

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-502165

(P2018-502165A)

(43) 公表日 平成30年1月25日 (2018.1.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/10 (2006.01)	C O 7 D 401/10	4 C O 6 3
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2017-555872 (P2017-555872)	(71) 出願人	517253034 ペリゴ・エーピーアイ・リミテッド イスラエル・51200・ブニ・ブラック ・レヒ・ストリート・29
(86) (22) 出願日	平成27年12月2日 (2015.12.2)	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(85) 翻訳文提出日	平成29年9月15日 (2017.9.15)	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(86) 国際出願番号	PCT/IL2015/051171	(74) 代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦
(87) 国際公開番号	W02016/116919	(72) 発明者	イタイ・アディン イスラエル・8468968・ベエル・シ ェバ・ナタン・イエリン・モル・ストリー ト・11
(87) 国際公開日	平成28年7月28日 (2016.7.28)		
(31) 優先権主張番号	62/105,390		
(32) 優先日	平成27年1月20日 (2015.1.20)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

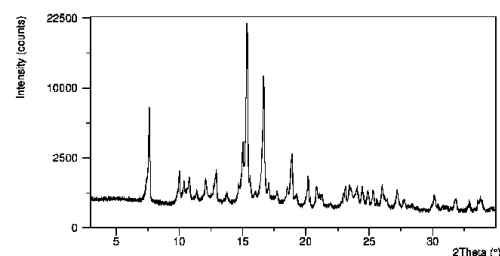
(54) 【発明の名称】 エフィナコナゾールの結晶形態

(57) 【要約】

本発明は、エフィナコナゾールの結晶形態及びこれらを調製する方法を提供する。本発明は、本明細書で形態A、形態B、及び形態Cと称される結晶性エフィナコナゾールの形態を提供し、本明細書で形態Iと称される結晶性エフィナコナゾールp-トルエンスルホン酸塩及びそれを調製する方法を更に提供する。

Figure 1

X-ray diffraction pattern of efinaconazole Form A



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

エフィナコナゾールの結晶形態A。

【請求項 2】

7.6、10.4、10.8、及び24.0度 2 ± 0.1 度 2 においてピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、請求項 1 に記載のエフィナコナゾールの結晶形態A。

【請求項 3】

85.75 でのDSC融解の開始によって特徴付けられる、請求項 1 に記載のエフィナコナゾールの結晶形態A。

【請求項 4】

エフィナコナゾールの結晶形態B。

【請求項 5】

7.7、10.0、10.6、12.5、23.8、及び34.5度 2 ± 0.1 度 2 においてピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、請求項 4 に記載のエフィナコナゾールの結晶形態B。

【請求項 6】

85.05 でのDSC融解の開始によって特徴付けられる、請求項 4 に記載のエフィナコナゾールの結晶形態B。

【請求項 7】

エフィナコナゾールの結晶形態C。

【請求項 8】

7.7、10.1、11.4、13.8、13.9、17.9、22.5、26.2、26.4、及び29.2度 2 ± 0.1 度 2 においてピークを有する粉末X線回折パターンによって特徴付けられる、請求項 7 に記載のエフィナコナゾールの結晶形態C。

【請求項 9】

86.2 でのDSC融解の開始によって特徴付けられる、請求項 7 に記載のエフィナコナゾールの結晶形態C。

【請求項 10】

医薬組成物の調製における、形態A、形態B、及び形態C、又はこれらの混合物からなる群から選択されるエフィナコナゾール多形体の使用。

【請求項 11】

形態A、形態B、及び形態C、又はこれらの混合物からなる群から選択されるエフィナコナゾール多形体から調製される医薬組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、エフィナコナゾールの多形形態及びこれらを調製する方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

エフィナコナゾール、(2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オールは、以下の化学構造を有する。

【0003】

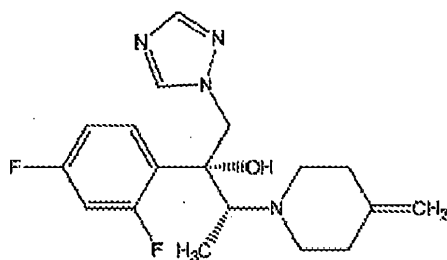
10

20

30

40

【化 1】



10

【 0 0 0 4 】

エフィナコナゾールは、抗真菌薬として使用され、爪真菌症の治療に適応される局所用液剤の医薬品有効成分として販売されている。

【 0 0 0 5 】

エフィナコナゾール及びそれを調製する方法、並びにエフィナコナゾールのp-トルエンスルホン酸塩は、US5620994に記載された。エフィナコナゾールの調製は、その後にUS8871942に記載された。エフィナコナゾールの多形体又はそのp-トルエンスルホン酸塩は記載されていなかった。

