



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201247659 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：101114906

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07D413/14 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

G01N23/20 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2011/04/27 日本

2011-100162

(71)申請人：第一三共股份有限公司(日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)  
日本

(72)發明人：小野誠 ONO, MAKOTO (JP)

(74)代理人：何金塗；丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：6 共 40 頁

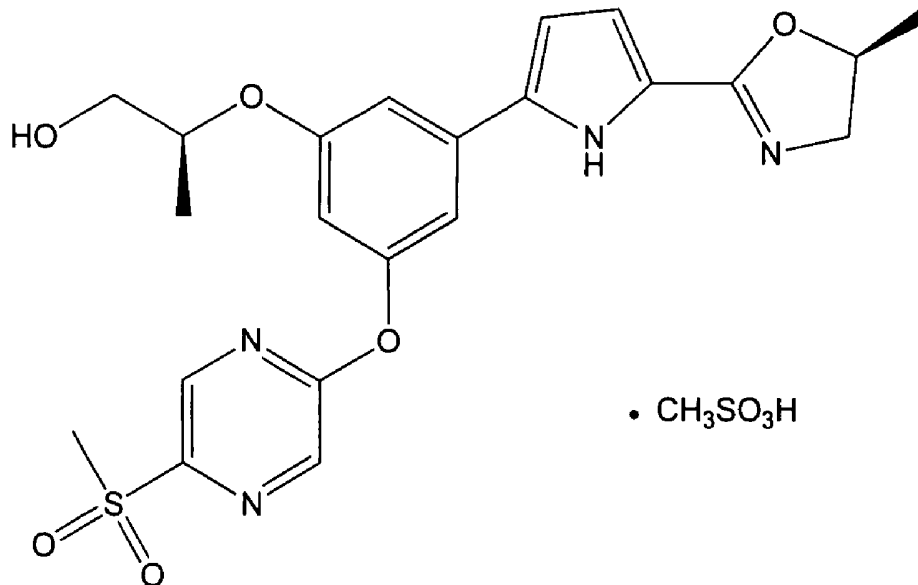
(54)名稱

苯基吡咯衍生物之結晶

CRYSTALS OF PHENYLPYRROLE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明提供一種具有優良葡萄糖激酶活化作用、溶解性、吸濕性及安定性明顯改善，並可發揮優良經口吸收性之苯基吡咯衍生物之單甲磺酸鹽及其結晶。本發明係提供一種具有優良葡萄糖激酶活化作用之(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇單甲磺酸鹽、其結晶及含有該等之醫藥、糖尿病等的預防及/或治療劑。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201247659 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：101114906

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07D413/14 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

G01N23/20 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2011/04/27 日本

2011-100162

(71)申請人：第一三共股份有限公司(日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)  
日本

(72)發明人：小野誠 ONO, MAKOTO (JP)

(74)代理人：何金塗；丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：6 共 40 頁

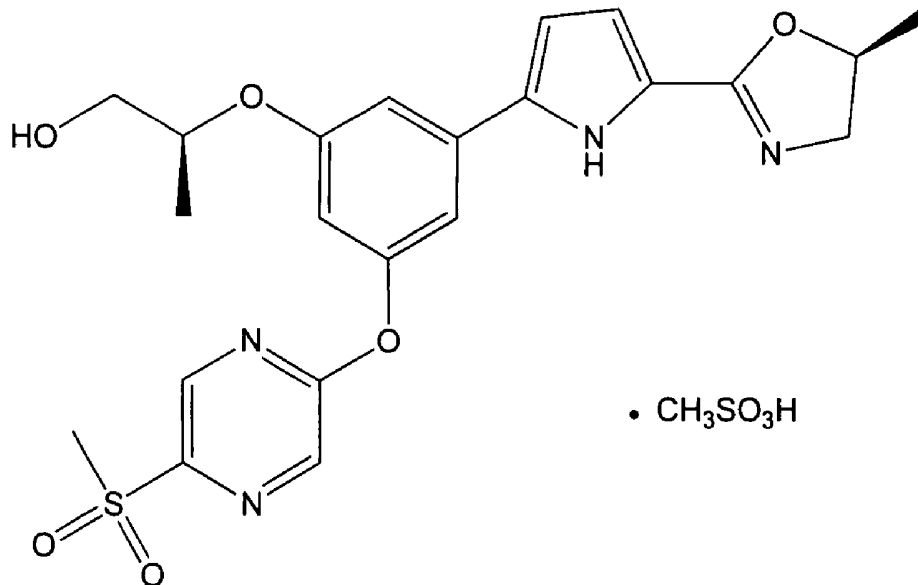
(54)名稱

苯基吡咯衍生物之結晶

CRYSTALS OF PHENYLPYRROLE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明提供一種具有優良葡萄糖激酶活化作用、溶解性、吸濕性及安定性明顯改善，並可發揮優良經口吸收性之苯基吡咯衍生物之單甲磺酸鹽及其結晶。本發明係提供一種具有優良葡萄糖激酶活化作用之(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇單甲磺酸鹽、其結晶及含有該等之醫藥、糖尿病等的預防及/或治療劑。



(I)

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種具有優良葡萄糖激酶活化作用而有用於作為糖尿病等的治療藥之化合物之結晶。

### 【先前技術】

已知具有葡萄糖激酶 (glucokinase, 於本說明書中有簡稱為「GK」) 活化作用之物質係有用於作為糖尿病或耐糖不良的治療及預防藥, 或有用於作為視網膜病變、腎病、神經症、缺血性心臟病、動脈硬化等糖尿病之慢性併發症的治療及預防藥。

具有苯基吡咯部位之 (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇既經報導為具有 GK 活化作用之物質(專利文獻 1)。

專利文獻 1 國際公開第 2009/099080 號小冊

### 【發明內容】

#### [發明所欲解決之課題]

本發明課題在於生成 GK 活性化藥之結晶, 特別是提供一種糖尿病、耐糖不良的治療及預防藥。發明人對具有 GK 活化作用之化合物致力進行研究之結果發現, 藉由將周知苯基吡咯化合物作成甲磺酸鹽之結晶, 可發揮優良藥理活性。

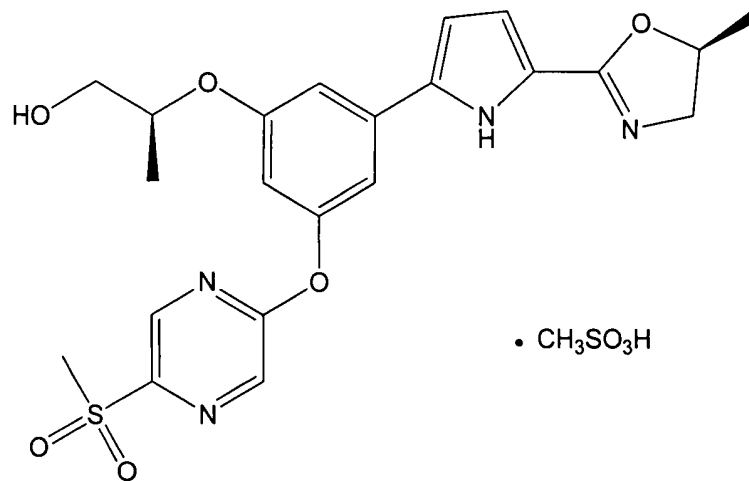
即, 藉由將作為苯基吡咯化合物之 (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-

吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇作成甲磺酸鹽而得到的新穎之(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇單甲磺酸鹽(本說明書中稱為「化合物 I」)之結晶，相較於其自由體(未形成鹽之化合物)，溶解性及藥物動力學得以明顯改善，並可發揮優良經口吸收性。藉此優良經口吸收性，以較少的量仍可確保充分的血中濃度，可獲得優良藥理活性。又生物可用度(BA)亦優異。

[用以解決課題之手段]

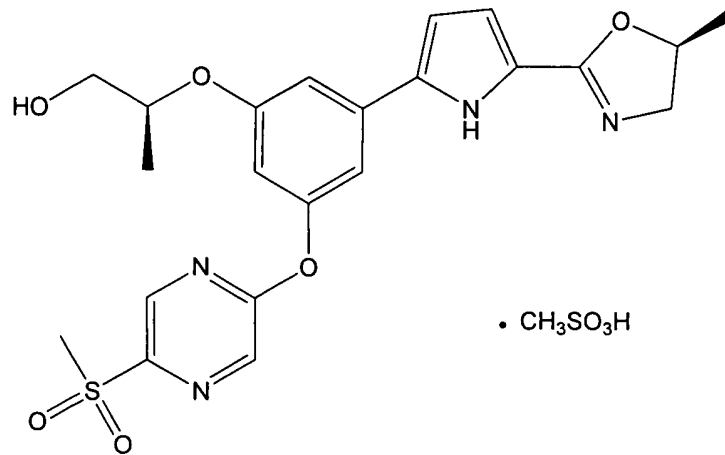
本發明係有關(1)一種(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇 甲磺酸鹽。

本發明進一步係有關(2)一種以下式(I)表示之(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇 單甲磺酸鹽，



(I)

且有關(3)一種如第(2)項之以下式(I)表示之(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇單甲磺酸鹽之結晶，



(I)

(4)如第(3)項之結晶，其中作為照射銅之 K $\alpha$  線所得的粉末 X 射線繞射之繞射角 ( $2\theta$ )，係於 8.2、17.1、18.0、19.5、19.6、20.0、20.2、22.0、22.2、23.5 及 24.1(度)(各 $\pm$ 0.2)具有特徵峰。

(5)如第(3)項之結晶，其中作為照射銅之 K $\alpha$  線得到的粉末 X 射線繞射之繞射角 ( $2\theta$ )，係具有下表所示之特徵峰及相對強度(繞射角係各 $\pm$ 0.2)，

表 1

繞射角 $2\theta$ (度)	面間隔 $d(\text{\AA})$	相對強度(%)
8.2	10.8	15.1
17.1	5.2	15.7
18.0	4.9	15.5
19.5	4.6	28.8
19.6	4.5	17.2
20.0	4.4	22.2
20.2	4.4	100
22.0	4.0	42.7
22.2	4.0	20.6
23.5	3.8	25.1
24.1	3.7	15.4

