

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2012年11月1日(01.11.2012)



(10) 国際公開番号  
WO 2012/147832 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07D 413/14 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/061175
- (22) 国際出願日: 2012年4月26日(26.04.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2011-100162 2011年4月27日(27.04.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 小野 誠 (ONO, Makoto).
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目2番58号 第一三共株式会社内 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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, 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(条約第21条(3))

(54) Title: PHENYL PYRROLE DERIVATIVE CRYSTAL

(54) 発明の名称: フェニルピロール誘導体の結晶

(57) Abstract: Provided is a phenyl pyrrole derivative monomethanesulfonate having: excellent glucokinase activation action; markedly improved solubility, hygroscopicity, and stability; and excellent oral absorption. Also provided is a monomethanesulfonate crystal. The present invention provides a (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-methyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl]-1H-pyrrole-2-yl}-5-[[5-(methylsulfonyl)pyrazin-2-yl]oxy]phenoxy)propane-1-ol monomethanesulfonate having excellent glucokinase activation activity, and also provides a crystal thereof, and a drug containing the monomethanesulfonate or crystal, and an agent for preventing and/or treating diabetes or the like containing the same.

(57) 要約: 優れたグルコキナーゼ活性化作用を有し、溶解性、吸湿性及び安定性が著しく改善され、優れた経口吸収性を発揮するフェニルピロール誘導体のモノメタンスルホン酸塩及びその結晶を提供すること。本発明は、優れたグルコキナーゼ活性化作用を有する、(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ]フェノキシ)プロパン-1-オールモノメタンスルホン酸塩、その結晶及びそれらを含む医薬、糖尿病等の予防及び/又は治療剤を提供する。



WO 2012/147832 A1

## 明 細 書

発明の名称：フェニルピロール誘導体の結晶

### 技術分野

[0001] 本発明は、優れたグルコキナーゼ活性化作用を有し、糖尿病等の治療薬として有用な化合物の結晶に関する。

### 背景技術

[0002] グルコキナーゼ (glucokinase、本明細書中ではG Kと略すことがある) 活性化作用を有する物質が、糖尿病又は耐糖能異常の治療及び予防薬として、あるいは、網膜症、腎症、神経症、虚血性心疾患、動脈硬化等の糖尿病の慢性合併症の治療及び予防薬として有用であることが知られている。

[0003] フェニルピロール部位を有する、(2S)-2-(3-{5-[ (5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{ [5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル] オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オールがG K活性化作用を有する物質として報告されている(特許文献1)。

特許文献1：国際公開第2009/099080号パンフレット

### 発明の開示

#### 発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明の課題は、G K活性化薬の結晶を生成し、特に糖尿病、耐糖能異常の治療および予防薬を提供することにある。発明者は、G K活性化作用を有する化合物について鋭意研究を行った結果、公知のフェニルピロール化合物をメタンスルホン酸塩の結晶とすることにより優れた薬理活性が発揮されることを見出した。

[0005] 即ち、フェニルピロール化合物である、(2S)-2-(3-{5-[ (5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{ [5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル] オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オールをメタンスル

ホン酸塩とすることにより得られた新規な (2S) - 2 - (3 - {5 - [ (5S) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル } - 5 - { [5 - (メチルスルホニル) ピラジン - 2 - イル] オキシ } フェノキシ) プロパン - 1 - オール モノメタン スルホン酸塩 (本明細書中、「化合物 I」と称する場合がある。) の結晶は、そのフリー体 (塩を形成していない化合物) に比べて、溶解性及び体内動態が著しく改善されており、優れた経口吸収性を発揮する。この優れた経口吸収性により、より少量でも十分な血中濃度を確保することができ、優れた薬理活性を得る事ができる。また、生体利用率 (BA) にも優れている。

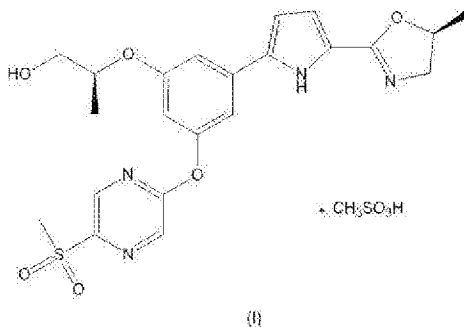
### 課題を解決するための手段

[0006] 本発明は、(1) (2S) - 2 - (3 - {5 - [ (5S) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル } - 5 - { [5 - (メチルスルホニル) ピラジン - 2 - イル] オキシ } フェノキシ) プロパン - 1 - オール メタン スルホン酸塩に関する。

[0007] 更に、本発明は、

(2) 下記の式 (1)

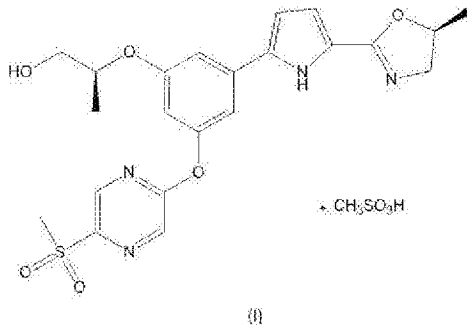
[0008] [化1]



[0009] で表される、(2S) - 2 - (3 - {5 - [ (5S) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル } - 5 - { [5 - (メチルスルホニル) ピラジン - 2 - イル] オキシ } フェノキシ) プロパン - 1 - オール モノメタン スルホン酸塩に関する。

[0010] (3) (2) に記載の、下記の式 (1)

[0011] [化2]



[0012] で表される、(2S)-2-(3-{5-[ (5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{ [5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オールモノメタンサルホン酸塩の結晶。

[0013] (4) (3) に記載の結晶であって、銅のK $\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折による回折角(2 $\theta$ )として、8.2、17.1、18.0、19.5、19.6、20.0、20.2、22.0、22.2、23.5および24.1(度)(それぞれ $\pm 0.2$ )に特徴的ピークを有する結晶。

[0014] (5) (3) に記載の結晶であって、銅のK $\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折による回折角(2 $\theta$ )として、下記の表

[0015]

[表1]

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

[0016] で示される特徴的ピークおよび相対強度を有する結晶（回折角はそれぞれ±0.2）。

[0017] (6) (3) に記載の結晶であって、銅の $K\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折による回折角（ $2\theta$ ）として、図1のパターンによって示される特徴的ピークを有する結晶。

[0018] (7) (3) に記載の結晶であって、熱分析（DTA）において185℃～195℃に少なくとも1つの吸熱ピークを有する結晶。

[0019] (8) (3) に記載の結晶であって、熱分析（TG/DTA）プロフィールとして、図3のパターンによって示される特徴的ピークを有する結晶。

[0020] (9) (3) に記載の結晶であって、銅の $K\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折による回折角（ $2\theta$ ）として、9.8、15.9、16.8、18.2、19.1、19.7、20.5、22.3、22.8、23.4、23.8、24.6、25.4、25.6および27.8（度）（それぞれ±0.2）に特徴的ピークを有する結晶。

