



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104693192 A

(43) 申请公布日 2015. 06. 10

(21) 申请号 201310667343. 9

(22) 申请日 2013. 12. 09

(71) 申请人 天津药物研究院

地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

(72) 发明人 赵桂龙 韩书文 谢亚非 刘钰强

王玉丽 吴疆 李川 徐为人

汤立达 邹美香

(51) Int. Cl.

C07D 409/10(2006. 01)

A61K 31/381(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

权利要求书2页 说明书9页 附图2页

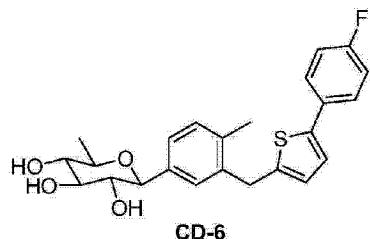
(54) 发明名称

一种化合物的晶型 A 及其制备方法和应用

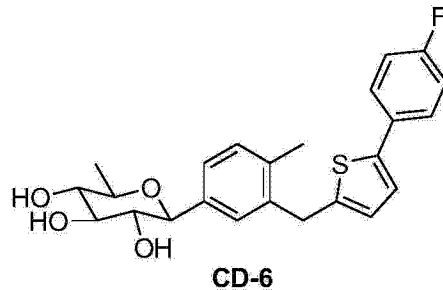
(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,涉及一种化合物的晶型 A 及其制备方法和应用,具体公开了一种脱氧 C- 葡萄糖苷类 SGLT2 抑制剂 4-(6- 脱氧-β-D- 吡喃葡萄糖基)-2-[5-(4- 氟苯基) 噻吩-2- 甲基]-1- 甲基苯 (CD-6) 的晶型 A 及其制备方法和用途。该晶型 X- 射线粉末衍射特征吸收峰(2θ) 值为:8. 26、9. 04、9. 72、10. 32、10. 78、12. 08、12. 40、13. 60、15. 24、16. 98、17. 70、18. 18、19. 18、20. 32、20. 76、21. 48、22. 60、23. 28、23. 70、24. 56、25. 06、25. 86、26. 42、27. 38、28. 00、29. 00、30. 66、32. 82、33. 58; 2θ 测量误差为 ±0. 2。该晶型具有外观状态稳定、能进一步提高该化合物的纯度、保存稳定等特点,具备直接供应原料药的特

点。



1. 一种 4-(6-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖基)-2-[5-(4-氟苯基)噻吩-2-甲基]-1-甲基苯 (CD-6) 的晶型 A, 其特征在于, 该晶型 X-射线粉末衍射特征吸收峰(2θ) 值为: 8.26、9.04、9.72、10.32、10.78、12.08、12.40、13.60、15.24、16.98、17.70、18.18、19.18、20.32、20.76、21.48、22.60、23.28、23.70、24.56、25.06、25.86、26.42、27.38、28.00、29.00、30.66、32.82、33.58; 2θ 测量误差为 ±0.2;



2. 根据权利要求 1 所述的晶型 A, 其特征在于, 所述 X-射线粉末衍射特征吸收峰(2θ) 与晶面间距 d 值具有如下对应关系:

2θ (°)	d (Å)	2θ (°)	d (Å)	2θ (°)	d (Å)
8.26	10.70	17.70	5.01	24.56	3.62
9.04	9.77	18.18	4.88	25.06	3.55
9.72	9.09	18.80	4.72	25.86	3.44
10.32	8.56	19.18	4.62	26.42	3.37
10.78	8.20	20.32	4.37	27.38	3.25
12.08	7.32	20.76	4.28	28.00	3.18
12.40	7.13	21.48	4.13	29.00	3.08
13.60	6.51	22.60	3.93	30.66	2.91
15.24	5.81	23.28	3.82	32.82	2.73
16.98	5.22	23.70	3.75	33.58	2.67

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的晶型 A, 其特征在于, 所述 X-射线粉末衍射图谱如说明书附图 2 所示。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的晶型 A, 其特征在于, 其差热分析图谱在 118°C 有放热峰, 在 141°C 处具有吸热峰。

5. 一种如权利要求 1 或 2 所述的 4-(6-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖基)-2-[5-(4-氟苯基)噻吩-2-甲基]-1-甲基苯的晶型 A 的制备方法, 其特征在于, 将 4-(6-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖基)-2-[5-(4-氟苯基)噻吩-2-甲基]-1-甲基苯溶于一种良性溶剂中, 缓慢加入一种不良溶剂, 搅拌下析晶, 抽滤、干燥, 得到晶型 A。

6. 根据权利要求 5 所述的制备方法, 其特征在于, 所述良性溶剂为乙酸、丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇; 所述不良溶剂为水。

