(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2016 年 6 月 30 日 (30.06.2016)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2016/101432 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 409/10 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2015/075180

(22) 国际申请日: 2015 年 3 月 27 日 (27.03.2015)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201410820560.1 2014 年 12 月 25 日 (25.12.2014) CN

(71) 申请人: **重庆医药工业研究院有限责任公司 (CHONGQING PHARMACEUTICAL INDUSTRIAL RESEARCH INSTITUTE CO., LTD)** [CN/CN]; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。

(72) 发明人: **王菲 (WANG, Fei)**; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。 **张检 (ZHANG, Jian)**; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。 **林蒙 (LIN, Meng)**; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。 **唐远富 (TANG, Yuanfu)**; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。 **陈皓 (CHEN, Hao)**; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。 **雷皇书 (LEI, Huangshu)**; 中国重庆市南岸区涂山路 565 号, Chongqing 400061 (CN)。

(74) 代理人: **北京一格知识产权代理事务所(普通合伙) (BEIJING YIGE INTELLECTUAL PROPERTY AGENT LTD (GENERAL PARTNERSHIP))**; 中国北京市海淀区花园路 12 号时代玉成大厦 207 室, Beijing 100088 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA,

[见续页]

(54) Title: CRYSTAL FORM I OF CANAGLIFLOZIN AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称 : 一种卡格列净晶型 I 及其制备方法

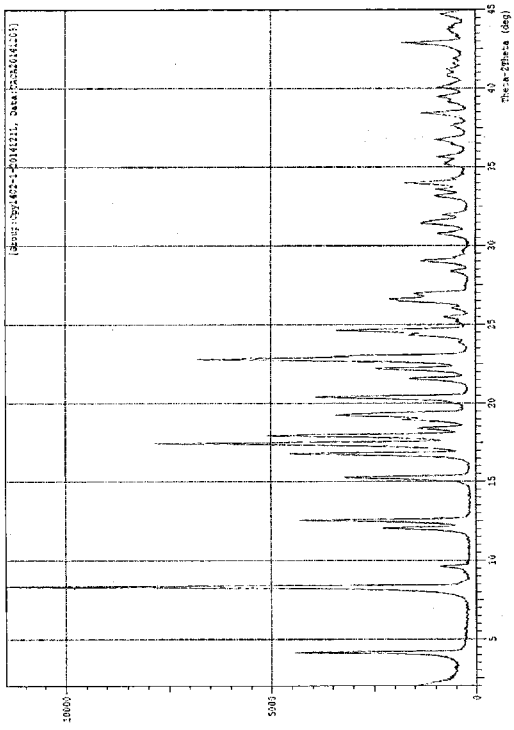


图 1 / Fig. 1

(57) Abstract: Disclosed in the present invention is a crystal form I of Canagliflozin, and an X-ray powder diffraction spectrum of the crystal form I has characteristic diffraction peaks when 2θ is at the positions of 4.4 ± 0.2°, 8.4 ± 0.2°, 16.8 ± 0.2°, 17.5 ± 0.2°, 18.0 ± 0.2°, and 22.8 ± 0.2°. The crystal form is physically and chemically stable and is suitable for manufacturing of various preparations.

(57) 摘要: 本发明公开了一种卡格列净晶型Ⅰ，该晶型的 X-射线粉末衍射图谱在 2θ 值为 4.4±0.2°、8.4±0.2°、16.8±0.2°、17.5±0.2°、18.0±0.2°、22.8±0.2°的位置有特征衍射峰。该晶型理化性质稳定，适合其各种制剂的制造。

WO 2016/101432 A1

RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) **指定国** (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

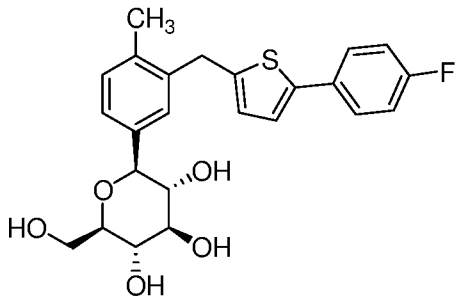
一种卡格列净晶型 I 及其制备方法

技术领域

本发明属于药物化学领域，具体涉及卡格列净的一种新晶型即**卡格列净晶型** I 及其制备方法。

背景技术

卡格列净(Canagliflozin)，化学名为：1-（ß-D-吡喃葡萄糖基）-4-甲基-3-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基甲基]苯，结构如式 I 所示，其可通过 CN101801371 公开的方法制备。



I

卡格列净是美国 Johnson & Johnson 公司研发的一种选择性 2 型钠葡萄糖协同转运蛋白（SGLT2）抑制剂。2013 年 3 月 29 日，美国食品和药品监督管理局（FDA）批准其配合饮食控制和运动，用于改善 2 型糖尿病成年患者的血糖控制。

卡格列净属水难溶性化合物，在制剂中一般以固体形式使用，因此对其晶型的研究具有十分重要的意义。

专利 CN101573368 公开了一种卡格列净的半水合物晶型，其在 CuKα 源的 X-射线粉末衍射图谱中具有 4.36°、13.54°、16.00°、19.32° 和 20.80° 等 2θ 值特征衍射峰；该晶型通过在乙酸乙酯/二乙醚/水或者丙酮/水体系中固化而得。

专利 CN101801371 公开了另一种晶型，其在 CuKα 源的 X-射线粉末衍射图谱中具有 10.9°、15.5°、17.3°、18.8° 和 20.3° 等 2θ 值特征衍射峰；该晶型通过在乙酸乙酯/正庚烷/水体系中固化而得。