[0021] (10) (3) に記載の結晶であって、銅の $K\alpha$ 線の照射で得られる粉

末X線回折による回折角（ $2\theta$ ）として、下記の表

[0022] [表2]

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

[0023] で示される特徴的ピークおよび相対強度を有する結晶（回折角はそれぞれ±0.2）。

[0024] (11) (3) に記載の結晶であって、銅の $K\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折による回折角（ $2\theta$ ）として、図2のパターンによって示される特徴的ピークを有する結晶。

[0025] (12) (3) に記載の結晶であって、熱分析（DTA）において175℃～185℃に少なくとも1つの吸熱ピークを有する結晶。

[0026] (13) (3) に記載の結晶であって、熱分析（TG/DTA）プロフィールとして、図4のパターンによって示される特徴的ピークを有する結晶。

- [0027] (14) (1) 若しくは(2)に記載の化合物又は(3)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載の結晶を有効成分として含有する医薬組成物。
- [0028] (15) (4)乃至(8)から選択されるいずれか一項に記載の結晶及び／又は(9)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載の結晶を有効成分として含有する医薬組成物。
- [0029] (16) 医薬組成物が、糖尿病又は耐糖能異常の治療及び／又は予防のための(14)又は(15)に記載の医薬組成物。
- [0030] (17) (1) 若しくは(2)に記載の化合物又は(3)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載の結晶を有効成分として含有する、糖尿病又は耐糖能異常の予防薬又は治療薬。
- [0031] (18) 糖尿病又は耐糖能異常の予防薬又は治療薬のための、(1)若しくは(2)に記載の化合物又は(3)乃至(13)から選択されるいずれか一項に記載の結晶の使用。
- [0032] (19) (2S) - 2 - (3 - {5 - [(5S) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル} - 5 - { [5 - (メチルスルホニル) ピラジン - 2 - イル] オキシ} フェノキシ) プロパン - 1 - オールに、溶媒中、メタンサルホン酸を作用させることを特徴とする、(2)に記載の化合物の製造方法。
- [0033] (20) 溶媒が、含水アセトンである、(19)に記載された方法。
- [0034] (21) 溶媒が、含水1-プロパノールである、(19)に記載された方法  
に関する。
- [0035] 本発明の(2S) - 2 - (3 - {5 - [(5S) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル} - 5 - { [5 - (メチルスルホニル) ピラジン - 2 - イル] オキシ} フェノキシ) プロパン - 1 - オール メタンサルホン酸塩とは、(2S) - 2 - (3 - {5 - [(5S) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサ

ゾール-2-イル] - 1 H-ピロール-2-イル} - 5 - { [5 - (メチルスルホニル) ピラジン-2-イル] オキシ} フェノキシ) プロパン-1-オールとメタンスルホン酸が、イオン結合した化合物である。両者の割合は、両者を作用させる条件によって異なるが、任意の割合でイオン結合した化合物をすべて含むものである。好適には、1対1でイオン結合した化合物であり、(2S) - 2 - (3 - {5 - [(5S) - 5 - メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル] - 1 H-ピロール-2-イル} - 5 - { [5 - (メチルスルホニル) ピラジン-2-イル] オキシ} フェノキシ) プロパン-1-オール モノメタンスルホン酸塩である。

[0036] 本発明の化合物 I の結晶とは、その内部構造が三次元的に構成原子（又はその集団）の規則正しい繰り返しからなる固体を示し、そのような規則正しい内部構造を有さないアモルファス状の固体とは区別される。ある固体が結晶であるか否かは、結晶学的に周知の方法（例えば、粉末 X 線回折測定、示差走査熱量分析等）で調べることができる。例えば、ある固体について銅の K $\alpha$  線の照射で得られる X 線による粉末 X 線回折測定を行い、その X 線回折図において明確なピークが観測される場合には、その固体は結晶であると決定され、明確なピークが観測されない場合にはその固体はアモルファス状であると決定される。当該ピークを読み取ることはできるがピークが明確でない（例えば、ブロードである）場合には、その固体は結晶化度の低い結晶であると決定され、そのような結晶化度の低い結晶も本発明の結晶に包含される。

[0037] 同じ化合物の結晶であっても、結晶化の条件によって、複数の異なる内部構造及び物理化学的性質を有する結晶が生成することがある（結晶多形）が、本発明の結晶は、これらの結晶のいずれであってもよく、2以上の結晶の混合物であってもよい。従って、本発明の結晶は、これらの結晶およびこれらの結晶の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

[0038] 本発明の結晶は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、付着水が付く場合や通常の大気条件下において 25 乃至 150 $^{\circ}$ C に加熱すること

等により、水和物を形成する場合がある。さらには、本発明の結晶は付着残留溶媒または溶媒和物中に、結晶化時の溶媒を含む場合もある。

[0039] 得られた結晶は、粉末X線回折装置をはじめとして、結晶解析に有用な種々の機器、例えば、赤外分光装置、熱分析装置（TG/TDA）、水蒸気吸着測定装置を用いてその物理学的性質を調べることができる。

[0040] 本明細書において、本発明の結晶を粉末X線回折のデータに基づき表すことがあるが、粉末X線回折は、通常、当該分野において用いられる手法により測定・解析を行えばよく、例えば、試験例に記載の方法により行うことができる。また、一般に、水和物や脱水物は結晶水の着脱によって、その格子定数が増減し、粉末X線回折における回折角（ $2\theta$ ）に変化を与えることがある。また、ピークの強度は、結晶の成長面等の違い（晶癖）等によって変化することもある。従って、本発明の結晶を粉末X線回折のデータに基づき表した場合、粉末X線回折におけるピークの回折角およびX線回折図が一致する結晶のほか、それらから得られる水和物および脱水物も本発明の範囲に含まれる。

[0041] 銅の $K\alpha$ 線を使用した粉末回折測定においては、通常、銅の $K\alpha$ 線（ $K\alpha 1$ 線及び $K\alpha 2$ 線が分離されていないもの）が試料に照射される。X線回折図は、 $K\alpha$ 線に由来する回折を解析して得ることができ、また、 $K\alpha$ 線に由来する回折から取り出された $K\alpha 1$ 線に由来する回折のみを解析して得ることもできる。本発明において、 $K\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折図は、 $K\alpha$ 線に由来する回折ピークを解析して得られるX線回折図、及び、 $K\alpha 1$ 線に由来する回折を解析して得られるX線回折図を包含し、好適には、 $K\alpha 1$ 線に由来する回折を解析して得られるX線回折図である。

