

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3759962号  
(P3759962)

(45) 発行日 平成18年3月29日(2006.3.29)

(24) 登録日 平成18年1月13日(2006.1.13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 1 4 A

A 6 1 K 31/4375 (2006.01)

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/04

請求項の数 4 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願平10-545500  
 (86) (22) 出願日 平成10年3月20日(1998.3.20)  
 (65) 公表番号 特表2000-510484(P2000-510484A)  
 (43) 公表日 平成12年8月15日(2000.8.15)  
 (86) 国際出願番号 PCT/KR1998/000051  
 (87) 国際公開番号 W01998/042705  
 (87) 国際公開日 平成10年10月1日(1998.10.1)  
 審査請求日 平成11年9月21日(1999.9.21)  
 審判番号 不服2003-5733(P2003-5733/J1)  
 審判請求日 平成15年4月7日(2003.4.7)  
 (31) 優先権主張番号 1997/9840  
 (32) 優先日 平成9年3月21日(1997.3.21)  
 (33) 優先権主張国 韓国(KR)

(73) 特許権者 502398182  
 エルジー ライフ サイエンス リミテッ  
 ド  
 大韓民国 150-010 ソウル ヨン  
 ドンポーク ヨイドードン 20  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恭生  
 (74) 代理人 100098925  
 弁理士 上田 敏夫  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏  
 (72) 発明者 キム ア リ  
 大韓民国 デジョン 305-340 ユ  
 ソンク ドリョンドン 388-11  
 エルジヨンリップ #201  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ナフチリジンカルボン酸誘導体の塩

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

7- (3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロ  
 ピル-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カル  
 ボン酸のメタンスルホン酸塩・3水和物の結晶であって、X線回折パターンにおいて $2\theta =$   
 $7.7$  および  $11.8^\circ$  位置にピークを有する化合物の結晶。

【請求項2】

水分含量が9～11%である請求項1に記載の水和物の結晶。

【請求項3】

請求項1または2に記載の化合物の結晶および薬剤学的に許容される担体または賦形剤を  
 含有することを特徴とする細菌感染治療のための薬剤組成物。 10

【請求項4】

7- (3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロ  
 ピル-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カル  
 ボン酸メタンスルホン酸塩の無水物またはその溶媒和物を75%以上の相対湿度下で露出  
 させるものであり、該溶媒和物が $C_1-C_4$ ハロアルカンおよび $C_1-C_8$ アルコールから選  
 択される1種以上の有機溶媒との溶媒和物であることを特徴とする請求項1または2に記  
 載の化合物の結晶の製造方法。

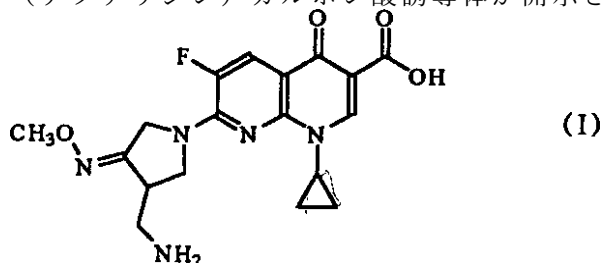
【発明の詳細な説明】

[技術分野]

本発明は、ラセミ7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の塩およびその会合水和物、これらの製造方法、これらを含む薬剤学的組成物、および抗菌治療におけるこれらの用途に関するものである。

〔背景技術〕

EP688772（韓国特許公開第96-874号に対応）には、下記化学式 I の無水7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸を含み、且つ抗菌活性を有する新規なキノリン（ナフチリジン）カルボン酸誘導体が開示されている。



〔発明の開示〕

本発明は、7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホン酸塩を提供する。

7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のメタンスルホン酸塩（以下、本明細書を通じて“メタンスルホン酸塩”という）は、無水物または水和物、例えばメタンスルホン酸塩・ $nH_2O$ で得られうる。

上記  $n$  が、1～4の範囲にあるメタンスルホン酸塩水和物が好ましい。特に好ましくは  $n$  が1、1.5、2、2.5、3、3.5及び4のメタンスルホン酸塩水和物である。更に好ましくは、 $n$  が1.5又は3の水和物であり、その中でも、 $n$  が1.5の水和物が最も好ましい。

メタンスルホン酸塩水和物の水分含量は、水和物1分子当たりの水和数（ $n$ ）によって異なる。メタンスルホン酸塩の分子量は485.5であるから、 $n$  が夫々1、1.5、2、2.5、3、3.5又は4の水和物の場合、その理論的な水分含量は、夫々3.6%、5.0%、6.9%、8.5%、10.0%、11.5%又は12.9%となる。しかし、メタンスルホン酸塩水和物の実際の水分含量は、再結晶条件や乾燥条件等の種々の要因により、上記理論値との間に差が生じ得る。 $n$  が1、1.5、2、2.5、3、3.5及び4の場合のメタンスルホン酸塩水和物の水分含量を測定した結果を下記表1に示す。

＜表 1＞

| 結晶水 ( $n$ ) | 水分含量 (% w/w) |
|-------------|--------------|
| 1           | 2～4          |
| 1.5         | 4～6          |
| 2           | 6～8          |
| 2.5         | 8～9          |
| 3           | 9～11         |
| 3.5         | 11～12        |
| 4           | 12～13        |

上記のように水分含量が相異なるメタンスルホン酸塩水和物を混合することにより、中間値の水分含量を有する混合物を得ることができる。

メタンスルホン酸塩水和物として好ましいのは、水分含量が4～6%又は9～11%のものであり、特に好ましくは、4～6%である。

メタンスルホン酸塩は、一定範囲の水和数（n）で安定した水和物として存在することが確認されている。ここで水和物の安定性とは、化合物中に含有される水分子の増減がないことをいう。メタンスルホン酸塩水和物は、広い相対湿度範囲にわたって一定の水分含量を維持する。3水和物の場合、少なくとも23～75%の相対湿度範囲内で、水分含量は一定に保たれる。また、1.5水和物の場合には、23～64%の相対湿度範囲で水分含量が一定に保たれる（第3図及び第4図参照）。これに対し、無水物による水分吸収は、相対湿度により大きく変化した。

水性懸濁液中で、メタンスルホン酸塩の無水物と3水和物が1.5水和物に転換されるとの事実は、後者が熱力学的により安定であることを示している。1.5水和物は、相対湿度11～64%の範囲でセスキ水和物として存在し、相対湿度が75%以上になれば、水分含量10%以上となりX線回折パターンが変化する。相対湿度93%において、1.5水和物から生成される水和物（3水和物とは別の形態を有し、且つ実施例2に示す3水和物とは相異なる物理化学的性質を有する）は、より低い相対湿度状態では安定せず、相対湿度が75%以下に下がると再び1.5水和物に転換される。

