



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102933592 B

(45) 授权公告日 2016. 03. 16

(21) 申请号 201180028665. 8

A61P 3/00(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 06. 10

(56) 对比文件

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2010/073865 2010. 06. 12 CN

W0 2009026537 A1, 2009. 02. 26,

W0 2010009243 A1, 2010. 01. 21,

W0 2010022313 A2, 2010. 02. 25,

CN 1407990 A, 2003. 04. 02,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 12. 10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2011/075554 2011. 06. 10

审查员 耿元硕

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/153953 EN 2011. 12. 15

(73) 专利权人 泰拉科斯萨伯有限责任公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 蔡孟庄 刘倩 徐鸽 吕彬华

布赖恩·西德 雅克·Y·罗贝热

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

公司 11227

代理人 彭鲲鹏 郑斌

(51) Int. Cl.

C07H 7/04(2006. 01)

A61K 31/70(2006. 01)

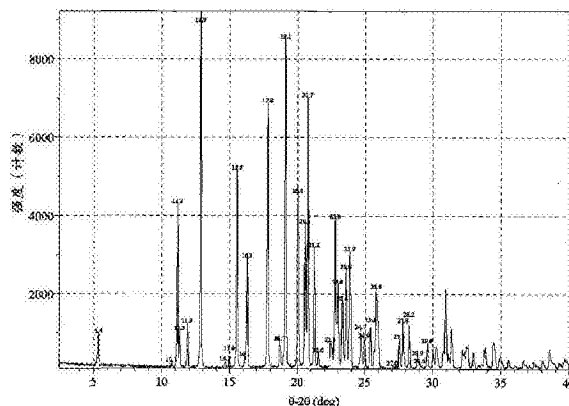
权利要求书3页 说明书28页 附图8页

(54) 发明名称

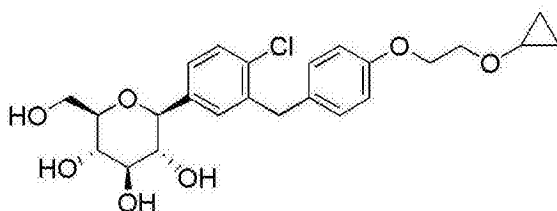
二苯甲烷 SGLT2 抑制剂的晶形

(57) 摘要

本发明公开了对钠依赖性葡萄糖协同转运蛋白 SGLT2 具有抑制作用的化合物的晶形。还公开了药物组合物、制备该结晶化合物的方法、以及单独或与其他治疗剂组合来使用该结晶化合物用于治疗受 SGLT 或 SGLT2 抑制之影响的疾病或病症的方法。



1. 下式化合物的晶形：



其特征在于 X- 射线粉末衍射图包含位于 11. 2、12. 9、15. 5、17. 8、19. 1、20. 0、20. 6、20. 7、21. 2 和 22. 8 度 2θ 的峰, 其中所述 X- 射线粉末衍射用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 射线产生, 其中每一个峰都具有 ± 0.1 度 2θ 的误差范围。

2. 根据权利要求 1 所述的晶形, 其特征在于 X- 射线粉末衍射图还包含位于 5. 4、11. 3、11. 9、16. 3、23. 0、23. 4、23. 6、23. 9、24. 7、25. 4、25. 8、27. 8 和 28. 2 度 2θ 的一个或更多个峰, 其中所述 X- 射线粉末衍射用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 射线产生, 其中每一个峰都具有 ± 0.1 度 2θ 的误差范围。

3. 根据权利要求 2 所述的晶形, 其特征在于 X- 射线粉末衍射图包含位于 5. 4、11. 2、11. 9、12. 9、15. 5、16. 3、17. 8、19. 1、20. 0、20. 6、20. 7、21. 2 和 22. 8 度 2θ 的峰, 其中所述 X- 射线粉末衍射用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 射线产生, 其中每一个峰都具有 ± 0.1 度 2θ 的误差范围。

4. 根据权利要求 1 所述的晶形, 其特征在于 X- 射线粉末衍射峰基本上与图 2 的那些峰一致。

5. 根据权利要求 1 所述的晶形, 其特征在于拉曼光谱包含位于约 353、688、825、1178、1205、1212、1608、2945、3010 和 3063 cm^{-1} 的一个或更多个峰。

6. 根据权利要求 1 所述的晶形, 其特征在于拉曼光谱包含位于约 353、688 和 825 cm^{-1} 的峰。

7. 根据权利要求 1 所述的晶形, 其特征在于拉曼峰基本上与图 4 的那些峰一致。

8. 根据权利要求 1 所述的晶形, 其特征在于：

X- 射线粉末衍射图还包含位于 5. 4、11. 3、11. 9、16. 3、23. 0、23. 4、23. 6、23. 9、24. 7、25. 4、25. 8、27. 8 和 28. 2 度 2θ 的一个或更多个峰, 其中所述 X- 射线粉末衍射用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 射线产生, 其中每一个峰都具有 ± 0.1 度 2θ 的误差范围 ; 和

拉曼光谱包含位于约 353、688、825、1178、1205、1212、1608、2945、3010 和 3063 cm^{-1} 的一个或更多个峰。

9. 根据权利要求 8 所述的晶形, 其特征在于：

X- 射线粉末衍射图还包含位于 28. 2 度 2θ 的峰, 其中所述 X- 射线粉末衍射用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 射线产生, 其中每一个峰都具有 ± 0.1 度 2θ 的误差范围 ; 和

拉曼光谱包含位于约 353、688 和 825 cm^{-1} 的一个或更多个峰。

10. 根据权利要求 1 所述的晶形, 其特征在于差示扫描量热法吸热在约 136 $^{\circ}\text{C}$ 。

11. 根据权利要求 1 所述的晶形, 其特征在于晶胞数据基本上与图 7 一致。

12. 一种药物组合物, 其包含可药用赋形剂以及权利要求 1 的化合物 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4- 氯 -3-(4-(2- 环丙氧基乙氧基) 苄基) 苄基)-6-(羟甲基) 四氢 -2H- 吡喃 -3, 4, 5- 三醇的晶形。

13. 经同位素标记的权利要求 1 的化合物的晶形。

14. 制备权利要求 1 的化合物的晶形的方法,所述方法包括步骤:

(a) 通过混合将 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇双(L-脯氨酸)复合物与选自甲醇和乙醇的溶剂合并以形成溶液;

(b) 向所述溶液中加入水以得到混合物;和

(c) 从所述混合物中分离所述晶形。

15. 根据权利要求 14 所述的方法,其中步骤 (a) 的所述溶剂为甲醇。

16. 根据权利要求 15 所述的方法,其中步骤 (b) 的所述混合物中甲醇与水的比例为按体积计 1 : 1 至 1 : 9。

17. 根据权利要求 16 所述的方法,其中步骤 (b) 的所述混合物中甲醇与水的比例为按体积计 1 : 5。

18. 根据权利要求 14 所述的方法,其中步骤 (b) 的所述混合物中复合物与溶剂和水的比例为按重量体积比计 1 : 10 至 1 : 25。

19. 根据权利要求 14 所述的方法,其中步骤 (b) 的所述混合物还包含碱,所述碱选自氨和氢氧化钠。

20. 根据权利要求 14 所述的方法,其中步骤 (b) 的所述混合物还包含盐,所述盐选自氯化钠、氯化钾和碳酸钾。

21. 根据权利要求 14 所述的方法,其中步骤 (b) 的所述混合物还包含权利要求 1 所述化合物的晶种。

22. 制备权利要求 1 的化合物的晶形的方法,所述方法包括以下步骤:

(a) 通过混合将 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇与选自甲醇和乙醇的溶剂合并以形成溶液;和

(b) 从所述溶液中分离所述晶形。

23. 根据权利要求 22 所述的方法,所述方法包括以下步骤:

(a) 通过混合将无定形的 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇与选自甲醇和乙醇的溶剂合并以形成溶液;和

(b) 向所述溶液中加入水以形成混合物;和

(c) 从所述混合物中分离所述晶形。

24. 根据权利要求 22 所述的方法,还包括向所述溶液中加入水。

25. 根据权利要求 24 所述的方法,其中步骤 (a) 中的所述溶剂为甲醇。

26. 根据权利要求 25 所述的方法,其中步骤 (a) 的所述混合物中甲醇与水的比例为按体积计 1 : 1 至 1 : 9。

27. 根据权利要求 25 所述的方法,其中步骤 (a) 的所述混合物中甲醇与水的比例为按体积计 1 : 5。

28. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述溶液还包含权利要求 1 所述化合物的晶种。

29. 根据权利要求 24 所述的方法,其中 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇为无定形的 (2S, 3R,

4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

30. 根据权利要求 29 所述的方法, 其中无定形的 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇是由 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇双(L-脯氨酸)通过以下步骤制备的:

(a2) 通过混合将 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇双(L-脯氨酸)复合物、乙酸乙酯和水合并以形成溶液;和

(a3) 从步骤(a2)的所述溶液中分离无定形的 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

31. 包含权利要求 1 的化合物的晶形的组合物在制备用于治疗对象中受抑制 SGLT2 之影响的疾病或病症的药物中的用途, 其中所述疾病或病症选自糖尿病并发症、胰岛素抗性、代谢综合征、高胰岛素血症、高血压、高尿酸血症、肥胖症、水肿、异常脂肪血症、慢性心力衰竭、动脉粥样硬化和癌症。

32. 根据权利要求 31 所述的用途, 其中所述疾病或病症选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病和高血糖症。

33. 包含权利要求 1 的化合物的晶形的组合物在制备用于治疗对象中受抑制 SGLT2 之影响的疾病或病症的药物中的用途。

二苯甲烷 SGLT2 抑制剂的晶形

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2010 年 6 月 12 日提交的 PCT/CN2010/073865 的优先权,其就全部目的而言整体并入本文。

背景技术

[0003] 已经对钠依赖性 (“活性”) 葡萄糖共转运蛋白 (Sodium-dependent glucose cotransporter, SGLT) (包括 SGLT1 (主要见于肠刷状缘中) 和 SGLT2 (局限在肾脏近端小管中)) 进行了大量评估。特别地,发现 SGLT2 负责肾脏的大部分葡萄糖重吸收。通过增加尿中葡萄糖排泄量,现在认为对肾脏 SGLT 的抑制是治疗高血糖症的有效方法 (Arakawa K 等, Br J Pharmacol 132 :578-86, 2001 ;Oku A 等, Diabetes 48 :1794-1800, 1999)。该治疗方法的潜力进一步得到了近期发现的支持,即在家族性肾性葡萄糖尿症 (familial renal glucosuria) 的情况下 SGLT2 基因发生突变,所述家族性肾性糖尿病是一种表现良性的综合症,特征为在正常血清葡萄糖水平和不存在一般性肾功能障碍或其他疾病的情况下的尿糖排泄 (Santer R 等, J Am Soc Nephrol 14 :2873-82, 2003)。因此,抑制 SGLT (特别是抑制 SGLT2) 的化合物是用作抗糖尿病药物的有希望的候选 (综述于 Washburn WN, Expert Opin Ther Patents 19 :1485-99, 2009)。此外,因为癌细胞表现出比其正常对应细胞提高的葡萄糖摄取,所以已经提出将 SGLT 抑制作为通过使癌细胞饥饿来治疗癌症的方法。例如,研究表明 SGLT2 在肺癌转移灶的葡萄糖摄取中发挥重要作用 (Ishikawa N 等, Jpn J Cancer Res 92 :874-9, 2001)。因此, SGLT2 抑制剂也可用作抗癌剂。

[0004] 除了药学活性外,成功的药物开发的另一个考虑因素是与活性物质本身的物理性质相关的参数。这些参数中的一些是:活性物质在多种环境条件下的稳定性、活性物质在药物制剂生产过程中的稳定性、以及活性物质在最终的药物组合物中的稳定性。为了提供必要的稳定性,用在药物中的药物活性物质应当尽可能的纯,使得其在多种环境条件下的长期储存中稳定。

[0005] 另一个需要考虑的因素是活性物质在制剂中的均匀分布,尤其当活性物质是以低剂量给予时。为了确保均匀分布,可以通过例如研磨将活性物质的粒径降低到合适水平。但是,必须避免作为研磨 (或微粉化 (micronising)) 之副作用的药物活性物质的分解。因此,考虑到加工中所需的严苛条件,活性物质必须在整个研磨处理中稳定。更进一步,如果活性物质在研磨处理中不稳定,就不太可能以在可再现的方式实现具有指定量活性物质的均匀药物制剂。

[0006] 与制备期望的药物制剂的研磨处理相关的另一个考虑是该过程造成的能量输入和对晶体表面的压力。这在某些情况下可导致多晶形 (polymorphous) 改变、无定形化或晶格改变。因为药物制剂的药物质量需要活性物质应当始终具有相同的结晶形态,所以从这个观点出发对结晶活性物质的稳定性和特性也有严格要求。

[0007] 药物活性物质的另一个考虑是在制剂中的稳定性,其进而导致特定药物更长的保质期。在这种情况下,保质期是在其中可以无任何活性物质降解之风险地施用药剂的时长。

因此,药物在上述药物组合物中在不同储存条件下的高稳定性对于患者和制造商两者来说都是额外的优点。

[0008] 此外,明确定义的晶形的可用性使得能够通过重结晶来纯化药物物质。

[0009] 除了上述要求外,通常应当记住的是:固态药物组合物的任何能够提高其物理和化学稳定性的改变都使其比同一药物的较不稳定形式具有显著优点。

[0010] 已经根据于 2008 年 8 月 22 日提交的美国公开 No. 2009/0118201、以及于 2009 年 8 月 21 日提交的美国申请 No. 12/545,400 和 PCT/US2009/054585(现在的 W02010/022313)制备了本发明的化合物。本发明的目的是提供满足上述药物活性物质重要要求的稳定的该化合物晶形。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明提供了对钠依赖性葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2) 具有抑制作用的 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶形。本发明还提供了药物组合物、制备该化合物晶形的方法、单独或与其他治疗剂组合使用化合物治疗受 SGLT2 抑制之影响的疾病或病症的方法。

附图说明

[0013] 图 1 提供了结晶 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 谱。

[0014] 图 2 提供了图 1 中的 XRPD 谱的 XRPD 数据表。

[0015] 图 3 提供了结晶 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的拉曼光谱。

[0016] 图 4 提供了图 3 的拉曼光谱的拉曼峰列表。

[0017] 图 5 提供了结晶 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的热重分析 (thermal gravimetric analysis, TGA)。

[0018] 图 6 提供了结晶 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的差示扫描量热法 (DSC) 谱。

[0019] 图 7 提供了结晶 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶胞数据表。

[0020] 图 8 提供了制备结晶 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的方案。

[0021] 发明详述

[0022] I. 定义

[0023] 本文所使用的术语“治疗”是指使该术语所适用的疾病或病症或者该疾病或病症的一种或更多种症状的发作延迟、发展被延缓或逆转、或使其减轻或对其进行预防。

[0024] 本文所使用的术语“施用”是指针对对象的经口施用,作为栓剂、局部接触、静脉内、腹膜内、肌内、病灶内、鼻内或皮下的施用,或植入缓释装置(例如迷你型渗透泵)。施用为通过包括胃肠外、经粘膜(例如口腔、鼻、阴道、直肠或透皮)的任何途径。胃肠外施用包括例如静脉内、肌内、小动脉内、真皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅骨内。其他的递送模式包

括但不限于使用脂质体制剂、静脉输注、透皮贴片等。

[0025] 本文所使用的术语“前药”是指在施用后通过一些化学或生理过程在体内释放生物活性化合物的前体化合物（例如，达到生理 pH 或通过酶作用转化成生物活性化合物的前药）。前药本身可以有或没有期望的生物活性。

[0026] 本文所使用的术语“化合物”是指通过任何方法所产生的分子，所述方式包括但不限于体外合成或者原位或体内产生。

[0027] 术语“受控释放”、“持续释放”、“延长释放”(extended release) 和“定时释放(timed release)”意在可互换地指其中药物非立即释放的任何含药物制剂，即对于“受控释放”制剂而言，经口施用不导致药物立即释放进吸收池(absorption pool)。这些术语可与 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版, Gennaro 编辑, Lippincott Williams&Wilkins(2003) 中定义的“非立即释放”互换使用。如本文所讨论的，可参考以下反应式来从动力学上定义立即释放和非立即释放：

