

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年4月7日 (07.04.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/067724 A1

(51) 国际专利分类号:

C07H 7/04 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
C07D 409/10 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
C07D 309/10 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
A61K 31/7042 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/119547

(22) 国际申请日: 2020年9月30日 (30.09.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 北京睿创康泰医药研究院有限公司 (**BEIJING CREATRON INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL RESEARCH CO. LTD.**) [CN/CN]; 中国北京市昌平区科技园区超前路甲1号15号楼, Beijing 102200 (CN)。天津睿创康泰生物技术有限公司 (**TIANJIN CREATRON BIOTECHNOLOGY CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国天津市天津经济技术开发区海通街3号B楼, Tianjin 300457 (CN)。

(72) 发明人: 贾慧娟 (**JIA, Huijuan**); 中国北京市昌平区科技园区超前路甲1号15号楼, Beijing 102200 (CN)。侯伟 (**HOU, Wei**); 中国北京市昌平区科技园区超前路甲1号15号楼, Beijing 102200 (CN)。任晓慧 (**REN, Xiaohui**); 中国北京市昌平区科技园区超前路甲1号15号楼, Beijing 102200 (CN)。郭亮 (**GUO, Liang**); 中国天津市天津经济技术开发区海通街3号B楼, Tianjin 300457 (CN)。

区海通街3号B楼, Tianjin 300457 (CN)。董艳阳 (**DONG, Yanyang**); 中国天津市天津经济技术开发区海通街3号B楼, Tianjin 300457 (CN)。

(74) 代理人: 北京允天律师事务所 (**FAIRSKY LAW OFFICE**); 中国北京市朝阳区建外大街甲24号东海中心第20层2001&10室, Beijing 100022 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): 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, IT, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(54) **Title:** SGLT-2 INHIBITOR SARCOSINE CO-CRYSTAL, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种SGLT-2抑制剂·肌氨酸共晶体及其制备方法和应用

(57) **Abstract:** Provided are an SGLT-2 inhibitor sarcosine co-crystal, a preparation method therefor and use thereof. Using sarcosine as a ligand, said co-crystal has higher safety and lower costs; a drug co-crystal has higher stability, and during the production process or storage process of a formulation composition, the crystal form is not easily changed; said co-crystal does not melt when heated, does not stick, aggregate or generate static electricity, and has better mixing uniformity. Said co-crystal has uniform distribution in a prepared pharmaceutical composition, causing that the pharmaceutical composition has better in-vivo release, absorption and efficacy, and has small difference between batches; and the pharmaceutical composition has high stability, and is more conducive to storage and transportation. The present invention has a simple preparation process, has high reproducibility, has short crystallization time, has low process condition requirements, and has higher economic benefits; the present invention does not use an unsafe solvent during the preparation process; and a crude product or intermediate of the SGLT-2 inhibitor can be simultaneously purified.

(57) **摘要:** 提供了一种SGLT-2抑制剂·肌氨酸共晶体及其制备方法和应用。以肌氨酸为配体, 具有较高的安全性和较低的成本; 药物共晶体具有较高的稳定性, 在制剂组合物生产过程或贮藏过程中, 晶型不易发生改变; 不会遇热熔融, 不会发生粘冲、聚团或产生静电, 具有更好的混合均匀性; 在制备的药物组合物中分布均匀, 使得药物组合物具有更好的体内释放、吸收和药效, 且批间差异小; 具有较高的稳定性, 更利于贮藏、运输; 制备工艺简单, 重现性高, 且析晶时间短, 工艺条件要求低, 具有更高的经济效益; 制备过程中不使用不安全溶剂; 可同时对SGLT-2抑制剂粗品或中间体进行纯化。

WO 2022/067724 A1

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种SGLT-2抑制剂·肌氨酸共晶体及其制备方法和应用

技术领域

本发明涉及化学制药技术领域，尤其涉及一种SGLT-2抑制剂·肌氨酸共晶体及其制备方法和应用。

背景技术

根据国际糖尿病联合会发布的第9版《全球糖尿病地图，(IDF Diabetes Atlas)》，目前全球范围内在20岁~79岁人群中患有糖尿病，其中绝大多数为2型糖尿病。到2030年与2045年，预计这一数字将分别达到5.78亿(10.2%)与7亿(10.9%)。IDF报告指出：全球糖尿病患者中有32%患有心血管疾病；超过80%的终末期肾脏疾病是由糖尿病或高血压或两者同时引起；糖尿病足和下肢并发症影响4000万~6000万糖尿病患者。

SGLT-2抑制剂，中文名为钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2)抑制剂，可以抑制肾脏对葡萄糖的重吸收，使过量的葡萄糖从尿液中排出，从而达到降低血糖的目的。目前已经上市的SGLT-2抑制剂(按商品名)有：Faxiga(活性成分为达格列净, Dapagliflozin)、Invokana(活性成分为卡格列净, Canagliflozin)、Jardiance(活性成分为恩格列净, Empagliflozin)、Suglat(活性成分为依格列净, Ipagliflozin)以及托格列净制剂产品(Tofogliflozin)。上述SGLT-2抑制剂中Faxiga、Invokana和Jardiance均已经被美国FDA和EMA批准上市多年，其结合饮食和锻炼，改善II型糖尿病成人患者的血糖控制、降低患2型糖尿病和心血管疾病或多种心血管危险因素成人因心力衰竭住院的风险的临床有效性和安全性是已经被证实了的。

现有技术WO03099836A1/CN100534997C中公开了达格列净的合成以及纯化方法，得到了达格列净无定型玻璃状固体。这种玻璃状固体受热易软化、形成油状物、易吸潮变质，导致活性成分无法在产品中均匀分布，无法用于制剂生产。WO2008/002824A1/US7919598B2/CN1014792878中公开了Faxiga中使用的药用晶型达格列净(S)-丙二醇水合物晶型的制备、物理化学特性，其

在 45~100℃ 之间伴随脱溶剂。US8513202/CN101573368B 公开了 Invokana 使用的药用晶型为卡格列净半水合物，其熔点为 97~100℃；WO2014159151A1 中公开了托格列净用药晶型的制备，其晶型为水合物，熔点为 71-92℃。上述活性成分晶型为适应制剂生产，其制剂组合物的生产工艺无法采用粉末直压工艺，否则会出现混合不均匀、粘冲、由于静电吸附导致含量不符合要求等。

药物共晶，是药物分子与共晶试剂在氢键或其他非共价键的作用下，结合而成的晶体，是目前国际晶体工程学研究的焦点和前沿。

研究表明，达格列净·L-脯氨酸共晶存在多晶型，且制备工艺条件比较苛刻：-20℃ 析晶三天，一方面要求高能耗的低温控制，同时仅成共晶步骤就需要三天，延长了整个生产周期。托格列净·L-脯氨酸共晶体在晶型稳定性、引湿性、静电、流动性、化学稳定性等方面还不如低熔点的水合物晶型。因此，目前上市产品并未采用托格列净·L-脯氨酸共晶体，而是采用了熔点为 71-92℃ 的水合物晶型。

另外，现有的 SGLT-2 抑制剂的药用晶型或共晶使用的配体或溶剂为手性试剂或手性配体，价格昂贵，最终获得的药物成本较高。

现有技术公开的 SGLT-2 抑制剂在进行最终的结晶析晶、成盐、共晶制备工艺步骤前均需要通过某种特殊的纯化手段，将 SGLT-2 抑制剂粗品或中间体纯化至 99% 以上纯度再进行后续的结晶析晶、成盐、成共晶步骤。尤其对 SGLT-2 抑制剂制备过程产生的工艺杂质，如开环杂质、五元环杂质、非对映异构体、二聚体以及大量的非特异杂质等难于通过简单的溶剂重结晶去除，工艺中引入单独的纯化步骤，不仅延长了生产周期，也显著提高了生产成本，同时难以保证批量生产过程的批间质量重现性与稳定性。

综上，针对 SGLT-2 抑制剂，开发更有利于制剂生产、晶型制备简单、易重现、成本低，质量稳定、安全的药用晶型对降低临床用药成本，提高上市产品的安全性、有效性和可控性具有重大意义。

发明内容

鉴于此，本发明要解决的技术问题在于提供一种 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体及其制备方法和应用，制备出一种工艺简单、重现性高、晶型及质量

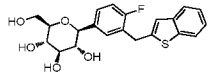
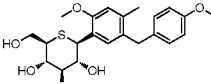
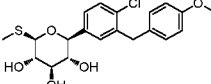
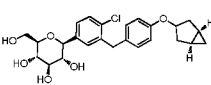
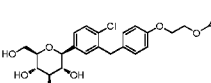
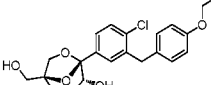
可控、适合制剂组合物放大生产、原料药贮藏、生产过程稳定性好、同时兼具除杂能力强的 SGLT-2 抑制剂的共晶体。

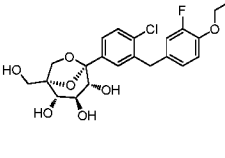
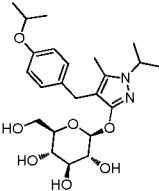
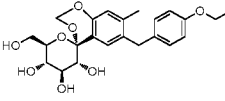
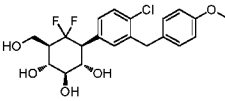
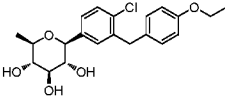
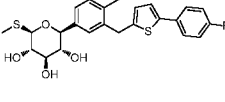
为达到上述目的，本发明提供了一种 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体。

本发明中，所述 SGLT-2 抑制剂，包含经典的葡萄糖苷结构，均可与肌氨酸形成共晶体，优选的，所述 SGLT-2 抑制剂包括但不限于达格列净、恩格列净、卡格列净、托格列净、伊格列净、鲁格列净、索格列净、加格列净、贝格列净、艾格列净、埃格列净、恒格列净、瑞格列净、泰格列净、万格列净、(2'R,3'R,4'S,5'S,6'R)-6-(4-ethoxybenzyl)-6'-(hydroxymethyl)-7-methyl-3',4',5',6'-tetrahydrospiro[benzo[d][1,3]dioxine-4,2'-pyran]-3',4',5'-triol，具体结构式如表 1 所示：

表 1 SGLT-2 抑制剂结构及命名

序号	化学结构式	通用名	中文化学名	英文化学名
1		达格列净 Dapagliflozin	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-6-(羟甲基)氧杂环己烷-3,4,5-三醇	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol
2		恩格列净 Empagliflozin	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-[[4-[(3S)-氧杂戊烷-3-基]氧基苯基]甲基]苯基]-6-(羟甲基)氧杂环己烷-3,4,5-三醇	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-[[4-[(3S)-oxolan-3-yl]oxyphenyl]methyl]phenyl]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol
3		卡格列净 Canagliflozin	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[[5-(4-氟苯基)噻吩-2-基]甲基]-4-甲基苯基]-6-(羟甲基)氧杂环己烷-3,4,5-三醇	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[[5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl]methyl]-4-methylphenyl]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol
4		托格列净 Tofogliflozin	(3S,3'R,4'S,5'S,6'R)-5-[(4-乙基苯基)甲基]-6'-(羟甲基)螺[1H-2-苯并呋喃-3,2'-氧杂环己烷]-3',4',5'-三醇	(3S,3'R,4'S,5'S,6'R)-5-[(4-ethylphenyl)methyl]-6'-(hydroxymethyl)spiro[1H-2-benzofuran-3,2'-oxane]-3',4',5'-triol

<p>5</p>		<p>伊格列净 Ipragliflozin</p>	<p>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(1-苯并噻吩-2-基甲基)-4-氟苯基]-6-(羟甲基)氧杂环己烷-3,4,5-三醇</p>	<p>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(1-benzothiophen-2-ylmethyl)-4-fluorophenyl]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol</p>
<p>6</p>		<p>鲁格列净 Luseogliflozin</p>	<p>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[5-[(4-乙氧基苯基)甲基]-2-甲氧基-4-甲基苯基]-6-(羟甲基)噻吩-3,4,5-三醇</p>	<p>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[5-[(4-ethoxyphenyl)methyl]-2-methoxy-4-methylphenyl]-6-(hydroxymethyl)thiane-3,4,5-triol</p>
<p>7</p>		<p>Sotagliflozin 索格列净</p>	<p>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-6-甲基硫基氧杂环己烷-3,4,5-三醇</p>	<p>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl]-6-methylsulfanyloxane-3,4,5-triol</p>
<p>8</p>		<p>Janagliflozin 加格列净</p>	<p>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[[4-[(1R,5S)-3-双环[3.1.0]己基]氧基]苯基]甲基]-4-氯苯基]-6-(羟甲基)氧杂环己烷-3,4,5-三醇</p>	<p>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[[4-[(1R,5S)-3-bicyclo[3.1.0]hexanyl]oxy]phenyl]methyl]-4-chlorophenyl]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol</p>
<p>9</p>		<p>Bexagliflozin 贝格列净</p>	<p>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-[[4-(2-环丙氧基乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-(羟甲基)氧杂环己烷-3,4,5-三醇</p>	<p>(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-chloro-3-[[4-(2-cyclopropoxyethoxy)phenyl]methyl]phenyl]-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4,5-triol</p>
<p>10</p>		<p>Ertugliflozin 埃格列净</p>	<p>(1S,2S,3R,4R,5S)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-</p>	<p>(1S,2S,3R,4R,5S)-5-[4-chloro-3-[(4-ethoxyphenyl)methyl]phenyl]-1-(hydroxymethyl)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane-2,3,4-triol</p>

			三醇	
11		Henagliflozin 恒格列净	(1R, 2S, 3S, 4R, 5R)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟苯基)甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6, 8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇	(1R,2S,3S,4R,5R)-5-[4-chloro-3-[(4-ethoxy-3-fluorophenyl)methyl]phenyl]-1-(hydroxymethyl)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane-2,3,4-triol
12		Remogliflozin 瑞格列净	(2R, 3S, 4S, 5R, 6S)-2-(羟甲基)-6-[5-甲基-1-丙-2-基-4-[(4-丙-2-基氧基苯基)甲基]吡唑-3-基]氧杂环己烷-3,4,5-三醇	(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(hydroxymethyl)-6-[5-methyl-1-propan-2-yl-4-[(4-propan-2-yloxyphenyl)methyl]pyrazol-3-yl]oxyoxane-3,4,5-triol
13		/	(2'R, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R)-6-(4-乙氧基苄基)-6'-(羟甲基)-7-甲基-3', 4', 5', 6'-四氢螺[苯并[d][1,3]二恶英-4,2'-吡喃]-3', 4', 5'-三醇	(2'R,3'R,4'S,5'S,6'R)-6-(4-ethoxybenzyl)-6'-(hydroxymethyl)-7-methyl-3',4',5',6'-tetrahydrospiro[benzo[d][1,3]dioxine-4,2'-pyran]-3',4',5'-triol
14		万格列净	(1R, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-5,5-二氟-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3-三醇	(1R,2R,3S,4S,6R)-4-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-5,5-difluoro-6-(hydroxymethyl)cyclohexane-1,2,3-triol
15		泰格列净	(2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-甲基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇	(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-chloro-3-(4-ethoxybenzyl)phenyl)-6-methyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol
16		艾格列净	(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(3-(5-(4-氟苯基)噻吩-2-基)苯基)-6-(4-氟苯基)噻吩	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-((5-(4-fluorophenyl)thiophen-2-yl)methyl)-4-methylphenyl)-6-(

			-2-基) 甲基) -4-甲 基苯基) -6- (甲硫 基) 四氢-2H-吡喃 -3,4,5-三醇	methylthio)tetrahydro -2H-pyran-3,4,5-triol
--	--	--	--	--

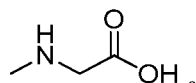
本发明优选的, 所述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体是一种充分的结晶形态。

上述表 1 所示的 SGLT-2 抑制剂与肌氨酸形成共晶体后的通常命名分别为: 达格列净·肌氨酸共晶, 恩格列净·肌氨酸共晶, 卡格列净·肌氨酸共晶, 托格列净·肌氨酸共晶, 伊格列净·肌氨酸共晶, 鲁格列净·肌氨酸共晶, 索格列净·肌氨酸共晶, 加格列净·肌氨酸共晶, 贝格列净·肌氨酸共晶, 艾格列净·肌氨酸共晶, 恒格列净·肌氨酸共晶, 埃格列净·肌氨酸共晶、瑞格列净·肌氨酸共晶, 万格列净·肌氨酸共晶等。

本发明中, 所述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体中, SGLT-2 抑制剂与肌氨酸的摩尔比优选为 1: (0.5~5); 在本发明的一些具体实施例中, SGLT-2 抑制剂与肌氨酸摩尔比优选为 1: 0.6、1: 0.7、1: 0.8、1: 0.9、1: 0.95、1: 1.0、1: 1.05、1: 1.1、1: 1.2、1: 1.3、1: 1.4、1: 1.5、1: 1.6、1: 1.7、1: 1.8、1: 1.9 或 1: 2.0; 或者以上述比例为上限或下限的范围值; 进一步优选的, SGLT-2 抑制剂与肌氨酸的摩尔比为 1: 0.8、1: 0.9、1: 0.95、1: 1.0、1: 1.05、1: 1.1、1: 1.2 或 1: 1.3、1: 1.4 或 1: 1.5。

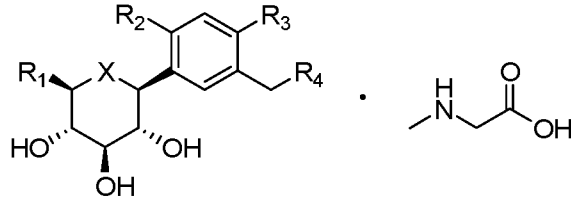
本发明所述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体的配体为肌氨酸, 肌氨酸本身为运动营养补充剂, 作为食品添加剂或运动营养补充剂, 成人每日最大用量可达 2 克以上。肌氨酸是甘氨酸在人体内的代谢产物, 并广泛分布于人体的肌肉和其他组织中。

食品级肌氨酸市售价格很低, 质量可控, 其化学式为 $C_3H_7NO_2$, CAS 号为 107-97-1, 结构式如下所示:



因此, 制备的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体具有较高的安全性, 以及较低的成本。

本发明优选的, 所述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体具有式 I 所示结构:



式 I ;

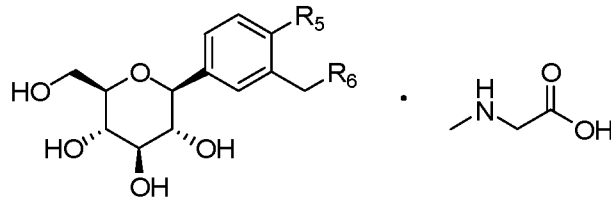
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 X 分别选自下表 2 所示结构:

表 2

	达格列净 Dapagliflozin (1)	恩格列净 Empagliflozin (2)	加格列净 Janagliflozin (3)	贝格列净 Bexagliflozin (4)	卡格列净 Canagliflozin (5)
R_1	$\text{HOH}_2\text{C}-$	$\text{HOH}_2\text{C}-$	$\text{HOH}_2\text{C}-$	$\text{HOH}_2\text{C}-$	$\text{HOH}_2\text{C}-$
R_2	$\text{H}-$	$\text{H}-$	$\text{H}-$	$\text{H}-$	$\text{H}-$
R_3	$\text{Cl}-$	$\text{Cl}-$	$\text{Cl}-$	$\text{Cl}-$	$\text{H}_3\text{C}-$
R_4					
X	O	O	O	O	O
	伊格列净 Ipragliflozin (6)	泰格列净 Tianagliflozin (7)	索格列净 Sotagliflozin (8)	艾格列净 Alligliflozin (9)	鲁格列净 Luseogliflozin (10)
R_1	$\text{HOH}_2\text{C}-$	$\text{H}_3\text{C}-$	$\text{CH}_3\text{S}-$	$\text{CH}_3\text{S}-$	$\text{HOH}_2\text{C}-$
R_2	$\text{H}-$	$\text{H}-$	$\text{H}-$	$\text{H}-$	$\text{CH}_3\text{O}-$
R_3	$\text{F}-$	$\text{Cl}-$	$\text{Cl}-$	$\text{H}_3\text{C}-$	$\text{H}_3\text{C}-$
R_4					
X	O	O	O	O	S

上述表 2 中, 虚线表示连接的位置。

进一步优选的, 所述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体具有式 II 所示结构:



式 II ;

其中, R_5 、 R_6 分别选自下表 3 所示结构:

表 3

	达格列净 Dapagliflozin	恩格列净 Empagliflozin	卡格列净 Canagliflozin	加格列净 Janagliflozin	贝格列净 Bexagliflozin	伊格列净 Ipragliflozin
R ₅	Cl-	Cl-	H ₃ C-	Cl-	Cl-	F-
R ₆						

本发明所述 SGLT-2 抑制剂与肌氨酸共晶体, 可以是共晶体的溶剂化物或水合物或共晶体的溶剂化物水合物, SGLT-2 与肌氨酸的共晶体可通过 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱中在特定位置的特征衍射峰的衍射角 2θ 来表征, 所使用的 XRPD 的仪器型号为: RigakuD/max-RB, 测试条件为: CuK α 光源, 40kV 电压, 100mA 电流, 狭缝 1° , 0.3mm, 采集软件为: LJ51。使用 Cu-K α 辐射进行检测。

本发明所述 SGLT-2 抑制剂与肌氨酸共晶体的 XRPD 谱图中除具有 SGLT-2 抑制剂共晶部分的特征衍射峰外, 还在以下位置有特征峰: $10.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.6\pm 0.2^\circ$ 、 $22.1\pm 0.2^\circ$ 、 $33.6\pm 0.2^\circ$ 。

在本发明的一些具体实施例中, 所述达格列净·肌氨酸共晶体的 XRPD 谱图在以下位置具有特征峰: $3.8\pm 0.2^\circ$ 、 $10.6\pm 0.2^\circ$ 、 $13.7\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.0\pm 0.2^\circ$ 、 $18.6\pm 0.2^\circ$ 、 $19.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.1\pm 0.2^\circ$ 、 $21.4\pm 0.2^\circ$ 、 $22.1\pm 0.2^\circ$ 、 $23.0\pm 0.2^\circ$ 、 $25.4\pm 0.2^\circ$ 、 $27.6\pm 0.2^\circ$ 、 $33.6\pm 0.2^\circ$ 。

进一步优选的, 所述达格列净·肌氨酸共晶体, 使用 Cu-K α 辐射以衍射角 2θ 表示的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱, 在以下位置具有特征峰: $3.77\pm 0.2^\circ$ 、 $10.66\pm 0.2^\circ$ 、 $11.21\pm 0.2^\circ$ 、 $13.67\pm 0.2^\circ$ 、 $14.94\pm 0.2^\circ$ 、 $16.96\pm 0.2^\circ$ 、 $17.98\pm 0.2^\circ$ 、 $18.60\pm 0.2^\circ$ 、 $19.59\pm 0.2^\circ$ 、 $20.10\pm 0.2^\circ$ 、 $20.34\pm 0.2^\circ$ 、 $21.40\pm 0.2^\circ$ 、 $22.10\pm 0.2^\circ$ 、 $22.46\pm 0.2^\circ$ 、 $22.96\pm 0.2^\circ$ 、 $24.87\pm 0.2^\circ$ 、 $25.22\pm 0.2^\circ$ 、 $25.48\pm 0.2^\circ$ 、 $26.23\pm 0.2^\circ$ 、 $27.61\pm 0.2^\circ$ 、 $28.48\pm 0.2^\circ$ 及 $33.62\pm 0.2^\circ$ 。

在本发明的一些具体实施例中, 所述卡格列净·肌氨酸共晶体的 XRPD 谱图在以下位置具有特征峰: $3.6\pm 0.2^\circ$ 、 $7.1\pm 0.2^\circ$ 、 $10.6\pm 0.2^\circ$ 、 $14.1\pm 0.2^\circ$ 、 $16.8\pm 0.2^\circ$ 、 $17.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.3\pm 0.2^\circ$ 、 $18.8\pm 0.2^\circ$ 、 $19.6\pm 0.2^\circ$ 、 $20.3\pm 0.2^\circ$ 、 $21.1\pm 0.2^\circ$ 、 $22.1\pm 0.2^\circ$ 、 $22.9\pm 0.2^\circ$ 、 $25.4\pm 0.2^\circ$ 、 $28.2\pm 0.2^\circ$ 、 $33.6\pm 0.2^\circ$ 。

进一步优选的,所述卡格列净·肌氨酸共晶体,使用 Cu-K α 辐射以衍射角 2θ 表示的 X-射线粉末衍射(XRPD)图谱,在以下位置具有特征峰: $3.63\pm 0.2^\circ$ 、 $3.63\pm 0.2^\circ$ 、 $7.10\pm 0.2^\circ$ 、 $10.60\pm 0.2^\circ$ 、 $14.08\pm 0.2^\circ$ 、 $15.93\pm 0.2^\circ$ 、 $16.77\pm 0.2^\circ$ 、 $17.34\pm 0.2^\circ$ 、 $18.32\pm 0.2^\circ$ 、 $18.79\pm 0.2^\circ$ 、 $19.60\pm 0.2^\circ$ 、 $20.30\pm 0.2^\circ$ 、 $20.60\pm 0.2^\circ$ 、 $21.11\pm 0.2^\circ$ 、 $22.06\pm 0.2^\circ$ 、 $22.89\pm 0.2^\circ$ 、 $25.41\pm 0.2^\circ$ 、 $28.29\pm 0.2^\circ$ 及 $33.46\pm 0.2^\circ$ 。

本发明采用红外吸收光谱对所述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体结构进行表征,如采用 KBr 压片法进行 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体的红外光谱测定,所使用的红外光谱仪的仪器型号为: Thermo Nicolet 6700 FT-IR Spectrometer,测试条件为: KBr 压片法,扫描范围 $450\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ 。以红外光谱的特征吸收峰来进行表征。

本发明所述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体的红外光谱至少在以下位置具有特征吸收峰: $3540\pm 10\text{ cm}^{-1}$ 、 $2691\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 $2603\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 $2420\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 。

在本发明的一些具体实施例中,所述达格列净·肌氨酸共晶体的红外光谱在以下位置具有特征吸收峰: $3543.67\pm 10\text{ cm}^{-1}$ 、 $3161.94\pm 10\text{ cm}^{-1}$ 、 $2690.95\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 $2603.78\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 $2419.39\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 2360.665 cm^{-1} 、 $1599.61\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 $1510.92\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 $1291.19\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 1045.97 cm^{-1} 。

在本发明的一些具体实施例中,所述卡格列净·肌氨酸共晶体的红外光谱至少在以下位置具有特征吸收峰: $3543.82\pm 10\text{ cm}^{-1}$ 、 $3153.82\pm 10\text{ cm}^{-1}$ 、 $2690.68\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 $2603.06\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 $2419.53\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 $1596.33\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 $1507.48\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 $1086.11\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 $1062.19\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 $829.61\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 。

本发明通过差示扫描量热法对所述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体进行表征,所使用的仪器型号为: SII-DSC6220,分析方法参数:温度范围: 30°C - 250°C ,扫描速率: $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$,保护气体: 氮气, $50\text{ 毫升}/\text{分钟}$ 。得到的差示扫描量热(DSC)谱图中,在 100°C 及以上有明显的吸热峰,优选在 120°C 及以上具有明显的吸热峰。

根据差示扫描量热(DSC)谱图数据,表明本发明提供的达格列净·肌氨酸共晶的熔点大约在 149.0°C ,高于已上市的达格列净(S)-丙二醇一水合物的熔点 70°C ,合适的熔点使得制剂在片剂制粒、压片过程中,不易熔融、聚团,导致粘冲或均匀度不合格,本发明制备的共晶体更便于简化制剂生产工艺,降低生产成本。

采用热重分析法对本发明提供的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体进行检测，所使用的热重分析仪的仪器型号为：SII-TG/DTA6200，分析方法参数：温度范围：30℃-350℃，扫描速率：10℃/分钟，保护气体：氮气，200 毫升/分钟。热重分析（TGA）谱图中在 120℃前无明显失重；在 TGA-DTA 谱图的 190℃-230℃有较宽吸热峰。

本发明还通过核磁共振氢谱对所述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体结构进行了检测。所使用的仪器型号为：BrukerAVANCE600，共振频率：600MHz，使用溶剂：氘代甲醇。结果表明，核磁共振氢谱（HNMR）中，除具有 SGLT-2 抑制剂结构的共振峰外，在化学位移 2.4~3.2ppm 范围内有-CH₃的共振峰、在 3.0-4.0ppm 范围内有-CH₂-峰，-CH₂-峰可以与 SGLT-2 结构上的其他共振峰重合或不重合，表明了肌氨酸结果的存在。

本发明提供了上述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体的制备方法，包括以下步骤：

将 SGLT-2 抑制剂的溶液和肌氨酸的溶液混合，静置析晶或降温析晶，固液分离，得到 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体。

本发明中，对所述 SGLT-2 抑制剂的来源并无特殊限定，可以为一般市售或按照本领域技术人员熟知的方法制备，可以为纯品，也可以为粗品或中间体。

本发明优选的，所述 SGLT-2 抑制剂溶液中的溶剂选自 C1-C10 醇类、C3-C10 酮类、醚类、腈类中的不同单一溶剂或混合溶剂。进一步优选的，所述溶剂为乙醇、丙酮、四氢呋喃和乙腈中的一种或多种；进一步优选为乙醇。

所述肌氨酸溶液的溶剂优选为水。

所述 SGLT-2 抑制剂和肌氨酸的摩尔比优选为 1: (0.5~5.0)，进一步优选为 1: 0.6、1: 0.7、1: 0.8、1: 0.9、1: 0.95、1: 1.0、1: 1.05、1: 1.1、1: 1.2、1: 1.3、1: 1.4、1: 1.5、1: 1.6、1: 1.7、1: 1.8、1: 1.9 或 1: 2.0。

本发明在制备共晶体的过程中，所述 SGLT-2 抑制剂和肌氨酸的用量严格按照共晶体中二者的摩尔比添加，使得 SGLT-2 抑制剂和肌氨酸恰好形成共晶体，体系中并无过量的 SGLT-2 抑制剂或肌氨酸存在。

本发明中，将 SGLT-2 抑制剂溶液和肌氨酸溶液混合后，如果体系不澄清，可以通过加热的方式使体系澄清。

本发明优选的,所述静置析晶或降温析晶的温度优选为 $-20^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$,在一些实施例中,析晶温度优选为: $-15^{\circ}\text{C}\sim 35^{\circ}\text{C}$ 、 $-10^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、 $-5^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、 $0^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、 $5^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、 $10^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、 $15^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 或 $20^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 。

本发明优选的,所述静置析晶或降温析晶的时间优选为4-48小时,优选4-24小时,4-16小时,4-12小时,更优选8-12小时。

本发明中,得到SGLT-2抑制剂·肌氨酸共晶体后,优选对其进行干燥处理,所述干燥的温度优选为 $20^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$,进一步优选为 $30^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ 。

所得到的SGLT-2抑制剂·肌氨酸共晶体可以为共晶体的溶剂化物、共晶体的溶剂化物水合物或共晶体的水合物。

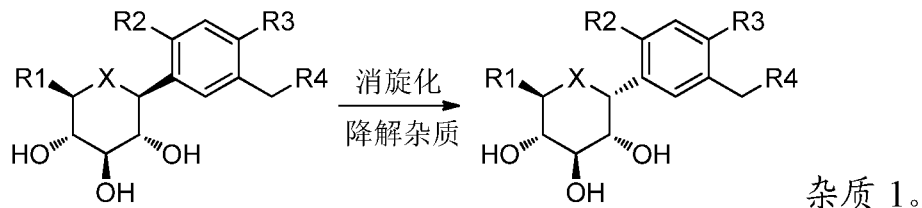
本发明提供的上述SGLT-2抑制剂·肌氨酸共晶体的制备方法工艺简单,容易实现,周期短,得到的晶型稳定,不受析晶条件影响或贮藏条件、环境影响而出现转晶或混晶现象。

本发明制备得到的SGLT-2抑制剂·肌氨酸共晶体中无超过0.1%的单个杂质,杂质总量小于0.5%。

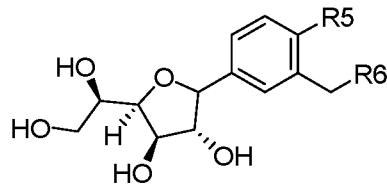
本发明中,将SGLT-2抑制剂粗品(或称中间体)与肌氨酸混合,室温搅拌,固液分离,得到SGLT-2抑制剂的肌氨酸合物,对SGLT-2抑制剂粗品具有显著的纯化效果,经过纯化后,SGLT-2抑制剂的纯度不低于99%。

由于SGLT-2抑制剂的化学结构中大部分都带有经典的葡萄糖糖苷结构或葡萄糖苷结构衍生物,其制备工艺中都无法避免地产生对应异构体杂质、开环杂质、五元环杂质或二聚体杂质,因此,成盐、成共晶、溶剂化物或水合物对这些特定的工艺杂质及非特异性工艺杂质、工艺副产物的去除能力对活性成分的制备收率、生产周期及生产成本影响非常大。

例如,制备工艺过程中产生的非对映异构体杂质,其反应方程式如下:

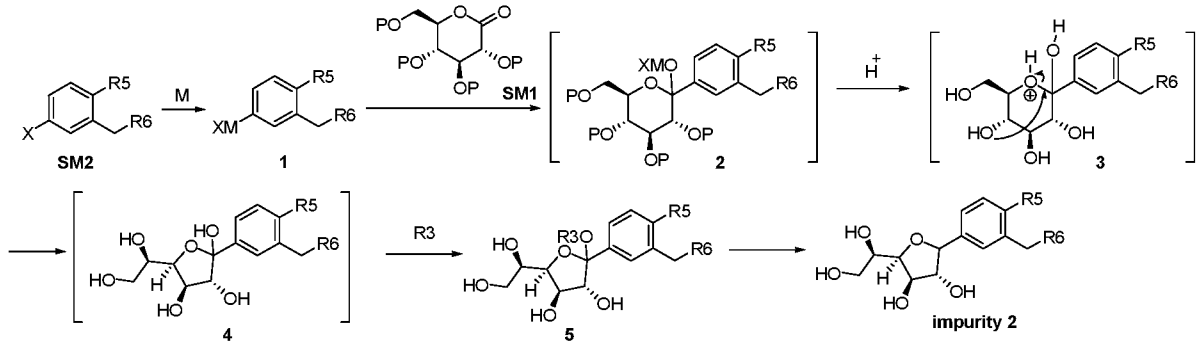


或上述SGLT-2抑制剂制备工艺中也会产生下述杂质2(五元环杂质):

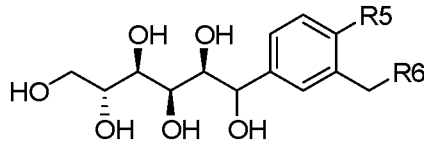


杂质 2。

上述五元环杂质的产生机理为：

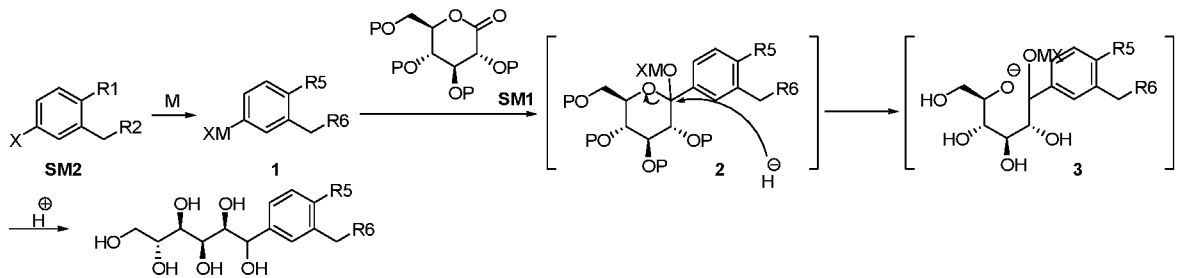


或者上述 SGLT-2 抑制剂制备工艺中也会产生下述杂质 3（开环杂质）：



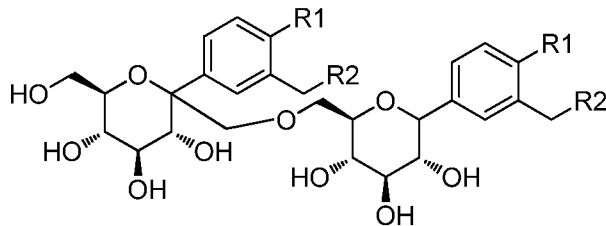
杂质 3。

开环杂质的生成过程如下：



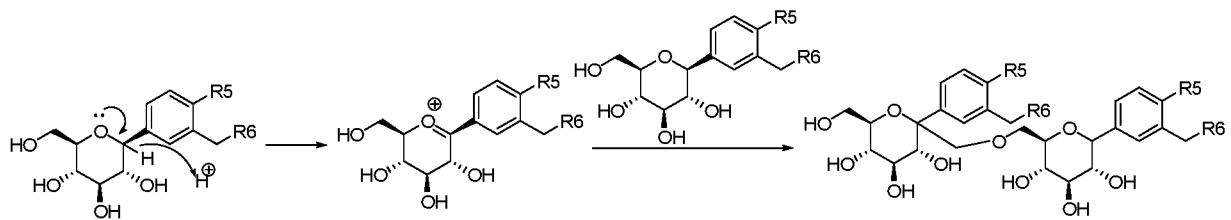
或者上述 SGLT-2 抑制剂制备工艺中也会因反应条件的剧烈发生分子间的聚合反应生成二聚体杂质 4（二聚体杂质）：

二聚体杂质的化学结构通式如下：



杂质 4。

上述二聚体杂质的生成过程如下：



其中，X为卤素（溴Br或碘I）；M为镁，Mg；P为保护基团，如四甲基硅烷TMS。

$R_1 \sim R_5$ 的范围同上，在此不再赘述。

工艺中除产生由于SGLT-2抑制剂结构中经典的葡萄糖苷结构相关的特异性（非对映异构体杂质、五元环杂质、开环杂质及二聚体杂质）的工艺杂质外，也会产生大量的非特异性杂质，上述特异性杂质和非特异性杂质是在SGLT-2抑制剂中间体或粗品中很难通过简单的萃取、溶剂重结晶一次性去除到作为药用允许的杂质限度以下。

令人意外的，使用本发明的方法，通过将SGLT-2抑制剂粗品与肌氨酸形成肌氨酸合物，能去除95%以上SGLT-2抑制剂粗品中含有的工艺杂质、上一步中间体或物料残留等杂质，这些杂质由于极性与目标API相近，结构相似，很难通过简单的液-液萃取或溶剂重结晶达到纯化的目的，通过SGLT-2抑制剂粗品与肌氨酸形成肌氨酸合物，可一次性将SGLT-2抑制剂粗品的纯度由78%提高至99%以上，杂质个数及总杂检出量显著降低。或者所得高纯度的SGLT-2抑制剂的肌氨酸合物经过简单的解离，得到更高纯度的游离态的SGLT-2抑制剂，然后直接作为目标成分使用或再制备其他药用晶型或药用共晶体。

具体的，本发明提供了一种SGLT-2抑制剂的纯化方法，包括以下步骤：

将SGLT-2抑制剂的粗品与肌氨酸混合，室温搅拌，固液分离，得到SGLT-2抑制剂的肌氨酸合物。

本发明优选的，所述SGLT-2抑制剂的粗品溶解于溶剂中，所述溶剂优选为C1-C10醇类、C3-C10酮类、醚类、腈类中的不同单一溶剂或这些溶剂与水的混合溶剂或上述溶剂的混合溶剂。进一步优选的，所述溶剂为乙醇、丙酮、四氢呋喃和乙腈中的一种或多种，也可以是乙醇、丙酮、四氢呋喃和乙腈中的一种或多种与水混合；进一步优选为乙醇。

本发明优选的，所述肌氨酸溶解于溶剂中，所述溶剂优选为水。

所述 SGLT-2 抑制剂粗品和肌氨酸的摩尔比优选为 1: (0.5~5.0)，在一些实施例中，SGLT-2 抑制剂粗品与肌氨酸摩尔比优选为 1: 0.7、1: 0.8、1: 0.9、1: 0.95、1: 1.0、1: 1.05、1: 1.1、1: 1.2、1: 1.3、1: 1.4、1: 1.5、1: 1.6、1: 1.7、1: 1.8、1: 1.9、1: 2.0 或 1: 3.0；更优选的 SGLT-2 抑制剂粗品与肌氨酸的摩尔比为 1: 1.0、1: 1.1、1: 1.2、1: 1.3、1: 1.4、1: 1.5、1: 1.6、1: 1.7、1: 1.8、1: 1.9、1: 2.0 及 1: 3.0。

