

(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2009-522340

(P2009-522340A)

(43) 公表日 平成21年6月11日(2009.6.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07H 17/02 (2006.01)</b>	C07H 17/02 CSP	4C057
<b>A61K 31/7056 (2006.01)</b>	A61K 31/7056	4C086
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A61P 43/00 111	
<b>A61P 3/00 (2006.01)</b>	A61P 3/00	
<b>A61P 3/04 (2006.01)</b>	A61P 3/04	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-549026 (P2008-549026)  
 (86) (22) 出願日 平成19年1月10日 (2007.1.10)  
 (85) 翻訳文提出日 平成20年7月8日 (2008.7.8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/050209  
 (87) 国際公開番号 W02007/080170  
 (87) 国際公開日 平成19年7月19日 (2007.7.19)  
 (31) 優先権主張番号 06000483.5  
 (32) 優先日 平成18年1月11日 (2006.1.11)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 503385923  
 ベーリンガー インゲルハイム インター  
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ  
 シュレンクテル ハフツング  
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲル  
 ハイム ビンガー シュトラーセ 173  
 (71) 出願人 000000066  
 味の素株式会社  
 東京都中央区京橋1丁目15番1号  
 (74) 代理人 100082005  
 弁理士 熊倉 禎男  
 (74) 代理人 100084009  
 弁理士 小川 信夫  
 (74) 代理人 100084663  
 弁理士 箱田 篤

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 1´-(1-メチルエチル)-4´-[ (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) メチル]-5´  
 ´-メチル-1H-ピラゾール-3´-O-β-D-グルコピラノシドの結晶形、その製造方法

(57) 【要約】

本発明は、1´-(1-メチルエチル)-4´-[ (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) メチル]-5´  
 ´-メチル-1H-ピラゾール-3´-O-β-D-グルコピラノシドの結晶形、その製造方法、並びに  
 薬物を製造するためのその使用に関する。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

1'-((1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O)-D-グルコピラノシドの結晶形。

## 【請求項 2】

0~10重量%の範囲の水を含有することを特徴とする請求項 1 に記載の結晶形。

## 【請求項 3】

30~50%の相対湿度で約0.5~4.0重量%の範囲の含水量によって特徴づけられる請求項 2 に記載の結晶形。

## 【請求項 4】

少なくとも50重量%が請求項 5、6 又は 7 に記載の結晶形で存在することを特徴とする請求項 1、2 又は 3 に記載の結晶形。

## 【請求項 5】

5.35、10.76及び16.20 2 度(±0.1 2 度)にピークを含むX線粉末回折パターンを有する(ここで、前記X線粉末回折パターンはCuK<sub>α</sub>線を用いて作成される)1'-((1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O)-D-グルコピラノシドの結晶形。

## 【請求項 6】

前記X線粉末回折パターンが、さらに9.31及び19.81 2 度(±0.1 2 度)にピークを含む(ここで、前記X線粉末回折パターンはCuK<sub>α</sub>線を用いて作成される)、請求項 5 に記載の結晶形。

## 【請求項 7】

前記X線粉末回折パターンが、さらに14.27、18.25及び23.27 2 度(±0.1 2 度)にピークを含む(ここで、前記X線粉末回折パターンはCuK<sub>α</sub>線を用いて作成される)、請求項 5 又は 6 に記載の結晶形。

## 【請求項 8】

0~10重量%の範囲の水を含有することを特徴とする請求項 5、6 又は 7 に記載の結晶形。

## 【請求項 9】

1'-((1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O)-D-グルコピラノシドであって、前記物質の少なくとも50重量%が、請求項 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 に記載の結晶形の形態で存在する、1'-((1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O)-D-グルコピラノシド。

## 【請求項 10】

請求項 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 に記載の結晶形を含んでなる医薬組成物。

## 【請求項 11】

請求項 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 に記載の結晶形の、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT2の抑制用医薬組成物を製造するための使用。

## 【請求項 12】

請求項 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 に記載の結晶形の、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT2を抑制することによって影響され得る疾患又は状態の治療又は予防に適した医薬組成物を製造するための使用。

## 【請求項 13】

請求項 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 に記載の結晶形の、1型糖尿病、2型糖尿病、耐糖能障害、高血糖症、食後高血糖症、過体重、肥満(クラスI肥満、クラスII肥満、クラスIII肥満、内臓肥満及び腹部肥満を含む)、及び代謝症候群から成る群より選択される代謝障害の予防、進行の減速、遅延又は治療が必要な患者の前記代謝障害の予防、進行の減速、遅延又は治療用医薬組成物を製造するための使用。

## 【請求項 14】

請求項 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 に記載の結晶形の、1型糖尿病、2型糖尿病、耐糖能障害、高血糖症、食後高血糖症、過体重、肥満(クラスI肥満、クラスII肥満、クラスIII肥満、内臓肥満及び腹部肥満を含む)、及び代謝症候群から成る群より選択される代謝障害の予防、進行の減速、遅延又は治療が必要な患者の前記代謝障害の予防、進行の減速、遅延又は治療用医薬組成物を製造するための使用。

10

20

30

40

50

請求項 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 に記載の結晶形の、血糖コントロールの改善及び/又は空腹時血糖、食後血糖及び/又はグリコシル化ヘモグロビンHbA1cの低減が必要な患者の前記改善及び/又は低減用医薬組成物を製造するための使用。

【請求項 15】

請求項 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 に記載の結晶形の、白内障並びに微小血管性及び大血管性疾患、例えば腎症、網膜症、神経障害、組織虚血、動脈硬化症、心筋梗塞、脳卒中及び末梢動脈閉塞性疾患等の糖尿病合併症から成る群より選択される状態又は障害の予防、進行の減速、遅延又は治療が必要な患者の前記状態又は障害の予防、進行の減速、遅延又は治療用医薬組成物を製造するための使用。

【請求項 16】

請求項 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 に記載の結晶形の、耐糖能障害、インスリン抵抗性及び/又は代謝症候群から2型糖尿病への進行の予防、減速、遅延又は逆転が必要な患者の前記進行の予防、減速、遅延又は逆転用医薬組成物を製造するための使用。

【請求項 17】

請求項 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 に記載の結晶形の、体重の低減又は体重増加の予防又は減量の促進が必要な患者の体重の低減又は体重増加の予防又は減量の促進用医薬組成物を製造するための使用。

【請求項 18】

請求項 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 に記載の結晶形の、膵臓細胞の変性及び/又は膵臓細胞の機能性の低下の予防、減速、遅延又は治療、及び/又は膵臓細胞の機能性の改善及び/又は修復及び/又は膵臓のインスリン分泌の機能性の修復が必要な患者の膵臓細胞の変性及び/又は膵臓細胞の機能性の低下の予防、減速、遅延又は治療、及び/又は膵臓細胞の機能性の改善及び/又は修復及び/又は膵臓のインスリン分泌の機能性の修復用医薬組成物を製造するための使用。

【請求項 19】

請求項 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 に記載の結晶形の、インスリン感受性の維持及び/又は改善、及び/又は高インスリン血症及び/又はインスリン抵抗性の治療又は予防が必要な患者のインスリン感受性の維持及び/又は改善、及び/又は高インスリン血症及び/又はインスリン抵抗性の治療又は予防用医薬組成物を製造するための使用。

【請求項 20】

請求項 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 に記載の結晶形の、肝臓脂肪の異常な蓄積に起因する疾患又は状態の予防、減速、遅延又は治療が必要な患者の前記疾患又は状態の予防、減速、遅延又は治療用医薬組成物を製造するための使用。

【請求項 21】

請求項 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 に記載の結晶形の製造方法であって、以下の工程：

(a)式Iの化合物を溶媒若しくは溶媒混合物に溶かして溶液を形成する工程(好ましくは前記式Iの化合物の出発原料及び/又は前記溶媒若しくは溶媒混合物が、前記式Iの化合物1モル当たり少なくとも0.5モルの量のH<sub>2</sub>Oを含有することを条件とする)；

(b)前記溶液を貯蔵して溶液から結晶形を沈殿させることによって、懸濁液を得る工程；

(c)前記懸濁液から沈殿物を単離する工程；及び

(d)任意に過剰な前記溶媒若しくは溶媒混合物が除去されるまで前記沈殿物を乾燥させる工程；

を含む、前記方法。

【請求項 22】

工程(a)及び/又は工程(b)において、1つ以上の抗溶媒を添加することを特徴とする請求項 21 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

10

20

30

40

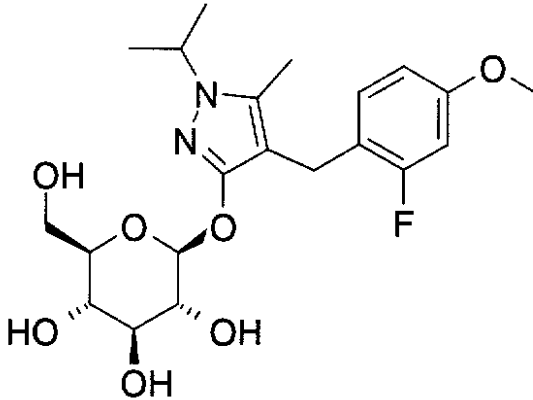
50

本発明は、1'-[(1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-β-D-グルコピラノシド、医薬組成物及び治療処置又は予防における前記結晶形の使用に関する。さらに、本発明は、該結晶形の製造方法に関する。

〔発明の背景〕

下記式Iの化合物1'-[(1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-β-D-グルコピラノシド

【化1】



10

【0002】

20

(以下「式Iの化合物」と称する)は欧州特許出願EP 1338603 Aに記載され、かつナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、特にSGLT2に対する有益な抑制作用を有する。当該特許で記載されている式Iの化合物の製造方法は結晶形を与えない。

一定の医薬活性は、当然、医薬的活性物質が市場で薬物として承認される前に該活性物質が満たすべき基本的な必要条件である。しかし、医薬的活性物質が応じなければならない種々のさらなる要求がある。これらの要求は活性物質自体の性質に関連する種々のパラメーターに基づく。限定するものではないが、これらのパラメーターの例は、種々の環境条件下における活性物質の安定性、医薬製剤の製造時のその安定性及び最終医薬組成物中における活性物質の安定性である。医薬組成物の製造に使用する医薬的活性物質はできる限り純粋であるべきで、かつ種々の環境条件下で長期貯蔵におけるその安定性が保証されなければならない。

30

このことは、実際の活性物質に加え、例えばその分解生成物を含有する医薬組成物の使用を防止するために必須である。このような場合、薬物中の活性物質の含量は指定含量より少ないだろう。

特に薬物を低用量で与えなければならない場合、製剤中の薬物の均一分布は重要な因子である。均一分布を保証するため、例えば粉碎によって、活性物質の粒径を適切なレベルに小さくすることができる。粉碎(又は微粉化)の副作用としての医薬的活性物質の分解を回避しなければならないので、該プロセス中に必要なハードな条件にもかかわらず、粉碎プロセスの間じゅう活性物質は高度に安定でなければならない。活性物質が粉碎プロセス中に十分安定な場合のみ、再現性のある様式で指定量の活性物質を常に含有する均質な医薬製剤を製造することができる。