7. 根据权利要求 5-6 任一所述的制备方法,其特征在于,所述 4-(6-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖基)-2-[5-(4-氟苯基)噻吩-2-甲基]-1-甲基苯与良性溶剂和不良溶剂的用量比例为 1:5 ~ 10:3 ~ 30;所述比例为质量-体积-体积比;单位为 g/mL/mL,优选比例为 1:7:7。

8. 一种药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包含有效量的如权利要求 1 ~ 2 任一所述的晶型 A 和一种或多种药学上可接受的辅料。

9. 根据权利要求 8 所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物为固体口服制剂、液体口服制剂或注射剂;优选地,所述固体口服制剂包括分散片、肠溶片、咀嚼片、口崩片、胶囊或颗粒剂;所述液体口服制剂包括口服溶液剂;所述注射剂包括注射用水针、注射用冻干粉针、大输液或小输液。

10. 权利要求 1 或 2 所述的晶型 A 在制备用于治疗糖尿病的药物中的用途。

一种化合物的晶型 A 及其制备方法和应用

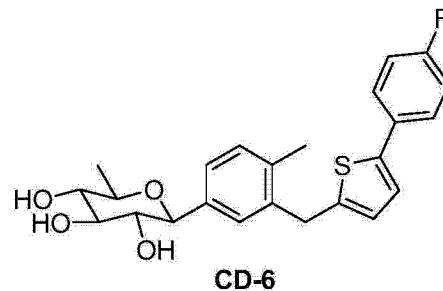
技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及一种含有脱氧葡萄糖结构的苯基 C-葡萄糖苷衍生物的晶型,具体涉及一种 4-(6-脱氧- β -D-吡喃葡萄糖基)-2-[5-(4-氟苯基)噻吩-2-甲基]-1-甲基苯的晶型 A,以及该晶型的制备方法和应用。

背景技术

[0002] 本发明人已就 4-(6-脱氧- β -D-吡喃葡萄糖基)-2-[5-(4-氟苯基)噻吩-2-甲基]-1-甲基苯(为描述方便,以下简称为 CD-6)作为 Na^+ -葡萄糖共转运子 2(或称为 2 型钠葡萄糖共转运子, sodium-dependent glucose cotransporter 2, 缩写为 SGLT2) 抑制剂提交了发明专利申请(CN201310213608.8)。该化合物可用于制备治疗糖尿病的药物组合物,其化学结构式如下:

[0003]



[0004] 在研究过程中,本发明人发现,制备上述化合物 CD-6 的最后步骤的后期是从溶液中通过蒸干溶剂而分离得到产品,其形态为介于白色泡沫和白色固体之间的一种固态物质,且该状态在各批次之间波动不定,难以保持恒定的外观状态,不适合直接作为原料药使用。同时,由于该化合物往往呈现出一定的泡沫特性,从而加大了进一步提纯的难度,给制备高纯度的原料药带来了一定困难。

发明内容

[0005] 因此,本发明的目的在于克服上述缺陷,提供了 CD-6 的一种晶型 A,该晶型具有稳定的外观状态,有助于进一步提高 CD-6 的纯度,并且提高了保存稳定性,可以稳定地供给制备原料药,并且还提供了该晶型的制备方法和应用。

[0006] 本发明提供了一种 4-(6-脱氧- β -D-吡喃葡萄糖基)-2-[5-(4-氟苯基)噻吩-2-甲基]-1-甲基苯(CD-6)的晶型 A,以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射(PXRD, Powder X-ray Diffraction)在 8.26、9.04、9.72、10.32、10.78、12.08、12.40、13.60、15.24、16.98、17.70、18.18、19.18、20.32、20.76、21.48、22.60、23.28、23.70、24.56、25.06、25.86、26.42、27.38、28.00、29.00、30.66、32.82、33.58° 附近处具有衍射峰。

[0007] 根据本发明的晶型 A,其中,其 X-射线粉末衍射在晶面间距 d 值为 10.70、9.77、9.09、8.56、8.20、7.32、7.13、6.51、5.81、5.22、5.01、4.88、4.72、4.62、4.37、4.28、4.13、3.93、3.82、3.75、3.62、3.55、3.44、3.37、3.25、3.18、3.08、2.91、2.73、2.67Å 的位置附近处

具有衍射峰。优选地,所述晶面间距 d 值与 2θ 角度之间具有如表 1 所示的对应关系。

[0008] 表 1 晶面间距 d 值与 2θ 之间对应关系

[0009]

2θ (°)	d (Å)	2θ (°)	d (Å)	2θ (°)	d (Å)
8.26	10.70	17.70	5.01	24.56	3.62
9.04	9.77	18.18	4.88	25.06	3.55
9.72	9.09	18.80	4.72	25.86	3.44
10.32	8.56	19.18	4.62	26.42	3.37
10.78	8.20	20.32	4.37	27.38	3.25
12.08	7.32	20.76	4.28	28.00	3.18
12.40	7.13	21.48	4.13	29.00	3.08
13.60	6.51	22.60	3.93	30.66	2.91
15.24	5.81	23.28	3.82	32.82	2.73
16.98	5.22	23.70	3.75	33.58	2.67

