

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年11月13日 (13.11.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/136393 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 佐藤 晴哉 (SATO, Haruya) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 小野 邦夫 (ONO, Kunio) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 羽賀 耕二 (HAGA, Kouji) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 池谷 祐児 (IKEGAYA, Yuuji) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/058037

(22) 国際出願日: 2008年4月25日 (25.04.2008)

(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:
PCT/JP2007/059540
2007年4月27日 (27.04.2007) JP
PCT/JP2007/059545
2007年4月27日 (27.04.2007) JP
PCT/JP2007/059544
2007年4月27日 (27.04.2007) JP

(74) 代理人: 小林 浩, 外(KOBAYASHI, Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目8番7号 福岡ビル9階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高橋 真一郎 (TAKAHASHI, Shinichiro) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). ▲崎▼尾 友香子 (SAKIO, Yukako) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 浜島 景子 (HAMAJIMA, Keiko) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 石川 達也 (ISHIKAWA, Tatsuya) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 小泉 純子 (KOIZUMI, Junko) [JP/JP]; 〒2108681

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: CRYSTAL OF LACTAM COMPOUND, AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称: ラクタム化合物の結晶形およびその製造方法

(57) Abstract: Disclosed is a crystal of a lactam compound which has suitable levels of storage stability, easiness of handling and the like for use as an excellent medicinal agent such as a glucose transport promoting agent and a hypoglycemic agent. A crystal of a compound represented by the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof is useful as a medicinal agent such as a glucose transport promoting agent and a hypoglycemic agent.

(57) 要約: 本発明は、優れた糖輸送増強作用剤、血糖降下剤などの医薬に適した保存安定性、取扱い容易性などを有するラクタム化合物の結晶を提供する。本発明の式 (I) で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩の結晶は、糖輸送増強作用剤、血糖降下剤などの医薬として有用である。



WO 2008/136393 A1

明 細 書

ラクタム化合物の結晶形およびその製造方法

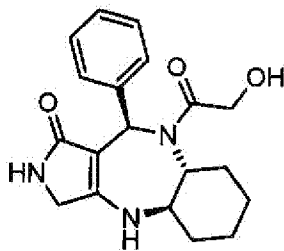
技術分野

[0001] 本発明は、保存安定性などに優れた、ラクタム化合物の結晶、該結晶を含有する医薬、および該結晶の製造方法などに関する。

背景技術

[0002] 式(I)

[化1]



(I)

で表されるラクタム化合物は公知化合物であり、優れた糖輸送増強作用、血糖降下作用を有することが報告されている(例えば、特許文献1:米国特許出願公開第2004/0048847号明細書参照)。前記式(I)で表される化合物は、糖尿病治療剤などの医薬として有用である。

一方、化合物の結晶形は、保存安定性等の特性において、アモルファスに比較して好ましい場合が多い。

特に、医薬の有効成分である化合物には、生物活性に加えて更に望まれる重要な性質があり、安定な結晶形はそれらの要求を満たしうる。重要な性質とは、例えば、純度、保存安定性(例えば、分解産物を含むような医薬製剤の製造を避けるため)、医薬製剤の製造過程(例えば、粉碎工程)における安定性、最終製剤中での安定性(例えば、貯蔵期限に影響し重要である)、低吸湿性(例えば、吸湿性が高いと重量あたりの活性成分の含量の変動を招き問題となる)などである。なお、純度に関して、化合物についてその結晶形が利用できる場合、再結晶により精製を容易にすること

ができる。

特許文献1:米国特許出願公開第2004/0048847号明細書

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0003] しかし、式(I)で表されるラクタム化合物の結晶については、これまでに報告されていない。

課題を解決するための手段

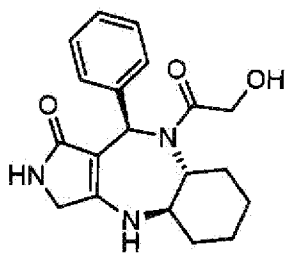
[0004] 本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、式(I)で表される化合物を含有する結晶を得ることに成功した。さらに、得られた結晶が保存安定性に優れていることなどを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、下記の式(I)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩の結晶、それを含有する医薬、その製造方法などを提供する。

すなわち、本発明は以下の通りである。

(1) 式(I)

[化2]



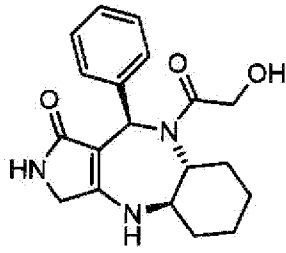
(I)

で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩の結晶。

(2) 無水物結晶である、上記(1)記載の結晶。

(3) 式(I-1)

[化3]



(I-1)

で表される化合物の結晶。

(4) 粉末X線回折において、回折角度(2θ)=12.4、21.8および26.3に特徴的なピークを有する上記(1)または(3)記載の結晶。

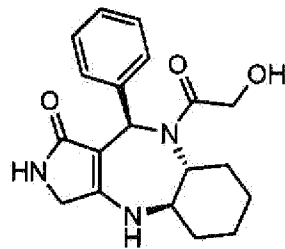
(5) 粉末X線回折において、回折角度(2θ)=11.4、12.4、15.3、19.1、20.2、20.8、21.8、23.6および26.3に特徴的なピークを有する上記(1)、(3)または(4)記載の結晶。

(6) 示差走査熱量測定において、228~234°Cの範囲に吸熱ピークを有する上記(1)、(3)、(4)または(5)記載の結晶。

(7) 水和物結晶である、上記(1)記載の結晶。

(8) 式(I-2)

[化4]



•xH₂O

(I-2)

(式中、xは0~1の数である。)

で表される化合物の結晶。

(9) xが0.6~1である、上記(8)記載の結晶。

(10) 粉末X線回折において、回折角度(2θ)=13.6、16.1~16.2および27.

4に特徴的なピークを有する上記(1)、(8)または(9)記載の結晶。

(11) 粉末X線回折において、回折角度(2θ)=9.7~9.8、13.6、16.1~16.2、19.4~19.6、20.8~20.9、22.5~22.6および27.4に特徴的なピークを有する上記(1)、(8)、(9)または(10)記載の結晶。

(12) 粉末X線回折において、回折角度(2θ)=9.8、13.6、16.1、19.6、20.8、22.6および27.4に特徴的なピークを有する上記(1)、(8)、(9)、(10)または(11)記載の結晶。

(13) 示差走査熱量測定において、204~210°Cの範囲に吸熱ピークを有する上記(1)、(8)、(9)、(10)、(11)または(12)記載の結晶。

(14) 上記(1)~(13)のいずれかに記載の結晶を含有する医薬。

(15) 糖輸送増強作用剤である、上記(14)記載の医薬。

(16) 血糖降下剤である、上記(14)記載の医薬。

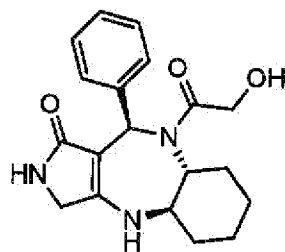
(17) 糖尿病、糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症、耐糖能異常、もしくは肥満症の予防および/または治療薬である、上記(14)~(16)のいずれかに記載の医薬。

(18) 溶媒和物結晶である、上記(1)記載の結晶。

(19) 酢酸エチル和物結晶である、上記(18)記載の結晶。

(20) 式(I-3)

[化5]



(I-3)

で表される化合物の結晶。

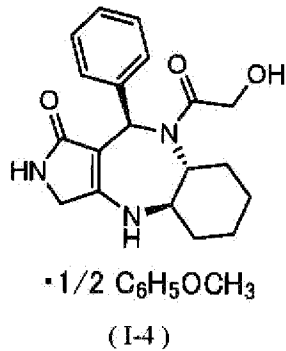
(21) 粉末X線回折において、回折角度(2θ)=5.8、11.6、18.4、19.5、20.

5、21. 0、21. 9および22. 8に特徴的なピークを有する上記(1)または(20)記載の結晶。

(22) アニソール和物結晶である、上記(18)記載の結晶。

(23) 式(I-4)

[化6]



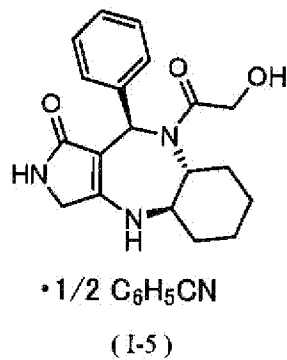
で表される化合物の結晶。

(24) 粉末X線回折において、回折角度(2θ)=5. 8、11. 6、18. 4、19. 3、20. 4、21. 0、21. 8および22. 8に特徴的なピークを有する上記(1)または(23)記載の結晶。

(25) ベンズニトリル和物結晶である、上記(18)記載の結晶。

(26) 式(I-5)

[化7]



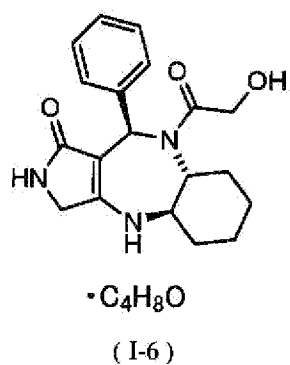
で表される化合物の結晶。

(27) 粉末X線回折において、回折角度(2θ)=6. 2、12. 4、17. 6、18. 2、20. 2、20. 4、20. 8、21. 3および24. 2に特徴的なピークを有する上記(1)または(26)記載の結晶。

(28) テトラヒドロフラン和物結晶である、上記(18)記載の結晶。

(29) 式(I-6)

[化8]



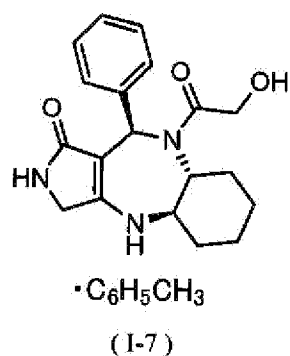
で表される化合物の結晶。

(30) 粉末X線回折において、回折角度(2θ)=7. 1、14. 4、19. 9、21. 3、22. 5および23. 7に特徴的なピークを有する上記(1)または(29)記載の結晶。

(31) トルエン和物結晶である、上記(18)記載の結晶。

(32) 式(I-7)

[化9]



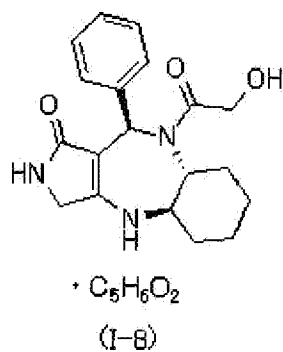
で表される化合物の結晶。

(33) 粉末X線回折において、回折角度(2θ)=5.9、8.3、11.8、14.5、18.5、21.3、22.9 および29.6に特徴的なピークを有する上記(1)または(32)記載の結晶。

(34) フルフルリルアルコール和物結晶である、上記(18)記載の結晶。

(35) 式(I-8)

[化10]

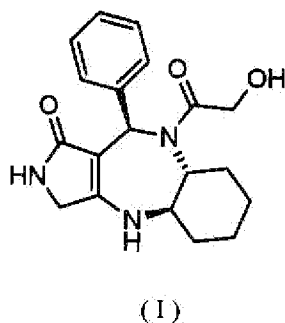


で表される化合物の結晶。

(36) 粉末X線回折において、回折角度(2θ)=5.9、11.9、18.8、19.3、19.8、20.7、21.4、21.9および23.2に特徴的なピークを有する上記(1)または(35)記載の結晶。

(37) 式(I)

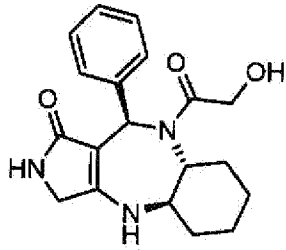
[化11]



で表される化合物を含有する溶液を冷却する工程を含む、上記(2)～(6)のいずれかに記載の結晶の製造方法。

(38) 式(I)

[化12]

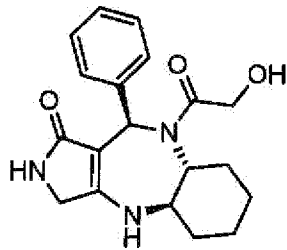


(I)

で表される化合物を含有する溶液に貧溶媒を添加する工程を含む、上記(2)～(6)のいずれかに記載の結晶の製造方法。

(39) 式(I)

[化13]

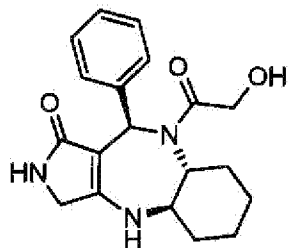


(I)

で表される化合物の溶媒和物結晶を脱溶媒する工程を含む、上記(2)～(6)のいずれかに記載の結晶の製造方法。

(40) 式(I)

[化14]

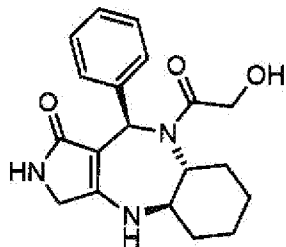


(I)

で表される化合物を含有する溶液を冷却する工程を含む、上記(7)～(13)のいずれかに記載の結晶の製造方法。

(41) 式(I)

[化15]



(I)

で表される化合物を含有する溶液に貧溶媒を添加する工程を含む、上記(7)～(13)のいずれかに記載の結晶の製造方法。

(42) 上記(2)～(6)のいずれかに記載の結晶に水を添加する工程を含む、上記(7)～(13)のいずれかに記載の結晶の製造方法。

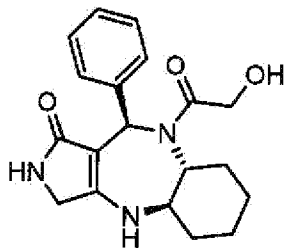
(43)

上記(31)～(36)のいずれかに記載の結晶に水を添加する工程を含む、上記(7)～(13)のいずれかに記載の結晶の製造方法。

(44)

式(I)

[化16]



(I)

で表される化合物を懸濁媒体に懸濁する工程を含む、上記(7)～(13)のいずれかに記載の結晶の製造方法。

発明の効果

[0005] 本発明の式(I)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩の結晶は、高い保存安定性を有するので、安定性に優れた前記式(I)で表される化合物を含む医薬または安定性に優れた医薬品製造用の原薬、標準物質などが提供される。

本発明のI型結晶(後述)などは、無水結晶なので例えば、原薬または標準物質として医薬品製造に用いる場合、取扱いが非常に容易である。

本発明のII型結晶(後述)などは、一定の範囲の水分量下で水分量の変化が少ないので、例えば、原薬などとして医薬品製造に用いる場合、取扱いが非常に容易である。また、本発明のII型結晶などは、水を加えても結晶形が転移しないので、製造工程において水を使用する製剤に適した原薬を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0006] [図1]図1は、実施例2で得られた酢酸エチル和物結晶およびそれを脱溶媒した後の結晶の粉末X線回折スペクトルを示す図である(装置B(後述)により測定)。

[図2]図2は、実施例3で得られたアニソール和物結晶およびそれを脱溶媒した後の結晶の粉末X線回折スペクトルを示す図である(装置Bにより測定)。

[図3]図3は、実施例4で得られたベンズニトリル和物結晶およびそれを脱溶媒した後の結晶の粉末X線回折スペクトルを示す図である(装置Bにより測定)。

[図4]図4は、実施例20で得られたテトラヒドロフラン和物結晶の粉末X線回折スペクトルを示す図である(装置A(後述)により測定)。

[図5]図5は、実施例21で得られたトルエン和物結晶の粉末X線回折スペクトルを示す図である(装置Aにより測定)。

[図6]図6は、I型結晶の粉末X線回折スペクトルを示す図である(装置Aにより測定)。

[図7]図7は、I型結晶の示差走査熱量測定(DSC)のチャートを示す図である。

[図8]図8は、I型結晶の水蒸気吸脱着測定の結果を示す図である。

[図9]図9は、II型結晶の粉末X線回折スペクトルを示す図である(装置Bにより測定)。

。

[図10]図10は、II型結晶の示差走査熱量測定(DSC)のチャートを示す図である。

[図11]図11は、真空下で測定した、II型結晶の粉末X線回折スペクトルを示す図で

ある(装置Bにより測定)。

[図12]図12は、II型結晶の水蒸気吸脱着測定の結果を示す図である。

[図13]図13は、II型結晶の水分量の経時変化を示す図である。

[図14]図14は、実施例32で得られたフルフリルアルコール和物結晶の粉末X線回折スペクトルを示す図である(装置Aにより測定)。

発明を実施するための最良の形態

[0007] 本発明は、式(I)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩の結晶、それを含有する医薬、その製造方法などに関する。以下、本発明の態様について詳細に説明する。

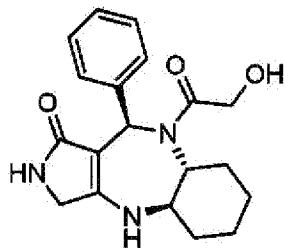
[0008] 1. 式(I)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩の結晶およびその製造方法

本発明の第1の態様は、式(I)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩の結晶(「本発明の結晶」と称することもある)に関する。また、本発明は、本発明の結晶の製造方法にも関する。本発明の結晶は、例えば、式(I)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩(「本発明の化合物」と称することもある)を含有する溶液を、過飽和状態に導き、晶析させることによって製造することができる。以下、本発明の化合物、本発明の結晶、およびそれらの製造方法などについて詳細に説明する。

[0009] (本発明の化合物およびその製造方法)

式(I)

[化17]



(I)

で表される化合物は、米国特許出願公開第2004/0048847号明細書に開示され

た化合物であり、優れた糖輸送増強作用、血糖降下作用などを有する。

式(I)で表される化合物は製薬学的に許容される塩であってもよい。製薬学的に許容される塩とは、医薬として使用される塩を意味する。ただし、塩の形態をとらないものが好ましい。

式(I)で表される化合物の塩としては、無機酸塩、有機酸塩、スルホン酸塩などの酸付加塩；アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、金属塩、アンモニウム塩などの塩基付加塩が挙げられる。無機酸塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などが挙げられる。有機酸塩としては、例えば、炭酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩などが挙げられる。スルホン酸塩としては、例えば、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などが挙げられる。アルカリ金属塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などが挙げられる。アルカリ土類金属塩としては、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩などが挙げられる。金属塩としては、例えば、アルミニウム塩などが挙げられる。

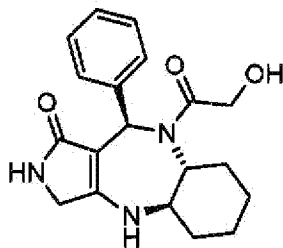
式(I)で表される化合物は、米国特許出願公開第2004/0048847号明細書に開示された方法又はそれに準じる方法に従って製造することができる。

より具体的には、例えば、後述の参考例1に開示された方法、又はそれに準じる方法に従って製造することができる。

[0010] (本発明の結晶およびその製造方法)

式(I)

[化18]



(I)

で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩の結晶は、水和物または溶媒

和物であってもよい。そのような水和物または溶媒和物も、「本発明の式(I)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩の結晶」に含まれる。

