

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5337261号
(P5337261)

(45) 発行日 平成25年11月6日 (2013. 11. 6)

(24) 登録日 平成25年8月9日 (2013. 8. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 495/04 (2006. 01)

C O 7 D 495/04 1 O 5 Z

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

C O 7 D 495/04 C S P

A 6 1 P 15/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 15/08 (2006. 01)

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 15/18 (2006. 01)

A 6 1 P 15/08

請求項の数 9 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-553858 (P2011-553858)

(86) (22) 出願日 平成23年2月9日 (2011. 2. 9)

(86) 国際出願番号 PCT/JP2011/052719

(87) 国際公開番号 W02011/099507

(87) 国際公開日 平成23年8月18日 (2011. 8. 18)

審査請求日 平成25年6月7日 (2013. 6. 7)

(31) 優先権主張番号 特願2010-27806 (P2010-27806)

(32) 優先日 平成22年2月10日 (2010. 2. 10)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000104560

キッセイ薬品工業株式会社

長野県松本市芳野 1 9 番 4 8 号

(74) 代理人 100151231

弁理士 柳 伸子

(72) 発明者 城 一 道

新潟県上越市頸城区上吉 1 9 7 番地 5 キ

ッセイ薬品工業株式会社上越化学研究所内

(72) 発明者 竹内 秀樹

新潟県上越市頸城区上吉 1 9 7 番地 5 キ

ッセイ薬品工業株式会社上越化学研究所内

審査官 三上 晶子

最終頁に続く

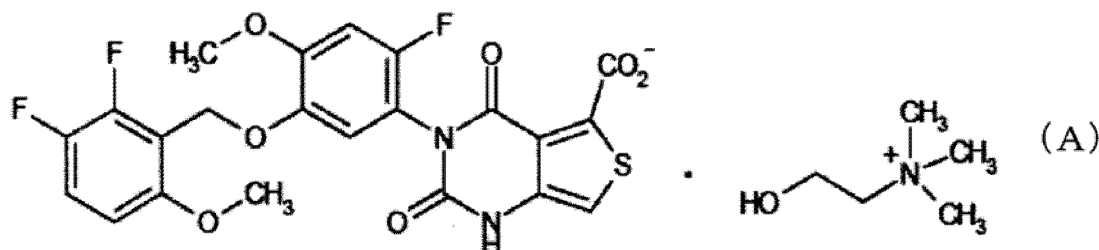
(54) 【発明の名称】 縮合複素環誘導体の塩及びその結晶

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



で表される化合物。

【請求項 2】

結晶性である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

粉末 X 線回折図において、回折角 (2θ (°)) として 7. 1、11. 5、19. 4、20. 3、21. 5、22. 0、22. 6、23. 5 及び 26. 2 に特徴的なピークを有することを特徴とする、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

¹³C 固体 NMR スペクトルチャートにおいて、化学シフト値 (δ (ppm)) として 1 20

55.8、149.8、145.3、118.0、113.7、111.6、110.3、98.1、69.8、58.7、57.1及び55.5に特徴的なピークを有することを特徴とする、請求項2記載の化合物。

【請求項5】

^{19}F 固体NMRスペクトルチャートにおいて、化学シフト値 (δ (ppm)) として-131.6、-145.2及び-151.8に特徴的なピークを有することを特徴とする、請求項2記載の化合物。

【請求項6】

示差熱分析チャートにおいて、213℃付近に吸熱ピークを有することを特徴とする、請求項2～5のいずれかに記載の化合物。

10

【請求項7】

請求項1～6のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項8】

性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤である、請求項7記載の医薬組成物。

【請求項9】

性ホルモン依存性疾患の予防もしくは治療剤、生殖調節剤、避妊薬、排卵誘発剤又は性ホルモン依存性癌術後再発予防剤である、請求項7記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

