

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：95115586

※申請日期：95.5.2

※IPC 分類：C07D; A61K

2006.01

309/10 31/357

一、發明名稱：(中文/英文)

1-氯-4-(β-D-葡萄糖吡喃糖-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯
之結晶型、其製備方法及其用於製備藥物之用途
CRYSTALLINE FORM OF 1-CHLORO-4-(β-D-GLUCOPYRANOS-1-
YL)-2-[4-((S)-TETRAHYDROFURAN-3-YLOXY)-BENZYL]-
BENZENE, A METHOD FOR ITS PREPARATION AND THE USE
THEREOF FOR PREPARING MEDICAMENTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

2. 漢茲-傑德 卡雷斯

KLAES, HEINZ-GERD

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街173號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 法蘭克 欣梅爾斯巴齊
HIMMELSBACH, FRANK
2. 珊卓 史齊密德
SCHMID, SANDRA
3. 馬汀 史邱俄勒
SCHUEHLE, MARTIN
4. 漢斯-猶庚 馬汀
MARTIN, HANS-JUERGEN
5. 瑪夏斯 艾克哈德特
ECKHARDT, MATTHIAS

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY
4. 德國 GERMANY
5. 德國 GERMANY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2005年05月03日；05009669.2

2. 歐洲專利機構；2005年08月19日；05018012.4

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

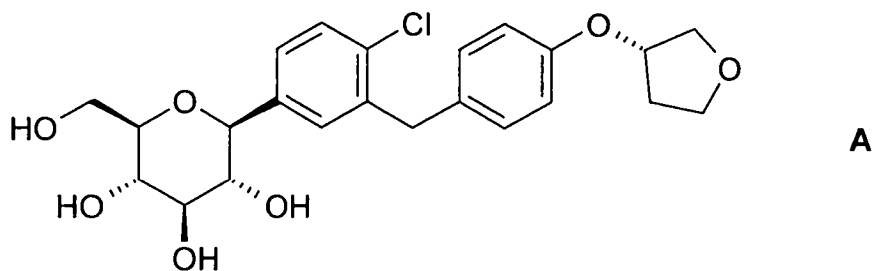
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於1-氯-4-(β -D-葡萄糖呋喃糖-1-基)-2-[4-((*S*)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯之結晶型、其製備方法，及其用於製備藥物之用途。

【先前技術】

化合物1-氯-4-(β -D-葡萄糖呋喃糖-1-基)-2-[4-((*S*)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯(在下列係指「化合物A」)描述在國際專利申請書WO 2005/092877並具有如式A之化學結構：



本文中描述之化合物對於鈉-依賴葡萄糖共運輸蛋白 SGLT，特定而言為 SGLT2，具有重要抑制作用。化合物A之製造方法如文中描述並不會產生結晶型。

特定之醫藥活性為同樣藥物在商業上證實可作為藥物前、利用醫藥活性劑進行用藥時之當然基本先決條件。然而，有多種額外之需求是醫藥活性劑必須遵循之條件。該等需求係以各種與其本身活性物質之性質有關之參數為基礎。在沒有限制下，該等參數之實例為活性劑在各種環境條件下之穩定性、在醫藥調配物製造期間之該穩定性，以及活性劑在最終醫藥品組合物之穩定性。用於製備醫藥組

(S)

合物之醫藥活性物質應儘可能純粹且必須保證在各種環境情況下其長期保存之穩定性。除了含有確實活性物質外，避免使用含有其分解產物之醫藥組合物是最基本的。在該等案例中，醫藥品中之活性物質含量可能少於特定物質之含量。

該醫藥品在調配物中均質分佈為關鍵因素，特定而言為當醫藥品必須以低劑量給予時。為了確定均質分佈，活性物質之顆粒大小可利用例如磨碎而減少至適合量。由於要儘可能避免醫藥活性物質因為磨碎(或微粉化)而造成分解之副作用，儘管在製造期間需要艱困之條件，活性物質在整個磨碎過程應為高度穩定是最基本的。唯有當活性物質在磨碎過程中足夠穩定，才可能產生均質之醫藥調配物，其經常以可重製之方式含有特定量之活性物質。

在用以製備期望醫藥調配物之磨碎過程可能產生之另一個問題為由該過程引發之能量輸入以及在結晶表面之壓力。這在特定環境中可能引發多形性改變、晶質化或在晶格之改變。由於醫藥調配物之醫藥品質需要的是活性物質應該總是具有相同之晶體形態，因此由同樣之觀點看來，對於結晶活性物質之穩定性和性質同樣易於具有嚴格之需求。

醫藥活性物質之穩定性在醫藥組合物中用於決定特定醫藥品之保存期限亦很重要；保存期限係指該醫藥品可投藥而不會有任何危險期間之時間長短。因此上述醫藥組合物中之醫藥品在各種儲存條件下具有高穩定性對病人和製造

商兩者來說皆為一額外之好處。

濕氣之吸收降低醫藥活性物質之含量，主要是因為水分之提取會造成體重之增加。易於吸收濕氣之醫藥組合物在儲存期間必須利用例如其他適用之乾燥劑或利用將藥物儲存在防潮之環境中而加以保護以防潮濕。因此較佳而言，醫藥活性物質應只具有輕微吸濕性。