[0028]



[0029] “吸收池”指特定吸收部位的所施用药物的溶液， k_r 、 k_a 和 k_e 分别为 (1) 药物从制剂中释放、(2) 吸收和 (3) 清除的一阶速率常数。对于立即释放剂型，药物释放的速率常数 k_r 远大于吸收速率常数 k_a 。对于受控释放的制剂，为相反情况，即 $k_r \ll k_a$ ，因而药物从剂型中释放的速率为药物向靶区域递送的限速步骤。

[0030] 术语“持续释放”和“延长释放”以其常规含义使用，指在延长的时间段（例如 12 小时或更长）中逐渐释放药物的药物制剂，优选（但非必需）导致在延长的时间段中药物的血液水平基本恒定。

[0031] 本文所使用的术语“延迟释放(delayed release)”指完整地通过胃并在小肠中溶解的药物制剂。

[0032] 本文所使用的术语“可药用赋形剂”指辅助活性剂向对象的施用和辅助其被对象吸收的物质。可用于本发明的药物赋形剂包括但不限于：粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和着色剂。本领域技术人员会认识到，在本发明中也可使用其他药物赋形剂。

[0033] 本文所使用的术语“对象”指动物如哺乳动物，包括但不限于：灵长类（例如人）、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。在一些实施方案中，对象是人。

[0034] 本文所使用的术语“治疗有效量或剂量”或“治疗充足量或剂量”或“有效或充足量或剂量”指对所施用对象产生治疗效果的剂量。确切的剂量取决于治疗目的，并且可以由本领域技术人员利用已知技术来确定（见例如：Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms(vols. 1-3, 1992) ;Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding(1999) ;Pickar, Dosage Calculations(1999) ; 和 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版, 2003, Gennaro 编辑, Lippincott, Williams&Wilkins)。

[0035] II. 晶形

[0036] 本发明提供了对钠依赖性葡萄糖共转运蛋白 SGLT (优选 SGLT2) 具有抑制作用的化合物的晶形。因此, 本发明的结晶化合物适于预防和治疗疾病和病症, 特别是代谢紊乱, 包括但不限于 I 型和 II 型糖尿病、高血糖症、糖尿病并发症 (例如视网膜病、肾病如进行性肾病、神经病、溃疡、微血管和大血管病、以及糖尿病足病)、胰岛素抗性、代谢综合征 (综合征 X)、高胰岛素血症、高血压、高尿酸血症、肥胖症、水肿、异常脂肪血症 (dyslipidemia)、慢性心力衰竭、动脉粥样硬化及相关疾病。

[0037] 本发明还提供了本发明晶形的药物组合物和前药。

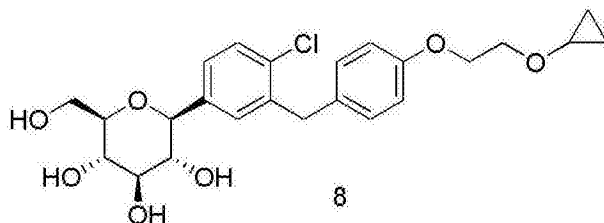
[0038] 本发明还提供了制备本发明的结晶化合物的合成方法。

[0039] 本发明还提供了单独或与其他治疗剂组合来使用本发明化合物晶形来治疗可受 SGLT 抑制之影响的疾病和病症的方法。

[0040] 本发明还提供了利用本发明化合物制备用于治疗可受 SGLT 抑制之影响的疾病和病症的药物的方法。

[0041] 在一个方面, 本发明提供了 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基) 苄基) 苄基)-6-(羟甲基) 四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三醇的晶形。化学结构如下:

[0042]



[0043] 本发明的结晶化合物可利用 X-射线粉末衍射 (XRPD)、拉曼光谱、差示扫描量热法 (DSC) 吸热、表明分解温度的热重分析 (TGA) 和晶体结构的晶胞来表征。

[0044] 在一些实施方案中, 本发明提供了特征为 XRPD 基本上与图 1 一致、峰基本上与图 2 一致的化合物的晶形。本发明的结晶化合物可具有基本上与图 2 一致的峰的任何组合。此外, 图 2 所列的每一个峰都可具有 ± 0.2 度 2θ (优选 ± 0.1 度 2θ) 的误差范围。

[0045] 在另一些实施方案中, 该化合物晶形的特征在于包含位于 5.4、11.2、11.3、11.9、12.9、15.5、16.3、17.8、19.1、20.0、20.6、20.7、21.2、22.8、23.0、23.4、23.6、23.9、24.7、25.4、25.8、27.8 和 28.2 度 2θ (± 0.1 度 2θ) 的一个或更多个峰的 X-射线粉末衍射图, 其中所述 XRPD 用 $\text{CuK}\alpha_1$ 射线产生。在另一实施方案中, 该化合物晶形的特征在于包含位于 5.4、11.2、11.3、11.9、12.9、15.5、16.3、17.8、19.1、20.0、20.6、20.7、21.2、22.8、23.0、23.4、23.6、23.9、24.7、25.4、25.8、27.8 和 28.2 度 2θ (± 0.1 度 2θ) 的两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、或者五个或更多个峰的 XRPD。在另一些实施方案中, 该化合物晶形的特征在于包含位于 12.9、19.1 和 20.7 度 2θ (± 0.1 度 2θ) 的峰的 XRPD。而在另一些实施方案中, 该化合物晶形的特征在于包含位于 11.2、12.9、15.5、17.8、19.1、20.0 和 20.7 度 2θ (± 0.1 度 2θ) 的峰的 XRPD。而在另一些实施方案中, 该化合物晶形的特征在于包含位于 5.4、11.2、11.9、12.9、15.5、16.3、17.8 和 19.1 度 2θ (± 0.1 度 2θ) 的峰的 XRPD。而在另一些实施方案中, 该化合物晶形的特征在于包含位于 5.4、11.2、11.9 和 12.9 度 2θ (± 0.1 度 2θ) 的峰的 XRPD。在另一实施方案中, 该化合物晶形的特征在于包含位于 11.2 和 12.9 度 2θ (± 0.1 度 2θ) 的峰的 XRPD。在另一些实施方案中, 化合物的晶形的特

征在于 XRPD 峰基本上与图 2 一致。

[0046] 本发明的结晶化合物的特征还在于拉曼光谱基本上与图 3 一致、峰基本上与图 4 一致。在一些实施方案中,该化合物晶形的特征在于包含位于约 353、688、825、1178、1205、1212、1608、2945、3010 和 3063 cm^{-1} 的一个或更多个峰的拉曼光谱。在另一实施方案中,该化合物晶形的特征在于包含两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、或者五个或更多个峰的拉曼光谱。在另一些实施方案中,该化合物晶形的特征在于包含位于约 353、688 和 825 cm^{-1} 的峰的拉曼光谱。在另一些实施方案中,该化合物晶形的特征在于拉曼光谱基本上与图 4 一致。

[0047] 本发明结晶化合物的特征还在于差异扫描量热法 (DSC) 吸热。在一些实施方案中,该化合物晶形的特征在于在约 136 $^{\circ}\text{C}$ 的 DSC 吸热。

[0048] 本发明结晶化合物的特征还在于晶胞数据基本上与图 7 一致。也可以使用热重分析法 (TGA) 表征本发明的结晶化合物。例如,典型的 TGA 基本上与图 5 所示一致,表明结晶化合物高于 200 $^{\circ}\text{C}$ 的热稳定性。

[0049] 在一些实施方案中,结晶化合物的特征在于至少以下一种:至少一个上述 XRPD 峰、至少一个上述拉曼峰、上述 DSC 吸热、上述关于热稳定性的 TGA 数据、以及上述和图 7 的晶胞数据。在另一些实施方案中,结晶化合物的特征在于至少以下两种:至少一个上述 XRPD 峰、至少一个上述拉曼峰、上述 DSC 吸热、上述关于热稳定性的 TGA 数据、以及上述和图 7 的晶胞数据。例如,结晶化合物的特征可以为:至少一个 XRPD 峰和至少一个拉曼峰、或至少一个 XRPD 峰和 DSC 吸热、或至少一个拉曼峰和 DSC 吸热、或至少一个 XRPD 峰和晶胞数据、或至少一个拉曼峰和晶胞数据等。

[0050] 在一些实施方案中,本发明的结晶化合物的特征在于包含位于 5.4、11.2、11.3、11.9、12.9、15.5、16.3、17.8、19.1、20.0、20.6、20.7、21.2、22.8、23.0、23.4、23.6、23.9、24.7、25.4、25.8、27.8 和 28.2 度 2θ (± 0.1 度 2θ) 的一个或更多个峰的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图 (其中所述 XRPD 用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 射线产生),以及位于约 353、688、825、1178、1205、1212、1608、2945、3010 和 3063 cm^{-1} 的一个或更多个峰的拉曼光谱。在另一些实施方案中,本发明的结晶化合物的特征在于包含位于 11.2、12.9、15.5、17.8、19.1、20.0、20.6、20.7、21.2 和 22.8 和 28.2 度 2θ (± 0.1 度 2θ) 的一个或更多个峰的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图 (其中所述 XRPD 用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 射线产生),以及位于约 353、688 和 825 cm^{-1} 的一个或更多个峰的拉曼光谱。在另一些实施方案中,本发明的结晶化合物的特征在于包含位于 11.2 和 12.9 度 2θ (± 0.1 度 2θ) 的一个或更多个峰的 X-射线粉末衍射 (XRPD) 图,其中所述 XRPD 用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 射线产生,以及位于约 353、688 和 825 cm^{-1} 的一个或更多个峰的拉曼光谱。

[0051] 在另一些实施方案中,本发明提供晶体形式的化合物 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

[0052] 本发明还包括同位素标记形式的 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,其中一个或更多个原子被一个或更多个具有特定原子质量或质量数的原子代替。可以整合进本发明化合物中的同位素的例子包括但不限于氢、碳、氮、氧、氟、硫和氯的同位素 (例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 和 ^{36}Cl)。同位素标记的化合物及其前药、以及同位素标记的可药用盐及其前药

在本发明的范围内。本发明同位素标记的化合物可用于测定化合物及其前药和代谢物的组织分布,用于该测定的优选同位素包括 ^3H 和 ^{14}C 。此外,在某些情况下用较重同位素(例如,氘(^2H))取代可以提高代谢稳定性,这具有治疗优势,例如延长体内半衰期或减少所需剂量。可以根据本文描述的方法,利用同位素标记的试剂代替未用同位素标记的试剂,来一般性制备本发明同位素标记的化合物及其前药。

[0053] III. 晶形的制备方法

[0054] 可以利用图 8 所概括的不同方法得到本发明的晶形。例如,可以直接由 L-脯氨酸复合物 7 制备结晶化合物 8。或者,可以从 L-脯氨酸复合物 7 中除去 L-脯氨酸以得到无定形的 8,然后将其结晶成晶体 8。晶体 8 也可以直接由粗制化合物 6 制备,其通过首先分离无定形 8 然后使其结晶以形成晶体 8,或者直接由粗制物 6 制备。

[0055] 制备晶体 8 的另一些方法对本领域技术人员是已知的。此外,可以重复每一结晶过程以除去额外的杂质。在一些实施方案中,可以使用多于一种的不同结晶过程来制备本发明的结晶化合物。

[0056] 在一些实施方案中,如实施例所述,可以从 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇与双 L-脯氨酸的共晶中制备晶体 8。简言之,将共晶起始材料溶入合适的溶剂(甲醇或乙醇)中以得到溶液,加入沉淀溶剂(precipitating solvent)例如水,以获得期望化合物的结晶。

[0057] 因此,本发明还提供了制备 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶形的方法,所述方法包括 (a) 通过混合使 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇双(L-脯氨酸)复合物与合适的溶剂合并以形成溶液;(b) 向溶液中加入沉淀溶剂以得到混合物;和 (c) 从步骤 (b) 的混合物中分离晶形。

[0058] 在一些实施方案中,本发明提供了制备 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶形的方法,所述方法包括 (a) 通过混合使 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇与合适的溶剂合并以形成溶液;(b) 向溶液中加入沉淀溶剂以得到混合物;和 (c) 从步骤 (b) 的混合物中分离晶形。

[0059] 在另一些实施方案中,本发明提供了制备 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶形的方法,所述方法包括 (a) 通过混合使无定形 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇与合适的溶剂合并以形成溶液;(b) 向溶液中加入沉淀溶剂以得到混合物;和 (c) 从步骤 (b) 的混合物中分离晶形。

[0060] 在上述方法的步骤 (a) 中,溶剂可以是适于形成溶液并与步骤 (b) 中所使用的沉淀溶剂混溶的任何溶剂。通常步骤 (a) 中的溶剂为极性溶剂,其在一些实施方案中为质子溶剂。合适的溶剂包括 C_1 - C_4 醇、乙二醇和聚乙二醇如 PEG400、链烷酸酯(如乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丙酯和乙酸丁酯)、乙腈、烷酮(如丙酮、丁酮、甲基乙基酮和甲基丙基酮)及

两种或更多种这些溶剂的混合物。更优选的溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、丙酮及两种或更多种这些溶剂的混合物。更优选的为甲醇和乙醇。在一个选择的实施方案中,在步骤 (a) 中所使用的溶剂为甲醇。

[0061] 上述方法的步骤 (a) 可以在一般在 0℃ 至溶剂的回流温度 (例如, 甲醇为 65℃) 的温度下进行。一个优选的温度范围为约 35℃ 至 100℃, 更优选地为约 45℃ 至 80℃。一旦得到溶液, 就加入沉淀溶剂。沉淀溶剂是这样的溶剂, 产物在其中的溶解度比在原始溶液溶剂中低得多。合适的沉淀溶剂包括水、醚、环醚、烷烃、环烷烃、苯基类及其混合物, 特别是 C₄-C₆ 脂肪醚、C₆-C₈ 烷烃、C₆-C₈ 环烷烃、苯基类 (如苯、甲苯和二甲苯) 及其混合物。沉淀溶剂的例子有二异丙醚、叔丁基甲醚 (TBME)、环己烷、甲基环己烷、己烷、庚烷、辛烷及其混合物。在一个选择的实施方案中, 沉淀溶剂为水。

[0062] 溶剂与起始原料的确切比例对于本发明来说不那么关键, 但是最佳比例可以得到更高产率和更均匀的结晶产物。上述方法中溶剂的比例可以从约 1 : 1 至约 1 : 9 的任何合适比例, 包括约 1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 6、1 : 7 和约 1 : 8。溶剂比例的范围优选为约 1 : 1 至约 1 : 9, 更优选为约 1 : 2 至约 1 : 7, 而更优选为约 1 : 2 至约 1 : 5。在一组实施方案中, 当使用甲醇作为溶剂而水作为沉淀溶剂时, 步骤 (b) 的混合物中甲醇与水的比例为按体积计约 1 : 1 至约 1 : 9, 更优选为按体积计约 1 : 5。

[0063] 复合物与溶剂 (如甲醇和水的混合物) 的比例可以是促进结晶的任何合适比例。例如, 复合物与溶剂的比例可以为约 1 : 5 (重量 / 体积, 或 w/v) 至约 1 : 50 (w/v), 包括约 1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 10、1 : 11、1 : 12、1 : 13、1 : 14、1 : 15、1 : 20、1 : 25、1 : 30、1 : 35、1 : 40 和约 1 : 45 (w/v)。复合物与溶剂的比例优选为约 1 : 10 至约 1 : 25 (w/v), 更优选为约 1 : 10 至约 1 : 15 (w/v)。在另一组实施方案中, 步骤 (b) 的混合物中复合物与溶剂和沉淀溶剂的比例为约 1 : 10 至约 1 : 25 (w/v)。在另一些实施方案中, 步骤 (b) 的混合物中复合物与甲醇和水的比例为约 1 : 10 至约 1 : 25 (w/v)。在另一些实施方案中, 步骤 (b) 的混合物中复合物与甲醇和水的比例为约 1 : 2 : 7 (w/v/v) 至约 1 : 3 : 10 (w/v/v), 优选约 1 : 2 : 10 (w/v/v)。

