(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
2012 年 2 月 9 日(09.02.2012)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2012/018105 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 401/04 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2011/067928

(22) 国際出願日: 2011 年 8 月 5 日(05.08.2011)

(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 2010-177253 2010 年 8 月 6 日(06.08.2010) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社(**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小野　誠 (**ONO, Makoto**).

(74) 代理人: 石橋　公樹, 外(**ISHIBASHI Koki** et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目2番58号 第一三共株式会社内 Tokyo (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, QA, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, 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 (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

(54) **Title**: CRYSTAL OF ANTI-BACTERIAL COMPOUND

(54) 発明の名称 : 抗菌化合物の結晶

(57) **Abstract**: Provided are a salt of a compound which has a broad-spectrum and excellent antibacterial activity and excellent safety and is effective as a therapeutic and/or prophylactic agent for infectious diseases and a crystal of the salt. [Solution] Provided are a hydrochloride salt and a crystal thereof, which are a novel salt form and a novel crystal of 7-[(1R,5S)-1-amino-5-fluoro-3-azabicyclo[3.3.0]octan-3-yl]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorocyclopropan-1-yl]-1,4-dihydro- 8-methyl-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid.

(57) 要約: 広範な優れた抗菌作用を示し、かつ優れた安全性を備える感染性疾患の治療および／または予防薬として有用な化合物の塩およびその結晶を提供すること。　【解決手段】　７－［（１Ｒ，５Ｓ）－１－アミノ－５－フルオロ－３－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－３－イル］－６－フルオロ－１－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－イル］－１，４－ジヒドロ－８－メチル－４－オキソキノリン－３－カルボン酸の新規な塩形態およびその結晶として、塩酸塩およびその結晶を提供する。

WO 2012/018105 A1

明 細 書

発明の名称 ： 抗菌化合物の結晶

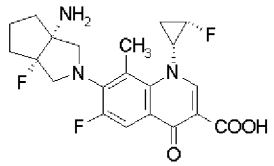
技術分野

[0001] 本発明は、耐性菌を含めた広範囲の細菌に対して優れた抗菌作用を示し、かつ優れた安全性を備える、感染性疾患の治療および／または予防薬として有用な化合物の塩およびその結晶に関する。

背景技術

[0002] 下記の構造式

[0003] [化1]



[0004] で表される化合物、７－［（１Ｒ，５Ｓ）－１－アミノ－５－フルオロ－３－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－３－イル］－６－フルオロ－１－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－イル］－１，４－ジヒドロ－８－メチル－４－オキソキノリン－３－カルボン酸（以下、化合物Ａと称する。）は、キノロン耐性を含む多剤耐性肺炎球菌等の耐性グラム陽性球菌をはじめとして、グラム陽性菌からグラム陰性菌に対して幅広く、且つ、強力な抗菌力を示す他、本系統の抗菌剤の副作用として従来から知られている痙攣誘発作用や光毒性（光線過敏症）、さらに臨床で最近報告されている心毒性（ＱＴ延長）、血糖値異常、および遅延型薬疹等の副作用を発現する可能性が低く安全性に優れ、そして、経口吸収性、臓器移行性にも優れていることが明らかとなり、優れた抗菌剤として期待される（特許文献１）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第２００８／０８２００９号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 医薬品原体として好ましい化合物Ａの新規形態の開発が求められていた。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、化合物Ａの新規形態を探るべく、酸付加塩として種々の有機酸塩及び無機酸塩等について検討を実施し、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等が医薬原体として優れていることを見出した。そして化合物Ａの医薬品原体としては、吸脱湿性、溶解性、結晶安定性および化学的安定性の面で優れた特性である１塩酸塩・２水和物が最適であることを確認して本発明を完成するに至った。

[0008] すなわち本発明は、

［１］　７－［（１Ｒ，５Ｓ）－１－アミノ－５－フルオロ－３－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－３－イル］－６－フルオロ－１－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－イル］－１，４－ジヒドロ－８－メチル－４－オキソキノリン－３－カルボン酸　１塩酸塩；

［２］　７－［（１Ｒ，５Ｓ）－１－アミノ－５－フルオロ－３－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－３－イル］－６－フルオロ－１－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－イル］－１，４－ジヒドロ－８－メチル－４－オキソキノリン－３－カルボン酸　１塩酸塩・２水和物；

［３］　結晶である［２］に記載の化合物；

［４］　粉末Ｘ線回折による回折角（２θ）として5.3、7.9、10.6、13.3、21.1、23.0、25.1、27.6（°）に特徴的ピークを有する結晶である［３］に記載の化合物；

［５］　［１］～［４］いずれか１に記載の化合物を有効成分とする医薬；

［６］　［１］～［４］のいずれか１に記載の化合物を有効成分とする感染症治療薬；

［７］　［１］～［４］のいずれか１に記載の化合物を有効成分とする抗

菌薬；

［８］　［１］～［４］のいずれか１に記載の化合物を投与することを特徴とする感染症の治療及び/又は予防方法；

に関する。

[0009]　本明細書において「結晶」とは、その内部構造が三次元的に構成原子（又はその集団）の規則正しい繰り返しでできている固体をいい、そのような規則正しい内部構造を持たない無定形の固体とは区別される。

[0010]　本明細書において「塩」とは、特に記載されない限り、溶媒和物形態、例えば、水和物形態の塩も含む。

[0011]　本明細書において、「含水溶媒」とは、水と水以外の溶媒が混合されたものをいい、例えば、水とエタノール、水と２－プロパノールとの混合物を挙げることができる。水とエタノールの混合溶媒を含水エタノール、水と２－プロパノールとの混合溶媒を含水２－プロパノールと称する場合がある。

[0012]　本明細書において、「％含水溶媒」に関して使用される「％」とは、水と水外の溶媒との混合溶媒における水の割合を示し、例えば、水の割合が２０％の含水エタノールは、２０％含水エタノールと称する場合がある。

[0013]　化合物Ａは、特許文献１に記載の方法またはそれに準ずる方法によって製造することができる。

[0014]　本発明の塩である酸付加塩は、例えば、化合物Ａに等モルの酸を加え、必要に応じて適宜溶媒などを混合、使用して得ることができる。

[0015]　さらに本発明の塩の結晶は、例えば、塩酸塩を適当な溶媒に溶解し、ｐＨの調整、溶液の濃縮、温度の調整等を行い、当該塩を過飽和状態に導いて析出させることによって製造することができる。

[0016]　結晶の析出は、反応容器中で自然に開始し得るが、種結晶の接種、超音波刺激、反応器の表面を擦る等の機械的刺激を与えることによっても開始又は促進させることができる。

[0017]　化合物Ａの塩の結晶を結晶化させるための温度としては、０℃～４０℃が好ましく、１０℃～２０℃がより好ましい。

[0018] 析出した結晶は、例えば、ろ過、遠心分離または傾斜法によって単離することができる。単離した結晶は必要に応じて適当な溶媒で洗浄することができる。

[0019] 採取した塩を洗浄する溶媒としては、例えば、水、エタノール、２－プロパノール、アセトン、酢酸エチル、トルエン、アセトニトリル、酢酸メチルまたはエーテルを挙げることができ、好ましくは、エタノールまたは２－プロパノールを挙げることができる。

[0020] 得られた結晶は、再結晶やスラリー精製によって、その純度及び品質を向上させることができる。

[0021] 本発明の塩の再結晶は、有機合成化学の分野で通常使用される方法によって達成される。具体的には、本発明の化合物の酸付加塩の再結晶に用いる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、アセトン、含水メタノール、含水エタノール、含水プロパノール、含水２－プロパノール、含水アセトンまたは含水アセトニトリルを挙げることができ、好ましくは、含水メタノール、含水エタノール、含水２－プロパノール、含水アセトン、または含水アセトニトリルを挙げることができる。

[0022] スラリー精製とは、化合物の結晶を適切な溶媒に懸濁させて撹拌したのち、結晶を再び単離する操作である。本発明の化合物Ａの塩等の結晶でのスラリー精製に用いる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、アセトニトリル、塩化メチレン、トルエン、酢酸メチル、酢酸エチル、ペンタン、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、水、ヘキサン、ジイソプロピルエーテル、エーテル、含水エタノール、含水プロパノール、含水２－プロパノール、または含水アセトンを挙げることができ、好ましくは、水、メタノール、エタノール、２－プロパノール、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、ペンタン、含水エタノール、含水２－プロパノール、含水アセトンを挙げることができる。