再者，良好定義結晶之可獲性使得藥物物質可利用再結晶之方式得到純化。

除了上述所示之需求，一般應該牢記的是，對於醫藥組合物之固體狀態來說，能夠改善其物理和化學穩定性之任何改變，對於較不穩定形式之相同醫藥品能提供重要之好處。

因此本發明之目標為提供化合物A之穩定結晶型，其能滿足上述對於醫藥活性物質所提出之重要需求。

【發明內容】

在第一方面本發明係關於化合物A之結晶型。

在第二方面，本發明係關於化合物A之結晶型，其係具有包含18.84、20.36和25.21度 2Θ (± 0.05 度 2Θ)波峰之X光粉末繞射圖，其中該X-光粉末繞射圖為利用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 輻射所製得。

在第三方面，本發明係關於化合物A，其中至少50%之該物質係以如前文和下文定義之結晶型形式存在。

從化合物A之醫藥效率來看，本發明第四方面係關於包含如前文和下文定義之結晶型之醫藥組合物或醫藥品。

在第五方面本發明係關於如前文和下文所定義可用於製備醫藥組合物之結晶型之用途，其適用於疾病或症狀之治療或預防，該等疾病或症狀可藉由抑制鈉-依賴葡萄糖共運輸蛋白 SGLT 較佳為 SGLT2 而受到影響。

在第六方面，本發明係關於如前文和下文所定義可用於製備醫藥組合物之結晶型之用途，其適用於代謝疾病之治療或預防。

在第七方面，本發明係關於如前文和下文所定義可用於製備醫藥組合物之結晶型之用途，其可用於抑制鈉-依賴葡萄糖共運輸蛋白 SGLT2。

在第八方面，本發明係關於如前文和下文所定義可用於製備醫藥組合物之結晶型之用途，其可用於預防胰島素 β 細胞之退化和/或用於改善和/或恢復胰島素 β 細胞之功能性。

在第九方面，本發明係關於如前文和下文所定義可用於製備醫藥組合物之結晶型之用途，其可用於預防、減緩、延遲或治療本身需要之病人因不正常肝脂肪累積所造成之疾病或症狀。

在第十方面，本發明係關於可用於製造如前文和下文所定義之結晶型之方法，該方法包含下列步驟：

(a)將化合物A溶解在溶劑或溶劑混合物中以形成飽和或幾乎飽和之溶液；

(b)較佳為以冷卻該溶液之方法加以儲存，以沉澱出該結晶型並因此產生懸浮液；

(c)將沉澱物和懸浮液分離；以及

(d)將沉澱物乾燥直到除去任何過量之該溶劑或溶劑混合物為止。

本發明另一方面熟習此項技藝者可從下列本發明之實施方式以及實例中變得更為了解。

【實施方式】

令人驚訝地，吾人發現其中存在有化合物A之結晶型，其可執行本文前述之重要需求。因此本發明係關於化合物A之結晶型。

該結晶型可藉由該等特性化之X-光粉末繞射(XRPD)圖之方法而加以鑑定。

該結晶型可藉由X-光粉末繞射圖加以特性化，其係含有在18.84、20.36和25.21度 2Θ (± 0.05 度 2Θ)之波峰，其中該X-光粉末繞射圖可利用CuK α 1輻射製得。

特定而言，該X-光粉末繞射圖包含在14.69、18.84、19.16、19.50、20.36和25.21度 2Θ (± 0.05 度 2Θ)之波峰，其中該X-光粉末繞射圖可利用CuK α 1輻射製得。

更特定而言，該結晶型可利用X-光粉末繞射圖加以特性化，可利用CuK α 1輻射製得，其包含如表1中所包含之度 2Θ (± 0.05 度 2Θ)之波峰。

表1：結晶型之X-光粉末繞射圖(僅列出在 2Θ 中高達30度之波峰)：

2Θ [°]	d-值 [Å]	強度I/I ₀ [%]
4.46	19.80	8
9.83	8.99	4

11.68	7.57	4
13.35	6.63	14
14.69	6.03	42
15.73	5.63	16
16.20	5.47	8
17.95	4.94	30
18.31	4.84	22
18.43	4.81	23
18.84	4.71	100
19.16	4.63	42
19.50	4.55	31
20.36	4.36	74
20.55	4.32	13
21.18	4.19	11
21.46	4.14	13
22.09	4.02	19
22.22	4.00	4
22.71	3.91	28
23.44	3.79	27
23.72	3.75	3
24.09	3.69	3
24.33	3.66	7
24.81	3.59	24
25.21	3.53	46
25.65	3.47	23
26.40	3.37	2
26.85	3.32	8
27.26	3.27	17
27.89	3.20	2
28.24	3.16	3
29.01	3.08	4
29.41	3.03	18