(6)如第(3)項之結晶，其中作為照射銅之  $K\alpha$  線得到的粉末 X 射線繞射之繞射角 ( $2\theta$ )，係具有由第 1 圖之圖形表示的特徵峰。

(7)如第(3)項之結晶，其中在熱分析 (DTA) 中，於  $185^{\circ}\text{C} \sim 195^{\circ}\text{C}$  至少具有一吸熱峰。

(8)如第(3)項之結晶，其中作為熱分析 (TG/DTA) 分布圖，係具有由第 3 圖之圖形表示的特徵峰。

(9)如第(3)項之結晶，其中作為照射銅之  $K\alpha$  線得到的粉末 X 射線繞射之繞射角 ( $2\theta$ )，係於 9.8、15.9、16.8、18.2、19.1、19.7、20.5、22.3、22.8、23.4、23.8、24.6、25.4、25.6 及 27.8(度)(各 $\pm 0.2$ )具有特徵峰。

(10)如第(3)項之結晶，其中作為照射銅之  $K\alpha$  線得到的粉末 X 射線繞射之繞射角 ( $2\theta$ )，係具有下表所示之特徵峰及相對強度(繞射角係各 $\pm 0.2$ )，

表 2

繞射角 $2\theta$ (度)	面間隔 $d(\text{\AA})$	相對強度(%)
9.8	9.0	15.3
15.9	5.6	31.2
16.8	5.3	18.4
18.2	4.9	100
19.1	4.6	53.7
19.7	4.5	26.1
20.5	4.3	26.4
22.3	4.0	22.9
22.8	3.9	42.6
23.4	3.8	31.7
23.8	3.7	29.3
24.6	3.6	16.2
25.4	3.5	28.5
25.6	3.5	47.6
27.8	3.2	26.4

。

(11)如第(3)項之結晶，其中作為照射銅之  $K\alpha$  線得到的粉末 X 射線繞射之繞射角 ( $2\theta$ )，係具有由第 2 圖之圖形表示的特徵峰。

(12)如第(3)項之結晶，其中在熱分析(DTA)中，於175°C~185°C至少具有一吸熱峰。

(13)如第(3)項之結晶，其中作為熱分析(TG/DTA)分布圖，係具有由第4圖之圖形表示的特徵峰。

(14)一種醫藥組成物，其係含有如第(1)或(2)項之化合物或如第(3)至(13)項中任一項之結晶作為有效成分。

(15)一種醫藥組成物，其係含有如第(4)至(8)項中任一項之結晶及/或如第(9)至(13)項中任一項之結晶作為有效成分。

(16)如第(14)或(15)項之醫藥組成物，其中醫藥組成物係用於糖尿病或耐糖不良的治療及/或預防。

(17)一種糖尿病或耐糖不良的預防藥或治療藥，其係含有如第(1)或(2)項之化合物或如第(3)至(13)項中任一項之結晶作為有效成分。

(18)一種如第(1)或(2)項之化合物或如第(3)至(13)項中任一項之結晶的用途，其係用於糖尿病或耐糖不良的預防藥或治療藥。

(19)一種如第(2)項之化合物之製造方法，其特徵為在溶劑中使甲磺酸與(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇作用。

(20)如第(19)項之方法，其中溶劑係含水丙酮。

(21)如第(19)項之方法，其中溶劑係含水1-丙醇。

本發明之(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇作用。

基}苯氧基)丙-1-醇甲磺酸鹽，係指(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-𨮒唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡咩-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇與甲磺酸經離子鍵鍵結之化合物。兩者之比例係因兩者作用之條件而異，惟包含所有以任意比例經離子鍵鍵結之化合物。較佳為，以1比1經離子鍵鍵結之化合物，即(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-𨮒唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡咩-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇單甲磺酸鹽。

本發明化合物 I 之結晶係表示其內部結構以三維方式由構成原子(或其團簇)之規則重複單元而成的固體，係與該種不具有規則內部結構的非晶形固體區分。某一固體是否呈結晶，於結晶學上能以周知方法(例如粉末 X 射線繞射測定、示差掃描熱量分析等)來探究。舉例而言，若對某一固體以照射銅之 K $\alpha$  線所得的 X 射線進行粉末 X 射線繞射測定，於該 X 射線繞射圖中觀測到明確繞射峰時，該固體可決定為呈「結晶」，而未觀測到明確繞射峰時，則該固體可決定為「非晶形」。當可讀取該繞射峰但峰不明確(例如寬化)時，該固體可決定為「結晶度低之結晶」，此種結晶度低之結晶亦包含於本發明之結晶內。

即便為同一化合物之結晶，依結晶條件而定，有時仍會生成多個具有不同內部結構及物理化學性質的結晶(結晶多形)，惟本發明之結晶可為此等結晶之任一種，亦可為兩種以上之結晶的混合物。因此，本發明之結晶包含此等結晶及此等結晶之任意比例的混合物全部。

本發明之結晶透過放置於大氣中，在吸收水分而附著有吸附水時或一般的大氣條件下，加熱至 25 至 150°C 等，偶有形成水合物之情形。更者，本發明之結晶亦有時在附著殘留溶劑或溶劑合物中含有結晶時的溶劑之情形。

所得之結晶可使用粉末 X 射線繞射儀，以及有用於結晶解析的各種儀器，例如紅外光譜儀、熱分析儀 (TG/TDA)、水蒸氣吸附測定儀來探究其物理學性質。

本說明書中有基於粉末 X 射線繞射之數據來表示本發明之結晶，惟，粉末 X 射線繞射一般只要藉由該領域中使用之手法來進行測定。解析即可，例如可藉由試驗例所記載之方法來進行。此外，一般而言，水合物、脫水物會因結晶水的吸脫附而使其晶格常數發生變化，並對粉末 X 射線繞射中繞射角 ( $2\theta$ ) 造成變化。又，繞射峰強度亦會隨結晶之生長面等的差異 (晶癖) 等變化。因此，根據粉末 X 射線繞射之數據來表示本發明之結晶時，除粉末 X 射線繞射中繞射峰的繞射角與 X 射線繞射圖一致之結晶外，自該等所得之水合物及脫水物亦包含於本發明之範圍內。

在使用銅之  $K\alpha$  線的粉末繞射測定中，一般係對試料照射銅之  $K\alpha$  線 ( $K\alpha_1$  線及  $K\alpha_2$  線未分離者)。X 射線繞射圖可對  $K\alpha$  線產生的繞射進行解析而獲得，且亦可僅對由  $K\alpha$  線產生的繞射所取出之  $K\alpha_1$  線產生的繞射進行解析而獲得。本發明中，照射  $K\alpha$  線所得的粉末 X 射線繞射圖，其係包含對  $K\alpha$  線產生的繞射峰進行解析而獲

得的 X 射線繞射圖、及對  $K\alpha_1$  線產生的繞射進行解析而獲得的 X 射線繞射圖；較佳為對  $K\alpha_1$  線產生的繞射進行解析而獲得的 X 射線繞射圖。

作為本發明化合物 I 之結晶，可例舉如在照射銅之  $K\alpha$  線所得的粉末 X 射線繞射中，於繞射角度  $2\theta(\text{度})=8.2$ 、 $17.1$ 、 $18.0$ 、 $19.5$ 、 $19.6$ 、 $20.0$ 、 $20.2$ 、 $22.0$ 、 $22.2$ 、 $23.5$  及  $24.1$  具有特徵峰之結晶、或於繞射角度  $2\theta(\text{度})=9.8$ 、 $15.9$ 、 $16.8$ 、 $18.2$ 、 $19.1$ 、 $19.7$ 、 $20.5$ 、 $22.3$ 、 $22.8$ 、 $23.4$ 、 $23.8$ 、 $24.6$ 、 $25.4$ 、 $25.6$  及  $27.8$  具有特徵峰之結晶。於此，「特徵峰」係指在粉末 X 射線繞射中設最大繞射峰強度為 100 時相對強度 15 以上的繞射峰。

於第 1 圖及第 2 圖之粉末 X 射線繞射圖中，縱軸係表示繞射強度[計數/秒(cps)]，橫軸則表示繞射角度  $2\theta(\text{度})$ 。由於  $2\theta$  可能因測定條件等致其位置及相對強度多少發生變化，即便  $2\theta$  有些許差異時，仍應適當參照光譜整體的圖形來認定結晶形的同一性。其誤差通常為  $\pm 2$  之範圍，較佳為  $\pm 1$  之範圍，更佳為  $\pm 0.5$  之範圍，再佳為  $\pm 0.2$  之範圍。

另外，對於各繞射峰之強度，於結晶學領域中，如周知可能因多數因子(包含由特定結晶形態產生的優先方位及粒子大小的影響)而發生變化，用以限定本發明之結晶的上述主要繞射峰之相對強度亦可能發生變化，惟此等結晶亦包含於本發明之結晶內。

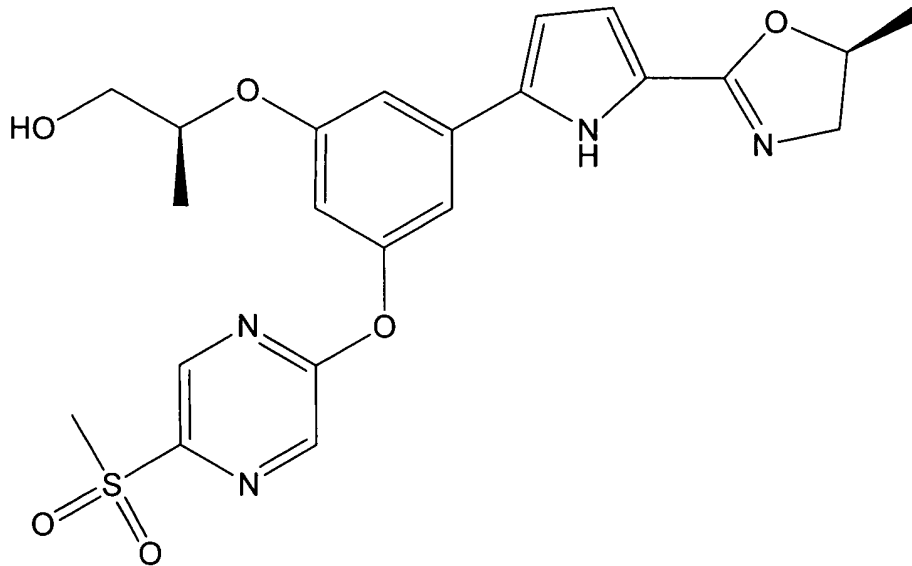
## [發明之效果]

