



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106890147 A

(43)申请公布日 2017.06.27

(21)申请号	201610946887.2	A61P 3/10(2006.01)
(22)申请日	2011.05.11	A61P 3/04(2006.01)
(30)优先权数据		A61P 3/06(2006.01)
	61/333,312 2010.05.11 US	A61P 9/10(2006.01)
		A61P 9/12(2006.01)
(62)分案原申请数据		A61P 13/12(2006.01)
	201180023380.5 2011.05.11	
(71)申请人	田边三菱制药株式会社	
地址	日本大阪府	
(72)发明人	杉本昌阳 木下肇 德田卓之	
(74)专利代理机构	北京林达刘知识产权代理事 务所(普通合伙) 11277	
代理人	刘新宇 李茂家	
(51)Int.Cl.		
	A61K 9/20(2006.01)	
	A61K 31/7034(2006.01)	

权利要求书3页 说明书15页

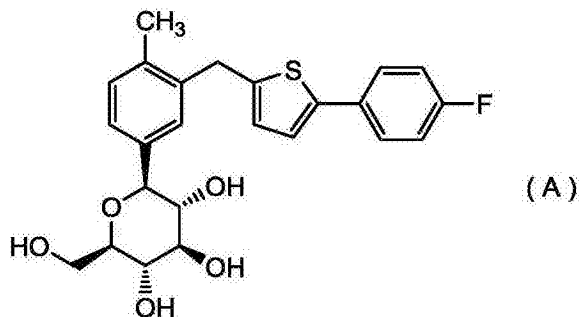
(54)发明名称

含1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-3-(苯基噻吩基甲基)苯化合物的片剂

(57)摘要

本发明提供含1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-3-(苯基噻吩基甲基)苯化合物的片剂。本发明针对一种片剂,所述片剂含有高载药量的1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-3-(苯基噻吩基甲基)苯化合物以及药理学可接受添加剂,特别地含有占所述片剂30至95重量%范围内的所述化合物。

1. 一种片剂,其包括式 (A) 的化合物:



或其药物学可接受盐,以及一种或多种药物学可接受添加剂,其中所述化合物 (A) 或其药物学可接受盐以所述片剂的约30至95重量%范围内的量存在。

2. 根据权利要求1所述的片剂,其中所述化合物 (A) 的药物学可接受盐为所述化合物 (A) 的半水合物。

3. 根据权利要求1所述的片剂,其中所述药物学可接受添加剂包括赋形剂(填料)、粘合剂、崩解剂和润滑剂。

4. 根据权利要求3所述的片剂,其中a) 所述化合物 (A) 或其药物学可接受盐以所述片剂的30至95重量%范围内的量存在;b) 所述赋形剂(填料)以所述片剂的约0至70重量%范围内的量存在;c) 所述粘合剂以所述片剂的约1至25重量%范围内的量存在;d) 所述崩解剂以所述片剂的约1至25重量%范围内的量存在;和e) 所述润滑剂以所述片剂的约0.25至20重量%范围内的量存在。

5. 根据权利要求3所述的片剂,其中a) 所述化合物 (A) 或其药物学可接受盐以所述片剂的50至90重量%范围内的量存在;b) 所述赋形剂或填料以所述片剂的约5至15重量%范围内的量存在;c) 所述粘合剂以所述片剂的约1至5重量%范围内的量存在;d) 所述崩解剂以所述片剂的约1至5重量%范围内的量存在;和e) 所述润滑剂以所述片剂的约1至10重量%范围内的量存在。

6. 根据权利要求1至5任一项所述的片剂,其中所述化合物 (A) 或其药物学可接受盐以所述片剂的65至90重量%范围内的量存在。

7. 根据权利要求3所述的片剂,其中所述化合物 (A) 或其药物学可接受盐以所述片剂的70±2重量%的量存在;所述赋形剂或填料以所述片剂的12±2重量%的量存在;所述粘合剂以所述片剂的3±1重量%的量存在;所述崩解剂以所述片剂的4±1重量%的量存在;和所述润滑剂以所述片剂的4±2重量%的量存在。

8. 根据权利要求6或7所述的片剂,其以所述片剂的3至10重量%范围内的量进一步包括包衣剂。

9. 根据权利要求3至8任一项所述的片剂,其中所述润滑剂为滑石和硬脂基富马酸钠。

10. 根据权利要求1所述的片剂,其中a) 所述化合物 (A) 半水合物以约204mg的量存在;b) D-甘露糖醇以约36mg的量存在;c) 羟丙基纤维素以约8mg的量存在;d) 交联甲羧纤维素钠以约11.2mg的量存在;e) 滑石以约2.8mg的量存在;和f) 硬脂基富马酸钠以约8mg的量存在。

11. 根据权利要求1所述的片剂,其中a) 所述化合物 (A) 半水合物以约102mg的量存在;b) D-甘露糖醇以约18mg的量存在;c) 羟丙基纤维素以约4mg的量存在;d) 交联甲羧纤维素钠以约5.6mg的量存在;e) 滑石以约1.4mg的量存在;和f) 硬脂基富马酸钠以约4mg的量存在。

12. 根据权利要求1所述的片剂,其中所述片剂进一步包含润滑剂,所述润滑剂为滑石和/或硬脂基富马酸钠,所述化合物(A)或其药理学可接受盐以所述片剂的约50至约90重量%范围内的量存在。

13. 根据权利要求12所述的片剂,其中所述润滑剂为滑石和硬脂基富马酸钠二者,或者为硬脂基富马酸钠。

14. 根据权利要求13所述的片剂,其中所述润滑剂为滑石和硬脂基富马酸钠二者,所述化合物(A)或其药理学可接受盐以所述片剂的65至90重量%范围内的量存在。

15. 根据权利要求14所述的片剂,其中所述润滑剂以所述片剂的约0.25至20重量%范围内的量存在。

16. 根据权利要求15所述的片剂,其中所述润滑剂以所述片剂的约1至10重量%范围内的量存在。

17. 根据权利要求16所述的片剂,所述化合物(A)或其药理学可接受盐以所述片剂的65至75重量%范围内的量存在。

18. 根据权利要求17所述的片剂,其中所述药理学可接受添加剂包括赋形剂(填料)、粘合剂和崩解剂,其中a)所述赋形剂或填料以所述片剂的约5至15重量%范围内的量存在;b)所述粘合剂以所述片剂的约1至5重量%范围内的量存在;c)所述崩解剂以所述片剂的约1至5重量%范围内的量存在。

19. 根据权利要求18所述的片剂,其中所述赋形剂或填料以所述片剂的约10至15重量%范围内的量存在。

20. 根据权利要求1所述的片剂用于治疗或延缓糖尿病、糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变、糖尿病肾病变、延迟性伤口愈合、胰岛素抵抗、高血糖症、高胰岛素血症、脂肪酸的血浓度升高、甘油的血浓度升高、高血脂症、肥胖症、高甘油三酯血症、X症候群、动脉粥样硬化症或高血压的发展或发病的用途。

21. 根据权利要求1所述的片剂用于治疗或延缓II型糖尿病或肥胖症的发展或发病的用途。

22. 根据权利要求1所述的片剂用于治疗或延缓糖尿病、糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变、糖尿病肾病变、延迟性伤口愈合、胰岛素抵抗、高血糖症、高胰岛素血症、脂肪酸的血浓度升高、甘油的血浓度升高、高血脂症、肥胖症、高甘油三酯血症、X症候群、动脉粥样硬化症或高血压的发展或发病,从而任选地与抗糖尿病剂、抗高血糖剂、降血脂剂或脂质降低剂、抗肥胖剂、抗高血压剂或食欲抑制剂组合给药的用途。

