

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6785523号
(P6785523)

(45) 発行日 令和2年11月18日(2020.11.18)

(24) 登録日 令和2年10月29日(2020.10.29)

| | | |
|--------------------------|----------------|-------|
| (51) Int. Cl. | F I | |
| C O 7 D 309/10 (2006.01) | C O 7 D 309/10 | C S P |
| C O 7 D 207/16 (2006.01) | C O 7 D 207/16 | |
| A 6 1 P 3/10 (2006.01) | A 6 1 P 3/10 | |
| A 6 1 P 3/08 (2006.01) | A 6 1 P 3/08 | |
| A 6 1 P 3/04 (2006.01) | A 6 1 P 3/04 | |

請求項の数 16 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-514172 (P2019-514172)
 (86) (22) 出願日 平成29年5月27日 (2017. 5. 27)
 (65) 公表番号 特表2019-517575 (P2019-517575A)
 (43) 公表日 令和1年6月24日 (2019. 6. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2017/086269
 (87) 国際公開番号 W02017/206827
 (87) 国際公開日 平成29年12月7日 (2017. 12. 7)
 審査請求日 平成31年3月20日 (2019. 3. 20)
 (31) 優先権主張番号 201610369705.X
 (32) 優先日 平成28年5月28日 (2016. 5. 28)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 520358601
 ジ・リン・ファイ・シェン・バイオフィーマシューティカル・カンパニー・リミテッド
 J I L I N H U I S H E N G B I O - P H A R M A C E U T I C A L C O . , L T D .
 中華人民共和国、ジリン 135000、トンファ、メイホーコウ、カンメイ・ロード 666
 666 Kangmei Road, M e i h e k o u , T o n g h u a , J i l i n 135000, C h i n a

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ナトリウム-グルコース共輸送体2阻害剤の結晶形

(57) 【特許請求の範囲】

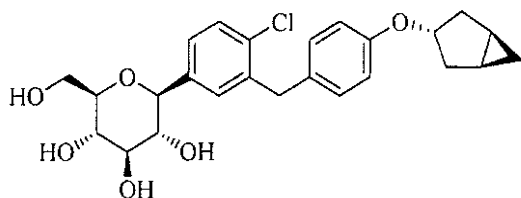
【請求項1】

式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶であって、

前記式(1)の化合物が、(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (3 - (4 - ((1R, 3s, 5S) - ビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル)オキシ)ベンジル) - 4 - クロロフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオールであり、前記式(1)の化合物とL-プロリンとが、1:2のモル比で存在し、

前記共結晶が、Cu - K 放射線を用いて測定される場合、 $4.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5 \pm 0.2^\circ$ 、及び $19.7 \pm 0.2^\circ$ の2位置に特徴的なピークを有するX線粉末回折パターンを示す、共結晶。

【化1】



(1)

【請求項 2】

前記 X 線粉末回折パターンが、Cu - K 放射線を用いて測定される場合、 $12.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 、及び $15.0 \pm 0.2^\circ$ の 2 位置に特徴的なピークを更に有する、請求項 1 に記載の共結晶。

【請求項 3】

前記 X 線粉末回折パターンが、Cu - K 放射線を用いて測定される場合、 $11.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.5 \pm 0.2^\circ$ 、及び $24.2 \pm 0.2^\circ$ の 2 位置に特徴的なピークを更に有する、請求項 2 に記載の共結晶。

【請求項 4】

前記 X 線粉末回折パターンが、Cu - K 放射線を用いて測定される場合、 $15.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.0 \pm 0.2^\circ$ 、及び $22.7 \pm 0.2^\circ$ の 2 位置に特徴的なピークを更に有する、請求項 3 に記載の共結晶。

10

【請求項 5】

$130 \sim 170$ の範囲に吸熱変換ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラムを示す、請求項 1 に記載の共結晶。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の共結晶を作製する方法であって、式 (1) の化合物と L - プロリンとを単一溶媒又は混合溶媒に加熱条件下にて溶解させて、溶液を調製する工程と、次いで前記溶液をある特定の温度に加熱し、この温度をある特定の期間維持する工程と、前記溶液を冷却して結晶を形成する工程と、前記結晶を単離及び乾燥させて、前記共結晶を得る工程と、を含む、方法。

20

【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の共結晶を作製する方法であって、式 (1) の化合物と L - プロリンとを単一溶媒又は混合溶媒に加熱条件下にて溶解させる工程と、そこに有機溶媒を添加して、溶液を調製する工程と、前記溶液を冷却して結晶を形成する工程と、次いで、前記結晶を単離及び乾燥させて、前記共結晶を得る工程と、を含む、方法。

【請求項 8】

前記有機溶媒が、アルコール、ケトン、エステル、エーテル、ニトリル、アルカン、及びそれらの任意の混合物からなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記有機溶媒が、アルカン及びアルコール / アルカンからなる群から選択される、請求項 7 又は 8 に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記有機溶媒が、n - ペンタン、イソペンタン、n - ヘキサン、イソヘキサン、シクロヘキサン、及びエタノール / n - ヘキサンからなる群から選択される、請求項 7 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記単一溶媒が、アルコール、エステル、ケトン、ニトリル、及び酸素含有複素環からなる群から選択され、前記混合溶媒が、アルコールと水との混合物、ケトンと水との混合物、ニトリルと水との混合物、及び酸素含有複素環と水との混合物からなる群から選択される、請求項 6 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記単一溶媒が、低級アルコール及びケトンからなる群から選択される、請求項 6 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記単一溶媒が、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n - ブタノール、イソブタノール、tert - ブタノール、アセトン、及びブタノンからなる群から選択される、請求項 6 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記ある特定の温度が $40 \sim 90$ から選択され、前記ある特定の時間が 20 分 ~ 9

