

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005年3月3日 (03.03.2005)

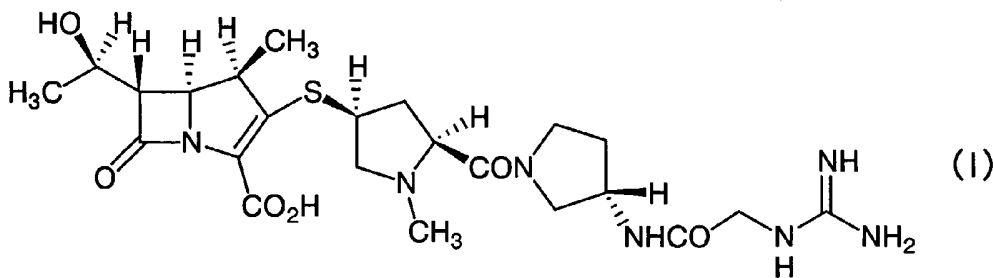
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/019217 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 487/04, (74) 代理人: 大野 彰夫, 外(OHNO, Akio et al.); 〒1408710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/012604 (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) 国際出願日: 2004年8月25日 (25.08.2004)
- (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2003-299677 2003年8月25日 (25.08.2003) JP (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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町3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): 道田 誠 (MICHIDA, Makoto) [JP/JP]; 〒2540014 神奈川県平塚市四之宮1丁目12番1号 三共株式会社内 Kanagawa (JP). 長尾 祐紀 (NAGAO, Yuki) [JP/JP]; 〒2540014 神奈川県平塚市四之宮1丁目12番1号 三共株式会社内 Kanagawa (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CRYSTAL OF 1-METHYL CARBAPENEM COMPOUND

(54) 発明の名称: 1-メチルカルバペネム化合物の結晶



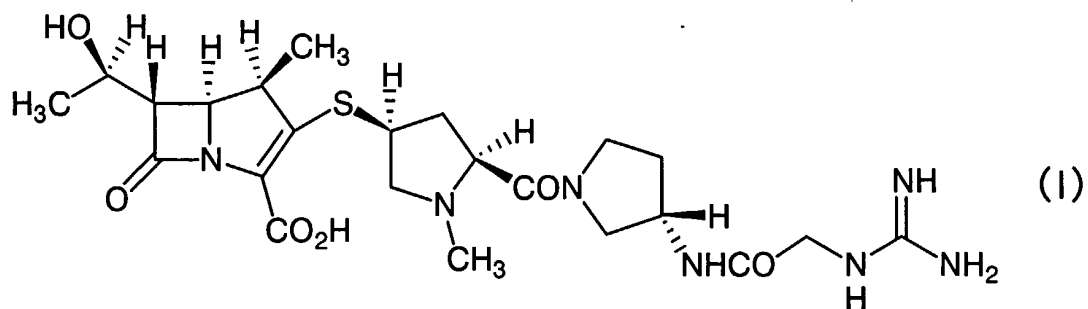
(57) Abstract: A crystal of 1-methyl carbapenem compound (I): (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof, characterized in that it exhibits specific main peaks in a powder X-ray diffraction pattern obtained by the irradiation of a Cu-K α line.

(57) 要約: 1-メチルカルバペネム化合物 (I) 又はその薬理上許容される塩の結晶の中で、銅のK α 線の照射で得られる粉末X線回折において、特定の主ピークを示すことを特徴とする結晶。

WO 2005/019217 A1

要約書

1-メチルカルバペネム化合物 (I)



- 又はその薬理上許容される塩の結晶の中で、銅の K_{α} 線の照射で得られる粉末X線回折において、特定の主ピークを示すことを特徴とする結晶。

明細書

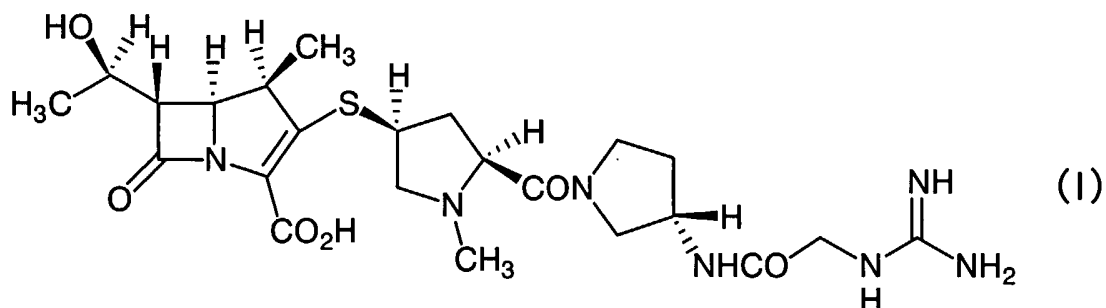
1-メチルカルバペネム化合物の結晶

技術分野

- 5 本発明は、優れた抗菌活性及び保存安定性を有し、かつ、生産性の高い又は取り扱い容易な1-メチルカルバペネム化合物の結晶、当該結晶を有効成分として含有する医薬（特に細菌感染症の予防若しくは治療のための医薬組成物）、細菌感染症の予防若しくは治療のための医薬を製造するための当該結晶の使用、当該結晶の薬理的な有効量を温血動物に投与する細菌感染症の予防方法若しくは治療
- 10 方法、及び、当該結晶の製造方法に関する。

背景技術

特開平10-204086号公報及び特開平11-71277号公報には、式



- 15 で表される1-メチルカルバペネム化合物が開示されている。本化合物（I）は、グラム陰性菌のみならずグラム陽性菌にも優れた抗菌活性を示し、抗菌剤としての有用性が期待できる。

- 特許2001-72681号公報及び特開2002-161034号公報には、本化合物（I）又はその薬理上許容される塩の特定の結晶が開示されている。当該結晶は凍結乾燥粉末に比べれば保存安定性に優れ、取り扱いが容易であるが、
- 20 生産性や保存安定性について必ずしも全く問題がないとは言い切れない。

発明の開示

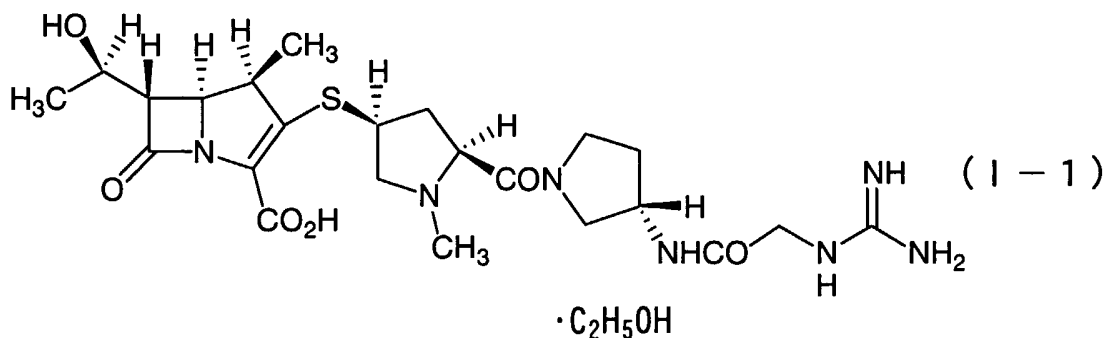
そこで発明者等は、これらの問題点を解決するため種々検討を行った結果、特定の新規の結晶を得ることに成功した。これらの結晶は、特開 2001-72681 号公報の実施例に記載された結晶と比較して、生産性及び保存安定性が改善されており、医薬、特に抗菌剤として実用的に極めて有用な結晶であることを見出し、本発明を完成した。