23. 权利要求1所述的片剂,其用于治疗或延缓糖尿病、糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变、糖尿病肾病变、延迟性伤口愈合、胰岛素抵抗、高血糖症、高胰岛素血症、脂肪酸的血浓度升高、甘油的血浓度升高、高血脂症、肥胖症、高甘油三酯血症、X症候群、动脉粥样硬化症或高血压的发展或发病。

24. 一种用于制备根据权利要求1所述的片剂的方法,其包括:(a)形成包括所述化合物(A)或其药理学可接受盐、以及所述药理学可接受添加剂的颗粒,(b)将所获得的颗粒连同药理学可接受的额外添加剂混合,(c)通过将步骤(b)中获得的混合物压缩来形成所述片剂;和任选地(d)包覆所述片剂。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述药理学可接受添加剂为粘合剂和赋形剂(或

填料),所述颗粒中的粘合剂的量在所述片剂的约1至25重量%的范围内,所述颗粒中的赋形剂(或填料)的量在所述片剂的约0至70重量%的范围内。

26.根据权利要求25所述的方法,其中所述粘合剂是羟丙基纤维素,所述颗粒中的羟丙基纤维素的量为所述片剂的1至10重量%,其中所述赋形剂为D-甘露糖醇,所述颗粒中的D-甘露糖醇的量为所述片剂的约0至50重量%。

27.根据权利要求24所述的方法,其中所述颗粒通过包含以下的步骤来制备:
将所述化合物或其药物学可接受盐、以及所述药物学可接受添加剂混合;
利用湿法高剪切造粒机用水和/或粘合剂溶液将该混合物加工造粒,从而形成湿颗粒;
和
通过使用流化床干燥机干燥。

28.根据权利要求27所述的方法,其中所述片剂通过将所述颗粒与一种或多种崩解剂和一种或多种润滑剂混合并压缩所得混合物来形成。

29.根据权利要求28所述的方法,其中所述崩解剂是交联甲羧纤维素钠,所述崩解剂的量在所述片剂的约1至20重量%的范围内,并且其中所述润滑剂为滑石和硬脂基富马酸钠,所述润滑剂的量在所述片剂的约0.25至15重量%的范围内。

30.根据权利要求28所述的方法,其中所述片剂通过将所述颗粒和额外添加剂的混合物压缩来形成,所述压缩在通常约1至30KN的压缩压力下进行。

含1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(苯基噻吩基甲基)苯化合物的 片剂

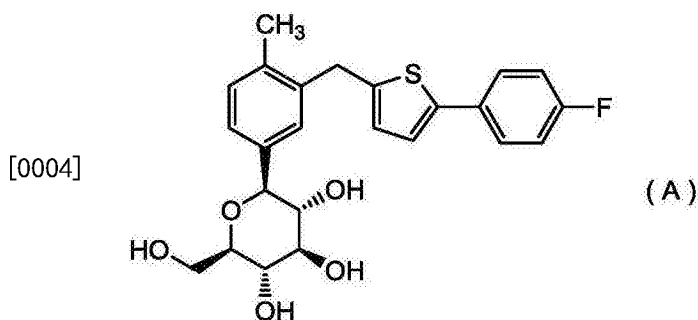
[0001] 本申请是中国专利申请201180023380.5的分案申请,原申请的申请日为2011年05月11日,发明名称为含卡纳格列净的片剂。

技术领域

[0002] 本发明涉及含有1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(苯基噻吩基甲基)苯衍生物(1-(β-D-gluco-pyranosyl)-3-(phenylthienylmethyl)benzene derivative)或其药物学可接受盐的片剂,其可用于治疗糖尿病、肥胖症、糖尿病并发症和相关疾病。

背景技术

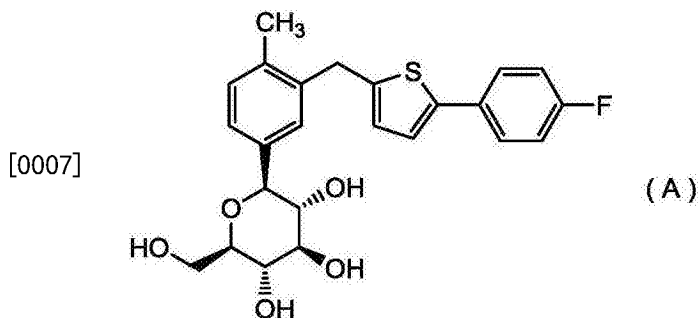
[0003] W02005/012326小册子公开为钠依赖性葡萄糖转运蛋白(SGLT)抑制剂的一类化合物,及这些化合物对于治疗糖尿病、肥胖症和糖尿病并发症等的治疗用途。W02005/012326小册子描述了具有下式的1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯:



[0005] 国际专利申请W02008/069327公开了化合物(A)半水合物及其特定晶型。将W02005/012326和W02008/069327的公开内容引入此以作参考。

发明内容

[0006] 本发明涉及具有高载药量(drug loading)的片剂,所述片剂包括由式(A)表示的1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-3-(苯基噻吩基甲基)苯衍生物或其药物学可接受盐作为活性成分:



具体实施方式

[0008] 化合物(A)的药物学可接受盐包括,例如无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等的盐;或有机酸如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸等的盐;或酸性氨基酸如天冬氨酸、谷氨酸等的盐。

[0009] 另外,式(A)的化合物的药物学可接受盐包括其分子内盐(intramolecular salt)、水合物、溶剂合物或多晶型(polymorphism)。优选地,化合物(A)的药物学可接受盐为半水合物。

[0010] 化合物(A)还称为卡纳格列净(canagliflozin)。

[0011] 活性药物学成分,即化合物(A)或其药物学可接受盐拥有作为肠和肾脏中发现的钠依赖性葡萄糖转运蛋白抑制剂的活性,因此本发明的片剂可用于治疗或预防病患如人类的与SGLT活性相关的疾病或紊乱。因此,本发明的片剂可用于治疗、预防或延缓糖尿病(如1型和2型糖尿病)、糖尿病并发症(如糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变、糖尿病肾病变)、延迟性伤口愈合、胰岛素抵抗、高血糖症、高胰岛素血症、脂肪酸的血浓度升高、甘油的血浓度升高、高血脂症、肥胖症、高甘油三酯血症、X症候群、动脉粥样硬化症或高血压的发展或发病。

[0012] 在一个实施方案中,本发明涉及治疗或延缓II型糖尿病或肥胖症的发展或发病的片剂。

[0013] 在另一实施方案中,本发明涉及治疗或延缓SGLT活性相关疾病的发展或发病的方法,所述方法包括将治疗有效量的本发明片剂向需要此类治疗的患者给药。

[0014] 在另一实施方案中,本发明涉及治疗或延缓II型糖尿病或肥胖症的发展或发病的方法,所述方法包括将治疗有效量的本发明片剂向需要此类治疗的患者给药。

[0015] 本发明的片剂可包含通常用于药物学固体片剂的添加剂。所述添加剂的实例包括赋形剂(或填料)、崩解剂、粘合剂、润滑剂、包覆剂、表面活性剂、香料、着色剂和甜味剂。

[0016] 适合用于此处的赋形剂或填料的实例包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇、木糖醇、赤藓糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、柠檬酸钙、磷酸钙和硅酸铝钙(calcium aluminometasilicate)。赋形剂或填料的实例还包括纤维素衍生物,如微晶纤维素或木质纤维素、乳糖、蔗糖、淀粉、预胶化淀粉(pregelatinized starch)、右旋葡萄糖、甘露糖醇、果糖、木糖醇、山梨糖醇、玉米淀粉、改性的玉米淀粉、无机盐如碳酸钙、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、糊精/右旋糖酐(dextrates)、麦芽糖糊精和可压缩糖(compressible sugars)。并且还可使用两种或更多种上述赋形剂或填料的混合物。甘露糖醇特别适合用于本发明的片剂。

