

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6831496号
(P6831496)

(45) 発行日 令和3年2月17日(2021.2.17)

(24) 登録日 令和3年2月1日(2021.2.1)

(51) Int.Cl.

F I

C07D 471/08	(2006.01)	C07D 471/08	CSP
A61K 31/4995	(2006.01)	A61K 31/4995	
A61P 11/06	(2006.01)	A61P 11/06	
A61P 11/00	(2006.01)	A61P 11/00	
A61P 17/00	(2006.01)	A61P 17/00	

請求項の数 7 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-527613 (P2020-527613)
 (86) (22) 出願日 令和1年6月27日 (2019.6.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2019/025512
 (87) 国際公開番号 W02020/004517
 (87) 国際公開日 令和2年1月2日 (2020.1.2)
 審査請求日 令和2年10月14日 (2020.10.14)
 (31) 優先権主張番号 特願2018-121413 (P2018-121413)
 (32) 優先日 平成30年6月27日 (2018.6.27)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000006091
 Meiji Seikaファルマ株式会社
 東京都中央区京橋2丁目4番16号
 (74) 代理人 100107515
 弁理士 廣田 浩一
 (74) 代理人 100107733
 弁理士 流 良広
 (74) 代理人 100115347
 弁理士 松田 奈緒子
 (72) 発明者 久村 興
 日本国 222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町760 Meiji Seikaファルマ株式会社内

最終頁に続く

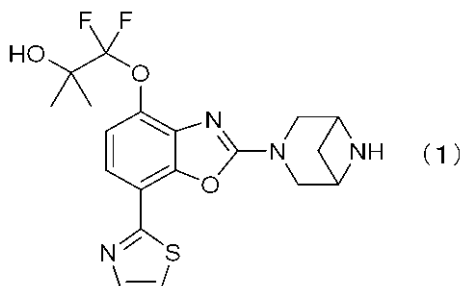
(54) 【発明の名称】 ベンゾオキサゾール誘導体の結晶

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)

【化1】



で表される、1 - ((2 - (3 , 6 - ジアザピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) - 7 - (チアゾール - 2 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 4 - イル) オキシ) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - オールの結晶。

【請求項2】

粉末 X 線回折による回折角 ($2 \pm 0.2^\circ$) として、 7.7° 、 14.5° 、 17.0° 、 18.9° 、 19.4° 、 23.3° 、 25.7° に特徴的なピークを有する、請求項1に記載の結晶。

【請求項3】

粉末 X 線回折による回折角 ($2 \pm 0.2^\circ$) として、 7.7° 、 9.4° 、 13.2° 、 13.7° 、 14.5° 、 15.7° 、 17.0° 、 18.9° 、 19.4° 、 22.9° 、 23.3° 、 25.7° 、 28.7° 、 35.7° に特徴的なピークを有する、請求項 1 に記載の結晶。

【請求項 4】

示差走査熱量測定 (DSC) による吸熱ピーク温度が 205 ± 3 であることを特徴とする、請求項 2 または請求項 3 に記載の結晶。

【請求項 5】

粉末 X 線回折による回折角 ($2 \pm 0.2^\circ$) として、 7.8° 、 14.7° 、 15.7° 、 19.3° 、 25.0° に特徴的なピークを有する、請求項 1 に記載の結晶。

10

【請求項 6】

粉末 X 線回折による回折角 ($2 \pm 0.2^\circ$) として、 7.4° 、 7.8° 、 8.2° 、 12.7° 、 13.6° 、 14.3° 、 14.7° 、 15.7° 、 16.5° 、 19.3° 、 22.1° 、 25.0° 、 25.6° に特徴的なピークを有する、請求項 1 に記載の結晶。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の結晶を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、ホスホジエステラーゼ (PDE) 4 阻害作用を有する 1 - ((2 - (3 , 6 - ジアザピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) - 7 - (チアゾール - 2 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 4 - イル) オキシ) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - オールの結晶に関する。

【背景技術】

【0002】

医薬品は、疾患に対する有効性及び安全性の他、同一の品質を有すること及び保存における安定性が求められる。よって、医薬品の原薬には、温度、湿度、光に対する安定性が優れていることが求められる。

