

(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2021-512851
(P2021-512851A)

(43) 公表日 令和3年5月20日(2021.5.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07H 19/04 (2006.01)	C07H 19/04 CSP	4C057
A61K 31/7056 (2006.01)	A61K 31/7056	4C086
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	
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 35 頁)

(21) 出願番号 特願2020-536944 (P2020-536944)
 (86) (22) 出願日 平成31年2月3日 (2019.2.3)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年7月2日 (2020.7.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2019/074667
 (87) 国際公開番号 WO2019/154388
 (87) 国際公開日 令和1年8月15日 (2019.8.15)
 (31) 優先権主張番号 201810130672.2
 (32) 優先日 平成30年2月8日 (2018.2.8)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 中国 (CN)

(71) 出願人 518020370
 亜宝薬業集団股▲フン▼有限公司
 YABAO PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.
 中華人民共和国 044600 山西省運城市▲ルイ▼城県富民路43号
 No. 43 Fumin Road, Ruicheng County, Yuncheng, Shanxi 044600, China

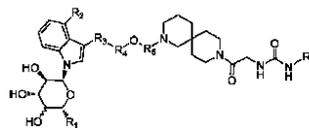
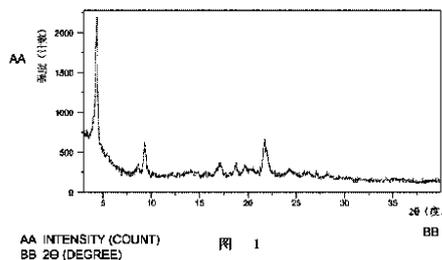
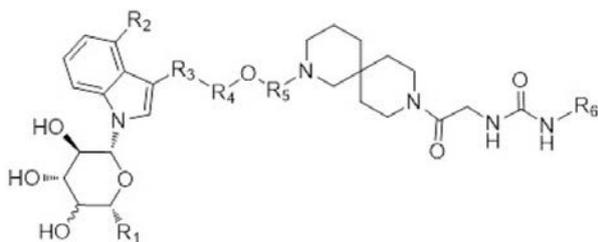
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピラノース置換複素環式化合物の塩、その調製方法および用途

(57) 【要約】

本願は、ピラノース置換複素環式化合物の塩、その調製方法および用途に関し、具体的には、式(I)の化合物またはそのプロドラッグの酸付加塩に関する。また、結晶形態である式(I)の化合物またはそのプロドラッグのD-グルクロン酸塩に関する。式(II)の化合物のD-グルクロン酸塩は、結晶可能性、次の精製、安定性、成薬確率(druggability)または品質管理の点で特に顕著な利点があるため、当該薬物の成薬確率、純度および品質管理等を改善するのに適しており、当該薬物の規模なプロセス開発を改善するのに最適している。

【化1】



(I)

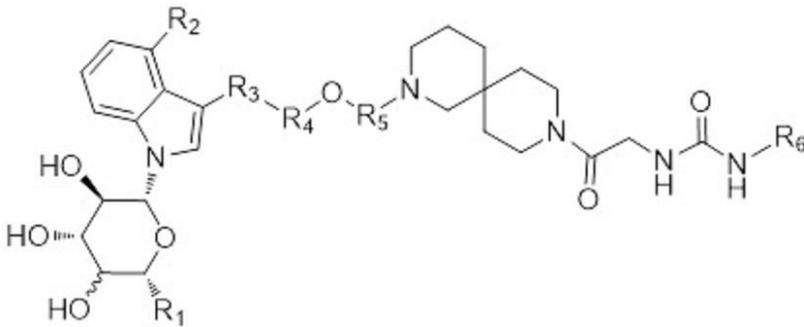
(II)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) :

【化 1】



10

(I)

で示される化合物またはそのプロドラッグの酸付加塩であって、

式 (I) 中、R₁、R₂ および R₆ は、互いに同一でも異なってもよく、非置換または 1 つ以上の R_a で任意に置換された C₁ - 8 のアルキル基から独立して選択され；

R₃ および R₅ は、互いに同一でも異なってもよく、非置換または 1 つ以上の R_b で任意に置換された - (CH₂)_n - から独立して選択され；

20

R₄ は、非置換または 1 つ以上の R_c で任意に置換された C₆ - 20 のアリール基から選択され；

R_a、R_b および R_c は、互いに同一でも異なってもよく、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、メルカプト基、ニトロ基またはアミノ基から独立して選択され；

n は、1 ~ 8 の整数から選択され；

前記酸付加塩は、マレイン酸塩、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、ゲンチジン酸塩、酒石酸塩または D - グルクロン酸塩から選択され、

前記プロドラッグは、式 (I) で示される化合物のヒドロキシル基と第一酸から形成されるエステルであり、前記ヒドロキシル基は、好ましくは糖ヒドロキシル基であり、上記第一酸は、好ましくは、カルボン酸、リン酸またはスルホン酸である、酸付加塩。

30

【請求項 2】

R₁ は、- CH₃、- CH₂ CH₃、- CH₂ Cl、- CH₂ F、- CH₂ OH または - CH₂ SH から選択され、

R₂ は、- CH₃、- CH₂ CH₃ または - CH₂ CH₂ CH₃ から選択され、

R₃ は、- CH₂ -、- (CH₂)₂ - または - (CH₂)₃ - から選択され、

R₄ は Ph - であり、

R₅ は、- CH₂ -、- (CH₂)₂ - または - (CH₂)₃ - から選択され、

R₆ は、- CH₃、- CH₂ CH₃、- CH₂ CH₂ CH₃、- CH (CH₃)₂、- CH (CH₃) CH₂ CH₃ または - CH₂ CH (CH₃)₂ から選択され、

前記酸付加塩は、硫酸塩、リン酸塩、酒石酸塩または D - グルクロン酸塩から選択され、好ましくは、前記酸付加塩において、式 (I) で示される化合物と、塩を形成した第二酸とのモル比は 1 : 1 であり、

40

好ましくは、前記式 (I) で示される化合物は、下記式 (II) :

好ましくは、前記結晶形 A は、ほぼ図 1 に示されるような粉末 X 線回折図を有し；

(2) 式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 D であって、前記結晶形 D は、2θ の角度で表される粉末 X 線回折図において、 $8.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.2^\circ$ および $21.5 \pm 0.2^\circ$ の 1 つ以上に特徴的なピークがあり、

好ましくは、前記結晶形 D は、ほぼ図 3 に示されるような粉末 X 線回折図を有し；

(3) 式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 C であって、前記結晶形 C は、ほぼ図 5 における結晶形 C のスペクトル線に示されるような粉末 X 線回折図を有し；

(4) 式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 E であって、前記結晶形 E は、ほぼ図 5 における結晶形 E のスペクトル線に示されるような粉末 X 線回折図を有し；

(5) 式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 F であって、前記結晶形 F は、ほぼ図 5 における結晶形 F のスペクトル線に示されるような粉末 X 線回折図を有する、

からなる群から選択される 1 種または複数種のものである、請求項 7 に記載の結晶形態。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の結晶形態の調製方法であって、

(1) 前記結晶形態は、結晶形 A を含む場合、

前記調製方法は、式 (I I) で示される化合物を、テトラヒドロフランと水の混合溶媒に、D - グルクロン酸と反応させ、反応が完了した後、乾燥して、結晶形 A を得ることを含み、

好ましくは、式 (I I) で示される化合物および D - グルクロン酸を、テトラヒドロフランと水の混合溶媒に混合し、攪拌し、固体を分離し、乾燥して、結晶形 A が得られ、

好ましくは、前記分離は、遠心分離であり、

好ましくは、式 (I I) で示される化合物の質量 (g) と前記混合溶媒の体積 (mL) との比は $1.25 : (5 \sim 20)$ であり、好ましくは $1.25 : (5 \sim 15)$ であり、より好ましくは $1.25 : 10$ であり、

好ましくは、テトラヒドロフランと水の体積比は $19 : (0.5 \sim 1.5)$ であり、より好ましくは $19 : 1$ であり；

(2) 前記結晶形態が結晶形 D を含む場合、

前記調製方法は、式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 A を、ブタノン、1,4 - ジオキサンまたはそれらの混合物に攪拌し、固体を分離し、乾燥して、結晶形 D を得ることを含み、

好ましくは、前記分離は、遠心分離であり、

好ましくは、式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 A を、ブタノン、1,4 - ジオキサンまたはそれらの混合物に一晩で懸濁攪拌し、

好ましくは、結晶形 A の質量 (g) と、ブタノン、1,4 - ジオキサンまたはそれらの混合物の総体積 (mL) との比は $2 : (5 \sim 15)$ であり、好ましくは $2 : (5 \sim 10)$ であり、より好ましくは $2 : 10$ であり；

(3) 前記結晶形態が結晶形 C を含む場合、

前記調製方法は、式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 A を、イソプロパノールに懸濁し、攪拌し、固体を分離し、乾燥して、結晶形 C を得ることを含み、

好ましくは、前記乾燥は 2 時間以上の真空乾燥であり、分離は遠心分離であり、

好ましくは、結晶形 A の質量 (g) とイソプロパノールの体積 (mL) との比は $2 : (5 \sim 15)$ であり、好ましくは $2 : (5 \sim 10)$ であり、より好ましくは $2 : 10$ であり；

(4) 前記結晶形態が結晶形 E を含む場合、

前記調製方法は、式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 A をトルエ

10

20

30

40

50

ンに懸濁し、攪拌し、固体を分離し、乾燥して、結晶形 E を得ることを含み、
好ましくは、前記乾燥は 2 時間以上の真空乾燥であり、分離は遠心分離であり、
好ましくは、結晶形 A の質量 (g) とトルエンの体積 (m L) との比は 2 : (5 ~ 1 5)
、好ましくは 2 : (5 ~ 1 0) 、より好ましくは 2 : 1 0 であり；

(5) 前記結晶形態が結晶形 F を含む場合、
前記調製方法は、式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 A をジクロロメタンに懸濁し、攪拌し、固体を分離し、乾燥して、結晶形 F を得ることを含み、
好ましくは、前記乾燥は 2 時間以上の真空乾燥であり、分離は遠心分離であり、
好ましくは、結晶形 A の質量 (g) とジクロロメタンの体積 (m L) との比は 2 : (5 ~ 1 5) であり、好ましくは 2 : (5 ~ 1 0) であり、より好ましくは 2 : 1 0 である；
調製方法。

10

【請求項 1 0】

請求項 1 又は 2 に記載の酸付加塩、及び / 又は請求項 7 又は 8 に記載の結晶形態、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬品組成物。

【請求項 1 1】

前記医薬品組成物は製剤であり、
前記製剤は、経口、非経口、粘膜、経鼻、局所、舌下によって投与できる、請求項 1 0 に記載の医薬品組成物。

【請求項 1 2】

医薬品の調製における、請求項 1 又は 2 に記載の酸付加塩、請求項 7 又は 8 に記載の結晶形態、または請求項 1 0 または 1 1 に記載の医薬品組成物の使用；