50

0 分から選択される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の共結晶と、1 種以上の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物であって、前記医薬組成物が薬学的に許容可能な剤形のいずれかへと配合され得る、医薬組成物。

【請求項 1 6】

非インスリン依存型糖尿病及びその合併症、インスリン抵抗性疾患、並びに肥満を治療及び/又は予防する薬剤の製造における請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の共結晶の使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、ナトリウム - グルコース共輸送体 2 に対する阻害剤と L - プロリンとの共結晶の結晶形、これを作製する方法、その医薬組成物、並びに非インスリン依存型糖尿病及びその合併症、インスリン抵抗性疾患、及び/又は肥満を治療及び/又は予防する薬剤の製造におけるこの結晶形の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

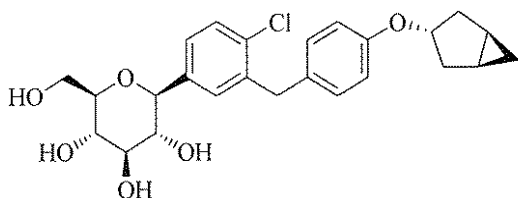
ナトリウム - グルコース共輸送体 2 (SGLT - 2) は、糖尿病に対する新規の治療標的であり、その阻害剤は、SGLT - 2 に作用することで腎臓でのグルコースの再取り込みを抑制することにより高血糖症を治療することができ、これが新たな糖尿病の治療経路となっている。この経路は、II 型糖尿病の病態生理に直接影響するものではないが、腎臓でのグルコースの排出を高めることにより血糖値を下げ、正味エネルギーの喪失を引き起こし、体重の減少を促すことで、間接的に肥満症状を改善する。他の抗糖尿病薬に比べて、SGLT - 2 阻害剤には下記の利点がある：ベータ細胞機能の改善、インスリン抵抗性の改善、ナトリウム - 水貯留の可能性の低減、及び心血管疾患を引き起こすリスクの低下。式 (1) の化合物、すなわち、(2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (3 - (4 - ((1R, 3s, 5S) - ビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) オキシ) ベンジル) - 4 - クロロフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール (以下、本明細書にて式 (1) の化合物と称され、またこの化合物は、特許文献 1 に記載されている) は、SGLT - 2 選択性が非常に高く、in vivo での薬物動態特性が良好な SGLT - 2 阻害剤である。

20

30

【0003】

【化 1】



(1)

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】中国特許出願公開第 201410004395.2 号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

結晶形の研究は、創薬プロセスにおいて重要な役割を担っている。製剤、生産、輸送等の要件を満たすために、式 (1) の化合物の結晶形を研究することで、良好な特性を有する結晶形を見出している。

50

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の発明者らは、式(1)の化合物の研究中に、結晶形Iである、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶を発見した。

【0007】

本発明は、式(1)により表されるSGLT-2阻害剤、すなわち、(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-(4-((1R, 3S, 5S)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)オキシ)ベンジル)-4-クロロフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリオールとL-プロリンとの共結晶の結晶形に関する。本発明は、この結晶形を作製する方法、この結晶形を含む医薬組成物、並びに非インスリン依存型糖尿病及びその合併症、インスリン抵抗性疾患、及び/又は肥満の予防及び/又は治療におけるこの結晶形の使用にも関する。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形IのX線粉末回折パターンである。縦軸は回折強度を示し、横軸は回折角度(2θ)を示す。

【図2】式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iの示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムである。

【図3】式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iの熱重量分析(TGA)曲線である。

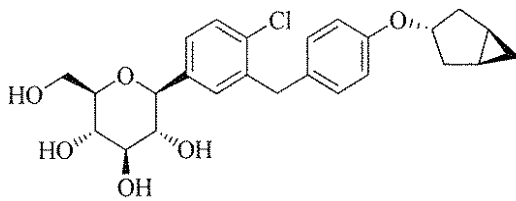
【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明は、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iであって、式(1)の化合物とL-プロリンとのモル比が1:3~1:1、好ましくは1:2である、結晶形Iを提供する。

【0010】

【化2】



(1)

【0011】

本発明は、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iであって、結晶形Iが、Cu-K放射線を用いて測定される場合、 $4.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5 \pm 0.2^\circ$ 、及び $19.7 \pm 0.2^\circ$ の2θ位置に特徴的なピークを有するX線粉末回折パターンを示す、結晶形Iを提供する。

【0012】

好ましい実施の形態では、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形IのX線粉末回折パターンが、Cu-K放射線を用いて測定される場合、上記の特徴的なピークに加えて、 $12.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 、及び $15.0 \pm 0.2^\circ$ の2θ位置に特徴的なピークを更に有する。

【0013】

好ましい実施の形態では、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形IのX線粉末回折パターンが、Cu-K放射線を用いて測定される場合、上記の特徴的なピークに加えて、 $11.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.5 \pm 0.2^\circ$ 、及び $24.2 \pm 0.2^\circ$ の2θ位置に特徴的なピークを更に有する。

【0014】

好ましい実施の形態では、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形IのX

10

20

30

40

50

線粉末回折パターンが、Cu - K 放射線を用いて測定される場合、上記の特徴的なピークに加えて、 $15.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.0 \pm 0.2^\circ$ 、及び $22.7 \pm 0.2^\circ$ の2位置に特徴的なピークを更に有する。

【0015】

好ましい実施の形態では、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形IのX線粉末回折パターンが、Cu - K 放射線を用いて測定される場合、図1と実質的に同じである。

【0016】

好ましい実施の形態では、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iが、約 $130 \sim 170$ 、好ましくは $140 \sim 160$ の範囲の吸熱変換ピークを有する示差走査熱量測定サーモグラム、より好ましくは図2に実質的に示される示差走査熱量測定サーモグラムを示す。