本发明中，在纯化过程中，上述肌氨酸为过量加入，得到的 SGLT-2 抑制剂的肌氨酸合物包含部分 SGLT-2 抑制剂和肌氨酸形成的共晶体，和部分过量的肌氨酸。

本发明优选的，上述固液分离的方法优选为静置析晶或降温析晶。

本发明优选的，所述静置析晶或降温析晶的温度优选为 -20°C ~ 40°C ，进一步优选为 -10°C ~ 40°C 、 0 ~ 40°C 、 10 ~ 40°C 、 15 ~ 40°C 、 20 ~ 40°C 、 20 ~ 35°C 、或 20°C ~ 30°C 。

本发明优选的，所述搅拌的时间优选为 6-16 小时，进一步优选为 6-14 小时、7-13 小时、或 8-12 小时。

本发明中，得到 SGLT-2 抑制剂与肌氨酸合物，通过固液分离得到固体，优选对其进行干燥处理，所述干燥的温度优选为 20°C ~ 80°C ，进一步优选为 30°C ~ 80°C 。

本发明优选的，得到 SGLT-2 抑制剂的肌氨酸合物后，还包括：

将上述 SGLT-2 抑制剂的肌氨酸合物解离，得到 SGLT-2 抑制剂游离态纯品。

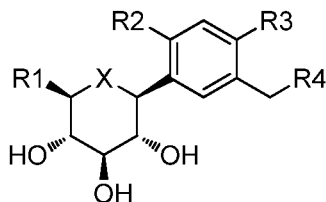
本发明优选的，所述 SGLT-2 抑制剂游离态纯品的 HPLC 归一化纯度不低于 99%。

然后通过重结晶或共晶方式制备 SGLT-2 抑制剂最终的药用晶型。

本发明优选的，所述 SGLT-2 抑制剂最终的药用晶型选自 SGLT-2 抑制剂纯品、溶剂合物、水合物、溶剂合物水合物、共晶体或复盐。

本发明对所述 SGLT-2 抑制剂的粗品的制备工艺或来源并无特殊限定，可以为按照本领域技术人员熟知的方法，例如专利文献 WO03099836A1、CN100534997 C 中所记载的方法制备的 SGLT-2 抑制剂的粗品。所述 SGLT-2

抑制剂粗品或中间体中含下述结构式 1 的 SGLT-2 抑制剂不应低于 70%，优选不低于 75%。



式 1;

其中 R1、R2、R3、R4 及 X 如表 2 所示。

本发明对所述解离的方法并无特殊限定，可以为本领域技术人员熟知的方法。

在本发明的一些具体实施例中，可采用液-液萃取的方法进行解离，收集有机相，浓缩、得到 SGLT-2 抑制剂游离态纯品。

实验结果表明，本发明提供的上述纯化方法，可对非特异性杂质和特异性杂质、非对映异构体杂质、五元环杂质、开环杂质及二聚体杂质具有显著的去除效果。杂质个数降低 90%以上、检出的杂质总量、单个杂质检出量等均去除掉 95%以上。纯化后得到的 SGLT-2 抑制剂肌氨酸合物或 SGLT-2 抑制剂游离体中杂质个数低于 6 个，总杂含量小于 1.0%。

本发明提供的上述纯化方法，可以用在 SGLT-2 抑制剂制备工艺中间体，也可以用于成盐、成共晶、析晶前的粗品，优选 SGLT-2 抑制剂中间体的化学结构与目标 SGLT-2 抑制剂结构相同的中间体或粗品。

本发明优选的，得到 SGLT-2 抑制剂游离态纯品后，还可以以所述 SGLT-2 抑制剂游离态纯品为原料，直接制备 SGLT-2 抑制剂最终的药用晶型；

或者以所述 SGLT-2 抑制剂游离态纯品为原料，通过重结晶或共晶方式制备 SGLT-2 抑制剂最终的药用晶型。

本发明中，所述 SGLT-2 抑制剂最终的药用晶型优选为 SGLT-2 抑制剂纯品、溶剂合物、水合物、溶剂合物水合物、共晶体或复盐等。

本发明提供了一种药物组合物，包括上述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，或上述制备方法制备的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，或上述纯化方法得到的 SGLT-2 抑制剂游离态纯品，或通过重结晶或共晶方式制备的 SGLT-2 抑制剂最终的药用晶型，如 SGLT-2 抑制剂纯品、溶剂合物、水合物、溶剂合物水

合物、共晶体或复盐等，以及药学上可接受的载体，赋形剂，稀释剂，辅剂，媒介物或它们的组合。

当活性成分以低剂量给药时，为了保证活性成分均匀分布，活性成分的颗粒可能会通过某些物理方式如磨碎、过筛而减少至适合大小。本发明提供的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体具有较高的稳定性，作为活性成分，有利于在药用组合物产品中均匀分布。由于具有较高的熔点，粉碎或研磨过程中，不会由于发热而融化或粘成团块或静电吸附等，在整个磨碎或粉碎过程中晶型不会发生改变，最终得到的药物组合物，活性成分含量均匀，符合标示量，且具有较高的可重复性。

本发明提供了上述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体或上述制备方法制备的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，或上述纯化方法得到的 SGLT-2 抑制剂游离态纯品，或通过重结晶或共晶方式制备的 SGLT-2 抑制剂最终的药用晶型，如 SGLT-2 抑制剂纯品、溶剂合物、水合物、溶剂合物水合物、共晶体或复盐等，或上述药物组合物，在制备用于预防、治疗或减轻糖尿病及其并发症、治疗及预防或减轻心脑血管疾病、非糖尿病引起的肾病的药物中的应用。

本发明提供了上述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体或上述制备方法制备的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，或上述纯化方法得到的 SGLT-2 抑制剂游离态纯品，或通过重结晶或共晶方式制备 SGLT-2 抑制剂最终的药用晶型，如 SGLT-2 抑制剂纯品、溶剂合物、水合物、溶剂合物水合物、共晶体或复盐等，或上述药物组合物，在制备用于降血压的药物中的应用。

本发明优选的，所述糖尿病及其并发症包括但不限于：

原发性高血压、合并高血压的 2 型糖尿病、合并 2 型糖尿病的肾病、合并高血压和糖尿病的肾病、肾病、1 型糖尿病、1 型糖尿病的肾病、肝纤维化、胰岛素抵抗、高血糖、高胰岛素血症、脂肪酸或甘油的升高的血含量、高脂血、血脂障碍、肥胖中的一种或多种。

本发明上述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，或上述纯化方法得到的 SGLT-2 抑制剂游离态纯品，或通过重结晶或共晶方式制备 SGLT-2 抑制剂最终的药用晶型，如 SGLT-2 抑制剂纯品、溶剂合物、水合物、溶剂合物水合物、共晶体或复盐等，或药物组合物在应用于制备用于预防、治疗或减轻糖尿病

及其并发症、心脑血管疾病的药物，或制备用于降血压的药物或非糖尿病引起的肾病的药物时，可以单独使用，或与其他药物联合使用。

本发明提供了一种预防、治疗或减轻糖尿病及其并发症的方法，包括将上述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体或上述制备方法制备的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，或上述纯化方法得到的 SGLT-2 抑制剂游离态纯品，或通过重结晶或共晶方式制备 SGLT-2 抑制剂最终的药用晶型，如 SGLT-2 抑制剂纯品、溶剂合物、水合物、溶剂合物水合物、共晶体或复盐等，或上述药物组合物与生物标本接触。

本发明提供了一种降血压的方法，包括将上述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体或上述制备方法制备的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，或上述纯化方法得到的 SGLT-2 抑制剂游离态纯品，或通过重结晶或共晶方式制备 SGLT-2 抑制剂最终的药用晶型，如 SGLT-2 抑制剂纯品、溶剂合物、水合物、溶剂合物水合物、共晶体或复盐等，或上述药物组合物与生物标本接触。

本发明提供了一种治疗非糖尿病引起的肾病的方法，包括将上述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体或上述制备方法制备的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，或上述纯化方法得到的 SGLT-2 抑制剂游离态纯品，或通过重结晶或共晶方式制备 SGLT-2 抑制剂最终的药用晶型，如 SGLT-2 抑制剂纯品、溶剂合物、水合物、溶剂合物水合物、共晶体或复盐等，或上述药物组合物与生物标本接触。

与现有技术相比，本发明提供了一种 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体。具有以下有益效果：

- 1、以肌氨酸为配体，具有较高的安全性和较低的成本；
- 2、药物共晶体具有较高的稳定性，在制剂组合物生产过程或贮藏过程中，晶型不易发生改变；贮藏或制备过程温度高或制剂生产工艺中不会遇热熔融，不会发生粘冲、聚团或产生静电，具有更好的混合均匀性；
- 3、作为活性成分，在制备的药物组合物中分布均匀，使得药物组合物具有更好的体内释放、吸收和药效，且批间差异小；
- 4、SGLT-2 抑制剂的肌氨酸共晶体不改变作为口服固体制剂原料药使用的药物在不同 pH 生理介质中的溶解度，这对保证口服固体制剂的吸收非常重要；

- 5、具有较高的物理稳定性和化学稳定性，更利于贮藏、运输；
- 6、制备工艺简单，重现性高，且析晶时间短，工艺条件要求低，具有更高的经济效益；
- 7、制备过程中，不使用不安全溶剂；
- 8、在 SGLT-2 抑制剂制备工艺过程中，可以对 SGLT-2 抑制剂最后的中间体或粗品通过成肌氨酸合物进行纯化、解离，得到纯度 99% 以上的 SGLT-2 抑制剂游离体，再根据目标 API 需要，或进行后续的重结晶、共晶，或与肌氨酸成共晶，无需另外进行繁琐的除杂步骤。

附图说明

图 1 为实施例 1 制备的达格列净·肌氨酸共晶的 X-射线粉末衍射图 (XRPD) 及单晶衍射图；

图 2 为实施例 1 制备的达格列净·肌氨酸共晶的红外光谱分析图 (IR)；

图 3 为实施例 1 制备的达格列净·肌氨酸共晶的差示扫描量热图 (DSC)；

图 4 为实施例 1 制备的达格列净·肌氨酸共晶的热重分析图 (TGA)；

图 5 为实施例 1 制备的达格列净·肌氨酸共晶的核磁共振氢谱图 (H-NMR)；

图 6 为实施例 12 制备的卡格列净·肌氨酸共晶的 X-射线粉末衍射图 (XRPD)；

图 7 为实施例 12 制备的卡格列净·肌氨酸共晶的红外光谱分析图 (IR)；

图 8 为实施例 12 制备的卡格列净·肌氨酸共晶的差示扫描量热图 (DSC)；

图 9 为实施例 12 制备的卡格列净·肌氨酸共晶的热重分析图 (TGA)；

图 10 为实施例 12 制备的卡格列净·肌氨酸共晶的核磁共振氢谱图 (H-NMR)；

图 11 为达格列净·肌氨酸共晶的单晶结构分子结构椭球形图。

具体实施方式

本发明所使用的肌氨酸原料，可以商购获得。

本发明所使用的达格列净原料，可以商购获得，或按照已知方法，例如专利文献 CN100534997 C 中所记载的方法进行制备。

本发明所使用的溶剂没有特别的限制，可采用商购的常规溶剂。

采集数据所用的仪器及方法:

采集 X-射线粉末衍射 (XRPD) 数据, 所使用的仪器型号为: RigakuD/max-RB, 测试条件为: CuK α 光源, 40kV 电压, 100mA 电流, 狭缝 1°, 1°, 0.3mm, 采集软件为: LJ51。

X-单晶衍射的仪器型号: Gemini E 单晶衍射仪, 晶体解析软件为 Shelx97; CuK α 作为 X-射线光源。

采集红外光谱分析 (IR) 数据, 所使用的仪器型号为: Thermo Nicolet 6700 FT-IR Spectrometer, 测试条件为: KBr 压片法, 扫描范围 450-4000 cm⁻¹。

采集差示扫描量热 (DSC) 数据, 所使用的仪器型号为: SII-DSC6220, 分析方法参数: 温度范围: 30°C-250°C, 扫描速率: 10°C/分钟, 保护气体: 氮气, 50 毫升/分钟。

采集热重分析 (TGA) 数据, 所使用的仪器型号为: SII-TG/DTA6200, 分析方法参数: 温度范围: 30°C-350°C, 扫描速率: 10°C/分钟, 保护气体: 氮气, 200 毫升/分钟。

采集核磁共振氢谱 (HNMR) 数据, 所使用的仪器型号为: BrukerAVANCE600, 共振频率: 600MHz, 使用溶剂: 氘代甲醇。

本发明涉及的液相测试条件为: 色谱柱为 Kromasil KR100-5-C18, 4.6 × 250mm; 流动相 A: 0.1%磷酸; 流动相 B: 乙腈; 检测波长: 220nm; 流速: 0.8mL/min; 进样量: 20 μ L; 柱温: 35°C; 液相条件如下表 4 所示:

表 4 液相测试条件

t(min)	0	25	30	35	40	45	45.1	60
B(%)	30	45	50	70	70	90	30	30

应当说明的是, 本发明技术方案中所涉及的数值或数值端点, 其含义或意义的保护范围并不局限于数字本身, 本领域技术人员能够理解, 它们包含了那些已被本领域广为接受的可允许误差范围, 例如实验误差、测量误差、统计误差和随机误差等等, 而这些误差范围均包含在本发明的范围之内。

为了进一步说明本发明, 下面结合实施例对本发明提供的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体及其制备方法和应用进行详细描述, 但是以下的实施例对本发明的保护范围不构成任何限制。

以下实施例中，没有特别指明出处的，所有试剂，卡格列净、肌氨酸等，均为一般市售。

以下实施例所采用的达格列净，按照专利文献 WO03099836A1 制备得到。

实施例 1 达格列净·肌氨酸共晶的制备

向 1000 mL 三口瓶中加入 500mL 无水乙醇，开启搅拌，加入按专利文献 WO03099836A1 提供的方法制备的 100g 达格列净(HPLC 归一化纯度 $\geq 95\%$) 搅拌至体系溶清。另取 100mL 三口瓶，加入 30mL 纯化水，开启搅拌，加入 21.80g 肌氨酸，搅拌至体系溶清后，将此溶液加至上述达格列净的乙醇溶液中。于 20℃~30℃ 保温搅拌析晶 5 小时，过滤，收集的固体在 30℃~40℃ 真空干燥 6 小时，得到 113g 白色固体，HPLC 归一化纯度为 99.93%，无归一化含量超过 0.1% 的杂质。

通过 X-射线粉末衍射图 (XRPD)、红外光谱分析图 (IR)、差示扫描量热图 (DSC)、热重分析图 (TGA)、核磁共振氢谱图 (H-NMR)，详见图 1-图 5，确认为达格列净·肌氨酸共晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, MeOD) δ 7.343-7.329 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.315-7.312 (d, 1H, J=1.8Hz) 7.276-7.259 (dd, 1H, J=8.4, 1.8Hz), 7.091-7.077 (d, 2H, J=8.4Hz), 6.795-6.781 (d, 2H, J=8.4Hz), 4.089-4.073 (d, 1H, J=9.6Hz), 4.055-3.977 (q, 2H, J=15.0Hz), 3.994-3.959 (q, 2H, J=7.2Hz), 3.876-3.854 (dd, 1H, J=12.0, 1.8Hz), 3.697-3.668 (dd, 1H, J=12.0, 5.4Hz), 3.467 (s, 2H) 3.461-3.431 (m, 1H), 3.409-3.370 (m, 2H), 3.283-3.268 (m, 1H), 2.665 (s, 3H), 1.360-1.337 (t, 3H, J=7.2Hz)。

根据 $^1\text{H-NMR}$ 谱图数据，可以得知，达格列净和肌氨酸的摩尔比为 1:1。

所述达格列净·肌氨酸共晶，使用 Cu-K α 辐射以衍射角 2θ 表示的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱，具有如下表 5 所示的特征峰及其相对强度，衍射角 2θ 误差为 $\pm 0.2^\circ$ ：

表 5 达格列净·肌氨酸共晶 XRPD 特征峰及其相对强度

No.	衍射角 2θ	D	I/I ₀	No.	衍射角 2θ	D	I/I ₀
1	3.765	23.4510	72.3	10	20.343	4.3618	57.3
2	10.656	8.2953	40.8	11	21.404	4.1479	32.2
3	11.210	7.8862	16.4	12	22.096	4.0196	16.7

4	13.674	6.4705	51.0	12	22.962	3.8699	100
5	14.939	5.9253	17.7	13	25.482	3.4927	29.0
6	16.956	5.2247	44.8	14	27.606	3.2285	60.6
7	17.977	4.9301	89.6	15	30.435	2.9346	15.3
8	18.602	4.7658	51.6	16	33.617	2.6637	12.6-
9	19.588	4.5283	95.2	--	--	--	--

所述达格列净·肌氨酸共晶，用 KBr 压片法测得的红外吸收 (IR) 图谱在以下位置具有吸收峰： $3543.67 \pm 10\text{cm}^{-1}$ 、 $3161.94 \pm 10\text{cm}^{-1}$ 、 $2888.82 \pm 5\text{cm}^{-1}$ 、 $2690.95 \pm 5\text{cm}^{-1}$ 、 $2603.78 \pm 5\text{cm}^{-1}$ 、 $2419.39 \pm 5\text{cm}^{-1}$ 、 $2360.66 \pm 5\text{cm}^{-1}$ 、 $1599.61 \pm 5\text{cm}^{-1}$ 、 $1510.92 \pm 5\text{cm}^{-1}$ 、 $1291.19 \pm 5\text{cm}^{-1}$ 、 $1045.97 \pm 5\text{cm}^{-1}$ 、 $812.44 \pm 5\text{cm}^{-1}$ 。

达格列净·肌氨酸共晶的差示扫描量热 (DSC) 谱图，在 $140.0^{\circ}\text{C} \sim 155.0^{\circ}\text{C}$ 范围内有吸热峰，峰值为 149.0°C ，为溶解温度。

达格列净·肌氨酸共晶的热重分析 (TGA) 谱图，在 150°C 之前无明显失重；TGA-DTA 图 $190^{\circ}\text{C} \sim 230^{\circ}\text{C}$ 范围内有较宽吸热峰。根据热重分析 (TGA) 谱图，以及水分测量仪 (仪器型号: Metrohm 915-KF) 显示的含水量: 0.10%，表明本发明所述达格列净·肌氨酸共晶为无水，无溶剂合物形式存在。

实施例 2: 达格列净·肌氨酸共晶的制备

向 100 mL 三口瓶中加入 50mL 无水乙醇，开启搅拌，加入按专利文献 WO03099836A1 提供的方法制备的 10g 达格列净 (HPLC 归一化纯度 $\geq 95\%$) 搅拌至体系溶清。另取 10mL 单口瓶，加入 2mL 纯化水，开启搅拌，加入 1.10g 肌氨酸，搅拌至体系溶清后，将此溶液加至上述达格列净的乙醇溶液中。在 $10^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ 保温搅拌析晶 5 小时，过滤，收集的固体在 $40^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 真空干燥 4 小时，得到达格列净·肌氨酸共晶的白色固体 4.8g，HPLC 归一化纯度为 99.89%，无归一化含量超过 0.1% 的杂质。

实施例 3: 达格列净·肌氨酸共晶的制备

向 100 mL 三口瓶中加入 50mL 无水乙醇，开启搅拌，加入按专利文献 WO03099836A1 提供的方法制备的 10g 达格列净 (HPLC 归一化纯度 $\geq 95\%$) 搅拌至体系溶清。另取 10mL 单口瓶，加入 5.0mL 纯化水，开启搅拌，加入 3.27g 肌氨酸，搅拌至体系溶清后，将此溶液加至上述达格列净的乙醇溶液中。

在-10℃~10℃保温搅拌析晶5小时，过滤，收集的固体在50℃-60℃真空干燥4小时，得到达格列净·肌氨酸共晶的白色固体10.85g，HPLC归一化纯度为99.87%，无归一化含量超过0.1%的杂质。