20

好ましくは、前記医薬品は、S G L T - 1 または S G L T - 2 が媒介する疾患または病気の予防及び / 又は治療に使用でき、より好ましくは、前記 S G L T - 1 または S G L T - 2 が媒介する疾患または病気は、高血糖症関連疾患、耐糖能異常 (I G T) 、空腹時グルコース障害 (I F G) またはメタボリックシンドロームを含み、さらに好ましくは、前記高血糖症関連疾患は糖尿病であり、よりさらに好ましくは、前記糖尿病は、1 型糖尿病または 2 型糖尿病を含む、使用。

【請求項 1 3】

疾患の治療における請求項 1 又は 2 に記載の酸付加塩、請求項 7 又は 8 に記載の結晶形態、または請求項 1 0 または 1 1 に記載の医薬品組成物の使用；

30

好ましくは、前記疾患は、S G L T - 1 または S G L T - 2 が媒介する疾患または病気を含み、より好ましくは、前記 S G L T - 1 または S G L T - 2 が媒介する疾患または病気は、高血糖症関連疾患、耐糖能異常 (I G T) 、空腹時グルコース障害 (I F G) またはメタボリックシンドロームを含み、さらに好ましくは、前記高血糖症関連疾患は糖尿病であり、よりさらに好ましくは、前記糖尿病は、1 型糖尿病または 2 型糖尿病を含む、使用。

【請求項 1 4】

疾患を治療するための方法であって、
必要な患者に対して、治療上有効な量の、請求項 1 又は 2 に記載の酸付加塩、請求項 7 又は 8 に記載の結晶形態、または請求項 1 0 または 1 1 に記載の医薬品組成物を投与することを含み、

40

好ましくは、前記疾患は、S G L T - 1 または S G L T - 2 が媒介する疾患または病気を含み、より好ましくは、前記 S G L T - 1 または S G L T - 2 が媒介する疾患または病気は、高血糖症関連疾患、耐糖能異常 (I G T) 、空腹時グルコース障害 (I F G) またはメタボリックシンドロームを含み、さらに好ましくは、前記高血糖症関連疾患は糖尿病であり、よりさらに好ましくは、前記糖尿病は、1 型糖尿病または 2 型糖尿病を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

50

本願は、2018年02月08日に中国知的財産権局に出願された、「ピラノース置換複素環式化合物の塩、その調製方法および用途」と題された、第201810130672.2号の中国特許出願に基づく優先権を主張するものであり、その全内容は参照を持ってここに援用される。

【0002】

本願は、医薬品化学の分野に属し、特に、ピラノース置換複素環式化合物の塩、その調製方法および用途に関する。

【背景技術】

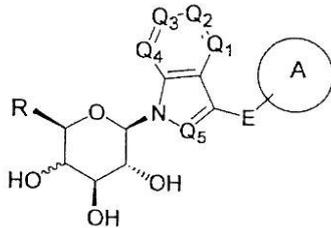
【0003】

腎臓は生体の糖代謝の点で、きわめて重要な役割を果たす。グルコースは、糸球体で濾過され、且つ腎臓の近位尿細管で再吸収されている。グルコースは、生体内の細胞膜の脂質二重層を自由に通過することができず、細胞膜上のグルコーストランスポーターに依存しなければ通過できない。ナトリウム依存性グルコース輸送体(SGLTs)は、小腸粘膜と腎臓の近位尿細管で発見されたトランスポーター遺伝子ファミリーであり、腎臓でのグルコース再吸収のプロセスは主にSGLTsを介して行われている。中でも、SGLT-1とSGLT-2は、最も注目されているサブタイプである。SGLT-1は、主に、小腸の刷子縁および腎臓の近位尿細管から遠いS3セグメントに分布し、少量は、心臓および気管で発現し、親和性が高く、輸送能力が低いトランスポーターである。SGLT-2は、主に腎臓の近位尿細管のS1セグメントに分布し、親和性が低く、輸送能力が高いトランスポーターであり、その主な生理学的機能は、腎臓の近位尿細管に、糸球体濾過液における90%のグルコースを再吸収することであり、残りの10%は、SGLT-1によって再吸収される。

【0004】

キッセイ薬品工業株式会社は、以下の一般構造を有する化合物がSGLT-1及び/又はSGLT-2阻害活性を有し、血糖値の上昇を阻害したり、血糖値を正常化したりできると報告している：

【化1】

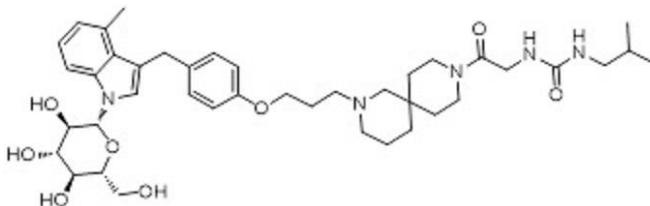


30

【0005】

その後、イーライリリー・アンド・カンパニーは、以下に示すようなグルコピラノシルで置換されたインドール-ウレア誘導体、およびSGLT-1阻害剤としての用途を報告している：

【化2】



40

【0006】

50

従来、上記インドール-ウレア誘導体又はその塩形の結晶形を記載している文献は、まだ存在しなかった。医薬品の製造、品質管理、および固体経口製剤の開発の展望等を改善することに対して、精製および品質管理に有利する医薬品化合物およびその形態を開発することがとって重要であることを、当業者は理解している。しかし、医薬品化合物なら結晶多形現象が一般的ですが、具体的な特定の薬物と言え、化合物自体またはそのさまざまな塩形のうち、精製、品質管理、および創薬に適したものを選定することは、大量の合成およびスクリーニングを実施することが必要であり、化合物およびその塩形、またはそれらと溶媒との組み合わせを常に調整することも必要である。そうしなければ、所望の製品を得ることが可能にならない。しかも、これに基づいて、治療効果が改善された製品の開発は、さらなる長期的な要求となっている。したがって、医薬品研究者の重要な仕事には、精製、品質管理、および薬物の形態に深く関連している化合物またはその塩形を発見すること、並びに、精製、品質管理および創薬の展望が悪い化合物を可能な限り早く排除することも含まれている。しかし、これらの問題の解決は、事後に見えるほど簡単なものではない。効率的な医薬品開発プロセスでは、製品の品質、再現性、耐久性、コスト利益を総合的に考慮する必要がある。

10

20

30

40

50

【0007】

したがって、例えば結晶可能性、純度、成薬確率 (drugability)、品質管理などの、上記インドール-ウレア誘導体の性能に対して、まだ改善できる余地があるので、上記インドール-ウレア誘導体の適切な形態およびその調製方法を開発することが求められている。

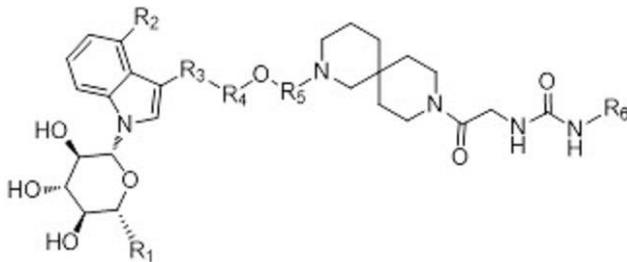
【発明の概要】

【0008】

本願は、上記課題を解決するために、下記一般式 (I) で示される化合物またはそのプロドラッグの酸付加塩である、酸付加塩を提供する：

【0009】

【化3】



(I)

【0010】

ただし、 R_1 、 R_2 および R_6 は、互いに同一でも異なってもよく、非置換または1つ以上の R_a で任意に置換された、 C_{1-8} のアルキル基から独立して選択され；
 R_3 および R_5 は、互いに同一でも異なってもよく、非置換または1つ以上の R_b で任意に置換された $-(CH_2)_n-$ から独立して選択され；
 R_4 は、非置換または1つ以上の R_c で任意に置換された C_{6-20} のアリール基から選択され；
 R_a 、 R_b および R_c は、互いに同一でも異なってもよく、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、メルカプト基、ニトロ基またはアミノ基から独立して選択され；
 n は、1 ~ 10 の整数から選択されるものであり；
 上記酸付加塩は、マレイン酸塩、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、ゲンチジン酸塩、酒石酸塩またはD-グルクロン酸塩から選択される。

【0011】

上記酸付加塩は、式 (I) で示される化合物の酸付加塩、または式 (I) で示される化合物のプロドラッグの酸付加塩を含み；

上記プロドラッグは、式 (I) で示される化合物のヒドロキシル基と第一酸から形成されるエステルであり；上記ヒドロキシル基は、好ましくは糖ヒドロキシル基であり；上記第一酸は、好ましくは、カルボン酸、リン酸またはスルホン酸であり；より具体的に、カルボン酸は、ギ酸、酢酸、安息香酸またはフェニル酢酸から選択され；上記スルホン酸は、メタンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸から選択される。

【 0 0 1 2 】

本願の実施形態の一部は、上記酸付加塩に関し、ここで、式 (I) で示される化合物における基が、以下に定義される基から独立して選択される：

R₁ は、 - C H₃、 - C H₂ C H₃、 - C H₂ C l、 - C H₂ F、 - C H₂ O H または - C H₂ S H から選択され；

R₂ は、 - C H₃、 - C H₂ C H₃ または - C H₂ C H₂ C H₃ から選択され；

R₃ は、 - C H₂ -、 - (C H₂)₂ - または - (C H₂)₃ - から選択され；

R₄ は、 P h - であり；

R₅ は、 - C H₂ -、 - (C H₂)₂ - または - (C H₂)₃ - から選択され；

R₆ は、 - C H₃、 - C H₂ C H₃、 - C H₂ C H₂ C H₃、 - C H (C H₃)₂、 - C H (C H₃) C H₂ C H₃ または - C H₂ C H (C H₃)₂ から選択され；

上記酸付加塩は、硫酸塩、リン酸塩、酒石酸塩または D - グルクロン酸塩から選択される。

【 0 0 1 3 】

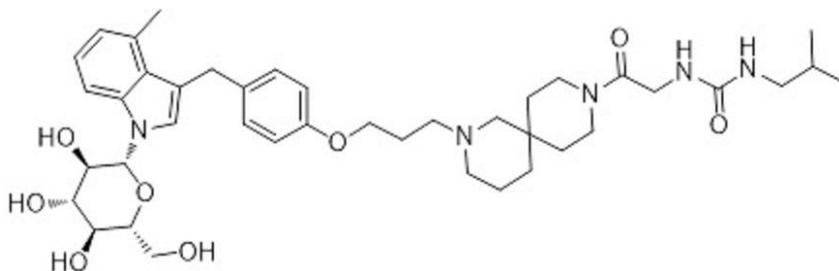
好ましくは、上記酸付加塩において、式 (I) で示される化合物と、塩を形成する第二酸とのモル比は 1 : 1 である。