40

【0003】

所望の医薬製剤を調製するための粉碎プロセスで起こり得る別の問題は、このプロセスによって生じるエネルギーの入力と結晶の表面上の応力である。一定環境では、このことが多形性変化、非晶質化又は結晶格子の変化をもたらし得る。医薬製剤の医薬的品質は活性物質が常に同じ結晶形態を有することを必要とするので、結晶性活性物質の安定性と特性は、この観点からも厳しい要件を受ける。

特定薬物の貯蔵寿命を決定するためにも医薬組成物における医薬的活性物質の安定性は重要であり；貯蔵寿命は、如何なる危険もなく薬物を投与できる時間の長さである。従って、種々の貯蔵条件下における上記医薬組成物中の薬物の高い安定性は、患者にとっても

50

製造業者にとってもさらなる利点である。

湿気の吸収は、水の取込みによってもたらされる重量増加の結果として医薬的活性物質の含量を減らす。湿気を吸収する傾向がある医薬組成物は、例えば適切な乾燥剤の添加によって、或いは湿気から薬物を保護する環境内に薬物を貯蔵することによって、貯蔵中の湿気から保護しなければならない。従って、好ましくは、医薬的活性物質はあまり吸湿性であってはならない。

さらに、明確な結晶形を利用できると、再結晶によって薬物を精製できる。

上述した要件とは別に、通常、医薬組成物の物理的及び化学的安定性を改良できる医薬組成物の固体状態への如何なる変化も同薬物のより低い安定形態を超える有意な利点をもたらすことに留意すべきである。

従って、本発明の目的は、上述したような医薬的活性物質に課される重要な要件を満たす式Iの化合物の新しい安定した結晶形を提供することである。

#### 【0004】

〔発明の対象〕

第一局面では、本発明は式Iの化合物の結晶形に関する。

第二局面では、本発明は、5.35、10.76及び16.20 2 度(±0.1 2 度)にピークを含むX線粉末回析パターン(ここで、前記X線粉末回析パターンはCuK<sub>α</sub>線を用いて作成される)を有する式Iの化合物の結晶形に関する。

第三局面では、本発明は、前記物質の少なくとも50%が前記及び後記定義通りの結晶形の形態で存在する、式Iの化合物に関する。

第四局面では、本発明は、前記及び後記定義通りの結晶形を含んでなる医薬組成物又は薬物に関する。

第五局面では、本発明は、前記及び後記定義通りの結晶形の、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT2の抑制用医薬組成物を製造するための使用に関する。

第六局面では、本発明は、前記及び後記定義通りの結晶形の、ナトリウム依存性グルコース共輸送体SGLT、特にSGLT2を抑制することによって影響され得る疾患又は状態の治療又は予防に適した医薬組成物を製造するための使用に関する。

さらなる局面では、本発明は、前記及び後記定義通りの結晶形の、1型糖尿病、2型糖尿病、耐糖能障害、高血糖症、食後高血糖症、過体重、肥満(クラスI肥満、クラスII肥満、クラスIII肥満、内臓肥満及び腹部肥満を含む)、及び代謝症候群から成る群より選択される代謝障害の予防、進行の減速、遅延又は治療が必要な患者の前記代謝障害の予防、進行の減速、遅延又は治療用医薬組成物を製造するための使用に関する。

さらなる局面では、本発明は、前記及び後記定義通りの結晶形の、血糖コントロールの改善及び/又は空腹時血糖、食後血糖及び/又はグリコシル化ヘモグロビンHbA1cの低減が必要な患者の前記改善及び/又は低減用医薬組成物を製造するための使用に関する。

さらなる局面では、本発明は、前記及び後記定義通りの結晶形の、白内障並びに微小血管性及び大血管性疾患、例えば腎症、網膜症、神経障害、組織虚血、動脈硬化症、心筋梗塞、脳卒中及び末梢動脈閉塞性疾患等の糖尿病合併症から成る群より選択される状態又は障害の予防、進行の減速、遅延又は治療が必要な患者の前記状態又は障害の予防、進行の減速、遅延又は治療用医薬組成物を製造するための使用に関する。

さらなる局面では、本発明は、前記及び後記定義通りの結晶形の、耐糖能障害、インスリン抵抗性及び/又は代謝症候群から2型糖尿病への進行の予防、減速、遅延又は逆転が必要な患者の前記進行の予防、減速、遅延又は逆転用医薬組成物を製造するための使用に関する。

さらなる局面では、本発明は、前記及び後記定義通りの結晶形の、体重の低減又は体重増加の予防又は減量の促進が必要な患者の体重の低減又は体重増加の予防又は減量の促進用医薬組成物を製造するための使用に関する。

#### 【0005】

さらなる局面では、本発明は、前記及び後記定義通りの結晶形の、膵臓細胞の変性及び/又は膵臓細胞の機能性の低下の予防、減速、遅延又は治療、及び/又は膵臓細胞の

10

20

30

40

50

機能性の改善及び/又は修復及び/又は膵臓のインスリン分泌の機能性の修復が必要な患者の膵臓細胞の変性及び/又は膵臓細胞の機能性の低下の予防、減速、遅延又は治療、及び/又は膵臓細胞の機能性の改善及び/又は修復及び/又は膵臓のインスリン分泌の機能性の修復用医薬組成物を製造するための使用に関する。

さらなる局面では、本発明は前記及び後記定義通りの結晶形の、インスリン感受性の維持及び/又は改善、及び/又は高インスリン血症及び/又はインスリン抵抗性の治療又は予防が必要な患者のインスリン感受性の維持及び/又は改善、及び/又は高インスリン血症及び/又はインスリン抵抗性の治療又は予防用医薬組成物を製造するための使用に関する。

さらなる局面では、本発明は、前記及び後記定義通りの結晶形の、肝臓脂肪の異常な蓄積に起因する疾患又は状態の予防、減速、遅延又は治療が必要な患者の前記疾患又は状態の予防、減速、遅延又は治療用医薬組成物を製造するための使用に関する。

さらなる局面では、本発明は、前記及び後記定義通りの結晶形の製造方法であって、以下の工程：

(a) 式Iの化合物を溶媒若しくは溶媒混合物に溶かして溶液、好ましくは飽和、ほぼ飽和又は超飽和溶液を形成する工程(好ましくは前記式Iの化合物の出発原料及び/又は前記溶媒若しくは溶媒混合物が、前記式Iの化合物1モル当たり少なくとも0.5モルの量の $H_2O$ を含有することを条件とする)；

(b) 好ましくは前記溶液を冷却して溶液を貯蔵して結晶形を沈殿させることによって、懸濁液を得る工程；

(c) 前記懸濁液から沈殿物を単離する工程；及び

(d) 任意に過剰な前記溶媒若しくは溶媒混合物が除去されるまで前記沈殿物を乾燥させる工程；

を含む、前記方法に関する。

本発明の以下の詳細な説明及び実施例から当業者には本発明のなおさらなる局面が明らかになる。

#### 【0006】

〔発明の詳細な説明〕

驚くべきことに、前述した重要な要件を満たす式Iの化合物の結晶形が存在することが分かった。

さらに、本発明の結晶形は、上述した厳しい要件を満たし、ひいては本発明が基礎を置く課題を解決することが分かった。従って、本発明は、式Iの化合物の結晶形に関する。

本結晶形の特徴的なX線粉末回折(XRPD)パターンを用いて本結晶形を同定し、かつ他の結晶形と区別することができる。

本結晶形は、5.35、10.76及び16.20 2 度( $\pm 0.1$  2 度)にピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴づけられる。ここで、前記X線粉末回折パターンはCuK<sub>1</sub>線を用いて作成される。

特に、前記X線粉末回折パターンは、5.35、9.31、10.76、16.20及び19.81 2 度( $\pm 0.1$  2 度)にピークを含む。ここで、前記X線粉末回折パターンはCuK<sub>1</sub>線を用いて作成される。

特に、前記X線粉末回折パターンは、5.35、9.31、10.76、14.27、16.20、18.25、19.81 及び23.27 2 度( $\pm 0.1$  2 度)にピークを含む。ここで、前記X線粉末回折パターンはCuK<sub>1</sub>線を用いて作成される。

さらに詳細には、本結晶形は、下表1に含まれる2 度( $\pm 0.1$  2 度)にピークを含む、CuK<sub>1</sub>線を用いて作成されるX線粉末回折パターンによって特徴づけられる。

#### 【0007】

表1: 結晶形のX線粉末回折パターン(2 30°までのピークだけを列挙する)：

10

20

30

40

2 $\theta$ [°]	d-値 [Å]	強度I/I <sub>0</sub> [%]
5.35	16.49	100
9.31	9.49	27
10.76	8.21	29
14.27	6.20	20
16.20	5.47	33
16.56	5.35	15
18.25	4.86	22
18.73	4.73	12
19.52	4.54	15
19.81	4.48	24
20.57	4.31	10
21.25	4.18	19
21.69	4.09	9
22.14	4.01	8
22.65	3.92	10
23.27	3.82	20
23.64	3.76	10
25.11	3.54	15
26.32	3.38	10
27.42	3.25	8

10

20

## 【0008】

なおさらに詳細には、本結晶形は図1に示される2 $\theta$ 値(±0.1 $^{\circ}$ 2 $\theta$ 値)にピークを含む、CuK $\alpha$ 線を用いて作成されるX線粉末回折パターンによって特徴づけられる。

さらに、式Iの化合物の結晶形は、約109 $^{\circ}$ ±7 $^{\circ}$ (DSCで決定;開始温度で評価;加熱速度10K/分)の融点で特徴づけられる。得られたDSC曲線を図2に示す。

30

湿潤環境内、特に30%以上の相対湿度では、式Iの化合物の結晶形は約100 $^{\circ}$ の融点まで熱重量分析(TG)による重量減少を示す。観察される重量減少は、該結晶形が吸着によって結合し得る水及び/又は結晶格子の一部であり得る水を含有している、すなわち該結晶形が結晶性水和物として存在し得ることを示す。結晶形中の含水量は0~10重量%、特に0.1~8重量%、0.1~6.5重量%の範囲内であり、相対湿度によって決まる。30~50%(好ましくは約20 $^{\circ}$ では、含水量は通常0.5~4.0重量%の範囲内である。当業者に周知の方法、例えば、熱重量分析又はカルフィッシャー滴定で含水量を決定することができる。図2中の点線は約30~50%の相対湿度で貯蔵したサンプルの水の1.9~2.9%の重量減少を示す。水の減少は、図2に示されるDSC図中約40~100 $^{\circ}$ の固体DSC曲線の吸熱ピークによっても示される。

40

## 【0009】

本発明の範囲内で、位置敏感検出器(location-sensitive detector)(OED)と、X線源としてCu-アノード(CuK $\alpha$ 線、 $\lambda$ =1.54060 $\text{Å}$ 、40kV、40mA)とを備えた透過様式のSTOE-STAD I P-回折計を用いてX線粉末回折パターンを記録する。上表1中、値“2 $\theta$  [°]”は度での回折角度を表し、値“d [Å]”は、格子面間のd値での規定距離を表す。図1に示される強度は、cps(計数毎秒)の単位で与えられる。

実験エラーを斟酌するため、上記2 $\theta$ 値は、正確には±0.1 $^{\circ}$ 2 $\theta$ 値、特に±0.05 $^{\circ}$ 2 $\theta$ 値とみなすべきである。すなわち、与えられた式Iの化合物の結晶のサンプルが本発明に従う結晶形であるかを評価するとき、該サンプルについて実験的に観察される2 $\theta$ 値は、上記特性値の±0.1 $^{\circ}$ 2 $\theta$ 値の範囲内の場合、特に、該特性値の±0.05 $^{\circ}$ 2 $\theta$ 値の範囲内の場合、

