

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-524966  
(P2010-524966A)

(43) 公表日 平成22年7月22日(2010.7.22)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 209/52 (2006.01)	C07D 209/52	4C086
A61K 31/403 (2006.01)	A61K 31/403	4C204
A61P 3/06 (2006.01)	A61P 3/06	
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 3/10	
A61P 3/04 (2006.01)	A61P 3/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 93 頁) 最終頁に続く

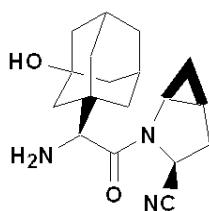
(21) 出願番号	特願2010-504258 (P2010-504258)	(71) 出願人	391015708 ブリストルマイヤーズ スクイブ カン パニー
(86) (22) 出願日	平成20年4月18日 (2008.4.18)	B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B B C O M P A N Y	
(85) 翻訳文提出日	平成21年12月18日 (2009.12.18)	アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015 4 ニューヨーク パーク アベニュー 345	
(86) 國際出願番号	PCT/US2008/060711	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恒生
(87) 國際公開番号	W02008/131149	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 瞳
(87) 國際公開日	平成20年10月30日 (2008.10.30)	(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(31) 優先権主張番号	60/912,950		
(32) 優先日	平成19年4月20日 (2007.4.20)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】サクサグリプチンの結晶形およびその製造方法

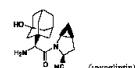
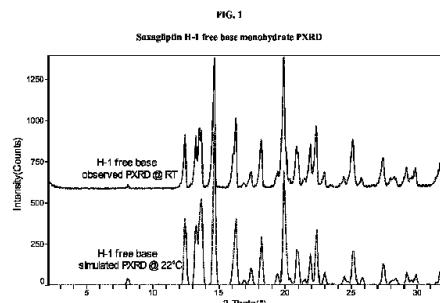
## (57) 【要約】

式 I :



(サクサグリプチン)

の化合物の物理的結晶構造、例えば、好ましくは、実質的に純粋な形態、および本明細書に記載した他の形態の、その遊離塩基一水和物(H-1型)およびその塩酸塩、例えば0.75当量のH<sub>2</sub>Oを含有する塩酸塩(H0.75-3型)および2当量のH<sub>2</sub>Oを含有する塩酸塩(H2-1型)、および塩酸塩(パターンP-5)、化合物IもしくはIAの構造を含有する医薬組成物、その製造方法、その製造に用いられる中間体、およびこのような構造を用いた糖尿病のような疾患の治療方法が提供される。

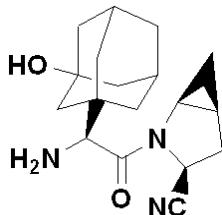


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

構造：

## 【化 1】



10

(サクサグリプチン)

の化合物の水和物、溶媒和物、もしくは遊離塩基、またはトリフルオロ酢酸塩以外の医薬的に許容される塩の形態の結晶形。

## 【請求項 2】

実質的に純粋な形態である、請求項 1 の結晶形。

## 【請求項 3】

- (a) 遊離塩基の一水和物 (H - 1型) の形態；
- (b) 遊離塩基の半水和物 (0.5 当量の H<sub>2</sub>O) (H . 5 - 2型) の形態；または
- (c) 無溶媒 (溶媒を含まない) 遊離塩基 (N - 3型) の形態であって、実質的に純粋な形態である、請求項 1 の結晶形。

20

## 【請求項 4】

- (I) 水和塩酸塩の形態、すなわち
  - (a) 実質的に純粋な形態の 2 当量の H<sub>2</sub>O を含有する一塩酸塩 (H 2 - 1型)；
  - (b) 実質的に純粋な形態の 0.75 当量の H<sub>2</sub>O を含有する一塩酸塩 (H 0.75 - 3型)；
  - (c) 実質的に純粋な形態の 1.25 当量の H<sub>2</sub>O を含有する一塩酸塩 (H 1.25 - 2型)；
  - (d) 1.67 当量の H<sub>2</sub>O を含有する 1.33HCl 塩 (H 1.67 - 1型)；
  - (e) 実質的に純粋な形態の 2 当量の H<sub>2</sub>O を含有する二塩酸塩 (H 2 - 1型)；
  - (f) 塩酸塩 (パターン P - 5)；
  - (g) 実質的に純粋な形態の水和塩酸塩 (H 2 - 1型) および実質的に純粋な形態の水和一塩酸塩 (H 0.75 - 3型) の混合物の形態、

30

- (II)
  - 2 当量の H<sub>2</sub>O を含有する水和 HBr 塩 (H 2 - 1型)、
  - 1 当量の H<sub>2</sub>O を含有する HBr 塩 (H 1 - 2型)、または
  - 2 当量の H<sub>2</sub>O を含有する水和ヨウ化水素 (HI) 塩 (H 2 - 1型) の形態；
- (III)
  - 3 当量の H<sub>2</sub>O を含有する水和アンモニウム硫酸塩 (NH<sub>4</sub>SO<sub>4</sub>) (H 3 - 1型) の形態；
  - (IV)
    - 硝酸 (NO<sub>3</sub>) 塩 (N - 1型)、または
    - 1 当量の H<sub>2</sub>O を含有する水和安息香酸塩 (H - 1型) の形態；

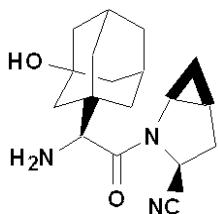
40

- (V)
  - 0.5 当量の H<sub>2</sub>O を含有する水和 R - H - 酒石酸塩 (H . 5 - 1型) の形態；
  - あるいは
  - (VI) 4 当量の H<sub>2</sub>O を含有する水和フマル酸塩 (H 4 - 1型) の形態である、請求項 1 の結晶形。

## 【請求項 5】

実質的に純粋な形態の、構造：

## 【化2】



の化合物の結晶形であつて、

- (a) 実質的に純粋な形態のトリフルオロ酢酸塩 (N - 1型) の形態；  
 (b) 実質的に純粋な形態の2当量のH<sub>2</sub>Oを含有する水和トリフルオロ酢酸塩 (H 2 - 2型) の形態；  
 (c) 実質的に純粋な形態の0.5当量のH<sub>2</sub>Oを含有する半水和トリフルオロ酢酸塩 (H . 5 - 1型) の形態；  
 (d) 実質的に純粋な形態の1当量のH<sub>2</sub>Oを含有する水和安息香酸塩 (H - 1型) ；  
 (e) 遊離塩基の一水和物 (1当量のH<sub>2</sub>O) (H - 1型) の形態；  
 (f) 遊離塩基の半水和物 (0.5当量のH<sub>2</sub>O) (H . 5 - 2型) の形態；または  
 (g) 遊離塩基 (N - 3型) の形態である結晶形。

## 【請求項6】

実質的に純粋な形態の水和モノHCl塩の形態であり、H 2 - 1型およびH 0 . 7 5 - 3型および／またはパターンP - 5の混合物である、請求項4の結晶形。

## 【請求項7】

(I) 結晶形が約22において、下表：

単結晶についての格子定数	a = 7.270 (1) Å b = 14.234 (1) Å c = 16.929 (1) Å α = 90° β = 90° γ = 90°
空間群	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
分子／非対称単位	1

に実質的に等しい単位格子パラメータ；

実質的に図1に示された観測およびシミュレーションされた粉末X線回折パターン；約室温で、以下の2値 (CuK - 1.5418) 12.4 ± 1、13.3 ± 1、13.6 ± 1、14.7 ± 1、16.2 ± 1、18.2 ± 1、19.9 ± 1、20.9 ± 1、21.9 ± 1および22.4 ± 1を含む特徴的なピーク位置を有する粉末X線回折パターン；

表2に実質的に列挙された位置パラメータ；

約室温～約120の範囲で吸熱性を有する、実質的に図2に示された示唆走査熱量測定サーモグラム；

約120までに約5.4%の重量減少を有する、実質的に図3に示された熱重量分析曲線；

実質的に図4に示された室温でのラマン観測スペクトル；

実質的に図5に示された室温での観測赤外線スペクトル；または25で、25～75% pHの範囲における0.1%重量増加の特徴を有する遊離塩基の一水和物 (H - 1型)；

(II) 結晶形が約-40において、下表：

10

20

30

40

格子定数	a (Å) = 1 3 . 8 4 1 (2) b (Å) = 1 3 . 8 4 1 (2) c (Å) = 1 5 . 2 7 3 (6) $\alpha^\circ$ = 90 $\beta^\circ$ = 90 $\gamma^\circ$ = 120°
空間群	P 6 <sub>4</sub>
分子／非対称単位	1

に実質的に等しい単位格子パラメータ；または

実質的に表2に列挙された部分原子座標(H0.5-2型)の特徴を有する遊離塩基の半水和物(H0.5-2)；あるいは

(III) 結晶形が約+22において、下表：

単結晶についての格子定数	a = 2 2 . 7 3 9 (2) (Å) b = 2 5 . 6 4 6 (2) (Å) c = 8 . 6 7 8 5 (3) (Å) $\alpha$ = 90 $\beta$ = 90 $\gamma$ = 90
空間群	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
分子／非対称単位	3

に実質的に等しい単位格子パラメータ；

実質的に図25に示された観測およびシミュレーションされた粉末X線回折パターン；

表Aに示された粉末ピーク位置；

実質的に表5に列挙された位置パラメータ；

実質的に図26に示された示唆走査熱量測定サーモグラム；または

実質的に図27に示された熱重量分析(TGA)曲線の特徴を有する遊離塩基(N-3型)である、請求項3の結晶形。

#### 【請求項8】

(I) 下表：

温度 °C	-50 °C	+22 °C
単結晶(2H <sub>2</sub> O)についての格子定数	a (Å) = 1 0 . 9 9 4 (1)	1 1 . 0 2 6 (4)
	b (Å) = 6 . 8 3 4 (1)	6 . 8 4 3 6 (2)
	c (Å) = 1 2 . 9 2 2 (1)	1 2 . 9 9 2 8 (4)
	$\alpha^\circ$ = 90	90
	$\beta^\circ$ = 95 . 6 6 (1)	95 . 7 3 4 (2)
	$\gamma^\circ$ = 90	90
空間群	P 2 <sub>1</sub>	P 2 <sub>1</sub>
分子／非対称単位	1	1

に実質的に等しい単位格子パラメータ；

実質的に図6に示された観測およびシミュレーションされた粉末X線回折パターン；

以下の2値(CuK - 1.5418) 6.8 ± 0.1、11.1 ± 0.1、13.7 ± 0.1、14.6 ± 0.1、15.2 ± 0.1、16.4 ± 0.1、17.0 ± 0.1、20.2 ± 0.1および21.1 ± 0.1を含む特徴的なピーク位置を有する粉末X線回折パターン；

実質的に表7Aに列挙された位置パラメータ；

約室温～約85の範囲で吸熱性を有する、実質的に図7に示された示唆走査熱量測定

10

20

30

40

50

## サーモグラム；

約 85 までに約 5.6 % の重量減少を有する、実質的に図 8 に示された熱重量分析曲線；

実質的に図 9 に示された室温でのラマン観測スペクトル；または  
実質的に図 10 に示された室温での観測赤外線スペクトルの特徴を有する遊離塩基のモノ H C 1 塩の二水和物 (H 2 - 1 型)；

(I I) 結晶形が約 +22 において、下表：

単結晶 H C 1 塩 (H 0.75 - 3 型) についての格 子定数	$a = 43.913 \text{ \AA}$ $b = 6.759 (1) \text{ \AA}$ $c = 17.948 \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 134.98 (1)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
空間群	C 2
分子／非対称単 位	2

に実質的に等しい単位格子パラメータ；

実質的に図 11 に示された観測およびシミュレーションされた粉末 X 線回折パターン；  
約室温で、以下の 2 値 (Cu K - 1.5418)  $5.0 \pm 0.1$ 、 $7.0 \pm 0.1$ 、 $8.1 \pm 0.1$ 、 $11.4 \pm 0.1$ 、 $13.4 \pm 0.1$ 、 $14.0 \pm 0.1$ 、 $14.5 \pm 0.1$ 、 $18.6 \pm 0.1$ 、 $19.4 \pm 0.1$  および  $20.0 \pm 0.1$  を含む特徴的なピーク位置を  
有する粉末 X 線回折パターン；

実質的に表 10 に列挙された位置パラメータ；

約室温～約 150 の範囲で吸熱性を有する、実質的に図 12 に示された示唆走査熱量  
測定サーモグラム；

約 120 までに約 3.84 % の重量減少を有する、実質的に図 13 に示された熱重量  
分析曲線；

実質的に図 14 に示された室温でのラマン観測スペクトル；または

実質的に図 15 に示された室温での観測赤外線スペクトルの特徴を有する遊離塩基のモノ H C 1 塩の 0.75 水和物 (H 0.75 - 3 型)；

(I I I) 下表：

温度 °C	-50 °C	+22 °C
単結晶 H C 1 塩 (H 1.2 5 - 2 型) についての格子定数	$a (\text{\AA})$ $b (\text{\AA})$ $c (\text{\AA})$ $\alpha^\circ$ $\beta^\circ$ $\gamma^\circ$	$31.198 (8)$ $6.860 (1)$ $19.652 (6)$ $90$ $114.98 (2)$ $90$
空間群	C 2	C 2
分子／非対称単位	2	2

に実質的に等しい単位格子パラメータ；または

実質的に表 11 に列挙された位置パラメータの特徴を有する遊離塩基の H C 1 塩の 1.25 水和物 (H 1.25 - 2 型)；

(I V) 結晶形が約 -50 において、下表：

10

20

30

40

単結晶 1.33H C1(H1.67- 1型)についての 格子定数	$a = 7.0209 (3) \text{ \AA}$ $b = 12.9804 (4) \text{ \AA}$ $c = 16.8658 (6) \text{ \AA}$ $\alpha = 75.698 (2)^\circ$ $\beta = 89.374 (2)^\circ$ $\gamma = 87.987 (2)^\circ$
空間群 (SG)	P 1
分子／非対称単位	3

に実質的に等しい単位格子パラメータ；

10

実質的に図16に示された観測およびシミュレーションされた粉末X線回折パターン；  
約室温で、以下の2θ値 (CuK $\alpha$  - 1.5418)  $5.4 \pm 0.1$ 、 $7.0 \pm 0$   
 $1.1$ 、 $13.8 \pm 0.1$ 、 $14.2 \pm 0.1$ 、 $14.6 \pm 0.1$ 、 $16.1 \pm 0.1$ 、 $16.6 \pm 0$   
 $1.1$ 、 $18.6 \pm 0.1$ 、 $19.0 \pm 0.1$ および $20.3 \pm 0.1$ を含む特徴的なピーク位置  
を有する粉末X線回折パターン；

実質的に表8Aに列挙された位置パラメータ；

実質的に図17に示された示唆走査熱量測定サーモグラム；

実質的に図18に示された熱重量分析曲線；

実質的に図19に示された室温でのラマン観測スペクトル；または

20

実質的に図20に示された室温での観測赤外線スペクトルの特徴を有する1.33HC  
1塩 (H1.67-1型)；

(V) 以下の2θ値：(CuK $\alpha$  - 1.5418)  $7.2 \pm 0.1$ 、 $8.6 \pm 0$   
 $1.1$ 、 $11.6 \pm 0.1$ 、 $14.3 \pm 0.1$ 、 $15.7 \pm 0.1$ 、 $19.5 \pm 0.1$ および $22.5$   
 $\pm 0.1$ を含む粉末X線回折のピーク位置；または

実質的に表12Aに列挙された位置パラメータを有する、2当量のH<sub>2</sub>Oを含有するサ  
クサグリブチン遊離塩基のジHCl塩 (H2-1型)；

(V I) 下表：

温度 °C	-50°C	+22°C
単結晶H	$a (\text{\AA})$ 11.120 (1)	$11.073 (7)$
B <sub>r</sub> 塩二 水和物 (	$b (\text{\AA})$ 6.888 (1)	$6.877 (7)$
H2-1 型) につ いての格 子定数	$c (\text{\AA})$ 12.993 (1)	$13.029 (5)$
	$\alpha^\circ$ 90	90
	$\beta^\circ$ 94.60 (1)	$94.74 (4)$
	$\gamma^\circ$ 90	90
空間群	P 2 <sub>1</sub>	P 2 <sub>1</sub>
分子／非対称単位	1	1

に実質的に等しい単位格子パラメータ；または

30

実質的に表14に列挙された部分原子座標の特徴を有する遊離塩基のHBr塩の二水和  
物 (H2-1型)；

(V I I) 結晶形が約22において、下表：

40

単結晶 HBr 塩 一水和物 (H1 - 2型) (1H <sub>2</sub> O) についての格子 定数	a = 23.30 (1) Å b = 6.77 (1) Å c = 12.90 (2) Å α = 90° β = 102.2 (1) ° γ = 90°
空間群	C2
分子／非対称単 位	1

に実質的に等しい単位格子パラメータ；または

実質的に表16に列挙された部分原子座標の特徴を有する遊離塩基のHBr塩の一水和物(H1-2型)；

(VII) 下表：

-173°Cでの 単結晶R-H- 酒石酸塩(H.5 - 1型)(0.5当量 のH <sub>2</sub> O)につい ての格子定数	a = 7.070 (1) Å b = 16.400 (1) Å c = 19.640 (1) Å α = 90° β = 97.69 (2) ° γ = 90°
空間群	P2 <sub>1</sub>
分子／非対称単 位	2

10

に実質的に等しい単位格子パラメータ；または

実質的に表18に列挙された位置パラメータの特徴を有する遊離塩基のR-H-酒石酸塩の半水和物(H.5-1型)；

(IX) 結晶形が約-50において、下表：

単結晶NH <sub>4</sub> SO <sub>4</sub> (H3-1型) (3H <sub>2</sub> O)につ いての格子定数	a = 31.671 (1) Å b = 6.685 (1) Å c = 11.394 (1) Å α = 90° β = 103.15 (1) ° γ = 90°
空間群	C2
分子／非対称単 位	1

20

30

に実質的に等しい単位格子パラメータ；または

実質的に表20に列挙された位置パラメータの特徴を有する遊離塩基のアンモニウム硫酸塩の三水和物(H3-1型)；

(X) 結晶形が約+22において、下表：

単結晶について の格子定数	a = 20.615 (1) Å b = 25.214 (1) Å c = 7.034 (1) Å α = 90° β = 90° γ = 90°
空間群	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
分子／非対称単 位	2

40

に実質的に等しい単位格子パラメータ；

実質的に図21に示された観測およびシミュレーションされた粉末X線回折パターン；

50

約室温で、以下の2 値 (C u K - 1.5418)  $5.5 \pm 0.1$ 、 $7.0 \pm 0.1$ 、 $11.1 \pm 0.1$ 、 $14.4 \pm 0.1$ 、 $15.1 \pm 0.1$ 、 $15.7 \pm 0.1$ 、 $16.4 \pm 0.1$ 、 $16.8 \pm 0.1$ および $19.6 \pm 0.1$ を含む特徴的なピーク位置を有する粉末X線回折パターン；または

実質的に表22に列挙された位置パラメータの特徴を有する遊離塩基の硝酸塩 (N-1型)；

(X I) 結晶形が約22において、下表：

単結晶フマル酸塩 (H4-1型) (4H <sub>2</sub> O)についての格子定数	$a = 11.429$ (1) Å $b = 26.979$ (2) Å $c = 6.803$ (2) Å $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 90.32$ (2) ° $\gamma = 90^\circ$
空間群	P 2 <sub>1</sub>
分子／非対称単位	2

に実質的に等しい単位格子パラメータ；または

実質的に表24に列挙された位置パラメータの特徴を有する遊離塩基のフマル酸 (2:1) 塩の四水和物 (H4-1型)；

(X I I) 下表：

-20°Cでの単結晶H I 塩 (H2-1型) (2当量のH <sub>2</sub> O)についての格子定数	$a = 11.267$ (1) Å $b = 7.006$ (4) Å $c = 13.22$ (2) Å $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 93.96$ (9) ° $\gamma = 90^\circ$
空間群	P 2 <sub>1</sub>
分子／非対称単位	1

に実質的に等しい単位格子パラメータの特徴を有する、2当量のH<sub>2</sub>Oを含有する水和H I 塩 (H2-1型)；あるいは

(X I I I)

実質的に図28および29に示されたX線回折パターン；

表A'に示された回折ピーク位置；並びに

図30に示されたFT-NIRスペクトルの特徴を有する塩酸塩 (パターンP-5) である、請求項4の結晶形。

#### 【請求項9】

(I) 結晶形が約22において、下表：

単結晶TFA塩 (N-1型)についての格子定数	$a = 11.631$ (2) Å $b = 6.599$ (1) Å $c = 13.838$ (1) Å $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 104.24$ (1) ° $\gamma = 90^\circ$
空間群	P 2 <sub>1</sub>
分子／非対称単位	1

に実質的に等しい単位格子パラメータ；または

実質的に表26に列挙された位置パラメータの特徴を有する遊離塩基のトリフルオロ酢酸塩 (N-1型)；

10

20

30

40

50

( I I ) 結晶形が約 2 2 において、下表：

単結晶 T F A 塩 ( H 2 - 2 型 ) ( 2 H <sub>2</sub> O ) についての格子定数	$a = 11.935$ ( 2 ) Å $b = 7.665$ ( 2 ) Å $c = 13.386$ ( 1 ) Å $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 114.61$ ( 1 ) ° $\gamma = 90^\circ$
空間群	P 2 <sub>1</sub>
分子／非対称単位	1

10

に実質的に等しい単位格子パラメータ；または

実質的に表 28 に列挙された部分原子座標の特徴を有する遊離塩基のトリフルオロ酢酸塩の二水和物 ( H 2 - 2 型 ) ；

( I I I ) 結晶形が約 - 5 0 において、下表：

温度 °C	+ 2 2	- 5 0 °C
単結晶 ( H.5 - 1 型 ( 0.5 H <sub>2</sub> O ) についての格子定数)	$a$ ( Å ) 22.266 ( 3 )	22.3403 ( 6 )
	$b$ ( Å ) 25.318 ( 3 )	25.1636 ( 7 )
	$c$ ( Å ) 7.012 ( 1 )	6.9951 ( 2 )
	$\alpha$ ° 90	90
	$\beta$ ° 90	90
	$\gamma$ ° 90	90
空間群	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2	
分子／非対称単位	2	

20

に実質的に等しい単位格子パラメータ；または

実質的に表 30 に列挙された位置パラメータの特徴を有する遊離塩基のヘミトリフルオロ酢酸塩の半水和物 ( H.5 - 1 型 ) ；あるいは

( I V ) 下表：

温度 °C	- 4 0 °C	+ 2 2 °C
単結晶についての格子定数	$a$ ( Å ) 6.4065 ( 2 )	6.4316 ( 2 )
	$b$ ( Å ) 16.9843 ( 4 )	17.0611 ( 4 )
	$c$ ( Å ) 21.2504 ( 5 )	21.3010 ( 5 )
	$\alpha$ ° 90	90
	$\beta$ ° 90	90
	$\gamma$ ° 90	90
空間群	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
分子／非対称単位	1	

30

40

に実質的に等しい単位格子パラメータ；

実質的に図 22 に示された観測およびシミュレーションされた粉末 X 線回折パターン；約室温で、以下の 2 値 ( CuK $\alpha$  - 1.5418 ) 6.6 ± 1, 8.3 ± 1, 15.3 ± 1, 16.1 ± 1, 16.9 ± 1, 17.5 ± 1, 17.8 ± 1, 18.6 ± 1 および 21.3 ± 1 を含む特徴的なピーク位置を有する粉末 X 線回折パターン；

約室温～約 120 の範囲で吸熱性を有しており、実質的に図 23 に示された示唆走査熱量測定サーモグラム；または

約 120 までに約 3.94 % の重量減少を有する、実質的に図 24 に示された熱重量分析曲線の特徴を有する、1 当量の H<sub>2</sub>O を含有する遊離塩基の水和安息香酸塩 ( H - 1 )

50

型)である、請求項5の結晶形。

【請求項10】

下表:

B = 塩基 = サクサグリプチン

型名		非対称単位中の薬物	非対称単位中の他の化合物
H 2 - 1		B H <sup>+</sup> C l <sup>-</sup>	2 H <sub>2</sub> O
H 0.75 - 3		2 (B H <sup>+</sup> C l <sup>-</sup> )	0.75 H <sub>2</sub> O
H 1.25 - 2		2 (B H <sup>+</sup> C l <sup>-</sup> )	1.25 H <sub>2</sub> O
H 1.67 - 1	*	3 (B H <sup>+</sup> C l <sup>-</sup> )	H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>+</sup> + C l <sup>-</sup> + 3 H <sub>2</sub> O
H 2 - 1	*	(B H <sup>+</sup> C l <sup>-</sup> )	H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>+</sup> + C l <sup>-</sup>
H 2 - 1		B H <sup>+</sup> B r <sup>-</sup>	2 H <sub>2</sub> O
H - 1		B H <sup>+</sup> B r <sup>-</sup>	1 H <sub>2</sub> O
H 2 - 1		B H <sup>+</sup> I <sup>-</sup>	2 H <sub>2</sub> O
H 3 - 1		(B H <sup>+</sup> ) (NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ) SO <sub>4</sub> <sup>=</sup>	3 H <sub>2</sub> O
H 4 - 1		2 (B H <sup>+</sup> ) フマル酸 <sup>=</sup>	4 H <sub>2</sub> O
H.5 - 1		2 (B H <sup>+</sup> R - H - 酒石酸 <sup>-</sup> )	1 H <sub>2</sub> O
H - 1		B H <sup>+</sup> 安息香酸 <sup>-</sup>	1 H <sub>2</sub> O
N - 1		B H <sup>+</sup> NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	なし
N - 1		B H <sup>+</sup> TFA <sup>-</sup>	なし
H 2 - 2		B H <sup>+</sup> TFA <sup>-</sup>	2 H <sub>2</sub> O
H.5 - 1	**	(B H <sup>+</sup> TFA <sup>-</sup> ) + B	1 H <sub>2</sub> O
H - 1		B	1 H <sub>2</sub> O
H.5 - 2		B	0.5 H <sub>2</sub> O
N - 3		3 B	なし

10

20

30

40

50

\* 「過酸塩」 - 薬物あたり一つより多くのHCl

\*\* 「過塩基塩」 - 薬物あたり一つ未満のTFA

に示される、請求項1の結晶形。

【請求項11】

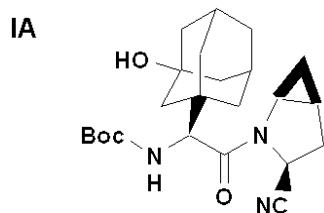
請求項1の結晶形およびそのための医薬的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項12】

工程(I):

(a) 構造:

【化3】



を有するBoc保護型のサクサグリプチンを得て;

- (b) 段階(a)からの保護サクサグリプチンを有機溶媒に溶解し;
- (c) 段階(b)からの溶液を強鉄酸と反応させ;
- (d) 適宜、有機溶媒を段階(c)からの反応混合物に加え;
- (e) 約5～約35の範囲の温度に該反応混合物を冷却し;
- (f) 段階(e)からの冷却混合物を塩基で処理し;

- (g) 段階 (f) からの混合物を濾過して、濾液から該固体物を分離し；
- (h) 該固体物を有機溶媒で適宜洗浄し；
- (i) 濾液を集めて、濃縮し；
- (j) 必要であれば、該濾液に水を加え；
- (k) 結晶が形成するまで該濾液を攪拌し；
- (l) 適宜、段階 (j) を繰り返し；
- (m) 適宜、該濾液を攪拌し；並びに
- (n) 実質的に純粋な形態のサクサグリップチニン遊離塩基一水和物 (H-1型) の結晶を回収することを特徴とし；

## 工程 (II) :

- (a) Boc保護サクサグリップチニンIAを得て；
- (b) 有機溶媒およびアルコール溶媒中のBoc保護サクサグリップチニンIAの混合物を塩酸と反応させ、水相および有機相の形態を形成し；
- (c) 該水相を集め；
- (d) 該水相を有機溶媒および水と混合し、次いで強塩基と混合して、pHを約8.8～約10.8の範囲に調整し；
- (e) 塩化ナトリウムを該反応混合物に加え；
- (f) 該反応混合物を混合し、それによって水相および有機相を形成し；
- (g) 適宜、該有機層を食塩水溶液で洗浄して、水層および有機層を形成し；
- (h) 一部の該有機溶媒を蒸発させながら、該有機層を有機溶媒で処理し；
- (i) 残存する蒸留生成物を濾過して、塩化ナトリウムを除去し；
- (j) 該濾液を濃縮し；
- (k) 結晶化が始まるまで、段階 (j) からの混合物に水を加え；
- (l) 適宜、追加の水を加えて、スラリーを形成し；
- (m) 適宜、該スラリーを混合し；
- (n) 該スラリーを濾過し；
- (o) 適宜、生じたウェットケーキを有機溶媒で洗浄し；
- (p) 該ウェットケーキを減圧乾燥して、その遊離塩基の一水和物 (H-1型) の形態の結晶性サクサグリップチニンIを得て；並びに

- (q) 実質的に純粋な形態の該結晶性一水和物 (H-1型) を回収することを特徴とし；

## 工程 (III) :

- (a) Boc保護型のサクサグリップチニン (IA) を得て；
- (b) 約55～約75の範囲の温度で、該Boc保護型のサクサグリップチニン (IA) のアルコール溶媒および濃鉄酸の溶液を加熱し；
- (c) 該反応混合物に水を加え；
- (d) 段階 (c) からの混合物を約15～約35の範囲の温度に冷却し；
- (e) 該冷却混合物に有機溶媒を加え、塩基を用いて混合物のpHを約8～約10の範囲に調整し；
- (f) 塩化ナトリウムを該pH調整溶液に溶解すると、二相が形成され；
- (g) 該二相を分離し、該十分な有機相を集め；
- (h) 該十分な有機相を濃縮して、残存する水を除去し；
- (i) 該有機相を約15～約35の範囲の温度に冷却し；
- (j) 該冷却した混合物に溶媒を加え；
- (k) 生じた溶液を濾過して、残存する塩化ナトリウムを除去し；
- (l) 水を該溶液に加え、静置して、サクサグリップチニン遊離塩基一水和物の結晶を形成し；並びに
- (m) 実質的に純粋な形態のサクサグリップチニン遊離塩基一水和物 (H-1型) の結晶を回収することを特徴とする、請求項3のその遊離塩基の一水和物の形態の結晶性サクサグリップチニン (H-1型) の製造方法；

10

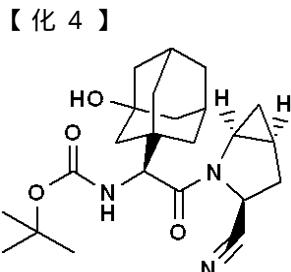
20

30

40

50

- ( a ) 遊離塩基のその一水和物の形態 ( H - 1 型 ) のサクサグリプチンを得て ;  
 ( b ) 該 H - 1 型のサクサグリプチンを有機溶媒に溶解し ;  
 ( c ) 段階 ( b ) で生じた溶液を蒸発乾固させて、油を形成し ;  
 ( d ) 段階 ( c ) から生じた油を有機溶媒に溶解し ; 並びに  
 ( e ) 段階 ( d ) から生じた溶液を蒸発させて、サクサグリプチンの遊離塩基 ( N - 3 型 ) の結晶のスラリーを形成することを特徴とする、請求項 3 の遊離塩基の形態の結晶性サクサグリプチン ( N - 3 型 ) の製造方法 ;  
 ( a ) そのトリフルオロ酢酸塩の形態のサクサグリプチンを得て ;  
 ( b ) 段階 ( a ) からの塩を水に溶解し ;  
 ( c ) 生じた水溶液の pH を、強塩基を用いて約 9 ~ 約 9.8 の範囲の pH に調整し 10  
 、水相および有機相を形成し ;  
 ( d ) 段階 ( c ) から生じた混合物を有機溶媒で処理して、該十分な有機層から該水層を抽出し ;  
 ( e ) 塩酸の溶液を該十分な有機溶液に加え ;  
 ( f ) 該有機溶液を蒸発乾固させ ;  
 ( g ) 段階 ( f ) から生じた固形物をアルコール溶媒に溶解し ;  
 ( h ) 段階 ( g ) からの溶液を約 35 ~ 約 60 の範囲の温度に加熱し ;  
 ( i ) t - ブチルメチルエーテル ( M T B E ) を段階 ( h ) からの加熱溶液に加えて  
 、スラリーを形成し ;  
 ( j ) 生じたスラリーを冷却し ;  
 ( k ) 該スラリーを濾過し ; 並びに 20  
 ( l ) 生じたウェットケーキを乾燥して、その塩酸塩の形態のサクサグリプチン二水和物 ( H 2 - 1 型 ) の結晶を得ることを特徴とする、請求項 4 のその二水和物の形態のサクサグリプチンの結晶性一塩酸塩 ( H 2 - 1 型 ) の製造方法 ;  
 ( a ) サクサグリプチン遊離塩基を塩酸に溶解し、1.25 当量の H<sub>2</sub>O を含有するサクサグリプチン H C 1 塩 ( H 1.25 - 2 型 ) の結晶を形成し ; 並びに  
 ( b ) 段階 ( a ) からの結晶を回収することを特徴とする、請求項 4 の 1.25 当量の H<sub>2</sub>O を含有する結晶性サクサグリプチン H C 1 塩 ( H 1.25 - 2 型 ) の製造方法 ;  
 ( a ) サクサグリプチン遊離塩基を温めたキシレンに溶解して、0.5 当量の H<sub>2</sub>O を含有するサクサグリプチン遊離塩基塩 ( H . 5 - 2 型 ) の結晶を形成し ; 並びに 30  
 ( b ) 段階 ( a ) からのサクサグリプチン遊離塩基 ( 0.5 当量の H<sub>2</sub>O ) ( H . 5 - 2 型 ) の結晶を回収することを特徴とする、請求項 4 の 0.5 当量の H<sub>2</sub>O を含有する結晶性サクサグリプチン遊離塩基 ( H . 5 - 2 型 ) の製造方法 ;  
 ( a ) 該 B o c 保護した化合物 :



