



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 491/107 // A61K 31/445</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 92/20683</p> <p>(43) 国際公開日 1992年11月26日 (26. 11. 1992)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP92/00548 (22) 国際出願日 1992年4月27日 (27. 04. 92)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平3/139619 1991年5月15日 (15. 05. 91) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 塚本紳一 (TSUKAMOTO, Shin-ichi) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市春日二丁目35番2-202 Ibaraki, (JP) 小日向武 (KOHINATA, Takeshi) [JP/JP] 〒350 埼玉県川越市上戸新町35-9 住友住宅 Saitama, (JP) 藤井光夫 (FUJII, Mitsuo) [JP/JP] 〒300-23 茨城県筑波郡伊奈町勤兵衛新田33-58 Ibaraki, (JP) 富沢佐貴子 (TOMISAWA, Sakiko) [JP/JP] 〒371 群馬県前橋市朝日ヶ丘町2-11 Gunma, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AT (欧州特許), AT, AU, BB, BE (欧州特許), BF (OAPI特許), BG, BJ (OAPI特許), BR, CA, CF (OAPI特許), CG (OAPI特許), CH (欧州特許), CH, CI (OAPI特許), CM (OAPI特許), CS, DE (欧州特許), DE, DK (欧州特許), DK, ES (欧州特許), ES, FI, FR (欧州特許), GA (OAPI特許), GB (欧州特許), GB, GN (OAPI特許), GR (欧州特許), HU, IT (欧州特許), JP, KR, LK, LU (欧州特許), LU, MC (欧州特許), MG, ML (OAPI特許), MN, MR (OAPI特許), MW, NL (欧州特許), NL, NO, PL, RO, RU, SD, SE (欧州特許), SE, SN (OAPI特許), TD (OAPI特許), TG (OAPI特許), US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title : (-)-(S)-2,8-DIMETHYL-3-METHYLENE-1-OXA-8-AZASPIRO[4,5]DECANE L-TARTRATE</p> <p>(54) 発明の名称 (-)-(S)-2,8-ジメチル-3-メチレン-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン L-酒石酸塩</p> <p>(57) Abstract</p> <p>(-)-(S)-2,8-Dimethyl-3-methylene-1-oxa-8-azaspiro[4,5]decane L-tartrate having a storage stability superior to that of other salts and being applicable as a medicine.</p>		

(57) 要約

(-) - (S) - 2, 8 - ジメチル - 3 - メチレン - 1 - オキサ -
8 - アザスピロ [4. 5] デカン L - 酒石酸塩。

他の塩に比較して、保存安定性にすぐれ、この化合物を医薬として
実用に供することが可能となる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FI	フィンランド	MN	モンゴル
AU	オーストラリア	FR	フランス	MR	モーリタニア
BB	バルバドス	GA	ガボン	MW	マラウイ
BE	ベルギー	GN	ギニア	NL	オランダ
BF	ブルキナ・ファソ	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BR	ブラジル	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SD	スーダン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CH	スイス	KR	大韓民国	SN	セネガル
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソウイェト連邦
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TD	チャド
CS	チェコスロバキア	LU	ルクセンブルク	TG	トーゴ
DE	ドイツ	MC	モナコ	UA	ウクライナ
DK	デンマーク	MG	マダガスカル	US	米国
ES	スペイン	ML	マリ		

明 細 書

(-) - (S) - 2, 8-ジメチル-3-メチレン-1-オキサ-
8-アザスピロ[4.5]デカン L-酒石酸塩

5

技術分野

本発明は、医薬として有用な (-) - (S) - 2, 8-ジメチル-
3-メチレン-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン (以下化合物Aと略記する) のL-酒石酸塩1水和物および該化合物
10 の製造法に関する。

背景技術

化合物Aは、ムスカリン性アセチルコリン受容体 (M1 受容体
15) に対して選択的な親和性を有し、アルツハイマー病の如きアセチルコリン機能の低下に基づく疾患の治療に利用できる化合物として
その塩酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩およびジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸塩が報告されている (特開平2-36183号公報)。

特開平2-36183号公報には、化合物Aを含むヘテロ環式スピロ化合物が形成しうる塩として、上記の塩以外に多数の無機酸および有機酸との酸付加塩を列挙しており、その中には酒石酸との付
20 加塩も挙げられている。しかし、酒石酸塩またはその1水和物に関する具体的な記載は同公報中にはなされていない。

