

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2010年3月25日(25.03.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/032731 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 401/04 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/066116
- (22) 国際出願日: 2009年9月16日(16.09.2009)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2008-235846 2008年9月16日(16.09.2008) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺三菱製薬株式会社 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 関口 純恵 (SEKIGUCHI, Sumie) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 石毛 孝征 (ISHIGE, Takayuki) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 美濃口 正典 (MINOGUCHI, Masanori) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 堀内 秀記 (HORIUCHI, Hideki) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP). 小野 晋市郎 (ONO, Shinichirou) [JP/JP]; 〒5418505 大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号 田辺三菱製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
一 国際調査報告 (条約第21条(3))



WO 2010/032731 A1

(54) Title: BENZIMIDAZOLE COMPOUND IN CRYSTAL FORM AND SALT THEREOF

(54) 発明の名称: 結晶態様のベンゾイミダゾール化合物又はその塩

(57) Abstract: Disclosed is a stable form of (R)-2-{3-[1-(acenaphthen-1-yl)piperidin-4-yl]-2,3-dihydro-2-oxo-benzimidazol-1-yl}-N-methylacetamide, which is free from problems such as moisture absorption and exhibits excellent solubility in water. Specifically disclosed are (R)-2-{3-[1-(acenaphthen-1-yl)piperidin-4-yl]-2,3-dihydro-2-oxo-benzimidazol-1-yl}-N-methylacetamide in a crystal form, and a salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、(R)-2-{3-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾイミダゾール-1-イル}-N-メチルアセトアミドについて、水分吸着性等の問題がなく、優れた水溶解性を示す安定な形態を提供することを課題とする。本発明は、結晶態様の(R)-2-{3-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾイミダゾール-1-イル}-N-メチルアセトアミドの結晶及び塩を提供する。

明 細 書

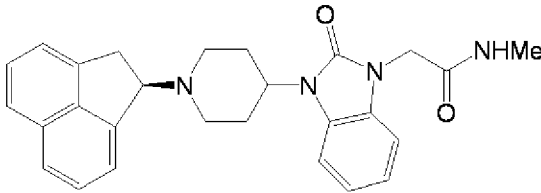
発明の名称：結晶態様のベンゾイミダゾール化合物又はその塩 技術分野

[0001] 本発明は、結晶態様の (R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル} - N-メチルアセトアミド (以下、本化合物と言う) 又はその塩に関する。

背景技術

[0002] 本化合物は下記構造式で表され、ORL-1 (opioid receptor-like 1) 受容体アゴニスト活性を示す化合物である (特許文献1)。本化合物は特許文献1の実施例18にて製造されている。

[0003] [化1]



[0004] ORL-1 受容体アゴニスト活性を有する化合物は、精神障害、神経障害及び生理学的障害の治療、特に、不安及びストレス障害、抑鬱、外傷性障害、アルツハイマー病又は他の痴呆症による記憶喪失、癲癇及び痙攣の症候、急性及び／又は慢性疼痛症状、乱用医薬品中止中に生起する禁断症状を含む薬物離脱症状の緩解、アルコール乱用、水分バランスの制御、Na⁺排泄、動脈血圧障害及び肥満症や拒食症のような摂食障害、概日リズム睡眠障害の改善において有用であるため (特許文献1~10)、本化合物も上記疾患の予防及び／又は治療に有用である。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：WO 03/082333

特許文献2：特開平10-212290

特許文献3：特開平 1 1 - 2 2 8 5 7 5

特許文献4：特開 2 0 0 0 - 2 6 4 6 6

特許文献5：WO 9 8 / 5 4 1 6 8

特許文献6：WO 9 9 / 3 6 4 2 1

特許文献7：WO 0 0 / 0 6 5 4 5

特許文献8：WO 0 1 / 3 9 7 7 5

特許文献9：WO 2 0 0 5 / 0 2 8 4 6 6

特許文献10：WO 2 0 0 8 / 0 5 0 6 9 8

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の課題は、本化合物について、水分吸着性等の問題がなく、優れた水溶解性を示す安定な形態を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、結晶態様の本化合物又はその塩が、水分吸着による重量変化がほとんど起こらず、安定な形態であることを見出し、また本化合物の塩が優れた水溶解性を有することを見出して、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下の通りである。

[1] 結晶態様の (R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル} - N-メチルアセトアミドの塩。

[2] 塩酸塩、メタンスルホン酸塩、フマル酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩又はクエン酸塩である [1] 記載の塩。

[3] 粉末X線回折スペクトルにおいて回折角度 (2θ) で 5. 6°、16. 2°、19. 0°、20. 1°、及び 24. 9° (それぞれ $\pm 0. 2^\circ$) 付近にピークを示す (R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル} - N-メチルアセトアミドの 1 塩酸塩・1水和物。

[4] 図1の粉末X線回折パターン及び/又は図2の示差熱重量同時測定(TG/DTA)曲線を示す[3]記載の1塩酸塩・1水和物。

[5] 粉末X線回折スペクトルにおいて回折角度(2θ)で5.2°、6.8°、9.1°、10.5°及び15.7°(それぞれ±0.2°)付近にピークを示す(R)-2-[3-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾイミダゾール-1-イル]-N-メチルアセトアミドの1塩酸塩。

[6] 図3の粉末X線回折パターン及び/又は図4の示差熱重量同時測定(TG/DTA)曲線を示す[5]記載の1塩酸塩。

[7] 粉末X線回折スペクトルにおいて回折角度(2θ)で7.6°、11.5°、17.6°、18.4°、19.9°、及び23.5°(それぞれ±0.2°)付近にピークを示す(R)-2-[3-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾイミダゾール-1-イル]-N-メチルアセトアミドのメタンスルホン酸塩。

[8] 図9の粉末X線回折パターン及び/又は図10の示差熱重量同時測定(TG/DTA)曲線を示す[7]記載のメタンスルホン酸塩。

[0008] [9] 粉末X線回折スペクトルにおいて回折角度(2θ)で8.4°、11.2°、18.0°、19.2°、21.1°及び23.1°(それぞれ±0.2°)付近にピークを示す(R)-2-[3-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾイミダゾール-1-イル]-N-メチルアセトアミドの1/2フマル酸塩・3/2水和物。

[10] 図15の粉末X線回折パターン及び/又は図16の示差熱重量同時測定(TG/DTA)曲線を示す[9]記載の1/2フマル酸塩・3/2水和物。

[11] 粉末X線回折スペクトルにおいて回折角度(2θ)で6.4°、12.5°、12.8°、16.5°、18.7°、21.6°、及び

23. 9° (それぞれ $\pm 0.2^{\circ}$) 付近にピークを示す (R) - 2 - {3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル} - N-メチルアセトアミドの結晶。

[12] 図22の粉末X線回折パターン及び/又は図23の示差走査熱分析(DSC)曲線Bを示す[11]記載の結晶。

[13] 粉末X線回折スペクトルにおいて回折角度(2θ)で6.3 $^{\circ}$ 、12.6 $^{\circ}$ 、13.7 $^{\circ}$ 、14.4 $^{\circ}$ 、16.7 $^{\circ}$ 、20.9 $^{\circ}$ 、及び23.5 $^{\circ}$ (それぞれ $\pm 0.2^{\circ}$) 付近にピークを示す (R) - 2 - {3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル} - N-メチルアセトアミドの結晶。

[14] 図24の粉末X線回折パターン及び/又は図25の示差走査熱分析(DSC)曲線を示す[13]記載の結晶。

[15] [1] ~ [14] のいずれか記載の塩又は結晶から成る医薬。

[16] [1] ~ [14] のいずれか記載の塩又は結晶を有効成分として含有する医薬組成物。

[17] ORL-1受容体に関与する疾患の予防及び/又は治療に用いる[16]記載の医薬組成物。

[18] ORL-1受容体に関与する中枢神経系疾患の予防及び/又は治療に用いる[16]記載の医薬組成物。

[19] 睡眠障害、アルコール依存症、薬物依存症、不安又はストレス障害の予防及び/又は治療に用いる[16]記載の医薬組成物。

[20] ORL-1受容体に関与する疾患の予防及び/又は治療薬の製造のための、[1] ~ [14] のいずれか記載の塩又は結晶の使用。

[21] ORL-1受容体に関与する中枢神経系疾患の予防及び/又は治療薬の製造のための、[1] ~ [14] のいずれか記載の塩又は結晶の

使用。

[22] 睡眠障害、アルコール依存症、薬物依存症、不安又はストレス障害の予防及び／又は治療薬の製造のための、[1]～[14]のいずれか記載の塩又は結晶の使用。

[23] [1]～[14]のいずれか記載の塩又は結晶の有効量を、対象に投与することを含む、ORL-1受容体に関与する疾患の予防及び／又は治療方法。

[24] [1]～[14]のいずれか記載の塩又は結晶の有効量を、対象に投与することを含む、ORL-1受容体に関与する中枢神経系疾患の予防及び／又は治療方法。

[25] [1]～[14]のいずれか記載の塩又は結晶の有効量を、対象に投与することを含む、睡眠障害、アルコール依存症、薬物依存症、不安又はストレス障害の予防及び／又は治療方法。

図面の簡単な説明

- [0009] [図1]実施例1の本化合物の1塩酸塩・1水和物のXRDパターンを示す図である。
- [図2]実施例1の本化合物の1塩酸塩・1水和物のTG/DTA曲線を示す図である。
- [図3]実施例2の本化合物の1塩酸塩のXRDパターンを示す図である。
- [図4]実施例2の本化合物の1塩酸塩のTG/DTA曲線を示す図である。
- [図5]実施例3の本化合物の1塩酸塩・2～3水和物のXRDパターンを示す図である。
- [図6]実施例3の本化合物の1塩酸塩・2～3水和物のTG/DTA曲線を示す図である。
- [図7]実施例4の本化合物の1塩酸塩・1アセトニトリル和物のI型結晶のXRDパターンを示す図である。
- [図8]実施例5の本化合物の1塩酸塩・1アセトニトリル和物のII型結晶のXRDパターンを示す図である。

[図9]実施例6の本化合物の1メタンスルホン酸塩のXRDパターンを示す図である。

[図10]実施例6の本化合物の1メタンスルホン酸塩のTG/DTA曲線を示す図である。

[図11]実施例7の本化合物の1メタンスルホン酸塩・1/2~1水和物のXRDパターンを示す図である。

[図12]実施例7の本化合物の1メタンスルホン酸塩・1/2~1水和物のTG/DTA曲線を示す図である。

[図13]実施例8の本化合物の1メタンスルホン酸塩・3水和物のXRDパターンを示す図である。

[図14]実施例9の本化合物の1メタンスルホン酸塩・2水和物のXRDパターンを示す図である。

[図15]実施例10の本化合物の1/2フマル酸塩・3/2水和物のXRDパターンを示す図である。

[図16]実施例10の本化合物の1/2フマル酸塩・3/2水和物のTG/DTA曲線を示す図である。

[図17]実施例11の本化合物の1フマル酸塩・1~2水和物のXRDパターンを示す図である。

[図18]実施例12の本化合物の1臭化水素酸塩のXRDパターンを示す図である。

[図19]実施例13の本化合物の1/2クエン酸塩のXRDパターンを示す図である。

[図20]実施例14の本化合物の1クエン酸塩のXRDパターンを示す図である。

[図21]実施例15の本化合物の1/2酒石酸塩・1/2水和物のXRDパターンを示す図である。

[図22]実施例16の本化合物の結晶のXRDパターンを示す図である。

[図23]実施例16の本化合物の結晶のDSC曲線を示す図である。

- [図24]実施例17の本化合物の結晶のXRDパターンを示す図である。
- [図25]実施例17の本化合物の結晶のDSC曲線を示す図である。
- [図26]実施例18の本化合物の結晶のXRDパターンを示す図である。
- [図27]実施例18の本化合物の結晶のDSC曲線を示す図である。
- [図28]実施例19の本化合物の1水和物のXRDパターンを示す図である。
- [図29]実施例20の本化合物の結晶のXRDパターンを示す図である。
- [図30]実施例20の本化合物の結晶のDSC曲線を示す図である。
- [図31]実施例1の本化合物の1塩酸塩・1水和物の水分吸着測定の結果を示す図である。
- [図32]実施例2の本化合物の1塩酸塩の水分吸着測定の結果を示す図である。
- [図33]実施例6の本化合物の1メタンスルホン酸塩の水分吸着測定の結果を示す図である。

発明を実施するための形態

- [0010] 結晶態様の本化合物の塩としては、例えば塩酸塩、メタンスルホン酸塩、フマル酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等が挙げられる。これらの塩は非溶媒和物及び溶媒和物のいずれの形態でも存在できる。溶媒和物の場合、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル等の溶媒和物が挙げられるが、医薬原体の観点から有機溶媒の溶媒和物よりも水和物が好ましい。また、溶媒和物において本化合物に対する溶媒数に応じて、ヘミー、モノー、ジー、トリー、テトラー、ペンター、ヘキサー等の溶媒和物になることができる。水和物の場合、好ましくは3以下の水和物であり、より好ましくは1又は2水和物である。

結晶態様の本化合物の塩としては、例えば、塩酸塩・1水和物、塩酸塩・無水物、塩酸塩・2～3水和物、塩酸塩・1アセトニトリル和物のI型結晶、同II型結晶、メタンスルホン酸塩・無水物、メタンスルホン酸塩・3水和物、メタンスルホン酸塩・2水和物、メタンスルホン酸塩・1/2～1水和

物、1/2フマル酸塩・3/2水和物、1フマル酸塩・1~2水和物、臭化水素酸塩、1/2クエン酸塩、1クエン酸塩、1/2DL-酒石酸・1/2水和物等が挙げられる。これらのうち、好ましいものとして塩酸塩・1水和物、塩酸塩・無水物、メタンスルホン酸塩・無水物等が挙げられ、特に好ましくは塩酸塩・1水和物が挙げられる。

結晶態様の本化合物の塩は、安定であり、非常に高い水溶解性を有するという顕著に優れた効果を有する。特に、塩酸塩・1水和物、塩酸塩・無水物、メタンスルホン酸塩・無水物は水分吸着性等の問題がなく、帯電性が無く流動性が良く、また経口投与した場合に高いバイオアベイラビリティ（生物学的利用率）を有するという優れた効果をも有している。

[0011] 結晶態様の本化合物の塩は、本化合物に当量に過剰の塩酸、メタンスルホン酸、フマル酸、臭化水素酸、酒石酸、クエン酸等の有機酸又は無機酸と混合させて塩を生成させ、結晶化することにより得ることができる。塩を生成させる際に使用する溶媒は、いずれの溶媒でも用いることができるが、続く結晶化に用いる溶媒として使用できるものを選択するのが好ましい。当該溶媒としては、例えば、水、アルコール（メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール等）、ケトン（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル（アセトニトリル、プロピオニトリル等）、エステル（ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等）、エーテル（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン、THF等）、アミド（ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等）、ハロゲン化炭化水素（ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等）、炭化水素（n-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等）、スルホキシド（ジメチルスルホキシド等）等、又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。

塩酸塩・1水和物の場合は、例えば、アルコール（メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロピルアルコール等）、ケトン（アセトン、メチルエチルケトン等）等の有機溶媒と水の混合溶媒中で塩酸塩を生成させ

て、結晶化することで、製造することができる。結晶化の際、エステル（ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等）を加えてもよく、それによって収率が向上する。

塩酸塩・無水物の場合は、例えば、水分を含まないアルコール（メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロピルアルコール等）、ケトン（アセトン、メチルエチルケトン等）等の有機溶媒中で塩酸塩を生成させて、結晶化することで、製造することができる。また、含水条件下で塩酸塩を生成させた後、共沸脱水、脱水剤等を用いて無水条件とし、結晶化することもできる。

メタンスルホン酸塩・無水物の場合は、例えば、水分を含まないアルコール（メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロピルアルコール等）、ケトン（アセトン、メチルエチルケトン等）等の有機溶媒中でメタンスルホン酸塩を生成させて、結晶化することで、製造することができる。また、含水条件下でメタンスルホン酸塩を生成させた後、共沸脱水、脱水剤等を用いて無水条件とし、結晶化することもできる。

[0012] 結晶態様の本化合物としては、例えばI型結晶、II型結晶、III型結晶、IV型（1水和物）結晶、V型結晶を挙げることができる。好ましいものとしては、I型結晶及びII型結晶が挙げられる。

本化合物の結晶化は、例えば加温して本化合物を溶解した後、冷却して結晶化するか、又は本化合物の溶液に貧溶媒を添加することで結晶化することができる。用いられる溶媒としては、水、アルコール（メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール等）、ケトン（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル（アセトニトリル、プロピオニトリル等）、エステル（ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等）、エーテル（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン、THF等）、アミド（ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等）、ハロゲン化炭化水素（ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタ

ン等)、炭化水素(n-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等)、スルホキシド(ジメチルスルホキシド等)等、又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。特に好ましい溶媒としては、水、水とアルコール(メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロピルアルコール等)との混合溶媒、水とケトン(アセトン、メチルエチルケトン等)との混合溶媒、又はこれらとエステル(ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等)との混合溶媒等が挙げられる。

[0013] 本発明の結晶態様の本化合物又はその塩を用いることで、不純物等の混入等の製造上の問題をほとんど生じずに、前記の予防及び/又は治療薬(例えば、ORL-1受容体に関与する疾患(特に中枢神経系疾患)の予防及び/又は治療薬、中でも睡眠障害、アルコール依存症、薬物依存症、不安、ストレス障害の予防及び/又は治療薬)のための医薬製剤を製造することができる。当該医薬製剤としては、例えばWO 03/082333及びWO 2008/050698に記載の医薬製剤等が挙げられ、それらは同公報記載の方法に従って製造され、投与される。投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組合せ、患者のその時に治療を行っている病状の程度、その他の要因を考慮して決められる。1日の投与量は、例えば経口的には0.01~1000mg/kg体重/日であり、一日1~数回に分けて投与され、また非経口的には約0.01~100mg/kg体重/日を一日1~数回に分けて投与するのが好ましい。本明細書において、予防薬とは疾患を発症していない健常人に対して投与される薬であり、例えば、疾患の発症を防止する目的で投与される薬のことである。治療薬とは医師により疾患を発症していると診断された人(患者)に対して投与される薬であり、例えば、疾患や症状の軽減、又は健康を回復することを目的として投与される薬である。また、投与の目的が疾患や症状の悪化防止、又は発作の防止であっても、投与されるのが患者であれば治療薬である。

実施例

[0014] 本化合物はWO 03/082333に記載されている方法に準じて合成した。

粉末X線回折(XRD)は、粉末X線回折装置RINT2200/Ultima+ (リガク社)、またはX'Pert Pro MPD (PANalytical社)を用いて、室温でX線管球としてCu K α 1を用いて、2~35°の回折角度(2 θ)範囲を測定した。各回折装置を用いた測定条件は以下の通りである。

・回折装置：RINT2200/Ultima+ (リガク社)

管電流：40mA、管電圧：40kV、走査速度：4°/分

・回折装置：X'Pert Pro MPD (PANalytical社)

[条件1] 管電流：40mA、管電圧：45kV、走査速度：40.1°/分

[条件2] 管電流：30mA、管電圧：40kV、走査速度：12.3°/分

なお、2 θ 値は一般的には $\pm 0.2^\circ$ 程度のバラツキが観察されるが、測定条件などによってより大きな誤差を生じる場合がある。

熱分析は、メトラー・トレド社の示差熱重量同時測定装置TG/SDTA 851e (TG/DTA)、または示差走査熱量測定装置DSC 821e (DSC)を用いて、毎分40mLの乾燥窒素ガスの気流中、毎分10°Cの昇温速度条件にて測定した。

[0015] 実施例 1

本化合物の1塩酸塩・1水和物

以下の(1)~(4)に従って、1塩酸塩・1水和物を得た。

(1) 本化合物2.5gおよびアセトニトリル80mLの懸濁溶液に、1.23当量の塩化水素溶液(4M塩酸-酢酸エチル溶液10mLをアセトニトリル30mLで希釈した溶液7mL)を40°C攪拌下滴下した。さらに40°Cで10分攪拌し均一溶液となったところで6時間静置したのち、析出した本化合物の1塩酸塩・1アセトニトリル和物のI型結晶2.6gをろ取した

ろ取した結晶をメタノール40mlに溶解し、減圧下メタノールを留去したのち、含水アセトン10ml（アセトン9ml+水1ml）を加え均一な溶液とし、2日間静置した。析出した結晶をろ取し、真空下60℃で2時間乾燥することにより表題化合物2.2gを白色結晶として得た。

(2) 本化合物37gにアセトン400mlおよび水40mlを加えた懸濁溶液に、6M塩酸15ml（1.07当量）を室温攪拌下滴下した。60℃で攪拌し均一溶液となったのち、室温まで放冷することにより塩酸塩の析出が生じることを確認したところで酢酸エチル100mlを室温攪拌下滴下した。1時間室温で攪拌したのち、さらに酢酸エチル100mlを滴下し、その後4時間室温で攪拌した。析出した結晶をろ取し、真空下70℃で3時間乾燥することにより表題化合物31gを白色結晶として得た。

(3) 本化合物138.03g、アセトン1518ml、水152mlの懸濁液に攪拌下室温で6M塩酸54.83ml（1.05当量）を添加した。内温48℃まで加熱後不溶物をろ過し、ろ液を室温で攪拌した。30分後（内温40℃）に種晶（0.2g）を添加し、室温で3時間攪拌後、内温5~10℃で酢酸イソプロピル373ml、さらに1時間後に373mlを滴下した。一夜放置後、ろ過、冷アセトン（180ml×2）で洗浄、60℃で5時間乾燥し、白色の粉末118.83gを得た。この粉末を飽和食塩水存在下のデシケータ内（相対湿度：~75%）に42時間静置し、白色粉末120.04gを得た。

(4) 本化合物1.0g、1-プロパノール6.9mlおよび水1.2mlの懸濁溶液に、1.1当量の濃塩酸（0.26g）を室温で添加し攪拌した。得られた均一溶液を55℃で約半量に減圧濃縮した後、酢酸イソプロピル5mlを30分かけて分割滴下した。得られた懸濁液を55℃で1.5時間、室温にて3時間攪拌した後、析出した結晶をろ取し、真空下60℃で乾燥することにより表題化合物1.0gを白色結晶として得た。

[0016] [XRD（回折装置：RINT2200/Ultima+）]

XRDパターンを図1に示した。特徴的なピークは、回折角度（ 2θ ）と

して5. 6°、16. 2°、19. 0°、20. 1°、及び24. 9°（それぞれ±0. 2°）付近であった。

[TG/DTA]

120°C付近より徐々に結晶水の脱離に伴う3. 6%の重量減少、及びそれに起因する吸熱ピークが認められた。なお、本測定法において結晶水の脱離による重量減少およびそれに起因する吸熱ピークの生じる温度ならびにその範囲は、表題化合物の結晶の粒子径や晶癖などにより変わる可能性がある。また、220°C付近にピークトップを持つ吸熱ピークが認められ、その後分解による著しい重量減少が観察された。得られたTG/DTA曲線を図2に示した。

[0017] 実施例2

本化合物の1塩酸塩・無水物

本化合物2. 64 g、イソプロピルアルコール29 mlの懸濁液に攪拌下室温で6M塩酸1. 04 ml（1. 05当量）を添加した。加熱後不溶物をろ過し、ろ液にイソプロピルアルコール32 mlを添加、室温で攪拌を継続した。常圧蒸留（共沸による水の除去）で溶媒を35 ml留去後に種晶を添加し、さらに溶媒を15 ml留去、「イソプロピルアルコール25 ml添加、溶媒25 mlを留去」を2回繰り返した。室温まで冷却後析出結晶をろ過、イソプロピルアルコールで洗浄、60°Cで4時間乾燥し、白色の粉末2. 624 gを得た。この粉末を飽和食塩水存在下のデシケータ内（相対湿度：～75%）に24時間静置し、結晶性の白色粉末2. 627 gを得た。

[XRD（回折装置：RINT2200/Ultima+）]

XRDパターンを図3に示した。特徴的なピークは、回折角度（2θ）として5. 2°、6. 8°、9. 1°、10. 5°及び15. 7°（それぞれ±0. 2°）付近であった。

[TG/DTA]

融解及び／又は分解ピークが259°C（補外開始温度）に認められ、分解による著しい重量減少が観察された。得られたTG/DTA曲線を図4に示し

た。

[0018] 実施例 3

本化合物の 1 塩酸塩・2～3水和物

実施例 1 の 1 塩酸塩・1 水和物 500 mg に 15 mL の水を加えて約 75 °C まで加熱し、再び室温付近まで冷却した。この懸濁液に種晶を加え、遮光下室温で 1 週間攪拌懸洗した。析出した結晶をろ取し、表題化合物を結晶性の白色粉末として得た。

[XRD (回折装置: RINT2200/Ultima+)]

XRD パターンを図 5 に示した。特徴的なピークは、回折角度 (2θ) として 6.4°、9.7°、11.8°、14.9°、18.4°、及び 19.2° (それぞれ $\pm 0.2^\circ$) 付近であった。

[TG/DTA]

40 °C 付近より結晶水の脱離に伴う重量減少 (約 7～11%、測定時の環境湿度により変化)、及びそれに起因する吸熱ピークが認められた。なお、本測定法において結晶水の脱離による重量減少およびそれに起因する吸熱ピークの生じる温度ならびにその範囲は、表題化合物の結晶の粒子径や晶癖などにより変わる可能性がある。また、215 °C 付近にピークトップを持つ吸熱ピークが認められ、その後分解による著しい重量減少が観察された。得られた TG/DTA 曲線を図 6 に示した。

[0019] 実施例 4

本化合物の 1 塩酸塩・1 アセトニトリル和物の I 型結晶

本化合物 400 mg に 1.1 mL の 90% アセトニトリル溶液を加え、65 °C に加熱した。この懸濁液を攪拌しながら 1.2 当量相当の塩酸エタノール溶液を加え、完全に溶解した後 25 °C までゆっくり冷却した。これに種晶を加えて室温で 1 昼夜攪拌し、析出した結晶をろ取して表題化合物 361 mg を結晶性の白色粉末として得た。

[XRD (回折装置: RINT2200/Ultima+)]

XRD パターンを図 7 に示した。特徴的なピークは、回折角度 (2θ) と

して9.7°、18.1°、21.9°、25.6°及び27.8°（それぞれ±0.2°）付近であった。

[0020] 実施例5

本化合物の1塩酸塩・1アセトニトリル和物のII型結晶

実施例1の1塩酸塩・1水和物5mgに2.2mLのアセトニトリルを加え、60°Cに加熱して溶解させた。これを熱ろ過した後にろ液を20°Cで一昼夜静置して、結晶性の白色固体を得た。

[XRD（回折装置：X'Pert Pro MPD [条件2]）]

XRDパターンを図8に示した。特徴的なピークは、回折角度（2θ）として12.6°、13.6°、16.5°、20.3°及び24.1°（それぞれ±0.2°）付近であった。

[0021] 実施例6

本化合物の1メタンサルホン酸塩・無水物

以下の（1）及び（2）に従って、1メタンサルホン酸塩・無水物を得た。

（1）本化合物2gおよび含水エタノール5mL（エタノール4.5mL＋水0.5mL）の懸濁溶液に、1M-メタンサルホン酸エタノール溶液5.4mL（1.2当量）を70°C加熱攪拌下滴下した。完全に溶解した後、室温まで冷却し、そのまま一昼夜攪拌した。析出した結晶をろ取し、真空下50°Cで10時間乾燥することにより表題化合物1.54gを白色結晶として得た。

（2）本化合物18gおよびメタノール300mLの懸濁溶液に、メタンサルホン酸4.68g（1.2当量）のメタノール45mL溶液を室温攪拌下滴下した。減圧下メタノールを留去したのち、含水アセトン60mL（アセトン54mL＋水6mL）を加え均一な溶液とし、2日間静置した。析出した結晶をろ取し、真空下60°Cで4時間乾燥することにより表題化合物11.5gを白色結晶として得た。

[XRD（回折装置：RINT2200/Ultima+）]

XRDパターンを図9に示した。特徴的なピークは、回折角度(2θ)として7.6°、11.5°、17.6°、18.4°、19.9°、及び23.5°(それぞれ±0.2°)付近であった。

[TG/DTA]

融解及び/又は分解ピークが271°C(補外開始温度)に認められ、分解による著しい重量減少が観察された。得られたTG/DTA曲線を図10に示した。

[0022] 実施例7

本化合物の1メタンサルホン酸塩・1/2~1水和物

本化合物の1メタンサルホン酸塩・無水物15mgに0.1mLの90%トルエン/メタノール溶液を加えた。これに蓋をして、遮光下室温で約1ヶ月間攪拌すると徐々に溶媒が蒸発し、表題化合物を結晶性の白色粉末として得た。

[XRD(回折装置:RINT2200/Ultima+)]

XRDパターンを図11に示した。特徴的なピークは、回折角度(2θ)として10.7°、11.4°、16.9°、21.4°及び25.5°(それぞれ±0.2°)付近であった。

[TG/DTA]

30°C付近より徐々に結晶水の脱離に伴う約2.9%の重量減少、及びそれに起因するゆるやかな吸熱ピークが認められた。なお、本測定法において結晶水の脱離による重量減少およびそれに起因する吸熱ピークの生じる温度ならびにその範囲は、表題化合物の結晶の粒子径や晶癖などにより変わる可能性がある。また、192°C付近(補外開始温度)に吸熱ピークが認められ、その後発熱ピーク及び分解による著しい重量減少が観察された。得られたTG/DTA曲線を図12に示した。

[0023] 実施例8

本化合物の1メタンサルホン酸塩・3水和物

本化合物の1メタンサルホン酸塩・無水物200mgに2mLの水を加え

た。80°Cで加熱溶解後に室温まで冷却し、これに種晶を少量加えて室温で攪拌すると白濁した。これに蓋をして、遮光下に室温で4日間熟成させ、沈殿物をろ過して密閉容器に入れ、表題化合物を結晶性の白色固体として得た。

[XRD (回折装置: RINT2200/Ultima+)]

XRDパターンを図13に示した。特徴的なピークは、回折角度(2θ)として8.9°、15.0°、18.8°及び19.2°(それぞれ±0.2°)付近であった。

[0024] 実施例9

本化合物の1メタンスルホン酸塩・2水和物

実施例8の本化合物の1メタンスルホン酸塩・3水和物を室温で約30分間減圧乾燥し、表題化合物を結晶性の白色粉末として得た。

[XRD (回折装置: RINT2200/Ultima+)]

XRDパターンを図14に示した。特徴的なピークは、回折角度(2θ)として9.4°、10.6°、16.1°、18.1°及び19.8°(それぞれ±0.2°)付近であった。

[0025] 実施例10

本化合物の1/2フマル酸塩・3/2水和物

本化合物2gおよび含水エタノール20ml(エタノール18ml+水2ml)の懸濁溶液に、0.5M-フマル酸エタノール溶液10.8ml(1.2当量)を70°C加熱攪拌下滴下した。完全に溶解した後、室温まで冷却し、そのまま一昼夜攪拌した。析出した結晶をろ取し、真空下40°Cで2時間乾燥することにより表題化合物1.52gを白色結晶として得た。

[粉末X線回折(XRD)分析]

XRDパターンを図15に示した。特徴的なピークは、回折角度(2θ)として8.4°、11.2°、18.0°、19.2°、21.1°及び23.1°(それぞれ±0.2°)付近であった。

[TG/DTA]

50°C付近より徐々に結晶水の脱離に伴う5.5%の重量減少、及びそれに起因するゆるやかな吸熱ピークが認められた。なお、本測定法において結晶水の脱離による重量減少およびそれに起因する吸熱ピークの生じる温度ならびにその範囲は、表題化合物の結晶の粒子径や晶癖などにより変わる可能性がある。また、150°C付近にピークトップを持つ吸熱ピークが認められ、220°C付近より分解による著しい重量減少が観察された。得られたTG/DTA曲線を図16に示した。

[0026] 実施例11

本化合物の1フマル酸塩・1~2水和物

本化合物200mgに2mLのメタノールを加え、60°Cで加熱攪拌下2.4当量相当のフマル酸エタノール溶液を滴下した。温度65°Cで攪拌しながらメタノールを0.9mL加えて完全に溶解した後、室温までゆっくり冷却すると少量の析出物が観察された。そのまま室温で約4日間攪拌して結晶を熟成させ、析出した結晶をろ取した。真空下40°Cで1時間乾燥することにより表題化合物116mgを結晶性の白色粉末として得た。

[XRD (回折装置: RINT2200/Ultima+)]

XRDパターンを図17に示した。特徴的なピークは、回折角度(2θ)として6.0°、9.1°、18.8°、及び23.3°(それぞれ±0.2°)付近であった。

[0027] 実施例12

本化合物の1臭化水素酸塩

本化合物50mgに0.5mLの90%エタノール溶液を加え、60°Cに加熱した。この懸濁液を攪拌しながら1.2当量相当の臭化水素酸エタノール溶液を加え、完全に溶解した後室温までゆっくり冷却した。これに種晶を加えて室温で1昼夜攪拌し、析出した結晶をろ取して10分間風乾して表題化合物35mgを結晶性の白色粉末として得た。

