



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201639865 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：105105866

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07H7/04 (2006.01)

A61K31/7042 (2006.01)

(30)優先權：2015/02/27 日本

2015-038074

(71)申請人：田邊三菱製藥股份有限公司 (日本) MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (JP)

日本

(72)發明人：上田啓太 UEDA, KEITA (JP)；升田明孝 MASUDA, AKITAKA (JP)；石川裕生 ISHIKAWA, YUKI (JP)；南條豪宏 NANJO, TAKEHIRO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：8 共 39 頁

(54)名稱

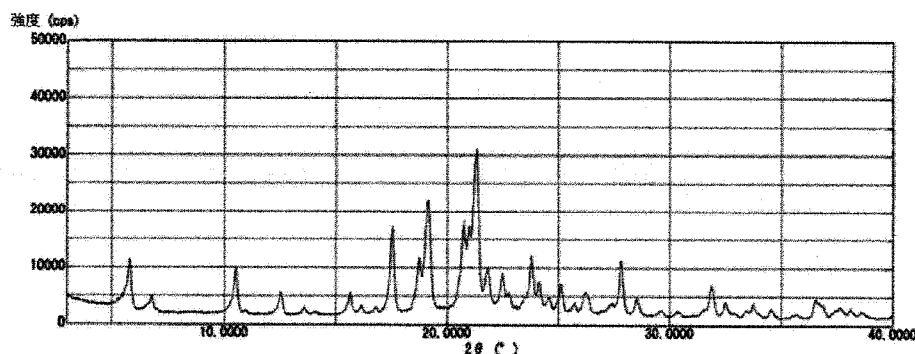
1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯的新穎結晶
 NOVEL CRYSTALLINE OF 1-(β-D-GLUCOPYRANOSYL)-4-METHYL-3-[5-(4-FLUOROPHENYL)-2-THIENYLMETHYL]BENZEN

(57)摘要

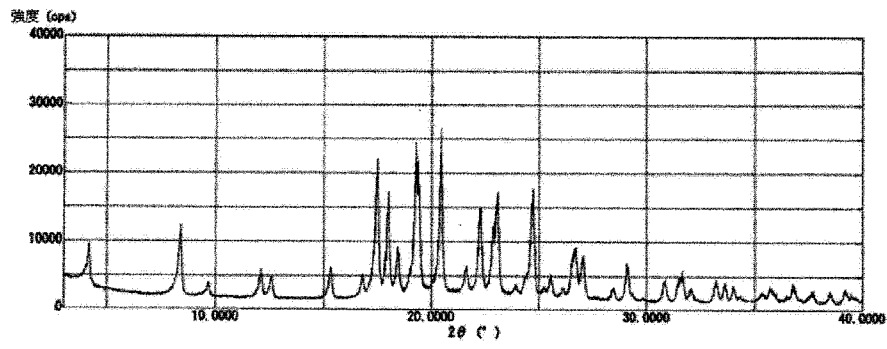
本發明是提供 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯的新穎結晶。由於 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯的新穎結晶安定性優異，因而作為醫藥品原藥及其中間體甚有用。

Provided is a novel crystalline of 1-(β-D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzen. The novel crystalline of 1-(β-D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzen has excellent stability, and is useful as a pharmaceutical material and an intermediate thereof.

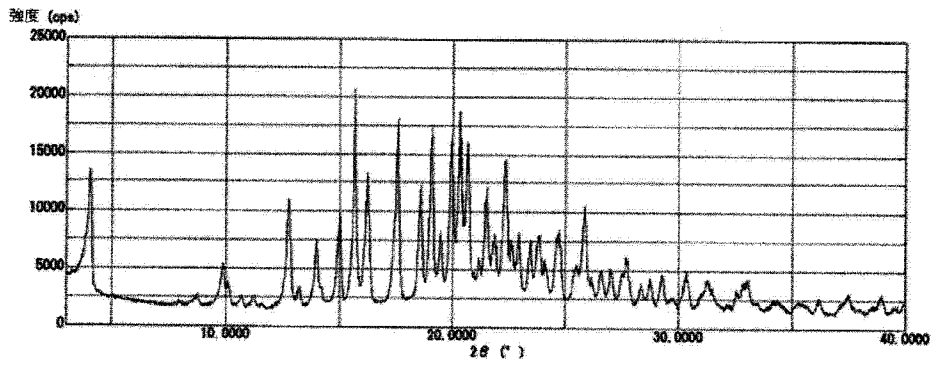
指定代表圖：



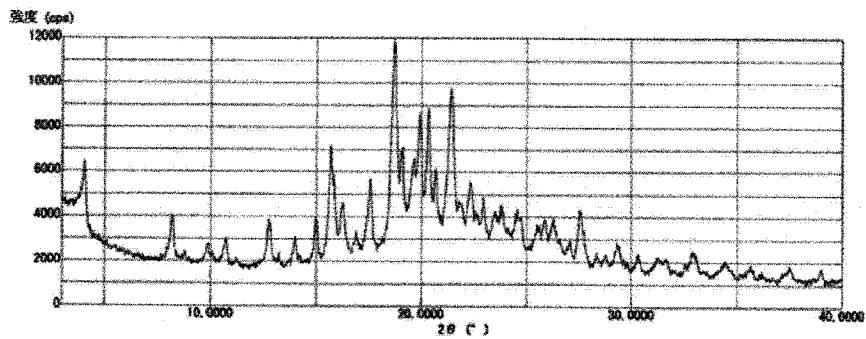
第1圖



第2圖

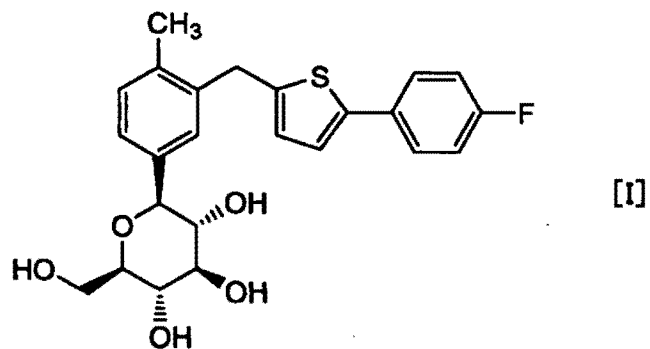


第3圖



第4圖

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：105105866

※ 申請日：105.2.26

※IPC分類： $C07H\frac{7}{54}$ (2006.01)
 $A61K\frac{31}{42}$ (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯的新穎結晶

NOVEL CRYSTALLINE OF 1-(β -D-

GLUCOPYRANOSYL)-4-METHYL-3-[5-

(4-FLUOROPHENYL)-2-THIENYLMETHYL]BENZEN

【中文】

本發明是提供 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯的新穎結晶。由於 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯的新穎結晶安定性優異，因而作為醫藥品原藥及其中間體甚有用。

【英文】

Provided is a novel crystalline of 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzen. The novel crystalline of 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzen has excellent stability, and is useful as a pharmaceutical material and an intermediate thereof.

