は以下の実施例に限定されるものではない。

[0017] 本開示において、特別な記載がない限り、「化合物」との用語は、化合物のフリー体及びその塩並びにそれらの溶媒和物等を含む、任意の形態の該化合物を含む。他方、「化合物の塩酸塩」、「化合物のN,N-ジメチルアセトアミド和物」及び「化合物のp-トルエンスルホン酸塩」等の用語は、該化合物の明記された塩又は溶媒和物を示し、その他の形態の該化合物を含まない。より具体的に説明すると、例えば「構造式(1)で表される化合物を構造式(2)で表される化合物に変換する」とは、任意の形態の構造式(1)で表される化合物を、任意の形態の構造式(2)で表される化合物に変換することを意味する。また例えば、「構造式(1)で表される化合物を加水分解して構造式(2)で表される化合物のN,N-ジメチルアセトアミド和物を得る」との記載は、任意の形態の構造式(1)で表される化合物を加水分解して、構造式(2)で表される化合物をN,N-ジメチルアセトアミド和物の形態で得ることを意味する。また例えば、「構造式(1)で表される化合物の塩酸塩と、構造式(3)で表される化合物を接触させて、構造式(2)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩を得る」との記載は、塩

酸塩の形態の構造式（１）で表される化合物と、任意の形態の構造式（３）で表される化合物を接触させて、*p*-トルエンスルホン酸塩の形態の構造式（２）で表される化合物を得ることを意味する。本開示において、「化合物の*N,N*-ジメチルアセトアミド和物」とは、化合物に対して*N,N*-ジメチルアセトアミドが溶媒和した溶媒和物を指す。本開示に係る化合物の*p*-トルエンスルホン酸塩は、例えば化合物と*p*-トルエンスルホン酸の分子数が１：１の塩であってよい。本開示に係る化合物の*N,N*-ジメチルアセトアミド和物は、例えば化合物と*N,N*-ジメチルアセトアミド和物の分子数が１：１の溶媒和物であってよい。

[0018] 本開示における化学反応は、適宜当業者が通常用いる方法によってクエンチされてよく、減圧留去、ろ過又は抽出等の当業者が通常用いる方法によって生成物を回収してよい。また本開示における化学反応による生成物は、再結晶又はカラムクロマトグラフィー等の当業者が通常用いる方法によって精製してもよいが、大量生産を行う観点から、好ましい一実施形態において精製は再結晶によって行われてよい。また、本開示における各工程における反応は、逆相液体クロマトグラフィー（HPLC）を含むクロマトグラフィー等の当業者が通常用いる方法によって追跡されてよく、またその生成物はHPLC、核磁気共鳴法（NMR）、質量分析、X線結晶構造解析及びDSC等の当業者が通常用いる方法によって分析されてよい。

[0019] 本開示では、４-メチルベンゼンスルホン酸を、*p*-トルエンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、トシル酸又は*p*-TsOHと記載することがある。

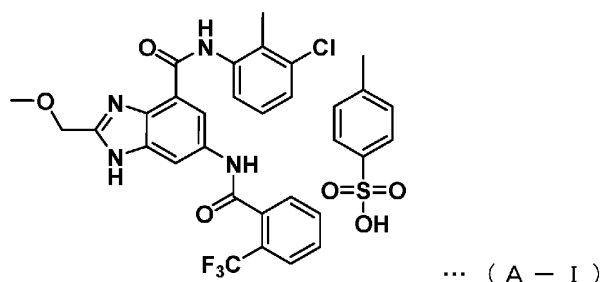
[0020] 本開示において、「回折角（ $2\theta \pm X^\circ$ ）が Y° に回折ピークを有する。」とは、回折角（ 2θ ）が、 $Y \pm X^\circ$ に回折ピークを有することを意味する。例えば、「回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）が 14.5° に回折ピークを有する。」とは、回折角（ 2θ ）が、 14.3° 以上 14.7° 以下の範囲に回折ピークを有することを意味する。なお、本開示において、粉末X線回折の回折角度および回折パターンは、銅のK α 線（CuK α ）の照射で得られる回

折角度および回折パターンを意味する。

[0021] <化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶>

本開示の第一側面は、下記式（A-I）：

[化42]



で表されるN-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{ [2-（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸塩の1型結晶に関する。すなわち、本開示の第一側面は、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶に関する。本開示の第一側面は、一実施形態において、後述する本開示の第五側面に係る製造方法によって製造された、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶でもあってよい。

[0022] 本開示の第一側面の一実施形態に係る化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶は、粉末X線回折において、回折角（ 2θ ）、回折角（ $2\theta \pm 0.1^\circ$ ）、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）、回折角（ $2\theta \pm 0.3^\circ$ ）、回折角（ $2\theta \pm 0.4^\circ$ ）又は回折角（ $2\theta \pm 0.5^\circ$ ）が 7.1° 、 14.3° 、 15.8° 及び 18.3° に回折ピークを有する。本開示の第一側面の好ましい一実施形態において、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶は、粉末X線回折において、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）が 7.1° 、 14.3° 、 15.8° 及び 18.3° に回折ピークを有する。本開示の一実施形態において、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶は、粉末X線回折において、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）が 7.1° 、 14.3° 、 15.8° 、 18.3° 及び 22.0° に回折ピークを有してよい。本開示の一実施形態において、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶は、粉末X線回折において、回折角（ $2\theta \pm 0.$

2°) が 7.1°、8.5°、14.3°、15.8°、18.3°、18.8°、19.6°、20.1°、22.0° 及び 25.8° に回折ピークを有してよい。本開示の一実施形態において、化合物 A の p-TsOH 塩の 1 型結晶は、粉末 X 線回折において、回折角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) が 7.1°、8.5°、11.8°、14.3°、14.7°、15.8°、16.4°、17.4°、18.3°、18.8°、19.6°、20.1°、22.0°、23.5°、24.4°、25.3°、25.8°、27.3°、28.8° 及び 29.0° に回折ピークを有してよい。

[0023] 本開示の第一側面の一実施形態に係る化合物 A の p-TsOH 塩の 1 型結晶は、示差走査熱量測定において、 $265.8 \pm 3.0^\circ\text{C}$ である吸熱ピークを有する。本開示の第一側面の一実施形態に係る化合物 A の p-TsOH 塩の 1 型結晶は、粉末 X 線回折において、回折角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) が 7.1°、14.3°、15.8° 及び 18.4° に回折ピークを有し、かつ、示差走査熱量測定において、 $265.8 \pm 3.0^\circ\text{C}$ である吸熱ピークを有する。また、本開示の第一側面の一実施形態に係る化合物 A の p-TsOH 塩の 1 型結晶は、示差熱分析において、 $263.0 \pm 3.0^\circ\text{C}$ である吸熱ピークを有する。また、本開示の第一側面の一実施形態に係る化合物 A の p-TsOH 塩の 1 型結晶は、温度 40°C かつ相対湿度 75% の条件下でも 7 日間以上安定に存在することができる。

[0024] 本開示の第一側面の一実施形態に係る化合物 A の p-TsOH 塩の 1 型結晶は、安定性に優れた結晶である。本開示において、結晶が安定性に優れるとは、例えば該結晶が保存安定性に優れることを意味し、また例えば該結晶が製剤化における処理に対して安定であることを意味し、また例えば同じ化合物の複数の結晶形のうちの最安定形であることを意味する。

[0025] 化合物 A の p-TsOH 塩の結晶が保存安定性に優れるとは、結晶を静置した場合、又は結晶を加温刺激、光刺激若しくは加湿刺激等の刺激に曝露した場合に、該結晶に含まれる化合物 A の p-TsOH 塩が顕著に分解せずかつその結晶形が顕著に変化しないことを意味する。このような顕著な変化が

見られない例としては、例えば、刺激に曝露した後の結晶に含まれる化合物Aのp-TsOH塩由来の物質に占める、刺激曝露前と同じ結晶形の化合物Aのp-TsOH塩の結晶の割合が、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、97%以上、98%以上、99%以上、99.5%以上、99.6%以上又は99.65%以上であることを挙げることができる。また、顕著な変化が見られない別の例としては、化合物Aのp-TsOH塩の結晶に占める、該結晶と同じ結晶形の化合物Aのp-TsOH塩の結晶の割合の、刺激への曝露前後における減少率が、10%以下、5%以下、3%以下、1%以下、0.5%以下、0.4%以下、0.3%以下、0.2%以下、0.01%以下又は0.005%以下であることを挙げることができる。これらの場合における割合(%)は例えばHPLCにおけるピーク面積(例えば波長230nmにおける吸光度のピーク面積)の割合(%)であってよく、また質量%であってもよいが、好ましい一実施形態においてはHPLCにおけるピーク面積の割合であってもよい。

[0026] 化合物Aのp-TsOH塩の結晶が製剤化における処理に対して安定であるとは、結晶を賦形剤と混合した場合、結晶を粉碎した場合、結晶を水に曝した場合又は結晶を打錠した場合等の製剤化において行われる処理を施した場合に、該結晶に含まれる化合物Aのp-TsOH塩が顕著に分解せずかつその結晶形が顕著に変化しないことを意味する。このような顕著な変化が見られない例としては、例えば、処理を施した後の結晶に含まれる化合物Aのp-TsOH塩由来の物質に占める、処理前と同じ結晶形の化合物Aのp-TsOH塩の結晶の割合が、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、97%以上、98%以上、99%以上、99.5%以上、99.6%以上又は99.65%以上であることを挙げることができる。また、顕著な変化が見られない別の例としては、化合物Aのp-TsOH塩の結晶に占める、該結晶と同じ結晶形の化合物Aのp-TsOH塩の結晶の割合の、処理を施す前後における減少率が、10%以下、5%以下、3%以下、1%以下、0.5%以下、0.4%以下、0.3%以下、0.2%以下、0.01%

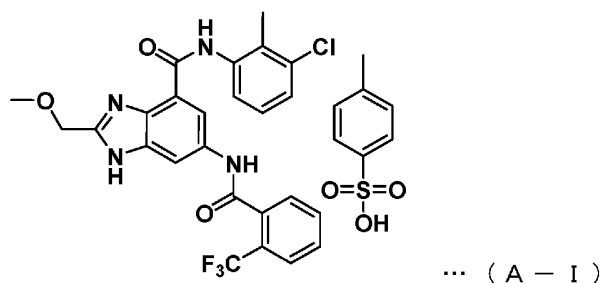
以下又は0.005%以下であることを挙げることができる。これらの場合における割合は例えばHPLCにおけるピーク面積（例えば波長230nmにおける吸光度のピーク面積）の割合（%）であってよく、また質量%であってもよいが、好ましい一実施形態においてはHPLCにおけるピーク面積の割合（%）であってもよい。

[0027] 化合物Aのp-TsOH塩の結晶が同じ化合物の複数の結晶形のうちの最安定形であるとは、例えば、複数の化合物Aのp-TsOH塩の結晶を上述した保存安定性又は製剤化処理に対する安定性の試験に供試した際に、供試した化合物Aのp-TsOH塩の結晶の中で最も優れた安定性を示すことであってよい。化合物Aのp-TsOH塩の結晶が同じ化合物の複数の結晶形のうちの最安定形であるとは、例えば、複数の化合物Aのp-TsOH塩の結晶を等量ずつ1つの混合液中に存在させてインキュベートした際に、該混合物中に最終的に最も多く存在する結晶形であることであってよい。

[0028] <化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶>

本開示の第二側面は、下記式（A-I）：

[化43]



で表されるN-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸塩の3型結晶に関する。すなわち、本開示の第二側面は、化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶に関する。本開示の第二側面は、一実施形態において、後述する本開示の第六側面に係る製造方法によって製造された、化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶でもあってよい。

[0029] 本開示の第二側面の一実施形態に係る化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶は、粉末X線回折において、回折角(2θ)、回折角($2\theta \pm 0.1^\circ$)、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)、回折角($2\theta \pm 0.3^\circ$)、回折角($2\theta \pm 0.4^\circ$)又は回折角($2\theta \pm 0.5^\circ$)が 6.3° 、 15.0° 、 16.4° 、 17.9° 及び 22.7° に回折ピークを有する。本開示の第二側面の好ましい一実施形態において、化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶は、粉末X線回折において、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が 6.3° 、 15.0° 、 16.4° 、 17.9° 及び 22.7° に回折ピークを有する。

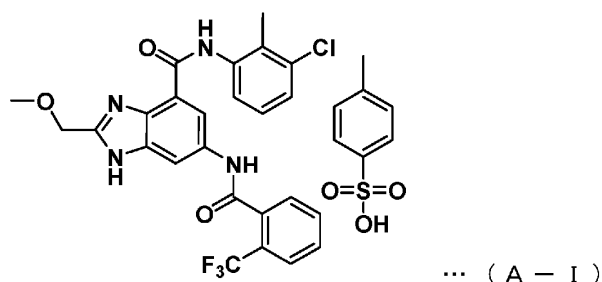
[0030] 本開示の第二側面の一実施形態に係る化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶は、示差熱分析において、 $247.4 \pm 3.0^\circ\text{C}$ である吸熱ピークを有する。本開示の第二側面の一実施形態に係る化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶は、粉末X線回折において、回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)が 6.3° 、 15.0° 、 16.4° 、 17.9° 及び 22.7° に回折ピークを有し、かつ、示差熱分析において、 $247.4 \pm 3.0^\circ\text{C}$ である吸熱ピークを有する。また、本開示の第二側面の一実施形態に係る化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶は、温度 40°C かつ相対湿度75%の条件下でも7日間以上安定に存在することができる。

[0031] 本開示の第二側面の一実施形態に係る化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶は、溶解性に優れる。いかなる理論にも拘束されることを望むものではないが、化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶は、最安定形である1型結晶よりも、相対的に安定性が低いことから、その溶解のために必要となるエネルギーが小さく、溶解性が高くなるものと考えられる。

[0032] <化合物Aのp-TsOH塩の4型結晶>

本開示の第三側面は、下記式(A-I)：

[化44]



で表される N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩の 4 型結晶に関する。すなわち、本開示の第三側面は、化合物 A の p - T s O H 塩の 4 型結晶に関する。本開示の第三側面は、一実施形態において、後述する本開示の第七側面に係る製造方法によって製造された、化合物 A の p - T s O H 塩の 4 型結晶でもあってよい。

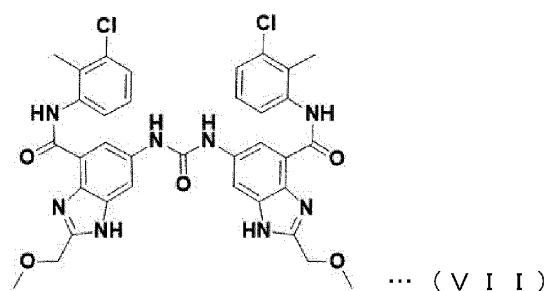
[0033] 本開示の第三側面の一実施形態に係る化合物 A の p - T s O H 塩の 4 型結晶は、粉末 X 線回折において、回折角 (2θ)、回折角 ($2\theta \pm 0.1^\circ$)、回折角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)、回折角 ($2\theta \pm 0.3^\circ$)、回折角 ($2\theta \pm 0.4^\circ$) 又は回折角 ($2\theta \pm 0.5^\circ$) が 7.4° 、 8.0° 、 14.5° 、 16.1° 及び 20.6° に回折ピークを有する。本開示の第三側面の好ましい一実施形態において、化合物 A の p - T s O H 塩の 4 型結晶は、粉末 X 線回折において、回折角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) が 7.4° 、 8.0° 、 14.5° 、 16.1° 及び 20.6° に回折ピークを有する。

[0034] 本開示の第三側面の一実施形態に係る化合物 A の p - T s O H 塩の 4 型結晶は、示差熱分析において、 $212.5 \pm 3.0^\circ\text{C}$ である吸熱ピークを有する。本開示の第三側面の一実施形態に係る化合物 A の p - T s O H 塩の 4 型結晶は、粉末 X 線回折において、回折角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) が 7.4° 、 8.0° 、 14.5° 、 16.1° 及び 20.6° に回折ピークを有し、かつ、示差熱分析において、 $212.5 \pm 3.0^\circ\text{C}$ である吸熱ピークを有する。

[0035] <組成物>

本開示の第四側面は、本開示の第一側面に係る化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶を含む組成物であって、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶の含有量が組成物全体の95質量%以上であり、下記式(VII)：