を得て ;

- ( b ) 該 B o c 保護した化合物を有機溶媒に溶解し ;  
 ( c ) 該 B o c 保護した化合物を塩酸と反応させて、結晶を形成し ; 並びに  
 ( d ) このように形成したサクサグリプチンの水和塩酸塩 ( H 1.67 型 ) の結晶を回収する段階を含むことを特徴とする、請求項 4 のその 1.67 水和物の形態のサクサグリプチンの結晶性 1.33 塩酸塩 ( H 1.67 - 1 型 ) の製造方法 ;  
 ( a ) サクサグリプチンの遊離塩基一水和物 ( H - 1 型 ) を、H C 1 、ジオキサンおよびエタノールに溶解し ; 並びに 40  
 50

(b) 室温で静置して、二塩酸塩( H 2 - 1 型)の塩結晶を回収する段階を含むことを特徴とする、請求項 4 のその二水和物の形態のサクサグリプチンの結晶性二塩酸塩( 2 H C 1 )( H - 1 型)の製造方法；あるいは

(a) 該一塩酸塩二水和物( H 2 - 1 型)を、約 1 時間～約 2 時間、約 25 ～約 55 の温度で加熱し；並びに

(b) H 0.75 - 3 から塩酸塩の結晶を回収することを特徴とする、請求項 4 のその水和物( 1.5 当量の H<sub>2</sub>O )の形態のサクサグリプチンの結晶性塩酸塩( H 0.75 - 3 型)の製造方法。

【請求項 13】

請求項 1 のサクサグリプチン結晶形、並びに糖尿病および関連疾患を治療するための DPP4 阻害剤以外の抗糖尿病薬、抗肥満薬および／または脂質調節薬を含む組合せ医薬。 10

【請求項 14】

前記サクサグリプチン結晶形および抗糖尿病薬を含む、請求項 13 の組合せ医薬。

【請求項 15】

該抗糖尿病薬が、1つ、2つ、もしくは3つ以上のビグアナイド、スルホニル尿素、グルコシダーゼ阻害剤、PPAR アゴニスト、CTEP 阻害剤、PPAR / デュアルアゴニスト、SGLT2 阻害剤、aP2 阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、AGE 阻害剤、インスリン増感剤、グルカゴン様ペプチド-1 ( GLP-1 )もしくはその模倣薬、インスリンおよび／またはメグリチナインである、請求項 14 の組合せ医薬。 20

【請求項 16】

該抗肥満薬が、オーリスタット、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、シブトラミン、トピラメート、アキソキン、デキサアンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、ファモキシン、および／またはマジンドールであり、該脂質調節薬が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ニスバスタチン、ビサスタチン、フェノフィブロート、ゲムフィブロジル、クロフィブロート、インプリタピド、CP-529、414、アバシミベ、TS-962、MD-700、および／またはLY295427 である、請求項 14 の組合せ医薬。 20

【請求項 17】

該抗肥満薬が、3アドレナリン作動薬、リバーゼ阻害剤、セロトニン( およびドバミン )再取り込み阻害剤、甲状腺受容体 化合物、食欲抑制剤、および／または脂肪酸酸化上方制御剤であり、該脂質調節薬が、MTP 阻害剤、HMG CoA 還元酵素阻害剤、スクアレン合成酵素阻害剤、フィブリシン酸誘導体、LDL 受容体活性の上方制御剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、ACAT 阻害剤、コレステリルエステル転送タンパク質阻害剤、またはATP クエン酸リアーゼ阻害剤である、請求項 13 の組合せ医薬。 30

【請求項 18】

該抗糖尿病薬が、1つ、2つ、もしくは3つ以上のメトホルミン、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリビジド、クロロプロパミド、グリクラジド、アカルボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ダバグリフロジン、ロシグリタゾン、インスリン、G1-262570、イサグリタゾン、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、レパグリニド、ナテグリニド、KAD1129、APR-HO39242、GW-409544、KRP297、AC2993、エキセンディン-4、LY307161、NN2211、および／またはLY315902 である、請求項 14 の組合せ医薬。 40

【請求項 19】

該他の抗糖尿病薬が、メトホルミン、グリブリド、グリビジドまたはダバグリフロジンである、請求項 14 の組合せ医薬。

【請求項 20】

H C 1 塩もしくはサクサグリプチン( 二水和物 )( H 2 - 1 型 )およびメトホルミンもしくはダバグリフロジンを含む、請求項 14 の組合せ医薬。 50

## 【請求項 2 1】

糖尿病、インスリン耐性、高血糖、高インスリン血症、脂質代謝異常または血中遊離脂肪酸もしくはグリセロール濃度の上昇、肥満症、シンドロームX、代謝異常症候群、糖尿病性合併症、高トリグリセリド血症、高インスリン血症、アテローム性動脈硬化症、グルコースホメオスタシス障害、耐糖能障害、不妊症、多囊胞性卵巣症候群、成長障害、虚弱、関節炎、移植における同種移植片拒絶、自己免疫疾患、AIDS、腸疾患、炎症性腸症候群、神経症、骨粗鬆症、免疫調節疾患、または慢性炎症性腸疾患の治療方法であって、有効量の請求項1の化合物を、単独でまたは別の治療剤と組み合わせて、治療が必要な哺乳類種に投与することを特徴とする方法。

## 【請求項 2 2】

有効量の請求項1の化合物を、単独でまたは別の治療剤と組み合わせて、治療が必要な哺乳類種に投与することを特徴とする、Ⅰ型糖尿病の治療方法。

## 【請求項 2 3】

糖尿病の治療剤の製造における、単独または別の治療剤と組み合わせた、請求項1の化合物の使用。

## 【請求項 2 4】

糖尿病の治療に使用するための、単独または別の治療剤と組み合わせた、請求項1の化合物。

## 【請求項 2 5】

哺乳類における糖尿病の治療に使用するための、単独または別の治療剤と組み合わせた、請求項1の少なくとも一つの化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

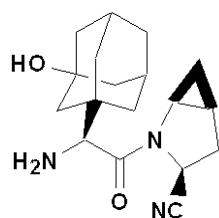
本発明は、サクサグリプチンの多形性の結晶構造、その医薬組成物、このような結晶構造の製造方法、およびそれを用いた糖尿病のような障害の治療方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

構造：

## 【化1】



(またはその塩酸塩、もしくはトリフルオロ酢酸塩)

の化合物(以下、上記のDPP4阻害剤またはサクサグリプチンという)は、経口で有効な可逆的ジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP4)阻害剤であり、これは米国特許第6,395,767号、実施例60に開示された2型糖尿病、肥満症および関連疾患を治療するための治療剤である。

## 【0003】

米国特許出願第10/716,012号(公開番号US2005/0090539A1、2005年4月28日に公開)によって、サクサグリプチン、例えばその安息香酸塩(スキームVII、実施例41)、遊離塩基(実施例42)、その遊離塩基一水和物(実施例42)およびその塩酸塩(スキームVII B、実施例42)の製造方法が開示され、その開示は本明細書に引用される。

## 【0004】

## (発明の概要)

本発明に従って、好ましくは実質的に純粋な形態の、式I：

10

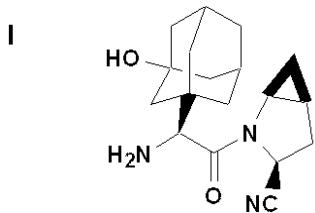
20

30

40

50

## 【化2】



を有するサクサグリブチンの結晶構造、例えば

A. サクサグリブチンの遊離塩基およびその水和物、例えば

(a) サクサグリブチンの結晶性遊離塩基 (N-3型であり、好ましくは実質的に純粋な形態である) ;

(b) 1当量のH<sub>2</sub>Oを含有するサクサグリブチンの遊離塩基の一水和物 (H-1型であり、好ましくは実質的に純粋な形態である) ; および / または

(c) 0.5当量のH<sub>2</sub>Oを含有するサクサグリブチンの遊離塩基の半水和物 (H.5-2型であり、好ましくは実質的に純粋な形態である)

B. サクサグリブチンの水和塩酸塩、すなわち

(a) 2当量のH<sub>2</sub>Oを含有する一塩酸塩 H2-1型 (好ましくは、実質的に純粋な形態である) ;

(b) 0.75当量のH<sub>2</sub>Oを含有する一塩酸塩 H0.75-3型 (好ましくは、実質的に純粋な形態である) ;

(c) 1.25当量のH<sub>2</sub>Oを含有する一塩酸塩 H1.25-2型 (好ましくは、実質的に純粋な形態である) ;

(d) 1.67当量のH<sub>2</sub>Oを含有する1.33塩酸塩 H1.67-1型 (好ましくは、実質的に純粋な形態である) ; (組成は、薬物 3 : HCl 4 : H<sub>2</sub>O 5)

(e) 2当量のH<sub>2</sub>Oを含有する二塩酸塩 H2-1型 (好ましくは、実質的に純粋な形態である) ;

(f) パターンP-5であるサクサグリブチンの塩酸塩；あるいは

(g) B. (a)、B. (b)、B. (c)、および / またはB. (f)の二つ以上の混合物、好ましくは、B. (a)、B. (b)、および / またはB. (f)の混合物、またはB. (a)およびB. (f)の混合物 (好ましくは、実質的に純粋な形態である)

C. サクサグリブチンの水和HBr塩、すなわち

(a) 2当量のH<sub>2</sub>Oを含有するH2-1型 (好ましくは、実質的に純粋な形態である) ; 並びに

(b) 1当量のH<sub>2</sub>Oを含有するH1-2型 (T1H2型とも呼ばれる) (好ましくは、実質的に純粋な形態である)

D. サクサグリブチンの水和HI(ヨウ化水素)塩 (2当量のH<sub>2</sub>Oを含有するH2-1型であり、好ましくは実質的に純粋な形態である)

E. 3当量のH<sub>2</sub>Oを含有するH3-1型であるサクサグリブチンの水和硫酸アンモニウム (NH<sub>4</sub>SO<sub>4</sub>) 塩 (好ましくは、実質的に純粋な形態である)

F. サクサグリブチンの硝酸 (NO<sub>3</sub>) 塩 (N-1型) (好ましくは、実質的に純粋な形態である)

G. 0.5当量のH<sub>2</sub>Oを含有するH.5-1型であるR-H(1:1)酒石酸塩 (好ましくは、実質的に純粋な形態である)

H. 4当量のH<sub>2</sub>Oを含有するH4-1型であるサクサグリブチンの(2:1)フマル酸塩 (好ましくは、実質的に純粋な形態である)

I. サクサグリブチンのトリフルオロ酢酸塩、すなわち

(a) 実質的に純粋な形態のトリフルオロ酢酸塩 N-1型；

(b) 実質的に純粋な形態の2当量のH<sub>2</sub>Oを含有する水和トリフルオロ酢酸塩 H2-2型；または

(c) 実質的に純粋な形態の0.5当量のH<sub>2</sub>Oを含有する半水和トリフルオロ酢酸塩

10

20

30

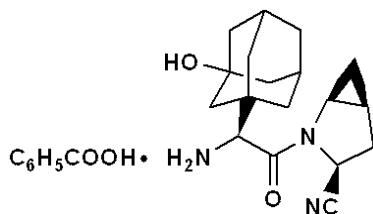
40

50

H.5-1型

J. 実質的に純粋な形態の、構造：

【化3】



の1当量のH<sub>2</sub>Oを含有するH-1型であるサクサグリプチンの水和安息香酸塩が提供される。

10

【0005】

以下の表Iは、本発明に従った上記で開示されたAからJの型(A(f)を含まない)の各々についての構造を示す。

表I

【表1】

B=塩基=サクサグリプチン

型名		非対称単位中の薬物	非対称単位中の他の化合物
H2-1		BH <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	2H <sub>2</sub> O
H0.75-3		2(BH <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup> )	0.75H <sub>2</sub> O
H1.25-2		2(BH <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup> )	1.25H <sub>2</sub> O
H1.67-1	*	3(BH <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup> )	H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>+</sup> + Cl <sup>-</sup> + 3H <sub>2</sub> O
H2-1	*	(BH <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup> )	H <sub>5</sub> O <sub>2</sub> <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>
H2-1		BH <sup>+</sup> Br <sup>-</sup>	2H <sub>2</sub> O
H1-2		BH <sup>+</sup> Br <sup>-</sup>	1H <sub>2</sub> O
H2-1		BH <sup>+</sup> I <sup>-</sup>	2H <sub>2</sub> O
H3-1		(BH <sup>+</sup> )(NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )SO <sub>4</sub> <sup>=</sup>	3H <sub>2</sub> O
H4-1		2(BH <sup>+</sup> ) フマル酸 <sup>=</sup>	4H <sub>2</sub> O
H.5-1		2(BH <sup>+</sup> R-H-酒石酸 <sup>=</sup> )	1H <sub>2</sub> O
H-1		BH <sup>+</sup> 安息香酸 <sup>-</sup>	1H <sub>2</sub> O
N-1		BH <sup>+</sup> NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	なし
N-1		BH <sup>+</sup> TFA <sup>-</sup>	なし
H2-2		BH <sup>+</sup> TFA <sup>-</sup>	2H <sub>2</sub> O
H.5-1	**	(BH <sup>+</sup> TFA) + B	1H <sub>2</sub> O
H-1		B	1H <sub>2</sub> O
H.5-2		B	0.5H <sub>2</sub> O
N-3		3B	なし

20

30

40

\* 「過酸塩」 - 薬物あたり一つより多くのHCl

\*\* 「過塩基塩」 - 薬物あたり一つ未満のTFA

【0006】

上記の本発明のサクサグリプチンの様々な結晶構造(または多形)は、溶液中で、米国特許第6,395,767号に開示された遊離塩基サクサグリプチンに変換される。

【0007】

上記の本発明のサクサグリプチンの結晶構造のいずれも、本発明に従って、糖尿病および関連疾患の治療に使用するための様々な医薬製剤(以下に記載されるもの)に用いられてもよい。本発明のサクサグリプチンの好ましい結晶構造は、容易に製造され、容易にス

50

ケールアップされ、許容される寿命を有しており、医薬製剤に使用するための一般に許容される塩の形態であってもよいものである。したがって、サクサグリブチニンの結晶性塩酸塩は、一般に、他の塩、例えば、HBr塩、HI塩、硝酸塩、トリフルオロ酢酸(TFA)塩、安息香酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、硫酸アンモニウム塩、および硝酸塩よりも好みしい。

## 【0008】

より好みしいのは、単独またはHCl塩(パターンP-5)と組み合わせた、サクサグリブチニンHCl塩二水和物(H2-1型)である

## 【0009】

本発明の別の態様において、いずれの上記で示された本発明のサクサグリブチニンの結晶形およびそのための医薬的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。

## 【0010】

本発明の別の態様において、サクサグリブチニンの結晶形、例えば、サクサグリブチニンの以下の結晶塩:HCl、HBr、HI、NH<sub>4</sub>SO<sub>4</sub>、TFA(トリフルオロ酢酸)、半水和物(H.5-2型)(0.5当量のH<sub>2</sub>O)TFA、NO<sub>3</sub>、安息香酸塩、(1:1)H-酒石酸塩および(2:1)フマル酸塩を形成するための方法が提供され、その中で、該TFA塩は、以下の反応:



[式中、X<sup>-</sup>はアニオン塩を表す]

に従って、水中のイオンメタセシスを通してこのような結晶塩に変換される。

## 【0011】

上記の本発明のイオンメタセシス方法を、以下にまとめる:

## 【表2】

水性サクサグリブチニンTFA塩 +		
R <sup>⊕</sup> X <sup>-</sup>	塩形態	型
Na <sub>2</sub> 酒石酸	(1:1)TFA	N-1
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	(1:1)TFA	H2-2
NaCl	HCl	H2-1
KBr	HBr	H2-1
KI	HI	H2-1
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	NH <sub>4</sub> SO <sub>4</sub>	H3-1
Na <sub>3</sub> (クエン酸)または+Na <sub>2</sub> (コハク酸)または+K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> または+NaF	ヘミTFA	H.5-1
KNO <sub>3</sub>	NO <sub>3</sub>	N-1
Na安息香酸	安息香酸塩	H-1
NaH酒石酸	(1:1)H-酒石酸塩	H.5-1
Na <sub>2</sub> (フマル酸)	(2:1)フマル酸塩	H4-1

## 【0012】

本発明の上記の方法を実行する際に、サクサグリブチニンTFA塩を温水に溶解し、上記で列挙した必要な塩(例えば、約1倍~約3倍の過剰量)を加える。静置すると、新たな塩の結晶が形成する。

## 【0013】

本発明のさらに別の態様において、その遊離塩基の一水和物(H-1型)の形態の結晶性サクサグリブチニンの製造方法が、下記のように提供される。

## 【0014】

その遊離塩基の一水和物(H-1型)の形態の結晶性サクサグリブチニンの第一の製造方

10

20

30

40

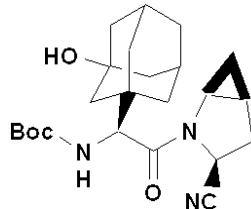
50

法には、

( a ) 構造 :

【化 4】

IA



を有する Boc 保護型のサクサグリプチンを得て；

( b ) 段階 ( a ) からの該保護サクサグリプチンを有機溶媒 ( 例えば、酢酸エチル、酢酸イソプロピルまたはメチルテトラヒドロフラン、好ましくは酢酸エチル ) に溶解し；

( c ) 段階 ( b ) からの溶液を強鉱酸 ( 例えば、塩酸、リン酸または硫酸、好ましくは、塩酸 ) と反応させ；

( d ) 必要であれば、段階 ( b ) に記載したような有機溶媒を、段階 ( c ) からの反応混合物に加え；

( e ) 約 5 ~ 約 35 、好ましくは約 15 ~ 約 25 の範囲の温度に反応混合物を冷却し；

( f ) 段階 ( e ) からの冷却した混合物を塩基 ( 例えば、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、または水酸化ナトリウム、好ましくは無水炭酸カリウム ) で処理し；

( g ) 段階 ( f ) からの混合物を濾過して、濾液から固体物を分離し；

( h ) 該固体物を有機溶媒 ( 段階 ( b ) で示したもの ) で適宜洗浄し；

( i ) 集めて、濾液を濃縮し；

( j ) 必要であれば、濾液に加え；

( k ) 結晶が形成するまで濾液を攪拌し；

( l ) 適宜、段階 ( j ) を繰り返し；

( m ) 適宜、該濾液を攪拌し；および

( n ) 実質的に純粋な形態のサクサグリプチン遊離塩基一水和物 ( H - 1 型 ) の結晶を回収する段階が含まれる。

【 0015 】

その遊離塩基の一水和物 ( H - 1 型 ) の形態の結晶性サクサグリプチンの第二の製造方法には、

( a ) Boc 保護サクサグリプチン IA を得て；

( b ) Boc 保護サクサグリプチン IA と、有機溶媒 ( 例えば、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、またはクロロベンゼン、好ましくは塩化メチレン ) 、アルコール ( 例えばメタノール、エタノールまたはイソプロパノール、好ましくはメタノール ) との混合物を、強鉱酸 ( 例えば塩酸、リン酸または硫酸、好ましくは塩酸 ) と反応させて、その間に、水相および有機相を形成し；

( c ) 該水相を集め；

( d ) 該水相を有機溶媒 ( 例えば段階 ( b ) で用いられたもの、好ましくは塩化メチレン ) 、および水と混合し、次いで強塩基 ( 例えばアルカリ金属塩基、例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム、好ましくは水酸化ナトリウム ) と混合して、pH を約 8.8 ~ 約 10.8 、好ましくは約 9.0 ~ 約 10.5 の範囲に調整し；

( e ) 塩化ナトリウムを反応混合物に加え；

( f ) 反応混合物を混合し、それによって水相および有機相を形成し；

( g ) 適宜、該有機層を塩または食塩水溶液 ( 例えば塩化アンモニウム食塩水溶液 ) で洗浄して、水層および有機層を形成し；

( h ) 一部の有機溶媒 ( 例えば塩化メチレン ) を蒸発させながら、該有機層を有機溶媒 ( 例えば酢酸エチル、酢酸イソプロピルまたはメチルテトラヒドロフラン、好ましく

10

20

30

40

50

は酢酸エチル)で処理し;

(i) 残存する蒸留生成物を濾過して、塩化ナトリウムを除去し;  
(j) 該濾液を濃縮して、酢酸エチル10mLあたり約1gのサクサグリプチンを得て;

(k) 結晶化が始まるまで、水を段階(j)からの混合物に加え;  
(l) 適宜、追加の水を加えて、スラリーを形成し;  
(m) 適宜、該スラリーを混合し;  
(n) 該スラリーを濾過し;  
(o) 適宜、生じたウェットケーキを段階(h)で定義した有機溶媒(好ましくは酢酸エチル)で洗浄し;

(p) 該ウェットケーキを減圧乾燥して、その遊離塩基の一水和物の形態(H-1型)の結晶性サクサグリプチンを得て;並びに

(q) 実質的に純粋な形態の該結晶性サクサグリプチニー水和物(H-1型)を回収する段階が含まれる。

#### 【0016】

本発明のさらに別の態様において、その遊離塩基の一水和物(H-1型)の形態の結晶性サクサグリプチンの第三の製造方法には、

(a) Boc保護型のサクサグリプチン(IA)を得て;  
(b) 約55～約75、好ましくは約60～約70の範囲の温度で、該Boc保護型のサクサグリプチン(IA)の水混和性有機溶媒(例えばイソプロパノール、メタノール、もしくはアセトニトリル、好ましくはイソプロパノール)、水、および濃鉄酸(例えば塩酸、リン酸、もしくはメタンスルホン酸、好ましくは塩酸)の溶液を加熱し;

(c) 水を反応混合物に加え;  
(d) 段階(c)からの混合物を約15～約35、好ましくは約20～約30の範囲の温度に冷却し;

(e) 該冷却した混合物に有機溶媒(例えば塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンまたはクロロベンゼン、好ましくは塩化メチレン)を加え、混合物のpHを約8～約10、好ましくは約8.5～約9.5の範囲に調整し(塩基、例えばアルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウム、好ましくは水酸化ナトリウムおよび炭酸カリウムを用いて);

(f) 塩化ナトリウムを該pH調整溶液に溶解すると、二相が形成され;  
(g) 該二相を分離し、該十分な有機相を集め;  
(h) 該十分な有機相を濃縮して、残存する水を除去し;  
(i) 該有機相を約15～約35、好ましくは約20～約30の範囲の温度に冷却し;

(j) 酢酸エチルまたは他の有機溶媒(例えば酢酸イソプロピル、またはメチルテトラヒドロフラン、好ましくは酢酸エチル)を該冷却した混合物に加え;

(k) 生じた溶液を濾過して、残存する塩化ナトリウムを除去し;  
(l) 水を該溶液に加え、静置して、サクサグリプチニー遊離塩基一水和物の結晶を形成し;並びに

(m) 実質的に純粋な形態のサクサグリプチニー遊離塩基一水和物の結晶を回収する段階が含まれる。

#### 【0017】

以下の段階に従って、サクサグリプチニー遊離塩基一水和物(H-1型)の結晶を上記の段階(l)において回収してもよい:

(a) 水を段階(l)の生成物に加え;  
(b) おおよそ蒸留速度で酢酸エチルを加えることによって、30未満で一定容積の蒸留を遂行し;  
(c) 水を段階(b)からの混合物に加え、約0～約15、好ましくは約0～

10

20

30

40

50

約 10 の範囲の温度に冷却し；

( d ) 混合物からの固体を濾過し；

( e ) 生じたケーキを、有機溶媒（例えば酢酸エチル、酢酸イソプロピル、もしくはメチルテトラヒドロフラン、好ましくは酢酸エチル）、および水の混合物で洗浄し；

( f ) 露点を約 -8 に維持しながら、約 30 ~ 約 50 、好ましくは約 35 ~ 約 45 で乾燥し；並びに

( g ) 実質的に純粋な形態のサクサグリップチニン遊離塩基（H-1型）一水和物の結晶を回収する。

【0018】

本発明のさらに別の態様において、

10

( a ) 遊離塩基のその一水和物（H-1型）の形態のサクサグリップチニンを得て；

( b ) H-1型のサクサグリップチニンを、適当な有機溶媒（例えば塩化メチレン、イソプロピルアルコール、もしくはメタノール、好ましくは塩化メチレン、またはそれらの一つ以上の混合物、例えば塩化メチレンとイソプロピルアルコールの混合物）に溶解し；

( c ) 段階（b）で生じた溶液を蒸発乾固させて、油を形成し；

( d ) 段階（c）から生じた油を、適当な有機溶媒（例えば酢酸エチル、酢酸イソプロピル、またはメチルテトラヒドロフラン、好ましくは酢酸エチル）に溶解し；並びに

( e ) 段階（d）から生じた溶液を蒸発させて、サクサグリップチニンの遊離塩基（N-3型）の結晶のスラリーを形成する段階を含むことを特徴とする、遊離塩基（N-3型）の形態の結晶性サクサグリップチニンの製造方法が提供される。

20

【0019】

N-3型の遊離塩基のスラリーを乾燥し、実質的に純粋な形態で回収し、窒素下で保存して、一水和物（H-1型）への再水和を防いでもよい。

【0020】

本発明のさらに別の態様において、サクサグリップチニン遊離塩基を温めたキシレンに溶解し、それによって、静置するとサクサグリップチニン遊離塩基0.5水和物の結晶が現れる段階を含むことを特徴とする、その半水和物（H.5-2型）の形態の結晶性サクサグリップチニン遊離塩基の製造方法が提供される。

【0021】

30

本発明の別の態様において、

( a ) サクサグリップチニンの遊離塩基一水和物（H-1型）を濃HCl、ジオキサンおよびアルコール、例えばエタノールに溶解し；並びに

( b ) 室温で静置して、二塩酸塩（H2-1型）の結晶を回収する段階を含むことを特徴とする、その二水和物の形態のサクサグリップチニンの結晶性二塩酸塩（H2-1型）の製造方法が提供される。

【0022】

本発明のさらに別の態様において、

( a ) そのトリフルオロ酢酸塩の形態のサクサグリップチニンを得て；

( b ) 段階（a）からの塩を水に溶解し；

( c ) 生じた水溶液のpHを、強塩基（例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム、好ましくは水酸化ナトリウム）を用いて約9 ~ 約9.8、好ましくは約9.2 ~ 約9.6の範囲のpHに調整して、水相および有機相を形成し；

( d ) 段階（c）から生じた溶液を有機溶媒（例えば塩化メチレン、1,2-ジクロロエタンまたはクロロベンゼン、好ましくは塩化メチレン）で処理して、該十分な塩化メチレン（有機溶媒）層から該水層を抽出し；

( e ) 塩酸溶液を該十分な有機（塩化メチレン）溶液に加え；

( f ) 該有機（塩化メチレン）溶液を蒸発乾固させ；

( g ) 段階（f）から生じた固体をアルコール溶媒（例えばエタノール、メタノールまたはイソプロパノール、好ましくはエタノール）に溶解し；

( h ) 段階（g）からのアルコール（エタノール）溶液を約35 ~ 約60 、好ま

40

50

しくは約40～約50の範囲の温度に加熱し；

(i) t-ブチルメチルエーテル(MTB E)または他のスラリー剤(slurrying agent)(例えば酢酸エチルもしくは酢酸イソプロピル)を段階(h)からの加熱溶液に加えて、スラリーを形成し；

(j) 生じたスラリーを冷却し；

(k) 該スラリーを濾過し；

(l) 生じたウェットケーキを乾燥して、その塩酸塩の形態のサクサグリプチン二水和物(H2-1型)の結晶を得て；並びに

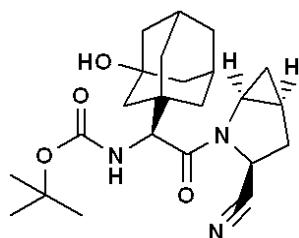
(m) 実質的に純粋な形態のそのモノHCl塩のサクサグリプチン二水和物の結晶を回収する段階を含むことを特徴とする、その二水和物の形態のサクサグリプチンの結晶性一塩酸塩(H2-1型)の製造方法が提供される。10

#### 【0023】

本発明のさらに別の態様において、

(a) 該BOC保護した化合物：

#### 【化5】



を得て；

(b) 該BOC保護した化合物を有機溶媒(好ましくは酢酸エチル)に溶解し；

(c) 該BOC保護した化合物を塩酸と反応させて、サクサグリプチンの結晶を形成し；並びに

(d) このように形成したサクサグリプチンの水和1.33塩酸塩(H1.67型)の結晶を回収する段階を含むことを特徴とする、その水和物の形態のサクサグリプチンの結晶性1.33塩酸塩(H1.67-1型)の製造方法が提供される。20

#### 【0024】

本発明の別の態様において、

(a) その一塩酸塩二水和物(H2-1型)を約1時間～約2時間、約2.5～約5.5の温度で加熱し；および

(b) 該塩酸塩(H0.75-3型)の結晶を回収する段階を含むことを特徴とする、その水和物(0.75当量のH2O)の形態のサクサグリプチンの結晶性塩酸塩(H0.75-3型)の製造方法が提供される。30

#### 【0025】

本発明のさらに別の態様において、サクサグリプチン遊離塩基を、約5～約20%メタノール、好ましくは約8%～約12%メタノールを含有する塩酸に溶解し、それによって、静置するとサクサグリプチン塩酸塩(1.25当量のH2O)(H1.25-2型)の結晶が現れる段階を含むことを特徴とする、その1.25水和物の形態のサクサグリプチンの結晶性塩酸塩(H1.25-2型)の製造方法が提供される。40

#### 【0026】

本発明のさらに別の態様において、

(a) そのトリフルオロ酢酸塩の形態のサクサグリプチンを得て；

(b) 段階(a)からの塩を水に溶解し；

(c) 段階(b)から生じた水溶液のpHを、強塩基、例えばアルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム、好ましくは水酸化ナトリウムを用いて約9～約9.8、好ましくは約9.2～約9.6の範囲のpHに調整し；

(d) 段階(c)から生じた溶液を有機溶媒(例えば塩化メチレン1,2-ジクロ)50

ロメタンまたはクロロベンゼン、好ましくは塩化メチレン)で処理して、該十分な有機(塩化メチレン)層から十分な水層を抽出し;

(e) アルコール、例えばエタノール、メタノールまたはイソプロパノール、好ましくはエタノールを該十分な有機(塩化メチレン)溶液に加えて;

(f) 段階(e)から生じた溶液を約25~約45、好ましくは約32~約40の範囲の温度に加熱し;

(g) 段階(f)から生じた加熱溶液をサクサグリプチンの酒石酸塩の種晶で処理し;

(h) L-酒石酸をアルコール溶媒、例えばエタノール、メタノールまたはイソプロパノール、好ましくはエタノールに別々に溶解し;

(i) 生じた酒石酸溶液を段階(g)からの(種晶を加えた)サクサグリプチン酒石酸の十分な溶液と混合して、スラリーを形成し;

(j) 段階(i)からのスラリーを冷却し;並びに

(k) 酒石酸塩の形態の結晶性サクサグリプチン(好ましくは、実質的に純粋な形態である)を回収する段階を含むことを特徴とする、1当量のH<sub>2</sub>Oを含有するその酒石酸塩の形態の結晶性サクサグリプチン(H.5-1型)の製造方法が提供される。

#### 【0027】

本発明のさらに別の態様において、サクサグリプチンのHBr塩のH2-1型を、約1時間~約2時間、約25~約55の温度で加熱し、並びに1当量のH<sub>2</sub>Oを含有するH1-2型HBr塩の結晶を回収する段階を含むことを特徴とする、1当量のH<sub>2</sub>Oを含有するH1-2型であるサクサグリプチンの水和HBr(臭化水素)塩の製造方法が提供される。

#### 【0028】

本発明の別の態様において、

(a) サクサグリプチン-トリフルオロ酢酸(TFA)塩の脱イオン化水溶液を得て;