30

【0003】

優れた PDE 4 阻害活性を有する化合物であって、温度、湿度、光に対する安定性が優れた化合物の提供は、これまで報告されていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、優れた PDE 4 阻害活性を有する化合物について、医薬品として適した原薬を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

40

【0005】

本発明者らは、前記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、化学的安定性を有する式 (1) で示される化合物の結晶化に成功し、2 種の異なる結晶形 (I 型結晶及び II 型結晶) を見出した。

【0006】

式 (1) で示される化合物の I 型結晶及び II 型結晶は、熱安定性試験、光安定性試験、加速安定性試験において、十分な化学的安定性を有する。

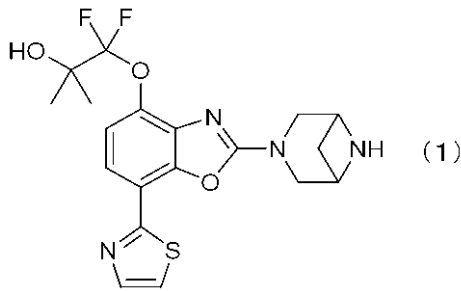
【0007】

すなわち本発明は、

< 1 > 式 (1)

50

【化 1】



で表される、1 - ((2 - (3 , 6 - ジアザピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) - 7 - (チアゾール - 2 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 4 - イル) オキシ) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (式 (1) で示される化合物) の結晶である。

10

【発明の効果】

【 0 0 0 8 】

本発明の結晶は、医薬品として適した原薬を提供することができる。

【 0 0 0 9 】

本発明の式 (1) で示される化合物の結晶は、優れた P D E 4 阻害活性を有するため、P D E 4 に起因する疾患又は P D E 4 が関与する各種疾患の治療及び / 又は予防に有用である。P D E 4 に起因する疾患又は P D E 4 が関与する疾患としては、例えば、喘息、C O P D、間質性肺炎、特発性肺線維症、全身性強皮症、非アルコール性脂肪性肝炎などの各種線維化疾患、クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、多発性硬化症、リウマチ、強直性脊椎炎、ニキビ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、アレルギー性結膜炎、ドライアイ、鼻炎、関節症性乾癬、尋常性乾癬、サルコイドーシス、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、うつ病、認知障害、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、統合失調症、筋ジストロフィー、白斑、化膿性汗腺炎、扁平苔癬、各種がん (大腸がん、肺がん、血液がん、脳腫瘍など)、代謝性疾患 (糖尿病、肥満など) が挙げられる。さらに、式 (1) で示される化合物のこれらの結晶は、溶解性、吸湿性、溶液安定性などにおいても医薬品として適した性質を有する。

20

【図面の簡単な説明】

30

【 0 0 1 0 】

【図 1】図 1 は、式 (1) で示される化合物の I 型結晶の粉末 X 線回折パターンである。

【図 2】図 2 は、式 (1) で示される化合物の I I 型結晶の粉末 X 線回折パターンである。

【図 3】図 3 は、式 (1) で示される化合物の I 型結晶の示差走査熱量測定 (D S C) 熱分析データである。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 1 】

結晶多形とは、ある化合物が 2 種以上の結晶を形成することである。一般的に、結晶多形のそれぞれの結晶形は、その安定性や物理的性質が相違しうることが知られている。また、一般的に、結晶多形が存在する場合には、結晶転移が生じることがある。結晶転移は化学工業における乾燥、粉碎、保存などで頻繁に見られる現象である。他の結晶形へ結晶転移を生じない結晶は、医薬品の原薬として適している。したがって、複数の結晶形が得られた際は、それぞれの安定性を確認することは重要である。

40

【 0 0 1 2 】

本明細書において、2 種の異なる結晶形を、それぞれ I 型結晶及び I I 型結晶とする。

【 0 0 1 3 】

本発明は、1 - ((2 - (3 , 6 - ジアザピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) - 7 - (チアゾール - 2 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 4 - イル) オキシ) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (式 (1) で示される化合物) の結