[0017] 适合用于此处的崩解剂包括交联甲羧纤维素钠(croscarmellose sodium)、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、马铃薯淀粉、预胶化淀粉、玉米淀粉、淀粉甘醇酸钠、微晶纤维素、低取代的羟丙基纤维素和其他已知的崩解剂。优选地,适合用于所述片剂的崩解剂为交联甲羧纤维素钠。

[0018] 适合用于此处的粘合剂的实例包括羟丙基纤维素、玉米淀粉、糊精、预胶化淀粉、改性的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、乳糖、阿拉伯树胶、乙基纤维素、醋酸纤维素、聚乙二醇,以及其他常规结合剂和/或其两种或更多种的混合物。优选地,适合用于此处的粘合剂为羟丙基纤维素。

[0019] 适合用于此处的润滑剂的实例包括硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸钙、滑石、巴西棕

桐蜡、硬脂酸、棕榈酸、硬脂基富马酸钠(sodium stearyl fumarate)、月桂基硫酸钠(sodium laurel sulfate)、硬脂酸棕榈酸甘油酯(glyceryl palmitostearate)、棕榈酸、肉豆蔻酸和氢化植物油脂。在优选的实施方案中,适合用于此处的润滑剂为滑石和/或硬脂基富马酸钠。

[0020] 适合用于此处的表面活性剂的实例包括磷脂、甘油脂肪酸酯、失水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯烷基醚和蔗糖脂肪酸酯。

[0021] 适合用于此处的香料的实例包括橙油、茴香油、肉桂油、丁香油、松节油、薄荷油和桉油。

[0022] 适合用于此处的着色剂的实例包括类胡萝卜素、铁氧化物和叶绿素。着色剂的实例还包括食用色素红色2号和3号、食用色素黄色4号和5号、食用色素绿色3号、食用色素蓝色1号和2号、这些食用色素的铝色淀(aluminum lakes)、三氧化二铁和黄色三氧化二铁。

[0023] 适合用于此处的甜味剂的实例包括糖精和阿斯巴甜。

[0024] 根据本发明,所述片剂包括a) 化合物(A)或其药理学可接受盐和b) 一种或多种药理学可接受添加剂。优选地,活性成分(即,化合物(A)或其药理学可接受盐)的量在片剂的约30至约95重量%范围内。更优选地,活性成分的量在片剂的约50至约90重量%范围内。优选地,所述添加剂包括赋形剂(或填料)、粘合剂、崩解剂、润滑剂,和任选的包覆剂。

[0025] 在本发明的另一实施方案中,所述片剂包括a) 化合物(A)或其药理学可接受盐,其中化合物(A)或其药理学可接受盐以片剂的30至95重量%范围内的量存在;b) 赋形剂(或填料),其中赋形剂或填料以片剂的约0至70重量%范围内的量存在;c) 粘合剂,其中粘合剂以片剂的约1至25重量%范围内的量存在;d) 崩解剂,其中崩解剂以片剂的约1至25重量%范围内的量存在;和e) 润滑剂,其中润滑剂以片剂的约0.25至20重量%范围内的量存在。

[0026] 在优选的实施方案中,所述片剂包括a) 化合物(A)或其药理学可接受盐和b) 滑石和硬脂基富马酸钠。在该实施方案中,活性成分(即,化合物(A)或其药理学可接受盐)的量优选在片剂的约30至约95重量%范围内。更优选地,活性成分的量在片剂的约50至约90重量%范围内。所述片剂可进一步包括另外的药理学可接受添加剂如赋形剂、粘合剂、崩解剂,和任选的包覆剂。

[0027] 在本发明的另一优选实施方案中,所述片剂包括a) 所述化合物(A)或其药理学可接受盐,其中化合物(A)或其药理学可接受盐以片剂的50至90重量%范围内的量存在;b) 赋形剂(或填料),其中赋形剂或填料以片剂的约5至15重量%范围内的量存在;c) 粘合剂,其中粘合剂以片剂的约1至5重量%范围内的量存在;d) 崩解剂,其中崩解剂以片剂的约1至5重量%范围内的量存在;和e) 润滑剂,其中润滑剂以片剂的约1至10重量%范围内的量存在。

[0028] 在本发明的某些优选实施方案中,所述片剂以大于片剂的65重量%的量包括化合物(A)或其药理学可接受盐。在本发明的某些进一步优选的实施方案中,所述片剂以片剂的65至90重量%范围内的量、优选地以片剂的65至75重量%范围内的量包括化合物(A)或其药理学可接受盐。

[0029] 在本发明的某些优选实施方案中,所述片剂以小于片剂的25重量%的量包括赋形剂或填料。在本发明的某些进一步优选的实施方案中,所述片剂以片剂的5至20重量%范围

内的量、优选地以片剂的10至15重量%范围内的量包括赋形剂或填料。

[0030] 在本发明的另一优选实施方案中,所述片剂包括a) 化合物 (A) 或其药物学可接受盐,其中化合物 (A) 或其药物学可接受盐以片剂的 70 ± 2 重量%的量存在;b) 赋形剂(或填料),其中赋形剂或填料以片剂的 12 ± 2 重量%的量存在;c) 粘合剂,其中粘合剂以片剂的 3 ± 1 重量%的量存在;d) 崩解剂,其中崩解剂以片剂的 4 ± 1 重量%的量存在;和e) 润滑剂,其中润滑剂以片剂的 4 ± 2 重量%的量存在。

[0031] 优选地,赋形剂为D-甘露糖醇,粘合剂为羟丙基纤维素,崩解剂为交联甲羧纤维素钠,润滑剂为滑石和硬脂基富马酸钠。

[0032] 在本发明的更优选的实施方案中,所述片剂进一步包括包覆剂。所述包覆剂以所述片剂的0至25重量%、更优选0至15重量%、进一步更优选3至10重量%范围内的量存在。

[0033] 在本发明的更优选的实施方案中,所述片剂包括a) 化合物 (A) 半水合物,其中化合物 (A) 半水合物以约204mg的量存在;b) D-甘露糖醇,其中D-甘露糖醇以约36mg的量存在;c) 羟丙基纤维素,其中羟丙基纤维素以约8mg的量存在;d) 交联甲羧纤维素钠,其中交联甲羧纤维素钠以约11.2mg的量存在;e) 滑石,其中滑石以约2.8mg的量存在;和f) 硬脂基富马酸钠,其中硬脂基富马酸钠以约8mg的量存在。

[0034] 在本发明的另一更优选的实施方案中,所述片剂包括a) 化合物 (A) 半水合物,其中化合物 (A) 半水合物以约102mg的量存在;b) D-甘露糖醇,其中D-甘露糖醇以约18mg的量存在;c) 羟丙基纤维素,其中羟丙基纤维素以约4mg的量存在;d) 交联甲羧纤维素钠,其中交联甲羧纤维素钠以约5.6mg的量存在;e) 滑石,其中滑石以约1.4mg的量存在;和f) 硬脂基富马酸钠,其中硬脂基富马酸钠以约4mg的量存在。

[0035] 在本发明的另一更优选的实施方案中,所述片剂包括a) 化合物 (A) 半水合物,其中化合物 (A) 半水合物以约51mg的量存在;b) D-甘露糖醇,其中D-甘露糖醇以约9mg的量存在;c) 羟丙基纤维素,其中羟丙基纤维素以约2mg的量存在;d) 交联甲羧纤维素钠,其中交联甲羧纤维素钠以约2.8mg的量存在;e) 滑石,其中滑石以约0.7mg的量存在;和f) 硬脂基富马酸钠,其中硬脂基富马酸钠以约2mg的量存在。

[0036] 本发明的片剂的特征在于其包含高含量的化合物 (A) 或其药物学可接受盐,而添加剂占相对小量。这使得能够生产实质上微小的片剂。本发明的片剂尽管高载药量,但由于微小,因而便于给药。这导致较好的患者依从性。