[0010] 根据本发明的晶型 A,其中,其差热分析 (DTA, Differential Thermal Analysis) 图谱可以在 118°C 有放热峰、在 141°C 处具有吸热峰。

[0011] 根据本发明的晶型 A,其中,其 X-射线粉末衍射图谱如图 2 所示。

[0012] 本发明还提供了制备上述晶型 A 的方法,该方法包括:将 4-(6-脱氧- β -D-吡喃葡萄糖基)-2-[5-(4-氟苯基)噻吩-2-甲基]-1-甲基苯溶于一种良性溶剂中,随后可加热该溶液,缓慢加入一种不良溶剂,而后在搅拌下慢慢冷却析晶,抽滤收集结晶,然后干燥,得到晶型 A。

[0013] 根据本发明的方法,其中,良性溶剂选自乙酸、丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇,不良溶剂为水。

[0014] 根据本发明的方法,其中,所述 4-(6-脱氧- β -D-吡喃葡萄糖基)-2-[5-(4-氟苯基)噻吩-2-甲基]-1-甲基苯与良性溶剂和不良溶剂的质量-体积-体积比 (g/mL/mL) 为 1:5 ~ 10:3 ~ 30,优选为 1:7:7。

[0015] 优选地,使用真空油泵进行干燥操作,干燥时间为 4 ~ 8 小时,优选为 5 小时。

[0016] 本发明还提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含有效量的本发明的晶型 A 和一种或多种药学上可接受的辅料。所述药学上可接受的辅料可以是保持药物剂型的基质或辅料,通过根据不同的药剂来选用或组合物使用,可选择性地包括载体、赋形剂、稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、泡腾剂、矫味剂、防腐剂、包衣材料等。赋形剂包括例如微晶纤维素、乳糖、预胶化淀粉、淀粉、糊精、磷酸钙、蔗糖、右旋糖酐、甘露醇、山梨醇、葡萄糖、果糖、水、聚乙二醇、丙二醇、甘油、环糊精、环糊精衍生物中的一种或几种的组合物。填充剂包括例如乳糖、蔗糖、糊精、淀粉、预胶化淀粉、甘露醇、山梨醇、磷酸氢钙、硫酸钙、碳酸钙、微晶纤维素的一种或几种的组合物。粘合剂包括例如蔗糖、淀粉、聚维酮、羧甲

基纤维素钠、羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、甲基纤维素、聚乙二醇、药用乙醇、水的一种或几种的组合物。崩解剂包括例如淀粉、交联聚微酮、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、泡腾崩解剂的一种或几种的组合物。

[0017] 根据本发明的药物组合物,其中,所述药物组合物可以为固体口服制剂、液体口服制剂或注射剂。优选地,所述固体口服制剂包括分散片、肠溶片、咀嚼片、口崩片、胶囊或颗粒剂;所述液体口服制剂包括口服溶液剂;所述注射剂包括注射用水针、注射用冻干粉针、大输液或小输液。

[0018] 本发明还提供了晶型 A 或按照本发明的方法制备的晶型 A 在制备用于治疗糖尿病的药物组合物中的用途。本发明人已发现 CD-6 具有 SGLT2 的抑制作用,可作为有效成分用于制备糖尿病方面的治疗药物。并且通过体外对人源化 SGLT2 的抑制和大鼠尿糖排泄模型证实,本发明的晶型 A 具有较高的 SGLT2 抑制活性。

[0019] 本发明所述的 CD-6 的晶型 A 在相当宽的剂量范围内是有效的。例如每天服用的剂量约在 1mg ~ 500mg/ 人范围内,分为一次或数次给药。实际服用本发明所述的 CD-6 的晶型 A 的剂量可由医生根据有关的情况来决定。这些情况包括:被治疗者的身体状况、给药途径、年龄、体重、对药物的个体反应,症状的严重程度等。

[0020] 与通过直接蒸干溶液等方式制得的介于泡沫状和正常固体之间的 CD-6 样品相比,本发明所制备的 CD-6 晶型 A 在批次间具有良好的外观稳定性(是白色固体,而非具有一定程度的泡沫状特征)和重现性,并且纯度进一步提高。例如,本发明人通过试验发现,该晶型 A 在连续制备 15 批的批次范围内,其外观是稳定的,均是正常的白色固体,且经过 PXRD 和 DTA 分析每批均是稳定的晶型 A。另外,各批经过 HPLC 分析,晶型 A 的纯度为 99.50% ~ 99.70%,均显著高于 CD-6 原料的纯度 98.33%。

[0021] 此外,本发明的晶型 A 还具有良好的保存稳定性。例如,本发明人通过实验验证,该晶型 A 在为期两周的对光、热、水蒸气的稳定性实验中,其杂质没有明显增加,因而具有良好的贮存稳定性。