無水物は、その水分含量が相対湿度、製剤用添加剤等の周辺要因に左右され易いため、定量の様な作業を乾燥室で行う等保管時又は製剤化工程中の取り扱いに注意を要する。一方、水和物は、その水分含量が容易には変化しないため、長期間保管または製剤において安定している製品を得ることができる。さらに、水和物は化合物内に含有されている水分子が結合剤の役割をする為、別の結合剤を添加せずともうまく打錠することができるが、無水物の場合は水和物の場合と同じ圧力で打錠しても上手く錠剤が形成されない。

本発明はさらに、7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸をメタンスルホン酸と反応させ、生成されたメタンスルホン酸塩を溶液から結晶化し、必要に応じて化合物の水和の程度を調節することを特徴とする7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のメタンスルホン酸塩およびその水和物の製造方法を提供する。

メタンスルホン酸塩及びその水和物は、EP688772に開示されている方法により製造された遊離塩基に、メタンスルホン酸を加えることにより製造する。好ましくは、遊離塩基に0.95～1.5モル当量のメタンスルホン酸を加えるか、適当な溶媒に溶解した1モル当量のメタンスルホン酸を遊離塩基に加えて反応させる。メタンスルホン酸塩およびその水和物の製造に用いる適当な溶媒としては、メタンスルホン酸塩が実質的に不溶性である溶媒であればよく、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルカン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコール又は水、あるいはその混合物を使用する。より好ましくはジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、メタノール、エタノール、プロパノール又は水、あるいはそれらの混合物を溶媒として使用する。必要に応じ、メタンスルホン酸を加える前に、遊離塩基を溶媒に溶解させるために加熱する。遊離塩基が溶媒中に完全に溶解されずに懸濁液または一部懸濁状態であっても、そこに酸を加えてよい。メタンスルホン酸を加えた後、反応混合物を-10～40℃の温度で1～24時間攪拌するか放置することが好ましい。生成されたメタンスルホン酸塩は、沈殿物の状態で得られ、濾過又は減圧下で使用溶媒を除去することによって分離することができる。

相異なる水和物は、メタンスルホン酸塩製造の際の再結晶条件を変化させることによって得ることができ、該条件は当業者に公知の従来法によって決定されうる。

本発明はさらに、メタンスルホン酸塩の無水物またはその溶媒和物を高い相対湿度において露出させることを特徴とする7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホン酸塩の水和物の製造方法を提供する。

メタンスルホン酸塩の無水物またはその溶媒和物は、75%以上の相対湿度で露出させることが好ましい。

10

20

30

40

50

メタンスルホン酸塩の無水物またはその溶媒和物に湿潤窒素ガスを通過させるか、より高い相対湿度下に放置することによって、これらを高い相対湿度で露出させることができる。

本発明の製造方法において使用する湿潤窒素ガス、例えば相対湿度75%以上の窒素ガスは、従来法で製造することができる。本発明法においては、湿潤窒素ガスが水分の凝縮を起こさない様な温度範囲内に維持することが好ましい。また、特に大量生産の場合には、湿潤窒素ガス通過の際に試料を十分に攪拌することが好ましい。メタンスルホン酸塩の無水物またはその溶媒和物をより高い相対湿度、例えば75%以上の相対湿度下で放置して水和物を製造する場合には、試料をできる限り、薄く塗布して転換効率を増進させることが好ましい。

10

本発明による方法で用いるメタンスルホン酸塩無水物の溶媒和物として、1種以上の有機溶媒との溶媒和物があげられる。好ましくは $C_1$ - $C_4$ ハロアルカンまたは $C_1$ - $C_8$ アルコールを用い、例えばエタノール、ジクロロメタン、イソプロパノール及び2-メチル-2-プロパノールよりなる群から選択される1種以上の有機溶媒があげられる。

本発明によるメタンスルホン酸塩無水物の溶媒和物も新規なものである。本発明はさらに、7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のメタンスルホン酸塩と1種以上の有機溶媒との溶媒和物を提供する。

メタンスルホン酸塩の溶媒和物は、再結晶によって製造することができ、該再結晶条件により所望する溶媒和物が得られうる。

20

メタンスルホン酸塩及びその水和物は、EP688772に開示の遊離塩基と同様の強力な抗菌活性を示す。更にメタンスルホン酸塩およびその水和物は、遊離塩基およびその他の塩と比較し、優れた溶解度、および周辺相対湿度に関係なく一定である水分含量等、好ましい物理化学的性質を示す。従って、メタンスルホン酸塩およびその水和物は、遊離塩基およびその他の塩に比べ、取り扱い、品質管理および成形が極めて容易である。

上述の様に、メタンスルホン酸塩およびその水和物は抗菌活性を有しており、医薬または獣医薬として使用するに際し、便利な方法で投与できるよう成形されうる。製剤は、他の抗菌製剤の技術分野において公知の製剤技術および方法により行ないうる。以上より、本発明には、7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホン酸塩

30

またはその水和物を含有する薬剤学的組成物が、薬剤学的に許容される担体または賦形剤とともにその範囲内に含まれる。

活性成分としてメタンスルホン酸塩またはその水和物を含有する組成物は、経口、非経口または局所塗布の様ないかなる方法でも投与できるよう成形されうる。組成物は、錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、ロゼンジ、クリーム、あるいは経口または殺菌非経口溶液または懸濁液のような液体製剤の形態でもあり得る。経口投与用の錠剤およびカプセル剤は、一単位服用量投与型であり、以下の様な一般に用いられている賦形剤が含まれうる。即ち、結合剤として、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アカシアシロップ、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントまたはポリビニルピロリドン、充填剤として、例えば微細結晶性セルロース、ラクトース、砂糖、トウモロコシ澱粉、りん酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン、錠剤潤滑剤として、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ、崩解剤として、例えばグリコール酸ナトリウム粉、架橋されたポリビニルピロリドンまたはジャガイモ澱粉、またはラウリル硫酸ナトリウムのような適当な湿潤剤である。錠剤は、製薬分野で公知の方法によってコーティングされ得る。経口用液体製剤の形態として、例えば水性または油性懸濁液、溶液、乳化液、シロップまたはエリキシル、あるいは水または他の適当な媒体を加えて服用する乾燥粉末があり得る。このような液体製剤には、以下の様な一般的に用いられている添加剤が含まれ得る。即ち、懸濁液として、例えばソルビトール、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アルミニウムステアレートゲルまたは水素化食用脂肪、乳化

40

50

剤として、例えばレシチン、ソルビタンモノステアレートまたはアカシア、非水溶性媒体（食用油を含め得る）として、例えばアーモンドオイル、油性エステル、グリセリン、プロピレングリコールまたはエチルアルコール、保存剤として、例えばメチルまたはプロピルp-ヒドロキシ安息香酸またはソルビン酸、および場合により用いられる一般的な香料または着色料である。坐薬には、例えばココアバターや他のグリセリドの様な一般的な坐薬のベース剤が含まれ得る。