甚至更特定而言，該結晶型可利用 X-光粉末繞射圖而定出特徵，該 X-光粉末繞射圖係利用 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 輻射製得，其在 $2\Theta(\pm 0.05^\circ 2\Theta)$ 包含如圖 1 所示之波峰。

再者，化合物 A 之結晶型可藉由約 $149^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 之熔點（經由 DSC 決定；經評估作為起始溫度；加熱速率 $10^\circ\text{C}/\text{分鐘}$ ）定出特徵。得到之 DSC 曲線顯示在圖 2 中。

在本發明範疇內，利用 STOE-SRADI P-繞射儀，以裝置有區域敏感偵測器 (OED) 和 Cu-陽極作為 X-光源 ($\text{CuK}_{\alpha 1}$ 輻射， $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$ ，40 kV，40 mA) 之傳輸模式，記錄 X-光粉末繞射圖。在表 1 中，該等值 " $2\Theta[^\circ]$ " 之上代表單位為度之繞射角度且 " $d[\text{\AA}]$ " 代表在晶格平面之間的 $\text{\AA}$ 中之特定距離。圖 1 顯示之強度單位為 cps (每秒鐘之次數)。

為了允許實驗誤差，上述 2Θ 應考慮必須準確至 ± 0.05 度 2Θ 。也就是說，當評估一給定之化合物 A 之結晶樣本是否為根據本發明之結晶型時，經實驗觀察到樣本之 2Θ 值，如落在特性化值之 ± 0.05 度 2Θ 中，應同樣具有上述之特性化值。

熔點可藉由微差掃描熱量儀 (Differential Scanning Calorimetry; DSC) 利用 DSC 821 (Mettler Toledo) 而加以決定。

本發明另一方面係關於可用於製造如前文和下文所定義之結晶型之方法，包含下列步驟：

(a) 將化合物 A 溶解在溶劑或溶劑混合物中以形成飽和或幾乎飽和之溶液；

(b) 較佳為以冷卻該溶液之方法加以儲存，以沉澱出該結晶型並因此產生懸浮液；

(c) 將沉澱物和懸浮液分離；以及

(d) 將沉澱物乾燥直到除去任何過量之該溶劑或溶劑混合物為止。

術語「飽和」或「幾乎飽和」係關於在步驟 (a) 中所使用

之化合物A之起始物質。例如對於化合物A之起始物質來說飽和溶液可由其結晶型得到超飽和。

適用之溶劑較佳為選自C₁₋₄-烷醇類、水、乙酸乙酯、乙腈、丙酮、二乙醚及兩種或多種該等溶劑之混合物組成之基團。

更佳之溶劑為選自甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、二乙醚、丙酮、水及二或多種該等溶劑之混合物特定而言為一或多種該等有機溶劑和水之混合物組成之群。

特定而言較佳之溶劑係選自乙酸乙酯、乙醇、異丙醇及乙醇和/或異丙醇和水之混合物組成之群。

在實例中，採用水和一或多種C₁₋₄-烷醇類之混合物，特定而言為甲醇、乙醇和/或異丙醇，最佳為乙醇之混合物，水：烷醇較佳之體積比為在範圍從約1：4至4：1；更佳為從約1：2至2：1；甚至更佳為從約2：3至3：2。

較佳地步驟(a)在約室溫下(約20°C)或在提高溫度至約使用溶劑或溶劑混合物之沸點下發生。

為了降低化合物A在溶液中之溶解度，可在步驟(a)和/或步驟(b)中加入一或多個抗溶劑或非溶劑，較佳地為在步驟(a)期間或在步驟(b)之開始。水為適用抗溶劑或非溶劑之實例。抗溶劑或非溶劑或其混合物之量較佳為經選擇以獲得超飽和或幾乎超飽和之溶液。

在步驟(b)中將溶液儲存一段時間至足以獲得一沉澱。在步驟(b)中該溶液之溫度為大約相同或低於在步驟(a)中。在儲存期間，較佳為降低含有化合物A之溶液溫度較

佳至一溫度範圍 20°C 至 0°C 或甚至更低。該步驟(b)可在攪拌或無攪拌中發生。如熟習此項技藝者已知，由於在步驟(b)中該時間週期及不同之溫度，獲得結晶之大小、形狀和品質會有所不同。再者，結晶化作用可藉由熟習此項技藝者已知之方法引發，例如利用刮取或摩擦之方法。視情況地可將種晶接種至該(幾乎)飽和溶液中。

在步驟(c)中，可利用已知之方法例如過濾、抽氣過濾、傾析或離心法，從沉澱物中除去該(等)溶劑。

在步驟(d)中，可利用熟習此項技藝者已知之方法例如利用降低該(等)溶劑之分壓，較佳為在真空中，和/或利用在高於約 20°C 下加熱，較佳為在溫度範圍低於 80°C 甚至更佳為低於 50°C ，從沉澱物中除去過量之該(等)溶劑。

化合物A可利用如在國際申請案WO 2005/092877中描述或提及之特定和/或一般之方法加以合成。再者化合物A之生物性質可如國際申請案WO 2005/092877所描述而加以偵測，其係以整體引用之方式併入本文中。