[0022] 基于上述特性,本发明的晶型 A 能够作为 CD-6 原料药的稳定供给源,更适于工业化生产。

附图说明

[0023] 以下,结合附图来详细说明本发明的实施方案,其中:

[0024] 图 1 示出了实施例 1 中制得的晶型 A 的差热分析 (DTA) 图谱;

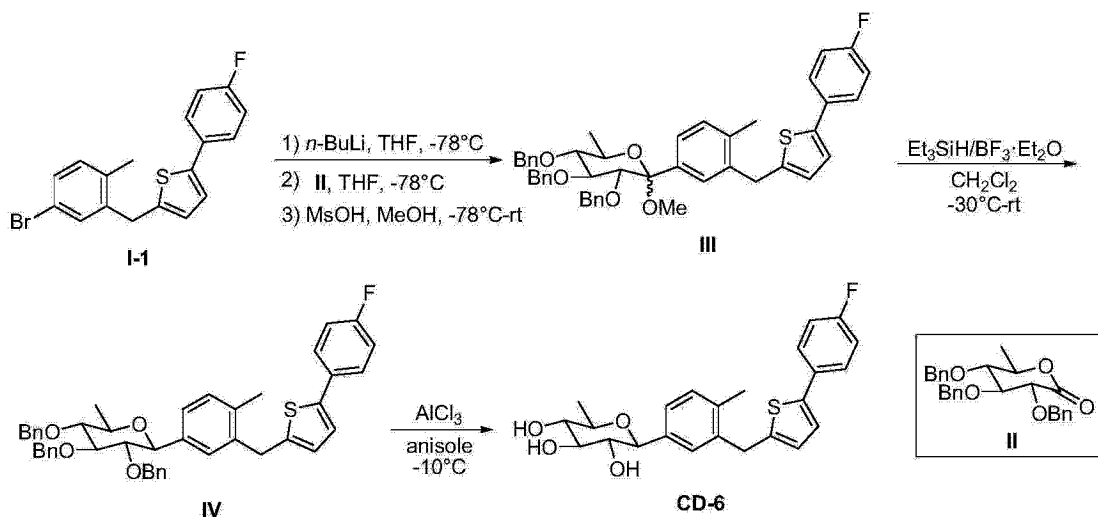
[0025] 图 2 示出了实施例 1 中制得的晶型 A 的 PXRD 图谱。

具体实施方式

[0026] 下面通过具体的实施例进一步说明本发明,但是,应当理解为,这些实施例仅仅是用于更详细具体地说明之用,而不应理解为用于以任何形式限制本发明。

[0027] 本部分对本发明试验中所使用到的材料以及试验方法进行一般性的描述。虽然为实现本发明目的所使用的许多材料和操作方法是本领域公知的,但是本发明仍然在此作尽可能详细描述。本领域技术人员清楚,在上下文中,如果未特别说明,本发明所用材料和操作方法是本领域公知的。

- [0028] 结合以下实施例,本发明对晶型 A 的测定条件如下:
- [0029] X-射线粉末衍射(PXRD)条件:
- [0030] 仪器:日本理学 D/Max-2500 型 18kW
- [0031] 衍射仪:多晶粉末衍射仪
- [0032] 靶:Cu-K α 辐射, $\lambda = 1.5405 \text{ \AA}$, $2\theta = 3 \sim 50^\circ$
- [0033] 管压:40KV
- [0034] 管流:100mA
- [0035] 扫描速度:8 $^\circ\text{C}/\text{min}$
- [0036] 晶体石墨单色器
- [0037] DS/SS=1 $^\circ$
- [0038] RS:0.3mm
- [0039] 差热分析(DTA)条件:
- [0040] 仪器:日本理学 PTC-10A TG-DTA 分析仪
- [0041] 升温速率:10 $^\circ\text{C}/\text{min}$
- [0042] 扫描温度范围:0 \sim 300 $^\circ\text{C}$
- [0043] 参比物:Al₂O₃
- [0044] 样品量:5.8mg 的待测晶型 A
- [0045] 高效液相色谱(HPLC)条件:
- [0046] 色谱柱:C₁₈, 150mm \times 4.6mm, 5 μm
- [0047] 流动相:甲醇/水/乙酸=70/30/0.25
- [0048] 波长:230nm
- [0049] 流速:0.8ml/min
- [0050] 进样量:10 μL
- [0051] 柱温:35 $^\circ\text{C}$
- [0052] 仪器:普析通用 L6 液相色谱仪
- [0053] 日立 L-7250 自动进样器
- [0054] 普析通用 LC Win 色谱工作站
- [0055] 实施例 1
- [0056] 本实施例用于说明本发明 CD-6 的晶型 A 及其制备过程。
- [0057] 制备 CD-6 作为原料。可以参照以下反应流程:
- [0058]