[0023] 単離した結晶は、通常１０℃～１００℃の温度で、好ましくは３０℃～５

０℃の温度で重量がほぼ一定になるまで乾燥させることができる。結晶の乾燥は、必要に応じて、シリカゲルまたは無水塩化カルシウムのような乾燥剤の存在下、で実施することができ、減圧下で行ってもよい。

[0024] 乾燥した結晶は、通常１０℃～３０℃の温度、２０％～９０％の相対湿度で、好ましくは２０℃～３０℃の温度、５０％～８０％の相対湿度で重量がほぼ一定になるまで吸湿させて調湿してもよい。

[0025] 次に化合物Ａの酸付加塩の各々について述べる。

[0026] 化合物Ａの塩酸塩は、１塩酸塩がよく、１水和物および２水和物が存在する。いずれの水和物が取得できるかは、再結晶やスラリー精製において原料としていずれの水和物を使用するか、その際に使用する溶媒の種類・含水率、処理温度によって変化する。いずれの水和物が生成するかの傾向としては、含水率が高いほど、２水和物の生成に有利であり、また、温度が低いほど２水和物の生成に有利な傾向が認められた。

[0027] 例えば、化合物Ａの１塩酸塩・２水和物を、含水２－プロパノールにおいて処理する場合、７．５％以上の水を含有する２－プロパノールを溶媒として使用することで、処理温度が５℃以上であれば２水和物を取得することができる。また、処理温度を５℃に設定すれば２．５％以上の含水２－プロパノールであれば２水和物を取得することができる。

[0028] 一方、化合物Ａの１塩酸塩・１水和物を用いて処理する際は、含水率が５％以下の２－プロパノールであれば，処理温度を３５℃以下とすることで１水和物を取得することができる。しかしながら、１水和物を使用した場合であっても、１０％以上の含水率の２－プロパノールを使用したときに取得されるのは２水和物であり、７．５％の含水率の２－プロパノールのときは、処理温度を２０℃以上とすることで１水和物を取得できるが、処理温度５℃では２水和物が取得される。

[0029] 化合物Ａの１塩酸塩・２水和物は、水、日局溶出試験液第１液、日局溶出試験液第２液、空腹時人工腸液(FaSSIF)および飽食時人工腸液(FeSSIF)のいずれに対しても、２ｍｇ/ｍＬ以上の溶解度を示し、溶解性に優れていること

が明らかとなった。

[0030] また、温度60℃、湿度０％あるいは温度40℃、湿度７５％の各条件で２週間保存したときにも、類縁物質の増加率は各々0.02%，0.01%と非常に低率であり、保存安定性にも優れることが確認された。

[0031] 吸脱湿性に関しても，重量変化は約２％以下であり、さらに吸脱のパターンがよく一致しており、この点からも優れた特性を有することが確認された（図３）。なお、化合物Ａの１塩酸塩・２水和物は、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ）として5.3、7.9、10.6、13.3、21.1、23.0、25.1、27.6（°）に特徴的ピークを有する（図２）。

[0032] 化合物Ａの１塩酸塩・１水和物は、２水和物のときよりもより低含水率の溶媒中で調製あるいは精製で取得することができる。１塩酸塩・１水和物は、吸脱湿性で、重量変化は約１％以下での特性であり、さらに吸脱湿のパターンもほぼ同一で、優れた特性を有することが確認された（図６）。なお、化合物Ａの１塩酸塩・１水和物は、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ）として11.3、14.0、20.1、21.4、22.8、24.0、26.0、26.6（°）に特徴的ピークを有する（図５）。

[0033] 化合物Ａの臭化水素酸塩は、塩酸塩と同様にして調製することができる。臭化水素酸塩には２種類の結晶が存在することが明らかとなった。一方は、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ）として13.8、14.3、20.2、22.6、25.2、26.5、30.0、31.0（°）に特徴的ピークを有する（図８）。もう一方は、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ）として16.1、19.5、23.7、24.6、24.8、25.5、30.9、35.2（°）に特徴的ピークを有する（図１０）。熱分析の結果からは前者の結晶からの重量変化が8.1%と大きく２水和物で、後者が１水和物であると予想される。

[0034] 化合物Ａの硫酸塩は、吸脱湿に優れた特性を有しており、吸湿，脱湿のパターンはよく一致している他、重量変化も約２％以下であることが明らかとなった（図１３）。粉末Ｘ線回折による回折角（２θ）として12.3、14.6、18.6、21.7、22.9、24.6、26.1、27.7（°）に特徴的ピークを有する（図１２

）。

[0035] 化合物Ａのｐ－トルエンスルホン酸塩は、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ）として8.0、8.6、18.5、21.5、22. 2、25.2、25.8、27.4（°）に特徴的ピークを有する（図１５）。

[0036] 遊離体である化合物Ａについては、２種の結晶が存在することが明らかとなった。一方は、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ）として7.6、11.0、14.9、16.9、18.3、26.1、26.4、26.9（°）に特徴的ピークを有し（図１７）、他方は粉末Ｘ線回折による回折角（２θ）として9.4、14.1、14.9、18.9、20.7、23.1、25.0、25.8（°）に特徴的ピークを有する（図１９）。

[0037] 本発明の塩および／または結晶は、強い抗菌作用を有することから、ヒト、動物および魚類用の医薬として、または農薬、食品の保存剤として使用することができる。本願発明の化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人一日当たり５０ｍｇ～１ｇであり、１００～５００ｍｇがより好ましい。また、動物用としての投与量は投与の目的、処置すべき動物の大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的に動物の体重１ｋｇ当たり１～２００ｍｇであり、５～１００ｍｇがより好ましい。この一日量を一日１回、または２～４回に分けて投与する。なお、一日量は必要によっては上記の量を超えてもよい。

[0038] 本願発明の塩および／または結晶は、各種の感染症の原因となる広範囲の微生物類に対して活性であり、これらの病原体によって引き起こされる疾病を治療、予防または軽減することができる。本願発明の化合物が有効なバクテリア類またはバクテリア様微生物類としては、ブドウ球菌属、化膿レンサ球菌、溶血レンサ球菌、腸球菌、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、シゲラ属、肺炎桿菌、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、カンピロバクター属、トラコーマクラミジア等を挙げることができる。

[0039] これらの病原体によって引き起こされる疾病としては、毛嚢炎、せつ、よ

う、丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、ひょう疽、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性ざ瘡、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍、乳腺炎、外傷・熱傷・手術創等の表在性二次感染、咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸疾患の二次感染、肺炎、腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎、胆のう炎、胆管炎、細菌性赤痢、腸炎、子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎、眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、瞼板腺炎、角膜潰瘍、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、腹膜炎、心内膜炎、敗血症、髄膜炎、皮膚感染症等を挙げることができる。

[0040]　さらに、本願発明の塩および／または結晶が有効な抗酸菌類として、結核菌群（マイコバクテリウム チュバクロシス、Ｍ．ボビウス、Ｍ．アフリカナム）、非定型抗酸菌群（Ｍ．カンサシイ、Ｍ．マライナム、Ｍ．スクロファセウム、Ｍ．アビウム、Ｍ．イントラセルラーレ、Ｍ．キセノビ、Ｍ．フォーチュイタム、Ｍ．チェロネー）等を挙げることができる。これらの病原体によって引き起こされる抗酸菌感染症は、その起因菌別に、結核症、非定型抗酸菌症、らいの３つに大きく分類される。結核菌感染症は、肺の他に、胸腔、気管・気管支、リンパ節、全身播種性、骨関節、髄膜・脳、消化器（腸・肝臓）、皮膚、乳腺、眼、中耳・咽頭、尿路、男性性器、女性性器等に見られる。非定型抗酸菌症（非結核性抗酸菌症）の主な罹患臓器は肺であり、その他にも局所リンパ節炎、皮膚軟部組織、骨関節、全身播種性型等を挙げることができる。

