



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106810582 B

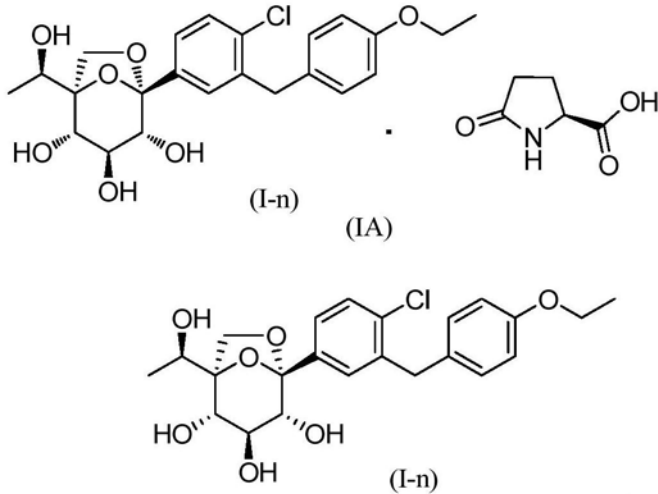
(45)授权公告日 2019.12.31

---

(21)申请号 201611070532.8	C07D 493/08(2006.01)
(22)申请日 2016.11.28	C07D 207/28(2006.01)
(65)同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 106810582 A	A61K 31/7048(2006.01)
(43)申请公布日 2017.06.09	A61K 31/357(2006.01)
(66)本国优先权数据 201510851466.7 2015.11.27 CN	A61P 3/10(2006.01)
(73)专利权人 广东东阳光药业有限公司 地址 523000 广东省东莞市松山湖科技产 业园区	A61P 3/06(2006.01)
(72)发明人 邓炳初 顾峥 伍武勇 张宗远 康盼盼 曲桐	A61P 3/04(2006.01)
(74)专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事 务所(普通合伙) 11201 代理人 李志东	A61P 9/10(2006.01)
(51)Int.Cl. C07H 9/04(2006.01) C07H 1/00(2006.01)	A61P 9/12(2006.01)
	A61P 13/12(2006.01)
	A61P 27/02(2006.01)
(54)发明名称 吡喃葡萄糖基衍生物的复合物、制备方法和 应用	(56)对比文件 CN 104513283 A,2015.04.15,说明书第5, 13-19页. CN 106083943 A,2016.11.09,权利要求1. WO 2015027963 A1,2015.03.05,说明书第 3-8,17-18页.
(57)摘要 本发明涉及一种作为钠依赖性葡萄糖转运 蛋白(SGLT)抑制剂的吡喃葡萄糖基衍生物和L- 焦谷氨酸形成的复合物、该复合物的制备方法及 含有该复合物的药物组合物和它们用于制备治 疗糖尿病和/或糖尿病相关疾病的用途。	审查员 臧乐芸 权利要求书3页 说明书31页 附图4页

---

1. 一种复合物, 其具有如式 (IA) 所示的结构, 其包含式 (I-n) 所示化合物和L-焦谷氨酸, 所述式 (I-n) 所示化合物和L-焦谷氨酸的摩尔比为1:1,



其中所述复合物为结晶形式, 其X-射线粉末衍射图谱包含 $2\theta$ 角为 $3.61^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $13.35^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.84^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.22^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $19.92^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $21.43^\circ \pm 0.2^\circ$ 的衍射峰。

2. 根据权利要求1所述的复合物, 其为水合物。

3. 根据权利要求1所述的复合物, 其为含1.25个结晶水的水合物。

4. 根据权利要求1所述的复合物, 其X-射线粉末衍射图谱包含 $2\theta$ 角为 $3.61^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $7.14^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $13.35^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.84^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.22^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $19.92^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.43^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $22.70^\circ \pm 0.2^\circ$ 的衍射峰。

5. 根据权利要求1所述的复合物, 其X-射线粉末衍射图谱包含 $2\theta$ 角为 $3.61^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $7.14^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $11.44^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $11.84^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $13.35^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $16.33^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $16.71^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.16^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.84^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.22^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $19.92^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.43^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $22.70^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $22.96^\circ \pm 0.2^\circ$ 的衍射峰。

6. 根据权利要求1所述的复合物, 其X-射线粉末衍射图谱包含 $2\theta$ 角为 $3.61^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $7.14^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $11.44^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $11.84^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $13.35^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $16.33^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $16.71^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.16^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.84^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.22^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.52^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $19.92^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.43^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.74^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $22.70^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $22.96^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $23.75^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $24.31^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $25.07^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $25.84^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $26.50^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $27.75^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $28.61^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $29.25^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $29.44^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $30.17^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $30.99^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $31.59^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $32.40^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $32.81^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $34.32^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $34.79^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $35.43^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $36.09^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $38.03^\circ \pm 0.2^\circ$ 的衍射峰。

7. 根据权利要求1所述的复合物, 其X-射线粉末衍射图谱与图2实质上相同。

8. 根据权利要求1所述的复合物, 其具有以下特征中至少一项:

(1) 其差示扫描量热曲线包含 $96.9^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 的吸热峰;

(2) 其拉曼光谱图包含在 $1454.51\text{cm}^{-1} \pm 1\text{cm}^{-1}$ ,  $1303.40\text{cm}^{-1} \pm 1\text{cm}^{-1}$ ,  $1183.17\text{cm}^{-1} \pm 1\text{cm}^{-1}$ ,  $1012.34\text{cm}^{-1} \pm 1\text{cm}^{-1}$ 和 $495.61\text{cm}^{-1} \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处的特征吸收峰; 以及

(3) 其傅立叶变换-红外光谱图包含在 $3259.22\text{cm}^{-1} \pm 5\text{cm}^{-1}$ ,  $2985.55\text{cm}^{-1} \pm 5\text{cm}^{-1}$ ,  $2926.65\text{cm}^{-1} \pm 5\text{cm}^{-1}$ ,  $1750.08\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ ,  $1648.90\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ ,  $1511.90\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ ,

1475.81 $\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ , 1263.43 $\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ , 1238.92 $\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ , 1206.04 $\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ , 1088.08 $\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ , 1060.72 $\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ , 1010.97 $\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ 和821.26 $\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ 处的特征吸收峰。

9. 根据权利要求1所述的复合物,其具有以下特征中至少一项:

- (1) 其差示扫描量热曲线与图3实质上相同;
- (2) 其拉曼光谱图与图4实质上相同;
- (3) 其傅立叶变换-红外光谱图与图5实质上相同;以及
- (4) 其具有以下的单位晶胞参数:

晶胞规格:  $a = 7.4751(2) \text{ \AA}$ 、 $b = 7.8333(3) \text{ \AA}$ 、 $c = 49.4417(19) \text{ \AA}$ 、 $\alpha = 90^\circ$ 、 $\beta = 90^\circ$ 、 $\gamma = 90^\circ$ ;

空间群: 正交,  $P2_12_12_1$ ;

晶胞体积:  $2895.04 \text{ \AA}^3$ ;

晶胞内不对称单位数  $Z: 4$ 。

10. 一种权利要求1~9任一项所述的复合物的制备方法,所述制备方法包括如下步骤:

- (i) 将式(I-n)所示化合物和L-焦谷氨酸溶解于溶剂中;
- (ii) 将步骤(i)所得溶液降温冷却、析出固体;
- (iii) 分离步骤(ii)析出的固体。

11. 根据权利要求10所述的制备方法,其中,在步骤(i)中,所述溶剂是乙醇和水的混合溶剂,所述乙醇和水的体积比为(1:1)~(1:2)或异丙醇和水的混合溶剂,所述异丙醇和水的体积比(1:1)~(1:2)。

12. 根据权利要求10所述的制备方法,其中,在步骤(i)中,所述式(I-n)所示化合物和所述溶剂的用量比为1g:(1.5mL~5mL)。

13. 根据权利要求10所述的制备方法,其中,在步骤(i)中,所述式(I-n)所示化合物与所述L-焦谷氨酸当量比为(1:2)~(1:5)。

14. 根据权利要求10所述的制备方法,其中,在步骤(i)中,所述式(I-n)所示化合物与所述L-焦谷氨酸当量比为(1:3)~(1:4)。

15. 根据权利要求10所述的制备方法,其中,在步骤(i)中,所述溶解是在温度为70 $^\circ\text{C}$ ~90 $^\circ\text{C}$ 的条件下进行的。

16. 根据权利要求10所述的制备方法,其中,在步骤(ii)中,所述降温冷却是在温度为10 $^\circ\text{C}$ ~30 $^\circ\text{C}$ 条件下进行自然降温。

17. 根据权利要求10所述的制备方法,其中,在步骤(iii)中,所述分离是通过减压抽滤处理实现的,并且所述减压抽滤处理进一步包括洗涤滤饼处理,在所述洗涤滤饼处理中所用的溶剂是乙醇和水的混合溶剂,所述乙醇和水的体积比为(1:1)~(1:2),或异丙醇和水的混合溶剂,所述异丙醇和水的体积比为(1:1)~(1:2),所述洗涤滤饼处理中所用的溶剂预冷至-20 $^\circ\text{C}$ ~0 $^\circ\text{C}$ 。

18. 一种权利要求1~9任一项所述的复合物的制备方法,所述制备方法包括如下步骤:

- (i) 将式(I-n)所示化合物和L-焦谷氨酸溶解于溶剂中;
- (ii) 将步骤(i)所得溶液降温冷却、析出固体;以及
- (iii) 分离步骤(ii)析出的固体;

其中，

在步骤(i)中，所述溶剂是乙醇和水的混合溶剂，所述乙醇和水的体积比为(1:1)~(1:2)或异丙醇和水的混合溶剂，所述异丙醇和水的体积比(1:1)~(1:2)，

所述式(I-n)所示化合物和所述溶剂的用量比为1g:(1.5mL~5mL)，

所述式(I-n)所示化合物与所述L-焦谷氨酸当量比为(1:3)~(1:4)，

所述溶解是在温度为70°C~90°C的条件下进行的，

在步骤(ii)中，所述降温冷却是在温度为10°C~30°C条件下进行自然降温，

在步骤(iii)中，所述分离是通过减压抽滤处理实现的，并且所述减压抽滤处理进一步包括洗涤滤饼处理，在所述洗涤滤饼处理中所用的溶剂为乙醇和水的混合溶剂，所述乙醇和水的体积比为(1:1)~(1:2)或异丙醇和水的混合溶剂，所述异丙醇和水的体积比为(1:1)~(1:2)，所述洗涤滤饼处理中所用的溶剂预冷至-20°C~0°C。

19. 一种药物组合物，其包含如权利要求1~9任一项所述的复合物。

20. 根据权利要求19所述的药物组合物，其进一步包括药学上可以接受的辅料。

21. 根据权利要求19所述的药物组合物，其进一步包含附加治疗剂，所述附加治疗剂选自非SGLT-2抑制剂的抗糖尿病药物、抗高血糖药物、抗肥胖症药物、抗高血压药物、抗血小板药物、抗动脉粥样硬化药物、降脂药物、消炎药物或其组合。

22. 根据权利要求21所述的药物组合物，所述非SGLT-2抑制剂的抗糖尿病药物选自双胍类药物、磺酰脲类药物、葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR激动剂、 $\alpha$ P2抑制剂、PPAR $\alpha$ / $\gamma$ 双激活剂、二肽酰肽酶IV抑制剂、格列奈类药物、胰岛素、胰高血糖素样肽-1抑制剂、PTP1B抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂或其组合；

所述抗高血糖药物选自双胍类药物、磺酰脲类药物、葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR激动剂、 $\alpha$ P2抑制剂、PPAR $\alpha$ / $\gamma$ 双激活剂、二肽酰肽酶IV抑制剂、格列奈类药物、胰岛素、胰高血糖素样肽-1抑制剂、PTP1B抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂或其组合；