[0042] 本発明の化合物Iの結晶としては、たとえば、銅の $K\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折において、回折角度 $2\theta$ （度）＝8.2、17.1、18.0、19.5、19.6、20.0、20.2、22.0、22.2、23.5および24.1に特徴的なピークを有する結晶又は回折角度 $2\theta$ （度）＝9.8、15.9、16.8、18.2、19.1、19.7、20.5

、 2 2 . 3、 2 2 . 8、 2 3 . 4、 2 3 . 8、 2 4 . 6、 2 5 . 4、 2 5 . 6 および 2 7 . 8 に特徴的なピークを有する結晶を挙げることができる。ここで、「特徴的ピーク」とは、粉末 X 線回折において最大ピーク強度を 1 0 0 とした場合の相対強度 1 5 以上のピークを意味する。

[0043] 図 1 及び図 2 の粉末 X 線回折図において、縦軸には回折強度 [カウント / 秒 (cps)] を示し、横軸には回折角度  $2\theta$  (度) を示す。 $2\theta$  は、測定条件等によりその位置及び相対強度が多少変化し得るものであるため、 $2\theta$  がわずかに異なる場合であっても、適宜スペクトル全体のパターンを参照して結晶形の同一性は認定されるべきである。その誤差は、通常  $\pm 2$  の範囲であり、好ましくは  $\pm 1$  の範囲であり、より好ましくは  $\pm 0.5$  の範囲であり、更により好ましくは  $\pm 0.2$  の範囲である。

[0044] また、それぞれの回折ピークの強度についても、結晶学の分野において周知であるように、多数の因子 (特定の結晶形態から生じる優先方位および粒子サイズの影響を含む) に起因して変化し得るものであり、本発明の結晶を特定するための上記主要ピークの相対強度も変化し得るものであるが、それらの結晶も本発明の結晶に包含される。

### 発明の効果

[0045] 本発明によれば、溶解性、吸湿性及び安定性に優れたフェニルピロール誘導体の結晶を提供することが可能となる。本発明のフェニルピロール誘導体のスルホン酸塩の結晶は、GK を活性化し、糖尿病又は耐糖能異常の予防及び / 又は治療薬として有効である。

### 図面の簡単な説明

[0046] [図1] 実施例 1 で得られた結晶の粉末 X 線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント / 秒 (cps) 単位で示し、横軸は、回折角度  $2\theta$  を示す。

[図2] 実施例 2 で得られた結晶の粉末 X 線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント / 秒 (cps) 単位で示し、横軸は、回折角度  $2\theta$  を示す。

[図3] 実施例 1 で得られた結晶の熱分析 (TG / DTA) パターン図。図の縦軸は、熱量 ( $\mu V$ ) 又は重量変化 (%) を示し、横軸は、温度 ( $^{\circ}C$ ) を示す

。190℃付近に吸熱ピークを示す。

[図4]実施例2で得られた結晶の熱分析(TG/DTA)パターン図。図の縦軸は、熱量(μV)又は重量変化(%)を示し、横軸は、温度(℃)を示す

。182℃付近に吸熱ピークを示す。

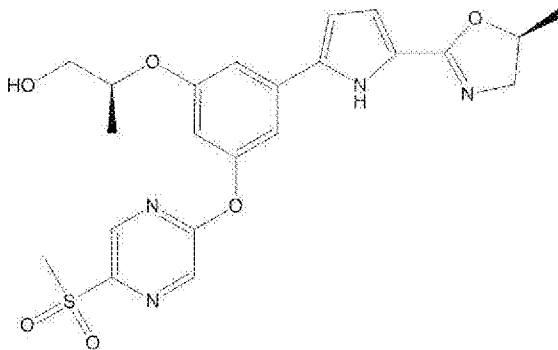
[図5]実施例1で得られた結晶の吸脱湿挙動を示す図。図の縦軸は、重量変化(%)を示し、横軸は、相対湿度(%)を示す。

[図6]実施例2で得られた結晶の吸脱湿挙動を示す図。図の縦軸は、重量変化(%)を示し、横軸は、相対湿度(%)を示す。

### 発明を実施するための形態

[0047] 下記の式(11)

[0048] [化3]



(11)

[0049] で表される、(2S)-2-(3-{5-[ (5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{ [5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール ((2S)-2-(3-{5-[ (5S)-5-Methyl-4,5-dihydro-1,3-oxazol-2-yl]-1H-pyrrol-2-yl}-5-{[5-(methylsulfonyl)pyrazin-2-yl]oxy}phenoxy)propan-1-ol) (本明細書中、「化合物11」と称する場合がある。)は、化合物1のフリー体である。

[0050] 化合物11を製造する方法は特に限定されないが、例えば、特許文献1に記載の方法またはこれに準ずる方法で製造することができる。

[0051] 化合物1を製造する方法は特に限定されないが、例えば、溶媒中、化合物

11を、メタンスルホン酸と作用させて結晶を析出させることによって、結晶性の化合物として得ることができる。

[0052] 使用される溶媒は、好適には、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン又はこれらの含水溶媒であり、より好適には、含水アセトンであり、含水1-プロパノールである。

[0053] 含水溶媒における水の含有割合は、通常、3%乃至12.5%である。含水アセトンにおける水の含有割合は、好適には、4%乃至10%であり、より好適には5%である。含水1-プロパノールにおける水の含有割合は、好適には、5%乃至12%であり、より好適には10%である。

[0054] 温度は、通常、15℃乃至40℃であり、好適には20℃乃至25℃である。

[0055] 本発明の化合物又はその結晶は、種々の形態で投与することができる。その投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、乳剤、丸剤、散剤、シロップ剤（液剤）等による経口投与、または注射剤（静脈内、筋肉内、皮下または腹腔内投与）、点滴剤、坐剤（直腸投与）等による非経口投与を挙げることができる。これらの各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤等の医薬の製剤技術分野において通常使用し得る補助剤を用いて製剤化することができる。

[0056] 錠剤として使用する場合、担体として、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプ

ン、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩類、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の潤沢剤等を使用することができる。また、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

[0057] 丸剤として使用する場合、担体として、例えば、グルコース、乳糖、カカオバター、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、寒天等の崩壊剤等を使用することができる。

[0058] 坐剤として使用する場合、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオバター、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリド等を挙げることができる。

[0059] 注射剤として使用する場合、液剤、乳剤または懸濁剤として使用することができる。これらの液剤、乳剤または懸濁剤は、殺菌され、血液と等張であることが好ましい。これら液剤、乳剤または懸濁剤の製造に用いる溶媒は、医療用の希釈剤として使用できるものであれば特に限定はなく、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、グルコースまたはグリセリンを製剤中に含んでいてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を含んでいてもよい。

[0060] また、上記の製剤には、必要に応じて、着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等を含めることもでき、更に、他の医薬品を含めることもできる。

[0061] 上記製剤に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常、全組成物中0.5乃至70重量%、好ましくは1乃至30重量%含む。