[XRD (回折装置: RINT2200/Ultima+)]

XRDパターンを図18に示した。特徴的なピークは、回折角度(2θ)

として8.3°、10.4°、11.9°、18.5°及び23.2°（それぞれ±0.2°）付近であった。

[0028] 実施例13

本化合物の1/2クエン酸塩

本化合物150mgに2mLの80mMクエン酸水溶液を加え、37°Cで約24時間振とう（200rpm）した。これを室温で5日間静置し、固体成分をろ取して表題化合物139mgを結晶性の白色粉末として得た。

[XRD（回折装置：RINT2200/Ultima+）]

XRDパターンを図19に示した。特徴的なピークは、回折角度（2θ）として8.4°、11.3°、13.0°、16.6°、19.8°及び21.8°（それぞれ±0.2°）付近であった。

[0029] 実施例14

本化合物の1クエン酸塩

本化合物の1/2クエン酸塩100mgに1mLの1.7Mクエン酸水溶液を加え、37°Cで約24時間振とう（200rpm）した。固体成分をろ取して表題化合物を結晶性の白色粉末として得た。

[XRD（回折装置：RINT2200/Ultima+）]

XRDパターンを図20に示した。特徴的なピークは、回折角度（2θ）として8.0°、9.1°、16.0°、18.2°及び24.4°（それぞれ±0.2°）付近であった。

[0030] 実施例15

本化合物の1/2DL-酒石酸塩・1/2水和物

本化合物440mgおよびメタノール20mLの懸濁溶液を80°C加熱攪拌したところに、メタノール10mを加えた。完全に溶解した後、1M-DL-酒石酸エタノール溶液2.4mL（2.4当量）を80°C加熱攪拌下滴下した。室温まで冷却し、そのまま3時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、真空下60°Cで2時間乾燥することにより表題化合物274.3mgを白色結晶として得た。

[XRD (回折装置: X' Pert Pro MPD [条件1])]]

測定条件を管電流: 40mA、管電圧: 45kVに変更して測定した。XRDパターンを図21に示した。特徴的なピークは、回折角度(2θ)として6.5°、7.2°、10.4°、12.9°及び13.9°(それぞれ±0.2°)付近であった。

[0031] 実施例16

本化合物のI型結晶

本化合物42gにエタノール150mlを加え70°Cで加熱攪拌した。完全に溶解した後、酢酸エチル600mlを加え室温まで冷却し、そのまま一昼夜攪拌した。析出した結晶をろ取し、減圧下60°Cで10時間乾燥することにより表題化合物31gを微桃色結晶として得た。

[XRD (回折装置: RINT2200/Ultima+)]

XRDパターンを図22に示した。特徴的なピークは、回折角度(2θ)として6.4°、12.5°、12.8°、16.5°、18.7°、21.6°、及び23.9°(それぞれ±0.2°)付近であった。

[DSC]

融点(補外開始温度)が約206°C付近に認められた。DSC曲線を図23に示した。

[0032] 実施例17

本化合物のII型結晶

実施例1で得られた化合物2gに酢酸エチル400mlを加え加熱還流した。完全に溶解した後、室温まで冷却し、そのまま一昼夜放置した。析出した結晶をろ取し、減圧下60°Cで5時間乾燥することにより表題化合物0.3gを白色結晶として得た。

[XRD (回折装置: RINT2200/Ultima+)]

XRDパターンを図24に示した。特徴的なピークは、回折角度(2θ)として6.3°、12.6°、13.7°、14.4°、16.7°、20.9°、及び23.5°(それぞれ±0.2°)付近であった。

[DSC]

融点(補外開始温度)が約204°C付近に認められた。DSC曲線を図25に示した。

[0033] 実施例18

本化合物のIII型結晶

本化合物25gにエタノール200mlを加え70°Cで加熱攪拌した。完全に溶解した後、固体が析出するまで減圧濃縮した。室温まで冷却し、そのまま一昼夜放置した。析出した結晶をろ取し、減圧下60°Cで8時間乾燥することにより表題化合物20gを微黄色結晶として得た。

[XRD(回折装置:RINT2200/Ultima+)]

XRDパターンを図26に示した。特徴的なピークは、回折角度(2θ)として6.2°、6.4°、6.8°、12.3°、15.7°、及び23.0°(それぞれ±0.2°)付近であった。

[DSC]

融点(補外開始温度)が約191°C付近に認められた。なお、融解ピークに引き続いて、重なるように発熱ピークが観察され、その後約204°C(補外開始温度)付近に2つ目の吸熱ピークが認められた。DSC曲線を図27に示した。

[0034] 実施例19

本化合物のIV型(1水和物)結晶

以下の(1)~(2)に従って、IV型(1水和物)結晶を得た。

(1) 実施例1の塩酸塩・1水和物約15mgにリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.8)3mLを加えた懸濁溶液を、37°Cで24時間振とうした。懸濁液の固体成分を手早くろ過して密閉容器内に保存し、表題化合物の白色結晶を得た。

(2) 本化合物5mgに250μLのジメチルホルムアミドを加え、60°Cに加熱して攪拌し溶解させた。これを熱ろ過した後にろ液に1mLの水を加えて、20°Cで一昼夜静置して、結晶性の白色固体を得た。

[XRD (回折装置: RINT2200/Ultima+)]

XRDパターンを図28に示した。特徴的なピークは、回折角度(2 θ)として3.5°、11.5°、13.5°、18.4°及び19.9°(それぞれ \pm 0.2°)付近であった。

[0035] 実施例20

本化合物のV型結晶

実施例19の化合物 数mgを乾燥(例えば40°Cで減圧乾燥1時間)することにより、表題化合物の白色結晶を得た。

[XRD (回折装置: RINT2200/Ultima+)]

XRDパターンを図29に示した。特徴的なピークは、回折角度(2 θ)として3.4°、6.9°、12.1°、12.4°、17.4°及び21.7°(それぞれ \pm 0.2°)付近であった。

[DSC]

融点(補外開始温度)が約157°C付近に認められた。なお、融解ピークに引き続いて約172°C(補外開始温度)付近に発熱ピークが観察され、その後約207°C(補外開始温度)付近に2つ目の吸熱ピークが認められた。DSC曲線を図30に示した。

[0036] 試験例1

水分吸着測定

吸湿性の指標となる水分吸着測定を、DVS-1型水分吸着装置(SMS社製)を用い、以下の条件で行った。試料約6~12mgを用いて、相対湿度0%から95%までの範囲について相対湿度を変化させた。設定した相対湿度毎に重量変化を記録し、相対湿度0%における重量をもとに変化量(%)に換算をした。なお、実施例1の1塩酸塩・1水和物は、非常に安定な結晶水を持つ水和物であり、相対湿度0%RHで15時間静置しても重量減少が0にならなかった。この化合物については、カールフィッシャー法により測定した試料中の水分値を元にゼロ点を補正し、変化量(%)に換算をした。

実施例1の1塩酸塩・1水和物、実施例2の1塩酸塩・無水物、及び実施

例6の1メタンスルホン酸塩・無水物の水分吸着測定結果は、それぞれ図31、図32、及び図33の通りであり、それぞれ0.2%、0.2%、及び0.4%の重量増加を示した。これらの化合物は、湿度変化による重量変化が少なく、医薬品の原薬として望ましい形態であることが判明した。

他方、実施例10の1/2フマル酸塩・3/2水和物、及び実施例8の1メタンスルホン酸・3水和物は、それぞれ1.3%及び2.0%の吸湿による重量増加を示した。また、実施例3の1塩酸塩・2~3水和物、実施例7の1メタンスルホン酸塩・1/2~1水和物、実施例11の1フマル酸塩・1~2水和物、実施例13の1/2クエン酸塩、実施例14の1クエン酸塩、及び実施例15の1/2酒石酸塩・1/2水和物はいずれも4%以上の吸湿による重量増加があった。

[0037] 試験例2

水に対する溶解度

得られた化合物の37°Cの水に対する溶解度を以下の条件で測定した。各試料を適量採取し、それぞれに水を加えて37°Cで4時間振とうした。上澄み液をフィルターでろ過し、必要に応じてTFA/アセトニトリル/水=(0.05:30:70)の混液で希釈して試料溶液とした。高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて検量線法にて試料溶液の濃度(mg/ml)を測定し、これを37°Cの水に対する溶解度とした。

HPLC分析条件

装置: HPLC System Class-VP (島津製作所)

検出器: フォトダイオードアレイ検出器

測定波長範囲: 200~370nm

固定波長: 220nm

カラム: Inertsil ODS-3V (4.6mmφ×150mm)

カラム温度: 40°C

移動相: A液 0.05%トリフルオロ酢酸水溶液

B液 0.05%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液

A : B = 70 : 30 (I s o c r a t i c E l u t i o n)

流量 : 1. 0 m L / 分

以下に、各試料の水に対する溶解度を記す。

- ・実施例 16 : 0. 0 1 m g / m l
- ・実施例 17 : 0. 0 1 m g / m l
- ・実施例 6 : > 2 m g / m l
- ・実施例 1 : > 2 m g / m l
- ・実施例 10 : 0. 3 m g / m l

産業上の利用可能性

- [0038] 本発明によって、水分吸着性等の問題がなく、優れた水溶解性を有し、また優れた水溶解性を有する安定な (R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル} - N - メチルアセトアミドの形態を提供することができる。
- [0039] この出願は、日本で出願された特願 2008 - 235846 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

- [請求項1] 結晶態様の (R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル} - N-メチルアセトアミドの塩。
- [請求項2] 塩酸塩、メタンスルホン酸塩、フマル酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩又はクエン酸塩である請求項1記載の塩。
- [請求項3] 粉末X線回折スペクトルにおいて回折角度 (2θ) で 5.6°、16.2°、19.0°、20.1°、及び24.9° (それぞれ±0.2°) 付近にピークを示す (R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル} - N-メチルアセトアミドの1塩酸塩・1水和物。
- [請求項4] 粉末X線回折スペクトルにおいて回折角度 (2θ) で 5.2°、6.8°、9.1°、10.5° 及び15.7° (それぞれ±0.2°) 付近にピークを示す (R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル} - N-メチルアセトアミドの1塩酸塩。
- [請求項5] 粉末X線回折スペクトルにおいて回折角度 (2θ) で 7.6°、11.5°、17.6°、18.4°、19.9°、及び23.5° (それぞれ±0.2°) 付近にピークを示す (R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル} - N-メチルアセトアミドのメタンスルホン酸塩。
- [請求項6] 粉末X線回折スペクトルにおいて回折角度 (2θ) で 8.4°、11.2°、18.0°、19.2°、21.1° 及び23.1° (それぞれ±0.2°) 付近にピークを示す (R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン-1-イル) ピペリジン-4-イル] - 2, 3-ジヒド

ロー2-オキソベンゾイミダゾール-1-イル} -N-メチルアセトアミドの1/2フマル酸塩・3/2水和物。

[請求項7] 粉末X線回折スペクトルにおいて回折角度(2θ)で6.4°、12.5°、12.8°、16.5°、18.7°、21.6°、及び23.9°(それぞれ±0.2°)付近にピークを示す(R)-2-{3-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾイミダゾール-1-イル}-N-メチルアセトアミドの結晶。

[請求項8] 粉末X線回折スペクトルにおいて回折角度(2θ)で6.3°、12.6°、13.7°、14.4°、16.7°、20.9°、及び23.5°(それぞれ±0.2°)付近にピークを示す(R)-2-{3-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソベンゾイミダゾール-1-イル}-N-メチルアセトアミドの結晶。

[請求項9] 請求項1~8のいずれか記載の塩又は結晶から成る医薬。

[請求項10] 請求項1~8のいずれか記載の塩又は結晶を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項11] ORL-1受容体に関与する疾患の予防及び/又は治療に用いる請求項10記載の医薬組成物。

[請求項12] ORL-1受容体に関与する中枢神経系疾患の予防及び/又は治療に用いる請求項10記載の医薬組成物。

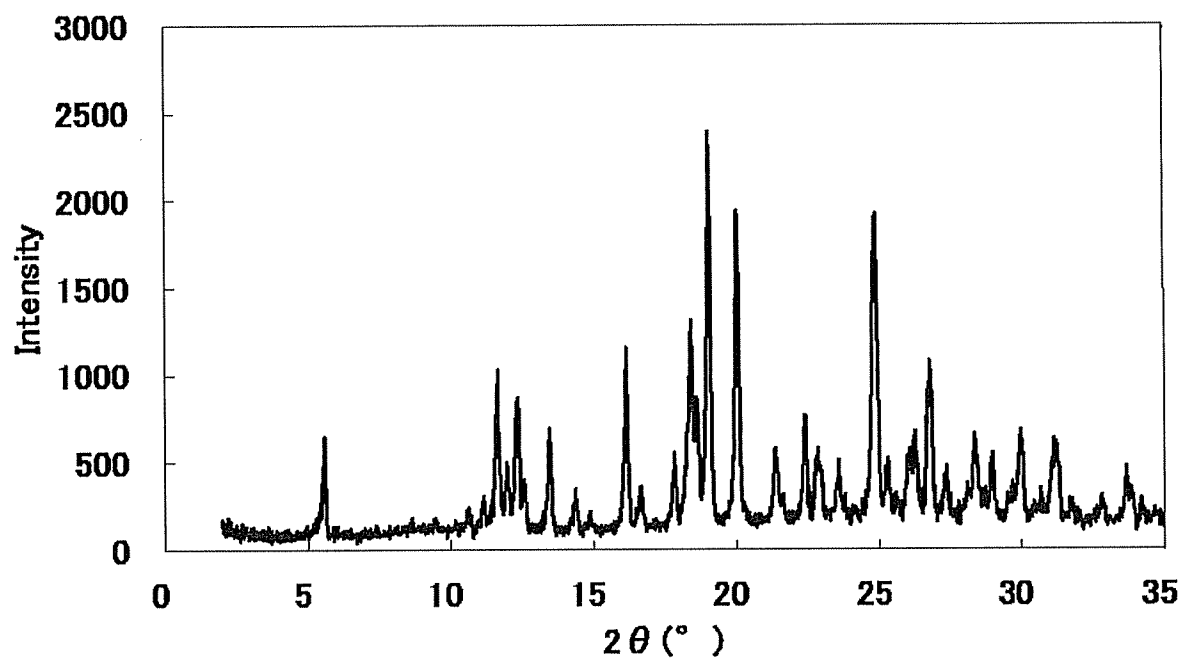
[請求項13] 睡眠障害、アルコール依存症、薬物依存症、不安又はストレス障害の予防及び/又は治療に用いる請求項10記載の医薬組成物。

[請求項14] ORL-1受容体に関与する疾患の予防及び/又は治療薬の製造のための、請求項1~8のいずれか記載の塩又は結晶の使用。

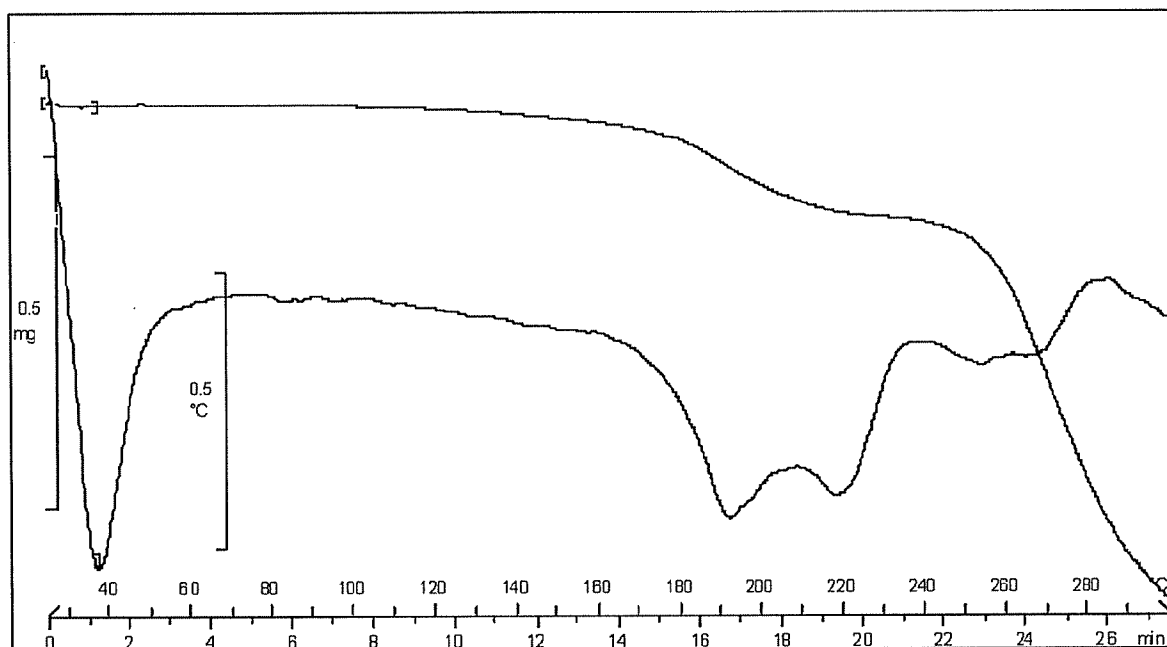
[請求項15] ORL-1受容体に関与する中枢神経系疾患の予防及び/又は治療薬の製造のための、請求項1~8のいずれか記載の塩又は結晶の使用。

