

(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
2023年10月5日(05.10.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/190663 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 471/04 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2023/012761
- (22) 国際出願日: 2023年3月29日(29.03.2023)
- (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 2022-056754 2022年3月30日(30.03.2022) JP
- (71) 出願人: 参天製薬株式会社(SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5308552 大阪府大阪市北区大深町4番20号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 大野 敦嗣(OHNO, Atsushi); 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 本田 崇宏(HONDA, Takahiro); 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP).
- (74) 代理人: 山尾 憲人, 外(YAMAOKA, Norihito et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町8番1号 大阪梅田ツインタワーズ・ノース青山特許事務所 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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, 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))

(54) Title: HIGH-PURITY COMPOUND PRODUCTION METHOD AND PURIFICATION METHOD

(54) 発明の名称: 高純度化合物の製造方法および精製方法

(57) Abstract: The present invention provides an effective production method and/or purification method for a high-yield and high-purity (R)-11-[[-(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]-acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepine-6-one or a salt thereof, said compound not containing impurities, particularly 11-(2-chloroacetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepine-6-one.

(57) 要約: 本発明は、不純物、特に11-(2-クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンを含まない高収率かつ高純度の(R)-11-[[-(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]-アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の効果的な製造方法および/または精製方法を提供する。



WO 2023/190663 A1

明 細 書

発明の名称：高純度化合物の製造方法および精製方法

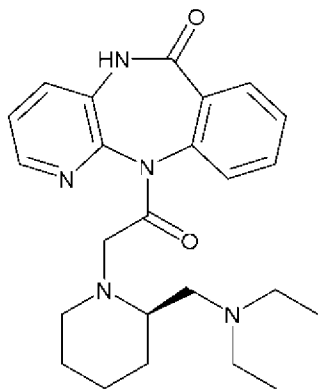
技術分野

[0001] 本発明は、高純度の (R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オン (以下、「AFDX0250」とすることもある) またはその塩の製造方法および精製方法に関する。また、本発明は、高純度の AFDX0250 またはその塩、および、高純度の AFDX0250 またはその塩を含み、11 - (2 - クロロアセチル) - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オン (以下、「化合物1」とすることもある) 等の不純物を実質的に含まない医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] AFDX0250 は、(+)-11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンであり、以下に示す構造を有し、緑内障、高眼圧症および近視の眼疾患の治療に有用であることが知られている (特許文献1 および特許文献2)。

[化1]



[0003] AFDX0250の製造方法は、非特許文献1 および特許文献3に開示されている。非特許文献1には、アセトニトリル中、炭酸ナトリウム存在下で

反応させる一般的手順に倣って、11-(クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンと(-)-2-[(ジエチルアミノ)メチル]ピペリジンを反応させて、AFDX0250を製造することが開示されている。また、特許文献3においても、アセトニトリル中、炭酸ナトリウム存在下で反応させる例に倣って、11-(クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンと(-)-2-[(ジエチルアミノ)メチル]ピペリジンを反応させて、AFDX0250を製造する方法が開示されているが、その収量は59%と低いことが示されている。

[0004] AFDX0250を医薬品として製造販売するためには、AFDX0250を高収率で製造し、そして効果的に精製すること、また、望ましくない作用が生じないようにするために粗生成物から不純物を除去し、高純度で製造することが重要である。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第93/18772号パンフレット

特許文献2：国際公開第2022/030489号パンフレット

特許文献3：特開昭60-215683号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Wolfnard W. Engel et al., J. Med. Chem., 1989, 32(8), 1718-1724

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 医薬は、品質および純度の承認基準を満たすために、高い純度が要求される。例えば、医薬の製造および／または貯蔵中に不純物が生じることによって、治療効果の低下および副作用の発現等の望ましくない効果をもたらされるといった問題が生じる場合がある。また、医薬の有効成分として有用な化

化合物の収率が低いとその化合物を大量合成または工業的生産することが困難であり、医薬の開発に高いコストがかかるといった問題もあった。上記のとおり、非特許文献1および特許文献3には、AFDX0250の製造方法が開示されているが、製造されたAFDX0250の収率は低いことが示されている。そのため、医薬品として使用するためにはAFDX0250の従来の製造方法を改良する余地があった。

[0008] さらに、本発明者らは、AFDX0250またはその塩を含有する医薬組成物の開発段階で、製造したAFDX0250中に含まれる11-(2-クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンがAmes試験陽性であることを見出し、副作用の発現の観点からかかる化合物を除去することが望ましいと考えた。

[0009] そこで、本発明は、不純物、特に11-(2-クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンを含まない高収率かつ高純度のAFDX0250またはその塩の効果的な製造方法および／または精製方法を提供することを課題とする。本発明はまた、不純物を実質的に含まない高収率かつ高純度のAFDX0250またはその塩、および、高純度のAFDX0250を含む安全性の高い医薬組成物を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、11-(2-クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩と(R)-2-(ジエチルアミノ)メチルピペリジンまたはその塩からAFDX0250またはその塩を高収率かつ高純度で製造する方法の特定の条件、ならびに高純度で精製するための結晶化の特定の条件を見出した。より具体的には、本発明者らは、11-(2-クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩と(R)-2-(ジエチルアミノ)メチルピペリジンまたはその塩を、11-(2-ク

ロクロアセチル) - 5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩 1 g あたり 15~50 mL の量のアセトニトリルを含む有機溶媒中、アルカリ金属のヨウ化物の存在下、塩基性条件下で反応させることで、高収率かつ高純度の AFDX0250 またはその塩を製造できること、さらに得られた AFDX0250 の粗生成物を溶媒と温度を適宜調整して高純度で結晶化できることを見出し、本発明を完成させた。

[0011] 具体的には、本発明は以下を提供する。

[項1] 11-(2-クロロアセチル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩と (R)-2-(ジエチルアミノ)メチルピペリジンまたはその塩とを有機溶媒中、アルカリ金属のヨウ化物の存在下、塩基性条件下で反応させる工程を含む、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の製造方法であって、該有機溶媒が、11-(2-クロロアセチル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩 1 g あたり 15~50 mL のアセトニトリルを含む、製造方法。

[項2] 有機溶媒が、11-(2-クロロアセチル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩 1 g あたり 15~50 mL のアセトニトリルである、項1に記載の製造方法。

[項3] 反応混合物に水および酸を加えて pH を調整し、次いで、有機溶媒で抽出する工程を含む、項1または項2に記載の製造方法。

[項4] 有機溶媒による抽出が、2回以上実施される、項3に記載の製造方法。

[項5] 有機溶媒が、酢酸エチルである、項3または項4に記載の製造方法。

[項6] 11-(2-ヨードアセチル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩と (R)-2-(ジエチルアミノ)メチルピペリジンまたはその塩とを有機溶媒中、塩基性条件下で反応させる工程を含む、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の製造方法。

[項7] (R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を1-プロパノールおよび水の混合液中で結晶化する工程を含む、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の精製方法。

[項8] (R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩をアルコール系溶媒中で活性炭処理する工程を含む、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の精製方法。

[項9] (R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩をアルコール系溶媒およびケトン系溶媒の混合液中で再結晶化する工程を含む、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の精製方法。

[項10] 純度が95%以上である、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩。

[項11] 不純物の含有量が5%未満である、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩。

[項12] (R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を含む医薬組成物であって、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩に由来する不純物の含有量が(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩に対して5%未満である、医薬組成物。

[項13] 不純物の含有量が1%未満である、項12に記載の医薬組成物。

[項14] (R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を含む医薬組成物であって、11-(2-クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を実質的に含まない、医薬組成物。

[項15] 11-(2-クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩

の含有量が、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩に対して1000ppm未満である、項14に記載の医薬組成物。

[項16] さらに5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を実質的に含まない、項14または項15に記載の医薬組成物。

[項17] 5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の含有量が、1000ppm未満である、項16に記載の医薬組成物。

[0012] なお、前記[項1]から[項17]の各構成は、任意に2以上を選択して組み合わせることができる。

[0013] さらに、本発明は以下を提供する。

[項18] 点眼剤である、項12～項17のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項19] 緑内障、高眼圧症または近視を治療するための項12～項18のいずれか一項に記載の医薬組成物。

発明の効果

[0014] 本発明の製造方法および精製方法によれば、既知の方法に比べて高収率かつ高純度の(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を製造することができる。また、11-(2-クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オン等の不純物の含有量を抑えることができる。

さらに、本発明は、高純度の(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはそ

の塩、および、高純度の (R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンまたはその塩を含む医薬組成物を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]白鷺A (0.05w/w、0.10w/wおよび0.15w/w) および白鷺P (0.10w/wおよび0.15w/w) での活性炭処理前後の各溶媒 (エタノール (EtOH)、1-プロパノール (1-PrOH) およびN-メチルピロリドン (NMP)) を含むAFDX0250試料 (粉末およびDMSO溶液) の性状を示す。なお、溶媒としてNMPを含む試料については、白鷺A (0.15w/w) および白鷺P (0.10w/wおよび0.15w/w) を使用したものは調製していない。

[図2]アルコール系溶媒としてエタノール、貧溶媒としてアセトン、メチルエチルケトン (MEK)、メチルイソブチルケトン (MIBK) またはn-ヘプタンを用いて、それらの組み合わせについて、それぞれの全溶媒量10v/w (比率1:3) および20v/w (比率1:1) で再結晶化工程を実施して得られた各乾燥品およびDMSO溶液ならびに精製前の乾燥品およびDMSO溶液の性状を示す。

[図3]アルコール系溶媒として1-プロパノール、貧溶媒としてアセトン、メチルエチルケトン (MEK)、メチルイソブチルケトン (MIBK) またはn-ヘプタンを用いて、それらの組み合わせについて、それぞれの全溶媒量10v/w (比率1:3) および20v/w (比率1:1) で再結晶化工程を実施して得られた各乾燥品およびDMSO溶液ならびに精製前の乾燥品およびDMSO溶液の性状を示す。

発明を実施するための形態

[0016] 以下に、本発明について詳細に説明する。

[0017] 本発明は、(R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2,

3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の製造方法を提供するものであり、11-(2-クロロアセチル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩と (R)-2-(ジエチルアミノ)メチルピペリジンまたはその塩とをアセトニトリルを含む有機溶媒、好ましくはアセトニトリル中、アルカリ金属のヨウ化物の存在下、塩基性条件下で反応させる工程を含む。本工程では、11-(2-クロロアセチル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩、(R)-2-(ジエチルアミノ)メチルピペリジンまたはその塩、アセトニトリルを含む有機溶媒、好ましくはアセトニトリル、アルカリ金属のヨウ化物および塩基を混合し、加熱攪拌して、次いで、濃縮して、反応混合物を得ることができる。

[0018] 本工程の原料である11-(2-クロロアセチル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩および (R)-2-(ジエチルアミノ)メチルピペリジンまたはその塩は、市販品を用いてもよいし、公知の方法で製造したものをを用いてもよい。

[0019] 本工程における「有機溶媒」は、アセトニトリルを含むものであり、好ましくはアセトニトリルのみである。アセトニトリルの添加量は、15 v/w ~ 50 v/w であり、好ましくは15 v/w ~ 40 v/w であり、より好ましくは15 v/w ~ 30 v/w であり、さらに好ましくは18 v/w ~ 25 v/w であり、最も好ましくは20 v/w である。

なお、アセトニトリルの添加量の「v/w」は、11-(2-クロロアセチル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンの質量 (1 g) に対するアセトニトリルの体積 (mL) を意味する。以下、特に断りがない限り同様とする。