(b) 生じた水溶液のpHを、強塩基(例えばアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム、好ましくは水酸化ナトリウム)を用いて約8.5~約9.5、好ましくは約9.1に調整して、水層および有機層を形成し;

(c) 該水層を有機溶媒(例えば塩化メチレン、1,2-ジクロロメタン、またはクロロベンゼン、好ましくは塩化メチレン)で抽出し;

(d) 該有機(塩化メチレン)溶液を乾燥するまで乾燥し;

(e) 生じた固体物を回収し;

(f) 該固体物をアルコール溶媒(例えばエタノール、メタノールまたはイソプロパノール、好ましくはエタノール)に溶解し;

(g) 安息香酸の、好ましくはアルコール溶媒(例えばエタノール、メタノールまたはイソプロピルアルコール、好ましくはエタノール)の溶液を、段階(f)からの有機(エタノール)溶液に何回かに分けて加えて、結晶性物質のスラリーを形成し;

(h) 適宜、生じたスラリーを攪拌し;

(i) 段階(g)もしくは(h)からのスラリーを濾過して、ウェットケーキを回収し;

(j) 適宜、該ウェットケーキを段階(f)のようなアルコール溶媒(好ましくはエタノール)で洗浄し;

(k) 該ウェットケーキを乾燥して、サクサグリプチン安息香酸塩-水和物の結晶を得て;並びに

(l) 実質的に純粋な形態のサクサグリプチン安息香酸塩-水和物の結晶を回収する段階を含むことを特徴とする、サクサグリプチンの安息香酸塩-水和物(H-1型)の製造方法が提供される。

#### 【0029】

本発明のさらに別の態様において、

10

20

30

40

50

(a) サクサグリプチンの塩酸塩H2-1型(モノHCl塩二水和物)の乾燥エタノール混合溶液を形成し;

(b) すべてのH2-1型が溶液に溶解するまでパート(a)の混合物を40~50、好ましくは45の温度に加熱し; および

(c) パート(b)の溶液を28~室温に冷却して、パターンP-5の結晶を形成する段階を含むことを特徴とする、サクサグリプチンの塩酸塩(パターンP-5)の製造方法が提供される。

【0030】

また、本発明に従って、糖尿病、特にⅡ型糖尿病、並びにグルコースホメオスタシス障害(impaired glucose homeostasis)、耐糖能障害、不妊症、多嚢胞性卵巣症候群、成長障害、虚弱、関節炎、移植における同種移植片拒絶、自己免疫疾患(例えば強皮症および多発性硬化症)、様々な免疫調節疾患(例えば紅斑性狼瘡または乾癬)、AIDS、腸疾患(例えば壊死性腸炎、微絨毛封入病(microvillus inclusion disease)またはセリアック病)、炎症性腸症候群、化学療法によって誘発された腸管粘膜の萎縮もしくは損傷、神経性食欲不振症、骨粗鬆症、シンドロームX、代謝異常症候群、糖尿病性合併症、脂質代謝異常、高インスリン血症、肥満症、アテローム性動脈硬化症および関連疾患、並びに炎症性腸疾患(例えばクローン病および炎症性腸疾患)の治療方法であって、その中で、治療上の有効量の本発明のサクサグリプチン結晶形(DPP4を阻害するもの)を、治療が必要なヒトの患者に投与することを特徴とする方法が提供される。

【0031】

「シンドロームX」またはメタボリックシンドロームと集合的に呼ばれる症状、疾患および疾病は、Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82:727-734 (1997)に詳述されている。

【0032】

また、本発明に従って、糖尿病および上記および下記で定義される関連疾患、並びにいずれの上記の他の病状の治療方法であって、その中で、治療上の有効量の本発明のサクサグリプチン結晶形の組合せ、並びに1つ、2つ、3つもしくはそれ以上の他の型の抗糖尿病薬(糖尿病および関連疾患を治療するのに用いられるもの)および/または1つ、2つもしくは3つまたはそれ以上の他の型の治療剤を、治療が必要なヒトの患者に投与することを特徴とする方法が提供される。

【0033】

本発明の別の態様は、糖尿病の治療剤の製造における式Iの化合物の使用に関する。

【0034】

本発明の別の態様は、糖尿病の治療法に使用するための、本発明の式Iの化合物に関する。

【0035】

本発明の別の態様は、哺乳類における糖尿病の治療に使用するための本発明の式Iの化合物に関する。

【0036】

本発明の別の態様は、糖尿病の治療剤の製造における本発明の式Iの化合物の使用であって、その中で、このような治療は、別の治療剤との組合せ(同時使用または逐次使用であり、いずれの順序でもよい)を含むことを特徴とする使用に関する。

【0037】

本発明の別の態様は、本発明の式Iの化合物と、糖尿病の治療剤としての別の治療剤との組合せに関する。

【0038】

用語「糖尿病および関連疾患」とは、Ⅱ型糖尿病、Ⅰ型糖尿病、耐糖能障害、肥満症、高血糖、シンドロームX、脂質代謝異常、代謝異常症候群、糖尿病性合併症、代謝異常症候群、および高インスリン血症をいう。

【0039】

10

20

30

40

50

「糖尿病性合併症」と集合的に呼ばれる症状、疾患および疾病には、網膜症、神経障害および腎障害、並びに糖尿病の他の公知の合併症が含まれる。

【0040】

本明細書で用いられる用語「他の型の治療剤」とは、一つ以上の抗糖尿病薬（本発明のサクサグリブチン結晶形のDPP4阻害剤以外）、例えば米国特許第6,515,117号に開示されたDPP4阻害剤のビルダグリブチンおよびシタグリブチン、メトホルミンおよび/またはSGLT-2阻害剤のダバグリフロジン、米国特許第6,395,767号に詳述された一つ以上の抗肥満薬、および/または一つ以上の脂質調節薬（例えば抗アテローム性動脈硬化症薬）、および/または一つ以上の不妊剤（infertility agent）、一つ以上の多囊胞性卵巣症候群の治療剤、一つ以上の成長障害の治療剤、一つ以上の虚弱の治療剤、一つ以上の関節炎の治療剤、一つ以上の移植における同種移植片拒絶の予防剤、一つ以上の自己免疫疾患の治療剤、一つ以上の抗AIDS薬、一つ以上の抗骨粗鬆症薬、一つ以上の免疫調節疾患の治療剤、一つ以上の慢性炎症性腸疾患もしくは症候群の治療剤、および/または一つ以上の拒食症の治療剤をいう。

10

【0041】

本明細書で用いられる用語「脂質調節」薬とは、LDLを低下させ、および/またはHDLを上昇させ、および/またはトリグリセリドを低下させ、および/または全コレステロールを低下させる薬剤、および/または脂質障害を治療的に処置するための他の公知のメカニズムをいう。

20

【0042】

用語「当量」は「モル」を指す。

【0043】

本発明の上記の方法において、本発明のサクサグリブチン結晶形は、約0.01:1～約500:1、好ましくは約0.1:1～約100:1、より好ましくは約0.2:1～約10:1の範囲の抗糖尿病薬または他の型の治療剤（その作動方法に依存して）に対する重量比で用いられる。

30

【図面の簡単な説明】

【0044】

本発明は、下記の添付図面を参照することによって説明される。

【0045】

【図1】図1は、結晶性サクサグリブチン遊離塩基一水和物（H-1型）の計算された（22でシミュレーションされた）および観測された（室温で実験された）粉末X線回折パターンを示す。

【0046】

【図2】図2は、結晶性サクサグリブチン遊離塩基一水和物（H-1型）の示唆走査熱量測定（DSC）サーモグラムを示す。

【0047】

【図3】図3は、結晶性サクサグリブチン遊離塩基一水和物（H-1型）の熱重量分析（TGA）曲線を示す。

40

【0048】

【図4】図4は、結晶性サクサグリブチン遊離塩基一水和物（H-1型）の室温で観測されたラマンスペクトルを示す。

【0049】

【図5】図5は、結晶性サクサグリブチン遊離塩基一水和物（H-1型）の室温で観測されたIRスペクトルを示す。

【0050】

【図6】図6は、2当量のH<sub>2</sub>O（H2-1型）を含有する結晶性サクサグリブチンモノHCl塩の計算された（22でシミュレーションされた）および観測された（室温で実験された）粉末X線回折パターンを示す。

50

【0051】

【図 7】図 7 は、結晶性サクサグリプチンモノ H C 1 塩 (2 当量の H<sub>2</sub>O) (H 2 - 1 型) の示唆走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを示す。

【0052】

【図 8】図 8 は、結晶性サクサグリプチンモノ H C 1 塩 (2 当量の H<sub>2</sub>O) (H 2 - 1 型) の熱重量分析 (TGA) 曲線を示す。

【0053】

【図 9】図 9 は、結晶性サクサグリプチン H C 1 塩 (2 当量の H<sub>2</sub>O) (H 2 - 1 型) の室温で観測されたラマンスペクトルを示す。

【0054】

【図 10】図 10 は、結晶性サクサグリプチン H C 1 塩 (2 当量の H<sub>2</sub>O) (H 2 - 1 型) の室温で観測された IR スペクトルを示す。 10

【0055】

【図 11】図 11 は、0.75 当量の H<sub>2</sub>O を含有する結晶性サクサグリプチン H C 1 塩 (H 0.75 - 3 型) の計算された (22 でシミュレーションされた) および観測された (室温で実験された) 粉末 X 線回折パターンを示す。

【0056】

【図 12】図 12 は、結晶性サクサグリプチン H C 1 塩 (0.75 当量の H<sub>2</sub>O) (H 0.75 - 3 型) の示唆走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを示す。

【0057】

【図 13】図 13 は、結晶性サクサグリプチン H C 1 塩 (0.75 当量の H<sub>2</sub>O) (H 0.75 - 3 型) の熱重量分析 (TGA) 曲線を示す。 20

【0058】

【図 14】図 14 は、結晶性サクサグリプチン H C 1 塩 (0.75 当量の H<sub>2</sub>O) (H 0.75 - 3 型) の室温で観測されたラマンスペクトルを示す。

【0059】

【図 15】図 15 は、結晶性サクサグリプチン H C 1 塩 (0.75 当量の H<sub>2</sub>O) (H 0.75 - 3 型) の室温で観測された IR スペクトルを示す。

【0060】

【図 16】図 16 は、1.67 当量の H<sub>2</sub>O を含有する結晶性サクサグリプチン 1.33 H C 1 塩 (H 1.67 - 1 型) の計算された (室温でシミュレーションされた) および観測された (室温で実験された) 粉末 X 線回折パターンを示す。 30

【0061】

【図 17】図 17 は、結晶性サクサグリプチン 1.33 H C 1 塩 (1.67 当量の H<sub>2</sub>O) (H 1.67 - 1 型) の示唆走査熱量測定 (DSC) サーモグラムを示す。

【0062】

【図 18】図 18 は、結晶性サクサグリプチン 1.33 H C 1 塩 (1.67 当量の H<sub>2</sub>O) (H 1.67 - 1 型) の熱重量分析 (TGA) 曲線を示す。

【0063】

【図 19】図 19 は、結晶性サクサグリプチン 1.33 H C 1 塩 (1.67 当量の H<sub>2</sub>O) (H 1.67 - 1 型) の室温で観測されたラマンスペクトルを示す。 40

【0064】

【図 20】図 20 は、結晶性サクサグリプチン 1.33 H C 1 塩 (1.67 当量の H<sub>2</sub>O) (H 1.67 - 1 型) の室温で観測された IR スペクトルを示す。

【0065】

【図 21】図 21 は、結晶性サクサグリプチン硝酸塩 (N - 1 型) の計算された (22 でシミュレーションされた) および観測された (室温で実験された) 粉末 X 線回折パターンを示す。

【0066】

【図 22】図 22 は、結晶性サクサグリプチン安息香酸塩 (H - 1 型) の計算された (22 でシミュレーションされた) および観測された (室温で実験された) 粉末 X 線回折パ

ターンを示す。

【0067】

【図23】図23は、結晶性サクサグリプチン安息香酸塩（H-1型）の示唆走査熱量測定（DSC）サーモグラムを示す。

【0068】

【図24】図24は、結晶性サクサグリプチン安息香酸塩（H-1型）の熱重量分析（TGA）曲線を示す。

【0069】

【図25】図25は、結晶性サクサグリプチン遊離塩基（無溶媒）（N-3型）の計算された（室温でシミュレーションされた）および観測された（室温で実験された）粉末X線回折パターンを示す。

【0070】

【図26】図26は、結晶性サクサグリプチン遊離塩基（無溶媒）（N-3型）の示唆走査熱量測定（DSC）サーモグラムを示す。

【0071】

【図27】図27は、結晶性サクサグリプチン遊離塩基（無溶媒）（N-3型）の熱重量分析（TGA）曲線を示す。

【0072】

【図28】図28は、結晶性サクサグリプチンHCl塩パターンP-5（スラリー型）の観測された（室温で実験された）粉末X線回折パターンを示す。

【0073】

【図29】図29は、サクサグリプチン錠剤（25mg）（スラリー試料として）のコーティング層における結晶性サクサグリプチンHCl塩パターンP-5の観測された（室温で実験された）粉末X線回折パターンを示す。

【0074】

【図30】図30は、サクサグリプチン錠剤（25mg）およびコーティングされたラセボ錠剤（40mg）のコーティング層における結晶性サクサグリプチンHCl塩パターンP-5のフーリエ変換近赤外線（FT-NIR）スペクトルを示す。

【0075】

（発明の詳細な説明）

本発明は、少なくとも一部分で、新規物質として化合物Iの結晶構造を提供する。

【0076】

本明細書で用いられる用語「医薬的に許容される」とは、合理的な利点／リスク比に相応して過剰毒性、刺激作用、アレルギー反応、または他の問題のある合併症がなく、正しい医療判断の範囲内で、ヒトおよび動物組織と接するのに適した、それらの化合物、物質、組成物および／または製剤を意味する。ある好ましい態様において、本発明の化合物I（サクサグリプチン）の結晶構造は、実質的に純粋な形態である。本明細書で用いられる用語「実質的に純粋」とは、例えば約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、および約100%を含む、約90%以上の純度を有する化合物を意味する。

【0077】

化合物が異なる結晶構造で存在する能力は、多形性として知られている。本明細書で用いられる「多形」とは、同一の化学的組成物を有する結晶形ではあるが、結晶を形成する分子、原子および／またはイオンが異なった空間的配置をとることを意味する。多形は同一の化学組成を有しているが、充填および幾何学的配置が異なっており、異なる物理特性、例えば、融点、形状、色、密度、硬度、変形能、安定性、溶解などを示しうる。その温度と安定性の関係に応じて、2つの多形は単変性(monotropic)または互変性(enantiotropic)でありうる。単変系については、温度が変化している時、2つの固相間の相対的安定性は変化しないままである。それに対して、互変系においては、転移温度が存在し、そこで二相の安定性が逆転する。（Theory and Origin of Polymorphism in 「Polymorphism

10

20

30

40

50

in Pharmaceutical Solids」 (1999) ISBN: )-8247-0237 )

【 0 0 7 8 】

本発明の結晶構造のサンプルは、優位な量の単一の結晶構造および場合により微量の 1 またはそれ以上の他の結晶構造の存在を示す、実質的に純粋な相均質性で提供されうる。サンプル内の 1 より多い本発明の結晶構造の存在は、粉末 X 線回折 ( P X R D ) または固体状態核磁気共鳴スペクトル ( S S N M R ) のような技術によって決定されうる。例えば、シミュレートされた P X R D パターン ( 計算値 ) と実験的に測定された P X R D パターン ( 観測値 ) との比較において、余分なピークの存在は、サンプル内に 1 より多い結晶構造の存在を示しうる。シミュレートされた P X R D は、単結晶 X 線データから計算されうる。 ( Smith, D.K., 「 A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns 」, Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196, April 1963 を参照 ; Yin, S. et al., American Pharmaceutical Review, 6(2):80 (2003) もまた参照 ) 。好ましくは、該結晶構造はシミュレートされた P X R D パターンに存在しない余分なピークから生じる実験的に測定した P X R D パターンにおいて、全ピーク面積の 10 % 以下、好ましくは 5 % 以下、およびより好ましくは 2 % 以下で示される実質的に純粋な相均質性を有する。最も好ましくは、本発明の結晶構造は、シミュレートされた P X R D パターンに存在しない余分なピークから生じる実験的に測定された P X R D パターンにおいて、全ピーク面積の 1 % 以下の実質的に純粋な相均質性を有する。

【 0 0 7 9 】

本明細書に記載した本発明の様々な結晶構造は、当業者に知られている様々な分析技術の使用を通して、互いに区別できる。このような技術には、これらに限らないが、固体核磁気共鳴 ( S S N M R ) 法、 X 線粉末回折 ( P X R D ) 、示唆走査熱量測定 ( D S C ) 、熱重量分析 ( T G A ) 、赤外線スペクトル ( I R ) 、および / またはラマンスペクトルが含まれる。

【 0 0 8 0 】

( 結晶構造の製造 )

本発明の結晶構造は、例えば適当な溶媒からの結晶化または再結晶化、昇華、融解からの成長、他の相からの固体状態への変化、超臨界液体による結晶化、およびジェットスプレーを含む本明細書に記載した多様な方法によって製造されうる。溶媒混合物からの結晶構造の結晶化または再結晶化のための技術には、例えば溶媒のエバボレート、溶媒混合物の温度減少、分子および / または塩の過飽和の溶媒混合物への種晶添加、溶媒混合物の凍結乾燥、および貧溶媒 ( 対溶媒 ) の溶媒混合物への添加が含まれる。ハイスループット結晶化技術は、結晶構造、例えば多形を製造するのに用いられうる。

【 0 0 8 1 】

多形、製造方法、および薬物結晶の特徴を含む薬物の結晶は、Byrn, S.R. et al., Solid-State Chemistry of Drugs, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana publ. (1999) で論じられている。

【 0 0 8 2 】

種晶は、結晶化を促進するためにいずれの結晶化混合物に加えられてもよい。熟練した技術者に自明であるように、種晶添加は、特定の結晶構造の成長を制御する手段として、または結晶生成物の粒子径分布を制御する手段として使用される。従って、必要な種晶量の計算は、例えば、Mullin, J.W. et al., 「 Programmed cooling of batch crystallizers 」, Chemical Engineering Science, 26:369-377(1971) に記載されているような入手可能な種晶の大きさおよび平均粒子生成物の所望の大きさに依存する。一般に、小サイズの種晶は、バッチにおいて結晶の成長を有効に制御することが必要である。小サイズの種晶は、より大きい結晶をふるいにかけるか、破碎するか、または微粉化することによって、あるいは溶液の微結晶化によって生成されうる。結晶の破碎または微粉化することが所望の結晶構造からの結晶度におけるいずれの変化 ( すなわち、アモルファスまたは他の多形への変化 ) も生じないことを配慮されるべきである。

【 0 0 8 3 】

10

20

30

40

50

本明細書に用いられるように、用語「室温」または「R T」は、20~25 (68~77°F) の周囲温度を示す。

【0084】

(医薬組成物および用量)

本発明のサクサグリプチン結晶形は、米国特許第6,395,767号(本明細書に引用される)に記載した様々な医薬組成物および製剤および用量におけるいずれの使用のためにも投与されうる。したがって、本発明のサクサグリプチン結晶形は、いずれの適当な手段によって、例えば、経口的に、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤または散剤の形態で；舌下に；パッカルに；非経口的に、例えば皮下、静脈内、筋肉内、もしくは胸骨内注射もしくは注入技術によって(例えば、無菌注射水もしくは非水溶液もしくは懸濁液として)；経鼻的に、例えば鼻粘膜への投与、例えば吸入噴霧によって；局所的に、例えばクリームまたは軟膏剤の形態で；または直腸的に、例えば坐剤の形態で；無毒の医薬的に許容されるベヒクルもしくは希釈剤を含有する単位製剤(dosage unit formulation)で、本明細書に記載したいずれの使用のために投与されてもよい。

10

【0085】

好みしい製剤は、2005年5月25日に出願された米国特許出願第11/137,068号(本明細書に引用される)に開示されたサクサグリプチンでコーティングした錠剤である。

【0086】

本明細書に開示したいずれの疾患、例えば糖尿病および関連疾患を治療するための本発明の好みしい方法を実行する際に、医薬ベヒクルもしくは希釈剤と一緒に、他の抗糖尿病薬および/または抗脂質異常症薬および/または他の型の治療剤を有するかまたは有さない、一つ以上の式Iの化合物を含有する医薬組成物が用いられる。医薬組成物は、目的の投与方法に適した型の通常の固形もしくは液体ベヒクルもしくは希釈剤および医薬添加剤、例えば医薬的に許容される担体、賦形剤、結合剤などを用いて製剤化されうる。該化合物は、経口経路によって、例えば、錠剤、カプセル剤、ビーズ、顆粒剤または散剤の形態で、哺乳類種、例えば、ヒト、サル、イヌなどに投与されてもよく、あるいは注射用製剤の形態で非経口経路によって投与されてもよく、あるいは鼻腔内にまたは経皮パッチで投与されてもよい。典型的な固形製剤は、約0.1mg~約500mgの本発明の結晶形を含む。

20

【0087】

成人用量は、1~2,000mg/日の間であり、それは単一用量で、または1~4回/日の個々の用量の形態で投与されうる。本発明の結晶性製剤は、2.5mg~10mg/日の範囲の用量で投与されるのが好みしく、それは単一用量で、または1~4回/日の個々の用量の形態で投与されうる。

30

【0088】

典型的な注射用製剤は、250mgの式Iの化合物をバイアルに無菌的に入れ、無菌的に凍結乾燥し、密封することによって製造されうる。使用するには、そのバイアルの内容物を2mLの生理食塩水と混合して、注射用製剤を製造する。

40

【0089】

いずれの特定の対象についての特定の用量レベルおよび用量の頻度は変化してもよく、かつ様々な因子、例えば用いられる特定の化合物の活性、その化合物の代謝の安定性および作用時間、対象の種、年齢、体重、全体的な健康、性別および食事、投与方法および投与時間、排出速度、薬物の組合せ、並びに特定の症状の重症度に依存することが理解される。

【0090】

本発明の化合物のDPP-4阻害活性は、インビトロアッセイ系の使用によって測定されてもよく、それは、適当な基質または偽基質のDPP-4を介した開裂の阻害の程度を測定する。本発明のDPP-4阻害剤についての阻害定数(Ki値)は、以下の実験の節に記載した方法によって測定されうる。

50

## 【0091】

(アッセイ)

## ヒトDPP-4のクローニング、発現および精製

ヒトDPP-4を生成するために、ヒトクローニングのスクレオチド配列（アクセッション番号 M74777）に基づいて、2つのプライマーのACGCCGACGATGAAAGACCAおよびAGGTAAAGAGAAACATTGTTを用いて、胎盤（クロンテック）からのヒトcDNAにおいて、PCR（Red-taq ポリメラーゼ、シグマ）を遂行した。PCR産物をpcDNA4/HisMaxTOPOベクター（インビトロジェン（Invitrogen））の中にクローニングした。CHO-DG44細胞の安定なトランスフェクションのため、DPP-4を、プライマーのGGTACCCAGCGCAGAGGCTTおよびCTCGAGCTAAGGTAAAGAGAAACATTGを用いて再PCRして、KpnIおよびXhoI部位を生成した。KpnIおよびXhoI部位を用いて、N末端にHisタグを付けた遺伝子を抽出した。TALONアフィニティカラムを用いた精製を可能にするために、エンテロキナーゼによって開裂および除去されうるHisタグを入れた。安定なトランスフェクションのために、該遺伝子を次いでpD16ベクターのKpnIおよびXhoI部位の中に連結した。エレクトロポレーションを用いて該発現ベクターをチャイニーズハムスター卵巣（CHO-DG44）細胞の中に形質移入することによって、安定な細胞株を生成した。CHO-DG44細胞株を、HT（グリシン、ヒポキサンチンおよびチミジン、インビトロジェン）、グルタミンおよびリコンブル（Recombulin）（ICN）を補充したPFCCHO培地で増殖させた。次いで $1 \times 10^7$ 細胞/mlを集めて、300Vでエレクトロポレーションを用いて60μgのDNAを形質移入し、次いでT75フラスコに移した。形質移入の後3日目に、HTサブリメントを除去し、メトトレキセート（MTX、10nM、ICN）を用いて選択を開始した。さらに10日後、96ウェルプレートの個々のウェルに該細胞を蒔いた（プレートした）。10日毎に、MTXの濃度を2~3倍に増やした（最大400nMまで）。最終的な安定な細胞株の選択は、発現したタンパク質の収量および活性に基づいていた。

## 【0092】

Talon樹脂を用いて組換えDPP-4を精製する試みは有効ではなく、大部分のDPP活性がカラムを通過して、低収率をもたらした。したがって、通常の陰イオン交換（セファロースQ）、ゲル濾過（S-200）および高分解能MonoQカラムを用いて、タンパク質をさらに精製した。最終的なタンパク質によって、SDS-PAGEゲルにおける単一のバンドが得られた。アミノ酸配列解析によって、試料における2つの集団のDPP-4が示された。一方のタンパク質はN末端から切断された27アミノ酸を有しており、他方はN末端の37アミノ酸が欠けていた。このことから、単離の間に膜貫通ドメイン全体（Hisタグを含む）が、CHO細胞に存在しているプロテアーゼによって除去されることが示された。Bradford dye methodを用いて全タンパク質濃度を測定し、あらかじめ評価した阻害剤で該酵素を滴定することによって、活性DPP-4の量を測定した（Ki = 0.4nM）。阻害または触媒の間、二相拳動は観測されず、このことから、両方のタンパク質集団が機能的に同一であることが示された。

## 【0093】

## サクサグリプチンおよびその塩についてのDPP-4阻害アッセイ

偽基質のGly-Pro-pNAを開裂させて405nmでの吸光度増加に従うことによって、定常状態条件下でヒトDPP-4活性の阻害を測定した。Thermomaxプレートリーダーを用いて、96ウェルプレートにおいてアッセイを行った。典型的には、反応液には、100μlのATE緩衝液（100mM Acet、52mM Tris、52mMエタノールアミン、pH 7.4）、0.45nM酵素、120もしくは1000μMの基質（S<KmおよびS>Km、Km = 180μM）および可変濃度の阻害剤が含まれていた。ゆっくりと結合する阻害剤についての定常状態条件を確実にするため、基質を加える前の40分間に、酵素を該化合物と共にプレインキュベートして、反応を開始した。すべての一連の阻害剤の希釈をDMSO中で行い、最終的な溶媒濃度は1%を超えない

10

20

30

40

50

った。

【0094】

結合等温式：

【数1】

$$\frac{v_i}{v} = \frac{\text{範囲}}{1 + \left( \frac{I}{IC_{50}} \right)^n} + \text{バックグラウンド}$$

(1)

[式中、

10

$v_i$  は、異なる濃度の阻害剤 I での初期反応速度であり；

$v$  は、阻害剤の不存在下でのコントロール速度であり、

範囲は、非阻害速度とバックグラウンドの間の差であり；

バックグラウンドは、酵素の不存在下での自発的な基質の加水分解速度であり、

$n$  は、ヒル係数である]

に阻害データを適合させることによって、阻害剤の抗力を評価した。

【0095】

以下：

【数2】

$$Ki = \frac{IC_{50}}{(1 + \frac{S}{Km})}$$

20

(2)

に従った競合的阻害を想定して、各基質濃度で計算した  $IC_{50}$  を  $K_i$  に変換した。

【0096】

高基質濃度および低基質濃度でのアッセイから得られた  $K_i$  値の非常に良好な一致によって判断されるように、すべての阻害剤は競合的であった。低基質濃度での  $IC_{50}$  が、アッセイに用いられる酵素濃度に近い場合、データは、遊離の阻害剤の欠乏を説明するためのモリソン式(Morrison equation) (Morrison, J.F. et al., Advances in Enzymology, 61:201-206 (1988)) :

30

【数3】

$$\frac{v_i}{v_0} = 1 - \frac{(E + I + IC_{50}) - \sqrt{(E + I + IC_{50})^2 - 4EI}}{2E}$$

(3)

[式中、

40

$v_i$  および  $v_0$  は、阻害剤の存在および不存在下で測定した定常状態の速度であり、

$E$  は、酵素濃度である]

に適合していた。

【0097】

式(2)を用いたアッセイにおける基質濃度を説明するために、各  $IC_{50}$  をさらに  $K_i$  にまでリファインした(refined)。

【0098】

(実施例)

以下の実施例は、さらに詳細に本発明を記載するために提供される。本発明を実施するために現在意図される最良の態様を示すこれらの実施例は、本発明を説明するものと意図されるが、本発明を限定するものと意図されない。

【0099】

式Iの化合物の製造は、一般に、米国特許第6,395,767号、実施例60に記載

50

されており、2005年4月28日に公開された米国公開U.S.2005/0090539 A1，反応式VIIおよびVII B並びに実施例41および42に記載されている。米国特許第6,395,767号および米国公開U.S.2005/0090539 A1は、その全体が本明細書に引用される。

【0100】

実施例1

サクサグリプチンの遊離塩基一水和物型（H-1型）の製造

Boc保護サクサグリプチンIA（18g）を、メカニカルスター、熱電対、およびN<sub>2</sub>ガス注入口を備えた三つ口フラスコフラスコの中に入れた。酢酸エチル（180mL）を加えて、Boc保護サクサグリプチンを溶解させた。37%塩酸（14.8mL）を加え、混合物を23で4時間攪拌し、その時、反応は完了した。酢酸エチル（180mL）を加え、反応フラスコを16に冷却した。

【0101】

無水炭酸カリウム（60g）を冷却した反応フラスコに加え、生じた混合物を室温で2時間攪拌した。生じた固体を濾過し、ケーキを酢酸エチル（100mL）で洗浄し、濾液を集め、～61gに濃縮した。水（1mL）を濾液に滴下して加え、結晶が形成し始めるまで混合物を攪拌した。別の水（1mL）を濾液に滴下して加え、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濾過し、乾燥して、サクサグリプチンの遊離塩基一水和物（H-1型）（10.5g、収率77%）を得た（純度99.2AP）。

【0102】

実施例2

サクサグリプチンの遊離塩基一水和物型（H-1型）の製造

Boc保護サクサグリプチンIA（300g、0.723mol）（効力（potency）90.6%）を、メカニカルスター、プローブ、およびN<sub>2</sub>ガス注入口を備えた12L三つ口フラスコの中に入れた。塩化メチレン（3L）およびメタノール（288mL、7.23mol）、並びに36%HCl（288mL、3.5mol、4.8当量）を加えた。混合物を18時間攪拌し、反応が完了した（Boc保護サクサグリプチンのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液は<1mg/mLであった）。混合物に二相が形成され；上部の水層を集めた（下部の塩化メチレン層を廃棄した）。塩化メチレン（6L）および水（720mL）を回収した水相に加えた。NaOH（5N）（～600mL）を回収した水相に滴下して加え、pHを9.0～10.5に調整した。固体のNaCl（120g）を加え、混合物を20分間攪拌した。相分離が起こり、下部の塩化メチレン層を集めた（上部の水層を廃棄した）。塩化メチレン層を1%塩化アンモニウム食塩水溶液（450mL）で洗浄した。相分離が起こり、下部の塩化メチレン層を集めた（上部の水層（pH=7.8）を廃棄した）。塩化メチレンを25/50mmHgで留去し、酢酸エチル（～4L）を加えた。最終の容積が2.5Lに達したときに蒸留を止めた。残存する液体をポリッシュ濾過（polish filter）、固体のNaClを除去した。サクサグリプチニ一水和物の遊離塩基の酢酸エチル溶液（1L）が～1Kg（～170g）になるまで濃縮し続けた。水を滴下して加え（17mL）、結晶化が始まったときに混合物を～10分間保持した。別の水（17mL）を加え、生じたスラリーを30分間攪拌した。スラリーを濾過し、回収したケーキを酢酸エチル（150mL）で洗浄した。洗浄したケーキを室温で減圧乾燥して、サクサグリプチン遊離塩基一水和物（H-1型）（186g、収率81%）を得た。

【0103】

実施例3

サクサグリプチン遊離塩基一水和物型（H-1型）の製造

Boc保護サクサグリプチン（IA）（1g）、イソプロパノール（1mL）、水（1mL）および濃HCl（0.28mL）の混合物を65に加熱し、65で90分間保持した。加熱した混合物に、水（2mL）を加え、混合物を25に冷却した。塩化メチレン（12mL）を加え、水酸化ナトリウム（0.2mL、10N）および炭酸カリウム（0.4mL、25%）を用いて、混合物のpHを～9に調整した。pH調整した溶液に

10

20

30

40

50

塩化ナトリウム (1.25 g) を溶解した。溶液を二相に分離し、十分な有機相を集めめた。

【0104】

十分な有機相を大気中で 3 mL に濃縮して、残存する水を除去した。濃縮した有機物を 25 に冷却し、酢酸エチル (2 mL) を加え、溶液をポリッショフィルターして、残存する塩化ナトリウムを除去した。水 (0.05 mL) を溶液に加え、それを 30 分間保持して、生成物の結晶のスラリーを形成した。スラリーを含む結晶に水 (0.21 mL) を加え、おおよそ蒸留速度で酢酸エチル (2 mL) を加えることによって、それを 30 未満で一定容積の蒸留に付した。水 (0.08 mL) を加え、混合物を ~5 に冷却し、30 分間保持した。生じたスラリーを濾過し、ケーキを酢酸エチル (2 mL) および水 (0.04 mL) の混合物で洗浄した。混合物を 40 (露点を約 -8 に維持) で乾燥し、サクサグリプチニ遊離塩基一水和物の結晶を回収した。

【0105】

実施例 4

その遊離塩基の形態の結晶性サクサグリプチニ (N-3 型) の製造

サクサグリプチニ遊離塩基の一水和物 (H-1 型) を、サクサグリプチニ水和物 (H-1 型) 1 グラムあたり、塩化メチレン (9 mL) およびイソプロピルアルコール (IPA) (1 mL) に溶解した。生じた溶液を蒸発乾固させて、油を形成した。油をサクサグリプチニ水和物 (H-1 型) 1 グラムあたり 10 mL の酢酸エチルに溶解した。サクサグリプチニ水和物 (H-1 型) 1 グラムあたり 3 mL の溶液まで生じた溶液を蒸発させた。生じた溶液をサクサグリプチニ水和物 (H-1 型) 1 グラムあたり 10 mL の酢酸エチルで希釈し、次いでサクサグリプチニ水和物 (H-1 型) 1 グラムあたり 3 mL の溶液まで蒸発させて、サクサグリプチニ遊離塩基 (N-3 型) のスラリーを形成した。N-3 スラリーが形成しなかった場合、スラリーが形成するまで酢酸エチルで希釈し、蒸発させる段階を繰り返した。生じたスラリーを濾過し、窒素スイープ (nitrogen sweep) 下 40 で乾燥して、サクサグリプチニ遊離塩基 (N-3 型) の結晶を形成した。そのように形成された結晶を、乾燥窒素下で保存した。

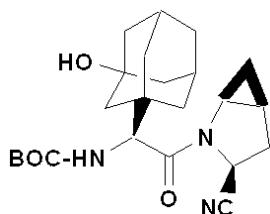
【0106】

実施例 5

サクサグリプチニ水和物の結晶性モノ塩酸塩 (H2-1 型) の製造

A.