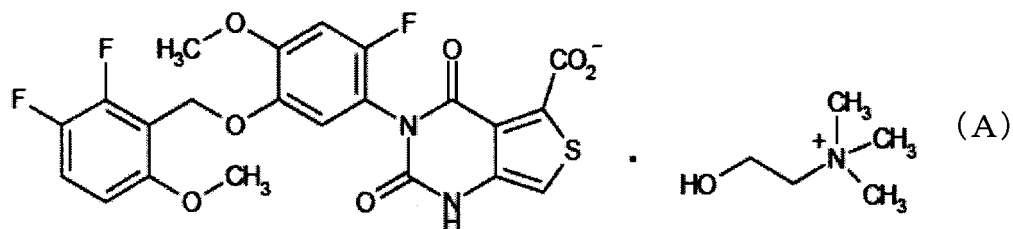
20

【0001】

本発明は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を有し、前立腺肥大症、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮線維腫、思春期早発症、無月経症、月経前症候群、月経困難症等の性ホルモン依存性疾患の予防もしくは治療剤などとして有用な、式：

【0002】

【化1】



30

で表される化合物（化学名：3-〔2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ〔3,4-d〕ピリミジン-5-カルボン酸・コリン塩；以下、「化合物(A)」と称する）に関するものである。

【背景技術】

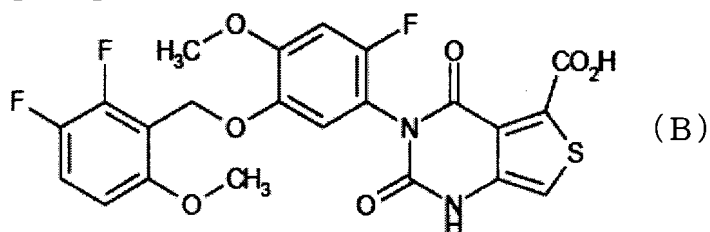
【0003】

性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を有し、前立腺肥大症、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮線維腫、思春期早発症、無月経症、月経前症候群、月経困難症等の性ホルモン依存性疾患の予防もしくは治療剤などとして有用な、式：

40

【0004】

【化 2】



で表される化合物（以下、「化合物（B）」と称する）が特許文献1に開示されている。塩については、薬理学的に許容される塩としての一般的な記載があるのみであり、化合物（B）の塩については具体的に報告されていない。

【特許文献1】国際公開第2007/046392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】

【0005】

本発明者らが鋭意検討した結果、特許文献1記載の化合物（B）は、非晶質又は結晶であることが確認されている。非晶質は、例えば、工業的に一定の品質で単離、精製することが難しい面があり、医薬品原体としては一般的に結晶が望まれている。しかしながら、化合物（B）の結晶においては、下記の試験例（飽和溶解度試験）にて記載の通り、溶解性に問題がある。溶解性が悪い場合、その薬物吸収性が問題となることが多く、また、医薬品として用いるには製剤的な工夫が必要となることもある。それゆえ、化合物（B）を医薬品原体として使用するには溶解性の改良が求められる。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、上記課題に鑑み、鋭意検討した結果、3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキサソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-5-カルボン酸・コリン塩が、極めて優れた溶解性を備え、しかも良好な保存安定性を有していることから、医薬品原体として好適な化合物であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】

すなわち、本発明は、

- (1) 前記の式（A）で表される化合物；
- (2) 結晶性である、前記（1）記載の化合物；
- (3) 粉末X線回折図において、回折角（ 2θ （°））として7.1、11.5、19.4、20.3、21.5、22.0、22.6、23.5及び26.2に特徴的なピークを有することを特徴とする、前記（2）記載の化合物；
- (4) ^{13}C 固体NMRスペクトルチャートにおいて、化学シフト値（ δ （ppm））として155.8、149.8、145.3、118.0、113.7、111.6、110.3、98.1、69.8、58.7、57.1及び55.5に特徴的なピークを有することを特徴とする、前記（2）記載の化合物；
- (5) ^{19}F 固体NMRスペクトルチャートにおいて、化学シフト値（ δ （ppm））として-131.6、-145.2及び-151.8に特徴的なピークを有することを特徴とする、前記（2）記載の化合物；
- (6) 示差熱分析チャートにおいて、213℃付近に吸熱ピークを有することを特徴とする、前記（2）～（5）のいずれかに記載の化合物；
- (7) 前記（1）～（6）のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物；
- (8) 性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤である、前記（7）記載の医薬組成物；
- (9) 性ホルモン依存性疾患の予防もしくは治療剤、生殖調節剤、避妊薬、排卵誘発剤又は性ホルモン依存性癌術後再発予防剤である、前記（7）記載の医薬組成物；