[0059] 具体制备过程可以为：

[0060] 一只 2L 的干燥圆底烧瓶中加入 36.1g (0.1mol) 化合物 I-1 和 600mL 干燥的 THF，加入磁子，氮气吹扫后用橡胶软塞封口。烧瓶置于液氮 - 乙醇体系中冷却至 -78°C，启动电磁搅拌。慢慢用注射器滴加 62.5mL (0.1mmol) 1.6M 的正丁基锂，滴加完毕后在该温度下继续搅拌半小时，而后通过注射器慢慢滴加 43.3g (10mmol) II 溶于 200mL 干燥的 THF 制成的溶液。滴加完毕后，反应混合物在该温度下继续搅拌 1 小时。在冰水浴冷却下，通过滴液漏斗慢慢滴加 28.8g (0.3mol) 甲磺酸溶于 200mL 甲醇制成的溶液，滴加完毕后室温下搅拌过夜。反应混合物倾倒入 4000mL 冰水中，搅拌，用饱和 NaHCO₃ 溶液调节 pH=4-6，500mL×3 的二氯甲烷萃取。合并有机相，稀盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，在旋转蒸发器上蒸干，残余物即为 III 的粗品。该粗品不用纯化，直接用于下一步反应。

[0061] 上述制备的化合物 III 的粗品在 2L 的圆底烧瓶中溶于 500mL 干燥的二氯甲烷中，加入 23.3g (0.2mol) Et₃SiH，在 -30°C 冷却下搅拌。通过滴液漏斗慢慢滴加 14.2g (0.1mmol) 三氟化硼乙醚溶于 50mL 干燥的二氯甲烷制成的溶液。滴加完毕后，反应混合物在 -30°C 下继续搅拌 1 小时而后逐渐升温至室温，并在室温下继续搅拌 5 小时，TLC 显示反应完成。往反应化合物中小心加入 200mL 饱和碳酸氢钠溶液，继续搅拌半小时后倾倒入 2000mL 冰水中，搅拌，500mL×3 的二氯甲烷萃取。合并有机相，稀盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，在旋转蒸发器上蒸干，残余物柱层析纯化，得到 IV 的纯品，白色泡沫状固体，¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz)，δ 7.26-7.37 (m, 14H)，7.13-7.20 (m, 4H)，6.93-6.98 (m, 5H)，6.63 (d, 1H, J=3.6Hz)，4.88-4.94 (m, 2H)，4.70 (d, 1H, J=10.8Hz)，4.37 (d, 1H, J=10.4Hz)，4.21 (d, 1H, J=9.6Hz)，4.16 (d, 1H, J=12.0Hz)，4.09 (d, 1H, J=12.0Hz)，3.90 (d, 1H, J=10.4Hz)，3.76 (t, 1H, J=9.0Hz)，3.53-3.60 (m, 2H)，3.32 (t, 1H, J=9.0Hz)，2.33 (s, 3H)，1.34 (d, 3H, J=6.0Hz)。

[0062] 34.9g (50mmol) 化合物 IV 溶于 200mL 干燥的苯甲醚中，-10°C 冷却下搅拌，慢慢加入 33.3g (0.25mol) 无水 AlCl₃，加完后慢慢升到室温，再搅拌 1 小时，TLC 显示反应完成。反应混合物稍冷后倾倒入 2000mL 冰水中，搅拌，500mL×3 的乙酸乙酯萃取。合并有机相，稀盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，在旋转蒸发器上蒸干，残余物经过短柱层析纯化后所得的白色固体，干燥即为 CD-6。该白色固体具有一定的泡沫性质。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz)，δ 7.56-7.60 (m, 2H)，7.26 (d, 1H, J=3.6Hz)，7.17-7.21 (m, 3H)，7.10-7.12 (m, 2H)，6.78 (d, 1H, J=3.6Hz)，4.92 (d, 1H, J=5.2Hz)，4.86 (d, 1H, J=4.0Hz)，4.68 (d, 1H, J=5.2Hz)，4.14 (d, 1H, J=16.0H

z), 4.09 (d, 1H, J=16.0Hz), 3.96 (d, 1H, J=9.2Hz), 3.14-3.31 (m, 3H), 2.90-2.95 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.15 (d, 3H, J=6.0Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100MHz), δ 162.54, 160.12, 143.57, 140.19, 138.23, 137.37, 134.85, 130.47, 129.64, 128.85, 126.94, 126.86, 126.31, 126.05, 123.34, 115.93, 115.72, 81.32, 78.16, 75.71, 75.59, 74.81, 33.35, 18.75, 18.23.