- [請求項16] 睡眠障害、アルコール依存症、薬物依存症、不安又はストレス障害の予防及び／又は治療薬の製造のための、請求項1～8のいずれか記載の塩又は結晶の使用。
- [請求項17] 請求項1～8のいずれか記載の塩又は結晶の有効量を、対象に投与することを含む、ORL-1受容体に関与する疾患の予防及び／又は治療方法。
- [請求項18] 請求項1～8のいずれか記載の塩又は結晶の有効量を、対象に投与することを含む、ORL-1受容体に関与する中枢神経系疾患の予防及び／又は治療方法。
- [請求項19] 請求項1～8のいずれか記載の塩又は結晶の有効量を、対象に投与することを含む、睡眠障害、アルコール依存症、薬物依存症、不安又はストレス障害の予防及び／又は治療方法。

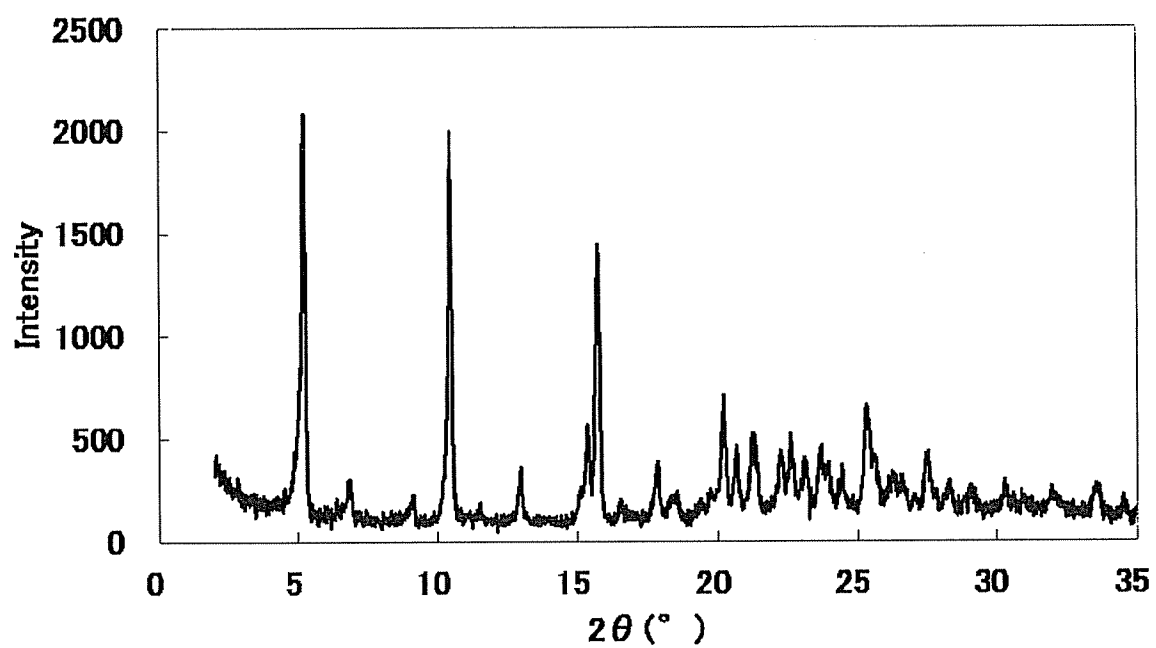
[圖1]



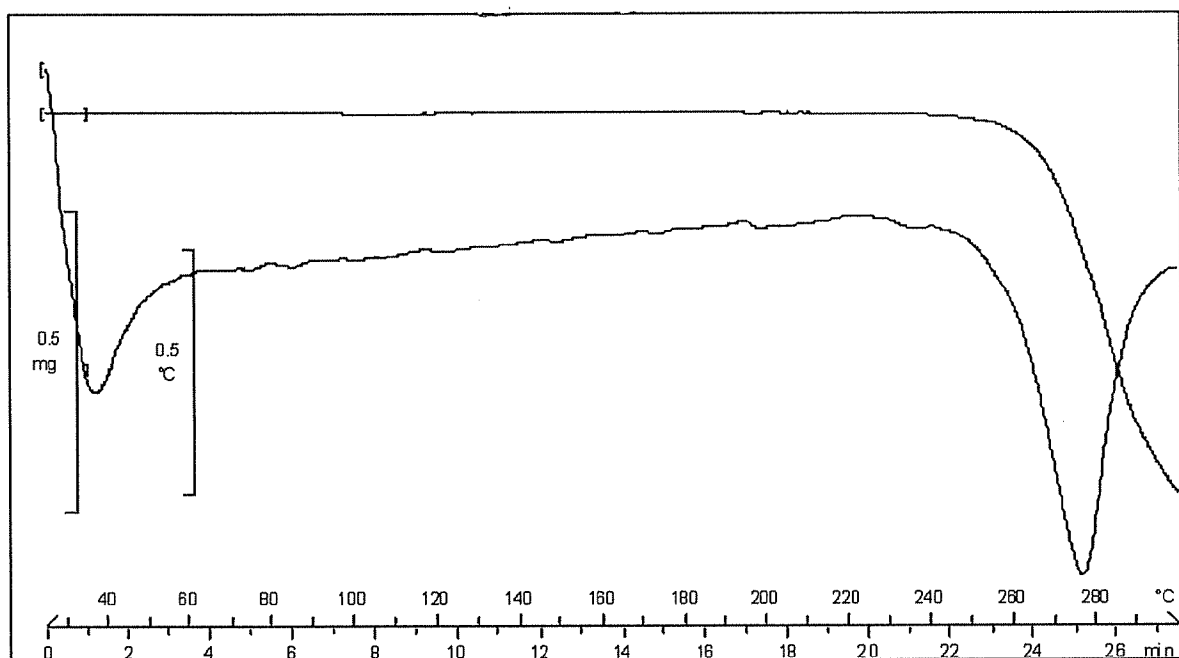
[圖2]



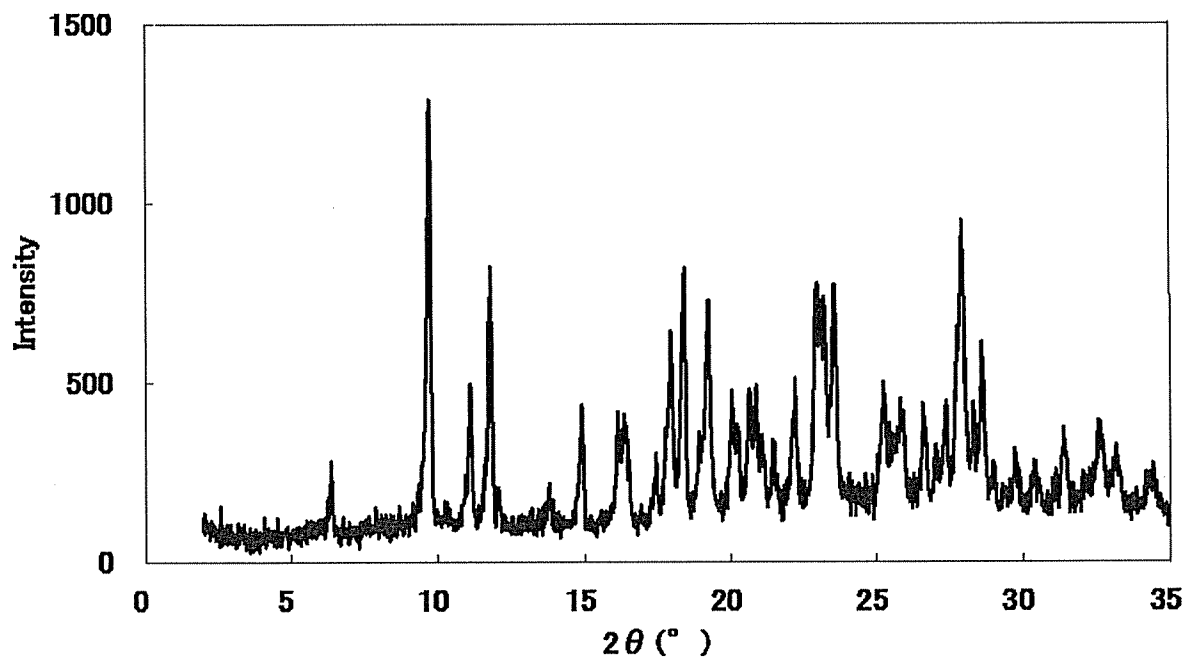
[圖3]



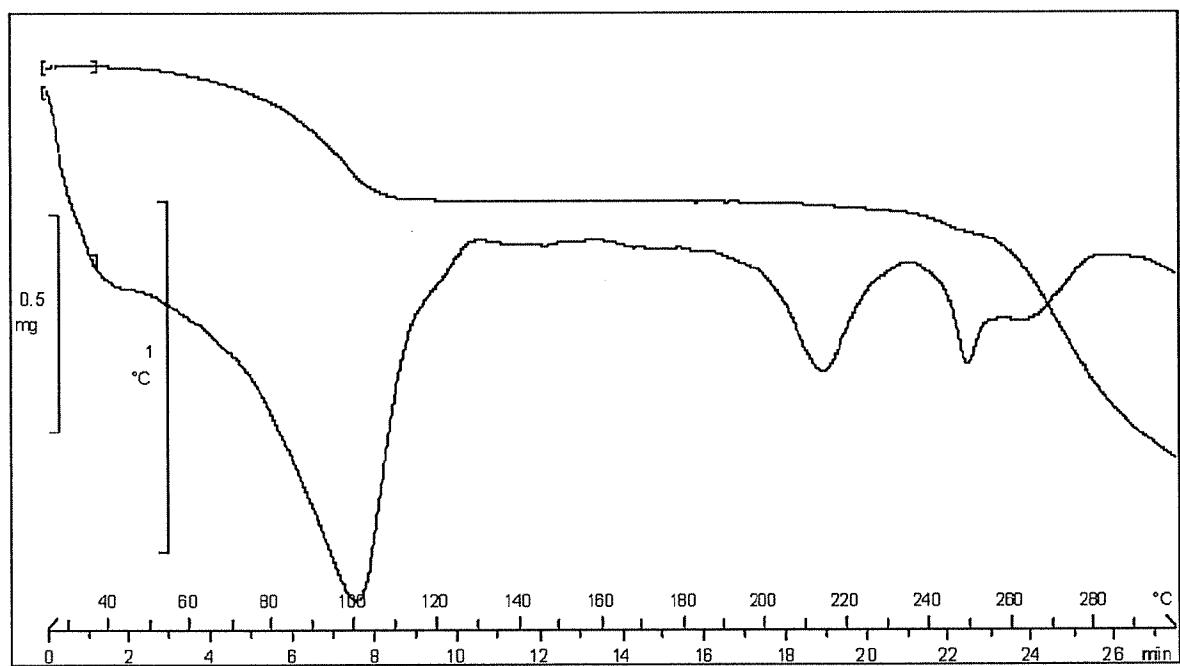
[圖4]



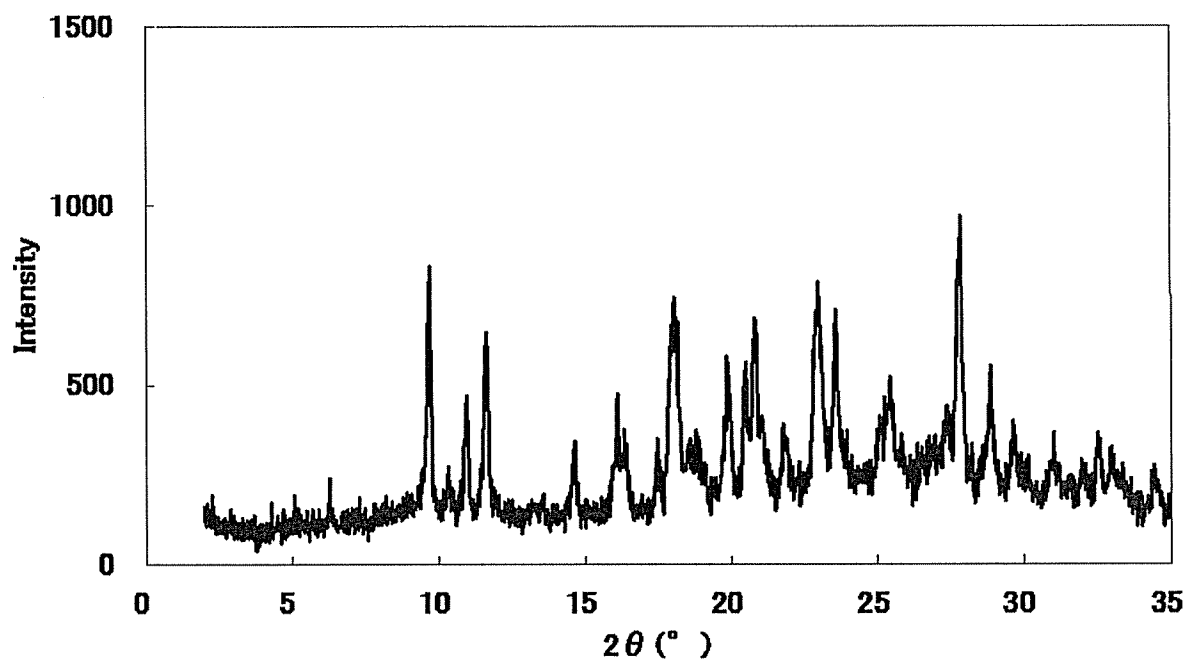
[5]



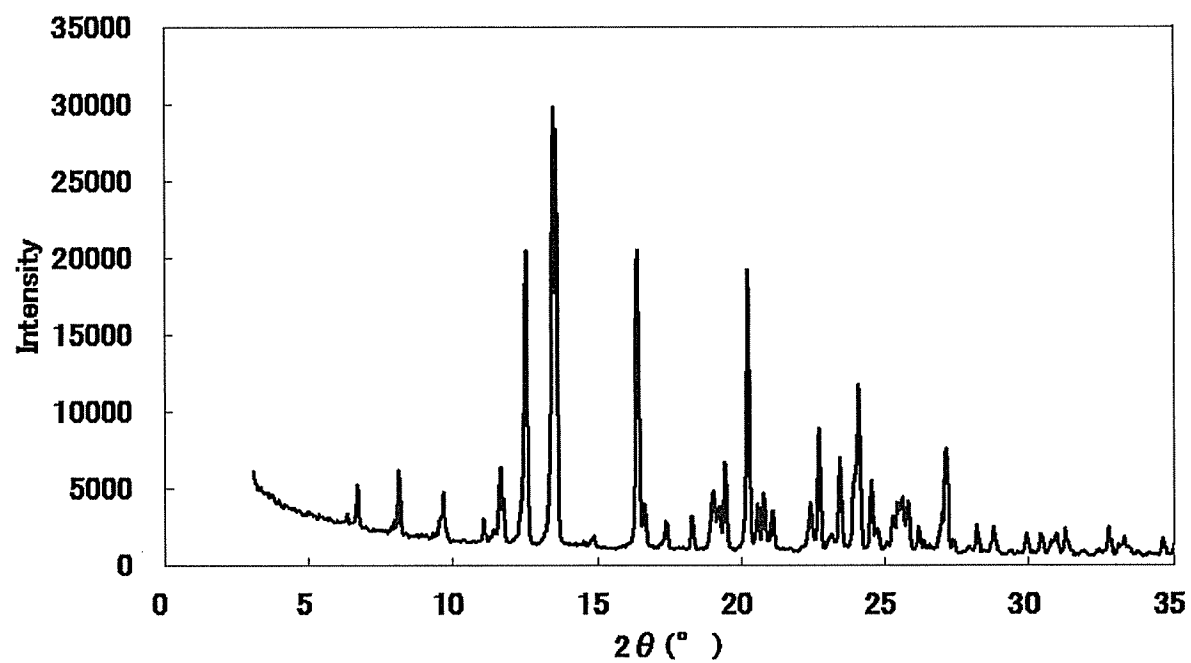
[6]