[化45]



で表される化合物（以下では、「化合物B」とも記載する。）の含有量が、所定の上限以下である、組成物である。本開示の第四側面の他の一実施形態は、本開示の第一側面に係る化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶及び化合物Bを含む組成物であって、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶の含有量が組成物全体の95質量%以上であり、化合物Bの含有量が所定の上限以下である、組成物である。本開示の第四側面における組成物とは、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶を調製する過程で使用した任意の材料に含まれる1つ又は複数の成分及びそれら同士の1段階又は多段階の反応の生成物からなる組成物を意味する。

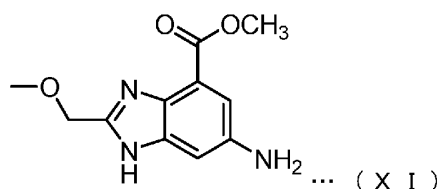
[0036] 化合物Bは変異原性に関与するおそれがあり、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶の製造の過程で生じうる。本開示の一実施形態に係る組成物においては、化合物Bの量が低減されているため、該組成物を医薬品の製造に使用した場合の変異原性のリスクを低減することができ、また化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶の製造において、ppmオーダーでの管理が求められる化合物Bの混入量を管理する負担を軽減することができる。

[0037] 本開示の第四側面の一実施形態に係る組成物における化合物Bの含有量は、フリー体換算で組成物全体の例えば 1000×10^{-4} 質量%以下、 600×10^{-4} 質量%以下、 300×10^{-4} 質量%以下、 100×10^{-4} 質量%以下、

下、 50×10^{-4} 質量%以下又は 20×10^{-4} 質量%以下であってよく、具体的な一例としては化合物Bの含有量がフリー体換算で 100×10^{-4} 質量%以下であってよい。また、本開示の第四側面の一実施形態に係る組成物における化合物Aのp-トルエンスルホン酸塩の含有量は、組成物全体の95質量%以上、96質量%以上、97質量%以上、98質量%以上又は99質量%以上であってよい。

[0038] 本開示の第四側面の一実施形態に係る組成物は、下記式(XI)：

[化46]



で表される化合物（以下では「化合物C」とも記載する。）の含有量がフリー体換算で所定の上限以下であり、該所定の上限は例えば 1000×10^{-4} 質量%、 600×10^{-4} 質量%、 300×10^{-4} 質量%、 100×10^{-4} 質量%、 50×10^{-4} 質量%又は 20×10^{-4} 質量%であり、具体的な一例としては化合物Cの含有量がフリー体換算で 50×10^{-4} 質量%以下であってよい。本開示の第四側面の好ましい一実施形態に係る組成物は、化合物Cを含有しない。

[0039] 化合物Cは、特許文献1に記載の製造方法によって化合物Aを製造する場合の合成中間体であるが、化合物Cは、変異原性（遺伝毒性）を予測可能な複数のIn Silico試験ソフトウェアを用いた評価によって、変異原性（遺伝毒性）を有する可能性が高いことが明らかとなった。よって、本開示の第四側面の一実施形態に係る組成物において、化合物Cの含有量が上記所定の上限以下である、又は化合物Cを含有しないと、本開示の第四側面の一実施形態に係る組成物を製造に用いた医薬における変異原性のリスクを低減することができ、また化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶の製造において、ppmオーダーでの管理が求められる化合物Cの混入量を管理する負担

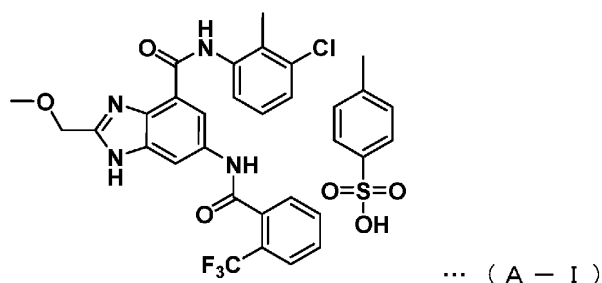
を軽減することができる。

[0040] <化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶又はそれを含む組成物の製造方法>

本開示の第五側面は、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶又はそれを含む組成物の製造方法である。本開示の第五側面は、一実施形態において、本開示の第一側面の一実施形態に係る化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶又は本開示の第四側面の一実施形態に係る組成物の製造方法であってよい。

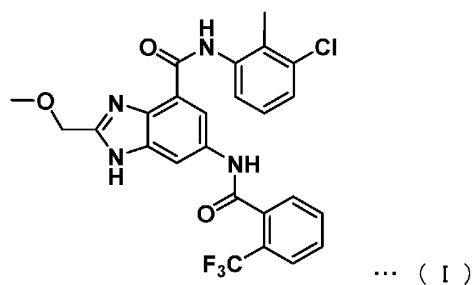
[0041] 本開示の第五側面に係る製造方法は、一実施形態において、下記式（A-I）：

[化47]



で表されるN-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{ [2-（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル } アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸塩（すなわち、下記式（I））：

[化48]

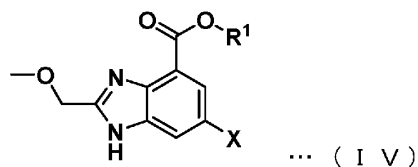


で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩）を得る工程を含む。そのような製造方法の一実施形態について、以下に説明する。

[0042] <第1工程>

第1工程は、下記式（ⅠⅤ）：

[化49]

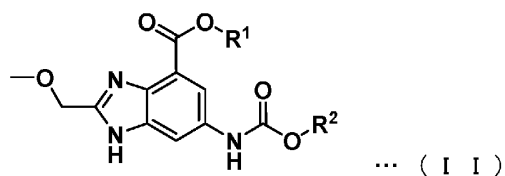


（式中、R¹はカルボキシル基の保護基又はHを表し、XはCl、Br、I又はOTfを表す。）

で表される化合物を得る工程である。

[0043] 上記式（ⅠⅤ）中のR¹は、カルボキシル基の保護基又はHであり、好ましくはカルボキシル基の保護基である。本開示においてカルボキシル基の保護基とは、後述する第2／3工程においては除去されず、かつ後述する第4工程において下記式（ⅠⅠ）：

[化50]



（式中、R¹は上記式（ⅠⅤ）におけるR¹と同一であり、R²は-O-C(=O)-と一体となってアニリン性アミノ基の保護基を形成する基を表す。）

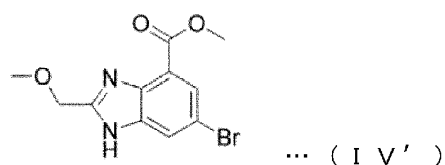
で表される化合物中の少なくともウレタン結合以外の結合の切断を伴わずに除去することで上記式（ⅠⅠ）のR¹がHである化合物を得ることができる基であれば特に限定されず、例えばアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシメチル又はベンジル系保護基であってよく、一実施形態においてはC₁～C₆アルキル、C₄～C₆シクロアルキル、C₁～C₆アルケニル、C₁～C₆アルコキシメチル（C₁～C₆アルコキシ化されたメチル）、ベンジル、フェネチル又はパラメトキシベンジルであってよく、好ましい一実施形態においてはC₁～C₆アルキルであってよく、他の好ましい一実施形態においてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ターシャリブチル、

ペンチル、ヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビニル、アリル、メトキシメチル、ベンジル又はパラメトキシベンジルであってよく、より好ましい一実施形態においてはメチル又はエチルであってよく、最も好ましい一実施形態においてはメチルであってよい。

[0044] 上記式 (I V) 中の R^1 は、 X は Cl 、 Br 、 I 又は OTf ($O-SO_2-CF_3$) であり、好ましい一実施形態においては Cl 、 Br 又は I であってよく、より好ましい一実施形態においては Cl 又は Br であってよく、最も好ましい一実施形態においては Br であってよい。

[0045] 最も好ましい一実施形態において、上記式 (I V) で表される化合物は、下記式 (I V') :

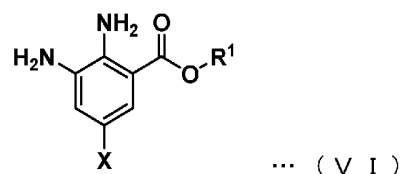
[化51]



で表される 6-ブロモ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルであってよい。第1工程で得られる上記式 (I V') の形態は特に限定されないが、一実施形態においてはフリー体として得てもよい。

[0046] 一実施形態において、第1工程は、下記式 (V I) :

[化52]



(式中、 R^1 及び X は式 (I V) における R^1 及び X と同一である。)

で表される化合物と、メトキシ酢酸とを接触させて、上記式 (I V) で表される化合物を得ることを含む工程であってよい。

[0047] 上記式 (V I) で表される化合物とメトキシ酢酸との接触における温度は

、上記式（ⅠⅤ）で表される化合物のイミダゾール環形成が生ずる温度であれば特に限定されず、例えば50℃～150℃、60℃～120℃、70℃～105℃又は80℃～95℃であってよい。また、上記式（ⅤⅠ）で表される化合物とメトキシ酢酸を接触させる場合、その接触は溶媒中で行ってよく、また溶媒を用いずに上記式（ⅤⅠ）で表される化合物をメトキシ酢酸に溶解させることによって行ってもよく、高効率に反応を生じさせる観点から、好ましい一実施形態においては溶媒を用いずに上記式（ⅤⅠ）で表される化合物をメトキシ酢酸に溶解させることによって行ってもよい。また、溶媒を用いる場合、その溶媒としては、上記式（ⅤⅠ）で表される化合物とメトキシ酢酸が溶解し、かつ沸点が上記温度領域以下である有機溶媒として、例えばN，N－ジメチルホルムアミド（DMF）及びN，N－ジメチルアセトアミド（DMA）等を好適に用いることができる。

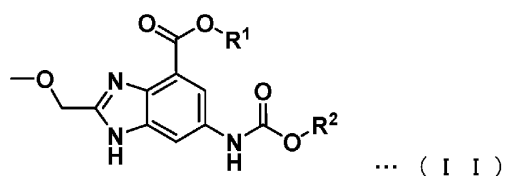
[0048] 上記式（ⅤⅠ）で表される化合物とメトキシ酢酸との接触における反応時間は、上記式（ⅠⅤ）で表される化合物を得ることができる時間であれば特に限定されず、例えば5時間～20時間であってよい。また、この間において、反応容器内は窒素又はアルゴン等の不活性ガスで置換されていてよい。

[0049] 上記式（ⅤⅠ）で表される化合物とメトキシ酢酸との接触における両者の当量関係は、上記式（ⅠⅤ）で表される化合物を原料の上記式（ⅤⅠ）で表される化合物に対して高収率（例えば収率75%以上）で得ることができるものであれば特に限定されないが、一実施形態においては、メトキシ酢酸の当量が、上記式（ⅤⅠ）で表される化合物の1当量に対して、例えば1当量～100当量、2当量～50当量又は4当量～25当量であってよく、具体的な一例としては10当量であってよい。

[0050] <第2／3工程>

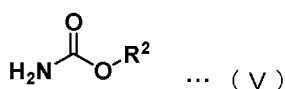
第2／3工程は、下記式（ⅠⅠ）：

[化53]



(式中、 R^1 は上記式(V I)における R^1 と同一であり、 R^2 は $-O-C(=O)-$ と一体となってアニリン性アミノ基の保護基を形成する基を表す。)で表される化合物を得る工程である。第2／3工程は、上記式(I V)で表される化合物又はその保護体と、下記式(V)：

[化54]



(式中、 R^2 は上記式(I I)における R^2 と同一である。)

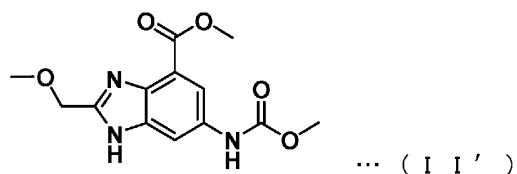
で表される化合物とを接触させて、上記式(I I)で表される化合物又はその保護体を得ることを含む。

[0051] 上記式(I I)における R^2 は $-O-C(=O)-$ と一体となってアニリン性アミノ基の保護基を形成する基を表す。この場合におけるアニリン性アミノ基の保護基は、後述する第4工程において上記式(I I)中の R^1 を除去することによって R^1 をHに変換する過程において除去されない保護基であれば特に限定されない。このようなアニリン性アミノ基の保護基を形成する R^2 としては、例えばアルキル、シクロアルキル、アルケニル、又は芳香環を1つ以上有する炭化水素基であってよく、一実施形態においては $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、ベンジル、フェネチル、パラメトキシベンジル又は9-フルオレニルメチルであってよく、好ましい一実施形態においては $C_1 \sim C_6$ アルキルであってよく、他の好ましい一実施形態においてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ターシャリブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビニル、アリル、ベンジル、フェネチル又は9-フルオレニルメチルであってよく、

てよく、より好ましい一実施形態においてはメチル又はエチルであってよく、最も好ましい一実施形態においてはメチルであってよい。

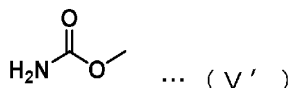
[0052] 最も好ましい一実施形態において、上記式 (I I') で表される化合物は、下記式 (I I') :

[化55]



で表される、6-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルであってよい。第2/3工程において得られる上記式 (I I') で表される化合物の形態は特に限定されるものではないが、一実施形態においては、後述する1位の2級アミノ基の脱保護において用いた酸の塩の形態であってよく、例えば塩酸塩の形態であってよい。また、上記の最も好ましい一実施形態において、上記式 (V) で表される化合物は、下記式 (V') :

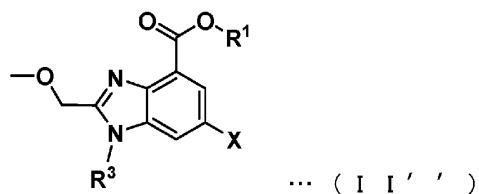
[化56]



で表されるカルバミン酸メチルである。

[0053] 上記式 (I I') で表される化合物の保護体とは、下記式 (I I'') :

[化57]



(式中、R¹及びXは上記式 (V I') におけるR¹及びXと同一であり、R³はアミノ基の保護基を表し、例えばターシャリブトキシカルボニル (Boc) 基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、9-フルオレニルメチルオ

キシカルボニル (Fmoc) 基、トリメチルシリル (TMS) 基又はベンジル基を表す。)

で表される化合物を意味する。

[0054] 第2／3工程は、上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物を接触させて、上記式 (I I) で表される化合物又はその保護体を得ることを含む。いかなる理論に拘束されることも望むものではないが、この反応においては、バックワルド・ハートウィグ・クロスカップリングによって、上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体の X で表される官能基が、上記式 (V) で表される化合物の末端アミド中の窒素原子に置換されることによって、上記式 (I I) で表される化合物又はその保護体が得られる。

[0055] 上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物を接触させる際の温度は、上記式 (I I) で表される化合物又はその保護体を得ることができるものであれば特に限定されないが、例えば 60℃～120℃、70℃～110℃、80～105℃又は 88℃～97℃であってよい。この時、上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物を接触させる際の溶媒としては、沸点が上記温度領域以上である又は上記温度領域で加熱還流 (Reflux) が可能な溶媒であって、反応系中において上記式 (I V) で表される化合物及びその保護体並びに上記式 (V) で表される化合物のいずれとも反応性を有しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばトルエン又は 1,4-ジオキサンを好適に用いることができ、好ましい一実施形態においてはトルエンであってよい。また、上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物を接触させる時間としては特に限定されず、例えば 10分～168時間であってよい。また、この間において、反応容器内は窒素又はアルゴン等の不活性ガスで置換されていてよい。

[0056] 上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物を接触させる際の当量関係は、出発物である上記式 (I V) で表

される化合物又はその保護体に対して上記式 (I I) で表される化合物又はその保護体を高収率（例えば収率 85% 以上）で得ることができるものであれば特に限定されず、例えば上記式 (V) で表される化合物が、上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体の 1 当量に対して 1 当量～5 当量、1.2 当量～4 当量又は 1.5 当量～3 当量であってよく、具体的な一例としては 2 当量であってよい。