【化6】



以下のように、パート A の化合物を 2005 年 4 月 28 日に公開された公開番号 US 2005/0090539 A1 に記載されたように製造した： (4.19 g, 10.1 mmol) を無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) に溶解し、0 に冷却し、トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) で処理し、周囲温度で 2.5 時間攪拌した。回転蒸発によって溶媒を除去し、残渣をトルエン (5 mL) でチェイスし (chase)、減圧乾燥した。  $\text{Et}_2\text{O}$  でトリチュレートすることによって、白色の固体として、標題の化合物 (3.92 g, 90%) を得た。

【0107】

B. サクサグリプチニ水和物の結晶性一塩酸塩 (H2-1 型) の製造

サクサグリプチニのトリフルオロ酢酸 (TFA) 塩 (50 mg) (効力： 92%) を水 (0.2 mL) に溶解した。生じた水溶液の pH を、NaOH (1 N) を用いて約 9.4 に調整した。水層および有機層が形成された。水層を塩化メチレン ( $2 \times 0.5 \text{ mL}$ ) で抽出した。十分な塩化メチレン溶液を合わせて、水 (1 mL) で洗浄した。

10

20

30

40

50

## 【0108】

0.116 mL (1当量) の HCl の溶液 (1N) を十分な塩化メチレン溶液に加えた。透明な溶液が形成され、それを蒸発乾固させると、固体物が残った。

## 【0109】

エタノール (0.2 mL) を該固体物と混合して、該固体物を溶解させた。生じたエタノール溶液を45℃に加熱し、t-ブチルメチルエーテル (0.3 mL) を加えた。溶液は turned into a スラリーに変わった。

## 【0110】

スラリーを1時間かけて45℃～20℃に冷却した。冷却したスラリーを濾過し、生じた濾過ケーキを室温で減圧乾燥して、サクサグリプチンニ水和物の一塩酸塩 (H2-1型)を得た。

10

## 【0111】

実施例6

1当量のH<sub>2</sub>Oを含有するサクサグリプチンの結晶性酒石酸塩 (H.5-1型) の製造

サクサグリプチンのトリフルオロ酢酸 (TFA) 塩 (200mg) を脱イオン化水 (4mL) に溶解した。生じた水溶液のpHをNaOH (1N) を用いて約9.4に調整した。水層および有機層が形成された。十分な水層を塩化メチレン (3×2mL) で抽出した。十分な塩化メチレンを合わせて、脱イオン化水 (4mL) で洗浄した。

## 【0112】

エタノール (2.6 mL) を十分な塩化メチレンに加え、溶液を35℃に加熱した。サクサグリプチンの酒石酸塩 (0.5当量のH<sub>2</sub>O) (H.5-1型) の種晶を加熱した溶液に加えた。

20

## 【0113】

L-酒石酸 (1g) をエタノールに溶解した。酒石酸溶液 (326.4 μL) を、8回に分けて生成した十分な溶液に加えた。スラリーが形成された。スラリーを30分かけて35℃～20℃に冷却し、終夜攪拌した。スラリーを次いで濾過し、生じたウェットケーキを30℃で減圧乾燥した。1当量のH<sub>2</sub>Oを含有するサクサグリプチンの酒石酸塩 (96mg、収率39.3M%) の結晶を回収した。

## 【0114】

実施例7

30

サクサグリプチンの結晶性安息香酸塩 (H-1型) の製造

サクサグリプチンのトリフルオロ酢酸 (TFA) 塩 (600mg) (効力: 92%) を脱イオン化水 (3mL) に溶解した。生じた水溶液のpHをNaOH (1N) を用いて約9.1に調整した。水層および有機層が形成された。水層を塩化メチレン (6×6mL) で抽出した。十分な塩化メチレンを合わせて、脱イオン化水 (3mL) で洗浄し、十分な塩化メチレンを乾燥した (ロータリーエバボレーター)。生じた固体物を190プルーフのエタノール (6mL) に溶解した。

## 【0115】

室温で、0.648 mL (1当量) の安息香酸のエタノール溶液 (濃度 = 1g / 3mL) を、何回かに分けてその十分なエタノール溶液に加えて、生じた結晶性物質のスラリーを結晶化および形成させる。

40

## 【0116】

生じたスラリーを少なくとも1時間攪拌し、スラリーを次いで濾過し、生じたウェットケーキを190プルーフのエタノール (3mL) で洗浄した。洗浄したウェットケーキを終夜30℃で減圧乾燥して、449.7mg (収率: 76.8M%) のサクサグリプチン安息香酸塩一水和物 (H-1型) を得た。

## 【0117】

実施例8

50

HCl、HBr、HI、NH<sub>4</sub>SO<sub>4</sub>、TFA、ヘミTFA、NO<sub>3</sub>、安息香酸塩、1:1 H-酒石酸および(2:1) フマル酸塩の結晶塩の製造

以下の式：



に示されるように、水中の簡単なイオンメタセシスを通して、サクサグリップチンの結晶性 TFA 塩を標題の塩の結晶塩に変換した。

【0118】

一般的に、サクサグリップチン TFA 塩 (10 mg) を最小限の温水に溶解させることによって、標題の塩を製造した。以下に列挙されるメタセシスに必要な塩の約 2 倍の過剰量を加えた。静置すると、サクサグリップチンの新たな塩の結晶が形成した。一部の例で、メタセシスに失敗し (例えば、Na<sub>3</sub> (クエン酸) または + Na<sub>2</sub> (コハク酸) または + K<sub>2</sub> HPO<sub>4</sub> または + NaF で)、その代わりに、新規の形態の TFA 塩が結晶化した。

10

【0119】

対イオンは、以下の通りである：

【表3】

サクサグリップ チン 塩形態	型	原料(Source)/溶媒
(1:1) TFA	N-1	Na <sub>2</sub> 酒石酸
(1:1) TFA	H2-2	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>
HCl	H2-1	NaCl
HBr	H2-1	KBr
HI	H2-1	KI
NH <sub>4</sub> SO <sub>4</sub>	H3-1	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
ヘミ TFA	H.5-1	Na <sub>3</sub> (クエン酸) または + Na <sub>2</sub> (コハク酸) または + K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> または + NaF
NO <sub>3</sub>	N-1	KNO <sub>3</sub>
安息香酸塩	H-1	Na 安息香酸
(1:1) H-酒石酸 塩	H.5-1	NaH 酒石酸
(2:1) フマル酸 塩	H4-1	Na <sub>2</sub> (フマル酸)

20

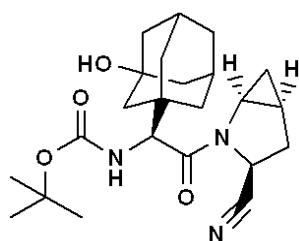
30

【0120】

実施例 9

サクサグリップチン 1.67 水和物の結晶性 1.33 塩酸塩 (H 1.67 - 1 型) の製造

【化7】



40

1 当量の Boc 保護した化合物、および該 Boc 保護した化合物 1 g mあたり 2 ~ 16 mL の酢酸エチルを、4 当量の濃塩酸 (~ 37 %) と混合した。

【0121】

上記の混合物を 20 ~ 25 ℃ で約 3 時間攪拌し、その間、該 Boc 保護した化合物を水和サクサグリップチン (H 1.67 - 1 型) の結晶に変換した。

【0122】

そのように形成された水和サクサグリップチンの結晶を濾去し、酢酸エチルで洗浄し、回

50

収した。

【0123】

実施例10

サクサグリブチン二水和物の結晶性二塩酸塩（H2-1型）の製造

サクサグリブチニ水和物（H-1型）（80mg）を4M HClのジオキサン溶液（0.2mL）および数滴のエタノールに溶解した。

【0124】

室温で静置すると、多少の一塩酸塩二水和物の結晶と共に、二塩酸塩の結晶が形成された。

【0125】

実施例11

0.75当量のH<sub>2</sub>Oを含有するサクサグリブチニの結晶性塩酸塩（0.75-3型）の製造

サクサグリブチニHCl二水和物（H2-1型）の単結晶を2時間50で加熱する。0.75当量のH<sub>2</sub>Oを含有するサクサグリブチニ塩酸塩（0.75-3型）の単結晶が形成され、回収する。

【0126】

実施例12

1当量のH<sub>2</sub>Oを含有するサクサグリブチニの結晶性臭化水素酸塩（H2-1型）の製造

サクサグリブチニ水和物臭化水素酸塩（H2-1型）を2時間50で加熱する。1当量のH<sub>2</sub>Oを含有するサクサグリブチニ臭化水素酸塩（H-1型）の結晶が形成され、回収する。

【0127】

実施例13

サクサグリブチニの結晶性塩酸塩（パターンP-5）の製造

サクサグリブチニモノHCl塩H2-1型（二水和物）（100mg）（実施例5に記載したものに類似する手順を用いて製造）を乾燥エタノール（2mL）（モレキュラ・シーブスで乾燥）に加えた。すべてのH2-1型の化合物が溶解するまで、生じた混合物を45で加熱し、その間、加熱をやめた。温度が25±2（室温付近）に冷却されたときに結晶化が始まった。サクサグリブチニHCl塩パターンP-5の結晶を回収し、その結晶をスラリーとして密封容器中に25±2で保存した。周囲温度で保存された結晶はかなり変換されており、H2-1型（室温付近）のようであった。

【0128】

（結晶構造の評価）

下記および本明細書で特許請求した結晶構造と同等の結晶構造は、試験の条件、純度、装置および当業者に知られている他の共通の変数に応じて、妥当な誤差の範囲で、類似しているが同一ではない分析特性を示しうる。

【0129】

したがって、本発明の範囲および精神からはずれることなく、様々な修正および変更が本発明においてなされることは当業者に明らかである。本発明の他の態様は、本明細書および本明細書に開示した本発明の実施を考慮すれば、当業者に明らかである。出願人は、明細書および実施例が例示としてみなされることを意図しているが、範囲を限定することを意図していない。

【0130】

粉末X線回折

粉末X線回折パターンが、使用する測定条件に依存する測定誤差を含んで得られることは当該技術分野で通常の技術を有する者に理解されている。特に、粉末X線回折パターンにおける強度は、用いた測定条件に依存して変動することが一般的に知られる。相対強度もまた、実験条件に依存して変動し得ることはさらに理解されるべきであり、従って正確な強度のオーダーは考慮されるべきではない。従って、通常の粉末X線回折パターンの

10

20

30

40

50

ための回折角の測定誤差は、典型的に約5%またはそれ以下であり、測定誤差のかかる程度は、前述の回折角に関連するとして考慮されるべきである。その結果、本発明の結晶構造は、本明細書に開示される添付図に記載される粉末X線回折パターンと完全に同一であるX線回折パターンを提供する結晶構造に限定されないことが理解されるべきである。添付図に開示されたパターンと実質的に同一である粉末X線回折パターンを提供するいずれの結晶構造も本発明の範囲に含まれる。粉末X線回折パターンの実質的な同一性を確認する能力は、当該技術分野で通常の技術を有する者の範囲内である。

## 【0131】

サクサグリプチン遊離塩基一水和物(1当量のH<sub>2</sub>O)(H-1型)、サクサグリプチンモノHCl塩2H<sub>2</sub>O(H2-1型)、サクサグリプチンHCl塩(0.75当量のH<sub>2</sub>O)(H0.75-3型)、サクサグリプチン1.33HCl塩(1.67当量のH<sub>2</sub>O)(H1.67-1型)、サクサグリプチンジHCl塩(2当量のH<sub>2</sub>O)(H2-1型)、サクサグリプチン硝酸塩(N-1型)、サクサグリプチン安息香酸塩(1当量のH<sub>2</sub>O)(H-1型)、サクサグリプチン遊離塩基(N-3型)、およびサクサグリプチンモノ塩酸塩(パターンP-5)

試験試料(約200mg)をフィリップス粉末X線回折(PXRD)サンプルホルダーの中に詰めた。サンプルをフィリップスMPDユニット(45KV、40mA、CuK<sub>1</sub>)に移した。データを室温で2~32の2°の範囲で収集した(連続走査モード、走査速度0.03度/秒、オートダイバージェンス(auto divergence)および散乱防止スリット(anti scatter slit)、受光スリット(receiving slit):0.2mm、サンプルスピナー(sample spinner):ON)。

## 【0132】

サクサグリプチン遊離塩基一水和物(H-1型)、サクサグリプチンモノHCl塩(H2-1型)、サクサグリプチンHCl塩(H0.75-3型)、サクサグリプチンHCl塩(H1.67-1型)、サクサグリプチン硝酸塩(N-1型)、サクサグリプチン安息香酸塩(H-1型)、サクサグリプチン遊離塩基(N-3型)およびサクサグリプチンHCl塩(パターンP-5)構造についての粉末X線回折パターンを、それぞれ、図1、6、11、16、21、22および25、並びに28および29に説明する。上記の副題に示したサクサグリプチン構造(N-3およびP-5型以外)についての選択された回折ピーク位置(2°±0.2度)を以下の表Aに示す。室温での特徴的な回折ピーク位置(2°±0.1度)は、米国標準技術局(NIST)の方法、および当業者に知られている他の適当な基準で較正された2°により、回転キャピラリー(spinning capillary)を有する回折計(CuK<sub>1</sub>)で収集した質の高いパターンに基づいている。しかしながら、相対強度は、結晶の大きさおよび形態に応じて変化しうる。

## 表A

室温での選択された特徴的な回折ピーク位置(2°±0.1度)は、NISTの他の適当な基準で較正された2°により、回転キャピラリーを有する回折計(CuK<sub>1</sub>)で収集した質の高いパターンに基づいている。

【表4】

H-1 遊離塩基 一水和物	N-3 遊離 塩基	H-1 安息香酸 塩	H.75-3 HCl 塩	H2-1 モノ HCl 塩	1.33 HCl 塩 (H1.67- 1型)	ジ HCl 塩 (H2-1 型)	N-1 硝酸塩
12.4	5.2	6.6	5.0	6.8	5.4	7.2	5.5
13.3	7.9	8.3	7.0	11.1	7.0	8.6	7.0
13.6	10.8	15.3	8.1	13.7	13.8	11.6	11.1
14.7	11.5	16.1	11.4	14.6	14.2	14.3	14.4
16.2	13.0	16.9	13.4	15.2	14.6	15.7	15.1
18.2	14.6	17.5	14.0	16.4	16.1	19.5	15.7
19.9	15.6	17.8	14.5	17.0	16.6	22.5	16.4
20.9	15.9	18.6	18.6	20.2	18.6		16.8
21.9	16.5	21.3	19.4	21.1	19.0		19.6
22.4			20.0		20.3		

【0133】

N I S T の他の適当な基準で較正された  $2\text{~}\mu\text{m}$  による、回転キャピラリーを有する回折計 (Cu K $\alpha$ ) で収集した質の高いパターンに基づく、サクサグリプチン HCl 塩 (パターン P-5) の室温での特徴的な回折ピーク位置 ( $2\theta \pm 0.1$  度) (図 28) を下記の表 A' に示す。

表 A'

【表5】

HCl 塩 P-5 物質
6.2
10.7
14.5
15.0
15.6
16.2
18.1
18.7
21.1

【0134】

#### ハイブリッド P X R D パターン

文献 (Yin. S. et al., American Pharmaceutical Review, 6(2):80 (2003)) に記載されたように、図 1、6、11、16、21、22 および 25 に示した「ハイブリッド」のシミュレーションされた粉末 X 線パターンを生成した。Cell Refinement × 1s プログラムを用いて格子の精密化 (cell refinement) を行うことによって、室温の格子パラメータを得た。プログラムへの入力には、室温で実験した粉末パターンから得た約 10 個の反射の  $2\theta$  位置が含まれており；対応のミラー指数の  $h k l$  を、低温で集めた単結晶データに基づいて帰属させた (assign)。低温で測定した分子構造を、該手順の第一段階で得られた室温の格子の中に挿入することによって、新たな (ハイブリッド) P X R D を計算した (ソフトウェアプログラムの Allex または Lattice View による)。分子の大きさおよび形状を保持する方法で分子を挿入するが、格子の原点 (cell origin) についての分子の位置は、格子と共に分子間距離を広げる。

【0135】

#### P X R D (G A D D S - N B)

ブルカ - C 2 G A D D S を用いて、サクサグリプチン遊離塩基 (無溶媒) N-3 型についての粉末 X 線回折 (P X R D) データを得た。照射は Cu K $\alpha$  (40 KV, 50 mA) であった。サンプル - 検出器距離は 15 cm であった。粉末サンプルを直径 1 mm 以

下の密封したガラスキャピラリーの中に入れ；データ収集の間、キャピラリーを回転させた。少なくとも2000秒のサンプル露出時間(sample exposure time)で、3235°についてデータを収集した。3~35度の2°の範囲で、0.02度の2°のステップサイズで、生じた2次元回折円弧(two-dimensional diffraction arc)を合わせて(integrated)、通常の1次元PXRDパターンを作成した。

【0136】

遊離塩基N-3型についての粉末X線回折パターン(観測およびシミュレーションされたもの)を図25に示す。

【0137】

熱重量分析

熱重量分析(TGA)実験を、ティー・エイ・インスツルメント(登録商標)モデルQ500において行った。サンプル(約10~30mg)を、あらかじめ風袋を量った白金皿に置いた。サンプルの重量を正確に測定し、装置によって1000分の1ミリグラムまで記録した。窒素ガスを用いて100mL/分で炉(furnace)をバージした。10°/分の加熱速度で、HCl塩(H2-1)については室温~200°の間で、遊離塩基-水和物(H-1)および安息香酸塩(H-1)については室温~300°の間で、並びにHCl塩(H0.75-3)については室温~350°の間で、データを収集した。

【0138】

遊離塩基-水和物(H-1型)、HCl塩(H2-1型)、HCl塩(H0.75-3型)、1.33HCl塩(H1.67-1型)、安息香酸塩(H-1型)、および遊離塩基(N-3型)構造についてのTGA曲線を、それぞれ、図3、8、13、18、24および27に示す。重量減少は、分析された構造1モルあたり水1モルおよびプロピレンジコール1モルに対応する。

【0139】

図3に示されるように、遊離塩基-水和物(H-1型)は、約120°までに約5.4%のTGA重量減少を有していた。

【0140】

また遊離塩基-水和物(H-1型)は、25°で25~75%RHの範囲で0.1%の重量増加を有していることも観測されたので、非吸湿性である。

【0141】

図8に示されるように、HCl塩(H2-1型)は、約85°までに約5.6%のTGAの重量減少を有していた。

【0142】

図13に示されるように、HCl塩(H0.75-3型)は、約120°までに約4%のTGAの重量減少を有していた。

【0143】

図18に示されるように、1.33HCl塩(H1.67-1型)は、約150°までに10.85%の重量減少を有していた。

【0144】

図24に示されるように、安息香酸塩(H-1型)は、約120°までに約3.94%のTGAの重量減少を有していた。

【0145】

図27に示されるように、遊離塩基(無溶媒)(N-3型)は、約125°までに約0.001のTGAの重量減少を有していた。

【0146】

示唆走査熱量測定

遊離塩基-水和物(H-1型)、HCl塩(H2-1型)、HCl塩(H0.75-3型)、1.33HCl塩(H1.67-1型)、安息香酸塩(H-1型)、および遊離塩基(N-3型)構造の固体の熱挙動を、示唆走査熱量測定(DSC)によって調査した。上記の構造についてのDSC曲線を、それぞれ、図2、7、12、17、23および26に

10

20

30

40

50

示す。

【0147】

示差走査熱量測定(DSC)実験を、ティー・エイ・インスツルメント(登録商標)モデルQ1000において行った。サンプル(約2~6mg)をアルミニウム皿において秤量し、100分の1ミリグラムまで正確に記録し、DSCに移した。窒素ガスを用いて50ml/分で装置をバージした。10/分の加熱速度で、HCl塩(H2-1)、遊離塩基一水和物(H-1)および安息香酸塩(H-1)については室温~300の間で、並びにHCl塩(H0.75-3)については室温~350の間で、データを収集した。下向きの吸熱ピークでプロットを作成した。

【0148】

図2に示されるように、遊離塩基一水和物(H-1型)は、約室温~約120の範囲でDSCの吸熱性を有していた。

【0149】

図7に示されるように、HCl塩(H2-1型)は、約室温~約85の範囲でDSCの吸熱性を有していた。

【0150】

図12に示されるように、HCl塩(H0.75-3型)は、約室温~約150の範囲でDSCの吸熱性を有していた。

【0151】

図17に示されるように、1.33HCl塩(H1.67-1型)は、約室温~約150の範囲でDSCの吸熱性を有していた。

【0152】

図23に示されるように、安息香酸塩(H-1型)は、約室温~約300の範囲でDSCの吸熱性を有していた。

【0153】

図26に示されるように、遊離塩基(無溶媒)(N-3型)は、約135~約140の範囲でDSCの吸熱性を有していた。

【0154】

しかしながら、DSC測定において、加熱速度、結晶の形状および純度、並びに他の測定パラメータに応じて、実際に測定された開始およびピーク温度にある程度の変化があることを当業者は留意している。

【0155】

ラマン分光法

ニコレー(Nicolet)950FT-ラマン分光光度計を用いて、128スキャンを同時に加えながら(Co-added)8cm<sup>-1</sup>の分解能で、遊離塩基一水和物(H-1型)、HCl塩(H2-1型)およびHCl塩(H0.75-3型)についてのラマンスペクトルを得た。レーザー励起の波長は1064nmであった。CaF<sub>2</sub>ビームスプリッターおよび高感度InGaS検出器を用いた。

【0156】

遊離塩基一水和物(H-1型)、HCl塩(H2-1型)、HCl塩(H0.75-3型)および1.33HCl塩(H1.67-1型)についてのラマンスペクトルを、それぞれ、図4、9、14および19に示す。

【0157】

赤外分光法

KBrビームスプリッターおよびDTGS検出器を取り入れたニコレー560FT-IR分光光度計を用いて、32スキャンを同時に加えながら4cm<sup>-1</sup>の分解能で、遊離塩基一水和物(H-1型)、HCl塩(H2-1型)およびHCl塩(H0.75-3型)についての赤外線スペクトルを得た。SensIRからの単一反射ダイヤモンドATRサンプリングアクセサリー(single-bounce diamond ATR sampling accessory)(Durras amp; IIR)を用いた全反射減衰法(ATR)によって、試料調製を行った。ATR補

10

20

30

40

50

正段階を採り入れることによって、光路長(pathlength)を補正した。

【0158】

遊離塩基一水和物(H-1型)、HCl塩(H2-1型)、HCl塩(H0.75-3型)、および1.33HCl塩(H1.67-1型)についてのIRスペクトルを、それぞれ、図5、10、15および20に示す。

【0159】

フーリエ変換近赤外線(FT-NIR)

積分球を備えたサーモニコレー(Thermo Nicolet) Antaris フーリエ変換近赤外線分光計における反射モードにおいて、サクサグリプチンHCl塩パターンP-5(図30に示す)についてのデータを室温で得た。ゲイン(gain)1、供給源(source)の減衰なし、および絞り設定(aperture setting)100で、 $8\text{ cm}^{-1}$ の分解能で64スキャンを集めた。20ビットのデジタイザーおよびミラー速度1.2659で、インターフェログラムを集めた。ノートン・ビア媒体アポダイゼーション(Norton-Beer medium apodization)を用いたメルツ相補正(Mertz phase correction)を適用した。ミラー位置は、ヘリウム・ネオンレーザーを基準とした。ゼロ充填を利用しなかった。CaF<sub>2</sub>ビームスプリッターを用いたInGaAs検出器において、 $4000\text{ cm}^{-1} \sim 10000\text{ cm}^{-1}$ のデータを集めた。全収集時間は約34秒であった。スペクトルのものと同一の設定を有するゴールドリフレクションスタンダード(gold reflection standard)を用いて、バックグラウンドを始めた。Result Operationソフトウェアを用いて、バックグラウンドおよび試料データを集めた。縦軸を $\log 1/R$ として、かつ横軸を波数として、データを表示した。ベースライン補正を適用せず、サンプル平滑化(sample smoothing)、散乱補正、または導関数(derivative)を適用した。

10

20

30

【0160】

試料を透明な無色ガラスバイアル中に集めて試料窓に直接置くか、または顕微鏡スライド上に集めた。典型的には、薬物(drug substance)の粉末試料を、 $> 1\text{ mm}$ の粉末ベッド(powder bed)の深さで集めた。典型的には、積分球の窓において、完全な錠剤(intact tablet)を直接中心に置くことによって、コーティングされた錠剤を分析した。コーティングもしくはコア賦形剤(core excipient)からの重複ピークからの寄与が最小となるように、コーティングされた錠剤についてのデータを選択された領域に表示した。

【0161】

図30に示されるように、HCl塩(パターンP-5)はいずれのプラセボピークも示さない。

【0162】

単結晶X線解析

構造についての単結晶を得て、X線回折によって調査した。

【0163】

ブルカー・ノニウス(BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711 USA) CAD4 連続回折計(Bruker-Nonius CAD4 serial diffractometer)においてデータを収集した。25高角反射の実験用回折計の調節の最小二乗解析を通して、単位格子パラメータを得た。-2可変走査法による恒温でのCu K $\alpha$  照射( $\lambda = 1.5418\text{ \AA}$ )を用いて強度を測定し、ローレンツ偏光因子についてのみ補正した。バックグラウンド計数を、走査時間の半分について走査の先端で収集した。あるいは、Cu K $\alpha$  照射( $\lambda = 1.5418\text{ \AA}$ )を用いたブルカー・ノニウスカッパCCD2000システム(Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 system)において単結晶データを収集した。測定した強度データの索引付けおよび加工を、集積プログラムスイート(Collect program suite)(Collect Data collection and processing user interface: Collect: Data collection software, R. Hooft, Nonius B.V. (1998))におけるHKL2000ソフトウェアパッケージ(Otwinowski, Z. et al., Macromolecular Crystallography, Academic, NY, publ., Carter, W.C., Jr. et al., eds., 276:307-326 (1997))で行った。

40

【0164】

50

必要であれば、データ収集の間、オックスフォード クライオシステム (Oxford Cryosystems Cryostream cooler: Cosier, J. et al., J. Appl. Cryst., 19:105 (1986)) の冷却流の中で結晶を冷却した。

【0165】

構造を直接的な方法によって解析し、マイナー部分の改良を施した S D P (SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia NY 11716. S D P ソフトウェアにおける散乱因子、例えば  $f'$  および  $f''$  は、「International Tables for Crystallography」, Kynoch Press, Birmingham, England, 1974; Vol. IV, 表 2.2A および 2.3.1から入手) ソフトウェアパッケージまたは結晶学パッケージの M A X U S (maXus solution and refinement software suite: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, K. Shankland. maXus: 回折データからの結晶構造を解析し、精密化するためのコンピュータプログラム) を用いて、実測した反射に基づいて精密化した。

【0166】

導かれた原子パラメータ (座標および温度因子) を、完全行列最小二乗法を通して精密化した。精密化において最小化した関数は、 $w(|F_o| - |F_c|)^2$  であった。R を  $|F_o| - |F_c| / |F_o|$  として定義し、一方、 $R_w = [w(|F_o| - |F_c|)^2 / w|F_o|^2]^{1/2}$  であり、ここで w は実測強度における誤差に基づく適当な重み関数である。距離マップを、精密化の全段階で調査した。等方性温度因子を用いて理想的な位置に水素を導入したが、水素パラメータは変えなかった。

【0167】

一水和物のサクサグリブチン遊離塩基構造 (H-1型) についての単位格子パラメータを以下の表1に列挙する。本明細書に用いられるように、単位格子パラメータの「分子/格子あたり」とは、単位格子中の化合物の分子数をいう。

表1

一水和物の遊離塩基 (H-1) についての単位格子データ

【表6】

構造	T°C	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
一水和物 遊離塩基 H-1	22	7.270(1)	14.234(1)	16.929(1)	90	90	90	1	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>

10

20

30

T = 結晶学的データについての温度 ( )

Z' = 非対称単位あたりの薬物分子の数

SG = 空間群

【0168】

以下の表2は、22 での一水和物のサクサグリブチン遊離塩基 (H-1型) 構造についての位置パラメータを示す：

表2

室温でのサクサグリブチン遊離塩基一水和物 (H-1型) についての位置パラメータおよび推定標準偏差

【表7】

原子	x	y	z	B(イソ)
O8	0.4468(4)	0.4805(1)	0.2806(1)	4.45(5)
O12	0.6276(3)	0.3520(1)	0.5513(1)	3.49(4)
O99	-0.0687(4)	0.3156(2)	0.4564(2)	6.27(6)
N1	0.3842(3)	0.6329(1)	0.2664(1)	2.56(4)
N6	0.8457(4)	0.6312(3)	0.2824(2)	6.64(8)
N9	0.1041(4)	0.4599(2)	0.3586(1)	4.00(5)
C2	0.5327(4)	0.6428(2)	0.2080(1)	3.07(5)
C3	0.5017(4)	0.7398(2)	0.1697(2)	3.85(6)
C4	0.3708(5)	0.7903(2)	0.2229(2)	4.15(6)
C5	0.2959(4)	0.7216(2)	0.2815(2)	3.27(5)
C6	0.7115(4)	0.6359(2)	0.2489(2)	4.13(6)
C7	0.4200(5)	0.7992(2)	0.3090(2)	4.38(6)
C8	0.3599(4)	0.5493(2)	0.3028(1)	2.74(5)
C9	0.2250(4)	0.5418(2)	0.3715(1)	2.71(5)
C10	0.3286(3)	0.5354(2)	0.4511(1)	2.27(4)
C11	0.4324(3)	0.4419(2)	0.4613(1)	2.33(4)
C12	0.5300(4)	0.4388(2)	0.5417(1)	2.57(4)
C13	0.3878(4)	0.4480(2)	0.6074(1)	3.16(5)
C14	0.2859(4)	0.5418(2)	0.5992(1)	3.31(5)
C15	0.1888(4)	0.5454(2)	0.5187(2)	3.04(5)
C16	0.4687(4)	0.6164(2)	0.4581(1)	2.74(5)
C17	0.5660(4)	0.6132(2)	0.5387(2)	3.11(5)
C18	0.4236(5)	0.6227(2)	0.6050(2)	3.85(6)
C19	0.6667(4)	0.5194(2)	0.5466(2)	3.05(5)
H121	0.539	0.295	0.547	4.5

10

20

30

【0169】

サクサグリップチン遊離塩基構造の半水和物（H . 5 - 2型）についての単位格子パラメータを以下の表3に列挙する：

表3

H 0 . 5 - 2型についての単位格子データ

【表8】

型	T°	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
H0.5-2	-40	13.841(2)	13.841(2)	15.273(6)	90	90	120	1	P64