　また、動物の感染症の原因となる各種の微生物、例えば、エシエリキア属、サルモネラ属、パスツレラ属、ヘモフィルス属、ボルデテラ属、スタヒロコッカス属、マイコプラズマ属等に有効である。具体的な疾患としては、鳥類では大腸菌症、ひな白痢、鶏パラチフス症、家禽コレラ、伝染性コリーザ、ブドウ球菌症、マイコプラズマ感染症等、豚では大腸菌症、サルモネラ症、パスツレラ症、ヘモフィルス感染症、萎縮性鼻炎、滲出性麦皮炎、マイコプラズマ感染症等、牛では大腸菌症、サルモネラ症、出血性敗血症、マイコ

プラズマ感染症、牛肺疫、乳房炎等、犬では大腸菌性敗血症、サルモネラ感染症、出血性敗血症、子宮蓄膿症、膀胱炎等、そして猫では滲出性胸膜炎、膀胱炎、慢性鼻炎、ヘモフィルス感染症、仔猫の下痢、マイコプラズマ感染症等を挙げることができる。

本発明の塩および／または結晶を有効成分として含む医薬は、好ましくは、有効成分である本発明の塩および／または結晶と１種又は２種以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。本発明の医薬の投与形態は特に制限されず、経口的又は非経口的に投与することができる。

[0041] 本願発明の塩および／または結晶を含有する抗菌剤は、投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明の化合物を主剤とする抗菌性剤の剤型としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性又は水性の懸濁剤液等を挙げることができる。注射剤としては、製剤中に安定剤、防腐剤、溶液補助剤等を使用してもよく、これらを含有することもある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また、一投与量を一の容器に収納してもよく、多投与量を同一の容器に収納してもよい。外用製剤としては、例えば、溶液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー等を挙げることができる。固形製剤としては、活性化合物と共に製剤学上許容されている添加剤を含んでいてもよく、当該添加剤としては、例えば、充填剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶液促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を挙げることができる。液体製剤としては、溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが、添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含んでいてもよい。

次に製剤処方例を示す。

製剤例１．　［カプセル剤］：

化合物Ａ・１塩酸塩・２水和物	１００．０mg
コーンスターチ	２３．０mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	２２．５mg

ヒドロキシメチルセルロース	３．０mg
ステアリン酸マグネシウム	１．５mg
計	１５０．０mg

製剤例２．　［溶液製剤］：

化合物Ａ・１塩酸塩・２水和物	１～１０g
酢酸または水酸化ナトリウム	０．５～2g
パラオキシ安息香酸エチル	０．１g
精製水	８７．９～９８．４g
計	１００g

発明の効果

[0042]　本発明の化合物Ａの塩、とりわけ１塩酸塩・２水和物、は良好な結晶性を示し、吸脱湿性、溶解性、結晶安定性および化学的安定性の面で優れており、医薬品原体として有用である。

[0043]

図面の簡単な説明

[0044] [図1]化合物Ａの１塩酸塩・２水和物の熱分析(TG/DTA)を示す図である。

[図2]化合物Ａの１塩酸塩・２水和物の粉末Ｘ線回折を示す図である。

[図3]化合物Ａの１塩酸塩・２水和物の吸脱湿性を示す図である。

[図4]化合物Ａの１塩酸塩・１水和物の熱分析(TG/DTA)を示す図である。

[図5]化合物Ａの１塩酸塩・１水和物の粉末Ｘ線回折を示す図である。

[図6]化合物Ａの１塩酸塩・１水和物の吸脱湿性を示す図である。

[図7]化合物Ａの臭化水素酸塩－１の熱分析(TG/DTA)を示す図である。

[図8]化合物Ａの臭化水素酸塩－１の粉末Ｘ線回折を示す図である。

[図9]化合物Ａの臭化水素酸塩－２の熱分析(TG/DTA)を示す図である。

[図10]化合物Ａの臭化水素酸塩－２の粉末Ｘ線回折を示す図である。

[図11]化合物Ａの硫酸塩の熱分析(TG/DTA)を示す図である。

[図12]化合物Ａの硫酸塩の粉末Ｘ線回折を示す図である。

[図13]化合物Ａの硫酸塩の吸脱湿性を示す図である。

[図14]化合物Ａのｐ－トルエンスルホン酸塩の熱分析(TG/DTA)を示す図である。

[図15]化合物Ａのｐ－トルエンスルホン酸塩の粉末Ｘ線回折を示す図である。

[図16]化合物Ａの遊離体－１の熱分析(TG/DTA)を示す図である。

[図17]化合物Ａの遊離体－１の粉末Ｘ線回折を示す図である。

[図18]化合物Ａの遊離体－２の熱分析(TG/DTA)を示す図である。

[図19]化合物Ａの遊離体－２の粉末Ｘ線回折を示す図である。

[0045]

発明を実施するための形態

[0046] 以下に実施例を示して本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例

[0047] 本実施例において、粉末Ｘ線回折測定、熱分析（ＴＧ／ＤＴＡ）測定および元素分析測定は以下の条件で行った。

粉末Ｘ線回折測定条件；

線源：Cu-Kα線、フィルタ：Ni、検出器：２次元比例計数管位置敏感検出器、管電圧：40kV、管電流：40mA、積算時間：120秒／フレーム、解析範囲：2θ=5-40°、装置：Bruker社

熱分析(TG/DTA)測定条件；

昇温速度：10℃／分、試料容器：アルミニウムパン、基準物質：空アルミニウムパン、雰囲気：窒素ガス200mL／分、試料量：約5mg、装置：SEIKO電子工業社SSC5200 TG/DTA220

元素分析測定条件；

試料量：約2mg、CHN分析：ヤナコ社製CHN CORDER MT-6元素微量分析装置、Cl分析：平沼産業社製COM-980win自動滴定装置

（参考例）

化合物Ａは、特許文献１に記載の方法に準じて合成した。

（実施例１）化合物Ａの酸付加塩の調製、化合物Ａおよび酸付加塩の結晶性の評価（１）化合物Ａの１塩酸塩・２水和物の調製

７－［（１Ｒ，５Ｓ）－１－アミノ－５－フルオロ－３－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－３－イル］－６－フルオロ－１－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン－１－イル］－１，４－ジヒドロ－８－メチル－４－オキソキノリン－３－カルボン酸（化合物Ａ）（31.3mg,，0.074mmol）に1mol/L塩酸（74μL）を加え、室温にて減圧乾燥した。残留物に10%含水２－プロパノール（100μL）を加え、60℃にて加熱溶解した後、室温にて１日放置した。析出晶をろ取し、１日風乾し、19.9mg（収率：54%）を得た。

[0048] 元素分析：$C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$・HCl・$2H_2O$

理論値：C; 51.07, H; 5.51, N; 8.51, F; 11.54, Cl; 7.18

実測値：C; 50.93, H; 5.40, N; 8.49, F; 11.30, Cl; 7.47

粉末Ｘ線回折における特徴的な回折ピーク：２θ＝5.3、7.9、10.6、13.3、21.1、23.0、25.1、27.6（°）

（２）化合物Ａの１塩酸塩・１水和物の調製

化合物Ａ（1001.6mg，0.746mmol）に5%含水２－プロパノール（30mL）を加え、60℃にて加熱溶解した。室温にて１日撹拌後、10℃にて６時間撹拌した。析出晶をろ取し、１日風乾し、839.3 mg（収率：87%)を得た。

[0049] 元素分析：$C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$・HCl・$1H_2O$

理論値：C; 53.00, H; 5.30, N; 8.83, F; 11.98, Cl; 7.45

実測値：C; 53.25, H; 5.43, N; 8.51, F; 11.58, Cl; 7.18

粉末Ｘ線回折における特徴的な回折ピーク：２θ＝11.3、14.0、20.1、21.4、22.8、24.0、26.0、26.6（°）

（３）化合物Ａの臭化水素酸塩（１臭化水素酸塩・２水和物）の調製：

化合物A（15.2mg、0.036mmol）に臭化水素酸（36μL；1mol/L）を添加し、乾固した。残渣に10%含水２－プロパノール（100μL）を加え、60℃にて加熱溶解した。室温にて１日放置後、析出晶をろ取し、１日風乾した。