[0064] 用于使晶体 8 结晶的混合物还可以含有多种其他组分, 例如酸、碱和盐。可用于本发明的酸包括但不限于乙酸、甲酸、盐酸、硫酸及其他弱酸和强酸。可用于本发明的碱包括但不限于氨、氢氧化钠等。可用于本发明的盐包括但不限于氯化钠、氯化钾、碳酸钾等。在一些实施方案中, 上述方法中步骤 (b) 的混合物包含氢氧化钠。在一些实施方案中, 上述方法中步骤 (b) 的混合物包含氯化钠。

[0065] 在加入沉淀溶剂后, 一般将混合物保持在室温 (或冷却) 足够的时间以使产物的晶体形成完全。步骤 (b) 的混合物的温度优选与步骤 (a) 大致相同或更低。在储存期间, 优选将包含产物的溶液的温度降低至 -10℃ 至 25℃ 或更低, 更优选 -5℃ 至 15℃。可以在进行步骤 (b) 时搅拌或不搅拌。如上所指出的, 步骤 (b) 的条件可影响所得到的晶体的大小、形状和品质。

[0066] 可以利用本领域已知方法诱导结晶, 例如通过机械方式如利用玻璃棒刮擦或摩擦反应容器的接触表面。任选地, 可以用晶种接种饱和或过饱和溶液。用于使晶体 8 结晶的混合物还可以含有结晶化合物 8 的晶种。在一些实施方案中, 上述方法中的溶液或混合物包含本发明结晶化合物的晶种。

[0067] 可以通过从晶体中除去溶剂和沉淀溶剂来完成期望晶形的分离。这一般可以利用已知方法如过滤、抽滤、倾析或离心来完成。利用本领域技术人员已知的方法从晶形中除去任何过剩溶剂可以实现进一步分离,所述方法例如施加真空和 / 或在 20℃ 以上,优选 80℃ 以下,甚至更优选 50℃ 以下的温度加热。

[0068] 在另一些实施方案中,本发明提供制备 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶形的方法,所述方法包括 (a) 通过混合将 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇与合适的溶剂合并以形成溶液;和 (b) 从溶液中分离晶形。在另一些实施方案中,所述方法还包括向溶液中加入沉淀溶剂。在上述方法的步骤 (a) 中,溶剂可以是适于形成溶液的任何溶剂。合适的溶剂包括链烷酸酯如乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸丙酯和乙酸丁酯;醚如乙醚、甲基叔丁基醚;以及两种或更多种这些溶剂的混合物。更优选地,溶剂选自乙酸乙酯、乙醚、甲基叔丁基醚以及两种或更多种这些溶剂的混合物。更优选地,为乙酸乙酯和甲基叔丁基醚。(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇可为任何合适的形式,包括无定形、晶体或其组合。此外,(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇可为任何合适的纯度水平,例如纯化的或未纯化的。

[0069] 在一些实施方案中,(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇为无定形 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇。可以利用本领域已知的各种方式制备无定形 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(无定形化合物 8)。例如,可以利用已知的分离方法从粗制混合物 6 中分离无定形化合物 8。或者,可以利用本领域已知方法除去 L-脯氨酸来由复合物 7 制备无定形化合物 8。在一些实施方案中,可以通过混合将 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇双(L-脯氨酸)复合物与合适的溶剂混合物合并以形成溶液,然后从溶液中分离无定形 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,而从 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇双(L-脯氨酸)制备无定形 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇。合适的溶剂和溶剂混合物如上文所述。

[0070] IV. 药物组合物

[0071] 本发明还提供了药物组合物,其在可药用赋形剂中包含有效量的 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶形。

[0072] 可以将本发明提供的晶形掺入用于治疗性施用的多种制剂中。更具体地,可以通过与合适的可药用赋形剂或稀释剂配制在一起而将本发明的晶形配制成药物组合物,并且可以配制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂,例如片剂、胶囊剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、

糖丸剂、凝胶剂、浆液剂、软膏剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂和气雾剂。同样的,可以通过多种方式完成本发明晶形的施用,包括经口、口含、胃肠外、静脉内、真皮内(例如,皮下、肌肉内)、透皮等施用。此外,可以以例如药库(depot)或持续释放制剂通过局部方式而非全身方式施用晶形。

[0073] 在 Remington :The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Gennaro 编辑,Lippencott Williams&Wilkins(2003)中有适于本发明的合适制剂,该书通过引用并入本文。可以以本领域技术人员已知的方法制备本文所述的药物组合物,例如,通过常规混合、溶解、造粒、制糖衣、碾磨、乳化、胶囊化、包埋(entraping)或冻干处理的方式。以下方法和赋形剂仅为示例性而非限制性。

[0074] 在一个优选实施方案中,本发明的晶形被制备成用于在持续释放、受控释放、延长释放、定时释放或延迟释放制剂之递送,例如在含有治疗剂的固体疏水聚合物半透性基质中。已经确定了多种类型的持续释放材料,并且它们对于本领域技术人员是熟知的。当前的延长释放制剂包括膜包衣的片、多颗粒或微丸(pellet)系统,使用亲水或亲脂材料的基质技术,以及具有造孔赋形剂的蜡基片剂(例如,见 Huang 等 Drug Dev. Ind. Pharm. 29 : 79(2003);Pearnchob 等 Drug Dev. Ind. Pharm. 29 :925(2003);Maggi 等 Eur. J. Pharm. Biopharm. 55 :99(2003);Khanvilkar 等,Drug Dev. Ind. Pharm. 228 :601(2002);和 Schmidt 等, Int. J. Pharm. 216 :9(2001))。持续释放的递送系统可在数小时或数天的过程中释放化合物(取决于其设计),例如,经过 4、6、8、10、12、16、20、24 小时或更长时间。通常,可以利用天然或合成聚合物制备持续释放的制剂,例如,乙烯基吡咯烷酮聚合物如聚乙烯吡咯烷酮(PVP),羧乙烯基亲水聚合物,疏水和/或亲水的水胶体如甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素,以及羧聚乙烯(carboxypolymethylene)。

[0075] 还可以利用天然成分如矿物质(包括二氧化钛、二氧化硅、氧化锌和粘土)制备持续或延长释放的制剂(见美国专利 6,638,521,其通过引用并入本文)。可用于递送本发明的化合物的示例性延长释放制剂包括在以下美国专利中描述的那些:No. 6,635,680、6,624,200、6,613,361、6,613,358、6,596,308、6,589,563、6,562,375、6,548,084、6,541,020、6,537,579、6,528,080 和 6,524,621,其全部通过引用并入本文。特别有意义的受控释放制剂包括以下美国专利中描述的那些:No. 6,607,751、6,599,529、6,569,463、6,565,883、6,482,440、6,403,597、6,319,919、6,150,354、6,080,736、5,672,356、5,472,704、5,445,829、5,312,817 和 5,296,483,其全部通过引用并入本文。本领域技术人员将很容易认识到其他可使用的持续释放制剂。

[0076] 对于口服施用,可通过将本发明晶形与本领域熟知的可药用赋形剂组合来容易地配制。这些赋形剂使得能够将化合物配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊剂、乳剂、亲脂和亲水的悬液、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬液等用于被治疗患者口服摄取。可以通过将化合物与固体赋形剂混合、任选地研磨所得混合物、在加入合适助剂(如果期望)之后加工颗粒混合物以得到片剂或糖衣丸芯,来获得用于口服使用的药物制剂。合适的赋形剂特别为:填充剂如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制剂如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果期望,可以加入崩解剂,例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或者藻酸或其盐如藻酸钠。

[0077] 可用于口服的药物组合物包括由明胶制备的推入式胶囊 (push-fit capsule) 以及由明胶和塑化剂如甘油或山梨醇制备的密封软胶囊。推入式胶囊可包含与填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉和 / 或润滑剂如滑石或硬脂酸镁、以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中, 活性化合物可溶解或悬浮在合适的液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外, 可以加入稳定剂。所有用于口服的制剂应当为适于该施用的剂量。

[0078] 糖衣丸芯具有合适的包衣。为了该目的, 可以使用浓缩糖溶液, 其可任选地含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶 (carbopol gel)、聚乙二醇和 / 或二氧化钛、漆 (lacquer) 溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以向片剂或糖衣丸包衣中加入染料或色素以识别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0079] 还可以将本文所述晶形配制成为用于通过注射的胃肠外施用, 例如通过单次推注或持续输注。对于注射, 可以通过将化合物溶解、悬浮或乳化在水或非水溶剂中将其配制成制剂, 所述溶剂例如植物油或其他类似的油、合成脂肪酸甘油酯、高脂肪酸的酯或丙二醇, 并且如果期望还具有常规添加剂如增溶剂、等渗剂、助悬剂、乳化剂、稳定剂和防腐剂。在一些实施方案中, 可以将本发明的晶形配制到水溶液中, 优选生理相容的缓冲液如 Hank 溶液、林格液或生理盐水缓冲液。用于注射的制剂可以为单位剂型, 如在加有防腐剂的安瓿或多剂量容器中。组合物可以为油或水载体中的悬液、溶液或乳液形式, 并且可以含有配制剂 (formulatory agent) 如助悬剂、稳定剂和 / 或分散剂。

[0080] 用于胃肠外施用的药物组合物包括水溶形式活性成分的水溶液。此外, 可以将活性成分的悬液制备成合适的油性注射悬液。合适的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油如芝麻油、或合成脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三脂、或脂质体。水性注射悬液可含有提高悬液粘度的物质, 例如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。任选地, 悬液还可含有合适的稳定剂或提高化合物溶解度的试剂, 以使得能够制备高浓度溶液。或者, 活性成分可以是在使用前用合适载体如无菌无热原水重建的粉末形式。

[0081] 全身性施用也可以通过经粘膜或经皮方式实现。对于经粘膜或经皮施用, 在制剂中使用适于透过屏障的渗透剂。对于局部施用, 将试剂配制成软膏剂、霜剂、油膏剂、粉剂或凝胶剂。在一个实施方案中, 经皮递送剂可以是 DMSO。经皮递送系统可以包括如药物贴片 (patch)。对于经粘膜施用, 在制剂中使用适于透过屏障的渗透剂。这些渗透剂为本领域周知的。可在本发明中使用的示例性经皮递送制剂包括美国专利 No. 6, 589, 549、6, 544, 548、6, 517, 864、6, 512, 010、6, 465, 006、6, 379, 696、6, 312, 717 和 6, 310, 177 中描述的那些, 它们都通过引用并入本文。

[0082] 对于口腔施用, 组合物可以为常规方式配制的片剂或锭剂形式。

[0083] 除了之前描述的制剂外, 还可以将本发明的晶形配制成药库制剂 (depot preparation)。这种长效制剂可以通过植入 (例如皮下或肌内) 或通过肌肉注射施用。因此, 例如可以将化合物与合适的聚合物或疏水材料 (例如, 可接受油 (acceptable oil) 中的乳剂) 或离子交换树脂配制在一起, 或者作为略溶的衍生物如作为略溶性盐配制。

[0084] 药物组合物还可以包括合适的固相或凝胶相载体或赋形剂。这种载体或赋形剂的例子包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、多种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物如聚乙二醇。

[0085] 适于本发明使用的药用组合物包括包含治疗有效量的活性成分的组合物。本发明

还包括这样的药物组合物,其包含与有效量的作为组合伴侣 (combination partner) 的其他治疗剂混合的本发明晶形,所述治疗剂特别为用于治疗可受 SGLT 抑制之影响的疾病或病症的那些,例如抗糖尿病药物、降脂 / 调脂药物、用于治疗糖尿病并发症的药物、抗肥胖药物、抗高血压药物、抗高尿酸血症药物以及用于治疗慢性心力衰竭、动脉粥样硬化或相关疾病的药物。化合物和 / 或组合伴侣的有效量当然取决于治疗对象、病症的严重程度和施用方式。有效量的确定完全在本领域技术人员的能力之内,尤其是根据本文所提供的发明详述。一般地,如下确定化合物的有功效或有效量:首先施用低剂量或少量,然后逐渐增加施用量或剂量,直到在被治疗对象中观察到期望的治疗效果,同时没有或基本没有毒副作用。可用于确定施用本发明的合适剂量或剂量方案的方法描述在如 Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,第 11 版, Brunton、Lazo 和 Parker 编辑, McGraw-Hill (2006),和在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第 21 版, Gennaro 编辑, Lippencott Williams & Wilkins (2003) 中,因此将其两者通过引用并入本文。

[0086] V. 使用方法

[0087] 本发明还提供了使用 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶形预防和治疗疾病的方法。在一个实施方案中,本发明提供了治疗受 SGLT2 抑制之影响的疾病或病症的方法,所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的包含本发明化合物晶形的组合物。受 SGLT2 抑制之影响的疾病包括但不限于: I 型和 II 型糖尿病、高血糖症、糖尿病并发症(例如视网膜病、肾病、神经病、溃疡、微血管和大血管病、通风以及糖尿病足病)、胰岛素抗性、代谢综合征(综合征 X)、高胰岛素血症、高血压、高尿酸血症、肥胖症、水肿、异常脂肪血症、慢性心力衰竭、动脉粥样硬化、癌症及相关疾病,其包括向有此需要的对象施用有效量的 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇。在另一实施方案中,本发明提供了使用结晶化合物制备用于治疗以下疾病的药物的方法: I 型和 II 型糖尿病、高血糖症、糖尿病并发症、胰岛素抗性、代谢综合征、高胰岛素血症、高血压、高尿酸血症、肥胖症、水肿、异常脂肪血症、慢性心力衰竭、动脉粥样硬化、癌症及相关疾病。在另一些实施方案中,本发明提供了治疗 I 型糖尿病、II 型糖尿病、高血糖症、糖尿病并发症、胰岛素抗性、代谢综合征、高胰岛素血症、高血压、高尿酸血症、肥胖症、水肿、异常脂肪血症、慢性心力衰竭、动脉粥样硬化和癌症的方法。

[0088] 在另一些实施方案中,本发明提供给了治疗糖尿病的方法,所述方法包括向有此需要的对象施用治疗有效量的包含本发明化合物晶形的组合物。所述糖尿病可以是任何适当形式的糖尿病,包括但不限于 I 型糖尿病、II 型糖尿病和糖尿病并发症。在一些实施方案中,所述糖尿病为 I 型糖尿病。在另一些实施方案中,所述糖尿病为 II 型糖尿病。

[0089] 本发明还包括 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶形与其他治疗剂组合的用途,所述治疗剂特别是用于治疗上述疾病和病症的那些,例如抗糖尿病药物、降脂 / 调脂药物、用于治疗糖尿病并发症的药物、抗肥胖药物、抗高血压药物、抗高尿酸血症药物以及用于治疗慢性心力衰竭、动脉粥样硬化或相关疾病的药物。本领域技术人员将理解,以下讨论的其他治疗剂可具有多种治疗用途,并且不应当将在具体类别中所列的治疗剂理解为以任何方式限制其与本发明的化合物组合治疗的可用性。