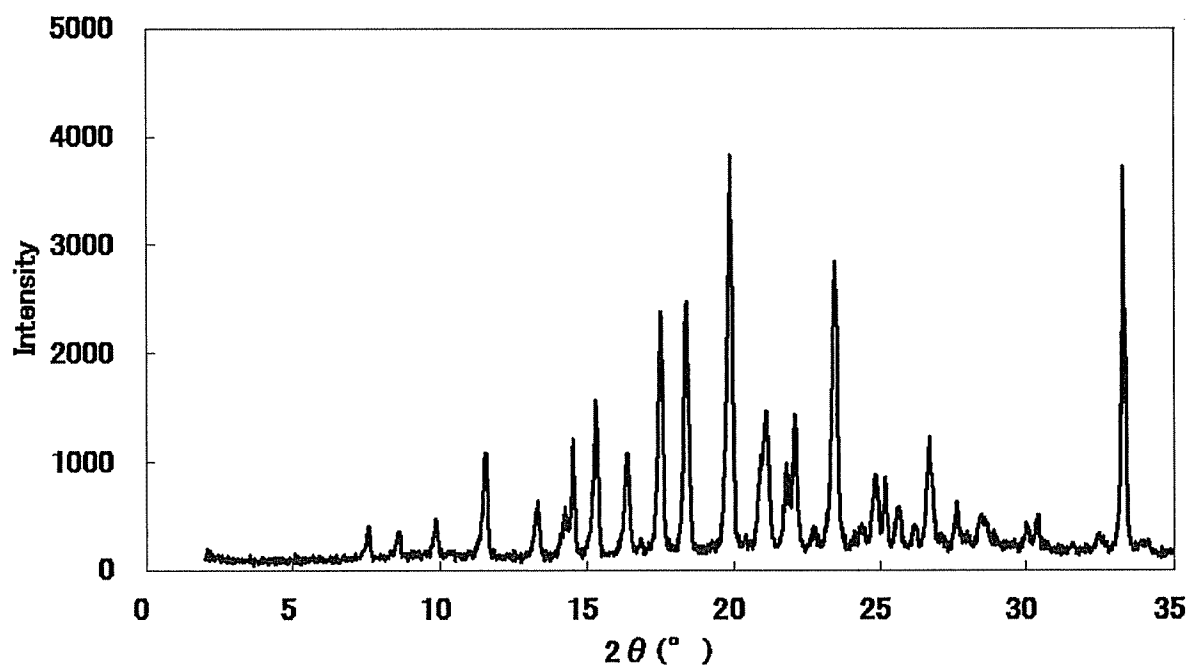
[7]



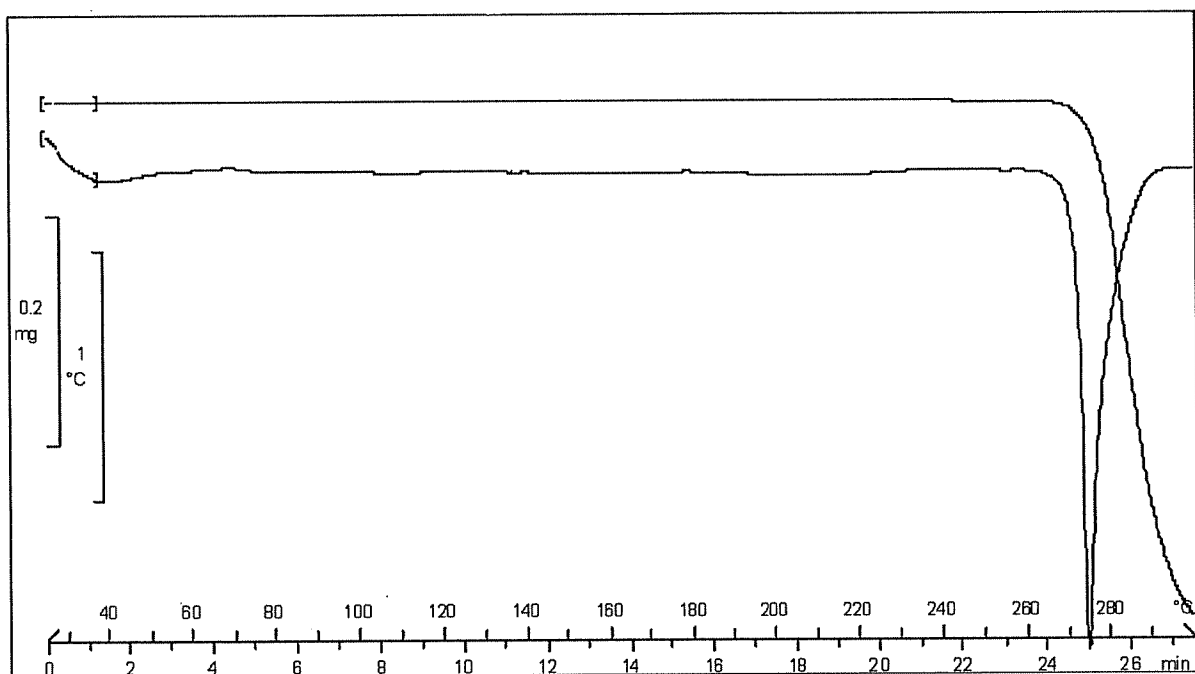
[8]


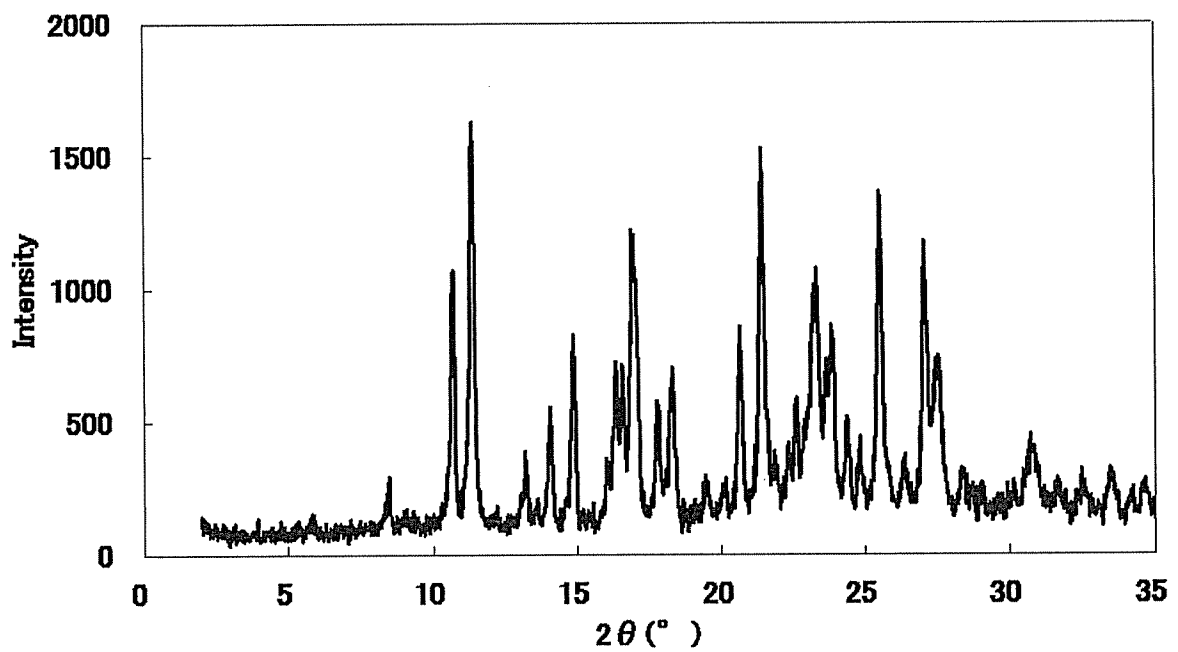
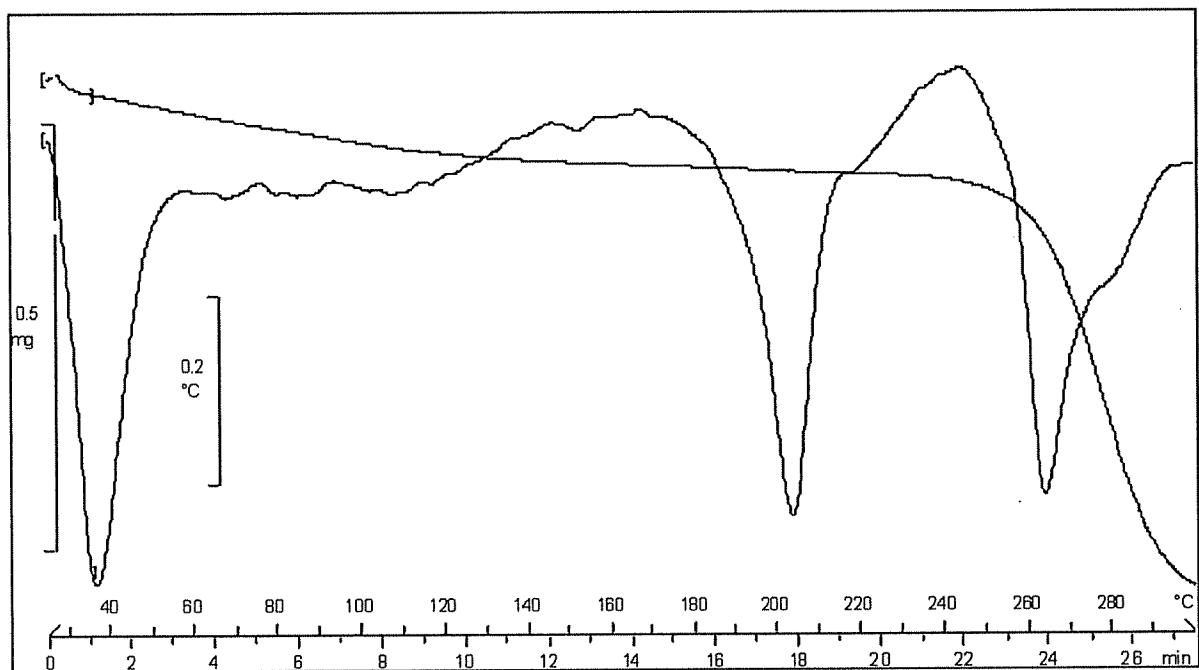


[9]

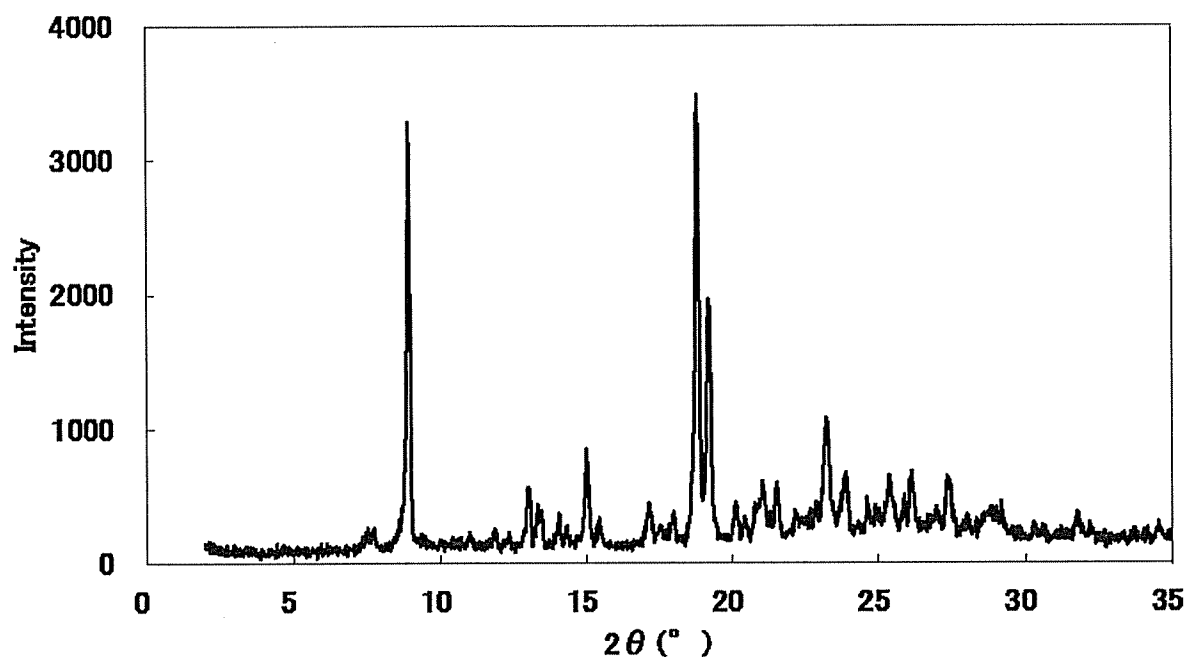


[10]

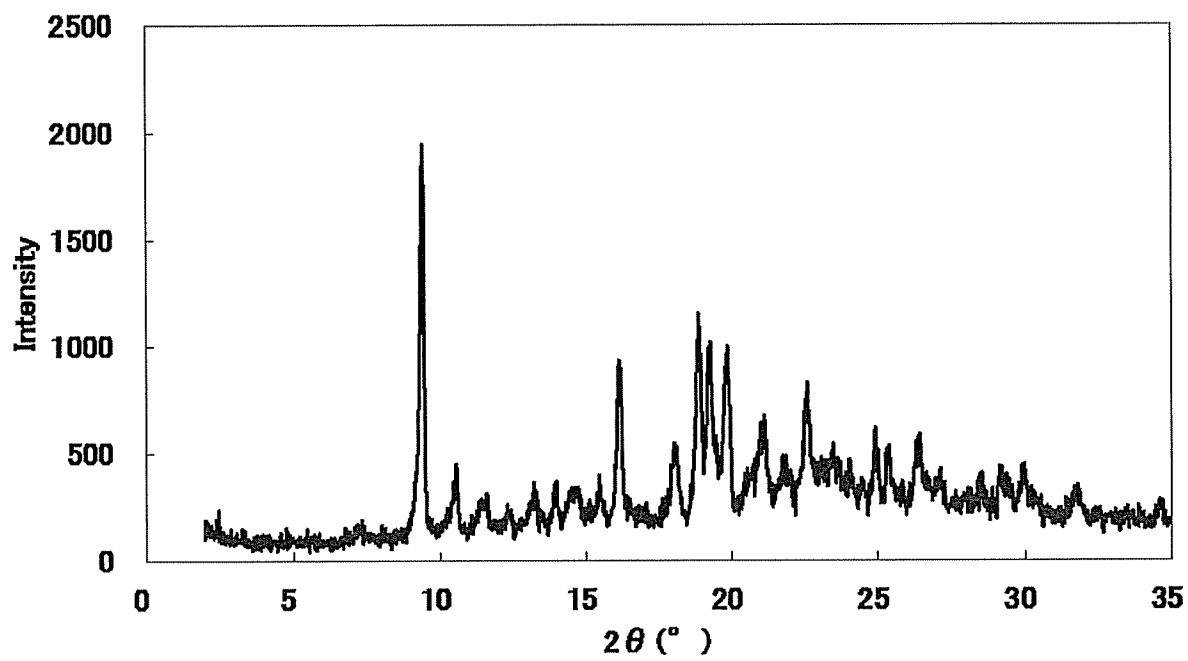


[11][12]

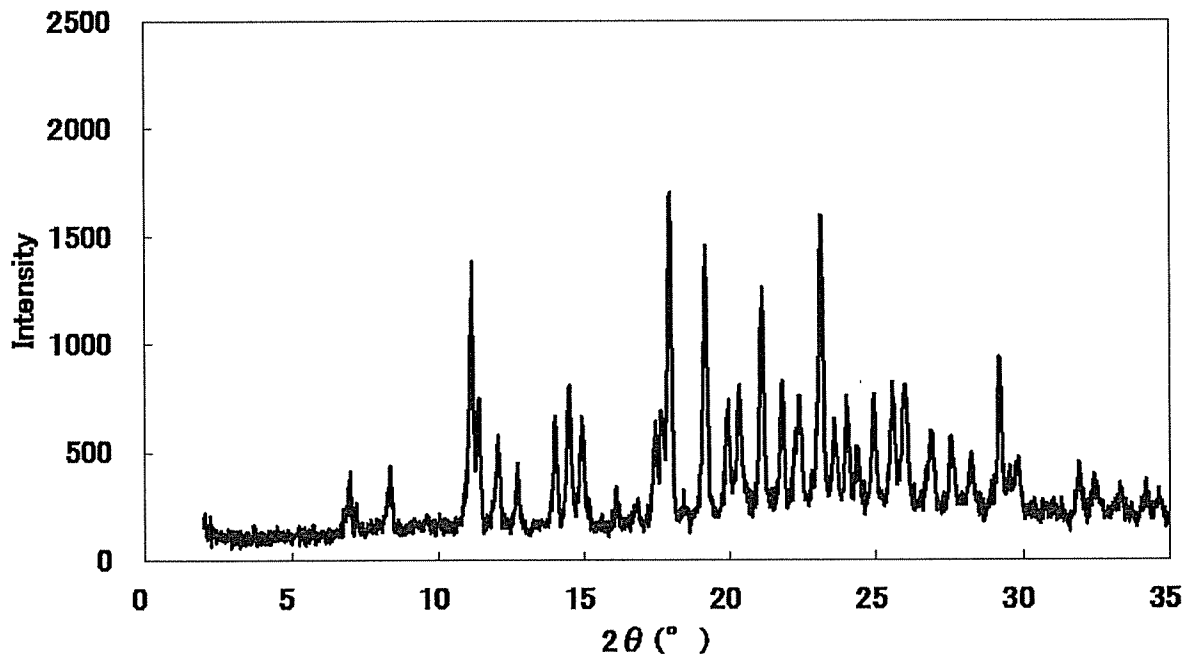
[13]