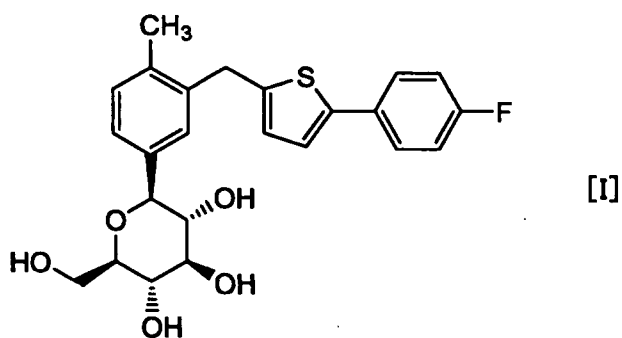
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 至 4 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

該代表圖無元件符號及其所代表之意義。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯的新穎結晶

NOVEL CRYSTALLINE OF 1-(β -D-
GLUCOPYRANOSYL)-4-METHYL-3-[5-
(4-FLUOROPHENYL)-2-THIENYLMETHYL]BENZEN

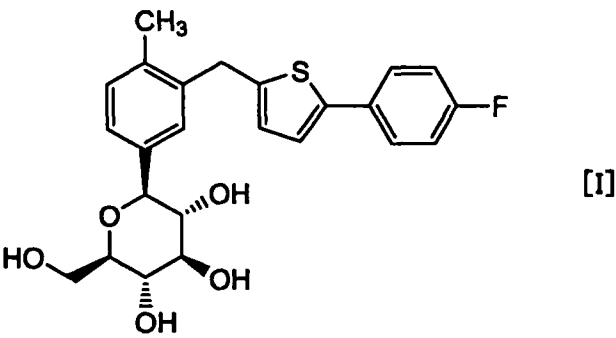
【技術領域】

【0001】 本發明是關於 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基 (glucopyranosyl))-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯的新穎結晶及含有該等的醫藥組成物。

【先前技術】

【0002】 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯是有用於作為鈉依存性葡萄糖輸送載體(SGLT)的抑制劑，卡格列淨(Canagliflozin)亦為已知的化合物。SGLT 抑制劑是處置或延緩 2 型糖尿病及其合併症的進行或發症有效。

1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯的構造是下式[I]所示：



在專利文獻 1 揭示其製法及藥效。

【0003】 在專利文獻 2 及 3 揭示 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯的半水合物是成為結晶存在。又，在專利文獻 4 揭示 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯也與胺基酸形成共結晶。

再者，在專利文獻 5 也揭示 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯的不定比水合物的結晶。

但是對新穎且安定的 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯的結晶仍然有需求。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0004】

[專利文獻 1] WO2005/012326

[專利文獻 2] WO2008/069327

[專利文獻 3] WO2009/035969

[專利文獻 4] WO2012/154812

[專利文獻 5] WO2014/180872

【發明內容】

[發明要解決的課題]

【0005】 本發明是關於 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯的新穎結晶。

[解決課題的手段]

【0006】 本發明者等，對於 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯加以種種的檢討的結果，發現以往未發現過的 4 種新穎的結晶形的存在。並且同時發現由既有的 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物經由調整水分值的簡便操作而可獲得該等的 4 種的新穎結晶。再者，也發現由該等的 4 種的新穎結晶經由簡便的操作而變換為 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物的方法。

【0007】 即，本發明是關於以下的任一項。

- (1) 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶；
- (2) 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶，其粉末 X 線結晶繞射圖形包含下述 2θ ： $5.82^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $6.78^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $10.54^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $12.56^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $17.56^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $19.16^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $21.34^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $23.80^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $27.84^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $31.90^\circ \pm 0.2^\circ$ ；
- (3) 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶，其粉末 X 線結晶繞射圖形是實

質上與第 1 圖相同；

(4) 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的結晶；

(5) 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的結晶，其粉末 X 線結晶繞射圖形包含下述 2θ ： $4.16^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $8.38^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $12.10^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $17.50^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $19.30^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $20.46^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $22.26^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $24.70^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $29.10^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $30.84^\circ \pm 0.2^\circ$ ；

(6) 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的結晶，其粉末 X 線結晶繞射圖形是實質上與第 2 圖相同；

(7) 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物脫水物的結晶；

(8) 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物脫水物的結晶，其粉末 X 線結晶繞射圖形包含下述 2θ ： $4.04^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $9.86^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $12.76^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $15.02^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $15.68^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $17.58^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $19.08^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $19.94^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $20.32^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $25.86^\circ \pm 0.2^\circ$ ；

(9) 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物脫水物的結晶，其粉末 X 線結晶繞射圖形是實質上與第 3 圖相同；

(10) 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物脫水物的結晶；

(11) 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-

噻吩基甲基]苯 1 水合物脫水物的結晶，其粉末 X 線結晶繞射圖形包含下述 2θ ： $4.06^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $8.20^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $9.86^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $15.68^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $18.72^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $19.92^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $20.32^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $21.42^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $27.54^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $32.94^\circ \pm 0.2^\circ$ ；

(12) 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物脫水物的結晶，其粉末 X 線結晶繞射圖形是實質上與第 4 圖相同；

(13) 一種醫藥組成物，其係含有上述(1)至(12)的任一項所述的結晶及藥理上可容許的載體；

(14) 一種製造上述(1)至(3)的任一項所述的結晶的方法，其係包含將 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物在良溶媒中，或不良溶媒中攪拌的步驟；

(15) 一種製造上述(4)至(6)的任一項所述的結晶的方法，其係包含將 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物，在水或在水及良溶媒的混合物中攪拌的步驟；

(16) 一種製造如上述(7)至(9)的任一項所述的結晶的方法，其係包含將 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物在加溫條件下以減壓條件進行乾燥的步驟；

(17) 一種製造如上述(10)至(12)的任一項所述的結晶的方法，其係包含將 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物在加溫條件下以減壓條

件乾燥的步驟；

(18) 一種製造 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物的結晶的方法，其係包含將 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物，在水及良溶媒的混合物中，或水及不良溶媒的混合物中攪拌的步驟；

(19) 一種製造 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物的結晶的方法，其係包含將 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物，在良溶媒中，或在不良溶媒中攪拌的步驟；

(20) 一種處置或延緩：糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性神經障礙、糖尿病性腎症、食後高血糖症、延緩創傷治療、胰島素抵抗性、高血糖症、高胰島素血症、高脂肪酸血症、高甘油酯血症、高脂血症、肥滿症、高三酸甘油酯血症、X 症候群、動脈粥瘤(atheroma)硬化症或高血壓症的進行或發症的方法，其係包含投予藥效量的上述(1)至(12)的任一項所述的結晶的步驟。

[發明的效果]

【0008】 本發明的結晶是作為醫藥有用的卡格列淨的新穎的結晶形。任一種的結晶，都是操作性良好的，作為醫藥品原藥有用的結晶形。又，任一種的結晶，都是以商業規模藉由可再現的簡便操作，即可製造單一的結晶形。尤其是 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯

基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶及 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的結晶，於通常的保存條件下可長期間安定保存，由於藉由簡便的操作即可變換為 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物的結晶，係不僅作為醫藥品原藥，亦係作為醫藥中間體也有用的結晶形。

【圖式簡單說明】

【0009】

第 1 圖表示 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物結晶的粉末 X 線結晶繞射圖形的圖。

第 2 圖表示 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物結晶的粉末 X 線結晶繞射圖形的圖。

第 3 圖表示 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物脫水物結晶的粉末 X 線結晶繞射圖形的圖。

第 4 圖表示 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物脫水物結晶的粉末 X 線結晶繞射圖形的圖。

第 5 圖表示 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物結晶的示差掃描熱分析(DSC)曲線的圖。

第 6 圖表示 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-

氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物結晶的示差掃描熱分析(DSC)曲線的圖。

第 7 圖表示 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物脫水物結晶的示差掃描熱分析(DSC)曲線的圖。

第 8 圖表示 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物脫水物結晶的示差掃描熱分析(DSC)曲線的圖。

【實施方式】

【0010】 在本發明中，操作性良好的結晶就是指容易過濾、容易乾燥的結晶的意思。

在本發明中，作為醫藥品原藥有用的結晶就是指在生體或接近於該條件下表現充分的溶解度及吸收性的結晶的意思。

在本發明中，在通常的保存條件下可長期間安定保存就是指在溫度 25℃、40℃ 或 60℃，濕度在 75%RH 的條件下，在 3 個月內不會發生或極少發生結晶形的變化及關連性物質的增加等的意思。

在本發明中，脫水就是指由半水合物結晶或 1 水合物結晶的結晶格子將水分子脫去的意思，脫水物就是指脫水的結果所產生的生成物的意思。

【0011】 將結晶形特性化的方法有數種，例如，可舉粉末 X 線結晶繞射圖形、示差掃描熱分析(DSC)曲線、單結晶 X 線解析等的方法。本發明的結晶的結晶形是在以

下的條件下測定。

【0012】 粉末 X 線結晶繞射圖形

測定機器：RINT-TTRIII(理學)