【 0 0 1 4 】

好ましくは、上記式 (I) は、下記式 (I I) で示される構造を有する：

【 0 0 1 5 】

【 化 4 】



(I I) 。

【 0 0 1 6 】

また、本願は式 (I) で示される化合物またはそのプロドラッグを第二酸と反応させることを含む、上記酸付加塩の調製方法を提供する。

【 0 0 1 7 】

第二酸は、上記酸付加塩を調製するために必要な酸であり、本願の実施形態の一部において、硫酸、リン酸、酒石酸または D - グルクロン酸から選択される。

【 0 0 1 8 】

好ましくは、上記反応は溶媒の存在下で行われる。上記溶媒としては、特に制限されず、式 (I) で示される化合物を溶解できる溶媒が好ましい。

【 0 0 1 9 】

具体例として、上記溶媒は、アルコール系溶媒、ケトン系溶媒、エーテル系溶媒またはエステル系溶媒などから選択される 1 種、 2 種又は複数種であってもよい。

【 0 0 2 0 】

例えば、上記アルコール系溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ペンタノール、デカノール、 n - ドデシルアルコール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェニルエタノールから選択され；

上記ケトン系溶媒は、アセトン、ブタノン、メチルイソアセトン、メチルシクロヘキサノン、シクロヘキサノン、メチルイソブチルケトンから選択され；

上記エーテル系溶媒は、エチルエーテル、メチルエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランから選択され；

上記エステル系溶媒は、酢酸エチル、酢酸ヘキシル、酢酸メチル、酢酸イソプロピルから選択される。

【0021】

上記酸付加塩の調製方法の実施形態の一部において、上記反応は、0~30 で、例えば15~30、20~25で行われる。

10

【0022】

上記酸付加塩の調製方法の実施形態の一部において、式(I)で示される化合物またはそのプロドラッグと、第二酸とのモル比は1:1以上であってもよく、好ましくは1:(1~2)であり、例えば1:(1~1.5)、1:(1~1.2)である。

【0023】

また、本願は、例えば、式(I)の化合物またはそのプロドラッグのD-グルクロン酸塩の結晶形態等、上記式(I)の化合物またはそのプロドラッグの酸付加塩の結晶形態を提供する。具体例として、本願は、例えば、式(II)の化合物またはそのプロドラッグのD-グルクロン酸塩の結晶形態等、式(II)の化合物またはそのプロドラッグの酸付加塩の結晶形態を提供する。

20

【0024】

具体例として、上記結晶形態は、以下の結晶形の1種または複数種から選択される。

【0025】

本願は、式(II)の化合物のD-グルクロン酸塩の結晶形Aを提供し、上記結晶形Aの2の角度で表される粉末X線回折(XRPD)図には、 $4.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ および $21.9 \pm 0.2^\circ$ の1箇所又は複数箇所に特徴的なピークがある。ここで、式(II)で示される化合物は、上記で定義した通りである；

好ましくは、上記結晶形Aは、ほぼ図1に示されるような粉末X線回折図を有する。

【0026】

好ましくは、上記結晶形Aの熱重量分析スペクトル(TGA)には、約 140°C で重量減少があり、例えば15.3%等の、15%超えの重量減少がある。

30

【0027】

好ましくは、上記結晶形Aは、ほぼ図2における(a)スペクトル線に示されるような熱重量分析スペクトルを有する。

【0028】

好ましくは、上記結晶形Aの示差走査熱量スペクトル(DSC)には、約 107.4°C と 130.5°C に吸熱ピークがある。

【0029】

好ましくは、上記結晶形Aは、ほぼ図2における(b)スペクトル線に示されるような示差走査熱量スペクトルを有する。

40

【0030】

また、本願は、式(II)で示される化合物とD-グルクロン酸をテトラヒドロフランと水の混合溶媒に反応させ、反応終了後、乾燥して、結晶形Aを得ることを含む、結晶形Aの調製方法を提供する。

【0031】

本願の結晶形Aの調製方法によれば、式(II)で示される化合物およびD-グルクロン酸をテトラヒドロフランと水の混合溶媒に混合攪拌し、固体を分離し、乾燥して、結晶形Aを得ることを含む。

【0032】

50

好ましくは、上記分離は、遠心分離であり；

好ましくは、上記攪拌は、1000rpm（回転/分）で7日以上行われる。

【0033】

好ましくは、上記乾燥は、2時間以上の真空乾燥である。

【0034】

本願の結晶形Aの調製方法の実施形態の一部において、式(II)で示される化合物と、D-グルクロン酸とのモル比は1:(1~1.1)であってもよく、例えば1:(1~1.05)、1:(1~1.03)である。

【0035】

本願の結晶形Aの調製方法の実施形態の一部において、式(II)で示される化合物の質量(g)と上記混合溶媒の体積(mL)との比は1.25:(5~20)であってもよく、例えば1.25:(5~15)、1.25:10である。

10

【0036】

本願の結晶形Aの調製方法の実施形態の一部において、テトラヒドロフランと水との体積比は19:(0.5~1.5)であってもよく、好ましくは19:1である。

【0037】

また、本願は、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩の結晶形Dを提供し、上記結晶形Dの2θの角度で表される粉末X線回折図には、8.5±0.2°、11.8±0.2°、18.6±0.2°および21.5±0.2°の1箇所又は複数箇所に特徴的なピークがある。

20

【0038】

好ましくは、上記結晶形Dは、ほぼ図3に示されるような粉末X線回折図を有する。

【0039】

好ましくは、上記結晶形Dの熱重量分析スペクトルには、約140°Cで重量減少があり、例えば9.3%等の、9%超えの重量減少がある。

【0040】

好ましくは、上記結晶形Dは、ほぼ図4における(a)スペクトル線に示されるような熱重量分析スペクトルを有する。

【0041】

好ましくは、上記結晶形Dの示差走査熱量スペクトルには、約82.5に吸熱ピークがある。

30

【0042】

好ましくは、上記結晶形Dは、ほぼ図4における(b)スペクトル線に示されるような示差走査熱量スペクトルを有する。

【0043】

本願によれば、上記結晶形Dが水への溶解度は30mg/mLを超え、溶解度は式(II)で示される化合物(溶解度<2.3mg/mL)より顕著に高まることがある。

【0044】

また、本願は、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩の結晶形Aを、ブタノン、1,4-ジオキサン、またはそれらの混合物に攪拌し、固体を分離し、乾燥して、結晶形Dを得ることを含む、上記結晶形Dの調製方法を提供する。

40

【0045】

好ましくは、上記調製方法は、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩の結晶形Aを、ブタノン、1,4-ジオキサン、またはそれらの混合物に一晩で懸濁攪拌することである。

【0046】

好ましくは、上記分離は、遠心分離である。

【0047】

本願の結晶形Dの調製方法の実施形態の一部において、結晶形Aの質量(g)とブタノン、1,4-ジオキサン、またはそれらの混合物の総体積(mL)との比は2:(5~1

50

5)であってもよく、例えば2:(5~10)、2:10である。

【0048】

また、本願は、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩の結晶形Cを提供し、上記結晶形Cは、ほぼ図5における結晶形Cのスペクトル線に示されるような粉末X線回折図を有する。

【0049】

また、本願は、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩の結晶形Aをイソプロパノールに懸濁攪拌し、固体を分離し、乾燥して、結晶形Cを得ることを含む、上記結晶形Cの調製方法を提供する。

【0050】

好ましくは、上記乾燥は、2時間以上の真空乾燥であり、分離は、遠心分離である。

【0051】

本願の結晶形Cの調製方法の実施形態の一部において、結晶形Aの質量(g)とイソプロパノールの体積(mL)との比は2:(5~15)であってもよく、例えば2:(5~10)、2:10である。

【0052】

また、本願は、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩の結晶形Eを提供し、上記結晶形Eは、ほぼ図5における結晶形Eのスペクトル線に示されるような粉末X線回折図を有する。

【0053】

また、本願は、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩の結晶形Aをトルエンに懸濁攪拌し、固体を分離し、乾燥して、結晶形Eを得ることを含む、上記結晶形Eの調製方法を提供する。

【0054】

好ましくは、上記乾燥は、2時間以上の真空乾燥であり、分離は、遠心分離である。

【0055】

本願の結晶形Eの調製方法の実施形態の一部において、結晶形Aの質量(g)とトルエンの体積(mL)との比は2:(5~15)であってもよく、例えば2:(5~10)、2:10である。

【0056】

また、本願は、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩の結晶形Fを提供し、上記結晶形Fは、ほぼ図5における結晶形Fのスペクトル線に示されるような粉末X線回折図を有する。

【0057】

また、本願は、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩の結晶形Aをジクロロメタンに懸濁し、攪拌し、固体を分離し、乾燥して、結晶形Fを得ることを含む、上記結晶形Fの調製方法を提供する。

【0058】

好ましくは、上記乾燥は、2時間以上の真空乾燥であり、分離は、遠心分離である。

【0059】

本願の結晶形Fの調製方法の実施形態の一部において、結晶形Aの質量(g)とジクロロメタンの体積(mL)との比は2:(5~15)であってもよく、例えば2:(5~10)、2:10である。

【0060】

また、本願は、上記式(I)で示される化合物或いはそのプロドラッグの酸付加塩、または上記酸付加塩の結晶形態、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬品組成物を提供する。

【0061】

また、本願は、上記結晶形態の式(I)で示される化合物またはそのプロドラッグのD-グルクロン酸塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬品組成物を提供する。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 2 】

また、本願は、上記式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬品組成物を提供する。

【 0 0 6 3 】

好ましくは、式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩は、結晶形態の式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩を 5 0 重量 % 以上含む。

【 0 0 6 4 】

本願はさらに、式 (I I) の化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 A、C、D、E、F の 1 種、2 種、または任意の組み合わせ、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬品組成物を提供する。

10

【 0 0 6 5 】

本願の医薬品組成物の実施形態の一部において、上記医薬品組成物は製剤であってもよい。具体的には、上記製剤は、経口、非経口、粘膜、経鼻、局所、舌下によって投与してもよく、例えば、製剤は、例えば錠剤またはカプセル剤の経口製剤であってもよい。

【 0 0 6 6 】

本願の医薬品組成物の実施形態の一部において、上記医薬品組成物における有効成分は、式 (I) で示される化合物またはそのプロドラッグの酸付加塩、上記結晶形態及び / 又は式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 A、C、D、E 及び / 又は F を含み、上記有効成分の含有量は、治療または予防に対する有効量であり、具体的には、1 日あたり約 0 . 1 0 m g から約 1 5 0 m g であってもよく、例えば、1 日あたり約 5 m g から約 5 0 m g である。

20

【 0 0 6 7 】

また、本願は、医薬品の調製における、式 (I) の化合物またはそのプロドラッグの酸付加塩、上記結晶形態、および上記医薬品組成物の用途を提供する。

【 0 0 6 8 】

また、本願は、医薬品の調製における、上記結晶形態である式 (I) で示される化合物またはそのプロドラッグの D - グルクロン酸塩、その結晶形態、および上記のものを少なくとも 1 種含む医薬品組成物の用途を提供する。

【 0 0 6 9 】

また、本願は、医薬品の調製における、式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩、およびそれを含む医薬品組成物の用途を提供する。