专利 WO2013064909 公开了卡格列净与 L-脯氨酸，D-脯氨酸、L-苯丙氨酸的共晶及卡格列净的无定型形式。

专利 CN103554092 公开了卡格列净一种晶型 B，其在 CuKα 源的 X-射线粉末衍射图谱中具有 6.3°、9.4° 和 12.6° 等 2θ 值特征衍射峰；该晶型是通过将卡格列净溶于水和有机溶剂的混合溶剂后室温缓慢挥发而得。

专利 CN103588762 公开了卡格列净一种晶型 C，其在 CuKα 源的 X-射线粉末衍射图谱中具有 6.5°、9.8° 和 16.4° 等 2θ 值特征衍射峰；该晶型是通过将卡格列净溶于水和有机溶剂的混合溶剂后室温缓慢挥发而得。该专利还公开了一种卡格列净晶型 D，其在 CuKα 源的 X-射线粉末衍射图谱中具有 6.8°、13.6° 和 20.5° 等 2θ 值特征衍射峰；该晶型是通过将其制备的晶型 C 加热至 50～90℃而得。

专利 CN103641822 公开了卡格列净另一种半水合物晶型，其在 CuKα 源的 X-射线粉末衍射图谱中具有 3.86°、15.46°、17.30°、18.80°、19.10° 和 20.26° 等 2θ 值特征衍射峰；该晶型是通过将卡格列净溶于良溶剂中，再添加非良溶剂和水的混合溶剂固化而得。

专利 CN103980261 公开了卡格列净一种晶型 A，其在 CuKα 源的 X-射线粉末衍射图谱中具有 3.7°、7.7°、7.9°、11.5°、13.1°、13.5°、14.3°、15.5、17.3°、18.8°、19.3°、20.3°、22.5°、22.7°、23.2° 和 23.4° 等 2θ 值特征衍射峰；该晶型是通过将卡格列净溶于醇类溶剂中，配制成 0.05～0.5g/ml 的悬浮溶液，15～43℃溶解后再添加 3～10 倍溶析剂固化而得。

专利 CN103980262 公开了卡格列净另一种晶型 B，其在 CuKα 源的 X-射线粉末衍射图谱中具有 3.4°、6.6°、12.6°、13.2°、15.3°、15.6°、16.5°、19.4、19.8° 和 23.7° 等 2θ 值特征衍射峰；该晶型是通过将卡格列净溶于醇类溶剂中，配制成 0.1～0.5g/ml 的溶液，48～70℃蒸发溶剂而得。

专利 CN103936725 公开了卡格列净另一种晶型 C，其在 CuKα 源的 X-射线粉末衍射图谱中具有 3.4°、6.5°、12.7°、15.8°、19.8°、24.3°、24.8° 和 29.1° 等 2θ 值特征衍射峰；该晶型是通过将卡格列净溶于有机良溶剂中，配制成 0.05～0.3g/ml 的溶液，溶解后加入不良溶剂在-20～10℃固化而得。

专利 WO2014180872 公开了卡格列净另外一种晶型，其在 CuKα 源的 X-射线粉末衍射图谱中具有 5.4°、6.7°、13.2°、16.1°、19.6° 和 24.1° 等 2θ 值特征衍射峰；该晶型是通过将卡格列净的无定型形式在水中转化得到。

本发明人在研究卡格列净晶型的过程中，制备出卡格列净的一种新晶型，该晶型制备简单，物理化学性质稳定，容易保存，有利于制成各种制剂。

发明内容

本发明的目的在于提供一种卡格列净的新晶型，该晶型制备工艺简便、物理化学稳定性优良，适用于多种制剂的制造和工业化生产。

本发明提供的卡格列净新晶型，在本文本中被定义为卡格列净晶型 I。

本发明的卡格列净晶型 I，其 X-射线粉末衍射图谱在 2θ 值为 4.4±0.2°、8.4±0.2°、16.8±0.2°、17.5±0.2°、18.0±0.2°、22.8±0.2° 的位置对应有特征衍射峰。

上述本发明的卡格列净晶型 I，还进一步包括其 X-射线粉末衍射图谱在 2θ 值为 12.1±0.2°、12.6±0.2°、15.3±0.2°、19.3±0.2°、20.4±0.2°、22.2±0.2°、23.0±0.2°、24.6±0.2° 和 26.6±0.2° 的位置对应有特征衍射峰。

在一实施方案中，本发明的卡格列净晶型 I，其 X-射线粉末衍射具有如图 1 所示的特征衍射峰。

本发明的卡格列净晶型 I，其 DSC 扫描图在 90～95℃之间有一吸热峰，特别是在约 93℃达到峰值；其 TGA 扫描图在加热至 180℃时，具有约 3.97%的失重。

本发明的卡格列净晶型 I，其 DSC-TGA 扫描图具有如图 2 所示的特征。

本发明提供的卡格列净新晶型，其红外吸收约在 1647cm^{-1}有特征吸收峰。

在一实施方案中，本发明的卡格列净新晶型，其红外吸收扫描图具有如图 3 所示的特征。

本发明的卡格列净晶型 I 的 X-射线粉末衍射测试是在环境温度及环境湿度下，经日本岛津 XRD-6000 型 X-射线衍射仪的 CuKα 源(α = 1.5406Å)测定完成的。测试过程中，由于受到多种因素如测试样品的粒度、测试时样品的处理方法、仪器、测试参数、测试操作等的影响，同一种晶型所测得的 X-射线粉末衍射图谱的出峰位置或峰强度会有一定的差异。X-射线粉末衍射图谱中衍射峰 2θ 值的实验误差可为±0.2°。“环境温度”一般是 0～40℃；“环境湿度”一般是 30%～