50

該特性値と同一とみなすべきである。

DSC 821(Mettler Toledo)を用いてDSC(示差走査熱量分析(differential scanning calorimetry))にて融点を決定する。TGA 851(Mettler Toledo)を用いて熱重量分析(TG)にて重量減少を決定する。

本発明のさらなる局面は、前記及び後記定義通りの式Iの化合物の結晶形の製造方法であって、以下の工程：

(a)式Iの化合物を溶媒若しくは溶媒混合物に溶かして溶液、好ましくは飽和、ほぼ飽和又は超飽和溶液を形成する工程(但し、前記式Iの化合物及び/又は前記溶媒若しくは溶媒混合物が、前記式Iの化合物1モル当たり少なくとも0.5モルの量の $H_2O$ を含有する)；

(b)前記溶液を貯蔵して溶液から結晶形を沈殿させることによって懸濁液を得る工程；

(c)前記懸濁液から沈殿物を単離する工程；及び

(d)任意にいずれの過剰な前記溶媒若しくは溶媒混合物も除去されるまで前記沈殿物を乾燥させる工程；

を含む、前記方法に関する。

#### 【0010】

用語「飽和」又は「ほぼ飽和」又は「超飽和」は、工程(a)で使用する式Iの化合物の出発原料に関する。例えば式Iの化合物の出発原料について飽和又はほぼ飽和している溶液は、その結晶形について超飽和し得る。

適切な溶媒は、好ましくは $C_{1-4}$ -アルカノール、 $C_{4-6}$ -環状エーテル( $C_{1-3}$ -アルキルで置換されていてもよい)、 $C_{4-8}$ -エステル、 $C_{4-8}$ -ケトン、アセトニトリル、これらの溶媒の2つ以上の混合物及びこれらの溶媒の1つ以上と水の混合物から成る群より選択される。

さらに好ましい溶媒は、メタノール、エタノール、i-プロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン(THF)、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸ブチル、メチルイソブチルケトン(2-メチル-2-ペンタノン)、アセトニトリル、これらの溶媒の2つ以上の混合物及びこれらの溶媒の1つ以上と水の混合物から成る群より選択される。

特に好ましい溶媒は、エタノール、1-ブタノール、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、酢酸n-ブチル、メチルイソブチルケトン及び該溶媒の1つ以上と水の混合物から成る群より選択される。

水自体も工程(a)で単独溶媒として役に立ち得る。

溶媒又は溶媒混合物の量は、好ましくは飽和又はほぼ飽和溶液が得られるように選択される。溶媒としてテトラヒドロフランを選ぶ場合、テトラヒドロフランの量は、好ましくは式Iの化合物1モル当たり約0.1L~1Lの範囲のテトラヒドロフランであり；なおさらに好ましくは、約0.2~0.8Lの範囲；最も好ましくは式Iの化合物1モル当たり約0.25~0.6Lである。溶媒としてn-ブタノールを選ぶ場合、1-ブタノールの量は、好ましくは式Iの化合物1モル当たり約0.5L~10Lの範囲のn-ブタノールであり；なおさらに好ましくは式Iの化合物1モル当たり約1~6Lの範囲である。

#### 【0011】

式Iの化合物の出発原料及び/又は溶媒及び溶媒混合物は、好ましくは式Iの化合物1モル当たり少なくとも0.5モルの量の $H_2O$ を含有し；特に式Iの化合物1モル当たり少なくとも0.5~0.7モルの $H_2O$ を含有する。好ましくは、水の量は式Iの化合物1モル当たり約0.5~10.0モルの範囲の水であり；なおさらに好ましくは式Iの化合物1モル当たり約1~8モルの範囲の水であり；最も好ましくは式Iの化合物1モル当たり約2~6モルの範囲の水、例えば約4モルの水である。これは、出発原料としての式Iの化合物又は前記溶媒若しくは溶媒混合物、又は式Iの化合物と前記溶媒若しくは溶媒混合物が一緒に、前記規定量の $H_2O$ を含有することを意味する。例えば工程(a)の式Iの化合物の出発原料が、前記規定量として十分な水を含有している場合、溶媒の含水量は必須でない。

好ましくは、溶媒又は溶媒混合物(水以外)を式Iの化合物に添加して(又は逆も同様)溶液を得てから前記量の水を加える。

溶媒又は溶媒混合物中の水の量は、有利には溶媒又は溶媒混合物の少なくとも0.4重量%、さらに好ましくは溶媒又は溶媒混合物の少なくとも0.7重量%である。好ましい実施例で

10

20

30

40

50



は、水の量は溶媒又は溶媒混合物の0.7~0.9重量%の範囲である。

好ましくは、ほぼ室温(約20 )又は使用する溶媒若しくは溶媒混合物のほぼ沸点までの高温で工程(a)を行う。好ましい温度範囲は約35 ~100 、なおさらに好ましくは約45 ~80 である。

#### 【0012】

工程(b)では、沈殿物を得るために十分な時間溶液を貯蔵する。工程(b)における溶液の温度は、好ましくは工程(a)における温度と同じか又はそれ以下である。貯蔵中、式Iの化合物を含有する溶液の温度を下げ、好ましくは-10 ~25 以下の範囲の温度に下げ、なおさらに好ましくは-5~15 の範囲の温度に下げる。攪拌しながら、又は攪拌せずに工程(b)を行ってよい。当業者には周知のように、工程(b)の時間と温度差を変えることによって、得られる結晶の大きさ、形状及び質を制御することができる。さらに、技術上周知の方法、例えば反応容器の接触面を例えばガラス棒で引っかくか又はこする等の機械的手段で結晶化を誘発することができる。任意に、飽和又は超飽和溶液に種晶を播いてよい。

10

溶液中の式Iの化合物の溶解度を下げるため、工程(a)及び/又は工程(b)において、好ましくは工程(a)の間又は工程(b)の最初に1つ以上の抗溶媒を添加してよい。エーテル、アルカン、シクロアルカン及びその混合物、特にC<sub>4-6</sub>-脂肪族エーテル、C<sub>6-8</sub>-アルカン、C<sub>6-8</sub>-シクロアルカン及びその混合物から成る群より適切な抗溶媒を選択することができる。抗溶媒又は非溶媒の例は、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル(TBME)、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン及びその混合物、好ましくはn-ヘプタン又はtert-ブチルメチルエーテル(TBME)である。

20

好ましくは抗溶媒の量を選択して超飽和又はほぼ超飽和溶液を得る。TBMEを抗溶媒として選ぶ場合、TBMEの量は、溶媒、特に溶媒としてTHF1L当たり好ましくは約2L~20Lの範囲のTBMEであり；なおさらに好ましくは約4~15Lの範囲；最も好ましくは溶媒、特に溶媒としてTHF1L当たり約5~10Lである。n-ヘプタンを抗溶媒として選ぶ場合、n-ヘプタンの量は、溶媒、特に溶媒として1-ブタノール1L当たり好ましくは約0.5L~15Lの範囲のn-ヘプタンであり；なおさらに好ましくは約1~10Lの範囲；最も好ましくは溶媒、特に溶媒として1-ブタノール1L当たり約2~6Lである。

#### 【0013】

工程(c)では、例えば、ろ過、吸引ろ過、デカンテーション又は遠心分離のような既知の方法で溶媒を除去することができる。

30

工程(d)では、任意に、当業者に周知の方法、例えば好ましくは真空中で溶媒の分圧を下げることによって、及び/又は室温(約20 )以上、好ましくは70 未満、なおさらに好ましくは50 未満、例えば約35~50 の温度範囲に加熱することによって、過剰の溶媒を除去する。

高温、例えば約30 以上の温度での乾燥プロセス中、結晶形に結合している少なくともいくらかの量の水も除去される。このプロセスは可逆性である。標準条件、例えば室温(約20 )及び30~60%の相対湿度、好ましくは湿潤環境、例えば80%以上の相対湿度で物質を貯蔵すると、再び高い含水量をもたらす。

欧州特許出願EP 1338603 Aで具体的及び/又は一般的に開示又は引用されている方法で式Iの化合物を合成できる。さらに、前記欧州特許出願で開示されている通りに式Iの化合物の生物学的特性を調べることができる。

40

本発明の結晶形は、好ましくは実質的に純粋な形態、すなわち式Iの化合物の他の結晶形が本質的にない形態で、薬物活性物質として利用される。それにもかかわらず、本発明は、別の結晶形と混合している本発明の結晶形をも包含する。薬物活性物質が結晶形の混合物である場合、該物質が前述したような結晶形を少なくとも50%含むことが好ましい。

#### 【0014】

SGLT活性を抑制する能力の点で、本発明の結晶形は、SGLT活性、特にSGLT-2活性の抑制によって影響され得るすべての当該状態又は疾患の治療及び/又は予防的治療、例えば1つ以上の代謝障害の治療及び/又は予防的治療用医薬組成物の製造に好適である。

従って、本発明の結晶形は、1型糖尿病、2型糖尿病、耐糖能障害、高血糖症、食後高血

50

糖症、過体重、肥満(クラスI肥満、クラスII肥満、クラスIII肥満、内臓肥満及び腹部肥満を含む)、及び代謝症候群から成る群より選択される代謝障害の予防、進行の減速、遅延又は治療が必要な患者の前記代謝障害の予防、進行の減速、遅延又は治療用医薬組成物の製造に特に好適である。

さらに、本発明の結晶形は、血糖コントロールの改善及び/又は空腹時血糖、食後血糖及び/又はグリコシル化ヘモグロビンHbA1cの低減が必要な患者の前記改善及び/又は低減用医薬組成物の製造に特に好適である。

本発明の結晶形の使用によって、血糖コントロールの改善が必要な患者の血糖コントロールの改善が得られるので、高血糖レベルに関連するか又は高血糖レベルによって引き起こされる当該状態及び/又は疾患をも治療できる。

従って、本発明の結晶形は、白内障並びに微小血管性及び大血管性疾患、例えば腎症、網膜症、神経障害、組織虚血、動脈硬化症、心筋梗塞、脳卒中及び末梢動脈閉塞性疾患等の糖尿病合併症から成る群より選択される状態又は障害の予防、進行の減速、遅延又は治療が必要な患者の前記状態又は障害の予防、進行の減速、遅延又は治療用医薬組成物の製造に特に好適である。

本発明の結晶形は、耐糖能障害、インスリン抵抗性及び/又は代謝症候群に関連する疾患又は状態について有益な疾患緩和特性をも有し得る。

従って、別の局面では、本発明の結晶形は、耐糖能障害、インスリン抵抗性及び/又は代謝症候群から2型糖尿病への進行の予防、減速、遅延又は逆転が必要な患者の前記進行の予防、減速、遅延又は逆転用医薬組成物の製造に特に好適である。

本発明の医薬組成物の投与によって、過剰な血糖レベルは、脂肪のような不溶性貯蔵形態に変換されずに、患者の尿を通じて排泄される。従って、結果として体重は増えず、減量することさえある。

このため、本発明の結晶形は、体重の低減又は体重増加の予防又は減量の促進が必要な患者の体重の低減又は体重増加の予防又は減量の促進用医薬組成物の製造にも特に好適である。