[0063] 取 1.00g 上述方法制得的产品 CD-6 置于 100mL 的圆底烧瓶中, 加入乙醇 7mL, 搅拌, 用 50°C 的热水加热, 得到一个澄清的溶液。然后向圆底烧瓶内慢慢滴加 7mL 水, 滴加完毕后, 撤去加热源 (热水), 自然降温下搅拌过夜, 得到一白色晶浆状体系。抽滤收集结晶, 并在真空油泵上 30°C 下干燥 5 小时, 得到本发明 CD-6 的白色固体 0.78g, 回收率为 78%。

[0064] 该 CD-6 晶型 A 的差热分析 (DTA) 图谱和 X-射线衍射 (PXRD) 图谱分别如图 1 和图 2 所示, 可确定本实施例制得的 CD-6 晶型为晶型 A。

[0065] 实施例 2-10

[0066] 参照实施例 1 的操作方法, 使用 1.00g CD-6 作为原料, 变换相关实验参数, 仍然可以制备 CD-6 的晶型 A (表 2)。

[0067] 表 2 不同实验参数下制备 CD-6 的晶型 A

[0068]

实施例	良性溶剂及其体积	不良溶剂及其体积	溶剂混合时温度 (°C)	收率 (%)
2	乙醇 5mL	水 3mL	45	84
3	乙醇 6mL	水 6mL	40	79
4	甲醇 7mL	水 10mL	50	80
5	甲醇 8mL	水 15mL	50	84
6	甲醇 9mL	水 20mL	50	86
7	异丙醇 10mL	水 30mL	60	81
8	异丙醇 7mL	水 7mL	50	76
9	乙酸 7mL	水 7mL	50	73
10	丙酮 7mL	水 7mL	50	76

[0069] 通过 DTA 和 PXRD 确定上述实施例中的白色固体均为 CD-6 的晶型 A。

[0070] 实施例 11

[0071] 本实施例用于说明含有本发明的 CD-6 晶型 A 的片剂的制备。

[0072]

处方	用量/片
实施例 1 制得的样品	5 mg
微晶纤维素	80 mg
预胶化淀粉	70 mg
聚乙烯吡咯烷酮	6 mg
羧甲基淀粉钠盐	5 mg
硬脂酸镁	2 mg
滑石粉	2 mg

[0073] 将实施例 1 制得的样品晶型 A、预胶化淀粉和微晶纤维素过筛, 以处方量充分混合, 加入含有处方量聚乙烯吡咯烷酮的溶液, 混合, 制软材, 过筛, 制湿颗粒, 于 50 ~ 60°C 干燥; 然后将羧甲基淀粉钠盐、硬脂酸镁和滑石粉预先过筛, 以处方量加入到上述干燥后的颗粒中, 压片, 即得含有 CD-6 晶型 A 的片剂。

[0074] 实施例 12

[0075] 按照文献 (Meng, W. et al, J. Med. Chem., 2008, 51, 1145-1149) 记载的方法测定实施例 1 制得的 CD-6 的晶型 A 对 SGLT2 和 SGLT1 抑制的 IC_{50} 值。测定结果如下表 3 所示：

[0076] 表 3. CD-6 的晶型 A 对 SGLT2 和 SGLT1 抑制的 IC_{50} 值

[0077]

化合物	IC_{50} (hSGLT2, nM)	IC_{50} (hSGLT1, nM)	选择性 IC_{50} (hSGLT1)/ IC_{50} (hSGLT2)
CD-6 的晶 型 A	4.8	929	194

[0078] 根据上表中 IC_{50} 值的测定结果可知, CD-6 的晶型 A 为强的选择性的 SGLT2 抑制剂。

[0079] 实施例 13

[0080] 采用 HPLC 测定实施例 1 制得的晶型 A 的纯度, 其纯度为 99.61%。而用于制备晶型 A 的 CD-6 原料测得纯度为 98.33%。由此可知晶型 A 的纯度明显提高, 更适合用于药品的批量生产。

[0081] 实施例 14

[0082] 将实施例 1 制得的 CD-6 晶型 A 与作为对比的 CD-6 原料进行影响因素试验, 分别在光照 (自然太阳光, 平均约为 80000Lx)、高温 (60°C) 和高湿 (40°C 下的 80% 相对湿度) 的条件下放置两周 (14 天), 与第 0 天比较外观、杂质个数及杂质量 (以 HPLC 测定)。试验结果分别见表 4~6。

[0083] 表 4. 光照稳定性试验数据

[0084]

时间 (天)	考察项目				
	样品	外观	杂质个数	总杂质质量(%)	晶型
0	CD-6 原料	白色泡沫状固体	7	1.67	-
	晶型 A	白色固体	3	0.39	图 2 所示
7	CD-6 原料	白色泡沫状固体	7	1.69	-
	晶型 A	白色固体	3	0.39	未改变
14	CD-6 原料	白色泡沫状固体	7	1.79	-
	晶型 A	白色固体	3	0.39	未改变

[0085] 表 5. 高温稳定性试验数据

[0086]

时间 (天)	考察项目				
	样品	外观	杂质个数	总杂质质量(%)	晶型
0	CD-6 原料	白色泡沫状固体	7	1.67	-
	晶型 A	白色固体	3	0.39	图 2 所示
7	CD-6 原料	白色泡沫状固体	8	1.78	-
	晶型 A	白色固体	3	0.40	未改变
14	CD-6 原料	浅黄色泡沫状固体	10	2.04	-
	晶型 A	白色固体	4	0.41	未改变

