

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4455760号
(P4455760)

(45) 発行日 平成22年4月21日 (2010. 4. 21)

(24) 登録日 平成22年2月12日 (2010. 2. 12)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 241/04	(2006. 01)	C O 7 D 241/04
C O 7 C 211/52	(2006. 01)	C O 7 C 211/52
C O 7 C 213/08	(2006. 01)	C O 7 C 213/08
C O 7 C 215/44	(2006. 01)	C O 7 C 215/44
C O 7 C 215/46	(2006. 01)	C O 7 C 215/46

請求項の数 6 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-562338 (P2000-562338)
(86) (22) 出願日	平成11年7月20日 (1999. 7. 20)
(65) 公表番号	特表2002-521468 (P2002-521468A)
(43) 公表日	平成14年7月16日 (2002. 7. 16)
(86) 国際出願番号	PCT/EP1999/005171
(87) 国際公開番号	W02000/006531
(87) 国際公開日	平成12年2月10日 (2000. 2. 10)
審査請求日	平成18年6月28日 (2006. 6. 28)
(31) 優先権主張番号	M198A001743
(32) 優先日	平成10年7月28日 (1998. 7. 28)
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)

(73) 特許権者 398034032

ニコックス エス エイ
フランス、06560 ソフィア アンテ
イポリスーヴァルボンヌ、ルート デ
ラインスービービー313 1681 タ
イッソウニエレ エイチビー4
Taissonnieres HB4, 1
681 route des Dolin
es-BP313, 06560 Soph
ia Antipolis-Valbon
ne, France

(74) 代理人 100065248

弁理士 野河 信太郎

最終頁に続く

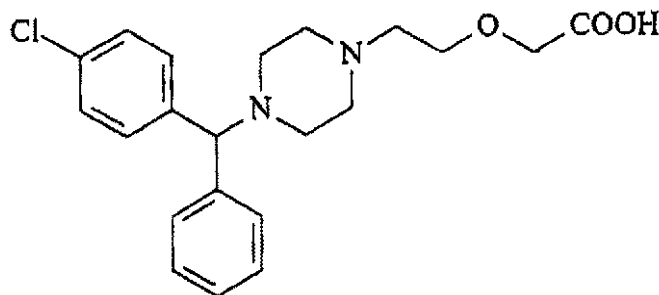
(54) 【発明の名称】 特定の薬物の硝酸エステル及び硝酸塩

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(11)

【化 1】



10

を有するセチリジンの硝酸塩又はその異性体の硝酸塩。

【請求項 2】

セチリジン又はその異性体 1 モル当たり少なくとも 1 モルの硝酸イオンを含む請求項 1 による硝酸塩。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 による硝酸塩と医薬的に受容可能な賦形剤又はキャリアとを含んでなる医薬組成物。

20

【請求項 4】

アレルギー又は喘息を治療するために使用される請求項 3 による医薬組成物。

【請求項 5】

エアロゾルとして投与される形態である請求項 3 又は 4 による医薬組成物。

【請求項 6】

局所投与可能な形態である請求項 3 又は 4 による医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

この発明は、感染性の病因病理学に基づいているか又はそれに基づいていない呼吸系の病状、特に、喘息、気管支炎、エンフィセマ(enphisema)、血栓塞栓のような慢性肺疾患(慢性閉塞性肺疾患(COPD))の治療に用いられる、これらの病状の治療に現在用いられている薬物と比較して副作用の低い、全身及び非全身的な用途のための化合物又はその医薬組成物に関する。

10

【0002】

これらの病状の治療にもっとも用いられている製品がサルブタモール、サルメテロール(salmeterol)などであることは、当該分野で公知である(例えば“Textbook of Therapeutics - Drugs and Disease Management - 第6版、1996”685頁参照)。これらの製品は有効であるが、特に心血管器官に副作用を生ずる欠点がある。これらの製品は、心血管の病状に罹患している患者には用心して投与しなければならない。

それ自体で又は他の薬品の共助剤(coadjuvant)としてこれらの病状に用いられている他の製品は、例えばアンプロキシール及びプロモヘキシンである。これらの投与は、焼け付き及び胃過敏症のような胃腸器官に対する副作用を伴う。

20

【0003】

心血管器官及び/又は胃腸器官に対する副作用の低下と組合わさった、呼吸系病状の治療に有効な化合物及び医薬組成物を利用可能にする必要があった。

本出願人は、予期しなかったことにかつ驚くべきことに、上記技術的課題を解決する特定の化合物及びその組成物を見出した。

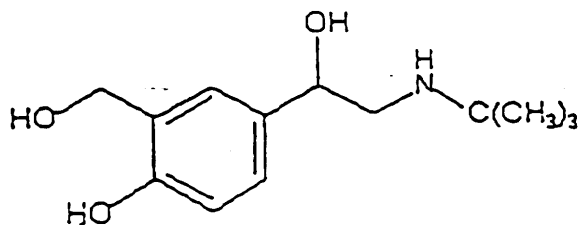
【0004】

この発明の対象は、呼吸系病状、特に喘息、気管支炎、エンフィセマ、血栓塞栓のような慢性肺疾患(慢性閉塞性肺疾患(COPD))、感染性肺疾患の治療に用いられる化合物の硝酸塩又はその医薬組成物である。これらの化合物は、硝酸で塩にされうる反応基を少なくとも1つ含むことを特徴とし、以下から選択される：