水和物としては、例えば、式(I-2)で表される化合物が挙げられる。

溶媒和物としては、例えば、酢酸エチル和物、アニソール和物、ベンズニトリル和物、テトラヒドロフラン和物、トルエン和物、フルフリルアルコール和物などが挙げられ、式(I-3)で表される化合物(酢酸エチル和物)、式(I-4)で表される化合物(アニソール和物)、式(I-5)で表される化合物(ベンズニトリル和物)、式(I-6)で表される化合物(テトラヒドロフラン和物)、式(I-7)で表される化合物(トルエン和物)、式(I-8)で表される化合物(フルフリルアルコール和物)が好ましい。

水和物結晶である本発明の結晶は、その結晶水としての水分を含有するのみならず、それに加えて例えば吸湿による付着水としても水分を含有する。そのような含水結晶も本発明の結晶に含まれる。

又、水和物結晶でない本発明の結晶も、例えば無水物結晶であっても、例えば吸湿による付着水として水分を含み含水結晶となりうる。そのような含水結晶も本発明の結晶に含まれる。

本発明の結晶の水分含有量は、乾燥条件、保存条件などにより必ずしも一定ではない。しかし、その水分含有量にかかわらず、いずれも本発明の結晶に含まれる。水分含有量は、カールフィッシャー法など公知の方法に従って測定することができる。

本発明の結晶は、例えば、下記の工程を含む方法によって製造することができる。

[0011] [製造方法1]

(工程1)

式(I)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩を適当な溶媒(良溶媒)に溶解し、必要に応じて濃縮する。

(工程2)

工程1で得られた式(I)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩を含有する溶液を、例えば、(1)貧溶媒を加える、または(2)冷却する、などの方法により過飽和状態に導き、結晶を析出させる。

(工程3)

工程2で析出した結晶を単離し、乾燥させる。

また、無水物結晶は、溶媒和物結晶を脱溶媒させることによって製造することもできる。脱溶媒は、加熱、減圧などによって行うことができるが、加熱によるのが好ましい。

式(I)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩を含有する溶液を濃縮する方法としては、例えば、ロータリーエバポレーターなどを用いて、常圧もしくは減圧下で、加温しながら溶媒を蒸発させて濃縮する方法などが挙げられる。

結晶の単離は、通常の方法、例えばろ過(吸引ろ過など)により行うことができる。結晶の乾燥は、通常の方法、例えば、減圧乾燥、真空乾燥、加熱乾燥などの方法により行うことができる。

式(I)で表される化合物またはその塩の良溶媒とは、室温から沸点の範囲内で本発明の化合物を良く溶解する溶媒を意味する。良溶媒としては、好ましくは、室温での飽和溶解度が約0.1mg/ml以上である溶媒、さらに好ましくは約1mg/ml以上である溶媒などが挙げられる。塩の形態をとらない式(I)で表される化合物にとって、このような良溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、オクタノールなどの炭素数1~8のアルコール類;2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノールなどの炭素数2~9のアルコキシアルコール類;ジメチルスルホキシド;ジメチルホルムアミド、N,N-ジエチルホルムアミドなどの炭素数2~9のアルキルホルムアミド(好ましくはジアルキルホルムアミド);ホルムアミド;N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジエチルアセトアミドなどの炭素数3~10のアルキルアセトアミド(好ましくはジアルキルアセトアミド);ベンズニトリル;アセトニトリル;酢酸エチル;アセトン;2-ブタノン;テトラヒドロフラン;ジイソプロピルアミン;ジクロロメタンなどが挙げられ、好ましくは、エタノール、プロパノール、ブタノール、2-エトキシエタノール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ベンズニトリルまたはジクロロメタンである。

式(I)で表される化合物またはその塩の貧溶媒とは、用いられる良溶媒との関係で規定され、良溶媒と混和しうるが、良溶媒と比較して本発明の化合物を溶解し難い溶媒を意味する。貧溶媒としては、好ましくは室温での目的化合物の飽和溶解度が良溶媒の1/10以下である溶媒、さらに好ましくは1/100以下である溶媒などが挙げ

られる。塩の形態をとらない式(I)で表される化合物において、上記良溶媒を用いた場合、このような貧溶媒としては、例えば、水、エーテル、酢酸イソブチル、ブチルアミン、トルエン、アニソール、クロロホルム、シクロヘキサン、ヘキサンなどが挙げられる。

過飽和状態は、例えば、式(I)で表される化合物を加熱(例えば、60~90°C)した溶媒に溶解し、必要に応じて濃縮して飽和溶液とし、得られた飽和溶液を徐々に冷却(例えば、0~30°Cまで)することによって達成することができる。冷却前の式(I)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩の濃度は、飽和状態に達していなくても、冷却によって過飽和状態とすることができる濃度であればよいが、飽和状態であるのが好ましい。

また、式(I)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩を良溶媒に溶解して飽和溶液とし、得られた飽和溶液に貧溶媒を徐々に加えることによって過飽和状態とすることもできる。

[0012] [製造方法2]

(工程I)

式(I)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩を適当な液体(懸濁媒体)に懸濁させる。ここで用いられる式(I)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩は、アモルファスまたは結晶であってもよい。

(工程II)

工程Iの処理により得られた結晶を単離し、乾燥させる。

[0013] 式(I)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩の結晶を懸濁させる液体(懸濁媒体)としては、例えばメタノール、エタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、イソブタノールなどの炭素数1~8のアルコール類;アセトニトリル、ベンズニトリルなどのニトリル類;テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、ジイソプロピルエーテルなどのエーテル類;シクロヘキサン、ヘプタンなどの炭素数1~8のアルカン類;イソプロピルアセテート、n-ブチルアセテートなどの炭素数3~8の酢酸アルキル;p-シメンなどが挙げられ、好ましくはエタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ヘプタン、1,4-ジオキサン、1-ブタノールであり、特に好ましくはエタノール、アセトニトリルである。

懸濁または懸濁状態とは、液体(懸濁媒体)に固体の粒子(懸濁粒子)が分散している状態を意味する。懸濁粒子の一部が懸濁媒体に溶解していてもよい。懸濁時間、懸濁温度などの懸濁条件は、本発明の結晶の生成率、製造コストなどを考慮して適宜設定することができる。例えば、懸濁時間は通常約1時間～約100時間、懸濁温度は通常約0℃～約60℃である。

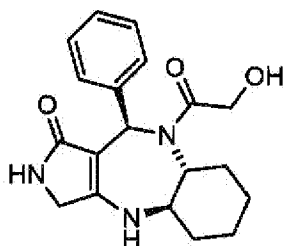
懸濁中は、懸濁液を攪拌してもよく、攪拌するのが好ましい。攪拌は、公知の方法、例えばスターラー、攪拌翼(パドル)などを用いる方法、振とう機を用いる方法などによって行うことができる。

[0014] 以下に、本発明の結晶およびその製造方法について、より具体的に説明する。

[0015] (式(I-1)で表される化合物の結晶)

式(I-1)

[化19]



(I-1)

で表される化合物の結晶は、式(I)で表される化合物の無水物結晶であり、銅のK α 線(波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折において、回折角度(2θ) = 12.4、21.8および26.3に、より具体的には回折角度(2θ) = 11.4、12.4、15.3、19.1、20.2、20.8、21.8、23.6および26.3に特徴的なピークを有する(後述の装置Aを用いて測定、以下単に、「装置A」と示す場合もある)。また、前記の結晶は、示差走査熱量測定(DSC)において、約210～250℃の範囲に吸熱シグナルを有し、吸熱ピーク温度は約228～234℃である。このような、式(I-1)で表される化合物の結晶を、「I型結晶」と称することがある。

I型結晶は無水物結晶であるが、保存条件等により付着水として水分を含有しうる。その水分量は、乾燥条件、保存条件などにより必ずしも一定ではない。I型結晶の水

分量は、通常、室温下、約0～2.5%の範囲である。このようなI型結晶は、水分量にかかわらず、いずれも本発明の式(I-1)で表される結晶に含まれる。

I型結晶は、例えば、式(I)で表される化合物を加熱(例えば、約60°C)したジクロロメタンに溶解して飽和溶液とし、得られた飽和溶液を徐々に冷却(例えば、0～10°Cまで)し、冷却した状態で放置(例えば、1～20日)することにより製造することができる。

また、I型結晶は、例えば、式(I)で表される化合物の溶媒和物結晶を加熱(例えば、150～220°C)などの方法により脱溶媒することによって製造することもできる。溶媒和物結晶としては、例えば、酢酸エチル和物結晶、アニソール和物結晶、ベンゾニトリル和物結晶などを好適に用いることができ、特に式(I-3)で表される化合物の結晶、式(I-4)で表される化合物の結晶、式(I-5)で表される化合物の結晶が好ましい。溶媒和物結晶は、後述する方法に従って製造することができる。脱溶媒方法としては、例えば、加熱、減圧などの方法が挙げられ、加熱による方法が好ましい。加熱温度としては、通常約150～200°C、好ましくは約160～170°Cである。結晶化度が低い場合は、加熱(例えば、約210°C)などの方法により、結晶化度を上げることができる。

さらに、I型結晶は、例えば、式(I)で表される化合物をエタノールに溶解して得られた溶液(好ましくは飽和溶液)に貧溶媒(例えば、ヘプタンなど)を30°C以下で添加して起晶させ、製造することもできる。

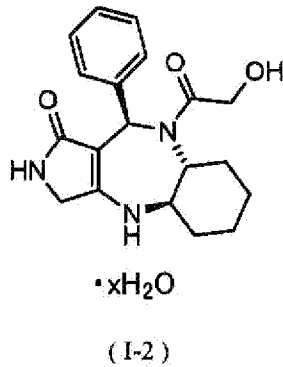
I型結晶は、高い保存安定性を有するので、例えば、医薬(例えば、糖輸送増強作用剤、血糖降下剤、糖尿病治療剤など)、医薬品原薬などとして好適に用いることができる。また、吸湿性が低いので、例えば、医薬品製造などに用いられる標準品などとして好適に用いることができる。

また、I型結晶は、水を加えることにより速やかにII型結晶に転移させることができるので、II型結晶の製造に用いることもできる。

[0016] (式(I-2)で表される化合物の結晶)

式(I-2)

[化20]



(式中、xは前記と同じ意味を表す。)

で表される化合物の結晶は、式(I)で表される化合物の水和物結晶であり、銅のK α 線(波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折において、回折角度(2θ) = 13.6、16.1~16.2および27.4に特徴的なピークを有する(後述の装置Bを用いて測定、以下単に「装置B」と示す場合もある)。また示差走査熱量測定(DSC)において、約190~240°Cの範囲に吸熱シグナルを有し、吸熱ピーク温度は約204~210°Cである。このような、式(I-2)で表される化合物の結晶を、「II型結晶」と称することがある。

II型結晶は水和物結晶であるが、結晶水の出入りが比較的容易であり、式(I-2)のxの値は、乾燥条件、保存条件などにより必ずしも一定ではない。xは、好ましくは0.6~1であり、より好ましくは0.7~0.9である。

さらにII型結晶は、最大限の結晶水(x=1)を含有するII型結晶となっても、さらに付着水として水分を含有することができる。このようなII型結晶の含水結晶も本発明のII型結晶に含まれる。

II型結晶の水分量は通常約0%~12%であり、より好ましくは約0~7%の範囲であり、特に約3~5%が好ましい。II型結晶は、室温下、相対湿度約40~80%において、水分量が約3~5%(すなわちxが約0.6~1)付近で安定化する。

銅のK α 線(波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折に関してより詳細に説明する。式(I-2)で表される化合物の結晶は、その水分量が増加すると、粉末X線回折におけるピークの相対強度、回折角度(2θ)などは連続的に変化するが、この変化は可逆的である。なおこの変化の程度はわずかなものであり、

いずれもほぼ同じパターンを示しているといえ、結晶構造は水分量の変化に対し安定である。

水分量を約0~5%にした場合に(すなわちxが約0~1.0である場合に)、II型結晶は、回折角度(2θ)=9.7~9.8、13.6、16.1~16.2、19.4~19.6、20.8~20.9、22.5~22.6および27.4に特徴的なピークを示す(装置B)。

より具体的には、水分量を約3~5%にした場合に(すなわちxが約0.6~1.0である場合に)、回折角度(2θ)=9.8、13.6、16.1、19.6、20.8、22.6および27.4に特徴的なピークを有する(装置B)。又、例えば水分量が約0%である場合には回折角度(2θ)=9.7、13.6、14.0、16.2、19.4、19.9、20.9、22.5および27.4に特徴的なピークを有する(装置B)。

このようなII型結晶は、水分量にかかわらず、いずれも本発明の式(I-2)で表される化合物の結晶に含まれる。

II型結晶は、例えば、式(I)で表される化合物を加熱(例えば、約70~80°C)した水または炭素数1~8のアルコール類(例えば、エタノール、無水エタノール、ブタノール)に溶解して飽和溶液とし、得られた飽和溶液を徐々に冷却(例えば、0~30°Cまで)し、冷却した状態で放置(例えば、1~60日)することにより製造することができる。式(I)で表される化合物を含有する溶液を冷却した後、さらに貧溶媒を添加してもよい。

また、II型結晶は、例えば、式(I)で表される化合物を良溶媒に溶解して飽和溶液とし、得られた飽和溶液に徐々に貧溶媒を添加することにより製造することもできる。式(I)で表される化合物を含有する溶液に貧溶媒を添加した後、溶液を冷却(例えば、0~10°C)してもよく、冷却するのが好ましい。さらに、冷却した溶液を冷蔵保存(例えば、0~10°Cで1~60日)するのが好ましい。用いられる良溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドまたはホルムアミドなどが好ましい。貧溶媒としては、水、エーテル、酢酸イソブチルなどが好ましい。

さらに、II型結晶は、例えば、I型結晶に水を加えてスラリー(懸濁状態)にしてII型結晶に転移させることによっても製造することができる。

また、II型結晶は、例えば、式(I)で表される化合物のトルエン和物結晶またはフルフリルアルコール和物結晶に水を加えてスラリー(懸濁状態)にしてII型結晶に転移させることによっても製造することができる。

さらに、II型結晶は、例えば、式(I)で表される化合物をエタノールに溶解して得られた溶液(好ましくは飽和溶液)に貧溶媒(例えば、ヘプタンなど)を60°Cで添加して起晶させ、10°Cまで冷却晶析することによっても製造することができる。

また、II型結晶は、例えば、式(I)で表される化合物の適当な溶媒和物結晶を加熱などの方法により脱溶媒することによって製造することもできる。

また、II型結晶は、例えば、式(I)で表される化合物を適当な液体(懸濁媒体)に懸濁させ室温で攪拌しても得ることができる。用いられる液体(懸濁媒体)としては、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ヘプタン、1,4-ジオキサン、1-ブタノールが好ましく、特にエタノール、アセトニトリルが好ましい。

さらに、好ましい含水率を有するII型結晶は、例えば、加熱乾燥等により水を除いたII型結晶に、通常の下で、好ましくは加湿条件下で、保存して吸湿を行わせることによっても、好適に製造することができる。

あるいは、好ましい含水率を有するII型結晶は、含水率のより高いII型結晶を通常の下で、好ましくは低湿度条件下で、保存して放湿をさせることによっても、好適に製造することができる。

あるいは、好ましい含水率を有するII型結晶は、含水率のより高いII型結晶を適当な程度まで加熱乾燥することにより、好適に製造することができる。

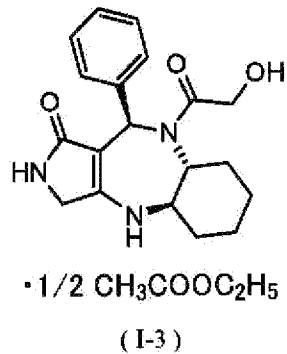
II型結晶は、高い保存安定性を有するので、例えば、医薬(例えば、糖輸送増強作用剤、血糖降下剤、糖尿病治療剤など)、医薬品原薬などとして好適に用いることができる。

また、II型結晶は、特に好ましい含水率のII型結晶は、通常の下(例えば、医薬品製造時の環境下など)において、水分量の変化が少ないので、医薬(例えば、糖輸送増強作用剤、血糖降下剤、糖尿病治療剤など)、医薬品原薬などとして特に好適に用いることができる。

[0017] (式(I-3)で表される化合物の結晶)

式(I-3)

[化21]



で表される化合物の結晶は、式(I)で表される化合物の酢酸エチル和物結晶であり、銅のK α 線(波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折において、回折角度(2θ) = 5.8、11.6、18.4、19.5、20.5、21.0、21.9および22.8に特徴的なピークを有する(装置B)。

式(I-3)で表される化合物の結晶の結晶溶媒量は、乾燥条件、保存条件などにより必ずしも一定ではない。

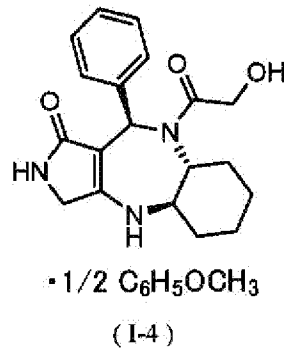
式(I-3)で表される化合物の結晶は、例えば、式(I)で表される化合物を加熱(例えば、約50~80°C)した酢酸エチルに溶解して飽和溶液とし、得られた飽和溶液を徐々に冷却(例えば、0~30°Cまで)し、冷却した状態で放置(例えば、1~7日)することにより製造することができる。

式(I-3)で表される化合物の結晶は、加熱(例えば、約160°C)することによって脱溶媒し、I型結晶に転移するので、I型結晶の製造に用いることもできる。

[0018] (式(I-4)で表される化合物の結晶)

式(I-4)

[化22]



で表される化合物の結晶は、式(I)で表される化合物のアニソール和物結晶であり、銅のK α 線(波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折において、回折角度(2θ)=5.8、11.6、18.4、19.3、20.4、21.0、21.8および22.8に特徴的なピークを有する(装置B)。

式(I-4)で表される化合物の結晶の結晶溶媒量は、乾燥条件、保存条件などにより必ずしも一定ではない。

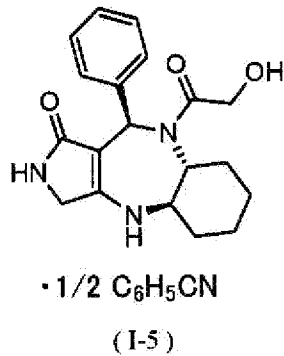
式(I-4)で表される化合物の結晶は、例えば、式(I)で表される化合物を良溶媒に溶解して飽和溶液とし、得られた飽和溶液に徐々にアニソールを添加し、製造することができる。また、アニソール添加後、冷蔵保存(例えば、0~10°Cで1~60日)することにより製造することもできる。用いられる良溶媒としてはジメチルホルムアミドが好ましい。

式(I-3)で表される化合物の結晶は、加熱(例えば、約170°C)することによって脱溶媒し、I型結晶に転移するので、I型結晶の製造に用いることもできる。

[0019] (式(I-5)で表される化合物の結晶)

式(I-5)

[化23]



で表される化合物の結晶は、式(I)で表される化合物のベンゾニトリル和物結晶であり、銅のK α 線(波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折において、回折角度(2θ)=6.2、12.4、17.6、18.2、20.2、20.4、20.8、21.3および24.2に特徴的なピークを有する(装置B)。