10

【0017】

好ましい実施の形態では、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iが、図3に実質的に示される熱重量分析曲線を示す。

【0018】

本発明は、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶を作製する方法も提供する。

【0019】

式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを作製する方法が、L-プロリンと式(1)の化合物とを反応させる工程を含む。特に、結晶形Iは下記の2つの方法のいずれかによって作製することができる。

20

【0020】

方法(1)

式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを作製する方法(1)は、下記の工程：

式(1)の化合物とL-プロリンとを単一溶媒又は混合溶媒に加熱条件下にて溶解させて、溶液を調製する工程と、次いで前記溶液をある特定の温度に加熱し、この温度をある特定の期間維持する工程と、前記溶液を冷却して結晶を形成する工程と、次いで前記結晶を単離及び乾燥させて、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを得る工程と、を含み得る。

30

【0021】

「単一溶媒」という用語は、一種の成分のみを含有する溶媒を意味し、主に、限定されないが、アルコール、ケトン、エステル、ニトリル、及び酸素含有複素環を含む良溶媒を指す。例えば、溶媒は、アルコールから選択することができ、好ましくは低級アルコール、より好ましくはメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール若しくはtert-ブタノール、更に好ましくはエタノール若しくはイソプロパノールである；又は溶媒は、エステルから選択することができ、好ましくは脂肪酸エステル、より好ましくはギ酸メチル、ギ酸エチル、ギ酸プロピル、ギ酸イソプロピル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチル、プロピオン酸プロピル、プロピオン酸イソプロピル、酢酸ブチル若しくは酢酸イソブチル、更に好ましくは酢酸エチル若しくは酢酸イソプロピルである；又は溶媒は、ケトンから選択することができ、好ましくはアセトン、ブタノン、ペンタノン、メチルブチルケトン若しくはメチルイソブチルケトン、更に好ましくはアセトン若しくはブタノンであり；溶媒は、ニトリルから選択することができ、好ましくはアセトニトリルである；又は溶媒は、酸素含有複素環から選択することができ、好ましくはテトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン若しくは1,4-ジオキサン、より好ましくはテトラヒドロフラン若しくは1,4-ジオキサンである。

40

【0022】

「混合溶媒」という用語は、限定されないが、下記の混合溶媒系：アルコール/水、ケトン/水、エーテル/水、ニトリル/水、酸素含有複素環/水、アルコール/エステル、

50

アルコール/エーテル、アルコール/アルカン、エステル/エーテル、又はエステル/アルカン、好ましくはアルコール/水、ケトン/水、ニトリル/水、又は酸素含有複素環/水、更に好ましくは低級アルコール/水又はケトン/水、更により好ましくはエタノール/水、アセトン/水、イソプロパノール/水、テトラヒドロフラン/水、又はアセトニトリル/水を含む、ある特定の体積比の2つ以上の溶媒からなる混合物を指し、この体積比は例えば、30 : 1 ~ 5 : 1、好ましくは26 : 1 ~ 6 : 1、好ましくは26 : 1 ~ 8 : 1であり得る。

【0023】

上記の方法において「溶液をある特定の温度に加熱する」という表現における「ある特定の温度」は、40 ~ 90、好ましくは50 ~ 85を意味する。

10

【0024】

上記の方法に記載される「この温度をある特定の期間維持する」という表現における「ある特定の期間」は、20分~90分、好ましくは20分~60分、より好ましくは20分~40分を意味する。

【0025】

式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを作製する方法(1)は、下記の工程：

式(1)の化合物とL-プロリンとを、アルコール、ケトン、アルコールと水との混合溶媒、又はケトンと水との混合溶媒に加熱下にて溶解させて、溶液を調製する工程と、次いで前記溶液を40 ~ 90の温度に加熱し、この温度を20分~90分維持する工程と、前記溶液を冷却して結晶を形成する工程と、次いで前記結晶を単離及び乾燥させて、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを得る工程と、を含み得る。

20

【0026】

式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを作製する方法(1)は、下記の工程：

式(1)の化合物とL-プロリンとを、低級アルコール又は低級アルコールと水との混合溶媒に加熱条件下にて溶解させて、溶液を調製する工程と、次いで前記溶液を40 ~ 90の温度に加熱し、この温度を20分~60分維持する工程と、前記溶液を冷却して結晶を形成する工程と、次いで前記結晶を単離及び乾燥させて、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを得る工程と、を含み得る。

30

【0027】

式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを作製する方法(1)は、下記の工程：

式(1)の化合物とL-プロリンとを、低級アルコール又は30 : 1 ~ 5 : 1の比の低級アルコールと水との混合溶媒に加熱条件下にて溶解させて、溶液を調製する工程と、次いで前記溶液を40 ~ 90の温度に加熱し、この温度を20分~60分維持する工程と、前記溶液を冷却して結晶を形成する工程と、次いで前記結晶を単離及び乾燥させて、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを得る工程と、を含み得る。

【0028】

式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを作製する方法(1)は、下記の工程：

1 : 4 ~ 4 : 1のモル比の式(1)の化合物とL-プロリンとを、低級アルコール又は26 : 1 ~ 6 : 1の比の低級アルコールと水との混合溶媒に加熱条件下にて溶解させて、溶液を調製する工程と、次いで前記溶液を50 ~ 85の温度に加熱し、この温度を20分~40分維持する工程と、前記溶液を冷却して結晶を形成する工程と、次いで前記結晶を単離及び乾燥させて、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを得る工程と、を含み得る。

