



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2008113050/04, 07.09.2006

(30) Конвенционный приоритет:
08.09.2005 EP 05019527.0

(43) Дата публикации заявки: 20.10.2009 Бюл. № 29

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 08.04.2008(86) Заявка РСТ:
EP 2006/066107 (07.09.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/028814 (15.03.2007)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(71) Заявитель(и):

**БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

(72) Автор(ы):

**ЭККХАРДТ Маттиас (DE),
ХИММЕЛЬСБАХ Франк (DE),
БУТЦ Таня (DE),
ШЮЛЕ Мартин (DE),
МАРТИН Ханс-Юрген (DE)****(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ****1-ХЛОР-4-(β-D-ГЛЮКОПИРАНОЗ-1-ИЛ)-2-(4-ЭТИНИЛБЕНЗИН)-БЕНЗОЛА, СПОСОБ ЕГО
ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ****(57) Формула изобретения**

1. Кристаллический комплекс

1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(4-этинилбензил)-бензола и одной или большего
количества природных аминокислот.2. Кристаллический комплекс по п.1, характеризующийся тем, что природной
аминокислотой является пролин.3. Кристаллический комплекс по п.1, характеризующийся тем, что он является
комплексом 1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(4-этинилбензил)-бензола и пролина
при молярном соотношении, составляющем примерно 1:1.4. Кристаллический комплекс по п.2, характеризующийся порошковой
рентгенограммой, которая содержит пики при 16,75, 17,55 и 18,91° 2θ (±0,05° 2θ), где
указанная порошковая рентгенограмма получена с использованием излучения CuKα1.5. Кристаллический комплекс по п.4, порошковая рентгенограмма которого
дополнительно включает пики при 5,07 и 21,62° 2θ (±0,05° 2θ), где указанная
порошковая рентгенограмма получена с использованием излучения CuKα1.6. Кристаллический комплекс по п.5, порошковая рентгенограмма которого
дополнительно включает пики при 7,28, 20,34 и 28,75° 2θ (±0,05° 2θ), где указанная

порошковая рентгенограмма получена с использованием излучения $\text{CuK}\alpha 1$.

7. Комплекс 1-хлор-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)-2-(4-этинилбензил)-бензола и пролина, не менее 50% указанного комплекса содержится в виде кристаллического комплекса по пп.4, 5 или 6.

8. Фармацевтическая композиция, включающая один или большее количество кристаллических комплексов по одному или большему количеству пп.1-6.

9. Кристаллогидрат 1-хлор-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)-2-(4-этинилбензил)-бензола.

10. Кристаллогидрат по п.9, характеризующийся тем, что он содержит воду в количестве, находящемся в диапазоне от примерно 1 до 2 молей на 1 моль 1-хлор-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)-2-(4-этинилбензил)-бензола.

11. Кристаллогидрат по п.9, характеризующийся порошковой рентгенограммой, которая содержит пики при 17,16, 18,53 и 22,94° 2 θ ($\pm 0,05^\circ$ 2 θ), где указанная порошковая рентгенограмма получена с использованием излучения $\text{CuK}\alpha 1$.

12. Кристаллогидрат по п.11, порошковая рентгенограмма которого дополнительно включает пики при 4,53 и 13,11° 2 θ ($\pm 0,05^\circ$ 2 θ), где указанная порошковая рентгенограмма получена с использованием излучения $\text{CuK}\alpha 1$.

13. Кристаллогидрат по п.12, порошковая рентгенограмма которого дополнительно включает пики при 19,10 и 21,64° 2 θ ($\pm 0,05^\circ$ 2 θ), где указанная порошковая рентгенограмма получена с использованием излучения $\text{CuK}\alpha 1$.

14. 1-хлор-4-(β -D-глюкопираноз-1-ил)-2-(4-этинилбензил)-бензол, в котором не менее 50% указанного соединения находится в виде кристаллогидрата по одному или большему количеству пп.9-13.

15. Фармацевтическая композиция, включающая один или большее количество кристаллогидратов по одному или большему количеству пп.9-13.

16. Применение одного или большего количества кристаллических комплексов по одному или большему количеству пп.1-6 или одного или большего количества кристаллогидратов по одному или большему количеству пп.9-13 для приготовления фармацевтической композиции, которая применима для лечения или предупреждения заболеваний или патологических состояний, на которые можно повлиять путем ингибирования натрийзависимого сопереносчика глюкозы НЗСГ.

17. Применение одного или большего количества кристаллических комплексов по одному или большему количеству пп.1-6 или одного или большего количества кристаллогидратов по одному или большему количеству пп.9-13 для приготовления фармацевтической композиции, которая применима для лечения или предупреждения метаболических нарушений, предпочтительно - метаболического нарушения, выбранного из группы, включающей сахарный диабет типа 2 и типа 1, осложнения при диабете, метаболический ацидоз или кетоз, реактивную гипогликемию, гиперинсулинемию, нарушение метаболизма глюкозы, резистентность к инсулину, метаболический синдром, дислипидемию различной этиологии, атеросклероз и родственные заболеваний, ожирение, высокое артериальное давление, хроническую сердечную недостаточность, отек и гиперурикемию.

18. Применение одного или большего количества кристаллических комплексов по одному или большему количеству пп.1-6 или одного или большего количества кристаллогидратов по одному или большему количеству пп.9-13 для приготовления фармацевтической композиции, предназначенной для ингибирования натрийзависимого сопереносчика глюкозы НЗСГ2.

19. Применение одного или большего количества кристаллических комплексов по одному или большему количеству пп.1-6 или одного или большего количества кристаллогидратов по одному или большему количеству пп.9-13 для приготовления фармацевтической композиции, предназначенной для предупреждения дегенерации

бета-клеток панкреатических островков и/или для улучшения или восстановления функции бета-клеток панкреатических островков.

20. Способ получения кристаллического комплекса по одному или большему количеству пп.1-6, указанный способ включает следующие стадии:

(a) приготовление раствора

1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(4-этинилбензил)-бензола и одной или большего количества природных аминокислот в растворителе или смеси растворителей;

(b) выдерживание раствора для осаждения кристаллического комплекса из раствора;

(c) выделение осадка из раствора; и

(d) сушку осадка необязательно до удаления избытка указанного растворителя или смеси растворителей.

21. Способ получения кристаллогидрата по одному или большему количеству пп.9-13, указанный способ включает следующие стадии:

(a) растворение 1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(4-этинилбензил)-бензол в растворителе или смеси растворителей с образованием раствора, при условии, что исходное соединение, 1-хлор-4-(β-D-глюкопираноз-1-ил)-2-(4-этинилбензил)-бензол, и/или указанный растворитель или смесь растворителей содержит количество H₂O, которое является по меньшей мере количеством, необходимым для образования гидрата;

(b) выдерживание раствора для осаждения кристаллогидрата из раствора;

(c) выделение осадка из раствора, и

(d) сушку осадка необязательно до удаления избытка указанного растворителя или смеси растворителей.