

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-281312

(P2005-281312A)

(43) 公開日 平成17年10月13日(2005. 10. 13)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

C07D 277/20

A61K 31/426

A61P 1/18

A61P 3/06

A61P 3/10

F I

C07D 277/34

A61K 31/426

A61P 1/18

A61P 3/06

A61P 3/10

C S P

テーマコード (参考)

4C033

4C086

審査請求 未請求 請求項の数 29 O L (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-110525 (P2005-110525)

(22) 出願日 平成17年4月7日(2005. 4. 7)

(62) 分割の表示 特願2000-583883 (P2000-583883)  
の分割

原出願日 平成11年11月19日(1999. 11. 19)

(31) 優先権主張番号 特願平10-330546

(32) 優先日 平成10年11月20日(1998. 11. 20)

(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(71) 出願人 000005968

三菱化学株式会社

東京都港区芝五丁目3番8号

(74) 代理人 110000109

特許業務法人特許事務所サイクス

(72) 発明者 大江 隆行

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番  
地 三菱ウェルファーマ株式会社横浜研究  
所内

(72) 発明者 上野 裕明

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番  
地 三菱ウェルファーマ株式会社横浜研究  
所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジン  
ンジオンの結晶体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 公知の結晶体と区別し得る 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンンジオンの新規で安定性に優れ、かつ取り扱い、貯蔵及び製剤に有利な結晶体の提供。

【解決手段】 粉末 X 線回折パターンにおいて、 $11.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $14.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $17.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $17.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.6^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.3^{\circ} \pm 0.4^{\circ}$ 、 $22.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  及び  $28.3^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  に特徴的吸収ピーク ( 2 ) を有することを特徴とする 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンンジオンの A 型結晶体、並びにその製造方法、及びそれを含む医薬組成物。また、前記化合物の B、C 及び D 型結晶体に関する。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

粉末 X 線回折パターンにおいて  $11.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$  に特徴的吸収ピーク (2) を有することを特徴とする 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの A 型結晶体。

## 【請求項 2】

粉末 X 線回折パターンにおいて  $11.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$  及び  $25.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  に特徴的吸収ピーク (2) を有することを特徴とする 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの A 型結晶体。

## 【請求項 3】

粉末 X 線回折パターンにおいて  $22.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  及び  $25.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  に特徴的吸収ピーク (2) を有することを特徴とする 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの A 型結晶体。

## 【請求項 4】

粉末 X 線回折パターンにおいて  $11.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$  及び  $22.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  に特徴的吸収ピーク (2) を有することを特徴とする 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの A 型結晶体。

## 【請求項 5】

粉末 X 線回折パターンにおいて  $11.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $14.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $17.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $17.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.6^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.3^{\circ} \pm 0.4^{\circ}$ 、 $22.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  及び  $28.3^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  に特徴的吸収ピーク (2) を有することを特徴とする 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの A 型結晶体。

## 【請求項 6】

5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンをアルコール溶媒中で加熱攪拌する工程を含む、請求項 1 に記載の 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの A 型結晶体の製造方法。

## 【請求項 7】

アルコール溶媒が脂肪族アルコールである請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

アルコール溶媒が炭素数 1 ~ 4 の脂肪族アルコールである請求項 6 または請求項 7 に記載の方法。

## 【請求項 9】

加熱攪拌を大気圧下または減圧下に約 50 から還流温度までの範囲内の温度で実施する請求項 6 ~ 請求項 8 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 10】

請求項 1 ~ 請求項 5 のいずれか一項に記載の 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの A 型結晶体及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 11】

糖尿病及びその合併症、高脂血症及びその合併症、高尿酸血症、白血病、並びに脾炎の治療に使用する請求項 10 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 12】

粉末 X 線回折パターンにおいて  $10.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  に特徴的回折ピーク (2) を有することを特徴とする 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの B 型結晶体。

## 【請求項 13】

粉末 X 線回折パターンにおいて  $10.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  及び  $20.9^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  に特徴

10

20

30

40

50

的回折ピーク(2)を有することを特徴とする5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオンのB型結晶体。

【請求項14】

粉末X線回折パターンにおいて $20.9^\circ \pm 0.5^\circ$ 及び $23.0^\circ \pm 0.5^\circ$ に特徴的回折ピーク(2)を有することを特徴とする5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオンのB型結晶体。

【請求項15】

粉末X線回折パターンにおいて $10.5^\circ \pm 0.5^\circ$ 及び $23.0^\circ \pm 0.5^\circ$ に特徴的回折ピーク(2)を有することを特徴とする5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオンのB型結晶体。

10

【請求項16】

粉末X線回折パターンにおいて $10.5^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $20.9^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $23.0^\circ \pm 0.5^\circ$ 及び $29.2^\circ \pm 0.5^\circ$ に特徴的回折ピーク(2)を有することを特徴とする5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオンのB型結晶体。

【請求項17】

粉末X線回折パターンにおいて $10.5^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $18.4^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $20.9^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $23.0^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $26.7^\circ \pm 0.5^\circ$ 及び $29.2^\circ \pm 0.5^\circ$ に特徴的回折ピーク(2)を有することを特徴とする5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオンのB型結晶体。

20

【請求項18】

粉末X線回折パターンにおいて $12.5^\circ \pm 0.5^\circ$ に特徴的回折ピーク(2)を有することを特徴とする5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオンのC型結晶体。

【請求項19】

粉末X線回折パターンにおいて $12.5^\circ \pm 0.5^\circ$ 及び $14.5^\circ \pm 0.5^\circ$ に特徴的回折ピーク(2)を有することを特徴とする5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオンのC型結晶体。

【請求項20】

粉末X線回折パターンにおいて $14.5^\circ \pm 0.5^\circ$ 及び $22.1^\circ \pm 0.5^\circ$ に特徴的回折ピーク(2)を有することを特徴とする5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオンのC型結晶体。

30

【請求項21】

粉末X線回折パターンにおいて $12.5^\circ \pm 0.5^\circ$ 及び $22.1^\circ \pm 0.5^\circ$ に特徴的回折ピーク(2)を有することを特徴とする5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオンのC型結晶体。

【請求項22】

粉末X線回折パターンにおいて $12.5^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $14.5^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $17.6^\circ \pm 0.5^\circ$ 及び $22.1^\circ \pm 0.5^\circ$ に特徴的回折ピーク(2)を有することを特徴とする5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオンのC型結晶体。