非経口投与用として、化合物と殺菌媒体、好ましくは水を使用して液体状の一単位服用量投与型のものが製造できる。メタンスルホン酸塩またはその水和物は、使用する媒体の種類および濃度により、媒体内で懸濁または溶解のいずれかの状態をとりうる。溶液剤の製造に際しては、適当なバイアルまたはアンプルに充填させて密封する前に、メタンスルホン酸塩またはその水和物を注入用水に溶解させて、殺菌濾過してもよい。好ましくは、局所麻酔剤、保存剤、緩衝剤などを媒体内に溶解させる。安定性を向上させるために、組成物を凍結乾燥させた後、粉末をバイアルに密封し、前記粉末を溶かして服用できるように注入用水の入ったバイアルを添付して供給してもよい。非経口懸濁液は、メタンスルホン酸塩またはその水和物が媒体内に溶解されずに懸濁しており、濾過による殺菌ができないことを除いては、ほぼ同一方法で製造することができる。この場合、殺菌媒体に懸濁させる前に、メタンスルホン酸塩またはその水和物をエチレンオキシドに露出させることにより殺菌することができる。好ましくは、組成物に界面活性剤または湿潤剤を含有させてメタンスルホン酸塩またはその水和物の均一な分布を促進させる。

メタンスルホン酸塩またはその水和物は、さらに獣医薬用として乳腺内組成物（intramammary composition）に成形されることもあり得る。

本発明の組成物には、投与方法によるが遊離塩基を基準とする活性成分が、0.1～100重量%、好ましくは10～99.5重量%、より好ましくは50～99.5重量%含有されうる。組成物が1服用量としてなる場合、遊離塩基を基準とした活性成分を50～1500mg含有することが好ましい。平均的な大人患者（体重70kg）の治療における服用量は、1日当たり100mg～12gが好ましく、例えば1日当たり1500mg等、投与の経路および頻度により異なる。前記服用量は、1日当たり約1.5～170mg/kgに相当する。服用量は、1日当たり1～6gが適当である。1日分の服用量は、24時間中に1回または数回に分けて活性成分を投与すればよく、例えば1回に1回400mg以下を投与することができる。実際に、各患者に最も適合した投与用量および頻度は、患者の年齢、体重および反応によって異なり、医者が処方により服用量及び投与頻度を調節することもありうる。このような服用処方も本発明の範囲に含まれる。

本発明にはまた、7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホン酸塩またはその水和物の治療学的有効量を投与することを特徴とするヒトを除く動物における細菌感染の治療方法が含まれる。

本発明は、更に7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホン酸塩またはその水和物を用いた細菌感染治療用医薬の製造を提供する。

メタンスルホン酸塩及びその水和物は、グラム陽性およびグラム陰性の広範囲の細菌に対して活性を有しているため、免疫無防備状態の患者を含む広範囲の細菌感染を治療するのに使用することができる。

メタンスルホン酸塩及びその水和物は、その他多くの用途を有するが、特にヒトにおける皮膚、軟組織、気道および尿道の感染、および性的伝染病を治療するのに価値を有する。メタンスルホン酸塩及びその水和物は、さらに牛の乳腺炎のような動物における細菌感染の治療にも使用することができる。

#### 【図面の簡単な説明】

下記実質的および図面は、本発明を説明するためだけにあり、いかなる場合も本発明の範囲を制限するものではない。

第1図は、実施例1のメタンスルホン酸塩無水物の25℃及び種々の相対湿度における水分吸着速度曲線を示したものである。

10

20

30

40

50

第2図は、実施例1のメタンスルホン酸塩無水物の25℃における水分吸着等温曲線を示したものである。

第3図は、実施例2のメタンスルホン酸塩3水和物の相対湿度23～75%における平衡水分含量を示したものである。

第4図は、実施例3のメタンスルホン酸塩1.5水和物の相対湿度23～75%における平衡水分含量を示したものである。

第5図は、実施例1のメタンスルホン酸塩無水物の粉末X線回折パターンを示したものである。

第6図は、実施例2のメタンスルホン酸塩3水和物の粉末X線回折パターンを示したものである。特徴的なピークは $2\theta=7.7, 11.8^\circ$ であり、正確なピーク位置は、実験条件により若干ずれることもあり得る。

10

第7図は、実施例3のメタンスルホン酸塩1.5水和物の粉末X線回折パターンを示したものである。特徴的なピークは $2\theta=8.0, 12.2, 14.7^\circ$ であり、正確なピーク位置は、実験条件により若干ずれることもあり得る。

第8図は、各々0、5、10、20、30、60分間、湿潤窒素を通過させた実施例1のメタンスルホン酸塩無水物の時間の経過による水分含量の変化を示したものである。

第9図は、実施例1のメタンスルホン酸塩無水物および実施例2のメタンスルホン酸塩3水和物の示差走査熱量測定結果を示したものである。

第10図は、実施例2のメタンスルホン酸塩3水和物の熱重量分析結果を示したものである。

20

第11図は、実施例4のメタンスルホン酸塩溶媒和物（エタノール0.11%含む）に93%の相対湿度を有する湿潤窒素を通過させたときの経過時間に対するX線回折パターンの変化を示したものである。

第12図は、実施例5のメタンスルホン酸塩溶媒和物（エタノール1.9%含む）を93%相対湿度下に放置したときの経過時間に対するX線回折パターンの変化を示したものである。

第13図は、実施例5のメタンスルホン酸塩溶媒和物（エタノール0.12%含む）を種々の相対湿度下に放置したときの経過時間に対するX線回折パターンの変化を示したものであり、(1)は93%相対湿度、(2)は52%相対湿度、(3)は11%相対湿度に放置した場合をそれぞれ示したものである。

[発明を実施するための最良の態様]

30

本発明者らは、メタンスルホン酸塩無水物と名水和物の水分含量および物理化学的性質を突き止めるため、多様な実験を行った。その結果を次に示す図面と関連させて述べる。

第1図は、7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホン酸無水物の種々の相対湿度における水分吸着速度曲線を示したものである。実験した相対湿度範囲全体にわたり各々の相対湿度下における初期の水分吸着は急速に進行し、ほとんどの場合、2時間以内に平衡状態に到達した。第2図は、相対湿度を変化させたときの上記化合物の25℃における水分吸着等温曲線を示したものである。Y軸の重量増加(%)は、平衡水分含量を表しており、これより平衡水分含量が相対湿度に左右されることが分かる。

第3図は、エタノールと水の混合溶液で再結晶を行って得た3水和物の試料を23～75%の相対湿度下に2週間放置した後の平衡水分含量を示したものである。結果より、3水和物の場合、実験した相対湿度範囲において約10%に水分含量が維持されることから、3水和物は無水物よりもかなり安定しているといえる。第4図は、1.5水和物の水分吸着等温曲線を示すものであるが、この場合、23～64%の相対湿度下において水分含量が約5%に維持されており、1.5水和物もまた安定した水和物であることが分かる。

40

さらに、本発明による水和物の物理的性質が無水物とは大きく異なることが明らかになった。

例えば、第5図に示す無水物の粉末X線回折パターン、第6図に示す3水和物のX線回折パターン、および第7図に示す1.5水和物のX線回折パターンを比較すれば、これらの結晶型が各々異なっていることが分かる。また、示差走査熱量測定器(Differential Scanning Calori