所述降脂药物选自MTP抑制剂、HMGCoA还原酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、贝丁酸类降血脂药物、ACAT抑制剂、脂加氧酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、回肠钠离子/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、LDL受体活性的向上调节物、烟酸类降血脂药物、胆汁酸螯合物或其组合；或

所述的降脂药物选自普伐他汀、辛伐他汀、阿伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、埃塔伐他汀、罗素他汀或其组合。

23. 根据权利要求1~9任一项所述的复合物或权利要求19~22任意一项所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于下列的至少之一：

抑制SGLT-2；

抑制SGLT-1；

升高高密度脂蛋白的水平；

预防、治疗、减轻或延缓疾病，所述疾病选自糖尿病、胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、血液中脂肪酸或甘油水平的升高、高脂血症、肥胖症、X综合症、动脉粥样硬化、高血压以及糖尿病并发症的至少之一，

其中，所述糖尿病并发症选自糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病的至少之一；

所述高脂血症为高甘油三酯血症。

## 吡喃葡萄糖基衍生物的复合物、制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及吡喃葡萄糖基衍生物和L-焦谷氨酸所形成的复合物、复合物的结晶形式、制备方法和包含本发明复合物的药物组合物,以及它们用于制备作为钠依赖性葡萄糖转运蛋白(SGLT)抑制剂的药物用途。

### 背景技术

[0002] 糖尿病是一种常见的以高血糖为特征的慢性疾病,糖尿病的发生伴随着外周组织的胰岛素抵抗、体内胰岛素分泌减少以及肝脏糖异生作用的增加。当无法通过饮食和运动的方法来有效地控制病症时,需要另外使用胰岛素或者口服降血糖药来治疗。目前的降血糖药包括双胍类、磺酰脲类、胰岛素增敏剂、格列奈类、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂以及DPP-IV抑制剂等。然而,目前这些降血糖药都存在欠缺,双胍类会引起乳酸中毒,磺酰脲类会引起严重的低血糖,格列奈类使用不当也会引起低血糖,胰岛素增敏剂会造成水肿、心脏衰竭和体重增加, $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂会造成腹部胀气和下痢,DPP-IV抑制剂需要和二甲双胍联合用药才能达到理想的降糖效果。因此,迫切需要开发更安全有效的新型降血糖药。

[0003] 研究发现,葡萄糖转运蛋白是一类镶嵌在细胞膜上转运葡萄糖的载体蛋白质,葡萄糖必须借助葡萄糖转运蛋白才能通过细胞膜的脂质双层结构。葡萄糖转运蛋白分两大类,一类是钠依赖性葡萄糖转运蛋白(sodium-dependent glucose transporters,SGLTs);另一类是葡萄糖转运蛋白(glucose transporters,GLUTs)。SGLTs的两个主要家族成员为SGLT-1和SGLT-2。SGLT-1主要分布在小肠、肾脏、心脏和气管中,主要表达于小肠刷状缘和肾近曲小管较远的S3阶段中,少量表达于心脏和气管,以钠-葡萄糖2:1的比率转运葡萄糖和半乳糖。而SGLT-2主要分布在肾脏中,主要表达于肾近曲小管较远的S1阶段中,以钠-葡萄糖1:1的比率转运葡萄糖。在生物体里,SGLTs以主动方式逆浓度梯度转运葡萄糖,同时消耗能量,而GLUTs以易化扩散的方式顺浓度梯度转运葡萄糖,其转运过程不消耗能量。研究表明,血浆葡萄糖通常在肾脏的肾小球中过滤并有90%的葡萄糖在肾小管近端S1段被SGLT-2主动转运至上皮细胞中,10%的葡萄糖在肾小管远端S3段被SGLT-1主动转运至上皮细胞中,又被上皮细胞基底膜侧的GLUT转运至周围毛细管网中,完成了肾小管对葡萄糖的重吸收。因此,SGLTs是调控细胞糖代谢的第一道关卡,也是能有效治疗糖尿病的理想靶点。研究发现,SGLT-2缺陷的病人有大量的尿糖排出,这为通过抑制SGLT-2活性减少葡萄糖的吸收进而治疗糖尿病提供事实依据。所以抑制SGLTs转运蛋白活性,可以阻断肾小管对葡萄糖的重吸收,增加葡萄糖在尿中排泄,从而使血浆中葡萄糖浓度正常化,进而控制糖尿病及糖尿病并发症的病情。抑制SGLTs不会影响正常葡萄糖反调节机制,造成低血糖风险;同时通过增加肾脏葡萄糖的排泄来降低血糖,能促使肥胖症患者的体重下降。研究还发现,SGLTs抑制剂作用机制不依赖于胰岛 $\beta$ -细胞功能异常或者胰岛素抵抗的程度,因此,其效果不会随着 $\beta$ -细胞的功能衰竭或者严重胰岛素抵抗而下降。它可以单独使用,也可以和其他的降血糖药联合治疗。因此,SGLTs抑制剂是理想的新型降血糖药。

[0004] 此外,研究还发现SGLTs抑制剂可以用于糖尿病相关并发症的治疗。如视网膜病

变、神经病、肾病，葡萄糖代谢紊乱造成的胰岛素耐受、高胰岛素血症、高血脂、肥胖等。同时SGLTs抑制剂亦可与现有的治疗药物联合使用，如磺酰胺、噻唑烷二酮、二甲双胍和胰岛素等，在不影响药效的情况下，降低用药剂量，从而避免或减轻了不良反应的发生，提高了患者对治疗的顺应性。目前，已上市的SGLTs抑制剂类药物有，卡格列净和达格列净等，主要用于治疗II型糖尿病和糖尿病并发症。

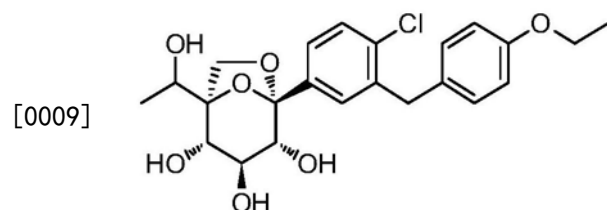
[0005] 活性化合物的化学稳定性、固态稳定性和“贮存期限”在药物的制备中是特别重要的因素。例如，在制剂过程中，为了保证活性化合物均匀分布，常通过研磨将化合物的粒径减小至合适水平。为了避免在研磨过程中化合物的分解，活性化合物的高度稳定性至关重要。理想的药物物质和含有它的组合物在评估期内能被有效贮存，而活性成分物理化学性状(例如化学组成、密度、吸湿度、溶解度和溶出度等)的无明显变化。已知无定形药物并不能很好地解决以上问题。例如无定形药物物质通常难以处理和配制、提供不可靠的溶解度，并且通常发现无定形药物的物理与化学性质不稳定。

[0006] 药物复合物的应用在药物科学领域显示出了广阔的开发前景，复合物的结晶形式，也称为共晶，逐渐成为药物制剂中活性化合物的固体形式的一个新选择，拓宽了化合物的潜在固体形态范围，共晶的形成能够提供一种更好的改变药物活性成分理化性质的手段，通过形成活性组分和共结晶剂(配体)的共晶以实现特定的期望性质。为探索可药用化合物的复合物及其共晶提供了更多医药产品整体性能提高的机会。

## 发明内容

[0007] 本申请是基于发明人对以下问题和事实的发现而提出的：

[0008] 申请人在前期研究工作中，发现化合物(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-1-(1-羟乙基)-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇对于SGLTs的抑制作用明显，其结构如下：



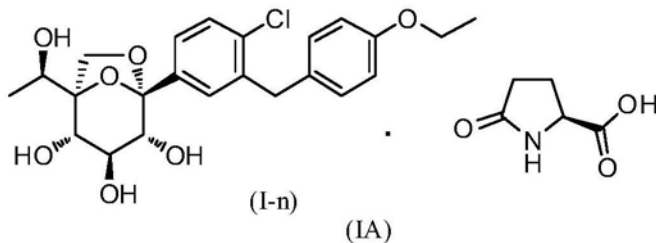
[0010] 发明人在进一步的研究工作中，通过立体选择性合成方法制备得到单一的(R)-型异构体，即(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-1-[(1R)-1-羟乙基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇，发明人意外地发现，该化合物单一的(R)-型异构体在药效活性等方面的性质显著优于其(S)-型异构体和(R,S)-非对映体混合物。

[0011] 并且发明人发现，目前的制备方法所获得的直接产物为上述化合物的(R)-型或(S)-型的无定形形式，其稳定性并不能满足贮存和制剂的要求，进而本申请的发明人对此活性化合物的固体形式进行了进一步深入研究。发明人经过大量的筛选实验，惊喜地发现，当该活性化合物与配体L-焦谷氨酸形成复合物之后，复合物的结晶性质得到了明显改善，所得复合物相比于其它形式复合物，非常容易结晶，并且所获得的复合物的结晶形式具备非常好的稳定性和体内代谢性质，非常适于制备各种药物制剂。

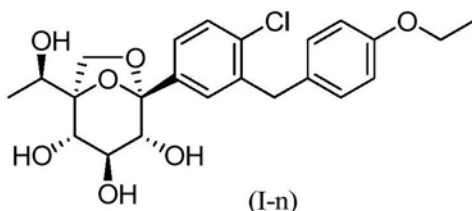
[0012] 本发明具体涉及(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-1-

[(1R)-1-羟乙基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(式(I-n)所示化合物)与L-焦谷氨酸所形成的复合物(具有式(IA)所示结构)和所述复合物的结晶形式,也称为共晶。本发明制备的共晶可以借助其特征X-射线单晶衍射、X-射线粉末衍射(XRPD)图谱、差示扫描量热(DSC)曲线、拉曼光谱(Raman spectrum)和傅立叶变换-红外光谱(FT-IR spectrum)等方式进行鉴定并与其它晶型相区分。本发明还涉及复合物(IA)的制备方法,该方法操作简单易行,重现性好且制备过程易于控制,工艺方法稳定产率高,适合工业化生产。通过对所述复合物(IA)的性质研究,发现其对SGLTs的抑制作用明显,溶解性适当,特别是稳定性大幅提升,引湿性显著降低;此外,所述复合物(具有式(IA)所示结构)还具有优良的体内药代动力学性质,口服给药吸收良好,生物利用度非常高,半衰期较长,药效持久,具有很好的开发前景。

[0013] 在大量试验的基础上,一方面本发明提供了一种复合物,具有如式(IA)所示的结构,其包含式(I-n)所示化合物和L-焦谷氨酸,所述式(I-n)所示化合物和L-焦谷氨酸的摩尔比为1:1,所述式(I-n)所示化合物为R-型,其中,式(I-n)所示化合物被命名为[(1R)-1-羟乙基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇,



[0014]



[0015] 本发明的所述复合物具有对SGLTs抑制作用明显,溶解性适当,稳定性高,引湿性低、较好的体内药代动力学性质,口服给药吸收良好,生物利用度高,半衰期长,药效持久,具有很好的开发前景。

[0016] 在一些实施方案中,本发明所述复合物为水合物。

[0017] 在一些实施方案中,本发明所述复合物为含有1.25个结晶水的水合物,式(I-n)所示化合物和L-焦谷氨酸与水的摩尔比为1:1:1.25。

[0018] 在一些实施方案中,本发明所述复合物为固体形式,在另一些实施方案中,其为结晶形式。

[0019] 在一些实施例中,本发明所述复合物的X-射线粉末衍射图谱包含 $2\theta$ 角为 $3.61^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $13.35^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.84^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.22^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $19.92^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $21.43^\circ \pm 0.2^\circ$ 的衍射峰。