40

【請求項23】

粉末X線回折パターンにおいて $12.5^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $14.5^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $17.6^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $18.8^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $22.1^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $25.9^\circ \pm 0.5^\circ$ 、 $26.6^\circ \pm 0.5^\circ$ 及び $28.3^\circ \pm 0.5^\circ$ に特徴的回折ピーク(2)を有することを特徴とする5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオンのC型結晶体。

【請求項24】

粉末X線回折パターンにおいて $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 及び $22.2^\circ \pm 0.2^\circ$ に特徴的回折ピーク(2)を有することを特徴とする5-[{6-(2-フルオロベンジル)オ

50

キシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの D 型結晶体。

【請求項 25】

粉末 X 線回折パターンにおいて  $22.2^\circ \pm 0.2^\circ$  及び  $25.3^\circ \pm 0.2^\circ$  に特徴的回折ピーク (2) を有することを特徴とする 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの D 型結晶体。

【請求項 26】

粉末 X 線回折パターンにおいて  $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$  及び  $25.3^\circ \pm 0.2^\circ$  に特徴的回折ピーク (2) を有することを特徴とする 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの D 型結晶体。

【請求項 27】

粉末 X 線回折パターンにおいて  $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2^\circ \pm 0.2^\circ$  及び  $25.3^\circ \pm 0.2^\circ$  に特徴的回折ピーク (2) を有することを特徴とする 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの D 型結晶体。

【請求項 28】

粉末 X 線回折パターンにおいて  $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $25.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.8^\circ \pm 0.2^\circ$  及び  $27.8^\circ \pm 0.2^\circ$  に特徴的回折ピーク (2) を有することを特徴とする 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの D 型結晶体。

【請求項 29】

5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの結晶。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、糖尿病及びその合併症、高脂血症及びその合併症等の治療薬の有効成分として有用な 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの安定な新規 A 型結晶体 ( 本明細書において「MCC-555」と称する ) に関する。

【背景技術】

【0002】

糖尿病は高血糖が引き起こす複合疾患で、血糖を降下させるインスリンの作用不足によってもたらされる。糖尿病はその病状に基づいていくつかの型に分類することができる。その中で、インスリン欠乏のためにその補充を必要とするインスリン依存性糖尿病 ( I 型糖尿病 ) と、インスリンは十分量分泌されているが、受容体や糖輸送担体等の異常のためにインスリンが作用しないインスリン非依存性糖尿病 ( II 型糖尿病 ) が重要視されている。

【0003】

近年、インスリン非依存性糖尿病の原因である末梢組織におけるインスリン抵抗性を改善することによって血糖を低下させるインスリン抵抗性改善剤が注目されている。

【0004】

本発明者らの一部は、優れた血糖低下作用及び血中脂質低下作用を有するインスリン抵抗性改善剤である 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンに関する発明を完成し、この発明について特許出願をした ( 特開平 6 - 247945 号公報及び同 10 - 139768 号公報 ) 。特開平 6 - 247945 号公報の特許請求の範囲は、血糖低下作用及び血中脂質低下作用を有する 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオン及びその塩を含む新規なナフタレン誘導体に関するものであり、また特開平 10 - 139768 号公報の特許請求の範囲は、その工業的製造法に関するものである。

10

20

30

40

50

## 【0005】

本発明は、5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの新規な結晶形が他の結晶形より明らかに優れているという発見に基づいている。この新規な結晶形は、本明細書において「A型結晶体」と称し、一方、本明細書に述べられている他の結晶形は便宜上、「B型結晶体」、「C型結晶体」、及び「D型結晶体」と称する。A型結晶体は新規な結晶形であり、その優れた安定性及び製造方法はこれまで知られていなかった。特開平6 - 247945号公報に開示されている方法によれば、5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンを酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒の存在下、再結晶することにより、5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの多形形態を得ている。この方法の生成物として、加熱温度や、溶媒の量または混合比等の種々の要因によって、D型結晶体、または主にD型結晶体で構成される混合物が得られ、従ってA型結晶体は単独では得られない。特開平10 - 139768号公報の方法によると、5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンをトルエン溶媒中、再結晶することにより同化合物の多形形態を得ている。この方法では、多くの場合、加熱温度、冷却速度、溶媒量等の種々の要因によって含有比が変化するA型とD型結晶体の混合物を含む生成物を生じる。しかしながら、これらの特許には多形の可能性は示されておらず、従ってA、B、C及びD型結晶体について何らの情報も開示されていない。

10

## 【発明の開示】

20

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

本発明は、公知の結晶体と区別し得る5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの新規で安定性に優れ、かつ取り扱い、貯蔵及び製剤に有利な結晶体を提供するものである。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0007】

即ち、本発明は、粉末X線回折パターンにおいて $11.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ に特徴的吸収ピーク(2)を有することを特徴とする5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンのA型結晶体を提供するものである。

30

## 【0008】

本発明の好ましい態様によれば、粉末X線回折パターンにおいて粉末X線回折パターンにおいて、 $11.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 及び $25.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ に特徴的吸収ピーク(2)を有することを特徴とする前記化合物のA型結晶体；粉末X線回折パターンにおいて $22.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 及び $25.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ に特徴的吸収ピーク(2)を有することを特徴とする前記化合物のA型結晶体；粉末X線回折パターンにおいて $11.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 及び $22.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ に特徴的吸収ピーク(2)を有することを特徴とする前記化合物のA型結晶体；粉末X線回折パターンにおいて $11.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $17.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $17.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 及び $25.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ に特徴的吸収ピーク(2)を有することを特徴とする前記化合物のA型結晶体；及び粉末X線回折パターンにおいて $11.5^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $14.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.2^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $17.0^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $17.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.6^{\circ} \pm 0.3^{\circ}$ 、 $19.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.3^{\circ} \pm 0.4^{\circ}$ 、 $22.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $25.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 及び $28.3^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ に特徴的吸収ピーク(2)を有することを特徴とする前記化合物のA型結晶体が提供される。

40

## 【0009】

また、本発明は、5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンをアルコール溶媒中で加熱攪拌する工程を含む5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジン

50

ジオンの上記の A 型結晶体の製造方法、及び 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの上記の A 型結晶体及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供するものである。