50

metry;DSC)を用いて熱分析を行なった結果、3水和物に含まれる水分子の蒸発を表す吸熱ピークの開始温度が50℃付近で観察され、熱分解による発熱ピークは、185～220℃付近で観察された。これに対し、無水物の場合には、吸着ピークは観察されず、熱分解による発熱ピークだけが185～220℃付近で観察された(第9図参照)。同時に熱重量分析(Thermogravimetric Analysis)を行なった結果、吸熱ピーク温度範囲で重量減少がみられ、その減少分は、Karl-Fisher法(Mettler Toledo DL37KF Coulometer)により定量した水分含量と一致したので、DSC分析で表れた吸熱ピークが水分子の蒸発によるものであることが立証された(第10図参照)。

また、本発明者らは、水和物の熱に対する化学的安定性を無水物と比較して、水和が化学的安定性に及ぼす影響を検討した。すなわち、無水物と水和物を70℃で4週間放置した後、その分解の程度を液体クロマトグラフィー法で分析した。その結果、無水物と水和物とで分解程度に差はなく、水和物は、無水物と同程度の化学的安定性を有していることが分かった。

10

上述の様に、メタンスルホン酸塩無水物またはその溶媒和物は、適当な条件下で水和物に転換することができる。この過程は、化合物のX線回折パターンにおける変化および化合物中の有機溶媒量の減少によって観測することができる。このような変化は、結晶構造内に新たに入り込んだ水分子によって惹起されるものである。

第11図から確認できるように、溶媒和物のX線回折パターンのピークが湿潤窒素ガスの通過に伴い消滅し、水和物のピークだけが残る。これは、溶媒和物が全て水和物に転換されることを示している。X線回折パターンの変化とともに残留溶媒量も定量限界以下となった。第12図は、溶媒和物を93%相対湿度下に放置した場合、溶媒和物によるX線回折ピークがなくなること示している。しかし、溶媒和物を11%または52%相対湿度に放置した場合には、X線回折パターンに変化がなかった(第13図参照)。これより第12図に示すような変化は、溶媒が自発的に揮発して起こるものではなく、結晶内の有機溶媒が水分子に置換されて起こるものであることが分かる。

20

上述の方法によって水和物を製造する場合、水和数の異なる水和物は、湿度、時間、温度などの条件を変化させるか、再結晶条件を変化させることによって得ることができる。このような条件は、出発物質が無水物または溶媒和物のいずれであるか、及び溶媒和物の性質により調整すべきである。

以下、本発明を下記実施例及び実験例に基づいてより具体的に説明する。しかし、これらの実施例は本発明に対する理解を深めるためだけにあるのであって、いかなる場合も本発明の範囲がこれら実施例によって何ら限定されるものではない。

30

実施例1:7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホン酸塩無水物の製造

7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸3.89g(10mmol)をジクロロメタンとエタノールの混合溶媒(8/2,v/v)110mlに懸濁させた。そこに、メタンスルホン酸0.94g(9.8mmol)を滴加した後、0℃で1時間攪拌した。生成された固体を濾過してエタノールで洗浄した後、乾燥させて標題化合物4.55gを得た。

40

融点:195℃(分解)

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):8.57(1H,s),8.02(1H,d),7.98(3H,br),4.58(2H,br),4.39(1H,m),3.91(3H,s),3.85(1H,m),3.71(1H,m),3.42(1H,m),3.20~3.10(2H,m),1.20~1.10(4H,m)

実施例2:7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホン酸塩3水和物の製造

超音波発生器に水を満たして温度を40℃に調整した後、蓋を密封し、窒素導入管と排出管を連結した。窒素導入管をから入る乾燥窒素の圧力を20psiに調節すると、排出管を通して出る湿潤窒素の相対湿度が93%以上となった。2.5%の水分を有している実施例1で得た無水物1.0gをフリットフィルター(fritted filter)に入れた後、上述のように生成され

50

た湿潤窒素をフィルターに通過させ、0、5、10、20、30、60分後にそれぞれ試料を採取し、水分含量を測定した。第8図に示す結果より、約30分間以上吸湿させた場合には、約10%の水分含量が維持されていることが分かる。また、この吸湿後の試料のX線回折パターンは、再結晶法によって得られた3水和物のX線回折パターンと一致した。

実施例3:7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホン酸塩1.

#### 5水和物の製造

標題化合物は、下記2種類方法によって製造することができる。

##### ルートA

水とアセトンの混合溶液（10/7,v/v）17mlに実施例1で得た無水物1.0gを溶解させた後、光を遮断して溶媒を徐々に蒸発させ、残りの固体として標題化合物0.8gを得た。

##### ルートB

また、実施例1で得た無水物5.0gを10mlの水に加えて約45℃に昇温させて溶解した。そこに20mlのエタノールを加えて攪拌した後、放置した。生成された固体を濾過し、窒素を通して乾燥させることによって標題化合物2.6gを得た。

実施例4:7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホン酸塩溶媒和物からの水和物の製造（湿潤窒素通過法）

超音波発生器に水を満たして温度を40℃に調整した後、蓋を密封し、窒素導入管と排出管を連結した。窒素導入管から入る乾燥窒素を約20psiに調節したとき、排出管を通して出る湿潤窒素の相対湿度が93%以上となった。実施例1で得た無水物の溶媒和物（エタノール0.11%含む）1gをフリットフィルター（fritted filter）に入れた後、上述のようにして得た湿潤窒素をフィルターに通過させ、40分後、3.5時間後、6時間後にそれぞれ試料を採取して、残留有機溶媒量およびX線回折パターンについての時間の経過による変化を測定した。その結果、3.5時間以後には含まれる有機溶媒が50ppm未満となり、また溶媒和物によるピークがなくなる一方で3水和物および1.5水和物の混合物によるピークが表れることを確認した。

実施例5:7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホン酸塩の溶媒和物からの水和物の製造（相対湿度変化法）

デシケーターに硝酸カリウム飽和水溶液を入れ、デシケーター内部の相対湿度を93%に調整した。相対湿度11%または52%における実験には、それぞれ塩化リチウム飽和水溶液と硝酸マグネシウム飽和水溶液を入れたデシケーターを使用した。相対湿度93%のデシケーターには、実施例1で得られた無水物の溶媒和物（エタノール1.9%を含有する）を入れ、相対湿度52%、11%のデシケーターには、それぞれ実施例1で得られた無水物の溶媒和物（エタノール0.12%を含有する）を入れた。溶媒和物は、上記塩溶液と接触しないように入れた。一定期間が経過した後、試料を採取し、気体クロマトグラフィーにかけて残留溶媒を分析した。その結果、93%相対湿度下で4週間放置後の溶媒和物の有機溶媒濃度は50ppm未満であることを確認した。さらに、93%相対湿度で4週間放置後の試料のX-線回折パターンを調べた結果、溶媒和物によるピークがなくなっていた。これに対し、52%または11%相対湿度下で放置した場合には、4週間経過しても残留有機溶媒量及びX線回折パターンともに最初の溶媒和物と同一であった。