实施例4：达格列净·肌氨酸共晶的制备

向100 mL三口瓶中加入50mL乙腈，开启搅拌，加入按专利文献WO03099836A1提供的方法制备的10g达格列净（HPLC归一化纯度≥95%）搅拌至体系溶清。另取10mL单口瓶，加入3.0mL纯化水，开启搅拌，加入2.18g肌氨酸，搅拌至体系溶清后，将此溶液加至上述达格列净的乙腈溶液中。在30℃~40℃保温搅拌析晶5小时，过滤，收集的固体在70℃~80℃真空干燥4小时，得到达格列净·肌氨酸共晶的白色固体9.70g，HPLC归一化纯度为99.90%，无归一化含量超过0.1%的杂质。

实施例5：达格列净·肌氨酸共晶的制备

向100 mL三口瓶中加入50mL四氢呋喃，开启搅拌，加入按专利文献WO03099836A1提供的方法制备的10g达格列净（HPLC归一化纯度≥95%）搅拌至体系溶清。另取10mL单口瓶，加入3.0mL纯化水，开启搅拌，加入2.20g肌氨酸，搅拌至体系溶清后，将此溶液加至上述达格列净的四氢呋喃溶液中。在20℃~30℃保温搅拌析晶5小时，过滤，收集的固体在60℃~70℃真空干燥4小时，得到达格列净·肌氨酸共晶的白色固体9.15g，HPLC归一化纯度为99.73%，无归一化含量超过0.1%的杂质。

实施例6：达格列净·肌氨酸共晶的制备

向100 mL三口瓶中加入50mL丙酮，开启搅拌，加入按专利文献WO03099836A1提供的方法制备的10g达格列净（HPLC归一化纯度≥95%）搅拌至体系溶清。另取10mL单口瓶，加入3.0mL纯化水，开启搅拌，加入2.10g肌氨酸，搅拌至体系溶清后，将此溶液加至上述达格列净的丙酮溶液中。在20℃~30℃保温搅拌析晶5小时，过滤，收集的固体在20℃~30℃真空干燥6小时，得到达格列净·肌氨酸共晶的白色固体10.13g，HPLC归一化纯度为99.82%，无归一化含量超过0.1%的杂质。

实施例7：达格列净·肌氨酸共晶的制备

向100 mL三口瓶中加入25mL丙酮和25mL无水乙醇，开启搅拌，加入按专利文献WO03099836A1提供的方法制备的10g达格列净（HPLC归一化

纯度 $\geq 95\%$) 搅拌至体系溶清。另取 10mL 单口瓶, 加入 3.0mL 纯化水, 开启搅拌, 加入 2.15g 肌氨酸, 搅拌至体系溶清后, 将此溶液加至上述达格列净的丙酮和乙醇的溶液中。在 20℃~30℃保温搅拌析晶 5 小时, 过滤, 收集的固体在 30℃~40℃真空干燥 6 小时, 得到达格列净·肌氨酸共晶的白色固体 10.89g, HPLC 归一化纯度为 99.82%, 无归一化含量超过 0.1%的杂质。

实施例 8: 达格列净粗品的纯化

向 250mL 三口瓶中加入 150mL 无水乙醇, 开启搅拌, 加入按专利文献 WO03099836A1 提供的方法制备的达格列净粗品 35g (HPLC 归一化纯度 78.04%) 搅拌至体系溶清。另取 50mL 单口瓶, 加入 10mL 纯化水, 开启搅拌, 加入 9.00g 肌氨酸, 搅拌至体系溶清后, 将此溶液加至上述达格列净的无水乙醇的溶液中。在 20℃~30℃保温搅拌析晶 5 小时, 过滤, 收集的固体在 30℃~40℃真空干燥 6 小时, 得到 25.4g 达格列净的肌氨酸合物, 为白色固体, HPLC 归一化纯度为 99.37%。

向 250mL 三口瓶中, 加入 50mL 纯化水以及 150mL 的甲基叔丁基醚, 加入上述所得达格列净的肌氨酸合物 25g, 搅拌溶清收集有机相, 有机相用 50ml 纯化水洗涤 3 次, 有机相减压蒸除溶剂, 30℃~40℃真空干燥 6 小时, 得到 19.5g 达格列净的白色固体 (HPLC 归一化纯度 99.98%)。

对比例 1:

向 3000mL 三口瓶中加 600ml 甲基叔丁基醚, 开启搅拌, 加入按专利文献 WO03099836A1 提供的方法制备的达格列净粗品 35g (HPLC 归一化纯度 78.04%), 搅拌至体系溶清, 按专利文献 WO2008002824A1 制备达格列净(S)-丙二醇一水合物的实施例 6 的方法, 继续加入 6.51g (S)-1, 2-丙二醇, 1.54g 纯化水, 0.35g 达格列净(S)-丙二醇一水合物晶种, 在 20℃~30℃保温搅拌析晶 5 小时, 加入 1200 mL 的环己烷, 过滤, 收集的固体在 20℃~25℃真空干燥 4 小时, 得到达格列净(S)-丙二醇一水合物 25g 类白色固体 (HPLC 归一化纯度为 93.59%)。

向 250mL 三口瓶中, 加入 50mL 纯化水以及 150mL 的甲基叔丁基醚, 加入上述所得达格列净(S)-丙二醇一水合物 20g, 搅拌溶清分出有机相, 有机相使用 50ml 纯化水洗涤 3 次, 将有机相减压蒸除溶剂, 得到 18g 达格列净的浅黄色泡沫状固体 (HPLC 归一化纯度为 95.78%)。

实施例 9: 达格列净中间体的纯化

向 250mL 三口瓶中加入 150mL 无水乙醇, 开启搅拌, 加入按专利文献 WO03099836A1 提供的方法制备的达格列净粗品 (批号: 20200416-2, 黄色泡状固体) 30g, 纯化前杂质检出情况见下表 6 所示。搅拌至体系溶清。另取 50mL 单口瓶, 加入 9mL 纯化水, 开启搅拌, 加入 7.55g 肌氨酸, 搅拌至体系溶清后, 将此溶液加至上述达格列净的无水乙醇的溶液中。在 20℃~30℃保温搅拌析晶 5 小时, 过滤, 收集的固体在 30℃~40℃真空干燥 6 小时, 得到 25g 达格列净的肌氨酸合物, 为白色固体, 批号为 202000714-1, 纯化后杂质检出情况见下表 6 所示。

向反应瓶中投入 250ml (以达格列净肌氨酸合物计) 的纯化水, 开启搅拌, 加入达格列净肌氨酸合物, 加入 250ml (以达格列净肌氨酸合物计) 的甲基叔丁基醚。氮气保护, 20~30℃搅拌, 静置、分液, 收集有机相。有机相用 250ml 的纯化水洗涤两遍, 分液后有机相减压脱溶, 得发泡状固体产品。固体产品用 3 倍体积甲基叔丁基醚溶清, 加入 150ml 正庚烷溶液中, 析出白色固体, 氮气保护下过滤, 收集滤饼, 40℃下真空干燥得到游离后的达格列净游离体纯品 19.5g(收率为 80%)。

表 6

	达格列净粗品	实施例 9	对比例 2	对比例 3
纯化方法	/	与肌氨酸共晶	(S)-1,2 丙二醇水合物	与 L-脯氨酸共晶
批号	20200416-2	20200714-1	20200714-4	20200418-1
性状	黄色泡沫状固体	白色固体	白色固体	白色泡状固体
收率 (%)	/	69	70	37
HPLC 归一化含量 (%)	87.87	99.69	97.84	98.27
总杂%	12.13	0.31	2.16	1.72
杂质个数	29	3	7	10
杂质情况	/	大于 0.1% 的杂质 1	大于 0.1% 的	大于 0.1% 的

		个，检出量 0.17%	杂质 4 个，最大单杂 1.48%	杂质 6 个，最大单杂 1.12%
杂质去除效果	/	完全去除杂质 26 个；开环杂质、二聚体杂质去除率为 100%，五元环杂质及非对映异构体杂质去除率 98%以上	完全去除杂质 22 个，开环杂质去除率约为 50%，五元环杂质与非对应异构体杂质去除率 90%	完全去除杂质 19 个；开环杂质去除率 60%二聚体杂质去除率为 100%，五元环杂质及非对映异构体杂质去除率 80%以上

对比例 2:

向 3000mL 三口瓶中加 520ml 甲基叔丁基醚，开启搅拌，加入按专利文献 WO03099836A1 提供的方法制备的达格列净粗品（批号：20200416-2，黄色泡状固体）30g，纯化前杂质检出情况见表 6 所示，搅拌至体系溶清，按专利文献 WO2008002824A1 制备达格列净(S)-丙二醇一水合物的实施例 6 的方法，继续加入 5.58g (S)-1, 2-丙二醇，1.32g 纯化水，0.30g 达格列净(S)-丙二醇一水合物晶种，在 20℃~30℃保温搅拌析晶 8 小时，加入 1030 mL 的环己烷，过滤，收集的固体在 20℃~25℃真空干燥 4 小时，得到达格列净(S)-丙二醇一水合物 23g 类白色固体，批号为 20200714-4，纯化后杂质检出结果见表 6 所示。

对比例 3:

向 500mL 单口瓶中加入 170mL 异丙醇，然后加入按专利文献 WO03099836A1 提供的方法制备的达格列净粗品 35g（HPLC: 87.87%），搅拌至体系溶清。

向 1000mL 三口瓶中加 17ml 纯化水，开启搅拌，加入 19.71g L-脯氨酸，将体系加热至 80℃，加入 170mL 异丙醇，然后迅速搅拌下加入上述达格列净的异丙醇溶液，缓慢降至室温，在 20℃~30℃保温搅拌析晶 5 小时，过滤，使

用 20mL 异丙醇、20mL 正己烷洗涤滤饼，收集的固体在 30℃~40℃真空干燥 4 小时，得到 33.21g 达格列净双 L-脯氨酸共晶的类白色固体(HPLC: 97.41 %)。

向 250mL 三口瓶中，加入 50mL 纯化水以及 150mL 的甲基叔丁基醚，加入上述所得达格列净双 L-脯氨酸共晶 25g，搅拌溶清分出有机相，有机相使用 50ml 纯化水洗涤 3 次，将有机相减压蒸除溶剂，得到 14.8g 达格列净的类白色泡沫状固体 (HPLC: 98.27%)。

实施例 10: 达格列净粗品的纯化

向 250mL 三口瓶中加入 150mL 无水乙醇，开启搅拌，加入按专利文献 WO03099836A1 提供的方法制备的达格列净粗品 (批号: 20200602, 黄色泡状固体) 30g，纯化前杂质检出情况见下表 7 所示，搅拌至体系溶清。另取 50mL 单口瓶，加入 10mL 纯化水，开启搅拌，加入 9.79g 肌氨酸，搅拌至体系溶清后，将此溶液加至上述达格列净的无水乙醇的溶液中。在 20℃~30℃保温搅拌析晶 5 小时，过滤，收集的固体在 30℃~40℃真空干燥 6 小时，得到 23g 达格列净的肌氨酸合物，为白色固体，批号为 202000714-2，杂质检出情况见下表 7 所示。

表 7

	达格列净粗品	实施例 10	对比例 4
纯化方法	/	肌氨酸合物	(S)-1,2 丙二醇/水成溶剂合物
批号	20200602	20200714-2	20200714-5
性状	黄色泡沫状固体	白色固体	白色固体
收率 (%)	/	75	78
HPLC 归一化含量 (%)	84.49	99.34	94.86
总杂%	15.51	0.66	5.14
杂质个数	32	5	12
杂质情况	/	大于 0.1%的杂质 2 个， 检出量 0.31%	大于 0.1%的杂质 8 个，最大单杂 3.3%
杂质去除效	/	完全去除杂质 27 个；开	完全去除杂质 20

果		环杂质、二聚体杂质去除率为 100%，五元环杂质与异构体杂质去除率 98%以上	个；开环杂质去除率约 50%，五元环杂质与异构体杂质去除率约 85%
---	--	---	------------------------------------

对比例 4:

向 3000mL 三口瓶中加 600ml 甲基叔丁基醚，开启搅拌，加入按专利文献 WO03099836A1 提供的方法制备的达格列净粗品 30g（批号：202000602，黄色泡状固体），纯化前杂质检出情况见表 7 所示。搅拌至体系溶清，按专利文献 WO2008002824A1 制备达格列净(S)-丙二醇一水合物的实施例 6 的方法，继续加入 5.58g(S)-1, 2-丙二醇，1.54g 纯化水，0.30g 达格列净(S)-丙二醇一水合物晶种，在 20℃~30℃保温搅拌析晶 8 小时，加入 1030 mL 的环己烷，过滤，收集的固体在 20℃~25℃真空干燥 4 小时，得到达格列净(S)-丙二醇一水合物 24g 类白色固体，批号为 202000714-5，纯化后杂质检出结果见表 7 所示。

实施例 11: 达格列净粗品的纯化

向 250mL 三口瓶中加入 150mL 无水乙醇，开启搅拌，加入按专利文献 WO03099836A1 提供的方法制备的达格列净粗品（批号：20200703-3，黄色泡状固体）30g，纯化前杂质检出情况见下表 8 所示，搅拌至体系溶清。另取 50mL 单口瓶，加入 10mL 纯化水，开启搅拌，加入 9.8g 肌氨酸，搅拌至体系溶清后，将此溶液加至上述达格列净的无水乙醇的溶液中。在 20℃~30℃保温搅拌析晶 5 小时，过滤，收集的固体在 30℃~40℃真空干燥 6 小时，得到 21g 达格列净的肌氨酸合物，为白色固体，批号为 20200714-3，纯化后杂质检出结果见下表 8 所示。

表 8

	达格列净粗品	实施例 11	对比例 5
纯化方法	/	与肌氨酸共晶	(S)-1,2 丙二醇/水成溶剂合物
批号	20200703-3	20200714-3	20200714-6
性状	黄色泡沫状固体	白色固体	白色固体
收率 (%)	/	70	68

HPLC 归一化含量 (%)	81.21	99.85	95.58
总杂%	18.79	0.15	4.42
杂质个数	27	1	8
杂质情况	/	1 个 0.15% 的杂质	大于 0.1% 的杂质 5 个, 最大单杂 2.37%
杂质去除效果	/	完全去除杂质个数 26; 开环杂质二聚体杂质去除率为 100%, 五元环杂质与异构体杂质去除率 96%	完全去除杂质个数 19; 开环杂质去除率不到 20%, 五元环杂质与异构体杂质去除率为 83%

对比例 5:

向 3000mL 三口瓶中加 600ml 甲基叔丁基醚, 开启搅拌, 加入按专利文献 WO03099836A1 提供的方法制备的达格列净粗品 (批号: 20200703-3, 黄色泡状固体) 30g, 纯化前杂质检出情况见表 8 所示, 搅拌至体系溶清, 按专利文献 WO2008002824A1 制备达格列净(S)-丙二醇一水合物的实施例 6 的方法, 继续加入 5.58g (S)-1, 2-丙二醇, 1.54g 纯化水, 0.30g 达格列净(S)-丙二醇一水合物晶种, 在 20℃~30℃保温搅拌析晶 8 小时, 加入 1030 mL 的环己烷, 过滤, 收集的固体在 20℃~25℃真空干燥 4 小时, 得到达格列净(S)-丙二醇一水合物 20g 类白色固体, 批号为 20200714-6, 纯化后杂质检出情况见表 8 所示。

对比例 6:

向 100 mL 三口瓶中加入 50mL 无水乙醇, 开启搅拌, 加入 10g 达格列净 (0.025mol, HPLC:>99%) 搅拌至体系溶清。另取 10mL 单口瓶, 加入 2mL 纯化水, 开启搅拌, 加入 2.20g L-丙氨酸 (0.025mol) 搅拌至体系溶清后, 将此溶液加至上述达格列净的乙醇溶液中。于 -10℃~10℃保温搅拌 15 小时, 未见固体析出, 减压蒸除溶剂得到白色固体, 测定熔点, 为约 70℃融化且有轻微不融化的颗粒, 确认为达格列净与 L-丙氨酸的物理混合物, 没有形成共晶。

实施例 12: 卡格列净·肌氨酸共晶体的制备

向 100 mL 三口瓶中加入 25mL 无水乙醇, 开启搅拌, 加入 5.00g 卡格列净 (HPLC:>99%) 搅拌至体系溶清。另取 10mL 单口瓶, 加入 3mL 纯化水, 开启搅拌, 加入 1.00g 肌氨酸, 搅拌至体系溶清后, 将该溶液加至上述卡格列净的乙醇溶液中。在 20°C~30°C 保温搅拌析晶 5 小时, 过滤, 收集的固体在 30°C~40°C 真空干燥 6 小时, 得到 5.16g 白色固体 (HPLC: 99.96%)。

通过 X-射线粉末衍射图 (XRPD)、单晶衍射、红外光谱分析图 (IR)、差示扫描量热图 (DSC)、热重分析图 (TGA)、核磁共振氢谱图 ($^1\text{H-NMR}$), 详见图 6-图 10, 确认该白色固体为卡格列净·肌氨酸共晶。

$^1\text{HNMR}$ (600MHz, MeOD) δ 7.535-7.511 (m, 2H), 7.306 (s, 1H) 7.241-7.228 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.161-7.148 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.102-7.096 (d, 1H, J=3.6Hz), 7.072-7.043 (t, 2H, J=9.0Hz), 6.697-6.691 (d, 1H, J=3.6Hz), 4.174-4.098 (m, 3H), 3.887-3.868 (d, 1H, J=11.4Hz), 3.709-3.680 (dd, 1H, J=12.0, 5.4Hz), 3.487-3.465 (m, 3H), 3.429-3.368 (m, 3H), 2.663 (s, 3H), 2.294 (s, 3H)。

根据 $^1\text{HNMR}$ 谱图数据, 可以得知, 卡格列净和肌氨酸的摩尔比为 1:1。

所述卡格列净·肌氨酸共晶, 使用 Cu-K α 辐射以衍射角 2θ 表示的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图谱, 具有如下表 9 所示的特征峰及其相对强度, 衍射角 2θ 误差为 $\pm 0.2^\circ$:

表 9 卡格列净·肌氨酸共晶 XRPD 特征峰及其相对强度

No.	衍射角 2θ	D	I/I ₀	No.	衍射角 2θ	D	I/I ₀
1	3.625	24.3531	67.7	11	20.296	4.3719	80.1
2	7.096	12.4468	26.4	12	20.597	4.3086	24.2
3	10.595	8.3430	62.8	13	21.110	4.2051	47.2
4	14.077	6.2861	22.7	14	22.062	4.0257	20.2
5	15.933	5.5579	13.0	15	22.887	3.8824	77.0
6	16.768	5.2829	47.7	16	25.414	3.5018	29.1
7	17.338	5.1104	42.7	17	27.544	3.2356	18.5
8	18.322	4.8381	31.2	18	28.287	3.1523	45.7
9	18.791	4.7184	100	19	33.763	2.6525	5.1
10	19.603	4.5248	48.2	--	--	---	-

所述卡格列净·肌氨酸共晶，用 KBr 压片法测得的红外吸收 (IR) 图谱在以下位置具有吸收峰： $3543.82 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ 、 $3153.82 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2690.68 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2603.06 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2419.53 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1596.33 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1507.48 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1411.84 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1382.27 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1321.84 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1233.44 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1086.11 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1062.19 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $829.61 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $799.52 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $537.55 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 。

卡格列净·肌氨酸共晶的差示扫描量热 (DSC) 谱图，在 $160.0^\circ\text{C} \sim 180.0^\circ\text{C}$ 范围内有吸热峰，峰值为 179.5°C ，为溶解温度。

卡格列净·肌氨酸共晶的热重分析 (TGA) 谱图，在 150°C 之前无明显失重；TGA-DTA 图 $190^\circ\text{C} \sim 230^\circ\text{C}$ 范围内有较宽吸热峰。