具体的には、後述の結晶 1 は、高収率かつ簡単な操作で製造可能であり、乾燥工程において特殊な乾燥条件を必要とせず、乾燥条件下での保存安定性が改善された結晶である。後述の結晶 2 は、簡単な操作で製造可能であり、乾燥工程が不要又は短時間でよく、通常の湿度又は湿度の高い条件下で保存安定であるため取り扱い容易な結晶である。特定の水分量を含む後述の結晶 3 は、高収率かつ簡単な操作で製造可能であり、乾燥工程が不要又は短時間でよく、通常の湿度又は湿度の高い条件下で保存安定であるため取り扱い容易な結晶である。

本発明は、

(1) 銅の K_{α} 線の照射で得られる粉末 X 線回折において、面間隔 $d = 7.60, 6.69, 6.33, 6.14, 5.15, 4.58$ 及び 4.48 に主ピークを示すことを特徴とする上記式 (1) で表される 1-メチルカルバペネム化合物又はその薬理上許容される塩の結晶 (以下、結晶 1 とする。) ;

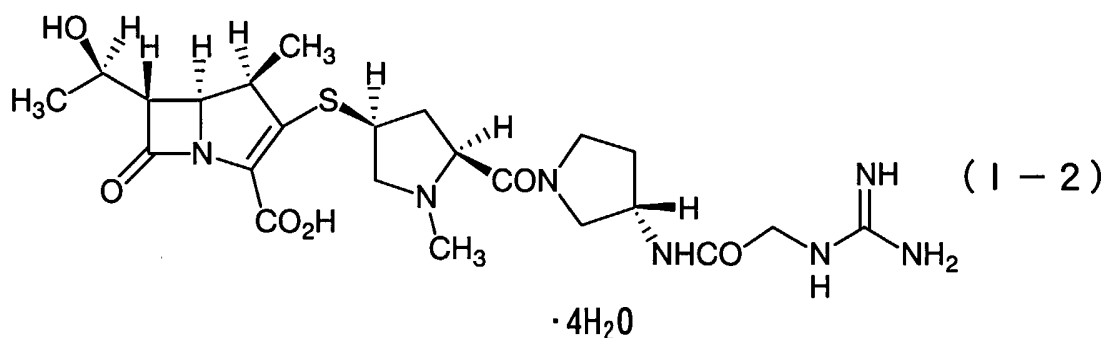
(2) 銅の K_{α} 線の照射で得られる粉末 X 線回折において、面間隔 $d = 7.60, 6.69, 6.33, 6.14, 5.15, 4.58$ 及び 4.48 に主ピークを示すことを特徴とする式



で表される 1-メチルカルバペネム化合物・エタノール和物の結晶 ;

(3) 銅の K_{α} 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔 $d = 11.68, 8.79, 7.53, 6.57, 5.58, 5.37, 3.99$ 及び 3.09 に主ピークを示すことを特徴とする上記式(1)で表される1-メチルカルバペネム化合物又はその薬理上許容される塩の結晶(以下、結晶2とする。);

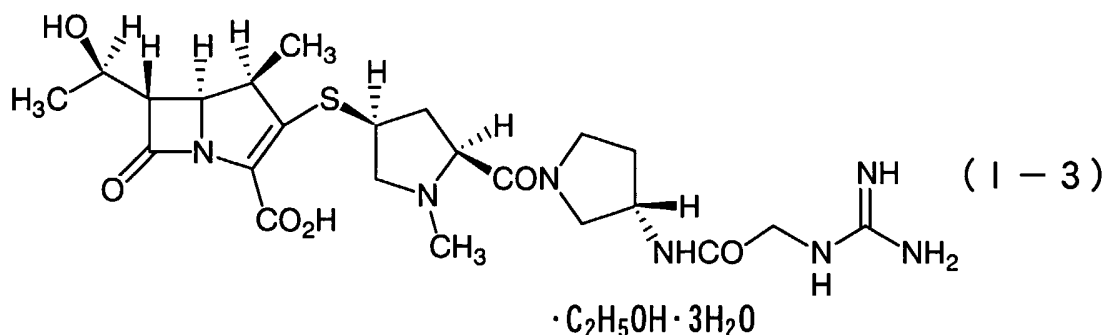
(4) 銅の K_{α} 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔 $d = 11.68, 8.79, 7.53, 6.57, 5.58, 5.37, 3.99$ 及び 3.09 に主ピークを示すことを特徴とする式



10

で表される1-メチルカルバペネム化合物・4水和物の結晶;

(5) 銅の K_{α} 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔 $d = 6.65, 5.68, 4.86, 4.57$ 及び 4.03 に主ピークを示すことを特徴とする式



で表される1-メチルカルバペネム化合物・エタノール和物・3水和物の結晶(特開2001-72681号公報に記載されている。以下、結晶3とする。)を常温で減圧乾燥することによる結晶1の製造方法;

(6) 結晶1を吸湿させることによる結晶3の製造方法；

(7) 水分量が0.5～2質量%である結晶1；

5

(8) 水分量が8～10質量%である結晶2；及び

(9) 前記結晶を有効成分として含有する医薬、特に抗菌剤に関する。

10 上記において、

式(1)で表される1-メチルカルバペネム化合物は特開平10-204086号及び特開平11-071277号公報に開示された化合物であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで広範囲の細菌に対して強力な抗菌活性を有する化合物である。

15

化合物(1)は薬理上許容される塩であってもよい。ここで薬理上許容される塩とは、医薬として使用され得る塩をいう。

化合物(1)は分子内に塩基性基である3級アミノ基及びグアニジノ基を有するので、常法に従って酸で処理することにより、相当する薬理上許容し得る酸付加塩に変えることができる。このような酸付加塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；炭酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩；又はメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩が挙げられる。

25 化合物(1)は分子内に酸性基であるカルボキシル基を有するので、常法に従って塩基と処理することにより、相当する薬理上許容し得る塩基付加塩に変えることができる。このような塩基付加塩の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバル

ト塩等の金属塩；又はアンモニウム塩のようなアンモニウム四級塩を挙げることができる。

また、化合物（1）又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、また、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合もあるが、そのような水和物又は溶媒和物も本化合物（1）及びその薬理上許容される塩に包含される。

このような塩、水和物及び溶媒和物としては、好適には、ナトリウム塩、塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、水和物又はエタノール和物であり、より好適には、水和物又はエタノール和物である。