実施例6:7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸メタンスルホン酸塩の溶媒和物からの3水和物の製造

有機溶媒の種類及び量がそれぞれ異なる4種類の溶媒和物10gに乾燥窒素、または相対湿度78~84%の湿潤窒素をそれぞれ24時間通過させた。残留有機溶媒の量、及びX線回折パターンの変化の分析結果を下記表2に示す。X-線回折法分析を行なった結果、乾燥窒素を通過させた試料は溶媒和物として残っていた。一方、湿潤窒素を通過させた試料は、再結晶法で得られた3水和物と同一のX線回折パターンを示し、これと同一の結晶性を有することを確

10

20

30

40

50



認した。

この実施例の結果より、溶媒和物中の有機溶媒が、湿潤窒素内に含まれる水分子に置換されていると考えられ、これは、相対湿度の影響を受けるX線回折パタンの変化からも裏付けられている。

<表 2>

| 試料番号 | 乾燥窒素を 24 時間通過させた後の残留有機溶媒の種類及び量      | 湿潤窒素（78～84％）を 24 時間通過させた後の残留有機溶媒の種類及び量 |
|------|-------------------------------------|----------------------------------------|
| 1    | 塩化メレン 1.14%,<br>イタノール 3.73%         | 0.08%<br><50ppm                        |
| 2    | イソブタンノール 0.45%                      | 0.06%                                  |
| 3    | 2-イソブタンノール 0.24%                    | 0.04%                                  |
| 4    | 2-メチル-2-ブタンノール 0.07%<br>イタノール 0.06% | 0.01%<br><50ppm                        |

10

#### 実施例7:エタノール0.11%を含有するエタノレートの製造

実施例1で得た無水物5.0gをエタノール25mlと水25mlの混合溶媒に加え、混合物を50℃で加熱して溶解を促進させた。その後、溶液を-3℃まで徐々に冷却させて同温で約3時間放置した。生成された固体を濾過してエタノールと水との混合溶媒（エタノール/水=20/8, v/v）16.5mlで洗浄して標題化合物を定量的に得た。

20

#### 実験例1:実施例1で得た無水物の水分吸着試験

実施例1で得た無水物の水分吸着速度および平衡水分含量を自動水分吸着測定装置（MB 300 G Gravimetric Sorption Analyzer）を用いて測定した。この装置で、所望する温度及び相対湿度に設定し、装置内部に設けられた微量天秤により水分吸着や脱着による重量変化を持続的に記録する。実施例1の無水物16mgを装置内の微量天秤に載置した後、50℃の乾燥窒素を通過させて、試料中の水分を除去した。5分間の重量変化が5μg以下であれば、試料が完全に乾燥されたものと見なした。その後、装置内部の温度を25℃にし、相対湿度を0から95%まで5%の間隔で変化させながら実験を行なった。各相対湿度で重量変化が5分間に5μg以下となれば、試料が平衡状態に到達したものと見なした。第1図は、水分吸着速度、即ち各相対湿度における試料の平衡状態到達に要する時間を示す。実験した各々の相対湿度における初期の水分吸着は急速に進み、ほとんどの場合、2時間以内に平衡状態に到達した。第2図は、各相対湿度における重量増加（%）、すなわち平衡水分含量を示している。第2図から無水物の平衡水分含量が相対湿度に左右されることが明らかである。

30

#### 実験例2:実施例1で得た無水物および実施例2で得た3水和物の熱分析

本実験例では、示差走査熱量測定（Differential Scanning Calorimetry）にMETTLER TOLEDO DSC821e及びMETTLER TOLEDO STARe Systemを使用した。まず、アルミニウムパンに試料3.7mgを測りとりアルミニウム蓋をした後、圧力をかけて密閉した。蓋に三つの小さな針の穴を開けた後、10℃/分の速度で常温から250℃まで昇温させて測定した。その結果、第9図から分かるように、3水和物内に含まれている水分子の蒸発を表す吸熱ピークの開始温度が50℃付近で観察され、熱分解による発熱ピークは、180～220℃付近で観察された。これに対し、無水物の場合には、吸熱ピークは観察されず、熱分解による発熱ピークだけが、185～220℃付近で観察された。

40

一方、熱重量分析（Thermogravimetric analysis）にはSEIKO TG/DTA220を使用した。アルミニウムパンに試料3.8mgを測りとり、自動温度上昇プログラムにて常温から250℃まで10℃/分の昇温速度で加熱した。その結果、第10図から分かるように、吸熱ピーク温度範囲で重量の減少が観察されており、その減少分はKarl-Fisher法（Mettler Toledo DL37

50

KF Coulometer) で定量した水分含量と一致した。

#### 実験例3:水和物の平衡水分含量の測定試験

6種類の飽和塩水溶液をそれぞれデシケーターに入れ、内部を表3に示す相対湿度に調整した。その後、実施例2および3でそれぞれ得た3水和物および1.5水和物の平衡水分含量を種々の相対湿度において測定した。

＜表 3＞デシケーター内部の飽和塩水溶液

| 塩溶液      | 25℃での相対湿度 (%) |
|----------|---------------|
| 酢酸カリウム   | 23            |
| 塩化マグネシウム | 33            |
| 炭酸カリウム   | 43            |
| 硝酸マグネシウム | 52            |
| 亜硝酸ナトリウム | 64            |
| 塩化ナトリウム  | 75            |

ペトリ皿に試料100mgを薄く広げて入れた後、総重量を精密に測定し、表3に示す各デシケーターに3個ずつ入れた。デシケーターを常温で7日間放置した後、試料を取出して重量を測った。13日経過後に、各デシケーター内の3個の試料中、1個を取り出し、実験例2の方法に示す熱重量分析にて、各々の試料内の水分含量を測定した。各相対湿度での平衡水分含量は、第3図（3水和物）および第4図（1.5水和物）に示す通りである。第3図より、3水和物の場合には、実験した全相対湿度範囲で水分含量が約10%に維持されることを確認した。また第4図より、n=1.5水和物の場合には、23～64%相対湿度範囲で水分含量が約5%に維持されることが分かる。したがって、両水和物ともに、平衡水分含量が相対湿度変化の影響を受けない安定した水和物であることがわかる。

#### 実験例4:X-線回折分析試験

実施例1の無水物、実施例2の3水和物および実施例3の1.5水和物の各50mgを試料ホルダーに薄く塗布した後、下記に示すような条件下でX線回折分析（35kV×20mA Rigaku Gergefl ex D/max-III C）を行った。

- －走査速度（2θ）5°／分
- －35kV×20mA
- －測定時間：0.03秒
- －走査モード：連続
- －2θ／θ回折（reflection）
- －Cu-対陰極（Niフィルター）