【 0 0 0 6 】

固体物質の異なる結晶構造体の出現は、多形として知られている。エフィナコナゾール等の単一分子は、個別の結晶構造及び物理的特性を有する様々な多形体を生じることが可能である。同じ分子の異なる結晶形態は、例えば、その粉末X線回折パターン、ラマンフィンガープリント、及び熱的挙動(示差走査熱量分析又は熱重量分析によって測定される)に関して異なることがある。

20

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 7 】

【 特許文献 1 】 US5620994

【 特許文献 2 】 US8871942

【 特許文献 3 】 US8039494

30

【 特許文献 4 】 US8486978

【 特許文献 5 】 WO2008081940

【 特許文献 6 】 WO2009085314

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 8 】

本発明は、エフィナコナゾールの結晶形態及びこれらを調製する方法を提供する。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 9 】

詳細には、本発明は、本明細書で形態A、形態B、及び形態Cと称される結晶性エフィナコナゾールの形態を提供する。

40

【 0 0 1 0 】

本発明は、本明細書で形態Iと称される結晶性エフィナコナゾールp-トルエンスルホン酸塩及びそれを調製する方法を更に提供する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 1 】

【 図 1 】 エフィナコナゾールの形態AのX線回折パターンである。

【 図 2 】 エフィナコナゾールの形態Aのラマンスペクトルである。

【 図 3 】 エフィナコナゾールの形態AのDSCサーモグラムである。

【 図 4 】 エフィナコナゾールの形態AのTGAサーモグラムである。

50

【図5】エフィナコナゾールの形態BのX線回折パターンである。

【図6】エフィナコナゾールの形態Bのラマンスペクトルである。

【図7】エフィナコナゾールの形態BのDSCサーモグラムである。

【図8】エフィナコナゾールの形態BのTGAサーモグラムである。

【図9】エフィナコナゾールの形態CのX線回折パターンである。

【図10】エフィナコナゾールの形態Cのラマンスペクトルである。

【図11】エフィナコナゾールの形態CのDSCサーモグラムである。

【図12】エフィナコナゾールの形態CのTGAサーモグラムである。

【図13】エフィナコナゾールp-トルエンスルホナートの形態IのX線回折パターンである。

10

【発明を実施するための形態】

【0012】

第1の実施形態において、本発明は、本明細書で形態Aと称される結晶性エフィナコナゾールを提供する。エフィナコナゾールの結晶形態Aは、粉末X線回折パターンが7.6、10.4、10.8、及び24.0度 $2\theta \pm 0.1$ 度の少なくとも2カ所、好ましくは少なくとも3カ所、より好ましくはすべてにおいてピークを有することによって特徴付けられる。

【0013】

特定の実施形態において、エフィナコナゾールの形態Aは、図1に実質的に示される粉末X線回折パターンによって特徴付けられる。図1に示されているように、エフィナコナゾールの形態Aによって示される粉末X線回折ピーク位置(度 2θ で示される)及び相対強度(I/I₀で示される)は、以下の通りである(相対強度は、ピーク位置ごとに括弧内に示す):7.6(0.33)、10.0(0.05)、10.4(0.04)、10.8(0.04)、11.4(0.02)、12.1(0.04)、12.9(0.06)、13.7(0.02)、15.0(0.11)、15.3(1.0)、16.7(0.53)、17.1(0.03)、17.7(0.02)、18.5(0.02)、18.9(0.12)、19.3(0.01)、20.2(0.05)、20.8(0.03)、23.1(0.02)、23.4(0.03)、24.0(0.03)、24.5(0.02)、24.9(0.02)、25.3(0.02)、26.0(0.03)、27.2(0.02)、27.8(0.01)、30.1(0.02)、31.8(0.01)、32.9(0.01)、及び33.8(0.01)度 $2\theta \pm 0.1$ 度。好ましくは、エフィナコナゾールの形態Aは、粉末X線回折パターンが上記の度 2θ 値の少なくとも2カ所、好ましくは少なくとも4、6又は8カ所、より好ましくはすべてにおいてピークを有することによって特徴付けられる。

20

【0014】

結晶性エフィナコナゾールの形態Aは、図2に実質的に示されるラマンスペクトルによって更に特徴付けられる。

30

【0015】

結晶性エフィナコナゾールの形態Aは、図3に実質的に示されるDSCサーモグラム、及び約85.75 ± 1.00 におけるDSC融解の開始によって更に特徴付けられる。

【0016】

結晶性エフィナコナゾールの形態Aは、図4に実質的に示されるTGAサーモグラムによって更に特徴付けられる。

【0017】

更に、本発明は、結晶性エフィナコナゾールの形態Aを調製する方法であって、エフィナコナゾールをアセトニトリル等の適した溶媒に溶解する工程と、水及びエタノールの2:1の比の混合物等の適した貧溶媒(anti-solvent)を添加する工程と、混合物を、結晶を形成させるために十分な期間維持する工程と、場合により得られた結晶を単離する工程とを含む方法を提供する。