[0020] 本工程における「アルカリ金属のヨウ化物」としては、例えば、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化カルシウム、ヨウ化リチウム等が挙げら

れ、好ましくはヨウ化ナトリウムである。また、アルカリ金属のヨウ化物は単独で用いてもよく、2種以上を任意の組み合わせと比率で用いてもよい。アルカリ金属のヨウ化物の添加量は、例えば0.01~2当量であり、好ましくは0.05~1.5当量であり、よりこの好ましくは0.1~1当量であり、さらに好ましくは0.15~0.5当量であり、特に好ましくは0.2~0.4当量であり、最も好ましくは0.25当量である。

なお、アルカリ金属のヨウ化物の添加量の「当量」は、11-(2-クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンの物質質量(1モル)に対するアルカリ金属のヨウ化物の物質質量(モル)を意味する。以下、特に断りがない限り同様とする。

[0021] 本工程における「塩基性条件」としては、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、アルキルリチウム(例えば、ノルマルブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、ノルマルヘキシルリチウム)、リチウムアミド(例えば、リチウム・ジイソプロピルアミド、リチウム・ヘキサメチルジシラジド)、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、またはtert-アミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン)等による塩基性条件が挙げられ、好ましくは炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンによる塩基性条件である。塩基は単独で用いてもよく、2種以上を任意の組み合わせと比率で用いてもよい。塩基の添加量は、例えば1~20当量であり、好ましくは1.5~15当量であり、より好ましくは2~10当量であり、さらに好ましくは2.5~8当量であり、特に好ましくは3~5当量であり、最も好ましく

は3.15当量である。

なお、塩基の添加量の「当量」は、11-(2-クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンの物質質量(1モル)に対する塩基の物質質量(モル)を意味する。以下、特に断りが無い限り同様とする。

[0022] 本工程における反応温度は、例えば40~100℃であり、好ましくは50~90℃であり、より好ましくは60~80℃であり、さらに好ましくは65~78℃であり、最も好ましくは70~75℃である。

[0023] 本工程における反応時間は、反応温度等の条件によって変動するため特に限定されないが、例えば1~48時間の間で適宜選択され、好ましくは3~36時間であり、より好ましくは6~30時間であり、さらに好ましくは12~27時間であり、特に好ましくは18~24時間であり、最も好ましくは20時間である。

[0024] 本発明の製造方法は、上記工程で得られた反応混合物を、例えば3~12 v/w、好ましくは4~10 v/w、より好ましくは5~8 v/w、最も好ましくは6~7 v/wに濃縮し、水および酸を添加して(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を水に溶解できるpHに調整し、次いで、有機溶媒で抽出する工程を含む。本工程では、反応混合物に水を添加し、次いで、酸を添加してpHを酸性、例えば3.0以下、より好ましくは2.0以下、最も好ましくは1.0以下に調整し、1回以上、好ましくは2回以上、より好ましくは3回以上、最も好ましくは4回以上有機溶媒で抽出を実施する。

なお、反応混合物の含量の「v/w」は、11-(2-クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンの質量(1g)に対する反応混合物の体積(mL)を意味する。

[0025] 本工程における水の添加量は、例えば3~50 v/wであり、好ましくは

5～30 v/wであり、より好ましくは7～20 v/wであり、さらに好ましくは8～15 v/wであり、最も好ましくは10 v/wである。

なお、水の添加量の「v/w」は、11-(2-クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンの質量(1g)に対する水の体積(mL)を意味する。以下、特に断りが無い限り同様とする。

[0026] 本工程における酸としては、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を水に溶解できるpHに調整できる酸であれば特に限定されないが、例えば、塩酸、硫酸、硝酸等が挙げられ、好ましくは塩酸である。酸の添加量は、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を水に溶解できるpHに調整できる量であれば特に限定されない。

[0027] 本工程における有機溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、酢酸エチル、ヘキサン、トルエン等が挙げられ、好ましくは酢酸エチルである。有機溶媒の添加量は、例えば5 v/w～50 v/wであり、好ましくは10 v/w～40 v/wであり、最も好ましくは10 v/wである。

なお、有機溶媒の添加量の「v/w」は、11-(2-クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンの質量(1g)に対する有機溶媒の体積(mL)を意味する。

[0028] 本工程における水および酸を添加する時の温度は、例えば-10～30℃であり、-5～20℃が好ましく、0～15℃がより好ましく、0～10℃が最も好ましい。

[0029] 本発明の製造方法は、上記工程で得られた有機層に溶媒を添加して晶析す

る工程を含む。本工程では、有機層に溶媒を添加し、次いで、塩基を添加してpHをアルカリ性、好ましくは8~12、より好ましくは9~11に調整し攪拌することによって(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を晶析させることができる。析出した結晶をろ過により分離し、洗浄、乾燥することによって、高純度の(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を得ることができる。

[0030] 本工程における溶媒としては、例えば、水、メタノールおよび水の混合液、エタノールおよび水の混合液、アセトンおよび水の混合液、メチルエチルケトンおよび水の混合液、アセトニトリルおよび水の混合液、N,N-ジメチルホルムアミドおよび水の混合液等が挙げられ、好ましくはアセトニトリルおよび水の混合液である。溶媒としてアセトニトリルおよび水の混合液を用いる場合、アセトニトリルと水の体積比は、例えば1:1~1:10であり、好ましくは1:2~1:6であり、最も好ましくは1:3~1:5である。溶媒の添加量は、例えば5~20 v/wであり、好ましくは8~16 v/wであり、より好ましくは10~14 v/wである。

なお、溶媒の添加量の「v/w」は、11-(2-クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンの質量(1g)に対する溶媒の体積(mL)を意味する。

[0031] 本工程における塩基としては、pHをアルカリ性、好ましくは8~12、より好ましくは9~11に調整できる塩基であれば特に限定されないが、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等が挙げられ、好ましくは水酸化カリウムである。塩基の添加量は、pHをアルカリ性、好ましくは8~12、より好ましくは9~11に調整できる量であれば特に限定されない。

- [0032] 本工程における攪拌する時の温度は、例えば $-10\sim 20^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは $-5\sim 15^{\circ}\text{C}$ であり、最も好ましくは $0\sim 10^{\circ}\text{C}$ である。
- [0033] 本工程における攪拌時間は、温度等の反応条件によって変動するため特に限定されないが、例えば $1\sim 24$ 時間の間で適宜選択され、好ましくは $1\sim 12$ 時間、より好ましくは $2\sim 8$ 時間、最も好ましくは $3\sim 5$ 時間である。
- [0034] 本工程における乾燥温度は、付着水分または溶液を除去できる範囲あれば特に限定されないが、例えば $30\sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、好ましくは 50°C 程度である。
- [0035] 本発明の製造方法では、 $11-(2\text{-クロロアセチル})-5$ 、 $11\text{-ジヒドロ-6H-ピリド}[2, 3-b][1, 4]$ ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を除去することができる。
- [0036] 本発明はまた、 $11-(2\text{-ヨードアセチル})-5$ 、 $11\text{-ジヒドロ-6H-ピリド}[2, 3-b][1, 4]$ ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩と $(R)-2-(\text{ジエチルアミノ})\text{メチルピペリジン}$ またはその塩とを有機溶媒中、塩基性条件下で反応させる工程を含む、 $(R)-11-[2-[2-[(\text{ジエチルアミノ})\text{メチル}]-1\text{-ピペリジニル}]\text{アセチル}]-5$ 、 $11\text{-ジヒドロ-6H-ピリド}[2, 3-b][1, 4]$ ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の製造方法を提供するものである。
- [0037] 本製造方法における「有機溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、酢酸エチル等が挙げられる。有機溶媒の添加量は、例えば $3\text{ v/w}\sim 50\text{ v/w}$ であり、好ましくは $5\text{ v/w}\sim 30\text{ v/w}$ であり、より好ましくは $7\text{ v/w}\sim 20\text{ v/w}$ であり、さらに好ましくは $8\text{ v/w}\sim 15\text{ v/w}$ であり、最も好ましくは 10 v/w である。
- なお、有機溶媒の添加量の「 v/w 」は、 $11-(2\text{-ヨードアセチル})-5$ 、 $11\text{-ジヒドロ-6H-ピリド}[2, 3-b][1, 4]$ ベンゾジアゼピン-6-オンの質量 (1 g) に対する有機溶媒の体積 (mL) を意味する。

[0038] 本製造方法における「塩基性条件」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、アルキルリチウム（例えば、ノルマルブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、ノルマルヘキシルリチウム）、リチウムアミド（例えば、リチウム・ジイソプロピルアミド、リチウム・ヘキサメチルジシラジド）、ナトリウムメトキシド、または *tert*-アミン（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン）等による塩基性条件が挙げられ、好ましくは炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンによる塩基性条件である。塩基は単独で用いてもよく、2種以上を任意の組み合わせと比率で用いてもよい。塩基の添加量は、1~20当量であり、好ましくは1.5~15当量であり、より好ましくは2~10当量であり、さらに好ましくは2.5~8当量であり、特に好ましくは3~5当量であり、最も好ましくは3.15当量である。

なお、塩基の添加量の「当量」は、11-(2-ヨードアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンの物質質量(1モル)に対する塩基の物質質量(モル)を意味する。

[0039] 本製造方法における反応温度は、例えば40~100℃であり、好ましくは50~90℃であり、より好ましくは60~80℃であり、さらに好ましくは65~78℃であり、最も好ましくは70~75℃である。

[0040] 本製造方法における反応時間は、反応温度等の条件によって変動するため特に限定されないが、例えば1~48時間の間で適宜選択され、好ましくは3~36時間であり、より好ましくは6~30時間であり、さらに好ましくは12~27時間であり、特に好ましくは18~24時間であり、最も好ましくは20時間である。

[0041] 本発明は、本発明の製造方法で得られた粗生成物の(R)-11-[2-

[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を1-プロパノールおよび水の混合液中で結晶化する工程を含む、高純度の(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の精製方法を提供するものである。本精製方法では、粗生成物の(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩と1-プロパノールを混合し、加熱攪拌し、冷却後に水を添加して攪拌し、その後さらに冷却することによって(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を晶析させることができる。析出した結晶を熟成し、ろ過により分離し、洗浄、乾燥することによって、高純度の(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を得ることができる。

[0042] 本精製方法における、1-プロパノールの添加量は、例えば1~10 v/wであり、好ましくは2~8 v/wであり、より好ましくは3~15 v/wであり、最も好ましくは4 v/wである。

本精製方法における、水の添加量は、例えば1~15 v/wであり、好ましくは2~10 v/wであり、より好ましくは4~8 v/wであり、最も好ましくは6 v/wである。

なお、1-プロパノールおよび水の添加量の「v/w」は、それぞれ(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]

] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の質量 (1 g) に対する 1-プロパノールおよび水の体積 (mL) を意味する。

[0043] 本精製方法における各工程の温度は、適宜調整することができる。例えば、1-プロパノール中で攪拌する際に、例えば80~100℃、好ましくは85~95℃に加熱する。その後40~60℃、好ましくは45~55℃に冷却し、水の添加および攪拌する。その後さらに-5~10℃、好ましくは0~5℃に冷却して熟成してもよい。乾燥温度は、付着水分または溶液を除去できる範囲ならばいずれでもよいが、例えば80℃以下であり、好ましくは50℃程度である。