掃描速度：4°/分

X 線：CuK α 線

電壓：50kV

電流：300mA

掃描範圍：3 至 40°

取樣幅度：0.02°

【0013】 DSC 曲線

測定機器：DSC822e(Mettler Toledo)

加熱速度：10°C /分

【0014】 單結晶 X 線繞射

測定機器：R-AXIS RAPID/R(理學)

X 線：CuK α 線

格子常數的決定及繞射尖峰強度的測定後，實施直接法進行位相決定，以全矩陣最小平方法(full matrix least square)進行結晶構造精密化。

【0015】 水分值

測定機器：CA-200(三菱化學)

測定方式：電量滴定方式

陽極液：Aquamicron(登錄商標)AX

陰極液：Aquamicron(登錄商標)CXU

【0016】 在本發明中的理想的不良溶媒的例而言，

可舉酮(例如，丙酮、2-丁酮)，酯(例如，乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯)及該等溶媒的混合物。尤其是酯為理想。又良溶媒的例而言，可舉醇(例如，甲醇、乙醇、異丙醇)，醚(例如，四氫呋喃)及該等溶媒的混合物。尤其是醇為理想。

又，由本發明的方法生成的結晶是由與溶媒的混合物藉由過濾而取得，必要時可藉由乾燥而單離。乾燥是依照常法，在不發生脫水的程度實施即可，例如，在室溫至加溫下於常壓至減壓下乾燥。

【0017】 本發明的 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶是以第 1 圖所示的粉末 X 線結晶繞射圖形為特徵。在粉末 X 線結晶繞射圖形中的特徵性的尖峰而言，該 2θ 值可舉 $5.82^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $6.78^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $10.54^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $12.56^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $17.56^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $19.16^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $21.34^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $23.80^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $27.84^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $31.90^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

【0018】 本發明的 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶是以第 5 圖所示的 DSC 曲線為特徵。在 DSC 中觀測到在 123°C 至 140°C 有伴隨熔解的吸熱，尖峰溫度是 134°C ，吸熱開始溫度是 130°C ，熔解熱是 -140mJ 。

【0019】 本發明的 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶的單結晶 X 線繞射的結晶參數如下。

格子常數	$a = 14.063(6)\text{\AA}$
	$b = 4.924(3)\text{\AA}$
	$c = 16.427(8)\text{\AA}$
	$\alpha = \gamma = 90^\circ, \beta = 113.11(3)^\circ$
	$V = 1046.3(9)\text{\AA}^3$
晶系	單斜晶系(Monoclinic)
空間群	$P2_1$
z 值	2
密度 D_{calc}	1.411g/cm^3

1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶是以晶系是單斜晶系，空間群是 $P2_1$ ，z 值是 2，非對稱單元中只有 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 分子存在的結晶。又在本發明中，相對於 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶的理論含水量為 0%，水分值示現 0%。由該等的結果，判明該結晶為無水物的結晶。

【0020】 本發明的 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶是藉由將 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物在良溶媒或不良溶媒中攪拌而可獲得。

此處，良溶媒的理想的例而言可舉醇。尤其是甲醇為理想。不良溶媒的理想的例而言可舉酯。尤其是乙酸異丙酯為理想。良溶媒是對 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基

-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯(以無水物計)1g，以使用 0.30 至 0.50mL 為理想，尤其是 0.35 至 0.40mL 為理想。不良溶媒是對 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯(以無水物計)1g，以使用 3.4 至 6.0mL 為理想。尤其是 4.5 至 5.0mL 為理想。

又，此處，在良溶媒中的攪拌溫度是 0℃ 至 30℃ 為理想，尤其是 25℃ 至 30℃ 為理想。另一方面，在不良溶媒中的攪拌溫度是 38℃ 至 80℃ 為理想，尤其是 45℃ 至 70℃ 為理想。

【0021】 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶是將 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物溶解於良溶媒或不良溶媒後，接種 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的種晶即可製造。

尤其以將 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物在良溶媒或不良溶媒中，在加溫下溶解後，將該溶液冷卻，接種 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的種晶的方法為理想。

調製 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物的溶解液時，使用不良溶媒時，對 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯(以無水物計)1g，以使用 4.0 至 6.0mL 為理

想，尤其是 4.5 至 5mL 為理想。又溶解溫度以 65℃ 至 90℃ 為合適，尤其是 65℃ 至 72℃ 為理想。使用良溶媒時，對 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯(以無水物計) 1g，以使用 0.30 至 0.50mL 為理想，尤其是 0.35 至 0.40mL 為理想。又溶解溫度以 40℃ 至 50℃ 為合適，尤其是 40℃ 至 45℃ 為理想。

良溶媒的理想的例而言可舉醇。尤其是甲醇為理想。不良溶媒的理想的例而言可舉酯。尤其是乙酸異丙酯為理想。

接種 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的種晶時，使用不良溶媒時，以 45℃ 至 65℃ 為合適，尤其是 50℃ 至 60℃ 為理想。使用良溶媒時，以 20℃ 至 35℃ 為合適，尤其是 25℃ 至 30℃ 為理想。

【0022】 本發明的 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶是在通常的保存條件下可長期間安定保存，並確認不會轉移成為其他的結晶形而存在。

【0023】 本發明的 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的結晶是以第 2 圖所示的粉末 X 線結晶繞射圖形為特徵。粉末 X 線結晶繞射圖形的特徵性的尖峰而言，該 2θ 值可舉 $4.16^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $8.38^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $12.10^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $17.50^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $19.30^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $20.46^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $22.26^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $24.70^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $29.10^\circ \pm 0.2^\circ$ 及

30.84°±0.2°。

【0024】 又，本發明的 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的結晶是以第 6 圖所示的 DSC 曲線為特徵。在 DSC 觀測到在 80℃ 至 98℃ 有伴隨溶解的吸熱，尖峰溫度是 90℃，吸熱開始溫度是 87℃，溶解熱是 -183mJ。

【0025】 本發明的 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的結晶的單結晶 X 線繞射的結晶參數如下。

格子常數	$a = 5.181(1)\text{\AA}$
	$b = 10.128(2)\text{\AA}$
	$c = 21.142(4)\text{\AA}$
	$\alpha = \gamma = 90^\circ, \beta = 94.94(1)^\circ$
	$V = 1105.2(4)\text{\AA}^3$
晶系	單斜晶系
空間群	$P2_1$
z 值	2
密度 D_{calc}	1.390g/cm^3

1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的結晶是以晶系是單斜晶系，空間群是 $P2_1$ ，z 值是 2，非對稱單元中有 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 分子及結晶水 1 分子存在的結晶。再者相對於本發明的對 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]

苯 1 水合物的結晶的理論含水量為 4%，水分值呈現 4%。
由該等的結果，判明該結晶是 1 水合物的結晶。

【0026】 本發明的 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的結晶是將 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物，在水或在水及良溶媒的混合物中攪拌而可獲得。

此處，在水中攪拌時，對 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯(以無水物計)1g，水的量理想是 3.1 至 10.0mL，尤其理想是 4.0 至 4.5mL。在水及良溶媒的混合物中攪拌時，對 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯(以無水物計)1g，水的量理想是 3.1 至 5.0mL，尤其理想是 4.0 至 4.5mL。

此處，理想的良溶媒的例而言可舉醇、醚及該等溶媒的混合物，尤其是醇為理想。具體而言甲醇或四氫呋喃為理想，尤其是甲醇為理想。對 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯(以無水物計)1g，以使用良溶媒 0.10 至 0.60mL 為理想。

又，此處，攪拌溫度以 0°C 至 34°C 為理想，5°C 至 20°C 尤其理想。

【0027】 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的結晶也可藉由將 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩

基甲基]苯半水合物，在水及良溶媒的混合物中溶解後，接種 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噁吩基甲基]苯 1 水合物的種晶的方法而製造。

尤其以將 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噁吩基甲基]苯半水合物，在水及良溶媒的混合物中在加溫下溶解後，將該溶液冷卻，接種 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噁吩基甲基]苯 1 水合物的種晶的方法為理想。

