

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5261386号
(P5261386)

(45) 発行日 平成25年8月14日 (2013. 8. 14)

(24) 登録日 平成25年5月2日 (2013. 5. 2)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 211/22 (2006. 01)	C O 7 D 211/22 C S P
A 6 1 K 31/445 (2006. 01)	A 6 1 K 31/445
A 6 1 P 31/10 (2006. 01)	A 6 1 P 31/10

請求項の数 3 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2009-521645 (P2009-521645)	(73) 特許権者	000003698
(86) (22) 出願日	平成20年7月2日 (2008. 7. 2)		富山化学工業株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2008/061944		東京都新宿区西新宿 3 丁目 2 番 5 号
(87) 国際公開番号	W02009/005077	(74) 代理人	110000855
(87) 国際公開日	平成21年1月8日 (2009. 1. 8)		特許業務法人浅村特許事務所
審査請求日	平成23年5月11日 (2011. 5. 11)	(74) 代理人	100066692
(31) 優先権主張番号	特願2007-176106 (P2007-176106)		弁理士 浅村 皓
(32) 優先日	平成19年7月4日 (2007. 7. 4)	(74) 代理人	100072040
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 浅村 肇
		(74) 代理人	100140556
			弁理士 新村 守男
		(74) 代理人	100088926
			弁理士 長沼 暉夫
		(74) 代理人	100102897
			弁理士 池田 幸弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4- {3- [4- (3- {4- [アミノ (ブトキシカルボニルイミノ) メチル] フェノキシ] プロピル) -1-ピペリジニル] プロポキシ} -N'- (ブトキシカルボニル) ベンズアミジンの

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

粉末 X 線回折パターンにおいて、2 θ で表される 5 . 8、1 8 . 2、2 0 . 9 および 2 4 . 7 ° の回折角度を有する 4- {3- [4- (3- {4- [アミノ (ブトキシカルボニルイミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) -1-ピペリジニル] プロポキシ} -N'- (ブトキシカルボニル) ベンズアミジンの結晶。

【請求項 2】

粉末 X 線回折パターンにおいて、2 θ で表される 8 . 7、1 2 . 0、2 2 . 2 および 2 4 . 3 ° の回折角度を有する 4- {3- [4- (3- {4- [アミノ (ブトキシカルボニルイミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) -1-ピペリジニル] プロポキシ} -N'- (ブトキシカルボニル) ベンズアミジンの結晶。

【請求項 3】

粉末 X 線回折パターンにおいて、2 θ で表される 9 . 8 および 2 3 . 5 ° の回折角度を有する 4- {3- [4- (3- {4- [アミノ (ブトキシカルボニルイミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) -1-ピペリジニル] プロポキシ} -N'- (ブトキシカルボニル) ベンズアミジンの結晶。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗真菌剤として開発されている 4- {3- [4- (3- {4- [アミノ (ブ

10

20

トキシカルボニルイミノ)メチル]フェノキシ}プロピル)-1-ピペリジニル]プロポキシ}-N'-(ブトキシカルボニル)ベンズアミジンの新規な結晶に関する。

【背景技術】

【0002】

4-{3-[4-(3-{4-[アミノ(ブトキシカルボニルイミノ)メチル]フェノキシ}プロピル)-1-ピペリジニル]プロポキシ}-N'-(ブトキシカルボニル)ベンズアミジン(以下、「化合物A」とする。)は、アゾール系薬剤耐性真菌を含む真菌に対して強い活性を有し、経口吸収に優れ、他剤との相互作用が少なく、高い安全性を示し、抗真菌剤として有用である(特許文献1)。

特許文献1に記載されている製造法で製造される化合物Aの結晶を「I型結晶」とする。

10

【0003】

【特許文献1】国際公開第2007/074868号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

医薬の原薬としてさらに優れた性質、とりわけ、取り扱いが容易な性質を有する化合物Aの結晶が強く望まれている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