[0044] 本精製方法における1-プロパノール中で攪拌する時間は、特に限定されないが、例えば1~5時間の間で適宜選択され、好ましくは2~4時間、最も好ましくは3時間である。水を添加した後に攪拌する時間は、例えば10分間~5時間の間で適宜選択され、好ましくは20分間~4時間、最も好ましくは30分間~3時間である。

[0045] 本精製方法では、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩に由来する特定の不純物を除去することができる。

[0046] 本発明はまた、本発明の製造方法で得られた粗生成物の(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を溶媒中で再結晶化する工程を含む、高純度の(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の精製方法を提供するものである。本精製方法では、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその

塩をアルコール系溶媒中で活性炭処理する工程、および／または、アルコール系溶媒とケトン系溶媒の混合液中で再結晶化する工程が含まれる。具体的には、活性炭処理工程では、AFDX0250および活性炭を良溶媒となるアルコール系溶媒と混合し、加熱攪拌し、炭ろ過して濃縮する工程を含む。再結晶化工程では、濃縮した混合物に貧溶媒となるケトン系溶媒を添加し加熱攪拌し、冷却することによってAFDX0250を晶析させ、析出した結晶を熟成し、ろ過により分離し、洗浄、乾燥する工程を含むことによって、高純度のAFDX0250を得ることができる。また、より高純度のAFDX0250を得るために、活性炭の添加および炭ろ過を除いた同一の操作を複数回繰り返すことができる。また、活性炭処理工程を行わずに再結晶化工程のみを行ってもよい。

[0047] 本精製方法における「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール等が挙げられ、好ましくはエタノールおよび1-プロパノールである。アルコール系溶媒の添加量は、例えば5~50 v/wであり、好ましくは10~40 v/wであり、より好ましくは15~30 v/wであり、最も好ましくは20 v/wである。

なお、アルコール系溶媒の添加量の「v/w」は、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の質量(1g)に対するアルコール系溶媒の体積(mL)を意味する。

[0048] 本精製方法における「活性炭」としては、例えば、白鷺(シラサギ)A、白鷺(シラサギ)P等が挙げられ、好ましくは白鷺(シラサギ)Aである。活性炭の添加量は、例えば0.01~0.3 w/wであり、好ましくは0.03~0.2 w/wであり、最も好ましくは0.05~0.15 w/wである。

なお、活性炭の添加量の「w/w」は、(R)-11-[2-[2-[(

ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンまたはその塩の質量 (1 g) に対する活性炭の質量 (g) を意味する。

[0049] 本精製方法において、活性炭ろ過の後にアルコール系溶媒が、例えば 0.5 ~ 3 v/w、好ましくは 1 ~ 3 v/w、より好ましくは 2 ~ 2.5 v/w となるまで混合液を濃縮する。濃縮の途中または濃縮後に、ケトン系溶媒を、例えば 3 ~ 15 v/w、好ましくは 5 ~ 10 v/w、より好ましくは 7 ~ 8 v/w の量にて加えることでアルコール系溶媒およびケトン系溶媒の混合液となる。活性炭処理工程を行わずに再結晶化工程のみを行う場合、再結晶化の溶媒は、同様にアルコール系溶媒およびケトン系溶媒の混合液を用い、アルコール系溶媒の添加量は、例えば 0.5 ~ 3 v/w、好ましくは 1 ~ 3 v/w、より好ましくは 2 ~ 2.5 v/w であり、ケトン系溶媒の添加量は、例えば 3 ~ 15 v/w、好ましくは 5 ~ 10 v/w、より好ましくは 7 ~ 8 v/w である。

なお、混合液中のアルコール系溶媒の含量、アルコール系溶媒およびケトン系溶媒の添加量の「v/w」は、(R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンまたはその塩の質量 (1 g) に対する混合液、アルコール系溶媒およびケトン系溶媒の体積 (mL) を意味する。

[0050] 本精製方法における「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン (MEK)、メチルイソブチルケトン (MIBK)、ジエチルケトン等が挙げられ、好ましくはアセトン、MEK および MIBK である。

[0051] 本精製方法における各工程の温度は、適宜調整することができる。例えば、活性炭処理工程は、例えば 50 ~ 90 °C、好ましくは 60 ~ 80 °C、より好ましくは 65 ~ 75 °C の温度で加熱攪拌することによって実施され得る。再結晶化工程は、例えば 50 ~ 80 °C、好ましくは 60 ~ 70 °C、より好ま

しくは63～67℃の温度下で晶析させた後、必要により攪拌し、例えば-10～15℃、好ましくは-5℃から10℃、より好ましくは0～5℃に冷却することによって実施され得る。また、再結晶化工程における熟成は、例えば-10～15℃、好ましくは-5℃から10℃、より好ましくは0～5℃で実施され得る

[0052] 本精製方法における活性炭処理工程で加熱攪拌する時間は、条件によって変動するため特に限定されないが、例えば30分間～24時間の間で適宜選択され、好ましくは40分間～12時間であり、より好ましくは50分間～6時間であり、さらに好ましくは1時間～3時間であり、最も好ましくは1時間である。再結晶化工程における熟成は、例えば6～48時間であり、好ましくは12～36時間であり、最も好ましくは24時間である。

[0053] 本発明において、出発物質、中間体、および／または製造化合物（AFDX0250）は塩の形態であってもよい。本発明の製造方法は、それらの塩の形態を含んだ製造方法も包含する。それらの化合物の塩としては、医薬として許容される塩であれば特に制限されない。それらの塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩；酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、アラニン、乳酸、馬尿酸、1,2-エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、没食子酸、パモ酸、ポリガラクトロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ラウリル硫酸、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸等の有機酸との塩；ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属との塩；アンモニア等の無機化合物との塩；およびトリエチルアミン、グアニジン等の有機アミンとの塩等が挙げられる。

[0054] 本発明において、出発物質、中間体、および／または製造化合物（AFDX0250）あるいはその塩は、水和物または溶媒和物の形態をとってもよ

い。

[0055] 本発明の製造方法および精製方法によって、高純度の (R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンまたはその塩を得ることができる。(R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンまたはその塩の純度は、通常95%以上であり、好ましくは97%以上であり、より好ましくは99%以上であり、最も好ましくは99.5%以上である。

[0056] 本発明の製造方法および精製方法によって、(R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンまたはその塩中の不純物の含有量を、例えば5%未満、好ましくは3%未満、より好ましくは1%、最も好ましくは0.5%まで除去することができる。ここで、本発明において、「不純物」とは、(R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンまたはその塩に由来する不純物であり、(R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンまたはその塩の製造または精製の過程で混入する11 - (2 - クロロアセチル) - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オン、5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オン、11 - (2 - ヨードアセチル) - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オン、その他の物質を意味する。

[0057] 本発明において、(R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル]

ル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンまたはその塩の純度および不純物の含有量は、分析化学の分野において周知の方法である液体クロマトグラフィー (HPLC) におけるピーク面積比率を面積百分率法で定量することおよび液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC/MS) で定量することにより測定することができる。

[0058] (1) (R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オン (AFDX0250) またはその塩の含量の測定法

AFDX0250 またはその塩の含量は、例えば、以下の方法によって測定することができる。

<移動相および溶解液>

以下の移動相および溶解液を用いる。

・移動相 A : 0.1 mol/L 過塩素酸ナトリウム溶液 (pH 3.0)

過塩素酸ナトリウム一水和物 14.0 g を水 1000 mL に溶かし、1 mol/L 塩酸試液を加えて pH 3.0 に調整する。

・移動相 B : アセトニトリル

・溶解液 A : 移動相 A : 移動相 B (1 : 1) (v/v)

<AFDX0250 標準溶液の調製>

AFDX0250 約 10 mg 精密に量り、溶解液 A を加えて正確に 100 mL とする。

<試料溶液の調製>

以下の方法で試料溶液を調製する。

・試料溶液 A : AFDX0250 を含む反応懸濁液 (下記実施例 1 の工程 1 において得られた反応液) 100 ~ 200 mg を取り、溶解液 A 10 mL に溶かす。

・試料溶液 B : AFDX0250 を含む反応懸濁液 (下記実施例 1 の工程 1

において得られた反応液) 約 200 μ L を取り、桐山ロート(S-40)、桐山ろ紙(No. 3)および吸引瓶を用いて減圧ろ過し、ろ取物約 10 mg を溶解液 A 10 mL に溶かす。

・試料溶液 C : 取得固体 (下記実施例 1 の工程 3 において得られた AFDX0250) 約 10 mg を精密に量り、溶解液 A を加えて溶かし、正確に 100 mL とする。

・試料溶液 D : 水層 (下記実施例 1 の工程 2 において得られた水層) 約 100 μ L を精密に量り、溶解液 A を加えて、正確に 10 mL とする。

<測定方法>

以下の方法、条件の液体クロマトグラフィーにて各試料溶液を測定する。さらに、以下の計算式により AFDX0250 の含量 (%) を算出する。

(液体クロマトグラフィー (UHPLC) の試験条件)

- ・検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 210 nm)
- ・カラム : AQUITY UPLC HSS T3 (内径 2.1 mm、長さ 100 mm、粒子径 1.8 μ m ; Waters 社)
- ・ゴーストラップ : ゴーストラップ DS-HP (P/N : 228-59931-91) (島津製作所) または同等の性能品質を有するもの (移動相の不純物除去のため、ゴーストラップを移動相ミキサーの後に接続する。)
- ・カラム温度 : 40 $^{\circ}$ C 付近
- ・サンプルクーラー温度 : 10 $^{\circ}$ C 付近
- ・移動相 A : 0.1 mol/L 過塩素酸ナトリウム溶液 (pH 3.0)
- ・移動相 B : アセトニトリル
- ・移動相の送液 : 移動相 A および移動相 B の混合比を表 1 のように濃度勾配制御する。

[表1]

試料注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0.00-16.00	95→40	5→60
16.00-20.00	40	60
20.00-20.10	40→95	60→5
20.10-24.00	95	5

- ・ 流量 : 0.5 mL / min
- ・ 注入量 : 2 μ L
- ・ 面積測定範囲 : 溶媒のピーク後から注入後 20 分間

(計算式)

試料溶液 A ~ C :

$$\text{AFDX0250 含量 (\%)} = 100 \times \text{AAp} / \text{ATp}$$

AAp : 試料溶液から得られる、AFDX0250 ピーク面積

ATp : 試料溶液から得られる、全ピーク面積

試料溶液 D :

$$\text{AFDX0250 含量 (\%)} = 100 \times \text{MS} \times \text{AT} \times 10 / (\text{MT} \times \text{AS} \times 100)$$

MS : AFDX0250 の採取量 (mg)

MT : 試料溶液の採取量 (mg)

AS : 標準溶液から得られる、AFDX0250 ピーク面積

AT : 試料溶液から得られる、AFDX0250 ピーク面積

[0059] (2) 11 - (2-クロロアセチル) - 5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド

[2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オン (化合物 1) 含量の

測定法

(R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1-ピペリジニル]アセチル] - 5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩に含まれる化合物 1 含量は、例えば、以下の方法によって測定することができる。

<移動相および溶解液>

以下の移動相および溶解液を用いる。

- ・移動相C：10 mM酢酸アンモニウム溶液

酢酸アンモニウム0.77 gを水1000 mLに溶かす。

- ・移動相B：アセトニトリル
- ・溶解液B：移動相C：移動相B（7：3）（v/v）

<化合物1標準溶液の調製>

- ・化合物1標準原液：化合物1約20 mgを精密に量り、溶解液Bを加えて溶かし、正確に100 mLとする。溶けにくい場合は超音波を約1分間使用して溶解させる。この液2 mLを正確に量り、溶解液Bを加えて、正確に20 mLとする。この液1 mLを正確に量り、溶解液Bを加えて、正確に20 mLとする。