[0057] 一実施形態において、上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物とを接触させることは、パラジウム触媒の存在下で行われる。パラジウム触媒は、上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物を接触させて、上記式 (I I) で表される化合物又はその保護体を得ることができるものであれば特に限定されず、例えば 0 価のパラジウム ($\text{Pd}(0)$) を含むパラジウム触媒又は 2 価のパラジウム ($\text{Pd}(2)$) を含むパラジウム触媒であってよく、一実施形態においては 0 価のパラジウム ($\text{Pd}(0)$) を含むパラジウム触媒であってもよい。パラジウム触媒の具体例としては、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム (0) ($\text{Pd}(\text{dba})_2$)、酢酸パラジウム (2) 及び塩化パラジウム (2) 等を挙げることができ、好ましい一実施形態においてはトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム (0) であってもよい。上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物とを接触させることにおけるパラジウム触媒の当量は、上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体の 1 当量に対して例えば 0.0005 当量～0.2 当量、0.001～0.1 当量又は 0.003～0.05 当量であってよい。

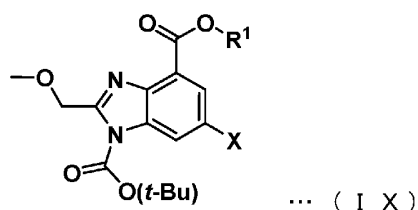
[0058] 一実施形態において、上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物とを接触させることは、パラジウム触媒に加えて、配位子の存在下で行われる。配位子としては、上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物を接触させ

て、上記式 (I I) で表される化合物又はその保護体を得ることができるものであれば特に限定されず、例えば 2-ジシクロヘキシルホスフィノー 2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル (X P h o s)、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (D P P F)、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (B I N A P)、4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサントフェン (X a n t p h o s) 及び 2-ジシクロヘキシルホスフィノー 2', 6'-ジイソプロピルピフェニル (R u P h o s) 等を挙げることができ、好ましい一実施形態においては 2-ジシクロヘキシルホスフィノー 2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル (X P h o s) であってもよい。上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物とを接触させることにおける配位子の当量は、上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体の 1 当量に対して例えば 0.005 当量~0.08 当量、0.008 当量~0.05 当量又は 0.01 当量~0.04 当量であってよい。

[0059] 一実施形態において、上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物とを接触させることは、パラジウム触媒及び配位子に加えて、塩基の存在下で行われる。塩基としては、上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物を接触させて、上記式 (I I) で表される化合物又はその保護体を得ることができるものであれば特に限定されず、例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、ナトリウムターシャリブトキシド又はナトリウムメトキシドであってよい。上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体と、上記式 (V) で表される化合物とを接触させることにおける塩基の当量は、上記式 (I V) で表される化合物又はその保護体の 1 当量に対して例えば 1.5 当量~20 当量、2.0 当量~10 当量又は 3.0 当量~7.0 当量であってよい。

[0060] 第 2 / 3 工程は、一実施形態において、上記式 (I V) で表される化合物を下記式 (I X) :

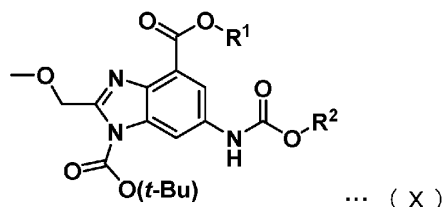
[化58]



(式中、 R^1 は上記式(ⅠⅠ)における R^1 と同一であり、 X は上記式(ⅠⅤ)における X と同一である。)

で表される化合物に変換すること、上記式(ⅠⅤ)で表される化合物と上記式(V)で表される化合物とを接触させて下記式(X)：

[化59]



(式中、 R^1 は上記式(ⅠⅠ)における R^1 と同一であり、 R^2 は上記式(V)における R^2 と同一である。)

で表される化合物を得ること、及び上記式(X)で表される化合物を酸の存在下で加水分解して上記式(ⅠⅠ)で表される化合物を得ることをこの順で含む。

[0061] この場合において、上記式(ⅠⅤ)で表される化合物を上記式(ⅠⅤ)で表される化合物に変換することは、当業者が通常行う方法によって行うことができ、例えばトルエン等の有機溶媒中に溶解した状態の上記式(ⅠⅤ)で表される化合物の1当量に対して、室温～60℃程度の温度条件において、例えば1.1～3当量程度の、二炭酸ジ-tert-ブチル($(Boc)_2O$)を接触させることによって行ってもよく、この際1.2～5当量程度の塩基(例えば炭酸カリウム)が系中にさらに存在してよい。

[0062] 一実施形態において、第2／3工程における、上記式(ⅠⅤ)で表される化合物を上記式(ⅠⅤ)で表される化合物に変換すること及び上記式(ⅠⅤ)

)で表される化合物と上記式(V)で表される化合物とを接触させて上記式(X)で表される化合物を得ることは、1つの反応容器中(ワンポッド)で行われてよい。具体的な例としては、塩基が溶解されていてもよいトルエン等の有機溶媒中において上記式(ⅠV)で表される化合物と二炭酸ジ-tert-ブチルとを接触させた後、さらに反応容器に対して上記式(V)で表される化合物、パラジウム触媒、配位子及び塩基を添加し、反応液を昇温させて上記式(X)で表される化合物を得る場合を挙げることができる。

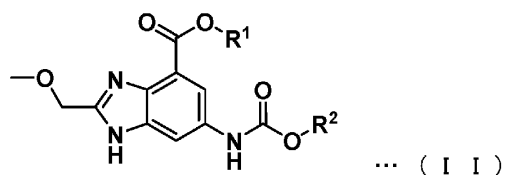
[0063] 上記式(X)で表される化合物を酸の存在下で加水分解して上記式(ⅠⅠ)で表される化合物を得ることは、当業者が通常行う方法によって行うことができ、例えばイソプロパノール(2-プロパノール)、メタノール又はアセトニトリル中において、上記式(X)に対して過剰量の濃塩酸又はトリフルオロ酢酸等の酸を接触させることによって行うことができ、この際必要に応じて反応液を50~60℃程度まで昇温してもよい。

[0064] 一実施形態において、上記式(X)で表される化合物を酸の存在下で加水分解して上記式(ⅠⅠ)で表される化合物を得ることは、上記式(ⅠX)で表される化合物と上記式(V)で表される化合物とを接触させて上記式(X)で表される化合物を得ることの後に、精製を行わずに行ってもよい。この場合、上記式(ⅠX)で表される化合物と上記式(V)で表される化合物とを接触させて上記式(X)で表される化合物を得た後の反応溶液を濾過して不溶物として炭酸カリウム等の塩基等を除き、必要に応じて減圧留去して溶媒を減少又は乾固させた後に、酸の存在下で加水分解することに用いる溶媒及び酸を添加してインキュベートすることによって行うことができる。

[0065] <第4工程>

第4工程は、下記式(ⅠⅠ)：

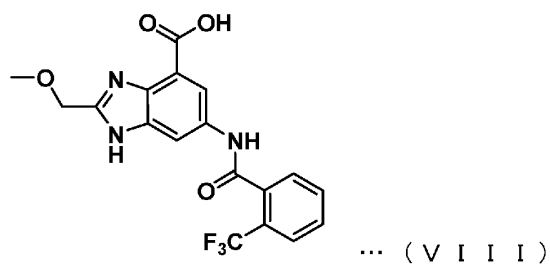
[化60]



(式中、 R^1 はカルボキシ基の保護基又はHを表し、 R^2 は $-O-C(=O)-$ と一体となってアニリン性アミノ基の保護基を形成する基を表す。)

で表される化合物を、下記式(VIII)：

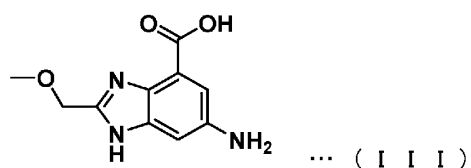
[化61]



で表される化合物に変換する工程である。

[0066] 一実施形態において、上記式(II)で表される化合物を上記式(VIII)で表される化合物に変換する工程は、上記式(II)で表される化合物を下記式(III)：

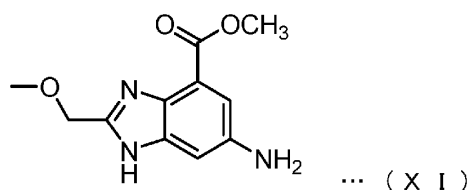
[化62]



で表される化合物に変換することを含む。好ましい一実施形態において、上記式(II)で表される化合物を上記式(VIII)で表される化合物に変換する工程は、上記式(II)で表される化合物を塩基の存在下で加水分解して上記式(III)で表される化合物を得ることを含む。

[0067] 上記式(II)で表される化合物を上記式(III)で表される化合物に変換することは、当業者が通常行う方法によって行うことができる。このような工程を含む方法によると、変異原性の懸念がある下記式(XI)：

[化63]



で表される化合物（化合物C）を粉体として単離することを回避できるため、粉体として単離された化合物Cの飛散等による変異原性のリスクを回避することができるとともに、作業者防護や環境対策（封じ込め）のための時間的及び費用的なコストを低減することができる。一実施形態において、上記式（I I）で表される化合物を上記式（V I I I）で表される化合物に変換する工程は、上記式（I I）で表される化合物を、上記式（I I I）で表される化合物に変換することを含み、ここで該式（I I I）で表される化合物はその溶液として得る。一実施形態において、上記式（I I）で表される化合物を上記式（V I I I）で表される化合物に変換する工程は、上記式（I I）で表される化合物を塩基の存在下で加水分解して、上記式（I I I）で表される化合物をその溶液として得ることを含む。一実施形態において、上記式（I I）で表される化合物を上記式（V I I I）で表される化合物に変換する工程は、上記式（I I I）で表される化合物を粉体として単離することを含まない。一実施形態において、上記式（I I）で表される化合物を上記式（V I I I）で表される化合物に変換する工程は、上記式（I I I）で表される化合物をその溶液以外の状態で取り扱うことを含まない。

[0068] 上記式（I I）で表される化合物を塩基によって加水分解することは、当業者が通常行う条件によって行うことができ、例えば5～30質量%又は10～25質量%程度の濃度の水酸化ナトリウム水溶液に対して上記式（I I）で表される化合物又はその塩（例えば塩酸塩）を添加し、40～70℃又は50～60℃程度の温度条件中で攪拌することが挙げられる。その反応時間としては特に限定されず、例えば10分～72時間、1時間～24時間又は2時間～12時間であってよく、一例としては6時間であってよい。

[0069] 本開示の一実施形態においては、上記式(ⅠⅠ)で表される化合物を上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物に変換する工程は、上記式(ⅠⅠ)で表される化合物を上記式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物に変換することの後に、上記式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物を上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物に変換することを含む。上記式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物を上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物に変換することは、当業者が通常行う方法によって行うことができ、例えば2-(トリフルオロメチル)安息香酸の酸塩化物又は酸臭化物等の酸ハロゲン化物を上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物に接触させて、上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物におけるアニリン性アミノ基をアミド化する方法によって行ってもよく、また2-(トリフルオロメチル)安息香酸と上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物をHATU(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート)等の縮合剤の存在下で接触させることによって、上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物におけるアニリン性アミノ基をアミド化する方法によって行ってもよい。このうち、上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物のカルボキシル基がアミド形成に関与することによって副生成物が生じて収量が低下することを回避する観点から、上記式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物を上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物に変換することは、2-(トリフルオロメチル)安息香酸の酸塩化物又は酸臭化物等の酸ハロゲン化物を上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物に接触させて、上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物におけるアニリン性アミノ基をアミド化する方法によって行うことが好ましく、例えば上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物と、2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドを接触させることによって行ってもよい。

[0070] 上記の場合において、2-(トリフルオロメチル)安息香酸の酸ハロゲン化物を上記式(VⅠⅠⅠ)で表される化合物に接触させることにおける溶媒は、当業者が通常選択するものを用いることができ、例えばアセトニトリル、又はアセトニトリルと水の混合溶媒であってよい。また、反応における温

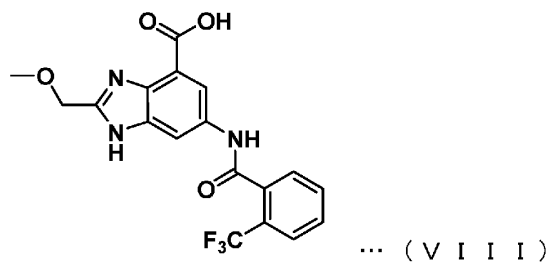
度としては、上記式 (V I I I) で表される化合物が生成する温度であれば特に限定されず、例えば $-10^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ 、 $-10^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ 又は $-5^{\circ}\text{C} \sim 5^{\circ}\text{C}$ であってよく、また反応時間も上記式 (V I I I) で表される化合物が生成する時間であれば特に限定されず、例えば 1 分 $\sim$ 3 時間、5 分 $\sim$ 1 時間又は 10 分 $\sim$ 30 分であってよい。また、副生成物である 2- (トリフルオロメチル) 安息香酸の酸ハロゲン化物が複数反応した化合物を分解して収率を高める観点から、反応液は、上記の条件での反応後に、さらに例えば $50^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 又は $60^{\circ}\text{C} \sim 70^{\circ}\text{C}$ の温度で、例えば 5 分 $\sim$ 12 時間、15 分 $\sim$ 6 時間又は 30 分 $\sim$ 4 時間インキュベートしてもよい。また、2- (トリフルオロメチル) 安息香酸の酸ハロゲン化物と上記式 (V I I I) で表される化合物との当量関係は、上記式 (V I I I) で表される化合物に対して上記式 (I I I) で表される化合物が高収率 (例えば収率 80% 以上) で得られるものであれば特に限定されず、例えば上記式 (V I I I) で表される化合物の 1 当量に対して 0.90 当量 $\sim$ 1.50 当量、0.95 当量 $\sim$ 1.30 当量又は 0.97 当量 $\sim$ 1.10 当量又は 0.99 $\sim$ 1.01 当量であってよい。また、反応系中には、さらに上記式 (V I I I) で表される化合物に対して 1 当量程度 (例えば 0.7 当量 $\sim$ 1.5 当量又は 0.9 当量 $\sim$ 1.1 当量) の酢酸等の、カルボキシル基を有する化合物が存在していてもよい。

[0071] 一実施形態において、上記式 (I I) で表される化合物を上記式 (I I I) で表される化合物に変換すること及び上記式 (I I I) で表される化合物を上記式 (V I I I) で表される化合物に変換することは、1 つの反応容器中 (ワンポット) で行ってよい。この場合には、例えば、上記式 (I I) で表される化合物を上記式 (I I I) で表される化合物に変換した後に、反応溶液に対してさらにアセトニトリル、水、酢酸及び 2- (トリフルオロメチル) 安息香酸の酸ハロゲン化物を添加してもよい。

[0072] <第 5 工程>

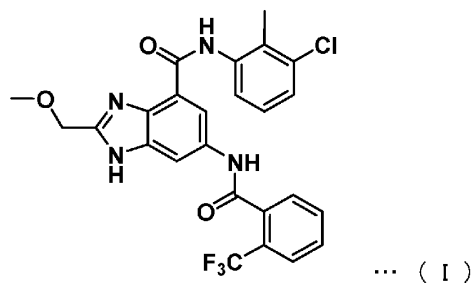
第 5 工程は、下記式 (V I I I) :

[化64]



で表される化合物を、下記式 (I) :

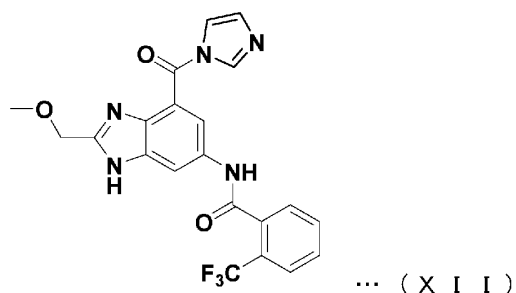
[化65]



で表される化合物（化合物A）のN，N－ジメチルアセトアミド和物に変換する工程である。一実施形態において、第5工程は、上記式（V I I I）で表される化合物を上記式（I）で表される化合物に変換すること、及び上記式（I）で表される化合物をN，N－ジメチルアセトアミドに接触させて上記式（I）で表される化合物のN，N－ジメチルアセトアミド和物を得ることを含む。