#### 【0015】

本発明の結晶形の薬理作用はインスリンと無関係である。従って、膵臓細胞について追加の遺伝的性質なしで血糖コントロールの改善が可能である。本発明の医薬組成物の投与によって、膵臓細胞の例えばアポトーシス又は壊死のような細胞の変性及び細胞の機能性の低下を遅延又は予防することができる。さらに、膵臓細胞の機能性を改善又は修復し、かつ膵臓細胞の数及び大きさを増加させることができる。高血糖によって乱された膵臓細胞の分化状態及び増生を本発明の医薬組成物による治療で正常化できることも分かるだろう。

従って、本発明の結晶形は、膵臓細胞の変性及び/又は膵臓細胞の機能性の低下の予防、減速、遅延又は治療、及び/又は膵臓細胞の機能性の改善及び/又は修復及び/又は膵臓のインスリン分泌の機能性の修復が必要な患者の膵臓細胞の変性及び/又は膵臓細胞の機能性の低下の予防、減速、遅延又は治療、及び/又は膵臓細胞の機能性の改善及び/又は修復及び/又は膵臓のインスリン分泌の機能性の修復用医薬組成物の製造に特に好適である。

結果として、本発明の結晶形は、インスリン感受性の維持及び/又は改善、及び/又は高インスリン血症及び/又はインスリン抵抗性の治療又は予防が必要な患者のインスリン感受性の維持及び/又は改善、及び/又は高インスリン血症及び/又はインスリン抵抗性の治療又は予防用医薬組成物の製造に特に好適である。

#### 【0016】

本発明の結晶形の投与によって、肝臓内における脂肪の異常な蓄積を低減又は抑制することができる。従って、本発明の別の局面により、肝臓脂肪の異常な蓄積に起因する疾患又は状態の予防、減速、遅延又は治療が必要な患者の前記疾患又は状態の予防、減速、遅延又は治療方法であって、本発明の医薬組成物を投与することを特徴とする方法が提供される。肝臓脂肪の異常な蓄積に起因する疾患又は状態は、特に、一般的脂肪肝、非アルコ

10

20

30

40

50

ール性脂肪肝(NAFL)、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、過栄養-誘発脂肪肝、糖尿病性脂肪肝、アルコール誘発脂肪肝又は中毒性脂肪肝から成る群より選択される。

特に、本発明の結晶形は、糖尿病、特に1型及び2型糖尿病、及び/又は糖尿病合併症の予防又は治療用医薬組成物の製造に好適である。

この発明が治療又は予防を必要とする患者に言及する場合、主にヒトの治療及び予防に関するが、哺乳動物に関する獣医学に従って本結晶形を使用することもできる。

本発明の範囲内では、本発明の結晶形を含んでなる医薬組成物を好ましくは経口投与する。他の投与形態も可能であり、後述する。さらに、以下の要求される療法では、本発明の治療及び/又は予防は、好ましくは単剤療法、すなわち、治療の時間中、好ましくは本発明の結晶形以外の他の抗糖尿病薬を患者に与えない。

前述したように、本発明の医薬組成物の投与によって、過剰な血糖が患者の尿を通じて排泄されるので、結果として体重が増加せず、或いは減量することさえある。従って、本発明の治療又は予防は、過体重、クラスI肥満、クラスII肥満、クラスIII肥満、内臓肥満及び腹部肥満から成る群より選択される1つ以上の状態と診断されている該治療又は予防が必要な当該患者、或いは体重増加が禁忌される当該個体に有利に好適である。

本発明の結晶形は、血糖コントロールに関して、特に空腹時血糖、食後血糖及び/又はグリコシル化ヘモグロビン(HbA1c)の低減の点で非常に良い効力を示すことが分かる。本発明の医薬組成物を投与することによって、0.5%以上、なおさらに好ましくは0.1%以上のHbA1cの低減を達成することができ、低減は、特に0.1%~1.5%の範囲である。

#### 【0017】

さらに1、2又は3以上の下記状態を示す当該患者に本発明の方法を有利に適用できる：

- (a) 110mg/dL以上、特に125mg/dL以上の空腹時血糖又は血清グルコース濃度；
- (b) 140mg/dL以上の食後血漿グルコース；
- (c) 6.5%以上、特に8.0%以上のHbA1c値。

本発明は、本発明の医薬組成物の、2型糖尿病を有するか又は前糖尿病の最初の兆候を示す患者で血糖コントロールを改善するための使用をも開示する。ゆえに本発明は、糖尿病予防をも包含する。従って、上記兆候の1つ又は前糖尿病が存在したら即座に本発明の医薬組成物を用いて血糖コントロールを改善すれば、明らかな2型糖尿病の発症を遅延又は予防することができる。

さらに、本発明の医薬組成物は、インスリン依存性の患者、すなわち、インスリン又はインスリンの誘導体又はインスリンの代用物或いはインスリン又はその誘導体若しくは代用物を含んでなる製剤で治療しているか、そうでなくても治療するであろう、若しくは治療の必要がある患者の治療に特に好適である。これらの患者として、2型糖尿病の患者及び1型糖尿病の患者が挙げられる。

本発明の医薬組成物を使用することによって、特に1つ以上の抗糖尿病薬による治療にもかかわらず、例えば、メトホルミン又はスルホニル尿素類の抗糖尿病薬による最大耐量の経口単剤療法にもかかわらず、血糖コントロールが不十分な当該患者においてさえ血糖コントロールの改善を達成できることが分かる。メトホルミンについての最大耐量は、例えば1日3回850mg、又はそれと等価ないずれかである。本発明の範囲内では、用語「不十分な血糖コントロール」は、患者が6.5%より高い、特に8%より高いHbA1c値を示す状態を意味する。

従って、本発明の好ましい実施形態により、耐糖能障害、インスリン抵抗性、代謝症候群及び/又は2型若しくは1型糖尿病と診断されている、血糖コントロールの改善及び/又は空腹時血糖、食後血糖及び/又はグリコシル化ヘモグロビンHbA1cの低減が必要な患者の前記改善及び/又は低減方法であって、本発明の結晶形を含んでなる医薬組成物を投与することを特徴とする方法が提供される。

#### 【0018】

本発明の医薬組成物の投与による血糖レベルの低減はインスリンに無関係であることが分かる。従って、本発明の結晶形は、以下の状態の1つ以上を有すると診断される患者の治療に特に好適である：

10

20

30

40

50

- インスリン抵抗性、
- 高インスリン血症、
- 前糖尿病、
- 特に後期2型糖尿病を有する2型糖尿病、
- 1型糖尿病。

さらに、本発明の医薬組成物は、以下の状態の1つ以上を有すると診断される患者の治療に特に好適である：

- (a) 肥満(クラスI、II及び/又はIII肥満を含む)、内臓肥満及び/又は腹部肥満、
- (b) トリグリセリド血中レベル 150mg/dL、
- (c) HDL-コレステロール血中レベル < 40mg/dL(女性患者)及び < 50mg/dL(男性患者)、
- (d) 収縮期血圧 130mmHg及び拡張期血圧 85mmHg、
- (e) 空腹時血糖レベル 110mg/dL。

10

耐糖能障害、インスリン抵抗性及び/又は代謝症候群と診断された患者は、例えば心筋梗塞、冠動脈性心疾患、心不全、血栓塞栓性事象のような心臓血管疾患を病むと想定される。本発明の血糖コントロールは心臓血管の危険の低減をもたらす。

本発明の医薬組成物は、良い安全プロファイルを示す。従って、本発明の治療又は予防は、例えばメトホルミン等の他の抗糖尿病薬による治療が禁忌される当該患者及び/又は治療用量での該薬物に耐えられない当該患者で有利に実行できる。特に本発明の治療又は予防は、以下の障害の1つ以上の危険を示すか危険が高い当該患者で有利に実行できる：

20

腎不全若しくは腎臓疾患、心臓疾患、心不全、肝臓疾患、肺疾患、異化状態及び/又は乳酸アシドーシスの危険、又は妊娠しているか若しくは授乳中の女性患者。

さらに、本発明の医薬組成物の投与は低血糖をもたらさず、又は低血糖の危険が低い。従って、本発明の治療又は予防は、低血糖を示すか又は低血糖の危険が高い当該患者でも有利に実行できる。

#### 【0019】

本発明の医薬組成物は、前記及び後記疾患及び/又は状態の長期治療又は予防、特に2型糖尿病患者の長期血糖コントロールに特に好適である。

前述し、及び後述する用語「長期」は、12週間より長く、好ましくは25週間より長く、なおさらに好ましくは1年より長い期間の治療又は投与の期間を表す。

従って、本発明の特に好ましい実施形態は、2型糖尿病、特に後期2型糖尿病の患者、特にさらに過体重、肥満(クラスI、クラスII及び/又はクラスIII肥満を含む)、内臓肥満及び/又は腹部肥満と診断されている患者の血糖コントロールの改善、特に長期改善のための経口治療、好ましくは経口単剤治療の方法を提供する。

30

患者に投与すべき本発明の結晶形の量及び本発明の治療又は予防で使うために必要な本発明の結晶形の量は、投与経路、治療又は予防が必要な状態の性質及び重症度、患者の年齢、体重及び健康状態、併用薬物によって変わり、かつ最終的には付添い医師の自由裁量であることが分かるだろう。しかし、一般的に、本発明の結晶形は、治療すべき患者の血糖コントロールを改善するのに十分な量で医薬組成物又は剤形に含まれる。

前述した方法及び後述する方法で患者に投与される医薬組成物は、成人患者について1日当たり好ましくは1mg~1000mg、なおさらに好ましくは10~500mg、最も好ましくは50~500mgの本発明の結晶形を含む。上記指定量は特に経口投与に好ましい。本発明の適切な医薬組成物の例は、200mgの本発明の結晶形を含んでなる経口投与用錠剤である。

40

本発明の医薬組成物の所望用量は、便宜上、1日1回単用量で、或いは適切な間隔で投与される分割用量として、例えば1日2、3又は4回以上の用量として提供される。

医薬組成物は、有利には固体形態で経口投与用に製剤化される。妥当な場合、製剤は便宜上個別投与単位で提供され、薬学の分野で周知のいずれの方法によっても調製される。すべての方法は、活性化化合物を微細固体担体と会合させる工程、及び必要な場合、次に該生成物を所望の製剤形態に形づくる工程を含む。

本医薬組成物を錠剤、顆粒剤、細顆粒剤、散剤、カプセル剤、カプレット剤、軟カプセル剤、丸剤、乾燥シロップ剤、咀嚼錠、トローチ剤、発泡錠、懸濁液、高速溶解錠、経口

50

高速分散錠などの形態で製剤化することができる。

医薬組成物は、好ましくは1つ以上の医薬的に許容しうる担体を含む。このような担体は、該製剤の他成分と適合性かつそのレシピエントに有害でないという意味で好ましくは「許容し得る」。

経口投与に適切な医薬組成物は、便宜上それぞれ所定量の活性成分を含有するカプセル剤(軟ゼラチンカプセル剤を含む)、カシェ剤又は錠剤などの個別単位として；散剤又は顆粒剤として；懸濁液又はエマルジョンとして提供される。経口投与用の錠剤及びカプセル剤は、結合剤、充填剤、潤沢剤、崩壊剤、又は湿潤剤などの通常の賦形剤を含んでよい。錠剤を技術上周知の方法でコーティングしてよい。