根據本發明之結晶型較佳為以實質上純粹之形式，用以作為藥物活性物質，也就是說本質上游離之其他結晶型化合物A。除非另有說明，否則本發明亦涵蓋如本文中定義與另一結晶型或形式混合之結晶型。藥物活性物質應為結晶型之混合物，較佳而言，該等物質包含至少50%如本文中所描述之結晶型。

關於抑制SGLT活性之該等能力，根據本發明之結晶型適用於製備可用於治療和/或預防所有受到SGLT活性特定

而言為SGLT-2活性之抑制所影響之該等症狀或疾病之醫藥組合物。因此，該結晶形特定而言適用於製備醫藥組合物，其可用於預防或治療疾病，特定而言為代謝失調症，或症狀例如第1型和第2型糖尿病、糖尿病之併發症(例如視網膜病變、腎病或神經病變、糖尿病腳、潰瘍、大血管病變)、代謝性酸中毒或酮中毒、反應性低血糖症、高胰島素血症、葡萄糖代謝失調症、胰島素抗性、代謝性症候群、不同起源之血脂異常、動脈粥狀硬化及相關疾病、肥胖症、高血壓、慢性心臟衰竭、水腫和多尿症。該結晶型亦適用於製備可用於預防 β -細胞退化例如之胰臟 β -細胞之死亡或凋零之醫藥組合物。該結晶型亦適用於製備可用於改善或恢復胰臟細胞功能性以及同時可增加胰臟 β -細胞之數量和大小之醫藥組合物。根據本發明之結晶型亦可用於製備可用以作為利尿劑或抗高血壓並適用於預防和治療急性腎衰竭之醫藥組合物。

在肝臟中脂肪之不正常累積可藉由根據本發明結晶型之投藥而加以降低或抑制。因此根據本發明另一方面，可提供用於預防、減緩、延遲或治療因不正常肝臟脂肪堆積在其經特性化需投予根據本發明醫藥組合物藥物之病人身上所造成之疾病或症狀之方法。會造成不正常肝臟脂肪堆積之疾病或症狀特定而言係選自由一般脂肪肝、非酒精性脂肪肝(NAFL)、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、高營養療法引發脂肪肝、糖尿病性脂肪肝、酒精引發脂肪肝或毒性脂肪肝組成之群。

特定而言，根據本發明之結晶型適用於製備可用於預防或治療糖尿病特定而言為第1型和第2型糖尿病和/或糖尿病併發症之醫藥組合物。

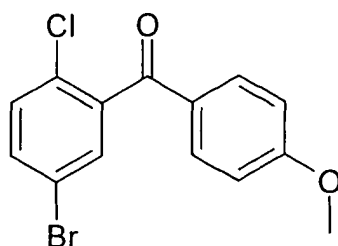
此外，根據本發明之結晶型係特別適用於預防或治療體重過重、肥胖症(包括第I類、第II類和/或第III類肥胖症)、軀幹肥胖症和/或腹部肥胖症。

達到可用於治療或預防之對應活性所需之劑量通常視病人、疾病或症狀之本性和嚴重性以及投藥之方法和頻率而定，而且是由醫師來決定。有利地，該劑量係藉由靜脈注射1至100 mg，較佳為1至30 mg，而藉由口服為1至1000 mg，較佳為1至100 mg，且在各案例中每天投藥1至4次。為了該目的，根據本發明之醫藥組合物較佳為包含結晶型共同加上一或多種惰性習用載劑和/或稀釋劑。該醫藥組合物可調配成習用之蓋崙氏製備物，例如一般錠劑或膜衣錠劑、膠囊、粉劑、懸浮液或栓劑。

下列合成實例可作為說明製備化合物A及其結晶型之方法。其可視為僅作為以實例之方式描述之可能方法，而非限制本發明至其內容中。

起始化合物之製備：

實例I



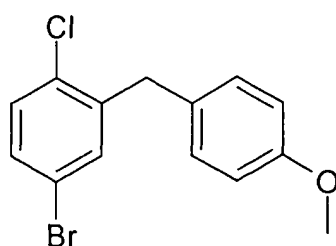
(5-溴-2-氯-苯基)-(4-甲氧基-苯基)-甲酮

將 38.3 ml 草醯基氯和 0.8 ml 二甲基甲醯胺加到 100 g 5-溴-2-氯-苯甲酸在 500 ml 二氯甲烷中之混合物中。將反應混合物攪拌 14 小時，然後過濾並在旋轉蒸發器中分離出所有揮發性成分。將殘餘物溶解在 150 ml 二氯甲烷，將溶液冷卻至 -5°C ，並加入 46.5 g 苯甲醚。然後將 51.5 g 三氯化鋁逐批加入，以便使得溫度不會超過 5°C 。將該溶液於 1 至 5°C 下再攪拌 1 小時，然後並將溶液倒到碎冰中。將有機相分離，並利用二氯甲烷萃取水相三次。將結合之有機相利用 1 M 氫氯酸水溶液清洗，再用 1 M 氫氧化鈉水溶液清洗兩次並用鹽水清洗。然後將有機相乾燥，將溶劑除去並在乙醇中將殘餘物再結晶。