[0020] 在一些实施方案中,本发明所述复合物的X-射线粉末衍射图谱包含 $2\theta$ 角为 $3.61^\circ$

$\pm 0.2^\circ$ ,  $7.14^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $13.35^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.84^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.22^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $19.92^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.43^\circ \pm 0.2^\circ$  和  $22.70^\circ \pm 0.2^\circ$  的衍射峰。

[0021] 在一些实施方案中,本发明所述复合物的X-射线粉末衍射图谱包含 $2\theta$ 角为 $3.61^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $7.14^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $11.44^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $11.84^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $13.35^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $16.33^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $16.71^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.16^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.84^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.22^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $19.92^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.43^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $22.70^\circ \pm 0.2^\circ$  和  $22.96^\circ \pm 0.2^\circ$  的衍射峰。

[0022] 在一些实施方案中,本发明所述复合物的X-射线粉末衍射图谱包含 $2\theta$ 角为 $3.61^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $7.14^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $11.44^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $11.84^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $13.35^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $16.33^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $16.71^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.16^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $17.84^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.22^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $18.52^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $19.92^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.43^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $21.74^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $22.70^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $22.96^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $23.75^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $24.31^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $25.07^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $25.84^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $26.50^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $27.75^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $28.61^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $29.25^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $29.44^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $30.17^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $30.99^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $31.59^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $32.40^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $32.81^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $34.32^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $34.79^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $35.43^\circ \pm 0.2^\circ$ ,  $36.09^\circ \pm 0.2^\circ$  和  $38.03^\circ \pm 0.2^\circ$  的衍射峰。

[0023] 在一些实施方案中,本发明所述复合物的X-射线粉末衍射图谱与图2实质上相同。

[0024] 在一些实施方案中,本发明所述复合物的差示扫描量热曲线包含 $96.9^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$  的吸热峰。

[0025] 在另一些实施方案中,本发明所述复合物的差示扫描量热曲线包含 $96.9^\circ\text{C} \pm 4^\circ\text{C}$  的吸热峰。

[0026] 在另一些实施方案中,本发明所述复合物的差示扫描量热曲线包含 $96.9^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$  的吸热峰。

[0027] 在一些实施方案中,本发明所述复合物的拉曼光谱图包含在 $1454.51\text{cm}^{-1} \pm 1\text{cm}^{-1}$ ,  $1303.40\text{cm}^{-1} \pm 1\text{cm}^{-1}$ ,  $1183.17\text{cm}^{-1} \pm 1\text{cm}^{-1}$ ,  $1012.34\text{cm}^{-1} \pm 1\text{cm}^{-1}$  和  $495.61\text{cm}^{-1} \pm 1\text{cm}^{-1}$  处的特征吸收峰。

[0028] 在一些实施方案中,本发明所述复合物的红外光谱图包含在 $3259.22\text{cm}^{-1} \pm 5\text{cm}^{-1}$ ,  $2985.55\text{cm}^{-1} \pm 5\text{cm}^{-1}$ ,  $2926.65\text{cm}^{-1} \pm 5\text{cm}^{-1}$ ,  $1750.08\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ ,  $1648.90\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ ,  $1511.90\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ ,  $1475.81\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ ,  $1263.43\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ ,  $1238.92\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ ,  $1206.04\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ ,  $1088.08\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ ,  $1060.72\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$ ,  $1010.97\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$  和  $821.26\text{cm}^{-1} \pm 2\text{cm}^{-1}$  处的特征吸收峰。

[0029] 在一些实施方案中,本发明所述复合物具有以下特征中至少一项:

[0030] (1) 其差示扫描量热曲线与图3实质上相同;

[0031] (2) 其拉曼光谱图与图4实质上相同;

[0032] (3) 其傅立叶变换-红外光谱图与图5实质上相同;以及

[0033] (4) 其具有以下的单位晶胞参数:

[0034] 晶胞规格:  $a = 7.4751(2) \text{ \AA}$ 、 $b = 7.8333(3) \text{ \AA}$ 、 $c = 49.4417(19) \text{ \AA}$ 、 $\alpha = 90^\circ$ 、 $\beta = 90^\circ$ 、 $\gamma = 90^\circ$ ;

[0035] 空间群: 正交,  $P2_1 2_1 2_1$ ;

[0036] 晶胞体积:  $2895.04 \text{ \AA}^3$ ;

[0037] 晶胞内不对称单位数  $Z: 4$ 。



[0038] 另一方面,本发明涉及所述复合物的制备方法,该方法包含以下步骤:

[0039] (i) 将式(I-n)所示化合物和L-焦谷氨酸溶解于溶剂中;

[0040] (ii) 将步骤(i)所得溶液降温冷却、析出固体;

[0041] (iii) 分离步骤(ii)析出的固体。

[0042] 本申请所提出的复合物的制备方法操作简单易行,重现性好且制备过程易于控制,工艺方法稳定产率高,适合工业化生产。所得复合物对SGLTs有明显的抑制作用,溶解性适当,稳定性高,引湿性低、较好的体内药代动力学性质,口服给药吸收良好,生物利用度高,半衰期长,药效持久,具有很好的开发前景。

[0043] 在一些实施方案中,在步骤(i)中,所述溶剂为醇类溶剂和水的混合溶剂;在一些实施方案中,所述的醇类溶剂为乙醇或异丙醇;在一些实施方案中,所述溶剂是体积比为(1:1)~(1:2)的乙醇和水的混合溶剂或体积比为(1:1)~(1:2)的异丙醇和水的混合溶剂;在另一些实施方案中,所述混合溶剂为体积比为(5:6)的乙醇和水的混合溶剂。

[0044] 在一些实施方案中,在步骤(i)中,所述溶剂用量为:每1克式(I-n)所示化合物需要加入溶剂1.5mL~5mL;在另一些实施方案中,所述溶剂用量为:每1克式(I-n)所示化合物需要加入溶剂2mL~3mL。

[0045] 在一些实施方案中,在步骤(i)中,式(I-n)所示化合物与L-焦谷氨酸当量比为(1:2)~(1:5);在一些实施方案中,化合物(I-n)与L-焦谷氨酸当量比为(1:3)~(1:4)。

[0046] 在一些实施方案中,在步骤(i)中,式(I-n)所示化合物和L-焦谷氨酸溶解的温度为50°C~90°C;在一些实施方案中溶解的温度为70°C~90°C。

[0047] 在一些实施方案中,在步骤(ii)中,降温冷却是在温度为10°C~30°C条件下自然降温;在一些实施方案中,降温冷却是在温度为20°C~30°C条件下自然降温。

[0048] 在一些实施方案中,步骤(i)中的溶解是在搅拌的条件下进行的。

[0049] 在一些实施方案中,步骤(ii)可以在搅拌的条件下析出固体,也可以在静置条件下析出固体,搅拌可以使容器中的溶液保持温度均匀性。

[0050] 在一些实施方案中,步骤(ii)中所需时间,随着原料量式(I-n)所示化合物的增加,析出固体的时间相应延长,以保证固体析出完全。

[0051] 在一些实施方案中,步骤(iii)中的分离方法为减压抽滤,其中,减压抽滤过程中洗涤滤饼所用的溶剂为醇类溶剂和水的混合溶剂;在一些实施方案中,减压抽滤过程中洗涤滤饼所用的溶剂为醇类溶剂和水的混合溶剂,所述醇类溶剂为乙醇或异丙醇;在一些实施方案中,减压抽滤过程中洗涤滤饼所用的溶剂为体积比为(1:1)~(1:2)的乙醇和水的混合溶剂或体积比为(1:1)~(1:2)的异丙醇和水的混合溶剂;在另一些实施方案中,所用洗涤滤饼所用的溶剂需要预冷至-20°C~0°C;在另一些实施方案中,所用洗涤滤饼所用的溶剂需要预冷至-20°C~-10°C。

[0052] 在一些实施方案中,分离出的固体可经本领域常规的干燥方法进行干燥,如常压干燥或减压干燥,干燥温度可以为40°C~70°C。

[0053] 另一方面,本发明提供了所述复合物的制备方法,该方法包含以下步骤:

[0054] (i) 将式(I-n)所示化合物和L-焦谷氨酸溶解于溶剂中;

[0055] (ii) 将步骤(i)所得溶液降温冷却、析出固体;以及

[0056] (iii) 分离步骤(ii)析出的固体;

[0057] 其中，

[0058] 在步骤(i)中，所述溶剂是乙醇和水的混合溶剂，所述乙醇和水的体积比为(1:1)~(1:2)或异丙醇和水的混合溶剂，所述异丙醇和水的体积比(1:1)~(1:2)，

[0059] 所述式(I-n)所示化合物和所述溶剂的用量比为1g:(1.5mL~5mL)，

[0060] 所述式(I-n)所示化合物与所述L-焦谷氨酸当量比为(1:3)~(1:4)，

[0061] 所述溶解是在温度为70℃~90℃的条件下进行的，

[0062] 在步骤(ii)中，所述降温冷却是在温度为10℃~30℃条件下进行自然降温，

[0063] 在步骤(iii)中，所述分离是通过减压抽滤处理实现的，并且所述减压抽滤处理进一步包括洗涤滤饼处理，在所述洗涤滤饼处理中所用的溶剂为乙醇和水的混合溶剂，所述乙醇和水的体积比为(1:1)~(1:2)或异丙醇和水的混合溶剂，所述异丙醇和水的体积比为(1:1)~(1:2)，所用洗涤滤饼所用的溶剂需要预冷至-20℃~0℃。

[0064] 本申请所提出的复合物的制备方法操作简单易行，重现性好且制备过程易于控制，工艺方法稳定产率高，适合工业化生产。所得复合物对SGLTs有明显的抑制作用，溶解性适当，稳定性高，引湿性低、较好的体内药代动力学性质，口服给药吸收良好，生物利用度高，半衰期长，药效持久，具有很好的开发前景。

[0065] 另一方面，本发明还提供一种药物组合物，包含本发明所述的复合物。

[0066] 在一些实施方案中，本发明所述的药物组合物进一步包括药学上可接受的辅料。

[0067] 在一些实施方案中，本发明所述的药物组合物更进一步地包含附加治疗剂，其中所述附加治疗剂选自非SGLT-2抑制剂的抗糖尿病药物、抗高血糖药物、抗肥胖症药物、抗高血压药物、抗血小板药物、抗动脉粥样硬化药物、降脂药物、消炎药物或其组合。

[0068] 在一些实施方案中，本发明所述的非SGLT-2抑制剂的抗糖尿病药物和抗高血糖药物分别独立地选自双胍类药物、磺酰脲类药物、葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR激动剂(过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂)、 $\alpha$ P2抑制剂(脂肪细胞脂肪酸结合蛋白抑制剂)、PPAR $\alpha$ / $\gamma$ 双激活剂(过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ / $\gamma$ 双激活剂)、二肽基肽酶IV(DPP-IV)抑制剂、格列奈类药物、胰岛素、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)抑制剂、PTP1B抑制剂(蛋白酪氨酸磷酸酶1B抑制剂)、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂或其组合。

[0069] 在一些实施方案中，本发明所述的降脂药物选自MTP抑制剂(微粒体甘油三酯转移蛋白抑制剂)、HMGCoA还原酶抑制剂(羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂)、角鲨烯合成酶抑制剂、贝丁酸类降血脂药物、ACAT抑制剂(乙酰胆固醇乙酰转移酶抑制剂)、脂加氧酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、回肠钠离子/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、LDL受体活性的向上调节物(低密度脂蛋白受体活性向上调节物)、烟酸类降血脂药物、胆汁酸螯合物或其组合。

[0070] 在另一些实施方案中，本发明所述的降脂药物选自普伐他汀、辛伐他汀、阿伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、埃塔伐他汀、罗素他汀或其组合。