【 0 0 1 0 】

さらに本発明は、粉末 X 線回折パターンにおいて  $10.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $18.4^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $20.9^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $23.0^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $26.7^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  及び  $29.2^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  に特徴的回折ピーク ( 2 ) を有することを特徴とする 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの B 型結晶体；

粉末 X 線回折パターンにおいて  $12.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $14.5^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $17.6^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $18.8^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $22.1^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $25.9^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$ 、 $26.6^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  及び  $28.3^{\circ} \pm 0.5^{\circ}$  に特徴的回折ピーク ( 2 ) を有することを特徴とする 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの C 型結晶体；及び

粉末 X 線回折パターンにおいて  $10.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  及び  $27.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$  に特徴的回折ピーク ( 2 ) を有することを特徴とする 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの D 型結晶体を提供するものである。

【 発明の効果 】

【 0 0 1 1 】

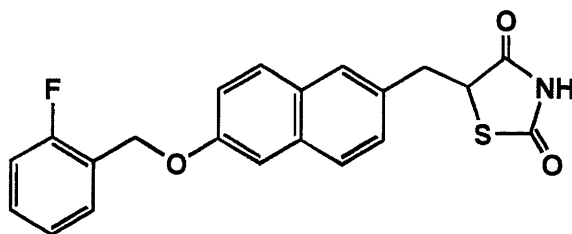
5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの複数の結晶形についての上述の研究結果は、A 型結晶体が他の結晶体と比較して明らかに安定性が高いことを示す。A 型結晶体は、通常の取り扱い、貯蔵、及び製剤の製造工程での様々な条件下で安定である唯一の結晶形である。さらに、この結晶体は本明細書に記載した方法により、容易に、且つ再現性良く製造することができる。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 2 】

本発明の 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの新規な A 型結晶体、すなわち MCC - 555 は、下記化学式で表される化合物の結晶体である。

【 化 1 】



MCC - 555 は、種々の結晶体のいずれか一種、またはそれらの混合物、好ましくは A 型結晶体を含む多形形態の混合物を、アルコール溶媒中で加熱攪拌することにより得ることができる。

【 0 0 1 3 】

アルコール溶媒は特に制限されない。好ましい例としては、脂肪族アルコールが挙げられ、より好ましくは炭素数 1 ~ 4 の脂肪族アルコールが挙げられる。より具体的には、例として、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、1 - ブタノール、2 - ブタノール等が挙げられる。本発明によれば、エタノール、特に無水エタノールを最も好適に使用することができる。

## 【0014】

反応条件は特に制限されない。結晶体は、好ましくは常圧または加圧下、約50～還流温度の範囲内、好ましくは70～85の範囲内の温度で、懸濁液の形態の混合物を加熱攪拌することによって、容易に、且つ再現性良く得ることができる。

## 【0015】

種々の結晶体のいずれか1種またはそれらの混合物を上記至適温度範囲内の温度に加熱してMCC-555を製造する場合、5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオンの少なくとも部分的溶液化を達成するのに十分な量のアルコール溶媒を使用することが好ましい。通常、5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオンの種々の結晶体のいずれか1種またはそれらの混合物1g当たり約4～10mlのアルコールを使用すれば十分であるが、増量または減量したアルコールを用いることによって、より良好な結果を得る場合もある。

10

## 【0016】

上記方法によってMCC-555を実質的に完全に形成するために要する加熱時間は、数分から約5時間以上まで変化し得る。個々の方法において必要な至適加熱時間は、温度、溶媒量等のいくつかの要因によって変化し得る。エタノールを常圧下で加熱還流、または加圧下、約78に加熱することによって上記方法を実施する場合、所望のA型結晶体を実質的に完全に形成するために要する時間は通常約2～5時間である。MCC-555の形成の程度は、試料を採取し室温に冷却し、沈殿を濾過により単離し、沈殿の粉末X線回折を測定することによって観察することができる。後述するように、5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオンの各多形形態はそれぞれ特徴的な吸収帯を示す。

20

## 【0017】

5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオンをエタノール溶媒中で加熱懸濁する際に、加熱温度が78より低い場合、あるいはA型結晶体の形成に好適な上記範囲内の温度で加熱を行っても、加熱時間が不十分な場合、本明細書で規定するD型結晶体またはA型とD型結晶体の混合物が生成物として得られることがある。

## 【0018】

5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオンの種々の結晶体、及びそれらの混合物は、特開平6-247945号公報、特開平10-139768号公報に記載の方法、または類似の方法によって調製することができる。

30

## 【0019】

5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオンのB型結晶体は、種々の結晶体のいずれか一種、またはそれらの混合物を有機溶媒、好ましくはトルエンにより、低温、好ましくは約0で再結晶することにより得ることができる。

## 【0020】

C型結晶体は、種々の結晶体の一種、またはそれらの混合物を有機溶媒、好ましくは1-プロパノールまたは1-ブタノールにより再結晶することにより得ることができる。

40

## 【0021】

D型結晶体は、種々の結晶体の一種、またはそれらの混合物を有機溶媒、好ましくは酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒により再結晶することにより得ることができる。

## 【0022】

特開平6-247945号公報に開示されている方法によって得られる多形形態は、図5及び図11に示されるデータにより特徴付けられ、また特開平10-139768号公報に開示されている方法によって得られる多形形態は、図6及び図12に示されるデータにより特徴付けられる。これらの図に示されるデータを本発明のA型結晶体の対応するデー

50

タと比較すると、混合物から構成されるこれら既知の物質は本発明の物質とは異なることを容易に理解することができる。例えば、粉末X線回折パターンにおいては、従来法で得られた結晶体と本発明の結晶体との間に差がある。加えて、図7、図11及び図12に示されるように、示差走査熱量分析パターンにおいても明らかに差があり、即ち、A型結晶体は約149で開始する融解による1本の鋭い吸熱ピークによって特徴づけられ、一方、従来法によって得られる結晶体は両者とも、A型結晶体において観察される融解より低温での融解による吸熱特性が見られる。これらの図に示されるデータを本発明のB、C、D型結晶体の対応するデータと比較すると、混合物から構成されるこれら既知の物質は本発明の物質とは異なることを容易に理解することができる。

#### 【0023】

粉末X線回折データ、及び示差走査熱量分析データより、本発明の物質が5-[{6-(2-フルオロベンジル)オキシ-2-ナフチル}メチル]-2,4-チアゾリジンジオンの既知の結晶形と区別し得る結晶形を有することが明白に示される。