[0037] 另外,根据本发明,由于制锭用颗粒的可压实性显著增加,所以可以使制锭问题如粘合、顶裂(capping)和粘着最小化,并使得制锭加工期间的顶出力降低。另外,本发明的片剂在片剂硬度、脆性和崩解方面具有优良特性

[0038] 给定单位中添加剂的总量可以为片剂的约70重量%以下,更特别地为约50%以下。

[0039] 在另一实施方案中,本发明提供了包括25mg至600mg、如,50mg至约400mg化合物 (A) 或其药物学可接受盐的片剂。最优选地,根据本发明的片剂为包含约50mg化合物 (A) 或其药物学可接受盐的片剂、包含约100mg化合物 (A) 或其药物学可接受盐的片剂、包含约200mg化合物 (A) 或其药物学可接受盐的片剂和/或包含约300mg化合物 (A) 或其药物学可接受盐的片剂。

[0040] 本发明的片剂可以通过包括如下的方法来制备:(a) 形成包括化合物 (A) 或其药物

学可接受盐以及药物学可接受添加剂的颗粒, (b) 将所获得的颗粒连同药物学可接受的额外添加剂一起混合, (c) 通过将步骤 (b) 中获得的混合物压缩来形成片剂, 和任选地 (d) 包覆该片剂。

[0041] 该颗粒包括化合物 (A) 或其药物学可接受盐, 以及一种或多种添加剂。优选地, 该颗粒包括化合物 (A) 或其药物学可接受盐, 以及一种或多种粘合剂和赋形剂 (或填料)。颗粒中一种或多种粘合剂的量在片剂的约1至25重量%、优选1至20重量%和更优选1至15重量%的范围内变化。颗粒中一种或多种赋形剂 (或填料) 的量在为片剂的约0至70重量%、优选0至60重量%和更优选0至50重量%的范围内变化。粘合剂的优选实例包括羟丙基纤维素。颗粒中羟丙基纤维素的量可从片剂的1至15重量%、优选1至10重量%变化。赋形剂 (或填料) 的优选实例包括D-甘露糖醇。颗粒中D-甘露糖醇的量可从片剂的约0至70重量%、特别地0至50重量%变化。

[0042] 颗粒可通过本领域技术人员公知的方法制备。此类方法的实例包括湿法造粒、干法造粒、分层造粒 (layering granulation)、熔融造粒和浸渍造粒。

[0043] 例如, 将化合物 (A) 或其药物学可接受盐以及药物学可接受添加剂混合在一起, 利用湿法高剪切造粒机用水和/或粘合剂溶液将该混合物加工造粒, 从而形成湿颗粒 (wet-granulates)。然后可以使用流化床干燥机将湿颗粒干燥。

[0044] 片剂可以通过将颗粒与一种或多种额外添加剂 (优选一种或多种崩解剂和一种或多种润滑剂) 混合、并压缩所得混合物来形成。崩解剂的优选实例为交联甲羧纤维素钠。作为额外添加剂的崩解剂的量在为片剂的约1至25重量%、更优选1至20重量%的范围内变化。润滑剂的优选实例包括滑石和硬脂基富马酸钠。作为额外添加剂的润滑剂的量在为片剂的约0.25至20重量%、更优选0.25至15重量%的范围内变化。最优选地, 滑石的量在为片剂的约0.25至10重量%、更优选0.25至5重量%的范围内变化, 硬脂基富马酸钠的量在为片剂的约0.25至10重量%、更优选0.25至5重量%的范围内变化。

[0045] 根据本发明, 片剂通过将颗粒和额外添加剂的混合物压缩来形成。可以使用常规压片机如旋转式压片机和单冲孔压片机等, 在通常约1至30KN的压缩压力下进行压缩。

[0046] 任选地, 出于例如防止磨耗、掩饰苦味、改善稳定性的目的, 可以包覆片剂。可以以常规方式进行包覆; 然而, 可优选将包覆量限制为不妨碍化合物 (A) 或其药物学可接受盐溶解的程度。

[0047] 优选地, 片剂的包覆层的量 (如存在) 在为片剂的约0至25重量%、更优选片剂的0至15重量%的范围内。

[0048] 适合的用于包覆的聚合物的实例包括羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、乙基纤维素、甲基丙烯酸类聚合物、羟丙基纤维素和淀粉。包覆层还可任选地包括例如抗粘着剂 (anti-adherent) 或助滑剂 (glidant) 如气相二氧化硅或硬脂酸镁。涂层还可任选地包括乳浊剂 (opacifying agent) 如二氧化钛和着色剂如氧化铁类着色剂。商购可得的包覆剂的实例包括Opadry®HP和Opadry®II。

[0049] 片剂可在形状上变化, 例如为圆形、椭圆形或任何其他适合的形状。考虑到化合物 (A) 或其药物学可接受盐的量, 根据本发明的片剂的特征在于它们的小型化。

[0050] 在本发明的优选实施方案中, 通过上述压缩方法获得的片剂为圆形或椭圆形。例如, 圆形片剂可具有以下尺寸: 如3至14mm、优选5至12mm的直径。片剂的厚度可以为1.5至

7mm、优选2.5至6mm。

[0051] 可以将本发明的片剂进一步着色。适合用于此处的着色剂包括类胡萝卜素、氧化铁或叶绿素。

[0052] 优选地,所选择的片剂显示化合物(A)或其药理学可接受盐(如化合物(A)半水合物)的立即释放。

[0053] 可以使用的步骤可以为本领域常规或已知的,或者为以该步骤为基础,例如Remington's Pharmaceutical Sciences中所记载的那些步骤。

[0054] 将理解的是,本发明片剂对于任何特定患者的剂量将依赖于多种因素,包括年龄、体重、一般健康状况、与一种或多种活性药物的药物组合、疾病的类型和严重程度。

[0055] 本发明的片剂可任选地与一种或多种其他治疗剂如其他抗糖尿病剂、抗高血糖剂 and/或其他疾病的治疗用药剂组合向需要治疗的患者给药。

[0056] 其他抗糖尿病剂和抗高血糖剂的实例包括胰岛素、胰岛素分泌促进剂(insulin secretagogues)、胰岛素增敏剂(insulin sensitizers)或者具有不同于SGLT抑制的作用机制的其他抗糖尿病剂。具体地,这些药剂的实例为双胍类、磺酰脲类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR γ 激动剂(如,噻唑烷二酮化合物)、PPAR α/γ 双重激动剂、PPARpan激动剂、二肽基肽酶IV(DPP4)抑制剂、米格列奈(mitiglinide)、那格列奈(nateglinide)、瑞格列奈(repaglinide)、胰岛素、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)及其受体激动剂、PTP1B抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、RXR调节剂、葡萄糖6-磷酸酶抑制剂、GPR40激动剂/拮抗剂、GPR119激动剂、GPR120激动剂、葡萄糖激酶(GK)激活剂和果糖1,6-二磷酸酶(FBPase)抑制剂。

[0057] 其他疾病的治疗用药剂的实例包括抗肥胖剂、抗高血压剂、抗血小板剂、抗动脉粥样硬化剂和降血脂剂。

[0058] 可以任选地与本发明化合物组合使用的抗肥胖剂包括 β 3肾上腺素能激动剂、脂肪酶抑制剂、羟色胺(和多巴胺)再摄取抑制剂、甲状腺激素受体 β 药物、厌食剂、NPY拮抗剂、瘦素(Leptin)类似物、MC4激动剂和CB1拮抗剂。

[0059] 可以任选地与本发明化合物组合使用的抗血小板剂包括阿昔单抗(abciximab)、噻氯匹定(ticlopidine)、依替巴肽(eptifibatide)、双嘧达莫(dipyridamole)、阿司匹林、阿那格雷(anagrelide)、替罗非班(tirofiban)和氯吡格雷(clopidogrel)。