式（1-1）で表される化合物は、化合物（1）のエタノール和物であり、式（1-2）で表される化合物は、化合物（1）の4水和物である。

本発明の結晶は、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。

同じ化合物の結晶であっても、結晶化の条件によって、複数の異なる内部構造及び物理化学的性質を有する結晶が生成することがあるが、本発明の結晶は、これら結晶形のいずれであってもよく、2以上の結晶形の混合物であってもよい。

式（1-1）で表される1-メチルカルバペネム化合物の結晶は、銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔 $d = 7.60$ 、 6.69 、 6.33 、 6.14 、 5.15 、 4.58 及び 4.48 に主ピークを示す。

式（1-2）で表される1-メチルカルバペネム化合物の結晶は、銅のK α 線（波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム）の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔 $d = 11.68$ 、 8.79 、 7.53 、 6.57 、 5.58 、 5.37 、 3.99 及び 3.09 に主ピークを示す。

発明の効果

本発明の結晶は、化合物（１）又はその薬理上許容される塩の結晶の中で、生産性又は保存安定性が改善されたものであり、工業生産において有用である。

5

発明を実施するための最良の形態

式（１）で表される１－メチルカルバペネム化合物は特開平１０－２０４０８６号及び特開平１１－０７１２７７号公報に開示された方法又はそれに準ずる方法に従って製造することができる。

10

本発明の結晶は、例えば、化合物（１）又はその薬理上許容される塩を適当な溶媒（良溶媒）に溶解し、必要に応じて濃縮し、必要に応じて貧溶媒を加え、必要に応じて冷却する等して、化合物（１）又はその薬理上許容される塩を過飽和状態に導き、結晶を析出させ、次いで、析出した結晶を単離し、乾燥させること
15 によって達成される。

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。

化合物（１）の薬理上許容される塩は、好適には塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩である。
20 薬理上許容される塩は、化合物（１）の溶液に所望の塩を形成する酸若しくは塩基を必要量加えることによって生成させることができる。

化合物（１）又はその薬理上許容される塩の溶液を取り扱う場合、化合物（１）の分解を抑えるため、通常０℃乃至６０℃の温度で取り扱い、好適には
0℃乃至２５℃で取り扱う。

25 結晶化させる為の冷却温度としては０℃乃至１０℃が好適である。

化合物（１）又はその薬理上許容される塩の溶液を濃縮する方法としては、例えば、ロータリーエバポレータ等を用いて常圧若しくは減圧下で加温しながら溶媒を蒸発させて濃縮する方法、逆浸透膜を用いて濃縮する方法などがある。水溶液の濃縮に使用する逆浸透膜としては、例えばポリアクリロニトリル系膜、ポリ

ビニルアルコール系膜、ポリアミド系膜、酢酸セルロース系膜等から選択することができる。

化合物（１）又はその薬理上許容される塩の良溶媒としては、例えば、水、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、メタノールを挙げることができる
5 が、好適には水である。

化合物（１）又はその薬理上許容される塩の貧溶媒としては、例えば、エタノール、プロパノール、ブタノールのような炭素数２乃至４個のアルコール類；アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチルのようなエステル類を挙げ
10 げることができるが、好適にはエタノール又はアセトンであり、最も好適にはエタノールである。

出発原料の化合物（１）は凍結乾燥粉末として既に単離したものをを用いてもよいが、結晶化により精製することも可能であるので、化合物（１）を含む合成反応粗生成物の溶液を使用することもできる。

過飽和状態は、例えば、化合物（１）の水溶液を３０℃乃至６０℃の加温下に飽和状態まで濃縮し、０℃乃至１０℃まで、徐々に冷却することによって、或いは、飽和状態の水溶液にエタノール又はアセトンのような貧溶媒を徐々に加え、必要に応じて冷却することによって得ることができる。

本発明の結晶は、好適には、化合物（１）又はその薬理上許容される塩を含む
20 水溶液を濃縮し、必要に応じて貧溶媒を加え、必要に応じて冷却することによって析出する。

更に好適には、化合物（１）又はその薬理上許容される塩を含む水溶液を濃縮し、必要に応じてエタノール又はアセトンを加え、必要に応じて冷却することによって析出する。

最も好適には、結晶１は、化合物（１）の水溶液を濃縮し、炭酸水素ナトリウム及びエタノールを加えて冷却することによって析出し；結晶２は、化合物
25 （１）の水溶液を冷却し、炭酸水素ナトリウム及びアセトンを加えて冷却することによって析出し、又は、化合物（１）の水溶液を冷却することによって析出する。

析出した結晶は、例えば、濾過、遠心分離、又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、適当な溶媒で洗浄してもよい。洗浄は、結晶化に用いた溶媒で行なうのが好ましい。

5 単離した結晶 1 は、通常 10℃乃至 50℃の温度で、好ましくは 20℃乃至 30℃の温度で、重量がほぼ一定になるまで乾燥させる。結晶 1 の乾燥は、必要に応じて、シリカゲル、塩化カルシウムのような乾燥剤の存在下、又は、減圧下で行なうこともできる。

10 結晶 2 は、減圧乾燥して得られた結晶を、通常 10℃乃至 60℃の温度で、好ましくは 20℃乃至 30℃の温度で、通常 30%以上の湿度で、好ましくは 70%乃至 90%の湿度で、通常 30分間乃至 2日間、好ましくは 6時間乃至 1日間静置することにより得ることができる。

15 このようにして得られた結晶 1 は、乾燥条件下での保存安定性が改善された結晶であり、結晶 2 は、通常の湿度又は湿度の高い条件下で保存安定であるため取り扱い容易な結晶である。

本発明の結晶 1 は、加湿することにより特開 2001-72681号公報に記載されている結晶 3 に変換することができる。また、逆に結晶 3 は乾燥させることにより結晶 1 に変換することができる。

20 結晶 1 を結晶 3 に変換する場合は、例えば 10℃乃至 60℃の温度で、好ましくは 20℃乃至 30℃の温度で、30%以上の湿度で、好ましくは 50%乃至 70%の湿度で、30分間乃至 2日間、好ましくは 6時間乃至 1日間静置することにより達成される。

25 結晶 3 を結晶 1 に変換する場合は、例えば 10℃乃至 60℃の温度で、好ましくは 15℃乃至 25℃の温度で、2時間乃至 2日間、好ましくは 12時間乃至 1日間減圧乾燥するか、又は、10℃乃至 60℃の温度で、好ましくは 20℃乃至 30℃の温度で、20%以下の湿度で、好ましくは 10%以下の湿度で、2時間乃至 2日間、好ましくは 6時間乃至 1日間静置することにより達成される。