無水物、3水和物および1.5水和物のX-線回折分析結果をそれぞれ第5図、第6図及び第7図に示す。その回折パターンからこれら3種類の化合物が相互に異なる結晶型を有することが確認できる。

本発明は、さらに第5図、第6図及び第7図と実質的に同一のX線回折パターンを有する7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のメタンスルホン酸塩を提供する。

本発明者らは、さらにX線回折パターンにおいて2θ=8.0、12.2および14.7°位置にピークを有する7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のメタンスルホン酸塩水和物、およびX線回折パターンにおいて2θ=7.7および11.8°位置にピークを有する7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のメタンスルホン酸塩水和物を提供す

る。

実施例4および5では、溶媒和物から水和物に転換される過程における結晶性の変化を上記と同一条件下でX線回折分析を行って確認した（第11図～第13図参照）。第11図は、溶媒和物のX線回折パターンが3水和物のX線回折パターンに変化していることを示しており（実施例4参照）、第12図は、エタノール1.9%含有溶媒和物を93%相対湿度下で1週間、2週間、3週間および4週間保管した前後のX線回折パターンの変化を示している。第13図は、エタノール0.12%含有溶媒和物をそれぞれ93%、52%、11%の相対湿度下で4週間保管後のX線回折パターンの変化を示している。（実施例5参照）。

#### 実験例5:化学的安定性の試験

実施例2で得た3水和物、実施例3で得た1.5水和物、及び実施例1で得た無水物の化学的安定性を比較することにより、水和の程度が化学的安定性に及ぼす影響について確認した。無水物とそれぞれの水和物をガラスバイアルに入れ、70℃に保持し、時間の経過による分解の程度を液体クロマトグラフィーによって分析した。その結果を下記表4に示す。

＜表 4＞経過時間に対する熱的安定性（70℃,単位%）

| 試料 \ 時間(週間) | 試験開始前 | 1 週間  | 2 週間  | 3 週間 | 4 週間 |
|-------------|-------|-------|-------|------|------|
| 無水物         | 100   | 99.8  | 98.6  | 97.7 | 96.7 |
| 3 水和物       | 100   | 102.4 | 100.7 | 99.2 | 99.2 |
| 1.5 水和物     | 100   | 97.3  | 95.8  | 97.2 | 96.2 |

表4の結果から分かるように、3水和物および1.5水和物は、いずれも無水物と同程度の化学的安定性を示している。

#### 実験例6:試験管内抗菌活性

7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸のメタンスルホン酸塩が遊離塩基（free base）と同様の抗菌活性を有しているかを確認するため、試験管内抗菌活性を寒天培地希釈法で測定し、下記表5に表した。分子量は考慮せず、単に重量比率で最低発育阻止濃度（MIC,  $\mu\text{g/ml}$ ）を表し、対照群にはシプロフロキサシンを用いた。

<表 5> 試験管内の抗菌活性 (最小発育阻止濃度: MIC,  $\mu\text{g/ml}$ )

| 菌株                                                       | メタンサルホン酸塩 | シフトロフロキサシン |
|----------------------------------------------------------|-----------|------------|
| スタフィロコッカス アウレウス 6538p                                    | 0.016     | 0.13       |
| スタフィロコッカス アウレウス ジョルジオ(giorgio)                           | 0.016     | 0.13       |
| スタフィロコッカス アウレウス 77                                       | 0.031     | 0.25       |
| スタフィロコッカス アウレウス 241                                      | 4         | 128        |
| スタフィロコッカス アウレウス エピダミシス<br>(epidermidis) 887E             | 0.016     | 0.13       |
| スタフィロコッカス アウレウス エピダミシス 178                               | 4         | 128        |
| スタフィロコッカス アウレウス フェカリス 29212                              | 0.13      | 0.5        |
| バチルス サブチリス(subtilis) 6633                                | 0.016     | 0.031      |
| ミクロコッカス ルテウス(luteus) 9431                                | 0.13      | 2          |
| エシュリキア コリ 10536                                          | 0.008     | <0.008     |
| エシュリキア コリ 3190Y                                          | 0.008     | <0.008     |
| エシュリキア コリ 851E                                           | 0.016     | <0.008     |
| エシュリキア コリ TEM3 3455E                                     | 0.25      | 0.5        |
| エシュリキア コリ TEM5 3739E                                     | 0.13      | 0.13       |
| エシュリキア コリ TEM9 2639E                                     | 0.031     | 0.016      |
| シュートモナス アエルキノサ(aeruginosa) 1912E                         | 0.25      | 0.13       |
| シュートモナス アエルキノサ 10145                                     | 0.5       | 0.5        |
| アセネトバクテラ カルコアセチクス 15473<br>(Acinetobacter calcoaceticus) | 0.031     | 0.25       |
| シトロバクテラ ジバーサス 2046E<br>(Citrobacter diversus)            | 0.031     | 0.016      |
| エンテロバクテラ クロアカエ 1194E<br>(Enterobacter cloacae)           | 0.031     | 0.016      |
| エンテロバクテラ クロアカエ P99                                       | 0.016     | <0.008     |
| クレブシエラ アエロゲネス(aerogenes) 1976E                           | 0.13      | 0.13       |
| クレブシエラ アエロゲネス 1082E                                      | 0.031     | 0.016      |
| プロテウス ヴルガリス(vulgenes) 6059                               | 0.25      | 0.031      |
| セラチア マルセセンス 1826E<br>(Seratia marsecence)                | 0.13      | 0.063      |
| サルモネラ チビムリウム(thypimurium) 14028                          | 0.031     | 0.031      |

実験例7: 実施例1で得た無水物の水溶解度

実施例1で得た7-(3-アミノメチル-4-メトキシイミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の多様な塩 (実施例1のメタンサルホン酸塩を含む) 及び遊離塩基の水に対する溶解度を25℃において測定した。その結果を下記表6に表す。

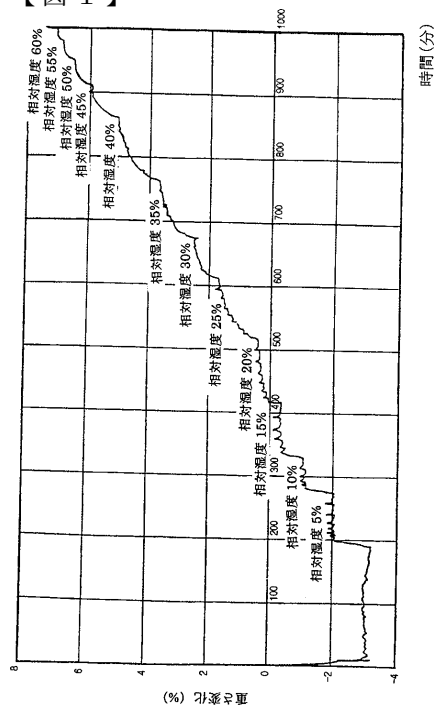
&lt;表 6&gt;水に対する溶解度 (25℃)

| 試料                | 水での溶解度 (mg/ml) |
|-------------------|----------------|
| 遊離化合物 (Free form) | 0.007          |
| 酒石酸塩              | 6.7            |
| 硫酸塩               | 11.4           |
| p-トルエンスルホン酸塩      | 7.5            |
| メタンスルホン酸塩         | >30            |