40

【0029】

式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを作製する方法(1)は、下記の工程：

50

1 : 3 ~ 1 : 1 のモル比の式 (1) の化合物と L - プロリンとを、低級アルコール又は 26 : 1 ~ 8 : 1 の比の低級アルコールと水との混合溶媒に加熱条件下にて溶解させて、溶液を調製する工程と、次いで前記溶液を 50 ~ 85 の温度に加熱し、この温度を 20 分 ~ 40 分維持する工程と、前記溶液を冷却して結晶を形成する工程と、次いで前記結晶を単離及び乾燥させて、式 (1) の化合物と L - プロリンとの共結晶の結晶形 I を得る工程と、を含み得る。

【 0030 】

方法 (2)

式 (1) の化合物と L - プロリンとの共結晶の結晶形 I を作製する方法 (2) は、下記の工程：

式 (1) の化合物と L - プロリンとを単一溶媒又は混合溶媒に加熱条件下にて溶解させる工程と、そこに有機溶媒を添加して、溶液を調製する工程と、前記溶液を冷却して結晶を形成する工程と、次いで、前記結晶を単離及び乾燥させて、式 (1) の化合物と L - プロリンとの共結晶の結晶形 I を得る工程と、を含み得る。

【 0031 】

方法 (2) における「単一溶媒」及び「混合溶媒」という用語は、上記の方法 (1) にて記載されている通りである。

【 0032 】

本方法に記載される「有機溶媒」は、限定されないが、アルコール、ケトン、エステル、エーテル、ニトリル、アルカン、及び上記の有機溶媒の任意の混合溶媒を含む。例えば、有機溶媒は、アルコールから選択することができ、好ましくは低級アルコール、より好ましくはメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n - ブタノール、イソブタノール、若しくは tert - ブタノール、更に好ましくはエタノール若しくはイソプロパノールである；又は有機溶媒は、エステルから選択することができ、好ましくは脂肪酸エステル、より好ましくはギ酸メチル、ギ酸エチル、ギ酸プロピル、ギ酸イソプロピル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチル、プロピオン酸プロピル、プロピオン酸イソプロピル、酢酸ブチル、若しくは酢酸イソブチル、更に好ましくは酢酸エチル若しくは酢酸イソプロピルである；又は有機溶媒は、ケトンから選択することができ、好ましくはアセトン、ブタノン、ペンタノン、メチルブチルケトン、若しくはメチルイソブチルケトン、更に好ましくはアセトン若しくはブタノンである；又は有機溶媒は、エーテルから選択することができ、好ましくはイソプロピルエーテル、メチル tert - ブチルエーテル、エチル tert - ブチルエーテル、メチル t - アミルエーテル、テトラヒドロフラン、若しくは 1, 4 - ジオキサン、更に好ましくはメチル tert - ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、若しくは 1, 4 - ジオキサンである；又は有機溶媒は、ニトリルから選択することができ、好ましくはアセトニトリルである；又は有機溶媒は、アルカンから選択することができ、好ましくは飽和炭化水素、より好ましくは n - ペンタン、イソペンタン、n - ヘキサン、イソヘキサン、若しくはシクロヘキサン、より好ましくは n - ヘキサン若しくはシクロヘキサンであり、上記の有機溶媒の混合溶媒は、限定されないが、アルコール / エステル、アルコール / エーテル、アルコール / アルカン、エステル / エーテル、エステル / アルカンを含み、例えば、混合溶媒は、アルコール / エステル、好ましくはエタノール / 酢酸エチル、若しくはメタノール / 酢酸エチルとすることができる；又は混合溶媒は、アルコール / エーテル、好ましくはエタノール / ジエチルエーテルとすることができる；又は混合溶媒は、アルコール / アルカン、好ましくはアルコール / 飽和炭化水素、より好ましくはエタノール / n - ヘキサンとすることができる；又は混合溶媒は、エステル / エーテル、好ましくは酢酸エチル / ジエチルエーテルとすることができる；混合溶媒は、エステル / アルカン、好ましくはエステル / 飽和アルカン、より好ましくは酢酸エチル / n - ヘキサンとすることができる。

【 0033 】

式 (1) の化合物と L - プロリンとの共結晶の結晶形 I を作製する方法 (2) は、下記

10

20

30

40

50

の工程：

式(1)の化合物とL-プロリンとを、アルコール、ケトン、アルコールと水との混合溶媒、又はケトンと水との混合溶媒に加熱下にて溶解させる工程と、そこにアルカン溶媒を添加して、溶液を調製する工程と、前記溶液を冷却して結晶を形成する工程と、次いで、前記結晶を単離及び乾燥させて、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを得る工程と、を含み得る。

【0034】

式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを作製する方法(2)は、下記の工程：

1 : 4 ~ 4 : 1、より好ましくは1 : 4 ~ 2 : 1のモル比の式(1)の化合物とL-プロリンとを、アルコール又はアルコールと水との混合溶媒に加熱下にて溶解させる工程と、そこに飽和炭化水素溶媒を添加して、溶液を調製する工程と、前記溶液を冷却して結晶を形成する工程と、次いで、前記結晶を単離及び乾燥させて、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを得る工程と、を含み得る。

10

【0035】

式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを作製する方法(2)は、下記の工程：

1 : 4 ~ 4 : 1、より好ましくは1 : 4 ~ 2 : 1のモル比の式(1)の化合物とL-プロリンとを、アルコール又は30 : 1 ~ 5 : 1の比のアルコールと水との混合溶媒に加熱下にて溶解させる工程と、そこに飽和炭化水素溶媒を添加して、溶液を調製する工程と、前記溶液を冷却して結晶を形成する工程と、次いで、前記結晶を単離及び乾燥させて、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを得る工程と、を含み得る。