[0071] 另一方面，本发明涉及如本发明所述的复合物或其药物组合物在制备药物中的用途，其中所述药物用于抑制SGLT-2。

[0072] 另一方面，本发明涉及如本发明所述的复合物或其药物组合物在制备药物中的用途，其中所述药物用于抑制SGLT-1。

[0073] 另一方面，本发明涉及如本发明所述的复合物或其药物组合物在制备药物中的用途，其中所述药物用于升高高密度脂蛋白的水平。

[0074] 本发明也提供一种使用本发明所述的复合物或其药物组合物在制备药物中的用途,其中所述药物用于预防或治疗下列疾病,减轻下列疾病症状或者延缓下列疾病的发展或发作,其中所述的疾病是糖尿病、糖尿病并发症如糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病,胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、血液中脂肪酸或甘油水平的升高、高脂血症如高甘油三酯血症,肥胖症、X综合症、动脉粥样硬化或者高血压。

[0075] 前面所述内容只概述了本发明的某些方面,但并不限于这些方面及其他的方面的内容将在下面作更加具体完整的描述。

[0076] 本发明的详细说明

[0077] 本发明涉及化合物(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-1-[(1R)-1-羟乙基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(I-n)与L-焦谷氨酸形成的复合物(IA)及其共晶,以及所述复合物的制备方法,还涉及包含所述复合物的药物组合物和所述复合物、药物组合物在制药上的应用。

[0078] 特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明中。在本发明中,所述的复合物(IA)中可以含有溶剂,在一些情况下,复合物中所含的溶剂有助于复合物结晶形式的内部稳定性,常见的溶剂包括水、乙醇、甲醇、异丙醇、丙酮等。含有一定量水或其他溶剂的复合物(IA)只要具有本发明所述的复合物(IA)的任一特征,均应认为包含在本发明的范围内。

[0079] 在阅读以下详细描述后,本领域普通技术人员可更容易地理解本发明的特征和优点。应理解,出于清楚的原因,在上面及以下单独实施方案的上下文中所述的本发明某些特征也可组合以形成单一实施方案。相反,出于简洁原因,在单一实施方案的上下文中描述的本发明不同特征也可组合形成它们的子组合。

[0080] 定义和一般术语

[0081] 除非另有说明,本发明所用在说明书和权利要求书中的术语具有下述定义。

[0082] 现在详细描述本发明的某些实施方案,其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案,它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到,许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下(包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术,等等),以本申请为准。

[0083] 应进一步认识到,本发明的某些特征,为清楚可见,在多个独立的实施方案中进行了描述,但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之,本发明的各种特征,为简洁起见,在单个实施方案中进行了描述,但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

[0084] 除非另外说明,本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

[0085] 除非另外说明,应当应用本文所使用得下列定义。出于本发明的目的,化学元素与元素周期表CAS版,和《化学和物理手册》,第75版,1994一致。此外,有机化学一般原理可参考“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999和“March’s Advanced Organic Chemistry”by Michael B.Smith and Jerry March,John

Wiley&Sons, New York:2007中的描述,其全部内容通过引用并入本文。

[0086] 除非另有说明或者上下文中有明显的冲突,本文所使用的冠词“一”、“一个(种)”和“所述”旨在包括“至少一个”或“一个或多个”。因此,本文所使用的这些冠词是指一个或多个(即至少一个)宾语的冠词。例如,“一组分”指一个或多个组分,即可能有多于一个的组分被考虑在所述实施方案的实施方式中采用或使用。

[0087] 本发明所使用的术语“包含”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

[0088] 本发明所使用的术语“复合物”是指由一系列分子(例如,复杂有机化合物、无机化合物)以及单质相互结合组成的具有一定(生理、化学)功能或明显(理化)特性的集合体。

[0089] 本发明所使用的术语“溶剂化物”意思是在表面、在晶格中或者在表面上和在晶格中具有溶剂,所述溶剂,例如但不限于,水、乙酸、丙酮、乙腈、苯、氯仿、四氯化碳、二氯甲烷、二甲基亚砷、1,4-二氧六环、乙醇、乙酸乙酯、丁醇、叔丁醇、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、甲酰胺、蚁酸、庚烷、己烷、异丙醇、甲醇、甲基乙基酮、1-甲基-2-吡咯烷酮、硝基甲烷、聚乙二醇、丙醇、2-丙酮、吡啶、四氢呋喃、甲苯、二甲苯或它们的混合物等等。溶剂化物的一个具体例子是“水合物”,其中在表面上、在晶格中或者在表面上和在晶格中的溶剂是水。在物质的表面上、在晶格中或者在表面上和在晶格中,水合物可以具有或者不具有除了水之外的其它溶剂。

[0090] 当本发明所述的复合物(IA)为结晶形式时,溶剂可以作为分子的一部分存在于晶格中。

[0091] 在此所使用的术语“溶剂”是指一种物质(典型地是一种液体),该物质能够完全地或部分地溶解另一种物质(典型地是一种固体)。可以用于实施本发明的溶剂包括但不限于:水、乙酸、丙酮、乙腈、1-丁醇、2-丁醇、2-丁酮、丁腈、叔丁醇、氯苯、氯仿、环己烷、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、二乙二醇二丁醚、二异丙胺、二异丙醚、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砷、1,4-二噁烷、乙二醇二甲醚、乙醇、乙酸乙酯、乙二醇、甲酸乙酯、甲酸、庚烷、异丁醇、乙酸异丙酯、异丙胺、甲醇、苯甲醚、乙酸甲酯、甲基异丁基酮、2-甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、2-戊酮、3-戊酮、1-戊醇、1,2-丙二醇、2-丙醇、1-丙醇、丙腈、吡啶、四氢呋喃、四氢吡喃、甲苯、三乙胺、二甲苯、它们的混合物,以及类似物。

[0092] 本发明所使用的术语“当量”或其缩写“eq”,是按照化学反应的当量关系,以每步中所用基本原料为基准(1当量),所需要的其他原材料的当量用量。

[0093] “共晶”是活性组分和合适的共晶形成物(也称为配体)通过分子识别,在不破坏活性组分自身化学键的前提下,通过分子间作用力,如氢键、卤键、 $\pi$ 堆积作用和范德华力等非共价键形成特定的晶体结构。共晶中各组分间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体,既包含两种中性固体之间形成的二元共晶,也包含中性固体与盐或溶剂化物形成的多元共晶。对于药物活性成分,其结晶态的形式可以影响诸多物理化学性质,这些性质会对其加工和/或制备药物和相应的最终剂型的能力具有直接的影响,例如,共晶可以改善原料药的溶解性、吸湿性、稳定性及其生产制造(如可压性、流动性、过滤性),还会影响药品稳定性、溶出度和生物利用度。共晶可影响药物的质量、安全性和药效。

[0094] 晶型在本发明中可认为由图表“描绘”的图形数据表征。这些数据包括,例如X-射线粉末衍射图谱、拉曼光谱、傅立叶变换-红外光谱、DSC曲线和固态NMR光谱。技术人员将理

解,这类数据的图形表示可发生小的变化(例如峰相对强度和峰位置),原因是诸如仪器响应变化和样品浓度及纯度变化的因素,这对于技术人员是公知的。尽管如此,技术人员能够比较本文图中的图形数据和对未知晶型产生的图形数据,并可确认两组图形数据是否表征相同的晶型。

[0095] “XRPD”指X-射线粉末衍射。

[0096] 本发明所使用的术语“无定形”或者“无定形式”意在表示所讨论的物质、组分或产物,缺少特征性的晶体形状或结晶结构,当例如通过XRPD测定时基本上不是晶体或者所讨论的物质、组分或产物,例如当使用偏振光显微镜观看时不是双折射的,或者X-射线粉末衍射图不具尖峰。在某些实施方案中,包含物质的无定形式的样品可基本上不含其它无定形式和/或结晶形式。

[0097] 本发明所使用的术语“多晶型的”或“多晶型现象”被定义为对于相同的化学分子有至少两种不同的结晶排列的可能性。

[0098] 本发明所使用的术语“结晶形式”、“晶型”、“多晶型”、“多晶型物(polymorphs)”、“晶体变化形式(crystalmodification)”、“结晶变化形式(crystalline modification)”和“多晶型形式”被理解为是同义的。在本发明中是指化合物或复合物的固体晶体形式,包括,但不限于,单组分或者多组分晶体,和/或化合物的多晶型物、溶剂化物、水合物、包合物、共晶、盐、盐的溶剂化物、盐的水合物。

[0099] 可用熟知的技术检测、鉴定、分类和定性多晶型物,这些技术例如但不限于:差示扫描量热法(DSC)、热重分析法(TGA)、X-射线粉末衍射法(XRPD)、X-射线单晶衍射法、振动光谱法、溶液量热法、固态核磁共振(SSNMR)、傅立叶变换红外光谱(FT-IRspectrum)法、拉曼光谱(Ramanspectrum)法、热载台光学显微术、扫描电镜术(SEM)、电子晶体学、以及定量分析、粒度分析(PSA)、表面区域分析、溶解度和溶出速度。可以将晶型(Polymorphism)描绘成具体的化合物以不同晶体变化形式结晶同时维持相同化学结构式的能力。给定物质的多晶型物为化学等同的,其含有以相同方式互相键合的相同原子,但它们的晶体变化形式不同,这会影响一种或多种物理性质,诸如溶出速率(dissolution rate)、熔点、堆积密度(bulk density)、稳定性、流动性质等等。这类数据的图形表示可发生小的变化(例如峰相对强度和峰位置),原因是诸如仪器响应变化和样品浓度及纯度变化的因素,这对于本领域技术人员是公知的。尽管如此,本领域技术人员能够比较本文图中的图形数据和对未知晶型产生的图形数据,并可确认两组图形数据是否表征相同的晶型。

[0100] 除非另有说明,当文中提及光谱或以图形形式出现的数据(例如,XRPD、红外、拉曼和NMR谱)时,术语“峰”是指本领域的普通技术人员可识别的非背景噪音造成的峰或其它特殊特征。术语“有效峰”是指至少为光谱或数据中其它峰的中间大小(例如高度)或至少为光谱或数据中其它峰的中间大小的1.5、2或2.5倍的峰。

[0101] 正如在X-射线粉末衍射(XRPD)领域中所熟知的,对任何指定的晶型而言,获得X-射线粉末衍射(XRPD)图时所用装置、湿度、温度、粉末晶体的取向以及其它参数均可能引起衍射图中峰的外观、强度和位置的一些变异性。例如,参见The United States Pharmacopeia#23,National Formulary#18,1843-1844页,1995。在目前的情况中, $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 峰位的变异性考虑到了这些可能的变化,而不会妨碍所示晶型的明确鉴定。晶型的鉴别可以基于任意独特的差别峰(以 $^\circ 2\theta$ 单位计)或其组合,典型地是更显著的峰。因此,在一些实

实施方案中,本发明的结晶化合物的特征在于具有某些峰位置的XRPD图,具有与本发明附图中提供的XRPD图实质上相同的特征。根据本试验所用仪器状况,衍射峰位置存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。与本文提供的图2基本一致的X-射线粉末衍射图可与附图中的XRPD图相同,或更可能其可稍微不同。这样的XRPD图可不必要显示本文所呈现的衍射图的每个峰,和/或可显示由于在获得数据时涉及的条件差异而导致的所述峰的外观、强度或位移的轻微变化。本领域技术人员通过比较它们的XRPD图,能够确定结晶化合物的样品是否具有与本文公开的晶型相同的晶型或不同的晶型。类似地,本领域技术人员能够确定给出的得自XRPD图的衍射峰位置(以 $^\circ 2\theta$ 表示)是否在与本文呈现的数值大致相同的位置。在本发明的上下文中,X-射线粉末衍射图中的 $2\theta$ 值均以度( $^\circ$ )为单位。