[0050] 粉末Ｘ線回折における特徴的な回折ピーク：２θ＝13.8、14.3、20.2、22.6、25.2、26.5、30.0、31.0（°）

（４）化合物Ａの臭化水素酸塩（１臭化水素酸塩・１水和物）の調製： 化合物Ａ（20.2mg、0.048mmol）に臭化水素酸（48μＬ；１mol/L）を添加し、乾固した。残渣に10％含水２－プロパノール（750μL）を加え、60℃にて加熱溶解した。室温にて５日放置後、析出晶をろ取し、１日風乾した。

粉末Ｘ線回折における特徴的な回折ピーク：２θ＝16.1、19.5、23.7、24.6、24.8、25.5、30.9、35.2（°）

（５）化合物Ａの硫酸塩の調製：

化合物Ａ（20.4mg、0.049mmol）に硫酸（49μＬ；1mol/L）を添加し、乾固した。残渣に10％含水２－プロパノール（150μL）を加え、60℃にて加熱溶解した。室温にて７日放置後、析出晶をろ取し、１日風乾した。

[0051] 粉末Ｘ線回折における特徴的な回折ピーク：２θ＝12.3、14.6、18.6、21.7、22.9、24.6、26.1、27.7（°）

（６）化合物Ａのｐ－トルエンスルホン酸塩の調製：

化合物Ａ（20.5mg、0.049mmol）にｐ－トルエンスルホン酸のエタノール溶液（49μＬ；1mol/L）を添加後、２－プロパノール（150μL）を加え、60℃にて加熱溶解した。室温にて１日放置後、析出晶をろ取し、１日風乾した。

[0052] 粉末Ｘ線回折における特徴的な回折ピーク：２θ＝8.0、8.6、18.5、21.5、22. 2、25.2、25.8、27.4（°）

（７）化合物Ａの遊離体の結晶１

特許文献1の方法に従って遊離体の結晶を取得した。

[0053] 粉末Ｘ線回折における特徴的な回折ピーク：２θ＝7.6、11.0、14.9、16.9、18.3、26.1、26.4、26.9（°）

（８）化合物Ａの遊離体の結晶２

化合物Ａ（15.3mg、0.036mmol）に20％含水２－プロパノール（1000μL）を加え、60℃にて加熱溶解した。室温にて１日放置後、析出晶をろ取し、１日風乾した。

[0054] 粉末Ｘ線回折における特徴的な回折ピーク：２θ＝9.4、14.1、14.9、18.9、20.7、23.1、25.0、25.8（°）

化合物Ａのいずれの遊離体、いずれの塩酸塩、いずれの臭化水素酸塩、硫酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩の各々が粉末Ｘ線回折において回折ピークを示し、結晶性粉末であると確認された。

[0055] （実施例２）吸脱湿性の評価

実施例１で調製した各種試料のうち、１塩酸塩・２水和物、１塩酸塩・１水和物、硫酸塩を石英ホルダーに入れ、マイクロバランスにて吸脱湿挙動を以下の条件で測定した。

[0056] 吸脱湿挙動測定条件（試料量：約１０ｍｇ、測定範囲：１０－９０％ＲＨ、測定温度：２５℃、変動値：０．０３％以内、変動時間：１０分、装置：ＶＴＩ社　大気圧型自動水蒸気吸着装置）

結果を図３、６、１３に示す。

[0057] 化合物Ａのいずれの塩酸塩、および硫酸塩は、相対湿度４０％～６０％での重量変化が２％以下であり、良好な吸脱湿挙動を示した。特に１塩酸塩・２水和物、硫酸塩は吸脱湿のパターンがよく一致しており、特に１塩酸塩・２水和物はこの吸水と脱水のパターンの乖離がなく良好な挙動であることを示している。

[0058] （実施例３）溶解性の評価

実施例１で調製した１塩酸塩・２水和物、遊離体無水物を用いて次のように溶解性の評価を行った。試験溶液（水、日本薬局方崩壊試験液第一液（ＪＰ１）、日本薬局方崩壊試験液第二液（ＪＰ２））、空腹時人工腸液(FaSSIF)および飽食時人工腸液(FeSSIF)２ｍＬに適当量の試料を加え、３７℃の恒温水槽中にて保温した。５分毎３０秒間ボルテックスミキサーで振盪し、３０分間後上澄み液をメンブランフィルター（孔径：０．４５μｍ）にてろ過し、溶離液で適宜希釈後、ＨＰＬＣ分析を行い濃度を算出した。

[0059] ＨＰＬＣ測定条件；

カラム：Waters Symmetry C18 3.5um, 4.6×100mm

カラム温度：40℃

移動相：50mM KH_2PO_4-K_2HPO_4(pH7.0)/MeCN=8:2

流速：1mL/min

検出：UV 290nm

結果を表１に示す。

[0060] [表1]

試験液	濃度(μg/mL)	
	１塩酸塩・２水和物	フリー体無水物
水	>2000	280
日局溶出試験液第１液	>2000	>2000
日局溶出試験液第２液	>2000	352
空腹時人工腸液(FaSSIF)	>2000	319
飽食時人工腸液(FeSSIF)	>2000	>2000

[0061] （実施例４）化学的安定性の評価

実施例１で調製した各種試料をそれぞれ約２ｍｇずつ熱分析用アルミニウムパンに量り取り、乾熱（６０℃、０％ＲＨ）、湿熱（４０℃、７５％ＲＨ）条件に保存し、１週間および２週間後に試料を採取し重量変化を測定後、全量を２０ｍＬの溶離液に溶かし、ＨＰＬＣ分析を行った。

[0062] 結果を表２に示す。

[0063] [表2]

保存条件	類縁物増加(%)	
	１塩酸塩・２水和物	フリー体無水物
60°C/0 %RH、２週間	0.02	0.01
40°C/75 %RH、２週間	0.01	0.01

請求の範囲

[請求項1] ７－［（１Ｒ，５Ｓ）－１－アミノ－５－フルオロ－３－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－３－イル］－６－フルオロ－１－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン］－１，４－ジヒドロ－８－メチル－４－オキソキノリン－３－カルボン酸　１塩酸塩。

[請求項2] ７－［（１Ｒ，５Ｓ）－１－アミノ－５－フルオロ－３－アザビシクロ［３．３．０］オクタン－３－イル］－６－フルオロ－１－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－フルオロシクロプロパン］－１，４－ジヒドロ－８－メチル－４－オキソキノリン－３－カルボン酸　１塩酸塩・２水和物。

[請求項3] 結晶である請求項２に記載の化合物。

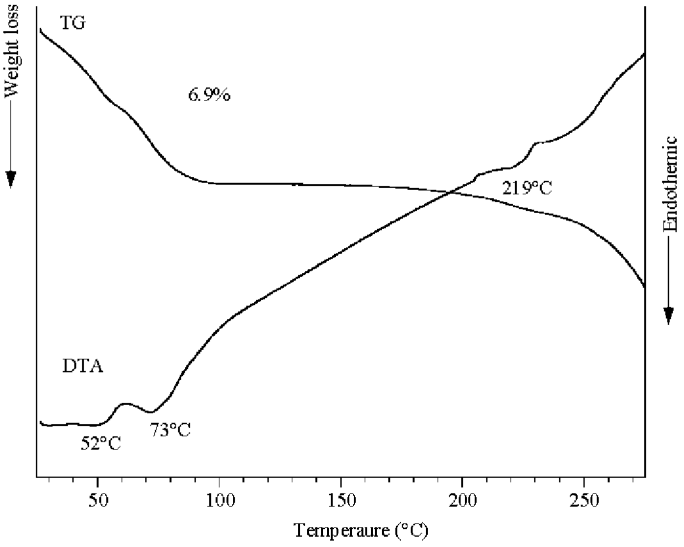
[請求項4] 粉末Ｘ線回折による回折角（２θ）として5.3、7.9、10.6、13.3、21.1、23.0、25.1、27.6（°）に特徴的ピークを有する結晶である請求項３に記載の化合物。