- 上記のように、結晶 1 及び結晶 3 は環境によりそれぞれ吸湿の程度が異なり得るが、吸湿の程度が異なっても、結晶 1 又は結晶 3 と同じ粉末 X 線解析のパターンを示す限り、それぞれ本発明の結晶 1 又は結晶 3 に含まれる。これらの吸湿の程度は、例えばカール・フィッシャーの方法等の常法により測定し求めることができる。結晶 1 における好適な水分量は、0.5%乃至2%であり、水分量がこの範囲より少ないと過酷な乾燥条件が必要となり製造コストが上昇することが考えられ、水分量がこの範囲より多いと、結晶 3 に変化するおそれが高くなる。また、結晶 3 における好適な水分量は、3%乃至12%であり、より好適には8%乃至10%であり、水分量がこの範囲より小さいと、結晶 1 に変化するおそれが高くなり、水分量がこの範囲より大きいと、結晶が扱いにくくなることが考えられる。このように、結晶 1 及び結晶 3 は、水分量がこの範囲内である場合、当該混合物は保存安定性が特に優れ、常温常湿で品質変動がないため、取り扱いが極めて容易となり、医薬、特に抗菌剤として実用化するのに適した結晶である。
- 上記のような特定の水分量を含有する結晶 3 は、通常の湿度又は湿度の高い条件下で保存安定であるため取り扱い容易な結晶である。

- 本発明の結晶は、グラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して、セファロスポリナーゼ生産菌も含めて、幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌活性を示す。その抗菌活性を寒天平板希釈法により測定したところ、例えば、黄色ブドウ球菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、腸球菌などのグラム陽性菌、大腸菌、赤痢菌、肺炎桿菌、変形菌、セラチア、エンテロバクター、緑膿菌などのグラム陰性菌及びバクテロイデスフラジリスのような嫌気性菌を包含する広範囲な病原菌に対して、強力な抗菌活性を示した。更に、慢性胃炎や消化性潰瘍において高率に検出されるヘリコバクターピロリ菌に対しても強力な抗菌活性を示した。

本発明の結晶は、適当な溶剤に溶解してマウスに投与したところ、従来の同系薬剤に比べて長い血中濃度半減期を示し、高い尿中回収率を示した。

また、本発明の結晶は、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、大腸菌または緑膿菌によるマウス全身感染において、皮下投与により優れた感染治療効果を示した。従っ

て、本発明の結晶は、医薬（特に、抗菌剤）、及び、その製造原末として有用である。

本発明の結晶は、医薬（特に抗菌剤）として使用する場合には、それ自体ある
5 いは適宜の薬理的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等により経口的に、注射剤等により非経口的に、又は軟膏剤等により局所的に投与することができる。

これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニト、ソルビットの
10 ような糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 α -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのようなデンプン誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロール誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、
15 メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；リン酸カルシウムのようなリン酸塩誘導体；炭酸カルシウムのような炭酸塩誘導体；硫酸カルシウムのような硫酸塩誘導体等）、結合剤（例えば、前記の賦形剤；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；マクロゴール等）、崩壊剤（例えば、前記の賦形剤；クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビ
20 ニルピロリドンのような化学修飾された、デンプン、セルロース誘導体等）、滑沢剤（例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；コロイドシリカ；ビーガム；ビーズワックス、ゲイロウのようなワックス類；硼酸；グリコール；フマル酸、アジピン酸のようなカルボン酸類；安息香酸ナトリウムのようなカルボン酸ナトリウム
25 塩；硫酸ナトリウムのような硫酸類塩；ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等）、安定剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール

類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；無水酢酸；ソルビン酸等）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等）、懸濁化剤（例えば、ポリソルベート 80、カルボキシメチルセルロースナトリウム等）、希釈剤、製剤用溶剤（例えば、水、エタノール、グリセリン等）、溶解補助剤（非イオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤等）、局所麻酔剤（塩酸リドカイン、塩酸メピバカイン等）等の添加物を用いて周知の方法で製造される。

経口的投与に適した剤形としては、例えば、錠剤、コーティング剤、カプセル剤、トローチ剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、ドライシロップ剤等の固体制剤、或いはシロップ剤等の液体制剤を挙げることができる。非経口投与に適した剤形としては、例えば、注射剤、点滴剤、座剤等を挙げることができる。また、局所投与に適した剤形としては、例えば、軟膏剤、チンキ剤、クリーム剤、ゲル剤等を挙げることができる。これらの製剤は製剤学の分野でそれ自体公知の方法で調整することができる。

本発明の結晶性 1-メチルカルバペネム化合物は、特に注射剤又は点滴剤の形態で非経口的に投与するのが好適である。その投与量は、年齢、体重、症状によって異なるが、通常、成人に対して 1 日当り下限 10 mg（好適には、50 mg）、上限 6000 mg（好適には、4000 mg）を、1 乃至 4 回に分けて投与することができる。

20

以下、実施例、試験例及び製剤例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。なお、実施例の核磁気共鳴スペクトルにおいて、重水中での測定ではテトラメチルシランを内部標準物質として使用した。

25 (実施例 1)

(1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [(3S) - 3 - (2-
グアニジノアセチルアミノ)ピロリジン-1-イルカルボニル] - 1-メチルピ
ロリジン-4-イルチオ] - 6 - [(1R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メ
チル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸・エタノール和物 (結晶 1)

特開 2001-72681 号公報に記載の方法により得られた (1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [(3S) - 3 - [2 - [2, 3 - ビス (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) グアニジノ] アセチルアミノ] ピロリジン - 1 - イルカルボニル] - 1 - メチルピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 -

5 [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 4 - ニトロベンジルエステル (10.0 g) の 33% 含水テトラヒドロフラン溶液 (120 mL) に 7.5% パラジウム - 炭素 (3.13 g) を添加し、その懸濁液を水素雰囲気下、20℃で4時間攪拌した。反応混合液をろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出洗浄した。水層に活性炭 (4.3 g) を添

10 加して室温で30分間攪拌した。活性炭をろ別した後、そのろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮液に炭酸水素ナトリウム (100 mg) 及びエタノール (240 mL) を添加し、得られた懸濁液を0℃で16時間静置した。その後懸濁液を1時間攪拌し、析出した結晶をろ取し、エタノール : 水 (3 : 1) 溶液で洗浄し、減圧乾燥することにより、標記エタノール和物の結晶 (4.35 g) を得た。

15 融点 : 225 - 240℃ (分解)。

核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1.17-1.94 (6H, m), 1.31 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.56-1.74 (1H, m), 1.94-2.12 (1H, m), 2.19-2.29 (1H, m), 2.28, 2.29 (3H, s \times 2), 2.72-2.88 (2H, m), 3.08 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.29-3.74 (8H, m), 3.74-3.94 (2H, m), 4.01 (2H,

20 s), 4.17-4.28 (2H, m), 4.39-4.54 (1H, m).

赤外線吸収スペクトル (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹): 3335, 2970, 1755, 1651, 1452, 1387, 1251.

粉末X線 (Cu K α , λ = 1.54 オングストローム) d(オングストローム): 7.60, 6.69, 6.33, 6.14, 5.15, 4.58, 4.48.