在調製 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噁吩基甲基]苯半水合物的溶解液時，對 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噁吩基甲基]苯 (以無水物計)1g，水的量理想是 1.0 至 3.5mL，尤其是 1.0 至 3.0mL 為理想。

對 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噁吩基甲基]苯 (以無水物計)1g，以使用良溶媒 1.0 至 4.0mL 為理想，尤其是 1.5 至 3.0mL 為理想。又溶解溫度以 40℃ 至 60℃ 為合適，尤其是 40℃ 至 45℃ 為理想。

在接種 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噁吩基甲基]苯 1 水合物的種晶時，在 20℃ 至 35℃ 為合適，尤其是 25℃ 至 30℃ 為理想。

此處，理想的良溶媒的例而言可舉醇、醚及該等溶媒的混合物，尤其是醇為理想。具體而言甲醇或四氫呋喃為理想，尤其是甲醇為理想。

【0028】 本發明的 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基

-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的結晶在通常的保存條件下可長期間安定保存，確認不會轉移為其他的結晶形而存在。

【0029】 將本發明的 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶，在水及良溶媒的混合物中或水及不良溶媒的混合物中攪拌，而可獲得 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物的結晶。

此處，對 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯(以無水物計)1g，不良溶媒中混合的水的量理想是 0.02 至 0.07mL，尤其是 0.02 至 0.05mL 為理想。另一方面，對 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯(以無水物計)1g，良溶媒中混合的水的量理想是 0.029 至 0.035mL，尤其是 0.030mL 為理想。

此處，良溶媒的理想的例而言可舉醇、醚及該等溶媒的混合物。尤其是醇為理想，具體而言甲醇為理想。不良溶媒的理想的例而言可舉酯、酮及該等溶媒的混合物。尤其是酯為理想，具體而言乙酸異丙酯為理想。對 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯(以無水物計)1g，以使用 0.33 至 0.60mL 良溶媒為理想。另一方面，不良溶媒是理想是對 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯(以無水物計)1g，以使用 3.0 至 4.5mL。

此處，在水及良溶媒的混合物中的攪拌溫度而言以 0℃至 35℃為理想，尤其是 5℃至 30℃為理想。在水及不良溶媒的混合物中的攪拌溫度而言，以 35℃至 45℃為理想。尤其是 38℃至 43℃為理想。

【0030】 又，將本發明的 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的結晶在良溶媒或不良溶媒中攪拌，即可獲得 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物的結晶。

此處，良溶媒的理想的例而言可舉醇、醚及該等溶媒的混合物。尤其是醇為理想，具體而言甲醇為理想。不良溶媒的理想的例而言可舉酯、酮及該等溶媒的混合物。尤其是酯為理想，具體而言以乙酸異丙酯為理想。對 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯(以無水物計)1g，以使用良溶媒 0.30 至 0.40mL 為理想。對 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯(以無水物計)1g，以使用 4.0 至 6.0mL 不良溶媒為理想。

此處，在良溶媒中的攪拌溫度以 0℃至 30℃為理想，尤其是 20℃至 30℃為理想。在不良溶媒中的攪拌溫度以 45℃至 70℃為理想，尤其是 45℃至 60℃為理想。

【0031】 如此，由於 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶，以及 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩

基甲基]苯 1 水合物的結晶，均可分別以簡便的操作轉換為 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物的結晶，所以 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶，及 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的結晶也可利用作為 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物結晶的製造中間體。

【0032】 本發明的 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物脫水物的結晶是以第 3 圖所示的粉末 X 線結晶繞射圖形為特徵。粉末 X 線結晶繞射圖形的特徵性的尖峰而言，該 2θ 值可舉 $4.04^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $9.86^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $12.76^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $15.02^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $15.68^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $17.58^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $19.08^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $19.94^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $20.32^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $25.86^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

【0033】 又，本發明的 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物脫水物的結晶是以第 7 圖所示的 DSC 曲線為特徵。在 DSC 中觀測到在 86°C 至 110°C 有伴隨熔解的吸熱，尖峰溫度是 97°C ，吸熱開始溫度是 89°C ，熔解熱是 -240mJ 。

【0034】 本發明的 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物脫水物的結晶的單結晶 X 線繞射的結晶參數如下。

格子常數 $a = 8.872(5)\text{\AA}$

$$b = 11.299(4) \text{ \AA}$$

$$c = 43.388(19) \text{ \AA}$$

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

$$V = 4350(4) \text{ \AA}^3$$

晶系	正交(Orthorhombic)晶系
空間群	$P2_1$
z 值	8
密度 D_{calc}	1.358 g/cm^3

1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物脫水物結晶是以晶系是正交(Orthorhombic)晶系，空間群是 $P2_1$ ，z 值是 8，在非對稱單元中只有 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 2 分子存在的結晶。又對本發明的 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物脫水物的結晶的理論含水量為 0%，水分值呈現 0%。由該等的結果，判明該結晶為由半水合物脫水而生成的無水物的結晶。

【0035】 本發明的 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物脫水物的結晶是可將 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物的結晶脫水而製造。脫水可依照常法在加溫條件下於減壓條件進行乾燥而實施。脫水溫度是 40°C 至 70°C 為理想，尤其是 60°C 至 70°C 為理想。

【0036】 本發明的 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基

-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物脫水物的結晶確認在通常的保存條件下會轉移成為 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物結晶。此處，通常的保存條件下，溫度是指室溫，濕度是指 30 至 60%RH。

【0037】 本發明的 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物脫水物的結晶是以第 4 圖所示的粉末 X 線結晶繞射圖形為特徵。粉末 X 線結晶繞射圖形的特徵性的尖峰而言，該 2θ 值可舉 $4.06^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $8.20^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $9.86^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $15.68^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $18.72^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $19.92^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $20.32^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $21.42^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $27.54^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $32.94^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

【0038】 又，本發明的 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物脫水物的結晶是以第 8 圖所示的 DSC 曲線為特徵。在 DSC 中觀測到在 68°C 至 92°C 有伴隨溶解的吸熱，尖峰溫度是 82°C ，吸熱開始溫度是 74°C ，溶解熱是 -39mJ 。

【0039】 本發明的 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物脫水物的結晶的單結晶 X 線繞射的結晶參數如下。

$$\begin{aligned} \text{格子常數} \quad & a = 5.582(8)\text{\AA} \\ & b = 8.896(11)\text{\AA} \\ & c = 21.56(3)\text{\AA} \\ & \alpha = \gamma = 90^\circ, \beta = 97.87(6)^\circ \end{aligned}$$

$V = 1061(3)\text{\AA}^3$

晶系	單斜晶系
空間群	P2 ₁
z 值	2
密度 D _{calc}	1.523g/cm ³

1-(β-D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物脫水物結晶是以晶系是單斜晶系，空間群是 P2₁，z 值是 2，在非對稱單元中只有 1-(β-D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 分子存在的結晶。又對本發明的 1-(β-D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物脫水物的結晶的理論含水量為 0%，水分值呈現 0%。由該等的結果，判明該結晶是由 1 水合物的脫水而生成的無水物的結晶。

【0040】 本發明的 1-(β-D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物脫水物的結晶是將 1-(β-D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的結晶脫水即可製造。脫水可依照常法在加溫條件下於減壓條件進行乾燥而實施。脫水溫度是 40℃ 至 70℃ 為理想，尤其是 60℃ 至 70℃ 為理想。

【0041】 本發明的 1-(β-D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物脫水物的結晶是確認在通常的保存條件下會轉移成為 1-(β-D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物

的結晶。此處，通常的保存條件下，溫度是指室溫，濕度是指 30 至 60%RH。

【0042】 本發明也提供含有 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯的新穎結晶及在藥理上可容許的載體的醫藥組成物。