(10) 性ホルモン依存性疾患の予防もしくは治療剤、生殖調節剤、避妊薬、排卵誘発剤又は性ホルモン依存性癌術後再発予防剤を製造するための、前記(1)～(6)のいずれかに記載の化合物の使用。

(11) 前記(1)～(6)のいずれかに記載の化合物の有効量を投与することを特徴とする、性ホルモン依存性疾患の予防もしくは治療方法、生殖調節方法、避妊方法、排卵誘発方法又は性ホルモン依存性癌術後再発予防方法；等に関するものである。

【発明の効果】

【0008】

本発明の化合物(A)は、極めて良好な溶解性及び経口吸収性を有する。また、極めて良好な結晶性を有し、保存安定性、流動性に優れており、例えば、製剤化において取扱い

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本発明の化合物(A)は、例えば、以下の方法により製造することができる。すなわち、例えば、特許文献1に記載の方法又はそれに準拠した方法に従い製造できる遊離体である化合物(B)と、等量(1.0当量)又は小過剰量の水酸化コリンとを適当な溶媒中で混合し、加熱下に溶解後、必要に応じて適宜溶媒を濃縮又は添加し、冷却することにより析出した化合物(A)を単離することにより製造することができる。更に、同様の溶媒を用いて化合物(A)を再結晶により精製することもできる。

【0010】

20

溶媒としては、塩形成を妨害しない溶媒であればよく、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノールなどのアルコール類やテトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテルなどのエーテル類などの有機溶媒や水、これらの混合溶媒を用いることができる。

【0011】

本発明の化合物(A)は、前立腺肥大症、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮線維腫、思春期早発症、無月経症、月経前症候群、月経困難症、多嚢胞性卵巣症候群、紅斑性狼瘡、多毛症、小人症、睡眠障害、ニキビ、禿頭症、アルツハイマー病、不妊症、過敏性腸症候群、前立腺癌、子宮癌、卵巣癌、乳癌、下垂体腫瘍等の性ホルモン依存性疾患の予防もしくは治療剤、生殖調節剤、避妊薬、排卵誘発剤又は性ホルモン依存性癌術後再発予防剤等として極めて有用である。

30

【0012】

本発明に係る化合物(A)と一般的に使用されている製剤担体とを適宜混合することにより医薬組成物を調製することができる。

製剤担体は、後述する投与形態に応じて、適宜、組み合わせて用いればよく、例えば、乳糖等の賦形剤；ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤；カルボキシメチルセルロース等の崩壊剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の結合剤；マクロゴール等の界面活性剤；炭酸水素ナトリウム等の発泡剤；シクロデキストリン等の溶解補助剤；クエン酸等の酸味剤；エデト酸ナトリウム等の安定化剤；リン酸塩等のpH調整剤などが挙げられる。

【0013】

40

本発明に係る医薬組成物の投与形態としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤等の経口投与剤；注射剤、貼付剤、坐剤等の非経口投与剤などが挙げられ、経口投与剤が好ましい。

【0014】

本発明に係る化合物(A)が、成人1日当たり、経口投与剤では0.1～1000mg、注射剤では0.01～100mgの範囲で投与されるように、上記製剤を製造するのが好ましい。

【実施例】

【0015】

本発明の内容を以下の実施例及び試験例を用いて、さらに詳細に説明するが、本発明は

50

これらの内容に限定されるものではない。

【0016】

(実施例1)

化合物(A)