80%的相对湿度。

本发明的卡格列净晶型Ⅰ的DSC-TGA分析条件是在环境温度及环境湿度下，经瑞士Mettler 1100LF型仪器测试完成。以高纯Ar气以 50ml/min 的流速吹扫，以10℃/min的速度进行程序升温，升温范围为室温至300℃进行测试。“环境温度”一般是0～40℃；“环境湿度”一般是30%～80%的相对湿度。

本发明的卡格列净晶型Ⅰ的IR光谱分析是经美国Nicolet公司的傅立叶变换红外光谱仪（Nicolet Atavar FT-IR330）在相对湿度一般小于 80%, 温度一般是 15～30℃下测试。测试时用 KBr 进行压片，分光光度计用聚苯乙烯进行校正（波长）。测试过程中，由于受到多种因素(如研磨的颗粒大小、压片程度、以及空气中的相对湿度等)的影响，所测得的IR光谱图谱的出峰位置或峰强度会有一定的差异。IR光谱图谱中的特征吸收峰值的实验误差可为±2 cm^{-1}。

本发明的目的还提供了一种制备卡格列净晶型Ⅰ的方法，该方法包括将卡格列净在良溶剂与水的混合溶剂中加热溶解，然后加水使其固化。

在一具体实施方案中，本发明的一种制备卡格列净晶型Ⅰ的方法，包括以下步骤：

1） 将卡格列净用适宜良溶剂与水的混合溶剂溶解，得到卡格列净溶液，其中，溶解温度为30～100℃，优选50～80℃；

2） 然后将卡格列净溶液的温度降至20～60℃，优选30～50℃，加入水使卡格列净固化；

3）将析出的固体进行过滤或离心分离；

4）任选的，将分离得到的固体进行干燥，干燥温度一般为30～80℃，优选40～50℃，所述干燥可以是常压干燥，也可以是减压干燥，减压时真空度一般是300～760mmHg，优选650～760mmHg。

在上述具体实施方案中，本发明的方法，步骤1）中所说适宜的良溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N,N-二甲基乙酰胺、二氧六环等或它们的混合物，优选甲醇、乙醇、异丙醇或它们的混合物。

在上述具体实施方案中，本发明的方法，良溶剂与水的体积比为 1：1-3。卡格列净与良溶剂的重量体积比为1：3-8g/ml

在一优选具体实施方案中，本发明的一种制备卡格列净晶型Ⅰ的方法，包括以下步骤：

1） 将卡格列净用适宜的良溶剂与水的混合溶剂溶解，得到卡格列净溶液，其中，溶解温度为 50～80℃，所述适宜的良溶剂选自甲醇、乙醇和异丙醇；

2） 然后将卡格列净溶液的温度降至 30～50℃，加入水使卡格列净固化；

3）将析出的固体进行过滤或离心分离；

4）任选的，将分离得到的固体进行减压干燥，干燥温度为 30～80℃，减压时真空度为 650～760mmHg，

其中，所述适宜的良溶剂与水的体积比为 1：1-3。

在上述优选具体实施方案中，卡格列净与良溶剂的重量体积比为 1：3-8g/ml。

在上述实施方案中，本发明的方法，卡格列净的固化一般是在搅拌条件下完成。

为了说明本发明卡格列净晶型Ⅰ的稳定性，选取了实施例 1 制得的卡格列净晶型Ⅰ进行了稳定性研究，结果如下表。

表 卡格列净晶型Ⅰ的稳定性测试结果

试验条件	HPLC 变化		外观是否变化	有无明显吸湿	晶型情况
	放置前	放置后			
在温度 25±2℃，湿度 RH92.5%下放置 30 天	99.89%	99.89%	无变化	无明显吸湿	晶型Ⅰ
在温度 40±2℃下放置 30 天	99.89%	99.88%	无变化	无明显吸湿	晶型Ⅰ
在温度 60±2℃下放置 30 天	99.89%	99.87%	无变化	无明显吸湿	晶型Ⅰ

由上表可以看出，本发明的卡格列净晶型 Ⅰ，稳定性较好，有利于制成各种制剂。

本发明的卡格列净晶型Ⅰ制备工艺简便，采用普通设备及温和条件就能完成，适于工业化生产。

附图说明

图 1 是本发明的卡格列净晶型Ⅰ的 X-射线衍射图。

图 2 是本发明的卡格列净晶型Ⅰ的 DSC-TGA 图。

图 3 是本发明的卡格列净晶型Ⅰ的红外光谱图。

具体实施方式

下面将结合实施例对本发明作进一步说明，可以使本领域的技术人员更全面的理解本发明的实质，但不以任何方式限制本发明的范围。

本发明所述的 X 射线粉末衍射图是在日本岛津 XRD-6000 型 X-射线衍射仪上采集。本发明所述的 X 射线粉末衍射分析方法的参数具体如下：

X 射线反射参数：CuKα

CuKα 源(α = 1.5406Å)

电压：40 千伏特（KV）

电流：30 毫安培（mA）

发散狭缝：自动

扫描模式：连续

扫描范围：2～45 度

取样步长：0.02 度

扫描速度：2 度/分钟

本发明的卡格列净晶型Ⅰ的 DSC-TGA 图是在瑞士 Mettler 1100LF 型仪器上采集。本发明所述的 DSC-TGA 分析方法的参数具体如下：

温度范围：室温～300℃

扫描速率：10℃/min

保护气体：Ar 气 50ml/min

本发明的卡格列净晶型Ⅰ的 IR 光谱图(KBr 压片)是在美国 Nicolet 公司的傅立叶变换红外光谱仪（Nicolet Atavar FT-IR330）上采集。