結晶学的データについてのT = 温度( )

Z' = 非対称単位あたりの薬物分子の数

SG = 空間群

【0170】

以下の表4は、-40°でのH 0 . 5 - 2型についての位置パラメータを示す：

表4

-40°でのサクサグリップチン遊離塩基 0 . 5 H<sub>2</sub>O (H . 5 - 2型)についての位置パラメータおよびその推定標準偏差

40

【表9】

原子	x	y	z	B(イソ)	占有率*
O8	0.0946(2)	0.1680(2)	0.1322(2)	2.69(7)	
O12	0.3654(2)	0.1944(3)	-0.1059(2)	3.96(9)	
O99	0.000	0.0000	0.0072(3)	4.1(1)	.5
N1	0.1811(3)	0.2798(3)	0.2458(3)	2.41(8)	
N6	0.1705(5)	0.4474(4)	0.0879(4)	9.2(2)	
N9	0.1654(3)	0.0192(3)	0.1921(2)	2.58(9)	
C2	0.1139(4)	0.3337(4)	0.2334(4)	3.7(1)	
C3	0.1396(4)	0.4072(4)	0.3164(5)	6.1(2)	
C4	0.2357(4)	0.4136(4)	0.3594(3)	3.5(1)	
C5	0.2578(4)	0.3286(4)	0.3177(3)	3.9(1)	
C6	0.1442(4)	0.3962(4)	0.1529(4)	5.1(1)	
C7	0.3398(4)	0.4516(5)	0.3087(4)	5.3(2)	
C8	0.1663(3)	0.1967(3)	0.1912(3)	2.4(1)	
C9	0.2353(3)	0.1401(3)	0.2039(3)	2.2(1)	
C10	0.3372(3)	0.1907(3)	0.1396(3)	2.4(1)	
C11	0.3006(3)	0.1699(3)	0.0432(3)	2.4(1)	
C12	0.4023(3)	0.2189(3)	-0.0163(3)	2.8(1)	
C13	0.4734(3)	0.1662(3)	0.0012(3)	3.0(1)	
C14	0.5120(3)	0.1863(4)	0.0973(3)	3.2(1)	
C15	0.4085(3)	0.1354(3)	0.1579(3)	2.6(1)	
C16	0.4099(3)	0.3161(3)	0.1546(3)	2.7(1)	
C17	0.5122(4)	0.3655(4)	0.0943(3)	3.3(1)	
C18	0.4710(3)	0.3442(4)	-0.0020(3)	3.2(1)	
C19	0.5826(4)	0.3107(4)	0.1131(3)	3.7(1)	
H121	0.291	0.202	-0.115	3.7	

10

20

30

\* 特に断りがなければ、占有率は 1 である。

【0 1 7 1】

サクサグリップチン遊離塩基（無溶媒）N-3型についての単位格子パラメータを以下の表5に列挙する：

表5

遊離塩基（無溶媒）N-3型についてのについての単位格子データ

【表10】

型	T°	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
N-3	22	22.739(2)	25.646(2)	8.6785(3)	90	90	90	3	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>

結晶学的データについての T = 温度 ( )

Z' = 非対称単位あたりの薬物分子の数

SG = 空間群

【0 1 7 2】

以下の表6は、22 での遊離塩基（無溶媒）N-3型についての位置パラメータを示す：

表6

室温でのサクサグリップチン遊離塩基（N-3型）についての位置パラメータおよび推定標準偏差

40

【表 11-1】

原子	x	y	z	B (イソ)
O1	-0.05987(10)	0.44920(9)	0.7049(3)	4.2
O2	-0.22352(10)	0.45680(11)	0.0364(3)	4.6
C3	-0.13471(13)	0.45476(13)	0.4101(4)	3.3
N4	-0.17842(14)	0.48805(13)	0.6584(3)	4.6
C5	-0.10153(14)	0.42147(14)	0.6705(4)	3.2
C6	-0.05076(13)	0.34842(13)	0.7914(4)	3.7
N7	-0.10266(11)	0.37054(10)	0.7152(3)	3.2
C8	-0.18981(13)	0.45279(14)	0.3039(4)	3.4
C9	-0.17285(14)	0.46183(14)	0.1359(4)	3.5
C10	-0.15349(14)	0.44283(14)	0.5790(4)	3.5
C11	-0.12974(15)	0.42073(16)	0.0841(4)	3.4
C12	-0.10595(17)	0.50825(15)	0.3914(4)	4.2
C13	-0.07321(16)	0.29766(14)	0.8668(5)	4.4
C14	-0.09167(16)	0.41289(15)	0.3530(4)	4.6
C15	-0.14527(19)	0.51534(15)	0.1222(5)	3.9
C16	-0.14873(15)	0.33258(15)	0.6982(5)	4.5
C17	-0.12994(17)	0.28580(15)	0.7875(6)	5.0
C18	-0.00471(16)	0.33843(15)	0.6762(5)	4.5
C19	-0.07432(15)	0.42285(17)	0.1838(4)	4.5
C20	-0.04633(17)	0.4763(2)	0.1696(5)	5.8
C21	-0.09005(18)	0.51780(17)	0.2225(5)	5.2
N22	0.03052(17)	0.33001(17)	0.5864(6)	7.0
C23	-0.1313(2)	0.28391(16)	0.6124(6)	6.2
O24	0.39419(11)	0.79443(10)	0.7172(3)	5.2
O25	0.42635(11)	0.87804(10)	0.1830(3)	5.2
C26	0.33327(16)	0.74865(14)	0.3620(4)	4.1
C27	0.28533(16)	0.69115(14)	0.7047(4)	4.1
C28	0.36687(15)	0.84136(14)	0.3812(4)	3.9
N29	0.33770(11)	0.72288(11)	0.7255(3)	3.8
C30	0.34677(15)	0.77270(14)	0.6836(4)	3.7
C31	0.31650(14)	0.80372(13)	0.4189(4)	3.7
N32	0.29296(13)	0.85315(12)	0.6688(4)	3.3
C33	0.30044(15)	0.80230(14)	0.5928(4)	4.9
C34	0.26124(14)	0.82134(14)	0.3289(4)	3.6
C35	0.34544(15)	0.75000(15)	0.1890(5)	3.9
C36	0.38554(15)	0.69249(14)	0.7927(4)	4.3
C37	0.37937(14)	0.84165(14)	0.2081(4)	4.5
C38	0.27380(16)	0.82210(14)	0.1559(4)	4.4
C39	0.39568(17)	0.78716(15)	0.1560(5)	4.5
C40	0.32459(16)	0.85960(15)	0.1222(5)	4.5
C41	0.29023(17)	0.76709(15)	0.1030(5)	4.7
C42	0.29718(17)	0.64009(15)	0.7822(5)	5.0

10

20

30

40

【表 1 1 - 2】

原子	x	y	z	B (イソ)
C43	0.29261(19)	0.64308(16)	0.6106(5)	5.3
C44	0.35622(18)	0.64272(16)	0.8560(6)	5.4
C45	0.4286(2)	0.68043(18)	0.6744(6)	6.1
N46	0.4604(2)	0.6688(2)	0.5760(7)	10.0
O47	0.15963(11)	0.62069(10)	0.7441(3)	4.7
C48	0.07982(15)	0.62631(14)	0.4479(4)	3.5
N49	0.11404(12)	0.54375(11)	0.7477(3)	3.5
C50	0.11611(15)	0.59490(14)	0.7079(4)	3.5
N51	0.04708(14)	0.66766(13)	0.6931(4)	4.5
C52	0.06518(14)	0.61853(13)	0.6214(4)	3.6
C53	0.02175(14)	0.63469(15)	0.3619(4)	3.9
O54	-0.02329(12)	0.64764(12)	0.1109(3)	5.7
C55	0.03222(16)	0.64207(15)	0.1904(4)	4.3
C56	0.11021(16)	0.57825(15)	0.3791(4)	4.6
C57	0.0712(2)	0.68926(17)	0.1661(5)	5.6
C58	0.06243(17)	0.59442(17)	0.1249(5)	4.6
C59	0.06628(16)	0.50661(15)	0.7200(5)	4.5
C60	0.16495(15)	0.51800(14)	0.8183(5)	4.4
C61	0.08377(19)	0.45703(17)	0.7979(6)	5.9
C62	0.11947(17)	0.67434(16)	0.4207(4)	4.6
C63	0.12106(17)	0.58623(17)	0.2066(5)	4.8
C64	0.21108(18)	0.51072(17)	0.7069(6)	5.6
C65	0.0820(2)	0.46031(16)	0.6246(6)	6.1
C66	0.14030(19)	0.46597(17)	0.8809(6)	5.8
C67	0.1297(2)	0.68103(19)	0.2473(5)	5.6
C68	0.16031(18)	0.6337(2)	0.1833(5)	6.0
N69	0.2470(2)	0.5033(2)	0.6186(7)	9.3

【0 1 7 3】

サクサグリプチン H C 1 塩 2 当量の H<sub>2</sub>O (H 2 - 1 型) についての単位格子パラメータを以下の表 7 に列挙する :

表 7

モノ H C 1 塩 2 当量の H<sub>2</sub>O (H 2 - 1 型) についての単位格子データ

【表 1 2】

型	T°	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
HCl 塩	-50	10.994(1)	6.834(1)	12.922(1)	90	95.66(1)	90	1	P2 <sub>1</sub>
(H2-1)	+22	11.0261(4)	6.8436(2)	12.9928(4)	90	95.734(2)	90	1	P2 <sub>1</sub>

結晶学的データについての T = 温度 ( )

Z' = 非対称単位あたりの薬物分子の数

SG = 空間群

【0 1 7 4】

以下の表 7 A は、サクサグリプチン H C 1 塩 2 当量の H<sub>2</sub>O (H 2 - 1 型) についての位置パラメータを示す :

表 7 A

室温での H C 1 塩 (H 2 - 1 型) についての位置パラメータおよびその推定標準偏差

10

20

30

40

【表13】

原子	x	y	z	B (イソ)
C11	0.71464(9)	0.15050(16)	0.02389(8)	5.1
O1	0.5783(3)	0.6616(7)	-0.0840(2)	6.1
O2	0.9902(3)	0.7298(6)	-0.0268(2)	6.1
O8	0.98215(19)	0.5055(4)	0.17861(18)	3.5
O12	0.3839(2)	0.5140(7)	0.2039(2)	5.3
N1	1.0095(2)	0.8115(4)	0.2377(2)	3.0
N6	1.1726(4)	0.5643(8)	0.4352(3)	5.9
N9	0.7826(2)	0.6001(5)	0.05558(18)	3.2
C2I	1.1404(3)	0.7709(6)	0.2657(3)	3.5
C3I	1.2000(3)	0.9729(7)	0.2768(3)	4.2
C4I	1.0990(4)	1.1156(7)	0.2880(3)	4.5
C5I	0.9800(3)	1.0126(7)	0.2584(3)	3.8
C6	1.1572(3)	0.6540(7)	0.3614(3)	4.0
C7I	1.0115(3)	1.0771(8)	0.3683(3)	4.9
C8	0.9395(3)	0.6694(6)	0.1923(2)	2.8
C9I	0.8066(2)	0.7119(6)	0.1549(2)	3.0
C10	0.7168(3)	0.6537(6)	0.2361(2)	3.0
C11I	0.5904(3)	0.6128(6)	0.1800(2)	3.6
C12	0.4988(3)	0.5673(7)	0.2582(3)	4.0
C13I	0.5431(3)	0.3895(7)	0.3221(3)	4.4
C14I	0.6661(3)	0.4327(8)	0.3806(3)	4.6
C15I	0.7586(3)	0.4774(7)	0.3017(3)	3.9
C16I	0.6579(3)	0.6111(10)	0.4508(3)	5.2
C17I	0.6152(3)	0.7864(8)	0.3872(3)	4.7
C18I	0.7064(3)	0.8317(6)	0.3082(3)	4.0
C19I	0.4897(4)	0.7420(9)	0.3276(3)	4.7

10

20

30

## 【0175】

サクサグリプチン 1.33HCl 塩 (H1.67型) についての単位格子パラメータを表8に列挙する：

表8

1.33HCl 塩 (H1.67-1型) についての単位格子パラメータ

【表14】

構造	T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	$\alpha^\circ$	$\beta^\circ$	$\gamma^\circ$	Z'	SG
1.33 HCl H1.67-1 型	-50	7.0209(3)	12.9804(4)	16.8658(6)	75.698(2)	89.374(2)	87.987(2)	3	P1

40

結晶学的データについての T = 温度 ( )

Z' = 非対称単位あたりの薬物分子の数

SG = 空間群

## 【0176】

以下の表8Aは、-50 での 1.33HCl 塩 (H1.67型) についての位置パラメータを示す：

表8A

-50 での 1.33HCl 塩 (H1.67型) についての位置パラメータおよびその推定標準偏差

【表 15 - 1】

原子	x	y	z	B (イソ)
O8	0.0933(7)	0.5768(3)	0.1664(3)	4.5
O12	-0.0165(5)	0.7520(3)	-0.1478(2)	3.2
N1	0.2919(7)	0.6658(4)	0.2268(3)	3.2
N6	-0.1131(11)	0.8095(7)	0.2456(5)	7.4
N9	0.3795(7)	0.5214(3)	0.0743(3)	3.2
C2I	0.4594(9)	0.7221(5)	0.2384(4)	4.1
C3I	0.4521(10)	0.7359(5)	0.3227(4)	4.4
C4I	0.2771(11)	0.6826(6)	0.3644(4)	5.
C5I	0.1556(10)	0.6631(5)	0.2939(4)	4.4
C6	0.0023(11)	0.7452(7)	0.2678(5)	5.0
C7I	0.4273(11)	0.8304(5)	0.2530(4)	4.8
C8	0.2468(9)	0.6209(4)	0.1651(3)	3.1
C9I	0.3860(9)	0.6268(4)	0.0964(3)	2.9
C10	0.3395(8)	0.7194(4)	0.0192(3)	2.6
C11I	0.1763(8)	0.6939(4)	-0.0302(3)	2.8
C12	0.1352(8)	0.7858(4)	-0.1046(3)	2.6
C13I	0.3167(9)	0.8029(5)	-0.1581(3)	3.2
C14I	0.4785(9)	0.8320(5)	-0.1108(3)	3.5
C15I	0.4250(9)	0.9328(5)	-0.0830(4)	3.5
C16I	0.2500(10)	0.9138(4)	-0.0301(4)	3.7
C17I	0.2828(9)	0.8214(5)	0.0470(4)	3.6
C18I	0.5179(8)	0.7417(5)	-0.0352(3)	3.4
C19I	0.0830(9)	0.8852(4)	-0.0783(3)	3.2
O28	0.5390(6)	0.3369(3)	0.1765(2)	3.3
O32	0.4055(9)	0.1674(6)	0.4701(4)	9.3
N21	0.6437(6)	0.2130(4)	0.1126(3)	2.7
N26	0.2220(9)	0.1005(6)	0.1604(5)	6.7
N29	0.8927(7)	0.3560(4)	0.2320(3)	3.3
C22I	0.4658(8)	0.2213(5)	0.0649(3)	3.1
C23I	0.5213(9)	0.1795(5)	-0.0100(3)	3.7
C24I	0.7054(8)	0.1155(5)	0.0120(4)	3.1
C25I	0.7806(8)	0.1409(5)	0.0888(4)	3.4
C26	0.3232(10)	0.1551(6)	0.1197(5)	4.6
C27I	0.7129(9)	0.0314(5)	0.0918(4)	4.0
C28	0.6637(9)	0.2705(5)	0.1685(3)	2.6
C29I	0.8338(8)	0.2486(4)	0.2244(3)	26
C30	0.7833(7)	0.1725(4)	0.3088(3)	2.6
C31I	0.6131(9)	0.2100(5)	0.3506(4)	3.7
C32	0.5723(9)	0.1315(6)	0.4326(4)	4.3
C33I	0.5312(12)	0.0260(7)	0.4166(4)	5.6
C34I	0.6992(14)	-0.0160(5)	0.3768(4)	5.7
C35I	0.7428(11)	0.0623(5)	0.2951(4)	4.7

10

20

30

40

【表 15 - 2】

原子	x	y	z	B (イソ)
C36I	0.9547(10)	0.1583(6)	0.3659(4)	4.9
C37I	0.9130(9)	0.0799(6)	0.4475(4)	4.7
C38I	0.7391(10)	0.1229(5)	0.4867(4)	4.4
C39I	0.8722(12)	-0.0277(5)	0.4320(4)	6.1
O48	0.8173(6)	0.6372(3)	0.7127(2)	3.0
O52	0.6456(5)	0.2649(3)	0.6916(2)	3.0
N41	1.1251(6)	0.6582(3)	0.6748(3)	2.5
N46	0.8983(9)	0.6653(5)	0.4968(4)	5.4
N49	0.9137(6)	0.5310(3)	0.8662(2)	2.4
C42I	1.0684(8)	0.7443(4)	0.6040(3)	2.8
C43I	1.2544(8)	0.8006(5)	0.5727(4)	3.6
C44I	1.4132(9)	0.7276(5)	0.6141(4)	3.6
C45I	1.3276(8)	0.6409(4)	0.6782(3)	2.8
C46	0.9718(9)	0.7005(5)	0.5436(4)	3.2
C47I	1.4221(9)	0.6159(5)	0.6047(4)	3.9
C48	0.9831(9)	0.6096(4)	0.7251(3)	2.3
C49I	1.0409(7)	0.5166(4)	0.7968(3)	2.3
C50	1.0236(7)	0.4071(4)	0.7777(3)	2.5
C51I	0.8296(8)	0.3912(4)	0.7402(3)	2.6
C52	0.8281(7)	0.2820(4)	0.7218(3)	2.3
C53I	0.8598(8)	0.1960(4)	0.8019(3)	2.8
C54I	1.0498(8)	0.2099(4)	0.8377(3)	2.6
C55I	1.0537(8)	0.3186(4)	0.8564(3)	2.6
C56I	1.1815(7)	0.3949(4)	0.7158(3)	2.5
C57I	1.1785(8)	0.2857(4)	0.6978(3)	2.7
C58I	0.9845(7)	0.2716(4)	0.6617(3)	2.7
C59I	1.2096(8)	0.1991(4)	0.7773(3)	3.2
O72	0.6215(7)	0.4873(4)	0.2885(3)	5.7
O73	0.5691(5)	0.0717(3)	0.7075(2)	4.0
O74	0.3079(6)	0.0502(3)	0.6175(2)	4.5
O75	0.5570(7)	0.3810(4)	0.5403(3)	6.0
O76	0.8297(7)	0.4880(4)	0.4299(3)	6.2
Cl	1.2187(3)	0.39051(17)	0.37871(18)	8.0
Cl1	0.0167(2)	0.39767(12)	0.04845(9)	4.4
Cl2	0.9267(2)	-0.04877(11)	0.69278(9)	3.8
Cl3	0.48975(18)	0.47499(11)	0.90366(8)	3.3
H92	0.4473	0.4564	0.1212	4.1
H93	0.2299	0.4976	0.0697	4.1
H94	0.4477	0.5218	0.0163	4.1
H291	1.0106	0.3462	0.2719	4.2
H292	0.9295	0.4011	0.1712	4.2
H293	0.7717	0.3925	0.2545	4.2
H494	0.9708	0.4836	0.9236	3.4

10

20

30

40

【表 15 - 3】

原子	x	y	z	B (イソ)
H492	0.8985	0.6108	0.8649	3.4
H493	0.7723	0.4982	0.8581	3.4
H521	0.6238	0.3157	0.6292	3.6
H721	0.4789	0.4567	0.3076	3.6
H722	0.6995	0.4868	0.3440	6.5
H731	0.6955	0.0244	0.7032	6.5
H732	0.5986	0.1522	0.7016	4.6
H741	0.4353	0.0595	0.6636	4.6
H742	0.1587	0.0684	0.6316	5.1
H743	0.3444	0.0979	0.5590	5.1
H751	0.6623	0.4212	0.4972	6.8
H752	0.5078	0.3134	0.5179	6.8
H761	0.9639	0.4557	0.4134	6.7
H762	0.8537	0.5541	0.4558	6.7

【0177】

サクサグリブチン H C 1 塩 0.75 当量の H<sub>2</sub>O ( H 0.75 - 3 型 ) についての単位格子パラメータを、以下の表 9 に列挙する：

表 9

H C 1 塩 0.75 当量の H<sub>2</sub>O ( H 0.75 - 3 型 ) についての単位格子データ

【表 16】

型	T	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	SG
HCl 塩の形態 H0.75.3	22	43.913(1)	6.759(1)	17.948(1)	90	134.98	90	2	C2

結晶学的データについての T = 温度 ( )

Z' = 非対称単位あたりの薬物分子の数

SG = 空間群

【0178】

以下の表 10 は、25°での H C 1 塩 ( H 0.75 - 3 型 ) についての位置パラメータを示す：

表 10

室温での H C 1 塩 ( 0.75 当量の H<sub>2</sub>O ) ( H . 75 - 3 型 ) についての位置パラメータおよび推定偏差

【表 17 - 1】

原子名	x	y	z	B (イソ)	占有率*
CL1	0.1782	0.1571	-0.0224	12.3	
CL2	0.0720	0.3516	0.0202	14.2	
O8	0.2851	0.4780	0.1856	9.7	
O12	0.1292	0.7725	0.1572	21.8	
O28	-0.0377	0.7214	-0.1424	12.8	
O32	0.1241	0.7696	-0.1265	11.0	
O99	0.2393	0.7289	-0.0243	12.5	
O100	0.0000	0.1469	0.0000	9.6	0.5
N1	0.3110	0.7884	0.2359	8.6	
N6	0.3973	0.5579	0.4435	12.3	
N9	0.2055	0.6135	0.0465	9.2	
N21	-0.0603	1.0022	-0.2340	12.2	
N26	-0.1568	0.7817	-0.4560	13.8	
N29	0.0416	0.8097	-0.0243	13.0	
C2	0.3513	0.7025	0.2746	12.5	
C3	0.3771	0.9001	0.2902	11.3	
C4	0.3517	1.0597	0.2870	14.6	
C5	0.3101	0.9998	0.2490	10.1	
C6	0.3729	0.6130	0.3653	18.2	
C7	0.3493	1.0651	0.3647	11.0	
C8	0.2813	0.6573	0.1942	8.6	
C9	0.2337	0.7232	0.1435	8.1	
C10	0.2279	0.6932	0.2166	11.3	
C11	0.1801	0.7376	0.1498	8.9	
C12	0.1672	0.7269	0.2088	16.4	
C13	0.2010	0.8873	0.3070	13.0	
C14	0.2468	0.8461	0.3733	11.4	
C15	0.2560	0.8467	0.3033	9.0	
C16	0.2425	0.4941	0.2701	8.9	
C17	0.2341	0.4742	0.3413	14.0	
C18	0.1856	0.5564	0.2680	20.5	
C19	0.2586	0.6607	0.4189	12.1	
C22	-0.1059	0.9741	-0.2739	11.3	
C23	-0.1240	1.1865	-0.2910	15.1	
C24	-0.0934	1.2981	-0.2880	12.7	
C25	-0.0581	1.2109	-0.2534	13.9	
C26	-0.1281	0.8818	-0.3662	15.6	
C27	-0.0919	1.2741	-0.3670	12.3	
C28	-0.0339	0.8602	-0.1742	11.1	
C29	0.0141	0.9006	-0.1238	9.3	
C30	0.0202	0.8334	-0.1968	11.4	
C31	0.0701	0.8472	-0.1251	8.7	

10

20

30

40

【表17-2】

原子名	x	y	z	B(イソ)	占有率*
C32	0.0751	0.7709	-0.1988	11.0	
C33	0.0609	0.5718	-0.2316	8.9	
C34	0.0109	0.5724	-0.3068	11.3	
C35	0.0009	0.6297	-0.2410	12.8	
C36	-0.0030	0.9877	-0.2860	9.8	
C37	0.0087	0.9363	-0.3472	12.3	
C38	0.0559	0.9192	-0.2816	11.3	
C39	-0.0077	0.7333	-0.3864	15.3	

\* 特に断りがなければ、占有率は1である。

座標(x, y, z)における典型的な誤差は、.0003、002、001である。

【0179】

サクサグリプチン遊離塩基のHCl塩 1.25水和物(H1.25型)についての単位格子パラメータは、以下の表11に列挙したものに実質的に等しい：

表11

HCl塩(H1.25-2型)の単結晶からの格子定数

【表18】

温度	-50°C	+22°C
a(Å)	31.198(8)Å	31.290(4)Å
b(Å)	6.860(1)Å	6.880(1)Å
c(Å)	19.652(6)Å	19.706(3)Å
$\alpha^\circ$	90	90
$\beta^\circ$	114.98(2)°	114.79(1)°
$\gamma^\circ$	90	90
空間群	C2	C2
分子/非対称単位	2	2

結晶学的データについてのT = 温度( )

Z' = 非対称単位あたりの薬物分子の数

S G = 積分群

かつ実質的に表11Aに列挙した位置パラメータの特徴を有する：

表11A

-50でのHCl塩(1.25当量のH<sub>2</sub>O)(H1.25-2型)についての位置パラメータおよびその推定標準偏差

【表 19 - 1】

原子	x	y	z	B(イゾ)	占有率 *
CL1	0.24463(7)	0.0334(4)	-0.0991(1)	3.46(5)	
CL2	0.30720(6)	0.0371(4)	0.4947(1)	2.67(4)	
O5	0.2814(2)	0.100(1)	0.3240(3)	3.4(2)	
O8	0.3585(2)	-0.1671(9)	0.0647(3)	2.9(1)	
O38	0.1808(2)	0.2215(8)	0.3305(3)	2.2(1)	
O42	0.0254(4)	0.403(2)	0.3263(6)	2.9(3)	0.5
O44	-0.0014(4)	-0.216(2)	0.3054(6)	3.2(3)	0.5
O90	0.0000	0.361	0.0000	5.3	0.35
O98	0.2370(2)	-0.028(1)	0.6218(3)	3.9(2)	
O99	0.1979(2)	0.148(1)	0.0792(3)	3.4(1)	
N1	0.3853(2)	0.141(1)	0.0690(3)	2.3(1)	
N6	0.4913(3)	-0.064(2)	0.1679(5)	6.0(3)	
N9	0.2783(2)	-0.039(1)	0.0707(3)	2.2(2)	
N31	0.1640(2)	-0.085(1)	0.2841(3)	2.1(1)	
N36	0.0940(3)	0.158(2)	0.1238(4)	6.2(3)	
N39	0.2031(2)	0.098(1)	0.4716(3)	2.1(2)	
C2	0.4229(3)	0.077(1)	0.0473(4)	2.8(2)	
C3	0.4389(3)	0.262(2)	0.0187(4)	3.8(2)	
C4	0.4188(3)	0.430(2)	0.0459(4)	3.3(2)	
C5	0.3842(3)	0.354(1)	0.0746(4)	2.5(2)	
C6	0.4626(3)	-0.009(2)	0.1153(5)	4.1(3)	
C7	0.4304(3)	0.445(2)	0.1282(4)	3.4(2)	
C8	0.3569(2)	0.008(1)	0.0781(3)	2.4(2)	
C9	0.3227(2)	0.075(1)	0.1107(4)	2.1(2)	
C10	0.3427(2)	0.047(1)	0.1971(3)	1.8(2)	
C11	0.3024(2)	0.080(1)	0.2226(3)	2.1(2)	
C12	0.3214(2)	0.061(2)	0.3075(4)	2.5(2)	
C13	0.3594(3)	0.218(2)	0.3443(4)	3.2(2)	
C14	0.3994(2)	0.187(1)	0.3210(4)	2.4(2)	
C15	0.3811(3)	0.204(1)	0.2346(4)	2.5(2)	
C16	0.3644(3)	-0.156(1)	0.2238(4)	2.6(2)	
C17	0.3823(3)	-0.175(1)	0.3099(4)	3.0(2)	
C18	0.4209(3)	-0.019(2)	0.3464(4)	3.2(2)	
C19	0.3422(3)	-0.140(1)	0.3327(4)	2.9(2)	
C32	0.1702(3)	-0.023(1)	0.2162(4)	2.7(2)	
C33	0.1787(3)	-0.220(2)	0.1837(4)	3.4(2)	
C34	0.1607(3)	-0.377(1)	0.2172(4)	2.8(2)	
C35	0.1532(3)	-0.292(1)	0.2828(4)	2.6(2)	
C36	0.1272(3)	0.082(1)	0.1639(4)	3.5(2)	
C37	0.1119(3)	-0.361(1)	0.2158(4)	3.1(2)	
C38	0.1706(2)	0.051(1)	0.3382(3)	2.0(2)	
C39	0.1655(2)	-0.013(1)	0.4081(3)	1.7(2)	

10

20

30

40

【表 19 - 2】

原子	x	y	z	B(イソ)	占有率 *
C40	0.1155(2)	0.024(1)	0.4041(4)	2.1(2)	
C41	0.0951(3)	0.222(1)	0.3672(4)	2.7(2)	
C42	0.0452(3)	0.249(2)	0.3655(5)	3.6(2)	
C43	0.0135(3)	0.089(2)	0.3207(4)	4.0(3)	
C44	0.0327(3)	-0.107(2)	0.3559(4)	3.3(2)	
C45	0.0364(3)	-0.111(2)	0.4357(4)	3.3(2)	
C46	0.0683(2)	0.052(2)	0.4813(4)	2.9(2)	
C47	0.1176(2)	0.025(2)	0.4839(3)	2.5(2)	
C48	0.0825(2)	-0.139(2)	0.3587(4)	3.0(2)	
C49	0.0490(3)	0.250(2)	0.4451(4)	3.0(2)	

\* 特に断りがなければ、占有率は 1 である。

【0180】

サクサグリプチンのジ H C 1 塩 (2 当量の H<sub>2</sub>O) (H 2 - 1 型) についての単位格子パラメータは、以下の表 12 に列挙したものに実質的に等しい：

表 12

ジ H C 1 塩 (H 2 - 1 型) についての単位格子データ

【表 20】

塩	型	T (°C)	a(Å)	b(Å)	c(Å)	α°	β°	γ°	Z'	sg
"2HCl"	H2-1	-50	15.227(1)	6.807(1)	20.451(1)	90	90	90	1	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>

結晶学的データについての T = 温度 ( )

Z' = 非対称単位あたりの薬物分子の数

SG = 空間群

かつ実質的に表 12 A に列挙した位置パラメータの特徴を有する：

表 12 A

- 50 でのジ H C 1 塩 (2 当量の H<sub>2</sub>O) (H 2 - 1 型) についての位置パラメータおよび推定偏差

【表21】

原子	x	y	z	B Cイソ
CL1	0.418457	-0.409961	0.281265	5.9
CL2	0.466819	0.152597	0.427700	7.1
O8	0.255093	-0.058678	0.350457	4.6
O12	0.403289	-0.010342	0.038751	4.7
O98	0.349604	-0.401552	0.422191	7.8
O99	0.473173	-0.255339	0.478620	5.9
N1	0.194370	0.241827	0.340532	4.0
N7	-0.002269	-0.001734	0.355406	7.7
N9	0.398392	0.044827	0.286334	3.9
C2	0.134083	0.198318	0.395869	4.9
C3	0.109124	0.402007	0.422538	5.6
C4	0.128126	0.548078	0.367818	5.3
C5	0.185303	0.439024	0.317983	4.9
C6	0.057542	0.083862	0.372894	5.0
C8	0.251002	0.104285	0.322549	3.9
C9	0.314652	0.146875	0.268040	3.9
C10	0.281608	0.083493	0.199306	3.6
C11	0.360315	0.062475	0.150831	4.5
C12	0.327677	0.010845	0.082255	3.9
C13	0.275886	-0.187956	0.084592	5.3
C14	0.197144	-0.164201	0.130291	5.5
C15	0.230540	-0.112143	0.200613	4.3
C16	0.221598	0.247276	0.171810	4.4
C17	0.190889	0.195757	0.103571	5.4
C18	0.270230	0.169368	0.057080	5.2
C19	0.138776	0.003488	0.104051	6.0
C20	0.092913	0.503918	0.301088	6.3

【0181】

サクサグリブチン遊離塩基のHBr塩の二水和物(H2-1型)の単位格子パラメータは、以下の表13に列挙したものに実質的に等しい：

表13

HBr塩(H2-1型)の単結晶からの格子定数

【表22】

温度 °C	-50°C	+22°C
a(Å)	11.120(1)Å	11.073(7)Å
b(Å)	6.888(1)Å	6.877(1)Å
c(Å)	12.993(1)Å	13.029(5)Å
α°	90	90
β°	94.60(1)°	94.74(4)°
γ°	90	90
空間群	P2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub>
分子/非対称単位	1	1

結晶学的データについてのT = 温度( )