- ・化合物1標準溶液1：標準原液4 mLを正確に量り、溶解液Bを加えて正確に20 mLとする。

- ・化合物1標準溶液2：標準溶液1 2 mLを正確に量り、溶解液Bを加えて正確に10 mLとする。

- ・化合物1標準溶液3：標準溶液2 2 mLを正確に量り、溶解液Bを加えて正確に20 mLとする。

<試料溶液の調製>

以下の方法で試料溶液を調製する。

- ・試料溶液E（測定対象が水層の場合）：上記（1）の測定法にしたがって得られた水層のAFDX0250含量（%）から計算し、含有するAFDX0250が約100 mgなるように水層を精密に量り、溶解液Bを加えて、正確に25 mLとする。

- ・試料溶液F（測定対象が結晶の場合）：AFDX0250約100 mgを精密に量り、溶解液B 5 mLおよび希塩酸0.2 mLを加えて溶かし、溶解液Bを加えて、正確に25 mLとする（AFDX0250濃度：約4 mg/mL）。溶けにくい場合は超音波を使用して溶解させる。

<測定方法>

以下の条件の液体クロマトグラフィー質量分析法にて、下表3に示す順序および回数で各試料溶液を測定する。さらに、標準溶液の濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) とピーク面積から検量線を作成し (標準溶液1~3の合計6個の結果を使用)、以下の計算式により試料溶液中の化合物1濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) およびAFDX0250中の化合物1含量 (ppm) を算出する。

(液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC/MS) の試験条件)

- ・ 検出器：質量分析計
- ・ モニターイオン： m/z 288 (ESI、Positive)
- ・ カラム：X Bridge C18 (内径2.1mm、長さ150mm、粒子径3.5 μm ; Waters社)
- ・ カラム温度：40 $^{\circ}\text{C}$ 付近
- ・ サンプルクーラー温度：成り行き温度
- ・ 移動相C：10mM酢酸アンモニウム溶液
- ・ 移動相B：アセトニトリル
- ・ 移動相の送液：移動相Cおよび移動相Bの混合比を表2のように濃度勾配制御する。

[表2]

試料注入後からの時間 (分)	移動相A (%)	移動相B (%)
0-40.0	95→40	5→60
40.0-40.5	40→5	60→95
40.5-45.0	5	95
45.0-45.5	5→95	95→5
45.5-55.5	95	5

- ・ 流量：0.3mL/min
- ・ 注入量：5 μL
- ・ 試料溶液の測定順序および回数：

[表3]

測定順序	試料溶液	測定回数等
1	ブランク溶液 (溶解液B)	1回
2	標準溶液3	2回: 検量線作成
3	標準溶液2	2回: 検量線作成
4	標準溶液1	2回: 検量線作成
5	ブランク溶液 (溶解液B)	1回
6	試料溶液Eもしくは試料溶液F	1回

(計算式)

試料溶液E (測定対象が水層の場合) :試料溶液E中の化合物1濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) = $(AT - b) / a$ AFDX0250中の化合物1含量 (ppm) = 試料溶液E中の化合物1濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) / $MT \times P / 100 \times 25000$

AT : 試料溶液Eから得られた化合物1のピーク面積

b : 検量線の切片

a : 検量線の傾き

MT : 試料秤取量 (mg)

P : 上記(1)の測定法にしたがって得られた水層のAFDX0250含量 (%)

試料溶液F (測定対象が結晶の場合) :試料溶液F中の化合物1濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) = $(AT - b) / a$ AFDX0250中の化合物1含量 (ppm) = 試料溶液F中の化合物1濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) / $MT \times 25000$

AT : 試料溶液Fから得られた化合物1のピーク面積

b : 検量線の切片

a : 検量線の傾き

MT : 試料秤取量 (mg)

[0060] 本発明の高純度の (R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド

[2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンは、純度が95%以上と高く、従来公知の方法で製造された(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンよりも不純物の含有量が少ないため、より安全な医薬品となることが期待できる。

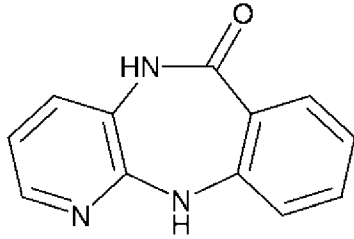
[0061] 本発明はまた、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を含む医薬組成物であって、不純物を実質的に含まない医薬組成物を提供するものである。

[0062] 本発明の医薬組成物は、純度95%以上、好ましくは純度97%以上、より好ましくは純度99%以上、最も好ましくは純度99.5以上の(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を含むものである。

[0063] 本発明の医薬組成物は、11-(2-クロロアセチル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を実質的に含まないことが好ましく、さらに5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を実質的に含まないことがさらに好ましく、11-(2-クロロアセチル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オン、および5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オン以外の(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の製造または精製の過程で混入する物質も実質的に含んでいないことが特に好ましい。なお、5, 11-ジヒドロ-6

H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンは、以下の構造式で表される化合物である。

[化2]



[0064] 本発明において、「実質的に含まない」とは、11-(2-クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オン等の不純物を一切含まないこと、キラルカラムを用いた液体カラムクロマトグラフィー（検出器：紫外吸光光度計）等、医薬の分析で通常用いられる方法により不純物の存在を検出できないこと、あるいは、その効果および副作用を発現しない程度の量で含まれることを意味する。例えば、医薬組成物中の不純物の含有量は、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩に対して5%未満であり、好ましくは3%未満であり、より好ましくは1%未満であり、最も好ましくは0.5%未満である。

[0065] 本発明において、医薬組成物中の11-(2-クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の含有量は、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩に対して、例えば1000 ppm未満であり、好ましくは700 ppm未満であり、より好ましくは500 ppm未満であり、さらに好ましくは300 ppm未満であり、さらにより好ましくは100 ppm未満であり、特に好ましくは10 ppm未満であり、最も好ましくは2 ppm未満である。

- [0066] 本発明において、医薬組成物中の5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の含有量は、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩に対して、例えば1000 ppm未満であり、好ましくは800 ppm未満であり、より好ましくは600 ppm未満であり、最も好ましくは500 ppm未満である。
- [0067] 本発明において、医薬組成物中の11-(2-クロロアセチル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンおよび5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンの合計量は、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩に対して、例えば2000 ppm未満であり、好ましくは1000 ppm未満であり、より好ましくは700 ppm未満であり、最も好ましくは500 ppm未満である。
- [0068] 本発明の医薬組成物は、特に断りのない限り、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩以外の医薬的に許容される有効成分を含んでいてもよいが、一態様では(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩以外の医薬的に許容される有効成分を含まない。
- [0069] 本発明の医薬組成物には、必要に応じて添加剤を用いることができ、添加剤としては、界面活性剤、等張化剤、安定化剤、防腐剤、抗酸化剤、高分子量重合体、pH調整剤、基剤等を加えることができる。
- [0070] 本発明の医薬組成物は、水性の医薬組成物であることが望ましいが、非水

性の医薬組成物であってもよい。

[0071] 本発明の医薬組成物は、経口または非経口投与することができる。投与経路としては、経口投与、静脈内投与、経皮投与、眼局所投与（例えば、点眼投与、眼軟膏投与、結膜嚢内投与、硝子体内投与、結膜下投与、テノン嚢下投与、結膜嚢内挿入、眼瞼塗布）等が挙げられる。

[0072] 本発明の医薬組成物の剤形は、医薬品として使用可能なものであれば特に制限されるものではなく、例えば点眼剤、眼ゲル剤、注射剤等が挙げられる。本発明の医薬組成物は、特に点眼剤が好ましい。また、本発明の医薬組成物を非水性の医薬組成物として使用する場合、非水性の製剤として処方してもよい。

これらは当該技術分野における通常の方法に従って製造することができる。

[0073] 本発明の医薬組成物を点眼剤として調製する場合、精製水、緩衝液等の媒体に有効成分を添加、攪拌した後、pH調整剤によりpHを調整することで所望の点眼剤を調製できる。

また、必要に応じて点眼剤に汎用されている添加剤を用いてもよい。添加剤の例としては、等張化剤、緩衝化剤、界面活性剤、安定化剤、防腐剤、可溶化剤等が挙げられる。

[0074] 錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤とする場合は、増量剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、皮膜剤等を必要に応じて加え調製することができる。増量剤としては、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油等が挙げられ、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が挙げられ、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられ、崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が挙げられ、コーティング剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール（ポリエチレングリコール）、シリコン樹脂等が挙げられ、皮膜剤としては、ゼラチン皮膜等が挙げられる。

[0075] 本発明の医薬組成物の用法用量は、剤形、患者の症状、年齢、体重、疾患を発症した年齢、医師の判断等に応じて適宜変えることができる。例えば、本発明の医薬組成物を点眼剤として眼局所投与する場合、所望の薬効を奏するのに十分であれば用法用量に特に制限はないが、1回量1滴～数滴を1日1回～数回（例えば、1回～4回、1回～6回、1回～8回）点眼することができる。また、コンタクトレンズ装用時においても使用することができる。

[0076] 本発明の医薬組成物は、緑内障、高眼圧症、近視等の眼疾患の治療に使用することができる。

実施例

[0077] 以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により制限されるものではない。

[0078] 以下の実施例において、特に明記しない限り、HPLC（UHPLC）分析およびLC/MS分析は、以下の条件により、実施した。

[0079]（HPLC（UHPLC）分析条件）

- ・検出器：紫外吸光光度計（測定波長210nm）
- ・カラム：AQUITY UPLC HSS T3（内径2.1mm、長さ100mm、粒子径1.8 μ m；Waters社）
- ・ゴーストラップ：ゴーストラップDS-HP（P/N：228-59931-91）（島津製作所）または同等の性能品質を有するもの（移動相の不純物除去のため、ゴーストラップを移動相ミキサーの後に接続する。）
- ・カラム温度：40℃付近
- ・サンプルクーラー温度：10℃付近
- ・移動相A：0.1mol/L過塩素酸ナトリウム溶液（pH3.0）
- ・移動相B：アセトニトリル
- ・移動相の送液：移動相Aおよび移動相Bの混合比を表4のように濃度勾配制御する。

[表4]

試料注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0.00-16.00	95→40	5→60
16.00-20.00	40	60
20.00-20.10	40→95	60→5
20.10-24.00	95	5

- ・ 流量：0.5 mL/min
- ・ 注入量：2 μ L
- ・ 面積測定範囲：溶媒のピーク後から注入後20分間

[0080] (LC/MS分析条件)

- ・ 検出器：質量分析計
- ・ モニターイオン： m/z 288 (ESI, Positive)
- ・ カラム：X Bridge C18 (内径2.1mm、長さ150mm、粒子径3.5 μ m; Waters社)
- ・ カラム温度：40°C付近
- ・ サンプルクーラー温度：成り行き温度
- ・ 移動相C：10mM酢酸アンモニウム溶液
- ・ 移動相B：アセトニトリル
- ・ 移動相の送液：移動相Cおよび移動相Bの混合比を表5のように濃度勾配制御する。

[表5]

試料注入後からの時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)
0-40.0	95→40	5→60
40.0-40.5	40→5	60→95
40.5-45.0	5	95
45.0-45.5	5→95	95→5
45.5-55.5	95	5