[0062] その使用量は患者（温血動物、特に人間）の症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1日あたり、上限として2000mg（好ましくは100mg）であり、下限として0.1mg（好ましくは1mg、さらに好ましくは10mg）を成人に対して、1日当り1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

### 実施例

[0063] 以下に、実施例、試験例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定するものではない。

[0064] （実施例1）

(2S)-2-(3-{5-[ (5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{ [5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール モノメタンスルホン酸塩

(2S)-2-(3-{5-[ (5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{ [5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール[国際公開番号 WO2009/099080に実施例100として記載の化合物] 1.51 g (3.2 mmol)を5%含水アセトン2.0mLに懸濁させ、メタンスルホン酸 0.308 g (3.2 mmol)を加え、水浴中50-55度に加熱しながら、5%含水アセトン1.6 mLを滴加し、溶解後、室温に戻し1日攪拌した。析出晶を減圧ろ取後、1日風乾して、標記の化合物1.76 g (収率: 96.9%)を淡黄白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ: 1.38(3H, d, J=6.3Hz), 1.68(3H, d, J=6.3Hz), 3.24(3H, s), 3.63(1H, dd, J=5.5, 11.7Hz), 3.78(1H, dd, J=7.8, 11.3Hz), 3.87(1H, dd, J=6.3,

11.7Hz), 4.32(1H, dd, J=9.4, 11.3Hz), 4.79(1H, dt, J=6.3, 12.1Hz), 5.32-5.41(1H, m), 6.64(1H, dd, J=2.3, 4.3Hz), 6.76(1H, t, J=2.3Hz), 7.13(1H, dd, J=1.6, 2.3Hz), 7.25(1H, dd, J=2.3, 4.3Hz), 7.60(1H, t, J=2.0Hz), 8.50(1H, d, J=1.6Hz), 8.80(1H, d, J=1.6Hz), 12.10(1H, s), 12.61(1H, s).

#### 元素分析

$C_{22}H_{24}N_4O_6S \cdot CH_3SO_3H$

理論値C; 48.58, H; 4.96, N; 9.85, O; 25.32, S; 11.28

実測値C; 48.59, H; 4.96, N; 9.77, O; 25.38, S; 11.35

測定機器 CHN: ヤナコ・テクニカルサイエンス社CHN CORDER MT-6型

O: elementar社vario MICRO cube

S: DIONEX社ICS-1500 Ion Chromatography.

[0065] 実施例1で得た化合物の結晶を、本明細書中、「Form I結晶(Ⅰ形結晶)」と称する場合がある。

[0066] (実施例2)

(2S)-2-(3-{5-[ (5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{ [5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オールモノメタンスルホン酸塩

(2S)-2-(3-{5-[ (5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{ [5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール[国際公開番号 WO2009/099080に実施例100として記載の化合物] 1.00 g (2.1 mmol)を10%含水1-プロパノール1.5mLに懸濁させ、メタンスルホン酸 0.208 g (2.1 mmol)を加え、水浴中50-55度に加熱しながら、10%含水1-プロパノール0.9 mLを滴加し、溶解後、室温に戻し1日攪拌した。析出晶を減圧ろ取後、1日風乾して、標記の化合物1.19 g (収率: 99.1%)を淡黄白色結晶として得た。

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

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

元素分析 (0.5 $\text{H}_2\text{O}$ の付着水を含む)

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

理論値C; 47.82, H; 5.06, N; 9.70, O; 26.31, S; 11.10

実測値C; 47.73, H; 5.10, N; 9.63, O; 26.37, S; 11.29

実施例2で得た化合物の結晶を、本明細書中、「Form I 結晶 (I I 形結晶)」と称する場合がある。

[0067] (試験例1) 粉末X線回折の測定

フィリップス社製X 'Pert-MPD PW 3050 (比例計数管,  $K_\beta$ 線除去用スリット付)を用い、試料を試料ガラスホルダー上に均し、下記条件にて測定した。

(分析条件)

X線種: Cu K. (波長: 1.54 Å)、管電圧: 40kV、管電流: 35mA、走査速度: 0.02°/sec、ステップ°: 0.01°、走査範囲( $2\theta$ ): 5-40°

<測定結果>

Form I 結晶を上記方法で測定した粉末X線回折図を図1に示す。図1において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度15以上のピークを表3に示す。

[0068]

[表3]

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

[0069] Form I 結晶を上記方法で測定した粉末X線回折図を図2に示す。図2において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度15以上のピークを表4に示す。

[0070]

[表4]

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

## [0071] (試験例2) 熱分析測定

試料をアルミニウムパンに秤量し、以下に示す条件で示差熱と熱重量の同時測定を実施した。

(測定条件)

測定機器: エスアイアイ・ナノテクノロジー社TG/DTA6200

試料量: 約5mg

昇温速度: 10° C/min

測定範囲: 室温~300°C

雰囲気: 窒素気流下200mL/min

(測定結果)

F o r m I 結晶を上記方法で測定した結果を図3に示す。

[0072] F o r m I 結晶は、190℃付近に吸熱ピークを示し、室温～150℃付近まで重量減少は観測されなかった。

[0073] F o r m I I 結晶を上記方法で測定した結果を図4に示す。

[0074] F o r m I I 結晶は、182℃付近に吸熱ピークを示し、室温～150℃付近までにわずかな重量減少を示した。

[0075] (試験例3) 吸湿性試験

試料をガラス製サンプルカップに秤量し、以下に示す条件にて重量を測定した。

(測定条件)

測定機器:VTI社SGA-100

測定湿度: 40, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10%RH

測定温度: 25° C、最小曝露時間: 15min

最大曝露時間: 120min、Step移行条件: 0.03wt.%以内

測定終了時の外観を確認した。

(測定結果)

F o r m I 結晶を上記方法で測定した結果を図5に示す。

[0076] F o r m I 結晶は吸湿性を示さなかった。

[0077] F o r m I I 結晶を上記方法で測定した結果を図6に示す。

[0078] F o r m I I 結晶は吸湿性を示さなかった。

[0079] (試験例4) 溶解性試験

(試験方法)

F o r m I 結晶 (4mg)、F o r m I I 結晶 (4mg) 及び化合物 I I (4mg) をそれぞれ、水、日本薬局方溶出試験液第1液(JP1)、日本薬局方溶出試験液第2液(JP2)、空腹時人工腸液(FaSSIF)、飽食時人工腸液(FeSSIF) 2mLに溶解した。37℃の恒温水槽中、5分毎30秒間激しく攪拌し、30分後上澄みの一部を採取し、シリンジフィルターにてろ過した。ろ液を適宜

希釈し、試料溶液とした。

以下の条件にてHPLCを用いて測定した。

(分析法条件)