50

晶、及び当該結晶を含む、医薬組成物に関する。なお式(1)で示される化合物は、国際公開第2018/124060(国際出願PCT/JP2017/046610)に記載の方法で製造することができるが、その製造方法に限定されるものではない。

【0014】

本発明において、I型結晶とは、粉末X線回折による回折角($2 \pm 0.2^\circ$)として、 7.7° 、 14.5° 、 17.0° 、 18.9° 、 19.4° 、 23.3° 、 25.7° に特徴的なピークを有し、かつ示差走査熱量測定(DSC)による吸熱ピーク温度が 205 ± 3 を示す。好ましくは、粉末X線回折による回折角($2 \pm 0.2^\circ$)として、 7.7° 、 9.4° 、 13.2° 、 13.7° 、 14.5° 、 15.7° 、 17.0° 、 18.9° 、 19.4° 、 22.9° 、 23.3° 、 25.7° 、 28.7° 、 35.7° に特徴的なピークを有し、かつ示差走査熱量測定(DSC)による吸熱ピーク温度が 205 ± 3 を示す。

10

【0015】

本発明において、II型結晶とは、粉末X線回折による回折角($2 \pm 0.2^\circ$)として、 7.8° 、 14.7° 、 15.7° 、 19.3° 、 25.0° に特徴的なピークを有する。好ましくは、粉末X線回折による回折角($2 \pm 0.2^\circ$)として、 7.4° 、 7.8° 、 8.2° 、 12.7° 、 13.6° 、 14.3° 、 14.7° 、 15.7° 、 16.5° 、 19.3° 、 22.1° 、 25.0° 、 25.6° に特徴的なピークを有する。

【0016】

なお、各結晶は粉末X線回折などにより区別することができる。粉末X線回折における回折角の値は、機器の違いやデータの解析方法などの違いにより $\pm 0.2^\circ$ の範囲で誤差が生じ得る。また、粉末X線回折における各ピークの相対強度は晶癖またはサンプリング条件などの違いにより変わり得るものである。粉末X線回折における結晶の同一性の認定においては、回折角や全体的なパターンが重要であり、測定条件によって多少変動し得る。また、示差走査熱量測定(DSC)における吸熱ピーク温度の値は、機器の違いやサンプル量などの違いにより ± 3 の範囲で誤差が生じ得る。示差走査熱量測定(DSC)においても、結晶の同一性の認定においては、全体的なパターンが重要であり、測定条件によって多少変動し得る。示差走査熱量測定(DSC)の吸熱ピーク温度とは、吸熱ピークのピークトップの温度である。

20

30

【0017】

I型結晶は、種々の方法によって製造できるが、以下の方法により製造することができる。

【0018】

国際公開第2018/124060(国際出願PCT/JP2017/046610)に記載の方法で得た式(1)で示される化合物をアルコール溶媒、エステル溶媒、ハロゲン溶媒または水から選ばれる1種の溶媒または2種以上の混合溶媒等より結晶化させることで得ることができる。溶媒量は特に限定されないが、例えば、式(1)で示される化合物の重量に対して、1~200倍量(v/w)が好ましい。温度は特に限定されないが、例えば、10~使用する溶媒の還流温度が好ましい。晶析においては、式(1)で示される化合物の上記の溶媒の溶液を、冷却、濃縮、アルコール溶媒の添加、エステル溶媒の添加、混合溶媒の添加、脂肪族炭化水素溶媒の添加または水の添加から選択される1種以上の操作を行う。冷却する温度は、特に限定されないが、例えば $-10 \sim 10$ が好ましい。濃縮は、特に限定されないが、例えば、式(1)で示される化合物の重量に対して、1~10倍量(v/w)までが好ましい。アルコール溶媒、エステル溶媒、混合溶媒、脂肪族炭化水素溶媒および水の量は、特に限定されないが、例えば、式(1)で示される化合物の重量に対して、0.01~100倍量(v/w)が好ましい。次いで、得られた結晶を、アルコール溶媒、エステル溶媒または、これらの混合溶媒を加え、加熱し放冷してもよい。