[0090] 适于与本发明的 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶形组合使用的抗糖尿病药物的例子包括：胰岛素和胰岛素模拟物 (insulin mimetics)、磺酰脲类药物 (例如醋磺己脲 (acetohexamide)、氨磺丁脲、氯磺丙脲、格列本脲、格列波脲、格列齐特、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列本脲、格列吡脲、妥拉磺脲、甲磺环己脲、甲苯磺丁脲等)、胰岛素分泌增强剂 (例如 JTT-608、格列丁唑等)、双胍 (例如,二甲双胍、丁双胍、苯乙双胍等)、磺酰脲/双胍的组合 (例如格列本脲/二甲双胍等)、氯茴苯酸类 (meglitinides) (例如瑞格列奈、那格列奈、米格列奈等)、噻唑烷二酮类 (例如罗格列酮、吡格列酮、isaglitazone、netoglitazone、rivoglitazone、balaglitazone、达格列酮、CLX-0921 等)、噻唑烷二酮/双胍的组合 (例如吡格列酮/二甲双胍等)、oxadiazolidinediones (例如 YM440 等)、过氧化物酶体增殖剂活化受体 (PPAR)- γ 激动剂 (例如法格列酮、metaglidase、MBX-2044、GI 262570、GW1929、GW7845 等)、PPAR- α / γ 双激动剂 (例如莫格他唑 (muraglitazar)、naveglitazar、替格列扎 (tesaglitazar)、培利格列扎 (peliglitazar)、JTT-501、GW-409544、GW-501516 等)、PPAR- α / γ / δ 泛激动剂 (例如 PLX204、GlaxoSmithKline 625019、GlaxoSmithKline 677954 等)、类维 A 酸 X 受体 (RXR) 激动剂 (例如 ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、蓓萨罗丁等)、 α 葡萄糖苷酶抑制剂 (例如阿卡波糖、米格列醇等)、胰岛素受体酪氨酸激酶的刺激剂 (例如 TER-17411、L-783281、KRX-613 等)、三肽基肽酶 II 抑制剂 (例如 UCL-1397 等)、二肽基肽酶 IV 抑制剂 (例如西他列汀、维达列汀、地那列汀、沙格列汀、阿格列汀、dutogliptin、NVP-DPP728、P93/01、P32/98、FE 99901、TS-021、TSL-225、GRC8200、在美国专利 No. 6,869,947、6,727,261、6,710,040、6,432,969、6,172,081、6,011,155 中所描述的化合物等)、葡萄糖激酶活化剂 (例如 ARRY-403、吡格列汀 (R04389620)、R00281675、MK-0941、TTP355、GKA50、GKA60、GKM-001、PSN010、PSN-GK1、compounds described in Sarabu, R., 等, Expert Opinion on Therapeutic Patents, Vol. 21, No. 1, 2011, 第 13-33 页所述化合物等)、蛋白质酪氨酸磷酸酶 -1B 抑制剂 (例如 KR61639、IDD-3、PTP-3848、PTP-112、OC-86839、PNU-177496、在 Vats 等, Current Science, Vol. 88, No. 2, 25 January 2005, 第 241-249 页所述化合物等)、糖原磷酸化酶抑制剂 (例如 NN-4201、CP-368296 等)、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖 1,6-二磷酸酶抑制剂 (例如 CS-917、MB05032 等)、丙酮酸脱氢酶抑制剂 (例如 AZD-7545 等)、咪唑啉衍生物 (例如 BL11282 等)、肝糖异生抑制剂 (例如 FR-225659 等)、D- 手性肌醇、糖原合酶激酶 -3 抑制剂 (例如 Vats, R. K. 等, Current Science, 第 88 卷第 2 号, 2005 年 1 月 25 日, 第 241-249 页所述化合物等)、1 型 11- β -羟基类固醇脱氢酶抑制剂 (例如甘珀酸、INCB13739 等)、胰高血糖素受体拮抗剂 (例如 BAY-27-9955、NN-2501、NNC-92-1687 等)、胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1)、GLP-1 受体激动剂 (例如艾塞那肽、利拉鲁肽、CJC-1131、AVE-0100、AZM-134、LY-315902、GlaxoSmithKline 716155 等)、胰淀素 (amylin)、胰淀素类似物和激动剂 (例如普兰林肽等)、脂肪酸结合蛋白 (aP2) 抑制剂 (例如美国专利 No. 6,984,645、6,919,323、6,670,380、6,649,622、6,548,529 中所述化合物等)、 β -3 肾上腺素受体激动剂 (例如 solabegron、CL-316243、L-771047、FR-149175 等) 以及其他胰岛素敏感性增强剂 (例如 reglixane、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、

LY-510929、AR-H049020、GW-501516 等)。

[0091] 适于与本发明的结晶化合物组合使用的治疗糖尿病并发症的药剂的例子包括：醛糖还原酶抑制剂（例如依帕司他、咪瑞司他、托瑞司他、米那司他、泊那司他 (ponalrestat)、唑泊司他、非达司他、ascorbyl gamolenate、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、risarestat、折那司他、甲索比尼尔 (methosorbinil)、AL-1567、M-16209、TAT、AD-5467、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、lindolrestat、索比尼尔等)、晚期糖基化终末产物 (AGE) 形成抑制剂（例如吡咯胺、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、匹马吉定 (pimagedine) 等)、AGE 断裂剂（例如 ALT-711 等)、舒洛地特、5- 羟基 -1- 甲酰乙内脲、胰岛素样生长因子 -I、血小板衍生生长因子、血小板衍生生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、尿苷、蛋白激酶 C 抑制剂（例如鲁伯斯他 (ruboxistaurin)、米噪妥林 (midostaurin) 等)、钠通道拮抗剂（例如美西律、奥卡西平等)、核因子 - κ B (NF κ B) 抑制剂（例如 dexlipotam 等)、脂质过氧化物酶抑制剂（例如甲磺酸替拉扎特等)、N- 乙酰化 α - 连接的酸性二肽酶抑制剂（例如 GPI-5232、GPI-5693 等) 和肉碱衍生物（例如肉碱、左旋肉碱、左卡尼汀、ST-261 等)。

[0092] 适于与本发明的结晶化合物组合使用的抗高尿酸血症药剂的例子包括：尿酸合成抑制剂（例如别嘌呤醇、羟嘌呤醇等)、排尿酸药（例如丙磺舒、磺吡酮、苯溴马隆等) 和尿碱化剂（例如碳酸氢钠、柠檬酸钾、柠檬酸钠等)。

[0093] 适于与本发明的结晶化合物组合使用的降脂 / 调脂剂包括：羟基甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂（例如阿西替酯、阿伐他汀、柏伐他汀、carvastatin、西立伐他汀、考来酮、可伐他汀、达伐他汀、氟伐他汀、格仑伐地汀、洛伐他汀、美伐他汀、尼伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、利托那韦、瑞舒伐他汀、沙奎那韦、辛伐他汀、visastatin、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BMS-180431、BMY-21950、美国专利 No. 5, 753, 675、5, 691, 322、5, 506, 219、4, 686, 237、4, 647, 576、4, 613, 610、4, 499, 289 中所述化合物等)、纤维酸 (fibric acid) 衍生物（例如吉非贝齐、非诺贝特、苯扎贝特、贝罗贝特、必尼贝特、环丙贝特、克利贝特、氯贝特、依托贝特、尼可贝特、吡贝特、罗尼贝特、双倍特、益多脂 (theofibrate)、AHL-157 等)、PPAR- α 激动剂（例如 GlaxoSmithKline 590735 等)、PPAR- δ 激动剂（例如 GlaxoSmithKline 501516 等)、酰基辅酶 A : 胆固醇酰基转移酶抑制剂（例如阿伐麦布、依鲁麦布、依达麦布、来西贝特、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、C1-1011、DUP-129、U-73482、U-76807、TS-962、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-27677、FCE-28654、YIC-C8-434、C1-976、RP-64477、F-1394、CS-505、CL-283546、YM-17E、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004 等)、普罗布考、甲状腺激素受体激动剂（如碘塞罗宁、左甲状腺素、KB-2611、GC-1 等)、胆固醇吸收抑制剂（例如依泽替米贝、SCH48461 等)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 抑制剂（例如瑞拉帕地、darapladib 等)、微粒体甘油三酯转移蛋白抑制剂（例如 CP-346086、BMS-201038、美国专利 No. 5, 595, 872、5, 739, 135、5, 712, 279、5, 760, 246、5, 827, 875、5, 885, 983、5, 962, 440、6, 197, 798、6, 617, 325、6, 821, 967、6, 878, 707 中所述的化合物等)、低密度脂蛋白受体活化剂（例如 LY295427、MD-700 等)、脂肪氧合酶抑制剂（例如 WO 97/12615、WO 97/12613、WO 96/38144 中所述化合物等)、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂（例如乙莫克舍等)、鲨烯合酶抑制剂

(例如 YM-53601、TAK-475、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856、美国专利 No. 5, 712, 396、4, 924, 024、4, 871, 721 中所述化合物等)、烟酸衍生物(例如阿昔莫司、烟酸、烟酰胺、尼可莫尔、烟酸戊四醇酯、尼可地尔等)、胆酸螯合剂(例如考来替泊、考来烯胺、考来替兰、考来维仑、GT-102-279 等)、钠/胆酸协同转运蛋白抑制剂(例如 264W94、S-8921、SD-5613 等)和胆固醇酯转移蛋白抑制剂(例如 torcetrapib、JTT-705、PNU-107368E、SC-795、CP-529414 等)。

[0094] 适于与本发明的结晶化合物组合使用的抗肥胖药包括:血清素-去甲肾上腺素重吸收抑制剂(例如西布曲明、米那普伦、米塔扎平、文拉法辛、度洛西汀、去甲文拉法辛等)、去甲肾上腺素-多巴胺重吸收抑制剂(例如 radafaxine、安非他酮、安咪奈丁等)、血清素-去甲肾上腺素-多巴胺重吸收抑制剂(例如特索芬辛等)、选择性血清素重吸收抑制剂(例如西酞普兰、艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林等)、选择性去甲肾上腺素重吸收抑制剂(例如瑞波西汀、阿托莫西汀等)、去甲肾上腺素释放刺激剂(例如咯利普兰、YM-992 等)、减食欲剂(例如苯丙胺、甲基苯丙胺、右旋苯丙胺、苯丁胺、苄甲苯丙胺、苯二甲吗啉、苯甲吗啉、二乙胺苯丙酮、马吲哚、氟苯丙胺、右旋氟苯丙胺、苯丙醇胺等)、多巴胺激动剂(例如 ER-230、doprexin、甲磺酸溴隐亭等)、H₃组胺拮抗剂(例如 impentamine、噻普酰胺、ciproxifan、clobenpropit、GT-2331、GT-2394、A-331440 等)、5-HT_{2c} 受体激动剂(例如 1-(间氯苯基)哌嗪(m-CPP)、米塔扎平、APD-356(氯卡色林)、SCA-136(戊卡色林)、ORG-12962、ORG-37684、ORG-36262、ORG-8484、Ro-60-175、Ro-60-0332、VER-3323、VER-5593、VER-5384、VER-8775、LY-448100、WAY-161503、WAY-470、WAY-163909、MK-212、BVT. 933、YM-348、IL-639、IK-264、ATH-88651、ATHX-105 等(见例如 Nilsson BM, J. Med. Chem. 2006, 49 :4023-4034))、β-3 肾上腺素能受体激动剂(例如 L-796568、CGP 12177、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-331648、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696 等)、促胰酶素激动剂(例如 SR-146131、SSR-125180、BP-3. 200、A-71623、A-71378、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、GW-5823 等)、抗抑郁剂/乙酰胆碱酶抑制剂组合(例如艾拉法新/卡巴拉汀、舍曲林/加兰他敏等)、脂肪酶抑制剂(例如奥利司他、ATL-962 等)、抗癫痫剂(例如托吡酯、唑尼沙胺等)、瘦素、瘦素类似物和瘦素受体激动剂(例如 LY-355101 等)、神经肽 Y(NPY) 受体拮抗剂和调节剂(例如 SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814 等)、睫状神经营养因子(例如 Axokine 等)、甲状腺激素受体-β 激动剂(例如 KB-141、GC-1、GC-24、GB98/284425 等)、大麻素 CB1 受体拮抗剂(例如利莫那班、SR147778、SLV 319 等(见 Antel J 等, J. Med. Chem. 2006, 49 :4008-4016))、黑色素聚集激素受体拮抗剂(例如 GlaxoSmithKline 803430X、GlaxoSmithKline 856464、SNAP-7941、T-226296 等(见例如 Handlon AL 和 Zhou H, J. Med. Chem. 2006, 49 :4017-4022))、黑皮质素-4 受体激动剂(包括 PT-15、Ro27-3225、THIQ、NBI 55886、NBI 56297、NBI 56453、NBI 58702、NBI 58704、MB243 等(见例如 Nargund RP 等, J. Med. Chem. 2006, 49 :4035-4043))、选择性毒蕈碱受体 M₁拮抗剂(例如替仑西平、哌仑西平等)、阿片受体拮抗剂(例如纳曲酮、甲基纳曲酮、纳美芬、纳洛

酮、爱维莫潘、norbinaltorphimine、烯丙吗啡等) 及其组合。

[0095] 适于与本发明的结晶化合物组合使用的抗高血压药和用于治疗慢性心力衰竭、动脉粥样硬化或相关疾病的药物包括: 氯吡哌醇、血管紧张素转化酶抑制剂(例如卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、培哌普利、喹那普利、雷米普利等)、中性内肽酶抑制剂(例如赛奥芬、奥帕曲拉、MDL-100240、法西多曲、山帕曲拉、GW-660511、mixanpril、SA-7060、E-4030、SLV-306、依卡曲尔等)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(例如坎地沙坦酯、依普沙坦、厄贝沙坦、洛沙坦、奥美沙坦酯、替米沙坦、缬沙坦、他索沙坦、enoltasosartan 等)、内皮素转化酶抑制剂(例如 CGS 35066、CGS 26303、CGS-31447、SM-19712 等)、内皮素受体拮抗剂(例如全可利(tracleer)、西他生坦、安倍生坦、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、BMS-193884、达卢生坦、TBC-3711、波生坦、替唑生坦、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、enlasentan、BMS-207940 等)、利尿剂(例如氢氯噻嗪、苄氟噻嗪、三氯噻嗪、吲达帕胺、美托拉宗、呋塞米、布美他尼、托拉塞米、氯噻酮、美托拉宗、环戊噻嗪、氢氟甲噻、曲帕氨、美夫西特、苄氢氯噻嗪、戊氟噻嗪、甲氯噻嗪、阿佐塞米、依他尼酸、塔拉塞米、吡咯他尼、美替克伦、坎利酸钾、螺内酯、氨苯蝶啶、氨茶碱、西氯他宁、LLU- α 、PNU-80873A、异山梨醇、D-甘露醇、D-山梨醇、果糖、甘油、乙酰唑胺、醋甲唑胺、FR-179544、OPC-31260、利希普坦、考尼伐坦等)、钙通道拮抗剂(例如氨氯地平、苄普地尔、地尔硫草、非洛地平、依拉地平、尼卡地平、尼莫地平、维拉帕米、S-维拉帕米、阿雷地平、依福地平、巴尼地平、贝尼地平、马尼地平、西尼地平、尼索地平、尼群地平、硝苯地平、尼伐地平、非洛地平、普拉地平、乐卡地平、依拉地平、依高地平、阿折地平、拉西地平、伐尼地平、来米地平、地尔硫草、克仑硫草、法舒地尔、苄普地尔、加洛帕米等)、血管舒张抗高血压药(例如吲达帕胺、托屈嗪、肼屈嗪、卡屈嗪、布屈嗪等)、 β -阻断剂(醋丁洛尔、比索洛尔、艾司洛尔、普萘洛尔、阿替洛尔、拉贝洛尔、卡维地洛、美托洛尔等)、交感神经阻断剂(例如氨磺洛尔、特拉唑嗪、布那唑嗪、哌唑嗪、多沙唑嗪、普萘洛尔、阿替洛尔、美托洛尔、卡维地洛、尼普洛尔、塞利洛尔、奈必洛尔、倍他洛尔、吲哚洛尔、特他洛尔、贝凡洛尔、噻吗洛尔、卡替洛尔、比索洛尔、波吡洛尔、尼普洛尔、喷布洛尔、醋丁洛尔、替利洛尔、纳多洛尔、乌拉地尔、吲哚拉明等)、 α -2 肾上腺受体激动剂(例如可乐定、甲基多巴、CHF-1035、醋酸胍那苄、胍法辛、莫索尼定、洛非西丁、他利可索等)、中枢作用抗高血压剂(例如利舍平等)、血小板聚集抑制剂(例如华法林、双香豆素、苯丙香豆素、醋硝香豆醇、茴茛二酮、苯茛二酮、希美加群等)和抗血小板剂(例如阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹定、双嘧达莫、西洛他唑、廿六烷五烯酸乙酯、沙格雷酯、地拉卓、曲匹地尔、贝前列素等)。

[0096] 此外,在另一方面,本发明提供了药物组合物,其在可药用赋形剂中包含有效量的(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶形,以及作为组合伴侣的选自上述治疗剂组中的至少一种。

[0097] 本发明的结晶化合物还可以用于治疗糖代谢紊乱。在一些实施方案中,本发明提供了降低有此需要的对象的血糖的方法,所述方法包括向对象施用有效量的包含本发明化合物晶形的组合物。在另一些实施方案中,本发明提供了降低有此需要的对象的糖化血红蛋白(HbA1c)的血浆水平的方法,所述方法包括向对象施用有效量的包含本发明化合物晶