HPLCシステム:Waters Alliance

Column:Waters, XBridge C18 3.5  $\mu$ m, Column Size: 3.0x50mm

Column Temp:40  $^{\circ}$ C, Flow Rate: 1.0 mL/min

Solvent A:5mM 炭酸水素アンモニウム水溶液、Solvent B:アセトニトリル

Gradient Programは、以下の通りである。

[0080] [表5]

| Time (分) | Total flow (mL/分) | %A | %B |
|----------|-------------------|----|----|
| 0        | 1.0               | 95 | 5  |
| 10       | 1.0               | 5  | 95 |
| 15       | 1.0               | 5  | 95 |
| 15.1     | 1.0               | 95 | 5  |
| 20       | 1.0               | 95 | 5  |

[0081] (測定結果)

表6に示すように、化合物IIに比べ、Form I結晶及びForm II結晶は、いずれの試験液においても高い溶解性を示した。

[0082]

[表6]

| 試験液                   | 濃度 (µg/mL) |          |           |
|-----------------------|------------|----------|-----------|
|                       | 化合物 I I    | Form I結晶 | Form II結晶 |
| 水                     | 5.59       | >1500    | >1500     |
| 日局溶出試験液第1液            | >1500      | >1500    | >1500     |
| 日局溶出試験液第2液            | 5.87       | 11.8     | 14.1      |
| 空腹時人工腸液結晶<br>(FaSSIF) | 12.0       | 20.4     | 20.5      |
| 飽食時人工腸液結晶<br>(FeSSIF) | 222        | 1145     | 1381      |

## [0083] (試験例5) 化学的安定性評価

## (試験方法)

Form I結晶及びForm II結晶をアルミニウムパンに精密に秤量し、乾熱(60℃、0%RH)、湿熱(40℃、75%RH)条件にて14日間保存した。試験例4の溶解性試験と同じHPLC条件で、類縁物増加量を測定した。

## (測定結果)

表7に示すように、乾熱、湿熱条件下、Form I結晶は、0.4%、0.3%の類縁物増加、Form II結晶は、0.9%、0.3%の類縁物増加がそれぞれ認められた。類縁物増加が微量であり安定であった。

## [0084]

[表7]

| 保存条件            | 類縁物増加 (%) |           |
|-----------------|-----------|-----------|
|                 | Form I結晶  | Form II結晶 |
| 60°C/0%RH、 2週間  | +0.4      | +0.9      |
| 40°C/75%RH、 2週間 | +0.3      | +0.3      |

[0085] (試験例6)

自然発症糖尿病ラット (ZDF-Lepr<sup>fa</sup>/CrIcrlj)の9週齢の雄を使用した。

[0086] 本発明の化合物の結晶である F o r m I 結晶を10 mg/kg、又は、そのフリー体であるところの化合物 I I を8.3 mg/kg(フリー体換算で、F o r m I 結晶の10 mg/kgと等量に相当)を、それぞれ20% HP-β-シクロデキストリン水溶液(以下、溶媒)に懸濁し、絶食下にて経口投与した。

[0087] 化合物投与前(0時間)、及び、投与0.5、1、2、4、6時間後の血糖値測定を常法に従って行った。即ち、ラット尾先端部(約1mm)を切断し、ヘパリンによって抗凝固処理したヘマトクリット管にて採血した血液を遠心分離し、得られた血漿をグルコローダーF(A&T)にて測定した。得られた血糖値を用いて、投与0から6時間後の血糖値曲線下面積を算出した。

[0088] F o r m I 結晶、化合物 I I、又は、溶媒のみを投与した各群の血糖低下作用試験の結果は表8に示す通りであった。

[0089] なお、表8中の値は、すべて5匹の自然発症糖尿病ラット (ZDF-Lepr<sup>fa</sup>/CrIcrlj)を用いた試験結果値の平均値である。

[0090]

[表8]

|           | 血糖値曲線下面積 (mg/dl×hr) | P値 (t検定) |             |
|-----------|---------------------|----------|-------------|
|           |                     | vs溶媒群    | vs化合物 I I 群 |
| 溶媒投与群     | 918.1 ± 52.3        |          |             |
| 化合物 I I   | 661.8 ± 26.9        | 0.0024   |             |
| Form I 結晶 | 529.0 ± 24.5        | <0.0001  | 0.0065      |

[0091] 表8の結果から、本発明の化合物の結晶であるForm I 結晶は、そのフリー体であるところの化合物 I I よりも優れた血糖低下作用を示した。

[0092] Form I 結晶、Form I I 結晶は溶解性に優れ、非常に安定な結晶であり、in vivo 吸収性評価においても化合物 I I に比べ、高い血中濃度を示し医薬品結晶として優位な性質を有している。安定晶であるForm I 結晶と準安定晶であるForm I I 結晶が存在するが、両結晶形は、晶析溶媒を選択することにより、選択的に取得可能である。

[0093] 製剤例1：カプセル剤

|              |       |
|--------------|-------|
| 実施例1又は2の化合物  | 50mg  |
| 乳糖           | 128mg |
| トウモロコシデンプン   | 70mg  |
| ステアリン酸マグネシウム | 2mg   |
| -----        |       |
|              | 250mg |

上記処方の粉末を混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末を250mgのゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

[0094] 製剤例2：錠剤

|              |       |
|--------------|-------|
| 実施例1又は2の化合物  | 50mg  |
| 乳糖           | 126mg |
| トウモロコシデンプン   | 23mg  |
| ステアリン酸マグネシウム | 1mg   |

-----  
200mg

上記処方粉末を混合し、トウモロコシデンプン糊を用いて造粒、乾燥した後、打錠機により打錠して、1錠200mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

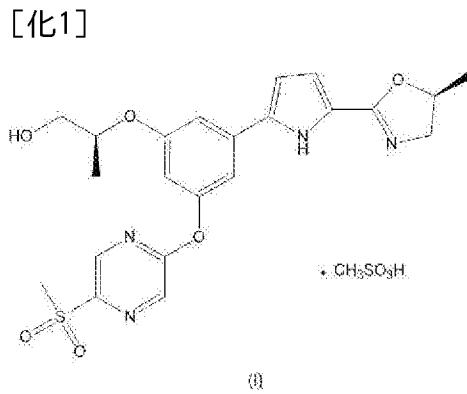
### 産業上の利用可能性

[0095] 本発明によれば、溶解性、吸湿性及び安定性に優れたフェニルピロール誘導体の結晶を提供することが可能となる。本発明のフェニルピロール誘導体のスルホン酸塩の結晶は、医薬として有用である。

## 請求の範囲

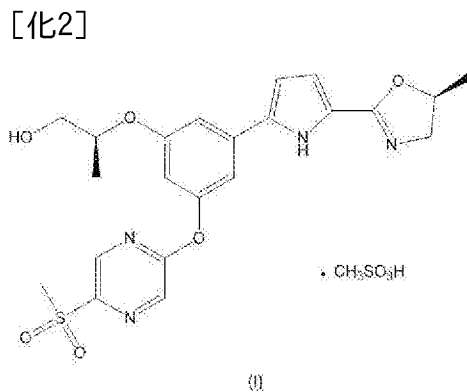
[請求項1] (2S) - 2 - (3 - {5 - [(5S) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル} - 5 - { [5 - (メチルスルホニル) ピラジン - 2 - イル] オキシ} フェノキシ) プロパン - 1 - オール メタンスルホン酸塩。