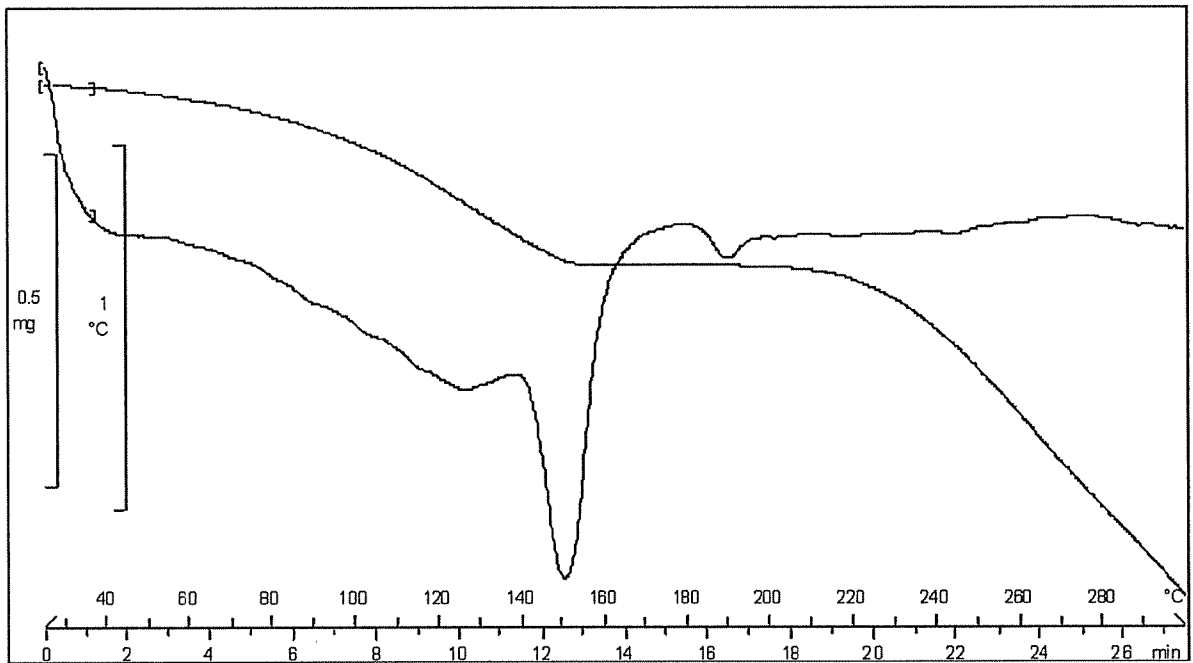
[14]

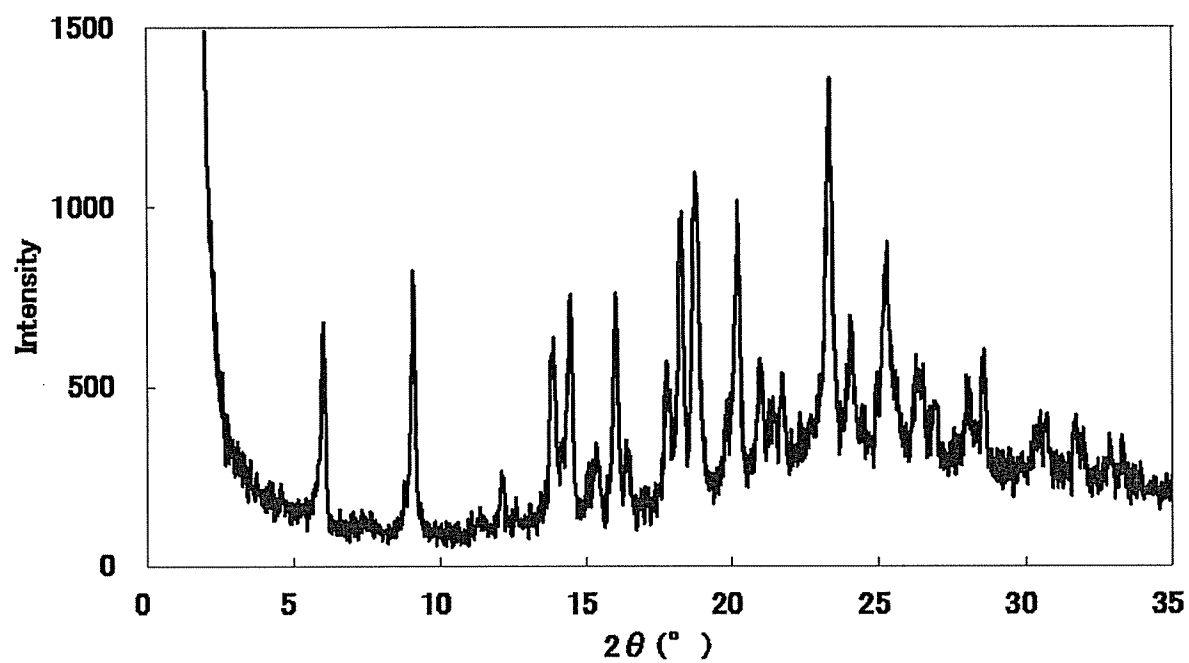
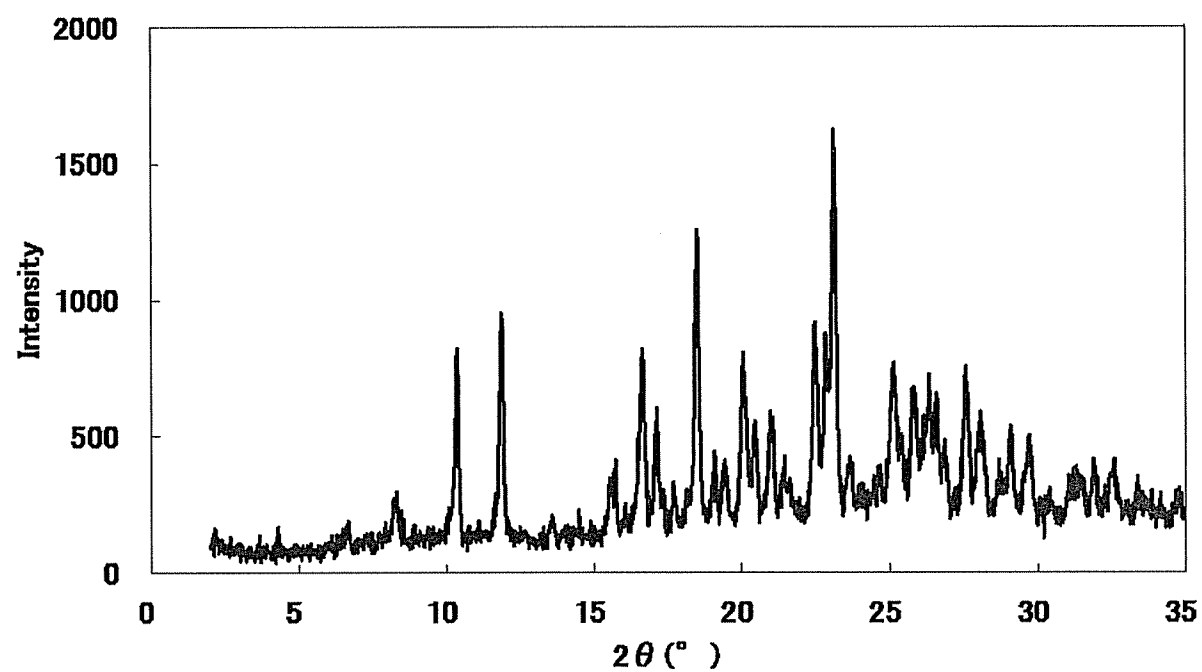


[15]

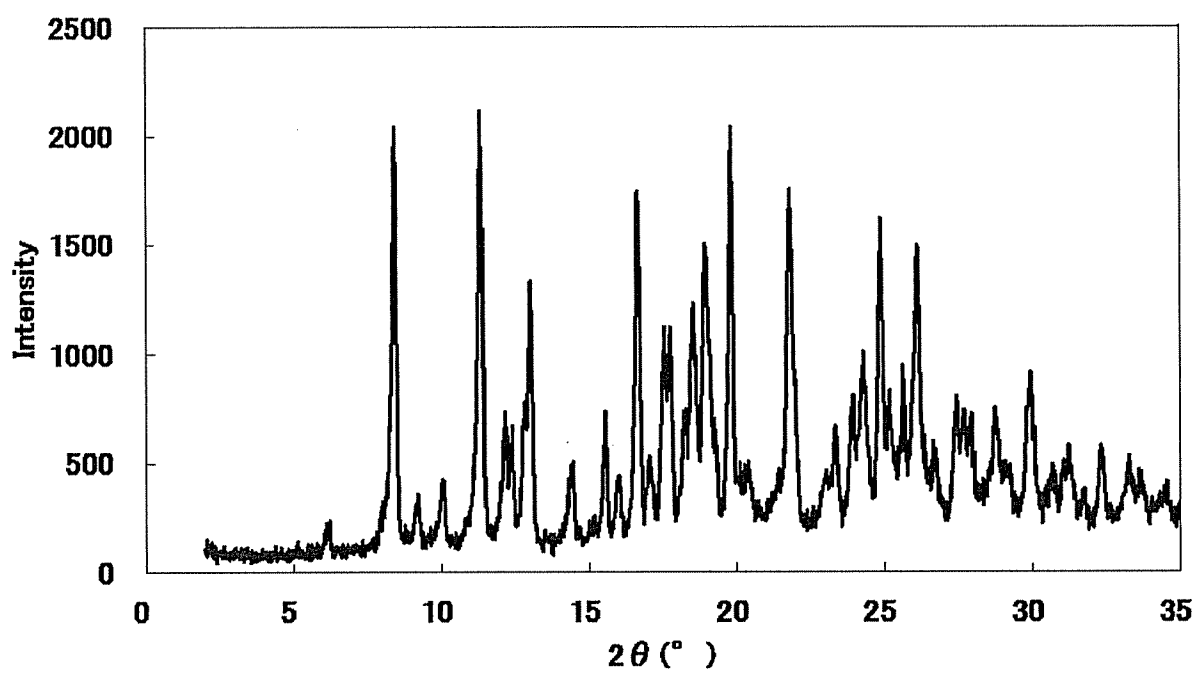


[16]

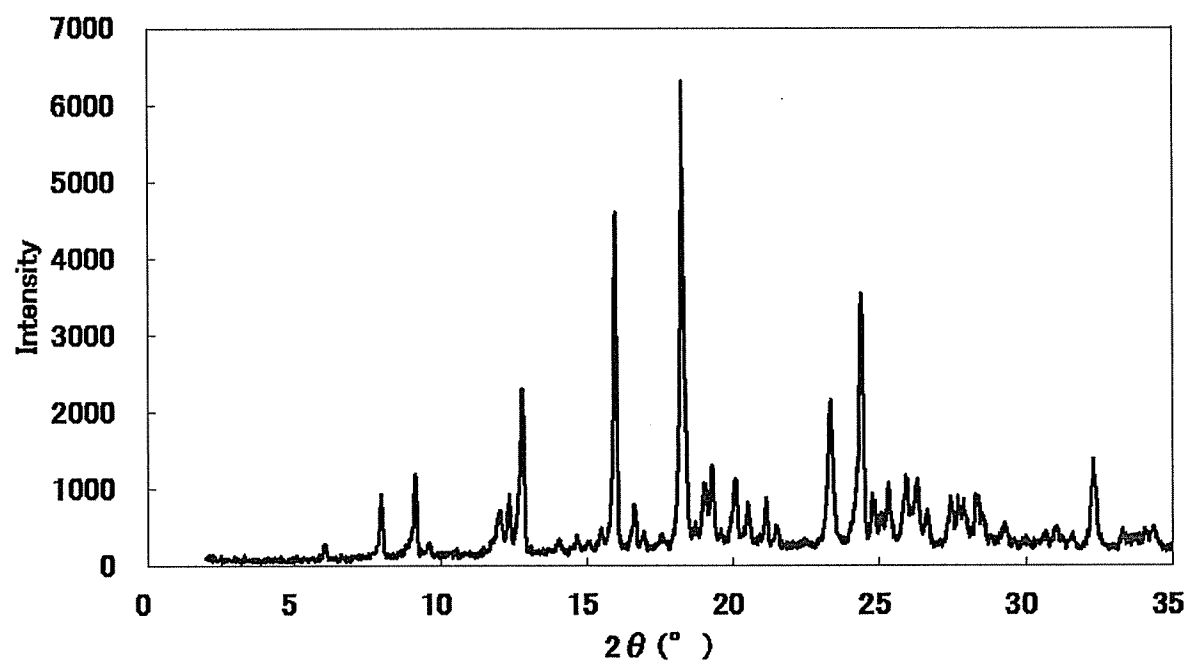


[17][18]

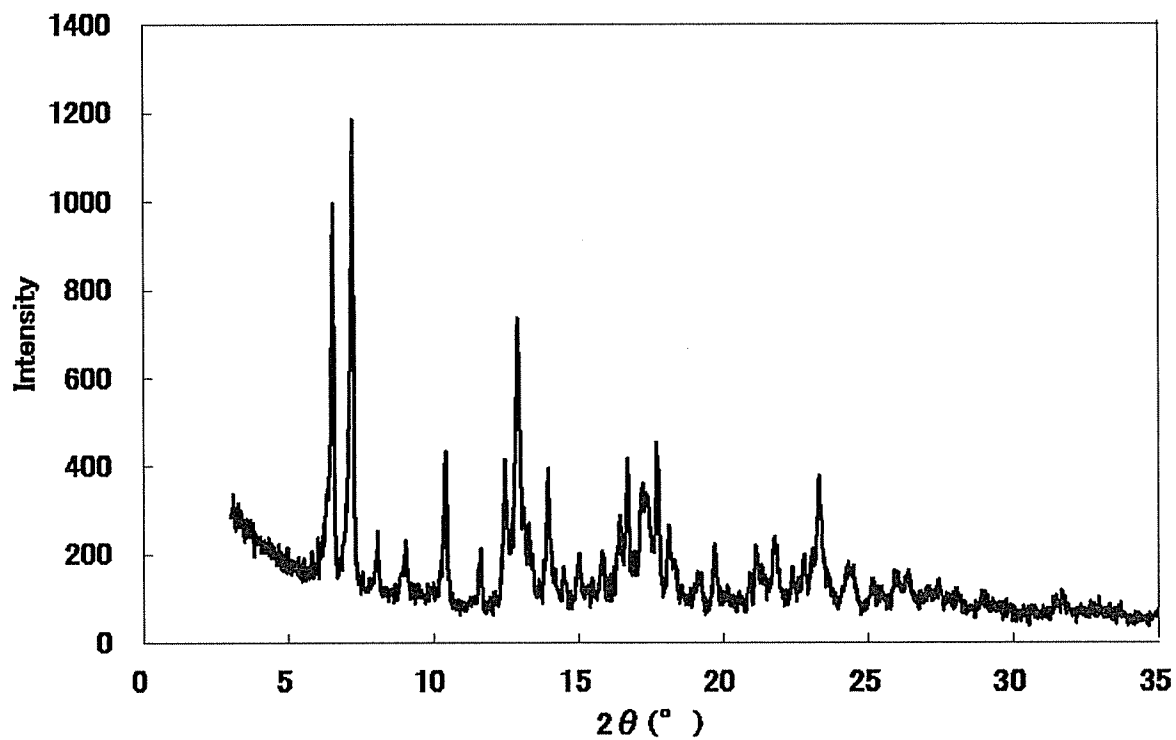
[圖19]