实施例 1 100g 卡格列净在 50～55℃溶于 300ml 甲醇与 100ml 水的混合溶剂中，降温至 30～35℃之间，搅拌下滴加入 200ml 水，滴加完后，大量固体析出；过滤，滤饼在 700～760mmHg，40～50℃下减压干燥得卡格列净 96g，HPLC:99.89%。测试 X-射线粉末衍射结果见图 1；测试 DSC-TGA 结果见图 2；测试红外光谱结果见图 3。

实施例 2 卡格列净晶型Ⅰ的制备

80g 卡格列净在 65～70℃溶于 9 溶于 350ml 乙醇与 150ml 水的混合溶剂中，混合溶剂中，降温至 35～40℃之间，搅拌下滴加入 550ml 水，滴加完后，大量固体析出；冷至室温，过滤，滤饼在 650～760mmHg，45～50℃下减压干燥得卡格列净 67g，HPLC:99.88%。经 X-射线粉末衍射分析为卡格列净晶型Ⅰ。

实施例 3 卡格列净晶型Ⅰ的制备

100g 卡格列净在 70～80℃溶于 800ml 异丙醇与 300ml 水的混合溶剂中，降温至 40～50℃之间，搅拌下滴加入 2100ml 水，滴加完后，大量固体析出；冷至室温，过滤，滤饼在 680～760mmHg，45～50℃下减压干燥得卡格列净 92g，HPLC:99.92%。经 X-射线粉末衍射分析为卡格列净晶型Ⅰ。

权 利 要 求 书

1、一种卡格列净晶型Ⅰ，其X-射线粉末衍射图谱在2θ值为4.4±0.2°、8.4±0.2°、16.8±0.2°、17.5±0.2°、18.0±0.2°、22.8±0.2°的位置有特征衍射峰。

2、根据权利要求1所述的晶型Ⅰ，其X-射线粉末衍射图谱还进一步包括在2θ为12.1±0.2°、12.6±0.2°、15.3±0.2°、19.3±0.2°、20.4±0.2°、22.2±0.2°、23.0±0.2°、24.6±0.2°和26.6±0.2°的位置有特征衍射峰。

3、根据权利要求1或2所述的晶型Ⅰ，其X-射线粉末衍射图谱实质上具有如图1的特征衍射峰。

4、根据权利要求1或2所述的晶型Ⅰ，其DSC扫描图在90～95℃之间有一吸热峰。

5、一种制备权利要求1的卡格列净晶型Ⅰ的方法，包括将卡格列净于适宜的良溶剂与水的混合溶剂中加热溶解中，再加入水使其固化。

6、根据权利要求5所述的方法，具体包括以下步骤：

1） 将卡格列净用适宜良溶剂与水的混合溶剂溶解，得到卡格列净溶液，其中，溶解温度为30～100℃；

2） 将卡格列净溶液降温至20～60℃，加水使卡格列净固化；

3）将析出的固体进行过滤或离心分离；

4）任选的，将分离得到的固体在常压或减压条件下进行干燥，干燥温度为30～80℃。

7、根据权利要求6所述的方法，步骤1）的溶解温度为50～80℃，步骤2）的温度为30～50℃，步骤4）的干燥温度为40～50℃。

8、根据权利要求5或6所述的方法，所述适宜的良溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N,N-二甲基乙酰胺、二氧六环或它们的混合物。

9、根据权利要求8所述的方法，所述适宜的良溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇或它们的混合物。