实施例 13

利用溶剂缓慢挥发法，在乙醇/水混合溶剂体系中，培养得到达格列净·肌氨酸共晶的单晶，对其进行 X-射线单晶衍射表征：

达格列净·肌氨酸共晶的单晶结构如图 11 所示：

表 10 单晶结构数据及结构精修参数

Empirical formula	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClNO}_8$
Formula weight	497.95
Temperature / K	112.20(10)
Crystal system	orthorhombic
Space group	$\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$
a / Å, b / Å, c / Å	5.8339(7), 8.7909(10), 47.180(7)
$\alpha/^\circ, \beta/^\circ, \gamma/^\circ$	90, 90, 90
Volume / Å ³	2419.6(5)
Z	4
$\rho_{\text{calc}} / \text{mg mm}^{-3}$	1.367
μ / mm^{-1}	1.822
F(000)	1056
Crystal size / mm ³	$0.550 \times 0.470 \times 0.190$
2 θ range for data collection	7.496 to 142.062°
Index ranges	$-3 \leq h \leq 6, -10 \leq k \leq 10, -56 \leq l \leq 57$
Reflections collected	7604
Independent reflections	4500[R(int) = 0.0555 (inf-0.9Å)]

Data/restraints/parameters	4500/0/313
Goodness-of-fit on F2	1.121
Final R indexes [$I > 2\sigma(I)$ i.e. $F_o > 4\sigma(F_o)$]	R1 = 0.0615, wR2 = 0.1768
Final R indexes [all data]	R1 = 0.0749, wR2 = 0.1831
Largest diff. peak/hole / e \AA^{-3}	0.412/-0.477
Flack Parameters	0.03(3)
Completeness	0.9985

表 11 分级原子坐标

原子	X	Y	Z
C11	-7182 (3)	-8107.4 (19)	-647.6 (3)
O1	-8732 (8)	-155 (5)	-162.7 (9)
O8	-3180 (7)	101 (6)	-1868.7 (9)
O3	-1237 (7)	-3339 (5)	-1524.7 (9)
O2	-4307 (8)	-6295 (5)	-1930.6 (8)
O7	-4744 (8)	-1431 (5)	-1541.5 (10)
O4	1151 (8)	-3283 (9)	-2038.1 (10)
O6	-2966 (10)	-8370 (7)	-2359.5 (10)
C16	-7078 (12)	-2509 (8)	-346.7 (13)
C17	-8771 (11)	-1394 (7)	-337.2 (12)
C22	-4852 (11)	-408 (7)	-1724.2 (13)
C7	-4751 (11)	-5779 (7)	-1444.3 (12)
N1	-9023 (9)	-493 (7)	-1629.0 (11)
O8	-3640 (11)	-7062 (7)	-1341.1 (12)
C21	-7086 (13)	1522 (7)	174.5 (13)
C15	-7308 (11)	-3743 (7)	-534.5 (13)
C20	-6743 (12)	55 (8)	14.4 (13)
O6	-4063 (11)	-5096 (7)	-1725.4 (12)
O5	-1605 (10)	-4478 (7)	-1734.1 (12)
C11	-7407 (11)	-5855 (7)	-1044.3 (11)
C2	-3907 (11)	-5779 (8)	-2214.4 (12)
C18	-10675 (11)	-1530 (8)	-514.6 (13)
O5	-1153 (9)	-4729 (11)	-2528.7 (10)

原子	X	Y	Z
C14	-9196(11)	-3877(8)	-711.7(12)
C23	-7161(11)	287(7)	-1788.6(13)
C9	-4365(11)	-7751(7)	-1091.8(12)
C10	-6252(11)	-7149(8)	-949.1(12)
C13	-9564(11)	-5221(7)	-907.3(12)
C4	-1128(12)	-3904(10)	-2033.6(13)
C19	-10885(11)	-2734(8)	-699.1(12)
C12	-6588(10)	-5163(7)	-1294.8(12)
C3	-1454(11)	-5194(11)	-2240.6(13)
C24	-9140(11)	-136(9)	-1319.1(14)
C1	-4458(13)	-7105(9)	-2405.5(13)
H3	-2397	-2776	-1514
H4	1366	-2823	-2192
H6	-3222	-8744	-2199
H16	-5773	-2436	-227
H1C	-8841	-1515	-1649
H1D	-10389	-240	-1709
H8	-2372	-7473	-1442
H21A	-7245	2364	40
H21B	-5760	1707	297
H21C	-8475	1450	290
H15	-6147	-4499	-540
H20A	-5340	112	-103
H20B	-6584	-806	148
H6A	-5150	-4256	-1774
H5	-535	-5340	-1695
H2	-4989	-4927	-2257
H18	-11845	-780	-508
H5A	161	-4354	-2549
H23A	-7139	1378	-1737
H23B	-7469	209	-1994
H9	-3588	-8618	-1020
H13A	-10638	-4912	-1059

原子	X	Y	Z
H13B	-10309	-6046	-798
H4A	-2244	-3077	-2080
H19	-12186	-2796	-820
H12	-7302	-4262	-1362
H3A	-355	-6032	-2195
H24A	-9248	968	-1293
H24B	-7756	-516	-1225
H24C	-10493	-626	-1236
H1A	-6061	-7429	-2372
H1B	-4333	-6775	-2606

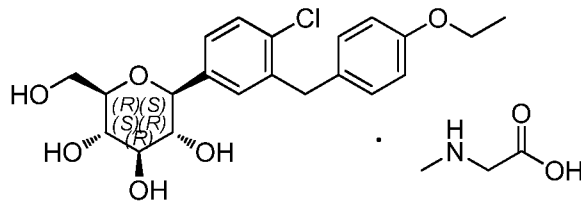
解析结果

1) X-射线单晶衍射表征及结构解析表明, 该晶体属正交晶系, 空间群 P212121, 其晶胞参数:

表 12 晶胞参数

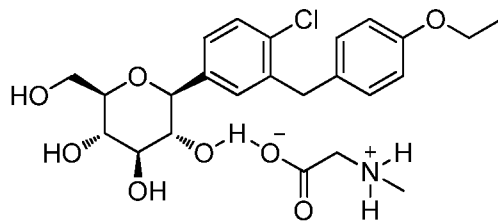
a (Å)	b (Å)	c (Å)	α°	β°	γ°
5.8339(7)	8.7909(10)	47.180(7)	90	90	90

2) 表征绝对构型的参数 Flack parameter 为 0.03, 小于 0.2, 通过单晶结构解析确定了达格列净·肌氨酸共晶的手性中心绝对构型如下所示:



3) 通过分子椭球图, 可以确定组成成分为达格列净与肌氨酸 1:1 组成。

4) 如下基团, 以氢键进行成键, 成为共晶。



实验例 1: 达格列净·肌氨酸共晶与达格列净(S)-丙二醇一水合物影响因素对比实验

将达格列净·肌氨酸共晶与达格列净(S)-丙二醇一水合物做影响因素实验, 取两种晶型的物料分别于高温 $60^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、光照 $4500\text{Lx} \pm 500\text{Lx}$ 、高湿 $\text{RH}75\% \pm 5\%$ 条件下裸放 10 天, 考察两种晶型的物理稳定性及化学稳定性, 结果如下表 13、表 14、表 15 所示:

表 13 达格列净·肌氨酸共晶影响因素结果

名称	RT (min)	RRT	0天	达格列净·肌氨酸共晶		
				60°C	光照5000Lx	RH75%
杂质1	7.45	0.36	/	/	/	/
杂质2	10.46	0.51	/	/	/	/
杂质3	14.06	0.69	/	/	/	/
杂质4	14.62	0.71	/	/	/	/
杂质5	16.02	0.78	/	/	/	/
杂质6	21.65	1.06	/	/	/	/
杂质7	22.01	1.07	/	/	/	/
杂质8	27.17	1.33	/	/	/	/
杂质9	30.53	1.49	/	/	/	/
杂质10	33.01	1.61	0.03	0.02	0.02	0.02
杂质11	33.72	1.65	0.01	0.01	0.01	0.01
杂质12	34.69	1.69	0.03	0.02	0.02	0.02
杂质13	39.10	1.91	0.01	0.01	0.01	0.01
总杂(%)			0.07	0.06	0.05	0.06
杂质个数			4	4	4	4
性状			白色或类白色粉末	白色或类白色粉末	白色或类白色粉末	白色或类白色粉末

表 14 达格列净(S)-丙二醇一水合物影响因素结果

名称	RT (min)	RRT	0天	达格列净(S)-丙二醇一水合物		
				60°C	光照5000Lx	RH75%
杂质1	7.45	0.36	/	0.02	/	/
杂质2	10.46	0.51	/	0.14	/	/
杂质3	14.06	0.69	/	0.01	/	/

杂质4	14.62	0.71	/	0.21	/	/
杂质5	16.02	0.78	/	0.01	/	/
杂质6	21.65	1.06	0.01	0.01	0.01	0.01
杂质7	22.01	1.07	0.01	0.01	0.01	0.01
杂质8	27.17	1.33	/	0.02	/	/
杂质9	30.53	1.49	/	0.02	/	/
杂质10	33.01	1.61	0.02	0.02	0.02	0.02
杂质11	33.72	1.65	0.01	0.01	0.01	0.01
杂质12	34.69	1.69	0.01	0.01	0.01	0.01
杂质13	39.10	1.91	0.02	0.02	0.02	0.02
总杂(%)			0.07	0.50	0.08	0.08
杂质个数			6	13	6	6
性状			白色或类白色粉末	融化	白色或类白色粉末	白色或类白色粉末

表 15 达格列净·肌氨酸共晶影响因素 10 天晶型稳定性

特征衍射峰衍射角 2θ ($\pm 0.2^\circ$)			
0天	高温60°C-10天	光照5000LX-10天	高湿RH75%-10天
3.80	3.75	3.71	3.79
10.67	10.69	10.63	10.72
11.23	11.23	11.17	11.24
13.68	13.70	13.63	13.73
14.96	14.97	14.91	14.99
16.95	16.99	16.92	17.01
17.98	18.02	17.95	18.05
18.59	18.64	18.57	18.66
19.60	19.63	19.56	19.65
20.09	20.17	20.08	20.13
21.40	21.45	21.39	21.47
22.14	22.14	22.06	22.16

根据上述的影响因素实验结果可知, 卡格列净·肌氨酸共晶经高温 60℃、高湿 RH75%条件下裸放 10 天, 与 0 天检测结果相比, 检出的杂质个数及检出量均未呈现增长趋势; 光照 5000LX 条件下放置 10 天, 卡格列净共晶检出 2 个新增杂质, 但最大检出量约为 0.05%; 半水合物光照条件下杂质检出个数新增 1 个; 卡格列净·肌氨酸共晶体的化学稳定性不差于卡格列净半水合物。高温 60℃条件裸放 10 天, 卡格列净半水合物减重约 1.0%, 高湿 RH75%条件放置 10 天, 卡格列净半水合物增重约 2.1%, 而卡格列净·肌氨酸共晶高温 60℃、高湿 RH75%条件下, 增失重基本无变化, 说明本发明制备的卡格列净·肌氨酸共晶的晶型物理稳定性优于卡格列净半水合物。

表 17 卡格列净·肌氨酸共晶影响因素 10 天晶型稳定性

特征衍射峰衍射角 2θ ($\pm 0.2^\circ$)			
0天	高温60℃-10天	光照5000LX-10天	高湿RH75%-10天
3.63	3.59	3.61	3.53
7.10	7.07	7.06	7.01
10.60	10.58	10.56	10.50
14.08	14.06	14.05	14.00
16.77	16.77	16.75	16.70
17.34	17.34	17.33	17.27
18.32	18.32	18.32	18.24
18.79	18.79	18.78	18.72
19.60	19.60	19.59	19.53
20.30	20.30	20.29	20.23
20.60	20.59	20.59	20.53
21.11	21.11	21.11	21.05
22.06	22.06	22.05	22.00
22.89	22.89	22.87	22.81
25.41	25.41	25.41	25.34
28.29	28.28	28.27	28.21
33.72	33.79	33.73	33.72

由影响因素各条件考察 10 天样品的 XRPD 及 0 天 XRPD 结果, 卡格列净共晶经影响因素各条件考察 10 天, 其特征衍射角与 0 天检测结果相比, 基本一致, 因此, 晶型未发生变化。

实验例 3: 达格列净·肌氨酸共晶引湿性实验

将达格列净·肌氨酸共晶做引湿性实验, 结果如下表 18 所示:

表 18 达格列净·肌氨酸共晶引湿性实验结果

称量瓶 (g)	称量瓶+样品 (g)	RH80%/25℃24h 称量瓶+样品 (g)	增重百分率 (%)
33.4198	34.4046	34.4047	0.00

根据上述数据可知, 达格列净·肌氨酸共晶不具有引湿性。

实验例 4: 过筛对比

采用直径 20cm 的圆形筛, 目数 80 目, 采用 8411 型电动振荡筛 (绍兴市上虞区道墟越州土工仪器厂), 转速 1400 转/分, 对达格列净·肌氨酸共晶、达格列净 (S) 丙二醇合物水合物各 30g 进行过筛, 时间 20 分钟, 收集筛下托盘中物料, 观察过筛后现象, 包括筛上物料残留情况及大颗粒物料情况, 观察筛网对物料吸附情况, 结果如下表 19 所示:

表 19 过筛结果对比

品名	收率 (%, n=3)	收率均值 (%)	过筛后现象
达格列净·肌氨酸共晶体	93.6, 90.5, 91.3	91.8	筛上几乎无大颗粒, 筛网上几乎不吸附; 收集托盘中细粉时几乎无静电
达格列净-S 丙二醇合物 水合物	85.2, 87.7, 84.9	86.0	筛上几乎无大颗粒, 但筛网上吸附少量物料, 收集托盘中细粉时静电较强, 有较明显的飞扬现象。

对以上收率结果进行单因素方差分析, 结果如下表 20 所示:

表 20 过筛收率方差分析结果

差异源	SS	df	MS	F	P-value
组间	51.627	1	51.627	20.85	0.01

由上数据可知, 两种物料过筛收率方差分析结构, 二者有显著性差异。

根据过筛收率和过筛后观察到的现象可知, 达格列净·肌氨酸共晶粉体状态更利于过筛, 过筛损失小, 收率高, 基本无静电作用。

实验例 5: 达格列净·肌氨酸共晶体与达格列净-(S) 丙二醇一水合物粒径及流动性对比

采用激光粒度仪，以水为分散剂检测达格列净·肌氨酸共晶体与达格列净-(S)-丙二醇一水合物粒径分布。采用 BT-1000 粉体综合特性测试仪，分别测定达格列净·肌氨酸共晶与达格列净-(S)-丙二醇一水合物休止角、松密度、振实密度。结果如下表 21、表 22 所示：

表21 粒径检测结果

品名	D10 (微米)	D50 (微米)	D90 (微米)
达格列净·肌氨酸共晶体	5.151	24.83	89.93
达格列净-(S)-丙二醇一水合物	2.492	61.55	256.2

根据以上结果可知，达格列净共晶体 D90 为分别为 89.93 μm ，粒径分布有利于药物组合物制备工艺过程混合均匀，尤其对于小规格制剂。

表22 流动性检测结果

品名	休止角 ($^{\circ}$)	松密度 (g/ml)	振实密度 (g/ml)
达格列净·肌氨酸共晶体	40	0.40	0.58
达格列净-(S)-丙二醇一水合物	48	0.35	0.53

根据以上结果可知，达格列净·肌氨酸共晶体与达格列净-(S)-丙二醇一水合物的松密度与振实密度略有差异，达格列净·肌氨酸共晶体的休止角较小，流动性优于达格列净-(S)-丙二醇一水合物。

实验例 6: 制剂生产过程中混合难易程度对比

采用 FH 实验室型混合机 (0.5L 料斗) 对表 20 所示处方物料进行混合，转速 8rpm，时间 30min，料斗中不同位置共取 5 点检测主药含量，计算 RSD，评估混合难易程度，结果如表 23 所示。

表23 处方组成

处方组成	用量 (g)
主药 (投料量以达格列净计)	10.0
微晶纤维素	171.5
无水乳糖	50.0
交联聚维酮	10.0
交联羧甲基纤维素钠	4.0
二氧化硅	3.75

硬脂酸镁	2.5
------	-----

表24 流动性检测结果

品名	达格列净·肌氨酸共晶 体	达格列净-(S)-丙二醇一水合物
RSD (%)	1.22	8.89

根据以上结果可知，采用同样的处方，同样的混合工艺，达格列净·肌氨酸共晶体为主药的处方混合均匀度最好，满足制剂生产要求。达格列净-(S)-丙二醇一水合物容易聚团，较难混合均匀。

实验例 7: 达格列净·肌氨酸共晶体、卡格列净·肌氨酸共晶体在不同 pH 缓冲盐溶液中的溶解度考察

取达格列净·肌氨酸共晶、卡格列净·肌氨酸共晶适量，分别加入 pH 1.0 盐酸、pH 3.0 柠檬酸盐缓冲液、pH 4.0 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液、水、人工胃液、人工肠液中，置 25℃ 恒温空气浴摇床中振摇，分别于 12h、24h，13000rpm/min 离心 10 分钟，取上清液分析，结果见下表 25 所示：

表 25 溶解度考察 (25℃)

考察介质	不同 pH 介质中的溶解度考察			
	达格列净·肌氨酸共晶 (mg/ml)		卡格列净·肌氨酸共晶 (μ g/ml)	
	12h	24h	12h	24h
pH1.0 盐酸	1.60	1.56	34.92	35.12
pH3.0 柠檬酸盐缓冲液	1.62	1.61	33.87	34.23
pH4.0 醋酸盐缓冲液	1.64	1.62	32.65	32.66
pH6.8 磷酸盐缓冲液	1.58	1.58	31.28	33.34
水	1.60	1.59	35.12	34.56
人工胃液	1.56	1.55	31.16	32.08
人工肠液	1.40	1.43	30.35	30.89

根据测定结果，达格列净·肌氨酸共晶的熔点虽然较达格列净-(S)-丙二醇一水合物高，但不同 pH 介质中的溶解度仍在 1.4~1.6mg/ml 之间，与文献报道的达格列净-(S)-丙二醇一水合物的溶解度一致；根据卡格列净·肌氨酸共晶在不同 pH 介质中溶解度约为 30 μ g/ml，属几乎不溶。而根据卡格列净

日本 IF 文件, 卡格列净半水合物为水中几乎不溶(1g 在 10000ml 中不能溶解), 二者在水溶液中的溶解度基本一致。但根据卡格列净共晶的物理化学性质及晶型的物理稳定性, 卡格列净共晶更适合制剂组合物的工业化大生产。

以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出, 对于本技术领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明原理的前提下, 还可以对本发明进行若干改进和修饰, 这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。

权 利 要 求 书

1、一种 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体。

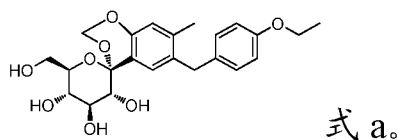
2、根据权利要求 1 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，其特征在于，X-射线粉末衍射图在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 位置有衍射峰，所述 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 为 $10.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $33.6 \pm 0.2^\circ$ 。

3、根据权利要求 1 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，其特征在于，红外光谱中至少在以下位置具有特征吸收峰： $3540 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2691 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2603 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2420 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 。

4、根据权利要求 1 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，其特征在于，热重分析谱图中在 190°C - 230°C 有较宽吸热峰。

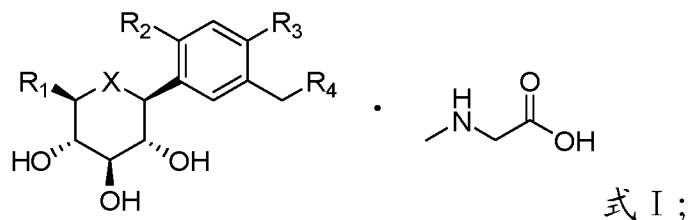
5、根据权利要求 1 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，其特征在于，核磁共振氢谱（HNMR，600MHz，MeOD）中除具有 SGLT-2 抑制剂结构的共振峰外，在化学位移 2.4~3.2ppm 范围内有 $-\text{CH}_3$ 的峰、在 3.0-4.0ppm 范围内有 $-\text{CH}_2-$ 峰。

6、根据权利要求 1 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，其特征在于，所述 SGLT-2 抑制剂为达格列净、恩格列净、卡格列净、托格列净、伊格列净、鲁格列净、索格列净、加格列净、贝格列净、艾格列净、埃格列净、恒格列净、瑞格列净、泰格列净、万格列净中的任意一种，或式 a 所示结构：



7、根据权利要求 1 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，其特征在于，所述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体中无超过 0.1% 的单个杂质。