25

(実施例 2)

(1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [(3S) - 3 - (2 - グアニジノアセチルアミノ) ピロリジン - 1 - イルカルボニル] - 1 - メチルピ

ロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メ
チル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸・4水和物 (結晶2)

特開2001-72681号公報に記載の方法により得られた(1R, 5S,
6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(3S)-3-(2-グアニジノアセチ
5 ルアミノ)ピロリジン-1-イルカルボニル]-1-メチルピロリジン-4-イ
ルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-1-カルバ
ペン-2-エム-3-カルボン酸(5.50g)を水(14mL)に添加し、そ
の懸濁液を0℃で1時間攪拌した。得られた結晶をろ取り、減圧乾燥すること
により無水物結晶を得た。この無水物結晶を25℃、湿度80%雰囲気下に1日静
10 置することにより、標記4水和物の結晶(5.28g)を得た。

融点: 235-250℃(分解)。

核磁気共鳴スペクトル(400 MHz, D₂O) δ ppm: 1.34 (3H, dd, J = 7.1,
1.9Hz), 1.44 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.58-1.68 (1H, m), 1.96-2.13 (1H,
m), 2.18-2.34 (1H, m), 2.27, 2.28 (3H, s×2), 2.69-2.89 (2H, m),
15 3.07 (1H, d, J = 10.7Hz), 3.29-3.74 (6H, m), 3.75-3.94 (2H, m),
4.00 (2H, s), 4.16-4.31 (2H, m), 4.37-4.49 (1H, m)。

赤外線吸収スペクトル(KBr) ν max (cm⁻¹): 3336, 2967, 1753, 1628,
1576, 1451, 1384, 1285, 1182。

粉末X線(Cu K_α, λ = 1.54 オングストローム) d(オングストローム):
20 11.68, 8.79, 7.53, 6.57, 5.58, 5.37, 3.99, 3.09。

(実施例3)

(1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(3S)-3-(2-
グアニジノアセチルアミノ)ピロリジン-1-イルカルボニル]-1-メチルピ
25 ロリジン-4-イルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メ
チル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸・エタノール和物 (結晶1)

特開2001-72681号公報に記載の方法により得られた(1R, 5S,
6S)-2-[(2S, 4S)-2-[(3S)-3-(2-グアニジノアセチ
ルアミノ)ピロリジン-1-イルカルボニル]-1-メチルピロリジン-4-イ

ルチオ] - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバ
 ペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸・エタノール和物・3水和物 (特開2001 -
 72681号公報には「1/2炭酸塩・1/2エタノール」と誤記されている。
 4. 76g) を20℃で6時間減圧乾燥させることにより、標記エタノール和物
 5 (2.55g) を得た。

(実施例4)

(1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [(3S) - 3 - (2 -
 グアニジノアセチルアミノ) ピロリジン - 1 - イルカルボニル] - 1 - メチルピ
 10 ロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メ
 チル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸・エタノール和物・3水和物
(結晶3)

実施例1で得られた(1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 -
 [(3S) - 3 - (2 - グアニジノアセチルアミノ) ピロリジン - 1 - イルカル
 15 ボニル] - 1 - メチルピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [(1R) - 1 - ヒド
 ロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸・エ
 タノール和物(42.89g) を25℃、湿度60%の容器に入れ、1日間静置
 することにより、標記エタノール和物・3水和物(45.46g) を得た。

融点: 228 - 233℃ (分解)。

20 核磁気共鳴スペクトル (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1.13-1.24 (4.5H, m),
 1.30 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.57-1.72 (1H, m), 1.93-2.10 (1H, m),
 2.15-2.35 (1H, m), 2.27, 2.29 (3H, s×2), 2.68-2.88 (2H, m), 3.09
 (1H, d, J=10.6 Hz), 3.29-3.73 (7H, m), 3.75-3.93 (2H, m), 4.01 (2H,
 s), 4.12-4.30 (2H, m), 4.38-4.50 (1H, m).

25 赤外線吸収スペクトル (KBr) ν max (cm⁻¹): 3331, 2968, 2875, 2791,
 1755, 1669, 1637, 1453, 1386, 1339, 1312, 1283, 1254.

(実施例5)

(1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [(2 S, 4 S) - 2 - [(3 S) - 3 - (2 -
グアニジノアセチルアミノ) ピロリジン-1-イルカルボニル] - 1 - メチルピ
ロリジン-4-イルチオ] - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メ
チル-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸・4水和物 (結晶2)

- 5 特開2001-72681号公報に記載の方法により得られた(1 R, 5 S,
6 S) - 2 - [(2 S, 4 S) - 2 - [(3 S) - 3 - [2 - [2, 3-ピス
(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) グアニジノ] アセチルアミノ] ピロリ
ジン-1-イルカルボニル] - 1 - メチルピロリジン-4-イルチオ] - 6 -
[(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル-1-カルバペン-2-エム
10 - 3-カルボン酸 4-ニトロベンジルエステル(3.00g)を33%含水テ
トラヒドロフラン(36mL)に溶かし、この溶液に7.5%パラジウム-炭素
(850mg)を添加し、その懸濁液を水素雰囲気下、20℃で4時間攪拌した。
反応混合液をろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出洗浄した。得られた水層に活性炭
(1.29g)を添加して室温で30分間攪拌した。反応液から活性炭をろ別し
15 た後、得られたろ液を減圧濃縮し、濃縮物に炭酸水素ナトリウム(30mg)及
びアセトン(72mL)を添加し、その懸濁液を0℃で16時間静置した。その
後当該懸濁液を1時間攪拌し、析出した結晶をろ取し、アセトン:水(3:1)
混合溶液で洗浄することにより、標記4水和物の結晶(1.31g)を得た。
得られた結晶の融点、核磁気共鳴スペクトル、赤外線吸収スペクトル及び粉末
20 X線は、実施例2で得られた結晶のものと同一であった。

(製剤例1)

注射剤

- 実施例1の化合物の結晶250mgを無菌的にバイアルに充填し封栓する。本
25 製剤には必要に応じて、塩酸リドカイン等の局所麻酔剤など公知の医薬添加物を
配合することができる。本製剤は、投与時に注射用蒸留水等の溶媒に溶解して使
用する。

図面の簡単な説明

図 1

図 1 は、(1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [(2 S, 4 S) - 2 - [(3 S) - 3 - (2 - グアニジノアセチルアミノ) ピロリジン - 1 - イルカルボニル] - 1 - メチルピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸・エタノール和物 (1 - 1) の結晶について、銅の K α 線 (波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末 X 線回折パターンである。尚、粉末 X 線回折パターンのたて軸は回折強度をカウント/秒 (cps) 単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値で示す。