40

【0018】

出発材料として使用されるエフィナコナゾールは、例えばUS5620994又はUS8871942に記載されている手順に従って調製することができ、これらの両方を、参照によりその全体を本明細書に援用する。

【0019】

溶媒及び貧溶媒の間の体積比は、例えば、約1:10から10:1の間、適切には約1:3であっ

50

てよい。好ましくは、貧溶媒の添加後、混合物を、得られた結晶を単離する前に約2から48時間、典型的には約24時間の期間維持する。得られた結晶は、ろ過等の常法によって反応混合物から単離されうる。

【0020】

例えば、エフィナコナゾールの形態Aは、エフィナコナゾールをアセトニトリルに溶解し、水及びエタノールの2:1溶液を添加し、混合物を室温で一晩維持し、得られた結晶をろ過によって回収することによって調製されうる。

【0021】

別の実施形態において、本発明は、本明細書で形態Bと称される結晶性エフィナコナゾールを提供する。エフィナコナゾールの結晶形態Bは、粉末X線回折パターンが7.7、10.0、10.6、12.5、23.8、及び34.5度 $2\theta \pm 0.1$ 度の少なくとも2カ所、好ましくは少なくとも3カ所、好ましくは少なくとも4カ所、より好ましくはすべてにおいてピークを有することによって特徴付けられる。

10

【0022】

特定の実施形態において、エフィナコナゾールの形態Bは、図5に実質的に示される粉末X線回折パターンによって特徴付けられる。図5に示されているように、エフィナコナゾールの形態Bによって示される粉末X線回折ピーク位置(度 2θ)及び相対強度(I/I_0)は、以下の通りである(相対強度は、ピーク位置ごとに括弧内に示す):7.7(0.37)、10.0(0.05)、10.6(0.12)、11.4(0.01)、12.5(0.14)、12.9(0.03)、13.8(0.01)、15.0(0.18)、15.4(1.00)、16.7(0.68)、17.8(0.01)、18.9(0.26)、20.2(0.06)、20.9(0.02)、21.2(0.04)、22.8(0.01)、23.2(0.02)、23.4(0.04)、23.8(0.06)、24.5(0.05)、24.9(0.02)、25.3(0.03)、26.0(0.06)、27.3(0.04)、27.8(0.01)、28.2(0.02)、28.5(0.01)、30.1(0.02)、30.5(0.01)、30.9(0.01)、31.4(0.01)、31.8(0.01)、32.9(0.01)、33.2(0.01)、33.8(0.02)、及び34.5(0.01)度 $2\theta \pm 0.1$ 度 2θ 。好ましくは、エフィナコナゾールの形態Bは、粉末X線回折パターンが上記の度 2θ 値の少なくとも2カ所、好ましくは少なくとも4、6又は8カ所、より好ましくはすべてにおいてピークを有することによって特徴付けられる。

20

【0023】

結晶性エフィナコナゾールの形態Bは、図6に実質的に示されるラマンスペクトルによって更に特徴付けられる。

【0024】

30

結晶性エフィナコナゾールの形態Bは、図7に実質的に示されるDSCサーモグラム、及び約85.05 ± 1.00 におけるDSC融解の開始によって更に特徴付けられる。

【0025】

結晶性エフィナコナゾールの形態Bは、図8に実質的に示されるTGAサーモグラムによって更に特徴付けられる。

【0026】

更に、本発明は、結晶性エフィナコナゾールの形態Bを調製する方法であって、エフィナコナゾールをジエチルエーテル又はジイソプロピルエーテル等の適した溶媒に溶解する工程と、ヘキサン等の適した貧溶媒を添加する工程と、混合物を、結晶を形成させるために十分な期間維持する工程と、場合により得られた結晶を単離する工程とを含む方法を提供する。

40

【0027】

溶媒及び貧溶媒の間の体積比は、例えば約1:10から10:1の間であってよい。溶媒としてジエチルエーテル及び貧溶媒としてヘキサンを用いる場合、溶媒及び貧溶媒の間の比は、例えば約1:10から10:1の間、好ましくは約1:2から1:2.5の間、より好ましくは約1:2.1から1:2.2の間であってよく、1:2.13が特に好ましい。得られた結晶は、ろ過等の常法によって反応混合物から単離されうる。

【0028】

例えば、エフィナコナゾールの形態Bは、エフィナコナゾールをジエチルエーテルに溶解し、ヘキサンを添加し、混合物を室温で一晩維持し、得られた結晶をろ過によって回収

50

することによって調製されうる。

【0029】

別の例として、エフィナコナゾールの形態Bは、エフィナコナゾールを50 の、ジイソプロピルエーテル及びヘキサンの1:1混合物に溶解し、1.5時間の間に5 まで冷却し、5 において更に0.5時間攪拌し、得られた結晶をろ過により回収することによって調製されうる。