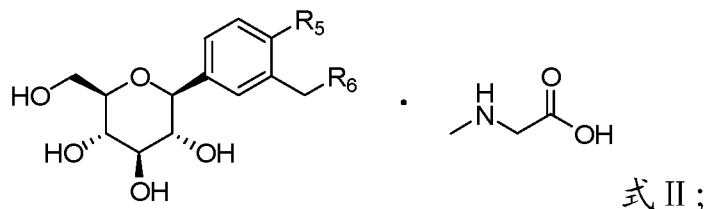
8、根据权利要求 1 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，其特征在于，具有式 I 所示结构：



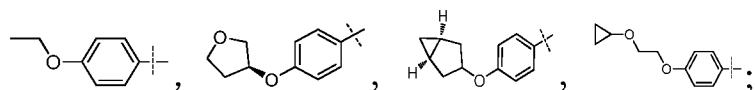
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X 的范围如下表所示：

编号	1	2	3	4	5
R ₁	HOH ₂ C-	HOH ₂ C-	HOH ₂ C-	HOH ₂ C-	HOH ₂ C-
R ₂	H-	H-	H-	H-	H-
R ₃	Cl-	Cl-	Cl-	Cl-	H ₃ C-
R ₄					
X	O	O	O	O	O
编号	6	7	8	9	10
R ₁	HOH ₂ C-	H ₃ C-	CH ₃ S-	CH ₃ S-	HOH ₂ C-
R ₂	H-	H-	H-	H-	CH ₃ O-
R ₃	F-	Cl-	Cl-	H ₃ C-	H ₃ C-
R ₄					
X	O	O	O	O	S

9、根据权利要求 1 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，其特征在于，具有式 II 所示结构：



其中，R₅ 为 Cl，R₆ 选自以下任一结构：



或者 R₅ 为甲基，R₆ 为

或者 R₅ 为 F，R₆ 为

10、根据权利要求 1 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，其特征在于，所述 SGLT-2 抑制剂与肌氨酸的摩尔比为 1: (0.5~5.0)，在一些实施例中，SGLT-2 抑制剂与肌氨酸摩尔比优选为 1: 0.6、1: 0.7、1: 0.8、1: 0.9、1: 0.95、1: 1.0、1: 1.05、1: 1.1、1: 1.2、1: 1.3、1: 1.4、1: 1.5、1: 1.6、1: 1.7、1: 1.8、1: 1.9 或 1: 2.0；更优选的 SGLT-2 抑制剂与肌氨酸的摩尔比为

1: 0.8、1: 0.9、1: 0.95、1: 1.0、1: 1.05、1: 1.1、1: 1.2 或 1: 1.3、1: 1.4 或 1: 1.5。

11、根据权利要求 1 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，其特征在于，所述 SGLT-2 抑制剂为达格列净，所述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体 X-射线粉末衍射图在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 位置有衍射峰，所述 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 为 $3.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $33.6 \pm 0.2^\circ$ 。

12、根据权利要求 11 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，其特征在于，利用溶剂缓慢挥发法，在乙醇/水混合溶剂体系中，培养得到达格列净·肌氨酸共晶体的单晶，所述共晶体的单晶的晶胞参数如下：

晶胞大小：

$a=5.8339(7)\text{\AA}$ 、 $b=8.7909(10)\text{\AA}$ 、 $c=47.180(7)\text{\AA}$

$\alpha=90^\circ$ 、 $\beta=90^\circ$ 、 $\gamma=90^\circ$

空间群 = P212121

分子/不对称单元 = 4

其中所述共晶体的单晶结构的测量在 $T=112$ 进行，且其分级原子坐标如表 11 中所列。

13、根据权利要求 11 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，其特征在于，所述共晶体的红外光谱在以下位置具有特征吸收峰： $3543.67 \pm 10\text{ cm}^{-1}$ 、 $3161.94 \pm 10\text{ cm}^{-1}$ 、 $2690.95 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 $2603.78 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 $2419.39 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 2360.665 cm^{-1} 、 $1599.61 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 $1510.92 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 $1291.19 \pm 5\text{ cm}^{-1}$ 、 1045.97 cm^{-1} 。

14、根据权利要求 11 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，所述共晶体在 DSC 谱图中，在 $140.0^\circ\text{C} \sim 155.0^\circ\text{C}$ 范围内有吸热峰，峰值为 149.0°C ，为溶解温度。

15、根据权利要求 11 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，所述共晶体在 TGA-DTA 谱图中 150°C 以前无明显失重，在 $190^\circ\text{C} \sim 230^\circ\text{C}$ 范围内有较宽吸热峰。

16、根据权利要求 11 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，所述共晶体在核磁共振氢谱以下位置具有共振峰： $\text{HNMR}(600\text{MHz}, \text{MeOD})\delta$ 7.343-7.329 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$)，7.315-7.312 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$) 7.276-7.259 (dd, 1H,

J=8.4, 1.8Hz), 7.091-7.077 (d, 2H, J=8.4Hz), 6.795-6.781 (d, 2H, J=8.4Hz), 4.089-4.073 (d, 1H, J=9.6Hz), 4.055-3.977 (q, 2H, J=15.0Hz), 3.994-3.959 (q, 2H, J=7.2Hz), 3.876-3.854 (dd, 1H, J=12.0, 1.8Hz), 3.697-3.668 (dd, 1H, J=12.0, 5.4Hz), 3.467 (s, 2H) 3.461-3.431 (m, 1H), 3.409-3.370 (m, 2H), 3.283-3.268 (m, 1H), 2.665 (s, 3H), 1.360-1.337 (t, 3H, J=7.2Hz)。

17、根据权利要求 1 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，其特征在于，所述 SGLT-2 抑制剂为卡格列净，所述 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体 X-射线粉末衍射图在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 位置有衍射峰，所述 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 为 $3.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $7.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $33.6 \pm 0.2^\circ$ 。

18、根据权利要求 17 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，其特征在于，所述共晶体的红外光谱在以下位置具有特征吸收峰： $3543.82 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ 、 $3153.82 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2690.68 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2603.06 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $2419.53 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1596.33 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1507.48 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1086.11 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1062.19 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 、 $829.61 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 。

19、根据权利要求 17 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，其特征在于，所述共晶体在 DSC 谱图中，在 $160.0^\circ\text{C} \sim 180.0^\circ\text{C}$ 范围内有吸热峰，峰值为 179.5°C ，为溶解温度。

20、根据权利要求 17 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，其特征在于，所述共晶体在 TGA-DTA 谱图中 150°C 以前无明显失重，在 $190^\circ\text{C} \sim 230^\circ\text{C}$ 范围内有较宽吸热峰。

21、根据权利要求 1 所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，其特征在于，所述共晶体，在核磁共振氢谱 HNMR (600MHz, MeOD) 以下位置具有共振峰： δ 7.535-7.511 (m, 2H), 7.306 (s, 1H) 7.241-7.228 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.161-7.148 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.102-7.096 (d, 1H, J=3.6Hz), 7.072-7.043 (t, 2H, J=9.0Hz), 6.697-6.691 (d, 1H, J=3.6Hz), 4.174-4.098 (m, 3H), 3.887-3.868 (d, 1H, J=11.4Hz), 3.709-3.680 (dd, 1H, J=12.0, 5.4Hz), 3.487-3.465 (m, 3H), 3.429-3.368 (m, 3H), 2.663 (s, 3H), 2.294 (s, 3H)。

22、SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体的制备方法，包括以下步骤：

将 SGLT-2 抑制剂的溶液和肌氨酸的溶液混合，静置析晶或降温析晶，固液分离，得到 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体。

23、根据权利要求 22 所述的制备方法，其特征在于，所述 SGLT-2 抑制剂和所述肌氨酸的摩尔比为 1: (0.5~5.0)，在一些实施例中，SGLT-2 抑制剂与肌氨酸摩尔比优选为 1: 0.6、1: 0.7、1: 0.8、1: 0.9、1: 0.95、1: 1.0、1: 1.05、1: 1.1、1: 1.2、1: 1.3、1: 1.4、1: 1.5、1: 1.6、1: 1.7、1: 1.8、1: 1.9 或 1: 2.0。

24、根据权利要求 22 所述的制备方法，其特征在于，所述 SGLT-2 抑制剂的溶液中的溶剂选自 C1-C10 醇类、C3-C10 酮类、醚类、腈类中的不同单一溶剂或混合溶剂；

所述肌氨酸的溶液中的溶剂选自水。

25、根据权利要求 22 所述的制备方法，其特征在于，所述静置析晶或降温析晶的温度为 -20°C ~ 40°C ；在一些实施例中，析晶温度优选为： -15°C ~ 35°C 、 -10°C ~ 30°C 、 -5°C ~ 30°C 、 0°C ~ 30°C 、 5°C ~ 30°C 、 10°C ~ 30°C 、 15°C ~ 30°C 及 20°C ~ 30°C 。

26、根据权利要求 22 所述的制备方法，其特征在于，所述静置析晶或降温析晶的时间为 4-48 小时，优选 4-24 小时，4-16 小时，4-12 小时，更优选 8-12 小时。

27、一种 SGLT-2 抑制剂粗品的纯化方法，包括以下步骤：

将 SGLT-2 抑制剂的粗品与肌氨酸混合，室温搅拌，固液分离，得到 SGLT-2 抑制剂的肌氨酸合物；

将 SGLT-2 抑制剂的肌氨酸合物解离，得到 SGLT-2 抑制剂游离态纯品。

28、根据权利要求 27 所述的纯化方法，其特征在于，所述 SGLT-2 抑制剂的粗品与肌氨酸的摩尔比为 1: (0.5~5.0)，在一些实施例中，SGLT-2 抑制剂粗品与肌氨酸的摩尔比优选为 1: 0.7、1: 0.8、1: 0.9、1: 0.95、1: 1.0、1: 1.05、1: 1.1、1: 1.2、1: 1.3、1: 1.4、1: 1.5、1: 1.6、1: 1.7、1: 1.8、1: 1.9、1: 2.0 或 1: 3.0；更优选的 SGLT-2 抑制剂粗品与肌氨酸的摩尔比为 1: 1.0、1: 1.1、1: 1.2、1: 1.3、1: 1.4、1: 1.5、1: 1.6、1: 1.7、1: 1.8、1: 1.9、1: 2.0 及 1: 3.0。

29、根据权利要求 27 所述的纯化方法，其特征在于，还包括：

以所述 SGLT-2 抑制剂游离态纯品为原料, 直接制备 SGLT-2 抑制剂最终的药用晶型;

或者以所述 SGLT-2 抑制剂游离态纯品为原料, 通过重结晶或共晶方式制备 SGLT-2 抑制剂最终的药用晶型。

30、根据权利要求 29 所述的纯化方法, 其特征在于, 所述 SGLT-2 抑制剂最终的药用晶型选自 SGLT-2 抑制剂纯品、溶剂合物、水合物、溶剂合物水合物、共晶体或复盐。

31、根据权利要求 27 所述的纯化方法, 其特征在于, 所述 SGLT-2 抑制剂游离态纯品的 HPLC 归一化纯度不低于 99%。

32、药物组合物, 其特征在于, 包括权利要求 1~21 任一项所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体, 或权利要求 22~26 任一项所述的制备方法制备的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体, 或权利要求 27~31 任一项所述的纯化方法得到的 SGLT-2 抑制剂游离态纯品, 以及药学上可接受的载体, 赋形剂, 稀释剂, 辅剂, 媒介物或它们的组合。

33、权利要求 1~21 任一项所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体, 或权利要求 22~26 任一项所述的制备方法制备的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体, 或权利要求 27~31 任一项所述的纯化方法得到的 SGLT-2 抑制剂游离态纯品, 或权利要求 32 所述的药物组合物, 在制备用于预防、治疗或减轻心脑血管疾病、糖尿病及其并发症、非糖尿病引起的肾病的药物中的应用。

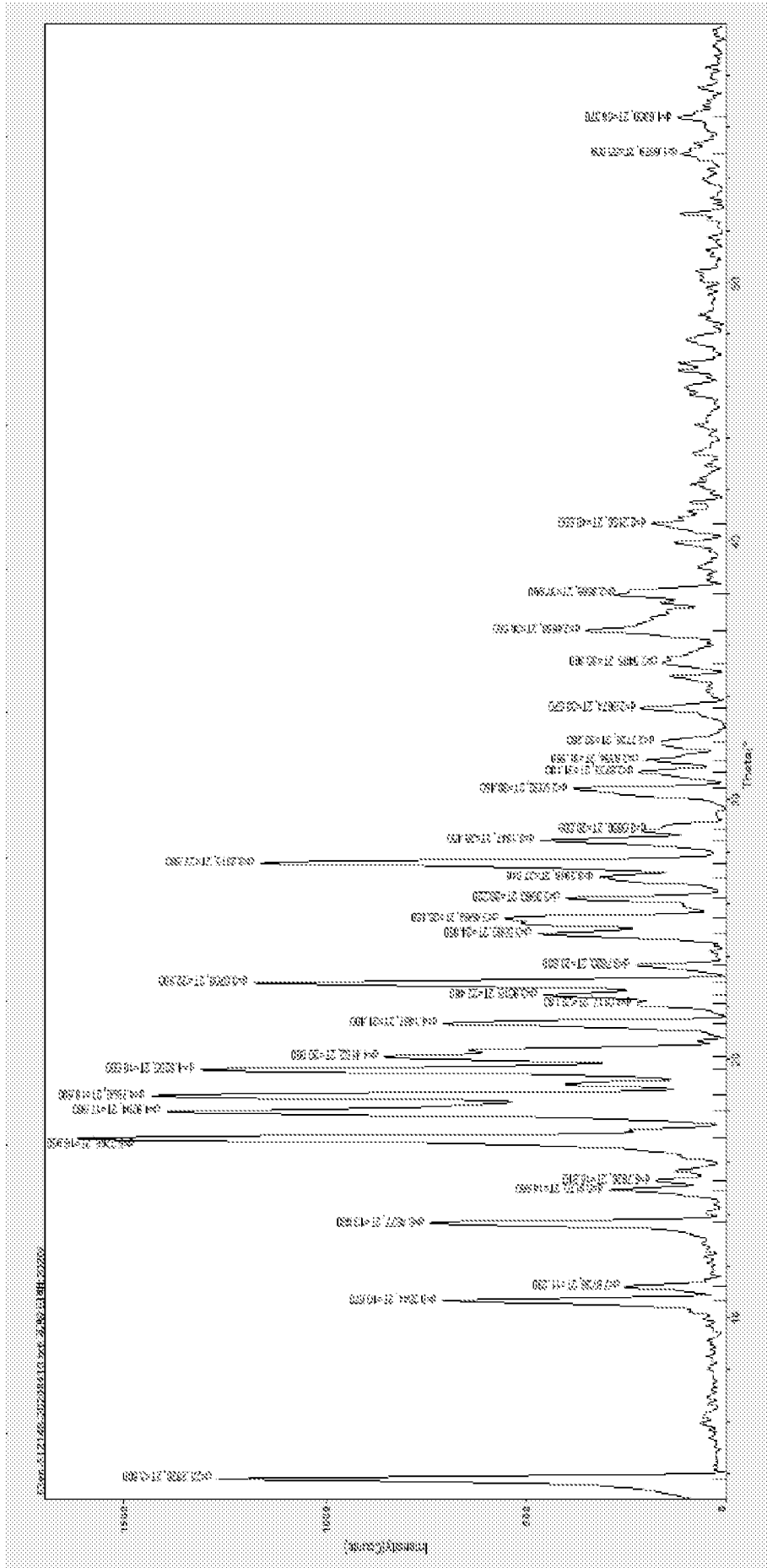
34、根据权利要求 33 所述的应用, 其特征在于, 所述糖尿病及其并发症选自原发性高血压、合并高血压的 2 型糖尿病、合并 2 型糖尿病的肾病、合并高血压和糖尿病的肾病、肾病、1 型糖尿病、1 型糖尿病的肾病、肝纤维化、胰岛素抵抗、高血糖、高胰岛素血症、脂肪酸或甘油的升高的血含量、高脂血、血脂障碍、肥胖中的一种或多种。

35、权利要求 1~21 任一项所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体, 或权利要求 22~26 任一项所述的制备方法制备的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体, 或权利要求 27~31 任一项所述的纯化方法得到的 SGLT-2 抑制剂游离态纯品或权利要求 32 所述的药物组合物, 在制备用于降血压的药物中的应用。

36、一种预防、治疗或减轻糖尿病及其并发症的方法，包括将权利要求 1~21 任一项所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，或权利要求 22~26 任一项所述的制备方法制备的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，或权利要求 27~31 任一项所述的纯化方法得到的 SGLT-2 抑制剂游离态纯品，或权利要求 32 所述的药物组合物与生物标本接触。

37、一种降血压的方法，包括将权利要求 1~21 任一项所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，或权利要求 22~26 任一项所述的制备方法制备的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，或权利要求 27~31 任一项所述的纯化方法得到的 SGLT-2 抑制剂游离态纯品，或权利要求 32 所述的药物组合物与生物标本接触。

38、一种治疗非糖尿病引起的肾病的方法，包括将权利要求 1~21 任一项所述的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，或权利要求 22~26 任一项所述的制备方法制备的 SGLT-2 抑制剂·肌氨酸共晶体，或权利要求 27~31 任一项所述的纯化方法得到的 SGLT-2 抑制剂游离态纯品，或权利要求 32 所述的药物组合物与生物标本接触。