医薬的に許容しうる担体の例は当業者に既知である。

10

#### 【0020】

前記及び後記では、以下に定義する用語を使用する。

ヒト患者の用語「体格指数(body mass index)」又は「BMI」は体重(キログラム)を身長(メートル)の二乗で除したものとして定義されるので、BMIは $\text{kg/m}^2$ の単位を有する。

用語「過体重」は、個体が $25\text{kg/m}^2$ 以上かつ $30\text{kg/m}^2$ 未満のBMIを有する状態として定義される。用語「過体重」と「前肥満(pre-obese)」は相互交換可能に用いられる。

用語「肥満」は個体が $30\text{kg/m}^2$ 以上のBMIを有する状態として定義される。WHOの定義に従って用語「肥満」を以下のように分類し得る：用語「クラスI肥満」はBMIが $30\text{kg/m}^2$ 以上であるが、 $35\text{kg/m}^2$ 未満の状態であり；用語「クラスII肥満」はBMIが $35\text{kg/m}^2$ 以上であるが、 $40\text{kg/m}^2$ 未満の状態であり；用語「クラスIII肥満」はBMIが $40\text{kg/m}^2$ 以上の状態である。

20

用語「内臓肥満」は、ウェスト・ヒップ比が男性で1.0以上、女性で0.8以上に達する状態として定義される。これはインスリン抵抗性の危険及び前糖尿病の発症を定義する。

用語「腹部肥満」は、通常、ウェスト周りが男性で102cm(40インチ)超え、女性で94cm(35インチ)超えの状態として定義される。日本の民族性又は日本の患者については、腹部肥満をウェスト周りが男性で85cm以上、女性で90cm以上と定義し得る(例えば、日本国の代謝症候群診断調査委員会参照)。

用語「正常血糖」は、対象が正常範囲内、すなわち $70\text{mg/dL}$ ( $3.89\text{mmol/L}$ )より高く、 $110\text{mg/dL}$ ( $6.11\text{mmol/L}$ )未満の空腹時血糖濃度を有する状態として定義される。用語「空腹時」は医療用語として普通の意味を有する。

30

用語「高血糖」は、対象が正常範囲より高い、すなわち $110\text{mg/dL}$ ( $6.11\text{mmol/L}$ )より高い空腹時血糖濃度を有する状態として定義される。用語「空腹時」は医療用語として普通の意味を有する。

用語「食後高血糖」は、対象が $200\text{mg/dL}$ ( $11.11\text{mmol/L}$ )より高い食後2時間の血中糖濃度又は血清中糖濃度を有する状態として定義される。

#### 【0021】

用語「耐糖能障害」又は「IGT」は、対象が $110\text{mg/dL}$ より高く、 $126\text{mg/dL}$ ( $7.00\text{mmol/L}$ )未満の空腹時血中糖濃度又は空腹時血清中糖濃度、或いは $140\text{mg/dL}$ ( $7.78\text{mmol/L}$ )より高く、 $200\text{mg/dL}$ ( $11.11\text{mmol/L}$ )未満の食後2時間の血中糖濃度又は血清中糖濃度を有する状態として定義される。用語「耐糖能障害」は、空腹時糖障害の状態に適用することも意図される。異常な耐糖能、すなわち食後2時間の血中糖濃度又は血清中糖濃度は、絶食後75gのグルコースを摂取後2時間における血漿1dL当たり1mgのグルコースの血糖レベルとして測定される。

40

用語「高インスリン血症」は、正常血糖であるか又は正常血糖でないインスリン抵抗性の対象の空腹時又は食後の血清若しくは血漿中インスリン濃度が、ウェスト・ヒップ比が1.0未満(男性)又は0.8未満(女性)を有するインスリン抵抗性でない正常の痩せた個体より高い状態として定義される。

用語「インスリン-増感」、「インスリン抵抗性-改善」又は「インスリン抵抗性-低減」は同義であり、相互交換可能に用いられる。

用語「インスリン抵抗性」は、正常血糖状態を維持するため、糖負荷に対する正常応答

50

が過剰な循環インスリンレベルが必要な状態として定義される(Ford ES, et al. JAMA. (2002) 287:356-9)。インスリン抵抗性の決定法は正常血糖-高インスリン血症クランプ試験である。糖に対するインスリンの比をインスリン-糖混合注入法の範囲内で決定する。糖吸収が、調査した背景人口の25パーセント未満の場合、インスリン抵抗性であると判定される(WHO定義)。いわゆる最小モデルはクランプ試験より面倒でなく、静脈内糖負荷試験中に、血中のインスリン濃度と糖濃度を固定時間間隔で測定し、これら測定値からインスリン抵抗性を計算する。この方法では、肝性インスリン抵抗性と末梢性インスリン抵抗性を区別できない。

さらに、インスリン抵抗性の信頼できる指標である「インスリン抵抗性に対するホメオスタシスモデル評価(homeostasis model assessment to insulin resistance)(HOMA-IR)」スコアを評価することによって、インスリン抵抗性、インスリン抵抗性の患者の療法に対する反応、インスリン感受性及び高インスリン血症を数量化し得る(Katsuki A, et al. Diabetes Care 2001; 24: 362-5)。さらに、インスリン感受性のHOMA-指数(Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19)、インスリンに対する元のままのプロインスリンの比(Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459)の決定法及び正常血糖クランプ研究を参照されたい。加えて、インスリン感受性の可能な代用として血漿アジポネクチンレベルをモニターすることができる。ホメオスタシス評価モデル(HOMA)-IRスコアによるインスリン抵抗性の推定値は下記式で計算される(Galvin P, et al. Diabet Med 1992;9: 921-8)。

$$\text{HOMA-IR} = [\text{空腹時血清インスリン}(\mu\text{U/mL})] \times [\text{空腹時血漿グルコース}(\text{mmol/L})/22.5]$$

原則として、毎日の臨床実務で他パラメーターを用いてインスリン抵抗性を評価する。好ましくは、例えば、高トリグリセリドレベルはインスリン抵抗性の存在と深く関係するので、患者のトリグリセリド濃度を使用する。

IGT又は2型糖尿病の発症の素因がある患者は、高インスリン血症のある正常血糖を有する当該患者であり、定義ではインスリン抵抗性である。インスリン抵抗性の典型的な患者は通常、過体重又は肥満である。インスリン抵抗性が検出される場合、これは前糖尿病の存在の特に強い指標である。従って、このようなヒトは、グルコースホメオスタシスを維持するため、いずれかの直接的な病的徴候を有するインスリン抵抗性のない他のヒトの2~3倍のインスリンを必要とする。

#### 【0022】

膵臓-細胞の機能を調査するための方法はインスリン感受性、高インスリン血症又はインスリン抵抗性に関する上記方法と同様である。例えば-細胞機能のHOMA-指標(Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19)、インスリンに対する元のままのプロインスリンの比(Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459)、経口糖負荷試験又は食事負荷試験後のインスリン/C-ペプチド分泌を決定することによって、或いは頻繁にサンプリングした静脈内糖負荷試験後に高血糖クランプ試験及び/又は最小モデリングを採用することによって(Stumvoll et al., Eur J Clin Invest 2001, 31: 380-81)、-細胞機能の改善を測定することができる。

用語「前糖尿病」は、個体が2型糖尿病の発症しやすい状態である。前糖尿病は耐糖能障害の定義を拡張して、空腹時血糖が高い正常範囲(100mg/dL)内(J. B. Meigs, et al. Diabetes 2003; 52:1475-1484)及び空腹時高インスリン血症(高い血漿インスリン濃度)の個体を包含する。前糖尿病を重大な健康の脅威として確認するための科学的及び医学的基礎が、米国糖尿病協会と、糖尿病並びに消化疾患及び腎臓病の国立研究所によって共同で発行された表題「2型糖尿病の予防又は遅延」で見解報告書(Position Statement)に展開されている(Diabetes Care 2002; 25:742-749)。

#### 【0023】

おそらくインスリン抵抗性を有する個体は以下の性状を2つ以上有する当該個体である：1)過体重又は肥満、2)高血圧、3)高インスリン血症、4)IGT又は2型糖尿病の診断に関して1つ以上の第1度。これらの個体のHOMA-IRスコアを計算することによって、インスリン抵抗性を確認できる。この発明の目的では、インスリン抵抗性は、個体が4.0より高いHOM

10

20

30

40

50

A-IRスコアを有するか又はブドウ糖アッセイ及びインスリンアッセイを行う実験室で定義される通りの正常の上限を超えるHOMA-IRを有する臨床状態として定義される。

用語「2型糖尿病」は、対象が125mg/dL(6.94mmol/L)より高い空腹時血糖濃度又は血清中糖濃度を有する状態として定義される。血糖値の測定は日常的な医療分析の標準の手順である。糖負荷試験を行うと、糖尿病の血糖レベルは空の胃に75gのブドウ糖を摂取した後2時間の血漿1dL当たり200mgのブドウ糖が過剰だろう。糖負荷試験では、10～12時間の絶食後に被験患者に75gのブドウ糖を経口投与し、ブドウ糖を摂取直前とブドウ糖を摂取後1及び2時間で血糖レベルを記録する。健康な対象では、ブドウ糖摂取前の血糖レベルは1dLの血漿当たり60～110mgで、ブドウ糖摂取後1時間で200mg/dL未滿、ブドウ糖摂取後2時間で140mg/dL未滿だろう。2時間後の値が140～200mg/dLであれば、これは異常な耐糖性とみなされる。

10

#### 【0024】

用語「後期2型糖尿病」は、続発性薬物不全、インスリン療法の徴候並びに微小血管性及び大血管性合併症、例えば糖尿病性腎症、冠動脈心疾患(CHD)への進行がある患者を包含する。

用語「HbA1c」は、ヘモグロビンB鎖の非酵素的糖化の産物を表す。その定量は当業者に周知である。糖尿病の治療のモニタリングでは、HbA1c値は特に重要な値である。その生産は本質的に血糖レベルと赤血球の寿命によって決まるので、HbA1cは「血糖の記憶」という意味で先行する4～6週間の平均血糖レベルを反映する。集中糖尿病治療でHbA1c値が一貫して良く調整されている(すなわち該サンプル中の総ヘモグロビンの6.5%未滿)糖尿病患者は、糖尿病性微小血管障害に対して有意に良く保護される。例えばメトホルミンは単独で1.0～1.5%のオーダーの糖尿病患者のHbA1c値の平均的改善を果たす。HbA1c値のこの減少はすべての糖尿病患者で6.5%未滿、好ましくは6%未滿という所望の目標範囲を達成するには十分でない。

20

「X症候群」とも呼ばれる(代謝障害の文脈で使用される場合)「代謝症候群」は「代謝異常症候群」とも呼ばれ、インスリン抵抗性という基本的な特徴を有する複合症候群である(Laaksonen DE, et al. Am J Epidemiol 2002;156:1070-7)。ATP III/NCEP指針(Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA: Journal of the American Medical Association (2001) 285:2486-2497)によれば、下記危険因子が3つ以上存在する場合、糖尿病症候群の診断が為される：

30

1. 男性で102cm(40インチ)、女性で94cm(35インチ)より大きいウェスト周り；又は日本の民族性又は日本の患者については、男性で85cm以上、女性で90cm以上のウェスト周りとして定義される腹部肥満；
2. トリグリセリド： 150mg/dL
3. HDL-コレステロール < 40mg/dL(男性で)
4. 血圧 130/85mmHg(SBP 130又はDBP 85)
5. 空腹時血糖 110mg/dL。