[0060] 可以任选地与本发明化合物组合使用的抗高血压剂包括ACE抑制剂、钙拮抗剂、 α -封阻剂、利尿剂、中枢性作用剂(centrally acting agents)、血管紧张素-II拮抗剂、 β -封阻剂、肾素抑制剂和血管肽酶抑制剂。

[0061] 可以任选地与本发明化合物组合使用的降血脂剂包括MTP抑制剂、HMG CoA还原酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、角鲨烯环氧酶抑制剂、纤维酸衍生物、ACAT抑制剂、脂氧合酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、回肠 Na^+ /胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、LDL受体活性上调剂(upregulator)、胆汁酸螯合剂、烟酸及其衍生物、CETP抑制剂和ABC A1上调剂。

[0062] 那些药剂的剂量可以根据患者的年龄、体重、病症、给药途径和剂型而变化。

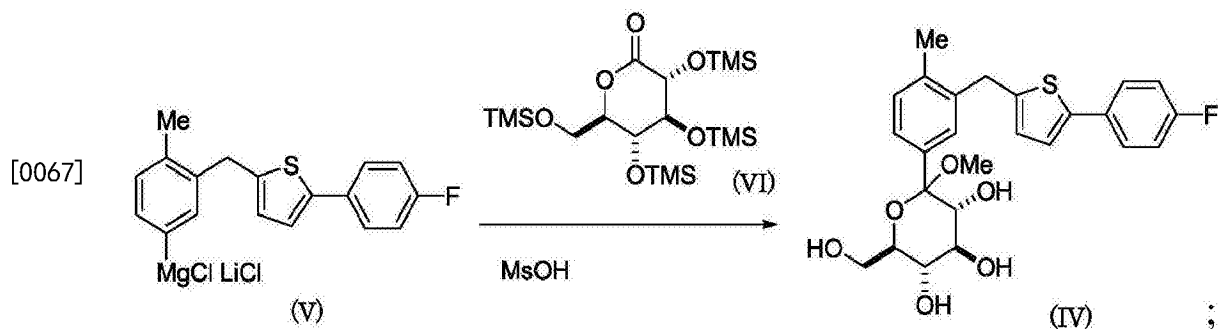
[0063] 在本发明的片剂与其他治疗剂组合使用的情况下,该组合的各化合物可以以共同的治疗有效量同时或以任意顺序顺次给药。

[0064] 可以例如通过WO 2005/012326中所描述的方法来制备式(A)的1-(β -D-吡喃葡萄糖基)-3-(苯基噻吩基甲基)苯衍生物。可以通过WO 2008/069327中所描述的方法来制备化合

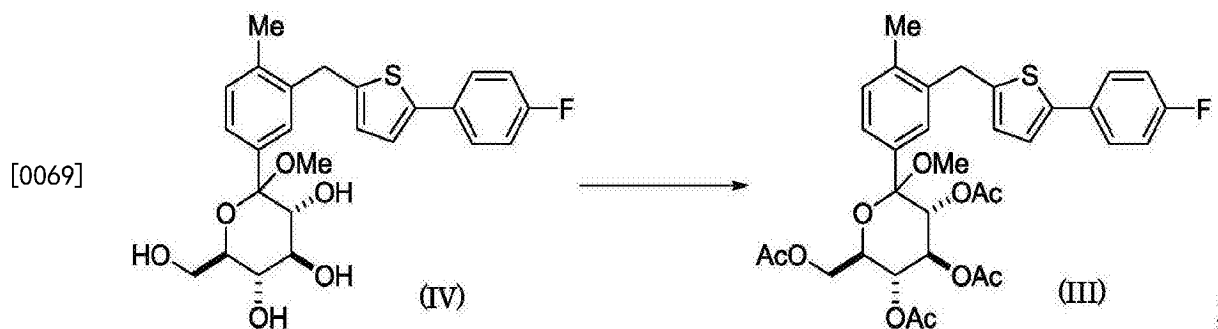
物(A)半水合物。化合物(A)可以根据命名法称作1-(β-D-吡喃葡萄糖基)-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯或(1S)-1,5-脱水-1-(3-{[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基}-4-甲基苯基)-D-葡萄糖醇。

[0065] 在另一实例中,可以以包括如下步骤的方法制备式(A)的1-β-D-吡喃葡萄糖基取代的苯基噻吩基甲基苯衍生物:

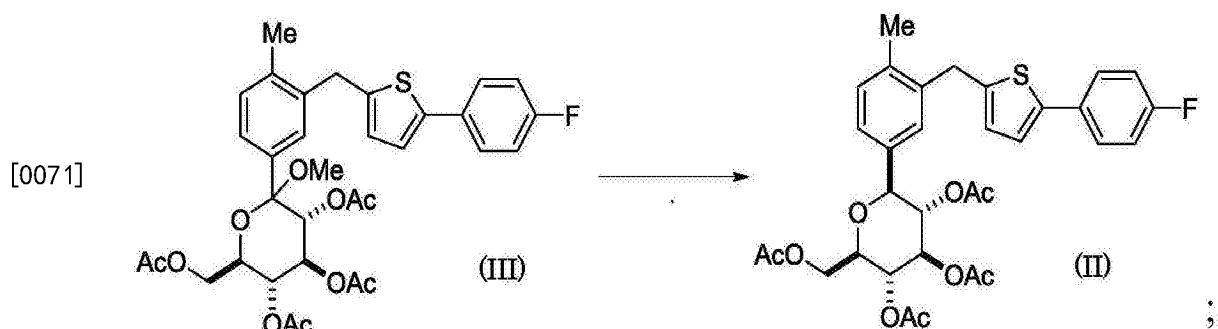
[0066] (a) 将式(V)的化合物与式(VI)的化合物偶联,并用甲磺酸处理所得化合物:



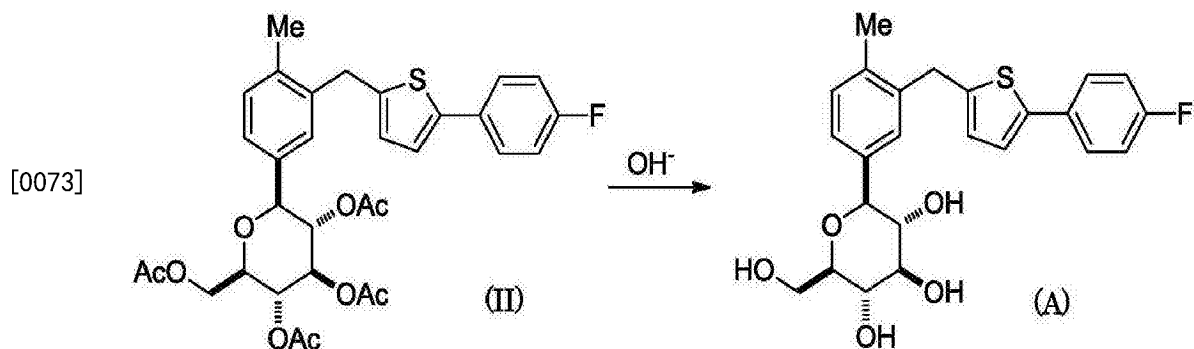
[0068] (b) 将式(IV)的化合物乙酰化:



[0070] (d) 将式(III)的化合物还原:



[0072] 和(e) 将式(II)的化合物水解:



[0074] 偶联反应典型地在室温或更低温度下在四氢呋喃中进行。典型地在甲醇中用甲磺

酸处理所得化合物,从而给出式(IV)的化合物。

[0075] 乙酰化可以在室温或更低温度下、在碱如N-甲基-吗啉和4-二甲氨基吡啶的存在下、在适当的溶剂如甲苯和乙酸乙酯中与乙酸酐进行。

[0076] 还原典型地通过在适当的溶剂如CH₃CN和水中用还原剂如三乙基甲硅烷基氢化物和路易斯酸如BF₃·Et₂O处理式(III)的化合物来进行。

[0077] 水解典型地通过在适当的溶剂如甲醇、四氢呋喃和水中用碱如氢氧化锂处理式(II)的化合物来进行。

[0078] 化合物(A)典型地用含水溶剂处理,从而形成其半水合物的结晶浆液,并分离出其半水合物。

[0079] 化合物(A)或其药物学可接受盐的活性可使用例如US2005/0233988 A1所述的分析系统或本领域已知的任何适当的分析系统来测定。

[0080] 提供以下实施例以进一步详细描述本发明。这些实施例意于说明但不限制本发明。

[0081] 实施例

[0082] 实施例1

[0083] 表1示出片剂的组分和组成。根据下述方法制备该片剂。

[0084] 表1. 药品的组成

[0085]

组分	功能	mg/片	% w/w	量/批次(g)
<颗粒内添加剂>				
化合物 (A)	药物物质	204.0 *	71.33	4080
D-甘露糖醇	填料	36.0	12.59	720
羟丙基纤维素	粘合剂	8.0	2.80	160
纯水	加工助剂	***	***	***
<颗粒外添加剂>				
交联甲羧纤维素钠	崩解剂	11.2	3.92	224
滑石	润滑剂	2.8	0.98	56
硬脂基富马酸钠	润滑剂	8.0	2.80	160
核心总计		270.0	94.4	5400
Opadry II ***	包覆剂	16.0	5.59	320
纯水	加工助剂	**	**	**
总计		286.0	100.0	5720

[0086] *半水合物的量,相当于200mg无水形式的药物物质

[0087] **在造粒和包覆步骤期间使用纯水,但在干燥步骤期间将其除去

[0088] ***15%固体含量悬浮液

[0089] 将化合物(A)、D-甘露糖醇和羟丙基纤维素在高剪切混合机(高速混合机;FS-GS-

25J, Fukae Powtex Co., Osaka, Japan) 中共混1分钟。添加纯水而将混合物造粒。在加水完成后,持续造粒两分钟。

[0090] 将湿颗粒设置在流化床干燥机(Flow Coater; FLO-5M, Freund Co., Tokyo, Japan) 中并干燥。干燥期间,每隔一段时间从流化床干燥机中取出颗粒样品。测定干燥期间的含水量从而测量样品的干燥损失(LOD)

[0091] 用22目(710 μ m)筛来筛选(sized)干燥颗粒。通过使用具有2.5mm和1.0mm圆孔筛的 New Speed Mill (ND-10S, Okada Seiko Co.Ltd., Tokyo, Japan) 将尺寸过大部分的颗粒压碎,随后完全穿过22目筛。

[0092] 将颗粒外添加剂(交联甲羧纤维素钠、滑石和硬脂基富马酸钠)在塑料袋中与一部分筛选颗粒预混合,并分别穿过22目(710 μ m)筛。将这些预混粉末和剩余的筛选颗粒在V型共混机(SVM-50, Meiwa Kogyo Co., Nagoya, Japan)中共混4分钟。

[0093] 使用配备有直径9mm的圆形双凸冲头(biconvex punch)的旋转式压机(VIRG00518SS2AZ, Kikusui Seisakusho Ltd., Kyoto, Japan)将最终的共混物压缩成片剂。以从4.2KN至6.5KN变化的压缩力将片剂压缩。片剂重量的变化系数小于1.0%,片剂的脆性小于0.2%。片剂硬度从67N增加至99N,相对应的片剂厚度从4.54mm降低至4.35mm。这些结果显示最终共混物良好的可压缩性和可压实性。另外,使用固定有在75rpm下旋转的叶片的日本药典XV(Japanese Pharmacopoeia, JP XV)设备II,来测量体外药物释放。溶解介质使用含有0.1%w/w聚山梨醇酯80的磷酸盐缓冲液,pH6.8(JP XV中的第二液体)。30分钟时化合物(A)的溶解量在约90%至94%之间。溶解速率不受压缩力的影响。

[0094] 使用基于聚乙烯醇的Opadry II 15%固体含量悬浮液以水性膜包覆系统包覆压缩片剂。使用喷雾包覆技术在常规包覆盘(coating pan)(Doria涂布机,DRC-500, Powrex Co., Hyogo, Japan)进行片剂包覆,并在常规制造条件下进行。对片剂包覆而无任何问题,并且所制备的片剂无缺陷如翘起(picking)和剥离。

[0095] 实施例2

[0096] 根据实施例1所述的方法制备含有102mg化合物(A)半水合物(对应于100mg化合物(A))的片剂。片剂的组分和组成记载于表2。

[0097] 表2. 片剂的组成

[0098]

组分	mg/片
化合物(A)	102.0*
D-甘露糖醇	18.0
羟丙基纤维素	4.0
交联甲羧纤维素钠	5.6
滑石	1.4
硬脂基富马酸钠	4.0
Opadry II	10.0

[0099] *半水合物的量,相当于100mg无水化合物(A)

[0100] 实施例3

[0101] 根据实施例1所述的方法制备含有51mg化合物(A)半水合物的片剂。片剂的组分和

组成记载于表3。

[0102] 表3.片剂的组成

[0103]

组分	mg/片
化合物(A)	51.0*
D-甘露糖醇	9.0
羟丙基纤维素	2.0
交联甲羧纤维素钠	2.8
滑石	0.7
硬脂基富马酸钠	2.0
Opadry II	5.5

[0104] *半水合物的量,相当于50mg无水化合物(A)

[0105] 实施例4

[0106] 根据下述方法制备含有306mg化合物(A)半水合物(对应于300mg化合物(A))的片剂。片剂的组分和组成记载于表4。

[0107] 表4.片剂的组成

[0108]

组分	mg/片
化合物(A)	306.0*
D-甘露糖醇	54.0
羟丙基纤维素	12.0
交联甲羧纤维素钠	16.8
滑石	4.2
硬脂基富马酸钠	12.0

[0109] *半水合物的量,相当于300mg无水化合物(A)

[0110] 将化合物(A)、D-甘露糖醇和羟丙基纤维素在高剪切混合机(Virtical Granulator;VG-100,Powrex Co.,Hyogo,Japan)中共混1分钟。添加纯水以将混合物造粒。在加水完成后,持续造粒两分钟。

[0111] 通过使用具有5.0mm圆孔筛的New Speed Mill (ND-10S,Okada Seiko Co.Ltd.,Tokyo,Japan)将湿颗粒压碎,并将其设置在流化床干燥机(流涂机;NFL0-30SJ,Freund Co.,Tokyo,Japan)中并干燥。

[0112] 用22目(710 μ m)筛来筛选干燥颗粒。通过使用具有5.0mm、2.5mm和1.0mm的圆孔筛的New Speed Mill (ND-10S,OkadaSeiko Co.Ltd.,Tokyo,Japan)将尺寸过大部分的颗粒压碎,随后完全穿过22目筛。

[0113] 将筛选颗粒设置在流化床干燥机Flow Coater;NFL0-30SJ,Freund Co.,Tokyo,Japan)中,并再次干燥。

[0114] 干燥期间,每隔一段时间从流化床干燥机中取出颗粒样品。测定干燥期间的含水量从而测量样品的干燥损失(LOD)。

[0115] 将颗粒外添加剂(交联甲羧纤维素钠、滑石和硬脂基富马酸钠)在塑料袋中与一部

分筛选颗粒预混合,并分别穿过22目(710 μ m)筛。将这些预混粉末和剩余的筛选颗粒在W型共混机(W-60,Tokujyu Kousakusyo Co.,Kanagawa,Japan)中共混4分钟。