30

-式(I)のサルブタモール

【化22】

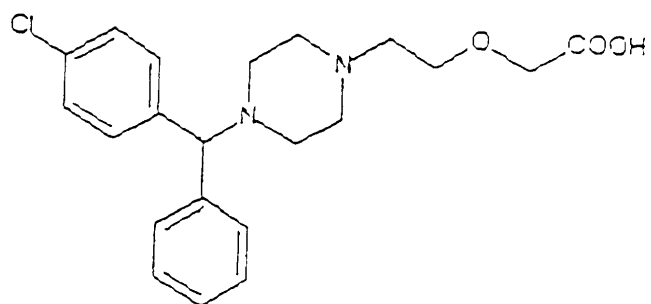


40

【0005】

-式(II)のセチリジン(cetrezin)

【化23】

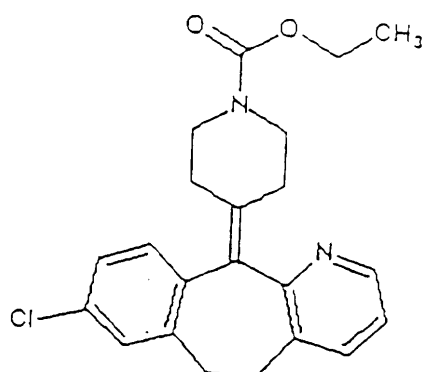


【 0 0 0 6 】

- 式(III)のロラタジン

【化 2 4】

10

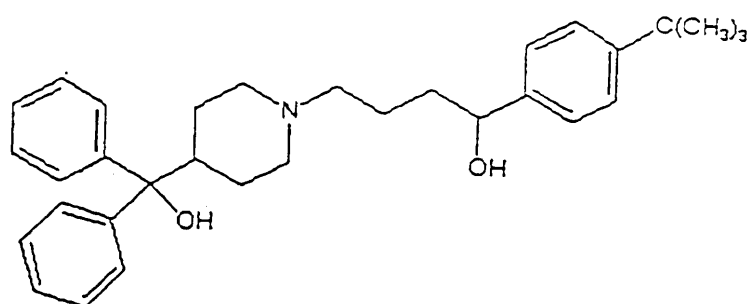


【 0 0 0 7 】

- 式 (IV) のテルフェナジン

【化 2 5】

20

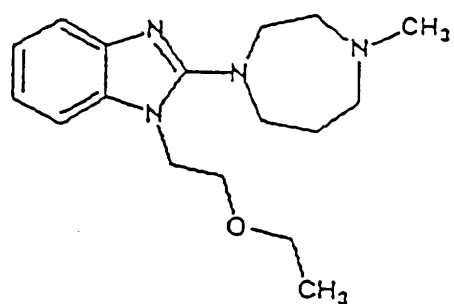


【 0 0 0 8 】

- 式 (V) のエメダスチン

【化 2 6】

30



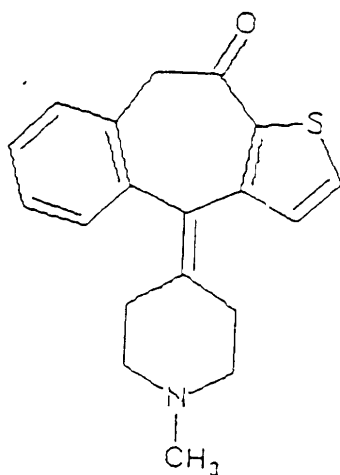
【 0 0 0 9 】

- 式 (VI) のケトチフェン

【化 2 7】

40

50

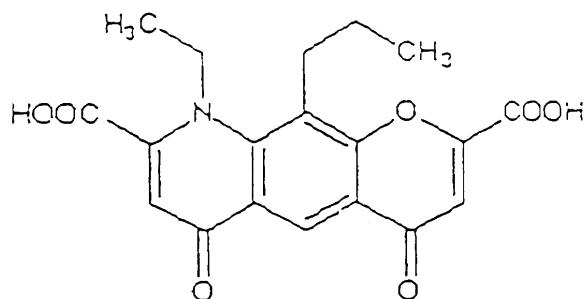


10

【 0 0 1 0 】

-式(VII)のネドクロミル(nedocromil)