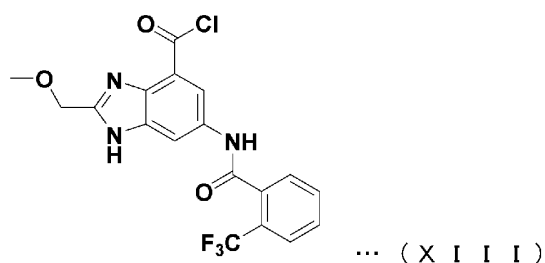
[0073] 上記式（V I I I）で表される化合物を上記式（I）で表される化合物に変換することは、当業者が通常行う方法に従って行うことができ、例えば上記式（V I I I）で表される化合物を1，1'－カルボニルジイミダゾール（C D I）等に接触させて得られる下記式（X I I）：

[化66]



で表される化合物、又は上記式 (V I I I) で表される化合物を塩化チオニル等に接触させて得られる下記式 (X I I I) :

[化67]



で表される化合物等の酸ハロゲン化物誘導体と、3-クロロ-2-メチルアニリンとを接触させることによって行うことができ、また例えば上記式 (V I I I) で表される化合物と3-クロロ-2-メチルアニリンとをHATU又はDMTMM (4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド)等の縮合剤の存在下で接触されることによって行うことができ、好ましい一実施形態においては上記式 (V I I I) で表される化合物をCDIに接触させて得られる上記式 (X I I I) で表される化合物と3-クロロ-2-メチルアニリンとを接触させることによって行うことができる。

[0074] 上記式 (V I I I) で表される化合物とCDIとを接触させることにおける溶媒は、上記式 (V I I I) で表される化合物及びCDIとの反応性を有しない溶媒として、例えばN,N-ジメチルホルムアミド及びN,N-ジメチルアセトアミド等を好適に用いることができる。また、上記式 (V I I I

)で表される化合物とCDIとを接触させることにおける温度及び時間は、上記式(XII)で表される化合物を得ることができるものであれば特に限定されるものでなく、例えば5～50℃、10～40℃又は20～30℃程度の温度条件で10分～24時間、20分～6時間又は30分～2時間反応させてもよい。また、上記式(VIII)で表される化合物とCDIとを接触させることにおける当量関係は、上記式(VIII)で表される化合物から上記式(XII)で表される化合物を高収率(例えば収率90%以上)で得ることができるものであれば特に限定されず、上記式(VIII)で表される化合物の1当量に対して、CDIが例えば1.00当量～2.00当量、1.05当量～1.40当量又は1.10当量～1.20当量であってよい。

[0075] 上記式(XII)で表される化合物と3-クロロ-2-メチルアニリンとを接触させることにおける溶媒は、上記式(XII)で表される化合物及び3-クロロ-2-メチルアニリンとの反応性を有しない溶媒として、例えばN,N-ジメチルホルムアミド及びN,N-ジメチルアセトアミド等を好適に用いることができる。また、上記式(XII)で表される化合物と3-クロロ-2-メチルアニリンとを接触させることにおける温度及び時間は、上記式(I)で表される化合物を得ることができるものであれば特に限定されず、例えば40～70℃又は50～60℃程度の温度において10分～168時間、1時間～72時間又は6時間～30時間反応させてよい。また、上記式(XII)で表される化合物と3-クロロ-2-メチルアニリンとを接触させることにおける当量関係は、上記式(XII)で表される化合物に対して上記式(I)で表される化合物を高収率(例えば収率90%以上)で得ることができるものであれば特に限定されず、上記式(XII)で表される化合物の1当量に対して、3-クロロ-2-メチルアニリンが例えば1.1当量～10当量、1.5当量～5.0当量又は2.0当量～3.0当量であってよい。また、上記式(XII)で表される化合物と3-クロロ-2-メチルアニリンとを接触させることは、安息香酸等の、カルボキシル基を有す

る化合物の存在下で行ってもよい。

[0076] 上記式 (V I I I) で表される化合物と C D I とを接触させること及び上記式 (X I I) で表される化合物と 3-クロロ-2-メチルアニリンとを接触させることは、1つの反応容器中 (ワンポット) で行われてよい。この場合には、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド中で上記式 (V I I I) で表される化合物と C D I とを接触させた後に、該反応溶液に 3-クロロ-2-メチルアニリン及び安息香酸を添加することによって行ってもよい。

[0077] 上記式 (I) で表される化合物を N, N-ジメチルアセトアミドに接触させて上記式 (I) で表される化合物の N, N-ジメチルアセトアミド和物を得ることは、当業者が通常行う方法によって行うことができ、例えば任意の形態の上記式 (I) で表される化合物 (例えば上記式 (I) で表される化合物のフリー体) が溶解している溶媒に対して DMA 又は DMA を含む混合液 (例えば DMA と水の混合液) を添加してインキュベートすることによって行うことができる。一実施形態においては、上記式 (X I I) で表される化合物及び 3-クロロ-2-メチルアニリンを接触させた後の溶液に対して DMA と水の混合液を添加することによって行ってもよく、この際の温度条件としては例えば 40~70℃又は 50~60℃であってよく、インキュベート時間は例えば 10分~24時間であってよい。

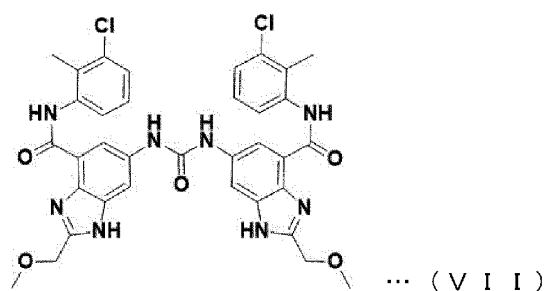
[0078] 以上で説明した第4工程及び第5工程によって、上記式 (I I) で表される化合物を出発原料として、上記式 (I) で表される化合物の N, N-ジメチルアセトアミド和物が得られる。すなわち、一実施形態においては、第4工程と第5工程を合わせて、上記式 (I I) で表される化合物を、上記式 (I) で表される化合物の N, N-ジメチルアセトアミド和物に変換する工程を行ったということもできる。

[0079] <第6工程>

第6工程は、上記式 (I) で表される化合物 (化合物 A) の N, N-ジメチルアセトアミド和物の粗生成物を再結晶によって精製する工程であり、一実施形態においては第5工程で得られた上記式 (I) で表される化合物の N

， N－ジメチルアセトアミド和物を再結晶によって精製する工程である。上記式（ I ）で表される化合物の N， N－ジメチルアセトアミド和物の粗生成物の再結晶は、 N， N－ジメチルアセトアミド又はそれを含む混合溶媒中で行われてよく、一実施形態においては N， N－ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒中で行われてよい。また、上記式（ I ）で表される化合物の N， N－ジメチルアセトアミド和物の粗生成物の再結晶は、好ましい一実施形態においては、 N， N－ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒であって、 N， N－ジメチルアセトアミドの含有量が 5 0 体積％以上、 6 0 体積％以上、 7 0 体積％以上、 7 5 体積％以上又は 7 8 体積％以上、かつ 9 9 体積％以下、 9 5 体積％以下、 9 0 体積％以下又は 8 0 体積％以下の混合溶媒中で行われてよく、例えば N， N－ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒であって、 N， N－ジメチルアセトアミドの含有量が 7 5 体積％以上、又は 7 5 体積％以上 9 9 体積％以下の混合溶媒中に行ってもよい。このような溶媒中で再結晶を行うと、上記式（ I ）で表される化合物の N， N－ジメチルアセトアミド和物を高収率かつ高純度で得ることができる。また、このような溶媒中で再結晶を行うと、製造の過程で生じ、変異原性に関与するおそれがある下記式（ V I I ）：

[化68]



で表される化合物（以下では「化合物 B」とも記載する。）の含有量が低減された、上記式（ I ）で表される化合物の N， N－ジメチルアセトアミド和物の精製品を得ることができ、特に N， N－ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒であって、 N， N－ジメチルアセトアミドの含有量が 7 0 体積％以上

、75体積%以上又は78体積%以上の混合溶媒を用いると、化合物Bの含有量がより低減された、上記式(1)で表される化合物のN,N-ジメチルアセトアミド和物の精製品を得ることができる。これらの場合における、化合物Bの含有量が低減されているとは、再結晶によって得られた精製品(結晶)に占める化合物Bの含有量が例えば 1800×10^{-4} 質量%以下、 1000×10^{-4} 質量%以下、 500×10^{-4} 質量%以下、 400×10^{-4} 質量%以下、 300×10^{-4} 質量%以下、 200×10^{-4} 質量%以下又は 170×10^{-4} 質量%以下であることであってよく、特にN,N-ジメチルアセトアミドと水の混合溶媒であって、N,N-ジメチルアセトアミドの含有量が70体積%以上、75体積%以上又は78体積%以上の混合溶媒を用いると、化合物Bの含有量が例えば 1000×10^{-4} 質量%以下、 500×10^{-4} 質量%以下、 400×10^{-4} 質量%以下、 300×10^{-4} 質量%以下、 200×10^{-4} 質量%以下又は 170×10^{-4} 質量%以下である精製品(結晶)を得ることができる。

[0080] <第7工程>

第7工程は、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のN,N-ジメチルアセトアミド和物を、上記式(1)で表される化合物(化合物A)のp-トルエンスルホン酸塩に変換する工程である。一実施形態において、第7工程は、第6工程で得られた上記式(1)で表される化合物のN,N-ジメチルアセトアミド和物の精製品(結晶)を、上記式(1)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩に変換する工程である。第7工程は、通常、上記式(1)で表される化合物のN,N-ジメチルアセトアミド和物を、p-トルエンスルホン酸(トシル酸、4-メチルベンゼンスルホン酸)に接触させることによって行われる。上記式(1)で表される化合物のN,N-ジメチルアセトアミド和物をp-トルエンスルホン酸に接触させる条件は、上記式(1)で表される化合物のN,N-ジメチルアセトアミド和物が上記式(1)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩に変換されるものであれば特に限定されず、溶媒としては例えばN,N-ジメチルホルムアミド、ア

セトニトリル又はそれらの混合溶媒であってよく、具体的な一例としてはN, N-ジメチルホルムアミドとアセトニトリルの混合溶媒（例えば質量比で約1:6の混合溶媒）であってよい。また、接触させる温度としては、例えば30~70℃又は45~60℃であってよい。また、接触させる時間としては、例えば10分~24時間又は1時間~12時間であってよい。また、添加されるp-トルエンスルホン酸の形態は特に限定されず、溶媒に対して例えば水和物として添加されてもよい。また反応系中における当量関係は、上記式(1)で表される化合物のN, N-ジメチルアセトアミド和物の1当量に対して、p-トルエンスルホン酸又はその水和物が例えば1.01当量~2.00当量、1.03当量~1.50当量又は1.05当量~1.20当量であってよい。

[0081] <第8工程>

第8工程は、上記式(1)で表される化合物（化合物A）のp-トルエンスルホン酸塩（p-TsOH塩）の粗生成物から、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶を得る工程である。一実施形態において、第8工程は、第7工程で得られた上記式(1)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩の粗生成物から、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶を得る工程である。一実施形態において、第8工程は、上記式(1)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩を活性炭に接触させて精製すること、及び活性炭に接触した後の上記式(1)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩を再結晶して化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶を得ることをこの順で含む。

[0082] 上記式(1)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩を活性炭に接触させて精製することは、上記式(1)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩の溶液に対して、活性炭を添加して、インキュベートした後に、ろ過等によって活性炭を除去することによって行われる。溶媒は、上記式(1)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩が溶解し、かつ塩の形態が維持される溶媒であれば特に限定されず、例えばN, N-ジメチルホルムアミドを好適に用いることができる。また、接触は、例えば30~60℃又

は40～50℃程度の温度条件において、5分～24時間又は10分～6時間程度行ってよく、具体的な一例としては1時間を挙げることができる。また、上記式(1)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩に対して接触させる活性炭の量としては、例えば化合物のp-トルエンスルホン酸塩の質量の0.04倍以上、0.05倍以上、0.08倍以上、0.09倍以上、0.10倍以上、0.14倍以上又は0.15倍以上の質量であってよく、1.00倍以下、0.50倍以下又は0.20倍以下の質量であってもよく、好ましい一実施形態においては0.08倍以上の質量であってもよい。上記式(1)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩に対して接触させる活性炭の量が上記下限以上であると、変異原性に関与するおそれがある不純物である化合物Bを効率的に除去することができる。

[0083] 活性炭に接触した後の上記式(1)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩を再結晶して化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶を得ることは、当業者が通常行う方法によって行うことができ、一実施形態においては、上記式(1)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩を活性炭に接触させて精製した後にろ過によって活性炭を除去したろ液に対して、必要に応じて上記式(1)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩の種結晶を添加した後に、ろ液を昇温及び冷却することによって行ってもよい。

[0084] 第8工程が上記式(1)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩を活性炭に接触させて精製すること、及び活性炭に接触した後の上記式(1)で表される化合物のp-トルエンスルホン酸塩を再結晶して化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶を得ることをこの順で含むと、再結晶のみを行った場合と比較して、再結晶によって得られる精製品（化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶）における変異原性に関与するおそれがある不純物である化合物Bの含有量を顕著に低減することができる。より具体的には、再結晶によって得られる精製品（化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶）における化合物Bの含有量を、 100×10^{-4} 質量%以下、 70×10^{-4} 質量%以下、 50×10^{-4} 質量%以下、 40×10^{-4} 質量%以下、 30×10^{-4} 質量%以下、

2.0×10^{-4} 質量%以下、 1.5×10^{-4} 質量%以下、 1.2×10^{-4} 質量%以下又は 1.0×10^{-4} 質量%以下まで低減することができる。

[0085] <第五側面に係る製造方法の実施形態>

本開示の第五側面の一実施形態は、以上で説明した工程の少なくとも一つを含む、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶又はそれを含む組成物の製造方法であり得る。具体的な本開示の第五側面の一実施形態は、第7工程を含む、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶又はそれを含む組成物の製造方法であり得る。本開示の第五側面の一実施形態は、第4工程及び第7工程をこの順で含む、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶又はそれを含む組成物の製造方法であり得る。本開示の第五側面の一実施形態は、第2／3工程、第4工程及び第7工程をこの順で含む、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶又はそれを含む組成物の製造方法であり得る。本開示の第五側面の一実施形態は、第4工程、第5工程及び第7工程をこの順で含む、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶又はそれを含む組成物の製造方法であり得る。本開示の第五側面の一実施形態は、第2／3工程、第4工程、第5工程及び第7工程をこの順で含む、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶又はそれを含む組成物の製造方法であり得る。本開示の第五側面の一実施形態は、第1工程、第2／3工程、第4工程、第5工程及び第7工程をこの順で含む、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶又はそれを含む組成物の製造方法であり得る。本開示の第五側面の一実施形態は、これらの実施形態における第7工程の直前に第6工程をさらに含む、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶又はそれを含む組成物の製造方法であり得る。本開示の第五側面の一実施形態は、これらの実施形態における第7工程の直後に第8工程をさらに含む、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶又はそれを含む組成物の製造方法であり得る。

[0086] <化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶の製造方法>

本開示の第六側面は、化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶の製造方法である。本開示の第六側面は、一実施形態において、本開示の第二側面の一実施形態に係る化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶の製造方法であってよい。

。本開示の第六側面は、一実施形態において、本開示の第五側面の一実施形態に係る製造方法によって化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶を製造する工程を含む、化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶の製造方法であってよい。

[0087] 本開示の第六側面は、一実施形態において、化合物Aのp-TsOH塩を所定の下限以上の温度条件に曝す工程を含んでよく、好ましい一実施形態においては、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶を所定の下限以上の温度条件に曝す工程を含んでよく、より好ましい一実施形態においては固体状態の化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶を所定の下限以上の温度条件に曝す工程を含んでよい。これらの場合における所定の下限としては、例えば130℃、140℃、150℃又は160℃であってよい。好ましい一実施形態において、所定の下限以上の温度条件に曝される化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶は、本開示の第五側面の一実施形態に係る製造方法によって製造されたものであってよい。すなわち、本開示の第六側面の好ましい一実施形態に係る製造方法は、本開示の第五側面の一実施形態に係る製造方法によって化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶を製造する工程及び得られた化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶を所定の下限以上の温度条件に曝す工程を含む、化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶の製造方法であってよい。また、他の一実施形態において、所定の下限以上の温度条件に曝される化合物Aのp-TsOH塩は、本開示の第五側面の一実施形態に係る製造方法の工程のうち少なくとも第7工程を含む製造方法によって製造された化合物Aのp-TsOH塩から得られたアモルファスであってもよい。すなわち、本開示の第七側面の一実施形態に係る製造方法は、本開示の第五側面の一実施形態に係る製造方法の工程のうち少なくとも第7工程を含む製造方法によって製造された化合物Aのp-TsOH塩から得られたアモルファスを製造する工程及び得られた化合物Aのp-TsOH塩のアモルファスを所定の下限以上の温度条件に曝す工程を含む、化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶の製造方法であってよい。