[請求項2] 下記の式 (1)



で表される、(2S) - 2 - (3 - {5 - [(5S) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル} - 5 - { [5 - (メチルスルホニル) ピラジン - 2 - イル] オキシ} フェノキシ) プロパン - 1 - オール モノメタンスルホン酸塩。

[請求項3] 請求項2に記載の、下記の式 (1)



で表される、(2S) - 2 - (3 - {5 - [(5S) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル} - 5 - { [5 - (メチルスルホニル) ピラジン - 2

ール] オキシ} フェノキシ) プロパン-1-オール モノメタンス  
ルホン酸塩の結晶。

[請求項4] 請求項3に記載の結晶であって、銅のK $\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折による回折角(2 $\theta$ )として、8.2、17.1、18.0、19.5、19.6、20.0、20.2、22.0、22.2、23.5および24.1(度)(それぞれ $\pm 0.2$ )に特徴的ピークを有する結晶。

[請求項5] 請求項3に記載の結晶であって、銅のK $\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折による回折角(2 $\theta$ )として、下記の表

[表1]

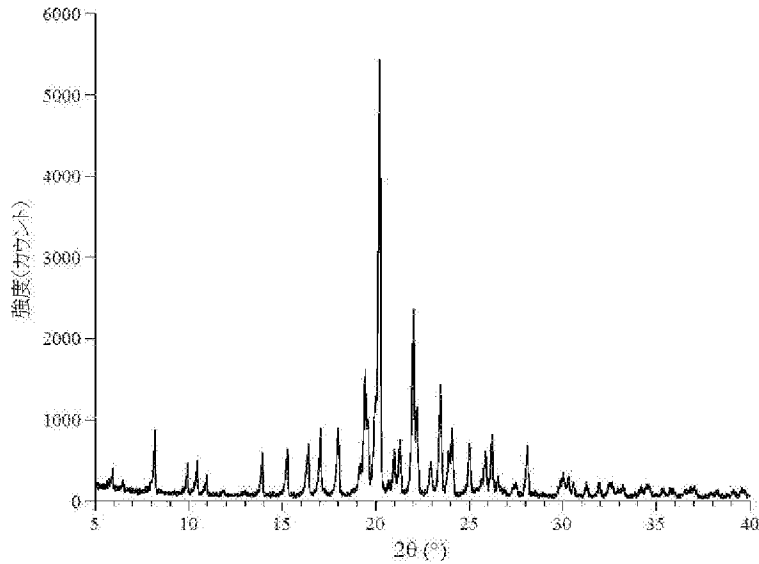
| 回折角 2 $\theta$ (度) | 面間隔 d (Å) | 相対強度 (%) |
|--------------------|-----------|----------|
| 8.2                | 10.8      | 15.1     |
| 17.1               | 5.2       | 15.7     |
| 18.0               | 4.9       | 15.5     |
| 19.5               | 4.6       | 28.8     |
| 19.6               | 4.5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

で示される特徴的ピークおよび相対強度を有する結晶(回折角はそれ

ぞれ±0.2)。

[請求項6] 請求項3に記載の結晶であって、銅のK $\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折による回折角(2 $\theta$ )として、下記の図のパターン

[化3]

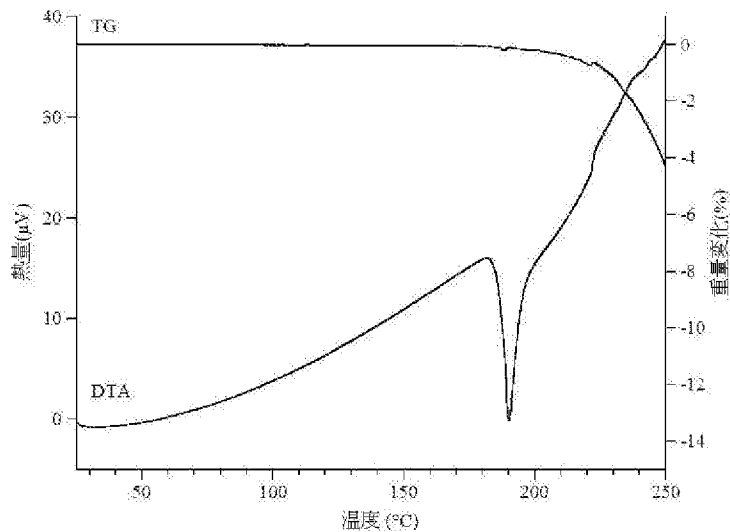


によって示される特徴的ピークを有する結晶。

[請求項7] 請求項3に記載の結晶であって、熱分析(DTA)において185℃~195℃に少なくとも1つの吸熱ピークを有する結晶。

[請求項8] 請求項3に記載の結晶であって、熱分析(TG/DTA)プロフィールとして、下記の図のパターン

[化4]



によって示される特徴的ピークを有する結晶。

[請求項9] 請求項3に記載の結晶であって、銅のK $\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折による回折角(2 $\theta$ )として、9.8、15.9、16.8、18.2、19.1、19.7、20.5、22.3、22.8、23.4、23.8、24.6、25.4、25.6および27.8(度)(それぞれ $\pm 0.2$ )に特徴的ピークを有する結晶。

[請求項10] 請求項3に記載の結晶であって、銅のK $\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折による回折角(2 $\theta$ )として、下記の表

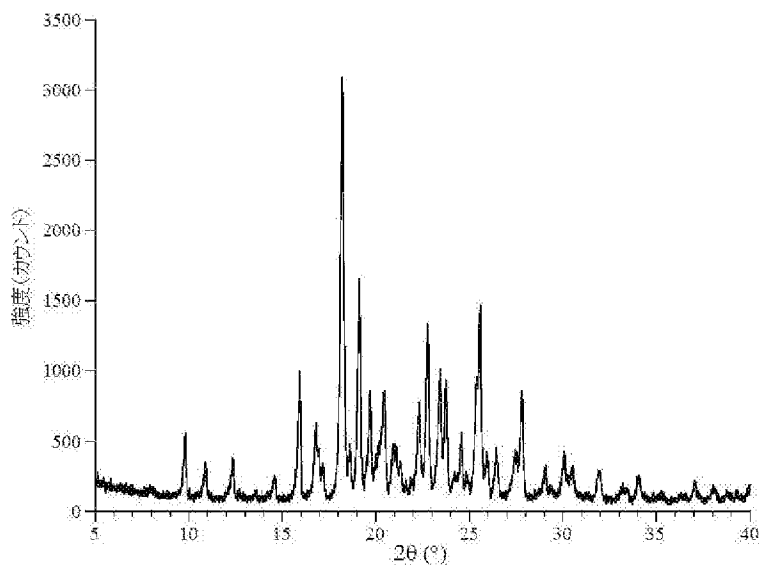
[表2]