30

【 0 0 7 0 】

本願はさらに、医薬品の調製における、例えば結晶形 A、C、D、E 及び / 又は F 等の、式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形態、およびそれらを少なくとも 1 種含む医薬品組成物の用途を提供する。

【 0 0 7 1 】

好ましくは、上記医薬品は、例えば、高血糖症関連疾患、耐糖能異常 (I G T)、空腹時グルコース障害 (I F G) またはメタボリックシンドロームなどの S G L T - 1 または S G L T - 2 が媒介する疾患または病気の予防及び / 又は治療に用いられる。

【 0 0 7 2 】

例えば、上記高血糖症関連疾患は、1 型糖尿病または 2 型糖尿病などの糖尿病であり得る。

40

【 0 0 7 3 】

また、本願は、疾患または病気の予防及び / 又は治療における、上記酸付加塩、上記結晶形態、または上記医薬品組成物の用途を提供する。好ましくは、上記酸付加塩は、結晶形態の式 (I) で示される化合物またはそのプロドラッグの D - グルクロン酸塩、式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩またはその結晶形 A、C、D、E 又は F。

【 0 0 7 4 】

上記疾患または病気は、上記 S G L T - 1 または S G L T - 2 が媒介する疾患または病気であり得る。

50

【 0 0 7 5 】

また、本願は、必要とする患者に治療有効量の上記酸付加塩、上記結晶形態、または上記医薬品組成物を投与することを含む、疾患または病気の予防及び / 又は治療する方法を提供し ; 上記疾患または病気は、上記 S G L T - 1 または S G L T - 2 が媒介する疾患または病気であり得る。

【 0 0 7 6 】

用語の定義と説明

特に定義されない限り、本明細書におけるすべての技術用語は、当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に引用されているすべての特許、特許出願、および開示素材の内容は、別に断らない限り、参照として、その全体が本明細書に組み込まれる。

10

【 0 0 7 7 】

本願の明細書および特許請求の範囲に記載される数値範囲は、数値範囲が「整数」として理解される場合、範囲の2つの端点および範囲内の全ての整数が記載されることを理解されるべきである。例えば、「1 ~ 10の整数」は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10の各整数を表すものとして理解されるべきである。数値範囲が「数値」として理解される場合、範囲の2つの端点と、範囲内の全ての整数および小数が記載されることを理解されるべきである。例えば、「1 ~ 10の数」は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10の各整数を表すだけでなく、少なくとも、各整数と0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9の合計が記載されることを理解されるべきである。

20

【 0 0 7 8 】

「C₁₋₈のアルキル基」という用語は、1、2、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の飽和一価炭化水素基を意味すると理解されるべきである。上記アルキル基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、ネオペンチル、1,1-ジメチルプロピル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチルまたは1,2-ジメチルブチル等またはそれらの異性体である。好ましくは、上記アルキル基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの、1、2、3、4、5、6個の炭素原子（「C₁₋₆のアルキル基」）を有し、より好ましくは、上記アルキル基は、例えば、メチル、エチル、n-プロピルまたはイソプロピルなどの、1、2または3個の炭素原子（「C₁₋₃のアルキル基」）を有する。

30

【 0 0 7 9 】

「C₆₋₂₀のアリール基」という用語は、6 ~ 20個の炭素原子を有する一価または二価の芳香族性の単環式、二環式または三環式炭化水素環を意味すると理解されるが、「C₆₋₁₄のアリール基」が好ましい。「C₆₋₁₄のアリール基」という用語は、好ましくは、6、7、8、9、10、11、12、13、または14個の炭素原子を有する一価または二価の芳香族性の単環式、二環式、または三環式炭化水素環を表し、特に、例えば、フェニル基またはビフェニル基等の6個の炭素原子を有する環（「C₆のアリール基」）、インダニル基またはインデニル基等の9個の炭素原子を有する環（「C₉のアリール基」）、テトラヒドロナフチル基、ジヒドロナフチル基またはナフチル基等の10個の炭素原子を有する環（「C₁₀のアリール基」）、フルオレニル基等の13個の炭素原子を有する環（「C₁₃のアリール基」）、又はアントラセニル基等の14個の炭素原子を有する環（「C₁₄のアリール基」）を表すと理解される。

40

【 0 0 8 0 】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素などを指す。

50

【 0 0 8 1 】

「化合物またはそのプロドラッグの酸付加塩」という用語は、上記化合物の酸付加塩またはそのプロドラッグの酸付加塩を意味する。

【 0 0 8 2 】

「結晶形」という用語は、本願の化合物が存在する固体状態を指す。物質が無定形状から定形状態に変化すると、物質分子は比較的無規則な配列状態から比較的規則な配列状態に徐々に変化することを理解されるべきである。そのため、本願に記載される「結晶形」という用語は、例えば本願に記載される各多晶形体を含む、物質分子が規則または比較的規則な固体物質状態を有することとして理解されるべきである。

【 0 0 8 3 】

本願に記載される結晶形態の式 (I I) の化合物またはそのプロドラッグの D - グルクロン酸塩は、式 (I I) の化合物またはそのプロドラッグの D - グルクロン酸塩の溶媒和物であってもよい。上記溶媒和物は、上記化合物またはそのプロドラッグの D - グルクロン酸塩とアルコール系溶媒、ケトン系溶媒、エーテル系溶媒などの 1 種、 2 種又は複数種の溶媒から形成される溶媒和物であり得る。例えば、上記アルコール系溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ペンタノール、デカノール、n - ドデシルアルコール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール、フェニルエタノールから選択され；上記ケトン系溶媒は、アセトン、ブタノン、メチルイソアセトン、メチルシクロヘキサノン、シクロヘキサノン、メチルイソブチルケトンから選択され；上記エーテル系溶媒は、エチルエーテル、メチルエチルエーテル、メチル t e r t - ブチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、1 , 4 - ジオキサン、テトラヒドロフランから選択される。

【 0 0 8 4 】

本願に記載される医薬品組成物における、使用可能な「薬学的に許容可能な賦形剤」は、医薬品製剤の分野における通常な任意の賦形剤であってもよく、特定の賦形剤の選択は、特定の患者を治療するために使用される投与方法、または疾患の種と状態に依存する。特定の投与方法に使用される医薬品組成物の調製方法は、すべて医薬品分野の当業者の知識範囲内にある。例えば、薬学的に許容可能な賦形剤として、薬学分野における通常な溶剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤、乳化剤、接着剤、滑剤、安定剤、水和剤、乳化促進剤、緩衝剤、吸収剤、着色剤、イオン交換体、離型剤、コーティング剤、矯味剤、および酸化防止剤などが含まれる。必要に応じて、香味剤、防腐剤および甘味剤を医薬品組成物に加えてもよい。

【 0 0 8 5 】

本願に記載される「治療または予防に対する有効量」は、患者に投与したときに少なくとも患者の病気を予防または軽減できるほどの、上記酸付加塩や上記結晶形態などの有効成分の量を指す。「治療または予防に対する有効量」を含む実際の量は、治療される特定の病気、病気の重症度、患者の体および健康状態、ならびに投与経路を含む、様々な状況によって変化する。その状況がこれらに限定されない。熟練した医療従事者は、医療分野で公知の方法を使用して適切な量を容易に決定することができる。

【 0 0 8 6 】

有益な効果

本願の発明者は、実験により多数の式 (I) の化合物の酸付加塩を得て、且つ、本願には、多くの酸付加塩に対する研究において、式 (I I) の化合物の D - グルクロン酸塩が、結晶可能性、次の精製、安定性、成薬確率 (d r u g g a b i l i t y) または品質管理の点で特に顕著な利点があるため、当該薬物の成薬確率、純度および品質管理等を改善するのに適しており、当該薬物の規模なプロセス開発を改善するのも適していることを見出した。従来は、本願に発見されるような、式 (I I) の化合物またはその類似の構造が、D - グルクロン酸と、他の塩形の化合物よりも優れた特性を有する独特の塩形を形成できる、という発見は無い。理論に縛られることなく、発明者は、D - グルクロン酸および式 (I I) の化合物の独特のマイクロ化学構造が、通常は溶媒からより安

10

20

30

40

50

定で沈殿しやすい固体製品を得ることができると考えられる。これにより、本願は、特に好適に、所望のコストを制御し、穏やかな反応条件を適用することを前提として、従来技術の欠点を克服し、医薬品の成薬確率と規模なプロセス開発に適用して、良好な収率と純度を得る。

【図面の簡単な説明】

【0087】

本願の実施例および従来技術の技術案をより明確に説明するために、実施例および従来技術で使用される図面を簡潔に説明する。以下の説明における図面は、本願のいくつかの実施例に過ぎないことは、明らかである。当業者は、進歩性がある働きをせず、これらの図面に基づいて他の図面を得ることができる。

10

【図1】図1は、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩の結晶形Aの粉末X線回折図である。

【図2】図2は、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩の結晶形Aの熱重量分析スペクトルおよび示差走査熱量スペクトルである。

【図3】図3は、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩の結晶形Dの粉末X線回折図である。

【図4】図4は、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩の結晶形Dの熱重量分析スペクトルおよび示差走査熱量スペクトルである。

【図5】図5は、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩の結晶形C、D、EおよびFの粉末X線回折図である。

20

【発明を実施するための形態】

【0088】

以下、本願の技術案を、例示的な実施例を参照してさらに詳細に説明する。以下の実施例は、本願を例示的に説明および解明するためだけのものであり、本願の請求の範囲を限定するものとして解釈されるべきではないことを理解される。本願の上記の内容に基づいて実現された技術はすべて、本願の請求の範囲に含まれる。

【0089】

以下の実施例で使用される原材料および試薬は、別に断らない限り、市販の商品、または、公知の方法で調製するものである。

【0090】

30

装置及び試験方法

XRPDスペクトルは、PANalytical XPERT-3及びBruker D2の粉末X線回折装置(X線:Cu, K α , K α 1(λ):1.540598; K α 2(λ):1.544426; K α 2/K α 1強度比:0.50; 走査範囲:3°~40°)で採集した。

【0091】

TGA及びDSCスペクトルは、それぞれ、TAQ500/5000熱重量分析計およびTAQ200/2000示差走査熱量計で採集した。

【0092】

40

製造例1:式(II)で示される化合物の調製

中国特許出願第201480054233.8号における実施例1bに記載の方法により、式(II)で示される化合物を調製し、粉末X線回折図は無定形生成物を示し、検定後の純度は97.12%であった。以下の実施例では、別に断らない限り、当該製造例で得られた無定形生成物を、原料である式(II)で示される化合物として使用した。

【0093】

実施例1:式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩の調製

式(II)で示される化合物約250mg及びD-グルクロン酸1.1当量(モル比1:1.1)を秤量し、アセトン10mLに添加し、約50-60°Cで攪拌し、反応終了後濾過し、乾燥し、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩(マススペクトルデータは、MS(m/z):750.5(M+H); MS(m/z):193.1(グルク