[0088] <化合物Aのp-TsOH塩の4型結晶の製造方法>

本開示の第七側面は、化合物Aのp-TsOH塩の4型結晶の製造方法である。本開示の第七側面は、一実施形態において、本開示の第三側面の一実施形態に係る化合物Aのp-TsOH塩の4型結晶の製造方法であってよい。本開示の第七側面は、一実施形態において、本開示の第五側面の一実施形態に係る製造方法によって化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶を製造する工程を含む、化合物Aのp-TsOH塩の4型結晶の製造方法であってよい。本開示の第七側面は、一実施形態において、本開示の第五側面の一実施形態に係る製造方法の工程のうち少なくとも第7工程を含む製造方法によって化合物Aのp-TsOH塩のアモルファスを製造する工程を含む、化合物Aのp-TsOH塩の4型結晶の製造方法であってよい。

[0089] 本開示の第七側面は、一実施形態において、化合物Aのp-TsOH塩をアセトニトリルに接触させた後に、所定の下限以上の温度条件に曝す工程を含んでよく、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶をアセトニトリルに接触させた後に、所定の下限以上の温度条件に曝す工程を含んでもよい。これらの場合における所定の下限としては、例えば90℃、100℃、110℃、120℃、130℃、140℃、150℃又は160℃であってよい。一実施形態において、所定の下限以上の温度条件に曝される化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶は、本開示の第五側面の一実施形態に係る製造方法によって製造されたものであってよい。すなわち、本開示の第七側面の一実施形態に係る製造方法は、本開示の第五側面の一実施形態に係る製造方法によって化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶を製造する工程及び得られた化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶をアセトニトリルに接触させた後に、所定の下限以上の温度条件に曝す工程を含む、化合物Aのp-TsOH塩の4型結晶の製造方法であってよい。また、他の一実施形態において、所定の下限以上の温度条件に曝される化合物Aのp-TsOH塩は、本開示の第五側面の一実施形態に係る製造方法の工程のうち少なくとも第7工程を含む製造方法によって製造された化合物Aのp-TsOH塩から得られたアモルファスであ

ってもよい。すなわち、本開示の第七側面の一実施形態に係る製造方法は、本開示の第五側面の一実施形態に係る製造方法の工程のうち少なくとも第7工程を含む製造方法によって製造された化合物Aのp-TsOH塩から得られたアモルファスを製造する工程及び得られた化合物Aのp-TsOH塩のアモルファスをアセトニトリルに接触させた後に、所定の下限以上の温度条件に曝す工程を含む、化合物Aのp-TsOH塩の4型結晶の製造方法であってよい。

[0090] <医薬組成物・阻害剤>

本開示の第八側面は、本開示の第一側面の一実施形態に係る結晶、本開示の第二側面の一実施形態に係る結晶、本開示の第三側面の一実施形態に係る結晶又は本開示の第四側面の一実施形態に係る組成物を有効成分として含有する、医薬組成物である。本開示において医薬組成物は、投与された対象における治療及び／予防を目的として投与される組成物を意味する。本開示の第九側面は、本開示の第一側面の一実施形態に係る結晶、本開示の第二側面の一実施形態に係る結晶、本開示の第三側面の一実施形態に係る結晶又は本開示の第四側面の一実施形態に係る組成物を有効成分として含有する、膜結合型プロスタグランジンE合成酵素-1阻害剤（mPGES-1阻害剤）である。

[0091] 本開示の第八側面の一実施形態に係る医薬組成物及び本開示の第九側面の一実施形態に係る阻害剤は、治療及び／予防のための製剤として製剤化されていてもよく、その剤形は特に限定されず、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤又は細粒剤であってよい。また、本開示の第八側面の一実施形態に係る医薬組成物及び第九側面の一実施形態に係る阻害剤並びにそれらを含む製剤は、経口投与されてもよく、非経口投与されてもよい。本実施形態に係る本開示の第八側面の一実施形態に係る医薬組成物及び第九側面の一実施形態に係る阻害剤並びにそれらを含む製剤の用量は、年齢、体重、疾病の種類、程度等の患者の状態及び投与経路等を考慮した上で調整することが望ましいが、通常は、成人に対して化合物Aのp-TsOH塩の有効成分量とし

て、経口投与の場合、1日あたり、0.01mg～5g／成人の範囲内、好ましくは、1mg～500mg／成人の範囲内が適当である。場合によっては、これ以下でも足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。通常、1日1回若しくは数回に分けて投与するか、又は静脈内投与の場合は、急速投与するか若しくは24時間以内で持続的に投与することができる。

[0092] 本開示の第八側面の一実施形態に係る医薬組成物及び本開示の第九側面の一実施形態に係る阻害剤は、有効成分である本開示の第一側面の一実施形態に係る結晶、本開示の第二側面の一実施形態に係る結晶、本開示の第三側面の一実施形態に係る結晶又は本開示の第四側面の一実施形態に係る組成物に加えて、製剤学的に許容な添加剤を含有してもよく、例えば賦形剤、緩衝剤、安定化剤、抗酸化剤、結合剤、崩壊剤、充填剤、乳化剤若しくは流動添加調節剤又はそれらからなる群から選択される少なくとも一つの添加剤を含有していてもよい。

[0093] 本開示の第八側面の一実施形態に係る医薬組成物及び第九側面の一実施形態に係る阻害剤並びにそれらを含む製剤は、化合物Aのp-TsOH塩の有するmPGEs-1阻害活性によって、例えば炎症性大腸炎、過敏性腸症候群、偏頭痛、頭痛、腰痛、腰部脊柱管狭窄症、椎間板ヘルニア、顎関節症、頸肩腕症候群、頸椎症、子宮内膜症、子宮腺筋症、早産、切迫早産、月経困難症、過活動性膀胱、夜間頻尿、間質性膀胱炎、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、多発性硬化症）、乾癬、関節リウマチ、リウマチ熱、線維筋痛、神経痛、複合性局所疼痛症候群、筋膜障害、ウイルス感染症（例えば、インフルエンザ、風邪、带状疱疹、AIDS）、細菌性感染症、真菌感染症、火傷、手術後、外傷後並びに抜歯後の炎症・痛み、悪性腫瘍（例えば、白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、頭頸部癌、食道癌、食道腺癌、胃癌、十二指腸癌、大腸癌、結腸癌、直腸癌、肝臓癌、胆嚢・胆管癌、胆道癌、膵臓癌、甲状腺癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、子宮内膜癌、膣癌、外陰部癌、腎癌、腎盂・尿管癌、尿路上皮癌、

陰茎癌、前立腺癌、精巣腫瘍、骨・軟部肉腫、悪性骨腫瘍、皮膚癌、胸腺腫、中皮腫、および原発不明癌など）、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、痛風、関節炎、変形性関節症、若年性関節炎、強直性脊椎炎、腱鞘炎、靱帯骨化症、全身性エリテマトーデス、脈管炎、脾炎、腎炎、慢性前立腺炎、慢性骨盤痛症候群、結膜炎、虹彩炎、強膜炎、ブドウ膜炎、創傷治療、皮膚炎、湿疹、骨粗鬆症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症、アレルギー性疾患、家族性大腸腺腫症、強皮症、滑液包炎、子宮筋腫、癌における痛みの予防剤又は治療剤として使用することができる。

実施例

[0094] 以下、実施例を用いて本開示をより具体的に説明するが、本開示は以下の実施例に限定されるものではない。

[0095] 以降の実施例では、以下の略称を使用する。

I P C = I n - P r o c e s s C o n t r o l 工程内試験

d b a = ジベンジリデンアセトン

X P h o s = 2 - D i c y c l o h e x y l p h o s p h i n o - 2 ' , 4 ' , 6 ' - t r i i s o p r o p y l b i p h e n y l

I P A = 2 - プロパノール

C D I = 1 , 1 ' - C a r b o n y l d i i m i d a z o l e

D M F = N , N - ジメチルホルムアミド

D M A c , D M A = N , N - ジメチルアセトアミド

p T s O H - H ₂ O = p - トルエンスルホン酸・一水和物

M e C N = アセトニトリル

H P L C = 高速液体クロマトグラフィー

[0096] 実施例における¹H-NMRスペクトルは、JNM-ECS400型核磁気共鳴装置（株式会社JEOL RESONANCE製）により測定した。観測されたピークを化学シフト値δ（ppm）で表す（s＝シングレット、d＝ダブルット、t＝トリプレット、q＝カルテット、b r s＝ブロードシングレット、m＝マルチプレット、d d＝ダブルダブルット、d t＝ダブルトリ

プレット)。

[0097] 実施例 1～11 における粉末 X 線回折スペクトルは、特別な記載がない限りは、MiniFlex 600 ((株) リガク製) (電圧: 40 kV、電流: 15 mA、波長: CuK α 、ソーラースリット: 5.0 度、走査範囲: 4～40 度: スキャンスピード/計数時間: 20.0) により測定した。

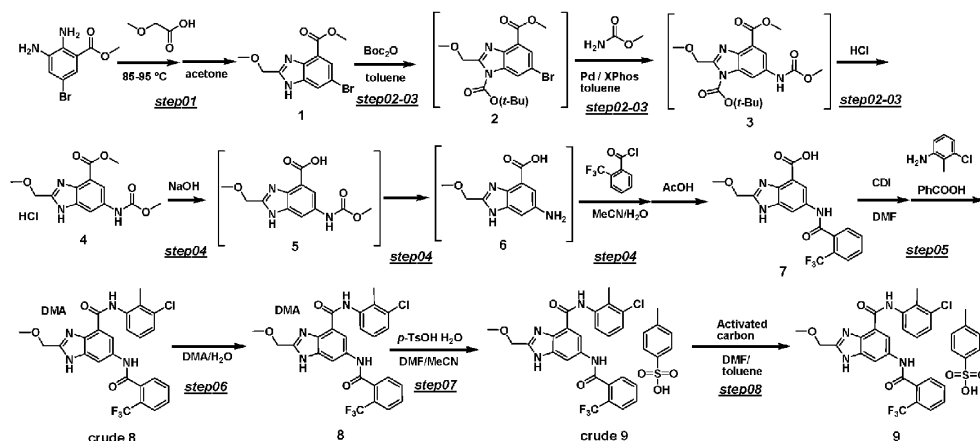
[0098] 実施例 1～11 における DSC は、特別な記載がない限りは、DSC-60A ((株) 島津製作所製) (セル: アルミナ (オープン)、ガス: 窒素 (20.0 mL/分)、加熱速度: 10.0 °C/分、ホールド温度: 300 °C、ホールド時間: 0 分) により測定した。

[0099] 実施例 1～11 における TG/DTA は、特別な記載がない限りは、TG-8120 ((株) リガク製) (セル: アルミナ (オープン)、ガス: 窒素、加熱速度: 10.0 °C/分、ホールド温度: 300 °C、ホールド時間: 0 分) により測定した。

[0100] [実施例 1: 化合物 A の p-TsOH 塩の 1 型結晶の製造]

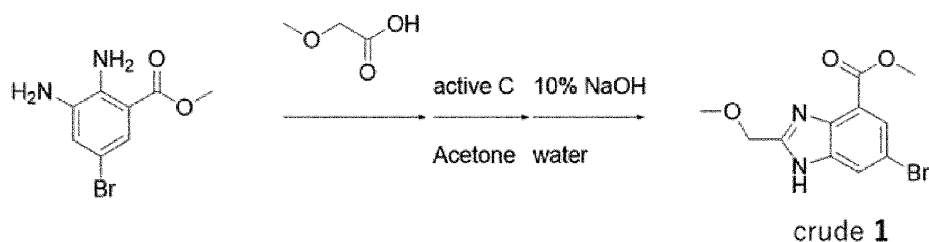
以下に概略を示す製造方法によって、化合物 A の p-TsOH 塩の 1 型結晶を製造した。

[化 69]



[0101] [ステップ 1: 6-ブローモ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチル (化合物 1) の合成]

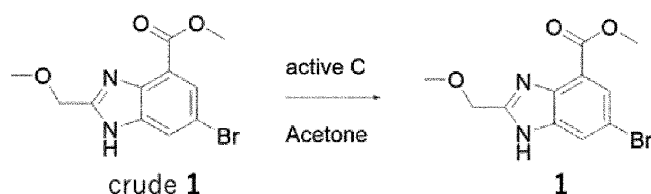
[化70]



窒素置換を施した攪拌槽に、メチル 2, 3-ジアミノ-5-ブロモベンゾエート (methyl 2,3-diamino-5-bromobenzoate) の 80.0 kg 及びメトキシ酢酸 (294 kg) を加えた。攪拌槽内の温度を 85℃ 以上に加熱し、内部の温度を 80℃～95℃ に保ちながら、10 時間反応させた。HPLC によって、原料であるメチル 2, 3-ジアミノ-5-ブロモベンゾエートのピーク面積が、検出されたピーク全ての面積の合計の 1% 以下となったことに基づいて反応の終了を確認した後、反応液の温度を 20～30℃ まで冷却した。そこに、アセトン (506 kg) を加え攪拌した後、珪藻土 (8.0 kg)、活性炭 (16.0 kg) 及びアセトン (129 kg) を加え、さらに反応液の温度を 20～30℃ に保ちながら 1 時間以上攪拌した。不溶物をろ過し、トラップされた不溶物をアセトン (378 kg) で洗いこんだ後、回収したろ液について容器外部の温度を 50℃ 以下に保ちながら溶媒を減圧留去し、390 L まで濃縮した。そこに、反応液の温度を 20～50℃ に保ちながら水 (800 L) を添加した後、反応液の温度を 15℃ 以下まで冷却した後、温度を 20℃ 以下に保ちながら、溶液の pH が 5.5～7.5 になるように 10% 水酸化ナトリウム水溶液を約 1100 kg 加えた。反応液の温度を 20～30℃ に保ちながらその溶液を 30 分以上攪拌した後、スラリーをろ過して不溶物を回収し、回収した不溶物を水 (602 kg) で洗浄した後、回収した不溶物について容器外部の温度を 60℃ 以下に保ちながら減圧乾燥し、目的物である 6-ブロモ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチル (methyl 6-bromo-2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazole-4-carboxylate、化合物 1) の粗生成物 (crude) を

91.6 kg の粉体（収率 94%）として得た。

[0102] [化71]



窒素置換を施した攪拌槽に、得られた化合物 1 の粗生成物（91.5 kg）及びアセトン（1011 kg）を添加した。攪拌槽内の温度を 35～45℃まで昇温し、化合物 1 をアセトンに溶解させた。そこに、活性炭（9.2 kg）及びアセトン（73.2 kg）を添加した後、反応液の温度を 35～45℃に保ちながら 1 時間以上攪拌した。活性炭を含む不溶物をろ過によって除去し、トラップされた不溶物をアセトン（434 kg）で洗いこんだ後、昇温させながら溶媒を留去し、ろ液を 640 L まで濃縮した。得られた溶液を 20～30℃まで冷却し、20～30℃に保ちながら 12 時間以上攪拌した。その後、その溶液を 1 時間以上かけて 10℃以下まで冷却し、0～10℃に保ちながら 1 時間以上攪拌した。スラリーをろ過して不溶物を回収し、回収した不溶物（ケーキ）を冷却したアセトン（73.1 kg）で洗浄した。その後、回収した不溶物を、容器外部の温度を 60℃以下に保ちながら減圧乾燥することによって、6-ブロモ-2-（メトキシメチル）-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチル（化合物 1）を 79.3 kg の粉体（収率 87%）として得た。