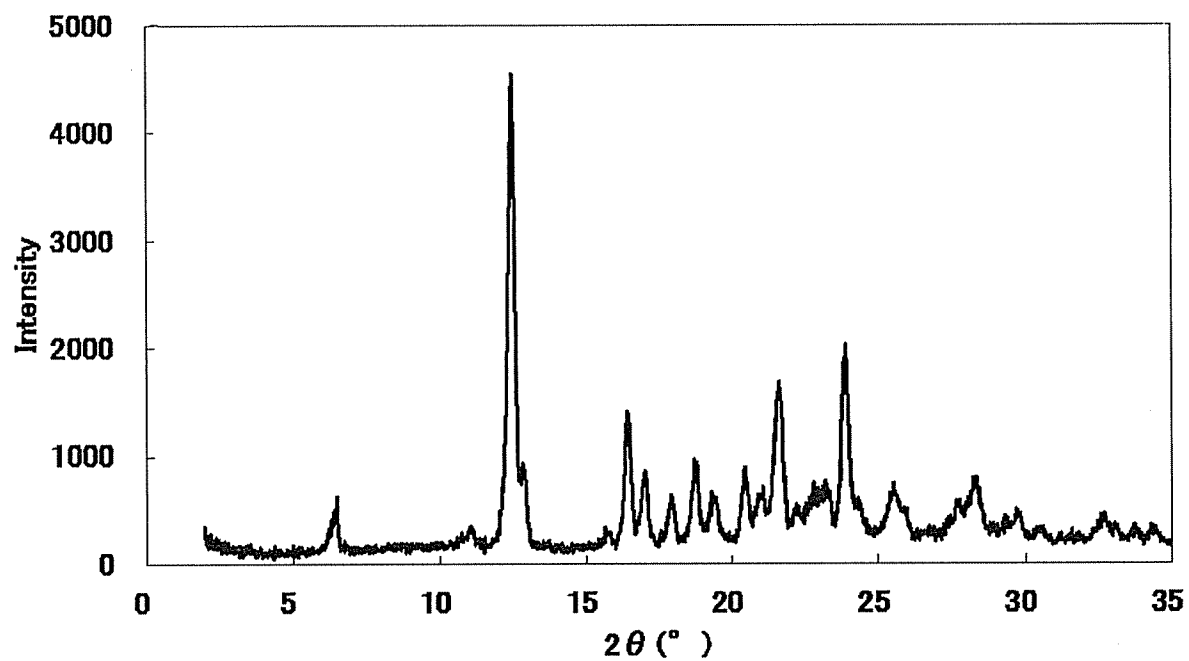
[圖20]

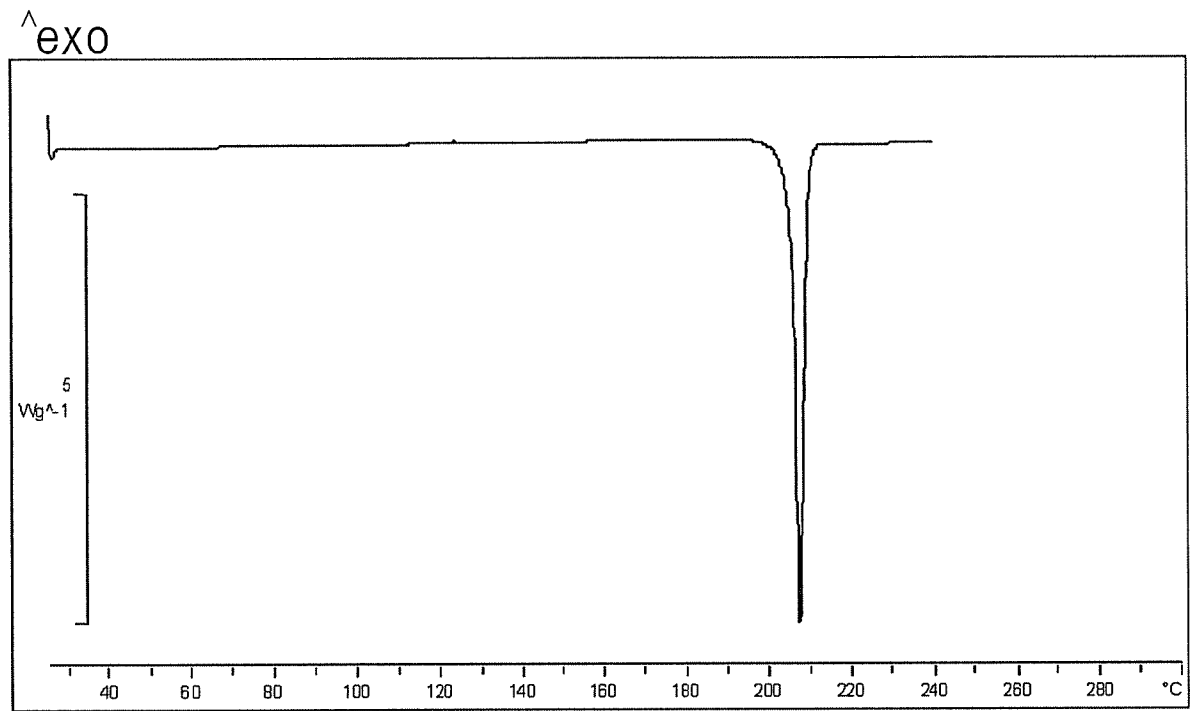

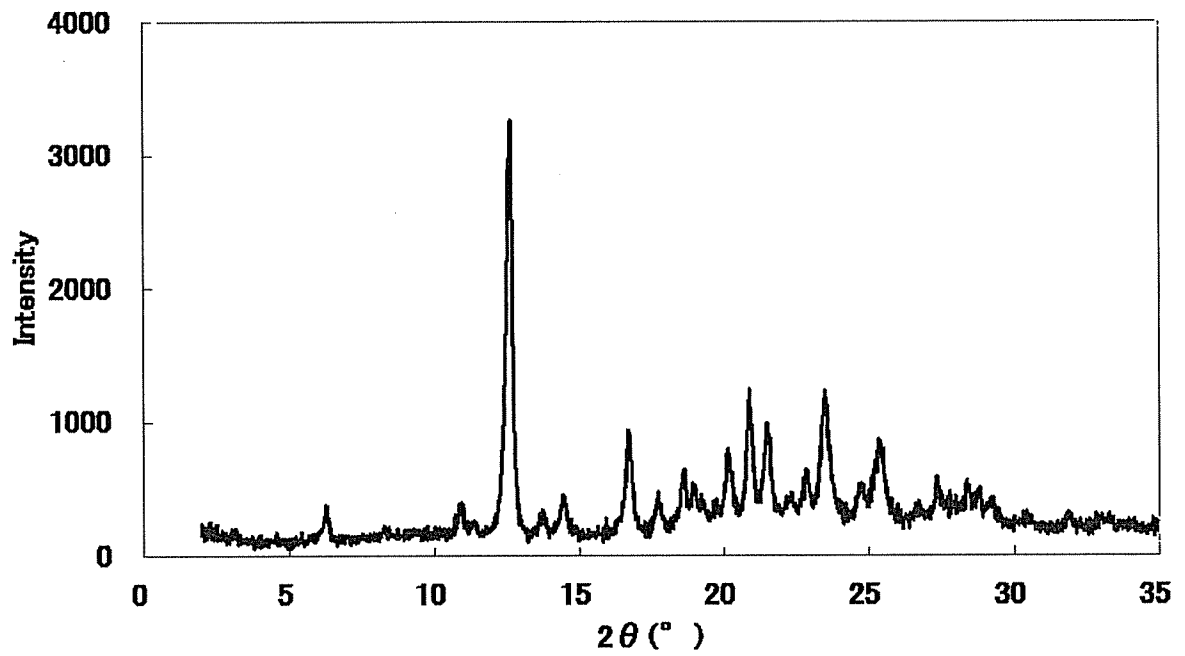


[21]

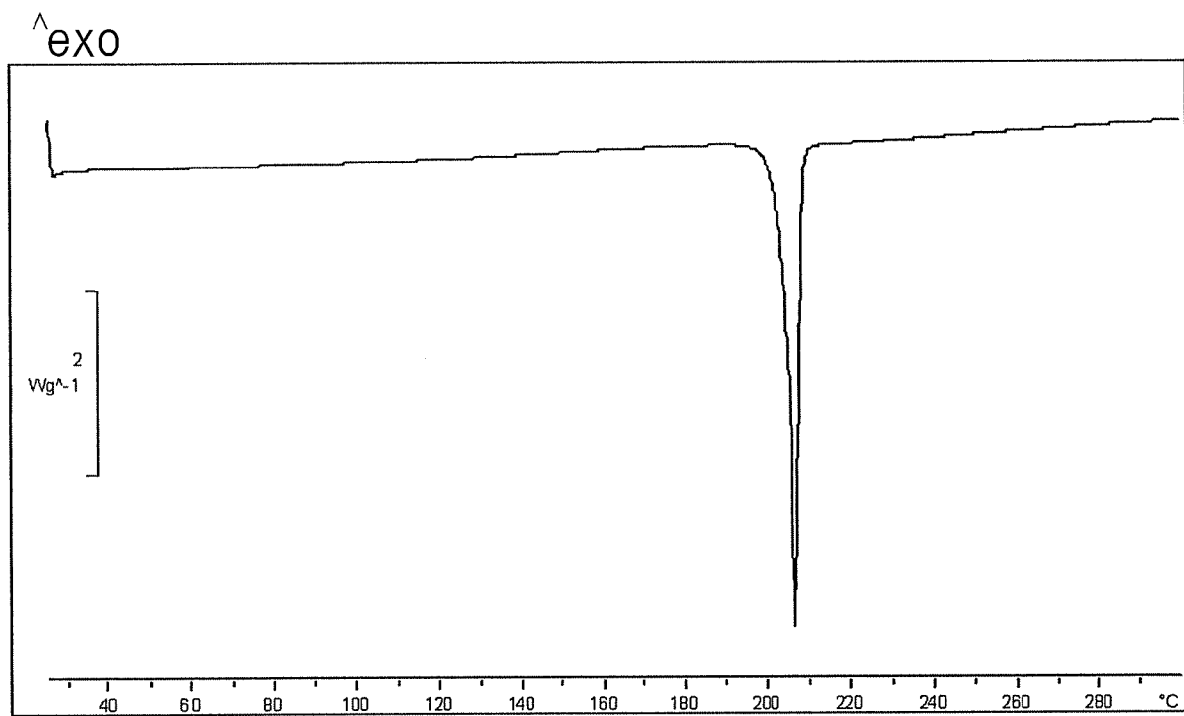


[22]

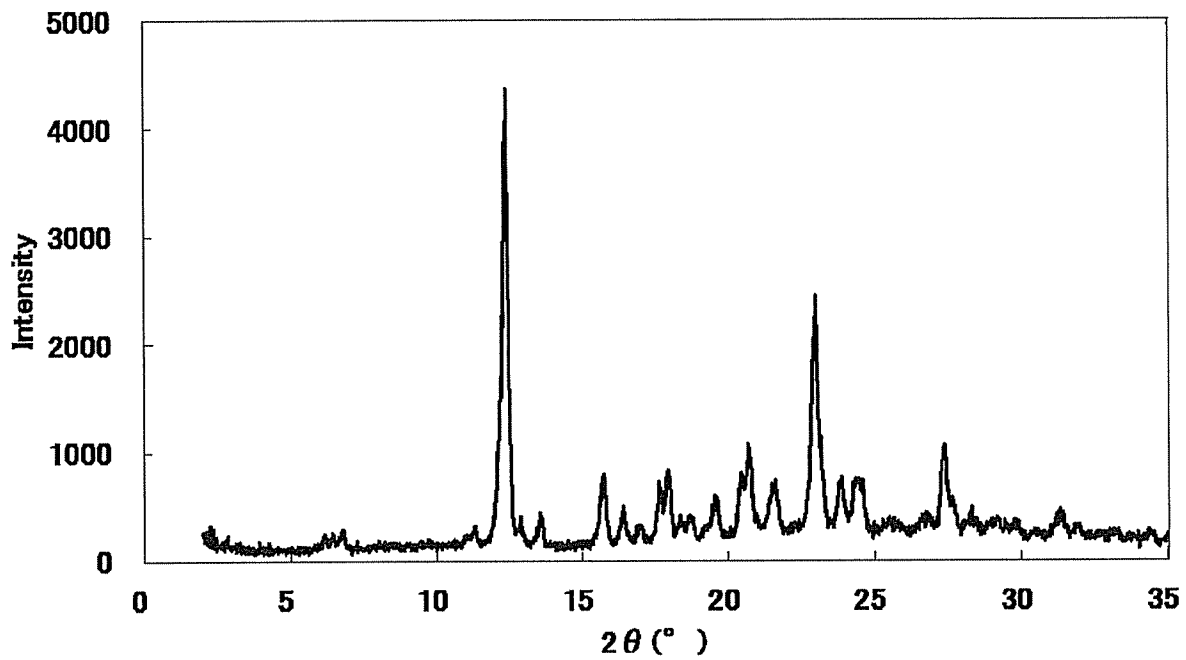


[23][24]

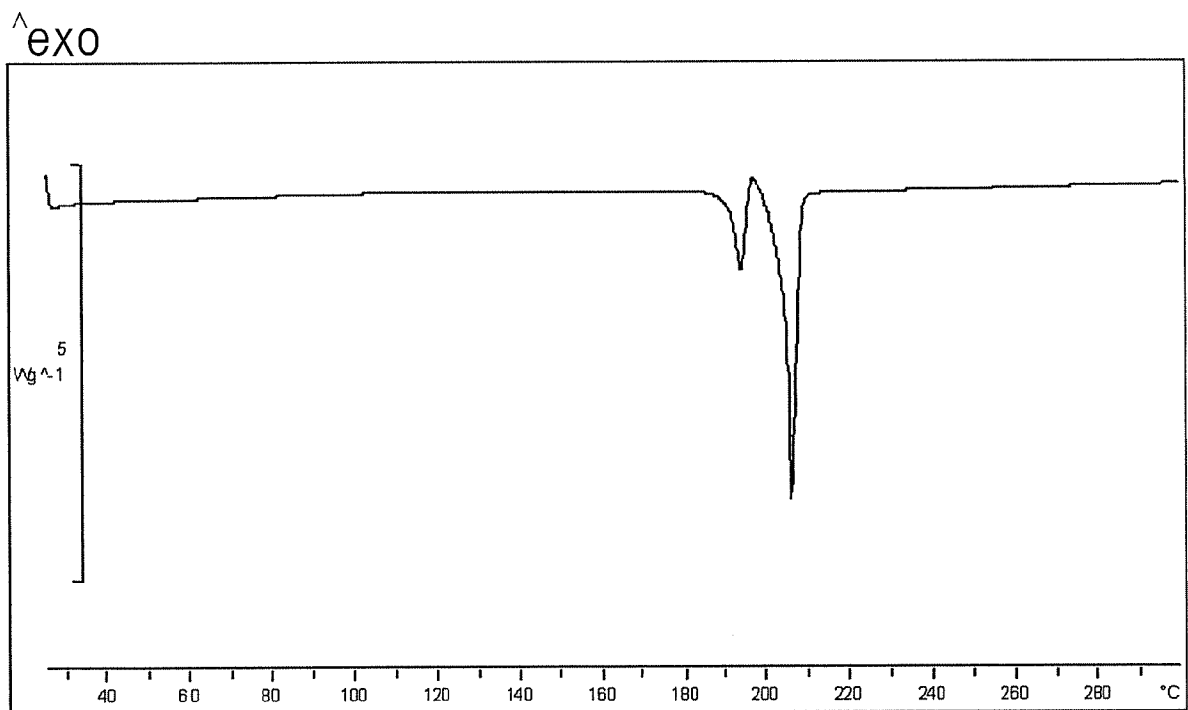
[25]