[0087] 表 6. 高湿稳定性试验数据

[0088]

时间 (天)	考察项目				
	样品	外观	杂质个数	总杂质质量(%)	晶型
0	CD-6 原料	白色泡沫状固体	7	1.67	-
	晶型 A	白色固体	3	0.39	图 2 所示
7	CD-6 原料	白色泡沫状固体	8	1.72	-
	晶型 A	白色固体	3	0.40	未改变
14	CD-6 原料	浅黄色泡沫状固体	8	1.77	-
	晶型 A	白色固体	3	0.40	未改变

[0089] 由表 4~6 可知,在为期两周的光照、高温、高湿条件下的稳定性试验中,本发明晶型 A 的外观未发生可见的变化,晶型保持稳定,同时通过 HPLC 测定,其杂质数和杂质总量也未明显增加,因而与 CD-6 原料相比,晶型 A 具有更好的贮存稳定性,可以作为 CD-6 原料药的稳定来源。

[0090] 实施例 15

[0091] 通过大鼠尿糖排泄模型测定 CD-6 晶型 A 对 SGLT2 的抑制能力。

[0092] 正常 SD 大鼠高脂高糖喂养一个月后,用链佐霉素小剂量多次腹腔注射造模(2 型糖尿病模型),测定造模前后血糖含量。造模成功后将造模大鼠按照 24 小时尿糖量和体重随机分组(8 只/组),分别为一组空白组(给予等体积 0.5%CMC 钠溶液)和待测化合物组(10mg/kg)。各组大鼠实验前禁食 16 小时。灌胃给予实验大鼠实施例 1 制得的 CD-6 晶型 A0.5h 后,再灌胃给予葡萄糖(2g/kg)。收集给药后 0~12h 时间段的尿液,用葡萄糖氧化酶法测定各时间段的尿糖值。实验测得晶型 A 在该实验中能诱导产生 735mg 尿糖/200g 体重,说明晶型 A 具有较强的尿糖排出能力。

[0093] 尽管本发明已进行了一定程度的描述,明显地,在不脱离本发明的精神和范围的条件下,可进行各个条件的适当变化。可以理解,本发明不限于所述实施方案,而归于权利要求的范围,其包括所述每个因素的等同替换。