50

ロン酸 - H) である) を得た。分析により、得られた化合物は式 (I I) の化合物の D - グルクロン酸塩である。

【 0 0 9 4 】

実施例 2 : 式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 A の調製
5 0 m L の片口フラスコに、式 (I I) で示される化合物 (3 g)、D - グルクロン酸 (0 . 7 8 g)、テトラヒドロフラン (質量百分率 5 % で水を含有する) 3 0 m L を順次に添加し、室温で 2 4 時間攪拌した。濾過後、得られた固体をテトラヒドロフラン 1 0 m L で洗浄し、3 5 ~ 4 0 にて 2 ~ 3 時間真空乾燥し、秤量して、生成物 4 g (水分 0 . 1 5 % , T H F 5 . 8 1 %) を得られ、その粉末 X 線回折図を図 1 に示し、結晶形 A であることを確認した。

10

【 0 0 9 5 】

実施例 3 : 式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 A の調製
式 (I I) で示される化合物 (2 5 0 . 1 m g) 及び D - グルクロン酸 (6 6 . 3 m g) を秤量し、5 m L のガラス瓶に添加した。テトラヒドロフラン / 水 (v : v , 1 9 : 1) 2 m L を追加し、1 0 0 0 r p m で 7 日間攪拌した。固体を遠心分離し、室温で 2 時間真空乾燥した。粉末 X 線回折から、結晶形 A であることを確認した。

【 0 0 9 6 】

実施例 4 : 式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 C の調製
実施例 2 で調製された結晶形 A 1 0 0 m g を秤量し、2 m L のガラス瓶に添加し、イソプロパノール 0 . 5 m L を加え、一晩で懸濁および攪拌した。固体を遠心分離し、室温で 2 時間真空乾燥した。図 5 に示す粉末 X 線回折から、結晶形 C であることを確認した。

20

【 0 0 9 7 】

実施例 5 : 式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 D の調製
結晶形 A のサンプル 1 . 5 g を秤量し、ブタノン 1 5 m l を加え、室温で 4 ~ 5 時間スラリー化し (b e a t i n g)、濾過し、3 5 ~ 4 0 にて 2 ~ 3 時間真空乾燥した。図 3 に示す粉末 X 線回折から、結晶形 D であることを確認した。

【 0 0 9 8 】

実施例 6 : 式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 D の調製
実施例 2 で調製された結晶形 A 1 0 0 m g を秤量し、2 m L のガラス瓶に添加し、ブタノン 0 . 5 m L を加え、一晩で懸濁攪拌した。固体を遠心分離し、室温で 2 時間真空乾燥した。粉末 X 線回折から、結晶形 D であることを確認した。

30

【 0 0 9 9 】

実施例 7 : 式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 D の調製
実施例 2 で調製された結晶形 A 1 0 0 m g を秤量し、2 m L のガラス瓶に添加し、1 , 4 - ジオキサン 0 . 5 m L を加え、一晩で懸濁攪拌した。固体を遠心分離し、室温で 2 時間真空乾燥した。粉末 X 線回折から、結晶形 D であることを確認した。

【 0 1 0 0 】

実施例 8 : 式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 E の調製
実施例 2 で調製された結晶形 A 1 0 0 m g を秤量し、2 m L のガラス瓶に添加し、トルエン 0 . 5 m L を加え、一晩で懸濁攪拌した。固体を遠心分離し、室温で 2 時間真空乾燥した。図 5 に示す粉末 X 線回折から、結晶形 E であることを確認した。

40

【 0 1 0 1 】

実施例 9 : 式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 F の調製
実施例 2 で調製された結晶形 A 1 0 0 m g を秤量し、2 m L のガラス瓶に添加し、ジクロロメタン 0 . 5 m L を加え、一晩で懸濁攪拌した。固体を遠心分離し、室温で 2 時間真空乾燥した。図 5 に示す粉末 X 線回折から、結晶形 F であることを確認した。

【 0 1 0 2 】

実施例 1 0 : 式 (I I) で示される化合物の他の塩形の調製
フマル酸塩の調製 : 5 m L のガラス瓶に、式 (I I) で示される化合物 1 5 0 . 5 m g 及びフマル酸 2 3 . 7 m g を秤量し、アセトン 3 m L を加え、7 5 0 r p m で 3 日間攪拌し

50

、固体を遠心分離し、室温で2時間真空乾燥した。

【0103】

ゲンチジン酸塩の調製：5 mLのガラス瓶に、式(II)で示される化合物150.8 mg及びゲンチジン酸31.7 mgを秤量し、エタノール2 mLを加え、750 rpmで3日間攪拌し、固体を遠心分離し、室温で2時間真空乾燥した。

【0104】

類似の方法で、式(II)で示される化合物の塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、乳酸、マレイン酸、コハク酸、L-リンゴ酸、アジピン酸、L-酒石酸、馬尿酸、クエン酸、ムチン酸、アスコルビン酸、安息香酸、ニコチン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、マロン酸、p-トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸等の酸付加塩を調製した。

10

【0105】

実施例11：式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩の結晶形Aおよび他の塩の安定性試験

25、60%RH(相対湿度)、オープン条件で7日間放置後、実施例2で得られた結晶形Aの相対純度と特性のいずれも変化せず、良好な安定性を示したが、式(II)で示される化合物の塩酸塩は分解を起こし、相対純度は96.8%に低減した(相対純度の計算方法は、7日での純度/0日での純度*100%である)。

【0106】

80、閉鎖条件で7日間放置後、実施例2で得られた結晶形Aの相対純度と特性はいずれも変化せず、良好な安定性を示したが、式(II)で示される化合物の塩酸塩は分解を起こし、相対純度が97.9%に低減し、マレイン酸塩及びクエン酸塩も分解を起こし、相対純度が98.5%に低減した。また、同様の条件で、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩の結晶形D、E及びFの安定性を測定し、その結果として、上記の3つの結晶形は良好な安定性を持つ。上記試験より、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩は、安定の結晶形の調製に有利であり、得られた結晶形の安定性は他の塩形よりも優れることが分かる。

20

【0107】

実施例12：関連物質の含有量測定

【0108】

クロマトグラフィー条件：

30

【表 1】

装置	Thermo U3000		
カラム	Welch Xtimate C18 4.6*150mm, 3.5µm		
カラム温度	45°C		
移動相	A:リン酸塩緩衝液(リン酸二水素カリウム1.36gを秤量し、水1000mlに加え、超音波で溶かし、1mol/Lの水酸化ナトリウム溶液でpHを5.5に調整した)ーアセトニトリル(80:20)		
グラジエントプログラム	B:アセトニトリルーメタノール(90:10)		
	時間(min)	A%	B%
	0.00	95	5
	2.00	95	5
	25.00	70	30
	35.00	40	60
	40.00	40	60
	40.10	95	5
45.00	95	5	
流速	1.0ml/min		
検出器	225nm		
溶媒	アセトニトリルー水(1:1)		
注入量	10µl		
サンプル濃度	0.3mg/mlのサンプル溶液、直接注入。		

10

20

【0109】

30

【表 2】

	HPLCの各保持時間(分)における関連物質の含有量						
サンプルに由来	8.20	11.34	16.86	17.26	23.02	23.90	26.30
結晶形A(実施例2)	—	—	99.84	0.16	—	—	—
式(II)の化合物(製造例1)	0.28	0.11	97.12	0.18	1.09	0.18	0.39

【0110】

40

ここで、16.86minは式(II)で示される化合物の保持時間である。

【0111】

上記表の結果から、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩から調製された結晶形Aの純度は、式(II)で示される化合物と比較して、顕著に向上し、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩は、純度および品質管理の点で、式(II)の化合物よりも明らかに有利であることが分かる。

【0112】

実施例13:式(II)で示される化合物の結晶可能性の試験

a. 反溶媒添加法

式(II)で示される化合物約15mg/部を5mLのバイアルに秤量し、一定量の溶媒

50

で溶かし、その透明な溶液に反溶媒 (Antisolvent) を少しずつ加え、固形物が沈殿するまでに滴下しながら攪拌したところ、以下の表に示すように、粉末 X 線回折では、新しい結晶形を発見されない。

【表 3】

正溶媒	反溶媒	結果
メタノール	水	コロイド状
	酢酸イソプロピル	コロイド状
	メチルイソブチルケトン	コロイド状
	トルエン	コロイド状
	tert-ブチルメチルエーテル	コロイド状
エタノール	n-ヘプタン	コロイド状
	水	無定形
	酢酸イソプロピル	コロイド状
テトラヒドロフラン	水	コロイド状
	n-ヘプタン	無定形
2-メチルテトラヒドロフラン	トルエン	コロイド状
	メチルイソブチルケトン	コロイド状
ジオキサン	水	コロイド状
	tert-ブチルメチルエーテル	コロイド状
ジメチルスルフィド	水	無定形
	酢酸イソプロピル	コロイド状
アセトン	水	コロイド状
	n-ヘプタン	コロイド状
ジクロロメタン	n-ヘプタン	コロイド状
	トルエン	コロイド状
イソプロパノール	水	無定形
アセトニトリル	水	無定形

10

20

30

40

【0113】

b. 溶剤揮発法

式 (II) で示される化合物約 10 mg / 部を 1.5 mL のバイアルに秤量し、それぞれ 0.2 - 1.0 mL の溶媒を加えて透明な溶液を調製し、不透明なサンプルを濾過し、次に、室温でパラフィルムで密閉し、4つの小さな穴をあけた後、自然に揮発させ、得られた固体を集めて、粉末 X 線回折試験を行って、結果は下記の表に示し、ゆっくり揮発する結晶化試験で得られたのは、いずれもコロイド状である。

【0114】

【表 4】

溶媒	結果	溶媒 (v: v)	結果
イソプロパノール	コロイド状	アセトニトリル	コロイド状
アセトン	コロイド状	ブタノン	コロイド状
ジクロロメタン	コロイド状	メタノール / メチルイソブチルケトン 1: 1	コロイド状
酢酸エチル	コロイド状	ジオキサン / 酢酸イソプロピル 1: 1	コロイド状

10

【0115】

c. 徐冷法

式 (II) で示される化合物約 10 mg / 部を 1.5 mL のバイアルに秤量し、0.2 - 0.6 mL の溶媒を加え、50 で 2 時間攪拌した後、濾過し、得られた濾液を 0.1 / 分の速度で 50 から 5 に冷却し、温度を 5 に保持し、得られた固体を集めて、粉末 X 線回折試験を行って、結果は、以下の表に示し、徐冷試験で新しい結晶形は得られなかった。

20

【0116】

【表 5】

溶媒	結果	溶媒 (v: v)	結果
酢酸エチル	コロイド状	アニソール	コロイド状
アセトニトリル	コロイド状	エタノール / 水 1: 1	コロイド状
ブタノン	コロイド状	2-メチルテトラヒドロフラン / n-ヘプタン 1: 1	コロイド状
ジクロロメタン	コロイド状	アセトン / トルエン 1: 1	コロイド状