ところで、化合物Aは、遊離塩基の状態では油状であり、特定の酸付加塩に導くことにより結晶化させることができる。本発明者等
25 の研究によれば、化合物AはD-酒石酸、D-及びL-リンゴ酸、コハク酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの酸とは結晶性の塩の形

成が認められなかった。塩酸塩は、粉末化合物を与えたが、吸湿性が高く、開放状態で放置すると、24時間で潮解した。

一方、化合物Aは、固形の塩の状態においても安定性が低く、この化合物を医薬として実用に供する上で大きな障害となっていた。

5

発明の開示

本発明者らは、このような状況下で研究を重ねた結果、全く予想外なことに、化合物AのL-酒石酸塩1水和物が結晶性であり、且つきわめて安定性にすぐれていることを見出し、本発明を完成した。

10 すなわち、本発明は、化合物A L-酒石酸塩1水和物に関する。また、本発明は、2,8-ジメチル-3-メチレン-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンとL-酒石酸とを含水有機溶媒中で溶解し、結晶化させることを特徴とする化合物A L-酒石酸塩1水和物の製造法に関する。

15 本発明の製造法で使用できる含水有機溶媒は、原料化合物が溶解できるものであれば良く、代表的なものとしては、含水メタノール、含水エタノール、含水プロパノール、含水イソプロパノール等の含水アルコール、含水アセトニトリルおよびこれらの混合溶媒が用いられる。溶媒中の含水割合は、容積比で水1に対し、有機溶媒9が
20 適当であるが、この比率に限られるものではない。

原料化合物の溶解度を増大させるため、適宜加温するとよい。

原料化合物の2,8-ジメチル-3-メチレン-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンは、光学活性体およびラセミ体のいずれを用いてもよい。ラセミ体を用いるときは、生成したL-酒石酸塩について再結晶をくり返すことにより、純粋な化合物A L-酒石酸塩1水和物を単離することができる。

25

3

こうして得られた化合物A L-酒石酸塩1水和物は、化合物Aのその他の塩に比べて顕著に安定性が高い。その保存安定性は、室温で3年以上であり、化合物Aを治療薬として実用に供するのに十分な期間である。

5

産業上の利用可能性

つぎに、本発明の化合物の安定性に関し、これまで最もすぐれた安定性を示した化合物A セスキフマレートと比較してさきに説明する。

10

試験方法：

各々の化合物を、開放条件で40℃、50℃および60℃並びに関係湿度75%で40℃にて、遮光下で3ヶ月間保存し、その間の外観およびクロマトグラフ法で測定した残存量の変化を調べた。結果を表1に示す。

15

また、室温(25℃)におけるこれらの化合物の予想される安定性を、下記Lordiの方法(N. G. Lordi, et al., J. Pharm. Sci., 54, 531 (1956))で計算した値を併せて示す。

20

25

表1 残存率(%)および外観変化

試験化合物	保存期間	保存条件				t ₂₅ t ₉₀ 値 (注1)
		40℃ 開放	50℃ 開放	60℃ 開放	40℃ 75%RH	
化合物Aの L-酒石酸 塩1水和物	1ヶ月	99.8 (%) (-)	99.9 (%) (-)	98.7 (%) (-)	100.2 (%) (-)	40ヶ月 以上
	2ヶ月	100.9 (%) (-)	100.2 (%) (-)	97.7 (%) (+1)	99.8 (%) (-)	40ヶ月 以上
	3ヶ月	99.4 (%) (-)	98.8 (%) (-)	94.3 (%) (+2)	97.5 (%) (+1)	40ヶ月 以上
化合物Aの セキスフマ レート	1ヶ月	97.5 (%) (+1)	92.5 (%) (+2)	90.5 (%) (+2)	95.4 (%) (+2)	16ヶ月
	2ヶ月	95.2 (%) (+2)	91.2 (%) (+2)	88.6 (%) (+3)	83.3 (%) (+3)	11ヶ月
	3ヶ月	94.0 (%) (+2)	90.7 (%) (+2)	85.3 (%) (+3)	43.1 (%) (+4)	13ヶ月

表中、()内の記号は、外観変化の度合を意味し、

(-)は、変化なし(白色結晶)