10

図 2

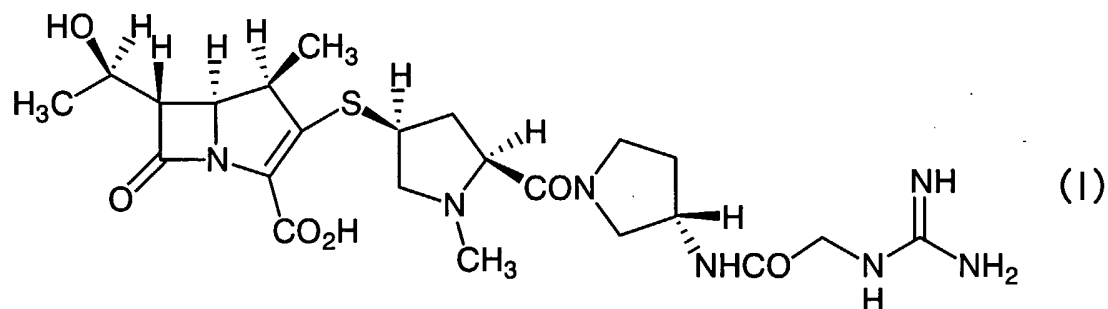
図 2 は、(1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [(2 S, 4 S) - 2 - [(3 S) - 3 - (2 - グアニジノアセチルアミノ) ピロリジン - 1 - イルカルボニル] - 1 - メチルピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸・4 水和物 (1 - 2) の結晶について、銅の K α 線 (波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末 X 線回折パターンである。尚、粉末 X 線回折パターンのたて軸は回折強度をカウント/秒 (cps) 単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値で示す。

20 産業上の利用可能性

本発明の結晶は、生産性又は保存安定性が改善されたものであり、医薬、特に抗菌剤として実用的に極めて有用である。

請求の範囲

1. 銅の K_{α} 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔 $d = 7.60$ 、 6.69 、 6.33 、 6.14 、 5.15 、 4.58 及び 4.48 に主ピークを示すことを特徴とする式

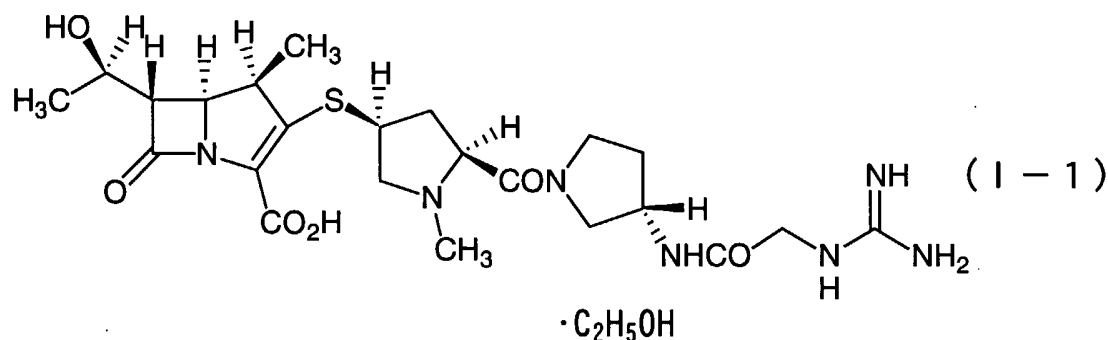


5

で表される1-メチルカルバペネム化合物又はその薬理上許容される塩の結晶。

2. 銅の K_{α} 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔 $d = 7.60$ 、 6.69 、 6.33 、 6.14 、 5.15 、 4.58 及び 4.48 に主ピークを示すことを特徴とする式

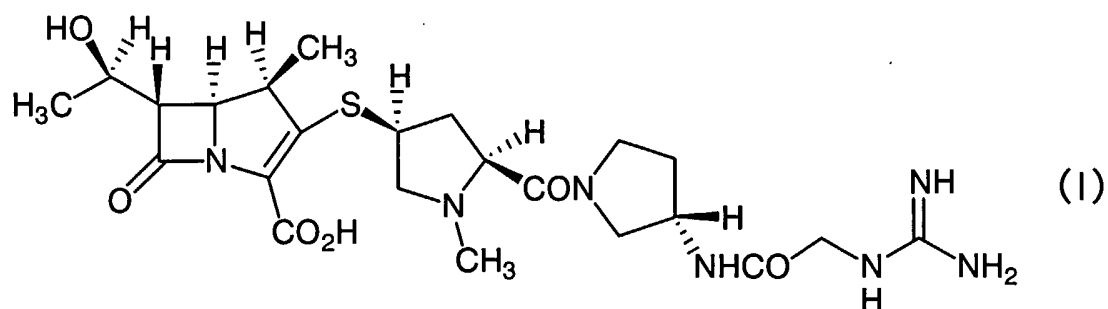
10



で表される1-メチルカルバペネム化合物・エタノール和物の結晶。

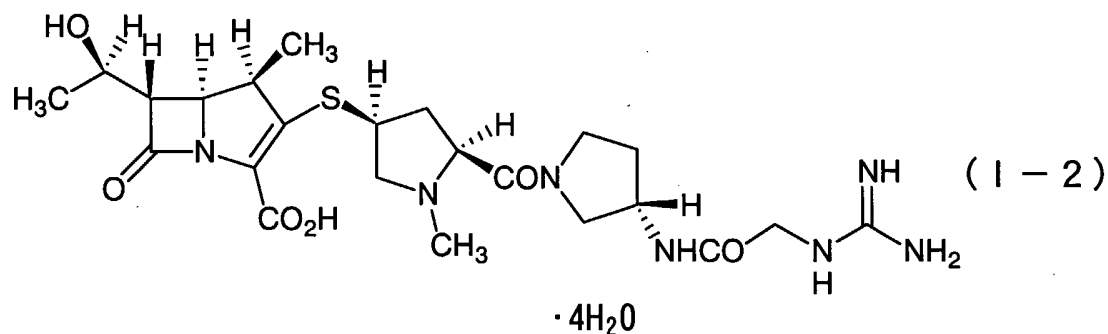
3. 銅の K_{α} 線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔 $d = 11.6$ 、 8.79 、 7.53 、 6.57 、 5.58 、 5.37 、 3.99 及び 3.09 に主ピークを示すことを特徴とする式

15



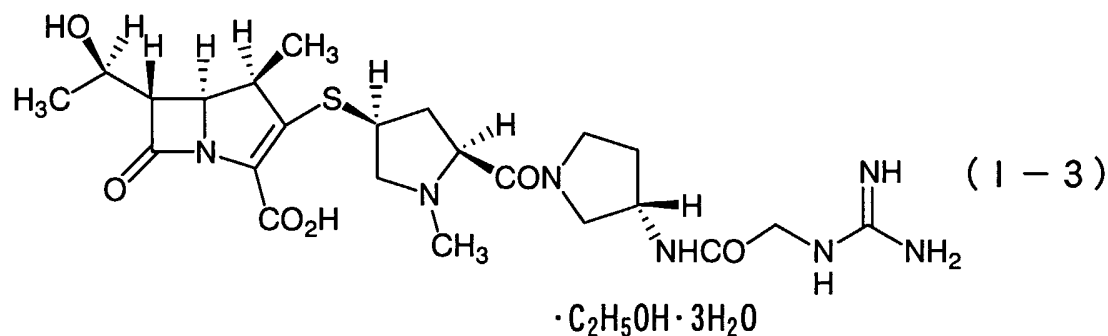
で表される 1-メチルカルバペナム化合物又はその薬理上許容される塩の結晶。

4. 銅の K_{α} 線の照射で得られる粉末 X 線回折において、面間隔 $d = 11.658$ 、 8.79 、 7.53 、 6.57 、 5.58 、 5.37 、 3.99 及び 3.09 に主ピークを示すことを特徴とする式