根據本發明，可提供一種溶解性、吸濕性及安定性優良的苯基吡咯衍生物之結晶。本發明苯基吡咯衍生物之磺酸鹽之結晶可活化 GK，而有效作為糖尿病或耐糖不良的預防及/或治療藥。

## 【實施方式】

[用以實施發明之形態]

以下式 (II)



(II)

表示之(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-[[5-(甲磺基)吡啶-2-基]氧基]苯氧基)丙-1-醇 ((2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-Methyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl]-1H-pyrrol-2-yl}-5-[[5-(methylsulfonyl)pyrazin-2-yl]oxy}phenoxy)propan-1-ol)(本說明書中稱為「化合物 II」)係化合物 I 之自由體。

製造化合物 II 之方法並未特別限定，惟能以例如專利文獻 1 所記載之方法或以其為基準之方法來製造。

製造化合物 I 之方法並未特別限定，惟可例如藉由在溶劑中使化合物 II 與甲磺酸作用析出結晶，而以結晶性化合物形式製得。

使用的溶劑較佳為甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、丙酮、乙腈、四氫呋喃、二噁烷或此等之含水溶劑，更佳為含水丙酮、含水 1-丙醇。

含水溶劑中的水的含有比例一般為 3% 至 12.5%。含水丙酮中的水的含有比例較佳為 4% 至 10%，更佳為 5%。含水 1-丙醇中的水的含有比例較佳為 5% 至 12%，更佳為 10%。

溫度一般為 15°C 至 40°C，更佳為 20°C 至 25°C。

本發明化合物或其結晶能以各種形態進行投予。作為其投予形態，可例舉如利用錠劑、膠囊劑、顆粒劑、乳劑、丸劑、散劑、糖漿劑(液劑)等之經口投予、或利用注射劑(靜脈內、肌肉內、皮下或腹腔內投予)、點滴劑、栓劑(直腸投予)等之非經口投予。此等各種製劑可依循常用方法於主藥中採用賦形劑、結合劑、崩散劑、潤滑劑、矯味矯臭劑、溶解助劑、懸浮劑、塗布劑等醫藥之製劑技術領域中一般可使用的助劑來製劑化。

當用作錠劑時，作為載體可使用例如乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素、矽酸等賦形劑；水、乙醇、丙醇、單糖漿、葡萄糖液、澱粉液、明膠溶液、羧甲基纖維素、蟲膠、甲基纖維素、磷酸鉀、聚乙烯吡咯啉酮等結合劑；乾燥澱粉、海藻酸鈉、瓊脂粉末、昆布糖粉末、碳酸氫鈉、碳

酸鈣、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、十二烷基硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯、澱粉、乳糖等崩散劑；白糖、硬脂酸甘油酯、可可脂、氫化油等崩散抑制劑；四級銨鹽類、十二烷基硫酸鈉等吸收促進劑；丙三醇、澱粉等保濕劑；澱粉、乳糖、高嶺土、膨潤土、膠體狀矽酸等吸附劑；精製滑石、硬脂酸鹽、硼酸粉末、聚乙二醇等潤滑劑等。又可視需求作成施有一般包衣之錠劑，例如糖衣錠、明膠被囊錠、腸溶錠、膜衣錠或雙重錠、多層錠。

當用作丸劑時，作為載體可使用例如葡萄糖、乳糖、可可脂、澱粉、硬化植物油、高嶺土、滑石等賦形劑；阿拉伯膠粉末、龍膠粉末、明膠、乙醇等結合劑；昆布糖、瓊脂等崩散劑等。

當用作栓劑時，作為載體可廣泛使用該領域中向來周知者，可例舉如聚乙二醇、可可脂、高級醇、高級醇之酯類、明膠、半合成甘油酯等。

當用作注射劑時，可作為液劑、乳劑或懸浮劑使用。此等液劑、乳劑或懸浮劑係以經殺菌且與血液等張為佳。用於此等液劑、乳劑或懸浮劑的製造之溶劑只要是可用作醫療用稀釋劑者則未特別限定，可例舉如水、乙醇、丙二醇、乙氧基化異硬脂醇、聚氧化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯類等。再者，此時製劑中亦可含有調製等張性溶液所需之足量的食鹽、葡萄糖或丙三醇，又可含有一般的溶解助劑、緩衝劑、舒緩劑等。

此外，上述製劑中亦可視需求含有著色劑、保存劑、香料、風味劑、甘味劑等，還可進一步含有其他醫藥品。

含於上述製劑之有效成分化合物的量可未特別限定地於廣泛範圍內適當選擇，惟一般於全部組成物中，係包含 0.5 至 70 重量%，較佳為包含 1 至 30 重量%。

其用量係因患者(恆溫動物，尤為人類)之症狀、年齡等而異，若為經口投予時，按每日對成人投予上限 2000mg(較佳為 100mg)，下限 0.1mg(較佳為 1mg，更佳為 10mg)，宜依據症狀，以每日 1 至 6 次。

[實施例]

以下示出實施例、試驗例及製劑例，對本發明進一步詳細進行說明，惟本發明之範圍並未受此等所限定。

(實施例 1)

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇單甲磺酸鹽

使 1.51g(3.2 mmol)之(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇[國際公開號 WO2009/099080 中以實施例 100 記載之化合物]懸浮於 2.0mL 之 5%含水丙酮中，添加 0.308 g (3.2 mmol)之甲磺酸，於水浴中加熱至 50-55 度同時滴加 1.6mL 之 5%含水丙酮，溶解後予以回至室溫並攪拌 1 日。減壓濾取析出晶體後，風乾 1 日，即以淡黃白色結晶形式得到 1.76 g 之標記化合物(產率：96.9%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$

$\delta$ : 1.38(3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.68(3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.24(3H, s), 3.63(1H, dd,  $J=5.5, 11.7\text{Hz}$ ), 3.78(1H, dd,  $J=7.8, 11.3\text{Hz}$ ), 3.87(1H, dd,  $J=6.3, 11.7\text{Hz}$ ), 4.32(1H, dd,  $J=9.4, 11.3\text{Hz}$ ), 4.79(1H, dt,  $J=6.3, 12.1\text{Hz}$ ), 5.32-5.41(1H, m), 6.64(1H, dd,  $J=2.3, 4.3\text{Hz}$ ), 6.76(1H, t,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 7.13(1H, dd,  $J=1.6, 2.3\text{Hz}$ ), 7.25(1H, dd,  $J=2.3, 4.3\text{Hz}$ ), 7.60(1H, t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.50(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.80(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 12.10(1H, s), 12.61(1H, s).

#### 元素分析

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$

理論值 C:48.58, H:4.96, N:9.85, O:25.32, S:11.28

實測值 C:48.59, H:4.96, N:9.77, O:25.38, S:11.35

#### 測定儀器

CHN: Yanaco Technical Science 公司 CHN CORDER MT-6 型

O: elementar 公司 vario MICRO cube

S: DIONEX 公司 ICS-1500 Ion Chromatography

於本說明書中，有將實施例 1 中得到的化合物之結晶稱為「FormI 結晶(I 形結晶)」。

(實施例 2)

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇單甲磺酸鹽

使 1.00 g (2.1 mmol) 之 (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺酰基)吡啶-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇 [國際公開號 WO2009/099080 中以實施例 100 記載之化合物] 懸浮於 1.5mL 之 10% 含水 1-丙醇中，添加 0.208 g (2.1 mmol) 之甲磺酸，於水浴中加熱至 50-55 度同時滴加 0.9 mL 之 10% 含水 1-丙醇，溶解後予以回至室溫並攪拌 1 日。減壓濾取析出晶體後，風乾 1 日，即以淡黃白色結晶形式得到 1.19 g (產率：99.1%) 之標記化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$

$\delta$ : 1.37(3H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 1.68(3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.24(3H, s), 3.64(1H, dd,  $J=5.1, 11.7\text{Hz}$ ), 3.78(1H, dd,  $J=8.2, 11.3\text{Hz}$ ), 3.86(1H, dd,  $J=6.3, 11.7\text{Hz}$ ), 4.32(1H, t,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 4.79(1H, dt,  $J=6.3, 12.1\text{Hz}$ ), 5.33-5.42(1H, m), 6.64(1H, dd,  $J=2.0, 4.3\text{Hz}$ ), 6.76(1H, t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.13(1H, t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.25(1H, dd,  $J=2.3, 4.3\text{Hz}$ ), 7.59(1H, t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.50(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.80(1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 12.06(1H, s), 12.58(1H, s).