【 化 2 8 】

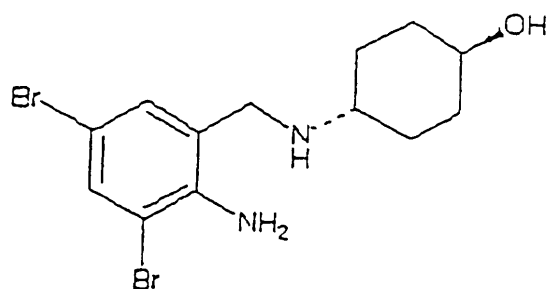


20

【 0 0 1 1 】

-式(VIII)のアンプロキソール

【 化 2 9 】

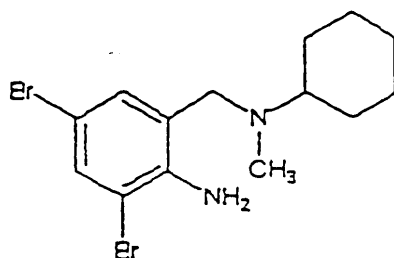


30

【 0 0 1 2 】

-式(IX)のプロモヘキシシ

【 化 3 0 】



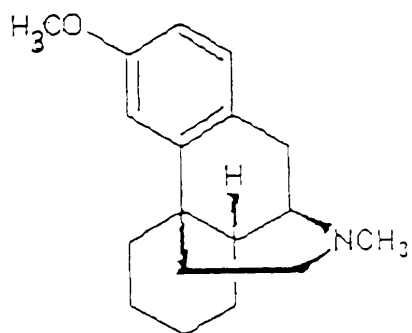
40

【 0 0 1 3 】

50

-式(X)のデキストロメトルファン

【化3 1】

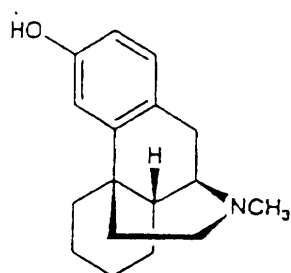


10

【0014】

-式(XI)デキストロファン(dextrophan)

【化3 2】

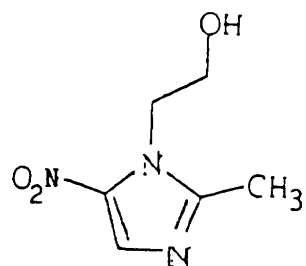


20

【0015】

-式(XII)のメトロニダゾール

【化3 3】

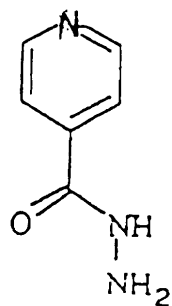


30

【0016】

-式(XIII)のイソニアジド

【化3 4】

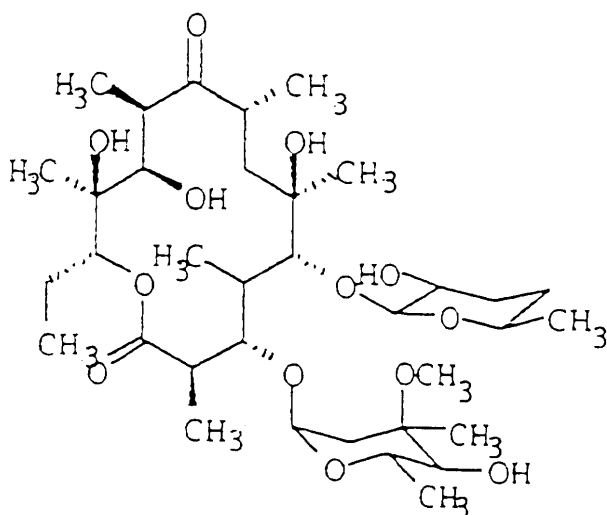


40

【0017】

-式(XIV)のエリスロマイシン

【化3 5】

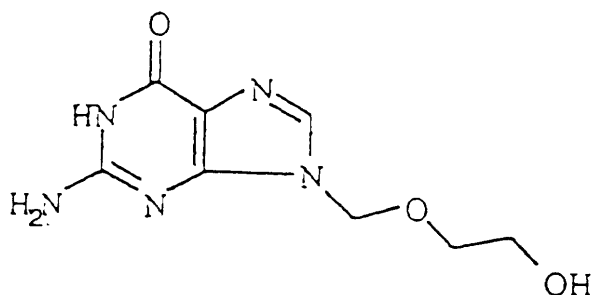


10

【 0 0 1 8 】

-式(XV)のアシクロピル

【 化 3 6 】

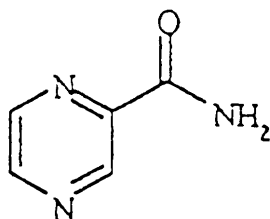


20

【 0 0 1 9 】

-式(XVI)のピラジナミド

【 化 3 7 】



30

【 0 0 2 0 】

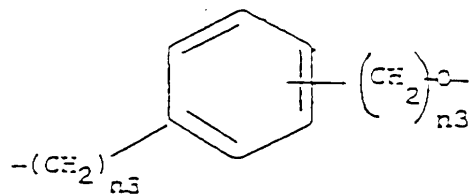
好ましい化合物は、アルブテロール(albuterol)としても公知のサルブタモール、セチリジン、エメダスチン、アンブロキシールである。