(+)は、僅微帯黄白色

(+2)は、微帯黄白色

(+3)は、黄褐色

(+4)は、褐色

を夫々意味する。

(注1) 25℃において、90%の残存率が保証される時間(月)で、Lordi等が報告したつぎの式から計算した。

5

$$\log t T_1 = 2 \log t T_2 - \log t T_0$$

T_1 および T_2 に対応する値として、夫々 40°C および 60°C

の測定値を用い、 25°C ($T_0 = 25$) における安定性を算出した。

以上の試験結果から明らかなように、本発明の化合物は、セスキ

- 5 フマレートに比べてすぐれた安定性を有し、特に、湿度条件下の安定性が顕著である。また、Lordiの方法により算出した 25°C で保存した場合、残存率90%に到達するまでの時間(月)は、
40ヵ月以上である。

10 図面の簡単な説明

第1図は、化合物A L-酒石酸塩1水和物の粉末X線回折を示す。

第2図は、化合物A L-酒石酸塩1水和物の赤外線吸収スペクトル(KBr法)を示す。

第3図は、化合物A セスキフマレートの粉末X線回折を示す。

- 15 第4図は、化合物A セスキフマレートの赤外線吸収スペクトル(KBr法)を示す。

発明を実施するための最良の形態

- つぎに、実施例を挙げて、本発明の化合物およびその製造法をさら
20 らに説明する。なお、化合物Aのセスキフマレートの製造法を参考例として併せて記載する。

参考例

- (-) - (S) - 2, 8-ジメチル-3-メチレン-1-オキサ
25 -8-アザスピロ[4.5]デカン24.39g, フマル酸
27.3gをエタノール70mlに加え、加熱し均一溶液とした。

放冷後、約15時間4℃に保ち、析出した結晶をろ取し、減圧乾燥した。(−)−(S)−2,8−ジメチル−3−メチレン−1−オキサ−8−アザスピロ[4.5]デカン セスキフマレート 47gが得られた。

5 この化合物はつぎの理化学的性状を示す。

1) 元素分析値 (C₁₇H₂₅N₂O₇ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	57.45	7.09	3.94
10 実験値	57.43	7.15	3.88

2) 融点 128.5−129.5℃

3) 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -29.2^\circ$ (C=1.11, メタノール)

4) 粉末X線回折 (管球: Cu, 管電圧: 40KV,

管電流: 40mA)

第3図

15 5) 赤外線吸収スペクトル (KBr法)

第4図

実施例 1

(±)−2,8−ジメチル−3−メチレン−1−オキサ−8−アザスピロ[4.5]デカン7gを90%含水エタノール(水:エタノール=1:9v/v)に溶解し、L−酒石酸5.79gを加え、
20 60℃に加熱し、溶解した。放冷後、15時間約4℃に静置した。析出した結晶をろ取し、未乾燥のまま、90%含水エタノール9mlを用いて再結晶した。同様の再結晶をさらに2回くり返し、得られた結晶を減圧乾燥し、3.22gの(−)−(S)−2,8−
25 ジメチル−3−メチレン−1−オキサ−8−アザスピロ[4.5]デカン L−酒石酸塩1水和物を得た。

この化合物はつぎの理化学的性状を示す。

1) 元素分析値 ($C_{15}H_{25}NO_7 \cdot H_2O$ として)

		C (%)	H (%)	N (%)
5	計算値	51.57	7.79	4.01
	実験値	51.44	7.75	3.91

2) 融点 97℃

3) 旋光度 $[\alpha]_D^{20} -16.4^\circ$ (C=0.988, メタノール)

4) 粉末X線回折 (管球: Cu, 管電圧: 40KV,

10 管電流: 40mV) 第1図

5) 赤外線吸収スペクトル (KBr法) 第2図

実施例 2

L-酒石酸7.74kgを90%含水エタノール(水:エタノール=1:9v/v)28lに加え,65℃に加熱して溶解した。
 この溶液に(-)-(S)-2,8-ジメチル-3-メチレン-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン9.41kgを滴下した。
 放冷後,0℃にて15時間晶出させた。析出した結晶をろ取し,
 減圧下乾燥し,14.76kgの(-)-(S)-2,8-ジメチル-3-メチレン-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン
 20 L-酒石酸塩1水和物を得た。この化合物の理化学的性状は,実施
 例 1の化合物と一致した。