[請求項5] 請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物を有効成分とする医薬。

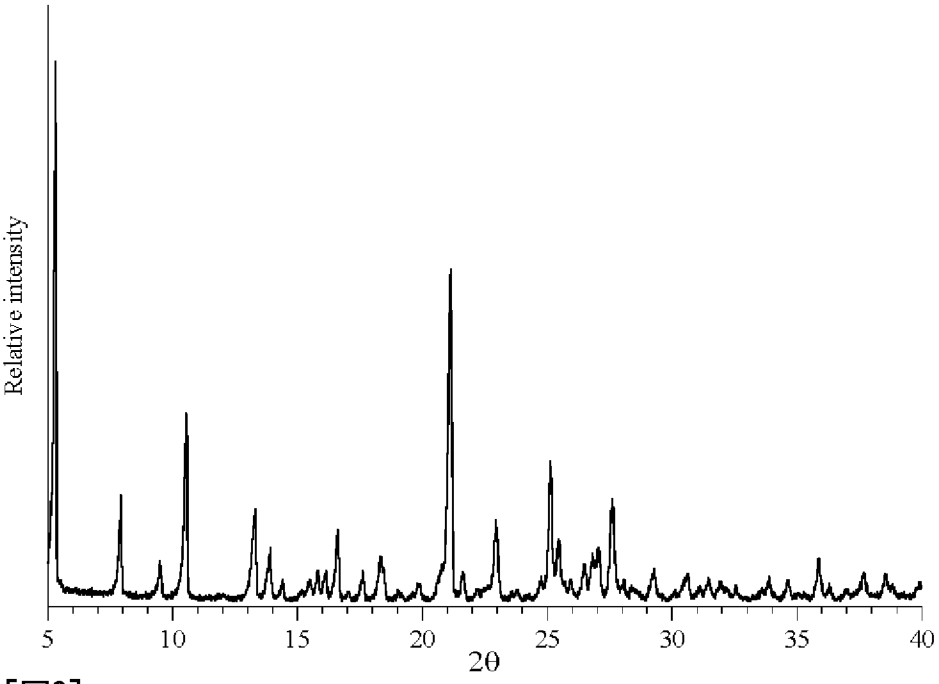
[請求項6] 請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物を有効成分とする感染症治療薬。

[請求項7] 請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物を有効成分とする抗菌薬。

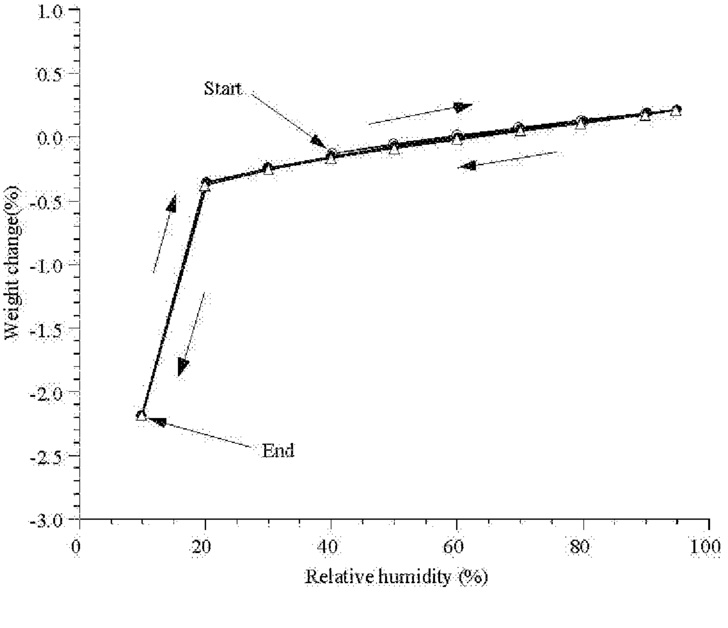
[図1]


Weight loss
TG
6.9%
219°C
Endothermic
DTA
52°C
73°C
50
100
150
200
250
Temperaure (°C)

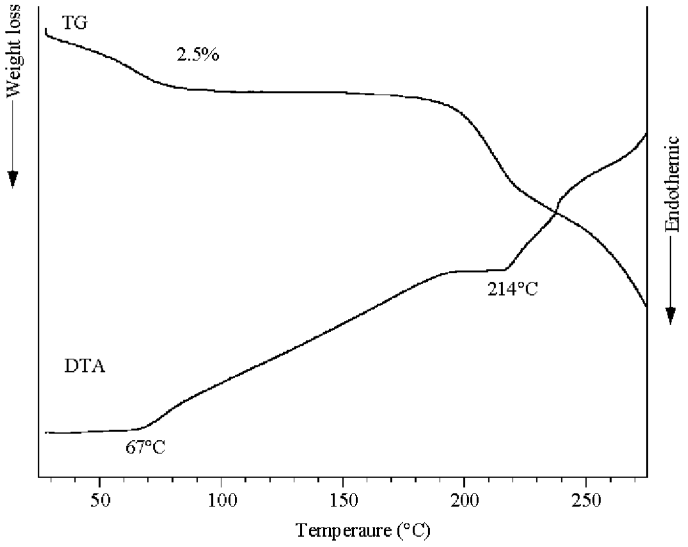
[図2]


Relative intensity
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ

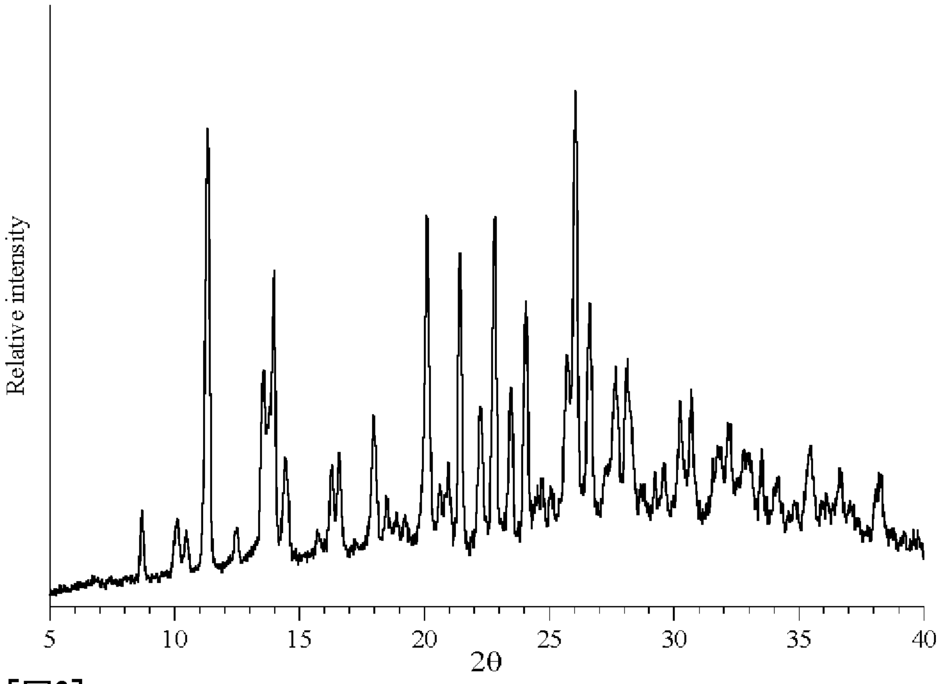
[図3]


1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
-3.0
Weight change(%)
Start
End
0
20
40
60
80
100
Relative humidity (%)

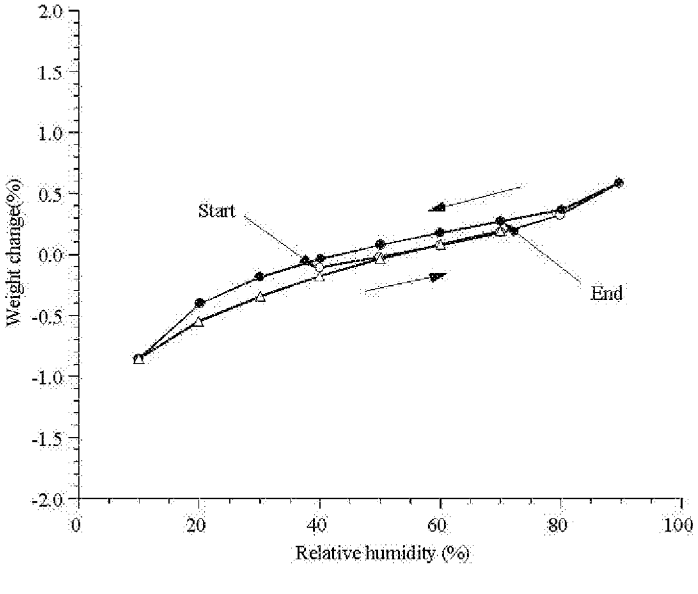
[図4]