40

この発明の硝酸塩は、上述の化合物を用いても得ることができ、これらは、任意に、以下の二価の架橋結合の1つによって分子に共有結合される1以上の-ONO₂基を含んでいてもよい：

- Y0、ここで、Yは可能であればC₁-C₂₀、好ましくは炭素原子が2~5の線状又は分枝状のアルキレン、又は炭素原子が5~7個の任意に置換されたシクロアルキレンである；

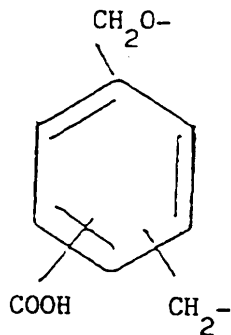
【 化 3 8 】



[式中、 n_3 は0～3の整数である]；

【0021】

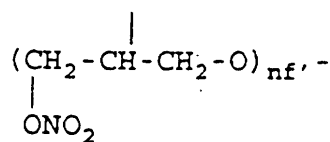
【化39】



10

【0022】

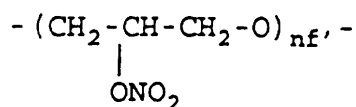
【化40】



20

【0023】

【化41】

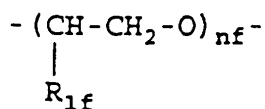


30

【0024】

[式中、 nf' は1～6、好ましくは2～4の整数である]；

【化42】



【0025】

[式中、 R_{1f} はH、 CH_3 かつ nf は1～6、好ましくは2～4の整数である]

から選択される Y_1 。

上記の二価の架橋結合の1つによって分子に共有結合される- ONO_2 基を含むこれらの化合物は、ここで参照によって導入される本出願人名義の特許出願WO 95/30641号に記載されているようにして製造される。

また、この発明の組成物では、入手可能な際には、上記化合物の1以上の異性体(光学異性体含む)を用いることができる。

異性体の例は、シス、トランス、D及びLの光学異性体又はラセミ、鏡像異性体である。一般に、1つの異性体型は他方より活性が高く、例えばD型はL型より活性が高く、D型よりL型の活性が高い場合もある。

40

50

【0026】

この発明の塩は、少なくとも1つの硝酸イオンモル/前駆体モルを含む。好ましくは、硝酸イオンモルと前駆体モルの比率は、単一である。硝酸アニオンでイオン結合を形成するのに十分塩基性な他のアミン基が分子にある際に、分子比率が高い塩が得られる。

この発明の塩は、通常の賦形剤(例えば“Remington's Pharmaceutical Science 15a Ed.”参照)とともに、この分野で公知の技術にしたがって相当する医薬組成物に製剤化される。

上述の群に属する塩の前駆体は、ここに参照により導入されるMerck Index 14a版に記載の方法にしたがって製造される。

【0027】

この発明の塩は、以下の方法の1つによって得ることができる。

この発明にしたがって塩を形成するのに用いられる前駆体が有機溶媒(好ましくは水酸基を分子中に含まない、例えばアセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等)中とともに可溶性の遊離の塩基又は相当する塩として入手できる際は、硝酸塩は、物質又はその塩を好ましくは10%w/vに等しい又はそれより高い濃度で溶媒に溶解し、次いで、必要量の濃硝酸を好ましくは化合物を溶解するのに先に用いたのと同じ溶媒中に希釈して加え、好ましくは、添加のあいだ及びその後に、混合物を20 から0 に冷却し、生じた生成物をろ過で回収し、任意に同じ冷却溶媒で固体を洗浄して製造される。

前駆体又はその入手可能な塩が、上記溶媒にわずかに可溶性である際には、水酸化溶媒を上記溶媒に加え、溶解性を改善する。このような水酸化溶媒の例には、メチルアルコール、エチルアルコール及び水がある。硝酸を加えた後に無極性溶媒で希釈して、沈澱を早めることができる。

【0028】

前駆体がハロゲン化水素で塩にされる際には、上記溶媒中のハロゲン化物の溶液に硝酸銀を直接加えて硝酸との塩を製造することができる。ハロゲン化銀をろ去後、溶液を濃縮して冷却し、硝酸塩を沈澱により回収する。

しかし、アニオンが塩素と異なる前駆体の塩を原料とする際には、炭酸又は重炭酸のナトリウムもしくはカリウムの飽和塩の溶液で、又は希釈した水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムの溶液で塩の水溶液を処理し、次いで、適当な有機溶媒(例えばハロゲン化溶媒、エステル、エーテル)で水相を抽出して脱水し、次に有機溶液を蒸発させ、こうして得た残渣を、水酸基を含まない上記溶媒、例えばアセトニトリル又は水酸化溶媒とこの溶媒との混合物に溶解し、次に上述の製造方法を続行することが好ましい。