[0102] 同样,正如差示扫描量热(DSC)领域中所熟知的,DSC曲线的熔融峰高取决于与样品制备和测试仪器条件等许多有关的因素,而峰位置对实验细节相对不敏感。因此,在一些实施方案中,本发明的结晶化合物的特征在于具有特征峰位置的DSC图,具有与本发明附图中提供的DSC图实质上相同的性质。根据本试验所用仪器状况和/或样品的制备情况,熔融峰位置存在 $\pm 3^\circ\text{C}$ 、 $\pm 4^\circ$ 或 $\pm 5^\circ\text{C}$ 的误差容限。

[0103] 正如拉曼光谱领域中所熟知的,拉曼光谱的吸收峰位置和形状取决于样品分子与光相互作用发生散射光的频率。因此,在一些实施方案中,本发明的结晶化合物的特征在于具有特征峰位置和形状的拉曼光谱图,具有与本发明附图中提供的拉曼光谱图实质上相同的性质。根据本试验所用仪器状况,吸收峰存在 $\pm 1\text{cm}^{-1}$ 的误差容限。

[0104] 正如傅立叶变换-红外光谱领域中所熟知的,红外光谱的吸收峰位置和形状取决于样品分子中共价键运动能级的跃迁。因此,在一些实施方案中,本发明的结晶化合物的特征在于具有特征峰位置和形状的傅立叶变换-红外光谱图,具有与本发明附图中提供的傅立叶变换-红外光谱图实质上相同的性质。根据《中国药典》(2010版)附录IV C-红外分光光度法,以及本试验所用仪器状况,吸收峰在 $3000\text{cm}^{-1}$ 附近存在 $\pm 5\text{cm}^{-1}$ 的误差容限,在 $1000\text{cm}^{-1}$ 附近存在 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 的误差容限。

[0105] X-射线粉末衍射、DSC曲线图、拉曼光谱图和傅立叶变换-红外光谱图“实质上相同”是指X-射线粉末衍射图、DSC曲线图、拉曼光谱图和傅立叶变换-红外光谱图中至少有50%,或至少60%,或至少70%,或至少80%,或至少90%,或至少95%,或至少99%的峰显示在图中。

[0106] 术语“组合”是指一种晶型中含有其互变异构体,即该晶型相对其互变异构体的纯度至少60%,或至少70%,或至少80%,或至少85%,或至少90%,或至少93%,或至少95%,或至少98%,或至少99%,或至少99.5%,或至少99.6%,或至少99.7%,或至少99.8%,或至少99.9%;或是指一种晶型中可以含另外一种或多种晶型,即该晶型相对另外一种或多种晶型的纯度至少60%,或至少70%,或至少80%,或至少85%,或至少90%,或至少93%,或至少95%,或至少98%,或至少99%,或至少99.5%,或至少99.6%,或至少99.7%,或至少99.8%,或至少99.9%;或是指该晶型中含有其它晶型,所述其它晶型在晶型的总体积或总重量中的百分比少于20%,或少于10%,或少于5%,或少于3%,或少于1%,或少于0.5%,或少于0.1%,或少于0.01%。

[0107] “相对强度”是指X-射线粉末衍射图(XRPD)的所有衍射峰中第一强峰的强度为100%时,其它峰的强度与第一强峰的强度的比值。

[0108] 每当公开一个具有N值的数字时,任何具有 $N \pm 0.01$ ,  $N \pm 0.02$ ,  $N \pm 0.03$ ,  $N \pm 0.05$ ,  $N \pm 0.07$ ,  $N \pm 0.08$ ,  $N \pm 0.1$ ,  $N \pm 0.15$ ,  $N \pm 0.2$ ,  $N \pm 1$ ,  $N \pm 1.5$ ,  $N \pm 2$ ,  $N \pm 3$ ,  $N \pm 4$ ,  $N \pm 5$ ,  $N \pm 6$ ,  $N \pm 7$ ,  $N \pm 8$ ,  $N \pm 9$ ,  $N \pm 10$ , 值的数字会被明确地公开,其中“ $\pm$ ”是指加或减。每当公开一个数值范围中的一个下限,RL,和一个上限,RU,时,任何处于该公开了的范围之内的数值会被明确地公开。

[0109] 本发明所述的(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-1-[(1R)-1-羟乙基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇和L-焦谷氨酸的复合物的结晶形式以基本上纯净的结晶形态存在。

[0110] 术语“基本上纯净的”是指化学纯度和晶型纯度,更具体地讲,一种晶型基本上不含另外一种或多种晶型,即晶型的纯度至少50%,或至少60%,或至少70%,或至少80%,或至少85%,或至少90%,或至少93%,或至少95%,或至少98%,或至少99%,或至少99.5%,或至少99.6%,或至少99.7%,或至少99.8%,或至少99.9%,或晶型中含有其它晶型,所述其它晶型在晶型的总体积或总重量中的百分比少于少于40%,或少于30%,或少于20%,或少于10%,或少于5%,或少于3%,或少于1%,或少于0.5%,或少于0.1%,或少于0.01%。

[0111] 本发明的晶体的纯度可以通过,例如已知方法诸如X-射线粉末衍射学、热重分析等来测定。本发明的晶体或混合晶体的纯度不需要是100%,并且可以不低于70%,优选地不低于80%,更优选地不低于90%,更优选地不低于95%,并且最优选地不低于98%。优选在该范围内的纯度以保证质量。

[0112] 本发明所用的术语“约”和“大约”通常是指在给定的值或范围的 $\pm 10\%$ 以内,适当地在 $\pm 5\%$ 以内,特别是在1%以内。或者,对于本领域普通技术人员而言,术语“约”和“大约”表示在平均值的可接受的标准误差范围内。

[0113] 除非另有说明,贯穿本说明书所述的百分比是重量/重量(w/w)百分比。

[0114] 本发明所述的“自然降温”是指利用密度随温度的变化而产生的流体的循环过程来带走热量的降温方式。

[0115] 术语“醇类溶剂”是指可作为溶剂的液体状态的醇,其中,分子中含有跟羟基或苯环侧链上的碳结合的羟基的化合物叫做醇。醇类溶剂的实例比如,但不限于,甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、苯甲醇或乙二醇等。

[0116] 术语“药物组合物”表示本文所述复合物或其共晶与其他化学组分的混合物,其他组分例如生理学上/药学上可以接受的载体、赋形剂、稀释剂、填充剂、或其他制剂中常用辅料,以及抗糖尿病试剂、抗高血糖试剂、抗肥胖症试剂、抗高血压试剂、抗血小板试剂、抗动脉粥样硬化试剂或者降脂试剂等附加治疗剂。药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

[0117] 本发明所使用的术语“受试对象”是指动物。典型地所述动物是哺乳动物。受试对象,例如也指灵长类动物(例如人类,男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中,所述受试对象是灵长类动物。在其他实施方案中,所述受试对象是人。

[0118] 本发明所使用的术语“患者”是指人(包括成人和儿童)或者其他动物。在一些实施方案中,“患者”是指人。

[0119] 术语“X综合症”,也称作代谢综合症的病症、疾病,其疾患详述于Johannsson et

al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, 82, 727-734中。

[0120] 如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症,在其中一些实施方案中指改善疾病或病症(即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一些实施方案中,“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数,包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中,“治疗”指从身体上(例如稳定可察觉的症状)或生理学上(例如稳定身体的参数)或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中,“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

[0121] 包含本发明所述复合物的药物组合物

[0122] 像本发明所描述的,本发明药学上可接受的组合物进一步包含药学上可接受的辅料,这些辅料,例如像本发明所应用的,包括任何溶剂、固体赋形剂、稀释剂、粘合剂、崩解剂、或其他液体赋形剂、分散剂、矫味剂或悬浮剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、助流剂或润滑剂,等等,适合于特有的目标剂型。如以下文献所描述的: In Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, 综合此处文献的内容,表明不同的辅料可应用于药学上可接受的组合物的制剂和它们公知的制备方法。除了任何常规的辅料与本发明的化合物不相容的范围,例如所产生的任何不良的生物效应或与药学上可接受的组合物的任何其他组分以有害的方式产生的相互作用,它们的用途也是本发明所考虑的范围。

[0123] 可作为药学上可接受辅料的物质包括,但并不限于,离子交换剂;铝;硬脂酸铝;卵磷脂;血清蛋白,如人血清蛋白;缓冲物质如磷酸盐;甘氨酸;山梨酸;山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物;水;盐或电解质,如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐;胶体硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;聚丙烯酸酯;蜡;聚乙烯-聚氧丙烯-阻断聚合体;羊毛脂;糖,如乳糖,葡萄糖和蔗糖;淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉;纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素和乙酸纤维素;树胶粉;麦芽;明胶;滑石粉;辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物;油如花生油,棉子油,红花油,麻油,橄榄油,玉米油和豆油;二醇类化合物,如丙二醇和聚乙二醇;酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯;琼脂;缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原的水;等渗盐;林格(氏)溶液;乙醇;磷酸缓冲溶液;和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁;着色剂;释放剂;包衣衣料;甜味剂;调味剂;香料;防腐剂和抗氧化剂。

[0124] 本发明的复合物或其共晶或其药物组合物可以作为仅有的活性药物或结合一个或多个其他附加治疗(药学的)剂来给药,其中联合用药引起可接受的不良反应,这对于糖尿病、糖尿病并发症以及其它相关疾病的治疗具有特殊的意义,所述的这些疾病包括,但并不限于,I型糖尿病、II型糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、血液中脂肪酸或甘油水平的升高、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X综合症、糖尿病并发症、动脉粥样硬化、高血压等。本发明所使用的“附加治疗剂”包括已知的非SGLT-2抑制剂的抗糖尿病药物、抗高血糖药物、抗肥胖症药物、抗高血压药物、抗血小板药物、抗动脉粥样硬化药物、降脂药物或者消炎剂,或其组合。

[0125] 其中,本发明所述的非SGLT-2抑制剂的抗糖尿病试剂包括,但并不限于双胍类药



物(例如苯乙双胍(phenformin)、二甲双胍(metformin))、磺酰脲类药物,(例如醋磺环己脲(acetohexamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列本脲(glibenclamide,优降糖)、格列吡嗪(glipizide,吡磺环己脲)、格列齐特(gliclazide,达美康)、格列美脲(glimepiride)、格列戊脲(glipentide)、格列喹酮(gliquidone)、妥拉磺脲(tolazamide)及甲苯磺丁脲(tolbutamide)、氯茴苯酸(meglitinide))、格列奈类药物(例如瑞格列奈(repaglinide)及那格列奈(nateglinide))、 $\alpha$ -葡萄糖苷水解酶抑制剂(例如阿卡波糖(acarbose))、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂(例如酯解素、卡格列波糖(camiglibose)、乙格列酯(emigliate)、米格列醇(miglitol)、伏格列波糖(voglibose)、普那米星(pradimicin)及沙玻制菌素(salbostatin))、PPAR激动剂(例如巴格列酮(balaglitazone)、环格列酮(ciglitazone)、达格列酮(darglitazone)、恩格列酮(englitazone)、伊沙列酮(isaglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)及曲格列酮(troglitazone))、PPAR $\alpha/\gamma$ 双激活剂(例如CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767及SB-219994)、DPP-IV抑制剂(西格列汀(sitagliptin)、维格列汀(vidagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、利格列汀(linagliptin)及沙格列汀(saxagliptin))、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)激动剂(乙先素-3(exendin-3)与乙先素-4(exendin-4))、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B(PTP1B)抑制剂(曲度奎明、海提索萃取物及由Zhang, S.等人,现代药物发现,12(9/10),373-381(2007)所公开的化合物)、胰岛素、胰岛素拟似物、肝糖磷酸化酶抑制剂、VPAC2受体激动剂、葡糖激酶活化剂、糖原磷酸化酶抑制剂或者葡糖-6-磷酸酶抑制剂; $\alpha$ P2抑制剂、乙酰基-CoA羧化酶-2(ACC-2)抑制剂、磷酸二酯酶(PDE)-10抑制剂、二酰基甘油酰基转移酶(DGAT)1或2抑制剂、葡萄糖转运载体4(GLUT4)调节剂及谷氨酰胺-果糖-6-磷酸酰胺转移酶(GFAT)抑制剂。