20

このような状況下、本発明者らは鋭意研究を行った結果、粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 5.8 、 18.2 、 20.9 および 24.7° の回折角度を有する化合物Aの結晶(以下、「II型結晶」とする。)、粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 8.7 、 12.0 、 22.2 および 24.3° の回折角度を有する化合物Aの結晶(以下、「III型結晶」とする。)ならびに粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 9.8 および 23.5° の回折角度を有する化合物Aの結晶(以下、「IV型結晶」とする。)が、(1)嵩密度(タップ密度)が大きく、(2)帯電しにくく、(3)取り扱いが容易で、(4)圧縮成形性が良く、(5)スティッキング傾向が弱く、(6)大量製造が可能であり、医薬の原薬として優れていることを見出し、本発明を完成するに至った。

30

【発明の効果】

【0006】

本発明の結晶は、(1)嵩密度(タップ密度)が大きく、(2)帯電しにくく、(3)取り扱いが容易で、(4)圧縮成形性が良く、(5)スティッキング傾向が弱く、(6)大量製造が可能であり、医薬の原薬として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 5.8 、 18.2 、 20.9 および 24.7° の回折角度を有するII型結晶、粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 8.7 、 12.0 、 22.2 および 24.3° の回折角度を有するIII型結晶ならびに粉末X線回折パターンにおいて、 2θ で表される 9.8 および 23.5° の回折角度を有するIV型結晶に関する。本発明のこれらの結晶は、これまで全く知られておらず、特許文献1にも一切記載はなく、新規な結晶である。なお、粉末X線回折による特徴的なピークは、測定条件によって変動することがある。そのため、本発明化合物の粉末X線回折のピークは、厳密に解されるものではない。

40

【0008】

本発明化合物の製造法について説明する。

II型結晶は、たとえば、次に示す製造法により製造することができる。

【0009】

50

挙げられる。これらの反応性誘導体は、系内で調製後、単離せずに使用してもよい。

この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドおよびナトリウム *tert*-ブトキシドなどの金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどの無機塩類ならびにトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデクーフーエン (DBU) およびピリジンなどの有機塩基が挙げられる。

反応性誘導体および塩基の使用量は、式[1]の化合物に対して2~100倍モル、好ましくは2~10倍モルであればよい。

10

この反応は、-20~100℃、好ましくは20~80℃で1分間~24時間実施すればよい。この反応は、より好ましくは20~80℃で1分間~7時間実施すればよい。

【0014】

(2) 反応終了後、製造された化合物Aは、反応混合物から通常の方法で抽出される。

抽出に使用される溶媒としては、たとえば、メチルエチルケトンなどのケトン類；酢酸エチルなどのエステル類；テトラヒドロフランなどのエーテル類；トルエンなどの芳香族炭化水素類ならびにクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。これらの溶媒は、混合して使用しても良い。

抽出の温度は、特に限定されないが、50~80℃が好ましい。

【0015】

20

(3) 抽出液にIII型結晶の種晶を添加した後、晶出を行うことにより、III型結晶を製造することができる。

晶析の条件は、12~24時間を要して50~80℃から0~10℃まで冷却することが好ましい。

【0016】

IV型結晶は、たとえば、次に示す製造法により製造することができる。

【0017】

[製造法4]

II型結晶を溶媒中、懸濁攪拌することによりIV型結晶を製造することができる。

この製造に使用される溶媒としては、アセトンなどのケトン類などが挙げられる。

30

溶媒の使用量は、II型結晶の重量を基準として、1~100倍量 (v/w) が好ましく、2~30倍量 (v/w) がより好ましい。

攪拌温度は、0~10℃が好ましい。

攪拌時間は、1~30日間で好ましく、7~30日間でより好ましい。

【0018】

本発明化合物 (II型結晶、III型結晶およびIV型結晶) は、医薬として用いられる場合、単独または混合して用いられることができる。

本発明化合物を医薬として用いる場合、通常、製剤化に使用される賦形剤、担体および希釈剤などの製剤補助剤を適宜混合してもよく、これらは常法にしたがって、錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、粉体制剤、坐剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、貼付剤、軟膏剤または注射剤などの形態で経口または非経口で投与することができる。また、投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができる。通常、成人に対しては、経口または非経口 (たとえば、注射、点滴および直腸部位への投与など) 投与により、1日、0.01~1000mg/kgを1回から数回に分割して投与すればよい。