40

【0019】

50

II型結晶は、種々の方法によって製造できるが、以下の方法により製造することができる。

【0020】

国際公開第2018/124060（国際出願PCT/JP2017/046610）に記載の方法で得た式（1）で示される化合物をアルコール溶媒、エステル溶媒、ハロゲン溶媒または水から選ばれる1種の溶媒または2種以上の混合溶媒等に溶解後、冷却し、結晶化させることで得ることができる。溶媒量は特に限定されないが、例えば、式（1）で示される化合物の重量に対して、1～200倍量（v/w）が好ましい。式（1）で示される化合物を溶解させる温度は特に限定されないが、例えば、10～使用する溶媒の還流温度が好ましい。晶析させるための冷却は特に限定されないが、-30～10が好ましく、急速に冷却することが好ましい。次いで、前記冷却により結晶が析出した懸濁液を、濃縮、アルコール溶媒の添加、エステル溶媒の添加、混合溶媒の添加、脂肪族炭化水素溶媒の添加または水の添加から選択される1種以上の操作をしてもよい。濃縮は、特に限定されないが、例えば、式（1）で示される化合物の重量に対して、1～10倍量（v/w）までが好ましい。アルコール溶媒、エステル溶媒、混合溶媒、脂肪族炭化水素溶媒および水の量は、特に限定されないが、例えば、式（1）で示される化合物の重量に対して、0.01～100倍量（v/w）が好ましい。

10

【0021】

アルコール溶媒とは、メタノール、エタノール、2-プロパノール、n-ブタノール等であり、好ましくは、メタノール、エタノール、または2-プロパノールである。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

20

【0022】

エステル溶媒とは、ギ酸メチル、ギ酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等である。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

【0023】

ハロゲン溶媒とは、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等である。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

【0024】

脂肪族炭化水素溶媒とは、ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等であり、好ましくは、ヘキサン、またはヘプタンである。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

30

【0025】

混合溶媒とは、アルコール溶媒、エステル溶媒、ハロゲン溶媒、脂肪族炭化水素溶媒または水から選ばれる1種以上の混合溶媒等であり、好ましくはメタノールと酢酸エチル、エタノールと酢酸エチル、2-プロパノールと酢酸エチル、ヘキサンと酢酸エチルである。混合溶媒の比率の範囲は、1/10～10/1（v/v）であり、好ましくは、1/2～2/1（v/v）である。

【実施例】

【0026】

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されない。

40

【0027】

粉末X線回折は、リガク社製SmartLab（線源：CuK α ，波長：1.541862 \AA ，スキャンスピード：1.0039 $^{\circ}$ /分，ステップ幅：0.0100 $^{\circ}$ ，X線出力：40kV30mA，測定温度：室温）を使用した。示差走査熱量測定（DSC）は、ティー・エイ・インスツルメント社製Q200（昇温速度：5 $^{\circ}$ /分，窒素流量：50mL/分，パン：簡易密閉）を使用した。

【0028】

式（1）で示される化合物は以下に示す国際公開第2018/124060（国際出願PCT/JP2017/046610）に記載の方法で得ることができる。

50

【0029】

参考合成例 1

式(1)で示される化合物の合成

(工程1) ((2-ニトロ-1,3-フェニレン)ビス(オキシ))ビス(メチレン)ジベンゼン

2-ニトロレゾルシノール(5g)をN,N-ジメチルホルムアミド(88mL)に溶解し、ベンジルブロミド(8.4mL, 2.2当量)及び炭酸セシウム(25g, 2.4当量)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え1%塩酸水溶液で有機層を洗浄後、蒸留水で有機層を再度洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後これを濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣にヘキサンを加え析出した固体を濾取して、表題の化合物を10g得た。

10

【0030】

(工程2) 3-(ベンジルオキシ)-2-ニトロフェノール

工程1で得られた化合物(10g)をジクロロメタン(270mL)に溶解し、-78で三塩化ホウ素の1.0Mヘプタン溶液(45mL, 1.5当量)を加え、-78で1時間攪拌した。反応液にメタノールを10分間かけて加え室温に昇温し、蒸留水を加えた。この混合物をジクロロメタンで2回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9.5:0.5)で精製して、表題の化合物を4.7g得た。