式(I-5)で表される化合物の結晶の結晶溶媒量は、乾燥条件、保存条件などにより必ずしも一定ではない。

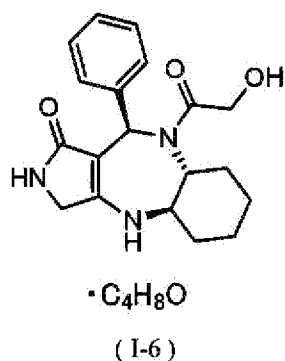
式(I-5)で表される化合物の結晶は、例えば、式(I)で表される化合物を加熱(例えば、約70~90℃)したベンゾニトリルに溶解して飽和溶液とし、得られた飽和溶液を徐々に冷却(例えば、0~10℃まで)し、冷却した状態で放置(例えば、1~30日)することにより製造することができる。

式(I-5)で表される化合物の結晶は、加熱(例えば、約170℃)することによって脱溶媒し、I型結晶に転移するので、I型結晶の製造に用いることもできる。

[0020] (式(I-6)で表される化合物の結晶)

式(I-6)

[化24]



で表される化合物の結晶は、式(I)で表される化合物のテトラヒドロフラン和物結晶であり、銅のK α 線(波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折において、回折角度(2θ) = 7.1、14.4、19.9、21.3、22.5および23.7に特徴的なピークを有する(装置A)。

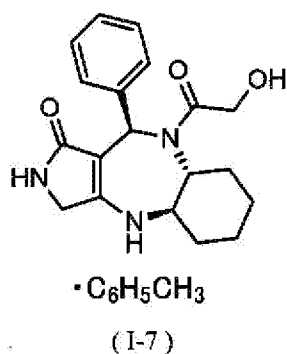
式(I-6)で表される化合物の結晶の結晶溶媒量は、乾燥条件、保存条件などにより必ずしも一定ではない。

式(I-6)で表される化合物の結晶は、例えば、式(I)で表される化合物を加熱(例えば、約55~75°C)したベンズニトリルに溶解して飽和溶液とし、得られた飽和溶液を徐々に冷却(例えば、0~30°Cまで)し、冷却した状態で放置(例えば、1~30日)することにより製造することができる。

[0021] (式(I-7)で表される化合物の結晶)

式(I-7)

[化25]



で表される化合物の結晶は、式(I)で表される化合物のトルエン和物結晶であり、銅のK α 線(波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折において、回折角度(2θ) = 5.9、8.3、11.8、14.5、18.5、21.3、22.9 および29.6に特徴的なピークを有する(装置A)。

式(I-7)で表される化合物の結晶の結晶溶媒量は、乾燥条件、保存条件などにより必ずしも一定ではない。

この結晶中の結晶溶媒であるトルエン分子は乾燥条件、保存条件などにより、式(I)で表される化合物1分子に対して1より少ない分子数(たとえば約0.5分子にまで)

になることがある。

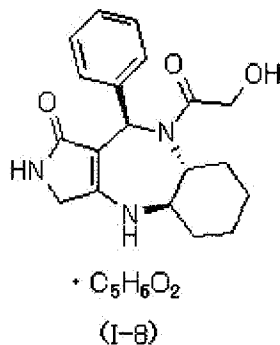
式(I-7)で表される化合物の結晶は、例えば、式(I)で表される化合物をエタノールに溶解して得られた溶液(好ましくは飽和溶液)にトルエンを添加して起晶させた後、冷却晶析(例えば、10°Cまで)することにより製造することができる。

式(I-7)で表される化合物の結晶は、水を加えることによりII型結晶に転移させることができるので、II型結晶の製造に用いることができる。

[0022] 式(I-8)で表される化合物の結晶)

式(I-8)

[化26]



で表される化合物の結晶は、式(I)で表される化合物のフルフリルアルコール和物結晶であり、銅のK α 線(波長 $\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折において、回折角度(2θ) = 5.9、11.9、18.8、19.3、19.8、20.7、21.4、21.9および23.2に特徴的なピークを有する(装置A)。

式(I-8)で表される化合物の結晶の結晶溶媒量は、乾燥条件、保存条件などにより必ずしも一定ではない。

式(I-8)で表される化合物の結晶は、例えば、式(I)で表される化合物をフルフリルアルコールに懸濁することにより製造することができる。

式(I-8)で表される化合物の結晶は、水を加えることによりII型結晶に転移させることができるので、II型結晶の製造に用いることができる。

[0023] なお、本発明において、粉末X線回折パターン(回折角(2θ))のピーク値および相対強度値は、実験誤差を許容しうる。より具体的には、本発明に記載される 2θ の値

は同一測定条件下において ± 0.2 の範囲で正確である。すなわち、ある結晶が本発明に係る結晶であるかどうかを認定する際に、その結晶について実験的に得られた 2θ が、本発明結晶の特徴的なピークの 2θ 値の ± 0.2 の範囲内にあれば、同じピークと認められる。

[0024] 2. 本発明の結晶を含有する医薬

本発明の式(I)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩は、優れた糖輸送増強作用、血糖降下作用などを有するので、本発明の結晶は、糖輸送増強作用剤;血糖降下剤;糖尿病、糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症、耐糖能異常、もしくは肥満症の予防および/または治療薬などの医薬として有用である。

本発明の結晶を医薬として使用する場合には、それ自体または医薬組成物として、例えば、経口、非経口、静脈、口内、直腸、腔、経皮、鼻腔経路経由または吸入経由ですることができるが、経口的に投与するのが好ましい。経口投与のための医薬組成物としては、錠剤(糖衣錠、コーティング錠、有核錠、舌下錠、口腔内貼付錠、口腔内崩壊錠を含む)、丸剤、カプセル剤(ハードカプセル、ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、散剤、顆粒剤、細粒剤、トローチ剤、液剤(シロップ剤、乳剤、懸濁剤を含む)などが挙げられる。非経口投与のための医薬組成物としては、注射剤、クリーム剤、軟膏剤、坐剤などが挙げられる。このような医薬組成物は、例えば、製薬学的に許容される賦形剤、担体などと混合し、常法に従って製造することができる。

製薬学的に許容される賦形剤、担体などとしては、例えば、固形製剤における賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤;液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、緩衝剤、増粘剤、乳化剤などがあげられる。また、必要に応じて、着色剤、甘味剤、抗酸化剤などの製剤添加剤も用いることができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース(例えば、微結晶セルロースなど)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、マクロゴール、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ポリビニルピロリドン(PVP)などが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、架橋ポリビニルピロリドン、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、陽イオン交換樹脂、部分 α 化でんぷん、トウモロコシデンプンなどがあげられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、ワックス類、コロイドシリカ、DL-ロイシン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、マクロゴール、エアロジルなどがあげられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリド(MCT)、植物油(例えば、サフラワー油、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油、大豆レシチンなど)などがあげられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどがあげられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤;例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子;ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などがあげられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液など

があげられる。

増粘剤としては、例えば、天然ガム類、セルロース誘導体などがあげられる。

乳化剤としては、例えば、脂肪酸エステル類(例えば、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステルなど)、ワックス(例えば、ミツロウ、菜種水素添加油、サフラワー水素添加油、パーム水素添加油、シトステロール、スチグマステロール、カンペステロール、ブラシカステロール、カカオ脂粉末、カルナウバロウ、ライスワックス、モクロウ、パラフィンなど)、レシチン(例えば、卵黄レシチン、大豆レシチンなど)などがあげられる。

着色剤としては、例えば、水溶性食用タール色素(例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素、水不溶性レーキ色素(例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など)、天然色素(例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラなど)などがあげられる。

甘味剤としては、例えば、ショ糖、乳糖、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどがあげられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸及びそれらのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩などがあげられる。

錠剤、顆粒剤、細粒剤などに関しては、味のマスクング、光安定性の向上、外観の向上あるいは腸溶性などの目的のため、コーティング基材を用いて自体公知の方法でコーティングしてもよい。そのコーティング基剤としては、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基材、腸溶性フィルムコーティング基材などがあげられる。

糖衣基剤としては、例えば、白糖があげられ、さらにタルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE(オイドラギットE(登録商標))ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルラン

などの多糖類などがあげられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL(オイドラギットL(登録商標))、メタアクリル酸コポリマーLD(オイドラギットL-30D55(登録商標))メタアクリル酸コポリマーS(オイドラギットS(登録商標))などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などがあげられる。

これらのコーティング基剤は、単独で、または2種以上を適宜の割合で混合してコーティングしてもよく、また2種以上を順次コーティングしてもよい。

本発明の医薬における本発明の結晶の含有量は、通常0.01重量%~100重量%、好ましくは1~99重量%である。

また、本発明の医薬に有効成分として含有される、本発明の化合物において、本発明の結晶の形態をとるものの割合は、好ましくは50%以上であり、より好ましくは95%以上であり、特に好ましくは98%以上である。

本発明の結晶の投与量は、本発明の結晶の糖輸送増強作用、血糖降下作用などの有効量の範囲内であればよく、対象疾患、投与対象、投与方法、症状などによっても異なるが、通常、体重1kg当たり、1日につき、約0.001~約1000mgである。

より具体的には、例えば、糖尿病の治療の目的で、糖尿病患者に、経口的に投与する場合、体重1kg当たり、1日につき、本発明の結晶を約0.01~100mg、好ましくは0.05~50mg、より好ましくは、0.1~10mg投与する。非経口的に投与する場合、体重1kg当たり、1日につき、本発明の結晶を約0.001~50mg、好ましくは0.005~20mg、より好ましくは、0.01~10mg投与する。

実施例

[0025] 以下に実施例によって本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0026] [分析条件]

以下の実施例および試験例における分析は、下記の測定装置を用いて、常法に従って行った。

(1) 粉末X線結晶回折

装置A:

日本フィリップス株式会社(現在、スペクトリス株式会社) X'PERT-MPD

あるいは

装置B:

株式会社リガク RINT2100S(および同装置用の温湿度アタッチメント)

湿度コントローラー:神栄株式会社 SRH-1R

乾燥条件:試料を減圧乾燥しつつ測定

湿気条件:飽和塩溶液を置き調湿し測定

(2) 示差走査熱量測定

装置:セイコーインスツル株式会社(Seiko Instruments Inc.) DSC6200

リファレンス:空のアルミパン

サンプリング時間:0.2秒

昇温速度:10°C/分

(3) 水蒸気吸脱着測定

装置:日本ベル株式会社 BELSORP-18

(4) ^1H -NMRおよび ^{13}C -NMR

装置:ブルカー(BRUKER) AVANCE400

バリアン(VARIAN) MERCURY300

(5) ESI-MS

装置:サーモクエスト(Thermo Quest) TSQ700、あるいは、日本ウォーターズZQ2000

[0027] [参考例1]

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.0

^{3,7}]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン(式(I)で表される化合物)の合成

(工程1) 4-ヒドロキシ-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-カルボン酸 メチルエステルの合成

攪拌機を備えた150L反応槽に、酢酸メチル 29.3L、マロン酸モノエチルエステルモ

ノカリウム塩4500g(26.44mol)、グリシンエチルエステル塩酸塩3690g(26.44mol)を加えた。洗い込みに酢酸メチル 2.25Lを使用した。この混合物を32°Cに昇温後ジシクロヘキシルカルボジイミド5490g(含量99.4%, 26.45mol)を酢酸メチル 2.51Lに溶解させたものを1時間19分かけて加えた。洗い込みに酢酸メチル 0.90Lを使用した。30°Cで20時間攪拌後析出した固体を遠心分離機で分離し、30°Cの酢酸メチル 18Lで洗浄した。

ろ過液を液量が27.3Lになるまで減圧濃縮後メタノール22.5Lを加え、液量が13.5Lになるまで減圧濃縮した。さらにメタノール22.5Lを加え、液量が15Lになるまで減圧濃縮後、メタノール31.06Lを加えた。この溶液に60°Cで28%ナトリウムメキシド/メタノール溶液5.48L(26.98mol)を加え、メタノール 10.62Lで洗い込んだ。64°Cで5時間攪拌後30°Cに冷却、2M塩酸15.96L(31.89mol)を添加した。30°Cで16時間攪拌後析出した固体を遠心分離機で分離し、30°Cのメタノール水溶液(70%v/v) 21.31Lで洗浄した。得られた湿固体を60°Cで19時間減圧乾燥し、表題化合物3487gを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 3.63(s, 3H, methyl ester), 3.84(s, 2H, 5-CH₂).
ESI-MS: m/z 158(M+H)⁺, 156(M-H)⁻

[0028] (工程2) 4-[(1R, 2R)-2-アミノシクロヘキシルアミノ]-3-ピロリン-2-オン塩酸塩の合成

ジメチルホルムアミド4.5Lに工程1で得られた化合物600gを加え、ジメチルホルムアミド0.3Lで洗い込んだ。この混合物を100°Cに昇温後水103mlを滴下し10分間攪拌した。この操作を5バッチ行い各反応液を、5°Cに冷却したジメチルホルムアミド6.01Lに加えていき4-ヒドロキシ-2-オキソ-3-ピロリンのジメチルホルムアミド溶液を得た。各バッチともジメチルホルムアミド0.605Lで洗い込んだ。

(1R,2R)-1,2-ジアミノシクロヘキサン 2180g(19.09mol)をジメチルホルムアミド 7.5Lに溶解し6°Cに冷却後6M塩酸3.18L(19.09mol)を6~18°Cで添加した。ここに上記で得た4-ヒドロキシ-2-オキソ-3-ピロリン溶液のうち18Lを滴下した。表題化合物の種結晶(例えば、種結晶を用いずに本法と同様にして得られる)11.45g(含量88.4%)を添加後残りの溶液17Lを滴下した。洗い込みにジメチルホルムアミド0.6Lを使用した。6°Cで1時間攪拌後トルエン21.04Lを45分間で滴下しさらに21時間攪拌した。析

出した固体を遠心分離機で分離し、10°Cのジメチルホルムアミド-トルエン混合溶液（容積比50:50）12Lで洗浄、続いてトルエン12Lで洗浄した。得られた湿固体を60°Cで16時間減圧乾燥し、表題化合物3924gを得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.21(m, 3H, cyclohexyl), 1.44(m, 1H, cyclohexyl), 1.67(m, 2H, cyclohexyl), 1.93(m, 1H, cyclohexyl), 2.05(m, 1H, cyclohexyl), 2.90(m, 1H, 2'-H), 3.08(m, 1H, 1'-H), 3.79(dd, 2H, J=16.7, 43.5Hz, 5-CH₂), 4.58(s, 1H, 3-H), 6.67(brs, 1H, NH), 6.89(m, 1H, NH), 8.23(brs, 2H, NH₂)

^{13}C NMR(100MHz, DMSO- d_6): δ 23.2, 23.7, 29.0, 30.6, 45.9, 53.4, 55.3, 86.6, 163.4, 176.7.

ESI-MS: m/z 196(M+H)⁺, 194(M-H)⁻

[0029] (工程3) (1R,8R,10R)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ[8.4.0.0^{3,7}]テトラデカ-3(7)-エン-6-オンの合成

メタノール150mLに工程2で得られる化合物27.8g(含量89.8%, 107.7mmol)、28%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液20.7mL(102.1mmol)、酢酸ナトリウム442mg(5.4mmol)を加え30分間攪拌した。

この混合物にベンズアルデヒド12.0mL(118.5mmol)を加え60°Cで14時間加熱攪拌後液量約130mLまで減圧濃縮した。析出した塩化ナトリウムを濾過、メタノール42.4mLで洗浄し、濾過液を液量約100mLまで減圧濃縮した。

2-プロパノール計260mLを加え減圧濃縮する操作を3回に分けて行った後液量を約110mLに調整した。得られた液を50°Cで1時間保持し、約4時間かけて10°Cまで冷却し、さらに10°Cで約10時間保持した。析出した固体を濾過、10°Cに冷却した2-プロパノール84.9mLで洗浄した。得られた湿固体を60°Cで減圧乾燥し、表題化合物21.40g(含量88.3%)を得た。

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 0.50-3.40(10H,m), 3.69(1H,d,J=16.0Hz), 3.84(1H,d,J=16.0Hz), 4.79(1H,s), 6.32(1H,s), 6.75(1H,s), 7.10-7.30(5H,m).

ESI-MS: m/z 284 (M+H)⁺

[0030] (工程4) (1R,8R,10R)-5,9-ビス(2-アセトキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.0^{3,7}]テトラデカ-3(7)-エン-6-オンの合成

アセトニトリル130mLに10°Cでアセトキシアセチルクロライド17.1mL(159.1mmol)、続いて工程3で得られた化合物19.50g(含量92.3%, 63.5mmol)を加えた。ここにアセトニトリル50mLに溶解したトリエチルアミン24mL(172.2mmol)を10~13°Cで1時間で滴下した。10°Cで3時間攪拌後水108mLを加え反応を停止した。減圧下でアセトニトリルを留去後酢酸エチルで抽出、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液(6.9wt%)で洗浄し減圧濃縮した。濃縮液に酢酸エチルを加え減圧濃縮することを2回繰り返した後、液量が約110mLになるように酢酸エチルを加えた。55°Cに昇温後表題化合物の種結晶(例えば、種結晶を用いずに本法と同様にして得られる)18mgを添加、55°Cで1時間保持後、ヘプタン(5%2-プロパノール含有)123mLを1時間で滴下した。55°Cで1時間保持し約4.5時間かけて10°Cまで冷却し、さらに10°Cで約8時間保持した。析出した固体を濾過、10°Cに冷却した酢酸エチルーヘプタン混合溶液(容積比40:60)36mLで洗浄した。得られた湿固体を60°Cで減圧乾燥し、表題化合物24.12g(含量97.0%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH- d_4) δ :0.76(1H,br-dd), 1.14(1H,br-dd), 1.23(1H,br-dd), 1.34(1H,br-d), 1.58(2H,br-dx2), 2.08(1H,br-d), 2.10(3H,s), 2.15(3H,s), 2.59(1H,br-dd), 2.90(1H,ddd), 4.19(1H,ddd), 4.35(1H,d), 4.41(1H,d), 4.77(1H,d), 5.17(1H,d), 5.17(2H,s), 5.78(1H,br-s), 7.37(1H,dd), 7.41(4H,m).

$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, MeOH- d_4) δ :29.18, 35.09, 48.91, 56.50, 59.05, 61.04, 63.74, 64.89, 95.22, 128.92, 129.27, 129.82, 138.53, 159.77, 167.85, 169.04, 171.71, 172.30, 172.39.