請求の範囲

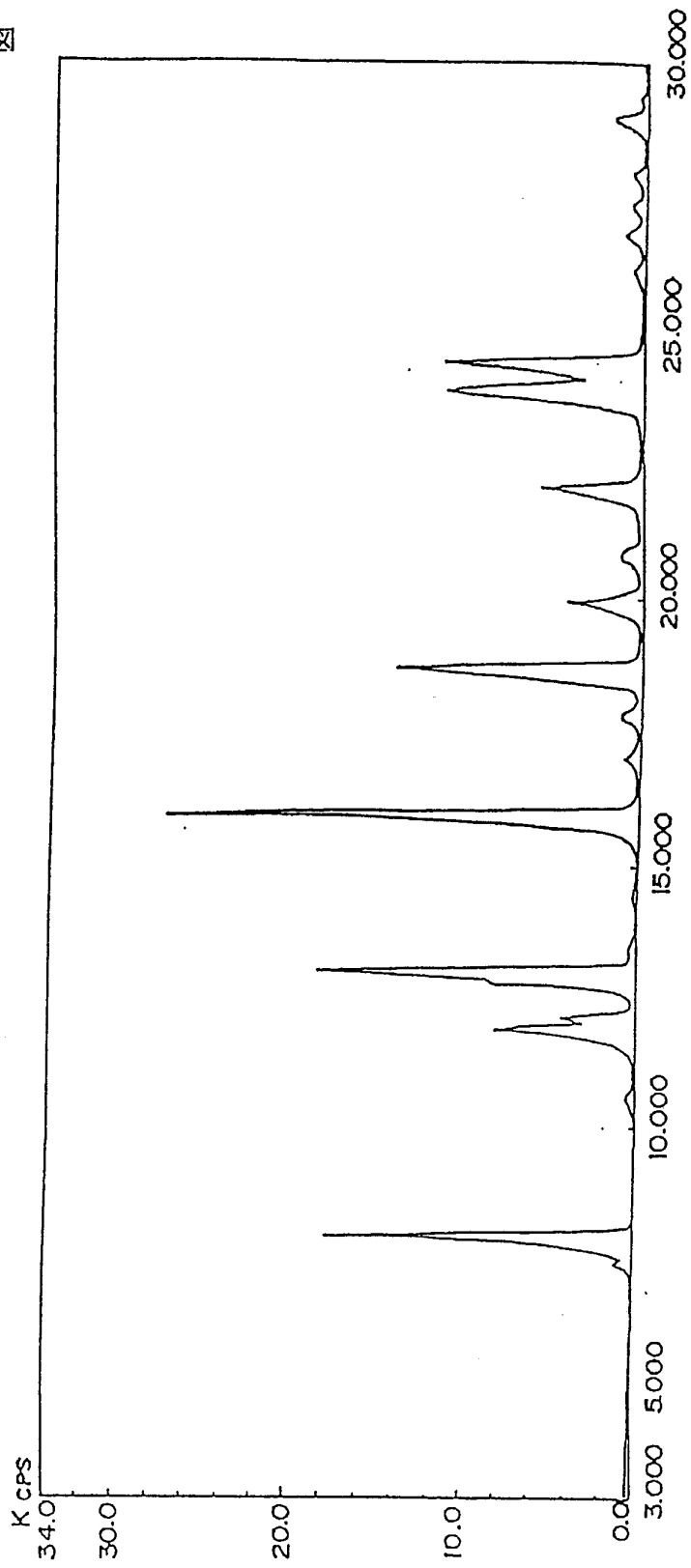
1. (−) − (S) − 2, 8 − ジメチル − 3 − メチレン − 1 − オキサ − 8 − アザスピロ [4. 5] デカン L − 酒石酸塩 1 水和物。
2. 2, 8 − ジメチル − 3 − メチレン − 1 − オキサ − 8 − アザスピロ [4. 5] デカンと L − 酒石酸とを含水有機溶媒中で溶解し、
5 結晶化させることを特徴とする (−) − (S) − 2, 8 − ジメチル − 3 − メチレン − 1 − オキサ − 8 − アザスピロ [4. 5] デカン L − 酒石酸塩 1 水和物の製造法。
3. 含水有機溶媒が、含水エタノールである請求の範囲第 2 項に記載の製造法。
10