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

で示される特徴的ピークおよび相対強度を有する結晶(回折角はそれぞれ $\pm 0.2$ )。

[請求項11] 請求項3に記載の結晶であって、銅のK $\alpha$ 線の照射で得られる粉末X線回折による回折角(2 $\theta$ )として、下記の図のパターン

[化5]

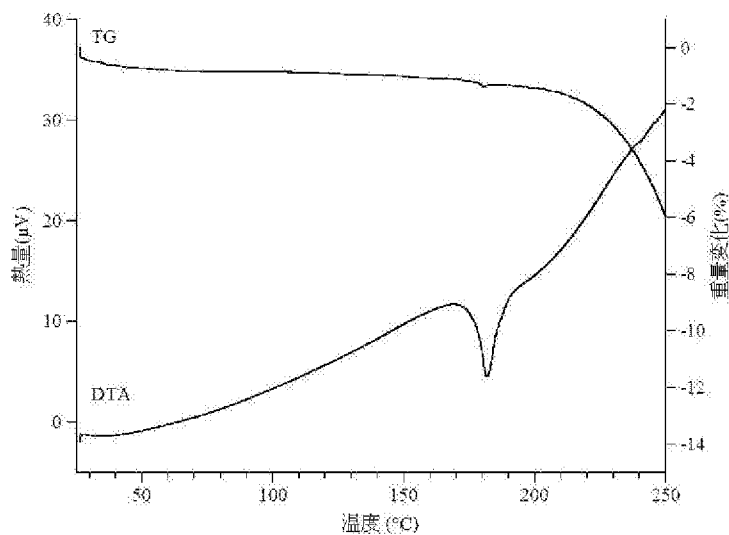


によって示される特徴的ピークを有する結晶。

[請求項12] 請求項3に記載の結晶であって、熱分析(DTA)において175℃~185℃に少なくとも1つの吸熱ピークを有する結晶。

[請求項13] 請求項3に記載の結晶であって、熱分析(TG/DTA)プロフィールとして、下記の図のパターン

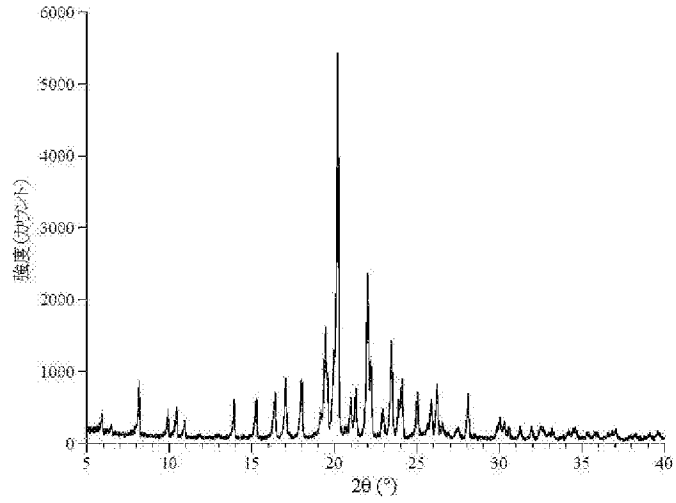
[化6]



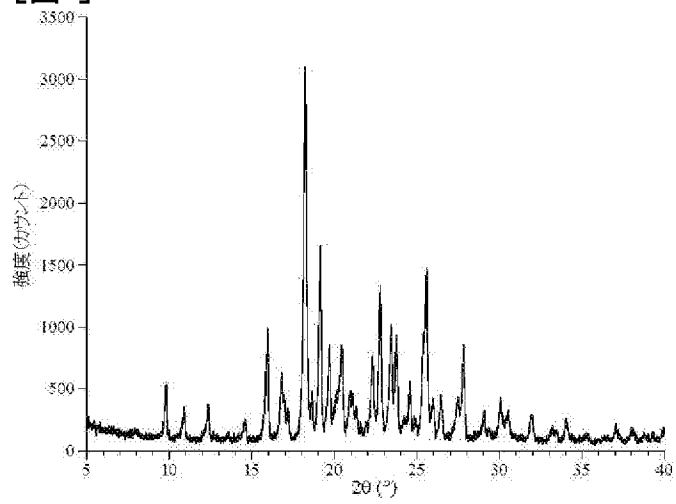
によって示される特徴的ピークを有する結晶。

- [請求項14] 請求項1若しくは2に記載の化合物又は請求項3乃至13から選択されるいずれか一項に記載の結晶を有効成分として含有する医薬組成物。
- [請求項15] 請求項4乃至8から選択されるいずれか一項に記載の結晶及び／又は請求項9乃至13から選択されるいずれか一項に記載の結晶を有効成分として含有する医薬組成物。
- [請求項16] 医薬組成物が、糖尿病又は耐糖能異常の治療及び／又は予防のための請求項14又は15に記載の医薬組成物。
- [請求項17] 請求項1若しくは2に記載の化合物又は請求項3乃至13から選択されるいずれか一項に記載の結晶を有効成分として含有する、糖尿病又は耐糖能異常の予防薬又は治療薬。
- [請求項18] 糖尿病又は耐糖能異常の予防薬又は治療薬のための、請求項1若しくは2に記載の化合物又は請求項3乃至13から選択されるいずれか一項に記載の結晶の使用。
- [請求項19] (2S)-2-(3-{5-[ (5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{ [5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル] オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オールに、溶媒中、メタンスルホン酸を作用させることを特徴とする、請求項2に記載の化合物の製造方法。
- [請求項20] 溶媒が、含水アセトンである、請求項19に記載された方法。
- [請求項21] 溶媒が、含水1-プロパノールである、請求項19に記載された方法。

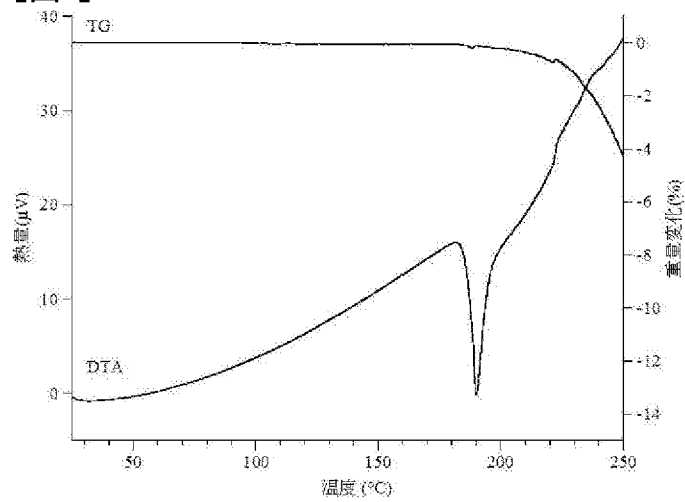
[図1]