ESI-MS: m/z 484(M+H) $^+$, 482(M-H) $^-$

[0031] (工程5) (1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ[8.4.0.0 3,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン(式(I)で表される化合物)の合成

エタノール86mLに工程4で得られた化合物22.16g(含量97.0%, 44.5mmol)、28%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液1.6mL(8.0mmol)を加え25°Cで1時間攪拌した。減圧濃縮後エタノールを加え溶液重量が58.4gになるように調整した。50°Cに昇温後水109.7mLを1時間で滴下し表題化合物の種結晶(例えば、種結晶を用いずに本法と同様にして得られる)15mgを添加した。1時間かけて40°Cまで冷却し40°Cで1時間保持

後、水54.8mLを1時間で滴下した。40°Cで1時間保持し3時間かけて10°Cまで冷却し、さらに10°Cで5.2時間保持した。析出した固体を濾過、10°Cに冷却したエタノール-水混合溶液(容積比25:75) 30.1mLで洗浄した。得られた湿固体を60°Cで減圧乾燥し、表題化合物14.33gを得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ 0.50-2.72(9H,m), 3.75-4.05(4H,m), 4.42(1H,m), 4.72(1H,m), 5.54(1H,s), 6.74(1H,s), 6.80(1H,s), 7.22-7.37(5H,m).

ESI-MS: m/z 342(M+H)⁺

[0032] [実施例1]

ジクロロメタン溶液からの晶析によるI型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約20~30mgを約60°Cまで加熱したジクロロメタン約3mLに溶解した。その後、冷蔵(約0~10°C)で10日間放置し、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで一晩真空乾燥し、約13mgの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、I型結晶であることを確認した。

[0033] [実施例2]

酢酸エチル和物結晶の脱溶媒によるI型結晶の製造

(工程1)酢酸エチル和物結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約15~20mgを約78°Cまで加熱した酢酸エチル約1.5mLに溶解した。その後、室温で1日間放置し、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで一晩真空乾燥し、約5mgの結晶を得た。

得られた結晶の粉末X線回折スペクトル(図1)及び $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを測定し、約0.5酢酸エチル和物であることを確認した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ = 0.75-0.81(1H, m), 1.07-1.16(1H, m), 1.22-1.37(2H, m), 1.26(1.5H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.58(2H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.03(1.5H, s), 2.05(1H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 2.66-2.90(2

H, m), 4.01 (2H, dd, J=31.7, 17.0Hz), 4.09–4.13 (1H, m), 4.12–4.19 (2H, m), 4.62 (1H, d, J=15.2Hz), 5.72 (1H, s), 7.30–7.41 (5H, m).

[0034] (工程2)酢酸エチル和物結晶の脱溶媒

工程1で得られた酢酸エチル和物結晶を約160°Cまで加熱して脱溶媒した。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定した結果、I型結晶であることが確認された(図1)。

[0035] [実施例3]

アニソール和物結晶の脱溶媒によるI型結晶の製造

(工程1)アニソール和物結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約960mgをジメチルホルムアミド約9mLに室温で溶解させ、フィルターでろ過し、飽和溶液を調製した。スターラーで攪拌しながら、この飽和溶液約1mLに徐々にアニソールを添加し(計約2.5mL)、添加後すぐに析出した結晶を桐山ロータを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで一晩真空乾燥し、約100mgの結晶を得た。

得られた結晶の粉末X線回折スペクトル(図2)及び¹H-NMRスペクトルを測定し、約0.5アニソール和物であることを確認した。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 0.75–0.78 (1H, m), 1.09–1.13 (1H, m), 1.26–1.33 (2H, m), 1.58 (2H, d, J=11.5Hz), 2.05 (1H, d, J=12.6Hz), 2.66–2.90 (2H, m), 3.80 (1.5H, s), 4.02 (2H, dd, J=29.9, 16.9Hz), 4.12–4.16 (2H, m), 4.62 (1H, d, J=15.2Hz), 5.72 (1H, s), 6.90–6.93 (1.5H, m), 7.25–7.29 (1H, m), 7.25–7.41 (5H, m).

[0036] (工程2)アニソール和物結晶の脱溶媒

工程1で得られたアニソール和物結晶を約170°Cまで加熱して脱溶媒し、得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定した結果、結晶性は悪いながらもI型結晶であることが確認された(図2)。

[0037] [実施例4]

ベンゾニトリル和物結晶の脱溶媒によるI型結晶の製造

(工程1) ベンゾニトリル和物結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約270~300mgを約79°Cまで加熱したベンゾニトリル約2mLに溶解した。その後、冷蔵で17日間放置し(約0~10°C)、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで一晩真空乾燥し、約110mgの結晶を得た。

得られた結晶の粉末X線回折スペクトル(図3)及び¹H-NMRスペクトルを測定し、約0.5ベンゾニトリル和物であることを確認した。

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ = 0.71-0.81(1H, m), 1.06-1.16(1H, m), 1.22-1.37(2H, m), 1.58(2H, d, J=11.8Hz), 2.05(1H, d, J=12.6Hz), 2.66-2.90(2H, m), 4.01(2H, dd, J=32.2, 17.0Hz), 4.13-4.16(2H, m), 4.62(1H, d, J=15.2Hz), 5.72(1H, s), 7.30-7.40(5H, m), 7.55-7.76(2.5H, m).

[0038] (工程2) ベンゾニトリル和物結晶の脱溶媒

工程1で得られたベンゾニトリル和物結晶を約170°Cまで加熱して脱溶媒し、粉末X線回折を測定した結果、I型結晶であることが確認された(図3)。

[0039] [実施例5]

水溶液からの晶析によるII型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約1000mgを約80°Cまで加熱した水約165mLに溶解した。その後、2日間冷蔵保存し(約0~10°C)、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで一晩真空乾燥し、約560mgの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0040] [実施例6]

エタノール溶液からの晶析によるII型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0

.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約790~860mgを約77°Cまで加熱したエタノール約2mLに溶解した。その後、室温で1日間放置し、さらに14日間冷蔵保存し(約0~10°C)、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで一晩真空乾燥し、約510mgの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0041] [実施例7]

無水エタノール溶液からの晶析によるII型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約460mgを約78°Cまで加熱した無水エタノール約1mLに溶解した。その後、室温で3日間放置し、さらに5日間冷蔵保存し(約0~10°C)、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで一晩真空乾燥し、約40mgの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0042] [実施例8]

ブタノール溶液からの晶析によるII型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約190~200mgを約78°Cまで加熱したブタノール約1.5mLに溶解した。その後、室温で2日間放置し、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで一晩真空乾燥し、約110mgの結晶を得た。約1ヶ月半冷蔵(約0~10°C)で保存した後、得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0043] [実施例9]

メタノール溶液への水の添加によるII型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約170mgをメタノール約3mLに室温で溶解させ、フィルターでろ過し、飽和溶液を調製した。スターラーで攪拌しながら、この飽和溶液約1mLに徐々に水を添加し(計約2mL)、1日間冷蔵保存し(約0~10°C)、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで一晩真

空乾燥し、約20mgの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0044] [実施例10]

エタノール溶液への水の添加によるII型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約280mgをエタノール約2.5mLに室温で溶解させ、フィルターでろ過し、飽和溶液を調製した。スターラーで攪拌しながら、この飽和溶液約1mLに徐々に水を添加し(計約2.5mL)、1日間冷蔵保存し、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで一晩真空乾燥し、約70mgの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0045] [実施例11]

エタノール溶液へのエーテルの添加によるII型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約280mgをエタノール約2.5mLに室温で溶解させ、フィルターでろ過し、飽和溶液を調製した。スターラーで攪拌しながら、この飽和溶液約1mLに徐々にエーテルを添加し(計約5mL)、1日間冷蔵保存し(約0~10°C)、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで一晩真空乾燥し、微量の結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0046] [実施例12]

プロパノール溶液への水の添加によるII型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約150mgをプロパノール約1.5mLに室温で溶解させ、フィルターでろ過し、飽和溶液を調製した。スターラーで攪拌しながら、この飽和溶液約1.5mLに徐々に水を添加し(計約20mL)、6日間冷蔵保存し(約0~10°C)、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで一晩真空乾燥し、約50mgの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

ルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0047] [実施例13]

プロパノール溶液へのエーテルの添加によるII型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約100mgをプロパノール約1mLに室温で溶解させ、フィルターでろ過し、飽和溶液を調製した。スターラーで攪拌しながら、この飽和溶液約1mLに徐々にエーテルを添加し(計約5mL)、8日間冷蔵保存し(約0~10°C)、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで一晩真空乾燥し、約50mgの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0048] [実施例14]

プロパノール溶液への酢酸イソブチルの添加によるII型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約900mgをプロパノール約8mLに室温で溶解させ、フィルターでろ過し、飽和溶液を調製した。スターラーで攪拌しながら、この飽和溶液約1mLに徐々に酢酸イソブチルを添加し(計約30mL)、8日間冷蔵保存し(約0~10°C)、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで一晩真空乾燥し、約5mgの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0049] [実施例15]

ジメチルスルホキシド溶液への水の添加によるII型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約1840mgをジメチルスルホキシド約3.5mLに室温で溶解させ、フィルターでろ過し、飽和溶液を調製した。スターラーで攪拌しながら、この飽和溶液約1mLに徐々に水を添加し(計約0.8mL)、1日間冷蔵保存し(約0~10°C)、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで一晩真空乾燥し、約210mgの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0050] [実施例16]

ジメチルホルムアミド溶液への水の添加によるII型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約960mgをジメチルホルムアミド約9mLに室温で溶解させ、フィルターでろ過し、飽和溶液を調製した。スターラーで攪拌しながら、この飽和溶液約1mLに徐々に水を添加し(計約20mL)、6日間冷蔵保存し(約0~10℃)、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60℃で一晩真空乾燥し、約40mgの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0051] [実施例17]

ホルムアミド溶液への水の添加によるII型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約130mgをホルムアミド約1.5mLに室温で溶解させ、フィルターでろ過し、飽和溶液を調製した。スターラーで攪拌しながら、この飽和溶液約1mLに徐々に水を添加し(計約20mL)、14日間冷蔵保存し(約0~10℃)、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60℃で一晩真空乾燥し、約25mgの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0052] [実施例18]

I型結晶への水の添加によるII型結晶の製造

I型結晶の検体各約100mgに各々水約5mLを加え、過飽和状態で約25℃でそれぞれ10分間、1時間、2時間、3時間、4時間攪拌した後、ろ過し、約60℃で一晩真空乾燥し、結晶を得た。それぞれの結晶について粉末X線回折を測定し、全てII型結晶であることを確認した。

[0053] [実施例19]

II型結晶への水の添加

II型結晶の検体約100mgに水約5mLを加え、過飽和状態で約25℃で4時間攪拌した後、ろ過し、約60℃で一晩真空乾燥し、結晶を得た。その結晶について粉末X

線回折を測定し、II型結晶であることを確認した。これにより、II型結晶は水の添加で転移しないことが確認された。

[0054] [実施例20]

テトラヒドロフラン和物結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約10~20mgを約65°Cまで加熱したテトラヒドロフラン約1.5mLに溶解した。その後、室温で1日間放置し、析出した結晶を桐山ローターを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで一晩真空乾燥し、約6mgの結晶を得た。

得られた結晶につき、粉末X線回折スペクトル(図4)及び¹H-NMRスペクトルを測定し、テトラヒドロフラン和物であることを確認した。

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ = 0.75-0.78(1H, m), 1.07-1.16(1H, m), 1.22-1.36(2H, m), 1.58(2H, d, J=10.3Hz), 1.87-1.91(2H, m), 2.05(1H, d, J=12.6Hz), 2.66-2.89(2H, m), 3.73-3.76(2H, m), 4.02(2H, dd, J=31.4, 17.0Hz), 4.12-4.16(2H, m), 4.62(1H, d, J=15.2Hz), 5.72(1H, s), 7.30-7.41(5H, m).

[0055] [実施例21]

エタノール溶液へのトルエン添加によるトルエン和物結晶の製造

参考例1に記載された方法によって得られた(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン205gをエタノール555mLに約55°Cで溶解させた。スターラーで攪拌しながら、この溶液に50°Cでトルエンを2038mL添加したところで、II型晶を接種したところ、起晶した。さらにトルエン737mLを添加した後、10°Cに冷却し、一晩熟成した。析出した結晶を遠心濾過機を用いて分離した。その結晶の一部(1.2g)を40°Cで一晩真空乾燥し、1.0gの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトル(図5)及び¹H-NMRスペクトルを測定し、トルエン和物結晶であることを確認した。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 0.50-2.72(9H, m), 2.30(2.6H, s), 3.75-3.99(4H, m), 4.42-4.47(1H, m), 4.74-4.77(1H, m), 5.56(1H, s), 6

. 77(1H, s), 6. 83(1H, s), 7. 23–7. 37(5H, m), 7. 23–7. 29(4. 3H, m).

[0056] [実施例22]

トルエン和物結晶からII型結晶の製造

実施例21に記載された方法と同様にして得られた乾燥前のトルエン和物約250gを80°Cで一晩真空乾燥した。粉末X線回折スペクトルを測定したところ乾燥結晶はトルエン和物のままであった。この乾燥結晶に、水1370mLを加え、25°Cで1. 5時間スラリー(懸濁)状態で攪拌した後、遠心濾過機で結晶を分離した。60°Cで一晩真空乾燥して得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶と変換されることを確認した。

[0057] [実施例23]

II型結晶の製造

実施例22と同様にして得られたII型結晶54gをエタノール102mL、水51mLの混合溶媒に68°Cにて溶解させた。濾過後、50°C以下に冷却し、スターラーで攪拌しながら水114mLを加えII型晶を接種し40°Cで1. 5時間熟成したところ起晶した。さらに水140mL加え10°Cまで冷却した。

析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引濾過し、適当な程度まで(30°C 2kPaで12時間)乾燥することで乾燥結晶50gを得た。得られた結晶は、カールフィッシャー法による水分測定及び粉末X線回折スペクトルの測定から、水分約4%を含むII型結晶であることを確認した。

また、乾燥を十分に行うことにより上記と同様にして、約0%含水率のII型結晶を得ることもできた。

[0058] [実施例24]

エタノール溶液へのヘプタンの添加によるI型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン42gをエタノール320mLに45°Cで溶解させた後、30°Cに冷却した。30°C下、スターラーで攪拌しながら、ヘプタンを464mL添加した後、I型晶を接種した。さらにヘプタン176mLを添加し、起晶を確認した後、30°C

で1時間熟成させた。続けて、ヘプタンを640mL添加し1時間熟成した後、10°Cに冷却して一晩攪拌した。析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を60°Cで一晩真空乾燥し、32gの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、I型結晶であることを確認した。

[0059] [実施例25]

エタノール溶液へのヘプタンの添加によるII型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.0 3,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン5gをエタノール22mLに60°Cで溶解させた後、スターラーで攪拌しながら、ヘプタンを47mL添加し、I型結晶を接種した。60°Cで1時間熟成させたところ起晶が確認された。50°Cに冷却して、さらにヘプタン19mLを添加した後、10°Cに冷却し、一晩攪拌した。析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を60°Cで一晩真空乾燥し、4.3gの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0060] [実施例26]

エトキシエタノール溶液への水の添加によるII型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約500mgをエトキシエタノール約7mLに室温で溶解させ、フィルターでろ過し、飽和溶液を調製した。この飽和溶液約7mLに徐々に水を添加し(計約2mL)、1日間冷蔵保存し(約0~10°C)、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで4時間真空乾燥し、約161mgの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0061] [実施例27]

ジメチルホルムアミド溶液への水の添加によるII型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約550mgをジメチルホルムアミド約1mLに室温で溶解させ、フィルターでろ過し、飽和溶液を調製した。この飽和溶液約1mLに徐々に水を添加し(計約0.5mL)、1日間冷蔵保存し(約0~10°C)、析出した結晶を桐山

ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで4時間真空乾燥し、約421mgの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0062] [実施例28]

ジメチルアセトアミド溶液への水の添加によるII型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約550mgをN,N-ジメチルアセトアミド約1mLに室温で溶解させ、フィルターでろ過し、飽和溶液を調製した。この飽和溶液約1mLに徐々に水を添加し(計約0.5mL)、1日間冷蔵保存し(約0~10°C)、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで4時間真空乾燥し、約392mgの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0063] [実施例29]

ジクロロメタン溶液への水の添加によるII型結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約500mgをジクロロメタン約35mLに室温で溶解させ、フィルターでろ過し、飽和溶液を調製した。この飽和溶液約35mLに徐々に水を添加し(計約10mL)、5日間冷蔵保存し(約0~10°C)、析出した結晶を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、採取した。その結晶を約60°Cで2時間真空乾燥し、約1.9mgの結晶を得た。得られた結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0064] [実施例30]

エタノール中の懸濁状態からのII型結晶の製造

アモルファスである(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約5gをエタノール約15mLに懸濁させ、スターラーを用いて室温で一晩攪拌した。その懸濁液を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、40°Cで一晩真空乾燥し、結晶を約3.4g採取した。その結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

なお、原料であるアモルファスは、(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オンをメタノールに溶解して減圧乾燥することにより得た。

[0065] [実施例31]

アセトニトリル中の懸濁状態からのII型結晶の製造

アモルファスである(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約2gをアセトニトリル約15mLに懸濁させ、スターラーを用いて室温で一晩攪拌した。その懸濁液を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、40°Cで一晩真空乾燥し、結晶を約1.4g採取した。その結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0066] [実施例32]

フルフリルアルコール和物結晶の製造

(1R,8R,10R)-9-(2-ヒドロキシアセチル)-8-フェニル-2,5,9-トリアザトリシクロ [8.4.0.03,7]テトラデカ-3(7)-エン-6-オン約5gをフルフリルアルコール約20mLに懸濁させ、スターラーを用いて室温で一晩攪拌した。懸濁液をフィルターでろ過し、40°Cで一晩真空乾燥し、結晶を約1.7g採取した。その結晶の粉末X線回折スペクトル(図14)、及び¹H-NMRスペクトルを測定し、フルフリルアルコール和物結晶であることを確認した。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 0.57-0.69(1H, m), 0.90-1.22(3.3H, m), 1.47(2H, d, J=11.1Hz), 1.97(1H, d, J=12.6Hz), 2.50-2.69(4.7H, m), 3.74-4.01(4H, m), 4.41-4.48(1H, m), 5.56(1H, s), 6.75(1H, s), 6.82(1H, s), 7.26-7.37(5.5H, m).