[0103] 得られた化合物 1 のスペクトルデータは以下のとおりであった。

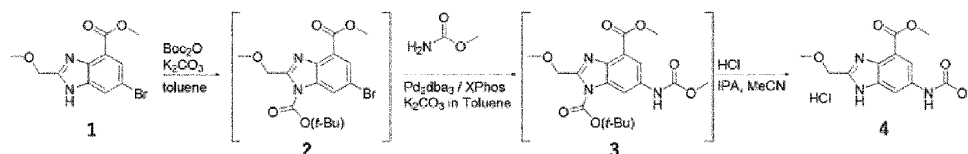
ESI-MS（-）：計算値 297.0、測定値 297.0（M-H）

¹H NMR (Chloroform-d, δ in ppm) 10.47 (br, 1H), 8.04 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.51 (s, 3H)

[0104] [ステップ 2/3：6-〔（メトキシカルボニル）アミノ〕-2-（メトキシメチル）-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチル塩酸塩（化

合物 4) の合成]

[化72]



窒素ガス置換を実施した攪拌槽に、ステップ1で得た化合物1（79.2 kg）、炭酸カリウム（54.9 kg）及びトルエン（688 kg）を添加した。そこに、二炭酸ジ-*t*-ブチル（86.8 kg）を温度15～30℃で添加した後、反応液の温度を40～50℃まで昇温し、20時間以上反応させた。HPLCによって、原料である化合物1のピーク面積が、検出されたピーク全ての面積の合計の0.6%以下となったことに基づいて反応の終了を確認した後、反応液の温度を30℃以下まで冷却し、化合物2を含む溶液（化合物2溶液）を得た。

窒素ガス置換を実施した別の攪拌槽に、カルバミン酸メチル（39.8 kg）、炭酸カリウム（73.3 kg）及びトルエン（138 kg）を加え、減圧脱気を行った。そこに、化合物2溶液及びトルエン（550 kg）を加え、減圧脱気を行った。そこに、64.7%-Pd₂(dba)₃（1.88 kg）及びXPhos（2.54 kg）を加え、減圧脱気を行った。反応液を88～97℃まで昇温し、88～97℃で4時間反応させた。HPLCによって、原料である化合物2のピーク面積が、検出されたピーク全ての面積の合計の1.0%以下となったことに基づいて反応の終了を確認した後、反応液の温度を20～30℃まで冷却した。不溶物をろ過して除去し、トラップされた不溶物をアセトニトリル（437 kg）で洗いこんだ後、回収された化合物3を含むろ液に2-プロパノール（310 kg）を加え、溶液の温度を30℃以下に保ちながらさらに濃塩酸（81.6 kg）を加えた。反応液の温度を50～60℃まで昇温し、50～60℃に保ちながら1時間以上反応させた。HPLCによって、原料である化合物3のピーク面積が、検出されたピーク全ての面積の合計の0.1%以下となったことに基づいて反応

の終了を確認した後、反応液の温度を25℃以下まで冷却し、15～25℃で1時間インキュベートした。スラリーをろ過して不溶物を回収し、回収した不溶物（ケーキ）をアセトニトリル（683kg）で洗浄した。その後、回収した不溶物を、容器外部の温度を60℃以下に保ちながら減圧乾燥することによって、6-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチル塩酸塩 (Methyl 6-[(methoxycarbonyl)amino]-2-(methoxymethyl)-1H-benzimidazole-4-carboxylate hydrochloride、化合物4) を76.0kgの粉体（収率87%）として得た。

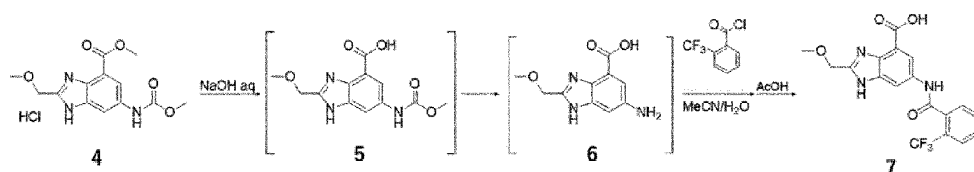
[0105] 得られた化合物4のスペクトルデータは以下のとおりであった。

ESI-MS (+) : 計算値294.1、測定値294.0 (M+H)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ in ppm) 10.19 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.44 (s, 3H)

[0106] [ステップ4 : 2-(メトキシメチル)-6-(2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 (化合物7) の合成]

[化73]



窒素ガス置換を実施した攪拌槽に、水（76.2kg）と30%水酸化ナトリウム水溶液（153kg）を加え、混合した。そこに、ステップ2/3で得た化合物4（75.6kg）を加え、窒素ガスによる脱気を行った。反応液を加熱して50～60℃まで昇温させ、50～60℃に保ちながら6時間以上反応させた。HPLCによって、反応中間体である化合物5のピーク面積が、検出されたピーク全ての面積の合計の1.0%以下となったことに

基づいて反応の終了を確認した後、反応液の温度を30℃以下まで冷却し、水(756 L)と酢酸(13.7 kg)を添加した。そこに、アセトニトリル(356 kg)を添加し、溶液を0℃以下まで冷却した。そこに、2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(2-(trifluoromethyl)benzoyl chloride)の47.9 kgを-5~5℃で滴下し、温度を-5~5℃に保ちながら15分以上反応させた。HPLCによって、反応中間体である化合物6のピーク面積が、検出されたピーク全ての面積の合計の1.0%以下となったことに基づいて反応の終了を確認した後、反応液を加熱して60℃以上まで昇温させ、60~70℃に保ちながら2時間以上反応させた。HPLCによって、前の反応の副生成物である、2-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリドが化合物6に対して2つ又は3つ反応して得られる化合物のピーク面積の合計が、検出されたピーク全ての面積の合計の0.1%以下となったことに基づいて反応の終了を確認した後、70℃以下の温度においてアセトニトリル(238 kg)を添加し、さらに60~70℃に保ちながら30分以上かけて酢酸(55.0 kg)を添加した。反応液を60~70℃に保ちながら1時間以上攪拌した後、30℃以下まで冷却し、20~30℃に保ちながらさらに1時間以上攪拌した。スラリーをろ過して不溶物を回収し、回収した不溶物(ケーキ)をMeCN(142 kg)と水(182 kg)との混合液、水(183 kg)及び2-プロパノール(144 kg)を順に用いて洗浄した。その後、回収した不溶物を、容器外部の温度を60℃以下に保ちながら減圧乾燥することによって、2-(メトキシメチル)-6-(2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボン酸(2-(methoxymethyl)-6-(2-(trifluoromethyl)benzamido)-1H-benzimidazole-4-carboxylic acid、化合物7)を85.1 kgの粉体(収率94%)として得た。

[0107] 得られた化合物7のスペクトルデータは以下のとおりであった。

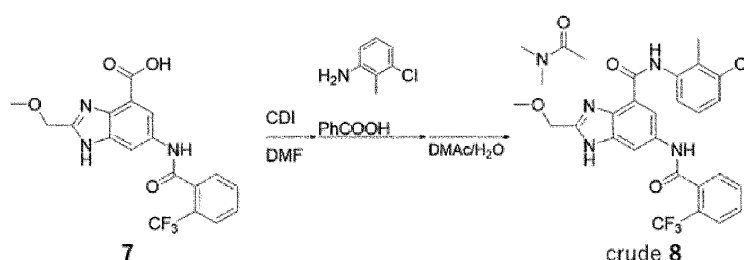
ESI-MS(+): 計算値394.1、測定値394.0 (M+H)

¹H NMR (Methanol-d₄, δ in ppm) 8.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J

= 1.9 Hz, 1H), 7.64–7.81 (m, 4H), 4.72 (s, 2H), 3.46 (s, 3H)

[0108] [ステップ5：N－（3－クロロ－2－メチルフェニル）－2－（メトキシメチル）－6－（{ [2－（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）－1 H－ベンゾイミダゾール－4－カルボキサミドDMA溶媒和物（化合物8）の合成]

[化74]

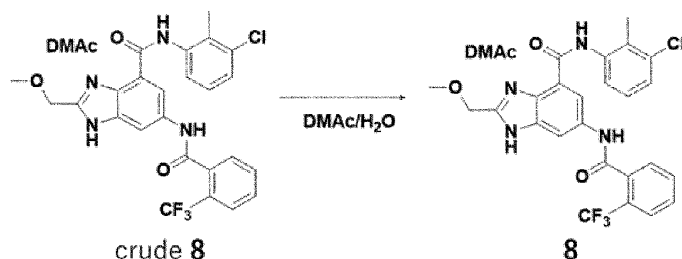


窒素ガス置換を実施した攪拌槽に、ステップ4で得た化合物7（82.8 kg）とDMF（235 kg）を添加した。その溶液を30℃以下で攪拌しながら、1, 1'－カルボニルジイミダゾール（38.8 kg）を添加し、反応液の温度を20～30℃に保ちながら1時間以上反応させた。HPLCによって、出発物である化合物7のピーク面積が、検出されたピーク全ての面積の合計の1.0%以下となったことに基づいて反応の終了を確認した後、反応液を20～30℃まで冷却し、3－クロロ－2－メチルアニリン（3-chloro-2-methylaniline）の74.3 kg及び安息香酸（1.28 kg）を添加した。反応液を加熱して昇温させ、50～60℃において20時間以上反応させた。HPLCによって、カルボニルイミダゾール構造を有する反応中間体のピーク面積が、検出されたピーク全ての面積の合計の2.0%以下となったことに基づいて反応の終了を確認した後、50～60℃の反応液に対してDMAc（465 kg）を添加した。反応液の温度を50～60℃に保ちながら水（331 kg）を滴下した後、50～60℃で1時間以上攪拌した。反応液を25℃以下に冷却し、反応液の温度を20～25℃に保ちながら2時間以上攪拌した。スラリーをろ過して不溶物を回収し、回収した不溶物（ケーキ）をDMAc（183 kg）と水（195 kg）との混合液、及

び水（293kg）を順に用いて洗浄した。その後、回収した不溶物を、容器外部の温度を60℃以下に保ちながら減圧乾燥することによって、N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミドDMA溶媒和物（N-(3-Chloro-2-methylphenyl)-2-(methoxymethyl)-6-([2-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazole-4-carboxamide DMA solvate、化合物8）の粗生成物を115kgの粉体（収率91%）として得た。

[0109] [ステップ6：N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミドDMA溶媒和物（化合物8）の精製]

[化75]



攪拌槽に、ステップ5で得た、化合物8の粗生成物（105kg）及びDMAc（322kg）を添加した。混合液を加熱して70～80℃まで昇温させ、70～80℃の溶液に対して水（90.3kg）を添加した。90分以上かけて混合液を25℃以下に冷却し、20～30℃で混合液を30分以上攪拌した。スラリーをろ過して不溶物を回収し、回収した不溶物（ケーキ）をDMAc（98.4kg）と水（105kg）との混合液、次いで水（211kg）で洗浄した。その後、回収した不溶物を、容器外部の温度を60℃以下に保ちながら減圧乾燥することによって、N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベンゾイミダゾール-

4-カルボキサミドDMA溶媒和物（化合物8）を98.7kgの粉体（収率94%）として得た。

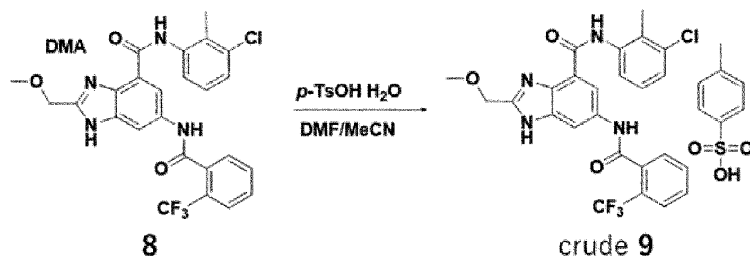
[0110] 得られた化合物8のスペクトルデータは以下のとおりであった。

ESI-MS (+) : 脱溶媒されたフリー体の計算値517.1、測定値517.0 (M+H)

¹H NMR (DMSO-d₆, δ in ppm) 11.88 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 6.9 and 2.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.67-7.84 (m, 4H), 7.21-7.27 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)

[0111] [ステップ7 : N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-({[2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル}アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸（化合物9（「化合物Aのp-TsOH塩」と同義である。））の合成]

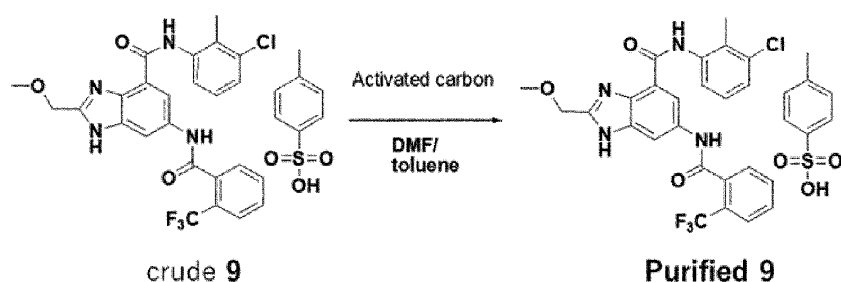
[化76]



攪拌槽に、ステップ6で得た化合物8（98.0kg）及びDMF（231kg）を添加した。溶液を加熱して50～60℃まで昇温し、化合物8をDMFに溶解させた。その後、45～60℃とした溶液に、MeCN（576kg）を添加した。そこへ、45～60℃に維持した状態で、pTsOH-H₂O（33.9kg）をMeCN（307kg）に溶解させた溶液を滴下し、45～60℃に保ちながらMeCN（461kg）をさらに添加した。その後、50～60℃に保ちながら反応液を5時間以上攪拌した。スラリーをろ過して不溶物を回収し、回収した不溶物（ケーキ）をDMF（23.1

kg)とMeCN(134kg)との混合液、次いでMeCN(230kg)で洗浄した。その後、回収した不溶物を、容器外部の温度を60℃以下に保ちながら減圧乾燥することによって、N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-([2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル)アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸(N-(3-Chloro-2-methylphenyl)-2-(methoxymethyl)-6-([2-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl)amino)-1H-benzimidazole-4-carboxamide 4-methylbenzenesulfonate、化合物9)の粗生成物を96.5kgの粉体(収率86%)として得た。

[0112] [ステップ8：N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-(メトキシメチル)-6-([2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルボニル)アミノ)-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸(化合物Aのp-TsOH塩)の1型結晶の調製]
[化77]



攪拌槽に、ステップ7で得た、化合物9の粗生成物(48.0kg)、及びDMF(113kg)を加え、攪拌槽内部の温度を35～40℃まで昇温し溶解させた。そこに、活性炭(4.8kg)を加えた後、反応液を加熱して40～50℃まで昇温させ、40～50℃に保ちながら1時間攪拌した。スラリーをろ過して不溶物を除去し、トラップされた不溶物をDMF(22.6kg)とトルエン(41.5kg)との混合液で洗いこんだ。得られたろ液に対して、20～30℃の温度において、トルエン(208kg)を添加した。そこに、化合物9の1型結晶(48.0g)を添加した後、20～3

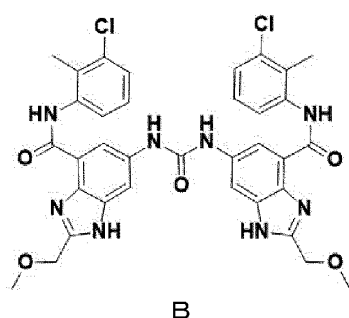
0℃の温度においてトルエン（872kg）を滴下し、20～30℃に維持しながら5時間以上攪拌した。そこに、化合物9の種結晶（240g）を添加した後、溶液を加熱して50～60℃まで昇温し、50～60℃において5時間以上攪拌した。溶液を20～30℃まで冷却した後、20～30℃でさらに12時間以上攪拌した。スラリーをろ過して不溶物を回収し、回収した不溶物（ケーキ）をトルエン（125kg）、次いでMeCN（75.2kg）で洗浄した。その後、回収した不溶物を、容器外部の温度を60℃以下に保ちながら減圧乾燥することによって、N-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{[2-（トリフルオロメチル）フェニル]カルボニル}アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸（化合物9）の1型結晶、すなわち化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶を44.9kgの粉体（収率94%）として得た。得られた化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶の粉末X線回折の結果を図1に示す。図1によれば、 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 14.3° 、 15.8° 、及び 18.3° にピークを認められた。さらに、得られた粉体をHPLCによって分析したところ、その230nmにおけるピーク面積基準での化合物9の純度は99.95%であった。さらに、得られた化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶における残留した溶媒であるトルエンの量は460ppm、N,N-ジメチルホルムアミドは514ppmであり、アセトニトリルは検出されなかった。