元素分析 (含  $0.5\text{H}_2\text{O}$  之吸附水)

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

理論值 C:47.82, H:5.06, N:9.70, O:26.31, S:11.10

實測值 C:47.73, H:5.10, N:9.63, O:26.37, S:11.29

於本說明書中，有將實施例 2 中得到的化合物之結晶稱為「FormII 結晶 (II 形結晶)」。

## (試驗例 1) 粉末 X 射線繞射的測定

利用 PHILIPS 公司製 X'Pert-MPD PW 3050 (比例計數器，附有  $K_{\beta}$  線濾除用狹縫)，將試料均勻塗覆於試料玻璃保持器上，依下述條件進行測定。

## (分析條件)

X 射線種類：Cu K.(波長：1.54Å)、管電壓：40kV、管電流：35mA、掃描速度：0.02°/秒、步進°：0.01°、掃描範圍 ( $2\theta$ ): 5~40°

## &lt;測定結果&gt;

以上述方法測定 FormI 結晶所得之粉末 X 射線繞射圖係示於第 1 圖。設第 1 圖中最大繞射峰強度為 100 時之相對強度 15 以上的繞射峰係示於表 3。

表 3

繞射角 $2\theta$ (度)	面間隔 $d$ (Å)	相對強度(%)
8.2	10.8	15.1
17.1	5.2	15.7
18.0	4.9	15.5
19.5	4.6	28.8
19.6	4.5	17.2
20.0	4.4	22.2
20.2	4.4	100
22.0	4.0	42.7
22.2	4.0	20.6
23.5	3.8	25.1
24.1	3.7	15.4

以上述方法測定 FormII 結晶所得之粉末 X 射線繞射圖係示於第 2 圖。設第 2 圖中最大繞射峰強度為 100 時之相對強度 15 以上的繞射峰係示於表 4。

表 4

繞射角 $2\theta$ (度)	面間隔 $d(\text{Å})$	相對強度(%)
9.8	9.0	15.3
15.9	5.6	31.2
16.8	5.3	18.4
18.2	4.9	100
19.1	4.6	53.7
19.7	4.5	26.1
20.5	4.3	26.4
22.3	4.0	22.9
22.8	3.9	42.6
23.4	3.8	31.7
23.8	3.7	29.3
24.6	3.6	16.2
25.4	3.5	28.5
25.6	3.5	47.6
27.8	3.2	26.4

## (試驗例 2)熱分析測定

於鋁秤盤中秤量試料，並依以下所示之條件實施示差熱與熱重量的同時測定。

## (測定條件)

測定儀器：SII NanoTechnology 公司 TG/DTA6200

試料量：約 5mg

升溫溫度：10°C/min

測定範圍：室溫~300°C

氣體環境：氮氣氣流下 200ml/min

## (測定結果)

以上述方法測定 FormI 結晶所得之結果係示於第 3 圖。

FormI 結晶於 190°C 附近顯示出吸熱峰，於室溫~150°C 附近則未觀測到重量減少。

以上述方法測定 FormII 結晶所得之結果係示於第 4 圖。

FormII 結晶於 182°C 附近顯示出吸熱峰，於室溫~150°C 附近顯示出些許重量減少。

(試驗例 3)吸濕性試驗

於玻璃製取樣杯中秤量試料，並依以下所示之條件測定重量。

(測定條件)

測定儀器：VTI 公司 SGA-100

測定濕度：40, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10%RH

測定溫度：25°C，最小曝露時間：15min

最大曝露時間：120min，Step 轉移條件：0.03wt.%以內

茲確認測定結束時之外觀。

(測定結果)

以上述方法測定 FormI 結晶所得之結果係示於第 5 圖。

FormI 結晶並未顯示吸濕性。

以上述方法測定 FormII 結晶所得之結果係示於第 6 圖。

FormII 結晶並未顯示吸濕性。

(試驗例 4)溶解性試驗

(試驗方法)

將 FormI 結晶(4mg)、FormII 結晶(4mg)及化合物 II(4mg)分別溶解於 2mL 之水、日本藥典溶出試驗液第 1 液(JP1)、日本藥典溶出試驗液第 2 液(JP2)、空腹時人工腸液(FaSSIF)、飽食時人工腸液(FeSSIF)。於 37°C 之恆溫水槽中，以每 30 秒劇烈攪拌共 5 分鐘，30 分鐘後採

取上澄液的一部分，以針筒濾器(syringe filter)過濾之。  
將濾液適當稀釋，而作成試料溶液。

依以下條件，利用 HPLC 進行測定。

(分析法條件)

HPLC 系統：Waters Alliance

管柱：Waters, XBridge C18 3.5  $\mu\text{m}$ ，管柱大小：  
3.0 $\times$ 50mm

管柱溫度：40 $^{\circ}\text{C}$ ，流速：1.0 mL/min

溶劑 A：5mM 碳酸氫銨水溶液、溶劑 B：乙腈

梯度程式(Gradient Program)如下：

表 5

時間(分鐘)	總流速(mL/分鐘)	%A	%B
0	1.0	95	5
10	1.0	5	95
15	1.0	5	95
15.1	1.0	95	5
20	1.0	95	5

(測定結果)

如表 6 所示，相較於化合物 II，FormI 結晶及 FormII 結晶於任一種試驗液中均顯示出高溶解性。

表 6

試驗液	濃度( $\mu\text{g/mL}$ )		
	化合物 II	Form I 結晶	Form II 結晶
水	5.59	>1500	>1500
日本藥典溶出試驗液第 1 液	>1500	>1500	>1500
日本藥典溶出試驗液第 2 液	5.87	11.8	14.1
空腹時人工腸液結晶(FaSSIF)	12.0	20.4	20.5
飽食時人工腸液結晶(FeSSIF)	222	1145	1381

(試驗例 5)化學安定性評定

(試驗方法)

於鋁秤盤中精密秤量 FormI 結晶及 FormII 結晶，以乾熱(60 $^{\circ}\text{C}$ 、0%RH)、濕熱(40 $^{\circ}\text{C}$ 、75%RH)條件予以保存

14 日。以與試驗例 4 之溶解性試驗相同的 HPLC 條件來測定類似物增加量。

(測定結果)

如表 7 所示，於乾熱、濕熱條件下，可分別確認 FormI 結晶增加 0.4%、0.3% 的類似物，FormII 結晶增加 0.9%、0.3% 的類似物。類似物係微量增加而呈穩定。

表 7

保存條件	類似物增加(%)	
	Form I 結晶	Form II 結晶
60 °C/0%RH, 2 週	+0.4	+0.9
40 °C/75%RH, 2 週	+0.3	+0.3

(試驗例 6)

茲使用 9 週大的雄性自然發病糖尿病大鼠 (ZDF-Lepr<sup>fa</sup>/CrlCrlj)。

分別使 10mg/kg 之作為本發明化合物之結晶的 FormI 結晶、或 8.3mg/kg(以自由體換算，相當於與 10 mg/kg 之 FormI 結晶等量)之屬其自由體的化合物 II 懸浮於 20% HP-β-環糊精水溶液(以下為溶劑)，於絕食下實施經口投予。

茲依循常用方法進行化合物投予前(0 小時)、及投予 0.5、1、2、4、6 小時後的血糖值測定。即，切除大鼠尾前端部(約 1mm)，將利用由肝素實施過抗凝固處理之血容比管(hematocrit tube)採取的血液離心分離，並以 Glucolader F(A&T)測定得到的血漿。利用所得之血糖值，算出投予 0 至 6 小時後的血糖值曲線下面積。

投予 FormI 結晶、化合物 II 或僅投予溶劑之各群的血糖下降作用試驗之結果係如表 8 所示。

此外，表 8 中之值為利用總共 5 隻自然發病糖尿病大鼠 (ZDF-Lepr<sup>fa</sup>/CrlCrlj) 之試驗結果值的平均值。

表 8

	血糖值曲線下面積 (mg/dl×hr)	P 值 (t 檢驗)	
		vs 溶劑群	vs 化合物 II 群
溶劑投予群	918.1 ± 52.3		
化合物 II	661.8 ± 26.9	0.0024	
FormI 結晶	529.0 ± 24.5	<0.0001	0.0065

由表 8 之結果，作為本發明化合物之結晶的 FormI 結晶顯示出優於屬其自由體的化合物 II 的血糖下降作用。

FormI 結晶、FormII 結晶係溶解性優良且極為安定之結晶，於 in vivo 吸收性評定中，相較於化合物 II，均顯示高血中濃度並具有作為醫藥品結晶的優異性質。雖存有屬安定晶體的 FormI 結晶與屬準安定晶體的 FormII 結晶，惟兩結晶形可藉由選擇結晶溶劑而選擇性地取得。

#### 製劑例 1：膠囊劑

實施例 1 或 2 之化合物	50 mg
乳糖	128 mg
玉米澱粉	70 mg
硬脂酸鎂	2 mg

-----  
250 mg

混合上述配方之粉末並通過 60 目之篩網後，將該粉末裝入 250mg 之明膠膠囊而製成膠囊劑。

## 製劑例 2：錠劑

實施例 1 或 2 之化合物	50 mg
乳糖	126 mg
玉米澱粉	23 mg
硬脂酸鎂	1 mg

-----  
200 mg

混合上述配方之粉末，利用玉米澱粉糊進行造粒並乾燥後，以打錠機進行打錠，製成 1 錠 200mg 之錠劑。該錠劑可視需求施予糖衣。

## [產業上可利用性]

根據本發明，可提供一種溶解性、吸濕性及安定性優良的苯基吡咯衍生物之結晶。本發明苯基吡咯衍生物之磺酸鹽之結晶係有用於作為醫藥。

## 【圖式簡單說明】

第 1 圖係以實施例 1 所得的結晶之粉末 X 射線繞射圖；圖之縱軸係以計數/秒(cps)單位表示繞射強度，橫軸表示繞射角度  $2\theta$ 。

第 2 圖係以實施例 2 所得的結晶之粉末 X 射線繞射圖；圖之縱軸係以計數/秒(cps)單位表示繞射強度，橫軸表示繞射角度  $2\theta$ 。

第 3 圖係以實施例 1 所得的結晶之熱分析(TG/DTA)圖形圖；圖之縱軸係表示熱量( $\mu\text{V}$ )或重量變化(%), 橫軸表示溫度( $^{\circ}\text{C}$ )；於  $190^{\circ}\text{C}$  附近顯示吸熱峰。

第 4 圖係以實施例 2 所得的結晶之熱分析(TG/DTA)圖形圖；圖之縱軸係表示熱量( $\mu\text{V}$ )或重量變化(%), 橫軸表示溫度( $^{\circ}\text{C}$ )；於  $182^{\circ}\text{C}$  附近顯示吸熱峰。

