(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2011 年 1 月 20 日(20.01.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/007870 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 213/82 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/062071

(22) 国際出願日: 2010 年 7 月 16 日(16.07.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2009-169130 2009 年 7 月 17 日(17.07.2009) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄三丁目９番１９号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 丹羽 昌史 (NIWA, Masashi) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 出口 裕 (DEGUCHI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人深見特許事務所 (Fukami Patent Office, p.c.); 〒5300005 大阪府大阪市北区中之島二丁目２番７号 中之島セントラルタワー Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

(54) **Title**: 2-[[[2-[(HYDROXYACETYL)AMINO]-4-PYRIDINYL]METHYL]THIO]-N-[4-(TRIFLUOROMETHOXY)PHENYL]-3-PYRIDINECARBOXAMIDE BENZENE- SULFONATE, CRYSTALS OF SAME, POLYMORPHS THEREOF, AND PROCESSES FOR PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称 : ２－［［［２－［（ヒドロキシアセチル）アミノ］－４－ピリジニル］メチル］チオ］－Ｎ－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－３－ピリジンカルボキサミドのベンゼンスルホン酸塩、その結晶、その結晶多形およびそれらの製造方法

(57) **Abstract**: In the development of 2-[[[2-[(hydroxyacetyl)amino] -4-pyridinyl]methyl]thio]-N-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-3-pyridinecarboxamide (compound (A)), there exist several complex problems: (1) compound (A) or salts thereof are difficult of recrystallization, said salts being considerably different in storage stability, and it is very difficult to obtain a salt of compound (A) having high storage stability; (2) in the crystallization process of compound (A), the control of polymorphism is very difficult; (3) compound (A) (in the free form) causes mineral deposition in the stomach when oral-administered repeatedly; and so on. In order to solve the problems, studies have been made with attention being paid to the kinds of salts. As a result, it has been found that benzensulfonate (salt) of compound (A) has the following properties: (1) in a one-week preliminary stability test (severe test), benzensulfonate of compound (A) is not decomposed by light, humidity, or other factors, thus being unproblematic in storage stability; (2) two kinds of crystal forms are prsent, and the crystal forms can be selectively produced by a certain method; and (3) no mineral deposition in the stomach is observed even after four-week repeated oral administration.

(57) 要約: ２－［［［２－［（ヒドロキシアセチル）アミノ］－４－ピリジニル］メチル］チオ］－Ｎ－［４－（トリフルオロメトキシ）フェニル］－３－ピリジンカルボキサミド（化合物Ａ）を開発していく段階で、１）化合物Ａまたはその塩は再結晶化が困難であり、その塩の種類において、保存安定性が大きく異なり、保存安定性の高い化合物Ａの塩を得ることが非常に困難であること、２）化合物Ａの結晶化プロセスにおいても、結晶多形のコントロール（制御）が非常に困難であること、３）化合物Ａ（フリー体）は、反復経口投与により胃に鉱質沈着を生じること、などの複合的課題が存在する。前記課題を解決するため、塩の種類に着目して検討した結果、化合物Ａのベンゼンスルホン酸塩は、１）１週間予備安定性試験（苛酷試験）で光、湿度、その他の要因でも分解せず、保存安定性に課題がないこと、２）２種類の結晶形が存在すること、それら２種類の結晶形を選択的に製造する方法、３）４週間の反復経口投与でも、胃に鉱質沈着が認められないこと、を見出した。

WO 2011/007870 A1