15

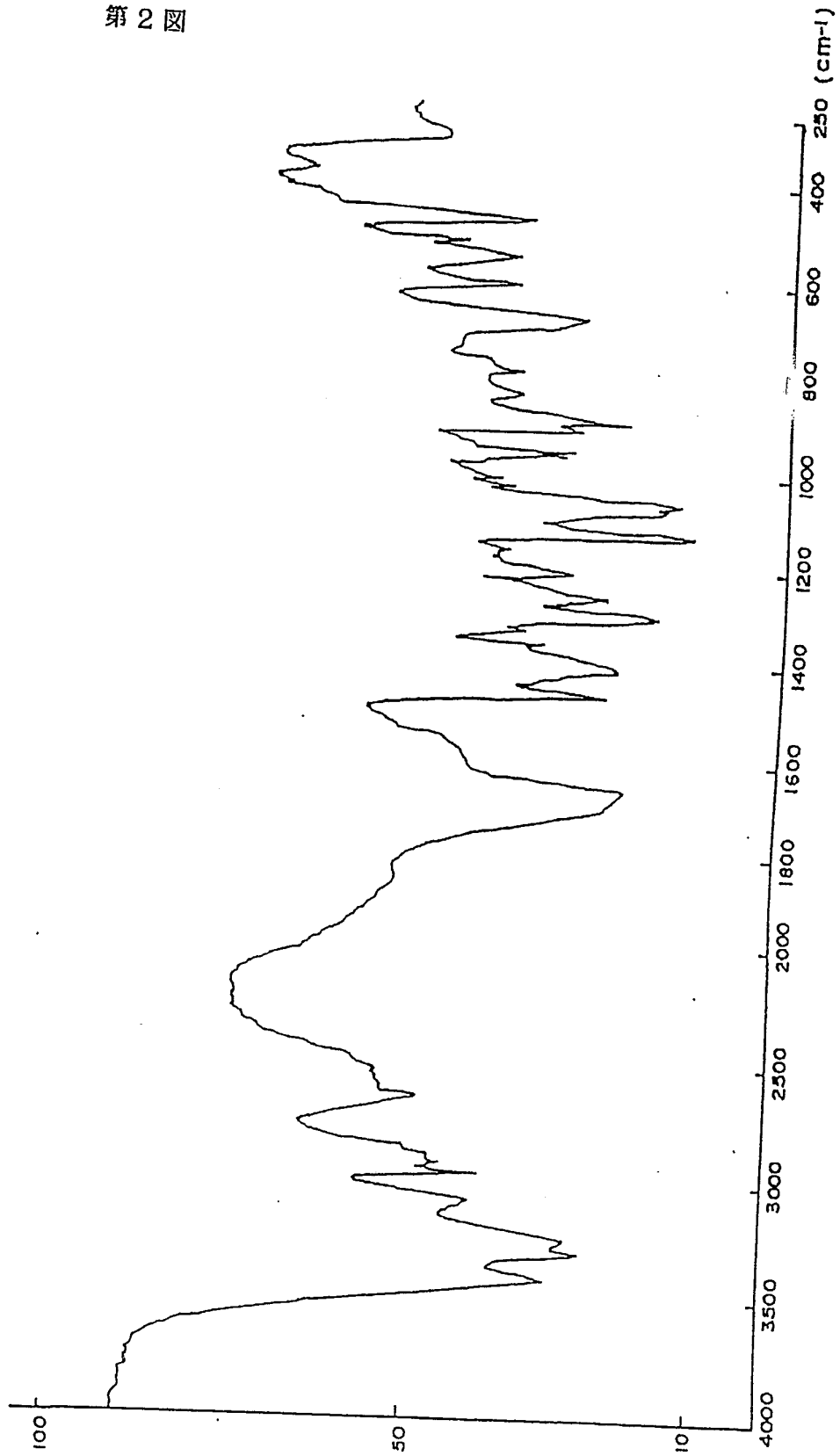
20

25

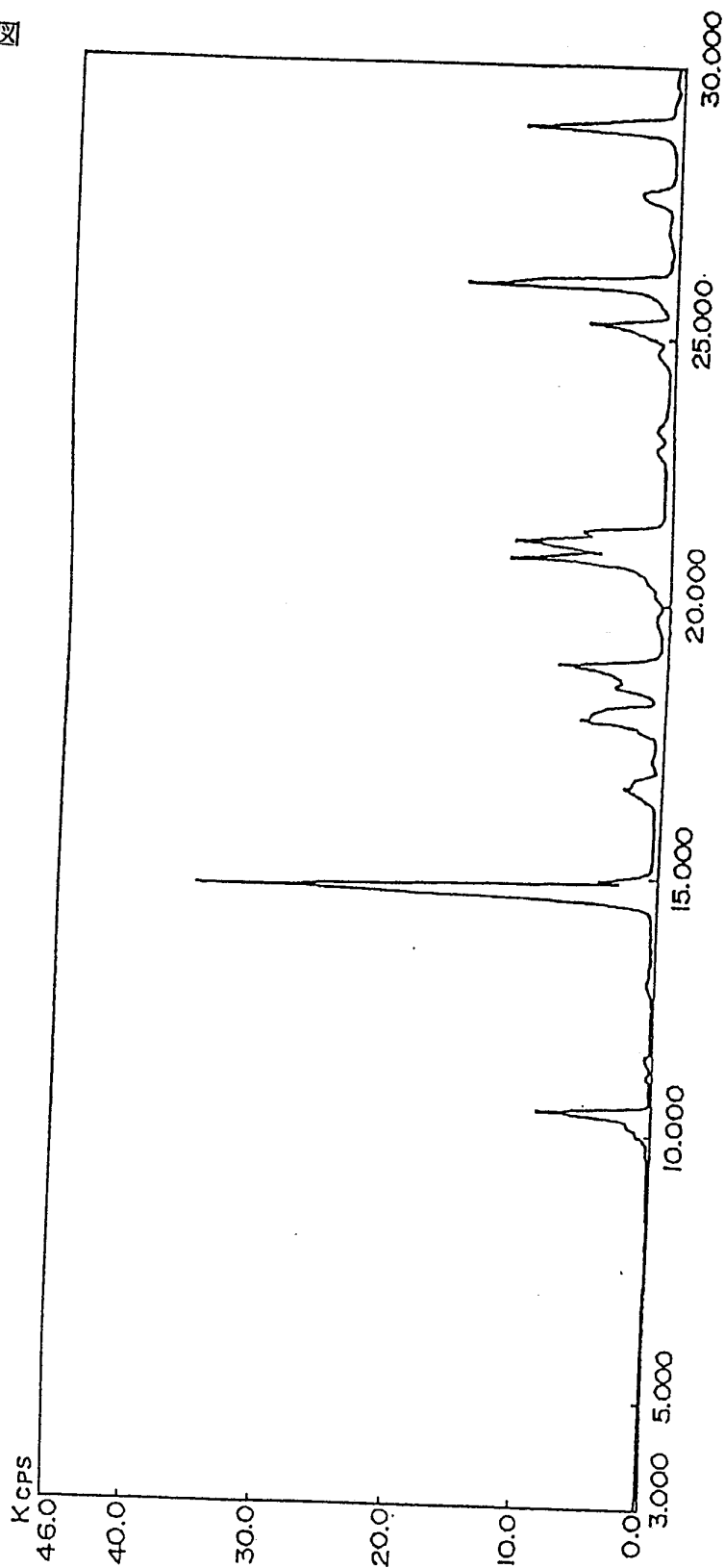
第 1 図



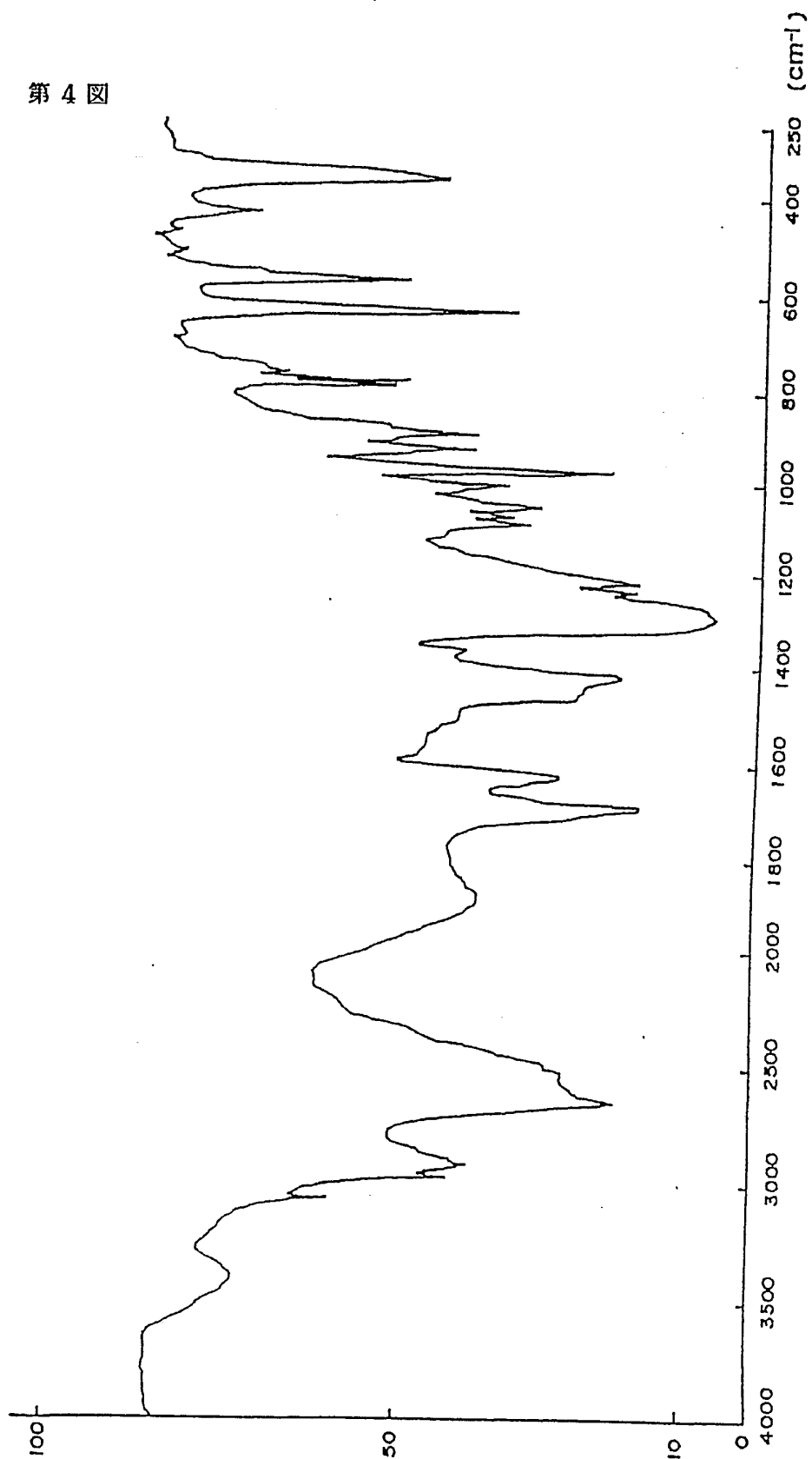
第 2 図



第 3 図




第 4 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00548

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶				
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC				
Int. Cl ⁵ C07D491/107//A61K31/445				
II. FIELDS SEARCHED				
Minimum Documentation Searched ⁷				
Classification System	Classification Symbols			
IPC	C07D491/107, A61K31/445			
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸				
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹				
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³		
X	JP, A, 2-36183 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), February 6, 1990 (06. 02. 90), & EP, A, 311313 & US, A, 4940795 & US, A, 4996210	1-3		
Y	WO, A, 9015804 (Fisous Corp.), December 27, 1990 (27. 12. 90), & US, A, 5075317	1-3		
<p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>			
IV. CERTIFICATION				
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report			
June 30, 1992 (30. 06. 92)	July 21, 1992 (21. 07. 92)			
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer			
Japanese Patent Office				

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl.⁸ 007D491/107/A61K31/445		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	007D491/107, A61K31/445	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X	JP, A, 2-36183 (山之内製薬株式会社), 6. 2月. 1990 (06. 02. 90), &EP, A, 311313&US, A, 4940795 &US, A, 4996210	1-3
Y	WO, A, 9015804 (Fisous Corp.) 27. 12月. 1990 (27. 12. 90), &US, A, 5075317	1-3
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	30. 06. 92	国際調査報告の発送日 21.07.92
国際調査機関	日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 佐野 整博 
		4 C 7 0 1 9