3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-5-カルボン酸(3.07g)と46%水酸化コリン水溶液(1.64g)を1-プロパノールと水の約1対1(体積比)の混合溶液(30mL)に懸濁し、15分間60℃で加熱攪拌した。60℃で1-プロパノール(30mL)を加え、室温下1時間攪拌した後、氷冷下1時間攪拌した。析出物をろ取後、1-プロパノール(1mL)で2回洗浄し、得られた固体を減圧下40℃で乾燥し、化合物(A)(2.93g)を得た。更に、当該化合物を1-プロパノールと水の約1対1の混合溶媒(体積比)(30mL)に60℃で加熱攪拌した後、熱時ろ過して得られた溶液に1-プロパノール(30mL)を加え、室温まで冷却し、1時間攪拌した後、氷冷下1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、1-プロパノールと水の約3対1(体積比)の混合溶媒(1mL)で2回洗浄した。得られた結晶を4日間風乾し、化合物(A)(2.16g)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆)(δ(ppm)):3.10(9H, s), 3.35-3.45(2H, m), 3.70-3.90(8H, m), 4.95(2H, s), 5.47(1H, brs), 6.44(1H, s), 6.85-6.95(1H, m), 7.05(1H, d, J=11.5Hz), 7.11(1H, d, J=7.4Hz), 7.48(1H, dd, J=9.7Hz, 19.5Hz), 11.14(1H, brs)

【0017】

得られた化合物(A)について、粉末X線回折、熱分析、¹³C固体NMRスペクトルおよび¹⁹F固体NMRスペクトルを以下の条件で測定し、各データを得た。

【0018】

粉末X線回折については、結晶を乳鉢粉碎した後、粉末X線回折装置X'Pert Pro MPD(スペクトリス株式会社パナリティカル事業部)を用いて測定した(反射法;CuKα線、管電圧45kV、管電流40mA)。

得られた回折図を図1に示し、相対強度が約20%以上であるピークの回折角(2θ(°))及び相対強度(%)を表1に示す。

【表1】

回折角(2θ(°))	相対強度(%)	回折角(2θ(°))	相対強度(%)
7.1	38	21.0	31
10.4	32	21.5	83
11.5	48	22.0	82
13.9	31	22.6	46
14.1	29	23.2	29
14.3	24	23.5	39
15.5	31	25.1	22
16.1	23	26.2	57
16.4	20	26.7	22
17.4	22	28.3	29
19.0	34	29.6	27
19.4	86	30.1	27
20.0	22	31.2	22
20.3	100		

【0019】

粉末X線回折はデータの性質上、結晶の同一性を認定する際には、2θ値及び全体的な

回折パターンが重要である。X線回折パターンにおける相対強度が、試料条件や測定条件によって変動しうことは、一般に公知である。なお、粉末X線回折による回折パターンの 2θ 値は、試料条件や測定条件によって僅かに変動することがある。

【0020】

熱分析については、差動型示差熱天秤TG-DTA TG8120（株式会社リガク）を用いて測定した（昇温速度 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ 、基準物質；酸化アルミニウム）。得られたチャートを図2に示す。

吸熱ピーク： 213°C 付近

なお、熱分析による吸熱ピークは、試料条件や測定条件によって僅かに変動することがある。

10

【0021】

^{13}C 固体NMRスペクトルについては、検体を4 mmのジルコニア製のローターに充填し、Bruker社製 Avance DRX500（回転速度 10 kHz ）を用いて、CP/MAS法により測定した。得られたスペクトルチャートを図3示す。

なお、 ^{13}C 固体NMRスペクトルによる化学シフト値は、試料条件や測定条件によって僅かに変動することがある。

【0022】

^{19}F 固体NMRスペクトルについては、検体を2.5 mmのジルコニア製のローターに充填し、Bruker社製 Avance III 400 WideBore（回転速度 30 kHz ）を用いて、MAS法により測定した。スペクトルは、その共鳴を -91.2 ppm に設定したポリビニリデンフルオライド（PVDF）の外部標準サンプルを用いて参照した。得られたスペクトルチャートを図5に示す。