TG
2.5%
Weight loss
Endothermic
214°C
DTA
67°C
50
100
150
200
250
Temperaure (°C)

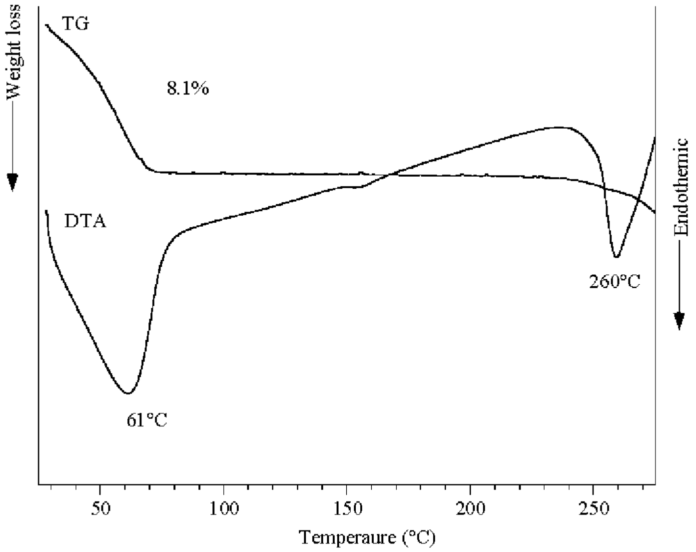
[図5]


Relative intensity
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ

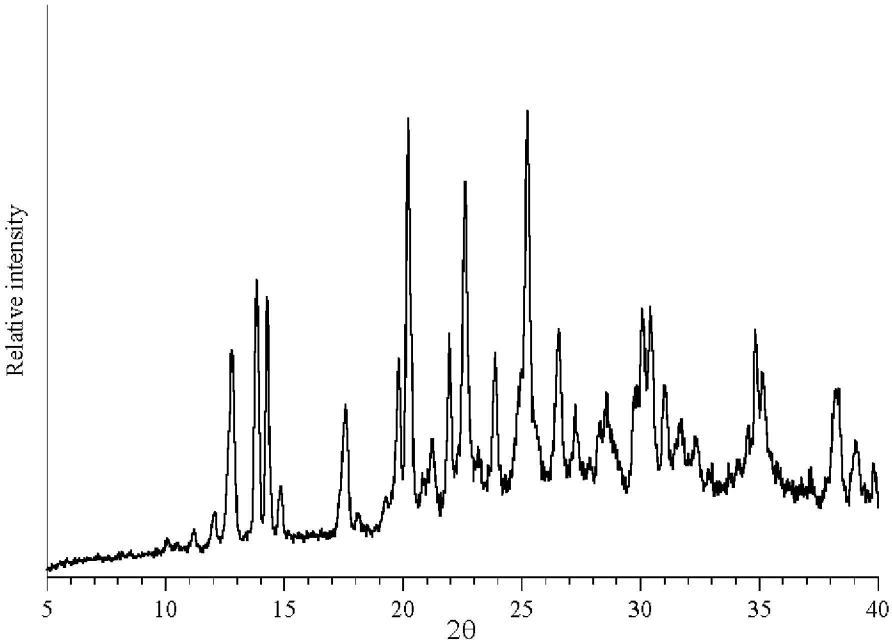
[図6]


2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
Weight change(%)
Start
End
0
20
40
60
80
100
Relative humidity (%)

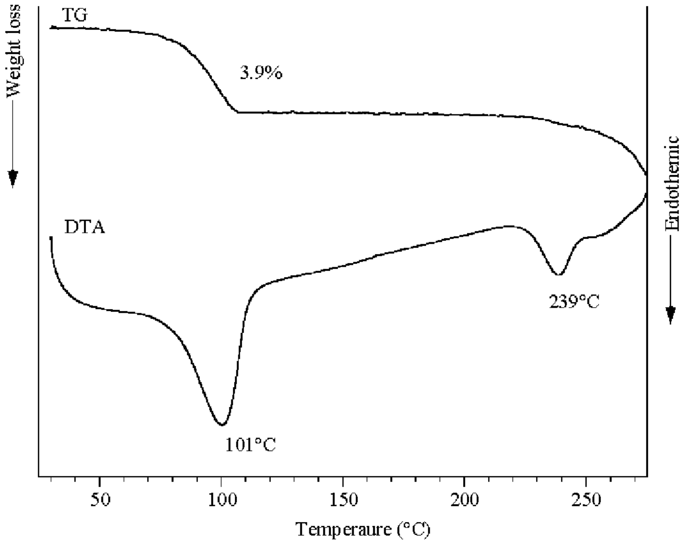
[図7]


TG
8.1%
DTA
61°C
260°C
Weight loss
Endothermic
50
100
150
200
250
Temperaure (°C)

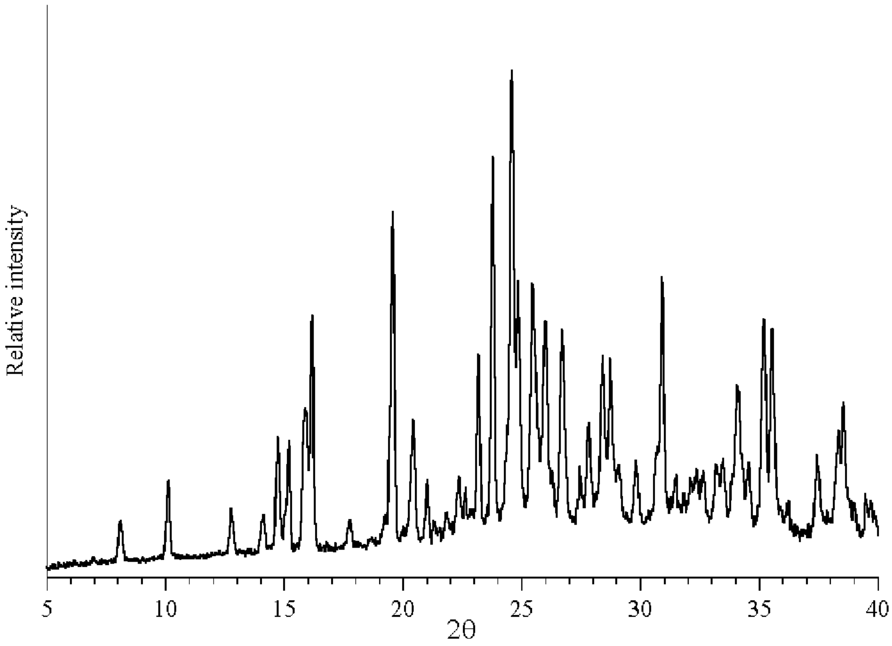
[図8]


Relative intensity
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ

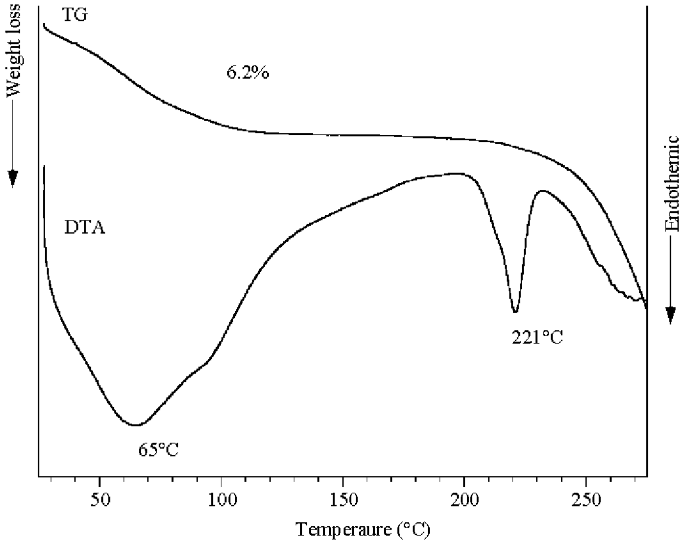
[図9]