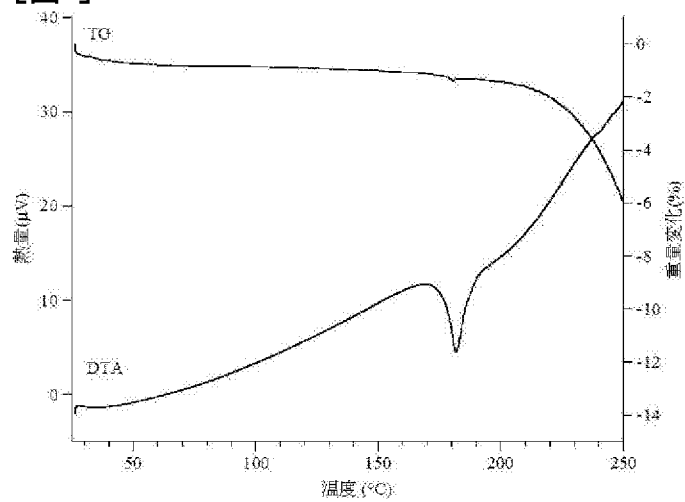
[図2]



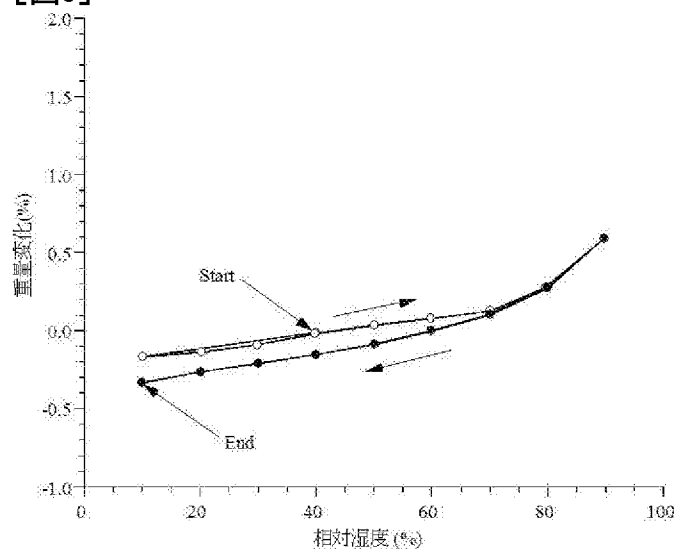
[図3]



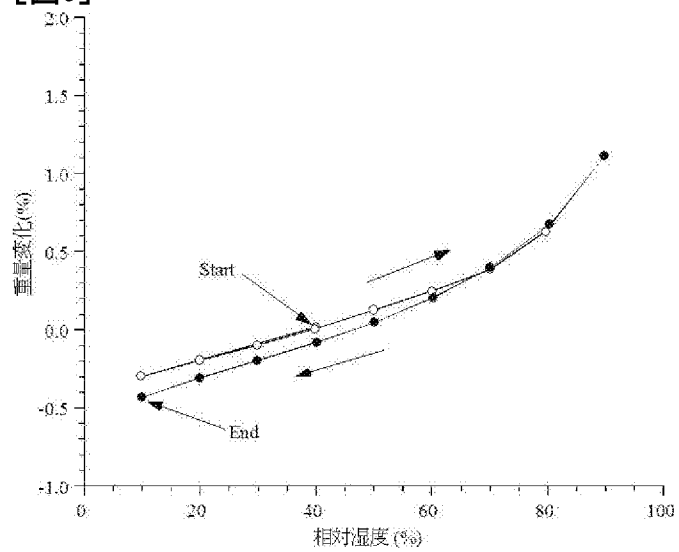
[图4]



[图5]



[图6]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2012/061175

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D413/14(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61P3/10(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)

C07D413/14, A61K31/497, A61P3/10

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 | 1996-2012 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2012 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2012 |

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

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y         | WO 2009/099080 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.),<br>13 August 2009 (13.08.2009),<br>example 100; paragraphs [0109], [0361]<br>& JP 2010-163449 A & US 2011/0003787 A1<br>& EP 2239253 A1 | 1-17,19-21            |
| Y         | JP 2011-51978 A (Daiichi Sankyo Co., Ltd.),<br>17 March 2011 (17.03.2011),<br>example 100<br>(Family: none)   | 1-17,19-21            |
| Y         | Hiroshi NAGASE, Medicinal Chemistry last volume,<br>1999, 347 to 348, 359 to 362  | 1-17,19-21            |

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  
01 June, 2012 (01.06.12)

Date of mailing of the international search report  
12 June, 2012 (12.06.12)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2012/061175

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y         | GRUNENBERG, A. et al., Theoretical derivation and practical application of energy/temperature diagrams as an instrument in formulation studies of polymorphic drug substances, International Journal of Pharmaceutics, 1996, Vol.129, p.147-158 | 1-17, 19-21           |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2012/061175

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 18  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 18 is deemed to include "a method for treatment of the human body by therapy" and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Rule 39.1 (iv), to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. C07D413/14(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61P3/10(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. C07D413/14, A61K31/497, A61P3/10

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 1971-2012年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2012年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2012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)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号  |
|-----------------|---|-----------------|
| Y               | WO 2009/099080 A1 (第一三共株式会社) 2009.08.13, 実施例100、<br>段落 [0109]、[0361] & JP 2010-163449 A & US 2011/0003787<br>A1 & EP 2239253 A1 | 1-17, 1<br>9-21 |
| Y               | JP 2011-51978 A (第一三共株式会社) 2011.03.17, 実施例100<br>(ファミリーなし)  | 1-17, 1<br>9-21 |

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  | の日の後に公表された文献   |
| 「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                                 | 「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     |
| 「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                         | 「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                     |
| 「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) | 「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 |
| 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献                                      | 「&」同一パテントファミリー文献   |
| 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願                                   |  |

|   |  |
|---|--|
| 国際調査を完了した日<br>01.06.2012  | 国際調査報告の発送日<br>12.06.2012                               |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/J P)<br>郵便番号100-8915<br>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)<br>井上 明子<br>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<br>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<br>請求項の番号 |
| Y                     | 長瀬博, 最新創薬化学下巻, 1999, 第347-348, 359-362  | 1-17, 19-21    |
| Y                     | GRUNENBERG, A. et al., Theoretical derivation and practical application of energy/temperature diagrams as an instrument in formulation studies of polymorphic drug substances, International Journal of Pharmaceutics, 1996, Vol. 129, p. 147-158 | 1-17, 19-21    |

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求項 18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項18は「治療による人体の処置方法に関するもの」を含むと認められるものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2.  請求項 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求項 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。