20

なお、 ^{19}F 固体NMRスペクトルによる化学シフト値は、試料条件や測定条件によって僅かに変動することがある。

【0023】

（実施例2）

化合物（A）

3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-5-カルボン酸（4.07 g）、46%水酸化コリン水溶液（2.18 g）、2-プロパノール（200 mL）および水（100 mL）を混合し、15分間 40°C で加熱した。不溶物をろ去した後、得られた溶液を濃縮し、2-プロパノール（80 mL）とジイソプロピルエーテル（80 mL）を加え、室温下で約1時間攪拌後、氷冷下で約4時間攪拌した。析出した固体を取り出し、 90°C で終夜減圧乾燥した（収量3.59 g）。得られた固体（3.56 g）にエタノールと水の約1対1（体積比）の混合溶液（25 mL）を加え 65°C に加熱した後、同温にてエタノールと水の1対1（体積比）の混合溶液（10 mL）を加え、熱時ろ過した。得られた溶液を室温下にて2時間放冷攪拌した後、エタノール（20 mL）を加え室温下約1時間攪拌した。さらにエタノール（20 mL）を加え室温下約1時間攪拌した。混合物を氷冷下終夜攪拌した。混合物から固体を取り出しエタノール（5 mL）で洗浄後、窒素を吹き付け乾燥した。さらに固体を 40°C にて終夜減圧乾燥し、化合物（A）（2.43 g）を得た。得られた化合物（A）について、粉末X線回折を実施例1と同様に測定し、実施例1と同じ結晶形であることを確認した。

30

40

^1H -NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ）（ δ （ppm））：3.10（9H, s）, 3.35-3.45（2H, m）, 3.70-3.90（8H, m）, 4.96（2H, s）, 5.38（1H, brs）, 6.43（1H, s）, 6.85-6.95（1H, m）, 7.05（1H, d, $J=11.5\text{ Hz}$ ）, 7.10（1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$ ）, 7.47（1H, dd, $J=9.7\text{ Hz}$, 19.5 Hz ）, 11.11（1H, brs）

【0024】

（比較例1）

化合物（B）の結晶

50

3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-5-カルボン酸の非晶質固体(10mg)に酢酸エチル(0.1mL)を加え、懸濁し、50℃に加熱した後、その混合物に窒素ガスを吹付けて乾燥した。得られた固体を更に70℃に加熱下、一晚減圧乾燥し化合物(B)の結晶(10mg)を得た。得られた化合物(B)の結晶について、粉末X線回折を実施例1と同様に測定した。得られた回折図を図4に示す。

【0025】

(比較例2)

化合物(B)の結晶

10

3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-5-カルボン酸(0.69g)をジイソプロピルエーテル(10mL)に懸濁し、60℃で3時間加熱下撈拌した。室温で一晩撈拌し、更に氷冷下1時間撈拌した。固体をろ取し、減圧乾燥して化合物(B)の結晶(0.65g)を得た。得られた化合物(B)の結晶について、粉末X線回折を実施例1と同様に測定し、比較例1と同じ結晶形であることを確認した。

【0026】

(比較例3)

3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-5-カルボン酸・1/2N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩(以下、「化合物(C)」と称する)

20

アセトニトリル(10mL)とN,N'-ジベンジルエチレンジアミン(94.5mg)と3-[2-フルオロ-5-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシベンジルオキシ)-4-メトキシフェニル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチエノ[3,4-d]ピリミジン-5-カルボン酸(200mg)を混合した。混合物を約60℃で懸濁した後、室温下にて放冷下撈拌した。混合物中から固体をろ取し、得られた固体を約60℃で終夜減圧下乾燥した(247mg)。

¹H-NMR(DMSO-d₆)(δ(ppm)):2.83(2H, s), 3.79(3H, s), 3.80(3H, s), 3.87(2H, s), 4.95(2H, s), 6.85-6.95(1H, m), 6.98(1H, s), 7.09(1H, d, J=11.5Hz), 7.19(1H, d, J=7.5Hz), 7.25-7.55(6H, m)