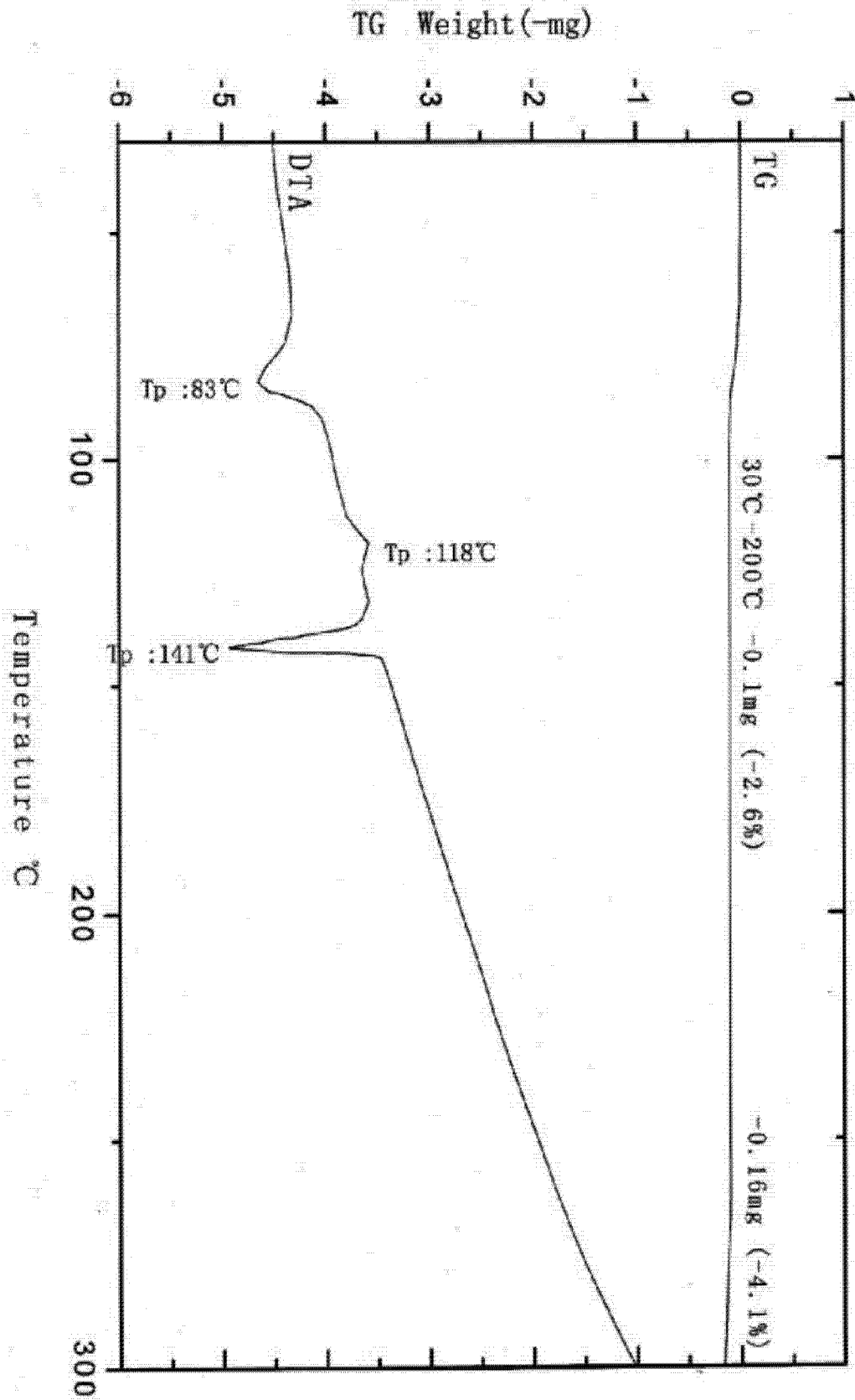


图 1

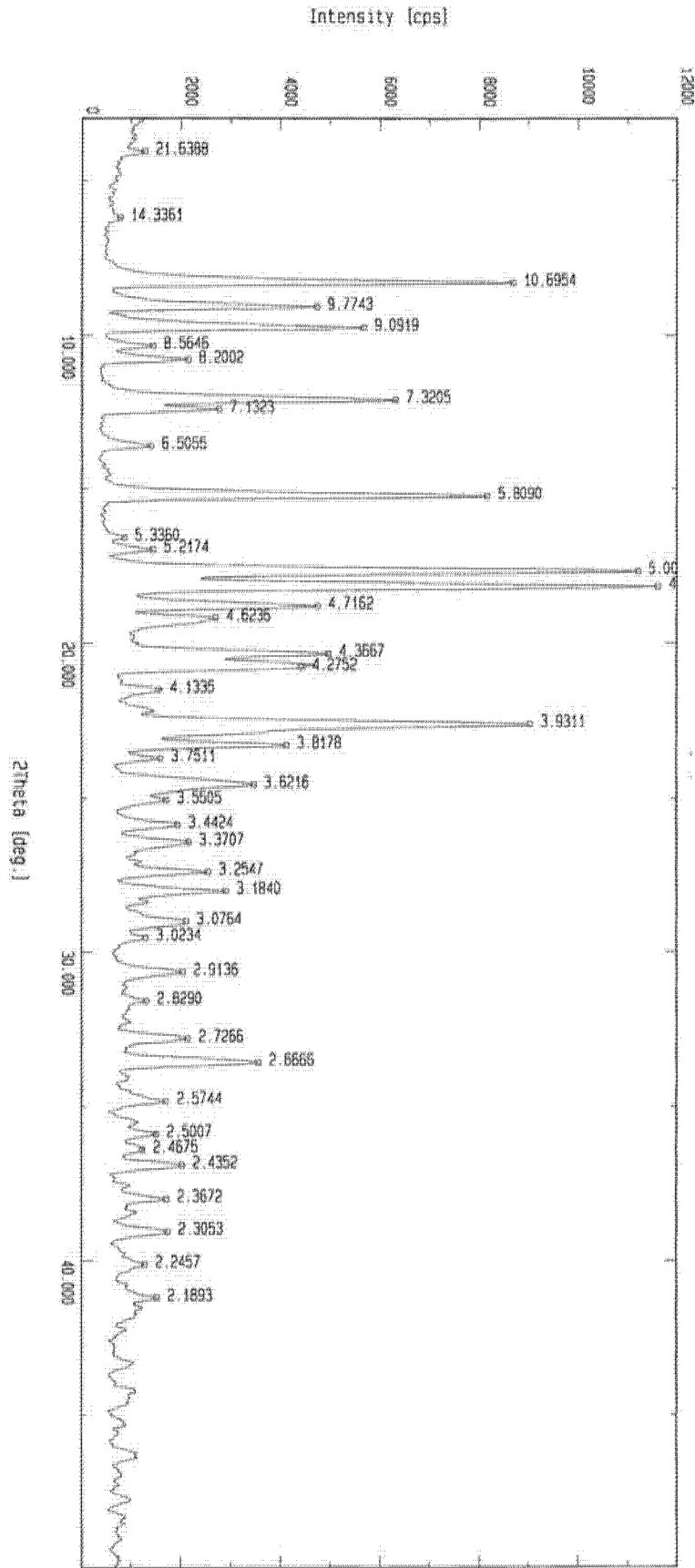


图 2