TG
3.9%
DTA
101°C
239°C
Weight loss
Endothermic
50
100
150
200
250
Temperaure (°C)

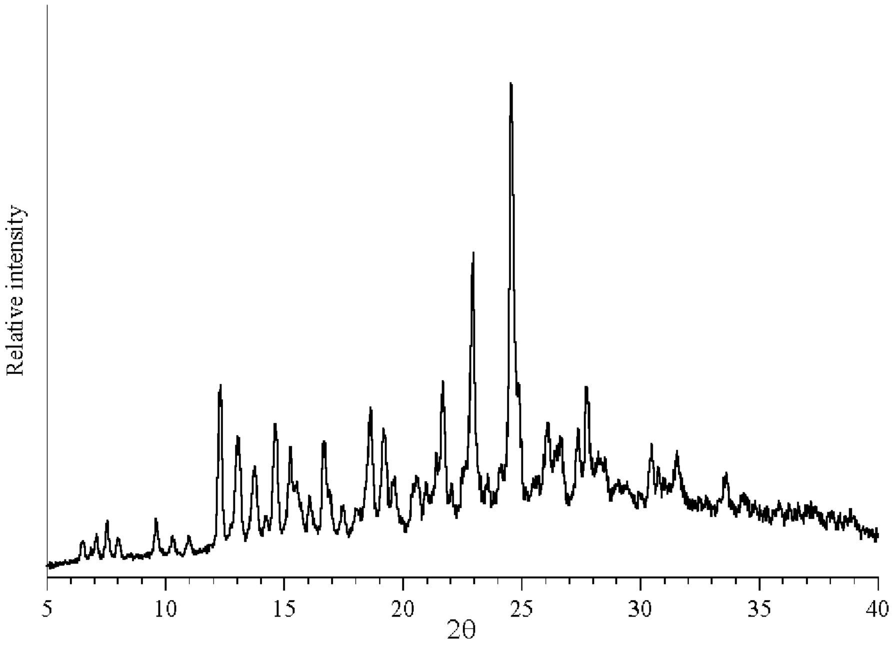
[図10]


Relative intensity
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ

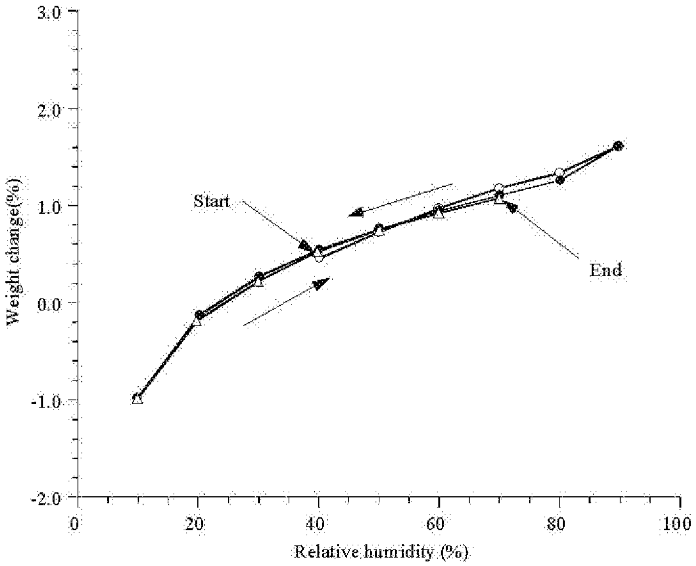
[図11]


Weight loss
TG
6.2%
DTA
Endothemic
221°C
65°C
50
100
150
200
250
Temperaure (°C)

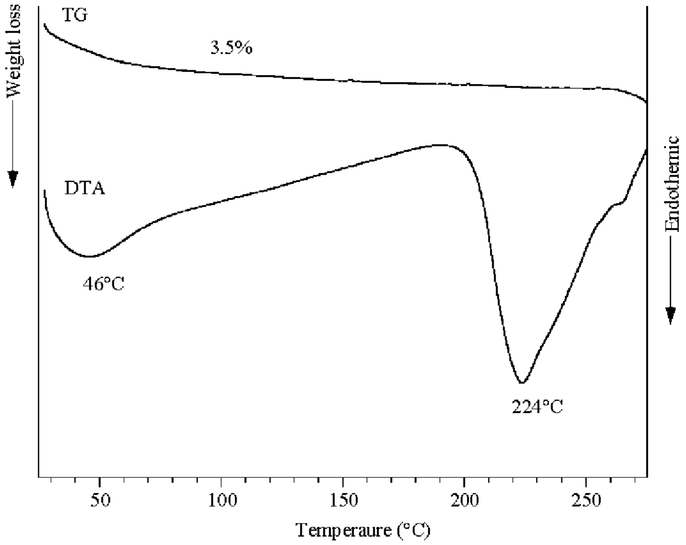
[図12]


Relative intensity
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ

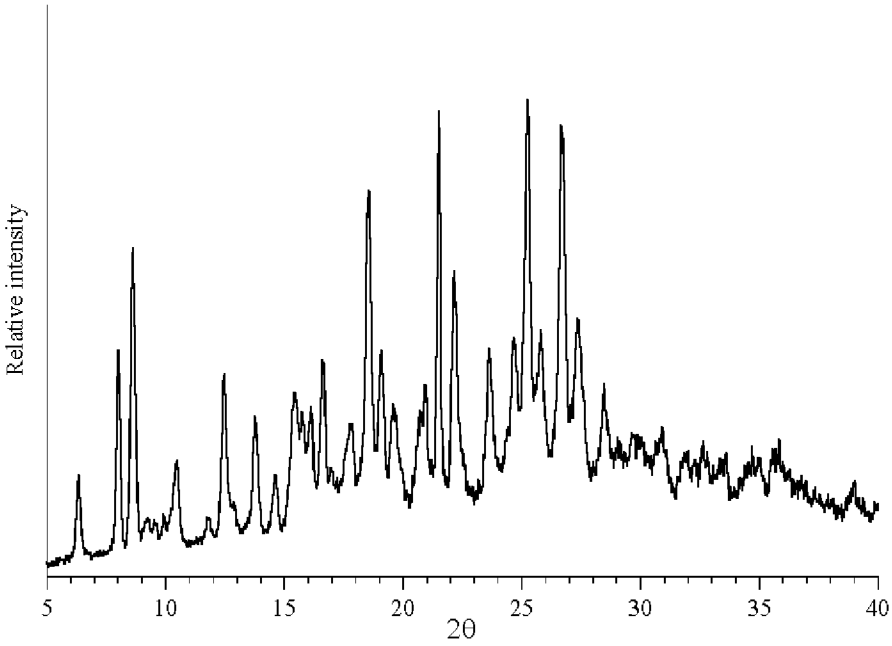
[図13]


3.0
2.0
1.0
0.0
-1.0
-2.0
Weight change(%)
Start
End
0
20
40
60
80
100
Relative humidity (%)

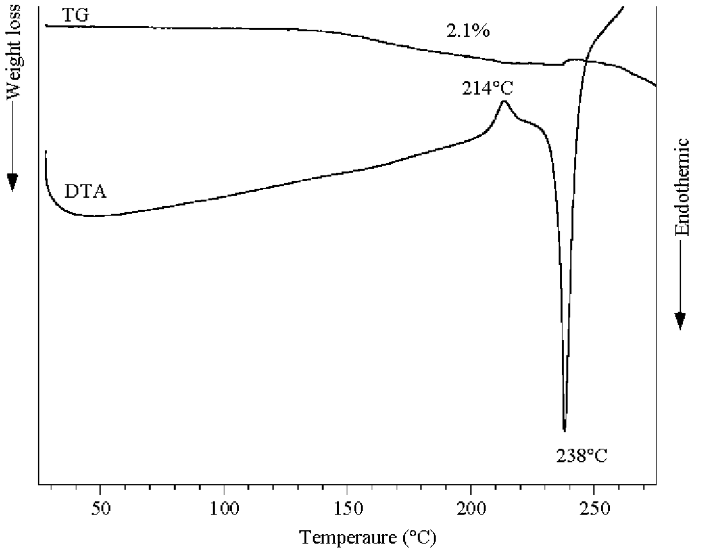
[図14]