30

【0027】

(試験例1)

飽和溶解度試験

実施例2で得られた化合物(A)、比較例2で得られた化合物(B)の結晶及び比較例3で得られた化合物(C)を、水、第15改正日本薬局方一般試験法の試薬・試液に記載の溶出試験第1液(以下、「第1液」と称する)又は第2液(以下、「第2液」と称する)に懸濁させ37℃でインキュベートした。懸濁液の一部をろ過し、得られたろ液の濃度をHPLCにより測定し、飽和溶解度を計算し比較した。HPLCによる測定条件は下記の通りである。

40

【0028】

測定条件

検出器:紫外可視吸光光度計/波長:225nm

カラム:GLサイエンス社製Inertsil ODS-3、5μm、4.6×250mm

カラム温度:35℃付近一定温度

流量:1.0mL/分

移動相A:10mMリン酸二水素カリウム水溶液を水酸化カリウム水溶液でpH5.5に調整した液

移動相B:アセトニトリル

50

移動相比率 0 ～ 30 分：移動相 A / 移動相 B = 70 / 30

【0029】

水、第1液又は第2液における、化合物（A）、化合物（B）の結晶および化合物（C）の飽和溶解度の値を表2に示す。化合物（A）は水中において化合物（B）の結晶に対して約600倍、化合物（C）に対して約60倍の飽和溶解度が認められた。第1液中において化合物（B）の結晶に対して約30倍、化合物（C）に対して約2倍の飽和溶解度が認められた。第2液中において化合物（B）の結晶に対して約10倍、化合物（C）に対して約70倍の飽和溶解度が認められた。上記のことから、化合物（A）では化合物（B）の結晶および化合物（C）に対して顕著な溶解性の向上が認められた。

【表2】

	実施例2で得られた 化合物（A）	比較例2で得られた 化合物（B）の結晶	比較例3で得られた 化合物（C）
水	4165	7	68
第1液	4	0.14	2
第2液	3738	367	52

単位は $\mu\text{g/mL}$ とする。

【0030】

（試験例2）

経口吸収性確認試験

1）尾静脈内投与による薬物濃度測定用検体の作製

実験動物として一晩絶食したSDラット（チャールズリバー、雄性7週齢、170～210g）を用いた。化合物（B）1mgに対して、N，N-ジメチルアセトアミド0.2mL、生理食塩水0.798mL、及び2N-NaOH0.002mLの割合で加え、1.0mg/mL溶液を調製し、1mL/kgの用量（1mg/kg）で無麻酔下尾静脈内投与した（3例）。尾静脈内投与は26G注射針及び1mLのシリンジを用いて行なった。採血は鎖骨下静脈より、尾静脈内投与後2、15、60、120、240、360分に行った。血液を遠心分離し、血漿を血中薬物濃度測定用検体とした。

2）経口投与による薬物濃度測定用検体の作製

実験動物として一晩絶食したSDラット（チャールズリバー、雄性7週齢、220～290g）を用いた。化合物（A）または化合物（B）3mg（フリー体換算）に対して、0.5%メチルセルロース水溶液5mLを加え、0.6mg/mL薬液を調製し、それぞれ5mL/kgの用量（3mg/kg）で経口投与した（各3例）。経口投与はラット用ゾンデ及び2.5mLのシリンジを用いて行なった。採血は無麻酔下鎖骨下静脈より、経口投与後15、30、60、120、240、360、480分に行った。血液を遠心分離し、血漿を血中薬物濃度測定用検体とした。

3）薬物濃度の測定

上記1）及び2）により得られた血漿0.025mLに常法に従い適当な内部標準物質の溶液を0.1mL添加した後、アセトニトリル0.875mLを加え、除タンパクを行なった。遠心分離後、その上清0.005mLをLC-MS/MSに注入した。血漿薬物濃度はLC-MS/MS法により以下の条件にて測定した。尚、検量線はブランク血漿0.05mLに常法に従い内部標準物質及び測定対象物質を適宜添加し、上記と同様に操作することにより作製した。