40

【0019】

次に、本発明化合物の有用性を以下の試験例で説明する。

被験物質として、本発明化合物 (II型結晶、III型結晶およびIV型結晶) およびI型結晶を用いた。

【0020】

50

試験例 1 嵩密度（タップ密度）

篩（18メッシュ）を通した被験物質をメスシリンダーに充填し、充填された被験物質の重量W(g)を測定した。次いで、被験物質が充填されたメスシリンダーを粉体特性測定装置（パウダートスターP T-E、ホソカワミクロン株式会社）にて180回タップし、タップ後の嵩体積V1(mL)を測定した。以下の式により、嵩密度（タップ密度）(g/mL)を算出した。結果を表1に示す。

$$\text{嵩密度（タップ密度）（g/mL）} = W / V1$$

【0021】

【表1】

嵩密度(タップ密度)(g/mL)	
I 型結晶	0.22
II 型結晶	0.40
III型結晶	0.45
IV型結晶	0.47

10

【0022】

本発明化合物の嵩密度（タップ密度）は、I型結晶より大きかった。

【0023】

20

試験例 2 表面電位

本試験は、恒温恒湿槽内（25℃、50％RH）で実施した。

被験物質をサンプルプレート（SUS304、表面をバフ400で研磨、容積：約6mL、深さ：3mm、円筒状、上面が開放）に入れ、加電装置からのコロナ放電（コロナ電圧：-4kV）で2分間チャージした（加電装置とサンプルプレートの距離：30mm）。チャージ終了後、被験物質の表面電位を測定した（センサーからサンプルまでの距離：5mm）。結果を表2に示す。

恒温恒湿槽：KCL-2000、EYELA社

表面電位測定装置：SK-200、キーエンス社

加電装置：SJ-G036、キーエンス社

データロガー：AD-DIO CardBus、インタフェイス社

30

【0024】

【表2】

表面電位(kV)	
I 型結晶	-2.3
III型結晶	-1.9
IV型結晶	-1.3

40

【0025】

本発明化合物の表面電位は、I型結晶より小さく、静電気を帯びにくかった。

【0026】

試験例 3 スティック性試験

圧縮成形性測定装置（タブフレックスTAB-10、岡田精工株式会社）にて被験物質200mgを含有する錠剤（平型、直径8.5mm）を製造した（荷重圧力：10kN）。次いで、錠剤がスクレーパーにて押し出されるときスクレーパー荷重を測定した。結果を表3に示す。

【0027】

【表 3】

スクレーパー荷重(kN)	
I 型結晶	7.2
II 型結晶	2.9
III 型結晶	1.9
IV 型結晶	2.9

10

【0028】

本発明化合物の錠剤のスクレーパー荷重は、I型結晶より小さかった。本発明化合物は、I型結晶に比べて、スティッキング障害（粉体の金属付着による打錠障害）を引き起こしにくい性質であることが示唆された。

【0029】

試験例 4 金属カップへの付着性試験

篩（18メッシュ）を通した被験物質5gを金属カップ（SUS304、内径：65mm、容積：約200mL）に入れた後、カップを反転して被験物質を除いた。カップ内に付着した被験物質の重量を測定した。結果を表4に示す。