【0043】 本發明的結晶性化合物是具有作為鈉依存性葡萄糖輸送載體抑制劑的活性，顯現優異的血糖降低作用。

本發明的結晶形是可期待在治療、預防或延緩：糖尿病(1 型或 2 型糖尿病等)、糖尿病性合併症(例如糖尿病性網膜症、糖尿病性神經障礙、糖尿病性腎症)、食後高血糖症、延緩創傷治癒、胰島素抵抗性、高血糖症、高胰島素血症、高脂肪酸血症、高甘油酯血症、高脂血症、肥滿症、高三酸甘油酯血症、X 症候群、動脈粥瘤硬化症或高血壓症，的進行或發症上有用。

【0044】 本發明的結晶形或其藥理上可容許的鹽可經口也可非經口投藥，可以合適的醫藥製劑的形態使用。合適於經口投藥的醫藥製劑是例如，可舉片劑、顆粒劑、膠囊劑、散劑等的固體製劑，或溶液製劑、懸液製劑、乳液製劑等。合適於非經口投藥醫藥製劑是例如，可舉栓劑；使用注射用蒸餾水、生理食鹽水或葡萄糖水溶液的注射劑或靜脈內點滴劑；及吸入製劑。

【0045】 本發明的醫藥組成物的用量單位是例如，片劑、膠囊劑、散劑、注射劑、栓劑、每一茶匙等，可以

含有有效成分約 0.01mg/kg 至約 100mg/kg 體重(理想是約 0.01mg/kg 至約 50mg/kg，更理想是約 0.01mg/kg 至約 30mg/kg)，以約 0.01mg/kg/日至約 100mg/kg/日(理想是約 0.01mg/kg/日至約 50mg/kg/日，更理想是約 0.01mg/kg/日至約 30mg/kg/日)的用量而投藥。處置本發明所述的疾患的方法，也是使用含有本說明書所定義的結晶形及藥理上可容許的載體的醫藥組成物而實施。投藥形態是可由含有有效成分(約 0.01mg/kg 至約 100mg/kg，理想是約 0.01mg/kg 至約 50mg/kg，更理想是約 0.01mg/kg 至約 30mg/kg)的組成物，可構築合適於所選擇的投藥形態的任意的形態。但是用量是隨投藥路徑、被驗體的要求、要處置的狀態的嚴重度及所使用的化合物而有不同。每日投藥或周期後投藥的任一種都可使用。對成人經口投藥時是每次 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 100mg 或 300mg 的投藥量為理想。

【0046】 本發明的結晶形在必要時，可與 1 種以上的其他的抗糖尿病劑、抗高血糖症劑及/或其他的疾患的治療劑組合而使用。本化合物及該等的其他藥劑是可以使用相同的投藥形態，或使用個別的經口投藥形態，或以注射投藥。

該等藥劑的用量是例如，可以隨患者的年齡、體重、狀態、投藥路徑及投藥形態而有不同。

[實施例]

【0047】 以下，以實施例等具體說明本發明，但本

發明不受該等的任何限定。

在實施例所使用的 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物是例如，可依照在國際公開公報 WO2008/069327 所述的手續而調製。

又，實施例所述的粉末 X 線結晶繞射圖形是使用前述測定條件而測定。

【0048】 實施例 1

1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物結晶的調製

將 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯的半水合物(10.00g)在甲醇(2.79g)中，在 30℃ 攪拌一夜。濾取所得的結晶，減壓乾燥而得 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶。

將 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯的半水合物(20.16g)在 70℃ 溶解於乙酸異丙酯(86.67g)，之後，將溶液冷卻到 54℃。在相同溫度下接種少量的 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶，攪拌 2 小時。濾取所得的結晶，在 50℃ 減壓乾燥 3 小時，而得 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶 (16.94g)。所得的結晶的粉末 X 線結晶繞射圖形是如第 1 圖及第 1 表所示。

【0049】 [第 1 表]

第 1 表. 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶的粉末 X 線結晶繞射圖形

編號	繞射角度 (2 θ)	相對強度	編號	繞射角度 (2 θ)	相對強度
1	5. 8 2	3 7	2 2	2 5. 1 2	2 4
2	6. 7 8	1 6	2 3	2 5. 7 4	1 2
3	1 0. 5 4	3 1	2 4	2 6. 2 4	1 9
4	1 2. 5 6	1 9	2 5	2 7. 4 4	1 2
5	1 3. 6 2	1 0	2 6	2 7. 8 4	3 6
6	1 5. 6 6	1 9	2 7	2 8. 5 4	1 6
7	1 6. 1 8	1 1	2 8	2 9. 6 2	9
8	1 6. 8 2	1 0	2 9	3 0. 3 2	8
9	1 7. 5 6	5 4	3 0	3 1. 4 8	9
1 0	1 8. 7 4	3 8	3 1	3 1. 9 0	2 2
1 1	1 9. 1 6	7 2	3 2	3 2. 5 0	1 4
1 2	2 0. 7 4	5 5	3 3	3 3. 4 2	9
1 3	2 0. 9 8	5 6	3 4	3 3. 7 4	1 2
1 4	2 1. 3 4	1 0 0	3 5	3 4. 5 4	1 0
1 5	2 1. 8 4	3 2	3 6	3 6. 5 4	1 5
1 6	2 2. 5 0	2 9	3 7	3 6. 8 6	1 2
1 7	2 2. 7 8	1 8	3 8	3 7. 4 4	9
1 8	2 3. 4 8	1 6	3 9	3 7. 6 4	1 0
1 9	2 3. 8 0	4 0	4 0	3 8. 1 2	1 0
2 0	2 4. 1 4	2 4	4 1	3 8. 6 0	8
2 1	2 4. 5 8	1 6	4 2	3 8. 7 2	7

【0050】 實施例 2

1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物結晶的調製

將 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯的半水合物(5.04g)在甲醇(2.36g)及水(15.14mL)中，在 10℃攪拌一夜。濾取所得的結晶，藉由減壓乾燥而得 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的結晶。

將 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)

-2-噻吩基甲基]苯的半水合物(7.00g)添加於甲醇(12.40g)及水(14.19mL)中在 60℃ 溶解，之後，將溶液冷卻到 35℃。在相同溫度下接種少量的 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的結晶，攪拌 2 小時。將懸液冷卻至 10℃ 後攪拌 1.5 小時後，濾取結晶，以甲醇(3.20g)及水(3.77mL)的混液清洗。將所得的結晶在 55℃ 減壓乾燥 3 小時，而得 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的結晶(6.89g)。所得的結晶的粉末 X 線結晶繞射圖形是如第 2 圖及第 2 表所示。

【0051】 [第 2 表]

第 2 表. 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的粉末 X 線結晶繞射圖形

編號	繞射角度 (2 θ)	相對強度	編號	繞射角度 (2 θ)	相對強度
1	4. 1 6	4 0	2 3	2 5. 5 6	1 8
2	8. 3 8	5 1	2 4	2 6. 1 2	1 3
3	9. 6 8	1 5	2 5	2 6. 5 6	2 7
4	1 2. 1 0	2 5	2 6	2 6. 6 8	3 8
5	1 2. 5 8	1 9	2 7	2 7. 0 4	3 3
6	1 5. 3 4	2 5	2 8	2 8. 4 6	1 3
7	1 6. 8 4	2 2	2 9	2 9. 1 0	2 4
8	1 7. 5 0	7 5	3 0	2 9. 3 4	1 0
9	1 8. 0 0	5 6	3 1	3 0. 8 4	1 6
1 0	1 8. 4 6	3 8	3 2	3 1. 4 8	1 4
1 1	1 9. 3 0	1 0 0	3 3	3 1. 6 6	2 0
1 2	1 9. 4 2	7 1	3 4	3 2. 0 6	1 2
1 3	2 0. 4 6	8 7	3 5	3 3. 2 4	1 4
1 4	2 1. 0 4	1 1	3 6	3 3. 6 2	1 4
1 5	2 1. 6 2	2 5	3 7	3 4. 0 4	1 5
1 6	2 2. 2 6	6 1	3 8	3 5. 3 8	1 0
1 7	2 2. 8 6	5 1	3 9	3 5. 7 2	1 5
1 8	2 3. 0 6	5 8	4 0	3 6. 7 8	1 7
1 9	2 3. 9 2	1 3	4 1	3 7. 7 2	1 2
2 0	2 4. 4 0	2 1	4 2	3 8. 4 8	9
2 1	2 4. 7 0	5 8	4 3	3 9. 2 0	1 1
2 2	2 5. 2 4	1 3			