10、根据权利要求5或6所述的方法，所述适宜的良溶剂与水的体积比为1：1-3。

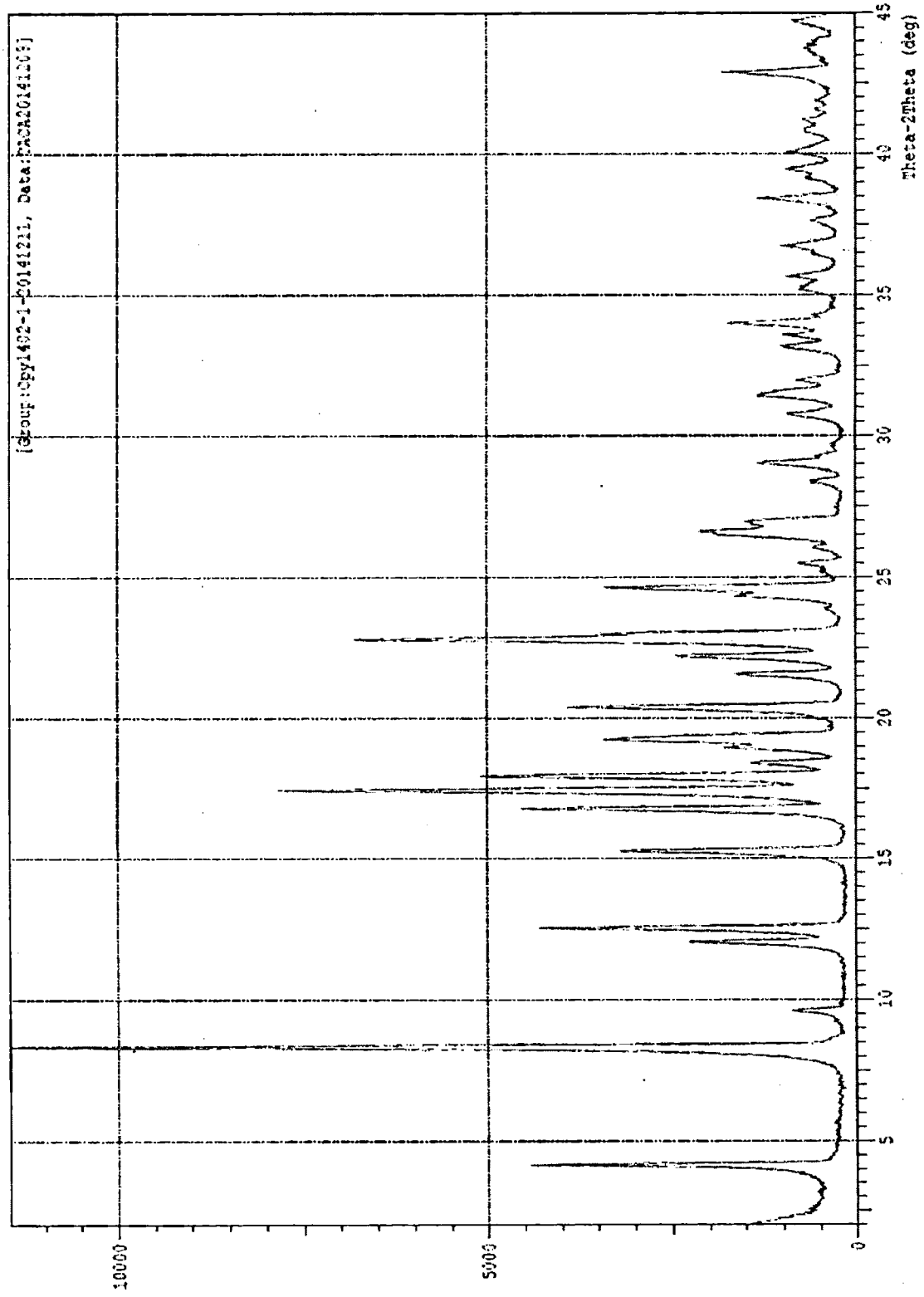


图 1

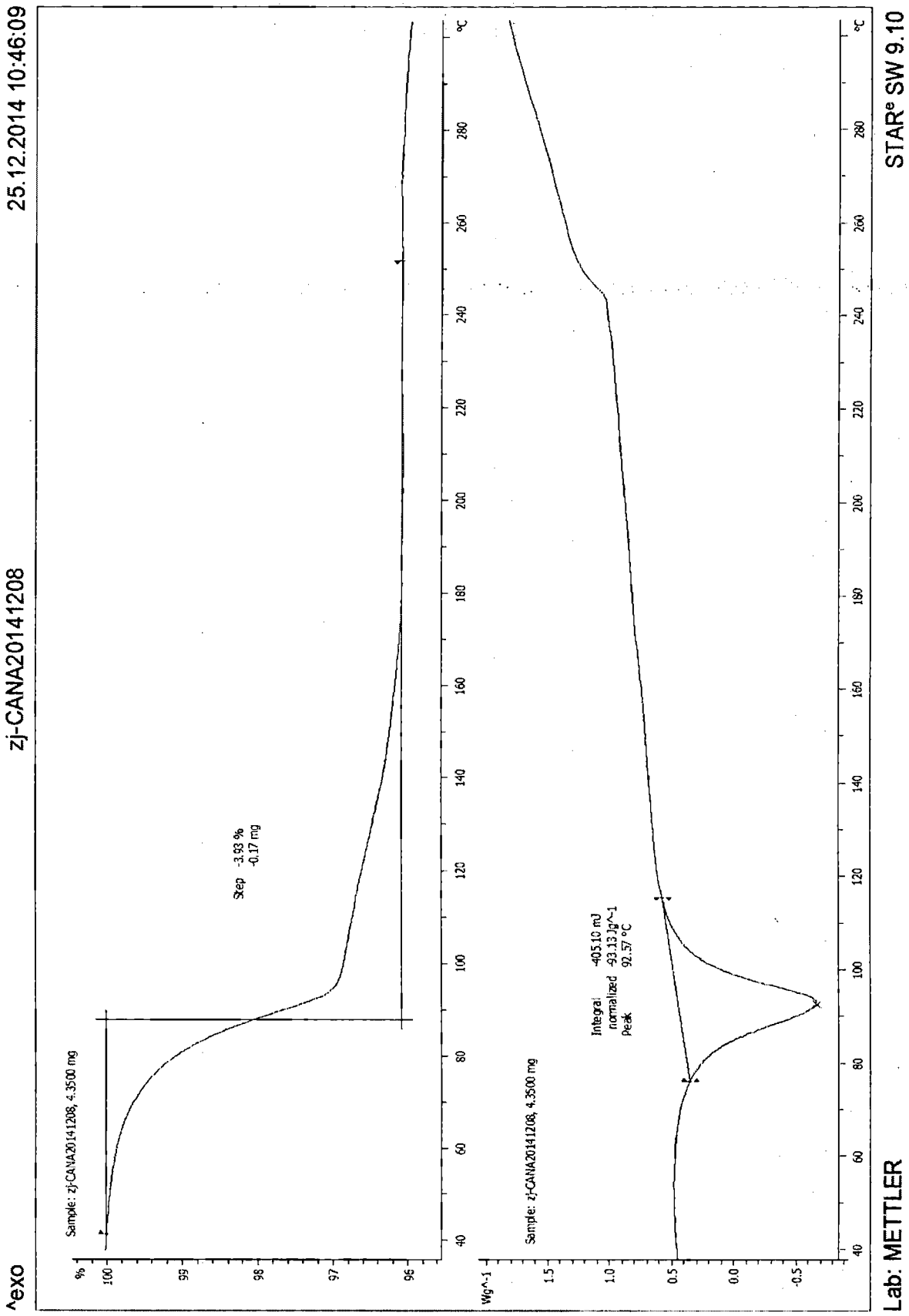

^exo
25.12.2014 10:46:09
zj-CANA20141208
STARe SW 9.10
Lab: METTLER
Sample: zj-CANA20141208, 4.3500 mg
Step -3.93 %
-0.17 mg
%
°C
Sample: zj-CANA20141208, 4.3500 mg
Integral -405.10 mJ
normalized -93.13 Jg^-1
Peak 92.57 °C
W/g^-1
°C

图 2