形的组合物。而在另一些实施方案中,本发明提供了提高有此需要的对象的尿中葡萄糖排泄的方法,所述方法包括向对象施用有效量的包含本发明化合物晶形的组合物。

[0098] 可以在持续的一段时间中预防性施用本发明的治疗以预防或推迟疾病或病症(例如高血糖症)的发作或发展,或治疗性施用以得到期望的效果(例如期望的血糖水平)。

[0099] 可以将(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶形单独地或与其组合伴侣一起,以治疗有效量的其可药用盐或前药形式或以药物组合物形式(其中化合物和/或组合伴侣与合适载体或赋形剂混合)向对象(如人患者、家养动物如猫或狗)施用。因此,(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶形和待与之组合的额外活性剂可以存在于单一制剂如胶囊或片剂中,或存在于分开的两个制剂中,所述分开的制剂可是相同或不同,例如为包含所选剂量的每种药剂的药盒形式。

[0100] 根据所选择的施用途径、组合物配方以及其他因素(如患者应答),化合物的合适剂量可能不同。可以根据个体患者的需要随时间提高或降低剂量。开始可给予患者低剂量,然后增加至患者可耐受的有效剂量。通常,当口服途径施用时,成人的可用剂量可为1至2000mg,优选1至200mg,当通过静脉途径施用时,为0.1至100mg,优选1至30mg,在每一种情况下都是每天施用1至4次。当把本发明的化合物与另一种治疗剂组合施用时,组合伴侣的有效剂量可以为通常推荐剂量的20%至100%。

[0101] 可以单独调整剂量和间隔以得到足够维持治疗效果的活性化合物血浆水平。优选地,通过施用单次日剂量来达到治疗有效的血清水平,但是本发明也包括有效的多次日剂量方案。在局部施用或选择性吸收的情况下,药物的有效局部浓度可能与血浆浓度不相关。本领域技术人员不需要过度实验就能对治疗有效的局部剂量进行优化。

[0102] 本说明书中所引用的全部出版物和专利申请都通过引用并入本文,如同每一单独的出版物或专利申请被明确并且单独指出通过引用并入本文。本文所引用的任何参考文献与本说明书的教导之间的任何冲突的解决都以后者为准。类似的,词或短语的本领域公认定义与本说明书所提供的词或短语的定义之间的任何冲突的解决都以后者为准。尽管为了清楚理解之目的已经通过附图和实施例详细描述了前述发明,但是受到本发明教导的本领域一般技术人员将很容易地对本发明做出一些修改和修饰而不离开所附权利要求精神和范围。将通过具体实施例对本发明进一步详细描述。

[0103] VI. 实施例

[0104] 提供以下实施例是为了描述之目的,而不是意在以任何方式限制本发明。本领域技术人员将很容易理解,可以改变或修改多种的非关键参数而产生基本相同的结果。

[0105] 除非另外指出,否则以下实施例中所示化合物的名称来自使用 ChemDraw Ultra version 10.0 所实现的 CambridgeSoft Struct = Name algorithm 的结构。除非另外指出,否则以下实施例中合成化合物的结构使用以下程序确定:

[0106] (1) 利用装配有包含 HP-5MS 柱(0.25 μ m 涂层;30m $\times$ 0.25mm)之 Agilent 6890 气相色谱仪的 Agilent 5973N 质谱仪得到气相色谱-电喷雾电离质谱(MS ESI)。离子源维持在 230 $^{\circ}$ C,谱从 25amu 至 500amu 扫描,每次扫描为 3.09 秒。

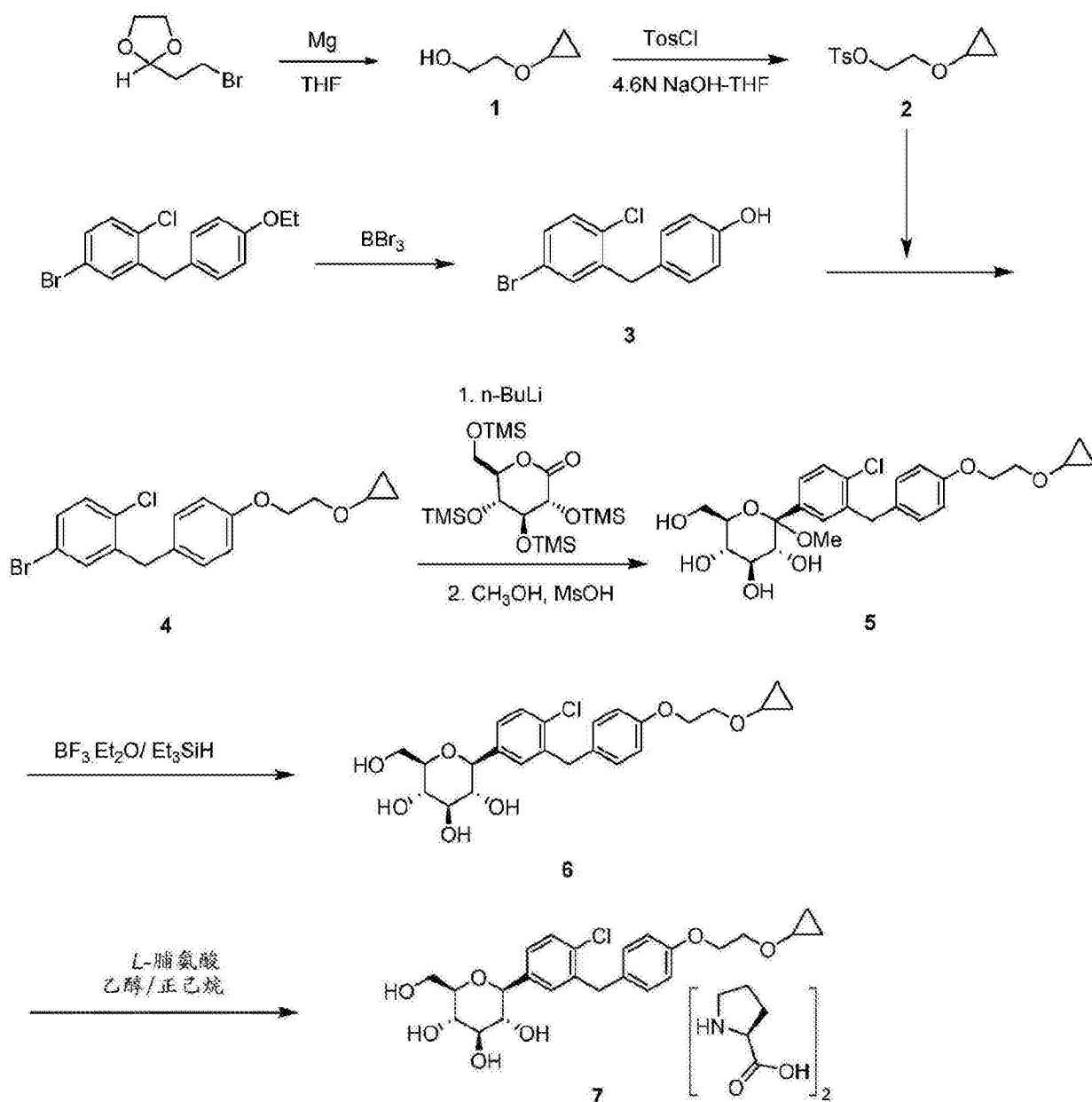
[0107] (2) 利用装配有四元泵、设定在 254nm 的可变波长检测器、XB-C18 柱 (4.6×50mm, 5 μm) 和电喷雾电离之 Finnigan LCQ 离子阱质谱仪的 Finnigan Surveyor HPLC 得到高压液相色谱质谱 (LC-MS)。根据源中离子数量, 使用可变离子时间从 80amu 至 2000amu 扫描谱。洗脱剂为 B : 乙腈和 D : 水。使用流速为 1.0mL/min 的 8min 内 10% 至 90% B 的洗脱梯度, 最后保持为 90% B 7min。总运行时间为 15min。

[0108] (3) 在 400MHz 或 300MHz 的 Varian Mercury-Plus 分光计上完成常规一维 NMR 谱。将样品溶解在获自青岛腾龙微波科技有限公司的氘化溶剂中并且转移到 5mm ID NMR 管中。在 293K 下得到光谱。记录 ppm 尺度的化学位移, 并且以合适的溶剂信号为参照, 例如用于 ¹H 谱的 DMSO-d₆ 的 2.49ppm、CD₃CN 的 1.93ppm、CD₃OD 的 3.30ppm、CD₂Cl₂ 的 5.32ppm 和 CDCl₃ 的 7.26ppm。

[0109] 当在整个本公开内容中使用以下缩写和首字母时, 其具有以下含义: ACN, 乙腈; Ac₂O, 乙酸酐; AcOEt, 乙酸乙酯; AcOH, 乙酸; AlBr₃, 溴化铝; AlCl₃, 氯化铝; BBr₃, 三溴化硼; BF₃·Et₂O, 三氟化硼醚合物; n-BuLi, 正丁基锂; s-BuLi, 仲丁基锂; t-BuLi, 叔丁基锂; t-BuOK, 叔丁醇钾; CaCl₂, 氯化钙; calc., 计算值; CD₃OD, 甲醇-d₄; CDCl₃, 氯仿-d; CF₃SO₃H, 三氟甲磺酸; CH₂Cl₂, 二氯甲烷; CH₂I₂, 二碘甲烷; CH₃CN, 乙腈; (COCl)₂, 乙二酰氯; DAST, (二乙氨基)三氟化硫; DCM, 二氯甲烷; DIAD, 偶氮二甲酸二异丙酯; DMAP, 4-二甲氨基吡啶; DMEM, Dulbecco 改良的 Eagle 培养基; DMF, N,N-二甲基甲酰胺; DMP, 戴斯马丁氧化剂; DMSO, 二甲基亚砷; EA, 乙酸乙酯; eq, 当量; ESI, 电喷雾电离; Et, 乙基; Et₃SiH, 三乙基硅烷; EtOAc, 乙酸乙酯; EtOH, 乙醇; FBS, 胎牛血清; h, 小时; H₂, 氢气; H₂SO₄, 硫酸; Hepes, 4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸; ¹H NMR, 质子核磁共振; HPLC, 高效液相色谱; IPA, 异丙醇 (2-丙醇); IPC, 过程控制 (In-Process Control); K₂CO₃, 碳酸钾; K₂CrO₇, 重铬酸钾; KOH, 氢氧化钾; LC-ESI-MS, 液相色谱电喷雾电离质谱; LC-MS, 液相色谱-质谱; Me, 甲基; MeOH, 甲醇; MeSO₃H, 甲磺酸; Mg, 镁; MgCl₂, 氯化镁; min, 分钟; MS, 质谱; MsOH, 甲磺酸; NaH, 氢化钠; NaHCO₃, 碳酸氢钠; NaOAc, 乙酸钠; NaOH, 氢氧化钠; Na₂SO₄, 硫酸钠; NH₄Cl, 氯化铵; Pd/C, 钯碳; PE, 石油醚; Ph, 苯基; POCl₃, 磷酰氯; PPh₃, 三苯基膦; R_f, 保留因子; rt, 室温; SOCl₂, 亚硫酰氯; TBAI, 四丁基碘化铵; TFA, 三氟乙酸; THF, 四氢呋喃; TLC, 薄层色谱; TMS, 三甲基硅烷基; Tris, 三羟甲基氨基甲烷 (或 2-氨基-2-(羟甲基)丙烷-1,3-二醇)。

[0110] 实施例 1. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇, 双 (L-脯氨酸) 复合物的制备

[0111]



[0112] 实施例 1A. 2- 环丙氧基乙醇 (1) HOCH2CH2OC1CC1 的制备

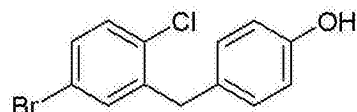
[0113] 向无水 THF (0.7L) 中的 Mg 粉 (86.7g, 3.6mol) 和碘 (催化剂) 的悬液中缓慢加入无水 THF (2L) 中的 1,2- 二溴乙烷 (460g, 2.4mol), 速度使得保持内部温度在 40-55℃ 之间。加入之后, 滴加无水 THF (750ml) 中的 2-(2- 溴乙基)-1,3- 二噁烷 (100g, 0.56mol) 溶液。将反应混合物在 40-55℃ 保持 16h, 然后通过加入氯化铵的水溶液来淬灭。将混合物用二氯甲烷萃取。将有机层通过硫酸钠干燥并且浓缩, 得到作为黄色油的标题产物 (27g), 其直接使用而不经进一步纯化。

[0114] 实施例 1B. 2- 环丙氧基乙基 4- 甲苯磺酸酯 (2) TsOCH2CH2OC1CC1 的制备

[0115] 在 -5 至 0℃ 向水 (180mL) 和 THF (180mL) 中的氢氧化钠 (32g, 0.8mol) 的搅拌溶液中加入实施例 1A (27g, 0.26mol)。之后滴加 THF (360mL) 中的对甲苯磺酰氯 (52g, 0.27mol)。

将反应混合物在 -5 至 0°C 保持 16 小时。之后将反应混合物在室温保持 30min。分离有机层并且用乙酸乙酯萃取水层 ($2 \times 1.0\text{L}$)。将合并的有机层用盐水洗涤, 经过 Na_2SO_4 干燥并且浓缩, 得到作为黄色油的粗产物 (53.3g)。其直接使用而不经进一步纯化。

[0116] 实施例 1C. 4-(5-溴-2-氯苄基) 苯酚 (3)

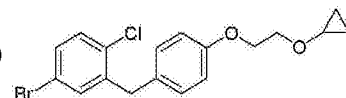


的制备

[0117] 在 -78°C 向二氯甲烷中的 4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基苄基) 苯 (747g, 2.31mol) 的搅拌溶液中缓慢加入三溴化硼 (1.15kg, 4.62mol)。将反应混合物升温至室温。当通过 TLC 测得反应完全时, 用水使反应淬灭。将混合物用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠的水溶液、水、盐水洗涤, 经过 Na_2SO_4 干燥并且浓缩。将残余物在石油醚中重结晶, 得到作为白色固体的标题化合物 (460g, 产率 68%)

[0118] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.23 ~ 7.29 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 6.79 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.00 (s, 2H)。

[0119] 实施例 1D. 4-溴-1-氯-2-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基) 苯 (4)

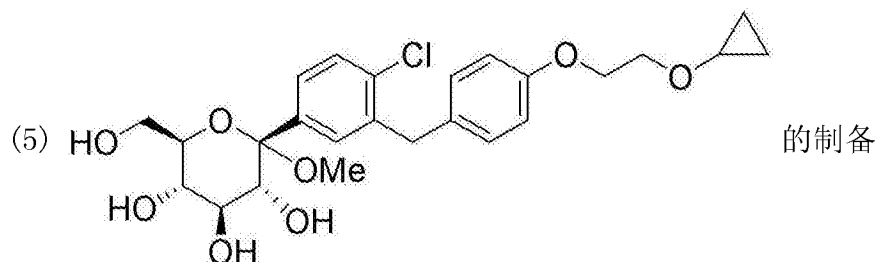


的制备

[0120] 将实施例 1C (56.7g, 210mmol) 和 Cs_2CO_3 (135g, 420mmol) 在 DMF (350mL) 中的混合物在室温搅拌 0.5h。加入实施例 1B (53.3g, 210mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。用水 (3L) 稀释并且用 EtOAc 萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并且浓缩。将残余物在用石油醚: 乙酸乙酯 (10 : 1) 洗脱的硅胶柱上通过快速柱层析纯化, 得到作为液体的标题化合物 (51g, 产率 64%)。

[0121] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.22 ~ 7.29 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 4.10 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H), 3.86 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H), 3.38-3.32 (m, 1H), 0.62-0.66 (m, 2H), 0.49-0.52 (m, 2H)。