#### 【0024】

本発明化合物は、優れた血糖低下作用ならびに血中脂質低下作用を有し、医薬として用いることができる。この化合物は、一種以上の通常の担体を添加し、それぞれの投与経路に好適な製剤として調製することができる。例えば経口投与用製剤では錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等の形態に製造することができる。経口投与用固形製剤の製造には、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、崩壊剤等を用いることができる。この血糖及び血中脂質低下剤は、例えば糖尿病及びその合併症、高脂血症及びその合併症、高尿酸血症、白血病及び脾炎の治療に使用することができる。

#### 【0025】

賦形剤の例としては、例えば、乳糖、デンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム等が挙げられる。結合剤の例としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、アラビアゴム、シェラック、白糖等が挙げられる。滑沢剤の例としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が挙げられる。加えて、通常使用される公知の着色剤、崩壊剤等を好適に使用することができる。錠剤は、周知の方法によりコーティングしてもよい。

#### 【0026】

液状製剤は、水性または油性の懸濁剤、液剤、シロップ剤、エリキシル剤等の形態であってよく、このような製剤は常法で製造することができる。注射剤を調製する場合は、本発明化合物にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内または静脈内用注射剤として調製することができる。座剤を製造する際の基剤としては、例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコール、ウィテップゾール(ダイナマイトノーベル社の登録商標)等の油脂性基剤を用いることができる。

#### 【0027】

上述のように製造される医薬用製剤の投与量は、患者の症状、体重及び年齢、投与経路等によって異なり、同じ投与量を常に適用することはできない。しかしながら、通常本発明の化合物は、好ましくは成人1日当たり約0.01~2,000mgの範囲内の量を投与することができ、通常この投与量は、好ましくは1日1回または2~4回に分けて投与することができる。

#### 【0028】

本発明のA型結晶体は、他の結晶形に比べ安定性が高く、通常取り扱い、貯蔵、製剤の製造工程等の様々な条件下で安定な形態として保持される唯一の結晶体である。従って本発明のA型結晶体を用いることによって、糖尿病及びその合併症、高脂血症及びその合併症等の治療薬を安定かつ大量に供給することができる。さらに本発明は、その他の新たな結晶形であるB、C及びD型を提供する。

#### 【実施例】

#### 【0029】

10

20

30

40

50



以下、実施例を挙げて本発明を詳細にわたりさらに説明する。しかし、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0030】

参考例 1

5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオン多形形態混合物の調製

50 . 0 g の 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオン ( 粗精製物、特開平 10 - 139768 号公報に記載の方法により調製 ) を 375 ml のトルエンに加え、攪拌下、還流温度に加熱した。固体が完全に溶解した後、溶液を攪拌しながら 20 まで冷却した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキをトルエンで洗浄し、減圧乾燥して、48 . 8 g の 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの A 型と D 型結晶体を含む多形形態混合物を得た ( 理論値の 98 % )。融点 : 149 - 151 .

10

元素分析 (  $C_{21}H_{16}FNO_3S$  として ) :

計算値 ( % ) : C , 66 . 13 ; H , 4 . 23 ; N , 3 . 67

実測値 : C , 66 . 06 ; H , 4 . 08 ; N , 3 . 68

【0031】

実施例 1

MCC - 555 の調製 ( 1 )

参考例 1 で得られた A 型と D 型結晶体の多形形態混合物 ( 400 mg ) をエタノール ( 4 . 0 ml ) 中に懸濁し、攪拌下 1 時間加熱還流した後、攪拌しながら室温まで冷却した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキをエタノールで洗浄し、減圧乾燥して、361 mg の MCC - 555 を白色結晶として得た ( 理論値の 90 % )。融点 : 150 - 152

20

【0032】

実施例 2

MCC - 555 の調製 ( 2 )

参考例 1 で得られた A 型と D 型結晶体の多形形態混合物 ( 15 . 0 g ) をエタノール ( 68 ml ) に加え、オートクレーブ中、78 で 3 時間、加圧下で加熱懸濁した。その後、混合物を室温まで冷却し、更に 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキをエタノールで洗浄し、減圧乾燥して、14 . 6 g の MCC - 555 を白色結晶として得た ( 理論値の 97 % )。融点 : 150 - 152 .

30

【0033】

実施例 3

B 型結晶体の調製

参考例 1 で得られた A 型と D 型結晶体の多形形態混合物 ( 1 . 62 g ) をトルエン ( 250 ml ) に加え、攪拌下約 65 に加熱した。結晶が完全に溶解した後、溶液を攪拌しながら約 0 までゆっくり冷却した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキを室温で減圧乾燥して、0 . 94 g の B 型結晶体を白色結晶として得た ( 理論値の 58 % )。融点 : 148 - 150 .

【0034】

40

実施例 4

C 型結晶体の調製

参考例 1 で得られた A 型と D 型結晶体の多形形態混合物 ( 300 mg ) を 1 - プロパノール ( 2 . 0 ml ) に加え、攪拌下、還流温度に加熱した。結晶が完全に溶解した後、溶液を攪拌しながら室温までゆっくり冷却した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキを 1 - プロパノールで洗浄し、減圧乾燥して、281 mg の C 型結晶体を白色結晶として得た ( 理論値の 94 % )。融点 : 144 - 146 .

【0035】

実施例 5

D 型結晶体の調製

50

7.0 g の 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオン ( 半精製物 ) を 1 0 0 m l の酢酸エチルと 8 0 m l のヘキサンの混合溶媒に加えた後、攪拌下、還流温度に加熱した。固体物質が完全に溶解した後、溶液を攪拌しながら室温まで冷却した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキをヘキサンで洗浄し、減圧乾燥して、5.4 g の D 型結晶体を白色結晶として得た ( 理論値の 7 7 % ) 。融点 : 1 4 5 - 1 4 7 .