產量：86.3 g (64% 之理論值)

質譜 (ESI⁺)：m/z = 325/327/329 (Br+Cl) [M+H]⁺

實例 II



4-溴-1-氯-2-(4-甲氧基-苄基)-苯

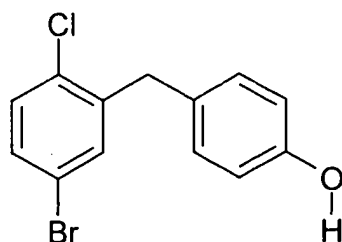
將 86.2 g (5-溴-2-氯-苯基)-(4-甲氧基-苯基)-甲酮和 101.5 ml 三乙基矽烷在 75 ml 二氯甲烷中之溶液和 150 ml 乙腈冷卻至 10°C 。然後攪拌加入 50.8 ml 三氟化硼合乙醚使得溫度不會超過 20°C 。在另外之 9 ml 三乙基矽烷和 4.4 ml 三氯

化硼合乙醚加入前，將溶液於環境溫度下攪拌14小時。將溶液於45至50℃另外攪拌3小時，然後並冷卻至環境溫度。將28 g氫氧化鉀在70 ml水中之溶液加入，並將得到之混合物攪拌2小時。然後將有機相分離除去並將水相利用二異丙醚另外萃取三次。將結合之有機相利用2 M氫氧化鉀水溶液清洗兩次並用鹽水清洗一次，然後利用硫酸鈉乾燥。在除去溶劑後，將殘餘物在乙醇中清洗、再度分離並在60℃乾燥。

產量：50.0 g(理論值之61%)

質譜(ESI^+)： $m/z = 310/312/314 (\text{Br}+\text{Cl}) [\text{M}+\text{H}]^+$

實例 III



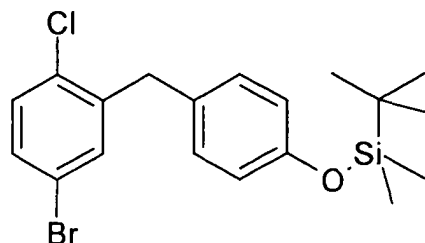
4-(5-溴-2-氯-苄基)-酚

將14.8 g 4-溴-1-氯-2-(4-甲氧基-苄基)-苯在150 ml 二氯甲烷之溶液中在冰浴中冷卻。然後將50 ml之1 M三溴化硼在二氯甲烷中之溶液加入，並於環境溫度下將溶液攪拌2小時。然後將溶液再度置於冰浴中冷卻並將飽和碳酸鉀水溶液滴加到溶液中。於環境溫度下，利用1 M氫氯酸水溶液將混合物調整至 $\text{pH}=1$ ，分離有機相，並利用乙酸乙酯另外再萃取水相三次。將結合之有機相以硫酸鈉乾燥並將溶劑完全除去。

產量：13.9 g(理論值之98%)

質譜(ESI⁻)：m/z = 295/297/299 (Br+Cl) [M-H]⁻

實例 IV



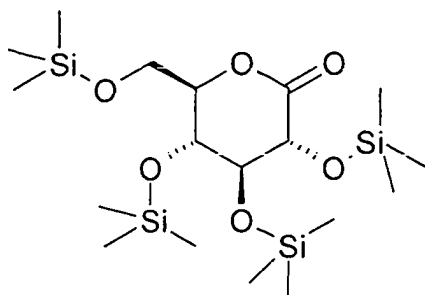
[4-(5-溴-2-氯-苄基)-苯氧基]-第三-丁基-二甲基-矽烷

將13.9 g 4-(5-溴-2-氯-苄基)-酚在140 ml二氯甲烷中之溶液在冰浴中冷卻。然後將7.54 g 氯化第三-丁基二甲基矽烷在20 ml二氯甲烷中之溶液加入，接著加入9.8 ml三乙胺和0.5 g 4-二甲基胺基吡啶。將溶液於環境溫度下攪拌16小時，然後並利用100 ml二氯甲烷稀釋。將有機相利用1 M氫氯酸水溶液清洗兩次並用碳酸氫鈉溶液清洗一次，然後利用硫酸鈉乾燥。將溶劑除去後，將殘餘物經由矽膠(環己烷/乙酸乙酯100:1)過濾。

產量：16.8 g(理論值之87%)