[0067] [実施例33]

フルフリルアルコール和物結晶からのII型結晶の製造

フルフリルアルコール和物結晶約100mgを水約1mLに懸濁させ、スターラーを用いて室温で約1.5時間攪拌した。懸濁液を桐山ロートを用いて吸引ろ過し、60°Cで一晩真空乾燥し、結晶を約100mg採取した。その結晶の粉末X線回折スペクトルを測定し、II型結晶であることを確認した。

[0068] [試験例1]

I型結晶の物性データ

I型結晶の粉末X線回折スペクトルを図6に、示差走査熱量測定(DSC)のチャートを図7にそれぞれ示す。

[0069] [試験例2]

I型結晶の水蒸気吸脱着測定

I型結晶を約100mg採取し、約50℃で一晩真空乾燥した後、約25℃の恒温下、全自動水蒸気吸着測定装置を用いて、水分吸着量を測定した。その結果、相対湿度の上昇とともに連続的に水分吸着量は上昇した。結果を図8に示す。

[0070] [試験例3]

I型結晶の保存安定性試験

25℃60%RH及び40℃75%RHの恒温恒湿槽内で保存した。25℃60%RH下の保存は、18箇月まで行った。40℃75%RH下の保存は、6箇月で試験を終了した。何れの条件とも、保存後も不純物の目立った増減は確認されなかった。

結果を表1(25℃60%RH)及び表2(40℃75%RH)に示す。

[0071] [表1]

項目	初期値	3箇月	6箇月	9箇月	12箇月	18箇月
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験 類縁物質 (%)	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
純度試験 光学異性体 (%)	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず
乾燥減量 (%)	0.3	0.9	0.4	0.7	0.5	0.7
定量 (%)	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9
粉末X線	I型結晶	I型結晶	I型結晶	I型結晶	I型結晶	I型結晶

[0072] [表2]

項目	初期値	3箇月	6箇月
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験 類縁物質 (%)	<0.02	<0.02	<0.02
純度試験 光学異性体 (%)	検出せず	検出せず	検出せず
乾燥減量 (%)	0.3	0.7	0.8
定量 (%)	99.9	99.9	99.9
粉末X線	I型結晶	I型結晶	I型結晶

[0073] [試験例4]

II型結晶の物性データ

II型結晶(水分量約3~5%)の粉末X線結晶回折スペクトルを図9に、実施例5に記載された方法によって得られたII型結晶の示差走査熱量測定(DSC)のチャートを図10にそれぞれ示す。DSCチャート中、90度付近にピークを有するのブロードな吸熱ピークは水の消失に対応していると考えられ、本結晶が含水物であることを支持している。

また、真空下から周囲湿度条件下まで湿度条件を段階的に変化させて粉末X線回折を測定し、スペクトルの連続的なシフトを確認した。真空下で60分間放置後、真空下で粉末X線回折を測定した結果を図11に示す。

[0074] [試験例5]

II型結晶の水蒸気吸脱着測定

実施例6に記載された方法によって得られたII型結晶を約100mg採取し、約50℃で一晩真空乾燥した後、約25℃の恒温下、全自動水蒸気吸着測定装置を用いて、水分吸着量を測定した。その結果、相対湿度の上昇とともに連続的に水分吸着量は上昇したが、4%前後からその増加率は減少する傾向が認められた。結果を図12に示す。

[0075] [試験例6]

II型結晶の水分量の経時変化

試験例5の水分吸脱着測定の結果から、II型結晶は、水分量が4~5%付近が最も安定であると認められたため、水分量4~5%のII型結晶(検体1)及び十分に乾燥し

たII型結晶(検体2)について、11%RH~84%RHまでの一定の相対湿度下で保存し、水分量の経時変化を確認した。

検体1について、初期水分量が4.4%であることを確認した後、約11%RH(塩化リチウム1水和物の飽和溶液下)、約33%RH(塩化マグネシウム六水和物の飽和溶液下)及び約84%RH(塩化カリウムの飽和溶液下)で開放系で保存した。保存1、6及び26時間後にそれぞれの検体の水分量を測定した。

60°Cで2時間真空乾燥した検体を検体2とし、水分量を測定し、0.2%であることを確認した。その後、約60%RH(25°C60%RHの恒温恒湿槽内)及び84%RH(塩化カリウムの飽和溶液下)で開放系で保存した。保存1、6及び26時間後にそれぞれの検体の水分量を測定した。

なお、水分量の測定にはカールフィッシャー測定装置(三菱化学株式会社 CA-06)を用いた。

結果を図13に示す。

その結果、初期水分量4.4%の検体(検体1)は、いずれの相対湿度下においても、3~5%内の一定の範囲の水分量を有しており、水分量の変動が少なく、秤量の際などに湿度の影響を受けにくい、取り扱い易い結晶であることが確認された。また、乾燥した結晶も、通常あるいは加湿度条件下で、上記範囲の水分量を有する含水結晶となることが認められた。

[0076] [試験例7]

II型結晶の保存安定性試験

II型結晶を25°C60%RH及び40°C75%RHの恒温恒湿槽内で遮光、気密条件下保存した。25°C60%RH下の保存は、12箇月まで行った。40°C75%RH下の保存は、6箇月で試験を終了した。何れの条件とも、保存後も不純物の目立った増減は確認されなかった。

結果を表3(25°C60%RH)及び表4(40°C75%RH)に示す。

[0077] [表3]

項目	初期値	3箇月	6箇月	9箇月	12箇月
性状	微帯緑黄色の粉末	微帯緑黄色の粉末	微帯緑黄色の粉末	微帯緑黄色の粉末	微帯緑黄色の粉末
純度試験 類縁物質 (%)	0.22	0.19	0.27	0.23	0.22
純度試験 光学異性体 (%)	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず
水分 (%)	3.9	4.0	3.9	4.0	3.8
定量 (%)	99.6	99.7	100.3	100.4	99.8
粉末X線	II型結晶	II型結晶	II型結晶	II型結晶	II型結晶

[0078] [表4]

項目	初期値	3箇月	6箇月
性状	微帯緑黄色の粉末	微帯緑黄色の粉末	微帯緑黄色の粉末
純度試験 類縁物質 (%)	0.22	0.22	0.26
純度試験 光学異性体 (%)	検出せず	検出せず	検出せず
水分 (%)	3.9	4.1	4.4
定量 (%)	99.6	99.7	101.1
粉末X線	II型結晶	II型結晶	II型結晶

[0079] [試験例8]

II型結晶の保存安定性試験(苛酷条件下)

80℃/90%RH、25℃/40%RH、60℃/90%RH、あるいは、60℃/なりゆき湿度(低湿度)の恒温恒湿槽内でII型結晶を開放状態で保存した。保存は3箇月まで行った。その結果、何れの条件とも、保存後も不純物の目立った増減は確認されなかった。

結果を表5(80℃/90%RH)、表6(25℃/40%RH)、表7(60℃/90%RH)、及び表8(60℃/なりゆき湿度)に示す。

[0080] [表5]

80°C/90%RH

項目	初期値	1箇月	2箇月	3箇月
性状	微帯緑黄色 の粉末	微帯緑黄色 の粉末	微帯緑黄色 の粉末	微帯緑黄色 の粉末
純度試験 類縁物質 (%)	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03
水分 (%)	4.0	3.5	3.9	3.8
定量 (%)	101.4	101.2	100.0	101.1
粉末X線	II型結晶	II型結晶	II型結晶	II型結晶

[0081] [表6]

25°C/40%RH

項目	初期値	1箇月	2箇月	3箇月
性状	微帯緑黄色 の粉末	微帯緑黄色 の粉末	微帯緑黄色 の粉末	微帯緑黄色 の粉末
純度試験 類縁物質 (%)	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03
水分 (%)	4.0	3.3	3.5	3.7
定量 (%)	101.4	101.0	101.0	102.7
粉末X線	II型結晶	II型結晶	II型結晶	II型結晶

[0082] [表7]

60°C/90%RH

項目	初期値	1箇月	2箇月	3箇月
性状	微帯緑黄色 の粉末	微帯緑黄色 の粉末	微帯緑黄色 の粉末	微帯緑黄色 の粉末
純度試験 類縁物質 (%)	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03
水分 (%)	4.0	3.8	3.9	4.0
定量 (%)	101.4	101.1	100.8	101.2
粉末X線	II型結晶	II型結晶	II型結晶	II型結晶

[0083] [表8]

60℃/なりゆき湿度（低湿度）

項目	初期値	1箇月	2箇月	3箇月
性状	微帯緑黄色 の粉末	微帯緑黄色 の粉末	微帯緑黄色 の粉末	微帯緑黄色 の粉末
純度試験 類縁物質 (%)	< 0.03	< 0.03	< 0.03	< 0.03
水分 (%)	4.0	1.0	1.8	1.4
定量 (%)	101.4	100.8	100.5	100.7
粉末X線	II型結晶	II型結晶*	II型結晶*	II型結晶*

*) 上述の水分量変化に基づく若干のピーク値シフト有り

[0084] 上記試験例から理解されるように、II型結晶（約3～5%含水）は保存安定性が高く、上記のような広範囲の温度及び湿度下において不純物を生じない。高温低湿度の条件下では微細な変化が見られるものの、基本的にその水分量も粉末X線パターンも変化しない安定な結晶であり、医薬品製造などに極めて有用である。

産業上の利用可能性

[0085] 本発明の式(I)で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩の結晶は、高い保存安定性を有するので、前記式(I)で表される化合物を含む医薬の製造などに有用である。

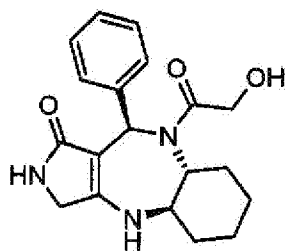
本発明の式(I-1)で表される化合物の結晶などは、無水結晶なので医薬品製造における原薬、標準物質などとしても有用である。

本発明の式(I-2)で表される結晶などは、水分量の変化が少ないので、医薬品製造などに極めて有用である。

請求の範囲

[1] 式(I)

[化27]



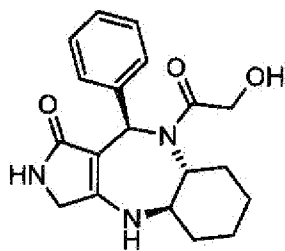
(I)

で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩の結晶。

[2] 無水物結晶である、請求項1記載の結晶。

[3] 式(I-1)

[化28]



(I-1)

で表される化合物の結晶。

[4] 粉末X線回折において、回折角度(2θ) = 12.4、21.8および26.3に特徴的なピークを有する請求項1または3記載の結晶。

[5] 粉末X線回折において、回折角度(2θ) = 11.4、12.4、15.3、19.1、20.2、20.8、21.8、23.6および26.3に特徴的なピークを有する請求項1、3または4記載の結晶。

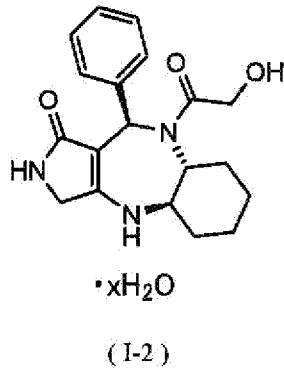
[6] さらに、示差走査熱量測定において、228~234°Cの範囲に吸熱ピークを有する

請求項1、3、4または5記載の結晶。

[7] 水和物結晶である、請求項1記載の結晶。

[8] 式(I-2)

[化29]



(式中、xは0～1の数である。)

で表される化合物の結晶。

[9] xが0.6～1である、請求項8記載の結晶。

[10] 粉末X線回折において、回折角度(2θ)=13.6、16.1～16.2および27.4に特徴的なピークを有する請求項1、8または9記載の結晶。

[11] 粉末X線回折において、回折角度(2θ)=9.7～9.8、13.6、16.1～16.2、19.4～19.6、20.8～20.9、22.5～22.6および27.4に特徴的なピークを有する請求項1、8、9または10記載の結晶。

[12] 粉末X線回折において、回折角度(2θ)=9.8、13.6、16.1、19.6、20.8、22.6および27.4に特徴的なピークを有する請求項1、8、9、10または11記載の結晶。

[13] さらに、示差走査熱量測定において、204～210℃の範囲に吸熱ピークを有する請求項1、8、9、10、11または12記載の結晶。

[14] 請求項1～13のいずれかに記載の結晶を含有する医薬。

[15] 糖輸送増強作用剤である、請求項14記載の医薬。

[16] 血糖降下剤である、請求項14記載の医薬。

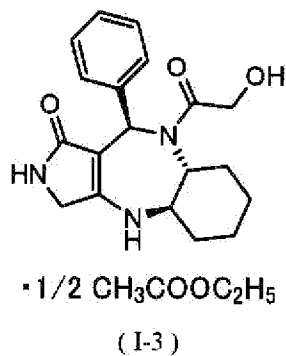
[17] 糖尿病、糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症、耐糖能異常、もしくは肥満症の予防および／または治療薬である、請求項14～16のいずれかに記載の医薬。

[18] 溶媒和物結晶である、請求項1記載の結晶。

[19] 酢酸エチル和物結晶である、請求項18記載の結晶。

[20] 式(I-3)

[化30]



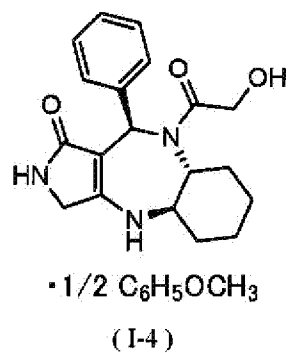
で表される化合物の結晶。

[21] 粉末X線回折において、回折角度(2θ)=5.8、11.6、18.4、19.5、20.5、21.0、21.9および22.8に特徴的なピークを有する請求項1または20記載の結晶。

[22] アニソール和物結晶である、請求項18記載の結晶。

[23] 式(I-4)

[化31]



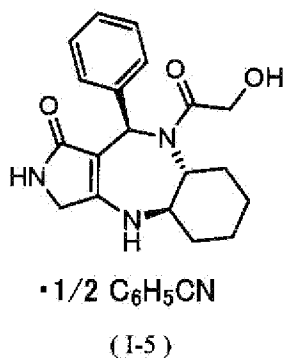
で表される化合物の結晶。

[24] 粉末X線回折において、回折角度(2θ)=5.8、11.6、18.4、19.3、20.4、21.0、21.8および22.8に特徴的なピークを有する請求項1または23記載の結晶。

[25] ベンズニトリル和物結晶である、請求項18記載の結晶。

[26] 式(I-5)

[化32]



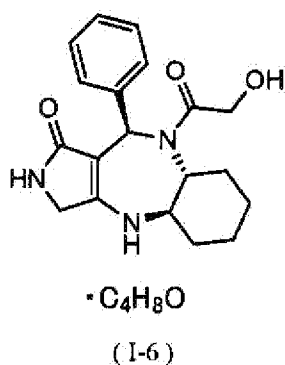
で表される化合物の結晶。

[27] 粉末X線回折において、回折角度(2θ)=6.2、12.4、17.6、18.2、20.2、20.4、20.8、21.3および24.2に特徴的なピークを有する請求項1または26記載の結晶。

[28] テトラヒドロフラン和物結晶である、請求項18記載の結晶。

[29] 式(I-6)

[化33]



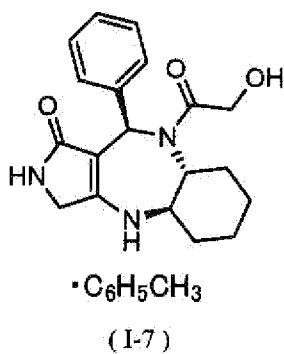
で表される化合物の結晶。

[30] 粉末X線回折において、回折角度(2θ) = 7. 1、14. 4、19. 9、21. 3、22. 5および23. 7に特徴的なピークを有する請求項1または29記載の結晶。

[31] トルエン和物結晶である、請求項18記載の結晶。

[32] 式(I-7)

[化34]



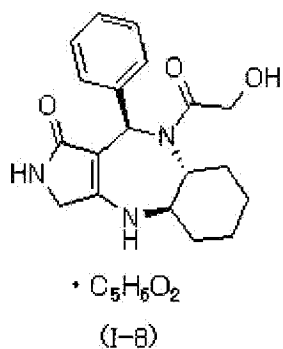
で表される化合物の結晶。

[33] 粉末X線回折において、回折角度(2θ) = 5. 9、8. 3、11. 8、14. 5、18. 5、21. 3、22. 9 および29. 6に特徴的なピークを有する請求項1または32記載の結晶。

[34] フルフルアルコール和物結晶である、請求項18記載の結晶。

[35] 式(I-8)

[化35]

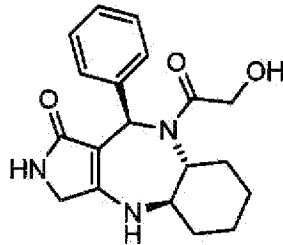


で表される化合物の結晶。

[36] 粉末X線回折において、回折角度(2θ)=5.9、11.9、18.8、19.3、19.8、20.7、21.4、21.9および23.2に特徴的なピークを有する請求項1または35記載の結晶。

[37] 式(I)

[化36]

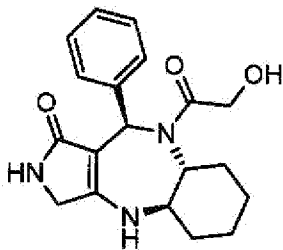


(I)

で表される化合物を含有する溶液を冷却する工程を含む、請求項2~6のいずれかに記載の結晶の製造方法。

[38] 式(I)

[化37]

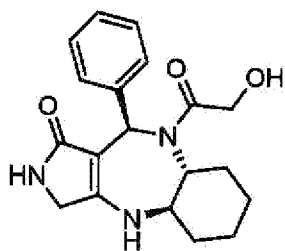


(I)

で表される化合物を含有する溶液に貧溶媒を添加する工程を含む、請求項2~6のいずれかに記載の結晶の製造方法。

[39] 式(I)

[化38]

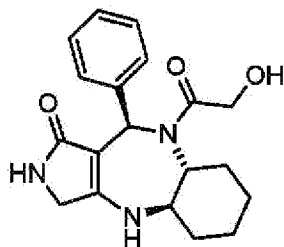


(I)

で表される化合物の溶媒和物結晶を脱溶媒する工程を含む、請求項2～6のいずれかに記載の結晶の製造方法。

[40] 式(I)

[化39]

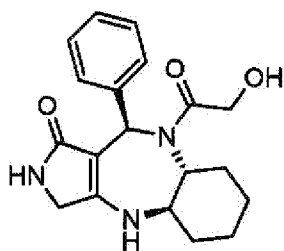


(I)

で表される化合物を含有する溶液を冷却する工程を含む、請求項7～13のいずれかに記載の結晶の製造方法。

[41] 式(I)

[化40]



(I)

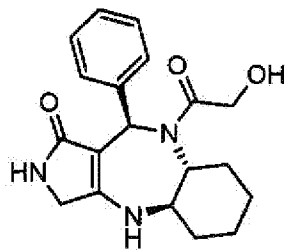
で表される化合物を含有する溶液に貧溶媒を添加する工程を含む、請求項7～13のいずれかに記載の結晶の製造方法。

[42] 請求項2～6のいずれかに記載の結晶に水を添加する工程を含む、請求項7～13のいずれかに記載の結晶の製造方法。

[43] 請求項31～36のいずれかに記載の結晶に水を添加する工程を含む、請求項7～13のいずれかに記載の結晶の製造方法。

[44] 式(I)