30

【0117】

d. 懸濁攪拌法

式 (II) で示される化合物約 10 mg / 部を 1.5 mL のバイアルに秤量し、それぞれ 0.2 mL の溶媒を加え、得られた懸濁液を室温および 50 で約 9 日間攪拌した後、遠心分離により固形物を集めて、粉末 X 線回折試験を行って、結果を下記の表に示し、すべての懸濁攪拌試験では、新しい結晶形を得ることがない。

40

【0118】

【表 6】

溶媒	攪拌温度	結果	溶媒 (v : v)	攪拌温度	結果
イソプロパノール	25℃	コロイド状	トルエン	25℃	コロイド状
アセトン	25℃	コロイド状	エタノール/n-ヘプタン1 : 1	25℃	コロイド状
ジクロロメタン	25℃	コロイド状	ジメチルスルフィド/水1 : 1	25℃	コロイド状
酢酸エチル	25℃	コロイド状	アセトン/水984 : 16	25℃	コロイド状
アセトニトリル	25℃	コロイド状	アセトン/水95 : 5	25℃	コロイド状
ブタノン	25℃	コロイド状	アセトン/水86 : 14	25℃	コロイド状
n-ヘプタン	25℃	無定形	アセトン/水60 : 40	25℃	コロイド状
アニソール	25℃	コロイド状	メタノール/水1 : 1	25℃	無定形
メチルイソブチルケトン	25℃	コロイド状	アセトニトリル/水1 : 1	25℃	無定形
酢酸イソプロピル	25℃	無定形	テトラヒドロフラン/水1 : 2	25℃	無定形
メチルtert-ブチルエーテル	25℃	無定形	ジメチルスルフィド/水1 : 2	25℃	無定形
水	25℃	無定形	メタノール/水1 : 3	50℃	コロイド状
水	50℃	コロイド状	メタノール/水1 : 4	50℃	コロイド状
酢酸エチル	50℃	コロイド状	アセトニトリル/水1 : 3	50℃	コロイド状
アセトニトリル	50℃	コロイド状	テトラヒドロフラン/水1 : 4	50℃	コロイド状
ブタノン	50℃	コロイド状	ジメチルスルフィド/水1 : 4	50℃	コロイド状
アニソール	50℃	コロイド状	2-メチルテトラヒドロフラン/トルエン1 : 4	50℃	コロイド状
メチルイソブチルケトン	50℃	コロイド状	イソプロパノール/トルエン1 : 4	50℃	コロイド状
酢酸イソプロピル	50℃	コロイド状	エタノール/n-ヘプタン1 : 4	50℃	コロイド状
n-ヘプタン	50℃	無定形	ジオキサン/n-ヘプタン1 : 4	50℃	コロイド状
トルエン	50℃	コロイド状			

10

20

【0119】

e. 気固浸透法

式 (II) で示される化合物約 15 mg / 部を 3 mL のバイアルに秤量し、別の 20 mL のバイアルを取って、約 3 mL の溶媒を加えた後、3 mL のバイアルを 20 mL のバイアルに入れ、密閉して室温で 7 日間放置し、固形物を集めて、粉末 X 線回折試験を行って、結果を以下の表に示し、気固浸透試験では、新しい結晶形を得ることがない。

30

【0120】

【表 7】

溶媒	結果	溶媒	結果
イソプロパノール	コロイド状	ブタノン	コロイド状
アセトン	コロイド状	クロロホルム	コロイド状
ジクロロメタン	コロイド状	エタノール	コロイド状
酢酸エチル	コロイド状	テトラヒドロフラン	コロイド状
アセトニトリル	コロイド状	ジオキサン	コロイド状

40

【0121】

f. 気液浸透法

3 mL のバイアルの中、式 (II) で示される化合物を約 15 mg / 部、一定量の正溶媒に溶解し、別の 20 mL のバイアルを取って、約 3 mL の反溶媒を加え、3 mL のバイアルを 20 mL のバイアルに入れ、密閉して室温で放置した。固体の析出が確認された場合に、固形物を取り出し、粉末 X 線回折試験を行って、結果を下記の表に示し、気液浸透試験では、新しい結晶形を得ることがない。

【0122】

50

【表 8】

正溶媒	反溶媒	結果	正溶媒	反溶媒	結果
メタノール	水	無定形	N、N-ジメチルホルムアミド	n-ヘプタン	コロイド状
テトラヒドロフラン	水	コロイド状	エタノール	n-ヘプタン	コロイド状
ジメチルスルフィド	水	コロイド状	アセトン	トルエン	コロイド状
アセトン	水	コロイド状	ジクロロメタン	トルエン	コロイド状
ジクロロメタン	n-ヘプタン	コロイド状	イソプロパノール	トルエン	コロイド状
ジオキサン	n-ヘプタン	コロイド状	2-メチルテトラヒドロフラン	トルエン	コロイド状
クロロホルム	n-ヘプタン	コロイド状	酢酸エチル	トルエン	コロイド状

10

【0123】

g. 湿度誘導法

式(II)で示される化合物約10mg/部を3mLのバイアルに秤量し、バイアルをパラフィルムで覆い、4つの小さな穴を開け、湿度を固定したデシケータに9日間置き、固形物を集めて、粉末X線回折試験を行って、結果を下記の表に示し、湿度誘導試験では、新しい結晶形を得ることがない。

20

【0124】

【表 9】

湿度	結果
97.30%	無定形
75.30%	無定形
57.00%	無定形
43.20%	無定形

30

【0125】

h. 温度循環法

式(II)で示される化合物約15mg/部を3mLのバイアルに秤量し、0.2-1.0mLの溶媒を加え、50で2時間攪拌した後、濾過し、得られた濾液を0.1/分の速度で50から5に冷却し、10分以内に50まで再加熱し、3回循環した後、温度を5に保持し、固形物を集めて、粉末X線回折試験を行って、結果を下記の表に示し、温度循環試験では、新しい結晶形を得ることがない。

【0126】

【表 10】

溶媒	結果	溶媒 (v : v)	結果
イソプロパノール	コロイド状	テトラヒドロフラン / 水 1 : 4	無定形
水	無定形	ジメチルスルフィド / 水 1 : 4	コロイド状
ブタノン	コロイド状	メタノール / 水 1 : 1	無定形
アセトニトリル	コロイド状	アセトニトリル / 水 1 : 1	コロイド状

10

20

【0127】

以上の結果から、大量の試験を通じて、式 (II) で示される化合物の結晶形態を得ることが不可能であると分かる。

【0128】

実施例 14 : 式 (II) で示される化合物の他の塩形の結晶可能性の試験

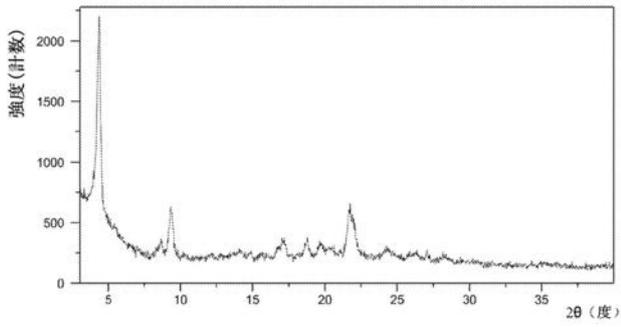
塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、L-リンゴ酸、アジピン酸、L-酒石酸、馬尿酸、クエン酸、ムチン酸、アスコルビン酸、安息香酸、ゲンチシン酸、ニコチン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、マロン酸、p-トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸などを選択し、式 (II) の化合物と反応させて、それらに対応する酸付加塩を調製し、後で上記の実施例の条件下でスクリーニングをした。しかし、粉末 X 線回折による特性評価では、テストしたすべての塩形は、結晶形である化合物を取得できない。生成物は主にコロイド状であり、結晶形を得ない。

30

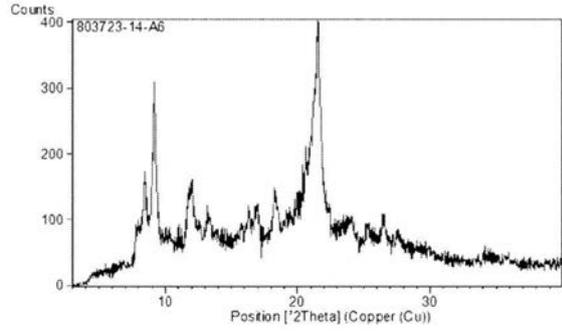
【0129】

以上、本願の実施形態を詳細に説明する。但し、本願は以上の実施形態により何ら制限されるものではない。本願の主旨及び原則の範囲内で行われた何れの補正、同等の置換及び改良なども、本願の特許請求の範囲に含まれる。

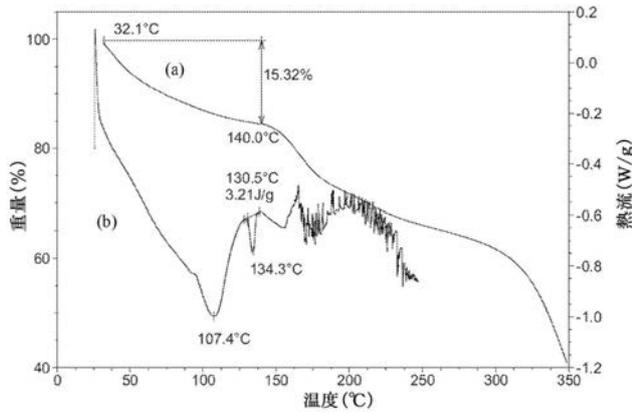
【 図 1 】



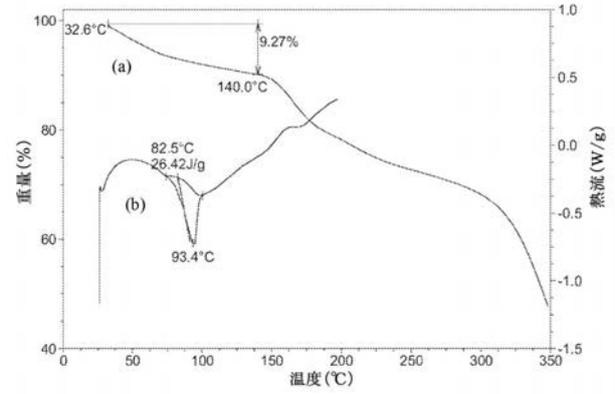
【 図 3 】



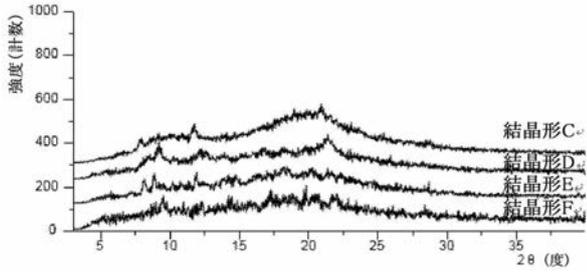
【 図 2 】



【 図 4 】



【 図 5 】



【手続補正書】

【提出日】令和2年9月3日(2020.9.3)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

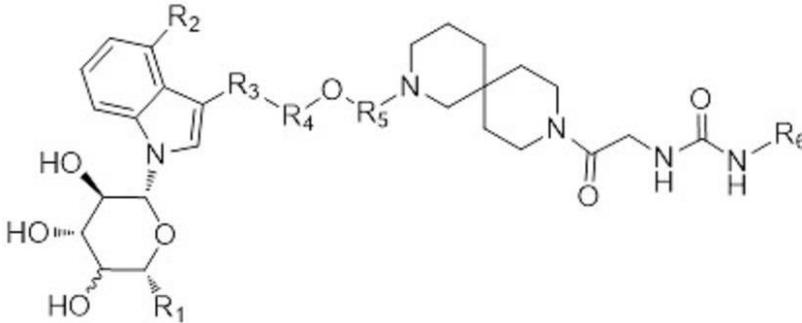
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)：