Weight loss
TG
3.5%
DTA
46°C
224°C
Endothermic
50
100
150
200
250
Temperaure (°C)

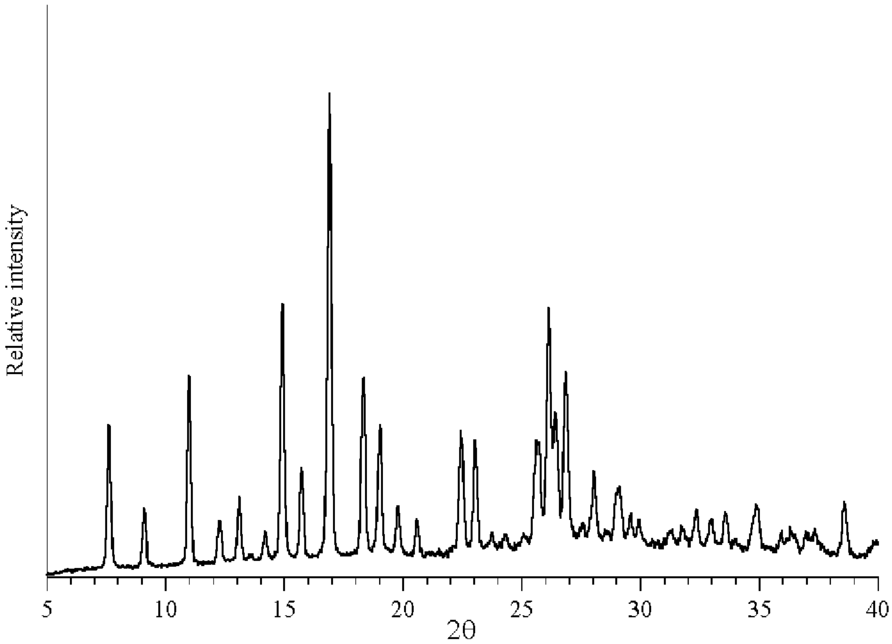
[図15]


Relative intensity
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ

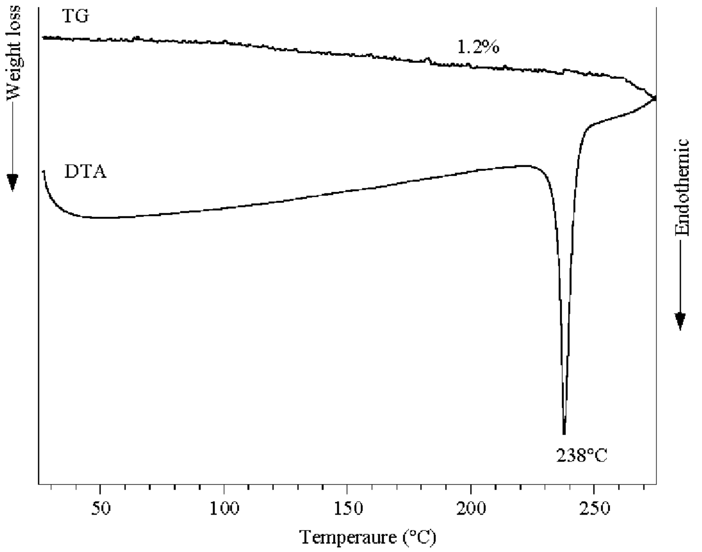
[図16]


TG
2.1%
214°C
DTA
238°C
Weight loss
Endothermic
50
100
150
200
250
Temperaure (°C)

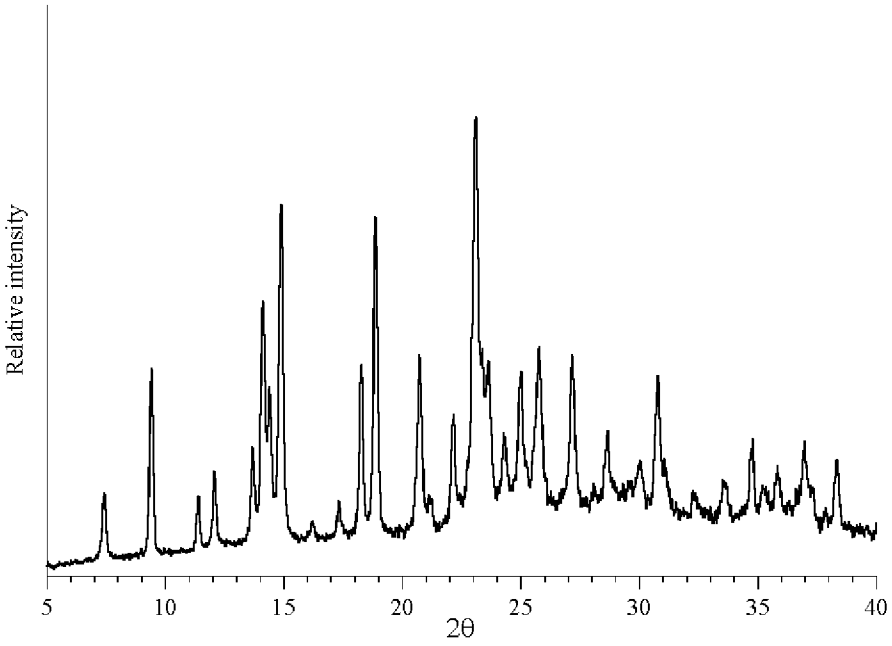
[図17]


Relative intensity
5
10
15
20
25
30
35
40
2θ

[図18]


TG
1.2%
DTA
238°C
Weight loss
Endothermic
50
100
150
200
250
Temperaure (°C)

[図19]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/067928

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D401/04(2006.01)i, *A61K31/4709*(2006.01)i, *A61P31/04*(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, A61K31/4709, A61P31/04

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)
CAPLUS/REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/082009 A2 (DAIICHI SANKYO CO., LTD.), 10 July 2008 (10.07.2008), claims; examples (particularly, example 17) & EP 2097400 A2	1-7
Y	WO 2001/072738 A1 (DAIICHI PHARM CO., LTD.), 04 October 2001 (04.10.2001), claims; examples; test examples; page 7, line 2 to page 8, line 18; page 19, lines 1 to 4 & EP 1298131 A1 & JP 2003-073275 A & US 2003/187008 A1 & US 2004/142957 A1 & US 6900225 B2	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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	Date of mailing of the international search report
13 September, 2011 (13.09.11)	18 October, 2011 (18.10.11)

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2011/067928

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2003/076428 A1 (DAIICHI PHARM CO., LTD.), 18 September 2003 (18.09.2003), claims; examples; test examples; page 2, line 19 to page 3, line 6; page 29 (Family: none)	1-7

国際調査報告

国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２０１１／０６７９２８

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, A61K31/4709(2006.01)i, A61P31/04(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, A61K31/4709, A61P31/04

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

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）

CAPLUS/REGISTRY(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
Ｙ	WO 2008/082009 A2 (DAIICHI SANKYO CO LTD) 2008.07.10, 特許請求の範囲、実施例（特に、実施例１７） & EP 2097400 A2	1-7
Ｙ	WO 2001/072738 A1 (DAIICHI PHARM CO LTD) 2001.10.04, 特許請求の範囲、実施例、試験例、第７頁第２行目－第８頁第１８行目、第１９頁第１行目－第４行目 & EP 1298131 A1 & JP 2003-073275 A & US 2003/187008 A1 & US 2004/142957 A1 & US 6900225 B2	1-7

☑ 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	国際調査報告の発送日
１３．０９．２０１１	１８．１０．２０１１

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
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） ４Ｐ ４４３２
磯部 洋一郎
電話番号 ０３－３５８１－１１０１ 内線 ３４９２

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	WO 2003/076428 A1 (DAIICHI PHARM CO LTD) 2003.09.18, 許請求の範囲、実施例、試験例、第２頁第１９行目－第３頁第６行目、第２９頁 (ファミリーなし)	1-7