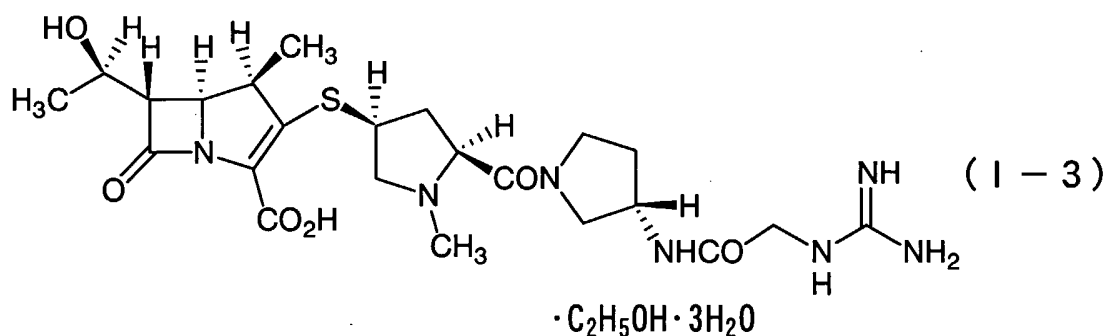
で表される 1-メチルカルバペナム化合物・4水和物の結晶。

- 10 5. 銅の K_{α} 線の照射で得られる粉末 X 線回折において、面間隔 $d = 6.65$ 、 5.68 、 4.86 、 4.57 及び 4.03 に主ピークを示すことを特徴とする式



で表される 1-メチルカルバペネム化合物・エタノール和物・3水和物の結晶を常温で減圧乾燥することによる、請求の範囲第1項に記載の結晶の製造方法。

6. 請求の範囲第1項に記載の結晶を吸湿させることによる、銅のK_α線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔d = 6.65、5.68、4.86、4.57及び4.03に主ピークを示すことを特徴とする式

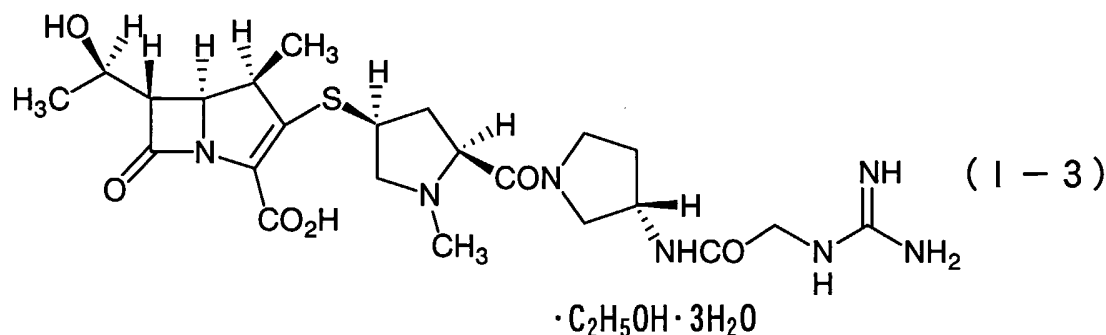


で表される 1-メチルカルバペネム化合物・エタノール和物・3水和物の結晶の製造方法。

10

7. 水分量が 0.5 ~ 2 質量% である請求の範囲第1項に記載の結晶。

8. 水分量が 8 ~ 10 質量% である、銅のK_α線の照射で得られる粉末X線回折において、面間隔d = 6.65、5.68、4.86、4.57及び4.03に主ピークを示すことを特徴とする式



で表される 1-メチルカルバペネム化合物・エタノール和物・3水和物の結晶。

9. 請求の範囲第1項乃至第4項、第7項及び第8項のいずれか1項に記載された結晶を有効成分として含有する細菌感染症の予防若しくは治療のための医薬組成物。
- 5 10. 細菌感染症の予防若しくは治療のための医薬を製造するための請求の範囲第1項乃至第4項、第7項及び第8項のいずれか1項に記載された結晶の使用。
11. 請求の範囲第1項乃至第4項、第7項及び第8項のいずれか1項に記載された結晶の薬理的な有効量を温血動物に投与する細菌感染症の予防方法又は治療方法。
- 10