【化1】



(I)

で示される化合物またはそのプロドラッグの酸付加塩であって、

式(I)中、R₁、R₂およびR₆は、互いに同一でも異なってもよく、非置換または1つ以上のR_aで任意に置換されたC₁₋₈のアルキル基から独立して選択され；

R₃およびR₅は、互いに同一でも異なってもよく、非置換または1つ以上のR_bで任意に置換された-(CH₂)_n-から独立して選択され；

R₄は、非置換または1つ以上のR_cで任意に置換されたC₆₋₂₀のアリール基から選択され；

R_a、R_bおよびR_cは、互いに同一でも異なってもよく、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、メルカプト基、ニトロ基またはアミノ基から独立して選択され；

nは、1~8の整数から選択され；

前記酸付加塩は、マレイン酸塩、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、ゲンチジン酸塩、酒石酸塩またはD-グルクロン酸塩から選択され、

前記プロドラッグは、式(I)で示される化合物のヒドロキシル基と第一酸から形成されるエステルであり、前記ヒドロキシル基は、好ましくは糖ヒドロキシル基であり、上記第一酸は、好ましくは、カルボン酸、リン酸またはスルホン酸である、酸付加塩。

【請求項2】

R₁は、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂Cl、-CH₂F、-CH₂OHまたは-CH₂SHから選択され、

R₂は、-CH₃、-CH₂CH₃または-CH₂CH₂CH₃から選択され、

R₃は、-CH₂-、-(CH₂)₂-または-(CH₂)₃-から選択され、

R₄はPh-であり、

R₅は、-CH₂-、-(CH₂)₂-または-(CH₂)₃-から選択され、

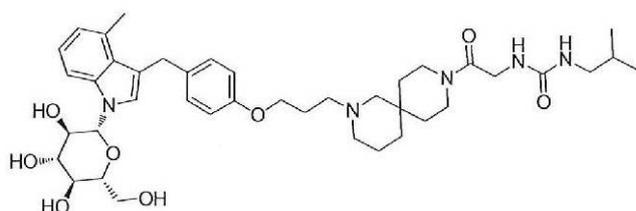
R₆は、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂CH₃または-CH₂CH(CH₃)₂から選択され、

前記酸付加塩は、硫酸塩、リン酸塩、酒石酸塩またはD-グルクロン酸塩から選択され、

好ましくは、前記酸付加塩において、式(I)で示される化合物と、塩を形成した第二酸とのモル比は1:1であり、

好ましくは、前記式 (I) で示される化合物は、下記式 (I I) :

【化 2】



(I I)

で示される構造を有する、請求項 1 に記載の酸付加塩。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の酸付加塩の調製方法であって、式 (I) で示される化合物またはそのプロドラッグを、第二酸と反応させることを含み、

前記第二酸は、前記酸付加塩を調製するための必要な酸であり、好ましくは、前記第二酸は、硫酸、リン酸、酒石酸または D - グルクロン酸から選択される、調製方法。

【請求項 4】

前記反応は溶媒の存在下で行われ、

好ましくは、前記溶媒は、アルコール系溶媒、ケトン系溶媒、エーテル系溶媒及びエステル系溶媒の 1 種または任意の組み合わせから選択され、

より好ましくは、前記アルコール系溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ペンタノール、デカノール、n - ドデシルアルコール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、ベンジルアルコール及びフェニルエタノールの 1 つまたは任意の組み合わせから選択され、

前記ケトン系溶媒は、アセトン、ブタノン、メチルイソアセトン、メチルシクロヘキサノン、シクロヘキサノン及びメチルイソブチルケトンの 1 つまたは任意の組み合わせから選択され、

前記エーテル系溶媒は、エチルエーテル、メチルエチルエーテル、メチル tert - ブチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、1, 4 - ジオキサン及びテトラヒドロフランの 1 つまたは任意の組み合わせから選択され、

前記エステル系溶媒は、酢酸エチル、酢酸ヘキシル、酢酸メチル及び酢酸イソプロピルの 1 つまたは任意の組み合わせから選択される、請求項 3 に記載の調製方法。

【請求項 5】

式 (I) で示される化合物またはそのプロドラッグと、第二酸とのモル比は 1 : 1 以上であり、好ましくは 1 : (1 ~ 2) であり、より好ましくは 1 : (1 ~ 1 . 5) であり、さらに好ましくは 1 : (1 ~ 1 . 2) である、請求項 3 又は 4 に記載の調製方法。

【請求項 6】

前記反応は、0 ~ 30 で、好ましくは 15 ~ 30 で、より好ましくは 20 ~ 25 で行われる、請求項 3 ~ 5 のいずれかに記載の調製方法。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の酸付加塩の結晶形態であって、好ましくは、式 (I) 又は式 (I I) で示される化合物またはそのプロドラッグの D - グルクロン酸塩の結晶形態である、結晶形態。

【請求項 8】

前記結晶形態は、(1) 式 (I I) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 A であって、前記結晶形 A は、2 の角度で表される粉末 X 線回折図において、 $4.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ および $21.9 \pm 0.2^\circ$ の 1 つ以上に特徴的なピークがあり、ここで、式 (I I)

で示される化合物は、請求項 2 の定義を有し、

好ましくは、前記結晶形 A は、ほぼ図 1 に示されるような粉末 X 線回折図を有し；

(2) 式 (II) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 D であって、前記結晶形 D は、2 θ の角度で表される粉末 X 線回折図において、 $8.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.2^\circ$ および $21.5 \pm 0.2^\circ$ の 1 つ以上に特徴的なピークがあり、

好ましくは、前記結晶形 D は、ほぼ図 3 に示されるような粉末 X 線回折図を有し；

(3) 式 (II) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 C であって、前記結晶形 C は、ほぼ図 5 における結晶形 C のスペクトル線に示されるような粉末 X 線回折図を有し；

(4) 式 (II) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 E であって、前記結晶形 E は、ほぼ図 5 における結晶形 E のスペクトル線に示されるような粉末 X 線回折図を有し；

(5) 式 (II) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 F であって、前記結晶形 F は、ほぼ図 5 における結晶形 F のスペクトル線に示されるような粉末 X 線回折図を有する、

からなる群から選択される 1 種または複数種のものである、請求項 7 に記載の結晶形態。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の結晶形態の調製方法であって、

(1) 前記結晶形態は、結晶形 A を含む場合、

前記調製方法は、式 (II) で示される化合物を、テトラヒドロフランと水の混合溶媒に、D - グルクロン酸と反応させ、反応が完了した後、乾燥して、結晶形 A を得ることを含み、

好ましくは、式 (II) で示される化合物および D - グルクロン酸を、テトラヒドロフランと水の混合溶媒に混合し、攪拌し、固体を分離し、乾燥して、結晶形 A が得られ、

好ましくは、前記分離は、遠心分離であり、

好ましくは、式 (II) で示される化合物の質量 (g) と前記混合溶媒の体積 (mL) との比は $1.25 : (5 \sim 20)$ であり、好ましくは $1.25 : (5 \sim 15)$ であり、より好ましくは $1.25 : 10$ であり、

好ましくは、テトラヒドロフランと水の体積比は $19 : (0.5 \sim 1.5)$ であり、より好ましくは $19 : 1$ であり；

(2) 前記結晶形態が結晶形 D を含む場合、

前記調製方法は、式 (II) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 A を、ブタノン、1, 4 - ジオキサンまたはそれらの混合物に攪拌し、固体を分離し、乾燥して、結晶形 D を得ることを含み、

好ましくは、前記分離は、遠心分離であり、

好ましくは、式 (II) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 A を、ブタノン、1, 4 - ジオキサンまたはそれらの混合物に一晩で懸濁攪拌し、

好ましくは、結晶形 A の質量 (g) と、ブタノン、1, 4 - ジオキサンまたはそれらの混合物の総体積 (mL) との比は $2 : (5 \sim 15)$ であり、好ましくは $2 : (5 \sim 10)$ であり、より好ましくは $2 : 10$ であり；

(3) 前記結晶形態が結晶形 C を含む場合、

前記調製方法は、式 (II) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 A を、イソプロパノールに懸濁し、攪拌し、固体を分離し、乾燥して、結晶形 C を得ることを含み、

好ましくは、前記乾燥は 2 時間以上の真空乾燥であり、分離は遠心分離であり、

好ましくは、結晶形 A の質量 (g) とイソプロパノールの体積 (mL) との比は $2 : (5 \sim 15)$ であり、好ましくは $2 : (5 \sim 10)$ であり、より好ましくは $2 : 10$ であり；

(4) 前記結晶形態が結晶形 E を含む場合、

前記調製方法は、式 (II) で示される化合物の D - グルクロン酸塩の結晶形 A をトルエンに懸濁し、攪拌し、固体を分離し、乾燥して、結晶形 E を得ることを含み、

好ましくは、前記乾燥は2時間以上の真空乾燥であり、分離は遠心分離であり、
好ましくは、結晶形Aの質量(g)とトルエンの体積(mL)との比は2:(5~15)
)、好ましくは2:(5~10)、より好ましくは2:10であり；

(5)前記結晶形態が結晶形Fを含む場合、

前記調製方法は、式(II)で示される化合物のD-グルクロン酸塩の結晶形Aをジクロロメタンに懸濁し、攪拌し、固体を分離し、乾燥して、結晶形Fを得ることを含み、

好ましくは、前記乾燥は2時間以上の真空乾燥であり、分離は遠心分離であり、
好ましくは、結晶形Aの質量(g)とジクロロメタンの体積(mL)との比は2:(5~15)
であり、好ましくは2:(5~10)であり、より好ましくは2:10である；
調製方法。

【請求項10】

請求項1又は2に記載の酸付加塩、及び/又は請求項7又は8に記載の結晶形態、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬品組成物。

【請求項11】

前記医薬品組成物は製剤であり、

前記製剤は、経口、非経口、粘膜、経鼻、局所、舌下によって投与できる、請求項10に記載の医薬品組成物。

【請求項12】

医薬品の調製における、請求項1又は2に記載の酸付加塩、請求項7又は8に記載の結晶形態、または請求項10または11に記載の医薬品組成物の使用；

好ましくは、前記医薬品は、SGLT-1またはSGLT-2が媒介する疾患または病気の予防及び/又は治療に使用でき、より好ましくは、前記SGLT-1またはSGLT-2が媒介する疾患または病気は、高血糖症関連疾患、耐糖能異常(IGT)、空腹時グルコース障害(IFG)またはメタボリックシンドロームを含み、さらに好ましくは、前記高血糖症関連疾患は糖尿病であり、よりさらに好ましくは、前記糖尿病は、1型糖尿病または2型糖尿病を含む、使用。