20

【0031】

(工程3) 3-(ベンジルオキシ)-6-ブロモ-2-ニトロフェノール

工程2で得られた化合物(3.0g)にアセトニトリル(41mL)、クロロトリメチルシラン(0.16mL, 0.1当量)及びN-ブロモスクシンイミド(2.2g, 1.0当量)を加え室温で1時間攪拌した。0で反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=7:3)で精製して、表題の化合物を3.1g得た。

【0032】

(工程4) 2-アミノ-3-(ベンジルオキシ)-6-ブロモフェノール

亜ジチオン酸ナトリウム(3.1g, 8当量)の水溶液(63mL)に、工程3で得られた化合物(3.1g)のエタノール溶液(37mL)を0で滴下した。室温とした後、水(30mL)及びエタノール(18mL)を加え、1時間20分間攪拌した。反応液を濾過し、エタノールで洗浄した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣に0で、水(67mL)を加え攪拌した。固体を濾取し、蒸留水、酢酸エチルで洗浄後、減圧乾燥して表題の化合物を3.3g得た。

30

【0033】

(工程5) 4-(ベンジルオキシ)-7-ブロモベンゾ[d]オキサゾール-2-チオール

工程4で得られた化合物(3.3g)をエタノール(15mL)に溶解し、0.5M水酸化カリウムのエタノール溶液(35mL)と二硫化炭素(2.9mL, 5当量)を加え、50で1時間20分間加熱した。室温とした後、水(68mL)と5M塩酸(6mL)を加えた。固体を濾取し、表題の化合物を2.3g得た。

40

【0034】

(工程6) tert-ブチル 3-(4-(ベンジルオキシ)-7-ブロモベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシレート

工程5で得られた化合物(2.3g)及びtert-ブチル 3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(1.5g, 1.1当量)にm-キシレン(17mL)を加え、120で一晩攪拌した。1N水酸化ナトリウム水溶液(20m

50

L)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 50 : 1 ~ ヘキサン：酢酸エチル 7 : 3）で精製して、表題の化合物を 2.9 g 得た。

【0035】

（工程7）tert-ブチル 3 - (4 - (ベンジルオキシ) - 7 - (チアゾール - 2 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン - 6 - カルボキシレート

工程6で得られた化合物(2.9 g)にトルエン(19 mL)を加え、2 - チアゾリルジックプロミドの0.5 Mテトラヒドロフラン溶液(29 mL, 2.5 当量)及び1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン錯体(480 mg, 0.1 当量)を加え、アルゴン雰囲気下90 °Cで6時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えセライト濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 9 : 1 ~ ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）で精製して、表題の化合物を 2.5 g 得た。

【0036】

（工程8）tert-ブチル 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 - (チアゾール - 2 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン - 6 - カルボキシレート

工程7で得られた化合物(1.5 g)をテトラヒドロフラン(60 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下で20%水酸化パラジウム/炭素(水分含量50%)(2.5 g)を加え、水素を充填し50 °Cで4.5時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム~クロロホルム：メタノール = 94 : 6）で精製して、表題の化合物を 1.0 g 得た。

【0037】

（工程9）tert-ブチル 3 - (4 - (2 - エトキシ - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - オキソエトキシ) - 7 - (チアゾール - 2 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン - 6 - カルボキシレート

工程8で得られた化合物(1.0 g)をアセトニトリル(24 mL)に溶解し、1, 8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデク - 7 - エン(3.6 mL, 10 当量)とエチル 2 - プロモ - 2, 2 - ジフルオロアセテート(3.1 mL, 10 当量)を加え室温で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、これを濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン~ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 5）で精製して、表題の化合物を 1.0 g 得た。

【0038】

（工程10）tert-ブチル 3 - (4 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) - 7 - (チアゾール - 2 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン - 6 - カルボキシレート