【0029】

この発明の塩及び組成物は、全身的な投与に用いることができる。例えば、それらは去痰薬のような経口経路によって；筋肉内、静脈経路などによって投与することができ；あるいは、例えばエアロゾルもしくは局所塗布のような非全身的な投与に用いてもよい。一般に、この発明の塩は、前駆体と同じ治療適用に用いられる。

この発明の硝酸塩は、前駆体に対比して一般的な安全性を増す。

投与量は、前駆体についての一般的な用量である。しかし、この発明の生成物は前駆体より優れた治療効力を示すので、副作用を生じずに前駆体の用量より多い用量でも用いることができる。

この発明の生成物の他の適用には、早産防止薬(tokolitics)(抗痙攣)として、例えば子宮筋系抗痙攣、腸筋系抗痙攣；例えば眼に適用するための抗ヒスタミン(抗アレルギー)；感染性呼吸疾患用の鎮咳、抗菌がある。それらは、上記のとおり、全身経路もしくは非全身経路によって、又は洗眼剤等のような眼組成物の形態でも投与することができる。

【0030】

この発明を例示するためにのみ、以下に実施例を示す。実施例は、この発明を限定するものではない。

実施例 1：アンブロキソール硝酸塩の製造

アンブロキソール溶液(4g、20.6mmol)はアセトニトリル(30ml)とテトラヒドロフラン(10m

10

20

30

40

50

1)の混合物に溶解して製造する。低温度(4)で、アセトニトリルで希釈した硝酸を加える(65%硝酸2.7mlにアセトニトリルを加え、アセトニトリルで最終用量を10mlにして得た溶液から3.5ml採取)。30分後、エチルエーテル(100ml)を同温(+4)でゆっくり加える。生じた沈殿物をろ過し、エチルエーテルで洗浄して真空乾燥する。白色の非晶質固体が得られる。これは、元素分析によればアンプロキソールの硝酸塩に相当する：

【数 1】

	C	H	N	Br	
予測値	35.40%	4.34%	9.53%	36.23%	10
実測値	35.37%	4.31%	9.57%	36.26%	

【0031】

実施例 2：サルブタモール硝酸塩の製造

アセトニトリル(30ml)とテトラヒドロフラン(10ml)中のサルブタモール溶液(4g、16.7mmol)を原料とし、アセトニトリル中の硝酸溶液4ml及び実施例 1 と同じ方法を用いて、非晶質固体を得る。これは、元素分析によれば、サルブタモールの硝酸塩に相当する：

【数 2】

	C	H	N	
予測値	51.65%	7.32%	9.27%	20
実測値	51.54%	7.38%	9.22%	

【0032】

薬理試験

実施例 3：この発明の塩の急性毒性研究

生成物は、各10匹のマウスの群に2重量%のカルボキシメチルセルロース懸濁液で投与する。

塩の急性毒性は、各10匹のラットの群に単一用量の化合物を経口投与して評価し、100mg/kgまで増加させた。

動物を14日間観察下に置き、病変の発生と毒性症状の顕在化を記録した。

100mg/kg用量の投与後にも、明らかな毒性の徴候は認められていない。

【0033】

実施例 4：モルモットの実験的な気管支収縮におけるサルブタモールとサルブタモール硝酸塩の作用の研究

動物は、心肺活性測定についてのDei Soldatoらの方法(J.Pharmacol. Methods 5 279 1981)にしたがって用意した。各群は、8匹の動物で構成した。カプサイシンの塩溶液(1 µg/kg) 0.1mlを静脈経路で動物に注射した。全15分について、カプサイシンの注射の5分前から注射から10分後に、サルブタモール(0.3nmol/分)又は相当する硝酸塩(0.3nmol/分)又は担体のみを開始物質として、静脈注入により各群に投与した。

上記のDei Soldatoの参考文献に記載されているようにポリグラフィシステムに接続して変えたコンツェット(Konzett)装置によって、カプサイシン投与前後の一回換気量の変化を測定した。

【0034】

心拍数は、通常の方法にしたがって電気カルジオグラフ装置で測定した。結果を表 1 に示す。賦形剤を投与した後の心拍数の平均値は、188±7拍/分であった。反応は、対照に対する%値として示す。

表 1 に示すように、サルブタモール硝酸塩は、カプサイシンによって誘導される気管支収縮の反応阻害においてサルブタモールと同じくらい有効であるが、その塩は、サルブタモ