図 1

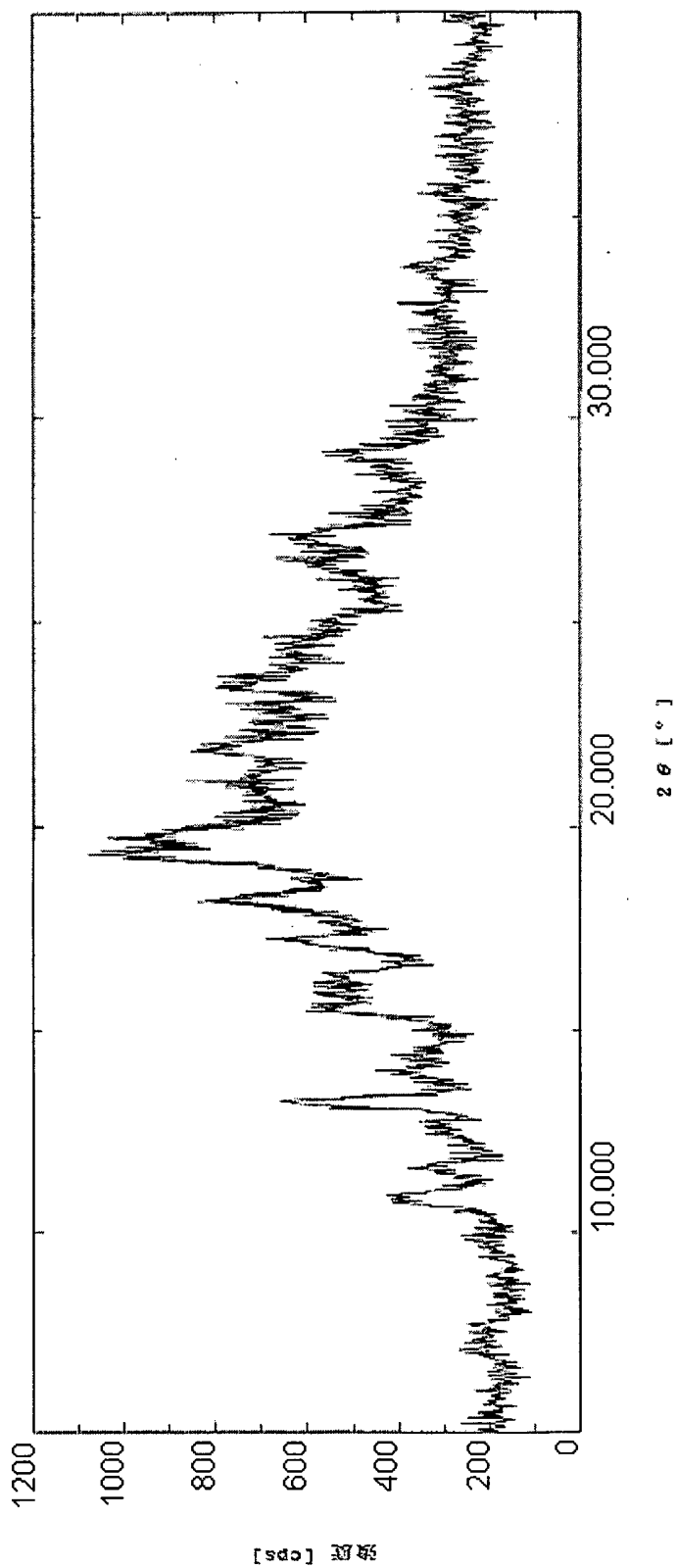
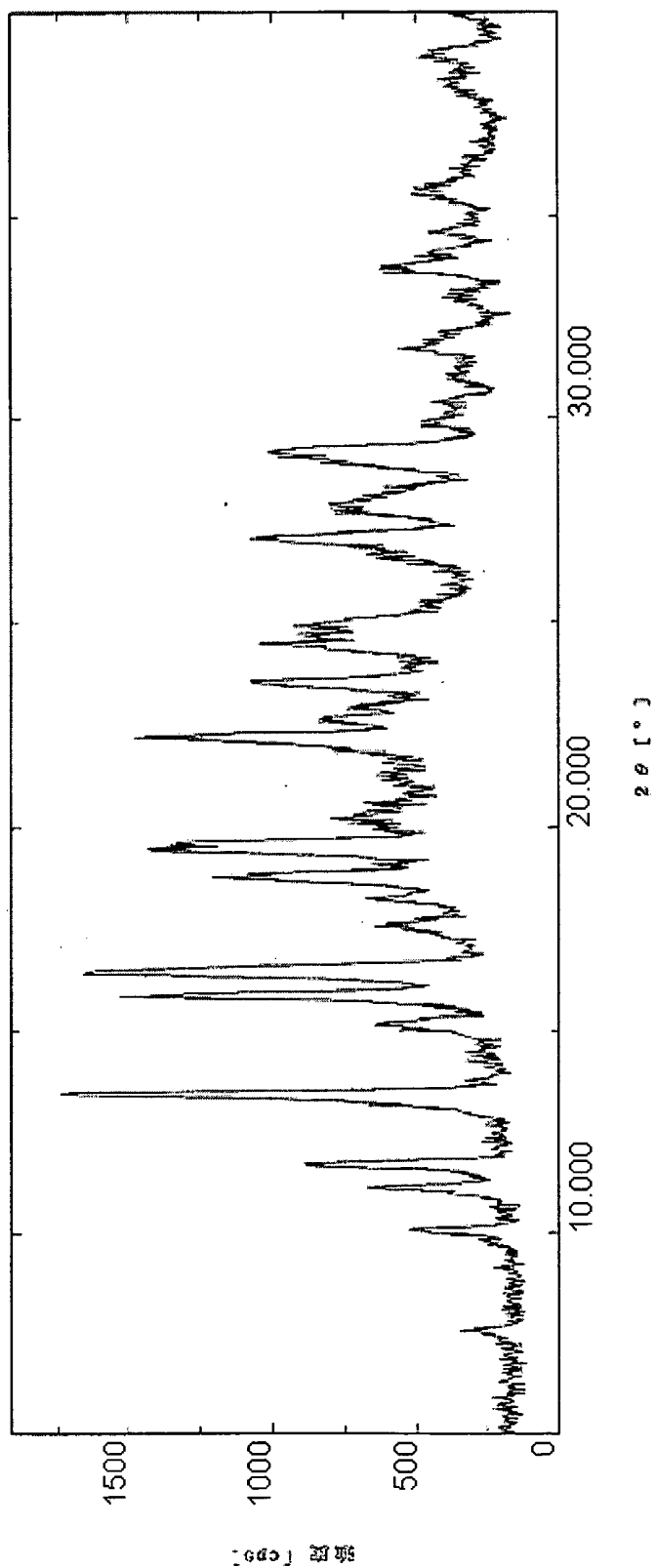


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012604

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D487/04, A61K31/407, A61P31/04

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)
Int.Cl⁷ C07D487/04, A61K31/407, 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 (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-72681 A (Sankyo Co., Ltd.), 21 March, 2001 (21.03.01), Full text & WO 01/02401 A1	1-10
A	WO 97/23483 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 03 July, 1997 (03.07.97), Claims & CA 2241092 A & JP 10-204086 A & EP 882728 A1 & CN 1209130 A & US 6090802 A	1-10

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
01 November, 2004 (01.11.04)

Date of mailing of the international search report
16 November, 2004 (16.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012604

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.: 11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
It pertains 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:

The technical feature of the inventions according to claims 1, 2 and 5 to 7 is a 1-methyl carbapenem derivative having main peaks described in claim 1. Whereas, the inventions according to claims 3, 4 and 8 do not have such technical feature.

Accordingly, the inventions according to claims 1, 2 and 5 to 7 and the inventions according to claims 9 and 10 defined by referring to these claims, and the inventions according to claims 3, 4 and 8 and the inventions according to claims 9 and 10 defined by referring to these claims do not comply with the requirement of unity of invention.

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl⁷ C07D487/04, A61K31/407, A61P31/04</p>		
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl⁷ C07D487/04, A61K31/407, A61P31/04</p>		
<p>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</p>		
<p>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)</p> <p>CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)</p>		
<p>C. 関連すると認められる文献</p>		
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 請求の範囲の番号
X	JP 2001-72681 A (三共株式会社) 2001. 03. 21, 全文 & WO 01/02401 A1	1-10
A	WO 97/23483 A1 (三共株式会社) 1997. 07. 03. 特許請求の範囲 & CA 2241092 A & JP 10-204086 A & EP 882728 A1 & CN 1209130 A & US 6090802 A	1-10
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>		
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> <p>の日の後に公表された文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>		
国際調査を完了した日	01. 11. 2004	国際調査報告の発送日
		16. 11. 2004
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4 C 8 6 1 9
日本国特許庁 (ISA/J P)	關 政立	
郵便番号 100-8915		
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	電話番号 03-3581-1101	内線 3452

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 (PCT 17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. 請求の範囲 11 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、

人の身体の治療による処置方法に関するものである。
2. 請求の範囲 _____ 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. 請求の範囲 _____ 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の国際調査機関は認めた。

請求の範囲1、2、5-7に記載の発明に共通する技術的特徴は、請求の範囲1に記載の主ピークを有する1-メチルカルバペネム誘導体にあるものと認められるが、請求の範囲3、4、8に記載の発明は、かかる技術的特徴を有しない。
したがって、請求の範囲1、2、5-7に記載の発明及びこれらの請求項を引用する請求の範囲9、10に記載の発明と請求の範囲3、4、8に記載の発明及びこれらの請求の範囲を引用する請求の範囲9、10に記載の発明とは、発明の単一性の要件を満たさない。

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の範囲について作成した。
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の範囲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の範囲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の範囲について作成した。

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なかった。