1

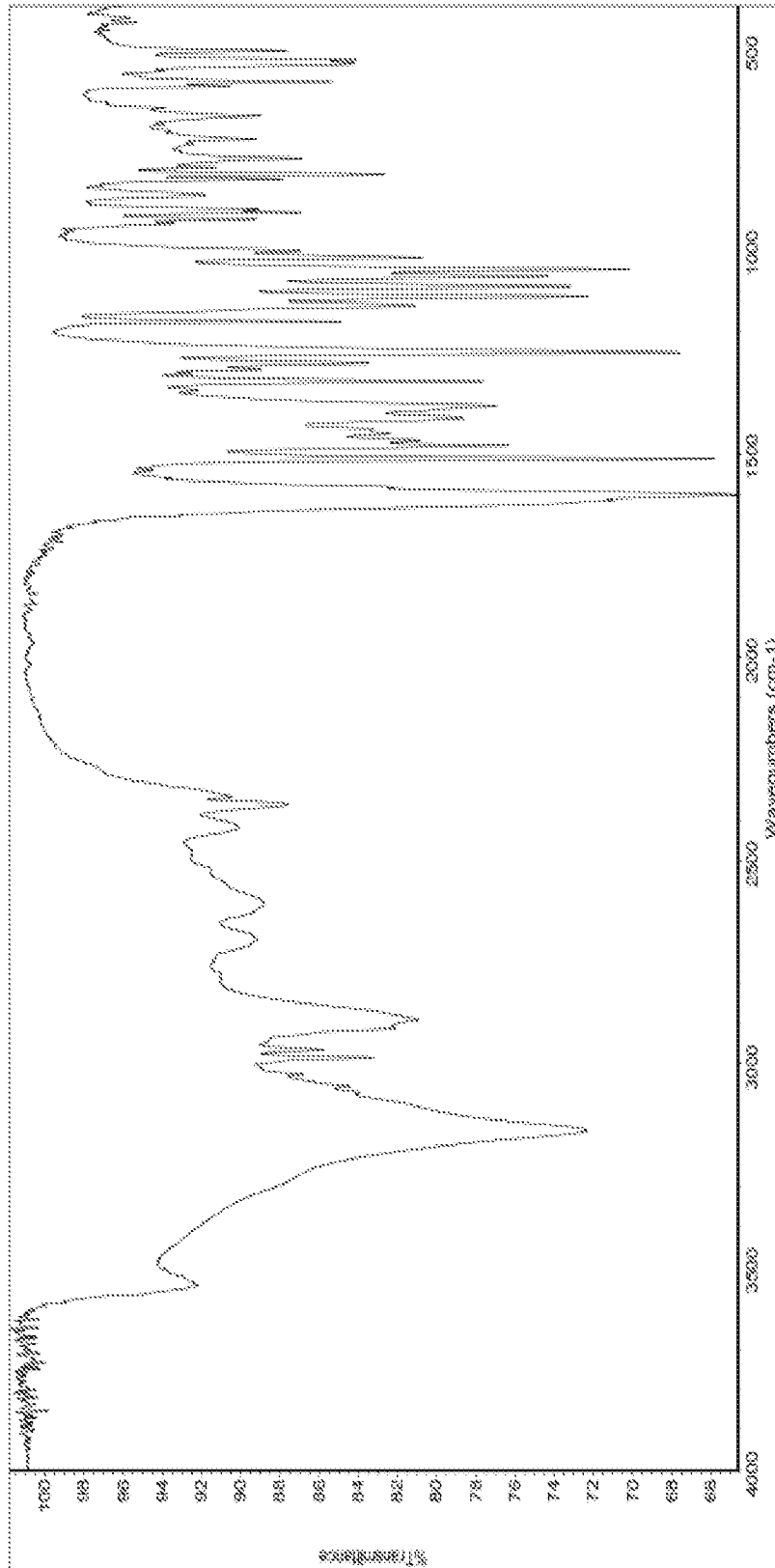


图 2

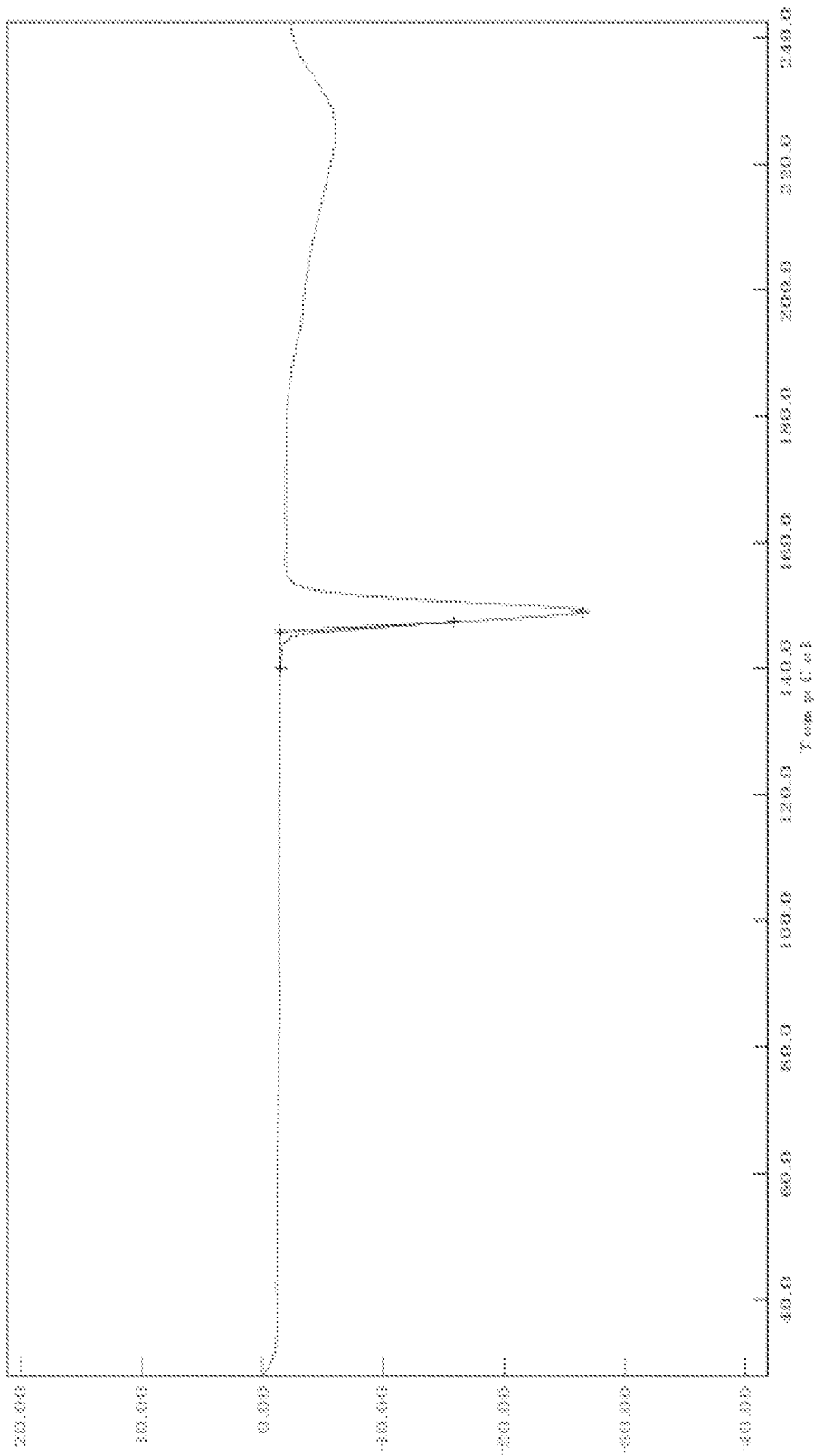


图 3

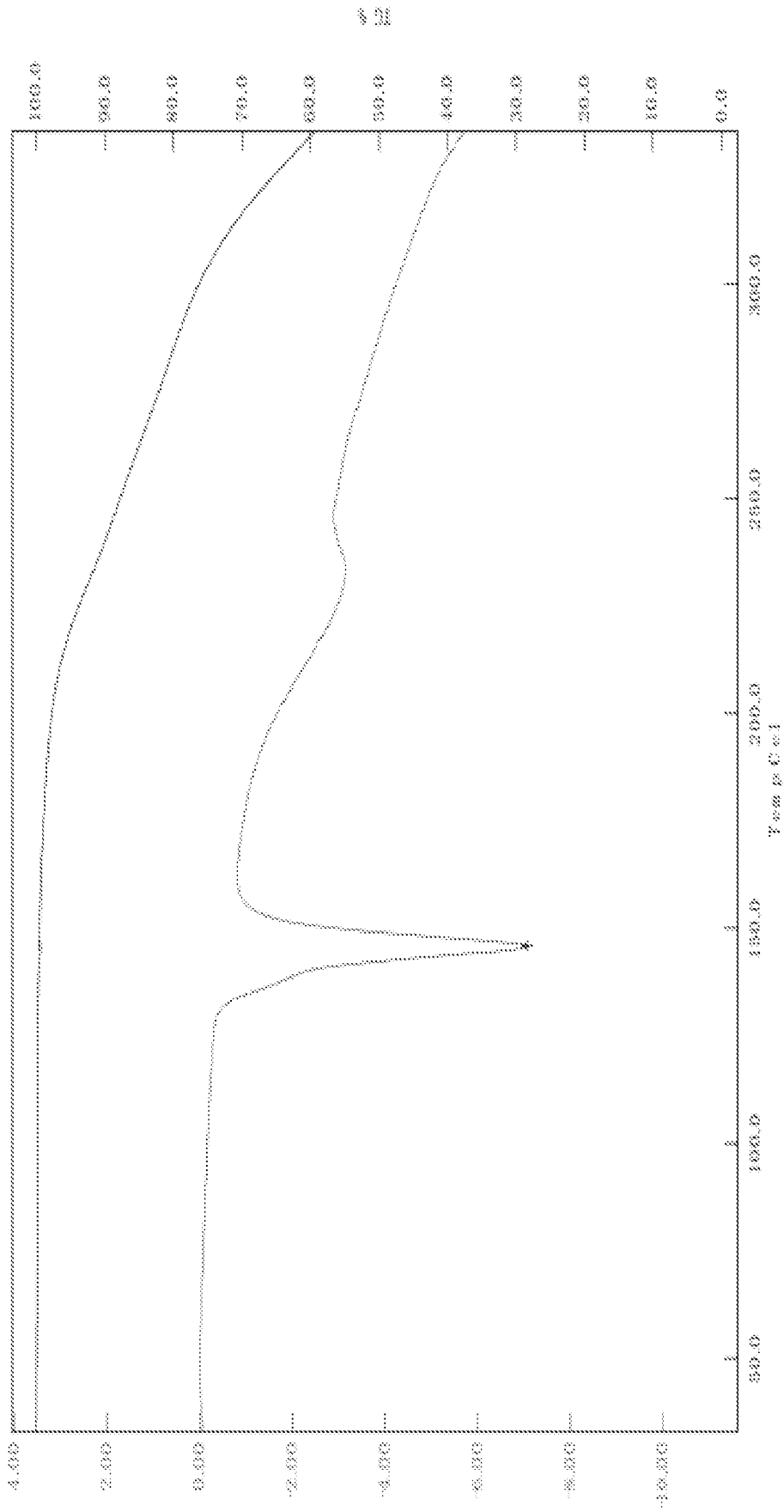
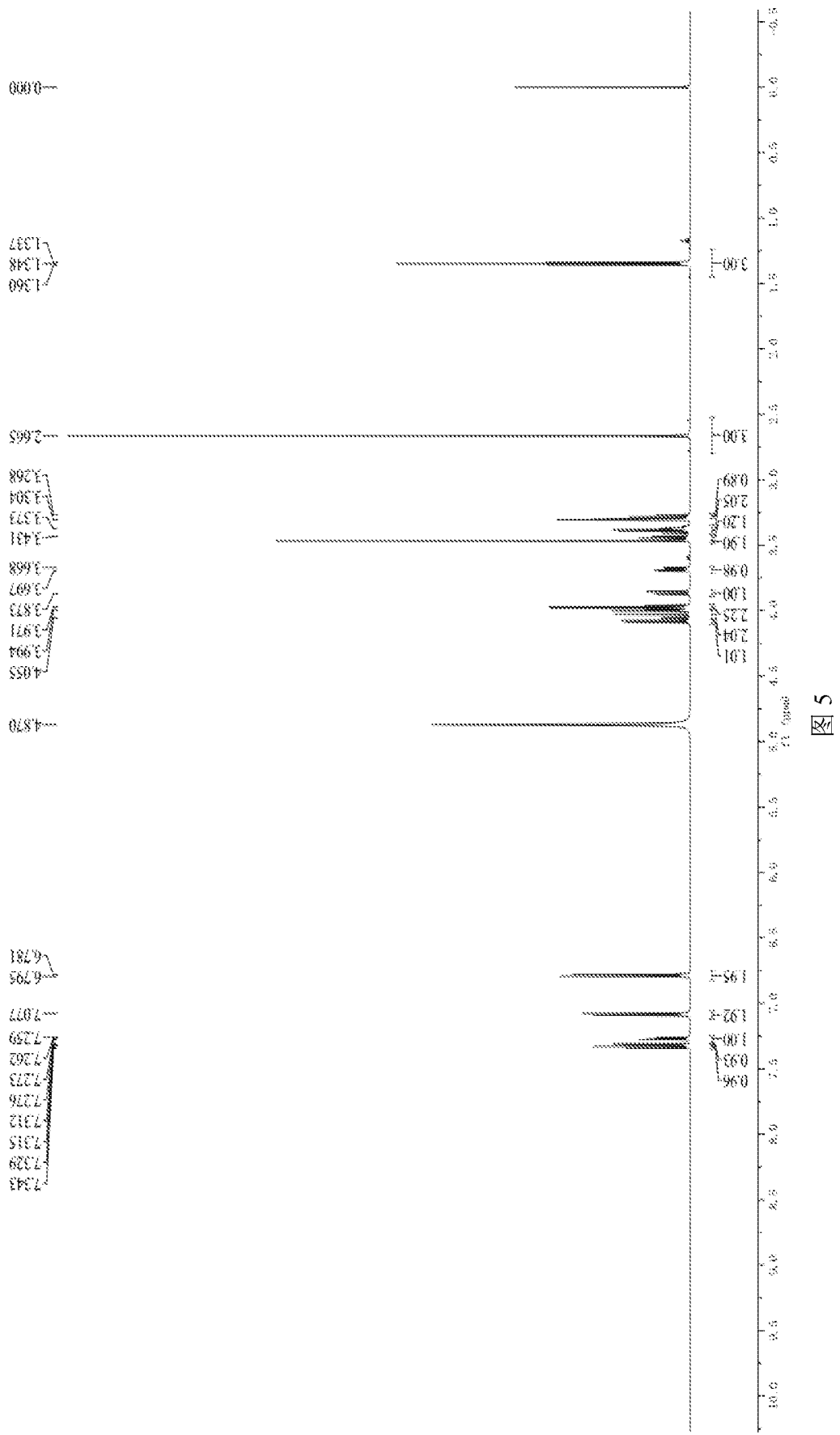