[0113] また、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶の示差走査熱量測定（DSC）の結果を図2に示す。化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶の示差熱測定（DTA）及び熱重量分析（TGA）による熱物性特性の測定結果を図3に示す。図2によれば、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶は、DSCにおいて265.76℃に吸熱ピークを有した。また、図3によれば、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶は、DTAにおいて263.0℃に吸熱ピークを有し、また200℃以上で分解するまで重量変化や吸発熱を認めず安定であった。

[0114] <試験例 1 : ステップ 6 における精製効率及び不純物除去効率>

ステップ 6 における精製を行う前、ステップ 6 における精製を DMA と H₂O の体積比が 79 : 21 の溶媒を用いて行った後、及びステップ 6 における精製を DMA と H₂O の体積比が 69 : 31 の溶媒で行った後の化合物 8 又はその粗生成物の粉体について、ppm オーダーでの含有量管理が必要となる不純物である、下記式で表される化合物 B の含有量を測定した。

[化78]



[0115] 結果を以下の表 1 に示す。表 1 によれば、いずれの溶媒条件において再結晶を行った場合にも、高収率に化合物 8 の精製品を得ることができ、かつ不純物である化合物 B の含有量が低下した。さらに、溶媒条件を比較すると、DMA と H₂O の体積比が 79 : 21 である条件において、化合物 B の含有量が顕著に低下した。すなわち、DMA と H₂O の体積比が 79 : 21 である条件は、化合物 B の除去効率がより高かった。このことから、化合物 9 の合成中間体である N- (3-クロロ-2-メチルフェニル) -2- (メトキシメチル) -6- ({ [2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) -1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミドを DMA 溶媒和物 (化合物 8) として取得することによれば、再結晶法によって、ppm オーダーでの管理を要する不純物を高効率に除去できることが示された。

[0116]

[表1]

ステップ 6 の精製	DMA/H ₂ O 比 (v/v)	化合物 B (ppm)	収率 (%)
前	-	1855	-
後	3.27/0.86 (79:21)	158	96.7
後	3.27/1.47 (69:31)	1675	99.1

[0117] <試験例 2 : ステップ 8 における精製効率及び不純物除去効率>

ステップ 8 における精製の前、ステップ 8 において活性炭に対する接触を含まずに再結晶のみで精製した後、及びステップ 8 と同様に化合物 9 の粗生成物の質量に対して 0.05 倍、0.10 倍若しくは 0.15 倍の質量の活性炭に接触させた後に再結晶によって精製した後に得られた化合物 9 について、不純物である化合物 B の含有量を測定した。

[0118] 結果を以下の表 2 に示す。予想外なことに、化合物 9 を再結晶するだけでは、化合物 B を有効に除去することができなかった。他方で、再結晶前に活性炭と接触させることを含むと、化合物 B を有効に除去することができ、特に接触させた活性炭の質量が化合物 9 の粗生成物の質量に対して 0.10 倍及び 0.15 倍である場合に、化合物 B をより効率的に除去することができた。

[0119] [表2]

活性炭処理	再結晶	化合物 B (ppm)
無	無	112
無	有	108
有、5wt%	有	31.0
有、10wt%	有	13.8
有、15wt%	有	9.73

[0120] [調製例 1 : 化合物 A の p-TsOH 塩のアモルファスの調製]

実施例 1 で得た化合物 A の p-TsOH 塩の 1 型結晶 (10g) をメタノール (1L) に懸濁させ、外温 55℃ で減圧下、濃縮乾固することによって、化合物 A の p-TsOH 塩のアモルファスを得た。得られたアモルファス

の粉末X線回折の結果を図4に示し、それを縦軸方向に拡大した結果を図5に示す。解析結果にはピークが認められず、得られた生成物は化合物Aのp-TsOH塩のアモルファスであることが確かめられた。

[0121] [実施例2：化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶の製造1]

調製例1で得た化合物Aのp-TsOH塩のアモルファス(14g)を電気炉に入れて、210℃で1時間加熱したところ、化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶(13.5g)が96%の収率で得られた。得られた化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶の粉末X線回折の結果を図6に示す。得られた化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶の示差熱測定(DTA)及び熱重量分析(TGA)による熱物性特性の測定結果を図7に示す。図6によれば、 $2\theta = 6.3^\circ$ 、 15.0° 、 16.4° 、 17.9° 及び 22.7° にピークが認められた。また、図7によれば、化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶は、DTAにおいて247.4℃に吸熱ピークを有した。

[0122] [実施例3：化合物Aのp-TsOH塩の4型結晶の製造1]

調製例1で得た化合物Aのp-TsOH塩のアモルファス(14g)をアセトニトリル(1L)に添加して攪拌したところ、結晶が析出した。混合液を終夜攪拌した後、結晶を濾取し、得られた結晶を終夜室温常圧で乾燥させることによって、中間生成物として、粉末X線回折の結果が図8となり、示差熱測定(DTA)及び熱重量分析(TGA)による熱物性特性の測定結果が図9となる結晶が得られた。この結晶は、 $^1\text{H-NMR}$ の結果より、化合物Aの1分子に対してアセトニトリル1/2分子が溶媒和したアセトニトリル和物であることが明らかとなった(以下では、ここで得られた結晶を、「実施例3で得た、化合物Aのp-TsOH塩の1/2アセトニトリル和物の結晶」とも記載する。)。得られた結晶を電気炉に入れて、160℃で1.5時間加熱したところ、化合物Aのp-TsOH塩の4型結晶(12.7g)が収率91%で得られた。得られた化合物Aのp-TsOH塩の4型結晶の粉末X線回折の結果を図10に示す。得られた化合物Aのp-TsOH塩の4型結晶の示差熱測定(DTA)及び熱重量分析(TGA)による熱物性特

性の測定結果を図11に示す。図10によれば、 $2\theta = 7.4^\circ$ 、 8.0° 、 14.5° 、 16.1° 及び 20.6° にピークが認められた。また、図11によれば、化合物Aのp-TsOH塩の4型結晶は、DTAにおいて 212.5°C に吸熱ピークを有した。

[0123] [比較例1：化合物Aのp-TsOH塩の5型結晶の製造]

調製例1で得た化合物Aのp-TsOH塩のアモルファス(14g)をクロロホルム(0.8L)に添加して攪拌したところ、結晶が析出した。混合液を終夜攪拌した後、結晶を濾取することによって、中間生成物として、粉末X線回折の結果が図12となり、示差熱測定(DTA)及び熱重量分析(TGA)による熱物性特性の測定結果が図13となる結晶が得られた。この結晶は、 $^1\text{H-NMR}$ の結果より、クロロホルム和物であることが明らかとなった。得られた結晶を電気炉に入れて、 170°C で1.5時間加熱したところ、化合物Aのp-TsOH塩の5型結晶(12.9g)が収率92%で得られた。得られた化合物Aのp-TsOH塩の5型結晶の粉末X線回折の結果を図14に示す。得られた化合物Aのp-TsOH塩の5型結晶の示差熱測定(DTA)及び熱重量分析(TGA)による熱物性特性の測定結果を図15に示す。

[0124] [比較例2：化合物Aのp-TsOH塩の6型結晶の製造]

調製例1で得た化合物Aのp-TsOH塩のアモルファス(15g)を、 5°C に冷却した2,2,2-トリフルオロエタノール(TFE、60mL)に添加し攪拌すると、結晶が析出した。混合液を5日間攪拌した後、結晶を濾取することによって、中間生成物として、粉末X線回折の結果が図16となる結晶が得られた。この結晶は、 $^1\text{H-NMR}$ の結果より、トリフルオロエタノール和物であることが明らかとなった。得られた結晶を電気炉に入れて、 150°C で30分加熱したところ、化合物Aのp-TsOH塩の6型結晶(12.5g)が収率83%で得られた。得られた化合物Aのp-TsOH塩の6型結晶の粉末X線回折の結果を図17に示す。得られた化合物Aのp-TsOH塩の6型結晶の示差熱測定(DTA)及び熱重量分析(TGA)

による熱物性特性の測定結果を図 18 に示す。

[0125] [比較例 3 : 化合物 A の p-T s O H 塩の 7 型結晶の製造]

調製例 1 で得た化合物 A の p-T s O H 塩のアモルファス (15 g) を、5℃に冷却した 2, 2, 2-トリフルオロエタノール (TFE、60 mL) に添加し攪拌すると、結晶が析出した。混合液を 6 日間攪拌した後、結晶を濾取することによって、中間生成物として、粉末 X 線回折の結果が図 16 となる結晶が得られた。さらにろ取した結晶を漏斗上で終夜放置したところ、粉末 X 線回折の結果が図 19 となる結晶が得られた。この結晶は、¹H-NMR の結果より、トリフルオロエタノール和物であることが明らかとなった。得られた結晶を電気炉に入れて、150℃で 1 時間加熱したところ、化合物 A の p-T s O H 塩の 7 型結晶 (12.7 g) が収率 85% で得られた。得られた化合物 A の p-T s O H 塩の 7 型結晶の粉末 X 線回折の結果を図 20 に示す。得られた化合物 A の p-T s O H 塩の 7 型結晶の示差熱測定 (DTA) 及び熱重量分析 (TGA) による熱物性特性の測定結果を図 21 に示す。

[0126] [実施例 4 : 化合物 A の p-T s O H 塩の 3 型結晶の製造 2]

実施例 3 で得た化合物 A の p-T s O H 塩の 4 型結晶を、205℃で加熱したところ、化合物 A の p-T s O H 塩の 3 型結晶が得られた。

[0127] [実施例 5 : 化合物 A の p-T s O H 塩の 3 型結晶の製造 3]

比較例 1 で得た化合物 A の p-T s O H 塩の 5 型結晶を、205℃で 10 分間加熱したところ、化合物 A の p-T s O H 塩の 3 型結晶が得られた。また、この結果から、化合物 A の p-T s O H 塩の 3 型結晶は、5 型結晶よりも安定性が高いことが明らかとなった。

[0128] [実施例 6 : 化合物 A の p-T s O H 塩の 3 型結晶の製造 4]

比較例 2 で得た化合物 A の p-T s O H 塩の 6 型結晶を、190℃で 10 分間加熱したところ、化合物 A の p-T s O H 塩の 3 型結晶が得られた。また、この結果から、化合物 A の p-T s O H 塩の 3 型結晶は、6 型結晶よりも安定性が高いことが明らかとなった。

[0129] [実施例 7 : 化合物 A の p-TsOH 塩の 3 型結晶の製造 5]

実施例 3 で得た、化合物 A の p-TsOH 塩の 1/2 アセトニトリル和物の結晶約 10 mg を、容量 100 μ L のオープンパンに入れ、TG/DTA 装置を用いて、脱溶媒温度のすぐ上の温度にまで加熱し、重量損失が安定化するまで(10 分間)この温度に保持して脱溶媒させた。その後、試料を周囲温度に冷却し、XRPD によって分析したところ、化合物 A の p-TsOH 塩の 3 型結晶が得られていた。

[0130] [実施例 8 : 化合物 A の p-TsOH 塩の 4 型結晶の製造 2]

実施例 3 で得た、化合物 A の p-TsOH 塩の 1/2 アセトニトリル和物の結晶約 10 mg を、40 $^{\circ}$ C、相対湿度 75% の条件で 7 日間静置したところ、化合物 A の p-TsOH 塩の 4 型結晶が得られた。また、この結果から、化合物 A の p-TsOH 塩の 4 型結晶は、実施例 3 で得た、化合物 A の p-TsOH 塩の 1/2 アセトニトリル和物の結晶よりも安定性が高いことが明らかとなった。

[0131] [実施例 9 : 化合物 A の p-TsOH 塩の結晶間の相対安定性]

実施例 1~3 及び比較例 1~3 で調製した化合物 A の p-TsOH 塩の結晶をそれぞれ 100 mg 計り、合計 600 mg を DMF とトルエンの体積比 1 : 9 の混合溶媒 30 mL に添加して、20 $^{\circ}$ C 又は 55 $^{\circ}$ C の条件で攪拌した。20 $^{\circ}$ C における攪拌開始後 3、4、7 及び 8 日後並びに 55 $^{\circ}$ C における攪拌開始 3 日後及び 4 日後に、粉末 X 線回折によって、混合液中の化合物 A の p-TsOH 塩の結晶形を測定した。20 $^{\circ}$ C における結果を図 22 に示す。55 $^{\circ}$ C における結果を図 23 に示す。図 22 及び 23 によれば、混合液中の結晶は、20 $^{\circ}$ C では 8 日後に、55 $^{\circ}$ C では 3 日後に、それぞれすべて化合物 A の p-TsOH 塩の 1 型結晶となったことから、化合物 A の p-TsOH 塩のうち、1 型結晶が最安定形であることが明らかとなった。

[0132] [実施例 10 : 化合物 A の p-TsOH 塩の 1 型結晶の、賦形剤混合時の安定性試験]

化合物 A の p-TsOH 塩の 1 型結晶と種々の賦形剤を質量比 1 : 1 で乳

鉢を用いて混合し、温度 40℃及び相対湿度 75%の恒温恒湿器中に開放系で2週間又は1か月静置した後、HPLCを用いた分解有無の評価及び目視による色調変化の確認を行った。リファレンスとして化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶のみの安定性も評価した。HPLCの条件は以下のとおりである。

装置：Shimadzu LC-2010 CHT

カラム：COSMOSIL 3C18-MSII 4.6×100mm

カラム温度：40℃

移動相：A液；MeCN/H₂O/MeOH=600/400/1

B液；MeCN/H₂O/MeOH=900/100/1

グラディエント：0-8min ; A=100%

8-10min ; A to B

10-20min ; B=100%

20-21min ; B to A

流量：0.5mL/min

波長：230nm

[0133] HPLCにおける、観測されたピークのうち化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶のピークが占める面積の割合(%)、及び結晶の色を観察した結果を表3に示す。表3によれば、いずれの賦形剤と混合した条件においても化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶の分解は見られず、また色の変化も生じなかった。このことから、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶は、安定性の高い化合物Aのp-TsOH塩の結晶であることが明らかとなった。

[0134] [表3]

	混合直後	2週間	1か月
結晶のみ	99.71	99.70	99.68
D-マンニトール	99.63	99.70	99.71
結晶セルロース	99.73	99.65	99.69
乳糖	99.64	99.74	99.58
トウモロコシデンプン	99.71	99.66	99.66
		いずれの条件でも色の変化なし	いずれの条件でも色の変化なし

[0135] [実施例 1 1 : 化合物 A の p - T s O H 塩の 1 型結晶の、種々の刺激に曝露した際の安定性評価]

化合物 A の p - T s O H 塩の 1 型結晶、及び特許文献 1 に記載の方法に従って調製した化合物 A のフリー体の結晶を、加熱刺激（6 0 °C で 2 4 時間静置）、光刺激（光源 D 6 5 ランプ、総照度 1 2 0 万 l x ・ h r ）又は加湿刺激（3 0 °C かつ相対湿度 9 0 % で 2 4 時間静置）に曝露し、刺激への曝露有無において、H P L C における、観測されたピークのうち化合物 A のフリー体又は化合物 A の p - T s O H 塩の 1 型結晶のピークが占める面積の割合（％）に基づいて、その安定性を評価した。結果を表 4 に示す。表 4 によれば、化合物 A の p - T s O H 塩の 1 型結晶はいずれの刺激に曝露した後も純度の低下を認めず、また結晶の色の変化も見られなかった。このことから、化合物 A の p - T s O H 塩の 1 型結晶は、安定な化合物 A の p - T s O H 塩の結晶であることが明らかとなった。

[0136] [表4]

	化合物 A のフリー体	化合物 A の p - T s O H 塩の 1 型結晶
刺激なし	99. 78%	99. 70%
加熱刺激	99. 76%	99. 69%
光刺激	99. 74%	99. 72%
加湿刺激	99. 76%	99. 68%

[0137] [実施例 1 2 : 化合物 A の p - T s O H 塩の 1 型結晶の、機械的刺激及び水に対する曝露における安定性]