【0052】 實施例 3

1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物脫水物結晶的調製

將 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物(100mg)在 70℃ 減壓乾燥一夜而得 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物脫水物的結晶。所得的結晶的粉末 X 線結晶繞射圖形是如第 3 圖及第 3 表所示。

【0053】 [第 3 表]

第 3 表 1-(β-D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物脫水物的粉末 X 線結晶繞射圖形

編號	繞射角度 (2 θ)	相對強度	編號	繞射角度 (2 θ)	相對強度
1	4. 0 4	6 6	2 7	2 3. 8 2	3 8
2	8. 7 6	1 4	2 8	2 4. 1 0	2 7
3	9. 8 6	2 7	2 9	2 4. 7 2	4 2
4	1 0. 1 2	1 7	3 0	2 5. 4 6	2 5
5	1 0. 7 0	1 3	3 1	2 5. 8 6	5 2
6	1 1. 2 4	1 3	3 2	2 6. 1 8	1 8
7	1 2. 7 6	5 3	3 3	2 6. 6 0	2 5
8	1 3. 2 4	1 7	3 4	2 7. 0 4	2 3
9	1 4. 0 0	3 7	3 5	2 7. 5 0	2 3
1 0	1 5. 0 2	4 5	3 6	2 7. 7 2	2 8
1 1	1 5. 6 8	1 0 0	3 7	2 8. 3 6	1 8
1 2	1 6. 2 4	6 5	3 8	2 8. 7 6	2 1
1 3	1 7. 5 8	8 1	3 9	2 9. 2 8	2 3
1 4	1 8. 5 8	5 3	4 0	2 9. 7 8	1 3
1 5	1 9. 0 8	8 1	4 1	3 0. 3 2	2 2
1 6	1 9. 4 8	3 7	4 2	3 0. 9 6	1 4
1 7	1 9. 9 4	7 6	4 3	3 1. 2 6	2 1
1 8	2 0. 3 2	9 1	4 4	3 2. 5 6	1 6
1 9	2 0. 6 8	7 6	4 5	3 2. 8 2	1 9
2 0	2 1. 1 8	2 7	4 6	3 3. 0 6	2 0
2 1	2 1. 4 8	5 1	4 7	3 5. 7 0	1 0
2 2	2 1. 8 8	4 0	4 8	3 6. 2 0	1 2
2 3	2 2. 3 4	6 4	4 9	3 7. 1 4	1 0
2 4	2 2. 6 2	3 3	5 0	3 7. 5 0	1 4
2 5	2 2. 9 2	3 7	5 1	3 8. 9 4	1 5
2 6	2 3. 4 2	3 1			

【0054】 實施例 4

1-(β-D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物脫水物結晶的調製

將 1-(β-D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物(100mg)在 70℃ 減壓乾燥一夜而

得 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噁吩基甲基]苯 1 水合物脫水物的結晶。所得的結晶的粉末 X 線結晶繞射圖形是如第 4 圖及第 4 表所示。

【0055】 [第 4 表]

第 4 表. 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噁吩基甲基]苯 1 水合物脫水物的粉末 X 線結晶繞射圖形

編號	繞射角度 (2 θ)	相對強度	編號	繞射角度 (2 θ)	相對強度
1	4. 0 6	5 6	2 4	2 2. 9 4	4 1
2	8. 2 0	3 6	2 5	2 3. 4 6	3 6
3	9. 8 6	2 4	2 6	2 3. 8 2	3 7
4	1 0. 7 2	2 7	2 7	2 4. 5 6	3 8
5	1 2. 7 8	3 3	2 8	2 4. 7 2	3 3
6	1 3. 2 4	2 1	2 9	2 5. 5 8	3 2
7	1 4. 0 0	2 7	3 0	2 5. 8 6	3 4
8	1 5. 0 0	3 4	3 1	2 6. 2 6	3 4
9	1 5. 6 8	6 1	3 2	2 6. 5 8	2 7
1 0	1 5. 8 4	5 1	3 3	2 7. 0 4	2 4
1 1	1 6. 2 4	3 8	3 4	2 7. 5 4	3 5
1 2	1 6. 8 8	2 8	3 5	2 8. 3 6	2 0
1 3	1 7. 5 8	4 9	3 6	2 8. 7 4	2 0
1 4	1 8. 7 2	1 0 0	3 7	2 9. 2 8	2 3
1 5	1 9. 0 8	6 0	3 8	2 9. 3 4	2 4
1 6	1 9. 6 4	5 8	3 9	3 0. 3 2	2 1
1 7	1 9. 9 2	7 5	4 0	3 1. 2 4	2 0
1 8	2 0. 3 2	7 5	4 1	3 1. 6 4	1 8
1 9	2 0. 6 6	5 4	4 2	3 2. 9 4	2 1
2 0	2 1. 4 2	8 5	4 3	3 4. 4 4	1 8
2 1	2 1. 8 8	4 0	4 4	3 5. 6 6	1 6
2 2	2 2. 3 4	4 8	4 5	3 7. 5 2	1 6
2 3	2 2. 6 2	3 5	4 6	3 9. 0 0	1 6

[產業上的利用可能性]

【0056】 1-(β-D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噁吩基甲基]苯的新穎結晶是操作性及安定性優異，也發現適合於商業生產的製造方法，有用於作為醫藥

品原藥。又，該等新穎結晶是以簡便的方法即可變換為1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物的結晶，亦有用於作為醫藥品原藥的中間體。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

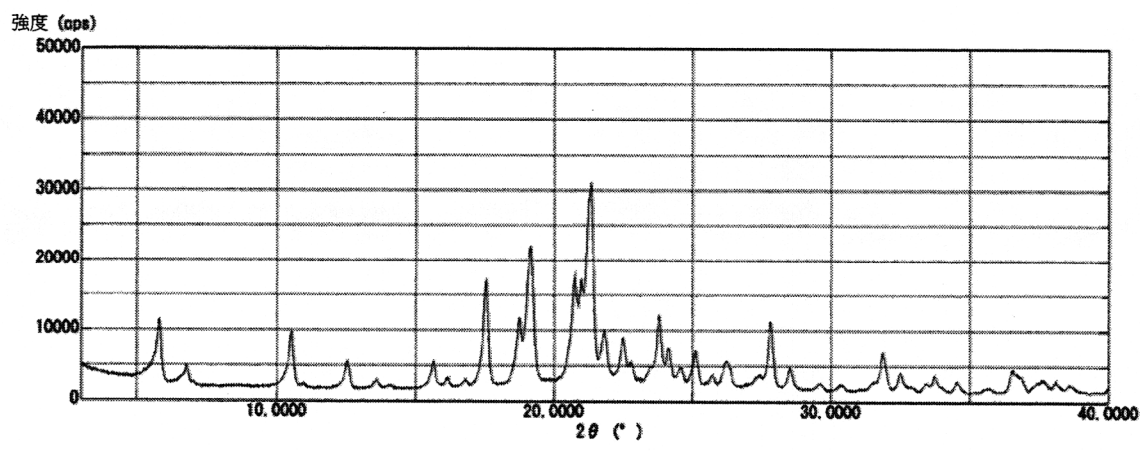
1. 一種 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯無水物的結晶。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的結晶，其粉末 X 線結晶繞射圖形包含下述 2θ ： $5.82^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $6.78^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $10.54^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $12.56^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $17.56^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $19.16^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $21.34^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $23.80^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $27.84^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $31.90^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述的結晶，其粉末 X 線結晶繞射圖形是實質上與第 1 圖相同。
4. 一種 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物的結晶。
5. 如申請專利範圍第 4 項所述的結晶，其粉末 X 線結晶繞射圖形包含下述 2θ ： $4.16^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $8.38^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $12.10^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $17.50^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $19.30^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $20.46^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $22.26^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $24.70^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $29.10^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $30.84^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
6. 如申請專利範圍第 4 項所述的結晶，其粉末 X 線結晶繞射圖形是實質上與第 2 圖相同。
7. 一種 1-(β -D-葡萄糖哌喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物脫水物的結晶。
8. 如申請專利範圍第 7 項所述的結晶，其粉末 X 線結晶繞射圖形包含下述 2θ ： $4.04^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $9.86^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $12.76^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $15.02^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $15.68^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $17.58^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $19.08^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $19.94^\circ \pm 0.2^\circ$ ， $20.32^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $25.86^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
9. 如申請專利範圍第 7 項所述的結晶，其粉末 X 線結晶