图 4



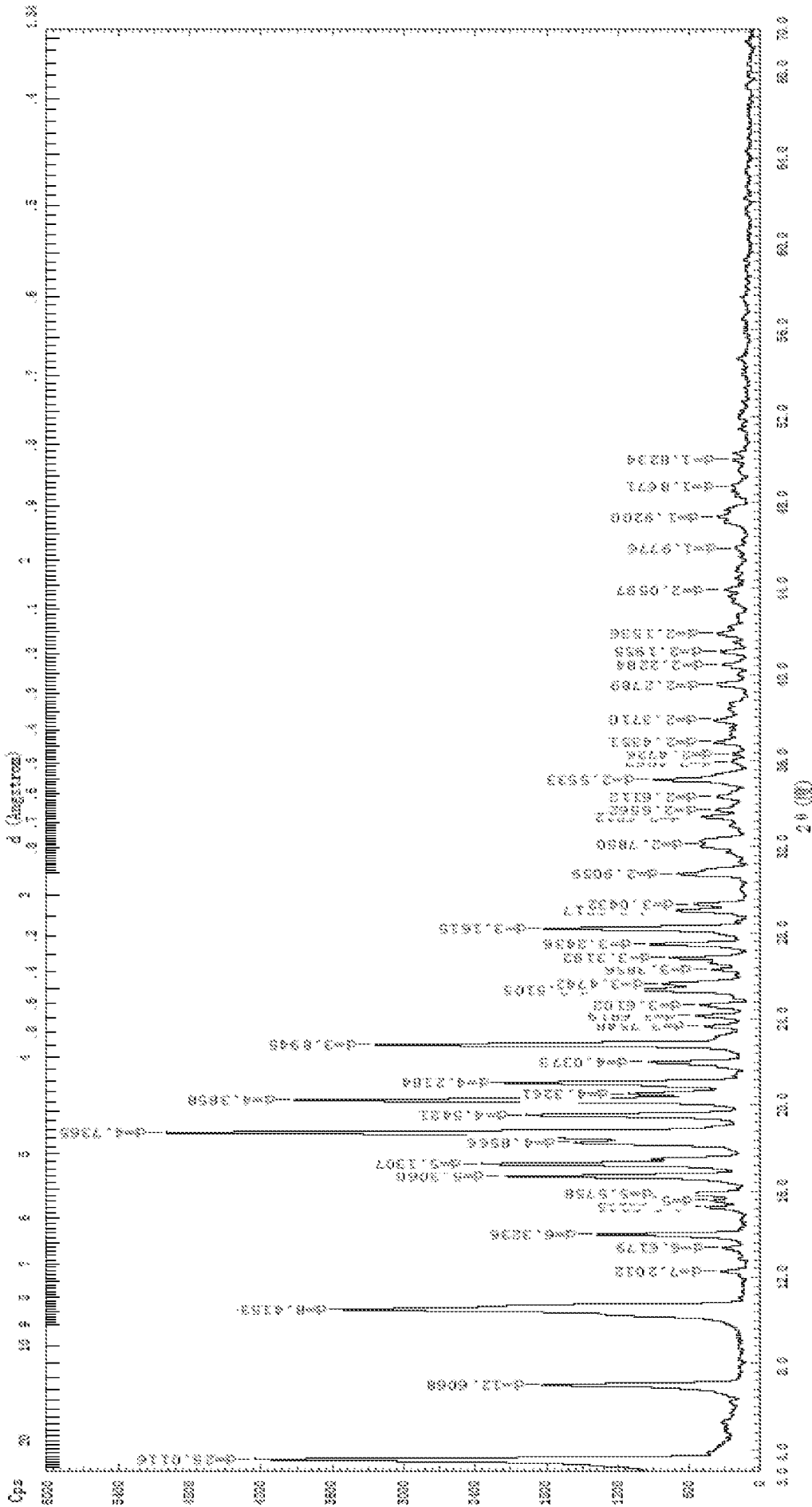


图6

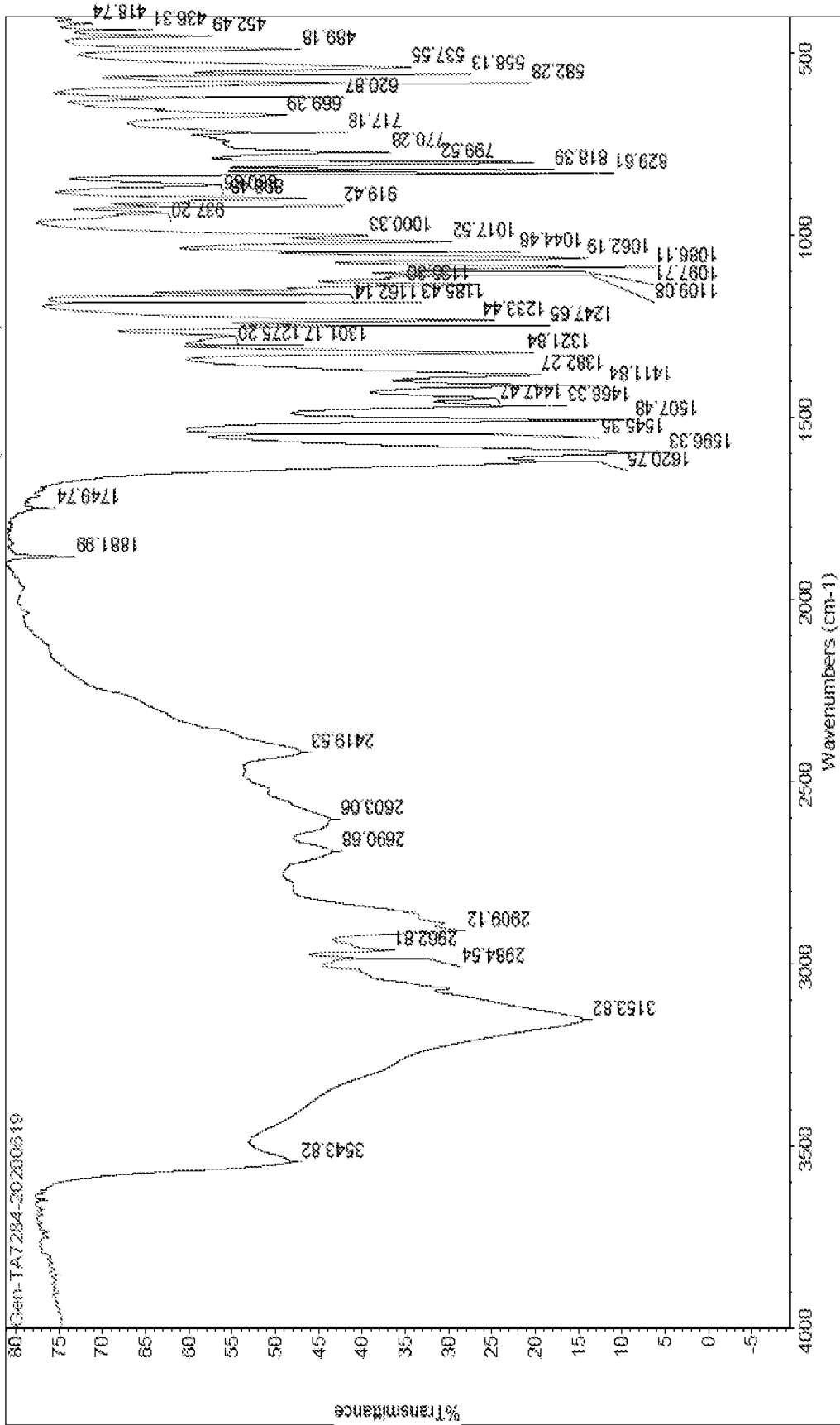


图7

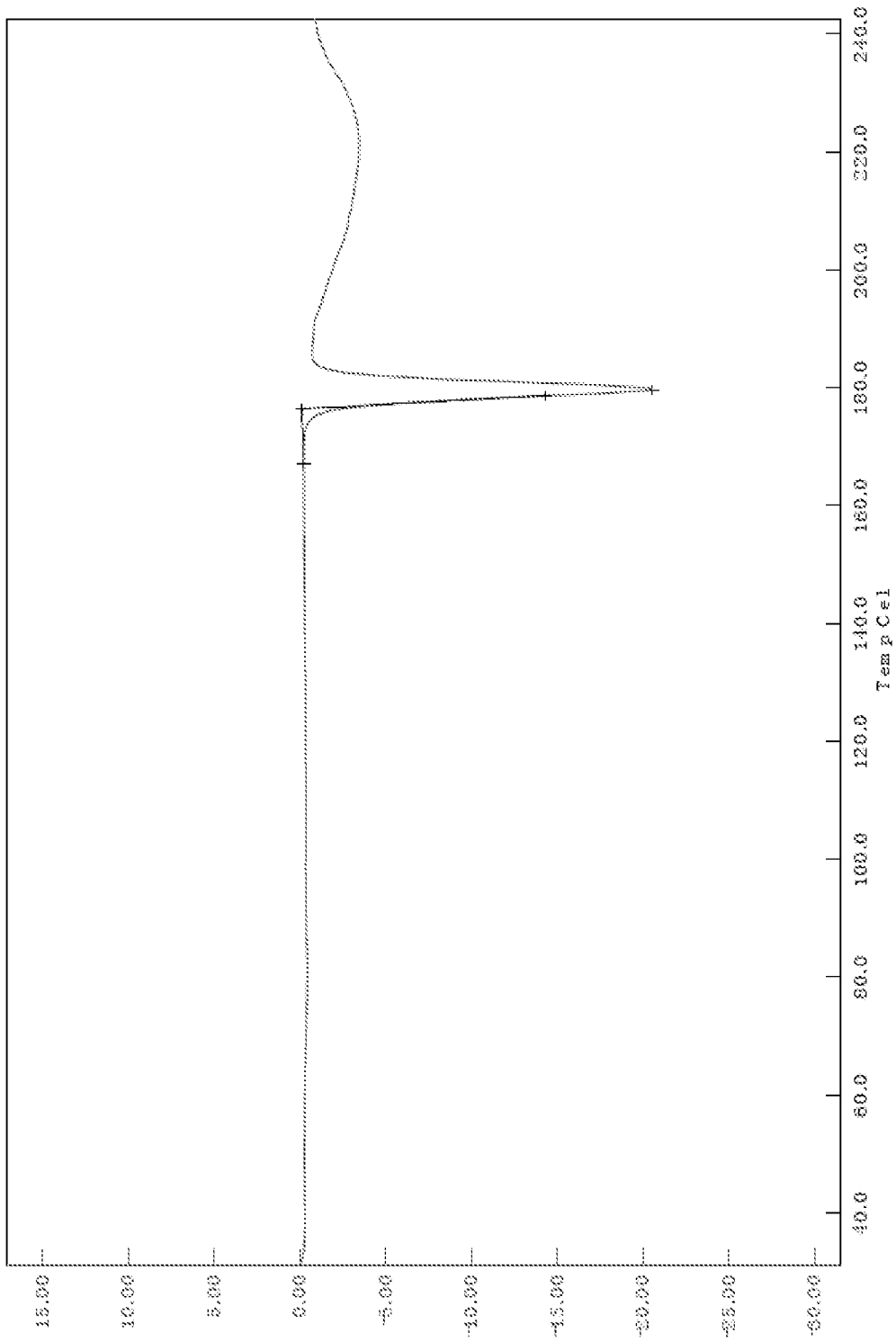


图8

图8

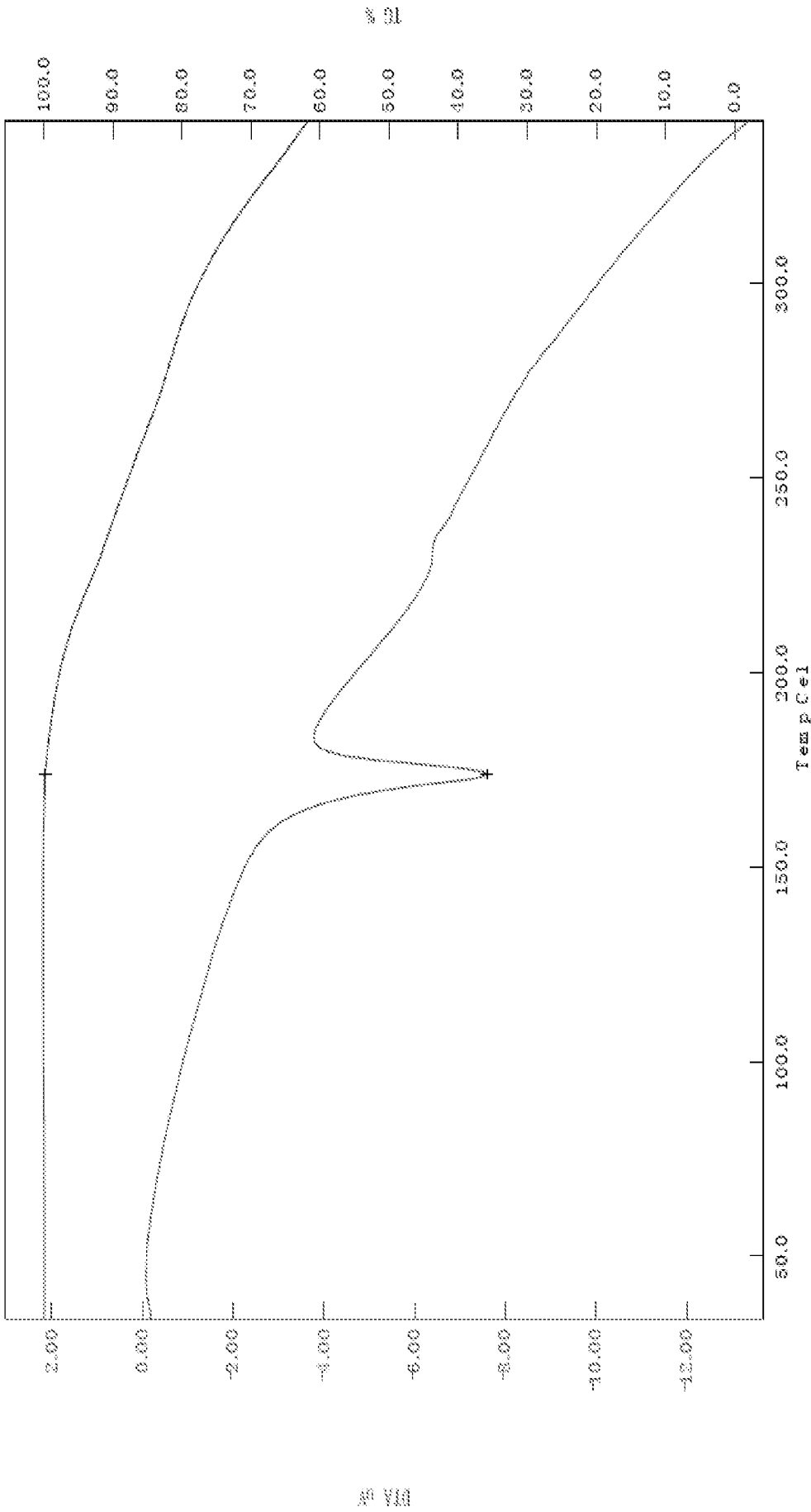


图9

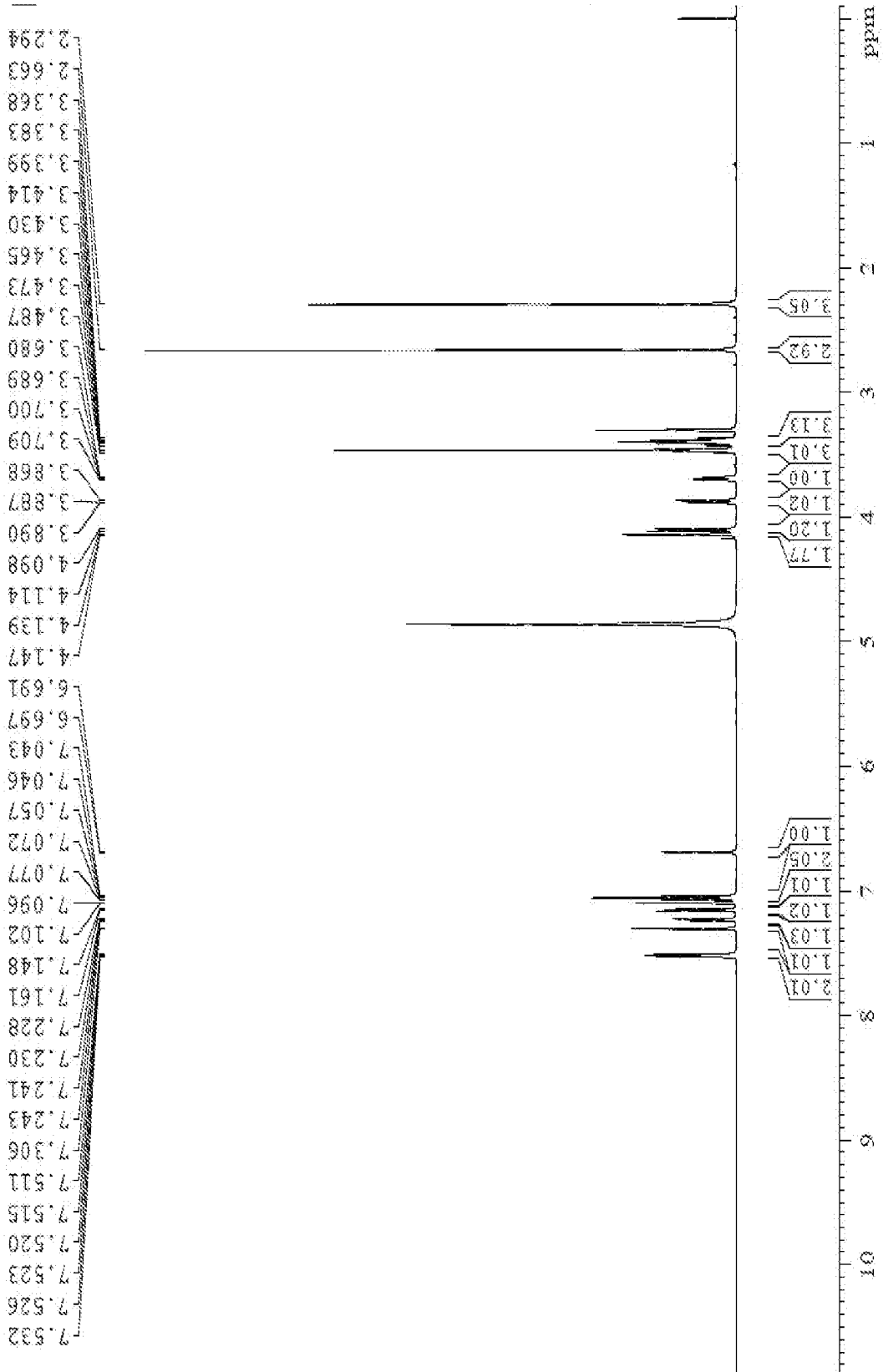


图10

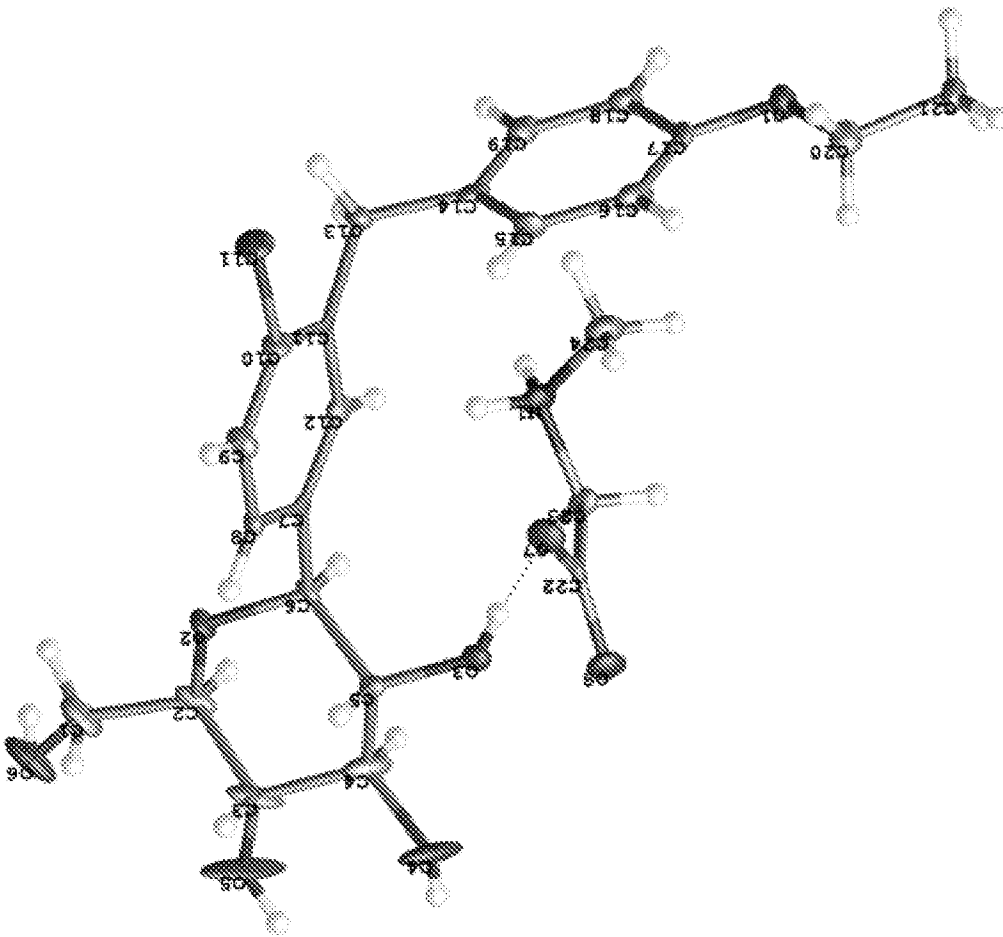


图11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/119547

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07H 7/04(2006.01)i; C07D 409/10(2006.01)i; C07D 309/10(2006.01)i; A61K 31/7042(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 9/00(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) C07D; 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 practicable, search terms used) EPODOC; WPI; CNABS; EPTXT; USTXT; WOTXT; JPTXT; CNTXT; CNKI, STN; 睿创康泰, 贾慧娟, 列净, 肌氨酸, 甲基甘氨酸, 氨基酸, 共晶, +flozin, sarcosine, SGLT, amino acid, +crystal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102234260 A (SHANGHAI SUN-SAIL PHARMACEUTICAL SCIENCE & TECHNOLOGY CO., LTD.) 09 November 2011 (2011-11-09) description, paragraphs [0007]-[0030], [0106]-[0111], [0124], [0163]-[0289]	32-38
X	CN 103694230 A (JIANGSU AOSAIKANG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 02 April 2014 (2014-04-02) description, paragraphs [0002], [0019]-[0057]	1-38
X	CN 102167715 A (SHANGHAI HUISI BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 31 August 2011 (2011-08-31) claims 1-5, description paragraphs [0002], [0014]-[0017]	1-21, 32-38
X	US 2017/0247356 A1 (CADILA HEALTHCARE LTD) 31 August 2017 (2017-08-31) description paragraphs [0003], [0135]-[0156], [0173]-[0175], claims 20-22	1-26, 32-38
A	CN 110922372 A (TIANJIN UNIVERSITY; SHENZHEN XTAIPI TECHNOLOGY CO., LTD.) 27 March 2020 (2020-03-27) description, paragraphs [0008]-[0016]	1-38
<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 22 April 2021		Date of mailing of the international search report 26 May 2021
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

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.: **36-38**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] The subject matter of claims 36-38 relates to a method for treating diseases on a human or animal body, and thus the International Search Authority is not required to search under PCT Rule 39.1(iv).
 - [2] A search has been carried out on the basis of the uses of said compound or pharmaceutical composition in preparing a drug for related diseases.

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/CN2020/119547

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	102234260	A	09 November 2011	None	
CN	103694230	A	02 April 2014	CN	103694230 B 13 April 2016
CN	102167715	A	31 August 2011	CN	102167715 B 24 April 2013
US	2017/0247356	A1	31 August 2017	US	2019202814 A1 04 July 2019
CN	110922372	A	27 March 2020	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/119547

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07H 7/04(2006.01)i; C07D 409/10(2006.01)i; C07D 309/10(2006.01)i; A61K 31/7042(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; C07H; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>EPODOC;WPI;CNABS;EPTXT;USTXT;WOTXT;JPTXT;CNTXT;CNKI, STN: 睿创康泰, 贾慧娟, 列净, 肌氨酸, 甲基甘氨酸, 氨基酸, 共晶, +flozin, sarcosine, SGLT, amino acid, +crystal</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 102234260 A (上海阳帆医药科技有限公司) 2011年 11月 9日 (2011 - 11 - 09) 说明书第[0007]-[0030], [0106]-[0111], [0124], [0163]-[0289]段</td> <td>32-38</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 103694230 A (江苏奥赛康药业股份有限公司) 2014年 4月 2日 (2014 - 04 - 02) 说明书第[0002], [0019]-[0057]段</td> <td>1-38</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 102167715 A (上海惠斯生物科技有限公司) 2011年 8月 31日 (2011 - 08 - 31) 权利要求1-5, 说明书第[0002], [0014]-[0017]段</td> <td>1-21, 32-38</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2017/0247356 A1 (CADILA HEALTHCARE LTD) 2017年 8月 31日 (2017 - 08 - 31) 说明书第[0003], [0135]-[0156], [0173]-[0175]段, 权利要求20-22</td> <td>1-26, 32-38</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110922372 A (天津大学 深圳晶泰科技有限公司) 2020年 3月 27日 (2020 - 03 - 27) 说明书第[0008]-[0016]段</td> <td>1-38</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 102234260 A (上海阳帆医药科技有限公司) 2011年 11月 9日 (2011 - 11 - 09) 说明书第[0007]-[0030], [0106]-[0111], [0124], [0163]-[0289]段	32-38	X	CN 103694230 A (江苏奥赛康药业股份有限公司) 2014年 4月 2日 (2014 - 04 - 02) 说明书第[0002], [0019]-[0057]段	1-38	X	CN 102167715 A (上海惠斯生物科技有限公司) 2011年 8月 31日 (2011 - 08 - 31) 权利要求1-5, 说明书第[0002], [0014]-[0017]段	1-21, 32-38	X	US 2017/0247356 A1 (CADILA HEALTHCARE LTD) 2017年 8月 31日 (2017 - 08 - 31) 说明书第[0003], [0135]-[0156], [0173]-[0175]段, 权利要求20-22	1-26, 32-38	A	CN 110922372 A (天津大学 深圳晶泰科技有限公司) 2020年 3月 27日 (2020 - 03 - 27) 说明书第[0008]-[0016]段	1-38
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 102234260 A (上海阳帆医药科技有限公司) 2011年 11月 9日 (2011 - 11 - 09) 说明书第[0007]-[0030], [0106]-[0111], [0124], [0163]-[0289]段	32-38																		
X	CN 103694230 A (江苏奥赛康药业股份有限公司) 2014年 4月 2日 (2014 - 04 - 02) 说明书第[0002], [0019]-[0057]段	1-38																		
X	CN 102167715 A (上海惠斯生物科技有限公司) 2011年 8月 31日 (2011 - 08 - 31) 权利要求1-5, 说明书第[0002], [0014]-[0017]段	1-21, 32-38																		
X	US 2017/0247356 A1 (CADILA HEALTHCARE LTD) 2017年 8月 31日 (2017 - 08 - 31) 说明书第[0003], [0135]-[0156], [0173]-[0175]段, 权利要求20-22	1-26, 32-38																		
A	CN 110922372 A (天津大学 深圳晶泰科技有限公司) 2020年 3月 27日 (2020 - 03 - 27) 说明书第[0008]-[0016]段	1-38																		
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2021年 4月 22日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2021年 5月 26日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>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</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>冯媛</p> <p>电话号码 (86-10)53962319</p>																		

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： 36-38
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36-38的主题涉及人体或动物体的疾病治疗方法，属于PCT实施细则第39.1(iv)规定的无需检索的情况。
[2] 检索是基于前述化合物或药物组合物在制备相应疾病的药物中的用途进行的。
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/CN2020/119547

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	102234260	A	2011年 11月 9日	无			
CN	103694230	A	2014年 4月 2日	CN	103694230	B	2016年 4月 13日
CN	102167715	A	2011年 8月 31日	CN	102167715	B	2013年 4月 24日
US	2017/0247356	A1	2017年 8月 31日	US	2019202814	A1	2019年 7月 4日
CN	110922372	A	2020年 3月 27日	无			