質譜(EI)：m/z = 410/412/414 (Br+Cl) [M]⁺

實例 V



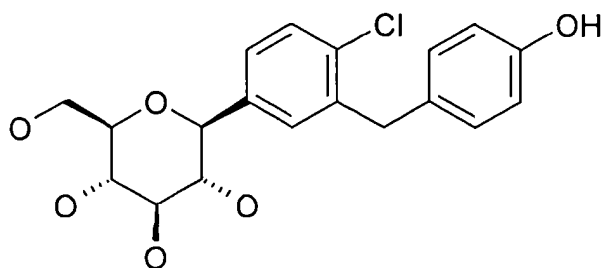
2,3,4,6-肆-O-(三甲基矽烷基)-D-糖吡喃酮

將 20 g D-葡萄糖酸-1,5-內酯和 98.5 ml *N*-甲基嗎啉在 200 ml 四氫呋喃之溶液冷卻至 -5°C 。然後將 85 ml 氯化三甲基矽烷基滴加到溶液中，使得溫度不會超過 5°C 。然後將溶液於環境溫度下攪拌 1 小時，於 35°C 攪拌 5 小時並於環境溫度下再攪拌 14 小時。將 300 ml 甲苯加入後，在冰浴中將溶液冷卻，並將 500 ml 水加入溶液中，使得溫度不會超過 10°C 。然後將有機相分離並利用磷酸二氫鈉水溶液、水和鹽水各清洗一次。將溶劑除去，將殘餘物溶解在 250 ml 甲苯中，並將溶劑再度完全除去。

產量：52.5 g (大約 90% 純度)

質譜 (ESI^+)： $m/z = 467 [\text{M}+\text{H}]^+$

實例 VI



1-氯-4-(β-D-葡萄糖吡喃糖-1-基)-2-(4-羥基苄基)-苯

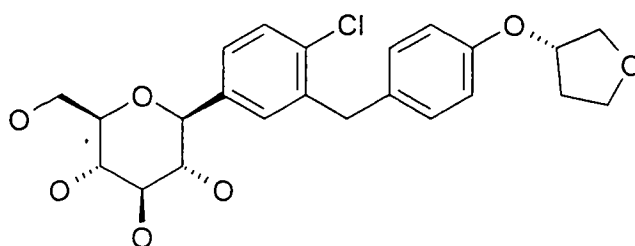
將 4.0 g [4-(5-溴-2-氯-苄基)-苯氧基]-第三-丁基-二甲基-矽烷在 42 ml 乾二乙基醚之溶液於氫氣下冷卻至 -80°C 。將 11.6 ml 之 1.7 M 第三丁基鋰在戊烷中之溶液緩慢滴加到冷卻溶液中，然後並將溶液於 -80°C 攪拌 30 分鐘。然後將利用乾冰冷卻之該溶液經由雙頭針滴加到冷卻至 -80°C 之 4.78 g 2,3,4,6-肆-O-(三甲基矽烷基)-D-糖吡喃酮在 38 ml 二乙基醚之溶液中。將得到之溶液於 -78°C 攪拌 3 小時。然後加入

1.1 ml 甲基磺酸在 35 ml 甲醇中之溶液並於環境溫度攪拌 16 小時。然後將該溶液利用固體碳酸氫鈉中和，加入乙酸乙酯並和乙醚共同將甲醇除去。將碳酸氫鈉水溶液加到剩餘之溶液中，並將得到之混合物利用乙酸乙酯萃取四次。將有機相利用硫酸鈉乾燥並進行蒸發。將殘餘物溶解在 30 ml 乙腈和 30 ml 二氯甲烷中並將溶液冷卻至 -10°C 。將 4.4 ml 三乙基矽烷 2.6 ml 三氟化硼合乙醚 (boron trifluoride etherate) 滴加到溶液中，使得溫度不會超過 -5°C 。在添加完成後將溶液於 -5 至 -10°C 攪拌 5 小時，然後利用加入碳酸氫鈉水溶液使溶液驟冷。將有機相分離，並將水相利用乙酸乙酯萃取四次。將結合之有機相利用硫酸鈉乾燥，將溶劑除去，並將殘餘物利用層析法在矽膠上進行純化 (二氯甲烷 / 甲醇 1:0 $\rightarrow$ 3:1)。然後得到之產物為約 6:1 之 β/α 混合物，其可利用羥基基團與乙酸酐和吡啶在二氯甲烷中之總體乙醯化作用轉化成純 β -差向異構體並將產物從乙醇中進行再結晶作用。因此將得到之產物利用在甲醇中之去乙醯化作用和 4 M 氫氧化鉀水溶液轉化成標題化合物。

產量：1.6 g (理論值之 46%)

質譜 (ESI^+)： $m/z = 398/400$ (Cl) $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 A 之製備



1-氯-4-(β -D-葡萄糖哌喃糖-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯

將 0.19 g(R)-3-(4-甲基苯基磺醯基氧基)-四氫呋喃加到 0.20 g 1-氯-4-(β -D-葡萄糖哌喃糖-1-基)-2-(4-羥基苄基)-苯和 0.29 g 碳酸鉀在 2.5 ml 二甲基甲醯胺之混合物中。將混合物於 75°C 下攪拌 4 小時，接著另外加入 0.29 g 之碳酸鉀和 0.19 g(R)-3-(4-甲基苯基磺醯基氧基)-四氫呋喃加入前。在 75°C 另外攪拌 14 小時後將混合物冷卻至環境溫度並加入鹽水。將得到之混合物利用乙酸乙酯萃取，將結合之有機萃取物利用硫酸鈉乾燥並將溶劑除去。將殘餘物利用層析法在矽膠上純化(二氯甲烷/甲醇 1:0 $\rightarrow$ 5:1)。