【0030】

或いは、結晶性エフィナコナゾールの形態Bは、エフィナコナゾールをヘキサンに、好ましくは高温(約40 ~70 の間、及び適切には約60 等)で溶解し、これに続いて、溶液をより低温(例えば、室温等)まで冷却することによって得ることができる。場合により、ヘキサンを添加してよい。得られた結晶は、ろ過等の常法によって反応混合物から単離されうる。

10

【0031】

別の実施形態において、本発明は、本明細書で形態Cと称される結晶性エフィナコナゾールを提供する。エフィナコナゾールの結晶形態Cは、粉末X線回折パターンが7.7、10.1、11.4、13.8、13.9、17.9、22.5、26.2、26.4、及び29.2度 2 ± 0.1 度 2 の少なくとも2カ所、好ましくは少なくとも3カ所、好ましくは少なくとも4カ所、より好ましくはすべてにおいてピークを有することによって特徴付けられる。

【0032】

特定の実施形態において、エフィナコナゾールの形態Cは、図9に実質的に示される粉末X線回折パターンによって特徴付けられる。図9に示されているように、エフィナコナゾールの形態Cによって示される粉末X線回折ピーク位置(度 2)及び相対強度(I/I_0)は、以下の通りである(相対強度は、ピーク位置ごとに括弧内に示す):7.7(0.21)、10.1(0.04)、11.4(0.11)、13.0(0.01)、13.9(0.07)、15.4(1.00)、16.1(0.05)、16.7(0.27)、17.9(0.08)、19.0(0.18)、20.2(0.04)、21.0(0.02)、22.5(0.01)、23.2(0.04)、23.6(0.04)、24.5(0.05)、24.9(0.02)、25.4(0.02)、26.2(0.03)、26.8(0.01)、27.3(0.03)、27.8(0.01)、29.2(0.01)、30.2(0.03)、30.6(0.01)、31.8(0.02)、32.9(0.01)、33.7(0.01)、33.9(0.01)、34.6(0.01)度 2 ± 0.1 度 2 。好ましくは、エフィナコナゾールの形態Cは、粉末X線回折パターンが上記の度 2 値の少なくとも2カ所、好ましくは少なくとも4、6又は8カ所、より好ましくはすべてにおいてピークを有することによって特徴付けられる。

20

30

【0033】

結晶性エフィナコナゾールの形態Cは、図10に実質的に示されるラマンスペクトルによって更に特徴付けられる。

【0034】

結晶性エフィナコナゾールの形態Cは、図11に実質的に示されるDSCサーモグラム、及び約83.30 ± 1.00 におけるDSC融解の開始によって更に特徴付けられる。

【0035】

結晶性エフィナコナゾールの形態Cは、図12に実質的に示されるTGAサーモグラムによって更に特徴付けられる。

【0036】

更に、本発明は、結晶性エフィナコナゾールの形態Cを調製する方法であって、エフィナコナゾールをジイソプロピルエーテル及びヘキサンの1:1混合物等の適した溶媒に溶解する工程と、混合物を、結晶を形成させるために十分な期間維持する工程と、場合により得られた結晶を単離する工程とを含む方法を提供する。

40

【0037】

エフィナコナゾールの溶媒への溶解を、40 等の高温において実施してよい。エフィナコナゾールを完全に溶解した後、混合物を好ましくは約4~5 の温度まで冷却する。次いで、得られた結晶を単離する前に、混合物を好ましくは、例えば約12から48時間の間、及び典型的には約24時間等の2時間を超える期間維持する。結晶は、ろ過等の常法によって反応混合物から単離されうる。

50

【0038】

例えば、エフィナコナゾールの形態Cは、エフィナコナゾールをジイソプロピルエーテル及びヘキサンの1:1混合物に40℃において溶解し、4~5℃まで冷却し、混合物を室温で一晩維持し、得られた結晶をろ過によって回収することによって調製されうる。

【0039】

或いは、結晶性エフィナコナゾールの形態Cは、エフィナコナゾールをシクロヘキサンに、好ましくは高温(約40℃~70℃の間、適切には約55℃等)で溶解し、これに続いて、溶液をより低温(例えば、約0℃から25℃の間、適切には約10℃等)まで冷却することによって得ることができる。得られた結晶は、ろ過等の常法によって反応混合物から単離される。

10

【0040】

別の実施形態において、本発明は、本明細書で形態Iと称される結晶性エフィナコナゾールp-トルエンスルホン酸塩を提供する。形態Iは、粉末X線回折パターンが7.0、9.2、18.4、20.9、及び22.9度 $2\theta \pm 0.1$ 度の少なくとも2カ所、好ましくは少なくとも3カ所、好ましくは少なくとも4カ所、より好ましくはすべてにおいてピークを有することによって特徴付けられる。