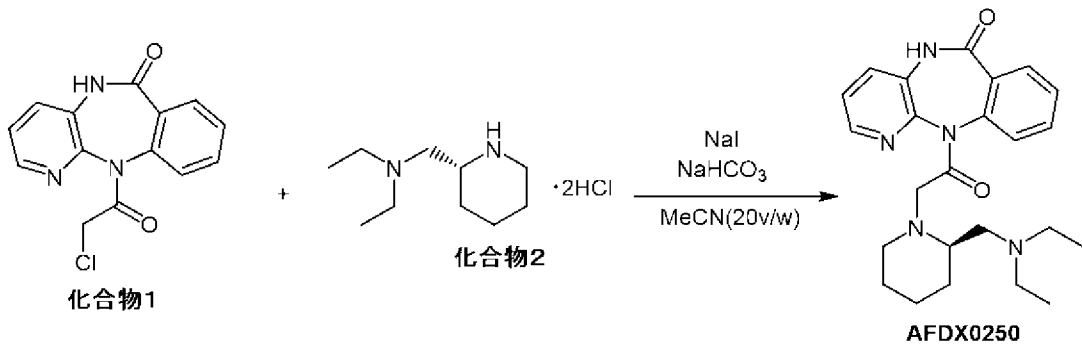
- ・ 流量：0.3 mL/min
- ・ 注入量：5 μ L
- ・ 試料溶液の測定順序および回数：

[表6]

測定順序	試料溶液	測定回数等
1	ブランク溶液 (上記の溶解液B)	1回
2	標準溶液3 (上記の化合物1標準溶液3)	2回：検量線作成
3	標準溶液2 (上記の化合物1標準溶液2)	2回：検量線作成
4	標準溶液1 (上記の化合物1標準溶液1)	2回：検量線作成
5	ブランク溶液 (上記の溶解液B)	1回
6	試料溶液	1回

[0081] 実施例1：AFDX0250の製造(1)

[化3]



以下の工程にしたがって、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オン (AFDX0250) を製造した。

[0082] 工程1

窒素雰囲気下、室温にて11-(2-クロロアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オン (化合物1) (200g、0.695mol) のアセトニトリル溶液 (3200g) に、(R)-2-(ジエチルアミノ)メチルピペリジン2塩酸塩 (以下、「化合物2」とすることもある；178g、0.732mol)、ヨウ化ナトリウム (26.0g、0.174mol) および炭酸水素ナトリウム

ム（184 g、2.19 mol）を加え、内温73.0～74.5℃で加熱した。各時点（反応2時間後、3時間後、4時間後および5時間後）における反応液を液体クロマトグラフィー（UHPLC）に付して、AFDX0250、化合物1および5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オン（以下、「化合物3」とすることもあ

る）を面積百分率法で定量した。

[0083] 工程2

工程1で5時間反応を進行させた後、反応液を冷却し濃縮して粗生成物AFDX0250（1231.56 g）を得た。水（1800 g）添加し、内温4.0～5.5℃でpHが1以下になるまで濃塩酸（155 mL）を滴下した後（pH0.8）、酢酸エチル（1800 g）で3回分液した。各回の分液の水層を液体クロマトグラフィー（UHPLC）で測定し、AFDX0250および化合物3を面積百分率法で定量した。また、液体クロマトグラフィー質量分析法（LC/MS）によって化合物1含量を測定した。

[0084] 工程3

工程2で得られた水層に、水（1400 g）およびアセトニトリル（780 g）を添加して内温2.0～5.0℃で攪拌し、次いで、3.25 N水酸化カリウム水溶液をpHが11以下になるまで滴下し、5時間攪拌した。析出した固体を減圧ろ過し、ろ取物を水（2000 g）で洗浄した後、50℃で減圧乾燥し、淡褐色固体の粗AFDX0250（274.35 g、収率93.3%）を得た。得られた淡褐色固体を液体クロマトグラフィー（UHPLC）で測定し、AFDX0250および化合物3を面積百分率法で定量した。また、液体クロマトグラフィー質量分析法（LC/MS）によって化合物1含量を測定した。

[0085] なお、工程1において得られた反応液、工程2において得られた水層および工程3において得られた固体中のAFDX0250および化合物3の含量、そして、工程1において得られた反応液中の化合物1の含量は、本明細書における（1）AFDX0250またはその塩の含量の測定法に準じて測定

した。

また、工程 2 において得られた水層および工程 3 において得られた固体中の AFDX0250 に含まれる化合物 1 の含量は、本明細書における (2) 化合物 1 含量の測定法に準じて測定した。

[0086] 各工程における反応液および試料溶液の UHPLC 分析および LC/MS 分析の結果を、表 7 に示す。表 7 には、AFDX0250、化合物 1 および化合物 3 の含量を示す。なお、表中の a) は、液体クロマトグラフィー質量分析法で測定した化合物 1 の含量を示す。

[表7]

操作	測定対象	AFDX0250	化合物 1	化合物 3
反応2hr後	スラリー	90.41%	5.58%	0.77%
	結晶	89.84%	5.29%	0.73%
反応3hr後	スラリー	95.26%	0.878%	0.90%
	結晶	98.24%	0.504%	0.10%
反応4hr後	スラリー	96.23%	0.0986%	0.96%
	結晶	98.76%	0.188%	0.09%
反応5hr後	スラリー	96.66%	0.0659%	0.95%
	結晶	98.78%	0.129%	0.09%
分液 1 回目	水層	96.63%	58.7ppm ^{a)}	0.77%
分液 2 回目	水層	96.95%	14.1ppm ^{a)}	0.63%
分液 3 回目	水層	97.21%	4.6ppm ^{a)}	0.54%
乾燥後	取得固体 粗AFDX0250	98.43%	3.1ppm ^{a)}	0.44%

[0087] 本試験により、本発明の製造方法によれば、Ames 試験陽性である化合物 1 が検出されないレベルまで除去することができ、また、AFDX0250 を高収率かつ高純度で得られることが示された。したがって、本発明の製造方法は、高収率かつ高純度の AFDX0250 を製造することができる。

さらに、上記の工程 1 の炭酸水素ナトリウムに代えて、トリエチルアミンを用いた場合であっても、AFDX0250 を製造することができることが示された。

[0088] 実施例 2：本発明の製造方法および既知の製造方法にて製造された AFDX0250 の定量分析

本発明の製造方法（反応溶媒として化合物1 1gあたりアセトニトリルを20mL使用）および既知の製造方法（反応溶媒として化合物1 1gあたりアセトニトリルを10mL使用）にて製造されたAFDX0250について定量分析を行い、AFDX0250および不純物の面積%を比較した。

具体的には、化合物1のバッチ量を200gから95gに変更し、化合物2および試薬の仕込量（化合物1 1物質あたり当量）は、実施例1と同様の方法にしたがって、AFDX0250を製造した（実施例2）。また、化合物1 1gあたりアセトニトリルを20mL使用する代わりにアセトニトリル10mLを用いたこと以外は実施例2と同様の方法にしたがって、AFDX0250を製造した（比較例1）。得られた反応液に実施例1と同様の方法で試験溶液を調製した。各試験溶液についてUHPLC分析を行った。

[0089] 本発明の製造方法（実施例2）および既知の製造方法（比較例1）で得られたAFDX0250のUHPLC分析の結果を、表8に示す。

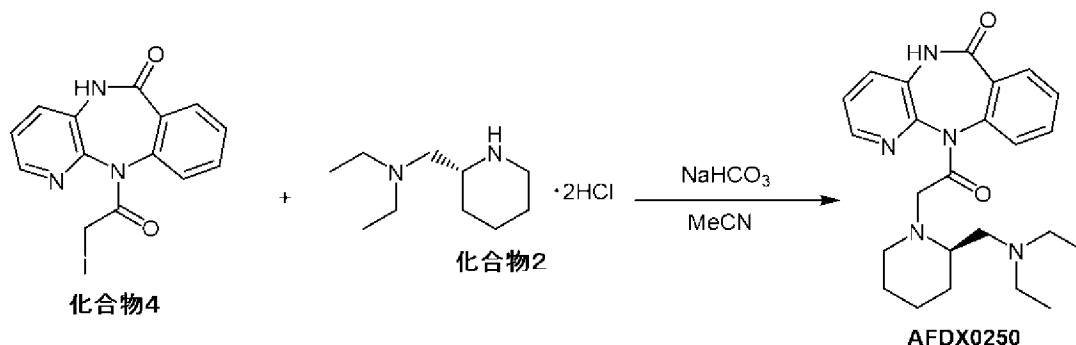
[表8]

操作	測定対象	比較例1			実施例2		
		AFDX0250	化合物1	化合物3	AFDX0250	化合物1	化合物3
反応2hr後	スラリー	-	-	-	92.70%	3.14%	0.83%
	結晶	-	-	-	90.90%	4.84%	0.77%
反応4hr後	スラリー	-	-	-	96.05%	0.12%	0.97%
	結晶	-	-	-	98.80%	0.19%	0.07%
反応20hr後	スラリー	95.51%	0.36%	1.19%	96.16%	0.01%	1.08%
	結晶	98.17%	0.79%	0.11%	99.40%	0.03%	0.07%
反応24hr後	スラリー	95.31%	0.32%	1.29%	-	-	-
	結晶	98.33%	0.71%	0.10%	-	-	-
反応40hr後	スラリー	95.18%	0.27%	1.43%	-	-	-
	結晶	98.64%	0.47%	0.11%	-	-	-

[0090] 本試験により、本発明の製造方法によれば、化合物1を含む不純物を大幅に除去できることが示された。したがって、本発明の製造方法は、AFDX0250の純度を向上させることが示された。

[0091] 実施例3：AFDX0250の製造（2）

[化4]



窒素雰囲気下、室温にて11-(2-ヨードアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オン（以下、「化合物4」とすることもある）（2.00g、5.27mol）のアセトニトリル溶液（40.0mL）に化合物2（135g、5.53mol）および炭酸水素ナトリウム（140g、16.6mol）を加え、内温73.0℃で23時間加熱した。反応液を減圧ろ過し、アセトニトリル（2.0mL）でろ取物を5回掛け洗いした。ろ液を濃縮乾固し、残渣にアセトニトリル（7.60mL）および水（9.20mL）を加え、攪拌溶解させ、0℃へ冷却した。この溶液に3.25N水酸化カリウムをpH11.2～11.4になるまで添加し3時間0℃で攪拌した。析出した固体を減圧ろ過し水（13.2mL）で掛け洗い湿固体を得た。これを50℃で減圧乾燥し、淡褐色固体としてAFDX0250（1.04g、収率46.9%）を得た。

[0092] AFDX0250の¹H-NMRデータは、以下のとおりである。

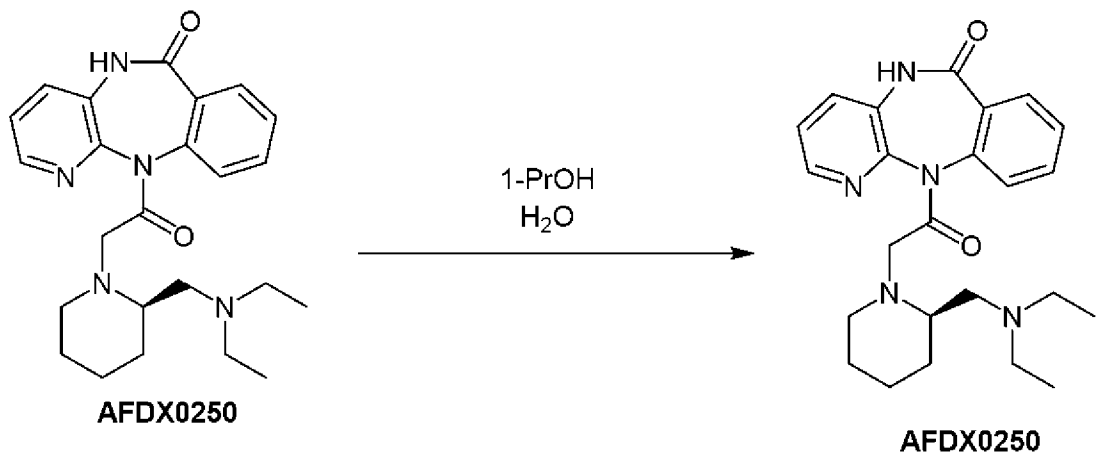
¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 0.83-0.97（m, 6H）, 1.07-1.80（m, 6H）, 1.95-2.63（m, 7.5H）, 2.72-2.82（m, 0.5H）, 3.07-3.27（m, 0.5H）, 3.68（s, 1H）, 4.10-4.28（m, 0.5H）, 7.27-7.33（m, 1H）, 7.36-7.48（m, 1H）, 7.55-7.70（m, 3H）, 7.93（d, J=7.8 Hz, 1H）, 8.30（d, J=2.5 Hz, 1H）, 9.90-10.30（br, 1H）

) .