[0126] 其中,本发明所述的抗高血糖试剂包括,但并不限于双胍类药物(例如苯乙双胍(phenformin)、二甲双胍(metformin))、磺酰脲类药物(例如醋磺环己脲(acetohexamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列本脲(glibenclamide,优降糖)、格列吡嗪(glipizide,吡磺环己脲)、格列齐特(gliclazide,达美康)、格列美脲(glimepiride)、格列戊脲(glipentide)、格列喹酮(gliquidone)、妥拉磺脲(tolazamide)及甲苯磺丁脲(tolbutamide)、氯茴苯酸(meglitinide))、格列奈类药物(例如瑞格列奈(repaglinide)及那格列奈(nateglinide))、 $\alpha$ -葡萄糖苷水解酶抑制剂(例如阿卡波糖(acarbose))、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂(例如酯解素、卡格列波糖(camiglibose)、乙格列酯(emigliate)、米格列醇(miglitol)、伏格列波糖(voglibose)、普那米星(pradimicin)及沙玻制菌素(salbostatin))、PPAR激动剂(例如巴格列酮(balaglitazone)、环格列酮(ciglitazone)、达格列酮(darglitazone)、恩格列酮(englitazone)、伊沙列酮(isaglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)及曲格列酮(troglitazone))、PPAR $\alpha/\gamma$ 双激活剂(例如CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767及SB-219994)、二肽基肽酶IV(DPP-IV)(例如西格列汀(sitagliptin)、维格列汀(vidagliptin)、阿格列汀(alogliptin)及沙格列汀(saxagliptin))、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)激动剂(乙先素-3(exendin-3)与乙先素-4(exendin-4))、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B(PTP1B)抑制剂(曲度奎明、海提索萃取物及由Zhang, S.等人,现代药物发现,12(9/10),373-381(2007)所公开的化合物)、胰岛素、胰岛素拟似物、肝糖磷酸化酶抑制剂、VPAC2受体激动剂、葡糖激酶活化

剂、糖原磷酸化酶抑制剂或者葡糖-6-磷酸酶抑制剂； $\alpha$ P2抑制剂、乙酰基-CoA羧化酶-2 (ACC-2抑制剂)、磷酸二酯酶 (PDE)-10抑制剂、二酰基甘油酰基转移酶 (DGAT) 1或2抑制剂、葡萄糖转运载体4 (GLUT4) 调节剂及谷氨酰胺-果糖-6-磷酸酰胺转移酶 (GFAT) 抑制剂等。

[0127] 其中,本发明所述的降脂试剂包括,但并不限于MTP抑制剂、HMGCoA还原酶抑制剂(羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂)、角鲨烯合成酶抑制剂、贝特类降血脂药物(也称贝丁酸类降血脂药物)、ACAT抑制剂(乙酰胆固醇乙酰转移酶抑制剂)、脂加氧酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、回肠钠离子/胆汁酸协同转运蛋白抑制剂、LDL受体活性的向上调节物、胆汁酸螯合物或者烟酸类降血脂药物。其中一些实施例是,所述的降脂试剂选自普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、阿伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、埃塔伐他汀(atavastatin)或者罗素他汀(rosuvastatin)。其中,所述的抗肥胖症试剂选自CB-1拮抗剂(例如利莫那班(rimonabant)、泰伦那班(taranabant)、溴乙那班(surinabant)、奥特那班(otenabant)、SLV319与AVE1625)、肠-选择性MTP抑制剂(例如地洛他派(dirlotapide)、米曲他匹德(mitratapide)及英普他派(implitapide))、CCKa激动剂、5HT<sub>2c</sub>激动剂(例如氯卡色林(lorcaserin))、MCR4激动剂、脂肪酶抑制剂(例如赛利司他(Cetilistat))、PYY<sub>3-36</sub>、类阿片拮抗剂(例如纳曲酮(naltrexone))、油酰基-雌酮、奥尼匹肽(obinopitide)、普兰林肽(pramlintide)、特索芬辛(tesofensine)、勒帕茄碱、利拉鲁肽(liraglutide)、溴麦角环肽、奥利司他(orlistat)、艾塞那肽(exenatide)、AOD-9604及西布曲明(sibutramide)。

[0128] 其中,本发明所述的适当消炎剂包括生殖道/泌尿道感染预防与治疗药品,例如酸果蔓(Vaccinium macrocarpon)与酸果蔓衍生物,譬如酸果蔓汁液、酸果蔓萃液或酸果蔓的黄酮醇类。此外,其他的适当消炎剂还包括,但并不限于阿司匹林、非类固醇消炎药、糖皮质激素、柳氮磺吡啶和环氧酶II选择抑制剂等。

[0129] 本发明的组合物可以是口服给药,注射给药,局部给药,含服给药,或通过植入性药盒给药。此处所使用的术语“注射给药”包括皮下的,静脉的,肌内的,关节内的,滑膜(腔)内的,胸骨内的,膜内的,眼内的,肝内的,病灶内的,和颅内的注射或输注技术。优选的组合物为口服给药,向腹膜内给药或静脉注射。本发明的组合物无菌的注射方式可以是水的或油脂性的悬浮液。这些悬浮液可以根据公知技术采用合适的分散剂、湿润剂和悬浮剂按配方制造。

[0130] 本发明药学上可接受的组合物可以是以任何可接受的口服剂型进行口服给药,其中包括,但并不限于,胶囊,片剂,水制悬浮液或溶液。关于片剂口服使用,载体一般包括乳糖和玉米淀粉。润滑剂,如硬脂酸镁,都典型地被添加。对于胶囊口服给药,合适的稀释剂包括乳糖和干的玉米淀粉。当口服给药为水制悬浮液时,其有效成分由乳化剂和悬浮剂组成。如果想得到这些剂型,某些甜味剂、调味剂或着色剂也可以被添加。

[0131] 口服给药的液体剂型包括,但并不限于,药学上可接受的乳剂,微乳剂,溶液,悬浮液,糖浆剂和酏剂。除活性化合物外,液体剂型可以包含公知的一般的惰性稀释剂,例如,水或其他溶剂,增溶剂和乳化剂,如乙醇,异丙醇,碳酸乙酯,乙酸乙酯,苯甲醇,苯甲酸苄酯,丙二醇,1,3-丁二醇,二甲基甲酰胺,油脂(特别是棉籽,落花生,玉米,微生物,橄榄,蓖麻和麻油),甘油,2-四氢呋喃甲醇,聚乙二醇,去水山梨糖醇脂肪酸酯,以及它们的混合物。除惰性的稀释剂之外,口服组合物也可以包含辅剂如湿润剂,乳化剂或悬浮剂,甜味剂,调味剂

和芳香剂。

[0132] 注射剂,如无菌注射液或油脂性的悬浮液可以根据公知技术采用合适的分散剂、湿润剂和悬浮剂按制剂配方制备得到。无菌注射剂可以是无毒的经注射地可接受的稀释剂或溶剂制成的无菌注射液、悬浮液或乳液,例如,1,3-丁二醇溶液。可接受的赋形剂和溶剂可以是水,林格(氏)溶液,U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的非挥发性的油按照惯例作为溶剂或悬浮介质。以此为目的任何温和的非挥发性的油可以包括合成的单或二葡基甘油二酯。另外,脂肪酸如油酸可以应用于注射剂的制备,作为天然的药学上可接受的油脂,如橄榄油或蓖麻油,特别是它们的聚氧乙烯衍生物。这些油溶液或悬浮液可以包含长链醇稀释剂或分散剂,如羧甲基纤维素或相似分散剂,一般用于药学上可接受剂型的药物制剂包括乳化液和悬浮液。其他常用的表面活性剂,如吐温类,司盘类和其他乳化剂或生物药效率的强化剂,一般用于药学上可接受的固体,液体,或其他剂型,并可以应用于目标药物制剂的制备。

[0133] 注射剂的灭菌方式包括但不限于如通过除菌过滤器过滤,或以无菌固体组合物的形式掺入灭菌剂,在使用前灭菌剂可以溶解于或分散于消毒水或其他无菌注射介质中。为了延长本发明的化合物的效果,通常需要通过皮下注射或肌肉注射来减缓化合物的吸收。这样可以实现利用液体悬浮液解决晶体或非晶体物质水溶性差的问题。化合物的吸收率取决于它的溶出度,依次取决于晶粒大小和晶体形状。另外,可以通过化合物在油类赋形剂中溶解或分散来完成化合物注射给药的延迟吸收。

[0134] 注射剂在体内的药物释放形式是通过可生物降解的聚合物,如多乳酸-聚乙醇酸交酯形成化合物的微胶囊基质完成的。化合物的控释比例取决于化合物形成聚合物的比例和特殊聚合物的性质。其他可生物降解聚合物包括聚(正酯类)和聚(酸酐)。注射剂储藏形式也可以通过化合物嵌入与身体组织相容的脂质体或微乳剂制备得到。

[0135] 口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和粒剂。在这些剂型中,活性化合物与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体混合,如柠檬酸钠或磷酸钙或充填剂或

a) 填充剂如淀粉,乳糖,蔗糖,葡萄糖,甘露醇和硅酸,b) 粘合剂如羧甲基纤维素,藻酸盐,明胶,聚乙烯吡咯酮,蔗糖和阿拉伯胶,c) 保湿剂如甘油,d) 崩解剂如琼脂,碳酸钙,土豆淀粉或木薯淀粉,海藻酸,某些硅酸盐和碳酸钠,e) 阻滞剂溶液如石蜡,f) 吸收促进剂如季胺类化合物,g) 湿润剂如十六醇和单硬脂酸甘油酯,h) 吸收剂如白陶土和皂土,i) 润滑剂如滑石粉,硬脂酸钙,硬脂酸镁,固体聚乙二醇,月桂硫酸钠,及它们的混合物。至于胶囊,片剂和丸剂,这些剂型可以包含缓冲剂。

[0136] 相似类型的固体组合物可以是填充剂充满于软的或硬的胶囊,所使用的辅料有乳糖和高分子的聚乙二醇等等。固体剂型像片剂、锭剂、胶囊、丸剂和粒剂可以通过包衣、加壳如肠溶包衣和其他药物制剂上公知的包衣方法制备得到。它们可以任选地包含遮光剂,或优选地,在肠道的某一部分,任意地,以延迟的方法释放组合物中的唯一活性成分。如植入组合物可以包含多聚体物质和蜡状物。

[0137] 活性化合物可以与本发明所描述的一个或多个赋形剂一起形成微胶囊剂型。固体剂型像片剂、锭剂、胶囊、丸剂和粒剂可以通过包衣或加壳,如肠溶包衣、控释包衣和其他公知的药物制剂方法。在这些固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂混合,如蔗糖、乳糖或淀粉。这样的剂型作为一般的应用也可以包含除惰性稀释剂之外的添加物质,如

压片润滑剂和其他压片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。至于胶囊、片剂和丸剂,这些剂型可以包含缓冲剂。它们可以任选地包含镇静剂,或优选地,在肠道的某一部分,以任意延迟的方法释放组合物中的唯一活性成分。可应用的植入组合物可以包括,但并不限于,多聚体和蜡状物。