【0041】

特定の実施形態において、形態Iは、図13に実質的に示される粉末X線回折パターンによって特徴付けられる。図13に示されているように、エフィナコナゾールの形態Iによって示される粉末X線回折ピーク位置(度 2θ で示された)及び相対強度(I/I_0 で示された)は、以下の通りである(相対強度は、ピーク位置ごとに括弧内に示す):7.0(1.00)、9.2(0.10)、12.0(0.05)、12.5(0.01)、13.5(0.01)、13.9(0.01)、16.0(0.01)、16.7(0.03)、17.8(0.04)、18.4(0.10)、19.1(0.05)、20.1(0.01)、20.9(0.07)、22.9(0.10)、24.2(0.02)、24.7(0.01)、25.1(0.02)、26.4(0.01)、27.6(0.03)、28.0(0.01)、28.7(0.02)、31.0(0.01)、及び31.6(0.01)度 $2\theta \pm 0.1$ 度 2θ 。好ましくは、形態Iは、粉末X線回折パターンが上記の度 2θ 値の少なくとも2カ所、好ましくは少なくとも4、6又は8カ所、より好ましくはすべてにおいてピークを有することによって特徴付けられる。

20

【0042】

更に、本発明は、結晶性エフィナコナゾールp-トルエンスルホン酸塩の形態Iを調製する方法であって、エフィナコナゾールp-トルエンスルホナートを適した溶媒に溶解する工程と、続いて、溶液を冷却する、溶媒を蒸発させる又は貧溶媒を添加する等の当技術分野で公知の方法によって、エフィナコナゾールp-トルエンスルホナートを沈殿させる工程を含む方法を提供する。得られた結晶は、場合により単離される。

30

【0043】

出発材料として使用されるエフィナコナゾールp-トルエンスルホン酸塩は、例えば、US 5620994に記載されている手順に従って調製されうる。エフィナコナゾールp-トルエンスルホナートを溶解するのに適した溶媒には、例えば、メチルテトラヒドロフラン、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリル、又はこれらの混合物が含まれる。好ましくは、エフィナコナゾールp-トルエンスルホナートの溶解は、約40から70℃の間等の高温において実施される。好ましい実施形態において、エフィナコナゾールp-トルエンスルホナートの溶解後、溶液温度を冷却することによって、結晶が形成するようにする。適切には、溶液を例えば、約5から20℃の間の温度まで冷却する。溶液は、得られた結晶を単離する前に、その温度において約2から48時間、典型的には約24時間維持される。得られた結晶は、ろ過等の常法によって反応混合物から単離される。

40

【0044】

本発明の実施形態において、本発明のエフィナコナゾールの様々な結晶形態は、実質的に純粋な形態である。本明細書で使用される場合、「実質的に純粋な」という用語は、例えば、粉末X線回折によって又はラマン分光法によって決定された、80%、好ましくは90%、より好ましくは95%、より好ましくは96%、97%、98%、又は99%以上の多形純度の結晶形態を表す。

50

【 0 0 4 5 】

本発明の結晶形態は、エフィナコナゾール又はエフィナコナゾール塩の他の固体の形態を調製するために使用することができる。

【 0 0 4 6 】

本発明のエフィナコナゾール又はそのp-トルエンスルホン酸塩の結晶形態は、医薬組成物を調製するために使用されうる。このような組成物には、例えば、爪真菌症の治療のための局所用液剤が含まれうる。医薬組成物は、例えば、US8039494、US8486978、WO2008081940、又はWO2009085314に記載されている方法等の当技術分野で公知の方法によって調製することができ、これらのすべては、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【 0 0 4 7 】

したがって、本発明は、医薬組成物の調製における、形態A、形態B、及び形態C、若しくはこれらの混合物からなる群から選択されるエフィナコナゾール多形体、又はエフィナコナゾールp-トルエンスルホナートの形態Iの使用を提供する。更に、形態A、形態B、及び形態C、若しくはこれらの混合物からなる群から選択されるエフィナコナゾール多形体、又はエフィナコナゾールp-トルエンスルホナートの形態Iから調製される医薬組成物が本発明によって提供される。

10

【 0 0 4 8 】

本発明を以下の実施例によって更に例示するが、実施例は、限定するものと解釈されるものではない。

【 実施例 】

20

【 0 0 4 9 】

本明細書におけるすべての百分率は、別の指示が無い限り質量百分率である。

【 0 0 5 0 】

本明細書で使用される場合、「室温」という用語は、例えば25 等の、約20 から30の範囲の温度を表す。

【 0 0 5 1 】

方法

X線回折を、Panalytical社X線回折計モデルX'Pert Proを用いて測定した。システムの説明: CuK-アルファ1波長=1.54060、電圧45kV、電流30mA、発散スリット=0.25°、散乱防止スリット=0.5°。試料ステージ=反射-透過型スピナー。試料モード:反射型。検出器-X' Celerator。

30

測定パラメーター:

開始位置[° 2Th.]:3; 終点位置[° 2Th.]:35; ステップサイズ[° 2Th.]:0.004。スキャンステップ時間[s]:10。

【 0 0 5 2 】

示差走査熱量分析(DSC)の測定は、TA instruments社モデルQ1000で実施した。パージガス:乾燥空気(露点-80)。試料平皿:クリンプ加工したアルミニウム。

加熱速度:10 /分。

【 0 0 5 3 】

熱重量分析(TGA)の測定は、STAReソフトウェアを備えたMettler-Toledo社TGA1で実施した。試料をアルミニウムの平皿中において測定した。

40

【 0 0 5 4 】

ラマンスペクトルは、Bruker社のVetrex 70分光光度計に接続されたRAM-IIモジュールを用いて得た。

【 0 0 5 5 】

融点はBuchi社B-545を用いて測定した。試料をガラス毛管内部で測定した。本明細書で報告された融点は、測定された融解範囲の高温側の温度限界である。

【 0 0 5 6 】

(実施例1)

結晶性エフィナコナゾールの形態Aの調製

50

エフィナコナゾール(0.5g)を、丸底フラスコ中でアセトニトリル(1.5mL)に溶解した。水:エタノール2:1の比の溶液4.5mlを添加し、混合物を室温で一晩維持した。続いて、得られた結晶性エフィナコナゾールの形態Aをろ過した。

【0057】

得られた結晶の粉末X線回折パターン、ラマンスペクトル、DSCサーモグラム及びTGAサーモグラムを、それぞれ図1～図4に示す。得られた結晶で測定された融点は86.6 である。

【0058】

(実施例2)

結晶性エフィナコナゾールの形態Bの調製

10

結晶性エフィナコナゾールの形態Bを、以下の実施例2.1～2.3の手順によって得た。

【0059】

(実施例2.1)

エフィナコナゾール(0.5g)を、丸底フラスコ中でジエチルエーテル(0.75mL)に溶解した。ヘキサン(1.6ml)を添加し、混合物を室温で一晩維持した。続いて、得られた結晶性エフィナコナゾールの形態Bをろ過した。

【0060】

得られた結晶の粉末X線回折パターン、ラマンスペクトル、DSCサーモグラム及びTGAサーモグラムを、それぞれ図5～図8に示す。得られた結晶で測定された融点は87.5 である。

20

【0061】

(実施例2.2)

エフィナコナゾール(1.0g)を、丸底フラスコ中でジイソプロピルエーテル及びヘキサン1:1混合物(5.0mL)に50 の温度において溶解した。溶液を1.5時間の間に5 まで冷却し、5 において更に0.5時間撹拌した。得られた結晶性エフィナコナゾールの形態Bをろ過した。

【0062】

(実施例2.3)

エフィナコナゾール(11.8g)を反応器中に入れた。ヘキサン(24ml)を添加し、混合物を、溶解するまで60 に加熱した。溶液を室温まで冷却し、1時間撹拌した。ヘキサンを添加した(24ml)。得られた結晶(微量の未知の不純物を有する形態B)をろ過した。

30

【0063】

(実施例3)

結晶性エフィナコナゾールの形態Cの調製

結晶性エフィナコナゾールの形態Cを、以下の実施例3.1～3.2の手順によって得た。

【0064】

(実施例3.1)

エフィナコナゾール(0.5g)を丸底フラスコ中に入れた。1:1の比のジイソプロピルエーテル:ヘキサン2.5mlを添加し、混合物を、40 において完全に溶解するまで撹拌した。続いて、溶液を4～5 の温度まで冷却し、一晩維持した。次いで、得られた結晶性エフィナコナゾールの形態Cをろ過した。

40

【0065】

得られた結晶の粉末X線回折パターン、ラマンスペクトル、DSCサーモグラム及びTGAサーモグラムを、それぞれ図9～図12に示す。得られた結晶で測定された融点は86.2 である。

【0066】

(実施例3.2)

エフィナコナゾール(10g)を反応器中に入れた。シクロヘキサン(40ml)を添加し、混合物を、溶解するまで55 に加熱した。溶液を3時間の間で10 まで冷却し、10 において0.5時間撹拌した。得られた結晶(微量の不明の不純物を有する形態C)をろ過した。

50

【 0 0 6 7 】

(実施例4)

結晶性エフィナコナゾールp-トルエンスルホナートの形態Iの調製

結晶性エフィナコナゾールp-トルエンスルホナートの形態Iを、以下の実施例8.1～8.2の手順によって得た。

【 0 0 6 8 】

(実施例8.1)

エフィナコナゾール(約100g)を、70℃の温度のメチルテトラヒドロフラン(本明細書ではmTHFと省略される)(500mL)に溶解した。p-トルエンスルホン酸(114g)の2-mTHF(200mL)中の溶液を滴下添加した。次いで、混合物を2時間の間に20℃まで冷却し、20℃において更に1時間攪拌した。得られた結晶のエフィナコナゾールp-トルエンスルホナートをろ過した。得られた結晶の粉末X線回折パターンを図13に示す。