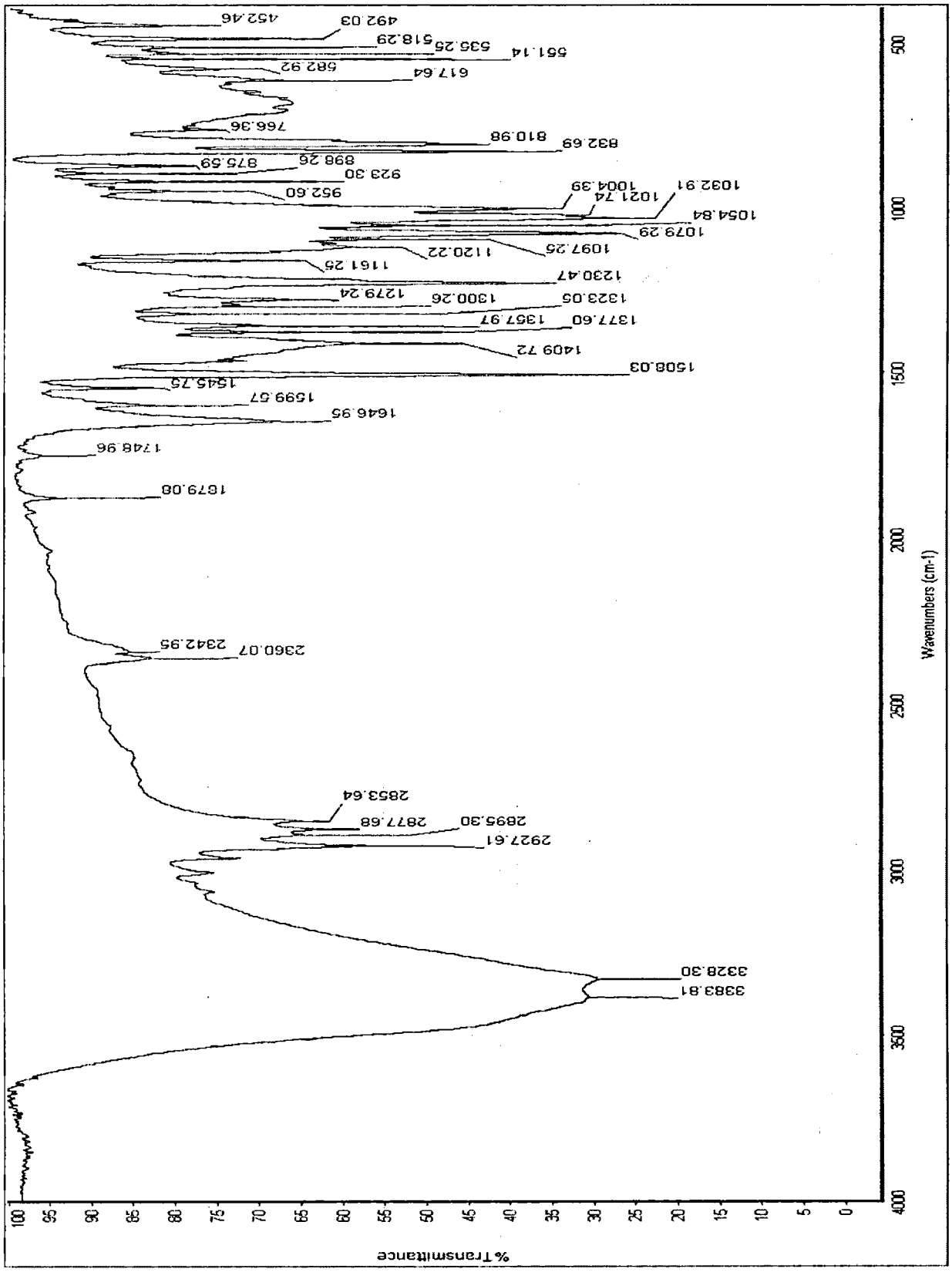

3328.30
3383.81
2927.61
2895.30
2877.68
2853.64
2360.07
2342.95
1748.96
1679.08
1646.95
1599.57
1545.75
1508.03
1409.72
1377.60
1357.97
1323.05
1300.26
1279.24
1230.47
1161.25
1120.22
1097.25
1079.29
1054.84
1032.91
1021.74
1004.39
952.60
923.30
898.26
875.59
832.69
810.98
766.36
682.92
617.64
561.14
535.25
518.29
492.03
452.46
%Transmittance
Wavenumbers (cm-1)