10

20

30

40

50

ールに関してより耐性(脈拍反応がない)である。

【表 1】

処理	気管支収縮 (%)	脈拍 (%)
担体	100	100
サルブタモール・HNO ₃	0	97
サルブタモール	0	116

10

【0035】

実施例 5：セトリジン硝酸塩の製造

塩は、アセトニトリル(10ml)とテトラヒドロフラン(5ml)からなる溶媒混合物にセチリジン溶液(2g、5.14mmol)を加えて製造する(アセトニトリル中の硝酸溶液1.23mlは実施例 1 に記載した)。非晶質固体が得られ、それは、元素分析によればセチリジン硝酸塩に相当する：

【数 3】

	C	H	N	Cl
予測値	55.81%	5.79%	9.29%	7.84%
実測値	55.84%	5.75%	9.22%	7.83%

20

【0036】

実施例 6：ロラタジン硝酸塩の製造

塩は、アセトニトリル(7ml)とテトラヒドロフラン(3ml)からなる溶媒混合物にロラタジン溶液(1g、2.61mmol)を加えて製造する(アセトニトリル中の硝酸溶液0.63mlは実施例 1 に記載した)。元素分析では、得られた固体はロラタジン硝酸塩に相当する：

【数 4】

	C	H	N	Cl
予測値	59.26%	5.42%	9.42%	7.95%
実測値	59.24%	5.38%	9.42%	7.93%

30

【0037】

実施例 7：テルフェナンジン硝酸塩の製造

塩は、アセトニトリル(15ml)とテトラヒドロフラン(5ml)からなる溶媒混合物にテルフェナンジン溶液(1.5g、3.18mmol)を加えて製造する(アセトニトリル中の硝酸溶液0.76mlは実施例 1 に記載した)。元素分析では、得られた固体はテルフェナンジン硝酸塩に相当する：

40

【数 5】

	C	H	N
予測値	71.88%	7.91%	5.23%
実測値	71.90%	7.88%	5.24%

【0038】

実施例 8：エメダスチン硝酸塩の製造

50

塩は、アセトニトリル(10ml)とテトラヒドロフラン(7ml)からなる溶媒混合物にエメダスチン溶液(2g、5.47mmol)を加えて製造する(アセトニトリル中の硝酸溶液0.7mlは実施例1に記載した)。元素分析では、得られた固体はエメダスチン硝酸塩に相当する：

【数6】

	C	H	N
予測値	55.87%	7.44%	19.15%
実測値	55.84%	7.43%	19.18%

10

【0039】

実施例9：プロモヘキシシン硝酸塩の製造

塩は、アセトニトリル(10ml)とテトラヒドロフラン(10ml)からなる溶媒混合物にプロモヘキシシン溶液(2g、5.17mmol)を加えて製造する(アセトニトリル中の硝酸溶液1.24mlは実施例1に記載した)。元素分析では、得られた固体はプロモヘキシシン硝酸塩に相当する：

【数7】

	C	H	N	Br
予測値	38.29%	4.81%	12.75%	36.39%
実測値	38.31%	4.84%	12.77%	36.41%

20

【0040】

実施例10：デキストロメトルファン硝酸塩の製造

塩は、アセトニトリル(20ml)中のデキストロメトルファン臭化水素溶液(2g、5.68mmol)に硝酸銀(0.96g、5.68mmol)を加えて製造する。次いで、溶液を30分室温で攪拌する。次に、ろ過して臭化銀の沈殿物を除く。エチルエーテルの透明な溶液を加える(110ml)。沈殿が生じ、これをろ過し、エチルエーテルで洗浄して真空乾燥する。元素分析では、得られた固体はデキストロメトルファン硝酸塩に相当する：

【数8】

	C	H	N
予測値	64.65%	7.83%	12.56%
実測値	64.68%	7.85%	12.54%

30

【0041】

実施例11：ケトチフェン硝酸塩の製造

塩は、アセトニトリル(10ml)とテトラヒドロフラン(5ml)からなる溶媒混合物にケトチフェン溶液(1g、3.23mmol)を加えて製造する(アセトニトリル中の硝酸溶液0.78mlは実施例1に記載した)。元素分析では、得られた固体はケトチフェン硝酸塩に相当する：

【数9】

	C	H	N	S
予測値	61.27%	5.40%	11.28%	8.61%
実測値	61.24%	5.43%	11.27%	8.60%

40

【0042】

実施例12：ネドクロミル硝酸塩の製造

50

塩は、アセトニトリル(7ml)とテトラヒドロフラン(5ml)からなる溶媒混合物にネドクロミル溶液(1g、2.69mmol)を加えて製造する(アセトニトリル中の硝酸溶液0.64mlは実施例1に記載した)。元素分析では、得られた固体はネドクロミル硝酸塩に相当する：

【数10】

	C	H	N
予測値	52.54%	4.17%	9.67%
実測値	52.56%	4.19%	9.63%

10

【0043】

実施例13：デキストロファン硝酸塩の製造

塩は、アセトニトリル(17ml)中のデキストロファン臭化水素溶液(1g、2.96mmol)に硝酸銀(0.50g、2.96mmol)を加えて製造する。次いで、溶液を30分室温で攪拌する。次に、ろ過して臭化銀の沈殿物を除く。エチルエーテルの透明な溶液を加える(100ml)。沈澱が生じ、これをろ過し、エチルエーテルで洗浄して真空乾燥する。元素分析では、得られた固体はデキストロファン硝酸塩に相当する：