10

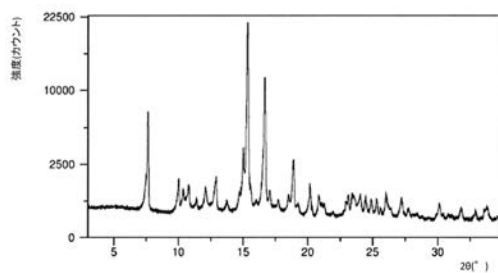
【 0 0 6 9 】

(実施例8.2)

エフィナコナゾールp-トルエンスルホナート(8g)を、アセトン(20mL)及びアセトニトリル(20.0)中に懸濁させ、混合物を50℃において1時間攪拌した。続いて、混合物を2時間の間に20℃まで冷却した。得られたエフィナコナゾールp-トルエンスルホナート結晶をろ過した。

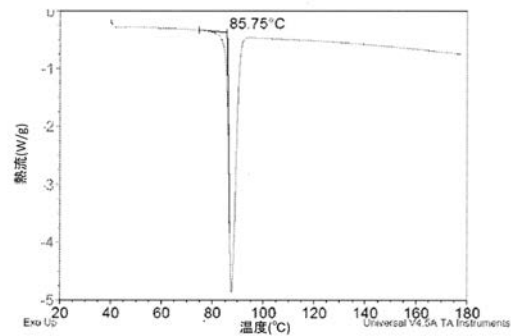
【 図 1 】

エフィナコナゾールの形態AのX線回折パターン



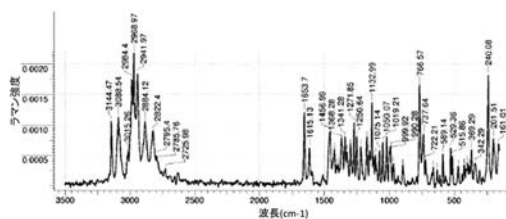
【 図 3 】

エフィナコナゾールの形態AのDSC



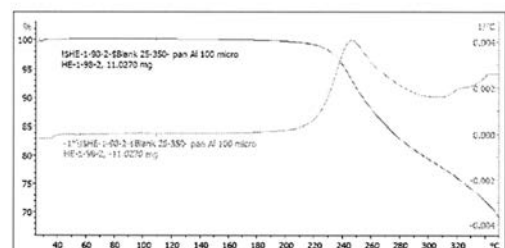
【 図 2 】

エフィナコナゾールの形態Aのラマンスペクトル



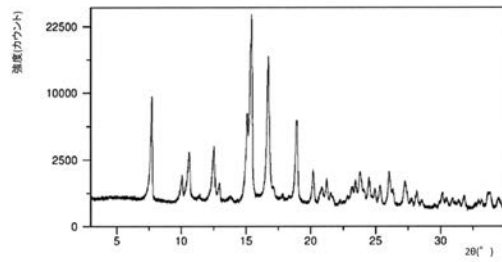
【 図 4 】

エフィナコナゾールの形態AのTGA



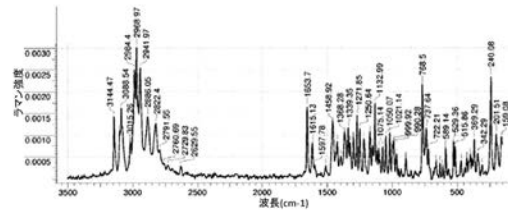
【 図 5 】

エフィナコナゾールの形態BのX線回折パターン



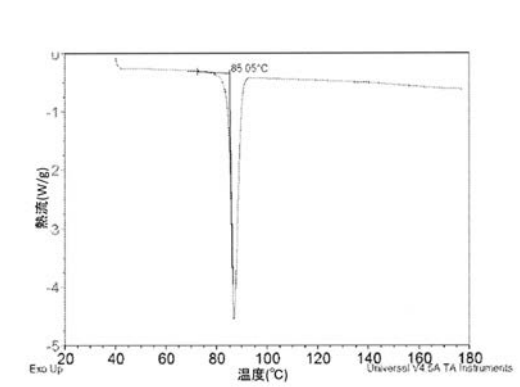
【 図 6 】

エフィナコナゾールの形態Bのラマンスペクトル



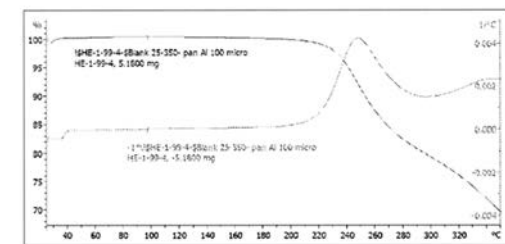
【 図 7 】

エフィナコナゾールの形態BのDSC



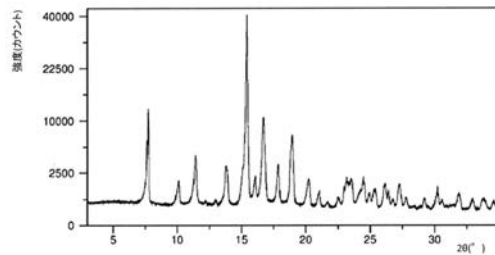
【 図 8 】

エフィナコナゾールの形態BのTGA



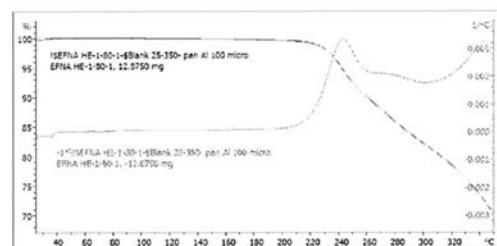
【 図 9 】

エフィナコナゾールの形態CのX線回折パターン



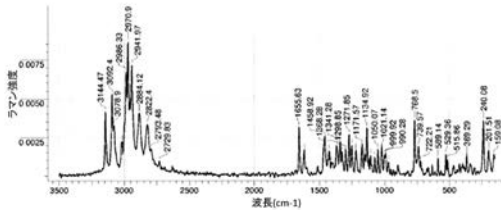
【 図 1 1 】

エフィナコナゾールの形態CのTGA



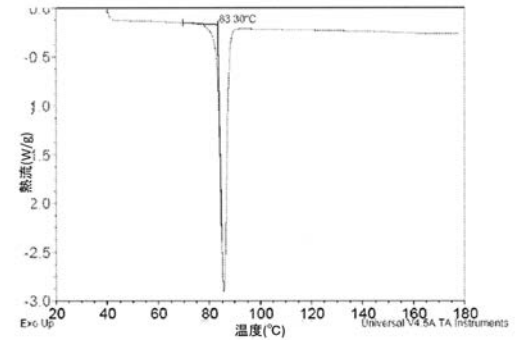
【 図 1 0 】

エフィナコナゾールの形態Cのラマンスペクトル



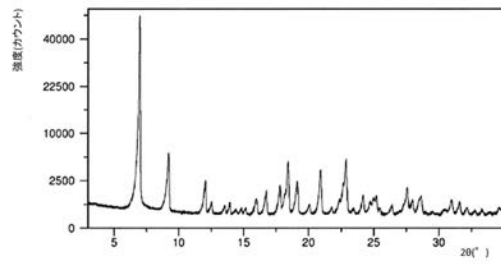
【 図 1 2 】

エフィナコナゾールの形態CのDSC



【図 13】

エフィナコナゾールp-トルエンスルホナートの形態IのX線回折パターン



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/L15/51171

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 47/12, 9/08, 47/10 (2016.01) CPC - A61K 47/12, 9/08, 47/10 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) IPC(8): A61K 47/12, 9/08, 47/10 (2016.01) CPC: A61K 47/12, 9/08, 47/10 