工程9で得られた化合物(92 mg)をテトラヒドロフラン(1.7 mL)に溶解し、0 °Cでメチルマグネシウムプロミドの0.95 Mテトラヒドロフラン溶液(0.85 mL, 5 当量)を加えた。室温に昇温後1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、これを濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン~ヘキサン：酢酸エチル~酢酸エチル）で精製して、表題の化合物を 82 mg 得た。

【0039】

（工程11）1 - ((2 - (3, 6 - ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン - 3 - イル) - 7 - (チアゾール - 2 - イル)ベンゾ[d]オキサゾール - 4 - イル)オキシ) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - オール(式(1)で示される化合物)の合

10

20

30

40

50

成

工程10で得られた化合物(307mg)にクロロホルム(5.9mL)を加え、0でトリフルオロ酢酸(1.4mL)を加え、0で3.5時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム~クロロホルム:メタノール=9:1)で精製して、式(1)で示される化合物を白色固体として223mg得た。

E S I - M S (m / z) 4 2 3 (M + H) ⁺

¹H - N M R (ク ロ ロ ホ ル ム d , T M S) (p p m) : 1 . 5 3 (s , 6 H) , 1 . 6 5 (d , J = 9 . 3 H z , 1 H) , 2 . 8 2 - 2 . 8 7 (m , 1 H) , 3 . 9 0 - 4 . 0 1 (m , 7 H) , 7 . 2 3 - 7 . 2 5 (m , 1 H) , 7 . 4 4 (d , J = 3 . 3 H z , 1 H) , 7 . 8 4 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 9 4 (d , J = 3 . 3 H z , 1 H) .

【 0 0 4 0 】

実施例1

参考合成例1で得られた式(1)で示される化合物の固体(219mg)に酢酸エチルと2-プロパノールの混合溶媒(1:1, v/v)を21.9mL加え、60に加熱し溶解させた。本溶液を濃縮乾固し得られた残渣に、酢酸エチルと2-プロパノールの混合溶媒(1:1, v/v)4.38mLを加え、45で1時間攪拌した。室温とした後、ヘキサン21.9mLを加え1時間攪拌した。濾過後、ヘキサンで洗浄し乾燥させることで、I型結晶を194mg得た。得られたI型結晶は、粉末X線回折による回折角(2±0.2°)として、7.7°、9.4°、13.2°、13.7°、14.5°、15.7°、17.0°、18.9°、19.4°、22.9°、23.3°、25.7°、28.7°、35.7°に特徴的なピークを示した。I型結晶の粉末X線回折パターンを図1に示す。得られた結晶の示差走査熱量測定(DSC)分析の結果、205に吸熱ピークを認めた。I型結晶の示差走査熱量測定(DSC)熱分析データを図3に示す。

【 0 0 4 1 】

実施例2

実施例1で得られたI型結晶584mgにメタノール50mLを加え溶解させた。減圧濃縮して約1/6の重量とし得られる均一な溶液を、0に冷却し10分間攪拌することで、固体を析出させた。濃縮乾固後、残渣にヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(2:1, v/v)を35mL加え、室温で30分間攪拌した。濾過後、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(2:1, v/v)で洗浄し乾燥させることで、II型結晶566mgを得た。得られたII型結晶は、粉末X線回折による回折角(2±0.2°)として、7.4°、7.8°、8.2°、12.7°、13.6°、14.3°、14.7°、15.7°、16.5°、19.3°、22.1°、25.0°、25.6°に特徴的なピークを示した。II型結晶の粉末X線回折パターンを図2に示す。

【 0 0 4 2 】

試験例1 P D E 4 阻害評価

P D E 4 阻害活性はシンチレーション近接アッセイ(Scintillation Proximity Assay (SPA))を用いて、以下のようにして測定した。ジメチルスルホキシドに溶解した検体化合物を50mM Tris-HCl, pH 7.4, 8.3mM MgCl₂, 1.7mM EGTA, 3mg/mL ウシ血清アルブミン(BSA)を含む反応用緩衝溶液で10倍希釈したものを、96ウェルのアッセイプレートに10μL加えた。さらに、反応用緩衝溶液で375倍希釈したPDE4を50μL加えた後、反応用緩衝溶液で1000倍希釈した[2, 8-³H]-Adenosine-3', 5'-cyclic phosphate triethylammonium saltを40μL加え、室温で120分間静置した。その後、200mMのZnSO₄を含むRNA binding YSi-SPA Beads懸濁液を50μL加え、室温で15分間静置して、酵素反応生成物をBeadsに吸着させた。その後、96ウェルプレ