【0030】

20

【表 4】

付着量(mg)	
I 型結晶	70
II 型結晶	17
III 型結晶	22
IV 型結晶	40

【0031】

30

本発明化合物の付着量は、I型結晶より少なかった。本発明化合物は、金属カップへ付着しにくい性質であることが示唆された。

【0032】

試験例 5 圧縮成形性試験

圧縮成形性測定装置（タブフレックスTAB-10、岡田精工株式会社）にて被験物質200mgを含有する錠剤（平型、直径：8.5mm）を製造した（荷重圧力：5および10kN）。次いで、錠剤の破壊強度を錠剤硬度計（PC-30、岡田精工株式会社）にて測定した。結果を表5に示す。

【0033】

【表 5】

40

	硬度(N)	
	荷重圧力 5kN	荷重圧力 10kN
I 型結晶	56	57
II 型結晶	63	94
III 型結晶	66	95

【0034】

I型結晶の錠剤の硬度は、荷重圧力を増加させても変化しなかった。一方、本発明化合

50

物の錠剤の硬度は、I型結晶より大きかった。また、荷重圧力を増加することによって、本発明化合物の錠剤の硬度は、上昇した。本発明化合物の錠剤の圧縮成形性は、I型結晶よりも優れていた。

【0035】

試験例6 マウスにおけるカンジダ感染モデル試験（経口投与）

35℃で一夜培養したサブローデキストロース寒天培地（SDA）平板上のカンジダ・アルビカンス（*Candida albicans*）TIMM1623を滅菌生理食塩液に懸濁し、希釈して接種菌液を作製した。

雄性マウス（4週齢、1群5匹）を一過的な易感染状態にするため、感染4日前にシクロフオスファミド200mg/kgおよび感染翌日に100mg/kgを腹腔内投与した。調製したカンジダ・アルビカンスTIMM1623の接種菌液0.2mLをマウスの尾静脈に接種し、感染を惹起した（約 3×10^4 CFU/マウス）。被験物質を0.1mol/L塩酸に溶解後、滅菌水にて希釈し、マウスの体重当たり1mg/kg換算にて経口投与した。治療は、感染2時間後から開始し、1日1回4日間行った。被験物質非投与群には同量の滅菌生理食塩液を投与した。マウスの生存匹数を感染後14日間観察し、記録した。

10

その結果、被験物質非投与群ではマウスは全例死亡した。一方、参考例1、実施例1、実施例2および実施例4の化合物投与群は、80%以上のマウスが生存した。

参考例1、実施例1、実施例2および実施例4の化合物は、優れた治療効果を示した。

【0036】

次に、本発明を参考例および実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

20

【0037】

粉末X線回折の測定条件

対陰極：Cu、管電圧：40kV、管電流：40mA

赤外吸収スペクトルには、結晶を識別する上で有用なピークの値を記載した。

【0038】

参考例1（I型結晶の製造、特許文献1、実施例3-2）

ブチル＝4-ニトロフェニル＝カルボナート1.82gのN、N-ジメチルホルムアミド15mL溶液に室温で4-{3-[4-(3-{4-[アミノ（イミノ）メチル]フェノキシ}プロピル)-1-ピペリジニル]プロポキシ}ベンズアミジン1.50gを加え、同温度で2時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムおよび水を加えた。有機層を分取し、5%炭酸カリウム水溶液2回および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：メタノール＝4：1〕で精製した。得られた固体をクロロホルムに溶解し、5%炭酸カリウム水溶液2回および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、白色固体の4-{3-[4-(3-{4-[アミノ（ブトキシカルボニルイミノ）メチル]フェノキシ}プロピル)-1-ピペリジニル]プロポキシ}-N'-（ブトキシカルボニル）ベンズアミジンのI型結晶1.39gを得た。

30

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値：0.95(6H, t, J=7.3Hz), 1.20-1.50(9H, m), 1.60-2.05(12H, m), 2.45-2.54(2H, m), 2.90-3.00(2H, m), 3.99(2H, t, J=6.6Hz), 4.06(2H, t, J=6.3Hz), 4.16(4H, t, J=6.8Hz), 6.88-6.96(4H, m), 7.82-7.88(4H, m)。