[0122] 实施例 1E. (2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇

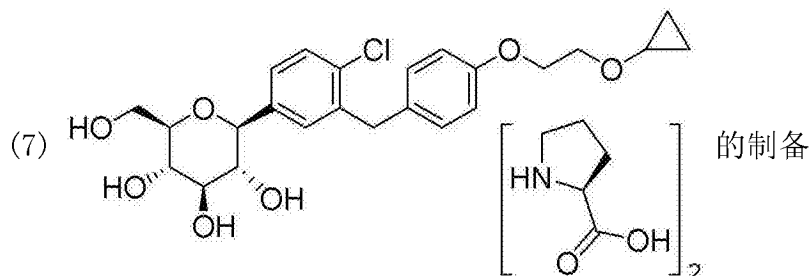


的制备

[0123] 在氩气下于 $-60 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下向无水 THF/ 甲苯 (1 : 2(v/v), 1.7L) 中的实施例 1D (213g) 的搅拌溶液中逐滴加入 n-BuLi (2.5M 己烷, 245.9mL)。将混合物搅拌 30min, 之后在 $-60 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下转移到甲苯 (1.6L) 中的 2,3,4,6-四-O-三甲基硅烷基- β -D-葡萄糖酸内酯 (310.5g) 的搅拌溶液中。将反应溶液在 $-60 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下持续搅拌 1h, 之后用饱和氯化铵水溶液 (1.5L) 淬灭。使混合物升温至室温并且搅拌 1h。分离有机层并且用乙酸乙酯萃取水层 ($3 \times 500\text{mL}$)。将合并的有机层用盐水 (1L) 洗涤, 经过 Na_2SO_4 干燥, 然后浓缩。将残余物

溶解在甲醇 (450mL) 中并且在 0℃ 加入甲磺酸 (9.2mL)。使溶液升温至室温并且搅拌 20h。用水 (500mL) 中的碳酸氢钠 (50g) 水溶液淬灭, 并且再加入水 (900mL)。将混合物用乙酸乙酯萃取 (3×1.0L)。将合并的有机层用盐水洗涤、经 Na₂SO₄ 干燥、浓缩并且直接用于下一步骤而不需要进一步纯化。

[0124] 实施例 1F. (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇, 双(L-脯氨酸)复合物



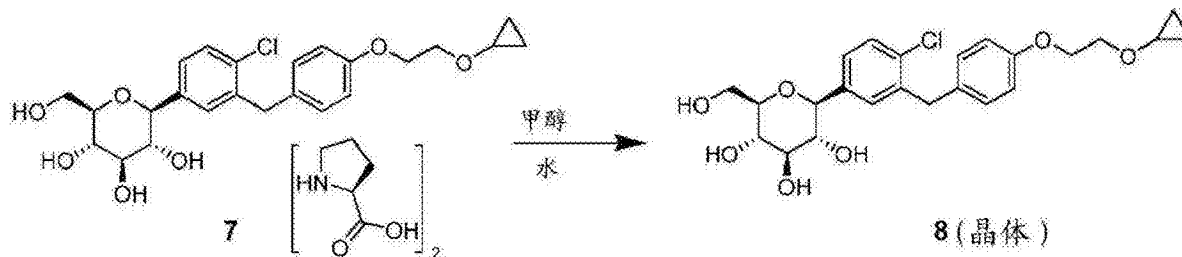
[0125] 在 -5℃ 向 CH₂Cl₂/CH₃CN (650mL : 650mL) 中的实施例 1E 的搅拌溶液中加入三乙基硅烷 (28.2mL, 563mmol), 之后加入 BF₃·Et₂O (52.3mL, 418.9mmol)。将反应物搅拌 16h, 同时允许温度逐渐升高至室温。将反应用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭至 pH 8.0。在真空下除去有机挥发物。将残余物在乙酸乙酯 (2.25L) 和水 (2.25L) 之间分配。将有机层分离、用盐水洗涤、经 Na₂SO₄ 干燥、然后浓缩, 得到粗产物 6 (230g, 纯度 82.3%)。将该产物与 L-脯氨酸 (113.7g) 在 EtOH/H₂O (15 : 1 v/v, 2.09L) 中于 80℃ 搅拌 1h, 此时其变成澄清溶液。向上述热溶液在 50min 中滴加己烷 (3.0L), 同时使温度保持在约 60℃。将反应混合物在室温搅拌过夜。将固体过滤, 用 EtOH/H₂O (15 : 1 (v/v), 2×300mL) 和己烷 (2×900mL) 洗涤, 在真空下于 45℃ 干燥 10h, 得到作为白色固体的纯的标题化合物 7 (209g)。纯度 (HPLC) 99.2% (UV)。

[0126] ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) : δ 7.25 ~ 7.34 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.03-4.11 (m, 5H), 3.96-4.00 (m, 2H), 3.83-3.90 (m, 3H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.36-3.46 (m, 6H), 3.21-3.30 (m, 3H), 2.26-2.34 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 4H), 0.56-0.57 (m, 2H), 0.52-0.53 (m, 2H)。

[0127] 实施例 2. 由复合物 7 直接制备结晶化合物 8

[0128] 本实施例描述了 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶形的制备。

[0129]



[0130] 向装配有机械搅拌器的 5.0L 四颈烧瓶中加入起始共晶 (150.0g) 和甲醇 (300mL)。用机械搅拌器 (轴式搅拌器, 2 个 9cm 的搅拌片) 将混合物在室温搅拌至形成云雾状溶液/悬液, 以 ~ 12.5mL/min 的速率向其中滴加蒸馏水 (1500mL)。因为向甲醇中加入水的放热

使混合物升温,所以在加入约 1/5 至 1/3 的水后混合物变澄清。在添加完成后,将反应以 80rpm 再持续搅拌 5h。将反应混合物经过中速滤纸过滤,将滤饼用蒸馏水洗涤 (450mL 然后 300mL),在使用油泵的真空 (约 6mm Hg) 下于 45℃干燥 48 小时,得到作为白色结晶固体的目标产物 (94.2g, 93.9%产率,纯度 (HPLC) :99.3%)。

[0131] 实施例 3. 由复合物 7 直接制备结晶化合物 8

[0132] 本实施例描述了制备结晶 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的替代性条件。

[0133] 程序 A :

[0134] 向 250mL 的四颈烧瓶中装入起始复合物 (10.0g) 和甲醇 (33.5mL)。在通过机械搅拌回流 20min 后形成澄清溶液。向其中在 20min 中缓慢滴加水 (67.0mL)。将反应混合物在油浴中缓慢冷取至室温 (25℃) 并且在室温下再搅拌 3h。用滤纸过滤反应混合物,将滤饼用水洗涤 (2×20mL)、在真空下于 65℃干燥 8h,得到白色结晶固体。产量 :6.0g (89.6%)。

[0135] 程序 B :

[0136] 向 250mL 的四颈烧瓶中装入起始复合物 (10.0g) 和甲醇 (33.5mL)。在通过机械搅拌回流 20min 后,固体未完全溶解。向其中在 20min 中缓慢滴加水 (67.0mL)。先是全部残余固体溶解,之后开始形成新的晶体。将反应混合物在室温下再搅拌 3h。用滤纸过滤反应混合物,将滤饼用水洗涤 (2×20mL)、在真空下于 65℃干燥 8 小时,得到白色结晶固体。产量 :6.0g (89.6%)。

[0137] 下表中总结了程序 A 和 B 以及由复合物 7 直接制备结晶 8 的其他条件。

[0138] 表 1. 结晶条件总结表

[0139]

复合物 (g)	甲醇 (mL)	水 (mL)	温度 (℃)	产率 (%)
4.0	20.0	80.0	70	87.4
10.0	33.5	67.0	25	89.6

[0140]

10.0	33.5	100.0	25	91.1
10.0	33.5	67.0	70	89.6

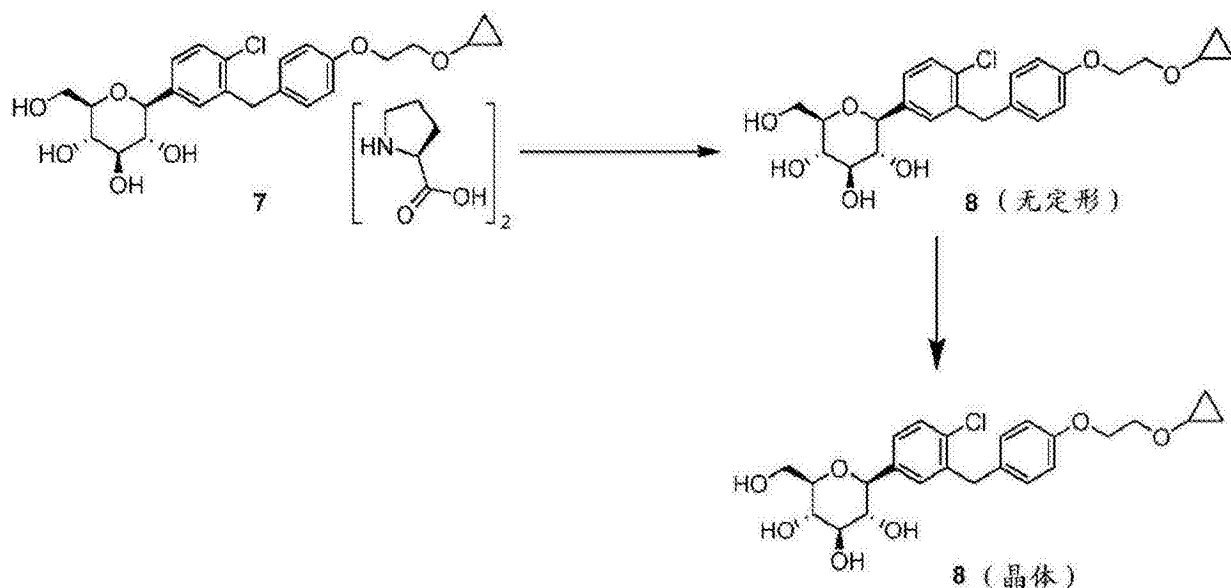
[0141] 实施例 4. 由复合物 7 直接制备结晶化合物 8

[0142] 本实施例描述了 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶形的制备。

[0143] 将化合物 7 (14.0kg) 溶解在甲醇 (36.2kg) 和去离子 (DI) 水 (11.2kg) 中然后过滤。再加入 DI 水 (41.3kg),然后在 35±5℃加入晶种以使化合物 8 从溶液中结晶。再加入 DI 水 (41.3kg) 以使沉淀完全。过滤所得浆状物,将产物固体在滤器上用 DI 水润洗、转移到盘子中、在真空下于~65℃干燥,得到 8.75kg 化合物 8。

[0144] 实施例 5. 由复合物 7 间接制备结晶化合物 8

[0145]

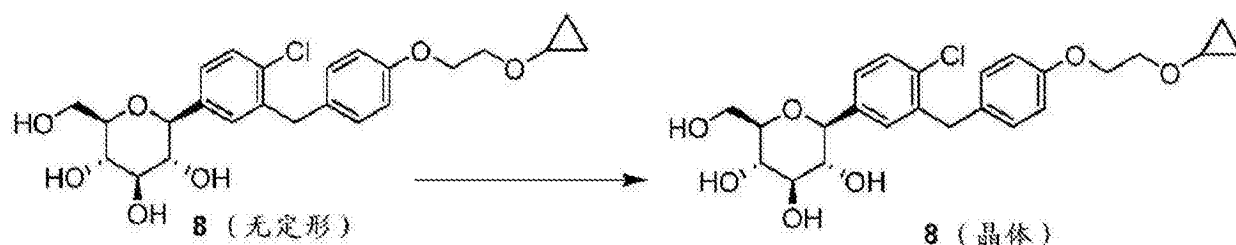


[0146] 向装配有双层叶片式搅拌器和玻璃冷凝器的 200L 搪玻璃反应器中连续加入复合物 7 (7.33kg)、乙酸乙酯 (67.5kg) 和纯净水 (74.0kg)。将混合物加热至回流并且在回流下搅拌 30min。使反应混合物冷却至约 50℃ 并且分离有机层，用乙酸乙酯 (34.0kg) 萃取水层。将合并的有机层用纯净水洗涤 (3×74.0kg) (IPC 测试表明，在用水洗涤三次后满足了 L-脯氨酸残余的 IPC 标准)。将混合物在真空 (～15mmHg) 下于 40℃ 浓缩 3h，直到液面降低至下层搅拌器叶轮以下。将混合物 (18kg) 放出并且转移到 20L 旋转蒸发器中。将混合物在真空 (40℃，～5mmHg) 下浓缩至体积尽可能小。在真空下于 40℃ 用甲醇 (10kg) 共沸除去残余的痕量乙酸乙酯。将残余物在油泵真空 (～6mmHg) 下于 40℃ 干燥 10h，得到作为白色无定形固体的 8 (4.67kg，纯度 (HPLC) :99.2%)，其不经过进一步纯化直接用于下一步骤。

[0147] 通过以下步骤完成重结晶。向装配有双层叶片式搅拌器和玻璃冷凝器的 100L 搪玻璃反应器中加入上述无定形 8 (4.67kg) 和甲醇 (18.0kg)。将混合物在 70℃ 回流 30 分钟至形成澄清溶液，向其中在 2 小时中加入纯净水 (45.0kg)。添加完成后 (反应温度为 41℃)，将反应混合物冷却至室温并且在室温搅拌 15 小时。过滤反应混合物，将湿滤饼用纯净水洗涤 (2×15kg) 并且在真空下于 55～60℃ 干燥 12 小时，得到作为米白色结晶固体的目标产物 (3.93kg，产率：两个步骤中为 84%；纯度 (HPLC) :99.7%)。

[0148] 实施例 6. 由无定形 8 直接制备结晶化合物 8

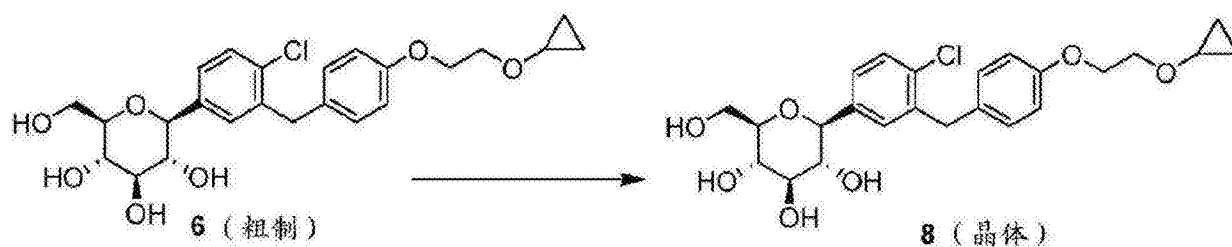
[0149]



[0150] 向 5L 四颈烧瓶中装入 8 (无定形) 116g 和甲醇 (580mL)。将反应混合物在机械搅拌下加热至 60℃，溶液变澄清。在 50℃ 下以 40mL/min 向反应溶液中滴加水 (2320mL)。将反应混合物在室温搅拌过夜。过滤反应混合物，将滤饼用水洗涤 (2×200mL)、在真空下于 55℃ 干燥 12 小时，得到白色晶体 8。产量为 112.8g (97.2%)。

[0151] 实施例 7. 由粗制物 6 直接制备结晶化合物 8 (利用晶种)

[0152]

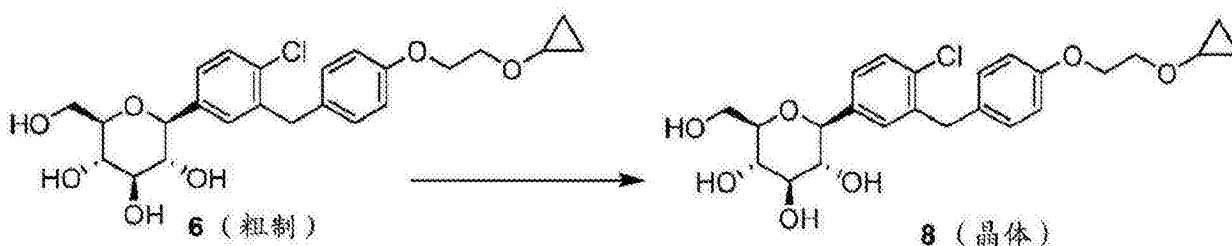


[0153] 本实施例描述了 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶形的制备。

[0154] 向 250mL 四颈烧瓶中装入 6 (12.0g, HPLC 纯度 :88.3%) 和甲醇 (48mL)。利用磁性搅拌 (120RPM) 回流 30min 后,向上述溶液中经过 20 分钟滴加水 (72mL)。再回流 30min 后,将混合物缓慢冷却至 40 至 45℃ 并且加入晶种 (10mg)。在 35 至 40℃ 再搅拌 2 小时后,将混合物缓慢冷却至 20 至 25℃ 并且再搅拌 16 小时。过滤混合物,将滤饼用水洗涤 (2×24mL)、在真空下于 60 至 65℃ 干燥 12 小时,得到米白色晶体 8。产量 10.6g (88.3%)。HPLC 纯度 :91.8%。