20

【0036】

式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを作製する方法(2)は、下記の工程：

1 : 3 ~ 1 : 1のモル比の式(1)の化合物とL-プロリンとを、26 : 1 ~ 6 : 1の比のアルコールと水との混合溶媒に加熱下にて溶解させる工程と、そこに飽和炭化水素溶媒を添加して、溶液を調製する工程と、前記溶液を冷却して結晶を形成する工程と、次いで、前記結晶を単離及び乾燥させて、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを得る工程と、を含み得る。

30

【0037】

式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを作製する方法(2)は、下記の工程：

1 : 3 ~ 1 : 1のモル比の式(1)の化合物とL-プロリンとを、26 : 1 ~ 8 : 1の比のアルコールと水との混合溶媒に加熱下にて溶解させる工程と、そこに飽和炭化水素溶媒を添加して、溶液を調製する工程と、前記溶液を冷却して結晶を形成する工程と、次いで、前記結晶を単離及び乾燥させて、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを得る工程と、を含み得る。

【0038】

式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを作製する方法(2)は、下記の工程：

1 : 3 ~ 1 : 1のモル比の式(1)の化合物とL-プロリンとを、26 : 1 ~ 8 : 1の比のエタノールと水との混合溶媒に加熱下にて溶解させる工程と、そこに飽和炭化水素溶媒を添加して、溶液を調製する工程と、前記溶液を冷却して結晶を形成する工程と、次いで、前記結晶を単離及び乾燥させて、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iを得る工程と、を含み得る。

40

【0039】

上記の方法に記載される乾燥は圧力低下又は通気により行うことができ、この乾燥は60以下、好ましくは30 ~ 55、より好ましくは35 ~ 50の温度で行うことができる。

50

【 0 0 4 0 】

上記の方法に記載される「溶液を冷却して結晶を形成する」という表現における「冷却」は、温度を 10 ~ 30 まで下げることの意味する。

【 0 0 4 1 】

上記の方法に記載される「単離」は、従来法、例えば濾過等により行うことができる。

【 0 0 4 2 】

X線回折は通常、得られた結晶を分析するのに用いられる。

【 0 0 4 3 】

本発明の結晶形を X 線粉末回折により測定する場合、測定機器又は測定条件に起因して測定されたピークに僅かな測定誤差がある場合があるが、誤差範囲内のスペクトルに対応する結晶も本発明の結晶の範囲に含まれる。そのため、結晶構造を決定する際には、この誤差も考慮に入れるものとし、本出願人は角度 2θ を測定する際に誤差範囲 (± 0.2 度) を考慮に入れている。

10

【 0 0 4 4 】

本発明は更に、式 (1) の化合物と L - プロリンとの共結晶の結晶形 I と、1 種以上の薬学的に許容可能な担体及び / 又は賦形剤を含む医薬組成物であって、前記医薬組成物は、任意の薬学的に許容可能な剤形で存在することができ、経口、非経口、直腸、又は肺送達等によりそれを必要とする患者に投与することができる、医薬組成物を提供できる。経口投与する場合、医薬組成物を、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤等の従来の固形製剤、又は経口服液剤、経口懸濁剤、シロップ剤等の経口服液剤へと配合することができる。経口製剤を調製する場合、好適な増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を添加してもよい。非経口投与する場合、医薬組成物を、注射溶液、注射用の滅菌粉末、及び注射用の濃縮溶液を含む注射液へと配合することができる。注射液を調製する場合、注射液は薬学分野における従来法により作製することができ、注射液を製剤化する際には、薬物の特性に応じて追加の薬剤を添加しなくてもよく、または適切な添加剤を添加してもよい。直腸投与する場合、医薬組成物を坐剤等に配合することができる。医薬組成物を経肺送達により投与する場合、医薬組成物を吸入剤又は噴霧剤に配合することができる。

20

【 0 0 4 5 】

本発明は更に、非インスリン依存型糖尿病、高血糖症、高脂血症、インスリン抵抗性疾患、及び / 又は肥満を治療及び / 又は予防する薬剤の製造における式 (1) の化合物と L - プロリンとの共結晶の結晶形 I の使用を提供する。

30

【 0 0 4 6 】

本発明は更に、非インスリン依存型糖尿病若しくはその合併症、インスリン抵抗性疾患、及び / 又は肥満を治療及び / 又は予防する方法であって、それを必要とする患者に、式 (1) の化合物と L - プロリンとの共結晶の結晶形 I を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 4 7 】

本発明は更に、非インスリン依存型糖尿病若しくはその合併症、インスリン抵抗性疾患、及び / 又は肥満の治療及び / 又は予防に使用される、式 (1) の化合物と L - プロリンとの共結晶の結晶形 I を包含する。

40

【 0 0 4 8 】

糖尿病合併症としては、糖尿病性腎症、糖尿病性眼合併症、糖尿病性足病変、糖尿病性心血管合併症、糖尿病性脳血管疾患、及び糖尿病性神経障害が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 4 9 】

本発明の式 (1) の化合物と L - プロリンとの共結晶の主な利点は、下記のものを含む：

(1) 本発明により提供される、化合物 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2 - (3 - (4 - ((1R, 3S, 5S) - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) オキシ) ベンジル) - 4 - クロロフェニル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 2H

50

-ピラン-3,4,5-トリオールとL-プロリンとの共結晶を作製する方法は、操作が容易であり、工業生産に適している；

(2)本発明により提供されるL-プロリンの共結晶は、良好な特性及び流動性を有し、試験、調製、輸送及び貯蔵に都合がよい；

(3)本発明により提供されるL-プロリンの共結晶は、純度が高く、残留溶媒が少なく、溶解性が高く、溶出が良好で、安定性が良好であり、品質の管理が容易である；

(4)本発明により提供されるL-プロリンの共結晶は、優れたバイオアベイラビリティを有する；

(5)本発明により提供されるL-プロリンの共結晶は、良好な血糖低下作用を有し、非インスリン依存型糖尿病を治療及び/又は予防するのに使用することができる。

10

【0050】

本発明の上記の内容を実施例の形の特定の実施形態によって下記に更に詳細に記載する。しかしながら、本発明の上記の主題の範囲は下記の実施例に限定されないことを理解されたい。本発明の上記の内容に従って実施される技術は全て本発明の範囲内である。