10

20

30

40

50

ート用液体シンチレーションカウンターにて放射活性を計測した。酵素標品を加えずに反応緩衝溶液のみを加えたものをブランク、酵素標品を加えるが検体溶液の代わりにジメチルスルホキシドのみを加えたものをコントロールとし、式(1)で示される化合物のコントロールに対する阻害率を以下の計算式により計算した。

$$\text{阻害率 (\%)} = \{ 1 - (\text{検体添加時の数値} - \text{ブランク値}) / (\text{コントロール値} - \text{ブランク値}) \} \times 100$$

また被験化合物のPDE4阻害活性(50%阻害率における濃度)は各濃度における阻害率に基づく阻害曲線から算出した。

上記の方法により、式(1)で示される化合物のPDE4阻害活性(50%阻害率における濃度)は、100 nM未満であった。

10

【0043】

試験例2 安定性試験

式(1)で示される化合物のI型結晶及びII型結晶(各々約300 mg)をガラス瓶に入れ、各条件下で保存した。保存期間後、取り出した試料をHPLCにより化学純度を測定した。各試験の条件は以下の通りである。

熱安定性試験：60℃、気密、期間3週間

光安定性試験：25℃、120万ルクス時間(2000ルクス、25日間)

加速安定性試験(気密)：40℃、75%RH*、期間1か月

加速安定性試験(開放)：40℃、75%RH*、期間1か月

*RH：相対湿度

20

各安定性の評価結果は、結晶中に含まれる式(1)で示される化合物の量を、残存率(初期値に対するHPLCの面積百分率の比をパーセント表示)として表1に示した。

【表1】

	式(1)で示される化合物の残存率(%)	
	I型結晶	II型結晶
初期値	100	100
熱安定性試験	99.8	100
光安定性試験	100.1	99.5
加速安定性試験(気密)	100.1	100.1
加速安定性試験(開放)	100.1	100

30

【0044】

各結晶形における式(1)で示される化合物の残存率は高く、高い安定性を示した。

【0045】

試験例3 吸湿性試験

式(1)で示される化合物のI型結晶及びII型結晶について、水蒸気吸着測定装置(Surface Measurement Systems社製、DVS Advantage 1)を用いて等温吸着測定を行った(試料約10 mg、25℃、0~95%RH)。

吸湿性の評価結果は、95%RHにおける重量増加率(初期値からの重量増加/初期値×100、初期値：0%RHにおける重量平衡値)として表2に示した。

40

【表2】

	重量増加率(%)
I型結晶	0.6
II型結晶	10.7

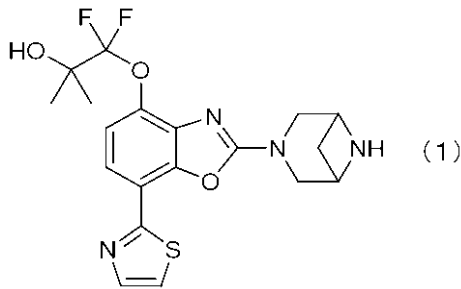
【0046】

50

本発明の態様としては、例えば、以下のものなどが挙げられる。

< 1 > 式 (1)

【化 2】



10

で表される、1 - ((2 - (3 , 6 - ジアザピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) - 7 - (チアゾール - 2 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 4 - イル) オキシ) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (式 (1) で示される化合物) の結晶である。

< 2 > 粉末 X 線回折による回折角 ($2 \pm 0.2^\circ$) として、 7.7° 、 14.5° 、 17.0° 、 18.9° 、 19.4° 、 23.3° 、 25.7° に特徴的なピークを有する、前記 < 1 > に記載の結晶である。