40

粉末X線回折データを表6、パターンを図1に示す。

IR (ATR)：1075, 1026 cm^{-1}

【0039】

【表 6】

2θ	d	相対強度
6.84	12.92	74
10.20	8.67	29
17.31	5.12	39
18.06	4.91	55
22.07	4.02	100
22.81	3.89	59
24.74	3.60	34
26.33	3.38	21
26.97	3.30	27
27.76	3.21	30

10

【0040】

実施例 1 II型結晶の製造

I型結晶163gを酢酸エチル1630mLに加え、還流下、30分間攪拌した。反応混合液を60～65°Cに冷却後、同温度で30分間攪拌し、固形物を濾取、風乾し、II型結晶139gを得た。

粉末X線回折データを表7、パターンを図2に示す。

20

I R (A T R) : 1071, 1048 cm^{-1}

【0041】

【表 7】

2θ	d	相対強度
5.79	15.24	49
8.94	9.88	29
11.84	7.47	15
16.81	5.27	21
18.18	4.87	89
20.87	4.25	100
21.60	4.11	24
24.66	3.61	96
25.24	3.53	29
27.94	3.19	20

30

【0042】

実施例 2 III型結晶の製造

I型結晶87.2gにメチルエチルケトン435mLおよび水435mLを加え、室温で24時間攪拌した。固形物を濾取、風乾し、III型結晶69.8gを得た。

40

粉末X線回折データを表8、パターンを図3に示す。

I R (A T R) : 1072, 1054, 1018 cm^{-1}

【0043】

【表 8】

2 θ	d	相対強度
8.74	10.10	19
11.97	7.39	9
22.17	4.01	100
24.33	3.66	12

【0044】

実施例 3 III型結晶の製造

イミダゾール231gのメチルエチルケトン1800mL溶液に室温でブチル＝クロロホルマー
232gを加え、同温度で一晩放置した。反応混合物に水1440mL、4－{3－[4－（3－{4
－[アミノ（イミノ）メチル]フェノキシ}プロピル）－1－ピペリジニル]プロポキシ}ベン
ンズアミジン3塩酸塩5水和物360gおよび酢酸エチル360mLを加え、還流下、3時間攪拌し
た。60～70℃で有機層を分取し、水洗後、メチルエチルケトン720mLを加え、60～70℃で
不溶物を濾去し、濾滓をメチルエチルケトン720mLで洗浄した。濾液と洗液を合わせ、加
熱溶解した後、40～45℃でIII型結晶の種晶を加え、同温度で2時間攪拌した。5℃まで14
時間を要して攪拌後、固形物を濾取し、III型結晶333gを得た。

I Rおよび粉末X線回折のパターンは、実施例2の値と一致した。

【0045】

実施例 4 IV型結晶の製造

II型結晶0.20gにアセトン4mLを加え、5～10℃で1週間攪拌した。固形物を濾取、風乾し
、IV型結晶0.17gを得た。

粉末X線回折データを表9、パターンを図4に示す。

I R (A T R) : 1094, 1070, 1056, 1019 cm^{-1}

【0046】

【表 9】

2 θ	d	相対強度
9.79	9.02	8
13.83	6.40	5
14.65	6.04	5
17.05	5.20	24
19.61	4.52	12
23.49	3.78	100