繞射圖形是實質上與第 3 圖相同。

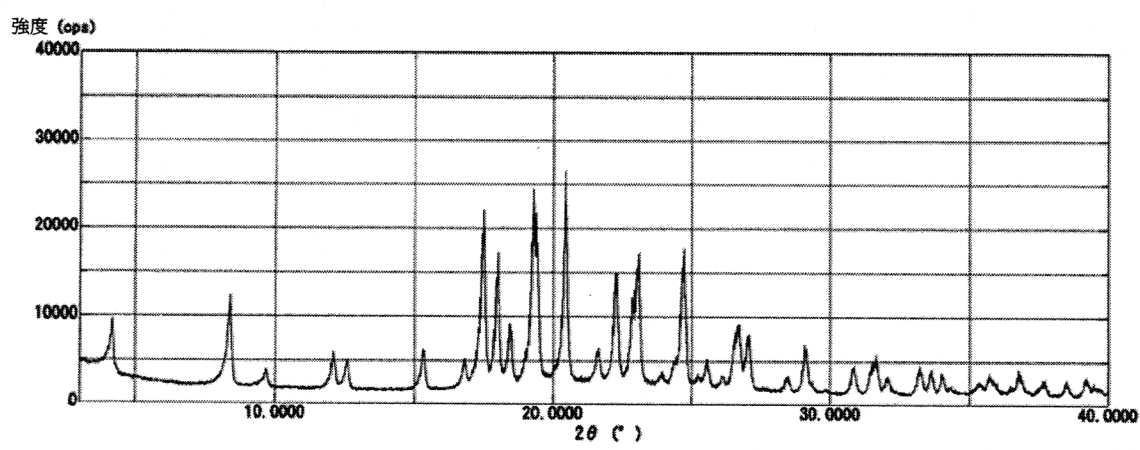
10. 一種 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯 1 水合物脫水物的結晶。
11. 如申請專利範圍第 10 項所述的結晶，其粉末 X 線結晶繞射圖形包含下述 2θ : $4.06^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.20^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.86^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.68^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.72^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.92^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.32^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.42^\circ \pm 0.2^\circ$, $27.54^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $32.94^\circ \pm 0.2^\circ$ 。
12. 如申請專利範圍第 10 項所述的結晶，其粉末 X 線結晶繞射圖形是實質上與第 4 圖相同。
13. 一種醫藥組成物，其係含有如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項所述的結晶，以及藥理上可容許的載體。
14. 一種申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述的結晶的製造方法，其係包含將 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物在良溶媒中，或不良溶媒中攪拌的步驟。
15. 一種申請專利範圍第 4 項至第 6 項中任一項所述的結晶的製造方法，其係包含將 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物，在水或水及良溶媒的混合物中攪拌的步驟。
16. 一種申請專利範圍第 7 項至第 9 項中任一項所述的結晶的製造方法，其係包含將 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯半水合物在加溫條件下於減壓條件進行乾燥的步驟。

17. 一種申請專利範圍第 10 項至第 12 項中任一項所述的結晶的製造方法，其係包含將 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噁吩基甲基]苯 1 水合物在加溫條件下於減壓條件進行乾燥的步驟。
18. 一種 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噁吩基甲基]苯半水合物的結晶的製造方法，其係包含將 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噁吩基甲基]苯無水物，在水及良溶媒的混合物中，或水及不良溶媒的混合物中攪拌的步驟。
19. 一種 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噁吩基甲基]苯半水合物的結晶的製造方法，其係包含將 1-(β -D-葡萄糖吡喃糖苷基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噁吩基甲基]苯 1 水合物，在良溶媒中，或不良溶媒中攪拌的步驟。
20. 一種用於處置或延緩：糖尿病、糖尿病性網膜症、糖尿病性神經障礙、糖尿病性腎症、食後高血糖症、延緩創傷治癒、胰島素抵抗性、高血糖症、高胰島素血症、高脂肪酸血症、高甘油酯血症、高脂血症、肥滿症、高三酸甘油酯血症、X 症候群、動脈粥瘤硬化症或高血壓症的進行或發症的方法，其係包含投予藥效量的申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項所述的結晶的步驟。