【0031】

LC

装置：Agilent1100

カラム：Capcellpak MGIII 5 μm 4.6x50mm

移動相A：10mM酢酸アンモニウム水溶液

移動相B：アセトニトリル

(移動相比率を表3に示す。)

カラム温度：40℃

流速：0.5 mL/min

MS/MS

装置：API-4000

イオン化法：ESI (Turbo Ion Spray)

【表3】

時間 (分)	A (%)	B (%)
0.0	90	10
3.0	90	10
4.0	10	90
7.0	10	90
7.1	90	10
12.0	90	10

10

【0032】

化合物(A)のバイオアベイラビリティは約59%であり、良好な経口吸収性が認められた。また、化合物(B)の最高血中薬物濃度到達時間(T_{max})が200分であるのに対し、化合物(A)の最高血中薬物濃度到達時間(T_{max})は35分であり、化合物(A)は投与後、速やかに吸収されることから、速やかな作用発現が予想される。

20

【0033】

バイオアベイラビリティ(%)は、上記方法により得られた各時間の血中薬物濃度より、Pharsight Corporation社製WinNonlin Professionalを用いて求めた化合物(B)の尾静脈内投与及び化合物(A)または化合物(B)の経口投与による血中薬物濃度-時間曲線下面積の値より計算した。

【0034】

(試験例3)

安定性試験

30

実施例2で得られた化合物(A)を90℃開放下において保存し、安定性を調べた。安定性に関しては検体の開始時と8日後の純度をHPLCにより測定し、比較した。HPLCによる測定条件は下記の通りである。

【0035】

測定条件

検出器：紫外可視吸光光度計／波長：225 nm

カラム：GLサイエンス社製Inertsil ODS-3、5 μm、4.6 × 250 mm

カラム温度：35℃付近一定温度

流量：1.0 mL/分

移動相A：10 mMリン酸二水素カリウム水溶液を水酸化カリウム水溶液でpH 5.5に調整した液

40

移動相B：アセトニトリル

(移動相比率を表4に示す。)

面積測定範囲：分析開始から54分までとした。なお、ブランク由来のピークの面積を計算から除外した。

得られた測定結果を表5に示す。

【表 4】

時間 (分)	A (%)	B (%)
0	70	30
20	70	30
40	30	70
60	30	70
60.1	70	30
80	70	30

10

【0036】

【表 5】

測定時期	実施例2で得られた 化合物 (A)	
	開始時	8日後
純度 (%)	99.6	99.6

【0037】

20

以上の通り、試験例 1～3 の結果の如く、本発明の化合物 (A) は極めて優れた溶解性、経口吸収性及び保存安定性を示し、遊離体である化合物 (B) における物性上の課題を解決することができる優れた化合物である。

【産業上の利用可能性】

【0038】

本発明に係る化合物 (A) は、優れた溶解性やその他物性を有しており、医薬品原体として有用である上、医薬品の工業的生産に適している。

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図 1】図 1 は、実施例 1 で得られた化合物 (A) の粉末 X 線回折図である。縦軸は X 線の回折強度 (Counts) を示し、横軸は回折角 (2θ (°)) を示す。

30

【図 2】図 2 は、実施例 1 で得られた化合物 (A) の T G - D T A 測定図である。縦軸 (左) は熱重量 (T G) 曲線における重量 (%) を示し、縦軸 (右) は示差熱分析 (D T A) 曲線における熱流束 (μV) を示し、横軸は温度 (°C) を示す。