[0093] 本試験により、11-(2-ヨードアセチル)-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンと(R)-2-(ジエチルアミノ)メチルピペリジン2塩酸塩を反応させた場合であっても、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5,11-ジヒドロ-6H-ピリド[2,3-b][1,4]ベンゾジアゼピン-6-オンが製造できることが示された。

[0094] 実施例4：AFDX0250の精製(1)

[化5]



窒素雰囲気下、室温にて実施例1で得られた粗AFDX0250(250g、0.593mol)の1-プロパノール(800g)中溶液を内温89.7~90.1℃で3時間加熱攪拌した後、0.5℃/minの冷却速度で内温50.1℃まで冷却し、水(1500g)を内温48.1~50.9℃で30分かけて加え、次いで、50.3~50.9℃で30分間攪拌した。その後、0.5℃/minの冷却速度で内温6.3℃まで冷却し、内温0.8~6.3℃で17時間攪拌した。析出した固体を減圧ろ過し、ろ取物を水(2500g)で洗浄し、50℃で減圧乾燥し、淡褐色固体として精製した粗AFDX0250(217.09g、収率86.8%)を得た。得られた淡褐色固体は、液体クロマトグラフィー(UHPLC)に付して、AFDX0250、化合物1、化合物3および相対保持時間が1.06である化合物

((以下、「化合物5」とすることもある)) を面積百分率法で定量した。
また、液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC/MS) によって化合物1
含量を測定した。

[0095] UHPLC分析およびLC/MS分析の結果を、表9に示す。なお、表中
のa) は液体クロマトグラフィー質量分析法で測定した化合物1含量を示す
。

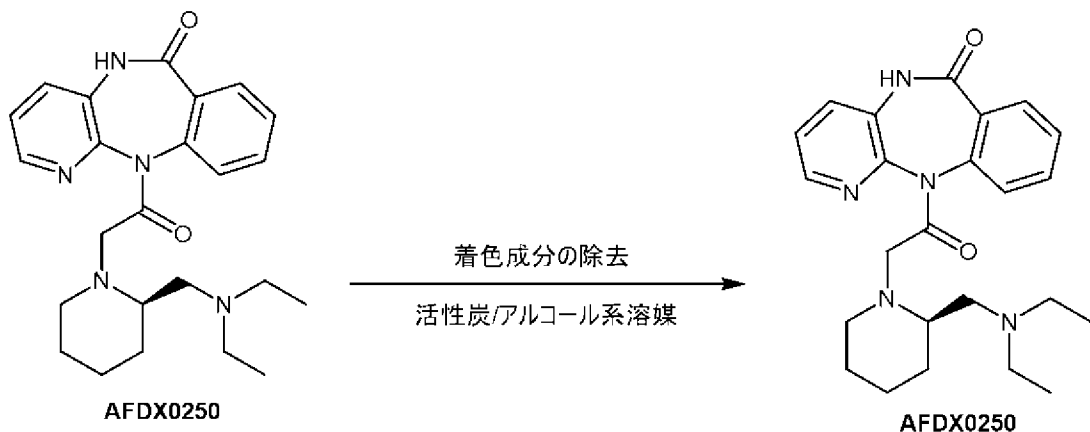
[表9]

測定対象	AFDX0250	化合物1	化合物3	化合物5
粗AFDX0250	98.43%	3.1ppm ^{a)}	0.44%	0.44%
精製した粗AFDX0250	99.47%	1.1ppm ^{a)}	0.03%	0.22%

[0096] 本試験により、本発明の精製方法によれば、AFDX0250を高収率で
得ることができ、そして、化合物1および化合物3に加えて、不純物である
化合物5をさらに低減できることが示された。したがって、本発明の精製方
法を用いることによって、さらに高収率かつ高純度のAFDX0250を製
造することができる。

[0097] 実施例5：AFDX0250の精製(2)

[化6]



医薬品の適正な性状及び品質の確保を図る目的から、原薬の性状を示す項
目の一つである色について原薬の製造工程で制御する必要がある。そこで、
有機溶媒に粗AFDX0250を加熱溶解させ、活性炭を加えて攪拌し、ろ
過によって活性炭を除去して脱色して、着色成分を除去し、AFDX025

Oを精製した。

本試験では、活性炭として白鷺A (0.05 w/w、0.10 w/wおよび0.15 w/w) および白鷺P (0.10 w/wおよび0.15 w/w) を使用し、また、有機溶媒としてエタノール (EtOH)、1-プロパノール (1-PrOH) およびN-メチルピロリドン (NMP) を使用した各試料を調製した。なお、溶媒としてNMPを含む試料については、白鷺A (0.15 w/w) および白鷺P (0.10 w/wおよび0.15 w/w) を使用したものは調製していない。

エタノールおよび1-プロパノールの添加量はそれぞれ、粗AFDX0250 1gあたり20 mL、攪拌温度は70°Cとした。NMPの添加量は、粗AFDX0250 1gあたり2.5 mL、攪拌温度は70°Cとした。

着色成分が除去されているかを確認するために、エタノール、1-プロパノールおよびNMPを含む試料について、活性炭処理前後の性状を確認した。さらに、各試料について、各時点（活性炭添加前、活性炭添加1時間後、活性炭添加3時間後）でHPLC分析を行った。

[0098] 活性炭処理前後の各試料（粉末およびDMSO溶液）の性状を、図1を示す。粉末では、各有機溶媒を含む各試料を減圧ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、取得した湿固体を50°Cで減圧乾燥してその性状を確認し、そして、DMSO溶液では、取得した固体を10%ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶かして溶液にしてその性状を確認した。

さらに、エタノール (EtOH) を含む試料、1-プロパノール (1-PrOH) を含む試料およびNMPを含む試料のHPLC分析の結果を、表10~12に示す。

[表10]

エタノールを含む試料

活性炭	測定サンプル	HPLC(Area%)	
		AFDX0250	化合物 3
白鷺A(0.05w/w)	活性炭添加前	97.28%	1.96%
	活性炭添加後1hr	97.75%	1.38%
	活性炭添加後3hr	97.64%	1.42%
白鷺A(0.10w/w)	活性炭添加前	97.25%	1.97%
	活性炭添加後1hr	98.20%	0.93%
	活性炭添加後3hr	98.04%	1.01%
白鷺A(0.15w/w)	活性炭添加前	97.19%	1.97%
	活性炭添加後1hr	98.60%	0.60%
	活性炭添加後3hr	98.50%	0.63%
白鷺P(0.10w/w)	活性炭添加前	96.93%	1.97%
	活性炭添加後1hr	97.85%	0.87%
	活性炭添加後3hr	97.65%	0.92%
白鷺P(0.15w/w)	活性炭添加前	97.22%	1.96%
	活性炭添加後1hr	97.76%	0.56%
	活性炭添加後3hr	97.62%	0.61%

[0099] [表11]

1-プロパノールを含む試料

活性炭	測定サンプル	HPLC(Area%)	
		AFDX0250	化合物 3
白鷺A(0.05w/w)	活性炭添加前	97.30%	1.95%
	活性炭添加後1hr	97.72%	1.43%
	活性炭添加後3hr	97.79%	1.44%
白鷺A(0.10w/w)	活性炭添加前	97.04%	1.98%
	活性炭添加後1hr	98.14%	0.96%
	活性炭添加後3hr	98.17%	1.03%
白鷺A(0.15w/w)	活性炭添加前	97.23%	1.95%
	活性炭添加後1hr	98.49%	0.68%
	活性炭添加後3hr	98.46%	0.72%
白鷺P(0.10w/w)	活性炭添加前	96.96%	1.94%
	活性炭添加後1hr	97.36%	0.91%
	活性炭添加後3hr	97.77%	0.91%
白鷺P(0.15w/w)	活性炭添加前	96.86%	1.92%
	活性炭添加後1hr	97.94%	0.58%
	活性炭添加後3hr	97.86%	0.64%

[0100]

[表12]

NMPを含む試料			
活性炭	測定サンプル	HPLC(Area%)	
		AFDX0250	化合物3
白鷺A(0.05w/w)	活性炭添加前	96.98%	1.99%
	活性炭添加後1hr	96.83%	2.12%
	活性炭添加後3hr	96.11%	2.59%
白鷺A(0.10w/w)	活性炭添加前	97.05%	2.02%
	活性炭添加後1hr	96.81%	2.17%
	活性炭添加後3hr	96.08%	2.63%

[0101] 本試験により、アルコール系溶媒を使用して活性炭処理を行うことによって、着色成分および不純物である化合物3が十分に除去できることが示された。

[0102] 実施例6：AFDX0250の精製（3）

窒素雰囲気下、室温にて実施例4で精製された粗AFDX0250（200g、0.474mol）のエタノール（3200g）中溶液に、活性炭である白鷺A（30.0g）を加え、内温69.0～72.4℃で1時間加熱攪拌した後、ろ過助剤が充填されたろ過装置で減圧ろ過し、予め70℃に加熱したエタノール（320g）で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、濃縮残渣（989.04g）を得た。

[0103] 本試験では、精製工程の作業効率の観点から、活性炭処理工程と一連して再結晶化工程を実施するために、活性炭処理に使用したアルコールと貧溶媒を組み合わせる再結晶化工程を実施した。

アルコール系溶媒としてエタノールまたは1-プロパノールを、貧溶媒としてケトン系溶媒であるアセトン、メチルエチルケトン（MEK）、メチルイソブチルケトン（MIBK）またはn-ヘプタンを用いて、それらの組み合わせについて、それぞれの全溶媒量10v/w（比率1：3）および20v/w（比率1：1）で再結晶化工程を以下のとおり実施した。

AFDX0250のアルコール系溶液中を50℃で0.5時間から1時間加熱攪拌し、その溶液に各貧溶媒を添加した後、さらに1時間加熱攪拌した

その後、5℃に冷却し、24時間熟成した。懸濁溶液をろ過し、ろ取物を90℃で減圧乾燥した。得られた乾燥品について、性状の確認およびHPLC分析を行った。また、乾燥品を10%ジメチルスルホキシド（DMSO）溶液にしてその性状を確認した。