Z' = 非対称単位あたりの薬物分子の数

10

20

30

40

50

S G = 空間群

かつ実質的に表 1 4 に列挙した位置パラメータの特徴を有する：

表 1 4

- 5 0 での H B r 塩 ( 2 当量の H<sub>2</sub>O ) ( H 2 - 1 型 ) についての位置パラメータおよびその推定標準偏差

【表 2 3】

原子	x	y	z	B (イソ)
Br	0.71123(5)	0.15800(13)	0.02085(5)	5.1
O1	0.9828(3)	0.5122(6)	0.1795(3)	3.7
O2	0.3904(4)	0.5272(9)	0.2131(3)	5.6
O3	0.5883(4)	0.6751(12)	-0.0857(3)	6.0
O4	0.9882(5)	0.7470(10)	-0.0259(4)	6.4
N1	1.0117(4)	0.8153(8)	0.2383(4)	3.6
N2	0.7868(4)	0.6159(7)	0.0575(3)	3.6
N3	1.1706(6)	0.5715(12)	0.4333(6)	6.2
C1	0.8097(4)	0.7222(9)	0.1597(4)	3.3
C2	0.7620(6)	0.4793(12)	0.3024(5)	4.5
C3	0.5049(5)	0.5760(11)	0.2661(5)	4.3
C4	0.7211(4)	0.6633(13)	0.2402(3)	3.3
C5	0.9432(4)	0.6779(11)	0.1928(3)	3.3
C6	1.1571(5)	0.6590(15)	0.3606(5)	4.6
C7	1.0160(6)	1.0798(13)	0.3667(6)	5.7
C8	0.9839(5)	1.0156(10)	0.2598(5)	4.5
C9	0.5944(4)	0.6228(10)	0.1858(4)	3.8
C10	0.6607(6)	0.6068(14)	0.4542(5)	5.4
C11	0.6191(6)	0.7889(13)	0.3938(5)	4.9
C12	0.5470(5)	0.3989(12)	0.3253(5)	4.8
C13	1.2030(5)	0.9743(11)	0.2723(5)	4.5
C14	1.1409(5)	0.7703(10)	0.2639(4)	3.9
C15	1.1022(6)	1.1157(9)	0.2856(6)	4.9
C16	0.4968(6)	0.7501(13)	0.3362(5)	5.2
C17	0.6707(5)	0.4361(13)	0.3828(5)	5.0
C18	0.7124(6)	0.8319(12)	0.3150(5)	4.5

【0 1 8 2】

サクサグリブチン遊離塩基の H B r 塩の一水和物 ( H 1 - 2 型 ) ( T 1 H 2 型とも呼ばれる ) の単位格子パラメータは、以下の表 1 5 に列挙したものに実質的に等しい：

表 1 5

H B r 塩 ( H 1 - 2 型 ) の単結晶からの格子定数 ( 2 2 )

10

20

30

40

【表24】

a(Å)	23.30(1)Å
b(Å)	6.77(1)Å
c(Å)	12.90(1)Å
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	102.2(1)°
$\gamma^\circ$	90
空間群	C2
分子/非対称単位	1

10

かつ実質的に表16に列挙した位置パラメータの特徴を有する：

表16

室温でのサクサグリップチンHBr塩(1当量のH<sub>2</sub>O)(H1-2型)についての位置パラメータおよびその推定標準偏差

【表25】

原子	x	y	z	B(イソ)
BR	0.1177(1)	0.1905(8)	-0.0409(2)	9.14(7)
O2	-0.057	0.7678	0.143(1)	8.4(5)
O4	0.2390(8)	0.786(2)	-0.030(1)	10.7(6)
O11	0.2337(8)	0.544(2)	0.184(1)	8.5(5)
N1	0.2517(8)	0.851(3)	0.238(1)	6.0(5)
N2	0.1407(7)	0.673(4)	0.036(1)	7.4(4)
N3	0.325(1)	0.614(3)	0.461(2)	11.6(7)
C1	0.1522(9)	0.770(2)	0.142(1)	5.0(6)
C2	0.111(1)	0.497(3)	0.246(2)	7.4(7)
C3	0.0016(9)	0.742(3)	0.208(1)	5.8(6)
C4	0.1085(7)	0.733(3)	0.210(1)	4.1(5)
C5	0.2161(8)	0.724(3)	0.189(1)	5.5(5)
C6	0.3223(9)	0.687(6)	0.380(2)	9.4(6)
C7	0.261(1)	1.128(3)	0.364(2)	8.0(7)
C8	0.242(1)	1.059(3)	0.250(2)	6.6(6)
C9	0.0464(9)	0.763(3)	0.142(1)	6.1(7)
C10	0.076(1)	0.637(4)	0.399(2)	8.8(7)
C11	0.073(1)	0.843(3)	0.371(2)	7.1(7)
C12	0.004(1)	0.514(3)	0.242(2)	8.3(7)
C13	0.346(1)	1.001(3)	0.296(2)	7.3(7)
C14	0.316(1)	0.800(3)	0.280(2)	6.5(7)
C15	0.303(1)	1.146(4)	0.292(2)	9.3(7)
C16	0.013(1)	0.857(4)	0.300(2)	10.0(8)
C17	0.062(1)	0.477(3)	0.313(2)	8.7(7)
C18	0.119(1)	0.849(3)	0.303(2)	6.7(6)

20

30

40

【0183】

サクサグリップチン遊離塩基のR-H-酒石酸塩の半水和物(H.5-1型)の単位格子パラメータは、以下の表17に列挙したものに実質的に等しい：

表17

酒石酸塩(H.5-1型)の単結晶の格子定数(-173)

【表 2 6】

a(Å)	7.070(1)Å
b(Å)	16.400(1)Å
c(Å)	19.640(1)Å
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	97.69(2)°
$\gamma^\circ$	90
空間群	P2 <sub>1</sub>
分子/非対称単位	2

10

かつ実質的に表 1 8 に列挙した位置パラメータの特徴を有する：

表 1 8

- 1 7 3 での R - H - 酒石酸 (1 : 1) 塩 (0.5 当量の H<sub>2</sub>O) (H.5 - 1型) についての位置パラメータ

【表 27-1】

原子	x	y	z	U	B (イソ)	占有率*
O1	0.536(3)	-0.0069(14)	0.1780(9)	0.063(6)	5.5	
O2	0.508(3)	0.0667(13)	0.0780(9)	0.065(6)	5.8	
O3	1.167(3)	0.0834(12)	0.0814(8)	0.052(5)	4.5	
O4	1.218(3)	0.1414(14)	0.1867(10)	0.071(6)	5.7	
O5	0.902(3)	-0.0206(12)	0.1878(8)	0.053(5)	4.2	
O6	0.842(3)	0.1490(14)	0.1953(10)	0.074(7)	4.5	
C1	0.900(4)	0.1131(19)	0.1363(13)	0.047(8)	4.0	
C2	0.595(4)	0.028(2)	0.1304(14)	0.055(9)	4.9	
C3	0.814(4)	0.0262(16)	0.1309(12)	0.036(7)	3.1	
C4	1.114(4)	0.1111(19)	0.1365(13)	0.046(8)	4.2	
O7	0.503(3)	-0.0979(12)	0.4322(8)	0.053(5)	3.0	
O8	0.460(3)	-0.1321(13)	0.3210(9)	0.061(6)	4.8	
O9	-0.154(3)	-0.0674(12)	0.4308(8)	0.046(5)	4.8	
O10	-0.203(3)	-0.0035(13)	0.3302(9)	0.059(6)	4.0	
O11	0.157(3)	0.0142(12)	0.3234(8)	0.049(5)	3.4	
O12	0.097(3)	-0.1608(13)	0.3214(9)	0.059(6)	4.4	
C5	0.115(4)	-0.0302(16)	0.3801(11)	0.030(7)	5.9	
C6	-0.107(4)	-0.0310(18)	0.3814(13)	0.041(8)	3.4	
C7	0.189(4)	-0.1187(18)	0.3784(13)	0.042(7)	4.4	
C8	0.403(4)	-0.1191(19)	0.3748(13)	0.040(7)	4.8	
O13	0.634(3)	0.4395(13)	0.4448(9)	0.059(6)	4.9	
O14	0.452(3)	0.0974(12)	0.4304(8)	0.057(5)	3.3	
N1	0.486(3)	0.1009(15)	0.2961(10)	0.052(6)	4.6	
N2	0.763(4)	0.1234(17)	0.4620(11)	0.057(7)	6.9	
N3	0.559(4)	0.1768(19)	0.6021(13)	0.076(8)	3.6	
C9	0.606(5)	0.1640(18)	0.3445(13)	0.053(8)	3.2	
C10	0.958(5)	0.147(2)	0.4544(15)	0.068(10)	2.9	
C11	1.033(4)	0.210(2)	0.5087(14)	0.063(9)	2.4	
C12	1.080(4)	0.1200(18)	0.5191(12)	0.046(8)	2.3	
C13	0.752(4)	0.087(2)	0.5297(12)	0.049(8)	2.0	
C14	0.968(4)	0.075(2)	0.5602(14)	0.071(10)	2.	
C15	0.644(5)	0.142(3)	0.5691(18)	0.084(11)	2.4	
C16	0.525(4)	0.2501(18)	0.3385(12)	0.041(8)	4.2	
C17	0.606(4)	0.1210(19)	0.4158(13)	0.050(8)	5.5	
C18	0.323(4)	0.388(2)	0.3912(12)	0.051(8)	5.0	
C19	0.263(5)	0.373(2)	0.2653(15)	0.071(10)	3.2	
C20	0.614(5)	0.3044(19)	0.3967(14)	0.053(8)	3.4	
C21	0.538(4)	0.3916(18)	0.3909(12)	0.041(8)	5.0	
C22	0.579(5)	0.426(2)	0.3224(15)	0.080(11)	7.7	
C23	0.298(4)	0.2497(19)	0.3384(14)	0.051(8)	2.3	
C24	0.226(5)	0.338(2)	0.3301(16)	0.077(11)	4.7	
C25	0.568(5)	0.285(2)	0.2680(17)	0.083(11)	2.7	
C26	0.474(4)	0.375(2)	0.2626(14)	0.055(8)	3.8	
O15	0.095(5)	-0.450(2)	0.0391(14)	0.062(10)	4.2	.6
O16	0.051(3)	-0.1146(13)	0.0560(9)	0.062(6)	1.9	
N4	0.242(3)	-0.1155(16)	0.1928(10)	0.052(6)	4.8	

10

20

30

40

【表 27 - 2】

原子	x	y	z	U	B (イソ)	占有率*
N5	0.335(4)	-0.1342(15)	0.0278(12)	0.056(7)	2.6	
N6	0.103(5)	-0.189(2)	-0.1309(16)	0.102(10)	6.4	
C27	0.086(5)	-0.398(2)	0.0957(15)	0.071(10)	6.0	
C28	0.186(5)	-0.311(2)	0.0869(15)	0.069(10)	3.	
C29	0.279(5)	-0.178(2)	0.1398(14)	0.067(10)	5.1	
C30	0.287(4)	-0.3039(18)	0.2132(13)	0.050(8)	4.7	
C31	-0.103(7)	-0.333(3)	0.171(2)	0.105(14)	3.0	
C32	0.198(5)	-0.438(3)	0.1584(15)	0.083(11)	3.3	
C33	0.182(4)	-0.389(2)	0.2236(14)	0.056(9)	7.0	
C34	-0.020(4)	-0.378(2)	0.2325(14)	0.068(10)	7.0	
C35	0.284(5)	-0.090(2)	-0.0396(15)	0.068(9)	2.8	
C36	0.475(5)	-0.064(2)	-0.0633(15)	0.067(10)	4.0	
C37	0.538(5)	-0.152(2)	0.0329(15)	0.066(10)	49	
C38	0.616(5)	-0.115(3)	-0.0287(16)	0.084(11)	5.1	
C39	0.173(6)	-0.146(3)	-0.0887(19)	0.090(12)	3.9	
C40	0.600(6)	-0.207(3)	-0.0265(18)	0.092(12)	7.2	
C41	-0.039(4)	-0.2497(18)	0.1573(13)	0.042(7)	7.7	
C42	0.180(3)	-0.2611(17)	0.1499(12)	0.035(7)	6.2	
C43	-0.121(5)	-0.388(3)	0.1049(17)	0.085(11)	2.7	
C44	0.222(5)	-0.1390(19)	0.0710(14)	0.051(9)	2.7	
O17	-0.244(3)	-0.2368(14)	0.3270(10)	0.078(7)	6.8	
O18	-0.264(7)	-0.325(3)	0.1782(19)	0.042(12)	4.5	.4

\* 特に断りがなければ、占有率は 1 である。

【0184】

サクサグリップチニン遊離塩基のアンモニウム硫酸塩の三水和物 (H3 - 1型) の単位格子パラメータは、以下の表 19 に列挙したものに実質的に等しい：

表 19

NH<sub>4</sub>SO<sub>4</sub> 塩 (H3 - 1型) の単結晶についての格子定数

【表 28】

a(Å)	31.671(1)
b(Å)	6.685(1)
c(Å)	11.394(1)
α°	90
β°	103.15(1)
γ°	90
空間群	C2
分子/非対称単位	1

ここで、前記結晶形は約 - 50 において、実質的に表 20 に列挙した位置パラメータの特徴を有する：

表 20

- 50 でのサクサグリップチニン NH<sub>4</sub>SO<sub>4</sub> (H3 - 1型) についてのパラメータおよびその推定標準偏差

10

20

30

40

【表 2 9】

原子	x	y	z	B (イソ)
S1	0.48811(6)	0.3495(2)	0.71956(15)	2.8
O1	0.37298(13)	0.0587(7)	-0.0036(4)	4.4
O2	0.38873(14)	-0.0239(7)	0.5967(4)	3.9
O3	0.49478(17)	0.1651(7)	0.6557(4)	5.0
O4	0.45477(17)	0.4694(8)	0.6446(5)	6.9
O5	0.52806(17)	0.4600(8)	0.7518(5)	7.9
O6	0.4767(2)	0.2863(9)	0.8300(5)	8.8
O7	0.43992(19)	-0.3342(7)	0.4236(5)	6.1
O8	0.43945(18)	0.7829(7)	1.0075(5)	6.9
O9	0.43281(14)	0.3651(9)	0.9999(4)	5.3
N1	0.35771(16)	0.2771(7)	0.6000(5)	2.9
N2	0.2768(2)	0.0354(11)	0.6943(6)	6.7
N3	0.43534(15)	0.0810(7)	0.4449(4)	2.9
N4	0.47367(19)	0.8340(10)	0.8042(5)	5.7
C1	0.39311(19)	0.1889(9)	0.4328(6)	2.7
C2	0.3482(2)	0.2353(10)	0.7169(6)	2.8
C3	0.32530(19)	0.2964(9)	0.2863(6)	3.3
C4	0.3041(2)	0.5539(11)	0.5618(6)	4.2
C5	0.3506(2)	0.0743(10)	0.0934(6)	3.1
C6	0.3597(2)	0.1319(8)	0.3154(6)	2.4
C7	0.3173(2)	0.2404(10)	0.0653(6)	3.6
C8	0.3821(2)	0.1174(9)	0.2102(5)	2.8
C9	0.3791(2)	0.1399(11)	0.5496(6)	3.1
C10	0.3497(2)	0.4856(9)	0.5662(7)	3.8
C11	0.3449(2)	0.4406(9)	0.7740(6)	3.7
C12	0.3048(2)	-0.1103(11)	0.2046(6)	4.1
C13	0.2928(2)	0.2536(11)	0.1676(7)	4.3
C14	0.3394(2)	0.5875(10)	0.6724(7)	3.9
C15	0.2707(2)	0.0546(12)	0.1789(7)	5.4
C16	0.3284(2)	-0.1233(11)	0.1026(6)	4.2
C17	0.3369(2)	-0.0659(10)	0.3243(6)	3.8
C18	0.3080(3)	0.1218(11)	0.7017(7)	4.1

【0 1 8 5】

サクサグリブチン遊離塩基の硝酸塩 (N - 1型) の単位格子パラメータは、以下の表 2 1に列挙したものに実質的に等しい：

表 2 1

$\text{NO}_3$  塩 (N - 1型) の単結晶についての格子定数

10

20

30

40

【表 3 0】

a(Å)	20.615(1)
b(Å)	25.214(1)
c(Å)	7.034(1)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	90
$\gamma^\circ$	90
空間群	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
分子/非対称単位	2

10

ここで、前記結晶形は約 + 2 2 において、実質的に表 2 2 に列挙した位置パラメータの特徴を有する：

表 2 2

室温でのサクサグリプチン N O<sub>3</sub> 塩 ( N - 1 型 ) についての位置パラメータおよびその推定標準偏差

【表 3 1 - 1】

原子	x	y	z	B (イソ)	占有率*
O8	0.3665(3)	0.6025(3)	0.1025(8)	2.7	
O12	0.2122(9)	0.7856(8)	-0.301(2)	3.0	.4
O17	0.2394(6)	0.7652(5)	0.3142(14)	2.8	.6
N1	0.3828(4)	0.6346(4)	-0.1931(9)	1.6	
N6	0.4655(8)	0.7313(7)	0.031(2)	9.4	
N9	0.2500(4)	0.5613(4)	0.0288(10)	2.9	
C2	0.4519(6)	0.6435(5)	-0.1547(13)	2.6	
C3	0.4850(6)	0.6487(6)	-0.3496(14)	4.1	
C4	0.4316(6)	0.6507(5)	-0.4947(15)	3.4	
C5	0.3666(5)	0.6403(5)	-0.3933(13)	3.0	
C6	0.4581(7)	0.6922(7)	-0.0510(17)	4.1	
C7	0.3823(6)	0.6925(6)	-0.4764(17)	4.0	
C8	0.3450(5)	0.6137(5)	-0.0558(16)	2.8	
C9	0.2721(5)	0.6079(4)	-0.0924(12)	2.4	
C10	0.2322(5)	0.6582(4)	-0.0512(12)	1.8	
C11	0.2401(6)	0.6986(5)	-0.2182(14)	3.4	
C12	0.1990(7)	0.7473(6)	-0.1856(17)	5.1	
C13	0.1284(6)	0.7335(6)	-0.1676(15)	3.9	
C14	0.1191(6)	0.6967(5)	0.0006(15)	4.3	
C15	0.1584(5)	0.6464(5)	-0.0330(15)	2.9	
C16	0.2557(5)	0.6873(5)	0.1310(13)	2.7	
C17	0.2148(6)	0.7392(5)	0.1579(14)	3.7	
C18	0.1433(6)	0.7233(6)	0.1807(15)	3.6	
C19	0.2228(7)	0.7754(6)	0.0000(17)	5.3	
O38	0.55437(11)	0.56464(11)	0.0297(3)	2.9	
O42	0.70684(11)	0.37772(11)	0.2278(3)	5.4	
N31	0.59216(11)	0.55956(11)	0.3267(3)	1.9	
N36	0.72993(11)	0.57610(11)	0.0735(3)	4.5	
N39	0.44852(11)	0.50578(11)	0.1143(3)	2.3	
C32	0.63616(11)	0.60331(11)	0.2963(3)	2.5	

10

20

30

【表 3 1 - 2】

原子	x	y	z	B (イソ)	占有率*
C33	0.66017(11)	0.62226(11)	0.4935(3)	2.7	
C34	0.64334(11)	0.57436(11)	0.6213(3)	2.7	
C35	0.59818(11)	0.53819(11)	0.5216(3)	2.2	
C36	0.68942(11)	0.58887(11)	0.1730(3)	3.2	
C37	0.66793(11)	0.52355(11)	0.5756(3)	3.0	
C38	0.55466(11)	0.54298(11)	0.1871(3)	2.0	
C39	0.51353(11)	0.49436(11)	0.2101(3)	2.2	
C40	0.54263(11)	0.44157(11)	0.1442(3)	2.3	
C41	0.61409(11)	0.43535(11)	0.2185(3)	2.2	
C42	0.64150(11)	0.38343(11)	0.1577(3)	3.9	
C43	0.60269(11)	0.33743(11)	0.2334(3)	4.2	
C44	0.53162(11)	0.33921(11)	0.1638(3)	7.0	
C45	0.50174(11)	0.39585(11)	0.2228(3)	4.1	
C46	0.64441(11)	0.38193(11)	-0.0569(3)	3.3	
C47	0.57635(11)	0.38669(11)	-0.1324(3)	4.1	
C48	0.54676(11)	0.43804(11)	-0.0778(3)	4.3	
C49	0.53618(11)	0.34465(11)	-0.0638(3)	6.2	
O86	0.2597(4)	0.4249(4)	-0.0703(9)	4.2	
O87	0.3634(5)	0.4048(5)	-0.0721(13)	6.0	
O88	0.3255(3)	0.4597(4)	0.1317(10)	2.9	
N89	0.3167(6)	0.4283(5)	-0.0074(15)	3.3	
O96	0.4477(4)	0.5205(3)	-0.3048(8)	3.0	
O97	0.3452(3)	0.5124(3)	-0.2451(9)	3.3	
O98	0.3827(4)	0.4882(4)	-0.5147(9)	4.4	
N99	0.3911(5)	0.5066(4)	-0.3563(13)	3.3	

10

20

30

\* 特に断りがなれば、占有率は 1 である。

【0 1 8 6】

遊離塩基のサクサグリピチンフマル酸 (2 : 1) 塩の四水和物 (H 4 - 1 型) の単位格子パラメータは、以下の表 2 3 に列挙したものに実質的に等しい：

表 2 3

フマル酸塩 (H 4 - 1 型) の単結晶についての格子定数

【表 3 2】

a(Å)	11.429(1)
b(Å)	26.979(2)
c(Å)	6.803(2)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	90.32(2)
$\gamma^\circ$	90
空間群	P2 <sub>1</sub>
分子/非対称単位	2

40

ここで、前記結晶形は約 + 2 2 において、実質的に表 2 4 に列挙した位置パラメータの特徴を有する：

表 2 4

50

+ 2 2 での ( 2 : 1 ) サクサグリブチンフマル酸塩 ( 4 当量の  $H_2O$  ) H 4 - 1 型についての位置パラメータおよびその推定標準偏差

【表 3 3 - 1】

原子	x	y	z	B (イソ)
O2	0.923(1)	-0.0925(5)	1.116(2)	3.1(3)
O3	0.332(1)	-0.0867(5)	1.237(2)	3.2(3)
O8	0.184(1)	-0.0070(5)	0.526(2)	3.8(3)
O9	0.160(1)	0.0090(5)	0.843(2)	4.5(3)
O10	0.618(1)	-0.0018(5)	0.466(2)	2.9(3)
O11	0.593(1)	0.0232(5)	0.772(2)	3.3(3)
O20	0.803(1)	0.0495(5)	0.943(2)	4.0(3)
O30	0.284(1)	0.0269(5)	1.178(2)	3.2(3)
O32	-0.360(1)	0.1133(5)	0.254(2)	3.9(3)
O31	0.234(1)	0.1184(6)	0.395(2)	5.9(4)
O40	-0.054(1)	-0.0247(6)	0.820(2)	4.6(3)
O50	-0.033(1)	-0.0243(5)	0.410(2)	3.9(3)
N1	0.305(1)	-0.1155(5)	0.927(2)	2.0(3)
N2	0.164(2)	-0.2076(8)	1.170(3)	6.4(5)
N4	0.503(1)	-0.0214(6)	1.108(2)	2.3(3)
N31	-0.385(1)	0.1403(6)	0.559(2)	2.7(3)
N32	-0.522(2)	0.2368(8)	0.329(3)	6.9(6)
N33	-0.193(1)	0.0526(6)	0.355(2)	2.5(3)
C2	0.336(2)	-0.1246(7)	0.723(3)	2.7(4)
C3	0.220(2)	-0.1381(7)	0.626(3)	2.9(5)
C4	0.125(2)	-0.1315(8)	0.771(3)	3.3(5)
C5	0.185(2)	-0.1268(8)	0.970(3)	3.2(5)
C6	0.310(2)	-0.1768(8)	0.666(3)	3.2(5)
C7	0.177(2)	-0.1720(8)	1.089(3)	4.1(5)
C8	0.374(2)	-0.0907(7)	1.073(3)	3.0(4)
C9	0.493(2)	-0.0739(6)	1.020(3)	1.8(4)
C10	0.590(2)	-0.1106(7)	1.081(3)	3.1(5)
C11	0.597(2)	-0.1524(7)	0.941(3)	2.6(4)
C12	0.699(2)	-0.1900(8)	0.996(3)	3.6(5)
C13	0.681(2)	-0.2062(9)	1.198(3)	4.7(6)
C14	0.681(2)	-0.1661(8)	1.344(3)	4.1(5)
C15	0.796(2)	-0.1373(8)	1.328(3)	3.9(5)
C16	0.811(2)	-0.1184(7)	1.128(3)	2.7(4)
C17	0.713(2)	-0.0821(7)	1.067(2)	2.1(4)
C18	0.811(2)	-0.1603(8)	0.977(3)	3.9(5)
C19	0.582(2)	-0.1290(8)	1.297(3)	3.6(5)
C32	-0.354(2)	0.1493(7)	0.766(3)	2.9(4)
C33	-0.466(2)	0.1630(8)	0.864(3)	4.1(5)
C341	-0.568(2)	0.1563(8)	0.710(3)	3.7(5)
C34	-0.5700	0.1563	0.7110	3
C351	-0.507(2)	0.1542(8)	0.518(3)	3.2(4)
C35	-0.5069	0.1539	0.5178	3

10

20

30

40

【表 3 3 - 2】

原子	x	y	z	B (イソ)
C361	-0.517(2)	0.1995(8)	0.405(3)	4.1(5)
C36	-0.5172	0.1992	0.4063	4
C37	-0.006(2)	0.234(1)	0.310(4)	6.7(7)
C37	-0.0060	0.2345	0.3081	6
C38	0.007(2)	0.2149(9)	0.521(4)	5.3(6)
C38	0.0067	0.2146	0.5231	5
C39	-0.196(2)	0.1000(7)	0.468(3)	2.1(4)
C39	-0.1949	0.1001	0.4684	2
C40	0.124(2)	0.1446(8)	0.376(3)	3.7(5)
C41	0.024(2)	0.1076(7)	0.421(3)	2.7(4)
C42	0.112(2)	0.1639(8)	0.177(3)	4.5(5)
C43	-0.094(2)	0.1790(9)	0.554(3)	4.6(5)
C50	0.221(2)	0.0080(7)	0.688(3)	3.3(5)
C51	0.350(1)	0.0171(7)	0.704(2)	1.8(4)
C52	0.426(1)	-0.0019(7)	0.596(2)	1.6(4)
C53	0.556(2)	0.0043(7)	0.609(3)	3.2(5)

10

20

【0 1 8 7】

サクサグリプチン遊離塩基のトリフルオロ酢酸塩（N - 1型）の単位格子パラメータは、以下の表25に列挙したものに実質的に等しい：

表25

TFA塩（N - 1型）の単結晶についての格子定数

【表34】

a(Å)	11.631(2)
b(Å)	6.599(1)
c(Å)	13.838(1)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	104.24(1)
$\gamma^\circ$	90
空間群	P2 <sub>1</sub>
分子/非対称単位	1

30

ここで、前記結晶形は約22において、実質的に表26に列挙した位置パラメータの特徴を有する：

表26

+22 でのサクサグリプチンTFA塩（N - 1型）についての位置パラメータおよびその推定標準偏差

40

【表35】

原子	x	y	z	B (イソ)	占有率*
F1	0.405(4)	0.467(9)	0.447(3)	12.	0.70
F2	0.421(3)	0.448(13)	0.606(3)	10.8	0.70
F3	0.381(3)	0.703(5)	0.525(4)	16.	0.70
F4	0.419(8)	0.537(8)	0.647(6)	3.8	0.30
F5	0.409(7)	0.55(2)	0.484(8)	4.7	0.30
F6	0.397(4)	0.289(7)	0.535(4)	4.6	0.30
O3	-0.2377(13)	0.6123(19)	-0.0322(11)	10.0	
O12	-0.0227(9)	0.8792(18)	0.3590(8)	4.2	
O221	0.1774(12)	0.633(2)	0.5200(8)	5.3	
O222	0.1830(12)	0.317(2)	0.4768(9)	5.9	
N1	-0.0760(10)	0.5072(19)	0.4301(9)	3.3	
N13	0.1088(16)	0.730(2)	0.2863(11)	4.3	
N20	0.029(2)	1.120(3)	0.1287(16)	7.0	
C1	-0.1808(16)	0.522(3)	0.2446(11)	3.0	
C2I	-0.1521(15)	0.574(2)	0.1440(13)	3.3	
C3	-0.2619(19)	0.561(3)	0.0619(13)	4.5	
C4I	-0.3561(16)	0.714(2)	0.0778(14)	5.2	
C5I	-0.387(2)	0.663(3)	0.1746(16)	4.0	
C6I	-0.4361(18)	0.444(3)	0.1727(13)	4.5	
C7I	-0.345(2)	0.303(3)	0.1514(14)	4.3	
C8I	-0.2358(18)	0.307(2)	0.2358(15)	3.2	
C9I	-0.2761(19)	0.678(2)	0.2570(16)	3.1	
C10I	-0.3110(15)	0.351(3)	0.0569(15)	3.8	
C11I	-0.0626(16)	0.533(2)	0.3227(14)	3.2	
C12	0.011(2)	0.722(3)	0.3262(12)	3.6	
C14I	0.1629(19)	0.566(3)	0.2483(15)	5.2	
C15I	0.277(2)	0.657(3)	0.2280(17)	5.4	
C16I	0.2881(16)	0.863(4)	0.2591(15)	7.0	
C17I	0.164(2)	0.927(3)	0.2796(14)	4.7	
C18I	0.1736(18)	0.599(2)	0.1422(14)	6.7	
C19	0.089(2)	1.039(4)	0.1957(19)	4.4	
C222	0.232(2)	0.478(4)	0.5081(14)	4.8	
C223	0.366(3)	0.492(7)	0.530(5)	9.9	

\* 特に断りがなければ、占有率は 1 である。

【0188】

サクサグリプチン遊離塩基のトリフルオロ酢酸塩の二水和物 (H2-2型) の単位格子  
パラメータは、以下の表27に列挙したものに実質的に等しい：

表27

TF A 塩 (H2-2型) の単結晶についての格子定数

10

20

30

40

【表 3 6】

a(Å)	11.935(2)
b(Å)	7.665(2)
c(Å)	13.386(1)
$\alpha^\circ$	90
$\beta^\circ$	114.61(1)
$\gamma^\circ$	90
空間群	P <sub>2</sub> 1
分子/非対称単位	1

10

ここで、前記結晶形は約 2 2 において、実質的に表 2 8 に列挙した位置パラメータの特徴を有する：

表 2 8

室温でのサクサグリプチン TFA 塩 (2 当量の H<sub>2</sub>O) H 2 - 2 型についての位置パラメータおよびその推定標準偏差の表

【表37】

原子	x	y	z	B(イソ)	占有率*
F34	0.0501(9)	0.212(2)	0.2248(8)	9.3(2)	.5
F35	0.0360(7)	0.156(1)	0.3866(6)	7.4(2)	.5
F36	0.083(1)	-0.040(2)	0.2958(9)	5.0(2)	.25
F37	0.066(1)	0.005(2)	0.256(1)	6.5(3)	.25
F38	0.026(1)	0.275(2)	0.256(1)	5.8(3)	.25
F39	0.056(2)	0.053(4)	0.401(2)	11.1(5)	.25
F40	0.078(2)	0.128(4)	0.197(2)	11.7(5)	.25
F41	0.073(1)	-0.036(3)	0.326(1)	7.8(3)	.25
F42	0.017(2)	0.220(3)	0.337(1)	14.9(5)	.5
O2	0.1952(5)	0.004(1)	0.6707(6)	3.8(2)	
O10	0.5602(5)	0.1994(9)	0.6059(4)	2.3(1)	
O30	0.3073(5)	0.062(1)	0.3994(5)	3.0(1)	
O32	0.2513(5)	0.3359(9)	0.4180(4)	2.4(1)	
O98	0.0651(7)	0.568(1)	0.4256(8)	6.1(3)	
O99	0.2838(6)	0.799(1)	0.5441(5)	3.6(1)	
N1	0.7053(5)	0.2515(9)	0.7757(5)	1.6(1)	
N2	0.4548(5)	0.512(1)	0.5880(5)	1.7(1)	
N8	0.694(1)	-0.183(1)	0.8269(7)	5.4(2)	
C2	0.7751(7)	0.100(1)	0.7695(7)	2.3(2)	
C3	0.9109(7)	0.136(1)	0.8501(7)	3.0(2)	
C4	0.9056(7)	0.288(2)	0.9179(7)	2.9(2)	
C5	0.7780(7)	0.360(1)	0.8703(6)	2.4(2)	
C6	0.8251(8)	0.269(2)	0.9794(6)	3.6(2)	
C7	0.7276(8)	-0.059(1)	0.8024(7)	3.0(2)	
C9	0.5973(6)	0.288(1)	0.6903(6)	1.7(2)	
C11	0.5185(6)	0.435(1)	0.7021(5)	1.4(1)	
C13	0.4264(6)	0.369(1)	0.7470(6)	1.6(1)	
C14	0.4991(6)	0.314(1)	0.8678(6)	2.2(2)	
C15	0.4098(7)	0.253(2)	0.9183(6)	3.1(2)	
C16	0.3345(7)	0.096(1)	0.8507(7)	3.3(2)	
C17	0.2618(7)	0.152(1)	0.7325(6)	2.3(2)	
C18	0.1762(7)	0.300(1)	0.7272(7)	2.7(2)	
C19	0.2490(7)	0.456(1)	0.7921(6)	2.6(2)	
C20	0.3383(7)	0.517(1)	0.7443(6)	2.2(2)	
C21	0.3506(7)	0.211(1)	0.6837(6)	2.0(2)	
C22	0.3219(7)	0.401(2)	0.9127(6)	3.2(2)	
C31	0.2326(7)	0.184(1)	0.3851(6)	2.2(2)	
C33	0.0982(7)	0.133(1)	0.3228(7)	2.9(2)	