[0116] 使用配备有椭圆形冲头(长轴:13.5mm,短轴:7.70mm)的单冲头压机(压实分析仪(Compaction Analyzer),Kikusui Seisakusyo Ltd.,Kyoto,Japan)将最终的共混物压缩成片剂。以从4.2KN至5.4KN变化的压缩力将片剂压缩。片剂硬度从99N增加至121N,相对应的片剂厚度从5.12mm降低至5.00mm。这些结果显示最终共混物良好的可压缩性和可压实性。另外,使用固定有在50rpm下旋转的叶片的日本药典XV(JP XV)设备II,来测量体外药物释放。溶解介质使用含有0.1%w/w聚山梨醇酯80的磷酸盐缓冲液,pH6.8(JP XV中的第二液体)。60分钟时化合物(A)的溶解量在约77%至82%之间。溶解速率不受压缩力的影响。

[0117] 实验

[0118] (1)方法:

[0119] 根据下述方法制备片剂,其中片剂的组分和组成记载于表5中。

[0120] 将化合物(A)、D-甘露糖醇和羟丙基纤维素在高剪切混合机(高速混合机;LFS-GS-1,Fukae Powtex Co.,Osaka,Japan)中共混。添加纯水以将混合物造粒。在加水完成后,持续造粒。

[0121] 将湿颗粒设置在流化床干燥机(多重通道(multiplex);MP-01/03,Powrex Co.,Hyougo,Japan)中并干燥,直至产物温度达到40℃。

[0122] 用22目(710 μ m)筛来筛选干燥颗粒。通过使用具有2mm人字形筛和1.0mm圆孔筛的电力磨机(Power Mill)(P-02S,Dalton Co.Ltd.,Tokyo,Japan)将尺寸过大部分的颗粒压碎,随后完全穿过22目筛。

[0123] 使颗粒外添加剂(交联甲羧纤维素钠、硬脂酸镁、滑石和硬脂基富马酸钠)穿过42目(355 μ m)筛。将这些粉末和筛选颗粒放入塑料袋中并混合50次。

[0124] 使用配备有直径9mm的圆形双凸冲头的旋转式压机(Collect 12HUK,Kikusui Seisakusyo Ltd.,Kyoto,Japan)将混合颗粒压缩成片剂。以从0.3吨至1.5吨变化的压缩力将片剂压缩,并测量片剂厚度、片剂硬度和制锭期间的顶出力(ejection force)。

[0125] 表5

[0126]

组分	mg/片		
	实验 1 (Ex 1)	实验 2 (Ex 2)	实验 3 (Ex 3)
化合物(A)	200.0	200.0	200.0
D-甘露糖醇	44.7	44.7	40.0
羟丙基甲基纤维素	11.4	-	-
羟丙基纤维素	-	11.4	8.1
交联甲羧纤维素钠	11.2	11.2	11.2
硬脂酸镁	2.7	-	-
硬脂基富马酸钠	-	2.7	2.7
滑石	-	-	8.0
总计	270.0	270.0	270.0

[0127] (2) 结果

[0128] 制錠期间顶出力和所得片剂的厚度和硬度特征的结果示于下表。

[0129] Ex 1

[0130]

压缩力(吨)	0.5	0.7	0.9	1.1
厚度(mm)	4.25	4.12	4.09	4.07
硬度(N)	84	109	117	119

[0131] Ex 2

[0132]

压缩力(吨)	0.4	0.8	1.1	1.5
厚度(mm)	4.37	4.14	4.07	4.00
硬度(N)	77	137	156	174
顶出力(kg)	15	20	21	22

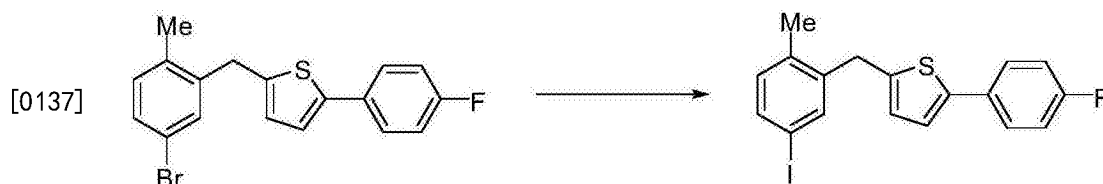
[0133] Ex 3

[0134]

压缩力(吨)	0.3	0.5	0.7	0.9	1.1
厚度(mm)	4.54	4.30	4.15	4.08	4.03
硬度(N)	51	89	120	141	160
顶出力(kg)	4	7	10	11	12

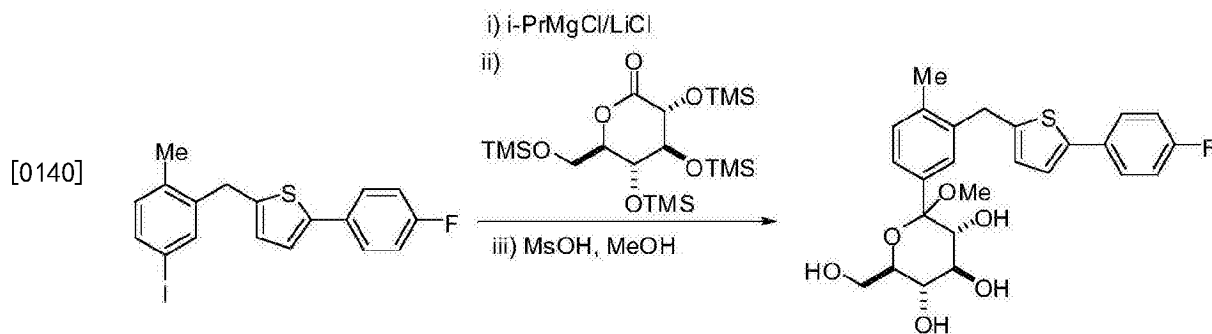
[0135] 参考例:

[0136] (1) 2-(5-碘-2-甲基苄基)-5-(4-氟苯基)噻吩



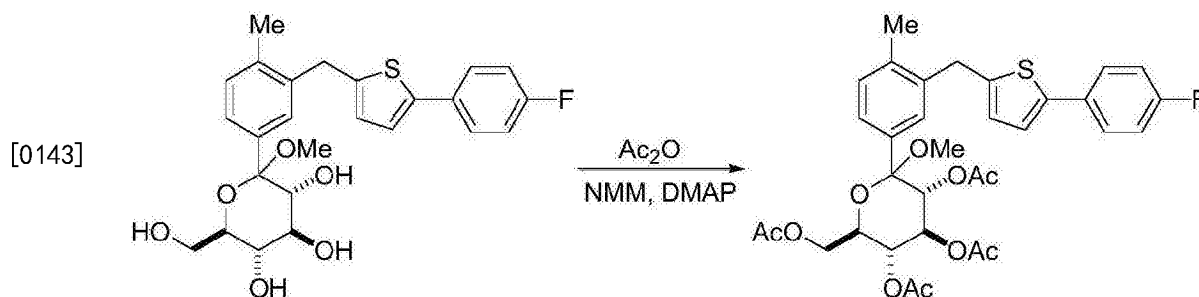
[0138] 在 N_2 气氛、室温下将2-(5-溴-2-甲基苄基)-5-(4-氟苯基)噻吩(100g; 参见W0 2005/012326小册子)溶解在甲苯(300mL)中。室温下将碘化钠(83g)、碘化亚铜(I)(2.64g)、 N,N' -二甲基乙二胺(2.94mL)和二甘醇二甲醚(50mL)添加到混合物中。将反应混合物加热至回流温度并搅拌36小时。40℃下将乙酸乙酯(300mL)添加至混合物,并使用活性炭预包覆过滤器(pre-coated filter)过滤混合物。洗涤滤液,然后蒸发。在回流温度下经75分钟将所得剩余物悬浮于甲醇(426mL)中。将所得浆液冷却至25℃,并搅拌1小时。将沉淀物过滤并用甲醇洗涤,然后在50℃下真空干燥,从而给出2-(5-碘-2-甲基苄基)-5-(4-氟苯基)噻吩(94.9g)白色晶体。 m/z (APCI), 409 ($M^+ + H$); mp 109-110℃。