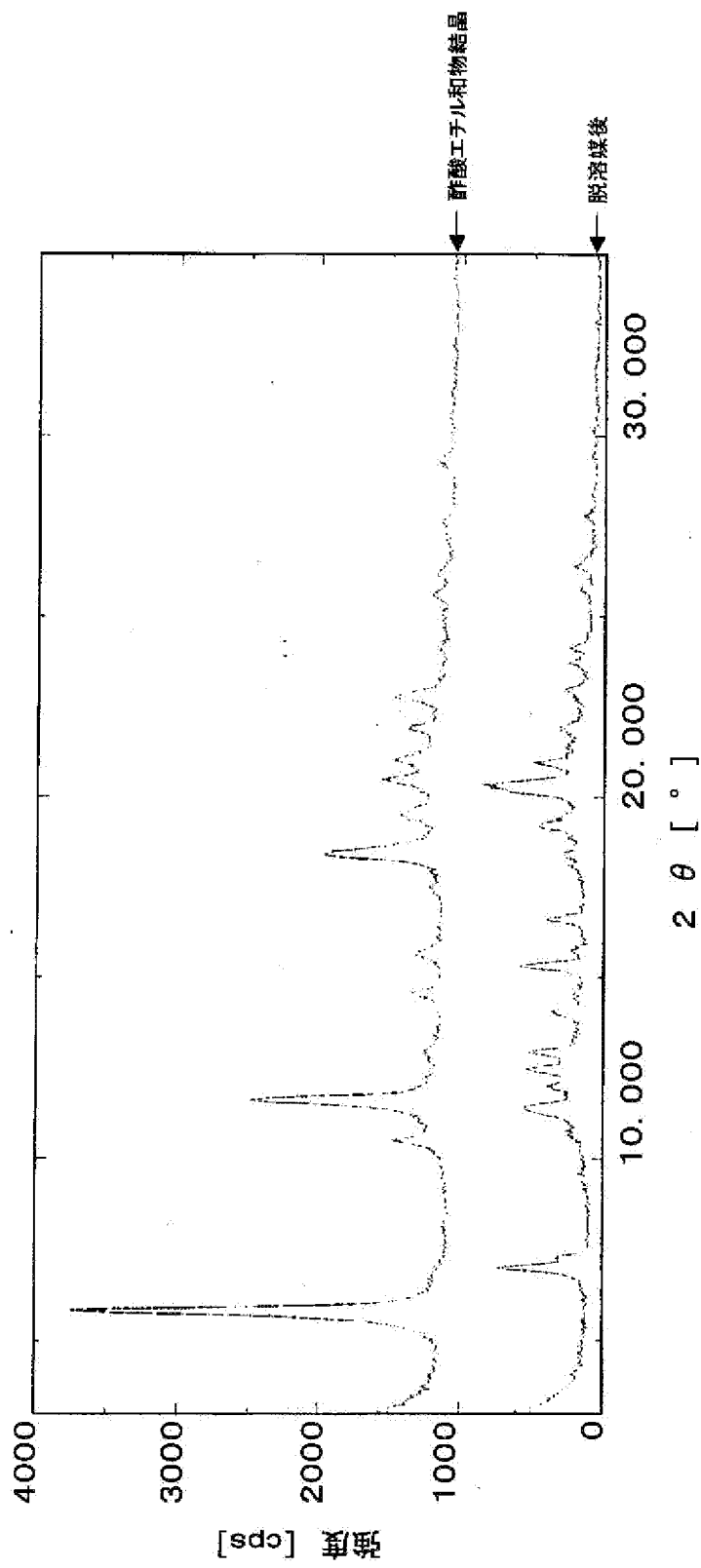
[化41]



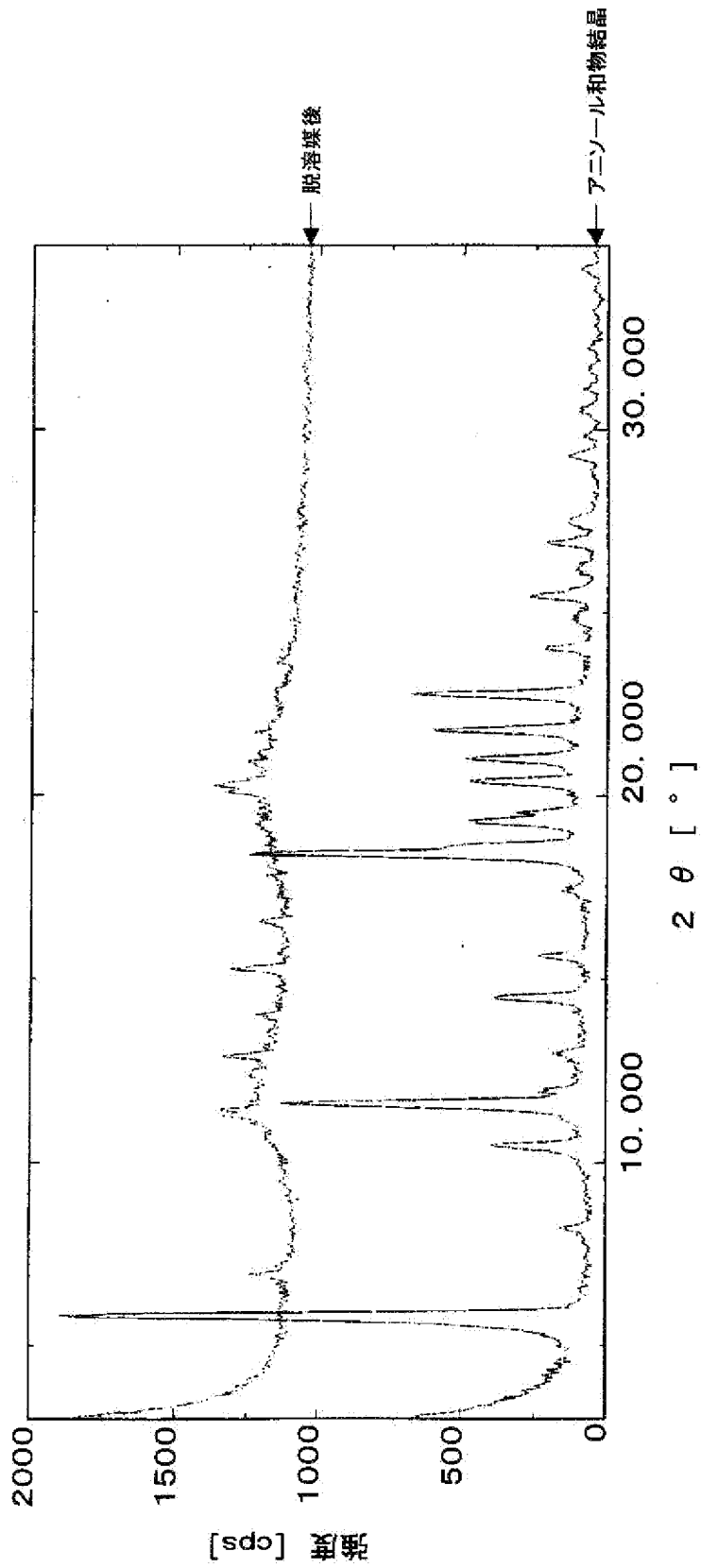
(I)

で表される化合物を懸濁媒体に懸濁する工程を含む、請求項7～13のいずれかに記載の結晶の製造方法。

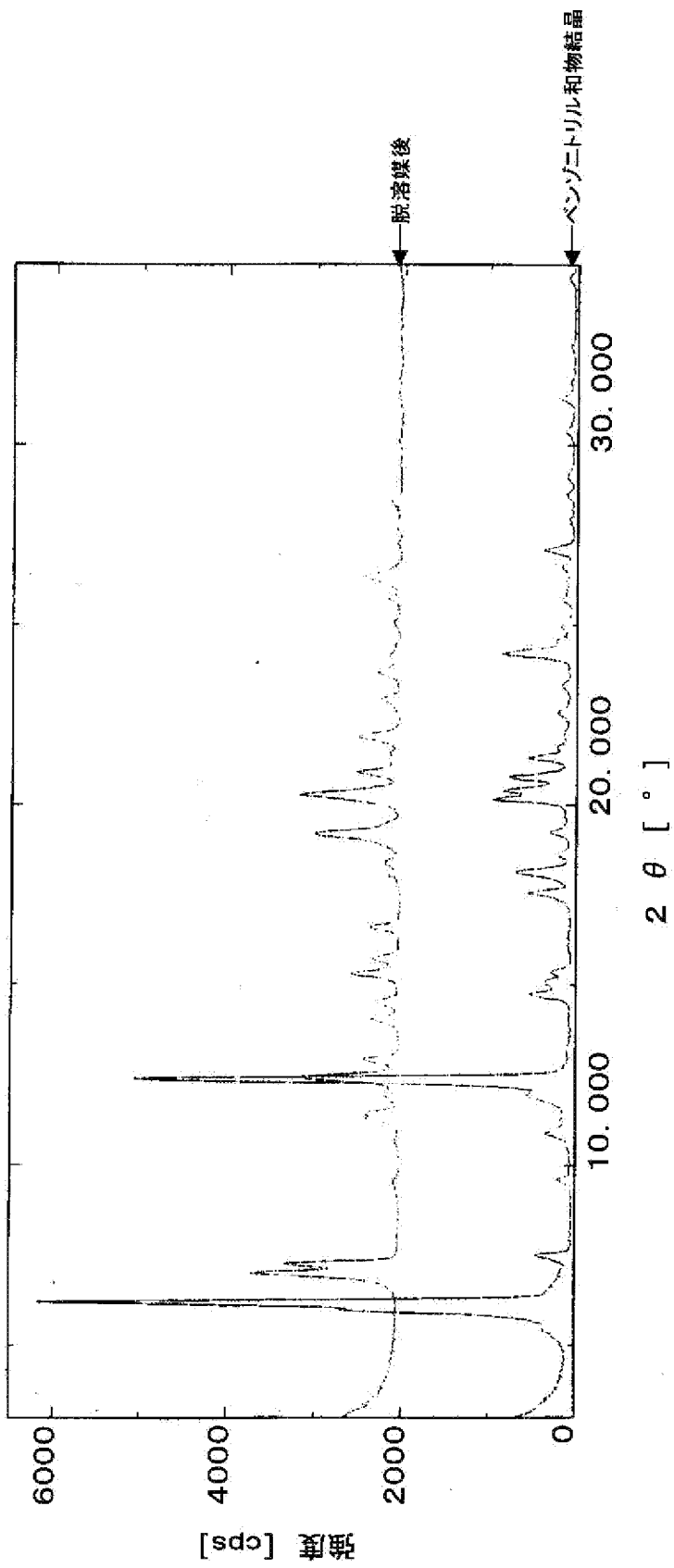
[図1]



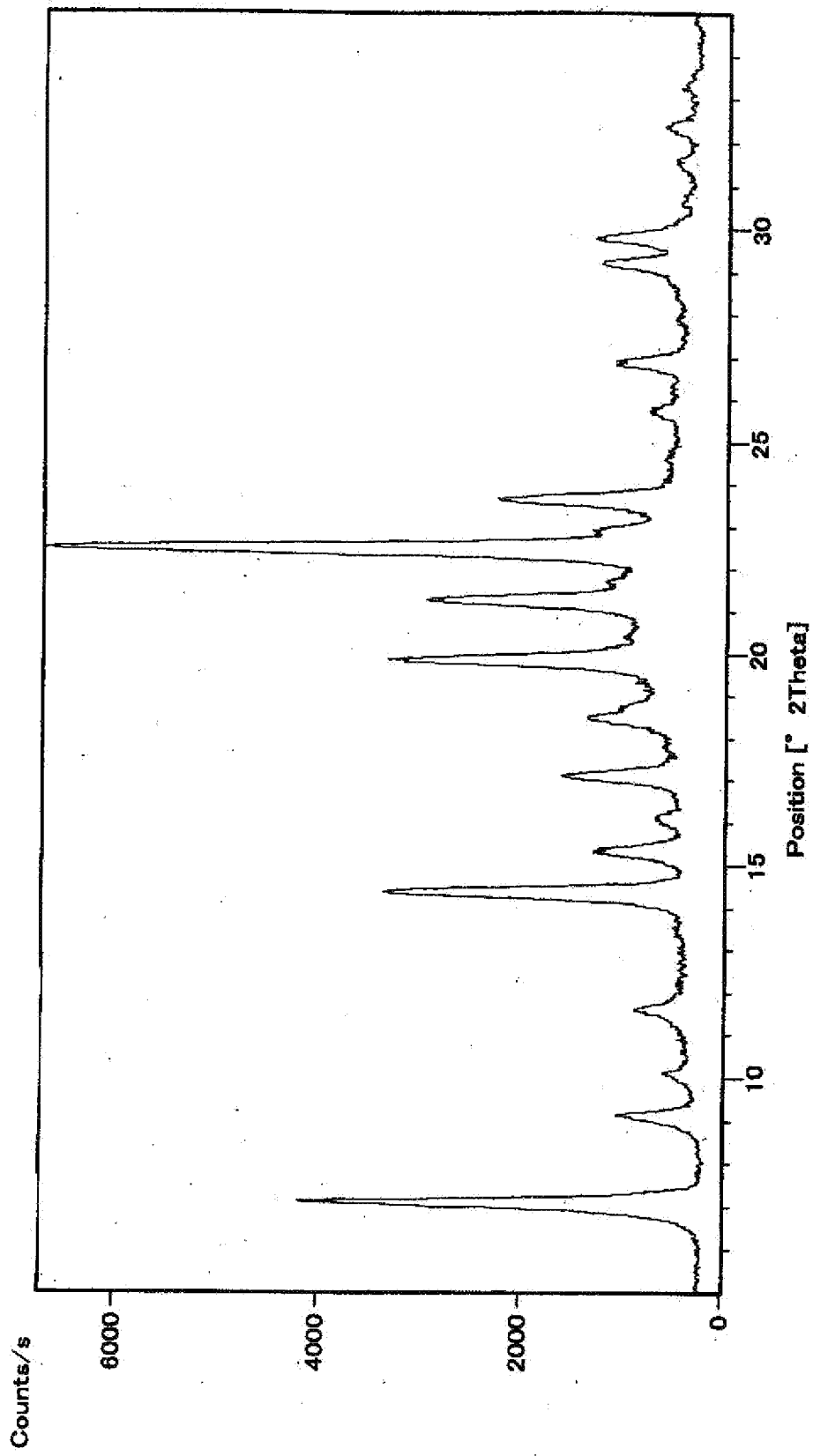
[図2]



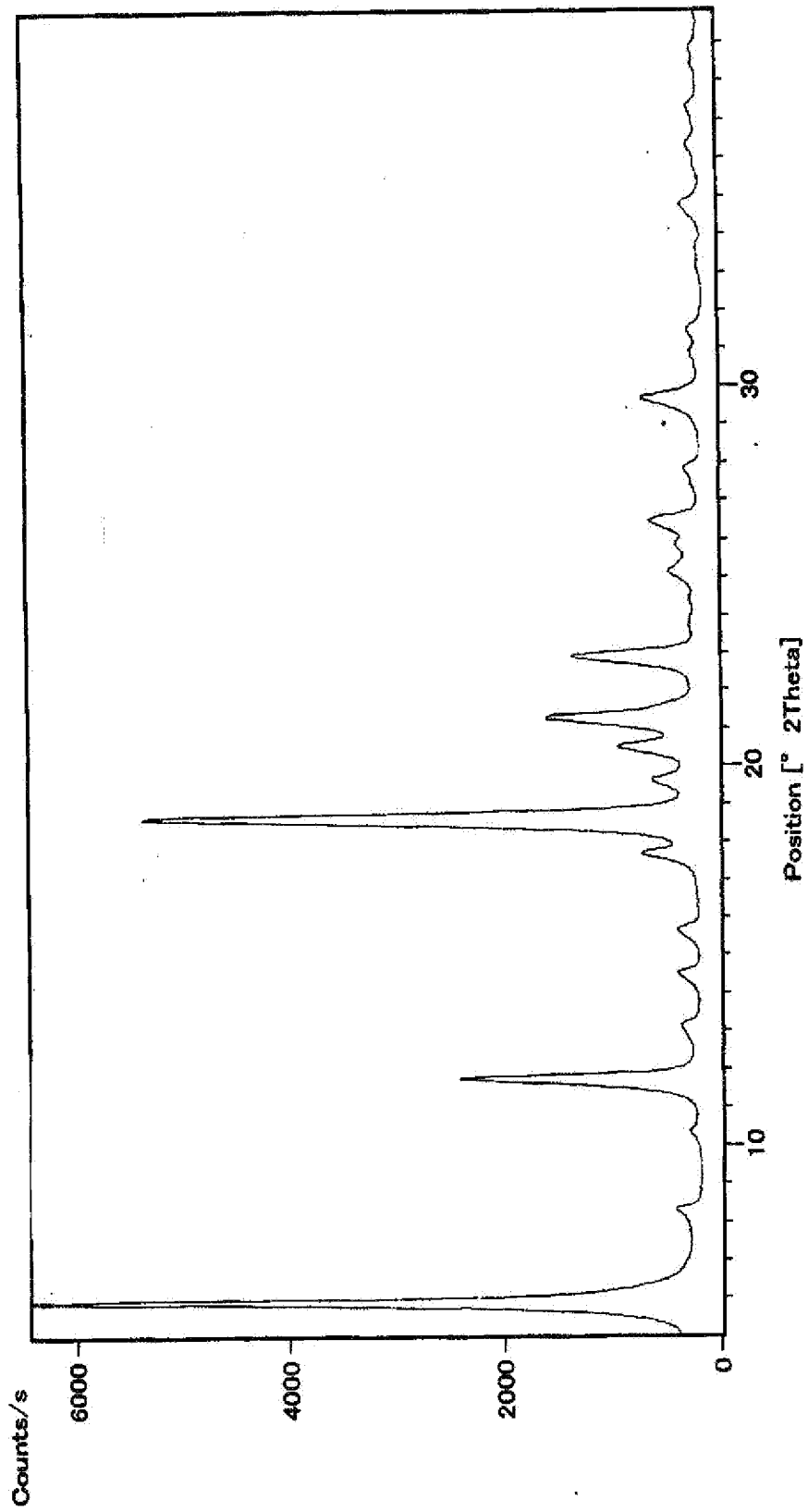
[図3]