第 5 圖係表示以實施例 1 所得的結晶之吸脫濕行為的圖；圖之縱軸表示重量變化(%), 橫軸表示相對濕度(%)。

第 6 圖係表示以實施例 2 所得的結晶之吸脫濕行為的圖；圖之縱軸表示重量變化(%), 橫軸表示相對濕度(%)。

**【主要元件符號說明】**

無。

發明專利說明書

PD1128815(9)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101114906

※申請日：101-4-26

※IPC 分類：C07D413/14 (2006.01)

A61K31/497(2006.01)

G01N23/20 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

苯基吡咯衍生物之結晶

CRYSTALS OF PHENYLPYRROLE DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

本發明提供一種具有優良葡萄糖激酶活化作用、溶解性、吸濕性及安定性明顯改善，並可發揮優良經口吸收性之苯基吡咯衍生物之單甲磺酸鹽及其結晶。

本發明係提供一種具有優良葡萄糖激酶活化作用之(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-[[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇單甲磺酸鹽、其結晶及含有該等之醫藥、糖尿病等的預防及/或治療劑。

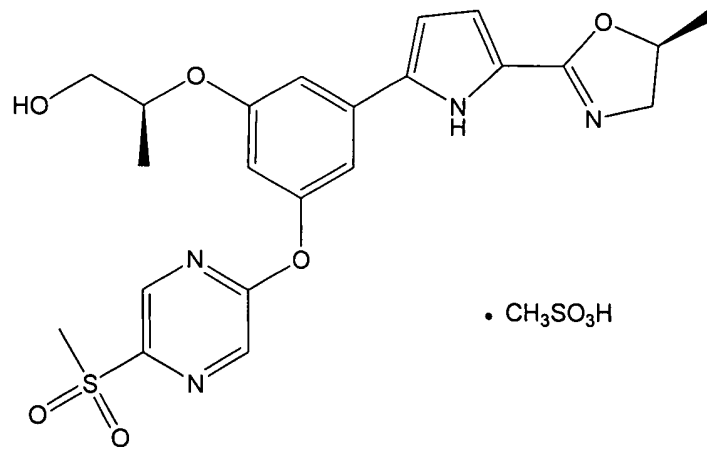
三、英文發明摘要：

The present invention provides monomethanesulfonate of phenylpyrrole derivatives, having excellent glucokinase activating activity, significantly improving solubility, hygroscopicity and stability, and exhibiting excellent oral absorption, and the crystal thereof.

The present invention provides (2S) -2- (3- {5- [(5S) -5- Methyl -4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl]-1H-pyrrol-2-yl}-5- {[5-(methylsulfonyl ) pyrazin-2-yl] oxy} phenoxy) propan-1-ol monomethanesulfonate, having excellent glucokinase activating activity, the crystal thereof, a medicine comprising them, and a prophylactic and/ or therapeutic agent for diabetes, etc.

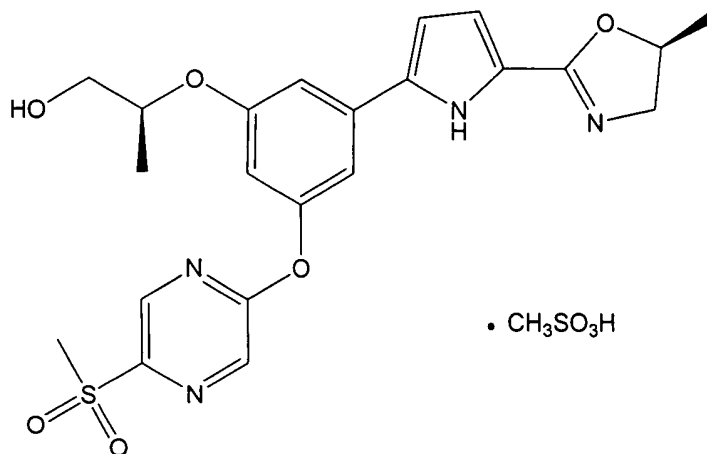
七、申請專利範圍：

1. 一種 (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇甲磺酸鹽。
2. 一種以下式 (I) 表示之 (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇單甲磺酸鹽，



(I)

3. 一種如申請專利範圍第 2 項之以下式 (I) 表示之 (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡啶-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇單甲磺酸鹽之結晶，



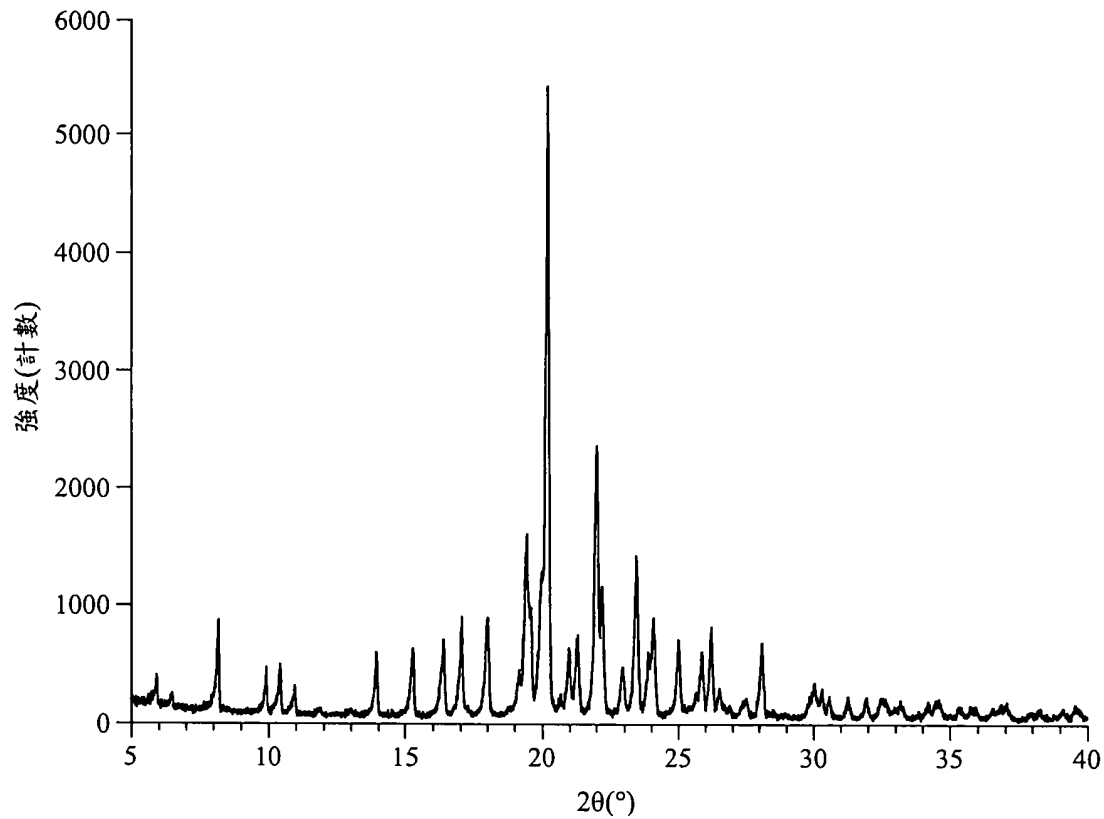
(I)

4.如申請專利範圍第3項之結晶，其中作為照射銅之  $K\alpha$  線所得的粉末 X 射線繞射之繞射角 ( $2\theta$ )，係於 8.2、17.1、18.0、19.5、19.6、20.0、20.2、22.0、22.2、23.5 及 24.1(度)(各 $\pm 0.2$ )具有特徵峰。

5.如申請專利範圍第3項之結晶，其中作為照射銅之  $K\alpha$  線所得的粉末 X 射線繞射之繞射角 ( $2\theta$ )，係具有下表所示之特徵峰及相對強度(繞射角係各 $\pm 0.2$ )，

繞射角 $2\theta$ (度)	面間隔 $d(\text{\AA})$	相對強度(%)
8.2	10.8	15.1
17.1	5.2	15.7
18.0	4.9	15.5
19.5	4.6	28.8
19.6	4.5	17.2
20.0	4.4	22.2
20.2	4.4	100
22.0	4.0	42.7
22.2	4.0	20.6
23.5	3.8	25.1
24.1	3.7	15.4

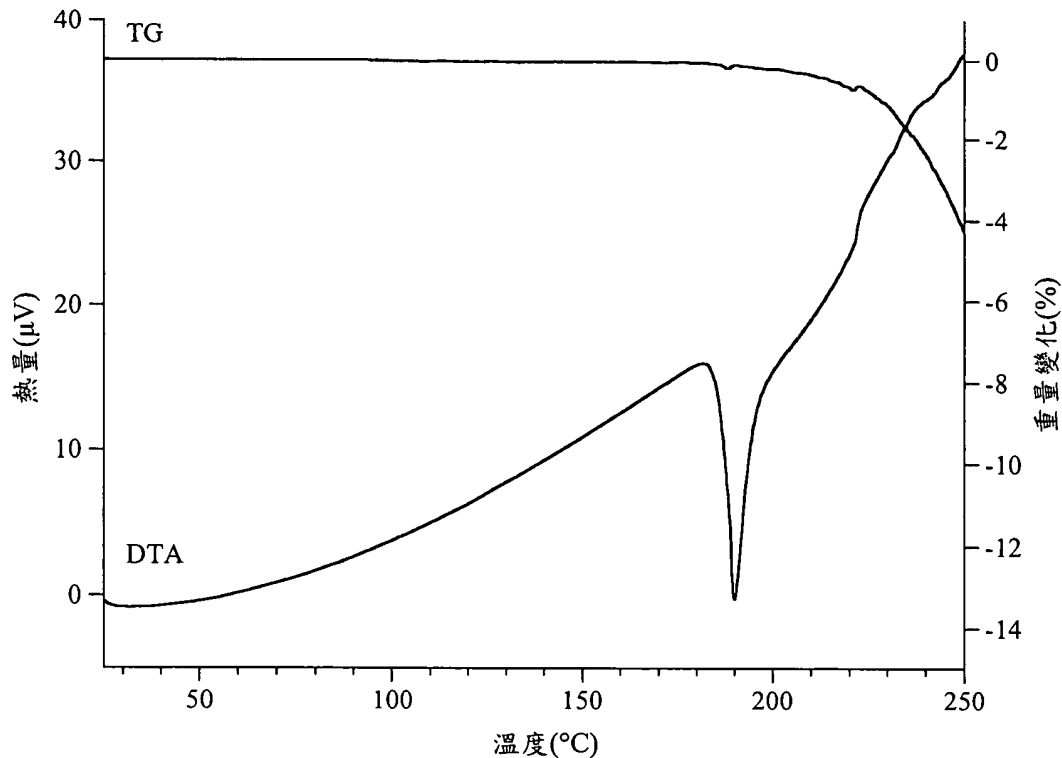
6.如申請專利範圍第3項之結晶，其中作為照射銅之  $K\alpha$  線所得的粉末 X 射線繞射之繞射角 ( $2\theta$ )，係具有由下圖之圖形表示的特徵峰，