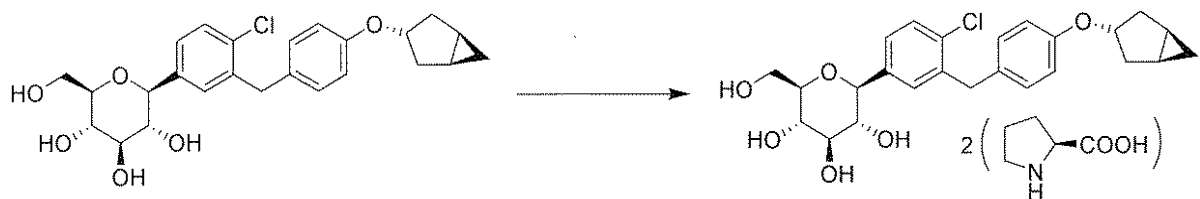
【実施例】

【0051】

実施例1 式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iの作製(1)

【0052】

【化3】



20

式(1)の化合物

式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶

【0053】

式(1)の化合物(1478g、3.21mol)及びL-プロリン(739g、6.42mol)を10L容の丸底フラスコに入れた後、そこに7094mLのエタノール及び784mLの水を機械的に攪拌しながら加え、原料を加熱し、即座に溶解させた。温度を30に上昇させると、白色固体が析出した。温度を更に80に上昇させると、溶媒が還流し始め、溶液が透明になった。30分の還流の後、溶液を29へとゆっくりと冷却し、固体を析出させ、冷却し続けて、一晚静置した。吸引濾過の後、濾過ケーキを9:1の冷エタノール:水の混合溶媒(750mL×2)で洗浄し、40で真空乾燥させて、1806gの固体を81.5%の収率で得た。得られた固体を結晶形IとしてXRPDにより測定した。

30

【0054】

実施例2 式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iの作製(2)

式(1)の化合物(200mg、0.43mmol)を100mL容の丸底フラスコに入れた後、そこに1.5mLのイソプロピルアルコールを加え、混合物を58に加熱して溶解させた。容器内のL-プロリン(50mg、0.43mmol)に、24:1のイソプロパノール:水の混合溶媒2mLを添加し、L-プロリンを溶解させ、L-プロリン溶液を丸底フラスコに滴下した。容器を24:1のイソプロパノール:水の混合溶液0.5mLで洗浄し、洗浄溶液を丸底フラスコに注いだ。2分後、白色固体が析出した。温度を55に30分維持した後、14に下げた。濾過後、濾過ケーキを35で真空乾燥させて、125mgの固体を50%の収率で得た。得られた固体を結晶形IとしてXRPDにより測定した。

40

【0055】

実施例3 式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iの作製(3)

式(1)の化合物(230mg、0.5mmol)及びL-プロリン(115mg、1

50

． 0 m m o l) に、 1 ． 4 6 m L のエタノール及び 0 ． 1 6 m L の水を添加し、溶解直後に白色固体が析出した。温度を上昇させると、溶液は徐々に透明になり、還流し始めた。溶液に、 0 ． 2 0 m L の n - ヘキサンを滴下したが、顕著な変化はなかった。7 分の還流後、溶液を冷却したところ、 4 4 で固体が形成された。溶液を室温に冷却した後、溶液を濾過した。濾過ケーキを 3 5 で真空乾燥させて、 1 8 1 m g の固体を 5 2 ． 5 % の収率で得た。得られた固体を結晶形 I として X R P D により測定した。

【 0 0 5 6 】

上記の方法により調製した結晶形 I を測定した。

【 0 0 5 7 】

X 線粉末回折による測定

本発明の結晶構造は、本出願に開示される図面に示される X 線粉末回折パターンと同一の X 線粉末回折パターンを有する結晶構造に限定されず、図面に開示されるものと実質的に同じ X 線粉末回折パターンを有する任意の結晶構造が本発明の範囲に包含される。

【 0 0 5 8 】

X 線粉末回折測定を行う条件： C u パラジウム、 K 1 () : 1 ． 5 4 0 5 9 8 、 ステップサイズ 0 ． 0 2 6 2 、 1 秒 / ステップ。

【 0 0 5 9 】

結晶形 I は、 4 ． 0 ± 0 ． 2 ° 、 1 7 ． 9 ± 0 ． 2 ° 、 1 8 ． 5 ± 0 ． 2 ° 、 1 9 ． 7 ± 0 ． 2 ° の 2 位置に特徴的なピークを有し、 1 2 ． 5 ± 0 ． 2 ° 、 1 3 ． 7 ± 0 ． 2 ° 、 1 5 ． 0 ± 0 ． 2 ° に特徴的なピークを更に有し、 1 1 ． 3 ± 0 ． 2 ° 、 1 6 ． 5 ± 0 ． 2 ° 、 2 4 ． 2 ± 0 ． 2 ° に特徴的なピークを更に有し、 1 5 ． 5 ± 0 ． 2 ° 、 1 9 ． 0 ± 0 ． 2 ° 、 2 2 ． 7 ± 0 ． 2 ° に特徴的なピークを更に有する X 線粉末回折パターンを示す。