【数11】

	C	H	N
予測値	63.73%	7.54%	13.11%
実測値	63.71%	7.55%	13.10%

20

【0044】

薬理試験

実施例14：モルモットにおけるセチリジン硝酸塩とセチリジン塩酸塩の抗ヒスタミン活性 - 実験的な気管支収縮における研究

動物は、心肺活性測定についてのDel Soldatoらの方法(J.Pharmacol. Methods 5 279 1981)にしたがって用意した。ヒスタミン塩溶液0.1ml(2μg/kg)を動物に静脈経路で注射した。各群が8匹の動物からなる3群を形成した。セチリジン硝酸塩、セチリジン塩酸塩又は賦形剤のみを、77μmol/μgの用量で静脈に投与した。

30

上記のDel Soldatoの参考文献に記載されているようにポリグラフシステムに接続して変えたコンツェット装置によって、カプサイシン投与前後の一回換気量の変化を測定した。下記の表2に、各処理群における動物の反応を、対照に対する%値として示す。

表に示すように、セチリジン硝酸塩は、セチリジン塩酸塩に対して抗ヒスタミン活性を改善する。

【表2】

処理	気管支収縮 (%)
賦形剤	100
セチリジン硝酸塩	0
セチリジン塩酸塩	40

40

【0045】

実施例15：モルモットにおける、デキストロメトर्फアン塩酸塩、デキストロメトर्फアン硝酸塩、デキストロファン塩酸塩及びデキストロファン硝酸塩の鎮咳活性

50

モルモット(体重:430+20)は、Bragaら(Arzneim.Forsch./Drug Res. 43, 550, 1993)によって記載されているように処理した。

この薬理実験では、各8匹の5群を形成した。ひとつの群は処理せず、対象群とした。各動物を、それぞれ2つの管状の平坦な表面を介したチューブがある円筒状のガラス容器に入れた。このチューブは、それぞれエアロゾルの入り口と出口であった。出口のチューブは、ポリグラフシステムに接続する。

エアロゾルは、水中7.5重量%のクエン酸溶液から形成した。

ガラス容器内の空気の変化は、エアロゾルによって生じる咳の動き(cough stroke)の前後に記録した。1時間後に、生理溶液中のデキストロメトルファン塩酸塩、デキストロメトルファン硝酸塩、デキストロファン塩酸塩とデキストロファン硝酸塩を、110 $\mu\text{mol/kg}$ の用量で腹腔内に投与した。注射から30分後に、動物をエアロゾルで処理した。次いで、10分当たりの咳の動きの数を記録した。下記の表3に、対照群を100%として参照した、各処理群から生じた反応の平均を示す。

【表3】

処理	咳の動き (%)
賦形剤	100
デキストロメトルファン硝酸塩	0
デキストロメトルファン塩酸塩	30
デキストロファン硝酸塩	0
デキストロファン塩酸塩	40

【0046】

表に示すように、デキストロメトルファンとデキストロファンの硝酸塩は、相当する塩酸塩よりも有力な鎮咳剤である。

【0047】

実施例16：マウスにおけるアンプロキシソール硝酸塩とアンプロキシソール塩酸塩の粘液溶解活性

オスのマウスの粘液溶解活性(mucolytic activity)は、EnglerとZselenyiの方法(J.Pharm.Methods 11, 151, 1984)にしたがって評価した。この方法で、気管分泌物中のフェノールレッドの量を測定する。動物は、生理溶液に溶解した色素を有する500mg/kgの用量であらかじめ腹腔内に投与した。動物各10匹のマウス3群(体重 $18 \pm 2\text{g}$)を、腹腔内で色素を用いて処理した。ひとつの群を対照群とした。上記の注射の10分前に、2つの処理群それぞれをアンプロキシソール硝酸塩又はアンプロキシソール塩酸塩264 $\mu\text{mol/kg}$ の腹腔内注射に付した。フェノールレッドの注射から30分後に、動物を死なせた。周囲の組織から気管を除き、切開し、生理溶液3mlで30分洗浄した。次いで、1Mの水酸化ナトリウム0.1mlを生理溶液に加えた。洗浄物を、3000rpmで15分遠心分離した。分光光度アッセイを上清について行い、生理溶液中のフェノールレッドの濃度を測定する。粘液溶解活性は、対照群の吸光度を100%と仮定して、それに対する試料の吸光後の%変化として測定した。