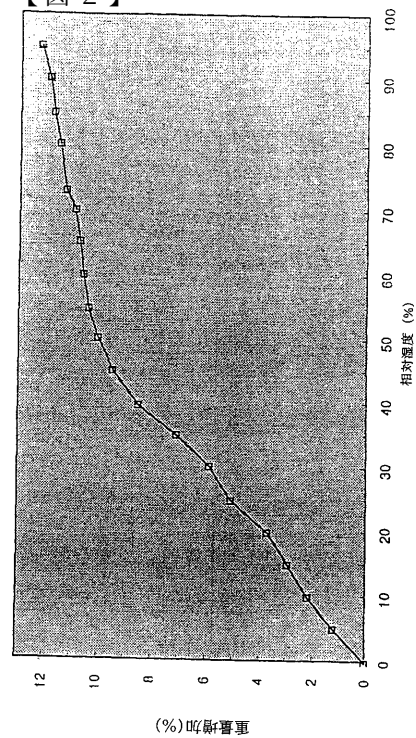
10

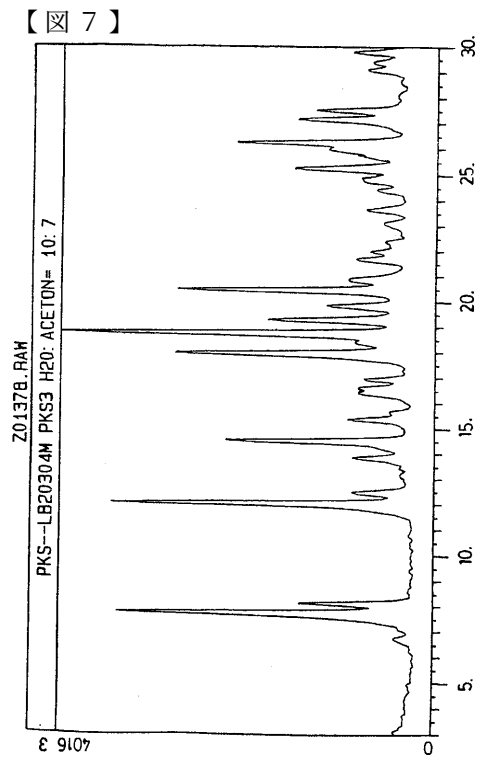
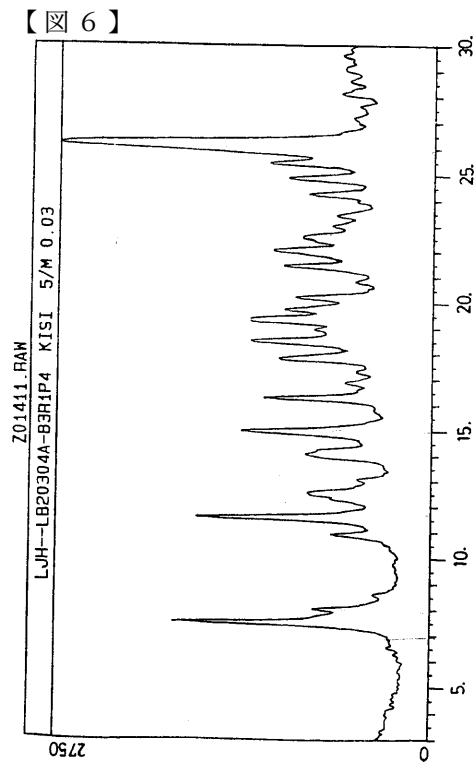
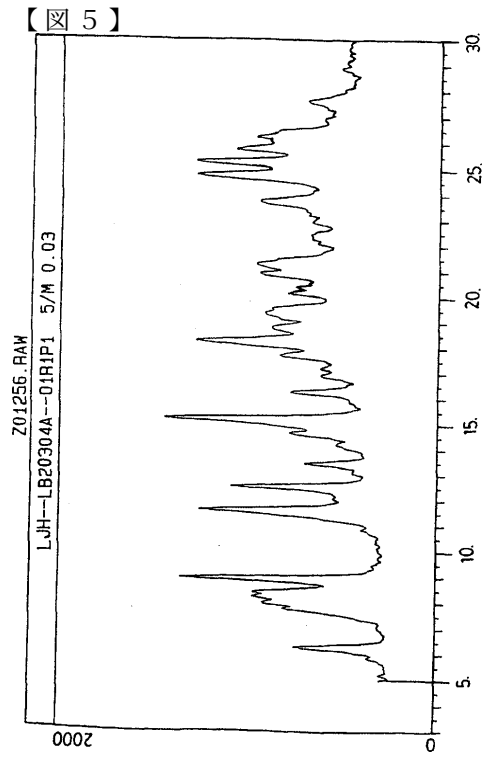
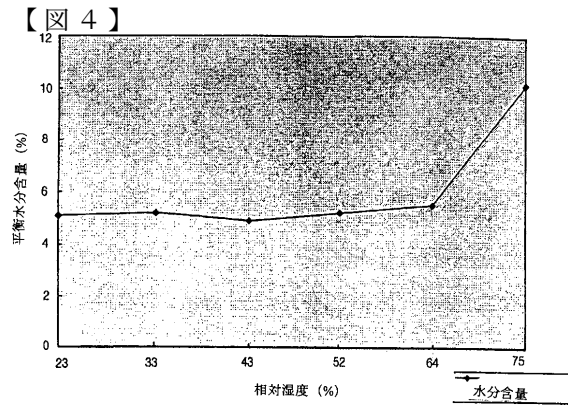
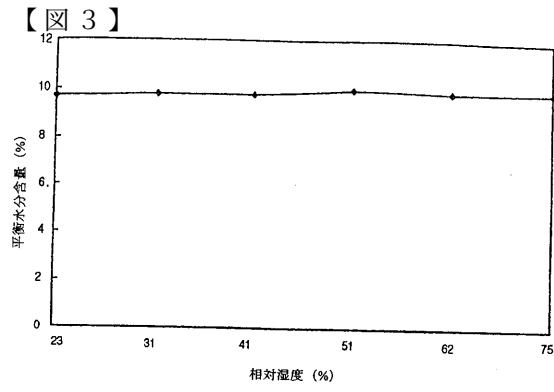
上記の結果から分かるように、メタンスルホン酸塩の水に対する溶解度は、酒石酸塩、硫酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及び遊離塩基と比較して極めて優れていた。