[0104] アルコール系溶媒としてエタノールおよび1-プロパノールを用いた再結晶化工程で得られた各乾燥品およびDMSO溶液の性状ならびに精製前の乾燥品およびDMSO溶液の性状をそれぞれ、図2および図3に示す。また、アルコール系溶媒としてエタノールおよび1-プロパノールを用いた再結晶化工程で得られた各乾燥品ならびに精製前の乾燥品のHPLC分析の結果および収率をそれぞれ、表13および14に示す。

[表13]

アルコール系溶媒：エタノール

貧溶媒	貧溶媒/アルコール系溶媒	全溶媒量	HPLC(Area%)		収率
			AFDX02 50	化合物 1	
アセトン	3	10v/w	98.98%	0.77%	70.8%
	1	20v/w	98.59%	1.07%	54.6%
MEK	3	10v/w	99.17%	0.68%	72.9%
	1	20v/w	98.51%	1.23%	57.6%
MIBK	3	10v/w	99.46%	0.49%	77.0%
	1	20v/w	98.49%	1.24%	67.8%
n-ヘプ タン	3	10v/w	97.62%	1.92%	88.3%
	1	20v/w	98.40%	1.47%	78.1%
精製前			94.80%	3.71%	—

[0105]

[表14]

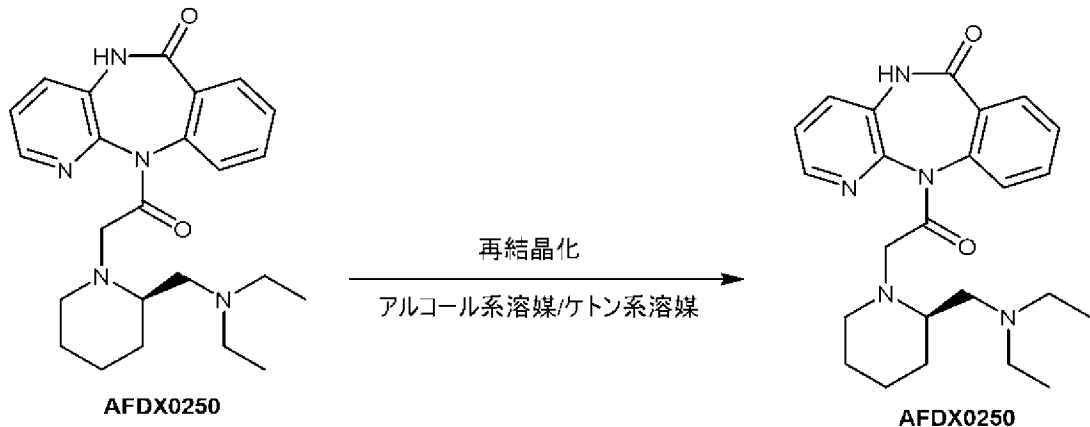
アルコール系溶媒：1-プロパノール

貧溶媒	貧溶媒/アルコール系溶媒	全溶媒量	HPLC(Area%)		収率
			AFDX0250	化合物 1	
アセトン	3	10v/w	99.12%	0.67%	74.1%
	1	20v/w	98.78%	0.95%	59.0%
MEK	3	10v/w	99.50%	0.42%	75.7%
	1	20v/w	98.99%	0.88%	54.3%
MIBK	3	10v/w	99.00%	0.78%	84.3%
	1	20v/w	98.82%	0.96%	66.9%
n-ヘプタン	3	10v/w	96.93%	2.55%	93.9%
	1	20v/w	98.09%	1.57%	80.9%
精製前			95.27%	3.33%	-

[0106] 本試験により、アルコール系溶媒とケトン系溶媒の混合溶媒を使用して再結晶化工程を行うことによって、着色成分および不純物である化合物1を十分に除去でき、そして、AFDX0250の純度が高まることが示された。

[0107] 実施例7：AFDX0250の精製（4）

[化7]



実施例6で活性炭処理されたAFDX0250のエタノール中溶液にメチルイソブチルケトン（MIBK）（640g）を加え、濃縮した。¹H-NMR測定によりAFDX0250に対するエタノールおよびMIBKの質量容積パーセントを算出し、エタノールが合計2.5v/wになるようにエタノールの量を調整した。次いで、反応混合物を、63～67℃に加熱し、30分間攪拌した。MIBKを合計7.5v/wになるように48分かけて滴下

し、63～67℃で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を0～5℃に冷却し、24時間熟成し、ろ過して、結晶を得た（1回目の再結晶化）。

得られたAFDX0250は、本明細書における（1）AFDX0250またはその塩の含量の測定法に準じて、試験溶液を調製し、試験溶液についてHPLC分析を行った。

[0108] また、得られたAFDX0250をエタノールに溶解し、その溶液を1回目の再結晶化と同様の方法で、2回目の再結晶化を行った。得られた湿固体AFDX0250を90℃で14時間35分減圧乾燥し、AFDX0250（152.27g、収率76.1%）を得た。

1回目の再結晶化で得られたAFDX0250と同様に、得られたAFDX0250は、本明細書における（1）AFDX0250またはその塩の含量の測定法に準じて、試験溶液を調製し、試験溶液についてHPLC分析を行った。

[0109] AFDX0250の¹H-NMRデータは、以下のとおりである。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.85–0.97 (m, 6H), 1.08–1.75 (m, 6H), 1.96–2.60 (m, 7.5H), 2.72–2.82 (m, 0.5H), 3.10–3.24 (m, 0.5H), 3.68 (s, 1H), 4.12–4.26 (m, 0.5H), 7.27–7.33 (m, 1H), 7.36–7.43 (m, 1H), 7.59–7.67 (m, 3H), 7.93 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J=3.2 Hz, 1H), 10.00–11.00 (br, 1H)

[0110] 1回目および2回目の再結晶化にて得られたAFDX0250のHPLC分析の結果を表15に示す。なお、表中の「N. D.」は「未検出」を意味し、a)は液体クロマトグラフィー質量分析法で測定した化合物1含量を示す。

[表15]

測定対象	AFDX0250	化合物 1	化合物 3	化合物 5
精製した粗AFDX0250	99.47%	1.1ppm	0.03%	0.22%
1回目再結晶後AFDX0250	99.67%	N.D.	0.01%	0.08%
2回目再結晶後AFDX0250	99.80%	N.D. (1.19ppm) ^{a)}	0.01%	0.03%

[0111] 本試験により、活性炭処理後に再結晶化を行うことによって、化合物 1 と同様に化合物 5 が十分に除去できることが示された。したがって、活性炭処理と再結晶化工程を組み合わせることによって、AFDX0250の純度をさらに高められることが示された。

産業上の利用可能性

[0112] 本発明によれば、既知の方法に比べて高収率かつ高純度の (R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンまたはその塩を製造することができる。また、11 - (2 - クロロアセチル) - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オン等の不純物の含有量を抑えることができる。

さらに、本発明によれば、高純度の (R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンまたはその塩、および、高純度の (R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンまたはその塩を含む医薬組成物を提供することができる。

請求の範囲

- [請求項1] 11-(2-クロロアセチル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩と (R)-2-(ジエチルアミノ)メチルピペリジンまたはその塩とを有機溶媒中、アルカリ金属のヨウ化物の存在下、塩基性条件下で反応させる工程を含む、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の製造方法であって、該有機溶媒が、11-(2-クロロアセチル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩 1 g あたり 15~50 mL のアセトニトリルを含む、製造方法。
- [請求項2] 有機溶媒が、11-(2-クロロアセチル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩 1 g あたり 15~50 mL のアセトニトリルである、請求項1に記載の製造方法。
- [請求項3] 反応混合物に水および酸を加えてpHを調整し、次いで、有機溶媒で抽出する工程をさらに含む、請求項1または2に記載の製造方法。
- [請求項4] 有機溶媒による抽出が、2回以上実施される、請求項3に記載の製造方法。
- [請求項5] 有機溶媒が、酢酸エチルである、請求項3または4に記載の製造方法。
- [請求項6] 11-(2-ヨードアセチル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩と (R)-2-(ジエチルアミノ)メチルピペリジンまたはその塩とを有機溶媒中、塩基性条件下で反応させる工程を含む、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [

1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の製造方法。

[請求項7]

(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を1-プロパノールおよび水の混合液中で結晶化する工程を含む、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の精製方法。

[請求項8]

(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩をアルコール系溶媒中で活性炭処理する工程を含む、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の精製方法。

[請求項9]

(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩をアルコール系溶媒およびケトン系溶媒の混合液中で再結晶化する工程を含む、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の精製方法。

[請求項10]

純度が95%以上である、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩。

[請求項11]

不純物の含有量が5%未満である、(R)-11-[2-[2-[(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩。

(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンまたはその塩。

[請求項12]

(R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンまたはその塩を含む医薬組成物であって、(R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンまたはその塩に由来する不純物の含有量が (R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンまたはその塩に対して5%未満である、医薬組成物。

[請求項13]

不純物の含有量が1%未満である、請求項12に記載の医薬組成物。

[請求項14]

(R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンまたはその塩を含む医薬組成物であって、11 - (2 - クロロアセチル) - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンを実質的に含まない、医薬組成物。

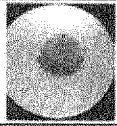
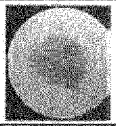
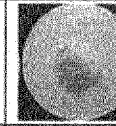
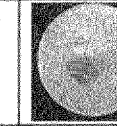


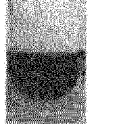
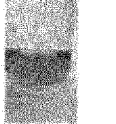

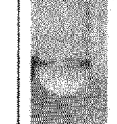
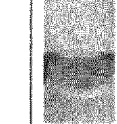

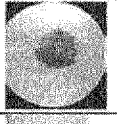
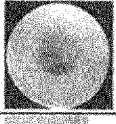
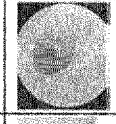









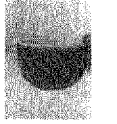

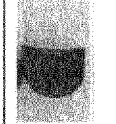
[請求項15]

11 - (2 - クロロアセチル) - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンの含有量が、(R) - 11 - [2 - [2 - [(ジエチルアミノ)メチル] - 1 - ピペリジニル] アセチル] - 5, 11 - ジヒドロ - 6H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ベンゾジアゼピン - 6 - オンまたはその塩に対して1000 ppm未満である、請求項14に記載の医薬組成物。







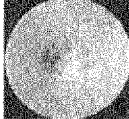











[請求項16] さらに5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩を実質的に含まない、請求項14または15に記載の医薬組成物。

[請求項17] 5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] [1, 4] ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の含有量が、1000 ppm未満である、請求項16に記載の医薬組成物。

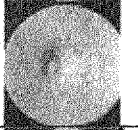

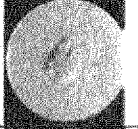

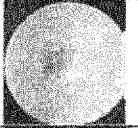
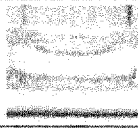


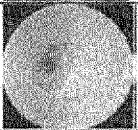





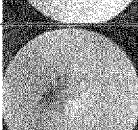



[図1]

溶媒	状態	処理前	各条件による処理後				
			白鷺A (0.05w/w)	白鷺A (0.10w/w)	白鷺A (0.15w/w)	白鷺P (0.10w/w)	白鷺P (0.15w/w)
EtOH	粉末						
	DMSO溶液						
1-PrOH	粉末						
	DMSO溶液						
NMP	DMSO溶液				-	-	-

[図2]

貧溶媒	貧溶媒/アルコール系溶媒 (エタノール)	全溶媒量	粉末	DMSO溶液
アセトン	3	10v/w		
	1	20v/w		
MEK	3	10v/w		
	1	20v/w		
MIBK	3	10v/w		
	1	20v/w		
n-ヘプタン	3	10v/w		
	1	20v/w		
精製前				