\* 特に断りがなければ、占有率は1である。

【0189】

サクサグリプチン遊離塩基のトリフルオロ酢酸塩の半水和物（H0.5-1型）の単位格子パラメータは、以下の表29に列挙したものに実質的に等しい：

表29

TF A 塩（H0.5-1型）の単結晶についての格子定数

10

20

30

40

【表 3 8】

温度 °C	+22	-50
a(Å)	22.266(3)	22.3403(6)
b(Å)	25.318(3)	25.1636(7)
c(Å)	7.012(1)	6.9951(2)
$\alpha^\circ$	90	90
$\beta^\circ$	90	90
$\gamma^\circ$	90	90
空間群	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2
分子/非対称単位	2	2

10

かつ実質的に表 3 0 に列挙した位置パラメータの特徴を有する：

表 3 0

- 5 0 でのサクサグリプチン半 T F A 塩 (0.5 当量の H<sub>2</sub>O) H. 5 - 1 型についての位置パラメータおよびその推定標準偏差

【表 3 9 - 1】

原子	x	y	z	B (イソ)
F1	-0.0054	0.4187	1.0399	5.2
F2	-0.0103	0.4083	1.2863	5.2
F3	0.0449	0.3562	1.1295	5.2
O8	0.2064	0.5418	0.6621	4.5
O12	0.4308	0.5433	0.6973	2.6
O38	0.2316	0.4085	0.7647	4.0
O42	0.4487	0.4369	0.7156	3.5
O100	0.1098	0.4733	1.0214	10.3
O101	0.1020	0.4350	1.3198	13.2
O200	0.0611	0.4838	0.6754	25.8
N1	0.1538	0.6055	0.8051	2.8
N6	0.1984	0.6681	0.3934	8.0
N9	0.2210	0.4941	1.0046	2.9
N31	0.1779	0.3437	0.6240	3.5
N36	0.2222	0.2849	1.0434	7.0
N39	0.2366	0.4552	0.3908	2.8
C2	0.1246	0.6179	0.6338	4.4
C3	0.0705	0.6586	0.6860	6.6
C4	0.0881	0.6790	0.9000	4.9
C5	0.1421	0.6397	0.9679	4.2
C6	0.1669	0.6481	0.5157	6.2
C7	0.1494	0.6982	0.9223	5.7
C8	0.1920	0.5676	0.7945	4.4
C9	0.2261	0.5544	0.9914	3.2
C10	0.2950	0.5698	0.9951	3.5
C11	0.3321	0.5453	0.8357	2.9
C12	0.3985	0.5675	0.8466	1.7
C13	0.4261	0.5540	1.0280	3.5
C14	0.3888	0.5815	1.1884	3.1

20

30

40

50

【表39-2】

原子	x	y	z	B (イソ)
C15	0.3229	0.5628	1.1975	3.1
C16	0.3857	0.6436	1.1669	5.8
C17	0.3590	0.6565	0.9659	4.0
C18	0.2989	0.6347	0.9521	2.8
C19	0.4009	0.6267	0.8094	3.3
C32	0.1467	0.3299	0.8027	2.6
C33	0.0992	0.2926	0.7383	4.9
C34	0.1139	0.2721	0.5498	4.5
C35	0.1619	0.3098	0.4631	5.4
C36	0.1896	0.3029	0.9219	5.3
C37	0.1727	0.2490	0.5188	5.5
C38	0.2192	0.3844	0.6192	4.0
C39	0.2457	0.3999	0.4236	3.3
C40	0.3190	0.3845	0.4300	3.3
C41	0.3541	0.4182	0.5696	3.4
C42	0.4188	0.4033	0.5635	2.3
C43	0.4425	0.4167	0.3744	4.7
C44	0.4092	0.3779	0.2268	4.3
C45	0.3429	0.3965	0.2286	2.9
C46	0.4124	0.3236	0.2791	4.5
C47	0.3899	0.3122	0.4578	5.1
C48	0.3238	0.3224	0.4743	3.5
C49	0.4279	0.3444	0.6266	2.4
C100	0.0907	0.4446	1.1468	22.7
C101	0.0390	0.4064	1.1122	20.6

10

20

30

【0190】

2当量のH<sub>2</sub>Oを含有する水和サクサグリプチンH I塩(H 2-1型)の単位格子パラメータは、以下の表31に列挙したものに実質的に等しい：

表31

H I塩(H 2-1型)の単結晶についての格子定数

【表40】

温度 °C	(-20°C)
a(Å)	11.267(1)
b(Å)	7.006(4)
c(Å)	13.22(2)
α°	90
β°	93.96(9)
γ°	90
空間群	P2 <sub>1</sub>
分子/非対称単位	1

40

【0191】

1当量のH<sub>2</sub>Oを含有するサクサグリプチン遊離塩基の安息香酸塩-水和物(H-1型)の単位格子パラメータは、以下の表32に列挙したものに実質的に等しい：

50

表 3 2

単結晶からのサクサグリプチン安息香酸塩 (H - 1型) の格子定数

【表 4 1】

温度 °C	-40°C	+22°C
a(Å)	6.4065(2)	6.4316(2)
b(Å)	16.9843(4)	17.0611(4)
c(Å)	21.2504(5)	21.3010(5)
$\alpha^\circ$	90	90
$\beta^\circ$	90	90
$\gamma^\circ$	90	90
空間群	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
分子/非対称単位	1	1

かつ実質的に表 3 3 に列挙した位置パラメータの特徴を有する：

表 3 3

室温でのサクサグリプチン安息香酸塩 (1当量の H<sub>2</sub>O) H - 1型についての部分座標(Fractional Coordinate)およびその推定標準偏差

【表42】

原子	x	y	z	B (イソ)
O12	0.4867(5)	-0.1695(1)	0.4950(1)	5.
O8	0.1654(4)	0.1369(1)	0.4802(1)	3.2
O20	0.7617(4)	0.2501(1)	0.3904(1)	3.9
O21	0.4326(4)	0.2753(1)	0.4145(1)	3.6
O99	0.0995(4)	-0.1969(1)	0.4406(1)	5.7
N1	0.3221(5)	0.0971(1)	0.3920(1)	3.0
N6	-0.0524(6)	-0.0404(2)	0.3893(2)	6.1
N9	0.5479(5)	0.1930(1)	0.5227(1)	2.6
C2	0.1191(6)	0.0938(2)	0.3602(1)	3.4
C3	0.1718(7)	0.0991(2)	0.2894(2)	4.6
C4	0.3987(7)	0.0799(3)	0.2837(2)	4.6
C5	0.4926(6)	0.0817(2)	0.3489(1)	3.5
C6	0.0200(7)	0.0182(3)	0.3765(2)	4.0
C7	0.4790(7)	0.0058(2)	0.3130(2)	5.1
C8	0.3259(6)	0.1183(2)	0.4529(1)	2.6
C9	0.5322(6)	0.1162(2)	0.4883(1)	2.5
C10	0.5460(5)	0.0447(2)	0.5326(2)	2.7
C11	0.5009(6)	-0.0306(2)	0.4941(2)	3.1
C12	0.5283(6)	-0.1031(2)	0.5350(2)	3.5
C13	0.7502(6)	-0.1071(1)	0.5611(2)	3.7
C14	0.7918(5)	-0.0340(2)	0.6004(2)	3.4
C15	0.7698(5)	0.0396(2)	0.5591(2)	3.0
C16	0.3914(5)	0.0480(2)	0.5880(1)	3.3
C17	0.4155(6)	-0.0260(2)	0.6287(2)	3.5
C18	0.6387(6)	-0.0303(2)	0.6549(1)	3.8
C19	0.3732(6)	-0.1004(2)	0.5892(1)	3.9
C20	0.5796(7)	0.2698(2)	0.3758(2)	3.1
C22	0.5287(7)	0.2832(2)	0.3073(1)	3.4
C23	0.6836(7)	0.2728(2)	0.2632(1)	5.1
C24	0.639(1)	0.2806(3)	0.1992(2)	6.8
C25	0.439(1)	0.2993(3)	0.1804(1)	7.5
C26	0.284(1)	0.3108(3)	0.2249(1)	6.6
C27	0.329(1)	0.3023(3)	0.2885(1)	4.7

## 【0192】

(有用性および組合せ)

## A. 有用性

本発明の化合物は、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP4) の阻害剤として活性を有しており、それゆえ、DPP4 活性に関連する疾患または障害の治療に用いられる。

## 【0193】

したがって、本発明の化合物は、様々な症状および障害の治療、例えば、これらに限らないが、糖尿病（例えばⅠ型およびⅡ型、耐糖能障害、インスリン耐性、および糖尿病性合併症、例えば腎障害、網膜症、神経障害および白内障）、高血糖、高インスリン血症、高コレステロール血症、脂質代謝異常、血中遊離脂肪酸もしくはグリセロール濃度の上昇、高脂血症、高トリグリセリド血症、肥満症、創傷治癒、組織虚血、アテローム性動脈硬化症および高血圧症の進行または発症を治療しまたは遅延させるために、哺乳類、好ま

10

20

30

40

50

しくはヒトに投与されうる。本発明の化合物はまた、高密度リポタンパク質（HDL）の血中濃度を増加させるのにも利用されうる。

【0194】

また、Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82:727-734 (1997)に詳述される「シンドロームX」またはメタボリックシンドロームと集合的に呼ばれる症状、疾患、および疾病は、本発明の化合物を用いて治療されうる。

【0195】

本発明の結晶性サクサグリブチンの塩、その水和物、溶媒和物および遊離塩基は、米国特許第6,395,767号に開示されている製剤および用量で投与されてもよく、その開示は、その全体が本明細書に引用される。

10

【0196】

B. 組合せ

本発明は、単独でまたは医薬担体もしくは希釈剤と組み合わせて、活性成分として、式Iの化合物の治療上の有効量を含む医薬組成物をその範囲に含む。適宜、本発明の化合物は、一つの治療剤として利用されてもよく、または一つ以上の他の治療剤と組み合わせて利用されてもよい。

【0197】

本発明の化合物と組み合わせるのに適した他の「治療剤」には、これらに限らないが、上記の障害の治療に有用な公知の治療剤、例えば：抗糖尿病薬；高血糖治療薬；脂質異常症薬もしくは高脂血症治療薬；抗肥満薬；抗高血圧薬および食欲抑制薬が含まれる。

20

【0198】

本発明の化合物と併用するのに適した抗糖尿病薬の例には、DPP4阻害剤（例えば、ビルダグリブチンもしくはシタグリブチン）、ビグアナイド（例えば、メトホルミンもしくはフェンホルミン）、グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボースもしくはミグリトール）、インスリン（例えばインスリン分泌促進物質もしくはインスリン増感剤）、メグリチナイド（例えば、レパグリニド）、スルホニル尿素（例えば、グリメピリド、グリブリド、グリクラジド、クロロプロパミドおよびグリビジド）、ビグアナイド／グリブリドの組合せ（例えば、グルコバンス（登録商標））、チアゾリジンジオン（例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾン）、PPAR-アゴニスト、PPAR-アゴニスト、PPAR / デュアルアゴニスト、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、脂肪酸結合タンパク質の阻害剤（aP2）、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）もしくはGLP-1受容体の他のアゴニスト、並びにジペプチジルペプチダーゼIV（DPP4）阻害剤およびSGLT-2阻害剤が含まれる。

30

【0199】

少なくとも一つ以上の他の抗糖尿病薬と組み合わせて式Iの化合物を使用することによって、これらの薬剤をそれぞれ単独で使用して得られる結果よりも良く、かつこれらの薬剤によって生じた血糖降下作用を相加的に合わせた場合よりも良い血糖降下の結果が得られると考えられている。

【0200】

他の適当なチアゾリジンジオン類には、三菱のMCC-555（米国特許第5,594,016に開示）、グラクソ・ウェルカムのファルグリタザル(faraglitazar)（GII-262570）、エングリタゾン（CP-68722、ファイザー）もしくはダルグリタゾン（CP-86325、ファイザー）、イサグリタゾン（MIT/J&J）、レグリタザル(reglitazar)（JTT-501）（JPNT/P&U）、リボグリタゾン(rivoglitazone)（R-119702）（三共/WL）、リラグルチド（NN-2344）（ドクター・レッディー/NN）、または（Z）-1,4-ビス-4-[（3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾリジン-2-イル-メチル）]フェノキシブタ-2-エン（YM-440、山之内）が含まれる。

40

【0201】

PPAR-アゴニスト類、PPAR-アゴニスト類およびPPAR / デュ

50

アルアゴニスト類の例には、マルグリタザル(muraglitazar)、ペリグリタザル(peliglitazar)、テサグリタザル(tesaglitazar) A R - H O 3 9 2 4 2 アストラゼネカ、G W - 5 0 1 5 1 6 (グラクソ・ウェルカム)、K R P 2 9 7 (キヨーリン メルク)並びにMurakami et al, 「A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma」に開示されたものが含まれる。「Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats」, Diabetes, 47:1841-1847 (1998)、WO 0 1 / 2 1 6 0 2 および米国特許第6,653,314号(その開示は本明細書に引用される)に示される用量を用い、好ましいと指定されたその化合物は、本明細書に使用するのに好ましい。

## 【0202】

10

適当なaP2阻害剤には、1999年9月7日に出願された米国特許出願第09/391,053号、および2000年3月6日に出願された米国特許出願第09/519,079号に開示されたものが含まれ、この中で示された用量が用いられる。

## 【0203】

適当なDPP4阻害剤には、WO99/38501、WO99/46272、WO99/67279(プロバイオドラッグ(PROBIODRUG))、WO99/67278(プロバイオドラッグ)、WO99/61431(プロバイオドラッグ)に開示されたビルダグリプチン、シタグリプチン、Hughesら, Biochemistry, 38(36):11597-11603(1999)に開示されているNVP-DPP728A(1-[[2-[(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]エチル]アミノ]アセチル]-2-シアノ-(S)-ピロリジン)(ノバルティス)、TSL-225(トリプトフィル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-3-カルボン酸(Yamadaら, Bioorg. & Med. Chem. Lett., 8:1537-1540(1998)に開示されている)、Ashworthら, Bioorg. & Med. Chem. Lett., 6(22):1163-1166および2745-2748(1996)に開示されている2-シアノピロリジド類および4-シアノピロリジド類、米国特許出願第10/899,641号、WO 0 1 / 6 8 6 0 3 および米国特許第6,395,767号に開示された化合物が含まれ、上記の文献に示された用量が用いられる。

20

## 【0204】

他の適当なメグリチナイト類には、ナテグリニド(ノバルティス)またはKAD1229(PF/キッセイ)が含まれる。

## 【0205】

本発明の化合物と併用するのに適したSGLT-2阻害剤は、米国特許第6,414,126号および第6,515,117号に開示されており、それにはダバグリフロジンが含まれる。

30

## 【0206】

本発明の化合物と併用するのに適した高血糖治療薬の例には、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、例えばGLP-1(1-36)アミド、GLP-1(7-36)アミド、GLP-1(7-37)(米国特許第5,614,492号に開示されたもの)、並びにエクセナチド(アミリン/リリー)、LY-315902(リリー)、MK-0431(メルク)、リラグルチド(ノボノルディスク)、ZP-10(ジーランドファーマシユーティカルズ A/S(Zealand Pharmaceuticals A/S))、CJC-1131(コンジュケム社(Conjuchem Inc))、およびWO 0 3 / 0 3 3 6 7 1に開示された化合物が含まれる。

40

## 【0207】

本発明の化合物と併用するの適した脂質異常症薬/高脂血症治療薬の例には、一つ以上のMTP阻害剤、HMG CoAレダクターゼ阻害剤、スクアレンシンテターゼ阻害剤、フィブリニン誘導体、ACAT阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、回腸Na<sup>+</sup>/胆汁酸共輸送体阻害剤、LDL受容体活性の上方調節剤(upregulator of LDL receptor activity)、胆汁酸吸着剤、コレステロールエステル輸送タンパク質(例えば、CETP阻害剤、例えばスブトラミン(subutramine)、テトラヒドロリポスタチン、デクスフェンフルラミン、アキソキン(axokine)、トルセトラピブ(CP-529414、ファイザー)およびJTT-705(アクロスファーマ(Akros Pharma))、PPARアゴニスト(上記

50

の)および/またはニコチン酸およびその誘導体が含まれる。

【0208】

上記のように用いられるMTP阻害剤には、米国特許第5,595,872号、米国特許第5,739,135号、米国特許第5,712,279号、米国特許第5,760,246号、米国特許第5,827,875号、米国特許第5,885,983号および米国特許第5,962,440号に開示されたものが含まれる。

【0209】

一つ以上の式Iの化合物と併用されうるHMG CoAレダクターゼ阻害剤には、米国特許第3,983,140号に開示されているメバスタチンおよび関連化合物、米国特許第4,231,938号に開示されているロバスタチン(メビノリン)および関連化合物、プラバスタチンおよび関連化合物、例えば米国特許第4,346,227号に開示されているもの、米国特許第4,448,784号および同第4,450,171号に開示されているシンバスタチンおよび関連化合物などがある。ここで使用してもよい他のHMG CoAレダクターゼ阻害剤には、米国特許第5,354,772号に開示されているフルバスタチン、米国特許第5,006,530号および同第5,177,080号に開示されているセリバスタチン、米国特許第4,681,893号、同第5,273,995号、同第5,385,929号および同第5,686,104号に開示されているアトルバスタチン、米国特許第5,011,930号に開示されているアタバスタチン(日産/三共のニスバスタチン(NK-104))、米国特許第5,260,440号に開示されているビサスタチン(visastatin)(塩野義-アストラゼネカ(ZD-4522))、および米国特許第5,753,675号に開示されている関連スタチン化合物、米国特許第4,613,610号に開示されているメバロノラクトン誘導体のピラゾール類似体、PCT出願WO 86/03488に開示されているメバロノラクトン誘導体のインデン類似体、米国特許第4,647,576号に開示されている6-[2-(置換-ピロール-1-イル)-アルキル]ピラン-2-オン類およびその誘導体、SearleのSC-45355(3-置換ペンタン二酸誘導体)ジクロロ酢酸塩、PCT出願WO 86/07054に開示されているメバロノラクトンのイミダゾール類似体、フランス特許第2,596,393号に開示されている3-カルボキシ-2-ヒドロキシ-プロパン-ホスホン酸誘導体、欧州特許出願第0221025号に開示されている2,3-二置換ピロール、フランおよびチオフェン誘導体、米国特許第4,686,237号に開示されているメバロノラクトンのナフチル類似体、オクタヒドロナフタレン類、例えば米国特許第4,499,289号に開示されているもの、欧州特許出願第0142146号A2に開示されているメビノリン(ロバスタチン)のケト類似体、ならびに米国特許第5,506,219号および同第5,691,322号に開示されているキノリンおよびピリジン誘導体などがあるが、これらに限定されるわけではない。

【0210】

好ましい脂質異常症薬は、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アタバスタチン(atavastatin)およびZD-4522である。

【0211】

また、HMG CoA還元酵素を阻害するのに有用なホスフィン酸化合物、例えばGB 2205837に開示されたものは、本発明の化合物と併用するのに適している。

【0212】

ここでの使用に適したスクアレンシンテーゼ阻害剤には、米国特許第5,712,396号に開示されている-ホスホノ-スルホン酸類、Billerら, J. Med. Chem., 31(10):1869-1871(1988)に開示されているもの、例えばイソプレノイド(ホスフィニル-メチル)ホスホン酸類、ならびに例えば米国特許第4,871,721号および同第4,924,024号ならびにBiller, S. A. et al., Current Pharmaceutical Design, 2:1-40(1996)などに開示されている他の既知のスクアレンシンテーゼ阻害剤があるが、これらに限定されるわけではない。

【0213】

また、ここでの使用に適した他のスクアレンシンテーゼ阻害剤として、Ortiz de Montellano, P.ら, J. Med. Chem., 20:243-249(1977)に開示されているテルペノイドピロリン酸類; Coreyら, J. Am. Chem. Soc., 98:1291-1293(1976)に開示されているファルネシルニリン酸類似体Aおよびプレスクアレンピロリン酸(PSQ-PP)類似体; McClard, R.

10

20

30

40

50

W. ら, J. Am. Chem. Soc., 109:5544(1987)に報告されているホスフィニルホスホン酸類; ならびにCapson, T.L.、博士論文(ユタ大学医化学部、1987年6月)のアブストラクト、目次、16頁、17頁、40~43頁、48~51頁、要約に報告されているシクロプロパン類も挙げられる。

【0214】

式Iの化合物と併用されてもよいフィブリシン酸誘導体には、フェノフィブラーート、ゲムフィブロジル、クロフィブラーート、ベザフィブラーート、シプロフィブラーート、クリノフィブラーートなど、プロブコール、および米国特許第3,674,836号に開示されている関連化合物(プロブコールおよびゲムフィブロジルが好ましい)、胆汁酸吸着剤、例えばコレステラミン、コレステボールおよびDEAE-セファデックス(セコレックス(Secholex(登録商標))、ポリセキシド(Policexide(登録商標))、ならびにリポスタビル(Rhone-Poulenc)、エーザイE-5050(N-置換エタノールアミン誘導体)、イマニキシル(HOE-402)、テトラヒドロリブスタチン(THL)、イストイグマスタニルホスホリルコリン(istigmostanylphosphorylcholine)(SPC, Roche)、アミノシクロデキストリン(田辺製薬)、味の素AJ-814(アズレン誘導体)、メリナミド(住友)、Sandoz 58-035、American Cyanamid CL-277,082およびCL-283,546(二置換尿素誘導体)、ニコチン酸、アシピモックス、アシフラン、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸、アスピリン、ポリ(ジアリルメチルアミン)誘導体、例えば米国特許第4,759,923号に開示されているもの、4級アミンポリ(ジアリルジメチルアンモニウムクロリド)、およびイオネン類、例えば米国特許第4,027,009号に開示されているもの、ならびに他の公知の血清コレステロール降下剤などがある。

10

20

30

40

50

【0215】

式Iの化合物と併用されてもよいACAT阻害剤には、Drugs of the Future, 24:9-15 (1999), (Avasimibe); Nicolosi et al., 「The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters」, Atherosclerosis (Shannon, Irel.), 137(1):77-85 (1998); Ghiselli, G., 「The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein」, Cardiovasc. Drug Rev., 16(1):16-30 (1998); Smith, C. et al., 「RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor」, Bioorg. Med. Chem. Lett., 6(1):47-50 (1996); Krause, B.R. et al., Chapter 6: 「ACAT Inhibitors: Physiologic Mechanisms for Hypolipidemic and Anti-Atherosclerotic Activities in Experimental Animals」, Inflammation: Mediators and Pathways, CRC Press, Inc., publ., Ruffolo, Jr., R.R. et al., eds., pp. 173-198 (1995); Sliskovic et al., 「ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents」, Curr. Med. Chem., 1(3):204-225 (1994); Stout et al., 「Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity」, Chemtracts: Org. Chem., 8(6):359-362 (1995), or TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)に開示されているもの、またはTS-962(大正製薬)が含まれる。

【0216】

脂質異常症薬は、LD2受容体活性の上方制御剤、例えば、1(3H)-イソベンゾフラン、3-(13-ヒドロキシ-10-オキソテトラデシル)-5,7-ジメトキシ-(MD-700、(株)大正製薬)およびコレスタン-3-オール、4-(2-プロペニル)-3a,4a,5a-(LY295427、イーライリリー)であってもよい。

【0217】

本発明の化合物と併用するのに適したコレステロール吸収阻害剤の例には、SCH48461(シェリング・プラウ)、ならびにAtherosclerosis, 115:45-63 (1995)およびJ. Med. Chem., 41:973 (1998)に開示されているものが含まれる。

## 【0218】

本発明の化合物と併用するのに適した回腸Na<sup>+</sup>/胆汁酸共輸送体阻害剤の例には、Drugs of the Future, 24:425-430 (1999)に開示されている化合物が含まれる。

## 【0219】

式Iの化合物と併用されてもよいリポキシゲナーゼ阻害剤には、15-リポキシゲナーゼ(15-LO)阻害剤、例えばWO 97/12615に開示されているベンズイミダゾール誘導体、WO 97/12613に開示されている15-LO阻害剤、WO 96/38144に開示されているイソチアゾロン類、ならびにSendobryら、「Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties(有意な抗酸化剤性を持たない高度に選択的な15-リポキシゲナーゼ阻害剤によるウサギにおける食餌誘発性アテローム動脈硬化の減少)」, Brit. J. Pharmacology, 120:1199-1206 (1997)、およびCornicelliら、「15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease(15-リポキシゲナーゼおよびその阻害:血管病の新しい治療標的)」, Current Pharmaceutical Design, 5:11-20 (1999)に開示されている15-LO阻害剤が含まれる。

10

## 【0220】

本発明の化合物と併用するのに適当な抗高血圧剤の例には、ベータアドレナリン作動性ブロッカー、カルシウムチャネルブロッカー(L-タイプおよびT-タイプ; 例えば、ジルチアゼム、ペラパミル、ニフェジピン、アムロジピンおよびミベフラジル)、利尿剤(例えば、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸トリクリナフェン、クロルタリドン、フロセミド、ムソリミン、ブメタニド、トリアムトレイン、アミロリド、スピロノラクトン)、レニン阻害剤、ACE阻害剤(例えば、カプトプリル、ゾフェノプリル、フォシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、シラゾプリル、デラブリル、ペントブリル、キナブリル、ラミブリル、リシノブリル)、AT-1受容体アンタゴニスト(例えば、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン)、ET受容体アンタゴニスト(例えば、シタクスセンタン、アトルセンタンおよび米国特許第5612359号、および第6043265号で開示された化合物)、デュアルET/AIIアンタゴニスト(例えば、WO 00/01389で開示された化合物)、中性エンドペプチダーゼ(NEP)阻害剤、バゾペプシダーゼ阻害剤(デュアルNEP-ACE阻害剤)(例えば、オマバトリラートおよびゲモバトリラート)およびナイトレート化合物が含まれる。

20

## 【0221】

本発明の化合物と併用するのに適当な抗肥満薬の例には、3アドレナリン作動性アゴニスト、リバーゼ阻害剤、セロトニン(およびドパミン)再取り込み阻害剤、甲状腺受容体薬、5HT2Cアゴニスト、(例えばArena APPD-356); MCHR1アンタゴニスト、例えばシナプティック(Synaptic)SNAP-7941および武田T-226926、メラノコルチン受容体(MCR)アゴニスト、メラニン凝集ホルモン受容体(MCHR)アンタゴニスト(例えばシナプティックSNAP-7941および武田T-226926)、ガラニン受容体修飾因子、オレキシンアンタゴニスト、CCKアゴニスト、NPY1もしくはNPY5アンタゴニスト、NPY2およびNPY4修飾因子、コルチコトロピン放出因子アゴニスト、ヒスタミン受容体-3(H3)修飾因子、11-HSD-1阻害剤、アジノペクチン(adinopectin)受容体修飾因子、モノアミン再取り込み阻害剤もしくは放出剤(releasing agent)、毛様体神経栄養因子(CNTF、例えばリジエネロンによるアキソキン(登録商標))、BDNF(脳由来神経栄養因子)、レプチニンおよびレプチニン受容体修飾因子、カンナビノイド-1受容体アンタゴニスト(例えばSR-141716(サノフィ)もしくはSLV-319(ソルベイ))、および/または食欲抑制剤が含まれる。

30

## 【0222】

本発明の化合物と適宜併用されてもよい3アドレナリン作動性アゴニストには、AJ

40

50

9677 (武田 / 大日本)、L750355 (メルク)、もしくはCP331648 (ファイザー) または米国特許第5,541,204号、第5,770,615号、第5,491,134号、第5,776,983号および第5,488,064号に開示された他の公知の3アゴニストが含まれる。

【0223】

本発明の化合物と併用されてもよいリパーゼ阻害剤の例には、オーリスタッフまたはATL-962 (アリザイム) が含まれる。

【0224】

本発明の化合物と適宜併用されてもよいセロトニン (およびドパミン) 再取り込み阻害剤 (またはセロトニン受容体アゴニスト) には、BVT-933 (ビオヴィトルム (Biovitrum))、シブトラミン、トピラメート (ジョンソン & ジョンソン) またはアキソキン (リジエネロン) が含まれる。

10

【0225】

本発明の化合物と適宜併用されてもよい甲状腺受容体 化合物の例には、甲状腺受容体リガンド、例えばWO 97/21993 (U.Cal SF)、WO 99/00353 (カロ・バイオ (KaroBio)) およびWO 00/039077 (カロ・バイオ) に開示されたものが含まれる。

【0226】

本発明の化合物と適宜併用されてもよいモノアミン再取り込み阻害剤には、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フルボキサミン、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、クロルフェンテルミン、クロフォレックス、クロルテルミン、ピシロレックス、シブトラミン、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、またはマジンドールが含まれる。

20

【0227】

本発明の化合物と適宜併用されてもよい食欲抑制剤には、トピラメート (ジョンソン & ジョンソン)、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンまたはマジンドールが含まれる。

【0228】

上述の特許および特許出願は本明細書に引用される。

【0229】

本発明の化合物と併用される場合、上記の他の治療剤は、例えば、医師用卓上参考書 (Physicians' Desk Reference) に示される量で、上記で示される特許のように、または当業者に決定される他の方法で用いられてもよい。

30

【0230】

本発明の方法を実行する際、医薬ベヒクルまたは希釈剤と一緒に、別の抗糖尿病薬および / または他の型の治療剤を有するかまたは有さない、本発明のサクサグリプチン結晶形を含む医薬組成物が用いられる。医薬組成物は、通常の固体もしくは液体ベヒクルもしくは希釈剤、および目的の投与方法に適した型の医薬添加剤を用いて製剤化されうる。該化合物は、経口経路によって、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤または散剤の形態で、哺乳類種、例えば、ヒト、サル、イヌなどに投与されてもよく、あるいは注射用製剤の形態で非経口経路によって投与されてもよい。成人用量は、好ましくは1~300mg / 日の間、好ましくは2~100mg / 日の間、より好ましくは2~50mg / 日の間、例えば2.5mg / 日、5mg / 日または10mg / 日であり、それは単一用量で、または1~4回 / 日の個々の用量の形態で投与されうる。

40

【0231】

典型的な経口投与用カプセル剤は、本発明のサクサグリプチン結晶形 (10mg)、ラクトース (75mg) およびステアリン酸マグネシウム (15mg) を含有する。この混合物を60メッシュの篩に通し、1号ゼラチンカプセルに充填する。