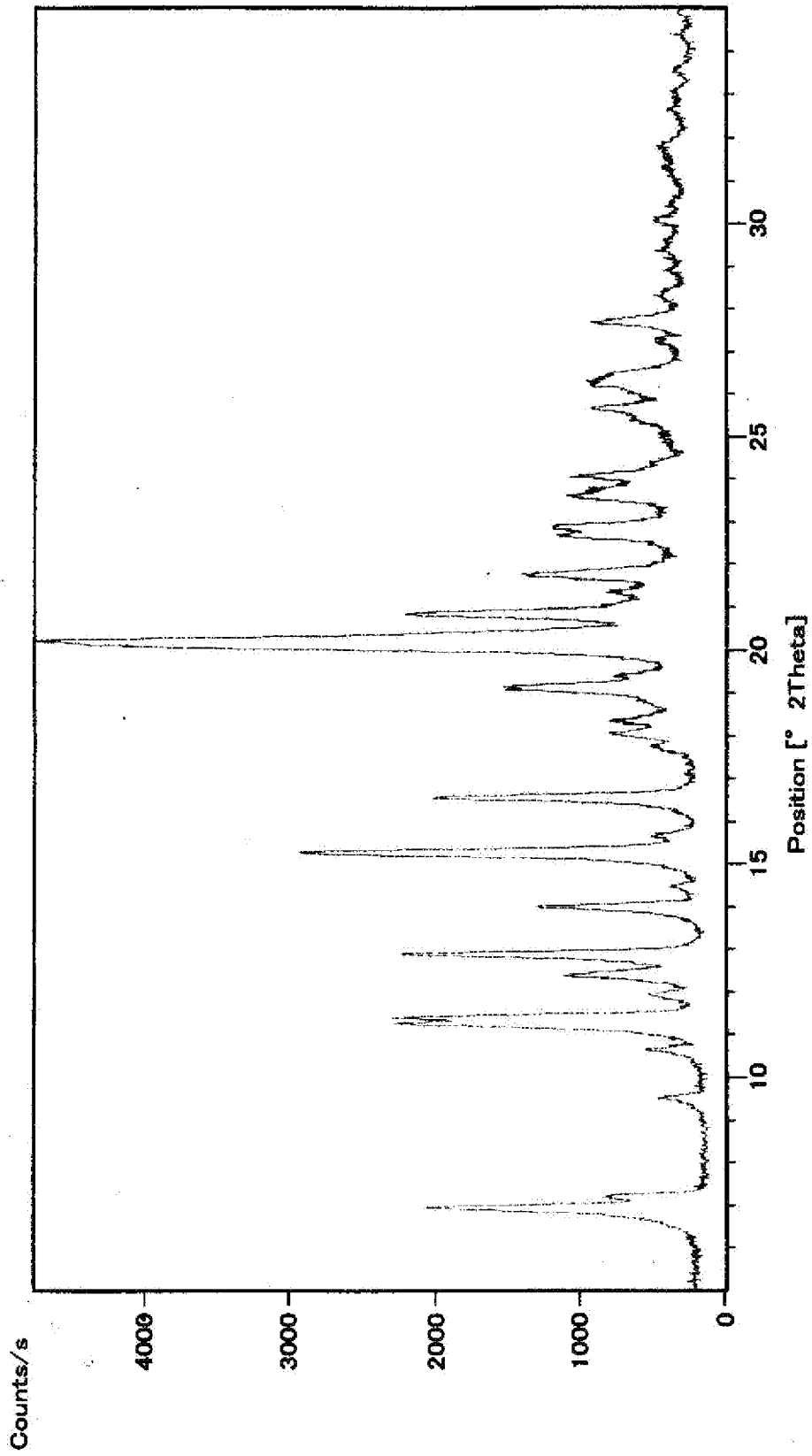
[図4]



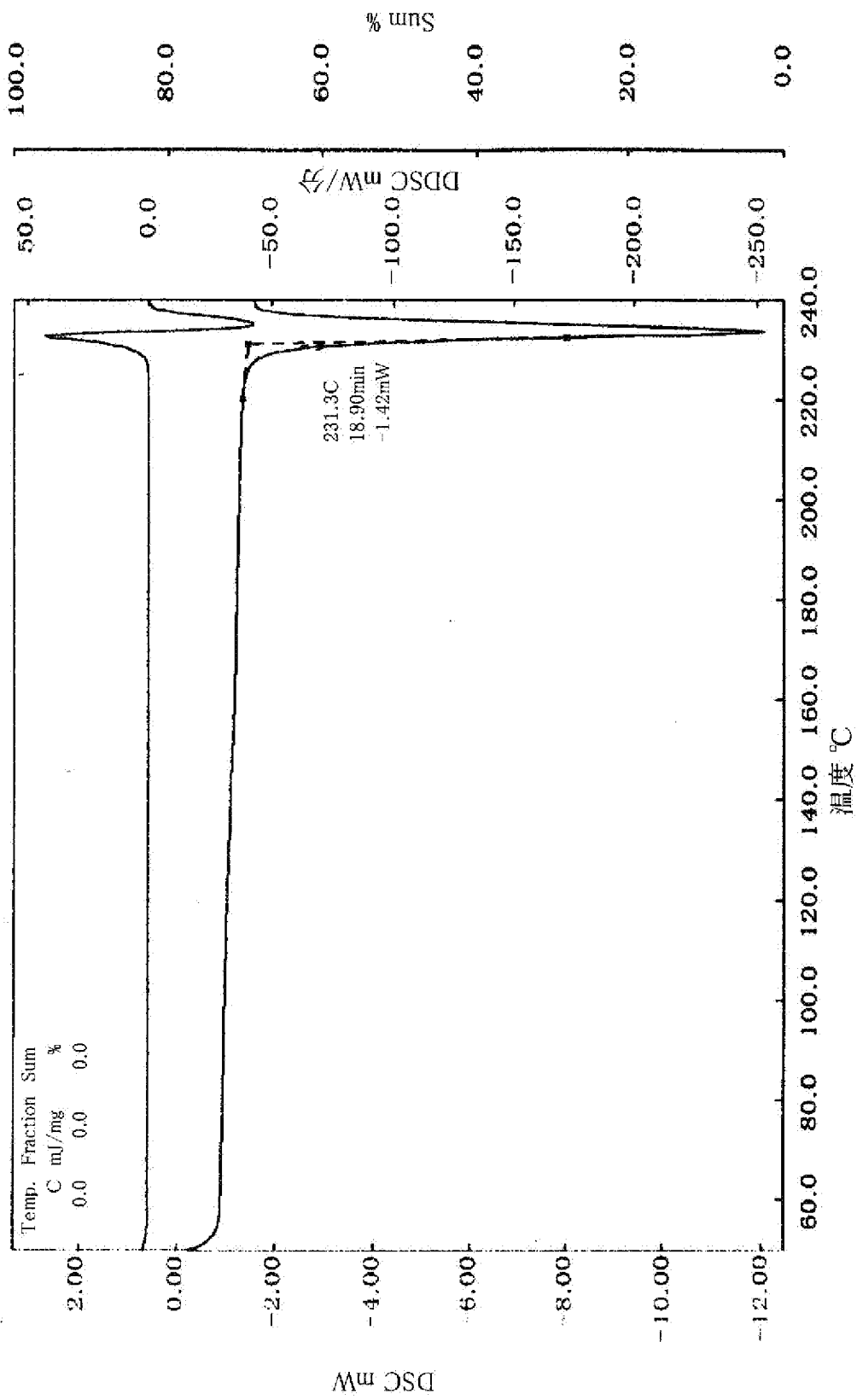
[図5]



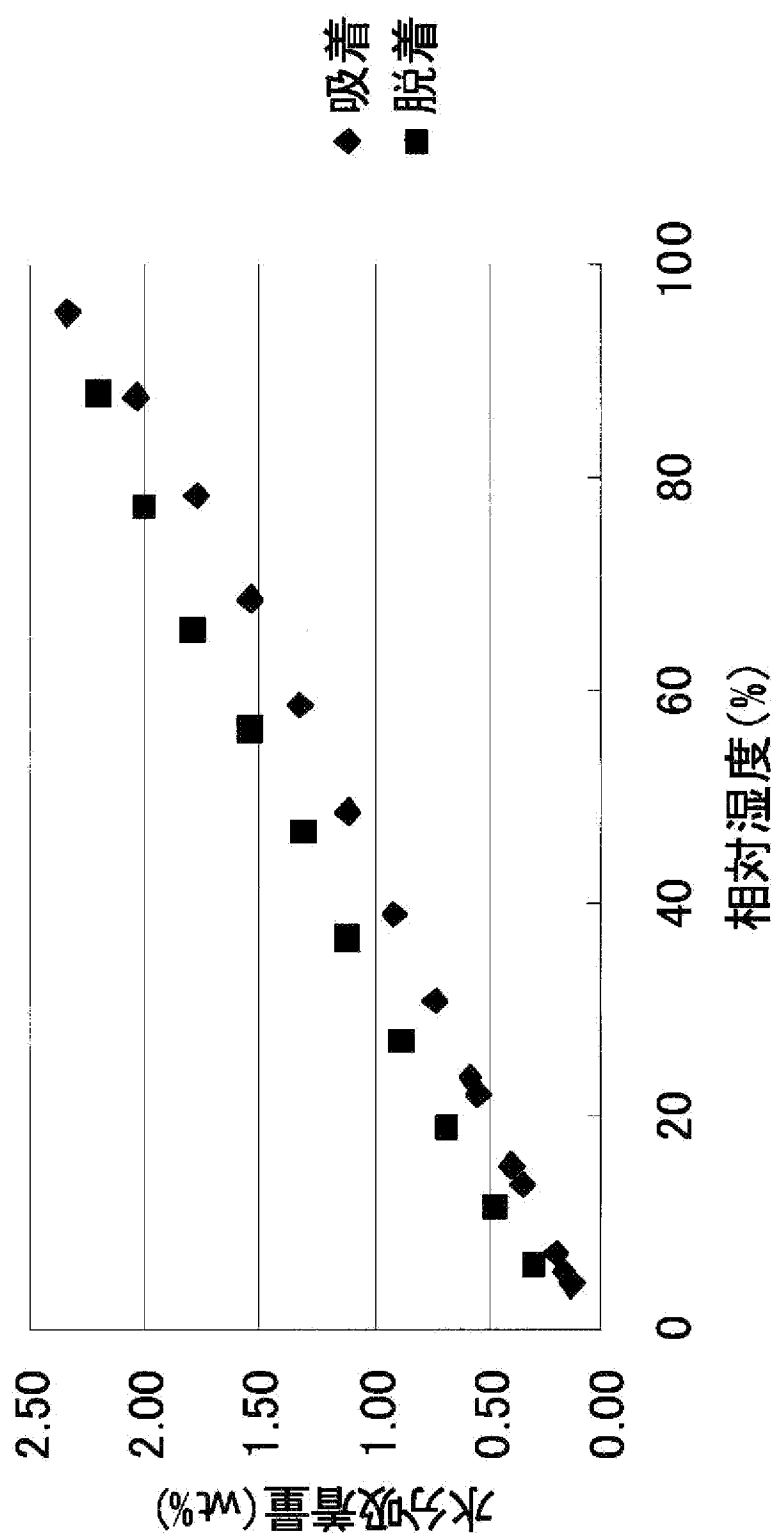
[図6]



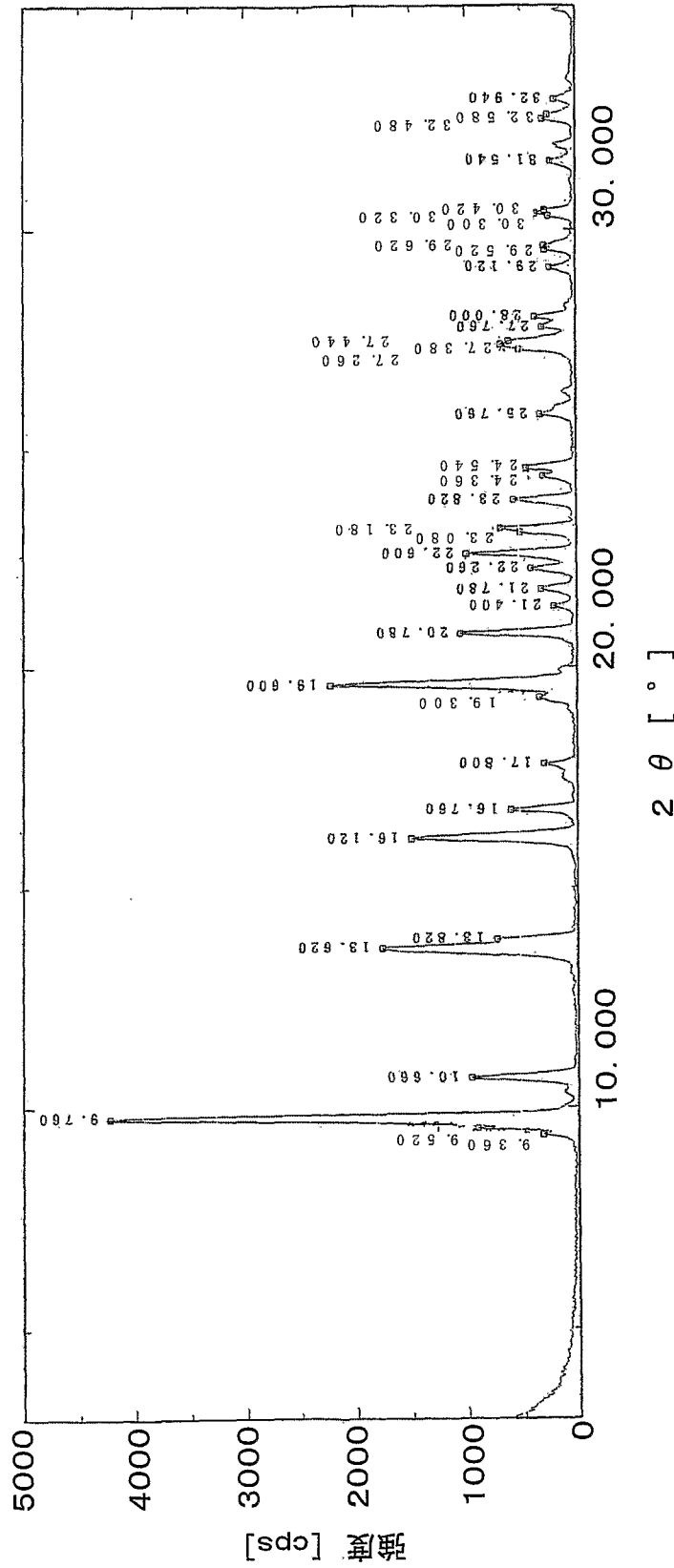
[図7]



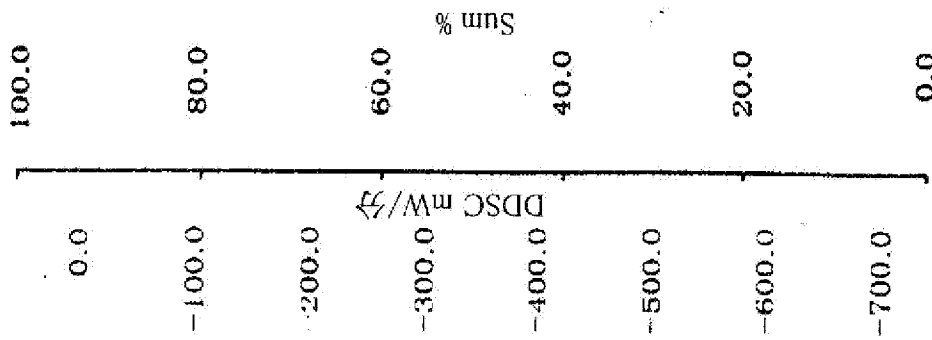
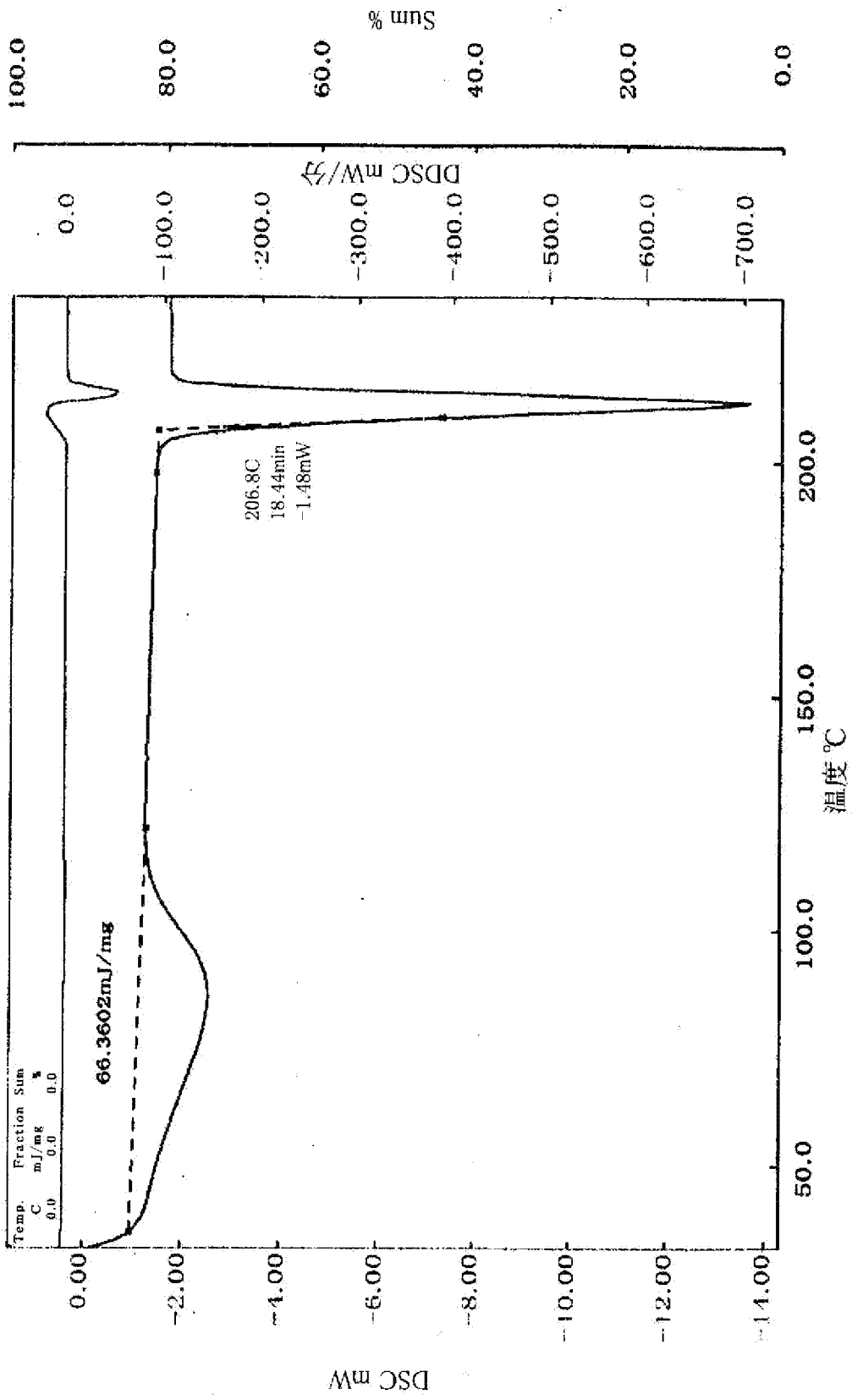
[図8]