【 0 0 6 0 】

式 (1) の化合物と L - プロリンとの共結晶 (結晶形) は、図 1 に実質的に示される X 線粉末回折パターンを有し、結晶形 I は、 4 ． 0 ± 0 ． 2 ° 、 1 1 ． 3 ± 0 ． 2 ° 、 1 2 ． 5 ± 0 ． 2 ° 、 1 3 ． 7 ± 0 ． 2 ° 、 1 5 ． 0 ± 0 ． 2 ° 、 1 6 ． 5 ± 0 ． 2 ° 、 1 7 ． 9 ± 0 ． 2 ° 、 1 8 ． 5 ± 0 ． 2 ° 、 1 9 ． 7 ± 0 ． 2 ° 、 2 4 ． 2 ± 0 ． 2 ° 、 1 5 ． 5 ± 0 ． 2 ° 、 1 9 ． 0 ± 0 ． 2 ° 、 2 2 ． 7 ± 0 ． 2 ° の 2 位置に特徴的なピークを有する。

【 0 0 6 1 】

示差走査熱量測定

式 (1) の化合物と L - プロリンとの共結晶の結晶形 I の固体状態の熱特性を示差走査熱量測定 (D S C) により調べた。結晶形 I の D S C サーマグラムを図 2 に示した。

【 0 0 6 2 】

測定条件：窒素を 1 0 0 m L / 分でパージし、加熱速度は 1 0 / 分であり、データを室温 ~ 3 0 0 にて収集し、下向きの吸熱ピークを伴うサーモグラムをプロットした。

【 0 0 6 3 】

D S C 測定では、実際に測定された開始温度及び最大温度は、測定パラメータ及び加熱速度に応じてある程度変化した。

【 0 0 6 4 】

熱重量分析

測定条件：窒素を 1 0 0 m L / 分でパージし、加熱速度は 1 0 / 分であり、データを室温 ~ 3 0 0 にて収集した。

【 0 0 6 5 】

式 (1) の化合物と L - プロリンとの共結晶の結晶形 I の T G A 曲線を図 3 に示した。

【 0 0 6 6 】

実施例 4 式 (1) の化合物と L - プロリンとの共結晶の結晶形 I の安定性における試験試験試料：

実施例の方法に従って調製された式 (1) の化合物と L - プロリンとの共結晶の結晶形

10

20

30

40

50

I ; 式 (1) の遊離化合物。

【 0 0 6 7 】

試験条件：

試験試料を、60℃、40℃、RH 90%±5%、RH 75%±5%、 $45001x \pm 5001x$ 又は UV - Vis の条件下にて10日間置いた後、5日目及び10日目にそれぞれサンプリングを行い、試料を関連物質及びXRDパターンについて試験し、結果を0日目の試料のものと比較した。

【 0 0 6 8 】

関連物質の測定：測定は、中華人民共和国薬典(2010年)(II巻)の付録V Dにおける高速液体クロマトグラフィーに従って行った。

10

【 0 0 6 9 】

XRD測定：測定は、中華人民共和国薬典(2010年)(II巻)の付録IX FにおけるX線粉末回折に従って行った。

【 0 0 7 0 】

試験結果：

【 0 0 7 1 】

【表1】

| 試験条件 | 静置時間 | 特性 | 関連物質 (%) | XRD |
|--------------------|------|-------------|----------|----------------|
| 60℃ | 0日 | 類白色の緩い塊又は粉末 | 0.60 | — |
| | 5日 | 類白色の緩い塊又は粉末 | 0.68 | 0日目のXRDパターンと同一 |
| | 10日 | 類白色の緩い塊又は粉末 | 0.62 | 0日目のXRDパターンと同一 |
| 40℃ | 5日 | 類白色の緩い塊又は粉末 | 0.67 | 0日目のXRDパターンと同一 |
| | 10日 | 類白色の緩い塊又は粉末 | 0.65 | 0日目のXRDパターンと同一 |
| RH90%±5% | 5日 | 類白色の緩い塊又は粉末 | 0.65 | 0日目のXRDパターンと同一 |
| | 10日 | 類白色の緩い塊又は粉末 | 0.63 | 0日目のXRDパターンと同一 |
| RH75%±5% | 5日 | 類白色の緩い塊又は粉末 | 0.66 | 0日目のXRDパターンと同一 |
| | 10日 | 類白色の緩い塊又は粉末 | 0.64 | 0日目のXRDパターンと同一 |
| $45001x \pm 5001x$ | 5日 | 類白色の緩い塊又は粉末 | 0.66 | 0日目のXRDパターンと同一 |
| | 10日 | 類白色の緩い塊又は粉末 | 0.71 | 0日目のXRDパターンと同一 |

20

30

40

【 0 0 7 2 】

【表 2】

| 試験条件 | 静置時間 | 特性 | 関連物質 (%) | XRD |
|----------|----------------|--------|----------|-----|
| | 0日 | 類白色の粉末 | 1.35 | 非晶質 |
| 60℃ | 10日 | 類白色の粉末 | 1.43 | 非晶質 |
| 40℃ | 10日 | 類白色の粉末 | 1.44 | 非晶質 |
| RH90%±5% | 6日 | 吸湿性の潮解 | — | 非晶質 |
| RH75%±5% | 6日 | 吸湿性の潮解 | — | 非晶質 |
| UV-Vis* | 照射要件を 満たす期間 | 黄褐色の粉末 | 9.91 | 非晶質 |

10

* : 総照射量 $1.2 \times 10^6 \text{ Lux} \cdot \text{h}$ 以上、近紫外エネルギー $200 \text{ w} \cdot \text{h} / \text{m}^2$ 以上

【0073】

試験結果：

上記の温度、湿度、又は光の条件に10日間置いた後、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iの関連物質及びXRDパターンは殆ど変わらなかった。