[図3]

貧溶媒	貧溶媒/アルコール系溶媒 (1-プロパノール)	全溶媒量	粉末	DMSO溶液
アセトン	3	10v/w		
	1	20v/w		
MEK	3	10v/w		
	1	20v/w		
MIBK	3	10v/w		
	1	20v/w		
n-ヘプタン	3	10v/w		
	1	20v/w		
精製前				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/012761

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>C07D 471/04</i> (2006.01)i; <i>A61K 31/5513</i> (2006.01)i; <i>A61P 27/02</i> (2006.01)i; <i>A61P 27/06</i> (2006.01)i FI: C07D471/04 121; A61K31/5513; A61P27/02; A61P27/06; C07D471/04 CSP		
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) C07D471/04; A61K31/5513; A61P27/02; A61P27/06		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023		
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	J. Med. Chem. 1989, v. 32, pp. 1718-1724 p. 1721, right column, etc.	1-5
Y	JP 60-215683 A (DR KARL THOMAE GMBH) 29 October 1985 (1985-10-29) example 52, etc.	1-5
Y	Chem. Pharm. Bull. 2000, v. 48, pp. 1611-1622 chart 1 and p. 1618, lower right, etc.	1-5
Y	WO 2016/078770 A1 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S. A.) 26 May 2016 (2016-05-26) example 126, etc.	1-5
A	JP 7-504915 A (ALLERGAN, INCORPORATED) 01 June 1995 (1995-06-01) p. 5, lower right column, etc.	1-5
A	WO 2022/030489 A1 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 10 February 2022 (2022-02-10) paragraph [0001], etc.	1-5
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 21 June 2023		Date of mailing of the international search report 04 July 2023
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/012761

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 63-35573 A (DR KARL THOMAE GMBH) 16 February 1988 (1988-02-16) entire text	1-5
A	Chem. Pharm. Bull. 1999, v. 47, pp. 672-677 entire text	1-5
A	Chem. Pharm. Bull. 1997, v. 45, pp. 1458-1469 entire text	1-5

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:

Claim 1, which is an independent claim, and claims 2-5 citing claim 1 set forth a method for manufacturing (R)-11-[2-[2-[(diethylamino)methyl]-1-piperidinyl]acetyl]-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepine-6-on (citing paragraph [0001] of the present specification, hereinafter referred to as "AFDX0250") or a salt thereof, the method being characterized in that, in particular, production is carried out in the presence of an alkali metal iodide and a specific amount of acetonitrile.

Claim 6, which is an independent claim, sets forth a method for manufacturing AFDX0250 or a salt thereof, the method being characterized in that, in particular, manufacturing is carried out using 11-(2-iodoacetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepine-6-on.

Claim 7, which is an independent claim, sets forth a method for refining AFDX0250 or a salt thereof, the method being characterized in that, in particular, crystallization is carried out in a specific mixed solution.

Claim 8, which is an independent claim, sets forth a method for refining AFDX0250 or a salt thereof, the method being characterized in that, in particular, an activated carbon treatment is carried out.

Claim 9, which is an independent claim, sets forth a method for refining AFDX0250 or a salt thereof, the method being characterized in that, in particular, re-crystallizing is performed in a specific mixed solution (note that this mixed solution is different from the mixed solution of the invention in claim 7).

Claim 10, which is an independent claim, sets forth a compound which is AFDX0250 or a salt thereof, the compound being characterized in that, in particular, the degree of purity of AFDX0250 is specified.

Claim 11, which is an independent claim, sets forth a compound which is AFDX0250 or a salt thereof, characterized by, in particular, specifying the amount of impurities.

Claim 12, which is an independent claim, and claim 13 citing claim 12 set forth a pharmaceutical composition containing AFDX0250 or a salt thereof, characterized by, in particular, specifying the amount of impurities.

Claim 14, which is an independent claim, and claims 15-17 citing claim 14 set forth a pharmaceutical composition containing AFDX0250 or a salt thereof, the composition being characterized by, in particular, being specified by the amount of 11-(2-chloroacetyl)-5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepine-6-on or a salt thereof, or 5,11-dihydro-6H-pyrido[2,3-b][1,4]benzodiazepine-6-on or a salt thereof.

Therefore, the inventions in claims 1-17 of the present application are considered to share only the feature of being an invention relating to "AFDX0250 or a salt thereof". However, in the light of the fact that document 1 (compound 29 on page 1721), document 2 (example 52), document 5 (page 5, lower right column), document 6 (paragraph [0001]), etc., specifically disclose AFDX0250 or a salt thereof, the aforementioned feature does not make a contribution over the prior art and thus cannot be said to be a special technical feature. Furthermore, there are no other identical or corresponding special technical features between claims 1-17.

Accordingly, the invention as in claims 1-17 of the present application is classified into the following five inventions.

(Invention 1) The inventions in claim 1 and in claims 2-5 citing claim 1

(Invention 2) The invention in claim 6

(Invention 3) The inventions in claims 7-9

(Invention 4) The inventions in claims 10-11

(Invention 5) The inventions in claims 12-17

Document 1: J. Med. Chem. 1989, v. 32, pp. 1718-1724

Document 2: JP 60-215683 A

Document 5: JP 7-504915 A

Document 6: WO 2022/030489 A1

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

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.: **Claims 1-5**

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2023/012761

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	60-215683	A	29 October 1985	US 4550107 example 52, etc.	A
				EP 156191	A2
				KR 10-1985-0006403	A
WO	2016/078770	A1	26 May 2016	JP 2017-535545	A
				US 2018/0111935	A1
				EP 3221314	A1
				CN 107001369	A
JP	7-504915	A	01 June 1995	US 5716952	A
				WO 1993/018772	A1
				EP 634932	A1
WO	2022/030489	A1	10 February 2022	JP 2022-539639	A
				CN 114302726	A
JP	63-35573	A	16 February 1988	US 4971966	A
				EP 254955	A2
				KR 10-1988-0001653	A

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/5513(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 27/06(2006.01)i FI: C07D471/04 121; A61K31/5513; A61P27/02; A61P27/06; C07D471/04 CSP		
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）） C07D471/04; A61K31/5513; A61P27/02; A61P27/06 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 1971-2023年 日本国実用新案登録公報 1996-2023年 日本国登録実用新案公報 1994-2023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） 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	J. Med. Chem. 1989, v.32, pp.1718-1724 1721頁右欄など	1-5
Y	JP 60-215683 A (ドクトル. カール トーマー ゲゼルシヤフト ミット ベシユレ ンクテル ハフツング) 29.10.1985 (1985-10-29) 例52など	1-5
Y	Chem. Pharm. Bull. 2000, v.48, pp.1611-1622 チャート1および1618頁右下など	1-5
Y	WO 2016/078770 A1 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 26.05.2016 (2016-05- 26) 実施例126など	1-5
A	JP 7-504915 A (アラーガン、インコーポレイテッド) 01.06.1995 (1995-06-01) 5頁右下欄など	1-5
A	WO 2022/030489 A1 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 10.02.2022 (2022-02- 10) 段落 [0001] など	1-5
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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抵 触するものではなく、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	21.06.2023	国際調査報告の発送日 04.07.2023
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 早川 裕之 4P 4500 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

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
A	JP 63-35573 A (ドクトル カルル トーマエ ゲゼルシヤフト ミット ベシユレ ンクテル ハフツング) 16.02.1988 (1988 - 02 - 16) 全文	1-5
A	Chem. Pharm. Bull. 1999, v.47, pp.672-677 全文	1-5
A	Chem. Pharm. Bull. 1997, v.45, pp.1458-1469 全文	1-5

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。

独立請求項である請求項1および同項を引用する請求項2-5には、(R)-11-[2-[2-(ジエチルアミノ)メチル]-1-ピペリジニル]アセチル]-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オン(本願明細書の段落[0001]の記載を引用し、以下、「AFDX0250」という)またはその塩の製造方法であって、特に、アルカリ金属のヨウ化物および特定量のアセトニトリルの存在下で製造することを特徴とする方法の発明が記載されている。

独立請求項である請求項6には、AFDX0250またはその塩の製造方法であって、特に、11-(2-ヨードアセチル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンを用いて製造することを特徴とする方法の発明が記載されている。

独立請求項である請求項7には、AFDX0250またはその塩の精製方法であって、特に、特定の混合溶液中で結晶化することを特徴とする精製方法の発明が記載されている。

独立請求項である請求項8には、AFDX0250またはその塩の精製方法であって、特に、活性炭処理することを特徴とする精製方法の発明が記載されている。

独立請求項である請求項9には、AFDX0250またはその塩の精製方法であって、特に、特定の混合溶液(ただし、請求項7に係る発明の混合溶液とは相違する)中で再結晶化することを特徴とする精製方法の発明が記載されている。

独立請求項である請求項10には、AFDX0250またはその塩であって、特に、AFDX0250の純度で特定されることを特徴とする化合物の発明が記載されている。

独立請求項である請求項11には、AFDX0250またはその塩であって、特に、不純物の含有量で特定されることを特徴とする化合物の発明が記載されている。

独立請求項である請求項12および同項を引用する請求項13には、AFDX0250またはその塩を含む医薬組成物であって、特に、不純物の含有量で特定されることを特徴とする医薬組成物の発明が記載されている。

独立請求項である請求項14および同項を引用する請求項15-17には、AFDX0250またはその塩を含む医薬組成物であって、特に、11-(2-クロロアセチル)-5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩や5, 11-ジヒドロ-6H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ベンゾジアゼピン-6-オンまたはその塩の含有量で特定されることを特徴とする医薬組成物の発明が記載されている。

そうすると、本願請求項1-17に係る発明は、「AFDX0250またはその塩」に関する発明という点でのみ共通する技術的特徴を有していると認められる。しかしながら、たとえば文献1の1721頁の化合物29;文献2の例52;文献5の5頁右下欄;文献6の段落[0001]などには、AFDX0250またはその塩が具体的に記載されているという事実を照らせば、上記の技術的特徴は先行技術に対する貢献をもたらすものではないから特別な技術的特徴であるとはいえない。そして、請求項1-17の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴が存在しない。

よって、本願請求項1-17に係る発明を、下記のとおり5つの発明に区分する。

(発明1) 請求項1および同項を引用する請求項2-5に係る発明

(発明2) 請求項6に係る発明

(発明3) 請求項7-9に係る発明

(発明4) 請求項10-11に係る発明

(発明5) 請求項12-17に係る発明

文献1 : J. Med. Chem. 1989, v.32, pp.1718-1724

文献2 : JP 60-215683 A

文献5 : JP 7-504915 A

文献6 : WO 2022/030489 A1

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）

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ので、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ので、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。 請求項1-5

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。

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/012761

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	60-215683	A	29.10.1985	US	4550107	A	
				例 5 2 など			
				EP	156191	A2	
				KR	10-1985-0006403	A	
WO	2016/078770	A1	26.05.2016	JP	2017-535545	A	
				US	2018/0111935	A1	
				EP	3221314	A1	
				CN	107001369	A	
JP	7-504915	A	01.06.1995	US	5716952	A	
				WO	1993/018772	A1	
				EP	634932	A1	
WO	2022/030489	A1	10.02.2022	JP	2022-539639	A	
				CN	114302726	A	
JP	63-35573	A	16.02.1988	US	4971966	A	
				EP	254955	A2	
				KR	10-1988-0001653	A	