產量：0.12 g(理論值之 49%)

質譜(ESI⁺)：m/z = 451/453 (Cl) [M+H]⁺

結晶型之製備：

變化型 1：

30 mg 1-氯-4-(β -D-葡萄糖哌喃糖-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯(如上述而得)加熱至約 50°C 而溶解在 0.8 ml 之乙酸乙酯(含有 0.5-3% 水)中。將溶液緩慢冷卻(約 1 至 3 小時)至約 20°C。在 48 小時後利用過濾分離出結晶型之白色結晶。利用將結晶儲存在升高溫度(40 至 50°C)約 3 至 4 小時而將過量之溶劑除去。

變化型 2：

將 1 g 1-氯-4-(β -D-葡萄糖哌喃糖-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯加熱至約 50°C 而溶解在 5 ml 水/乙醇

混合物(2:3體積比)。將8 ml水加入溶液中並使溶液在1至3小時內冷卻至約20°C。在16小時後利用過濾分離出結晶型之白色結晶。利用將結晶儲存在升高溫度(40至50°C)約4至6小時而將過量之溶劑除去。

變化型3:

將1 g 1-氯-4-(β-D-葡萄糖呋喃糖-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯加熱至約50°C而溶解在11 ml異丙醇中。將溶液在1至3小時內冷卻至約20°C。在16小時後利用過濾分離出結晶型之白色結晶。利用結晶儲存在升高溫度(40至50°C)約4至6小時而將殘餘溶劑除去。

變化型4:

將8.9 g 1-氯-4-(β-D-葡萄糖呋喃糖-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯加熱至約50°C而溶解在60 ml水/乙醇混合物中(2:3體積比)。使溶液在3小時內冷卻至約20°C並將結晶化合物利用過濾分離。將分離出之白色固體於40°C乾燥16小時得到約6 g之結晶型。

【圖式簡單說明】

圖1顯示該結晶型之X-射線粉末繞射圖。

圖2顯示該結晶型經由DSC之熱分析及熔點之決定。

五、中文發明摘要：

本發明係關於1-氯-4-(β -D-葡萄糖呋喃糖-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯之結晶型、其製備方法，及其用於製備藥物之用途。

六、英文發明摘要：

•

2



十、申請專利範圍：

1. 一種 1-氯-4-(β -D-葡萄糖吡喃糖-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯之結晶型，其具有在 18.84、20.36 和 25.21 度 2Θ (± 0.05 度 2Θ) 含有波峰之 X-光粉末繞射圖，其中該 X-光粉末繞射圖係利用 $\text{CuK}\alpha_1$ 輻射製得。
2. 如請求項 1 之結晶型，其中 X-光粉末繞射圖另於 14.69、19.16 和 19.50 度 2Θ (± 0.05 度 2Θ) 含有波峰，其中該 X-光粉末繞射圖係利用 $\text{CuK}\alpha_1$ 輻射製得。
3. 一種 1-氯-4-(β -D-葡萄糖吡喃糖-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯，其中該物質至少 50% 係存在如請求項 1 或 2 之結晶型形式。
4. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 或 2 之結晶型。
5. 一種如請求項 1 或 2 之結晶型之用途，其係用於製備適用於治療可藉由抑制鈉-依賴葡萄糖共運輸蛋白 SGLT 而受到影響之疾病或症狀之醫藥組合物。
6. 一種如請求項 1 或 2 之結晶型之用途，其係用於製備適用於治療代謝失調症之醫藥組合物，該代謝失調症係選自下列組成之群：第 1 型和第 2 型糖尿病、糖尿病之併發症、代謝性酸中毒或酮中毒、反應性低血糖症、高胰島素血症、葡萄糖代謝失調症、胰島素抗性、代謝性症候群、不同起源之血脂異常、動脈粥狀硬化及相關疾病、肥胖症、高血壓、慢性心臟衰竭、水腫和多尿症。
7. 一種如請求項 1 或 2 之結晶型之用途，其係用於製備用以抑制鈉-依賴葡萄糖共運輸蛋白 SGLT2 之醫藥組合物。

8. 一種如請求項1或2之結晶型之用途，其係用於製備用於改善及/或恢復胰臟 β 細胞功能性之醫藥組合物。

9. 一種製造如請求項1或2之結晶型之方法，該方法包含下列步驟：

(a)將1-氯-4-(β -D-葡萄糖呋喃糖-1-基)-2-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯溶解在溶劑或溶劑混合物中，以形成飽和或幾乎飽和之溶液；