【0074】

上記の温度条件下に10日間置いた後、式(1)の化合物の遊離塩基の関連物質の量が増大し、上記湿度条件下に置いた後、遊離塩基試料は6日目に顕著な吸湿性の潮解を示し、上記照射要件を満たす条件下に置いた後、関連物質は0日目に比べて8.56%増大し、試料の特性は、類白色の粉末から黄褐色の粉末へと変化した。

20

【0075】

上記の結果から、式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iは、この化合物の遊離塩基よりも良好な安定性を有していたことが分かり、このことが薬物の調製、輸送、及び貯蔵を助け、適用する際の薬物の有効性及び安全性が確保される。

【0076】

実施例5 式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶の結晶形Iの残留溶媒に対する試験

1. 試験試料

式(1)の化合物を、中国特許出願公開第104761522号の明細書の10頁~14頁に記載の調製方法(但し、12番目の工程における分取クロマトグラフィーによる処理なし)に従って得て、化合物における酢酸エチルの残留量をガスクロマトグラフィーにより測定した。一方、酢酸エチルの残留量を、L-プロリンを式(1)の化合物に添加することにより形成された共結晶において測定した。

30

【0077】

2. 試験方法：測定は、中華人民共和国薬典(2010年)(II巻)の付録VIIIPにおける残留溶媒を測定する方法に従って行った。

【0078】

3. 試験結果

40

【0079】

【表 3】

| 測定項目 | 式(1)の化合物 | 式(1)の化合物とL-プロリンとの共結晶 (結晶形I) |
|------|-------------|--------------------------------|
| 残留溶媒 | 0.58%の酢酸エチル | 酢酸エチルは検出されなかった |

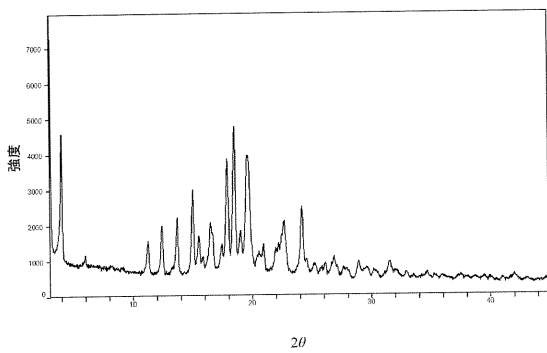
【0080】

式(1)の化合物の試料における酢酸エチルは、スピン乾燥処理では除去されず、酢酸エチルの量は、中華人民共和国薬典(II巻)に規定された限度を超えていた。式(1)の化合物がL-プロリンと共結晶を形成した後、残留溶媒は効果的に除去されて、良好な

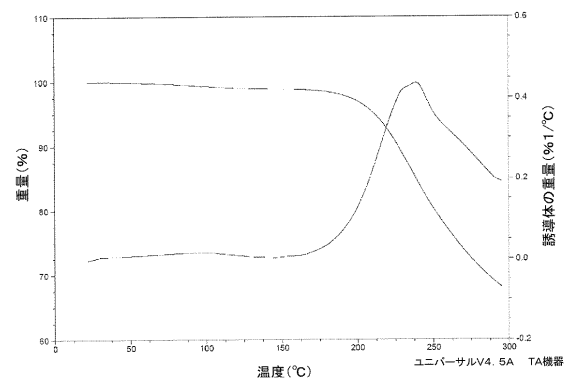
50

特性を有する結晶形が得られたため、後処理プロセスが単純化されることで、コスト削減及び品質管理、また工業生産における産業化が促された。

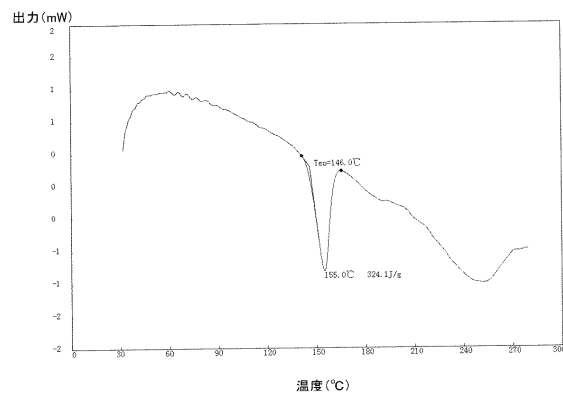
【図1】



【図3】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/351 (2006.01) A 6 1 K 31/351

(73)特許権者 520358612

ベイジン・フイヂーハン・バイオテクノロジー・カンパニー・リミテッド
BEIJING HUIZHENG BIOTECHNOLOGY CO., LTD.
中華人民共和国、ベイジン 100025、チャオヤン・ディストリクト、パリズァン・シリ ナ
ンバー97、19フロア、2202
2202, 19F, No. 97 Balizhuang Xili, Chaoyang
District, Beijing 100025, China

(74)代理人 100110423

弁理士 曾我 道治

(74)代理人 100111648

弁理士 梶並 順

(74)代理人 100122437

弁理士 大宅 一宏

(74)代理人 100209495

弁理士 佐藤 さおり

(72)発明者 シュ、チュティアン

中華人民共和国、シャンドン 250101、ジナン、ナショナル・ハイ・テク・ディベロップメ
ント・ゾーン、ティアンチェン・ロード 2518

(72)発明者 ワン、ゼンファ

中華人民共和国、シャンドン 250101、ジナン、ナショナル・ハイ・テク・ディベロップメ
ント・ゾーン、ティアンチェン・ロード 2518

審査官 中島 芳人

(56)参考文献 特表2014-520163(JP,A)

特表2004-536047(JP,A)

特表2012-500803(JP,A)

特開2015-129106(JP,A)

特表2015-522644(JP,A)

特表2009-507809(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

CAplus/REGISTRY(STN)