元素分析 (  $C_{21}H_{16}FNO_3S$  として ) :

計算値 ( % ) : C , 6 6 . 1 3 ; H , 4 . 2 3 ; N , 3 . 6 7

実測値 : C , 6 6 . 3 5 ; H , 4 . 2 0 ; N , 3 . 6 3

【 0 0 3 6 】

10

#### 実施例 6

##### A 型単結晶の調製

実施例 1 または実施例 2 で得られた A 型結晶体 ( 2 . 6 g ) にトルエン ( 5 0 . 5 g ) を加え、混合物を緩やかに攪拌しながら 1 0 0 に加熱した。その後、混合物を 2 / 分の冷却速度で 9 0 に冷却し、溶媒を 3 0 0 m m H g の減圧下で穏やかに留去した。蒸発乾固後、残渣を 2 / 分の冷却速度で 3 0 に冷却し、その後静置して室温で冷却して、0.21 m m × 0.066 m m × 0.027 m m の透明無色の単結晶を得た。得られた単結晶の強度を、Mo K ( 5 0 k V 、 4 0 m A ) を用い、- 1 7 0 で、X 線 2 次元回折装置 S M A R T 1 0 0 0 で測定し、その後、最小二乗のフルマトリクス法に基づいた高精度構造分析を行うことによって直接法により構造を確認した。

20

#### 結晶学的データ

##### 格子定数

a 1 5 . 8 4 3 ( 2 )

b 1 8 . 3 8 0 ( 3 )

c 6 . 0 0 0 2 ( 9 )

9 1 . 5 7 6 ( 3 ) °

9 5 . 7 7 6 ( 1 ) °

8 4 . 7 6 4 ( 4 ) °

容積 : 1 7 3 0 . 9 ( 4 ) <sup>3</sup>

空間群 : P 1

Z : 4

D x : 1 . 4 6 4 g / c m <sup>3</sup>

30

結晶構造に基づいて粉末パターンをシュミレーションして、得られた単結晶が A 型結晶体であることを確認した。

【 0 0 3 7 】

#### 実施例 7

##### B 型単結晶の調製

実施例 1 または実施例 2 で得られた A 型結晶体の粉末を、500 μ l のトルエン、200 μ l のエタノール及び 100 μ l のメタノールの混合溶媒に加え、混合物を室温で約 3 ヶ月間静置して、0.3 m m × 0.3 m m × 0.05 m m の透明無色の単結晶を得た。得られた単結晶の強度を、Cu K ( 4 0 k V 、 8 0 m A ) を用い、X 線 4 軸回折装置 E N R A F - n o n i u s C A D 4 ( E N R A F - ノニウス社製 ) で測定し、その後、最小二乗のフルマトリクス法に基づいた高精度構造分析を行うことによって直接法により構造を確認した。

40

#### 結晶学的データ

##### 格子定数

a 1 1 . 1 5 8 ( 3 )

b 6 . 5 8 6 ( 1 )

c 4 9 . 2 4 3 ( 5 )

50

93.85 (1)°

容積：3610.5 (12) <sup>3</sup>

空間群：P 2 1 / n

Z：8

D x：1.403 g / cm<sup>3</sup>

結晶構造に基づいて粉末パターンをシュミレーションして、得られた単結晶が B 型結晶体であることを確認した。

【0038】

実施例 8

10

D 型単結晶の調製

実施例 1 または実施例 2 で得られた A 型結晶体の粉末を、300 μl のメタノール、100 μl のエタノール及び400 μl のアセトニトリルの混合溶媒に加え、混合物を室温で約5日間静置して、0.3 mm × 0.05 mm × 0.02 mm の透明無色の単結晶を得た。得られた単結晶の強度を、Cu K (40 kV、80 mA) を用い、X 線4軸回折装置 ENRAF - nonius CAD 4 (ENRAF - ノニウス社製) で測定し、その後、最小二乗のフルマトリクス法に基づいた高精度構造分析を行うことによって直接法により構造を確認した。

結晶学的データ

格子定数

20

a 18.458 (2)

b 5.9879 (3)

c 17.819 (2)

115.94 (1)°

容積：1771.0 (3) <sup>3</sup>

空間群：P 2 1 / n

Z：4

D x：1.427 g / cm<sup>3</sup>

結晶構造に基づいて粉末パターンをシュミレーションして、得られた単結晶が D 型結晶体であることを確認した。

30

【0039】

試験例 1

種々の結晶形の特徴

(1) 粉末 X 線回折分析 5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの4種の多形形態、即ち、A、B、C、及びD型の粉末 X 線回折パターンを X 線回折装置 PW - 1700 または 1710 (フィリップス社製) で測定した。

多形形態の粉末 X 線回折パターンを図 1 ~ 図 4 に示す。結晶形に特徴的なピークを表 1 にまとめる。

40

【0040】

【表 1】

表 1

結晶形	特徴的ピーク (2θ)
A	11.4°、16.9°、17.6°、22.3° 及び 25.5° に 鋭いピーク
B	10.2°、21.0°、22.7° 及び 29.0° に 鋭いピーク
C	12.2°、14.3°、17.5° 及び 22.0° に 鋭いピーク
D	10.6°、17.4°、22.1° 及び 25.2° に 鋭いピーク

10

## 【0041】

これらの粉末 X 線回折パターンから明らかなように、5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンには異なる回折パターンを与える 4 種の多形形態が存在する。 20

## 【0042】

4 種の区別し得る結晶体、即ち、A ~ D 型結晶体の粉末 X 線分析を数回繰り返した。その結果、主に試験化合物の好ましい配向性の差によって、各測定において特徴的ピークの 2 値のわずかな実験偏差が見られた。従って、添付の請求の範囲及び本明細書において、特徴的ピークは、特徴的ピークの分散した 2 値の中央値を分散の範囲と共に示す値として規定する。よって、請求の範囲及び本明細書において規定する特徴的ピークの中央値は、表 1 に示す特徴的ピークの値と必ずしも一致しないことに注意すべきである。

## 【0043】

( 2 ) 示差走査熱量分析 ( DSC )

30

試料 ( 1 ~ 3 mg ) を示差走査熱量分析装置 DSC - 7 ( パーキンエルマー社製 ) 、または T A S - 2 0 0 ( 理学電機社製 ) にセットし、20 / 分の速度で加熱することによって測定を行った。

得られた結果を、図 7 ~ 図 10 及び表 2 に示す。

## 【0044】

## 【表 2】

表 2

結晶形	特徴
A	152°C がピークの鋭い吸熱バンド
B	128°C がピークの鋭い吸熱バンド
C	146°C がピークの鋭い吸熱バンド
D	147°C がピークの鋭い吸熱バンド