[0139] (2) 甲基1-C-(3-{[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基}-4-甲基苯基)-D-吡喃葡萄糖苷



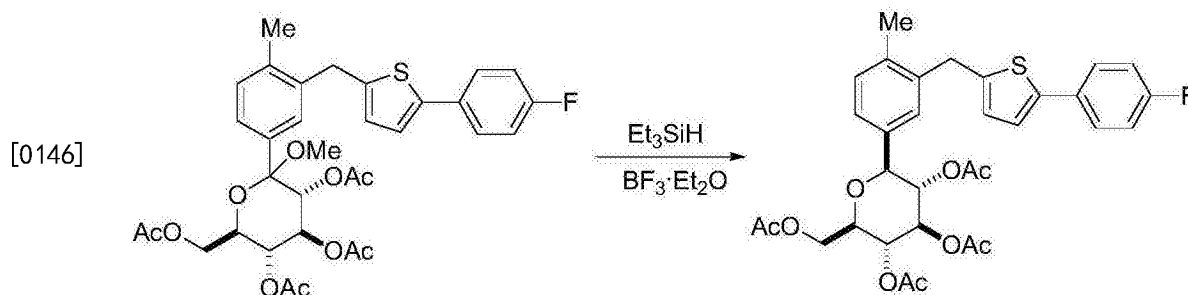
[0141] 在0-5℃、 N_2 下,向无水THF(200mL)中的2-(5-碘-2-甲基苄基)-5-(4-氟苯基)噻吩(40.0g)溶液逐滴添加THF中的异丙基氯化镁/氯化锂(14.5wt%, 76.4g)。室温下将混合物搅拌1小时,然后在0-5℃下将混合物逐滴添加至2,3,4,6-四-O-(三甲基甲硅烷基)-D-吡喃葡萄糖并-1,5-内酯的无水THF(80mL)溶液中(54.9g; 参见U.S. 专利6,515,117号)。将反应混合物搅拌2小时,并在冷却条件下用甲磺酸(11.3g)的甲醇(400mL)溶液猝灭。在完成添加时,将混合物在冷却条件下搅拌2小时,然后温热至室温并搅拌4小时。在冷却条件下在 $NaHCO_3$ (4.12g)的 H_2O (400mL)溶液中猝灭混合物。使混合物温热至室温,然后将正庚烷添加至混合物。在相分离后,用乙酸乙酯和甲苯萃取水相。用5% $NaHCO_3$ 水溶液洗涤所结合的有机层,经无水 $MgSO_4$ 干燥,并过滤,从而提供甲基1-C-(3-{[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基}-4-甲基苯基)-D-吡喃葡萄糖苷的乙酸乙酯和甲苯溶液。 m/z (APCI), 443 ($M^+ - MeOH$)。

[0142] (3) 甲基2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-C-(3-{[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基}-4-甲基苯基)-D-吡喃葡萄糖苷



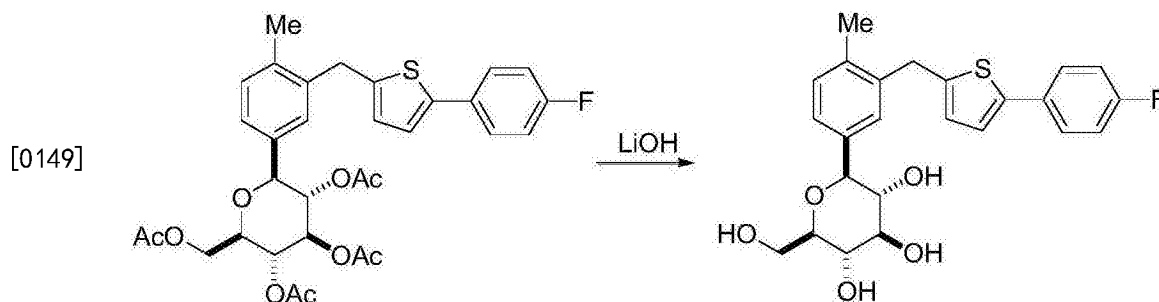
[0144] 室温下向甲基1-C-(3-{[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基}-4-甲基苯基)-D-吡喃葡萄糖苷(净重10.54g)在甲苯和乙酸乙酯中的搅拌溶液中添加N-甲基吗啉(11.9g)和4-二甲基氨基吡啶(217mg)。将溶液冷却至0℃,并在低于15℃下逐滴添加乙酸酐(52.7mL)。使反应混合物温热至室温并搅拌15小时。用28%NH₃水溶液(约31.6mL)猝灭混合物,同时保持6至7的pH范围。将水添加至混合物并分离。用水和盐水洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩,从而给出黄色油(17.59g)。m/z (APCI) 660 (M⁺+NH₄)。

[0145] (4) (1S)-2,3,4,6-四-O-乙酰基-1,5-脱水-1-(3-{[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基}-4-甲基苯基)-D-葡萄糖醇



[0147] 室温下向上述化合物(净重14.25g)在乙腈(114mL)中的搅拌溶液添加三乙基硅烷(7.74g)。将溶液冷却至0℃,并经10分钟逐滴加入醚合三氟化硼(9.45g)。在0℃下搅拌反应混合物4小时。在冷却条件下在10%K₂CO₃水溶液(156.8mL)的溶液中猝灭混合物。使混合物温热至室温并搅拌15分钟。分离后,将水和乙酸乙酯添加至有机层。用盐水洗涤有机相,并过滤。真空中浓缩滤液。将所得剩余物悬浮于乙醇中并蒸发(两次)。将乙醇添加至剩余物中,并在50℃下将所得混合物搅拌30分钟,然后在冰浴上冷却。过滤沉淀物并用乙醇洗涤两次,然后干燥,从而给出(1S)-2,3,4,6-四-O-乙酰基-1,5-脱水-1-(3-{[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基}-4-甲基苯基)-D-葡萄糖醇白色晶体。m/z (APCI) 630 (M⁺+NH₄); mp. 160-170℃。

[0148] (5) (1S)-1,5-脱水-1-(3-{[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基}-4-甲基苯基)-D-葡萄糖醇



[0150] 室温下将(1S)-2,3,4,6-四-O-乙酰基-1,5-脱水-1-(3-{[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基}-4-甲基苯基)-D-葡萄糖醇(5g)溶解在甲醇(35mL)和四氢呋喃(25mL)中。20-24℃下经30分钟将LiOH水合物(192mg)的水(10mL)溶液逐滴添加至混合物。在室温下将混合物搅拌19小时后,真空蒸发溶剂。将剩余物分溶至乙酸乙酯(50mL)和水(25mL)中,搅拌15分钟,然后分离各层。用水洗涤有机层。经NaSO₄干燥有机层,使用活性炭预涂过滤器过滤并蒸发。在40℃下将所得剩余物溶解于乙酸乙酯(11.1mL)中,在相同温度下将水(241mL)添加至混合物。在40℃下将正庚烷(5.6mL)添加至混合物,然后在相同温度下在混合物中添加(seed)微量(1S)-1,5-脱水-1-(3-{[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基}-4-甲基苯基)-D-葡萄

糖醇。在35℃下搅拌1小时后,将正庚烷(2.6mL)缓慢添加至混合物。冷却所得混合物。过滤沉淀物并用乙酸乙酯/正庚烷洗涤,然后干燥,从而给出(1S)-1,5-脱水-1-(3-{[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基}-4-甲基苯基)-D-葡萄糖醇半水合物(2.93g)白色晶体。 m/z (APCI) 462 ($M^+ + NH_4$); mp. 106–107℃。