[0155] 实施例 8. 由粗制物 6 直接制备结晶化合物 8 (不利用晶种)

[0156]

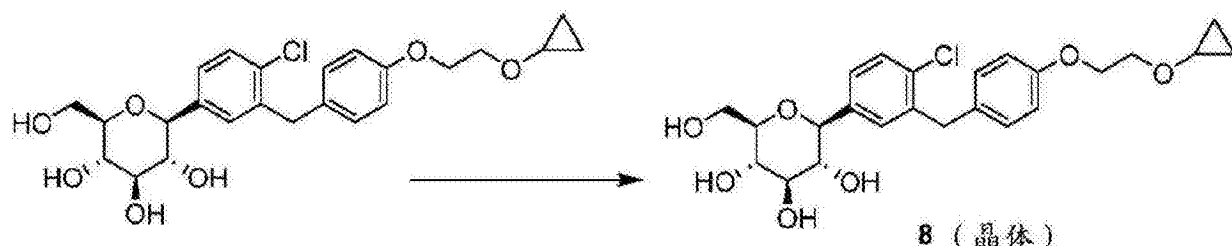


[0157] 本实施例描述了 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶形的制备。

[0158] 向 100mL 三颈烧瓶中装入 6 (5.0g, HPLC 纯度 :90.7%) 和甲醇 (20mL)。利用磁性搅拌 (120RPM) 回流 30min 后,向上述溶液中经过 20 分钟滴加水 (30mL)。再回流 30min 后,将混合物经过 3 小时缓慢冷却至 20 至 25℃。在 20 至 25℃ 再搅拌 60 小时后,过滤混合物,将滤饼用水洗涤 (2×10mL)、在真空下于 60 至 65℃ 干燥 12 小时,得到米白色晶体 8。产量 4.3g (86%)。HPLC 纯度 :92.6%。

[0159] 实施例 9. 利用单一溶剂制备结晶化合物 8

[0160]



[0161] 本实施例描述了 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶形的制备。

苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的晶形的制备。

[0162] 向 40mL 玻璃瓶中装入 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (300mg, HPLC 纯度:99.6%) 和乙醇 (10mL)。在 20 至 25℃ 摇动 15min 后固体完全溶解。保持溶液静止,但是允许溶剂缓慢蒸发。2 周后,仅留下约 2mL 乙醇并且形成了大量针状晶体。过滤混合物,在真空下于 60 至 65℃ 干燥 12h,得到白色结晶 8。产量 246mg (82%)。HPLC 纯度:99.7%。

[0163] 实施例 10. 化合物 8 的重结晶

[0164] 在约 60℃ 用尽可能少量的溶剂溶解约 100mg 的结晶化合物 8。将溶液过滤并且分成两份,一份在冰浴中冷却并且搅拌 (快速),另一份通过暴露于环境大气和温度下自然冷却 (缓慢)。将固体收集在滤器上、干燥并且用 XRPD 进行分析。下表归纳了溶剂和重结晶的结果。形成的所有晶体都与起始材料的 XRPD 相同。

[0165] 表 2. 从热饱和溶液中使化合物 8 结晶的总结

[0166]

溶剂	方法 ¹	结果 ²
ACN	快	晶体, 无变化
	慢	晶体, 无变化
95%EtOH	快	晶体, 无变化
	慢	晶体, 无变化
EtOAc	快	晶体, 无变化
	慢	晶体, 无变化
IPA	快	晶体, 无变化
	慢	晶体, 无变化
丁醇	快	晶体, 无变化
	慢	晶体, 无变化
丁酮	快	晶体, 无变化
	慢	晶体, 无变化
1,4-二噁烷-庚烷 (1:1)	快	晶体, 无变化
	慢	无晶体
IPA-EtOAc (1:1)	快	晶体, 无变化
	慢	晶体, 无变化

[0167] ¹快=在冰浴中冷却;慢=通过暴露于环境大气和温度来冷却。²无变化=产物的 XRPD 与起始材料的 XRPD 相同。

[0168] 实施例 11. 结晶化合物 8 的低吸湿性

[0169] 在 25℃ 下于 75% 和 92.5% 相对湿度测定粉末形式结晶化合物 8 的吸水倾向性多至 10 天。试剂包括:(1) 水:自制, MilliQ, 18.2MΩ;(2) NaCl:AR 级;(3) KNO₃:AR 级;(4) 用于 25℃/75% RH 对照的具有多余的 NaCl 固体的饱和 NaCl 溶液;(5) 用于 25℃/92.5% RH 对照的具有多余的 KNO₃ 固体的饱和 KNO₃ 溶液。所使用的设备包括 (1) 干燥器, 240mm ID; 和 (2) 具盖称量瓶:50mm ID×30mm 高。

[0170] 将饱和盐溶液和固体转移到单独的干燥器中并且在 25℃ 平衡至少过夜, 以达到期望的相对湿度读数。在每个干燥器中放置 4 个称量瓶并且平衡过夜。称量空的称量瓶并且记录毛重 (W₁)。向各干燥器中的三个称量瓶中加入 0.5g 结晶化合物 8, 形成厚 1-2mm 的薄层。记录各瓶中的样品重量 (W₂)。空的称量瓶用作空白校准。将这些瓶打开盖子留在各干燥器中。在第 1、5 和 10 天将盖子盖上并且精确称量各瓶 (W₃)。称量后将瓶子放回各干燥器并立即打开盖子。

[0171] 使用以下公式计算增重:

[0172]

$$\text{重量增加 \%} = \frac{W_3 - W_1 - W_2 - W_B}{W_2} \times 100\%$$

[0173] W_B=空称量瓶的重量增加。

[0174] 表 3. 结晶化合物 8 在 25℃/75% RH 的测定结果

[0175]

Wt	空瓶	样品重量	外观	瓶子 + 样品	样品重量	重量增加	外观
	开始			第 1 天			
1	30.36142	0.50434	白色粉末	30.86727	0.50585	0.32914%	白色粉末
2	32.96588	0.50631	白色粉末	33.47323	0.50735	0.23503%	白色粉末
3	31.27798	0.50066	白色粉末	31.77934	0.50136	0.16978%	白色粉末
空白	31.92783			31.92768	-0.00015		
平均						0.24465%	
				第 5 天			
1				30.86648	0.50506	0.10509%	白色粉末
2				33.47339	0.50751	0.19948%	白色粉末
3				31.77962	0.50164	0.15779%	白色粉末
空白				31.92802	0.00019		
平均						0.15412%	
				第 10 天			
1				30.86738	0.50596	0.35095%	白色粉末
2				33.47321	0.50733	0.23108%	白色粉末
3				31.77947	0.50149	0.19574%	白色粉末
空白				31.92768	-0.00015		
平均						0.25926%	

[0176] 表 4. 在 5℃ /92.5% RH 结晶化合物 8 的测定结果

[0177]

	空瓶	样品重量	外观	瓶子 + 样品	样品重量	增重	外观
	开始			第 1 天			
1	34.11948	0.50356	白色粉末	34.62330	0.50382	0.05362%	白色粉末
2	30.13094	0.50215	白色粉末	30.63360	0.50266	0.10355%	白色粉末
3	33.01277	0.50546	白色粉末	33.51923	0.50646	0.19982%	白色粉末
空白	40.35822			40.35821	-0.00001		
平均						0.11900%	
				第 5 天			
1				34.62358	0.50410	0.04170%	白色粉末
2				30.63446	0.50352	0.20711%	白色粉末
3				33.51977	0.50700	0.23939%	白色粉末
空白				40.35855	0.00033		
平均						0.16273%	
				第 10 天			
1				34.62472	0.50524	0.26015%	白色粉末
2				30.63428	0.50334	0.16330%	白色粉末
3				33.51994	0.50717	0.26511%	白色粉末
空白				40.35859	0.00037		
平均						0.22952%	

[0178] 结晶化合物 8 的粉末样品在 25℃ 下于 75% 和 92.5% 相对湿度经过 10 天的重量增加低于 0.26%。因此,在研究条件下粉末形式的结晶化合物 8 表现出低的吸湿性。

[0179] 实施例 12. 含结晶化合物 8 的胶囊的制备

[0180] 为了制备含结晶化合物 8 的胶囊,将化合物与硅化微晶纤维素 (Prosolv HD90) 共混,然后通过 #30 筛筛进聚乙烯袋中。取出一部分结晶化合物 8/Prosolv HD90 共混物。通过 #30 筛将硬脂酸镁筛进这一部分中并且将混合物共混。将该三组部分装回到更多的化合物 8/Prosolv HD90 共混物中,并且将混合物进一步共混。将最终的共混物装进聚乙烯袋中。称量空胶囊壳 (尺寸 2) 以确定平均胶囊重量。将聚乙烯袋中的最终共混物加入 MG2 Planeta 装胶囊器中,每一胶囊装入约 100mg 的最终共混物。约每 5 至 10 分钟,从装填的胶囊中取样用于测量可接受的填充量。其如下实现:取 10 个装填胶囊样品,称量每一装填胶

囊,将结果与胶囊加上目标装填 100mg 的共混物的理论平均重量进行比较。用另外 10 个胶囊肉眼检查裂缝、缺口、压痕、不期望的痕迹裂口和封闭情况。如果有必要,可以调节包封和共混物装填过程,以保持向胶囊中装入合适的目标重量。将可接受的胶囊放在双层聚乙烯袋中用于进一步处理。电子控制地将封装的胶囊按装量分选,舍弃在胶囊中装入少或多的重量的,将在胶囊中装入了可接受重量的用于进一步处理。将选中的可接受重量的胶囊抛光并且放到双层聚乙烯袋中。

[0181] 实施例 5. 含有晶体 8 的 20mg 胶囊的组分。

[0182]

组分	每单位的量 (mg/胶囊)	功能	质量标准
结晶化合物 8	20.00	活性成分	自制
硅化微晶纤维素 (Prosolv® HD90)	79.40	助滑剂和亲水基质	USP/NF; Ph. Eur., JP.
硬脂酸镁 (HyQual®, 蔬菜级)	0.60	润滑剂	USP/NF; Ph. Eur., JP
大小 2, 明胶, 白色, Coni-Snap® (0999) 不透明体和帽	1	胶囊壳	内部

[0183] 尽管为了清楚理解之目的已经通过附图和实施例详细描述了前述发明,但是本领域技术人员将理解,可以在所附权利要求的范围进行一些改变和修改。此外,本文提供的每一引用内容都整体通过引用并入本文,其程度与通过引用单独并入的各引用内容相同。当本申请与本文所提供的引用内容存在冲突时,以本申请为准。

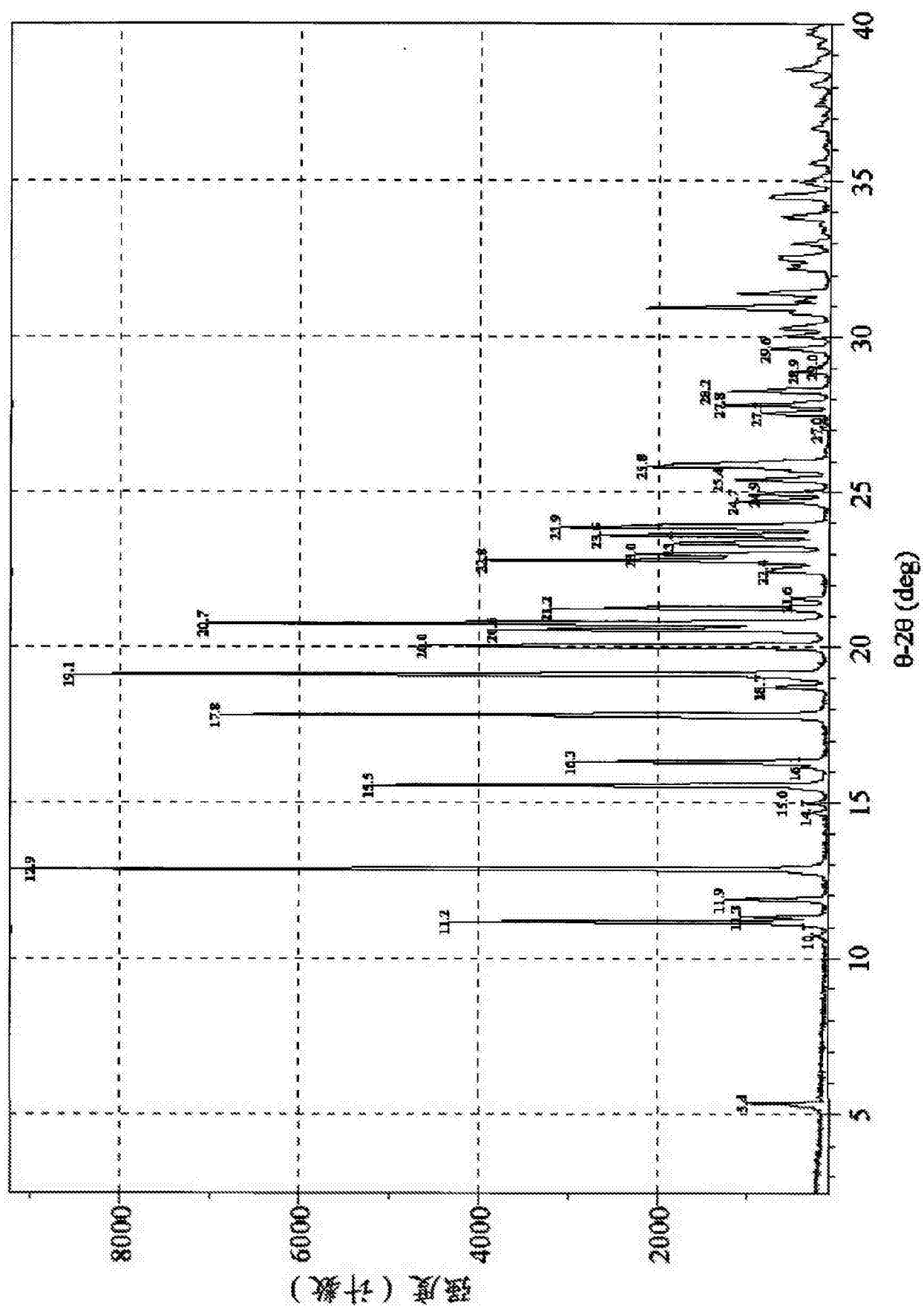


图 1

2 θ	晶面间距(d space)(Å)	强度	(%)
5.4 ± 0.1	16.509 ± 0.314	11	
10.7 ± 0.1	8.255 ± 0.078	3	
11.2 ± 0.1	7.922 ± 0.071	47	
11.3 ± 0.1	7.817 ± 0.069	12	
11.9 ± 0.1	7.445 ± 0.063	14	
12.9 ± 0.1	6.886 ± 0.054	100	
14.7 ± 0.1	6.035 ± 0.041	3	
15.0 ± 0.1	5.908 ± 0.039	4	
15.5 ± 0.1	5.700 ± 0.037	56	
16.1 ± 0.1	5.494 ± 0.034	5	
16.3 ± 0.1	5.438 ± 0.033	32	
17.8 ± 0.1	4.982 ± 0.028	75	
18.7 ± 0.1	4.744 ± 0.025	9	
19.1 ± 0.1	4.641 ± 0.024	92	
20.0 ± 0.1	4.430 ± 0.022	50	
20.6 ± 0.1	4.320 ± 0.021	41	
20.7 ± 0.1	4.282 ± 0.021	76	
21.2 ± 0.1	4.182 ± 0.020	35	
21.6 ± 0.1	4.121 ± 0.019	6	
22.4 ± 0.1	3.963 ± 0.018	8	
22.8 ± 0.1	3.903 ± 0.017	42	
23.0 ± 0.1	3.870 ± 0.017	24	
23.4 ± 0.1	3.810 ± 0.016	20	
23.6 ± 0.1	3.770 ± 0.016	29	
23.9 ± 0.1	3.725 ± 0.015	34	
24.7 ± 0.1	3.604 ± 0.014	12	
24.9 ± 0.1	3.570 ± 0.014	9	
25.4 ± 0.1	3.506 ± 0.014	12	
25.8 ± 0.1	3.450 ± 0.013	23	
27.0 ± 0.1	3.299 ± 0.012	2	
27.5 ± 0.1	3.240 ± 0.012	9	
27.8 ± 0.1	3.208 ± 0.011	14	
28.2 ± 0.1	3.159 ± 0.011	13	
28.9 ± 0.1	3.090 ± 0.010	5	
29.0 ± 0.1	3.074 ± 0.010	3	
29.6 ± 0.1	3.020 ± 0.010	8	