NCEP定義は確証されている(Laaksonen DE, et al. Am J Epidemiol. (2002) 156:1070-7)。医療分析の標準的方法で血液中のトリグリセリド及びHDLコレステロールを決定することもでき、例えばThomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000に記載されている。

40

常用されている定義により、収縮期血圧(SBP)が値140mmHgを超え、かつ拡張期血圧(DBP)が値90mmHgを超えている場合、高血圧と診断される。患者が顕性の糖尿病を患っている場合、現在、収縮期血圧を130mmHg未滿のレベルに低減し、拡張期血圧を80mmHg未滿に下げることが推奨される。

用語「予防的に治療する」及び「予防する」は、相互交換可能に使用される。

#### 【0025】

以下の合成例は式Iの化合物及びその結晶形の製造法を説明するために役立つ。単に例

50

として開示される可能な方法としてみなすべきであり、その内容に本発明を限定するものではない。

前記本文及び以下の本文中、ヒドロキシル基のH原子は、あらゆる場合に構造式中に明瞭に示されるわけではない。圧力が単位「バール」で表される場合、1バール = 0.1MPaを用いて対応する値をSI単位に変換することができる。圧力が単位「psi」で表される場合、1psi = 6894.757Paを用いて対応する値をSI単位に変換することができる。以下の略語を前記及び後記で使用する。

TMBE : tert-ブチルメチルエーテル、

THF : テトラヒドロフラン。

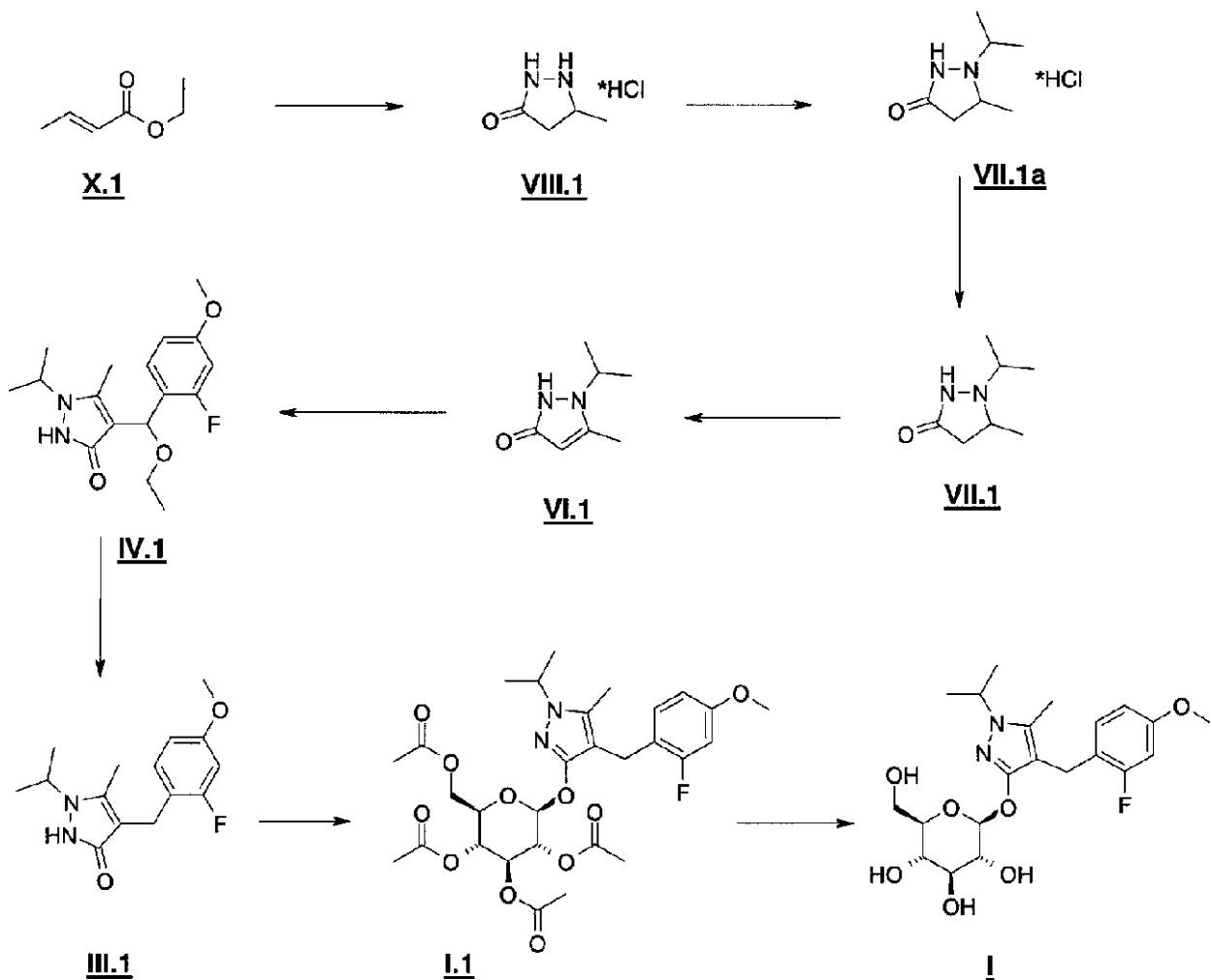
【0026】

〔実験手順〕

実施例1 : 1'-(1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O--D-グルコピラノシド(I)の合成

【0027】

【化2】



【0028】

実施例1.1 :

5-メチル-3-ピラゾリジノン-塩酸塩(VIII.1)の調製

10

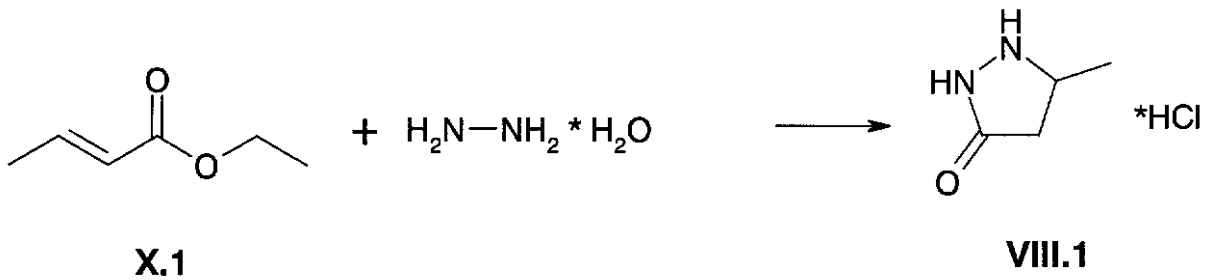
20

30

40



## 【化3】



## 【0029】

10

クロトン酸エチル(500ml;3.94mol)をイソプロパノール(1.85L)に溶かして50 に加熱する。ヒドラジン水和物(215ml;4.34mol)を30分以内で添加し、反応混合物を2時間加熱して還流させる。次に、減圧蒸留で溶媒(約1L)を除く。イソプロパノール(400ml)を加えて反応混合物を22 に冷却する。エタノール中11.7Nの塩酸(375ml,3.94mol)を加えて反応混合物を約20~25 で15時間撹拌する。反応混合物を0 に冷却し、ろ過し、生成物をイソプロパノールで洗浄し(それぞれ200mlで3回);次に45 で一定重量になるまで乾燥させて無色結晶を得る。質量スペクトルと<sup>1</sup>H-NMR-スペクトルは割当構造と一致する。

質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 101 [M+H]<sup>+</sup>

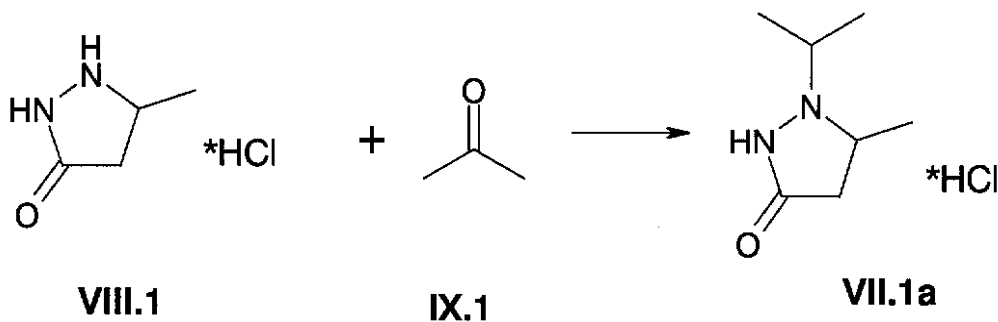
## 【0030】

20

実施例1.2:

1-(1-メチルエチル)-5-メチル-3-ピラゾリジノン-塩酸塩(VII.1a)の調製

## 【化4】



30

## 【0031】

5-メチル-3-ピラゾリジノン-塩酸塩(692g;5.07mol)をイソプロパノール(4.9L)に懸濁させる。50%の水酸化ナトリウム水溶液(270ml;5.07mol)と木炭上パラジウム(10質量%)(70g)をアセトン(744ml,10mol)と共に加える。次に、50 で3バール(42psi)の水素雰囲気下、水素の取込みが止むまで混合物を水素化する。反応混合物をろ過し、減圧蒸留で溶媒を除く。

残留物を1Lのイソプロパノールで2回処理し、引き続き減圧蒸留して溶媒を除く。残留物をイソプロパノール(3.5L)に溶かしてろ過する。ろ液にエタノール中10.5Nの塩化水素(482ml;5.06mol)を添加し、塩酸塩を沈殿させてろ過で単離する。これをイソプロパノールで2回(2×500ml)洗浄し、45 で乾燥させ、無色結晶として生成物を得る。

40

質量スペクトルと<sup>1</sup>H-NMR-スペクトルは割当構造と一致する。

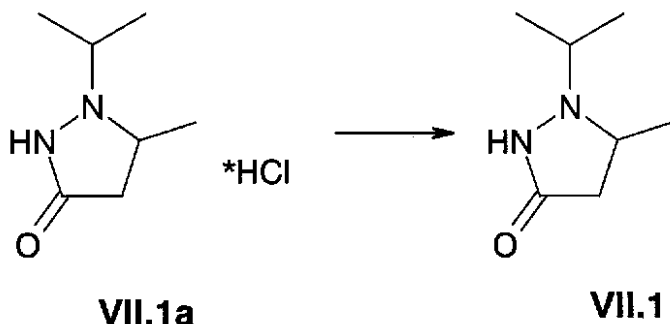
質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 143 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0032】

実施例1.3:

1-(1-メチルエチル)-5-メチル-3-ピラゾリジノン(VII.1)の調製

## 【化5】



10

## 【0033】

1-(1-メチルエチル)-5-メチル-3-ピラゾリジノン塩酸塩(150g;0.84mol)を炭酸カリウム飽和水溶液(1.2L)と酢酸エチル(1.0L)で処理する。混合物をろ過し、相を分ける。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中でエバポレートして1-(1-メチルエチル)-5-メチル-3-ピラゾリジノンを固体として得る。