7.如申請專利範圍第 3 項之結晶，其中在熱分析(DTA)中，於 185°C ~195°C 至少具有一吸熱峰。

8.如申請專利範圍第 3 項之結晶，其中作為熱分析(TG/DTA)分布圖，係具有由下圖之圖形表示的特徵峰

,

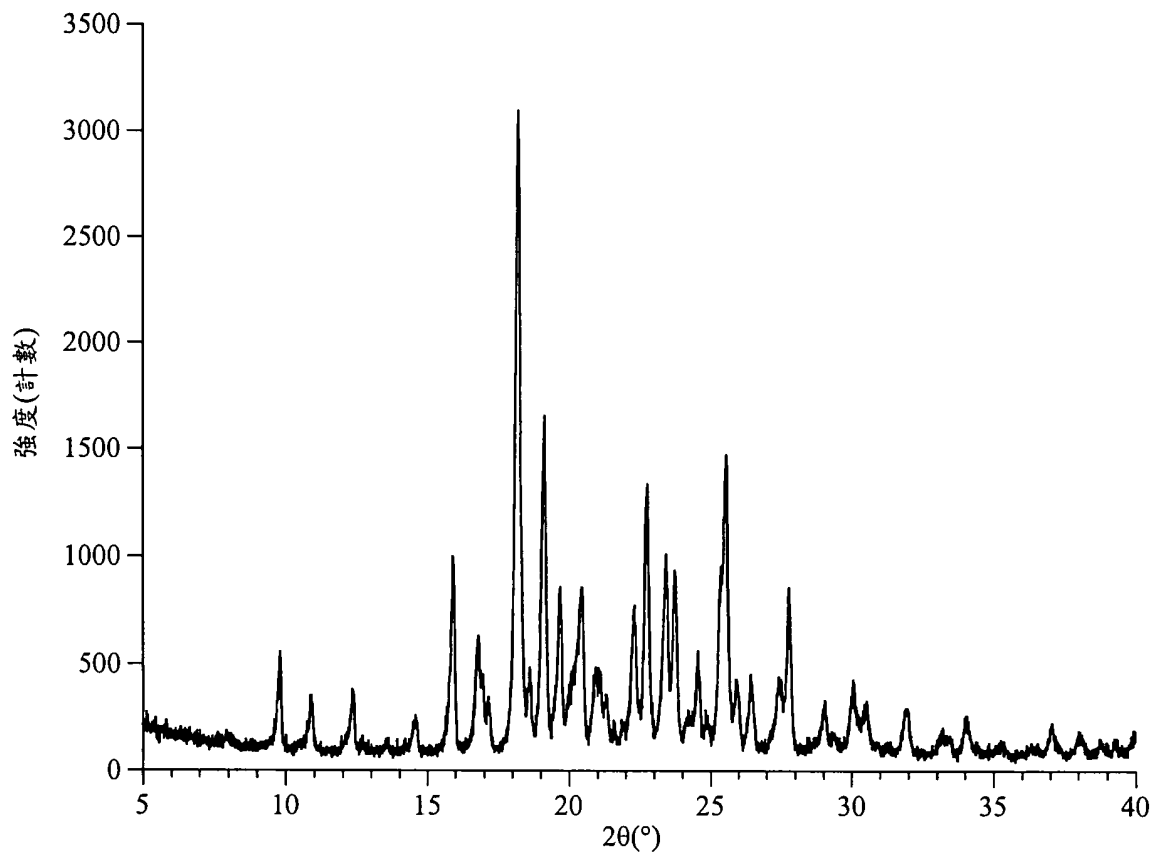


9.如申請專利範圍第3項之結晶，其中作為照射銅之  $K\alpha$  線所得的粉末 X 射線繞射之繞射角 ( $2\theta$ )，係於 9.8、15.9、16.8、18.2、19.1、19.7、20.5、22.3、22.8、23.4、23.8、24.6、25.4、25.6 及 27.8(度)(各 $\pm 0.2$ )具有特徵峰。

10.如申請專利範圍第3項之結晶，其中作為照射銅之  $K\alpha$  線所得的粉末 X 射線繞射之繞射角 ( $2\theta$ )，係具有下表所示之特徵峰及相對強度(繞射角係各 $\pm 0.2$ )，

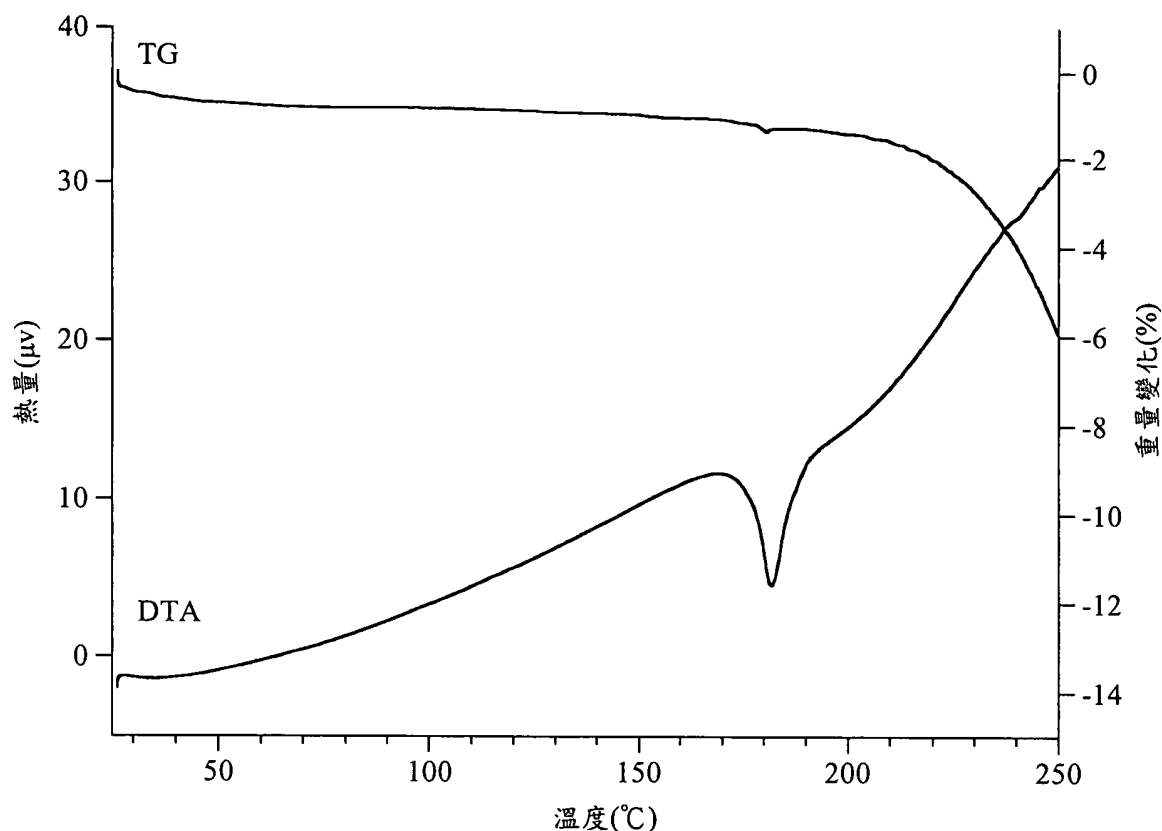
繞射角 $2\theta$ (度)	面間隔 $d(\text{\AA})$	相對強度(%)
9.8	9.0	15.3
15.9	5.6	31.2
16.8	5.3	18.4
18.2	4.9	100
19.1	4.6	53.7
19.7	4.5	26.1
20.5	4.3	26.4
22.3	4.0	22.9
22.8	3.9	42.6
23.4	3.8	31.7
23.8	3.7	29.3
24.6	3.6	16.2
25.4	3.5	28.5
25.6	3.5	47.6
27.8	3.2	26.4

11.如申請專利範圍第 3 項之結晶，其中作為照射銅之  $K\alpha$  線所得的粉末 X 射線繞射之繞射角 ( $2\theta$ )，係具有由下圖之圖形表示的特徵峰，



12.如申請專利範圍第 3 項之結晶，其中在熱分析 (DTA) 中，於  $175^{\circ}\text{C} \sim 185^{\circ}\text{C}$  至少具有一吸熱峰。

13.如申請專利範圍第 3 項之結晶，其中作為熱分析 (TG/DTA) 分布圖，係具有由下圖之圖形表示的特徵峰，



14. 一種醫藥組成物，其係含有如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或如申請專利範圍第 3 至 13 項中任一項之結晶作為有效成分。

15. 一種醫藥組成物，其係含有如申請專利範圍第 4 至 8 項中任一項之結晶及/或如申請專利範圍第 9 至 13 項中任一項之結晶作為有效成分。

16. 如申請專利範圍第 14 或 15 項之醫藥組成物，其中醫藥組成物係用於糖尿病或耐糖不良的治療及/或預防。

17. 一種糖尿病或耐糖不良的預防藥或治療藥，其係含有如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或如申請專利範圍第 3 至 13 項中任一項之結晶作為有效成分。

18.一種如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或如申請專利範圍第 3 至 13 項中任一項之結晶的用途，其係用於糖尿病或耐糖不良的預防藥或治療藥。