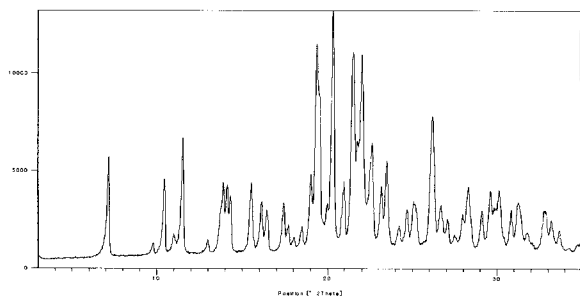
【図 3】図 3 は、実施例 1 で得られた化合物 (A) の ^{13}C 固体 N M R スペクトルチャートである。縦軸は強度を示し、横軸は化学シフト値 (δ (p p m)) を示す。

【図 4】図 4 は、比較例 1 で得られた化合物 (B) の粉末 X 線回折図である。縦軸は X 線の回折強度 (Counts) を示し、横軸は回折角 (2θ (°)) を示す。

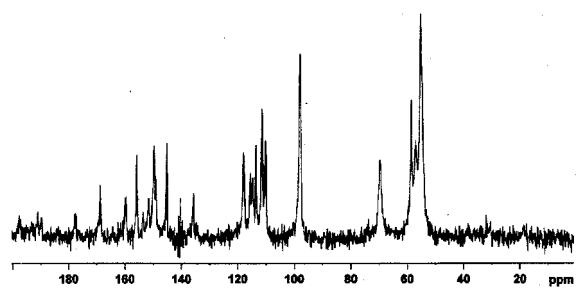
【図 5】図 5 は、実施例 1 で得られた化合物 (A) の ^{19}F 固体 N M R スペクトルチャートである。縦軸は強度を示し、横軸は化学シフト値 (δ (p p m)) を示す。

40

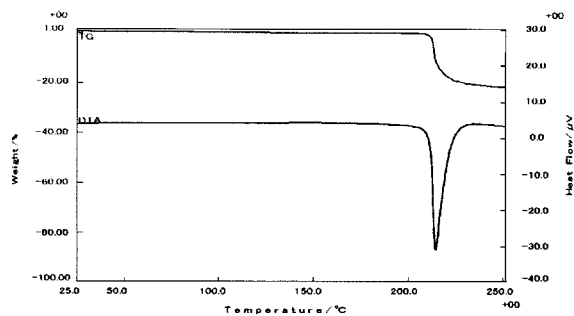
【図 1】



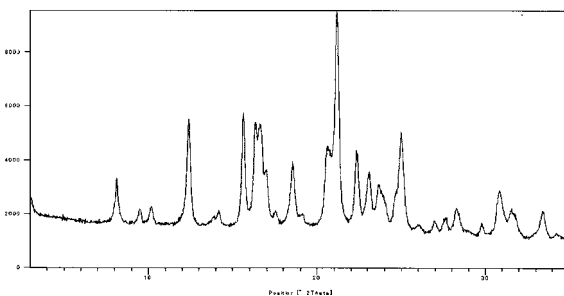
【図 3】



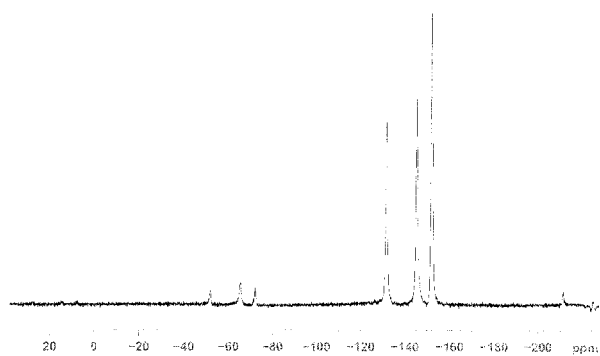
【図 2】



【図 4】



【図 5】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 15/18
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

(56)参考文献 国際公開第2007/046392 (WO, A1)
 国際公開第2007/096588 (WO, A1)
 国際公開第1990/002748 (WO, A1)
 特開昭62-5975 (JP, A)
 特開昭56-108787 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07D493/00-497/22
 A61K 31/33- 33/44
 A61P 1/00- 43/00
 CAplus/REGISTRY (STN)