質量スペクトルと<sup>1</sup>H-NMR-スペクトルは割当構造と一致する。

質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 143 [M+H]<sup>+</sup>

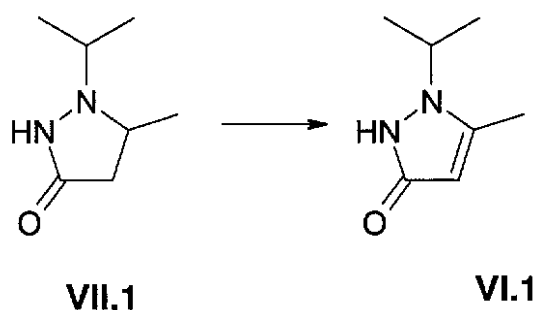
## 【0034】

実施例1.4:

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(VI.1)の調製

20

## 【化6】



30

## 【0035】

温めながら1-(1-メチルエチル)-5-メチル-3-ピラゾリジノン(390g;2.74mol)を酢酸(170ml)に溶かす。温度を約65℃に維持しながら、35%の過酸化水素水溶液(260ml;3.0mol)を3時間以内で加える。次に、反応混合物を約20~25℃で15時間攪拌する。水(1.2L)を加え、約1Lの50質量%の水酸化ナトリウム水溶液を添加して混合物のpHを約7に調整する。5℃に冷却したらすぐ反応混合物をろ過する。生成物を水で洗浄し、約50℃で乾燥させる。無色結晶が得られる。

質量スペクトルと<sup>1</sup>H-NMR-スペクトルは割当構造と一致する。

質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 141 [M+H]<sup>+</sup>

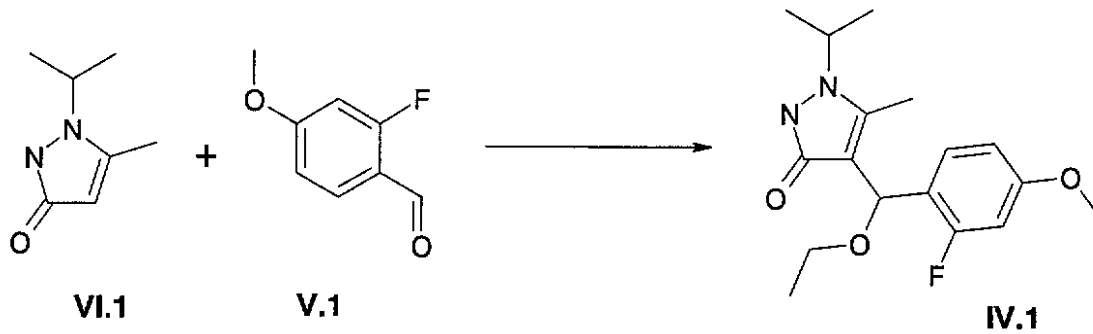
## 【0036】

実施例1.5:

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-(エトキシ)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(IV.1)

40

## 【化7】



10

## 【0037】

ピロリジン(21ml;0.257mol)と酢酸(22ml;0.385mol)をエタノール(2.7L)中の1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(180g;1.28mol)と2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド(198g;1.28mol)の混合物に加える。この懸濁液を約50℃に約67時間加熱する。次に、反応混合物を約17℃に冷ましてろ過する。生成物をジイソプロピルエーテル(500ml)で洗浄し、引き続きTHF(2.5L)と還流させる。得られた溶液をセライトと木炭のパッドを通じてろ過する。真空中でろ液を濃縮し、該懸濁液に水(2L)を加え、冷却してろ過する。無色結晶を50℃で乾燥させる。

質量スペクトルと<sup>1</sup>H-NMR-スペクトルは割当構造と一致する。

20

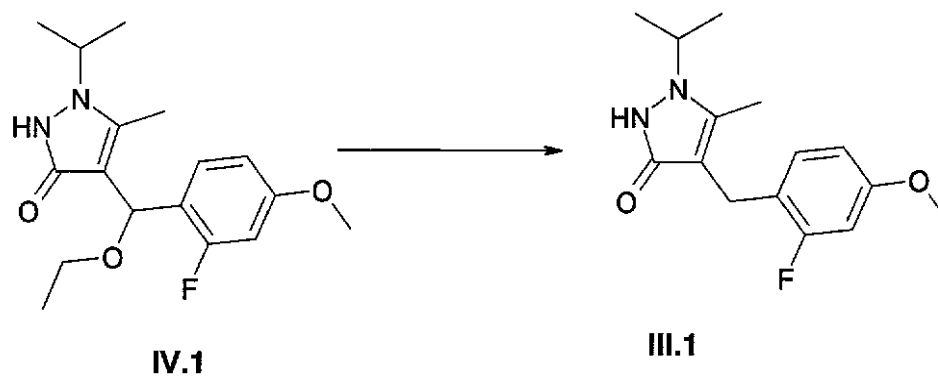
質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 323 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0038】

実施例1.6:

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(III.1)

## 【化8】



30

## 【0039】

1,2-ジヒドロ-1-(1-メチルエチル)-4-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)-(エトキシ)メチル]-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(294g;1.28mol)、メタノール(4.5L)、塩酸水溶液(30%;11g)及び水(80mL)の混合物を木炭上パラジウム(10質量%)(65g)と50℃及び3バールの水素圧で水素の取込みが止むまで水素化する。反応混合物にTHF(2.3L)を加えてからろ過する。触媒をTHF(1L)で洗浄し、減圧蒸留で溶媒を除いて残存体積を約700~800mlにする。結果の懸濁液を水(1L)中に攪拌しながら注ぐ。沈殿物をろ過で単離し、水(400ml)で洗浄し、55℃で乾燥させて結晶(明るいベージュ色)を得る。

40

質量スペクトルと<sup>1</sup>H-NMR-スペクトルは割当構造と一致する。

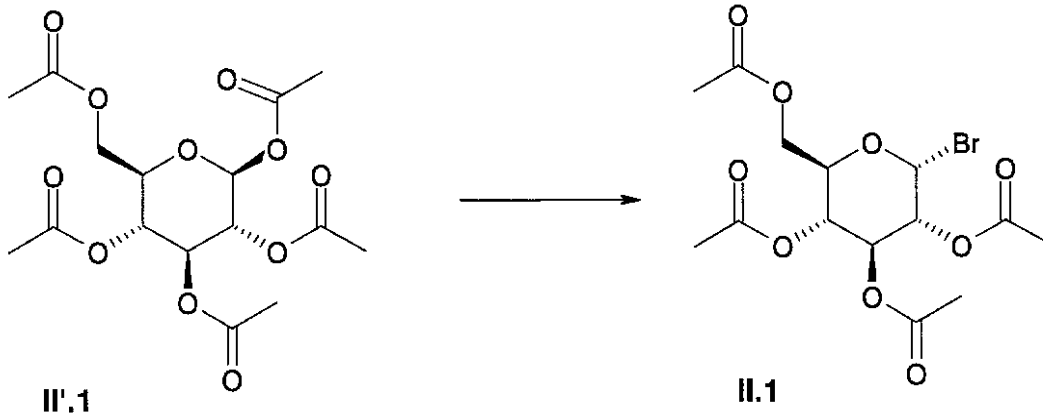
質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 279 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0040】

実施例1.7:

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルプロミド(II.1)

## 【化9】



10

## 【0041】

1,2,3,4,6-ペンタ-O-アセチル-β-D-グルコピラノース(100g,0.251mol)をトルエン(210ml)に懸濁させる。無水酢酸(9.5ml;0.1mol)を添加後、酢酸中30%の臭化水素酸(200ml,1mol)を加える。混合物を18℃で30分攪拌する。次に、氷/水(300ml)と食塩水(100ml)の混合物を攪拌しながら加える。相を分け、水相をトルエン(100ml)で抽出する。有機相を混ぜ合わせて炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)と食塩水(100ml)で洗浄する。減圧下で乾燥及び溶媒を蒸発させて油を得、これにメチル-t-ブチルエーテル(150ml)とメチルシクロヘキサン(300ml)を加えて結晶させる。生成物をろ過で単離し、メチルシクロヘキサンで洗浄し、真空下45℃で乾燥させる。

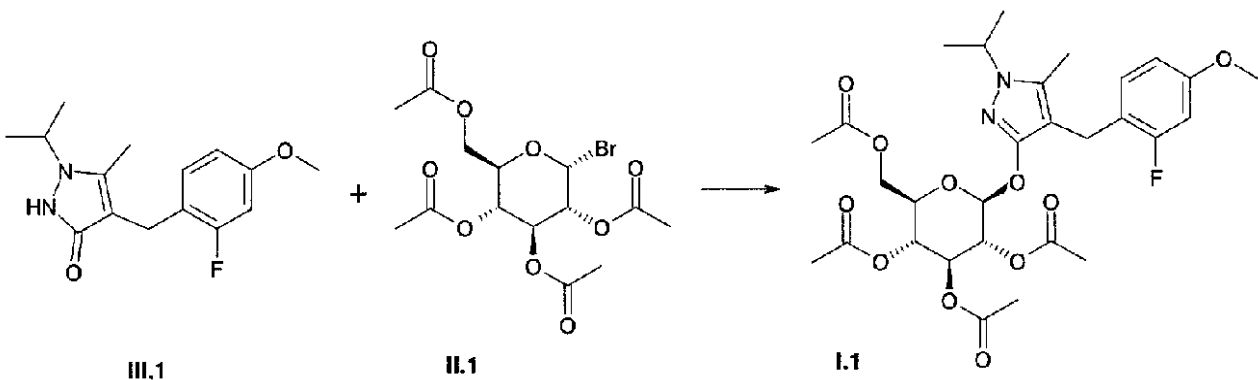
20

## 【0042】

実施例1.8:

1'-((1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O)-(2,3,4,6-O-テトラアセチル)-β-D-グルコピラノシド(I.1)

## 【化10】



30

## 【0043】

ジクロロメタン(1M;780mL)中の(2,3,4,6-O-テトラアセチル)-β-D-グルコピラノシルブロミド(485g;1.169mol)、1,2-ジヒドロ-1-((1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-3H-ピラゾール-3-オン(161g;0.58mol)及びテトラブチルアンモニウムクロリド(9.4g;0.029mol)の混合物に水酸化カリウム水溶液(1M;870ml)を添加する。さらに水酸化カリウム水溶液(4N;約870ml)を添加して水層のpHを約13で一定に保ちながら、塩基の消費が止むまで(約5時間)、25~27℃で二相混合物を激しく攪拌する。反応の進行をHPLCでモニターする。次に、相を分けて水相をジクロロメタン(800ml)で抽出する。混ぜ合わせた有機相を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、減圧下でエバポレートして油(黄色)を得る。これをさらに精製せずに次反応工程で使用する。質量スペクトルと<sup>1</sup>H-NMR-スペクトルは割当構造と一致する。質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 609 [M+H]<sup>+</sup>