< 3 > 粉末 X 線回折による回折角 ($2 \pm 0.2^\circ$) として、 7.7° 、 9.4° 、 13.2° 、 13.7° 、 14.5° 、 15.7° 、 17.0° 、 18.9° 、 19.4° 、 22.9° 、 23.3° 、 25.7° 、 28.7° 、 35.7° に特徴的なピークを有する、前記 < 1 > に記載の結晶である。

20

< 4 > 示差走査熱量測定 (DSC) による吸熱ピーク温度が 205 ± 3 であることを特徴とする、前記 < 2 > または < 3 > に記載の結晶である。

< 5 > 粉末 X 線回折による回折角 ($2 \pm 0.2^\circ$) として、 7.8° 、 14.7° 、 15.7° 、 19.3° 、 25.0° に特徴的なピークを有する、前記 < 1 > に記載の結晶である。

< 6 > 粉末 X 線回折による回折角 ($2 \pm 0.2^\circ$) として、 7.4° 、 7.8° 、 8.2° 、 12.7° 、 13.6° 、 14.3° 、 14.7° 、 15.7° 、 16.5° 、 19.3° 、 22.1° 、 25.0° 、 25.6° に特徴的なピークを有する、前記 < 1 > に記載の結晶である。

30

< 7 > 前記 < 1 > ~ < 6 > のいずれかに記載の結晶を含む、医薬組成物である。

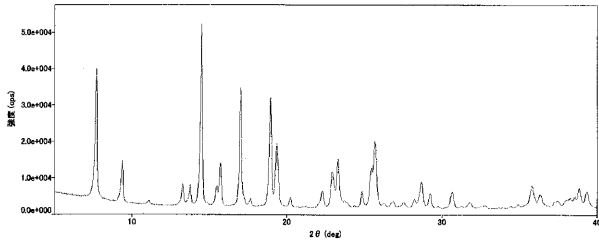
【産業上の利用可能性】

【 0 0 4 7 】

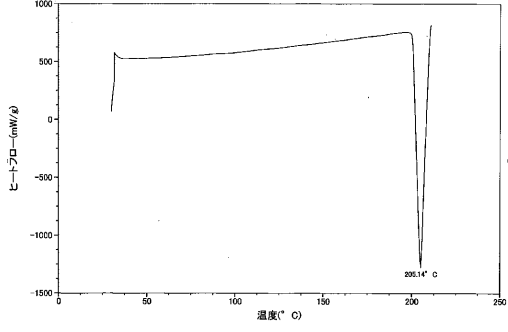
本発明で得られた 1 - ((2 - (3 , 6 - ジアザピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) - 7 - (チアゾール - 2 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 4 - イル) オキシ) - 1 , 1 - ジフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - オールの結晶は、高い安定性を有することから、医薬として有用である。

40

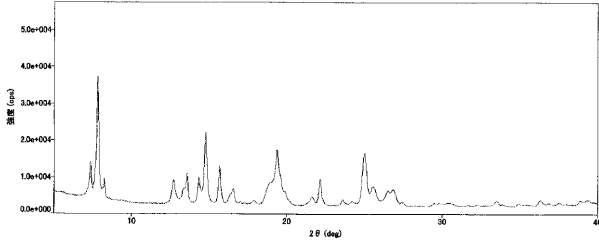
【 図 1 】



【 図 3 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 17/10	(2006.01)	A 6 1 P 17/10	
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 27/14	(2006.01)	A 6 1 P 27/14	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 田村 圭司
 日本国 1 0 4 - 8 0 0 2 東京都中央区京橋2丁目4番16号 Meiji Seikaファルマ株式会社内

(72)発明者 渡邊 尚志
 日本国 2 2 2 - 8 5 6 7 神奈川県横浜市港北区師岡町760 Meiji Seikaファルマ株式会社内

(72)発明者 高橋 美知子
 日本国 2 2 2 - 8 5 6 7 神奈川県横浜市港北区師岡町760 Meiji Seikaファルマ株式会社内

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2015/005429(WO, A1)
 特表2012-512192(JP, A)
 国際公開第2018/104060(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 1 9 / 0 0
 A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)