表4は、得られた結果を要約している。

【表4】

処理	粘液溶解活性 (%)
賦形剤	100
アンブロキソール硝酸塩	0
アンブロキソール塩酸塩	30

10

【0048】

表は、アンブロキソール硝酸塩の粘液溶解活性が相当する塩酸塩の活性より高いことを示している。

【0049】

実施例17：メトロニダゾール硝酸塩の製造

塩は、アセトニトリル(8ml)とテトラヒドロフラン(5ml)からなる溶媒混合物にメトロニダゾール溶液(1g、5.84mmol)を加えて製造する(アセトニトリル中の硝酸溶液1.40mlは実施例1に記載した)。元素分析では、得られた固体はメトロニダゾール硝酸塩に相当する：

【数12】

	C	H	N
予測値	30.77%	4.30%	24.03%
実測値	30.74%	4.28%	24.00%

20

【0050】

実施例18：イソニアジド硝酸塩の製造

塩は、アセトニトリル(20ml)とテトラヒドロフラン(10ml)からなる溶媒混合物にイソニアジド溶液(2g、14.58mmol)を加えて製造する(アセトニトリル中の硝酸溶液3.50mlは実施例1に記載した)。元素分析では、得られた固体はイソニアジド硝酸塩に相当する：

【数13】

	C	H	N
予測値	36.00%	4.02%	27.99%
実測値	35.97%	4.00%	28.01%

30

【0051】

実施例19：エリスロマイシン硝酸塩の製造

塩は、アセトニトリル(23ml)とテトラヒドロフラン(17ml)からなる溶媒混合物にエリスロマイシン溶液(2g、2.72mmol)を加えて製造する(アセトニトリル中の硝酸溶液0.65mlは実施例1に記載した)。元素分析では、得られた固体はエリスロマイシン硝酸塩に相当する：

【数14】

40

	C	H	N
予測値	57.72%	8.89%	3.63%
実測値	57.75%	8.90%	3.65%

【 0 0 5 2 】

実施例 2 0 : アシクロピル硝酸塩の製造

塩は、アセトニトリル(10ml)とテトラヒドロフラン(10ml)からなる溶媒混合物にアシクロピル溶液(1g、4.44mmol)を加えて製造する(アセトニトリル中の硝酸溶液1.06mlは実施例 1 に記載した)。元素分析では、得られた固体はアシクロピル硝酸塩に相当する：

10

【 数 1 5 】

	C	H	N
予測値	33.33%	4.19%	29.17%
実測値	33.30%	4.20%	29.18%

【 0 0 5 3 】

20

実施例 2 1 : ピラジナミド硝酸塩の製造

塩は、アセトニトリル(10ml)とテトラヒドロフラン(10ml)からなる溶媒混合物にピラジナミド溶液(1g、8.12mmol)を加えて製造する(アセトニトリル中の硝酸溶液1.95mlは実施例 1 に記載した)。元素分析では、得られた固体はピラジナミド硝酸塩に相当する：

【 数 1 6 】

	C	H	N
予測値	48.78%	3.25%	30.10%
実測値	48.80%	3.24%	30.13%

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 211/22	(2006.01)	C 0 7 D 211/22
C 0 7 D 213/82	(2006.01)	C 0 7 D 213/82
C 0 7 D 221/28	(2006.01)	C 0 7 D 221/28
C 0 7 D 233/92	(2006.01)	C 0 7 D 233/92
C 0 7 D 241/24	(2006.01)	C 0 7 D 241/24
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/04
C 0 7 D 409/04	(2006.01)	C 0 7 D 409/04
C 0 7 D 473/18	(2006.01)	C 0 7 D 473/18
C 0 7 D 491/056	(2006.01)	C 0 7 D 491/056
A 6 1 K 31/133	(2006.01)	A 6 1 K 31/133
A 6 1 K 31/4164	(2006.01)	A 6 1 K 31/4164
A 6 1 K 31/435	(2006.01)	A 6 1 K 31/435
A 6 1 K 31/4409	(2006.01)	A 6 1 K 31/4409
A 6 1 K 31/4525	(2006.01)	A 6 1 K 31/4525
A 6 1 K 31/473	(2006.01)	A 6 1 K 31/473
A 6 1 K 31/4738	(2006.01)	A 6 1 K 31/4738
A 6 1 K 31/485	(2006.01)	A 6 1 K 31/485
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/495
A 6 1 K 31/4965	(2006.01)	A 6 1 K 31/4965
A 6 1 K 31/522	(2006.01)	A 6 1 K 31/522
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 31/7048	(2006.01)	A 6 1 K 31/7048
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 15/06	(2006.01)	A 6 1 P 15/06
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
C 0 7 H 17/08	(2006.01)	C 0 7 H 17/08

B

(72)発明者 デル ソルダト, ピエロ

イタリア、アイ - 2 0 0 5 2 モンツァ、ヴィア トティ、2 2

審査官 野口 勝彦

(56)参考文献 特表平 0 8 - 5 0 1 5 6 2 (J P , A)

国際公開第 9 8 / 0 0 0 1 6 8 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 211/52

C07D 241/04

CA(STN)

REGISTRY(STN)