(b)儲存溶液，以便從溶液中沉澱出如請求項1、2或3之該結晶型，並因此產生懸浮液；

(c)自懸浮液分離沉澱物；及

(d)乾燥沉澱物，直到除去任何過量之該溶劑或溶劑混合物。

十一、圖式：

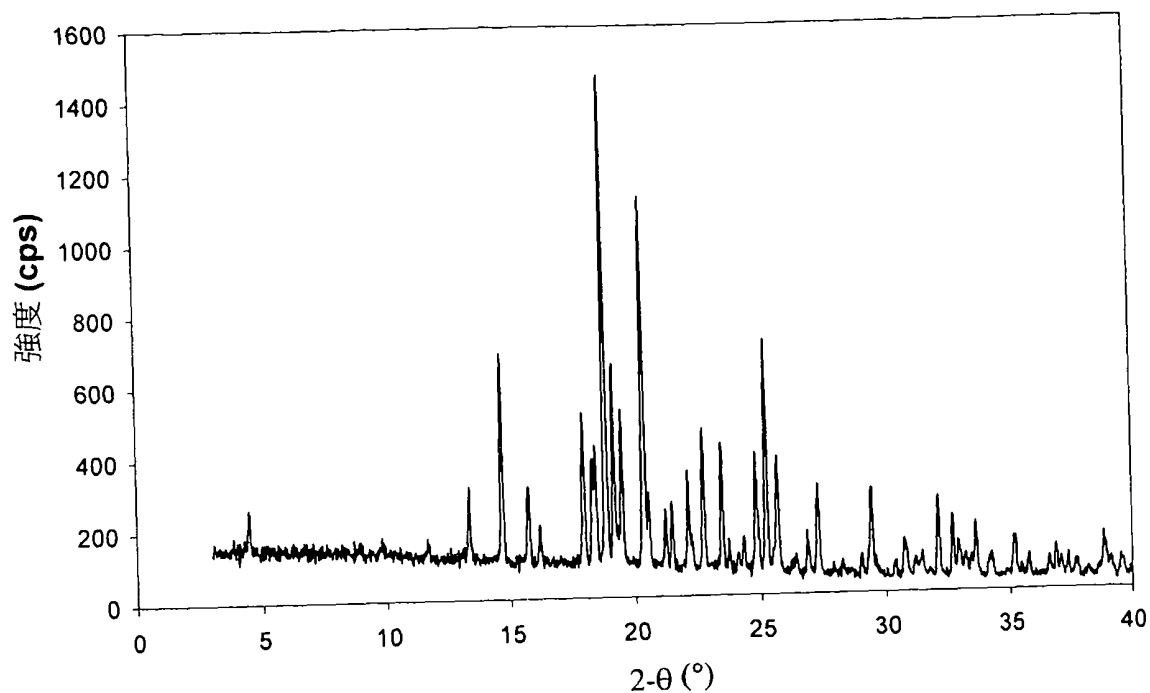


圖 1

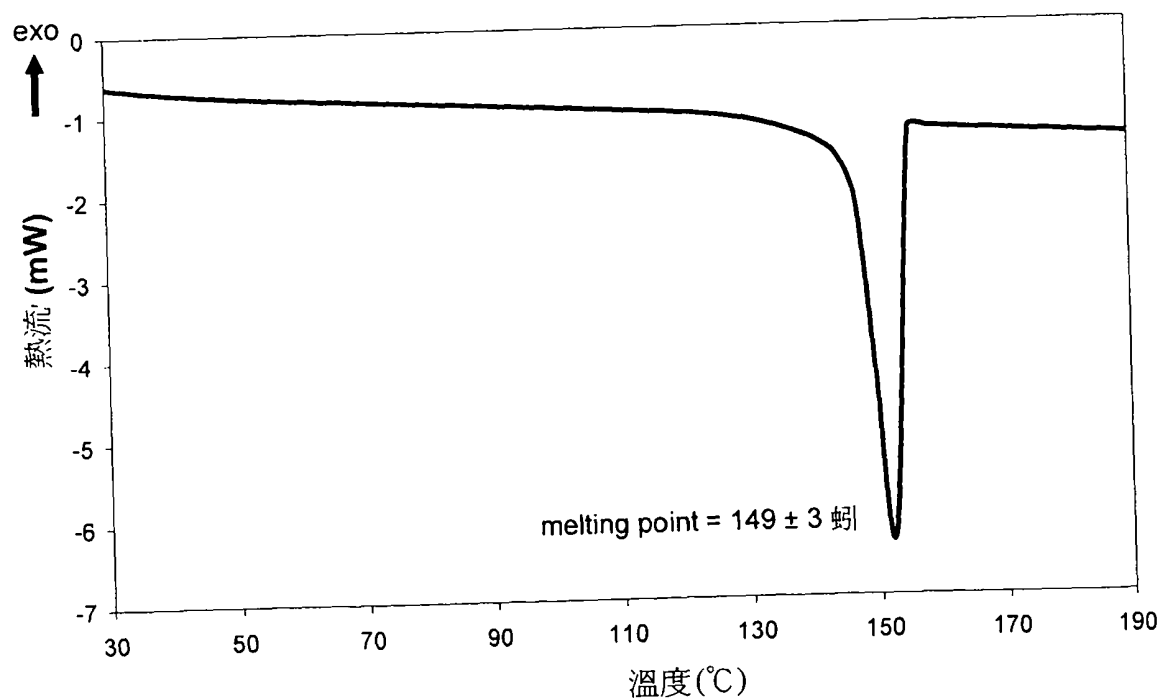


圖 2