[0138] 本发明的复合物或其药物组合物优选地按制剂配方制备成剂量单位型以减轻给药量和剂量的均匀性。术语“剂量单位型”在此处是指患者得到适当治疗所需药物的物理分散单位。然而,应了解本发明的化合物或组合物每日总的用法将通过主治医生根据可靠的医学范围判断来确定。具体的有效剂量水平对于任何一个特殊的患者或有机体将取决于许多因素包括被治疗的病症和病症的严重性,具体化合物的活性,所用的具体组合物,患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食习惯,给药时间,给药途径和所用具体化合物的排泄速率,治疗的持续时间,药物应用于联合用药或与有特效的化合物联用,以及其他一些药学领域公知的因素。

[0139] 本发明复合物及其药物组合物的用途

[0140] 本发明的复合物或其药物组合物中活性化合物(具有式(I-n)所示的结构)的量可以有效地可探测地抑制钠依赖性葡萄糖转运蛋白(sodium-dependent glucose transporters, SGLTs)的活性,包括SGLT-1和SGLT-2的活性,尤其是SGLT-2的活性。SGLT-2负责重吸收来自肾脏的肾小球滤液中的D-葡萄糖,抑制葡萄糖在血管中的重吸收有利于降低血糖浓度。因此,本发明的复合物和/或药物组合物将应用于糖尿病和相关疾病的预防、治疗或者改善这些疾病的症状。另外,本发明的复合物或其药物组合物中活性化合物(具有式(I-n)所示的结构)的量可以有效地提高高密度脂蛋白的水平。

[0141] 本发明的复合物和药物组合物将应用于,但绝不限于,使用本发明的复合物和/或药物组合物的有效量对患者给药来预防或治疗患者糖尿病和相关疾病,或者减轻糖尿病和相关疾病症状,或者延缓糖尿病和相关疾病的发展或发作或用于增加高密度脂蛋白的水平。这样的疾病包括,但并不限于糖尿病,尤其是II型糖尿病,以及糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、血液中脂肪酸或甘油水平的升高、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X综合症、糖尿病并发症、动脉粥样硬化、高血压。

[0142] 此外,本发明复合物和/或药物组合物还适于预防和治疗糖尿病性后期损伤,例如肾病、视网膜病、神经病、以及心肌梗塞、外周动脉闭合疾病、血栓形成、动脉硬化、炎症、免疫疾病、自身免疫性疾病如AIDS、哮喘、骨质疏松症、癌症、牛皮癣、阿尔茨海默氏症、精神分裂症和感染性疾病。

[0143] 本发明的复合物和/或药物组合物除了对人类治疗有益以外,还可应用于兽医治疗宠物、引进品种的动物和农场的动物,包括哺乳动物,啮齿类动物等等。另外一些动物的实例包括马、狗和猫。

[0144] 本发明的复合物和/或药学上可接受的药物组合物的“有效量”、“有效治疗量”或“有效剂量”是指处理或减轻一个或多个本发明所提到病症的严重度的有效量。本发明的复合物或药学上可接受的药物组合物在相当宽的剂量范围内是有效的。例如,每天服用的剂量约在0.1mg-1000mg/人范围内,分为一次或数次给药。根据本发明的方法,复合物和药物组合物可以是任何给药量和任何给药途径来有效地用于处理或减轻疾病的严重程度。必需

的准确的量将根据患者的情况而改变,这取决于种族,年龄,患者的一般条件,感染的严重程度,特殊的因素,给药方式等。本发明的复合物或药物组合物可以和一个或多个其他治疗剂联合给药,如本发明所讨论的。

### 附图说明

[0145] 图1为本发明制备的(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-1-[(1R)-1-羟乙基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(I-n)和L-焦谷氨酸的复合物(IA)的单位晶胞图;

[0146] 图2为本发明制备的(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-1-[(1R)-1-羟乙基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(I-n)和L-焦谷氨酸的复合物(IA)的X-射线粉末衍射(XRPD)图谱;

[0147] 图3为本发明制备的(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-1-[(1R)-1-羟乙基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(I-n)和L-焦谷氨酸的复合物(IA)的差示扫描量热(DSC)曲线;

[0148] 图4为本发明制备的(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-1-[(1R)-1-羟乙基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(I-n)和L-焦谷氨酸的复合物(IA)的拉曼光谱(Raman spectrum)图;以及

[0149] 图5为本发明制备的(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-1-[(1R)-1-羟乙基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(I-n)和L-焦谷氨酸的复合物(IA)的傅立叶变换-红外光谱(FT-IR spectrum)图。

[0150] 一般制备和检测方法

[0151] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明,并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。

[0152] 本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进实验参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明的范围中。本发明的方法已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

[0153] 化合物的结构是通过核磁共振( $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ )来确定的。 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 化学位移( $\delta$ )以百万分之一(ppm)的单位给出。 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 的测定是用Bruker Ultrashield-400核磁共振谱仪和Bruker Avance III HD 600核磁共振谱仪,测定溶剂为氘代氯仿( $\text{CDCl}_3$ )、氘代甲醇( $\text{CD}_3\text{OD}$ )或者氘代二甲亚砜( $\text{DMSO-d}_6$ )。用TMS峰(0ppm)或溶剂峰(例如氯仿7.25ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候,将使用下面的缩写:s(singlet,单峰),d(doublet,双峰),t(triplet,三重峰),m(multiplet,多重峰),br(broadened,宽峰),dd(doublet of doublets,双二重峰),dt(doublet of triplets,双三重峰);偶合常数J,单位用赫兹(Hz)表示。

[0154] MS的测定用Agilen-6120Quadrupole LC/MS质谱仪。

[0155] 薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254硅胶板。

[0156] 柱层析一般使用青岛海洋化工300目~400目硅胶为载体。

[0157] 本发明的起始原料是已知的,并且可以在市场上购买得到,购买自上海韶远公司(Shanghai Accela Company)、安耐吉公司(Energy Company)、百灵威公司(J&K)、天津阿法埃莎公司(Alfa Company)等公司,或者可以采用或者按照本领域已知的方法来合成。

[0158] 实施例中无特殊说明,反应均在氮气氛下进行;

[0159] 氮气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氮气气球或钢釜;

[0160] 氢气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氢气气球或者是一个约1L容积的不锈钢高压反应釜;

[0161] 实施例中无特殊说明,溶液是指水溶液;

[0162] 实施例中无特殊说明,反应温度为室温,无特殊说明,室温为20℃~30℃;

[0163] 实施例中的反应温度、干燥温度均为监测仪器所显示的温度,允许有±5℃的误差。

[0164] 结晶形式可通过多种方法制备,包括但不限于,例如从适合的溶剂混合物中结晶或重结晶、升华、从另一相固态转化、从超临界流体液体结晶和喷雾,等。用于溶剂混合物的结晶型的结晶或重结晶的技术包括但不限于,例如溶剂蒸发、降低溶剂混合物的温度、化合物和/或其盐的过饱和溶剂混合物的引晶(crystal seeding)、溶剂混合物冷冻干燥和将反溶剂加入溶剂混合物中。可用高产量结晶技术制备结晶型,包括多晶体等。

[0165] 药物的晶体(包括多晶型体)、制备方法和药物晶型的表征讨论于Solid-State Chemistry of Drugs, S.R.Byrn, R.R.Pfeiffer和J.G.Stowell, 第二版, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999)。

[0166] 在其中利用溶剂的结晶技术中,溶剂一般根据一个或多个因素选择,所述因素包括但不限于例如化合物的溶解度、所用的结晶技术和溶剂的蒸汽压。可利用溶剂的组合,例如,可使化合物在第一溶剂中增溶以得到溶液,然后加入反溶剂以减少溶液中化合物的溶解度,并沉淀晶体形成物。反溶剂为其中化合物具有低溶解度的溶剂。

[0167] 可将晶种加到任何结晶混合物以促进结晶。可用引晶控制特定多晶型体的生长,和/或控制结晶产物的晶粒尺寸分布。因此,所需晶种的量的计算取决于可用晶种的尺寸和平均产物颗粒的期望尺寸,如“Programmed Cooling Batch Crystallizers”, J.W.Mullin和J.Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971, 26, 369-377所述。一般需要小尺寸的晶种,以有效控制材料中的晶体生长。通过大晶体过筛、研磨或微粉化,或者通过溶液微晶化,可产生小尺寸的晶种。在晶体研磨或微粉化中,应注意避免结晶性从期望的结晶型改变(即,变成非晶型或其他多晶型)。

[0168] 可在减压或真空下过滤经冷却的结晶混合物,经分离的固体产物用适合溶剂(例如,冷的重结晶溶剂)洗涤。洗涤后,产物可在氮吹扫下干燥或真空干燥以得到所需的结晶型。产物可通过适合的光谱或分析技术分析,包括但不限于例如,X-射线单晶衍射、X-射线粉末衍射(XRPD)、差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)、傅立叶转换-红外光谱(FT-IR spectrum)和拉曼光谱(Raman spectrum),等。以确证化合物的结晶型已经形成。

[0169] 本发明进一步通过以下实施例说明,这些实施例不应解释为将本发明公开的范围限于其中所述的具体步骤。

[0170] 为了进一步理解本发明,下面结合实施例对本发明进行详细说明。

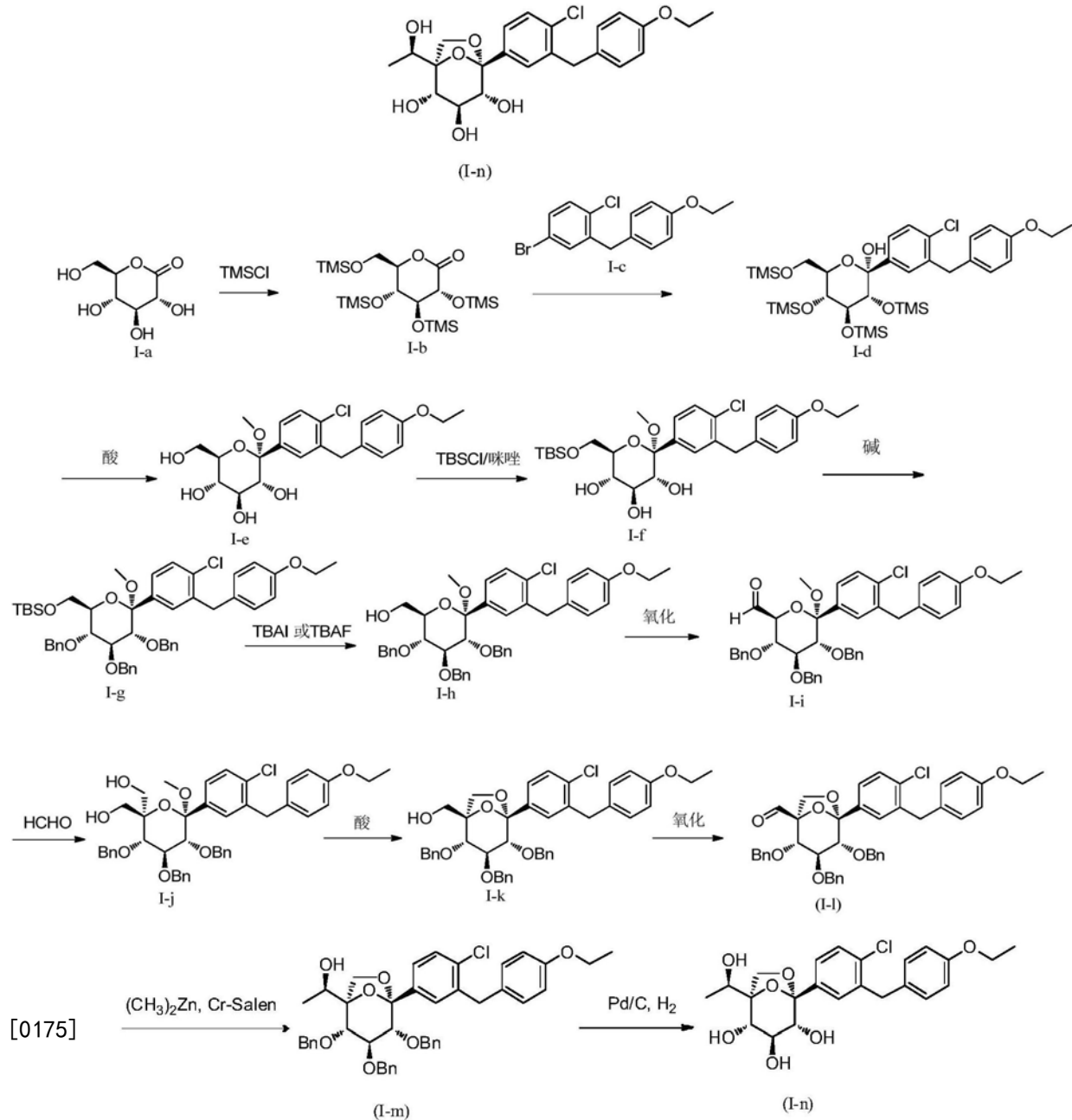
## 具体实施方式

[0171] 需要说明的是,在以下实施例中,本申请所要求保护的复合物以复合物(IA)表示,其它化合物均以“化合物名称(结构式代码)”表示,如(1R)-1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-1-基]乙醇(I-m)。