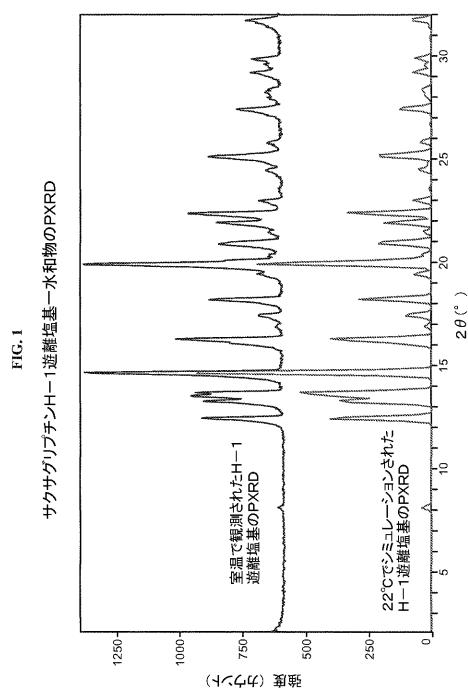
【0232】

典型的な注射用製剤は、本発明のサクサグリプチン結晶形10mgをバイアルに無菌的に入

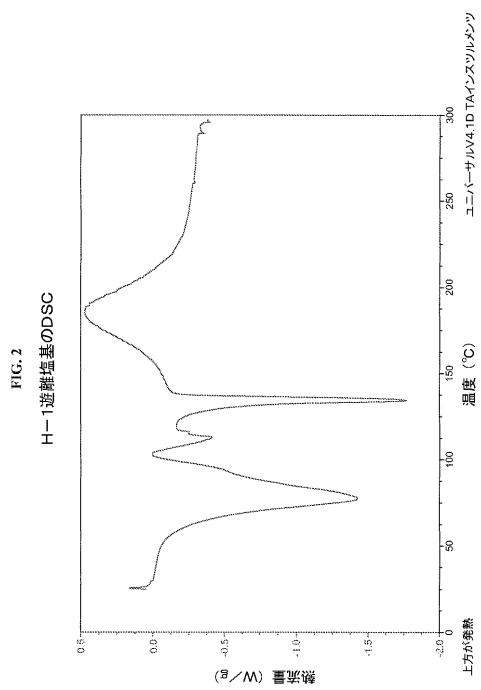
50

れ、無菌的に凍結乾燥し、密封することによって製造される。使用するには、そのバイアルの内容物を2mLの生理食塩水と混合して、注射用製剤を製造する。

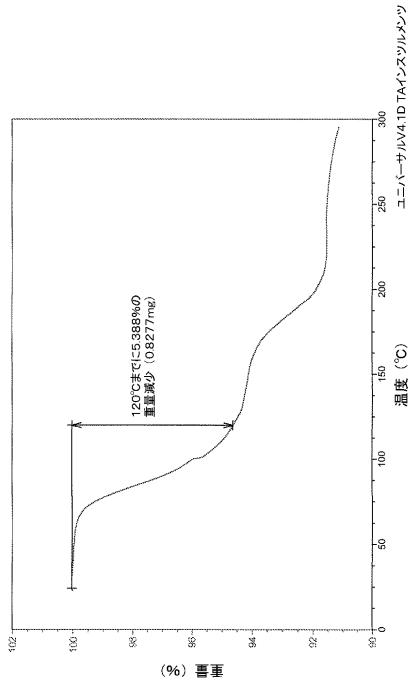
【図1】



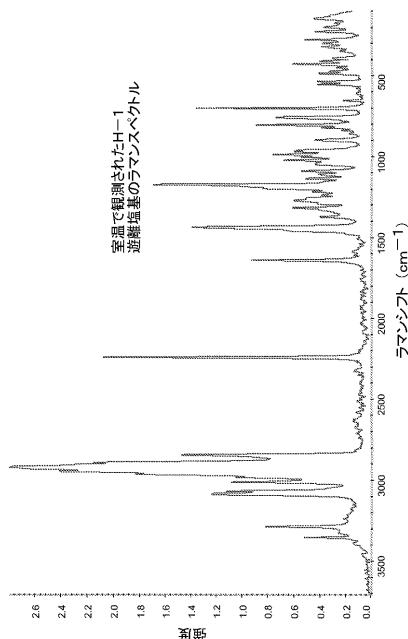
【図2】



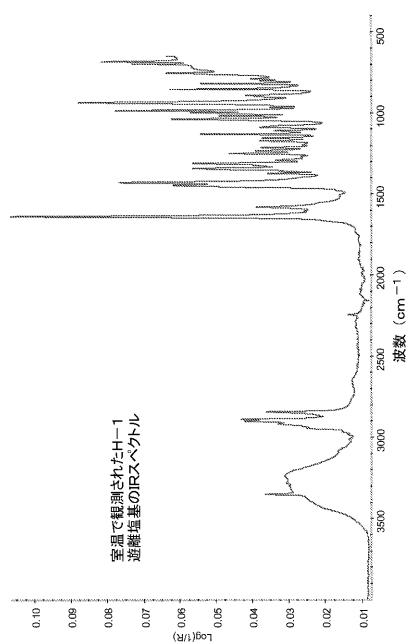
【図3】

FIG.3  
H-1逆離塩基のTGA

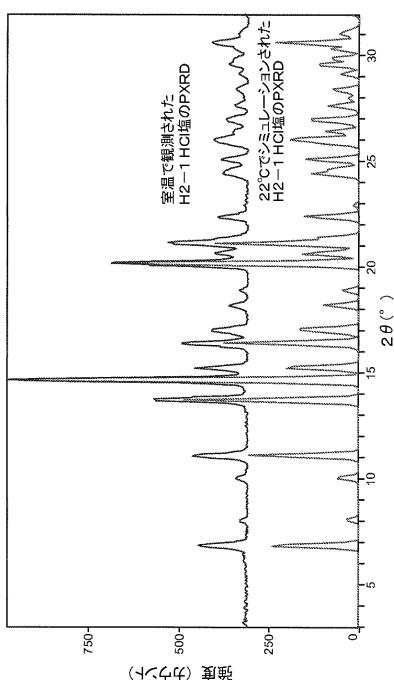
【図4】

FIG.4  
H-1逆離塩基のラマン

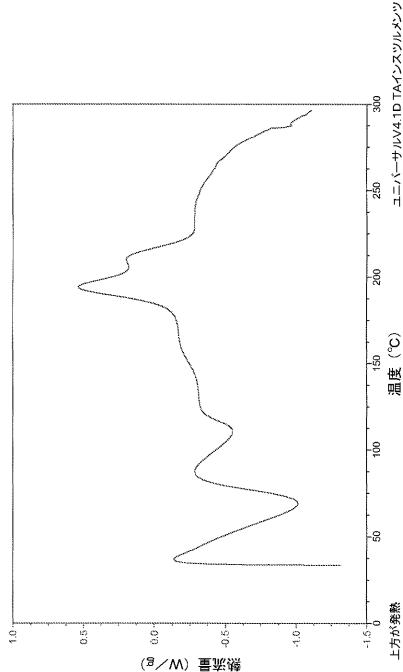
【図5】

FIG.5  
H-1逆離塩基のIR

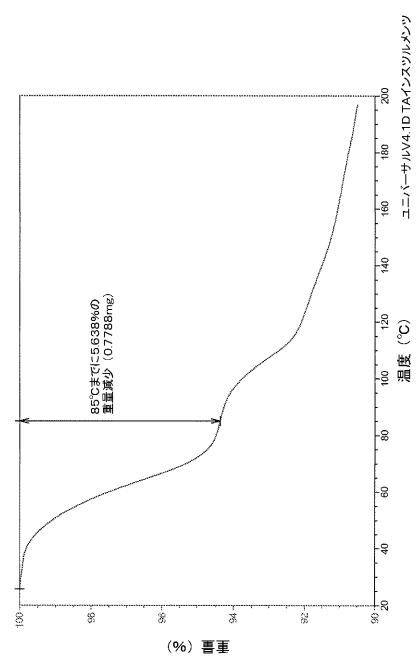
【図6】

FIG.6  
サクサグリブチンH2-1 HCl塩のPXRD

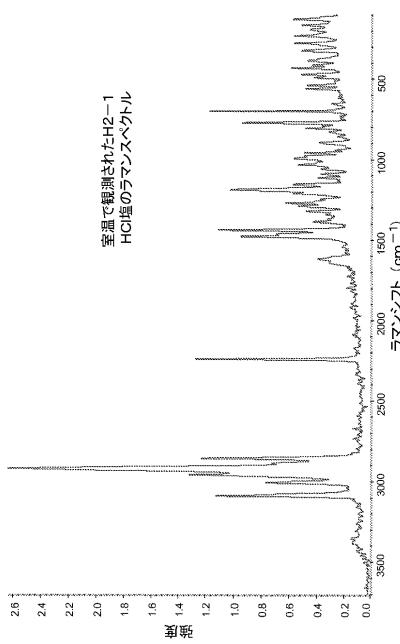
【図7】

FIG. 7  
H2-1 HCl塩のDSC

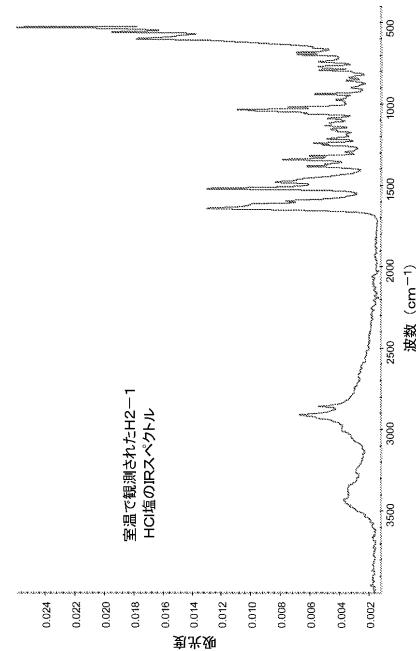
【図8】

FIG. 8  
H2-1 HCl塩のTGA

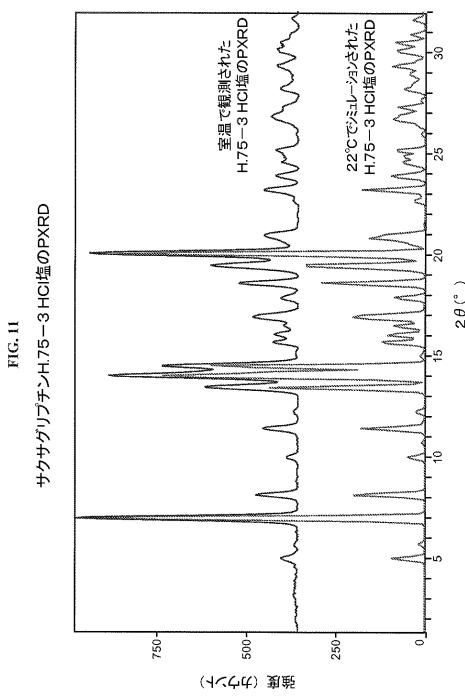
【図9】

FIG. 9  
H2-1 HCl塩のラマン

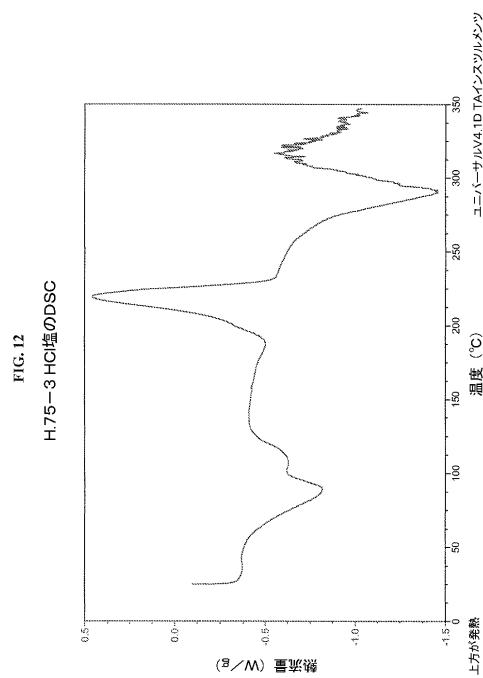
【図10】

FIG. 10  
H2-1 HCl塩のIR

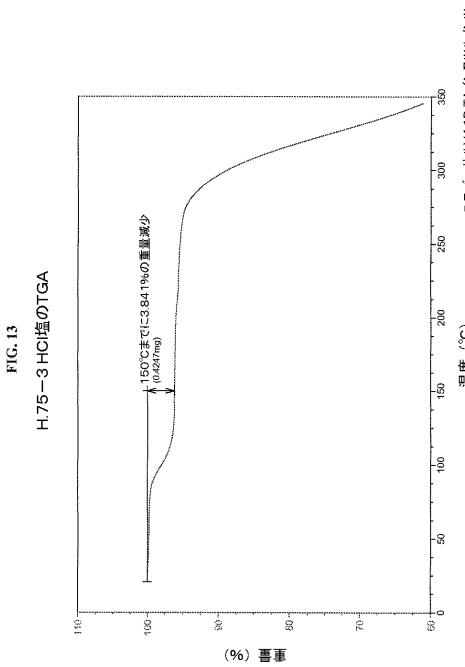
【図 1 1】



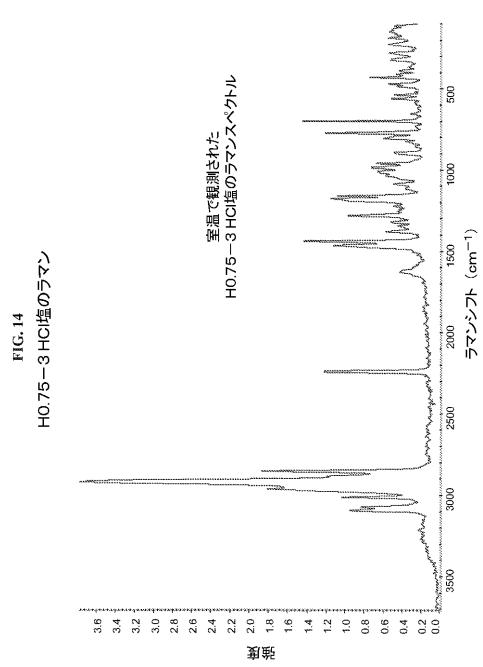
【図 1 2】



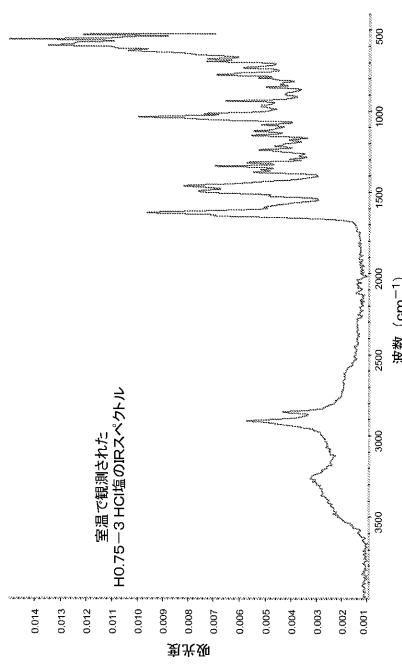
【図 1 3】



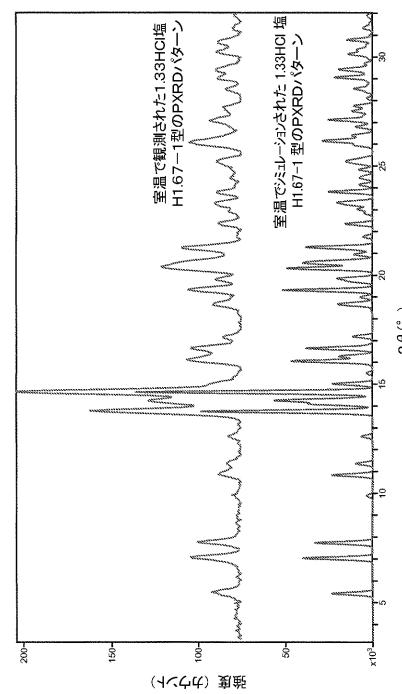
【図 1 4】



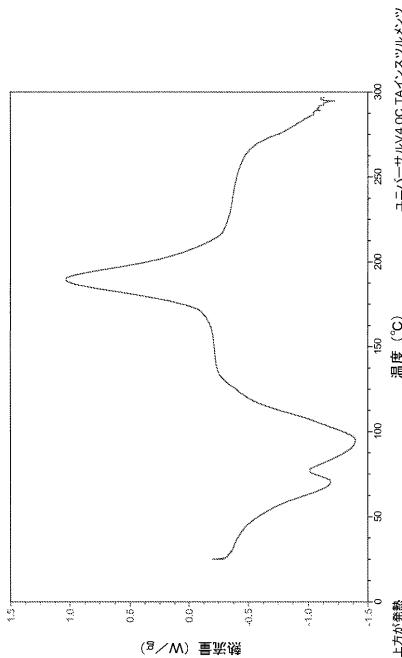
【図 15】

FIG. 15  
HO.75-3 HCl塩のIR

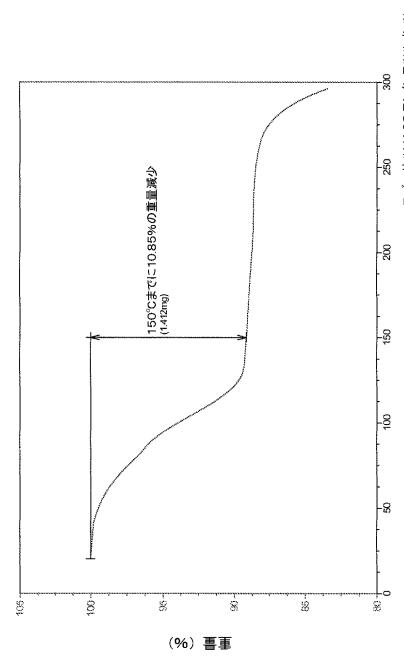
【図 16】

FIG. 16  
1.33HCl塩 H1.67-1型のPXRD

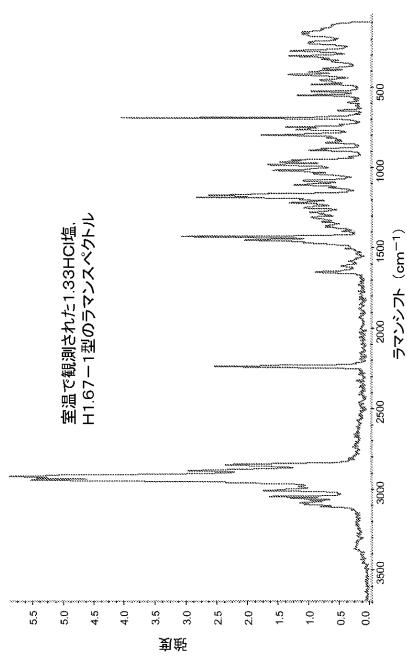
【図 17】

FIG. 17  
1.33HCl塩, H1.67-1型, DSC

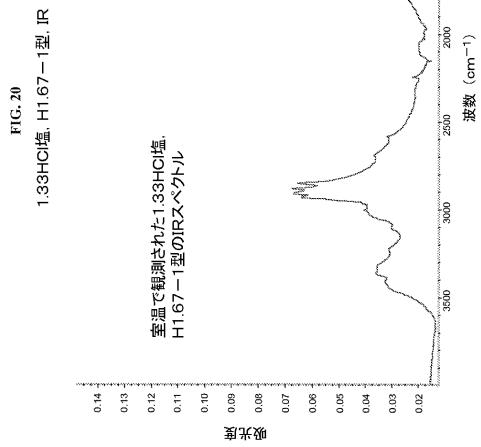
【図 18】

FIG. 18  
1.33HCl塩, H1.67-1型, TGA

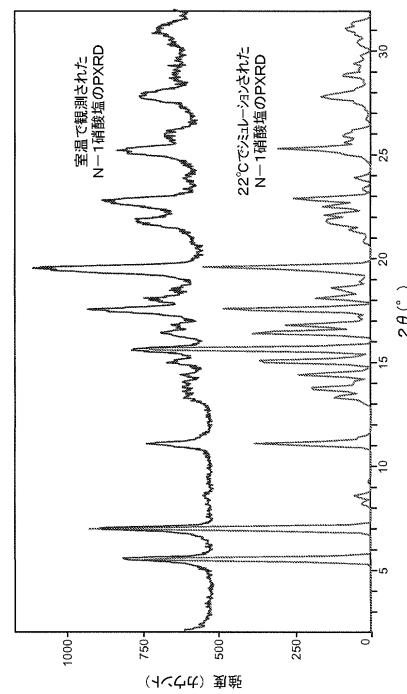
【図 19】

FIG. 19  
1.33HCl塩, H1.67-1型, ラマン

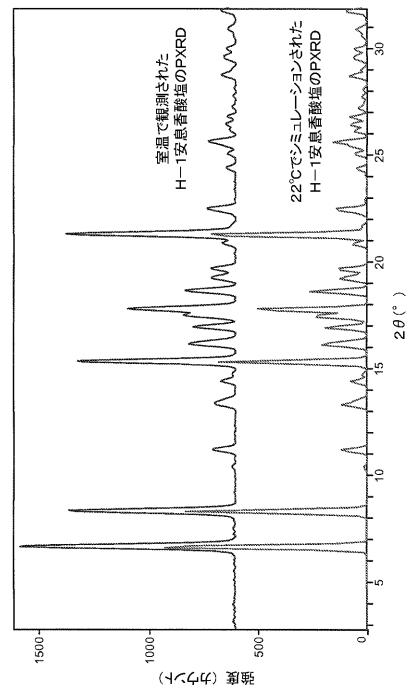
【図 20】



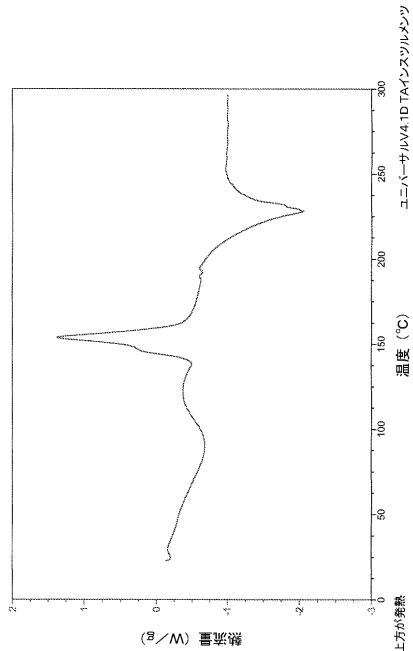
【図 21】

FIG. 21  
N-1硝酸塩のPXRD

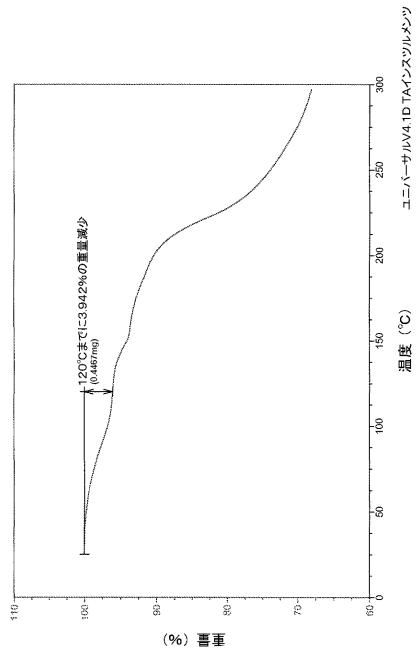
【図 22】

FIG. 22  
サクサグリブチンH-1安息香酸塩のPXRD

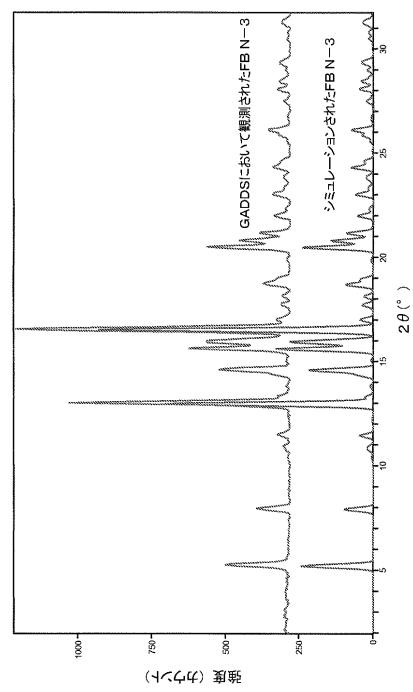
【図 2 3】

FIG. 23  
H-1安息香酸塩のDSC

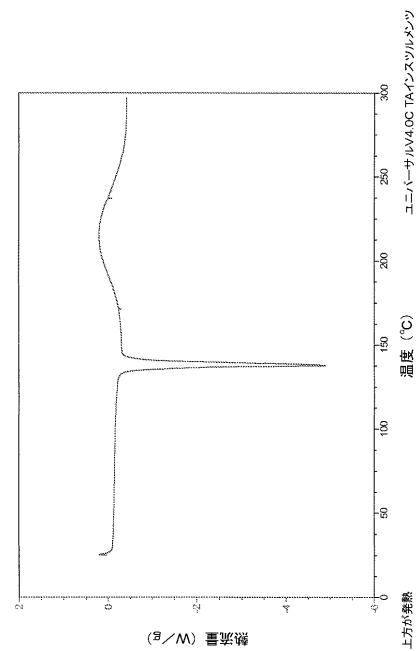
【図 2 4】

FIG. 24  
H-1安息香酸塩のTGA

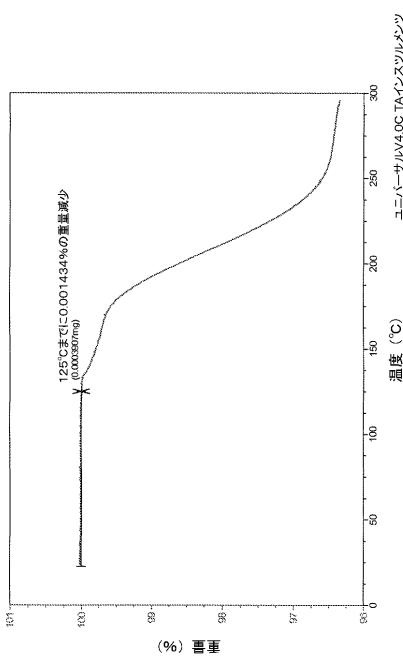
【図 2 5】

FIG. 25  
N-3遊離塩基のPXRD

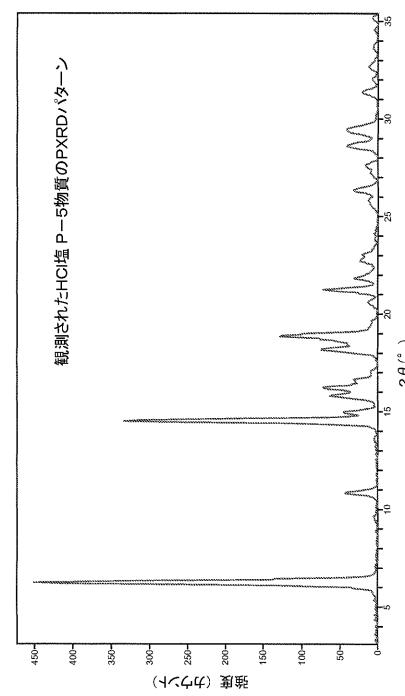
【図 2 6】

FIG. 26  
N-3遊離塩基のDSC

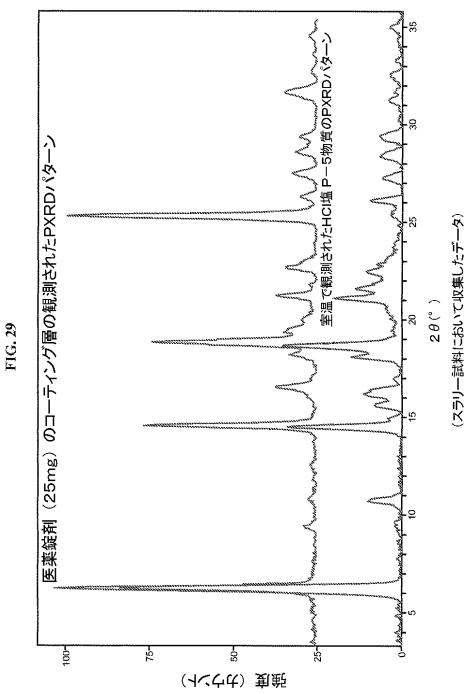
【図 27】

FIG. 27  
N-3-遊離塩基のTGA

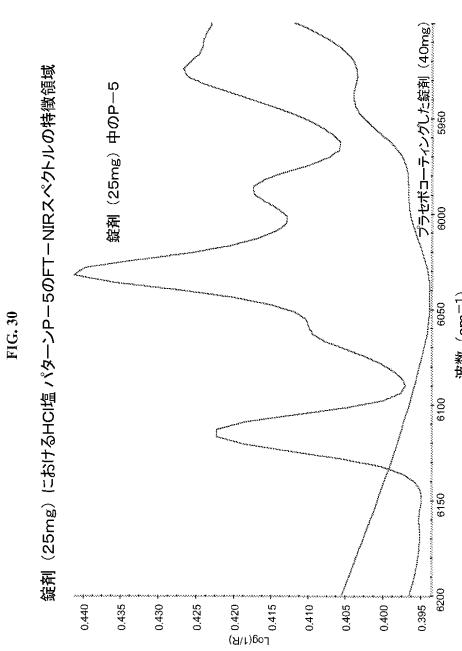
【図 28】



【図 29】



【図 30】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2008/060711

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D209/52 A61K31/403 A61P3/00		
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) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/020664 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; SHARMA PADAM N [US]; GALVIN GABRIEL M [U] 23 February 2006 (2006-02-23)	1-3, 5, 7, 10-12, 21-25 13-19
Y	abstract; example 2F scheme IV, compounds L', M, M'	
X	US 2005/090539 A1 (VU TRUC C [US] ET AL VU TRUC CHI [US] ET AL) 28 April 2005 (2005-04-28) cited in the application	1-5, 7, 9-12, 21-25
Y	examples 41, 42 paragraph [0002] paragraph [0088] - paragraph [0089] schemes VII, VIIIB, compounds L', M, M', M'	13-19 -/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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 document 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.		
'S' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report	
21 April 2009	11/05/2009	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Krische, Detlef	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2008/060711

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 395 767 B2 (ROBL JEFFREY A [US] ET AL) 28 May 2002 (2002-05-28) cited in the application	1-11, 13-25
Y	claims 1,9,11-24; example 60	13-19
X	US 2005/266080 A1 (DESAI DIVYAKANT S [US] ET AL) 1 December 2005 (2005-12-01) cited in the application abstract; claim 15; example; table 2 paragraph [0003] - paragraph [0004] paragraph [0019] - paragraph [0020]	1-11, 21-25
X	AUGERI, DAVID J. ET AL.: J. MED. CHEM., vol. 48, 2005, pages 5025-5037, XP002500443 page 5034; compound 26	5,9,10
A	BERGE S M ET AL: "PHARMACEUTICALS SALTS" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCE, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON.; US, vol. 66, no. 1, 1 January 1977 (1977-01-01), pages 1-19, XP000562636 ISSN: 0022-3549 page 2; table I	1-25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2008/060711

## 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.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
  
  
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:

see additional sheet

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 an 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.

International Application No. PCT/US2008/060711

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3, 5, 7, 10-19, 21-25 in part

A crystalline form of saxagliptin in the form of a hydrate or a solvate thereof.  
---

2. claims: 1-3, 5, 7, 10-19, 21-25 in part

A crystalline form of saxagliptin in the form of the neat free base thereof.  
---

3. claims: 6, 20; 1, 2, 4, 8, 10-19, 21-25 in part

A crystalline form of saxagliptin in the form of a salt with an anorganic acid (hydrochloric, hydrobromic or hydroiodic acid, ammonium sulfate or nitrate salt).  
---

4. claims: 1, 2, 4, 5, 9-11, 13-19, 21-25 in part

A crystalline form of saxagliptin in the form of a benzoate salt thereof.  
---

5. claims: 1, 2, 4, 8, 10, 11, 13-19, 21-25 in part

A crystalline form of saxagliptin in the form of a R-H-tartrate salt thereof.  
---

6. claims: 1, 2, 4, 8, 10, 11, 13-19, 21-25 in part

A crystalline form of saxagliptin in the form of a fumarate salt thereof.  
---

7. claims: 5, 9,10 in part

A crystalline form of saxagliptin in the form of a trifluoroacetic acid salt thereof.  
---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2008/060711

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2006020664	A	23-02-2006	AR	050518 A1	01-11-2006	
			US	2006035954 A1	16-02-2006	
US 2005090539	A1	28-04-2005	US	2009018311 A1	15-01-2009	
US 6395767	B2	28-05-2002	US	2002019411 A1	14-02-2002	
US 2005266080	A1	01-12-2005		NONE		

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(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),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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

(74) 代理人	100150500 弁理士 森本 靖
(74) 代理人	100156111 弁理士 山中 伸一郎
(72) 発明者	ジャック・ゼット・ゴーゴータス アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、ウェスター・ロード 1 0 1 番
(72) 発明者	メアリー・エフ・マリー アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72) 発明者	ジョン・ディ・ディマルコ アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72) 発明者	シャオティアン・エス・イン アメリカ合衆国 0 8 9 0 3 ニュージャージー州ニュー・プランズウィック、スクイブ・ドライブ 1 番、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72) 発明者	チェンコウ・ウェイ アメリカ合衆国 0 8 9 0 3 ニュージャージー州ニュー・プランズウィック、スクイブ・ドライブ 1 番、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72) 発明者	ユ・ジュロン アメリカ合衆国 0 8 8 1 0 ニュージャージー州デイトン、シニック・ドライブ 1 5 番
(72) 発明者	トラック・チ・ブ アメリカ合衆国 0 8 9 0 3 ニュージャージー州ニュー・プランズウィック、スクイブ・ドライブ 1 番、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72) 発明者	グレゴリー・スコット・ジョーンズ アメリカ合衆国 0 8 9 0 3 ニュージャージー州ニュー・プランズウィック、スクイブ・ドライブ 1 番、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72) 発明者	スコット・エイ・サビッジ

アメリカ合衆国 0 8 9 0 3 ニュージャージー州 ニュー・プランズ ウィック、スクイブ・ドライブ 1  
番、プリストル -マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC10 GA15 MA01 MA04 NA14 ZA18  
ZA66 ZA70 ZA81 ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB09 ZB11 ZB33  
ZC21 ZC33 ZC35 ZC55  
4C204 AB20 BB01 BB09 CB08 DB27 EB02 FB20 GB01