19.一種如申請專利範圍第 2 項之化合物之製造方法，其特徵為在溶劑中使甲磺酸與(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-甲基-4,5-二氫-1,3-噁唑-2-基]-1H-吡咯-2-基}-5-{[5-(甲磺醯基)吡咩-2-基]氧基}苯氧基)丙-1-醇作用。

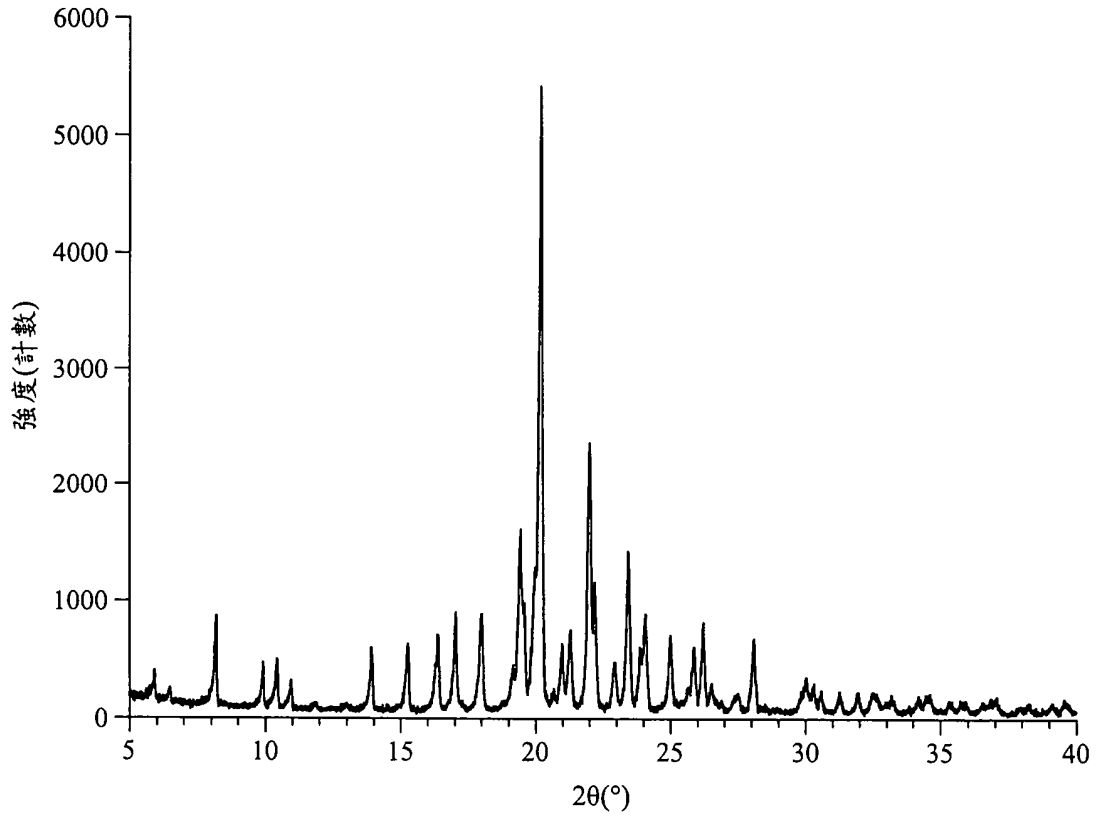
20.如申請專利範圍第 19 項之方法，其中溶劑係含水丙酮。

21.如申請專利範圍第 19 項之方法，其中溶劑係含水 1-丙醇。

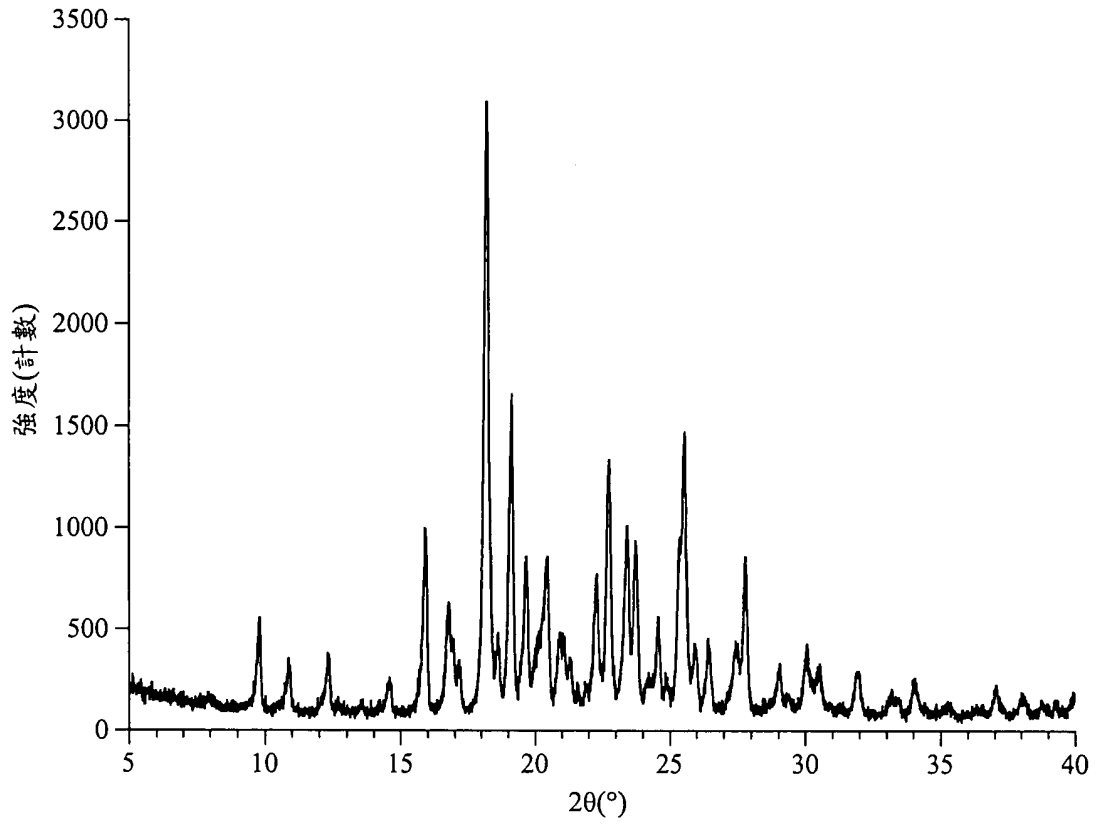
201247659

八、圖式：

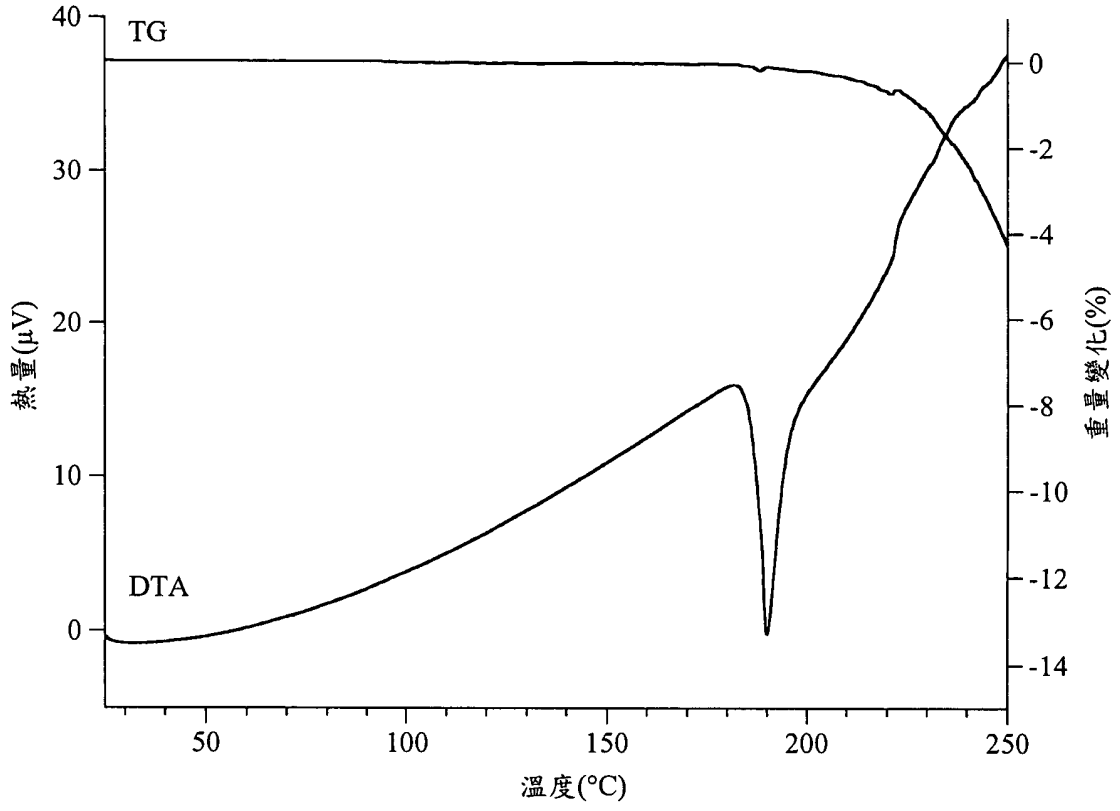