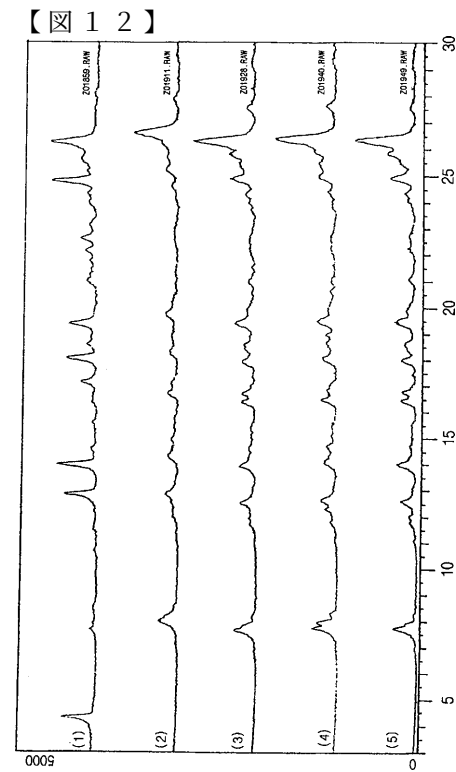
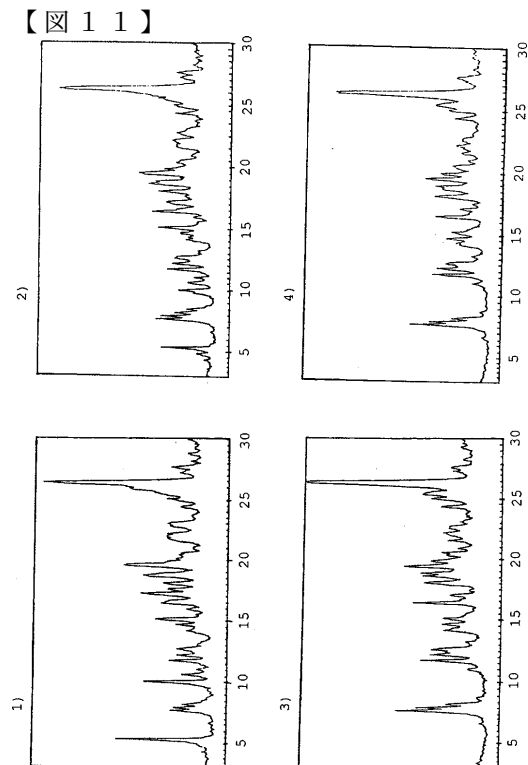
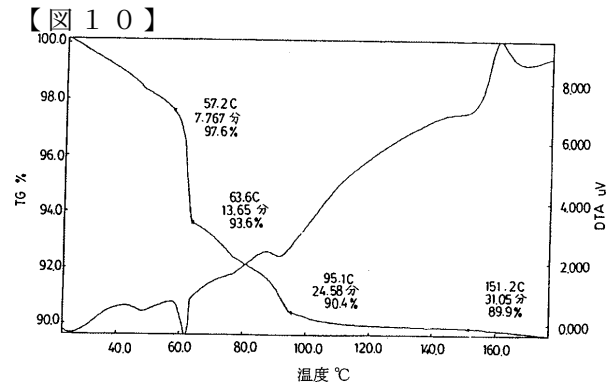
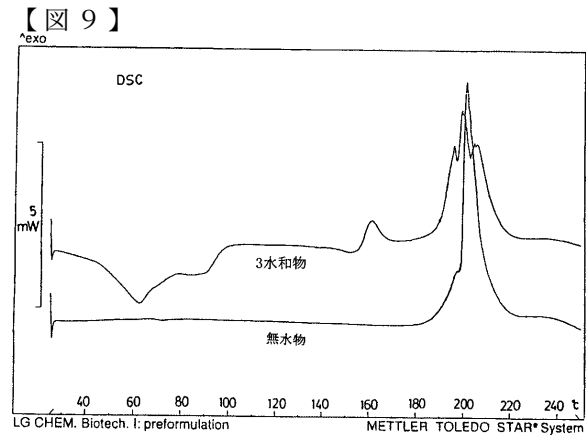
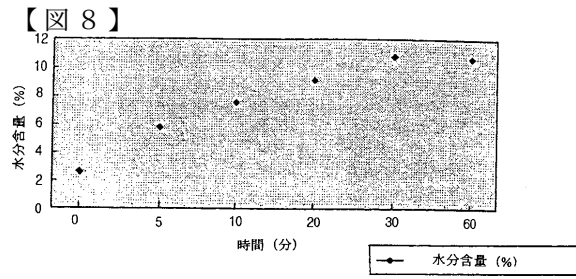
【図 1】



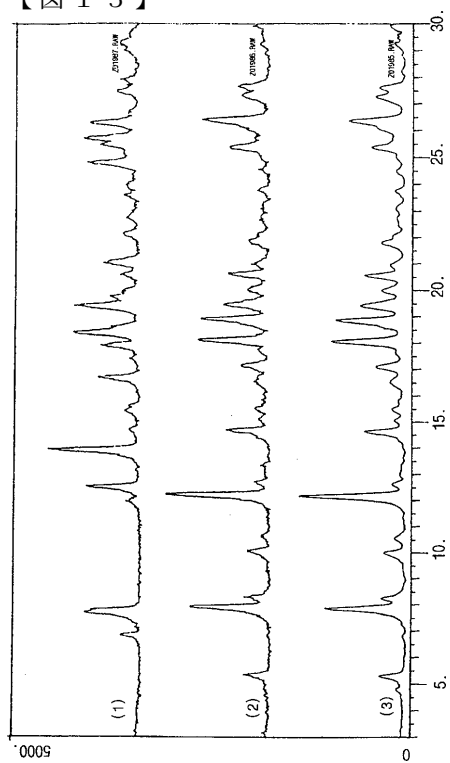
【図 2】







【図 13】





---

フロントページの続き

- (72)発明者 リ ジン ファ  
大韓民国 デジョン 305-340 ユソンーク ドリョンドン 386-1 エルジドミト  
リー #325
- (72)発明者 パク キ ソク  
大韓民国 デジョン 305-340 ユソンーク ドリョンドン 386-1 エルジドミト  
リー #107
- (72)発明者 チョイ ジュン リオ  
大韓民国 デジョン 305-340 ユソンーク ドリョンドン 386-1 エルジアパー  
ト #8-309
- (72)発明者 リ タイ エイ  
大韓民国 デジョン 305-340 ユソンーク ドリョンドン 386-1 エルジドミト  
リー #416
- (72)発明者 チャン ジェイ ヒョク  
大韓民国 デジョン 305-340 ユソンーク ドリョンドン 386-1 エルジドミト  
リー #312
- (72)発明者 ナム ド ヒュン  
大韓民国 デジョン 305-390 ユソンーク ジェオンミンードン エクスボアパート #  
508-603
- (72)発明者 チョイ ホン  
大韓民国 デジョン 305-340 ユソンーク ドリョンドン 386-4 エルジアパー  
ト #B-104

合議体

審判長 塚中 哲雄

審判官 吉住 和之

審判官 横尾 俊一

(56)参考文献 特開平8-41050 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D471/04

A61K31/4375

A61P31/04