40

## 【0045】

各結晶形は、明らかに区別し得る吸熱ピークを示し、本分析によっても多形形態の違いが 50

確認された。

【 0 0 4 6 】

( 3 ) 検 鏡

光学顕微鏡により、A～D型結晶体の結晶形状を調べた。その結果、A型及びD型結晶体は針状結晶であり、A型結晶体の方が比較的大きいことが判った。またB型及びC型結晶体は、様々な大きさの塊状結晶で構成されていることも判った。結晶形間での形状の差も明らかに認められた。

【 0 0 4 7 】

試験例 2

複数の結晶形の安定性

( 1 ) 融解 - 固化による結晶形の変化 A～D型の各結晶体の試料 ( 1 ～ 3 m g ) を示差走査熱量分析装置 T A S - 2 0 0 ( 理学電機社製 ) にセットし、10 / 分の速度で、結晶が完全に融解する温度まで加熱し、融解した。その後直ちに試料を冷却し、再度固化した。得られた結晶形を表 3 に示す。

【 0 0 4 8 】

【表 3】

表 3

試験前の結晶形	試験後の結晶形
A	A
B	A
C	A
D	A

【 0 0 4 9 】

異なる結晶形、即ち A～D型はそれぞれ、本試験において融解後 A 型結晶体を与えた。この結果は、A 型結晶体が他の結晶体に比べ熱的安定性が高いことを示している。

【 0 0 5 0 】

( 2 ) 物理的衝撃に対する安定性

A～D型の各結晶体の試料 ( 1 g ) をメノウ乳鉢に入れ、1 分間粉碎を行い、粉碎試料の粉末 X 線回折パターンを測定した。このパターンを粉碎前の結晶形のパターンと比較し、結晶形の変化を検討した。結果を表 4 に示す。

【 0 0 5 1 】

【表 4】

表 4

結晶形	粉碎後の変化
A	変化なし
B	一部変化
C	変化なし
D	一部変化

【 0 0 5 2 】

B 型及び D 型結晶体では、粉碎の衝撃による部分的変化が見られた。一方、A 型及び C 型結晶体は変化せず、物理的衝撃に対する安定性が明らかになった。

## 【 0 0 5 3 】

## ( 3 ) 熱安定性

A、C及びD型の各結晶体の試料（約50mg）を透明ガラス瓶に入れ、空气中、70で24時間オープンにて加熱した。冷却後、粉末X線回折パターンを測定し、結晶形の変化を検討した。その結果、C型結晶体において、結晶形の部分的変化が認められ、一方A型及びD型結晶体は、結晶形に変化はなく、熱安定性に優れていることが判った。

## 【 0 0 5 4 】

## ( 4 ) 溶媒中での安定性

A型結晶体を、水、塩化メチレン、ヘキサン、酢酸エチル - ヘキサン、及びエタノール等の種々の溶媒中の懸濁状態で、攪拌下加熱した後、処理後の結晶形の変化の有無を検討した。その結果、A型結晶体は、処理の前後において変化が認められなかった。

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 5 5 】

【図1】A型結晶体の粉末X線回折パターンを示す。

【図2】B型結晶体の粉末X線回折パターンを示す。

【図3】C型結晶体の粉末X線回折パターンを示す。

【図4】D型結晶体の粉末X線回折パターンを示す。

【図5】特開平6 - 247945号公報に開示されている方法により得られた5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの粉末X線回折パターンを示す。

【図6】特開平10 - 139768号公報に開示されている方法により得られた5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの粉末X線回折パターンを示す。

【図7】A型結晶体の示差走査熱量分析パターンを示す。

【図8】B型結晶体の示差走査熱量分析パターンを示す。

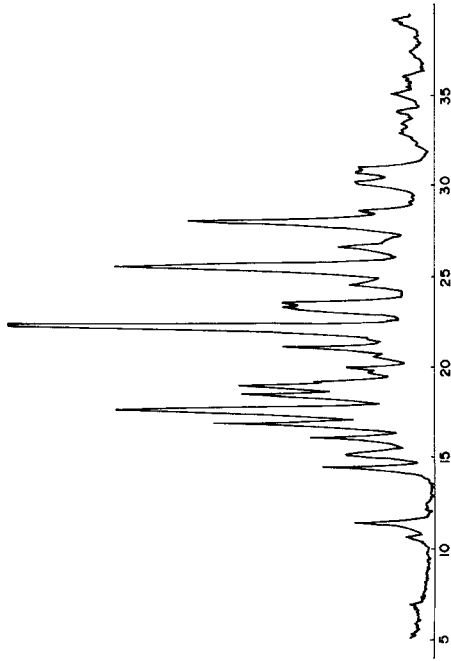
【図9】C型結晶体の示差走査熱量分析パターンを示す。

【図10】D型結晶体の示差走査熱量分析パターンを示す。

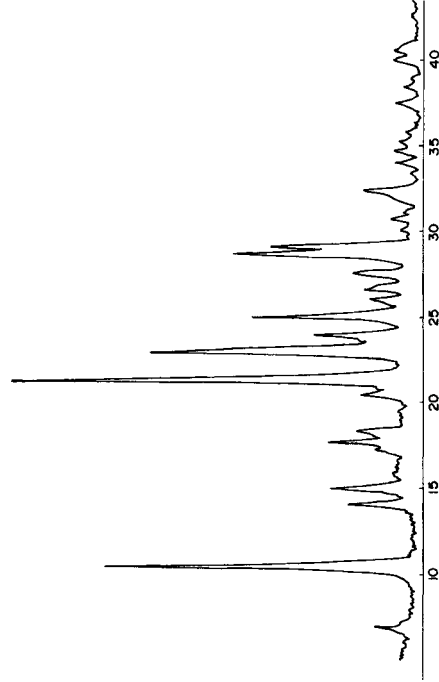
【図11】特開平6 - 247945号公報に開示されている方法により得られた5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの示差走査熱量分析パターンを示す。

【図12】特開平10 - 139768号公報に開示されている方法により得られた5 - [ { 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) オキシ - 2 - ナフチル } メチル ] - 2 , 4 - チアゾリジンジオンの示差走査熱量分析パターンを示す。