化合物 A の p - T s O H 塩の 1 型結晶を、乳鉢により粉碎した結晶（粉碎）、水を添加した後に練り混ぜた結晶（水処理）、加湿刺激条件（3 0 °C、相対湿度 9 0 %）下で保存したサンプル、及び打錠調製（2, 0 0 0 k g f × 3 0 m i n ）したサンプルについて、粉末 X 線回折測定を行った。いずれの処理も行っていない化合物 A の p - T s O H 塩の 1 型結晶（無処理）と並べて表示した結果を図 2 4 に示す。図 2 4 によれば、いずれの条件においても結晶形に変化は見られなかった。このことから、化合物 A の p - T s O H 塩の 1 型結晶は、安定な化合物 A の p - T s O H 塩の結晶であることが明ら

かとなった。本実施例における粉末X線回折スペクトルは、RINT-Ultima III（（株）リガク製）（ターゲット：Cu，電圧：40kV，電流：40mA，スキンスピード：4度/分）により測定した。

[0138] [実施例13：化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶の安定性試験]

実施例2で得た化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶約10mgを、40℃、相対湿度75%の条件で7日間以上静置したところ、化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶は、7日以上安定に存在することができた。このことから、化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶は安定に存在可能な結晶であることが明らかとなった。

[0139] [比較例4：化合物Aのp-TsOH塩の2型結晶の製造]

特許文献1に記載の方法に従って得た化合物Aのフリー体（50mg）を酢酸エチル（1.0mL）に添加した。そこに、50℃の条件下で化合物Aに対して1当量のp-TsOH-H₂Oを添加して攪拌したところ、底壁にガムが析出、その後全体的に濁ってくる形で結晶が析出した。結晶を回収したところ、粉末X線回折の結果が図25となり、示差走査熱量測定（DSC）及び熱重量分析（TGA）による熱物性特性の測定結果が図26となる、化合物Aのp-TsOH塩の2型結晶が得られた。

[0140] [実施例14：化合物Aのp-TsOH塩の2型結晶の熱安定性の検討]

図26の結果によると、化合物Aのp-TsOH塩の2型結晶は177℃でDSCの吸熱ピークが見られたにも関わらず、TGAにおける質量変化が見られなかったことから、177℃付近で結晶形の転移が起こっていると考えられた。そこで、化合物Aのp-TsOH塩の2型結晶を30℃、150℃、200℃と昇温させながら、粉末X線回折によって結晶形を検討し、その後さらに150℃、30℃と冷却しながら、粉末X線回折によって結晶形を検討した。結果を図27に示す。図27によれば、化合物Aのp-TsOH塩の2型結晶は熱に対して不安定であった。さらに、化合物Aのp-TsOH塩の2型結晶は、200℃の条件で化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶に転移したことから、むしろ化合物Aのp-TsOH塩の3型結晶が、熱

に対して安定であることが明らかとなった。

[0141] [実施例 15 : 化合物 A の p-T s O H 塩の 1 ~ 3 型結晶の相対安定性の検討]

実施例 4 と同様に、化合物 A の p-T s O H 塩の 1 型結晶及び 2 型結晶、化合物 A の p-T s O H 塩の 1 型結晶及び 3 型結晶又は化合物 A の p-T s O H 塩の 2 型結晶及び 3 型結晶を 1 つの溶液中で攪拌した場合の、溶液中の化合物 A の p-T s O H 塩の結晶形から、これらの結晶のうちの最安定形について検討した。化合物 A の p-T s O H 塩の 1 型結晶及び 2 型結晶、化合物 A の p-T s O H 塩の 1 型結晶及び 3 型結晶又は化合物 A の p-T s O H 塩の 2 型結晶及び 3 型結晶を、質量比 1 : 1 で、アセトンに対して添加し、30℃で 42 時間攪拌した。その後、粉末 X 線回折によって、溶液中の化合物 A の p-T s O H 塩の結晶形を検討したところ、3 条件のいずれにおいても、溶液中の化合物 A の p-T s O H 塩の結晶は 1 型結晶に転移していた。よって、これら 3 つの結晶形の中でも、1 型結晶が最安定形であることが示された。

[0142] [実施例 16 : 化合物 A の p-T s O H 塩の 1 型結晶の種々の溶媒中での安定性の確認]

溶媒による結晶形の転移を起こしやすくするために、化合物 A の p-T s O H 塩の 1 型結晶を乳鉢で粉碎した。得られた粉碎物を、メタノール、酢酸エチル又はメチルエチルケトンに対して添加し、40℃の条件下で 115 時間攪拌した。攪拌後に粉末 X 線回折によって、溶液中の化合物 A の p-T s O H 塩の結晶形を検討した結果を図 28 に示す。図 28 によれば、いずれの条件においても結晶形の変化は見られず、化合物 A の p-T s O H 塩の 1 型結晶は極めて安定な結晶形であることが明らかとなった。

[0143] [実施例 17 : 種々の条件における化合物 A の p-T s O H 塩の結晶の調製 1]

溶媒 1. 4 mL に対して、調製例 1 で得た化合物 A の p-T s O H 塩のアモルファスを、22 mg の用量で室温下において添加した。その後、攪拌子

を用いて600rpmで攪拌しながら、溶媒の沸点の±3℃の温度又は100℃の低い方の温度まで加熱することと、1分あたり0.2℃の速度で20℃まで冷却することを2サイクル繰り返した後に、結晶形を評価した。その結果、溶媒としてアセトン、アセトニトリル、アニソール、クロロホルム、シクロヘキサン、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン、エタノール、n-ヘプタン、酢酸イソプロピル、メチルエチルケトン、メチルターシャリブチルエーテル(MTBE)、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン又はトルエンを用いた条件で、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶が得られた。

[0144] [実施例18：種々の条件における化合物Aのp-TsOH塩の結晶の調製2]

バイアル中の酢酸に対して、調製例1で得た化合物Aのp-TsOH塩のアモルファスを添加し、バイアルの蓋を開けた状態でドラフトチャンバー中に室温で静置することで、酢酸を蒸発させた。その結果、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶が得られた。

[0145] [実施例19：種々の条件における化合物Aのp-TsOH塩の結晶の調製3]

溶媒に対して、調製例1で得た化合物Aのp-TsOH塩のアモルファスを添加し、そのスラリーを5℃で攪拌したところ、溶媒としてDMFとトルエンの体積比1：9の混合溶液、アセトン、エタノール又はテトラヒドロフランを用いた条件で、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶が得られた。

[0146] [実施例20：種々の条件における化合物Aのp-TsOH塩の結晶の調製4]

溶媒に対して、調製例1で得た化合物Aのp-TsOH塩のアモルファスを添加し、そのスラリーを20℃で攪拌したところ、溶媒としてアセトン、エタノール、メチルターシャリブチルエーテル(MTBE)又はテトラヒドロフランを用いた条件で、化合物Aのp-TsOH塩の1型結晶が得られた。

[0147] [実施例 2 1 : 種々の条件における化合物 A の p - T s O H 塩の結晶の調製 5]

溶媒に対して、調製例 1 で得た化合物 A の p - T s O H 塩のアモルファスを添加し、そのスラリーを 5 0 ° C で攪拌したところ、溶媒として DMF とトルエンの体積比 1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4 若しくは 1 : 9 の混合溶液、DMF とアセトニトリルの体積比 1 : 1、1 : 2、1 : 3 若しくは 1 : 4 の混合溶液、アセトニトリルとトルエンの体積比 1 : 1 の混合溶液、アセトン、クロロホルム、エタノール、メチルターシャリブチルエーテル (MTBE)、テトラヒドロフラン又はトルエンを用いた条件で、化合物 A の p - T s O H 塩の 1 型結晶が得られた。

[0148] [実施例 2 2 : 種々の条件における化合物 A の p - T s O H 塩の結晶の調製 6]

調製例 1 で得た化合物 A の p - T s O H 塩のアモルファスを、3 5 0 m g / m L (室温用) 又は 5 0 0 m g / m L (5 0 ° C 用) の濃度で DMF に溶解し、0. 2 μ m のポリテトラフルオロエチレンのフィルターでろ過した。そのろ液 2 7 5 μ L (室温用) 又は 2 5 0 μ L (5 0 ° C 用) を 3 0 0 r p m で攪拌しながら、貧溶媒を添加し、2 時間攪拌した。その後、貧溶媒としてトルエンを用いた場合にはさらに 7 0 時間攪拌した。また、貧溶媒としてトルエン以外を用いた場合には、化合物 A の p - T s O H 塩の種結晶を添加し、さらに 7 0 時間攪拌した。その結果、貧溶媒としてアセトニトリルを用いて 5 0 ° C で攪拌した場合、貧溶媒として 2 - プロパノールを用いて 5 0 ° C で攪拌した場合、貧溶媒としてメチルエチルケトンを用いて室温若しくは 5 0 ° C で攪拌した場合又は貧溶媒としてトルエンを用いて室温若しくは 5 0 ° C で攪拌した場合に、化合物 A の p - T s O H 塩の 1 型結晶が得られた。なお、添加した貧溶媒の量は、アセトニトリルでは 1. 9 3 m l (室温) 又は 1. 7 5 m l (5 0 ° C)、2 - プロパノールでは 2. 2 0 m l (室温) 又は 2. 0 0 m l (5 0 ° C)、メチルエチルケトン 2. 2 0 m l (室温) 又は 2. 0 0 m l (5 0 ° C)、トルエンでは 2. 4 8 m l (室温) 又は 2. 2 5 m l (5 0 ° C) であっ

た。

[0149] [参考例 1 : 種結晶を用いない化合物 9 の 1 型結晶の取得]

特許文献 1 の実施例 11 に記載の方法で N- (3-クロロ-2-メチルフェニル)-2- (メトキシメチル)-6- ({[2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミドを得ることができる。N- (3-クロロ-2-メチルフェニル)-2- (メトキシメチル)-6- ({[2- (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル} アミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキサミド 80 g に THF 480 ml を加え、50℃で加温し溶解させた。p-トルエンスルホン酸 1 水和物 32.4 g を添加し、同温で 1 時間以上攪拌し、55℃で加温しながらアセトン 960 ml を加えた。さらに 50℃で加温しながら 2 時間以上攪拌した後、室温まで冷却し、同温で 30 分攪拌した。スラリーをろ過し、冷やしたアセトン 50 ml で洗浄した。外温 50℃以下で加温しながら減圧乾燥し、白色結晶 98.1 g を 92% の収率で得た。

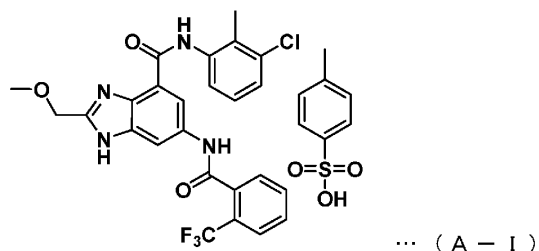
上記の取得法と同様にして得られた白色結晶の一部を化合物 9 の種結晶として利用することができる。

得られた化合物 9 の 1 型結晶の粉末 X 線回折の結果を図 29 に示す。得られた化合物 9 の 1 型結晶の示差走査熱量測定 (DSC) 及び熱重量分析 (TGA) による熱物性特性の測定結果を図 30 に示す。参考例 1 における粉末 X 線回折スペクトルは、RINT-Ultima III (株) リガク製 (ターゲット: Cu, 電圧: 40 kV, 電流: 40 mA, スキャンスピード: 4 度/分) により測定した。参考例 1 における DSC は、DSC-50 (株) 島津製作所製 (セル: アルミナ (オープン)、ガス: 窒素 (20.0 mL/分)、加熱速度: 10.0℃/分、ホールド温度: 400℃、ホールド時間: 0 分) により測定した。

請求の範囲

[請求項1] 粉末X線回折において、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）が 7.1° 、 14.3° 、 15.8° 、及び 18.3° に回折ピークを有する、下記式（A-1）：

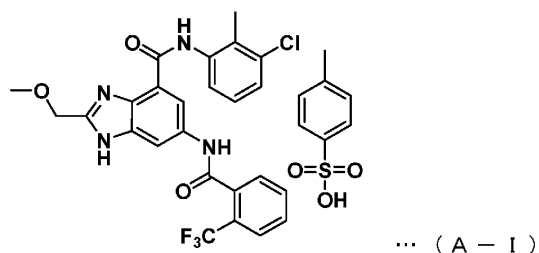
[化1]



で表されるN-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{ [2-（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸塩の1型結晶。

[請求項2] 示差走査熱量測定において、 $265.8 \pm 3.0^\circ\text{C}$ である吸熱ピークを有する、下記式（A-1）：

[化2]

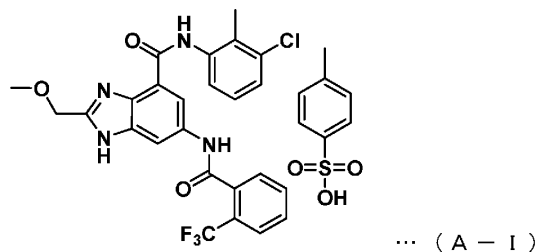


で表されるN-（3-クロロ-2-メチルフェニル）-2-（メトキシメチル）-6-（{ [2-（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド 4-メチルベンゼンスルホン酸塩の1型結晶。

[請求項3] 粉末X線回折において、回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）が 6.3° 、 15.0° 、 16.4° 、 17.9° 及び 22.7° に回折ピークを有

する、下記式（A－I）：

[化3]

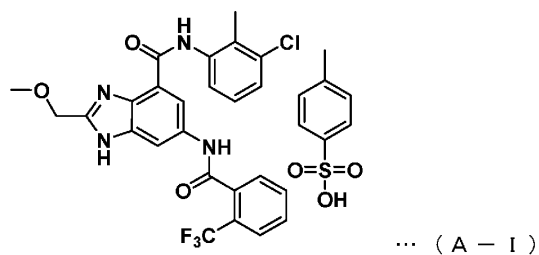


で表されるN－（3－クロロ－2－メチルフェニル）－2－（メトキシメチル）－6－（{ [2－（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）－1H－ベンズイミダゾール－4－カルボキサミド4－メチルベンゼンスルホン酸塩の3型結晶。

[請求項4]

示差熱分析において、 $247.4 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ である吸熱ピークを有する、下記式（A－I）：

[化4]

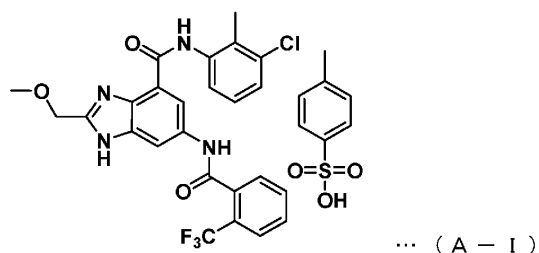


で表されるN－（3－クロロ－2－メチルフェニル）－2－（メトキシメチル）－6－（{ [2－（トリフルオロメチル）フェニル] カルボニル} アミノ）－1H－ベンズイミダゾール－4－カルボキサミド4－メチルベンゼンスルホン酸塩の3型結晶。

[請求項5]

粉末X線回折において、回折角（ $2\theta \pm 0.2^{\circ}$ ）が 7.4° 、 8.0° 、 14.5° 、 16.1° 及び 20.6° に回折ピークを有する、下記式（A－I）：

[化5]

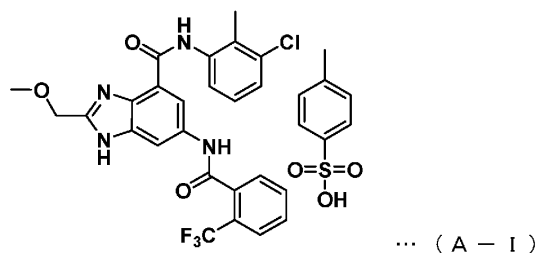


で表される N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩の 4 型結晶。

[請求項6]

示差熱分析において、 $212.5 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ である吸熱ピークを有する、下記式 (A - I) :

[化6]



で表される N - (3 - クロロ - 2 - メチルフェニル) - 2 - (メトキシメチル) - 6 - ({ [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルボニル } アミノ) - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - カルボキサミド 4 - メチルベンゼンスルホン酸塩の 4 型結晶。

[請求項7]

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の結晶を有効成分として含有する、医薬組成物。

[請求項8]

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の結晶を有効成分として含有する、膜結合型プロスタグランジン E 合成酵素 - 1 阻害剤。