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, Other Countries (INPADOC), RU, AT, CH, TH, BR, PH); EBSCO; Google/Google Scholar, IP.com: efinaconazole, methylenepiperidin*, onychomycosis, salt, crystal, polymorph, form A, form B, form C, x-ray, diffraction, DSC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,620,994 A (NAITO, T et al.) 15 April 1997; column 1, lines 30-51; column 2, lines 29-37, 54-55	1-9, 11-12
A	US 2010/0298394 A1 (STEINER, JP et al.) 25 November 2010; paragraphs [0014]-[0024], [0120], [0128], [0134], [0145], [0147]	1-9, 11-12
A	US 2010/0317695 A1 (OKUMURA, T et al.) 16 December 2010; abstract	1-9, 11-12
A	US 2013/0150586 A1 (MIMURA, M et al.) 13 June 2013; abstract; paragraph [0020]	1-9, 11-12
A	WO 2009/085314 A1 (DOW PHARMACEUTICAL SCIENCES, INC.) 09 July 2009; entire document	1-9, 11-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "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 "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 April 2016 (15.04.2016)		Date of mailing of the international search report 19 MAY 2016
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ヒラ・エラザリ - シャローム

イスラエル・ 8 4 2 6 0 3 7 ・ ベエル - シェバ・ フェアベルク・ ストリート・ 3 7

(72)発明者 オリ・ロリルク

イスラエル・ 8 4 7 7 6 4 6 ・ ベエル - シェバ・ ピアリク・ ストリート・ 7 5 / 1

(72)発明者 ヤナ・セリー

イスラエル・ 8 4 2 8 8 0 1 ・ ベエル - シェバ・ イェリホ・ ストリート・ 3 9 / 3

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB06 CC41 DD11 EE01

4C086 AA01 AA03 BC60 GA07 GA15 GA16 MA01 MA04 NA03 NA11

ZB35