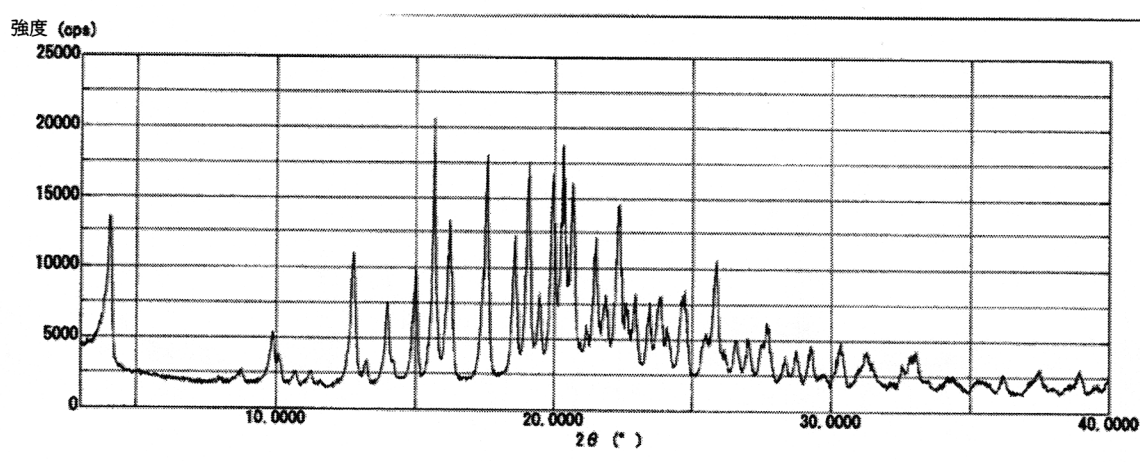
圖式



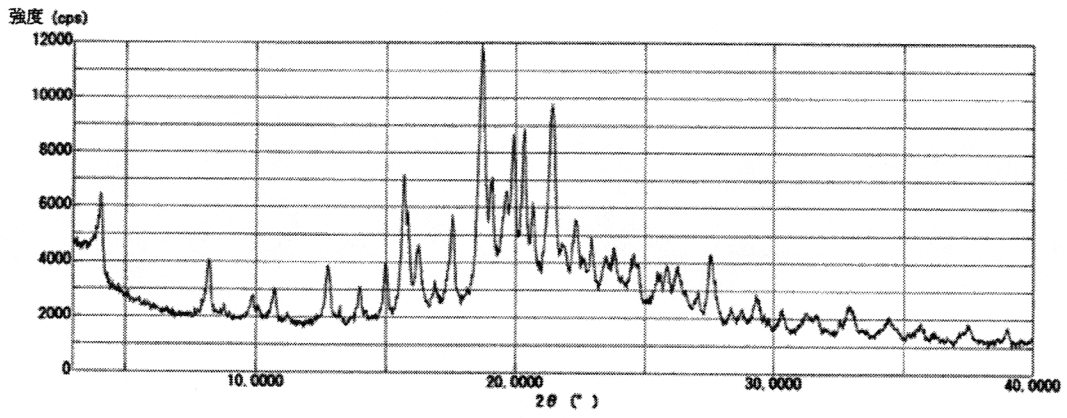
第1圖



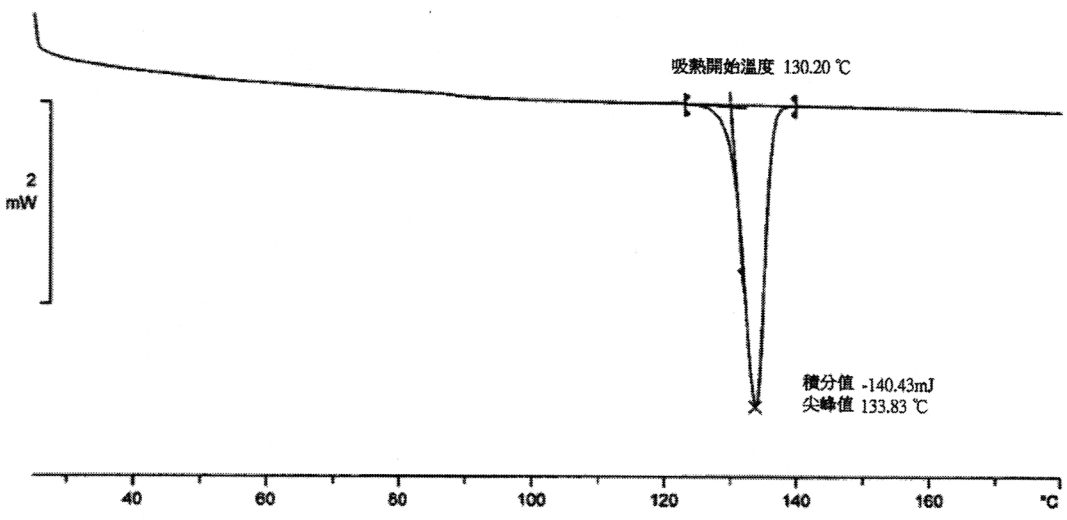
第2圖



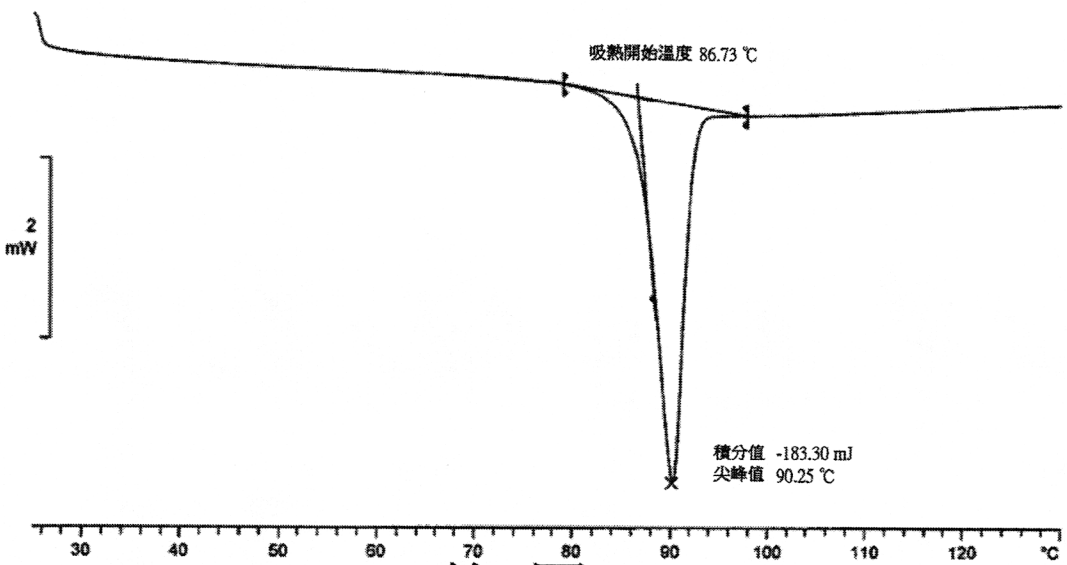
第3圖



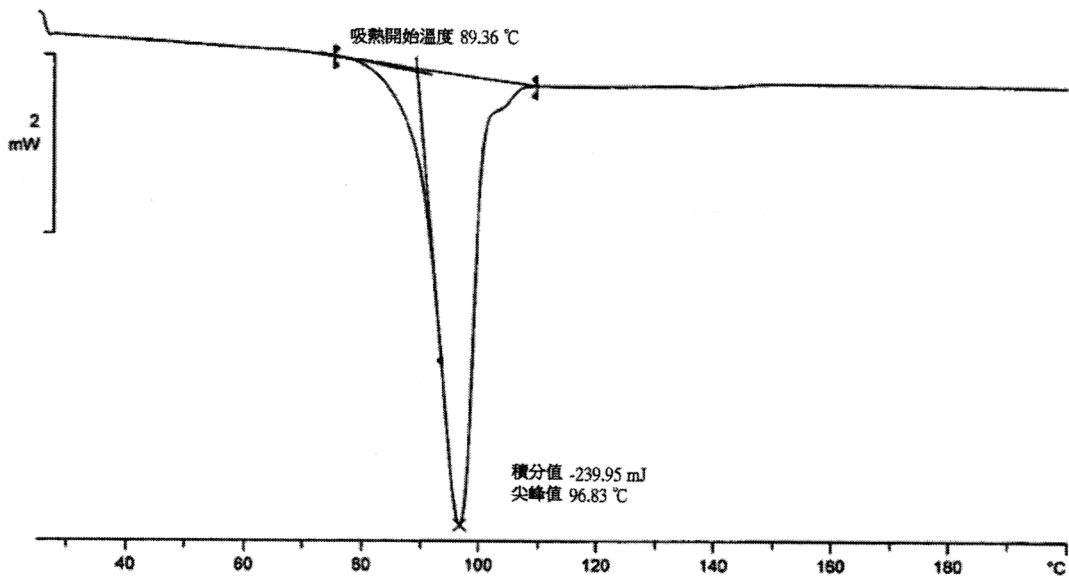
第4圖



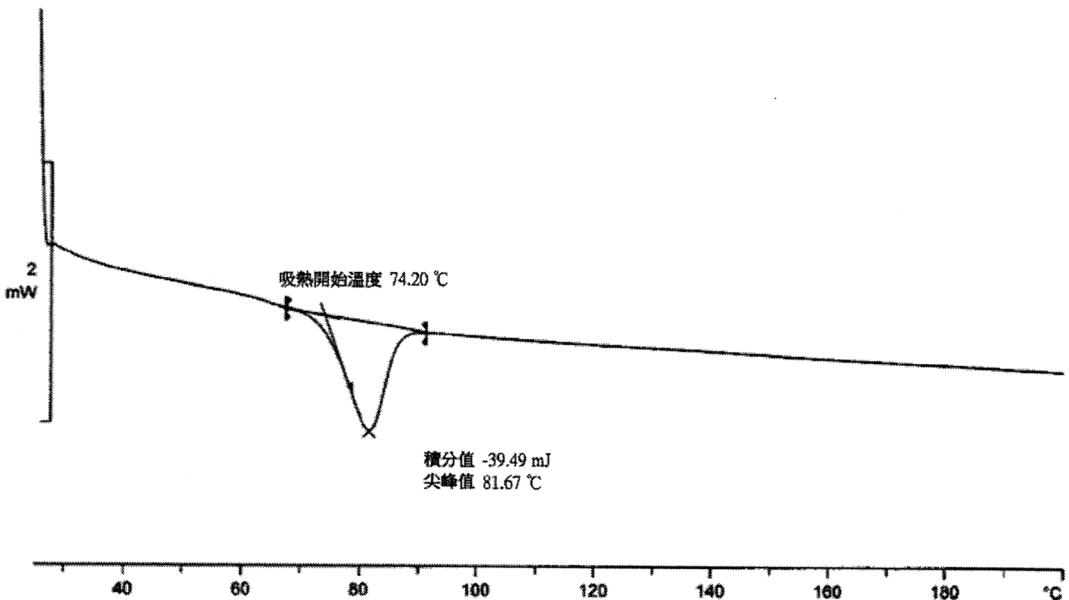
第5圖



第6圖



第7圖



第8圖