图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/075180

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 409/10 (2006.01) i; A61P 3/10 (2006.01) n; A61P 27/02 (2006.01) n; A61P 25/00 (2006.01) n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, CNABS, VEN: crystal form, polycrystal, canagliflozin, crystal+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103980262 A (TIANJIN UNIVERSITY et al.), 13 August 2014 (13.08.2014), claims 1-9, description, paragraph [0024], and embodiments 1-4	1-10
X	CN 103554092 A (CRYSTAL PHARMATECH CO., LTD.), 05 February 2014 (05.02.2014), claims 1-7, embodiment 1, and figures 1-2	1-10
X	CN 103588762 A (CRYSTAL PHARMATECH CO., LTD.), 19 February 2014 (19.02.2014), claims 1-9	1-10
X	CN 103936725 A (TIANJIN UNIVERSITY et al.), 23 July 2014 (23.07.2014), claims 1-9	1-10
X	CN 101573368 A (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION), 04 November 2009 (04.11.2009), claims 1-5, and embodiments 1-2	1-10
X	CN 101801371 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV et al.), 11 August 2010 (11.08.2010), claims 22-26	1-10
X	CN 103641822 A (JIANGSU AOSAIKANG PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 19 March 2014 (19.03.2014), claims 1-5 and 9-10	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
09 September 2015 (09.09.2015)	**09 October 2015 (09.10.2015)**
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer **ZHOU, Yu** Telephone No.: (86-10) **62086359**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/075180

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103896930 A (ANHUI LIANCHUANG PHARMACEUTICAL CHEMISTRY CO., LTD.), 02 July 2014 (02.07.2014), claims 1-9	1-10
X	WO 2014180872 A1 (LEK PHARMACEUTICALS D. D.), 13 November 2014 (13.11.2014), claims 1-17	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/075180

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103980262 A	13 August 2014	None	
CN 103554092 A	05 February 2014	CN 104356121 A	18 February 2015
CN 103588762 A	19 February 2014	CN 104356122 A	18 February 2015
CN 103936725 A	23 July 2014	None	
CN 101573368 A	04 November 2009	NZ 577545 A	26 August 2011
		AR 064099 A1	11 March 2009
		TW I403325 B	01 August 2013
		JP 5159788 B2	13 March 2013
		CO 6210719 A2	20 October 2010
		US 2011212905 A1	01 September 2011
		SI 2102224 T1	31 March 2014
		PT 2102224 E	07 April 2014
		US 2008146515 A1	19 June 2008
		DK 2102224 T3	22 April 2014
		PA 8759401 A1	23 April 2009
		JP 2010511602 A	15 April 2010
		EA 200970540 A1	30 October 2009
		US 8513202 B2	20 August 2013
		CN 101573368 B	20 June 2012
		AU 2007329895 B2	08 September 2011
		MY 153702 A	13 March 2015
		PE 08412011 A1	24 November 2011
		CR 10861 A	17 July 2009
		ES 2456640 T3	23 April 2014
		BR PI0718882 A2	16 September 2014
		EP 2102224 A1	23 September 2009
		SV 2009003285 A	17 August 2010
		CA 2671357 C	01 November 2011
		CN 102675380 A	19 September 2012
		CL 2007003487 A1	14 March 2008
		CA 2671357 A1	12 June 2008
		AU 2007329895 A1	12 June 2008
		UA 93135 C2	10 January 2011
		US 7943582 B2	17 May 2011
		PE 12012008 A1	04 September 2008
		CN 102675299 A	19 September 2012
		AU 2007329895 C1	13 March 2014
		EA 017103 B1	28 September 2012
		EP 2102224 B1	12 February 2014
		PE 05912013 A1	12 May 2013
		MX 2009005857 A	12 June 2009
		RS 53274 B	29 August 2014
		NO 20091778 A	04 September 2009
		KR 101146095 B1	16 May 2012
		TW 200829259 A	16 July 2008
		EC SP099489 A	28 August 2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/075180

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		UY 30730 A1	03 July 2008
		KR 20090086282 A	11 August 2009
		WO 2008069327 A1	12 June 2008
		IL 199032 A	31 December 2012
		ZA 200903941 A	25 August 2010
		GT 200900151 A	17 January 2012
CN 101801371 A	11 August 2010	EP 2200606 A4	18 April 2012
		JP 2010539092 A	16 December 2010
		MX 2010002695 A	01 April 2010
		JP 5596545 B2	24 September 2014
		CA 2699285 A1	19 March 2009
		JP 2014043464 A	13 March 2014
		TW 200927105 A	01 July 2009
		EP 2200606 A1	30 June 2010
		EA 201070355 A1	30 August 2010
		EA 020209 B1	30 September 2014
		AR 071246 A1	09 June 2010
		CN 101801371 B	28 November 2012
		AU 2008299102 A1	19 March 2009
		US 9024009 B2	05 May 2015
		TW 201517905 A	16 May 2015
		KR 20100075903 A	05 July 2010
		NZ 600110 A	28 March 2013
		US 2009233874 A1	17 September 2009
		AU 2008299102 B2	28 August 2014
		HK 1144554 A1	16 August 2013
		WO 2009035969 A1	19 March 2009
CN 103641822 A	19 March 2014	None	
CN 103896930 A	02 July 2014	None	
WO 2014180872 A1	13 November 2014	None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2015/075180

A. 主题的分类

C07D 409/10(2006.01)i；A61P 3/10(2006.01)n；A61P 27/02(2006.01)n；A61P 25/00(2006.01)n

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D，A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNKI，CNABS，VEN：卡格列净，坎格列净，卡纳格列净，晶体，晶型，多晶，canagliflozin, crystal+