【請求項13】

疾患を治療するための方法に用いられる、請求項1又は2に記載の酸付加塩、請求項7又は8に記載の結晶形態、または請求項10または11に記載の医薬品組成物の使用であって；

前記方法は、必要な患者に対して、治療上有効な量の、請求項1又は2に記載の酸付加塩、請求項7又は8に記載の結晶形態、または請求項10または11に記載の医薬品組成物を投与することを含み；

好ましくは、前記疾患は、SGLT-1またはSGLT-2が媒介する疾患または病気を含み、より好ましくは、前記SGLT-1またはSGLT-2が媒介する疾患または病気は、高血糖症関連疾患、耐糖能異常(IGT)、空腹時グルコース障害(IFG)またはメタボリックシンドロームを含み、さらに好ましくは、前記高血糖症関連疾患は糖尿病であり、よりさらに好ましくは、前記糖尿病は、1型糖尿病または2型糖尿病を含む、方法。

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2019/074667
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07H 19/04(2006.01)i; A61K 31/7042(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07H19 A61K31 A61P3		
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 practicable, search terms used) CNABS; CNKI; CNTXT; VEN; USTXT; EPTXT; WOTXT; STN-REGISTRY; STN-CAPLUS; ISI Web of science: 亚宝药业, 亚宝药物, 张斐, 王鹏, 朱琳, 孙丽丽, 吡喃, 葡萄糖, 吡咪, 脲, 糖尿病, +pytan+, +glucose+, +indole+, +urea+, +diabet+, structural formula I		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105636972 A (ELI LILLY AND COMPANY) 01 June 2016 (2016-06-01) claims 1, 2 and 7-10, description, paragraphs [0004]-[0009], [0022], [0107]-[0112], [0135] and [0137]-[0152]	1-7, 10-12
A	CN 105636972 A (ELI LILLY AND COMPANY) 01 June 2016 (2016-06-01) entire document	8, 9
A	CN 105593229 A (ELI LILLY AND COMPANY) 18 May 2016 (2016-05-18) entire document	1-12
<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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09 March 2019		Date of mailing of the international search report 26 April 2019
Name and mailing address of the ISA/CN State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/074667

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.: **13- 14**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] Claim 13 claims the use of an acid addition salt, crystalline form and composition for the treatment of diseases, and claim 14 claims a method of treating diseases. These are treatment methods for a living human or animal body, are the subject matter for which an international search is not required, and do not comply with PCT Rule 39.1(iv).
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).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/074667

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)		
CN 105636972 A	01 June 2016	TW 201609784 A	16 March 2016		
		MX 2016005428 A	11 August 2016		
		ID 201705983 A	09 June 2017		
		WO 2015065956 A1	07 May 2015		
		AU 2014342612 A1	31 March 2016		
		IN 201627008740 A	17 June 2016		
		KR 20160060138 A	27 May 2016		
		SG 11201602950 A1	30 May 2016		
		CN 105636972 B	22 May 2018		
		AR 098134 A1	04 May 2016		
		GC 8212 A	31 July 2018		
		US 2015126469 A1	07 May 2015		
		AU 2014342612 B2	29 September 2016		
		JP 6147429 B2	14 June 2017		
		HK 1222661 A1	27 April 2018		
		CA 2924516 A1	07 May 2015		
		SG 11201602950 B	20 March 2017		
		KR 101838826 B1	14 March 2018		
		VN 48227 A	25 August 2016		
		EP 3063162 B1	16 August 2017		
		BR 112016008704 A2	01 August 2017		
		US 9145437 B2	29 September 2015		
		EP 3063162 A1	07 September 2016		
		JP 2016535032 A	10 November 2016		
		ES 2646125 T3	12 December 2017		
		PH 12016500809 A1	13 June 2016		
		HK 1222661 A0	07 July 2017		
		NZ 717880 A	22 December 2017		
		ZA 201601893 A	25 April 2018		
		EA 29516 B1	30 April 2018		
		IL 244896 A	28 February 2019		
		CN 105593229 A	18 May 2016	CA 2923763 A1	23 April 2015
				JP 6153670 B2	28 June 2017
US 9145435 B2	29 September 2015				
CA 2923763 C	29 August 2017				
EP 3057971 A1	24 August 2016				
US 2015111846 A1	23 April 2015				
JP 2016536355 A	24 November 2016				
EP 3057971 B1	12 December 2018				
HK 1221954 A0	16 June 2017				
TW 201605884 A	16 February 2016				
CN 105593229 B	25 July 2017				
AR 097890 A1	20 April 2016				
WO 2015057953 A1	23 April 2015				
TW 1633113 B	21 August 2018				

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2019/074667
A. 主题的分类 C07H 19/04(2006.01)i; A61K 31/7042(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07H19 A61K31 A61P3 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS; CNKI; CNTXT; VEN; USTXT; EPTXT; WOTXT; STN-REGISTRY; STN-CAPLUS; ISI Web of science: 亚宝药业, 亚宝药物, 张莹, 王鹏, 朱琳, 孙丽丽, 叱晴, 葡萄糖, 吗咪, 豚, 糖尿病, +pytan+, +glucose+, +indole+, +urea+, +diabet+, 结构式I		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 105636972 A (伊莱利利公司) 2016年 6月 1日 (2016 - 06 - 01) 权利要求1、2、7-10; 说明书第[0004]-[0009]、[0022]、[0107]-[0112]、 [0135]、[0137]-[0152]段	1-7、10-12
A	CN 105636972 A (伊莱利利公司) 2016年 6月 1日 (2016 - 06 - 01) 全文	8、9
A	CN 105593229 A (伊莱利利公司) 2016年 5月 18日 (2016 - 05 - 18) 全文	1-12
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2019年 3月 9日		国际检索报告邮寄日期 2019年 4月 26日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 岳国亮 电话号码 (86-512)88996935

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2015年1月)

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/074667

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a), 对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. 权利要求: 13、14
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题, 即:
[1] 权利要求13请求保护酸加成盐、结晶形式、组合物在治疗疾病中的用途, 权利要求14请求保护一种治疗疾病的方法。这些属于对有生命的人体或者动物体的治疗方法, 属于国际检索排除的主题, 不符合PCT细则39.1(iv)的规定。
2. 权利要求:
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索, 具体地说:
3. 权利要求:
因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/074667

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	105636972	A	2016年 6月 1日	TW	201609784	A	2016年 3月 16日
				MX	2016005428	A	2016年 8月 11日
				ID	201705983	A	2017年 6月 9日
				WO	2015065956	A1	2015年 5月 7日
				AU	2014342612	A1	2016年 3月 31日
				IN	201627008740	A	2016年 6月 17日
				KR	20160060138	A	2016年 5月 27日
				SG	11201602950	A1	2016年 5月 30日
				CN	105636972	B	2018年 5月 22日
				AR	098134	A1	2016年 5月 4日
				GC	8212	A	2018年 7月 31日
				US	2015126469	A1	2015年 5月 7日
				AU	2014342612	B2	2016年 9月 29日
				JP	6147429	B2	2017年 6月 14日
				HK	1222661	A1	2018年 4月 27日
				CA	2924516	A1	2015年 5月 7日
				SG	11201602950	B	2017年 3月 20日
				KR	101838826	B1	2018年 3月 14日
				VN	48227	A	2016年 8月 25日
				EP	3063162	B1	2017年 8月 16日
				BR	112016008704	A2	2017年 8月 1日
				US	9145437	B2	2015年 9月 29日
				EP	3063162	A1	2016年 9月 7日
				JP	2016535032	A	2016年 11月 10日
				ES	2646125	T3	2017年 12月 12日
				PH	12016500809	A1	2016年 6月 13日
				HK	1222661	A0	2017年 7月 7日
				NZ	717880	A	2017年 12月 22日
				ZA	201601893	A	2018年 4月 25日
				EA	29616	B1	2018年 4月 30日
				IL	244896	A	2019年 2月 28日
CN	105593229	A	2016年 5月 18日	CA	2923763	A1	2015年 4月 23日
				JP	6153670	B2	2017年 6月 28日
				US	9145435	B2	2015年 9月 29日
				CA	2923763	C	2017年 8月 29日
				EP	3057971	A1	2016年 8月 24日
				US	2015111846	A1	2015年 4月 23日
				JP	2016536355	A	2016年 11月 24日
				EP	3057971	B1	2018年 12月 12日
				HK	1221954	A0	2017年 6月 16日
				TW	201605884	A	2016年 2月 16日
				CN	105593229	B	2017年 7月 25日
				AR	097890	A1	2016年 4月 20日
				WO	2015057953	A1	2015年 4月 23日
				TW	I633113	B	2018年 8月 21日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

フロントページの続き

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(71) 出願人 518443753

スーチョウ ヤバオ ファーマスーティカル アールアンドディー カンパニー リミテッド
中華人民共和国 215123 ジアンスー、スーチョウ、スーチョウ インダストリアル
パーク、218 シンファー ロード、エー3、212

(74) 代理人 100147485

弁理士 杉村 憲司

(74) 代理人 230118913

弁護士 杉村 光嗣

(74) 代理人 100221165

弁理士 杉原 あずさ

(72) 発明者 張 斐

中華人民共和国 215123 江蘇省蘇州市蘇州工業園区星湖街218号生物納米園B7楼801单元

(72) 発明者 王 鵬

中華人民共和国 215123 江蘇省蘇州市蘇州工業園区星湖街218号生物納米園B7楼801单元

(72) 発明者 朱 琳

中華人民共和国 215123 江蘇省蘇州市蘇州工業園区星湖街218号生物納米園B7楼801单元

(72) 発明者 孫 麗麗

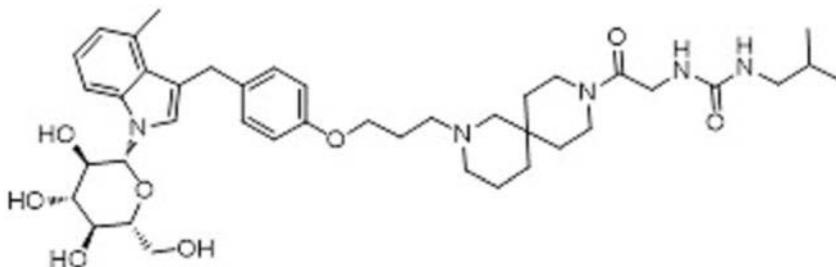
中華人民共和国 215123 江蘇省蘇州市蘇州工業園区星湖街218号生物納米園B7楼801单元

F ターム(参考) 4C057 AA18 BB02 LL03 LL18

4C086 EA11 EA16 MA01 MA04 MA55 MA56 MA59 NA14 ZA70 ZC35
ZC51

【要約の続き】

【化2】



【選択図】 図1