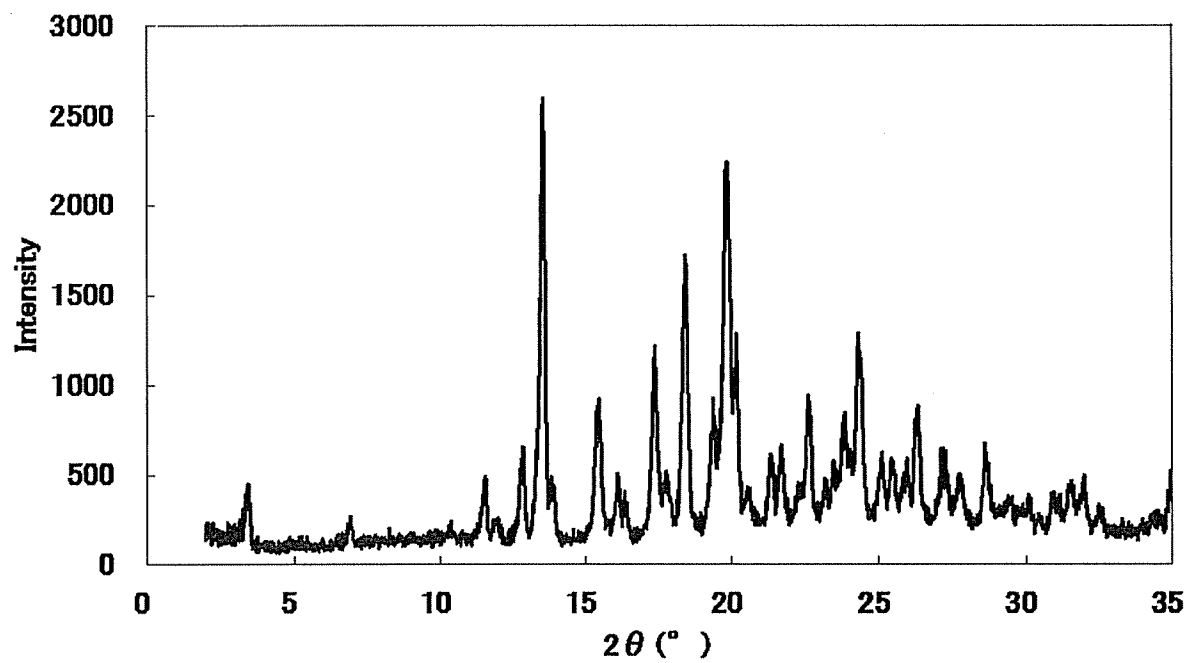
[26]

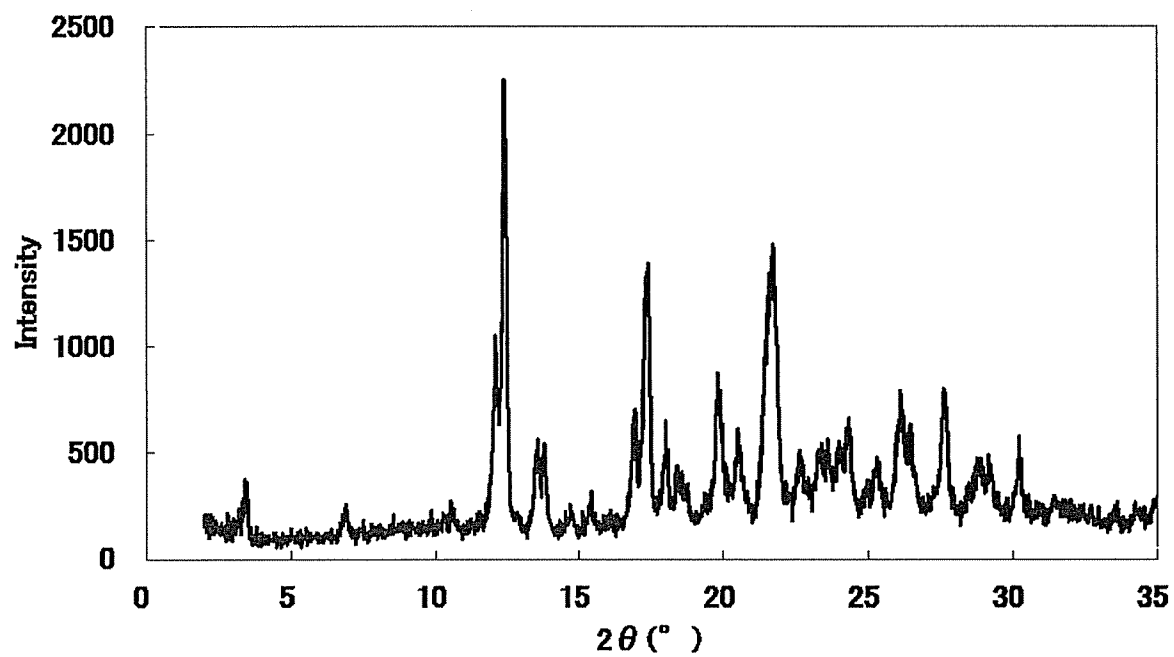
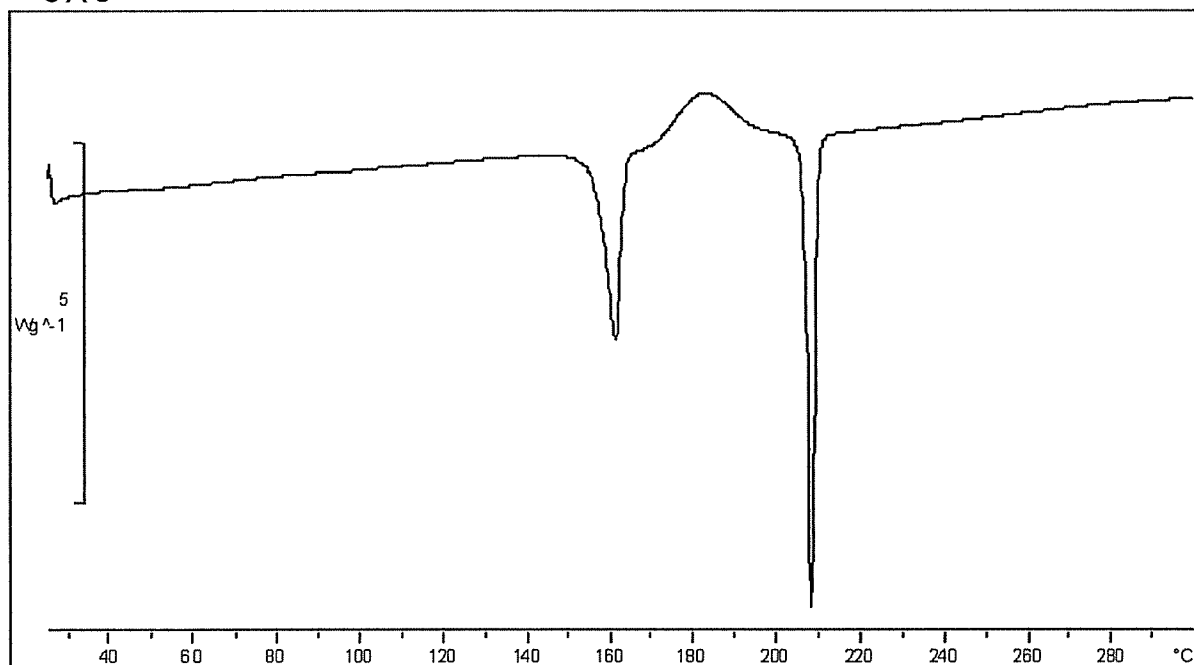


[27]

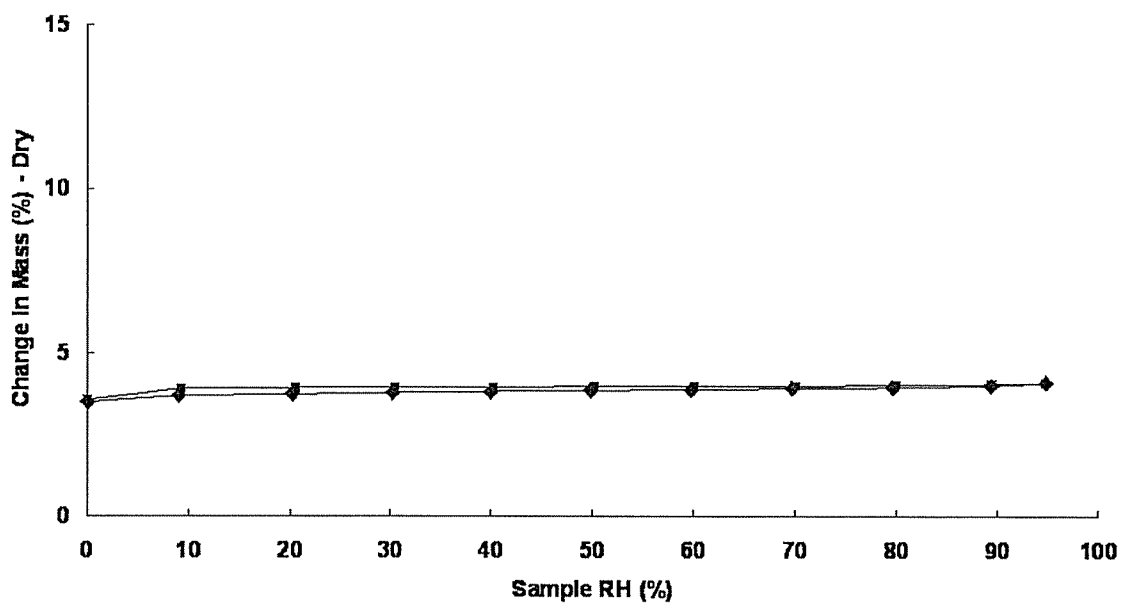


[28]

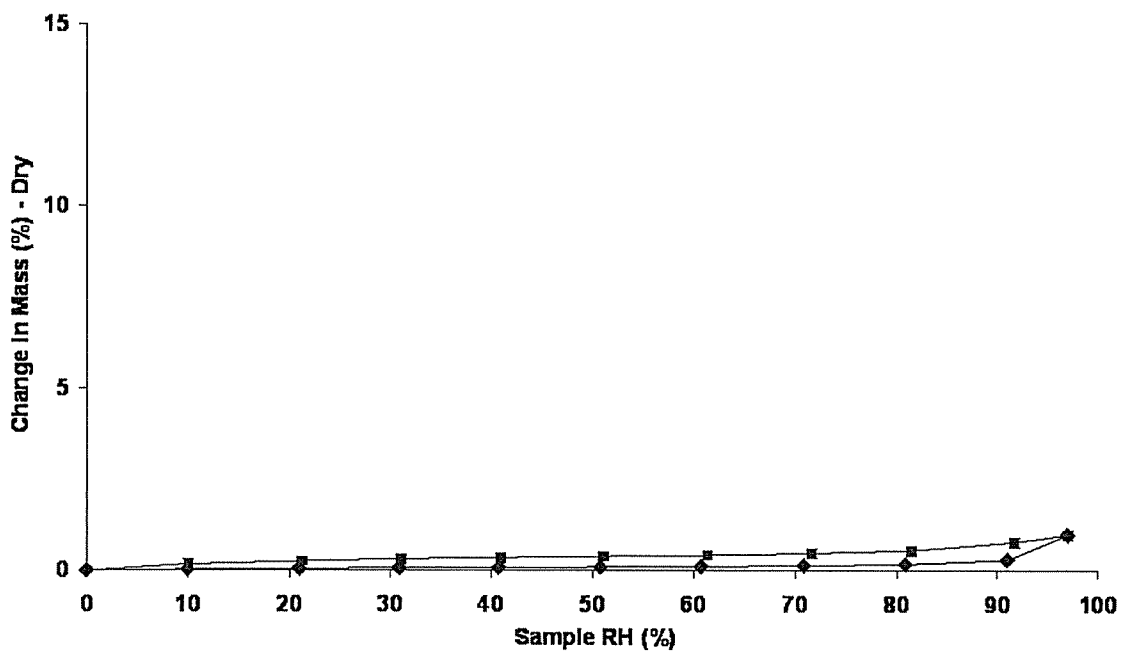


[29][30] \wedge_{exo} 

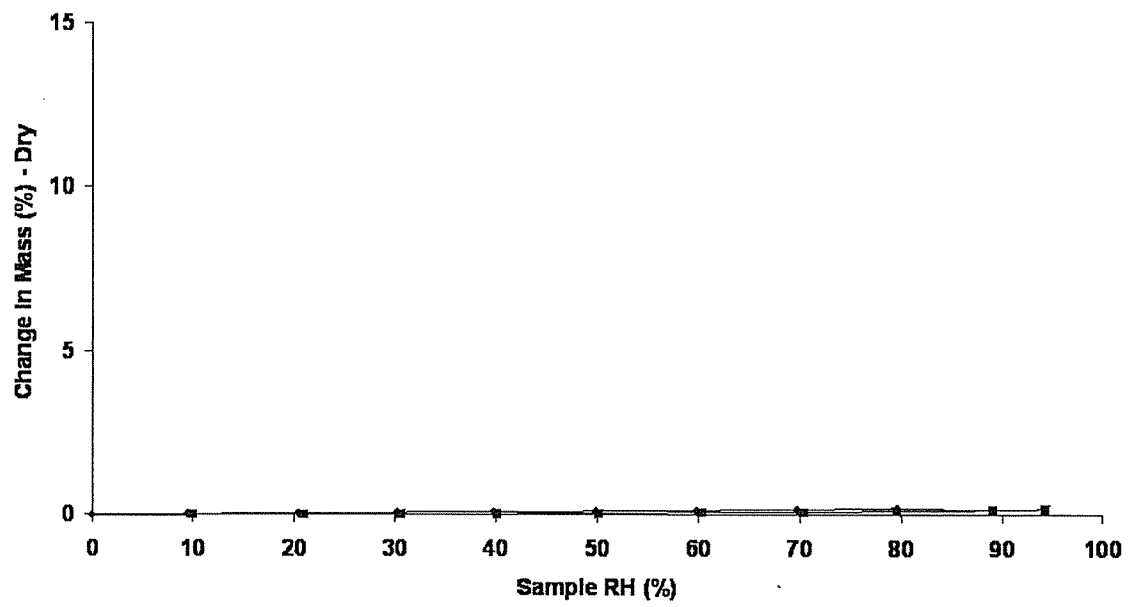
[31]



[32]



[33]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/066116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D401/04(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P25/18(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/30
(2006.01)i, A61P25/32(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D401/04, A61K31/454, A61P25/00, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22,
A61P25/30, A61P25/32, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2003/082333 A1 (Mitsubishi Pharma Corp.), 09 October, 2003 (09.10.03), Claims; page 17, lines 2 to 7; example 18 & US 2005/0119308 A1 & EP 1491212 A1	1-2, 9-16 3-8
Y	JP 2006-199700 A (Pfizer Ltd.), 03 August, 2006 (03.08.06), Par. Nos. [0006] to [0007] & US 2008/0194635 A1 & EP 1683795 A1 & WO 2006/077497 A1	3-8
Y	JP 2008-534436 A (Teijin Pharma Ltd.), 28 August, 2008 (28.08.08), Par. Nos. [0002] to [0005] & US 2009/0076120 A & EP 1871767 A & WO 2006/109836 A1 & KR 2007116863 A & CA 2608078 A	3-8

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 02 October, 2009 (02.10.09)	Date of mailing of the international search report 13 October, 2009 (13.10.09)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/066116

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2006-508909 A (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.), 16 March, 2006 (16.03.06), Par. Nos. [0009] to [0016] & US 2004/0009989 A1 & EP 1503762 A & WO 2004/012739 A1 & CN 1665504 A	3-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/066116

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 17-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 17 to 19 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D401/04(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/18(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i, A61P25/30(2006.01)i, A61P25/32(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D401/04, A61K31/454, A61P25/00, A61P25/18, A61P25/20, A61P25/22, A61P25/30, A61P25/32, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2009年
日本国実用新案登録公報	1996-2009年
日本国登録実用新案公報	1994-2009年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

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	関連する 請求項の番号
X Y	WO 2003/082333 A1 (三菱ウェルファーマ株式会社) 2003.10.09, 請求の範囲, 17頁2行-7行, 実施例18 & US 2005/0119308 A1 & EP 1491212 A1	1-2, 9-16 3-8
Y	JP 2006-199700 A (ファイザー・リミテッド) 2006.08.03, 【0006】 - 【0007】 & US 2008/0194635 A1 & EP 1683795 A1 & WO 2006/077497 A1	3-8

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、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
 「T」国際出願日又は優先日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文献

国際調査を完了した日

02.10.2009

国際調査報告の発送日

13.10.2009

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)	4 P	9160
福井 悟		
電話番号 03-3581-1101 内線 3491		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
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	関連する 請求項の番号
Y	JP 2008-534436 A (帝人ファーマ株式会社) 2008.08.28, 【0002】 - 【0005】 & US 2009/0076120 A & EP 1871767 A & WO 2006/109836 A1 & KR 2007116863 A & CA 2608078 A	3-8
Y	JP 2006-508909 A (テバ ファーマシューティカル インダストリーズ リミティド) 2006.03.16, 【0009】 - 【0016】 & US 2004/0009989 A1 & EP 1503762 A & WO 2004/012739 A1 & CN 1665504 A	3-8

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 17-19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項17-19は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。