40

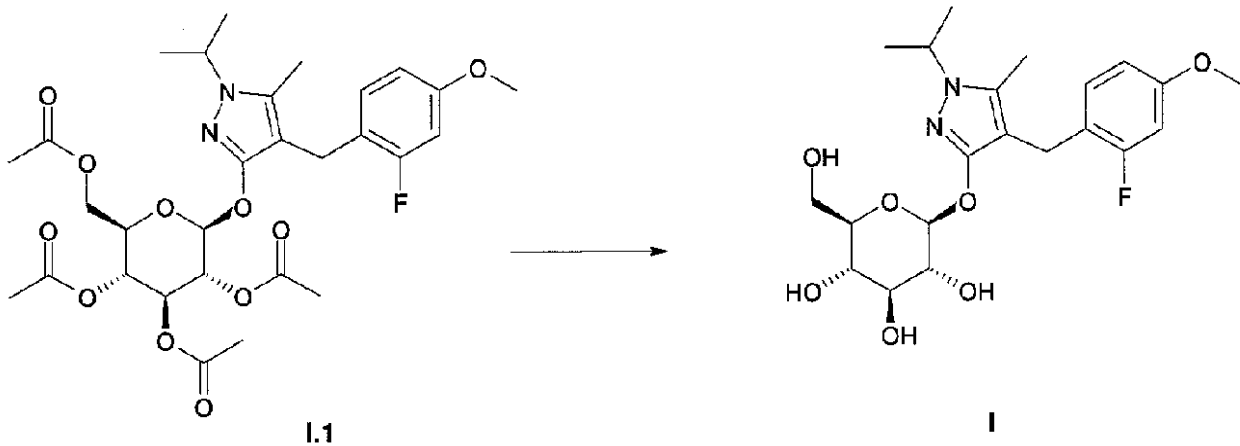
50

【 0 0 4 4 】

実施例1.9a、b：

1'-((1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-)-D-グルコピラノシド(I)

【化11】



10

【 0 0 4 5 】

実施例1.9a：

前反応の粗製1'-((1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-O-テトラアセチル)-)-D-グルコピラノシド(4.13g; 約0.58mol)を乾燥エタノール(1L)に溶かす。カリウム-t-ブトキシド(6.6g; 0.058mol)を加えて反応混合物を約20~25℃で約15時間攪拌する。酢酸(3.3ml; 0.058mol)を加え、減圧下で蒸留して溶媒を除く。結果残留物を酢酸エチル(2L)に溶かして食塩水(800ml)で洗浄する。有機相を分け、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下でエバポレートして樹脂状固体を得る。

質量スペクトルと<sup>1</sup>H-NMR-スペクトルは割当構造と一致する。

質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>)：m/z = 441 [M+H]<sup>+</sup>

【 0 0 4 6 】

実施例1.9b：

前反応の粗製1'-((1-メチルエチル)-4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1H-ピラゾール-3'-O-(2,3,4,6-O-テトラアセチル)-)-D-グルコピラノシド(3.28g)を1-ブタノール(900mL)に溶かす。次にメタノール中ナトリウムメトキシドの30%溶液(146g, 0.808mol)を加えて反応混合物を約20~25℃で約15時間攪拌する。反応混合物を食塩水で3回(15%, 600mL, 300mL, 300mL)洗浄してから減圧蒸留で溶媒の90%を除去する。

【 0 0 4 7 】

実施例2：結晶形の調製：

上述したように、高温、例えば約50℃以上の温度での乾燥プロセス中、及び低い相対湿度のような該乾燥プロセス時の条件によって、少なくともいくらかの量の水も除去される。このプロセスは可逆性なので、標準状態、好ましくは湿潤環境、例えば30%より高いか又は30~60%の相対湿度における物質の貯蔵は、再び含水量を増やす。

実施例2.1：

21.9gの樹脂状又は泡沫状の4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1'-((1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-3'-O-)-D-グルコピラノシドをエタノールに溶かす。減圧下で蒸留して、ちょうど発泡開始点まで溶媒を除く。結果の濃厚な清澄シロップを約20℃で水(75ml)に溶かし、ガラス棒で引っかけて結晶化を誘発する。懸濁液を約20℃で約16時間攪拌することによって、結晶化プロセスを完了させる。生成物をろ過で単離し、冷却水で洗浄し、デシケーター内(NaOHペレット)でまず約20℃にて乾燥させ、最後に約40℃で乾燥させて無色結晶を得る。

50

## 実施例2.2:

27.80gの樹脂状の4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1'-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-3'-O--D-グルコピラノシドをTHF(28mL)に溶かす。TBME(190mL)と水(1mL)を加え、混合物を加熱還流させる。熱溶液をろ過し、ろ液中、ガラス棒で引っかくか又は種晶を播いて結晶化を誘発する。約20℃で15時間攪拌することによって結晶化を完了させる。生成物をろ過で単離し、TBMEで洗浄し、40~50℃で乾燥させる。

## 実施例2.3:

16mLのTHFを28gの樹脂状の4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1'-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-3'-O--D-グルコピラノシドに加える。TBME(100mL)を添加して混合物を50℃に温める。清澄溶液に水(1.1mL)とさらなるTBME(120mL)を50℃で加える。次に、熱溶液に種晶を播いて1時間以内で30℃に冷ます。或いは例えばガラス棒で引っかけて結晶化を誘発してもよい。結果の濃厚懸濁液をさらに約0℃に冷却し、この温度で2.5時間攪拌する。次にろ過し、冷却TBMEで洗浄し、45℃で乾燥させて結晶生成物を得る。

10

【0048】

## 実施例2.4:

28gの樹脂状4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1'-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-3'-O--D-グルコピラノシドをTHF(26ml)と水(2.1ml)の混合物に60℃で溶かす。TBME(150mL)を添加し、熱混合物をろ過する。不溶物をTBME(50ml)で洗浄する。混ぜ合わせた濁ったろ液を再び加熱し、結果の溶液に種晶を播いて1.5時間以内で室温(約20℃)に冷ます。種晶を使用する代わりに、例えばガラス棒で引っかけて結晶化を開始させてよい。結果の濃厚懸濁液をさらに0℃に冷却し、1.5時間攪拌後、ろ過する。生成物をTBME(30ml)で洗浄し、最後に40℃で乾燥させて無色結晶を得る。

20

## 実施例2.5:

33gの樹脂状の4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1'-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-3'-O--D-グルコピラノシドを約80℃で150mlの酢酸n-ブチルに溶かす。溶液を木炭上でろ過し、該木炭をさらなる熱い50mlの酢酸n-ブチルで洗浄する。混ぜ合わせた30℃の温かいる液に水(2.1ml)を加える。溶液に種晶を播いて0℃で16時間攪拌する。結果の懸濁液に10分以内で300mlのTBMEを加える。混合物を-6℃に冷却し、1時間攪拌後、ろ過する。固体をTBME(200ml)で洗浄してから50℃で一晩乾燥させて無色結晶を得る。

30

## 実施例2.6:

好ましくは実施例1.9bの方法で得られるような粗製4'-[(2-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1'-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-3'-O--D-グルコピラノシド(約237g)に60℃で1-ブタノール(450mL)とn-ヘプタン(1.50L)を加える。混合物をろ過し、フィルターを1-ブタノール(1.20L)とn-ヘプタン(3.75L)の混合物で洗浄する。水(33.9g)を加え、ろ液を40℃に冷まして種晶を播く。或いは例えばガラス棒で引っかけて結晶化を誘発してよい。溶液をゆっくり0℃に冷ます(15時間)。遠心分離で生成物を単離し、1-ブタノールとn-ヘプタンの冷却混合物で洗浄する。生成物を真空乾燥器内40~50℃で乾燥させる。

40

【図面の簡単な説明】

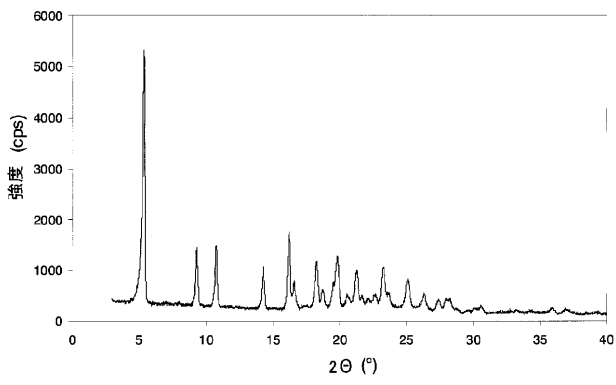
【0049】

【図1】本発明の結晶形のX線粉末回折図を示す。

【図2】結晶形のDSCによる融点及びTGによる重量減少の熱分析と定量を示す。

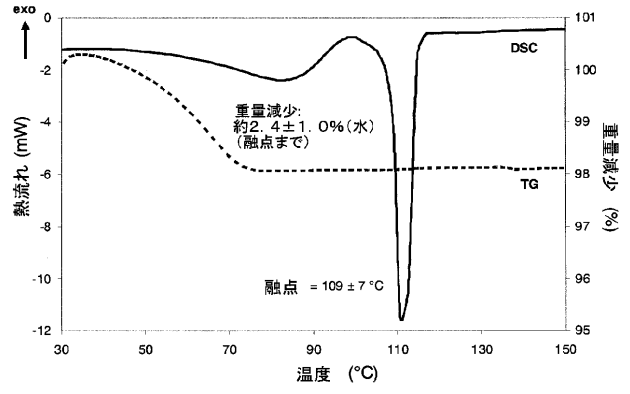
【 図 1 】

Figure 1: 結晶形のX線粉末回折パターン



【 図 2 】

Figure 2: 結晶形のDSC及びTG図



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2007/050209

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07H17/02 A61K31/7056 A61P3/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07H A61K A61P		
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, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 338 603 A (AJINOMOTO CO., INC) 27 August 2003 (2003-08-27) cited in the application page 21, paragraph 91 - page 22, paragraph 95 -----	1-22
<input 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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 April 2007		Date of mailing of the international search report 13/04/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer MATES VALDIVIELSO, J



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/050209

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1338603	A	AU 1099002 A	15-05-2002
		WO 0236602 A1	10-05-2002
		US 2004006025 A1	08-01-2004

## 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 3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P 27/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
	A 6 1 P	27/12	
	A 6 1 P	27/02	

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, LV, LY, MA, MD, 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 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 クレーマー ゲルト

ドイツ連邦共和国 8 8 4 3 6 エーベルハルツェル アウエンヴェーク 3 8 アー

(72)発明者 マルティン ハンス ユールゲン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ケーニツヒスベルクアレー 5

(72)発明者 アデルゴス ゲブハルト

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ゲシュヴィシュター ショール シュトラーセ 7  
5

(72)発明者 デュギ クラウス

ドイツ連邦共和国 0 1 3 2 4 ドレスデン ヒーツィッヒシュトラーセ 3

(72)発明者 デュラン アディル

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ カシュタニーンヴェーク 8

(72)発明者 アイケルマン ペーター

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ ネルケンヴェーク 9

(72)発明者 マイアー シュテファン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ラウレンビュールヴェーク 2

(72)発明者 ビネッティ ザビーネ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ファニー ヘンゼル シュトラーセ 4

(72)発明者 リッター レジーネ

ドイツ連邦共和国 6 5 2 0 3 ヴィースパーデン ヴィルヘルム カレ シュトラーセ 2

(72)発明者 シルハー ゲブハルト

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ アーホルンヴェーク 1

(72)発明者 シュトライハー リューディガー

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ カシュタニーンヴェーク 3 1

(72)発明者 トーマス レオ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ フューネルフェルトシュトラーセ 4 6

Fターム(参考) 4C057 AA14 BB02 CC01 DD01 KK01

4C086 AA01 AA02 AA03 EA11 GA15 MA01 MA04 NA03 ZA20 ZA33  
ZA39 ZA40 ZA45 ZA70 ZA81 ZC21 ZC35 ZC41

(54) 【発明の名称】 1' - (1 - メチルエチル) - 4' - [(2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル)メチル] - 5  
'- メチル - 1H - ピラゾール - 3' - O - - D - グルコピラノシドの結晶形、その製造方法  
及び薬物製造のためのその使用