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 103980262 A (天津大学等) 2014年 8月 13日 (2014-08-13) 权利要求1-9，说明书第[0024]段，实施例1-4	1-10
X	CN 103554092 A (苏州晶云药物科技有限公司) 2014年 2月 5日 (2014-02-05) 权利要求1-7，实施例1，图1-2	1-10
X	CN 103588762 A (苏州晶云药物科技有限公司) 2014年 2月 19日 (2014-02-19) 权利要求1-9	1-10
X	CN 103936725 A (天津大学等) 2014年 7月 23日 (2014-07-23) 权利要求1-9	1-10
X	CN 101573368 A (田边三菱制药株式会社) 2009年 11月 4日 (2009-11-04) 权利要求1-5，实施例1-2	1-10
X	CN 101801371 A (詹森药业有限公司等) 2010年 8月 11日 (2010-08-11) 权利要求22-26	1-10
X	CN 103641822 A (江苏奥赛康药业股份有限公司) 2014年 3月 19日 (2014-03-19) 权利要求1-5、9-10	1-10

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。　　☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2015年 9月 9日	2015年 10月 9日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国	周宇
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)62086359

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2015/075180

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 103896930 A (安徽联创药物化学有限公司) 2014年 7月 2日 (2014-07-02) 权利要求1-9	1-10
X	WO 2014180872 A1 (LEK PHARMACEUTICALS D.D.) 2014年 11月 13日 (2014-11-13) 权利要求1-17	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2015/075180

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103980262	A	2014年 8月 13日	无			
CN	103554092	A	2014年 2月 5日	CN	104356121	A	2015年 2月 18日
CN	103588762	A	2014年 2月 19日	CN	104356122	A	2015年 2月 18日
CN	103936725	A	2014年 7月 23日	无			
CN	101573368	A	2009年 11月 4日	NZ	577545	A	2011年 8月 26日
				AR	064099	A1	2009年 3月 11日
				TW	I403325	B	2013年 8月 1日
				JP	5159788	B2	2013年 3月 13日
				CO	6210719	A2	2010年 10月 20日
				US	2011212905	A1	2011年 9月 1日
				SI	2102224	T1	2014年 3月 31日
				PT	2102224	E	2014年 4月 7日
				US	2008146515	A1	2008年 6月 19日
				DK	2102224	T3	2014年 4月 22日
				PA	8759401	A1	2009年 4月 23日
				JP	2010511602	A	2010年 4月 15日
				EA	200970540	A1	2009年 10月 30日
				US	8513202	B2	2013年 8月 20日
				CN	101573368	B	2012年 6月 20日
				AU	2007329895	B2	2011年 9月 8日
				MY	153702	A	2015年 3月 13日
				PE	08412011	A1	2011年 11月 24日
				CR	10861	A	2009年 7月 17日
				ES	2456640	T3	2014年 4月 23日
				BR	PI0718882	A2	2014年 9月 16日
				EP	2102224	A1	2009年 9月 23日
				SV	2009003285	A	2010年 8月 17日
				CA	2671357	C	2011年 11月 1日
				CN	102675380	A	2012年 9月 19日
				CL	2007003487	A1	2008年 3月 14日
				CA	2671357	A1	2008年 6月 12日
				AU	2007329895	A1	2008年 6月 12日
				UA	93135	C2	2011年 1月 10日
				US	7943582	B2	2011年 5月 17日
				PE	12012008	A1	2008年 9月 4日
				CN	102675299	A	2012年 9月 19日
				AU	2007329895	C1	2014年 3月 13日
				EA	017103	B1	2012年 9月 28日
				EP	2102224	B1	2014年 2月 12日
				PE	05912013	A1	2013年 5月 12日
				MX	2009005857	A	2009年 6月 12日
				RS	53274	B	2014年 8月 29日
				NO	20091778	A	2009年 9月 4日
				KR	101146095	B1	2012年 5月 16日
				TW	200829259	A	2008年 7月 16日
				EC	SP099489	A	2009年 8月 28日
				UY	30730	A1	2008年 7月 3日
				KR	20090086282	A	2009年 8月 11日
				WO	2008069327	A1	2008年 6月 12日
				IL	199032	A	2012年 12月 31日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2015/075180

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				ZA	200903941	A	2010年 8月 25日
				GT	200900151	A	2012年 1月 17日
CN	101801371	A	2010年 8月 11日	EP	2200606	A4	2012年 4月 18日
				JP	2010539092	A	2010年 12月 16日
				MX	2010002695	A	2010年 4月 1日
				JP	5596545	B2	2014年 9月 24日
				CA	2699285	A1	2009年 3月 19日
				JP	2014043464	A	2014年 3月 13日
				TW	200927105	A	2009年 7月 1日
				EP	2200606	A1	2010年 6月 30日
				EA	201070355	A1	2010年 8月 30日
				EA	020209	B1	2014年 9月 30日
				AR	071246	A1	2010年 6月 9日
				CN	101801371	B	2012年 11月 28日
				AU	2008299102	A1	2009年 3月 19日
				US	9024009	B2	2015年 5月 5日
				TW	201517905	A	2015年 5月 16日
				KR	20100075903	A	2010年 7月 5日
				NZ	600110	A	2013年 3月 28日
				US	2009233874	A1	2009年 9月 17日
				AU	2008299102	B2	2014年 8月 28日
				HK	1144554	A1	2013年 8月 16日
				WO	2009035969	A1	2009年 3月 19日
CN	103641822	A	2014年 3月 19日		无		
CN	103896930	A	2014年 7月 2日		无		
WO	2014180872	A1	2014年 11月 13日		无		