图 2

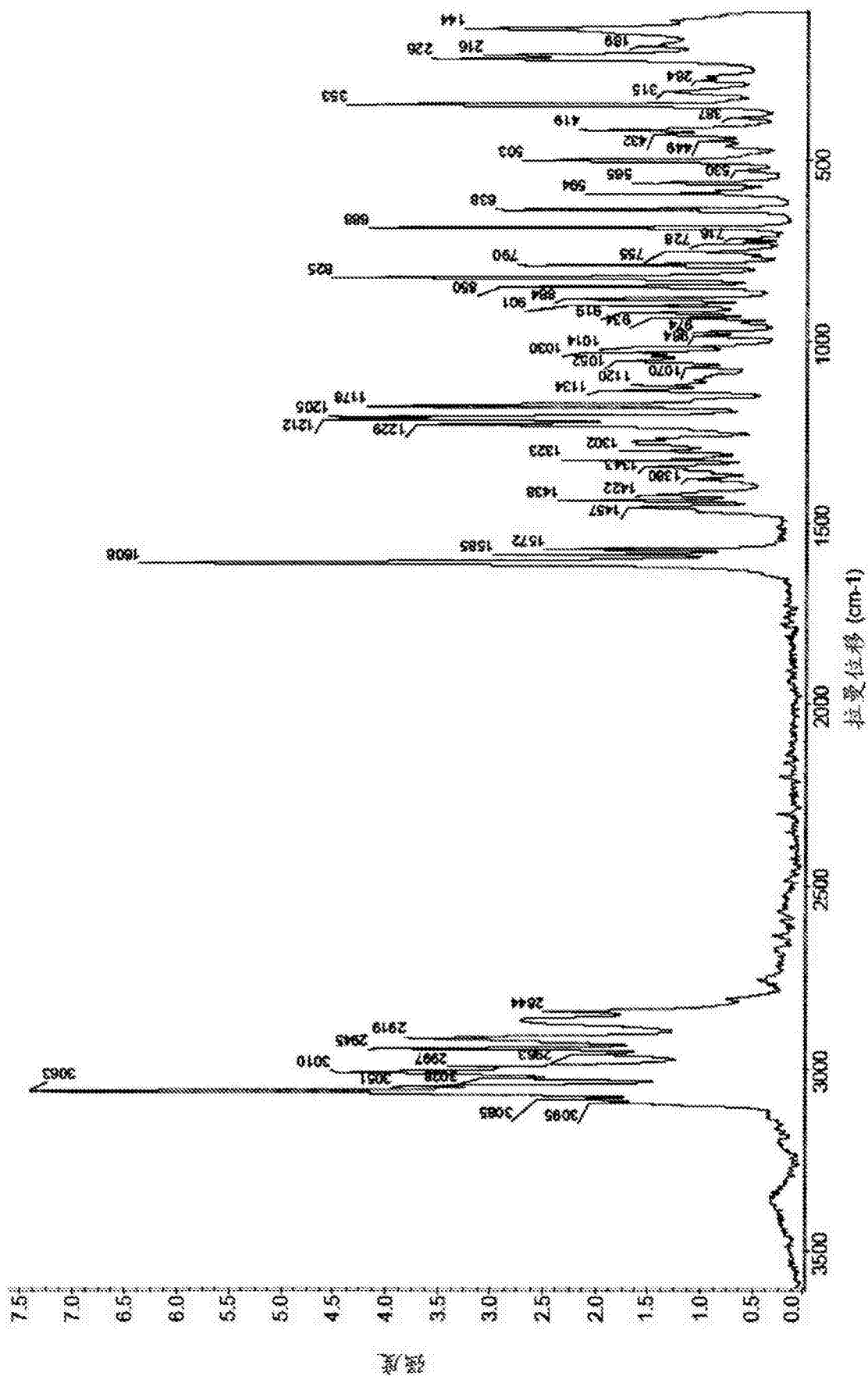


图 3

结晶(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四

氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的拉曼峰列表 (cm^{-1})

144	1438
189	1457
216	1572
226	1585
284	1608
315	2844
353	2919
387	2945
419	2963
432	2997
449	3010
503	3028
530	3051
565	3063
594	3085
638	3095
688	
716	
728	
755	
790	
825	
850	
884	
901	
919	
934	
974	
984	
1014	
1030	
1052	
1070	
1120	
1134	
1178	
1205	
1212	
1229	
1302	
1323	
1343	
1380	
1422	

图 4

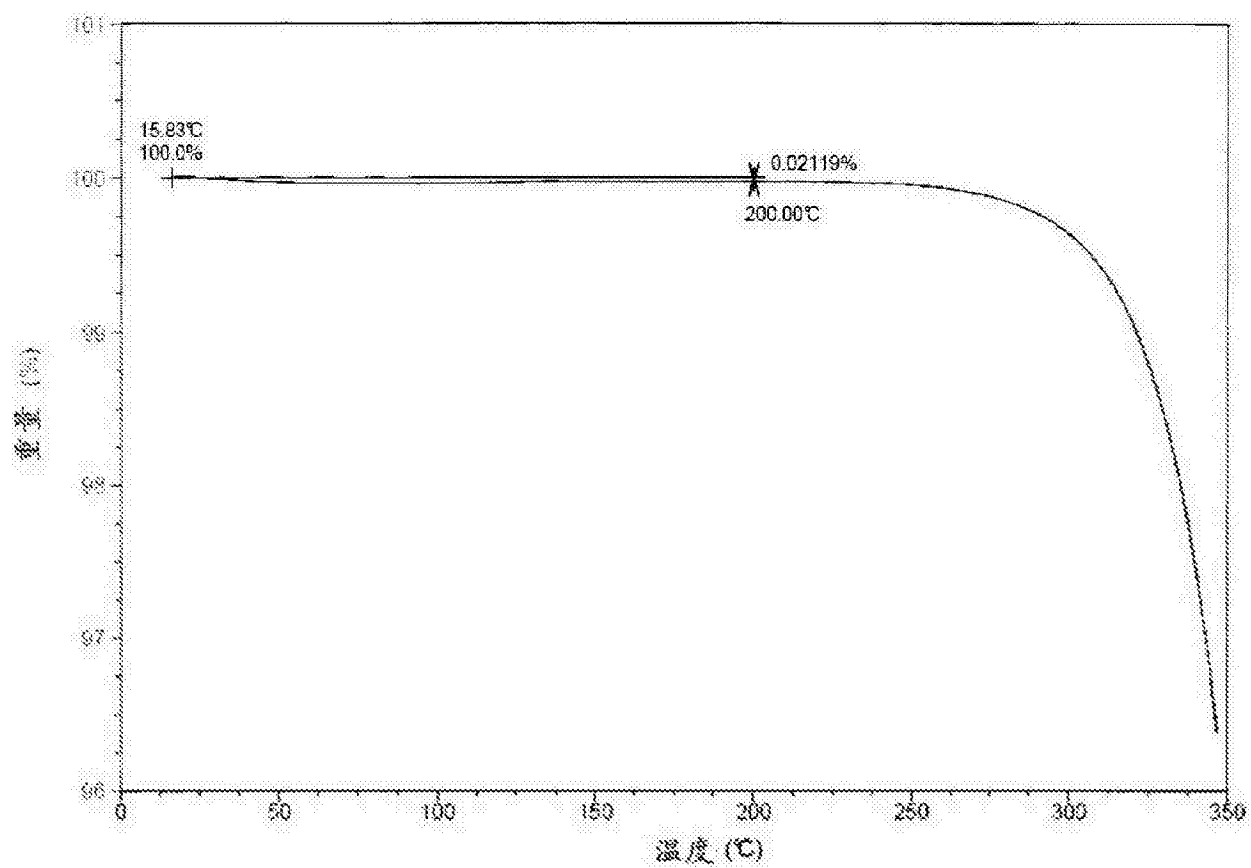


图 5

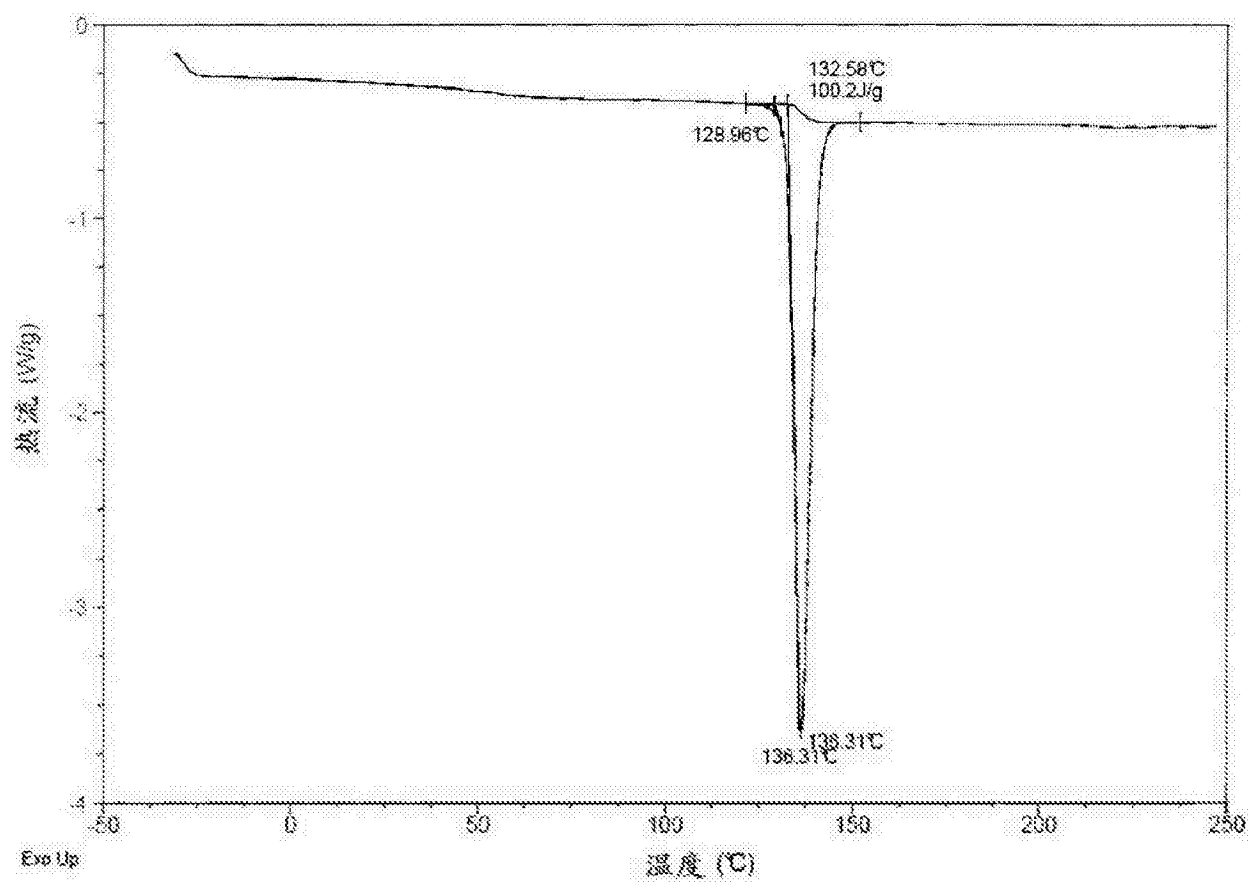


图 6

晶族和 空间群	单斜晶系 $P2_1 (\#4)$
Z'/Z	1 / 2
a (Å)	7.960
b (Å)	8.860
c (Å)	16.560
α (deg)	90
β (deg)	95.71
γ (deg)	90
体积 ($\text{\AA}^3/\text{晶胞}$)	1162.1
V/Z ($\text{\AA}^3/\text{对称单元}$)	581.1
推测的组成 ^a	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_7\text{Cl}$
密度 (g/cm^3) ^a	1.329
溶剂重量分数(%) ^a	N/A

^a强度和溶剂重量分数是基于推测的组成

图 7

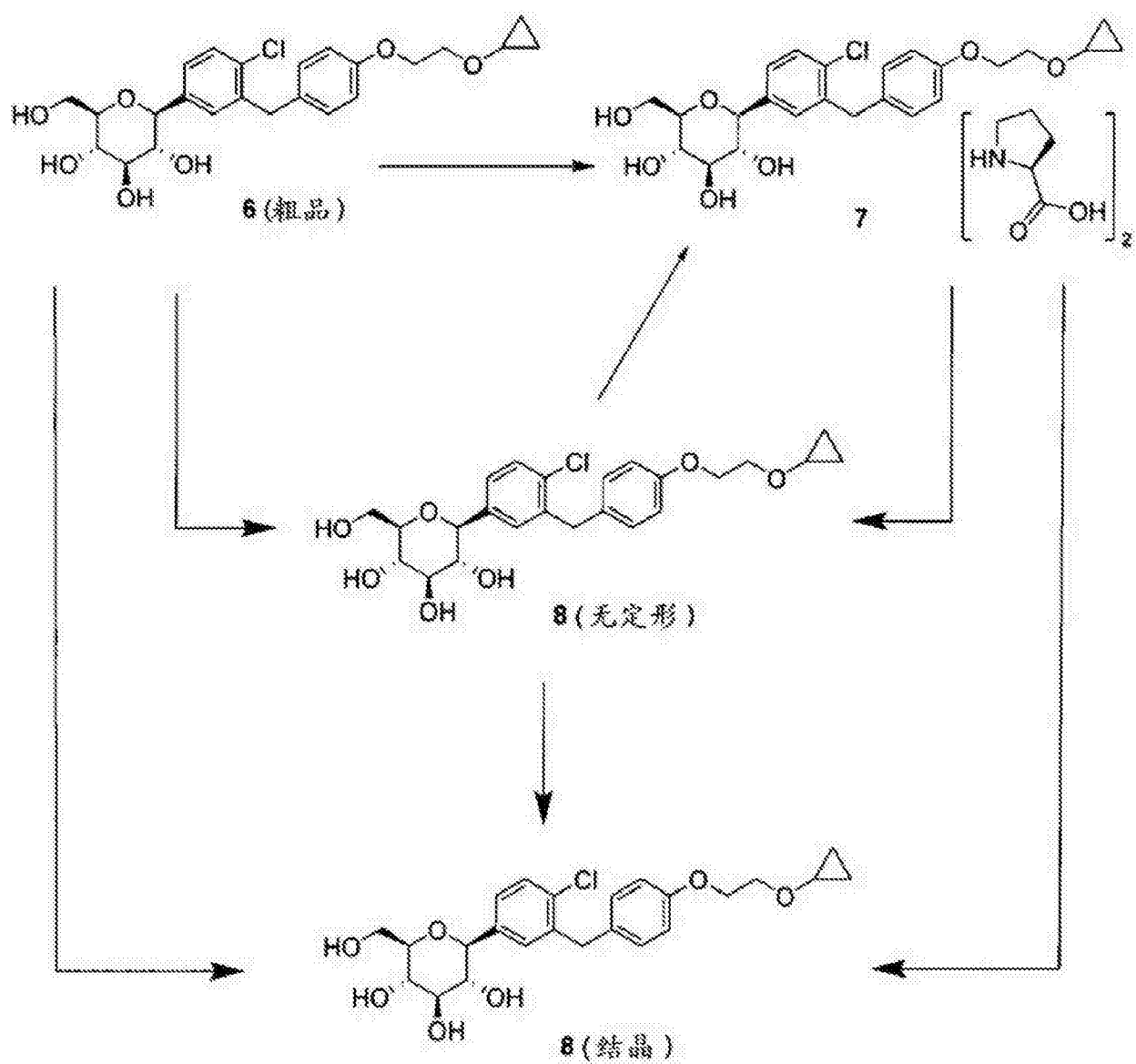


图 8