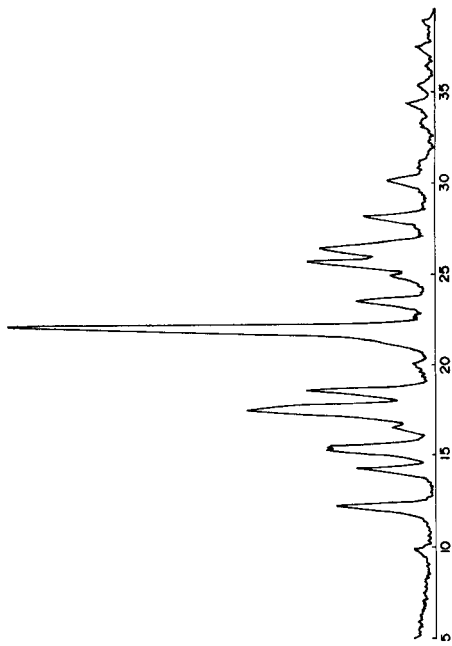
【 図 1 】



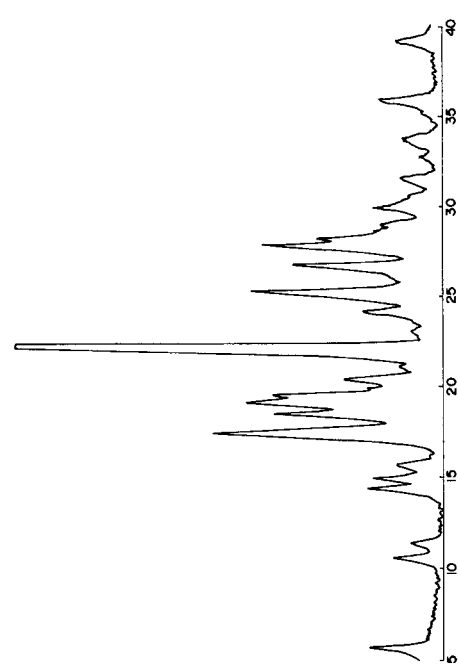
【 図 2 】



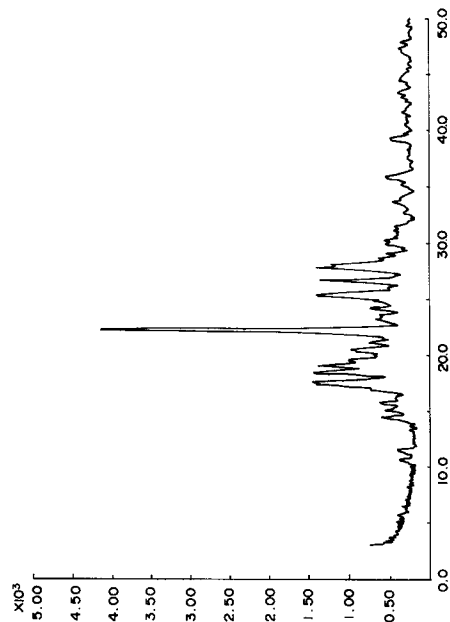
【 図 3 】



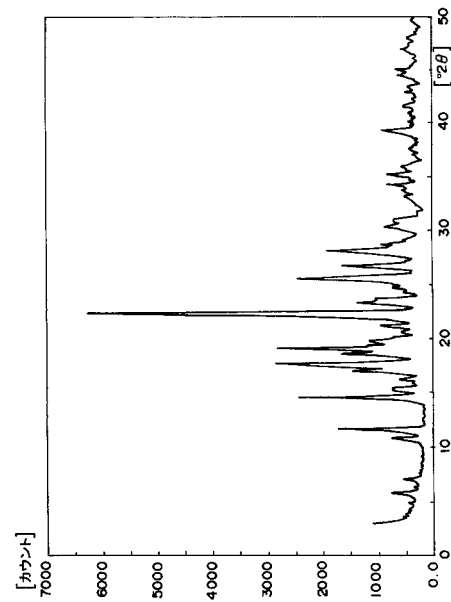
【 図 4 】



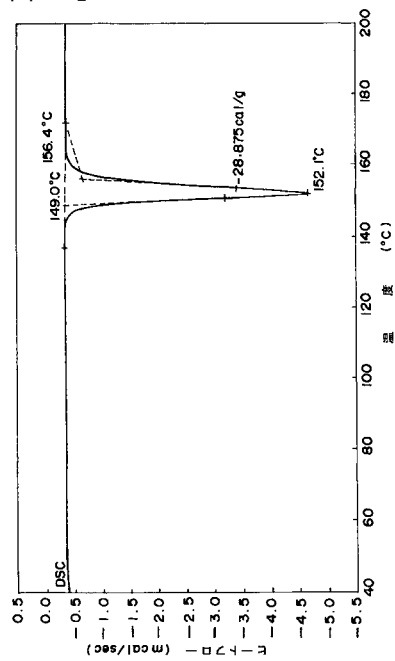
【図 5】



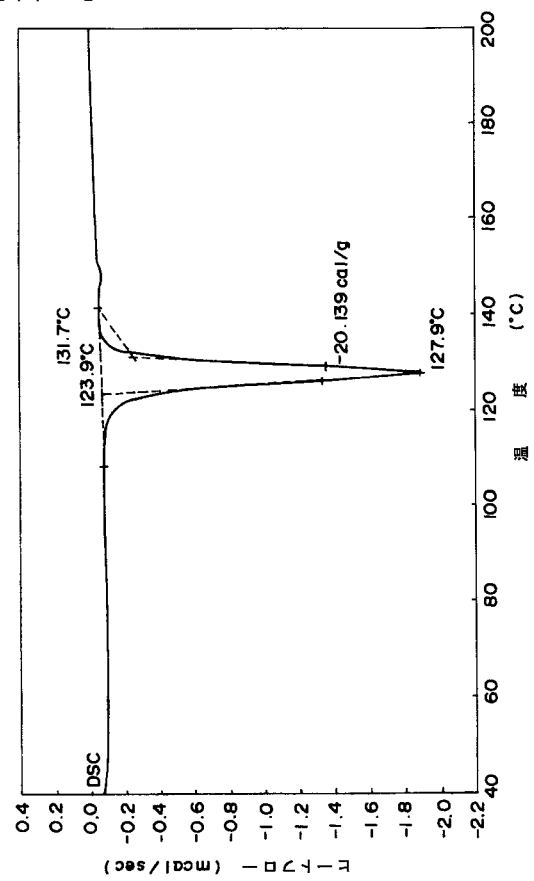
【図 6】



【図 7】

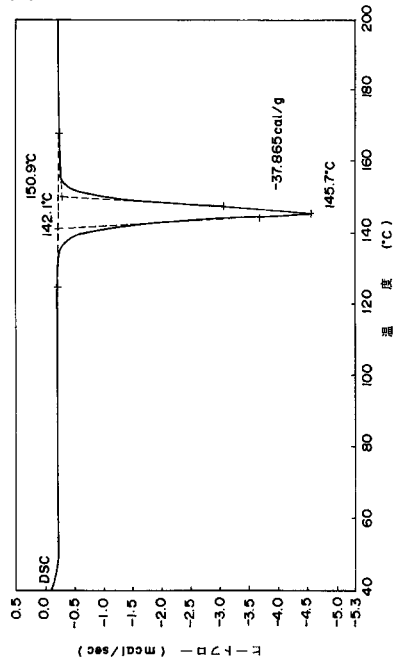


【図 8】

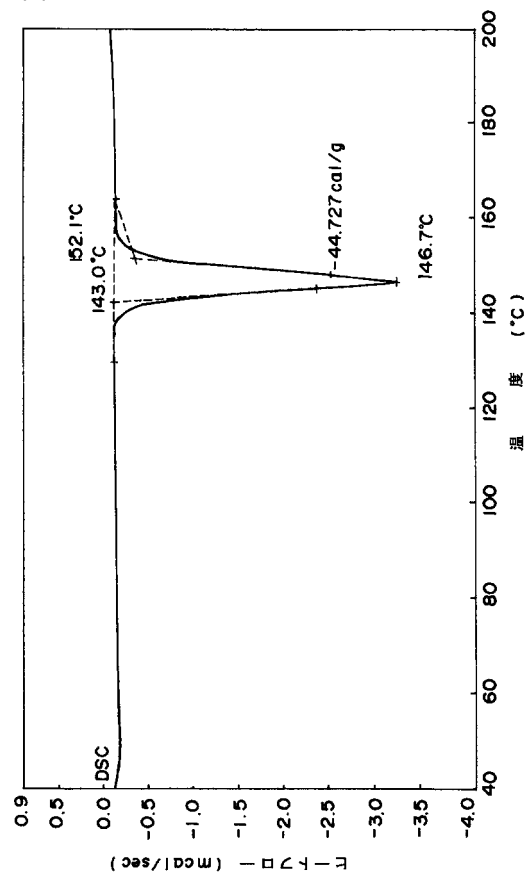




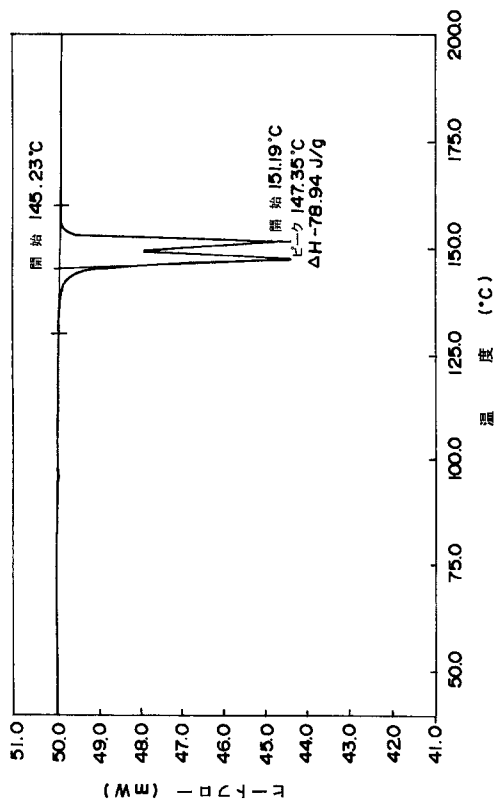
【 図 9 】



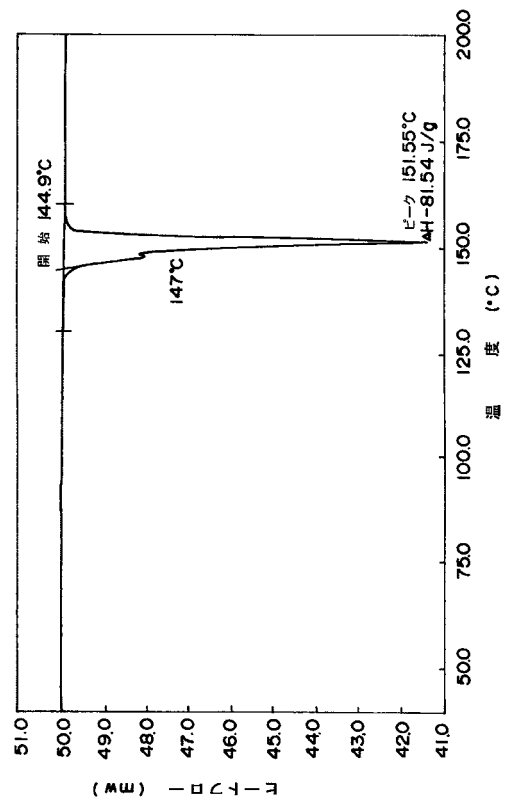
【 図 10 】



【 図 11 】



【 図 12 】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 19/06	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 35/02	A 6 1 P 35/02	
B 0 1 D 9/02	B 0 1 D 9/02	6 0 1 K
C 0 7 D 277/34	B 0 1 D 9/02	6 0 2 B
	B 0 1 D 9/02	6 0 4
	B 0 1 D 9/02	6 0 8 A
	B 0 1 D 9/02	6 1 1 A
	B 0 1 D 9/02	6 1 2
	B 0 1 D 9/02	6 2 5 A

(72)発明者 丸山 章

茨城県鹿島郡波崎町砂山 1 4 番地 三菱ウェルファーマ株式会社鹿島事業所内

(72)発明者 増田 勝彦

茨城県鹿島郡波崎町砂山 1 4 番地 三菱ウェルファーマ株式会社鹿島事業所内

F ターム(参考) 4C033 AD01 AD03 AD17 AD20

4C086 AA01 AA03 AA04 BC82 GA15 MA01 MA04 NA03 ZA66 ZB27

ZC31 ZC33 ZC35