【図面の簡単な説明】

【0047】

【図1】I型結晶の粉末X線回折パターン

【図2】II型結晶の粉末X線回折パターン

【図3】III型結晶の粉末X線回折パターン

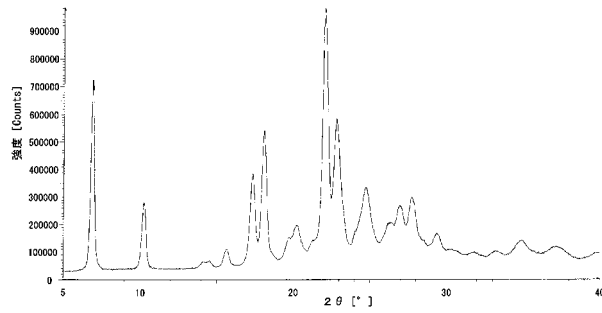
【図4】IV型結晶の粉末X線回折パターン

【産業上の利用可能性】

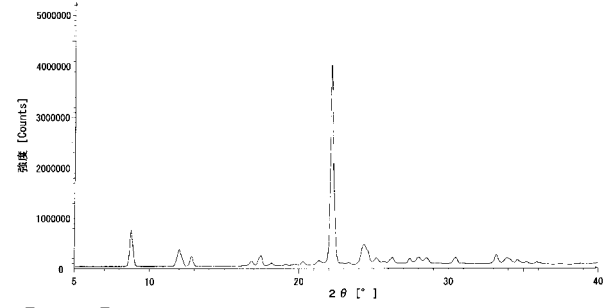
【0048】

本発明の結晶は、（1）嵩密度（タップ密度）が大きく、（2）帯電しにくく、（3）
取り扱いが容易で、（4）圧縮成形性が良く、（5）スティッキング傾向が弱く、（6）
大量製造が可能であり、医薬の原薬として有用である。

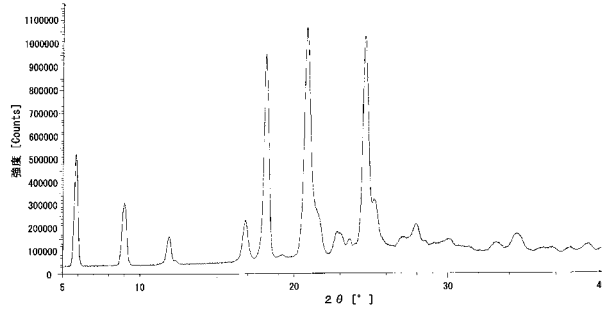
【図 1】



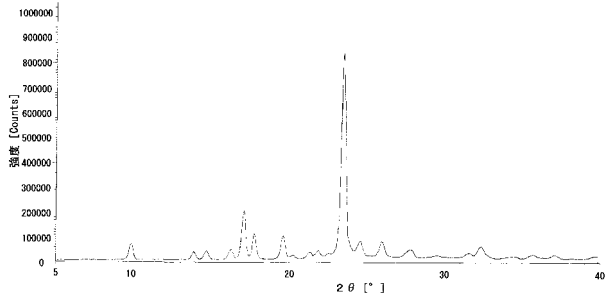
【図 3】



【図 2】



【図 4】



フロントページの続き

- (74)代理人 100097870
弁理士 梶原 斎子
- (74)代理人 100114719
弁理士 金森 久司
- (74)代理人 100143258
弁理士 長瀬 裕子
- (74)代理人 100124969
弁理士 井上 洋一
- (74)代理人 100132492
弁理士 弓削 麻理
- (74)代理人 100163485
弁理士 渡邊 義敬
- (74)代理人 100107504
弁理士 安藤 克則
- (72)発明者 満山 順一
富山県富山市下奥井二丁目4番1号 富山化学工業株式会社 富山事業所内
- (72)発明者 青木 直克
富山県富山市下奥井二丁目4番1号 富山化学工業株式会社 富山事業所内

審査官 井上 明子

- (56)参考文献 国際公開第2006/003881 (WO, A1)
国際公開第2007/074868 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 211/22
A61K 31/445
CAplus (STN)
REGISTRY (STN)

- (54)【発明の名称】 4- {3- [4- (3- {4- [アミノ (ブトキシカルボニルイミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) -1-ピペリジニル] プロボキシ} -N'- (ブトキシカルボニル) ベンズアミジンの新規な結晶