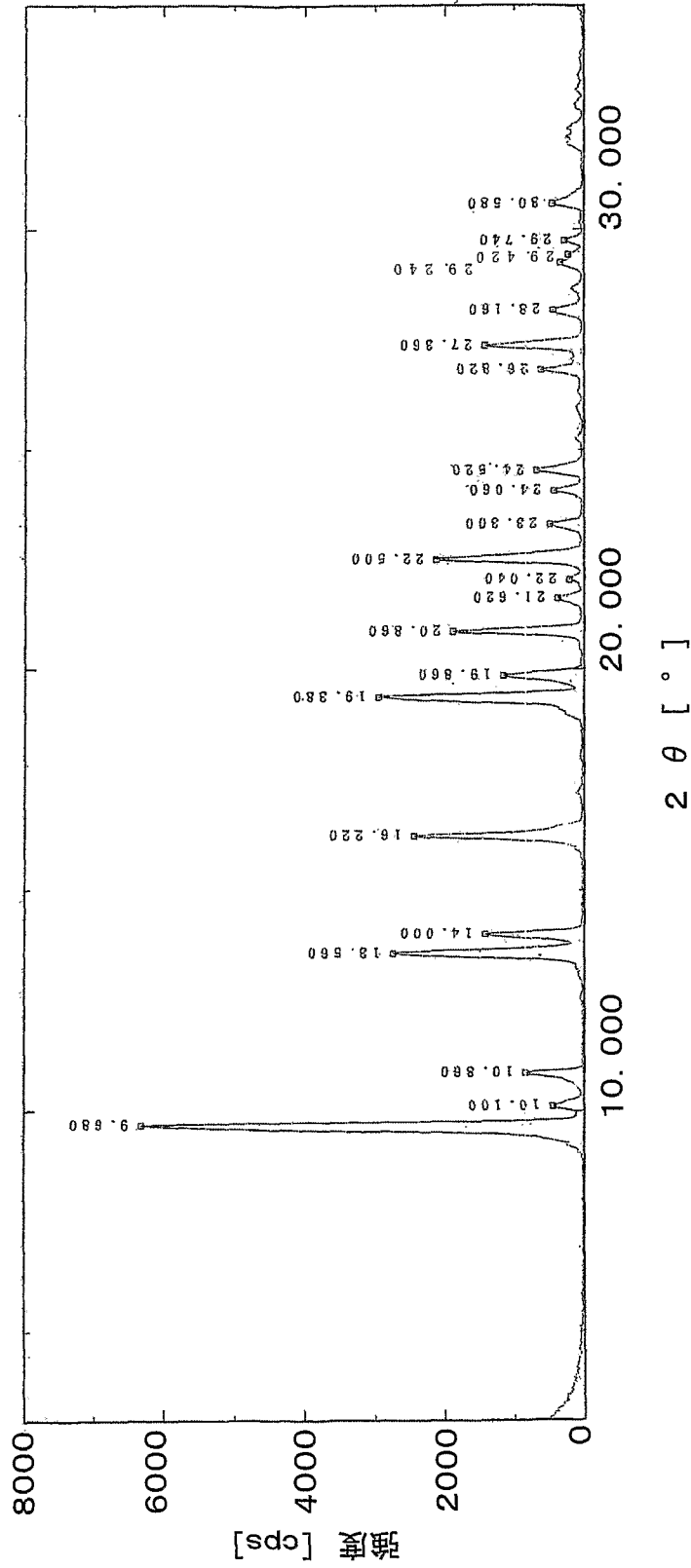
[6]



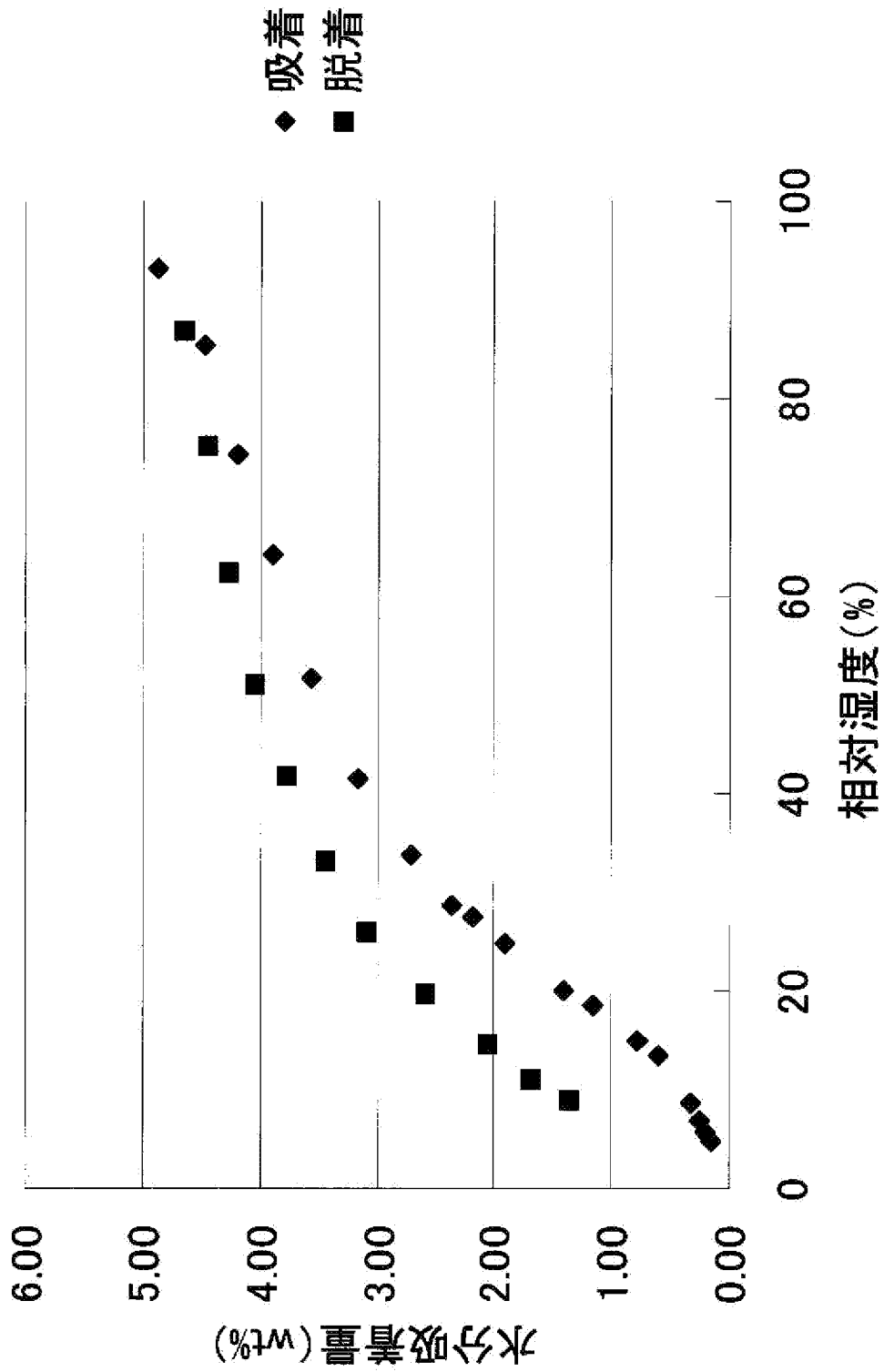
[図10]



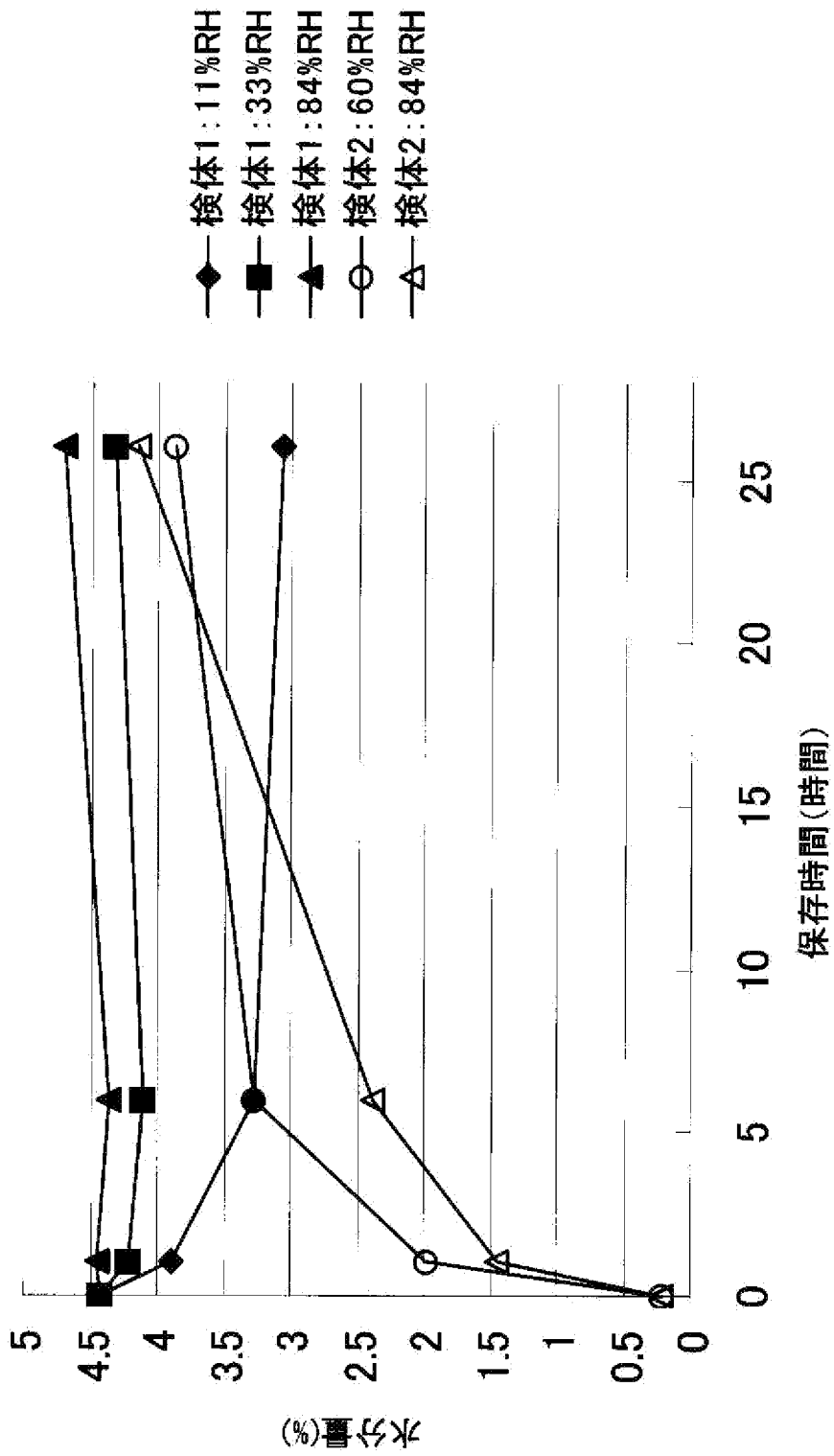
[図11]



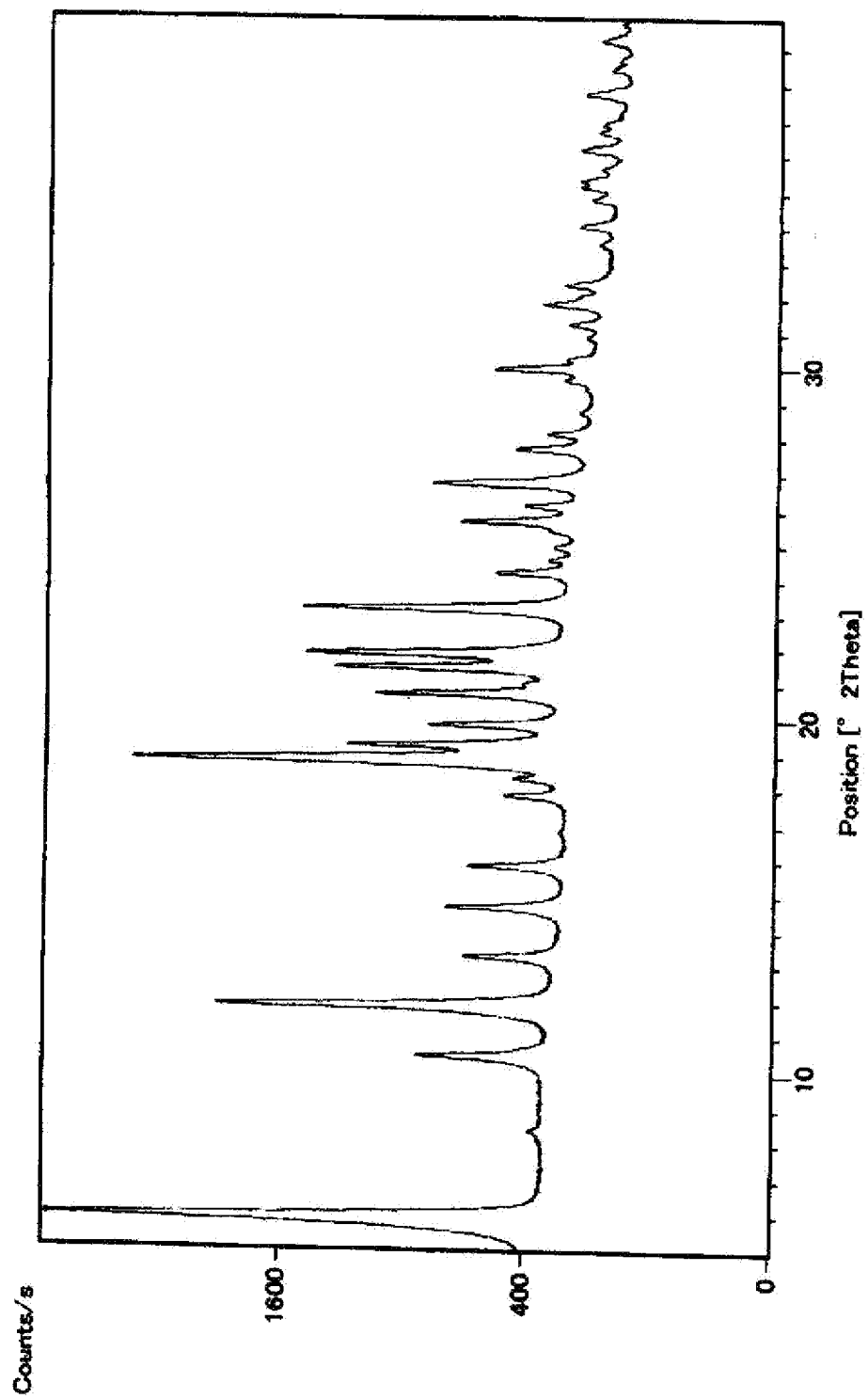
[図12]



[図13]



[図14]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/058037

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487/04(2006.01)i, A61K31/5517(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D487/04, A61K31/5517, A61P3/04, A61P3/10, A61P13/12, A61P27/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2004/069259 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 19 August, 2004 (19.08.04), Full text; particularly, page 18; compound 131 on the table 1; page 20, lines 8 to 14; Claims & US 2005/272641 A1 & EP 1595544 A1 & CA 2515294 A & BR 407303 A	1-33, 36-44 34, 35
A	Teisuke OKANO, Shin-Yakuzaigaku Soron, revised 3rd edition, Nankodo Co., Ltd., 10 April, 1987 (10.04.87), pages 110 to 111	1-44
A	Edited by CSJ: The Chemical Society of Japan, Jikken Kagaku Guide Book, pages 130 to 131, Maruzen Co., Ltd., 15 June, 1984 (15.06.84)	1-44

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 June, 2008 (11.06.08)Date of mailing of the international search report
24 June, 2008 (24.06.08)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/058037

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Akira OGATA, Kagaku Jikken Sosaho first volume, 27th edition, Nankodo Co., Ltd., 20 November, 1963 (20.11.63), pages 376 to 399	1-44
A	JP 2003-55372 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 26 February, 2003 (26.02.03), Full text; particularly, Par. Nos. [0010], [0016] & US 2003/153766 A1 & EP 1293507 A1 & WO 2001/087874 A1 & AU 5673201 A & CA 2409044 A & CN 1803137 A	1-44
A	WO 2006/039639 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 13 April, 2006 (13.04.06), Full text; particularly, page 38, line 7 to page 40, line 16 & US 2006/74099 A1 & EP 1802628 A1 & JP 2008-514729 A	1-44
A	JP 2005-502648 A (Recordati Ireland Ltd.), 27 January, 2005 (27.01.05), Full text; particularly, Claims & WO 2003/014085 A1 & AU 2002331390 A1 & EP 1423367 B1 & BR 2002011738 A & HU 2004001161 A2 & CN 1538958 A & CA 2399459 A1 & US 6852737 B2 & NO 2004000479 A	1-44
A	WO 2002/44180 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 06 June, 2002 (06.06.02), Full text & JP 3826400 B & US 2004/48847 A1 & EP 1346993 A1 & AU 1850202 A & CA 2430124 A & NO 20032439 A & SK 6582003 A & BR 115852 A & HU 400806 A & BG 107857 A & NZ 526164 A & PL 362835 A & YU 42603 A & CZ 20031520 A & TW 241302 B & CN 1487940 A	1-44
A	WO 2005/042536 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 12 May, 2005 (12.05.05), Full text & US 2006/194789 A1 & EP 1683798 A1 & CA 2544310 A	1-44
A	WO 2006/118341 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 09 November, 2006 (09.11.06), Full text (Family: none)	1-44

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D487/04(2006.01)i, A61K31/5517(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D487/04, A61K31/5517, A61P3/04, A61P3/10, A61P13/12, A61P27/02

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 1971-2008年
 日本国実用新案登録公報 1996-2008年
 日本国登録実用新案公報 1994-2008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(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN), WPIDS(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 請求の範囲の番号
X A	WO 2004/069259 A1 (味の素株式会社) 2004.08.19, 全文、特に、第18頁表-1中の化合物131、第20頁第8-14行、請求 の範囲 & US 2005/272641 A1 & EP 1595544 A1 & CA 2515294 A & BR 407303 A	1-33, 36-44 34, 35
A	岡野定輔, 新・薬剤学総論, 改訂第3版, 南江堂, 1987.04.10, p.110-111	1-44

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 11.06.2008	国際調査報告の発送日 24.06.2008
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 当麻 博文	4 P	3543
	電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	日本化学会編, 実験化学ガイドブック, p. 130-131, 丸善株式会社, 1984. 06. 15	1-44
A	緒方章, 化学実験操作法 上巻, 第27版, 南江堂, 1963. 11. 20, p. 376-399	1-44
A	JP 2003-55372 A (武田薬品工業株式会社) 2003. 02. 26, 全文、特に、 【0010】、【0016】 & US 2003/153766 A1 & EP 1293507 A1 & WO 2001/087874 A1 & AU 5673201 A & CA 2409044 A & CN 1803137 A	1-44
A	WO 2006/039639 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2006. 04. 13, 全文、特に、第38頁第7行-第40頁第16行 & US 2006/74099 A1 & EP 1802628 A1 & JP 2008-514729 A	1-44
A	JP 2005-502648 A (レコーダチ アイランド リミテッド) 2005. 01. 27, 全文、特に、【特許請求の範囲】 & WO 2003/014085 A1 & AU 2002331390 A1 & EP 1423367 B1 & BR 2002011738 A & HU 2004001161 A2 & CN 1538958 A & CA 2399459 A1 & US 6852737 B2 & NO 2004000479 A	1-44
A	WO 2002/44180 A1 (味の素株式会社) 2002. 06. 06, 全文 & JP 3826400 B & US 2004/48847 A1 & EP 1346993 A1 & AU 1850202 A & CA 2430124 A & NO 20032439 A & SK 6582003 A & BR 115852 A & HU 400806 A & BG 107857 A & NZ 526164 A & PL 362835 A & YU 42603 A & CZ 20031520 A & TW 241302 B & CN 1487940 A	1-44
A	WO 2005/042536 A1 (味の素株式会社) 2005. 05. 12, 全文 & US 2006/194789 A1 & EP 1683798 A1 & CA 2544310 A	1-44
A	WO 2006/118341 A1 (味の素株式会社) 2006. 11. 09, 全文 (ファミリーなし)	1-44