第 1 圖



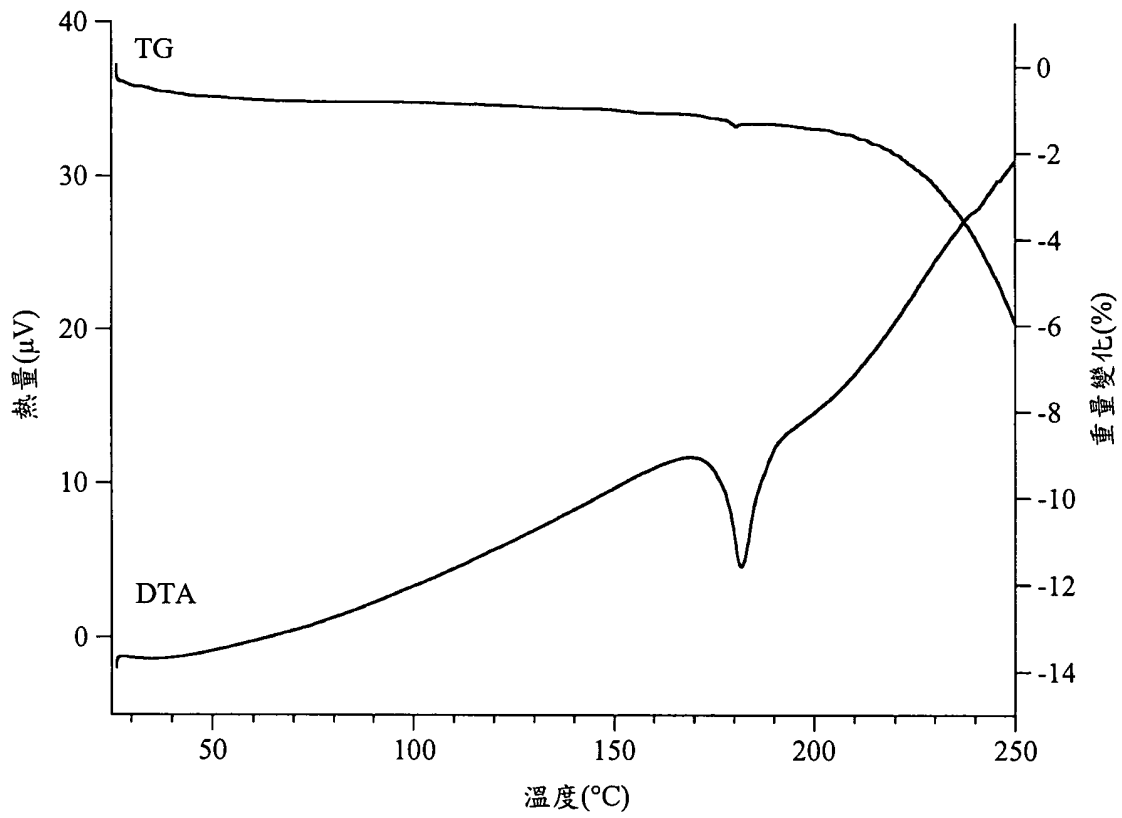
第 2 圖



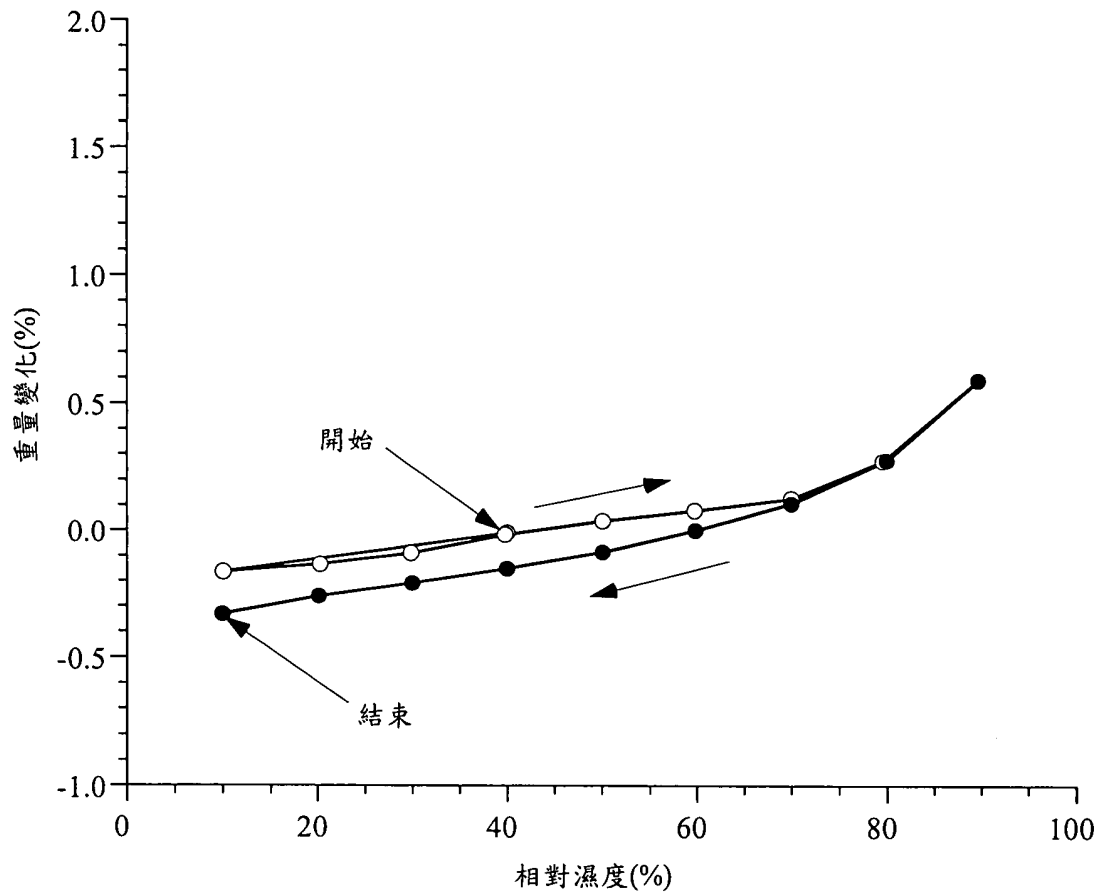
第 3 圖



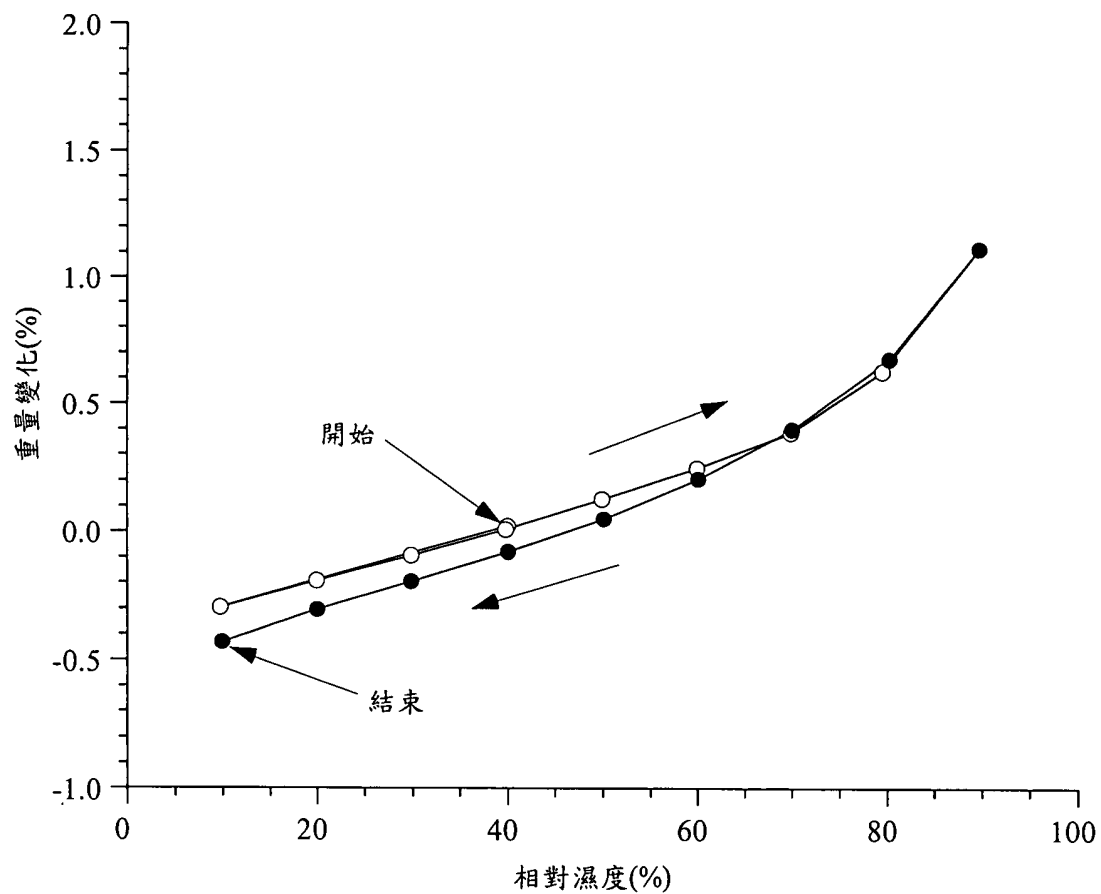
第 4 圖



第 5 圖



第 6 圖



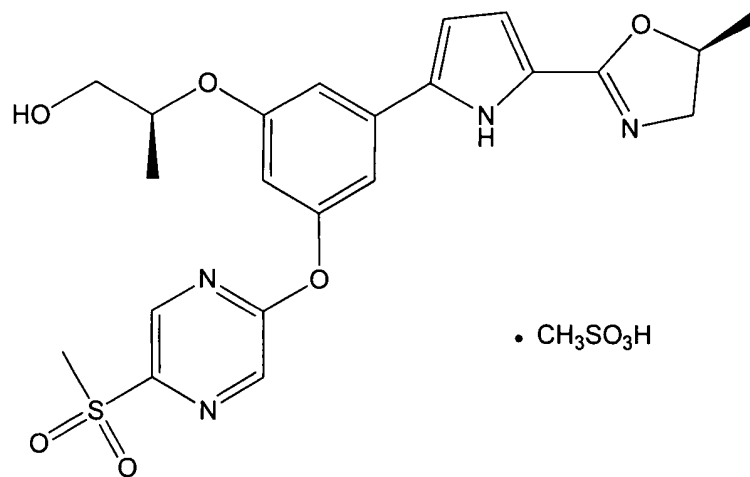
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



• CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H

(I)