[0172] 一、制备实施例

[0173] 制备实施例1:(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-1-[(1R)-1-羟乙基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(I-n)的制备

[0174]



[0176] 化合物(I-n)的合成步骤如上所示,其中,化合物[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-1-基]乙醇(I-1)

的制备方法参考专利W02015043511中记载的制备方法,并且将其中的相关内容整体并入本发明中。

[0177] 步骤1 (1R)-1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-1-基]乙醇(I-m)

[0178] 在室温下,将手性配体Cr-Salen(11.0g,17.4mmol,0.15eq)加入到[(1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-1-甲醛(I-1)(82.0g,116mmol,1.0eq)的甲苯(600mL)溶液中。反应液在氮气保护下,室温搅拌30分钟后,降温至-10℃,在1小时内缓慢加入二甲基锌的正己烷溶液(150.8mL,150.8mmol,1.3eq,1.0M),室温反应20小时。在-10℃下,用水(50mL)淬灭反应,水相用乙酸乙酯(100mL×2)萃取,合并有机相,依次用水(500mL×2)和饱和食盐水(500mL×2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,得到红棕色油状粗产物(115g)。

[0179] 将115g红棕色油状物用石油醚/乙酸乙酯(v/v=4/1,100mL)打浆,室温搅拌10小时,过滤,用石油醚/乙酸乙酯(v/v=30/1,40mL)洗涤滤饼,收集滤饼,真空干燥,得到标题化合物(I-m)(46.0g,黄色固体,ee:96.7%),产率:53.0%。

[0180]  $^1\text{H NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.48 (dd, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 8H), 7.24-7.16 (m, 3H), 7.05 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.79 (m, 4H), 4.26 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 4.00 (dd, 2H), 3.96-3.84 (m, 5H), 3.79 (d, 1H), 3.73 (dd, 2H), 1.29 (t, 3H), 1.15 (d, 3H)。

[0181] 步骤2 (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-1-[(1R)-1-羟乙基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(I-n)

[0182] 在室温下,依次将10%钨/碳(0.55g,5.2mmol)和浓盐酸(17mL,395mmol,12M)加入(1R)-1-[(1R,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-1-基]乙醇(I-m)(46.0g,63.7mmol)的甲醇/四氢呋喃(v/v=10/1,440mL)溶液中,室温下氢化反应2小时。过滤除去钨/碳,滤液减压浓缩,得到的残留物溶于乙酸乙酯(100mL),所得溶液用饱和碳酸氢钠溶液调节至pH=7,然后用饱和食盐水(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩滤液,残留物即为(I-n)的粗产物。向化合物(I-n)(22.00g,48.84mmol)粗产物中加入无水乙醇(88mL),所得混合体系升温至80℃并搅拌至完全溶解,然后自然降温至室温,并继续搅拌,有固体析出。待固体析出完全,抽滤,收集滤饼,真空干燥后得到化合物(I-n)为白色固体(18.70g,产率85%)。

[0183] MS (ESI, pos. ion) m/z: 451.2 [M+H] $^+$ ;

[0184]  $^1\text{H NMR}$  (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.41 (dd, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 5.30 (d, 1H), 5.01 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.03-3.95 (m, 5H), 3.85 (p, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.44 (dd, 1H), 3.38 (m, 1H), 1.30 (t, 3H), 1.18 (d, 3H)。

[0185] 制备实施例2: (1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-1-[(1R)-1-羟基乙基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(I-n)与L-焦谷氨的复合物(IA)的制备

[0186] 将(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-1-[(1R)-1-羟基乙基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(I-n)(5.43g,10.8mmol)、L-焦谷氨酸(5.60g,



43.4mmol)、乙醇(5mL)和水(6mL)的混合物加热至80℃,维持此温度搅拌1小时,固体全部溶解得到无色或者微黄色透明溶液。将该溶液移至室温搅拌直至溶液中开始析出固体,将该体系移至室温下静置析晶12小时。抽滤,滤饼用预冷至-20℃的乙醇和水的混合溶剂(v/v=2/3,12mL)洗涤,收集滤饼,所得固体产物于50℃下真空干燥至恒重(真空度为-0.098Mpa),得到产物为白色结晶固体(5.50g,产率87%,HPLC纯度:99.6%)。

[0187] 复合物(IA)的制备还可以按照表1的条件进行;表1所示的试验条件均参照制备实施例2中的具体试验操作方法实施。

[0188] 表1:复合物(IA)制备的试验条件

[0189]

试验编号	投料量(g)/1.0当量	溶剂体积(mL)	溶剂组成	配体L-焦谷氨酸(g)/当量数	反应时间(h)	后处理洗涤溶剂(v/v)	收率(%)	纯度(%)
1	0.8 g	2.0 mL	异丙醇/水, v/v = 1/1	0.41 g/2.0eq	1	异丙醇/水, v/v = 1/2	78	99.8
2	1.1 g	3.0 mL	乙醇/水, v/v = 1/2	1.16 g/4.0 eq	0.5	乙醇/水, v/v = 1/2	79	95.5
3	2.1 g	5.0 mL	乙醇/水, v/v = 1/1	2.18 g/4.0 eq	1	乙醇/水, v/v = 1/2	66.5	98.2
4	5.4g	11 mL	乙醇/水, v/v = 5/6	5.60 g/4.0 eq	1	乙醇/水, v/v = 2/3	87	99.6
5	1.0g	2.2mL	乙醇/水, v/v = 5/6	0.52 g/2.0eq	1	乙醇/水, v/v = 2/3	73	99.5
6	1.0 g	2.2mL	乙醇/水, v/v = 5/6	0.78 g/3.0eq	1	乙醇/水, v/v = 2/3	79	99.6
7	1.0 g	2.2mL	乙醇/水, v/v = 5/6	1.30 g/5.0eq	1	乙醇/水, v/v = 2/3	82	99.6
8	1.0 g	2.2mL	乙醇/水, v/v = 1/1	1.04 g/4.0eq	1	乙醇/水, v/v = 2/3	79	99.7
9	1.0 g	2.2mL	乙醇/水, v/v = 2/3	1.04 g/4.0eq	1	乙醇/水, v/v = 2/3	86	98.5
10	1.0 g	4.4mL	乙醇/水, v/v = 2/3	1.04 g/4.0eq	1	乙醇/水, v/v = 2/3	72	99.6

[0190] 注:eq即当量

[0191] 多种鉴定方法能够证明(1R,2S,3S,4R,5S)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧苯基)甲基]苯基]-1-[(1R)-1-羟乙基]-6,8-二氧双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(I-n)与L-焦谷氨酸的复合物(IA)的共晶的形成。

[0192] 制备实施例3:复合物(IA)的单晶制备

[0193] 称取制备实施例2制备得到的复合物(IA)共晶样品250mg置于容器中,向其中加入乙醇和水的混合溶剂(0.25mL/0.25mL),所得混合体系升温至50℃,搅拌至固体完全溶解,继续搅拌0.5小时,然后停止加热,并缓慢降温至室温,加入少量晶种(制备实施例2制备所得样品),静置,析出细棒状晶体,即为复合物(IA)的单晶。

[0194] 二、鉴别实施例

[0195] 鉴别实施例1:X-射线单晶衍射研究

[0196] 在Agilent Technologies Gemini A Ultra衍射仪上用Cu K $\alpha$ 辐射( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ )收集数据,测量的强度数据的编入索引和处理采用CrysAlis PRO程序,通过预实验确定晶胞参数,根据晶胞参数制定数据收集策略来进行数据收集。

[0197] 结构解析和精修采用SHELX-97 (Sheldrick,G.M.SHELXTL-97,Program for Crystal Structure Solution and Refinement;University of Gottingen:Gottingen, Germany,1997) 程序进行,通过直接法进行解析。导出的原子参量(坐标和温度因素)通过完全矩阵最小二乘法修正。在修正中最小化的函数 $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$ 。R定义为 $\frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}$ ,而 $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$ ,其中w为基于观察的强度中的误差的适合加权函数。差别图在修正的所有阶段检查。除了氢原子H1N和H2N的位置采用差值傅里叶图确定外,其余氢原子的位置通过理论计算获得。模拟X-射线粉末衍射图案采用Mercury软件计算得到。

[0198] 挑选经测量为 $0.30 \times 0.08 \times 0.08$ 毫米的单晶(制备实施例3制备得到)进行单晶衍射分析。将选择的晶体用少量凡士林固定到细玻璃纤维上,并安装到Agilent Technologies Gemini A Ultra衍射仪上,在约150K温度进行测量。得到表2中所列的晶胞参数表征和如表3所示的分数原子坐标。

[0199] 表2:晶胞参数

	a = 7.4751 (2) $\text{\AA}$
	b = 7.8333 (3) $\text{\AA}$
	c = 49.4417 (19) $\text{\AA}$
	$\alpha = 90^\circ$
[0200]	$\beta = 90^\circ$
	$\gamma = 90^\circ$
	空间群: 正交, $P2_12_12_1$
	Z: 4
	体积: 2895.04 $\text{\AA}^3$

[0201] 表3:分数原子坐标

[0202]

原子	X	Y	Z	原子	X	Y	Z
O1W	0.1435(5)	0.8744(6)	0.96119(8)	H20	0.8109	0.1456	0.8829
C11	0.94748(17)	0.4540(2)	0.80272(2)	H21	0.5581(5)	0.6085(6)	0.96735(8)
O2	0.7662(3)	0.5271(3)	0.93231(5)	C22	0.4921(5)	0.6964(5)	0.87895(8)
O6	0.8051(4)	0.4132(4)	1.00436(5)	C23	0.6225	0.7054	0.8832
H6	0.7594	0.4944	1.0130	C24	0.4007(5)	0.8614(5)	0.88583(8)
H5	1.1661(3)	0.3898(4)	0.98134(6)	C25	1.1696(6)	0.0555(6)	0.82565(8)
O7	0.3932(3)	0.5920(4)	0.95236(5)	H25	1.1834	0.0962	0.8436
H7	0.3233	0.5267	0.9607	C26	0.6247(5)	0.2966(5)	0.95222(8)
O3	0.7299(3)	0.2396(4)	0.92935(6)	H26A	0.6419	0.2200	0.9679
O9	0.4874(4)	0.9925(3)	0.87524(6)	H26B	0.4960	0.2999	0.9476
H9	0.4377	1.0838	0.8800	C27	1.0001(6)	0.0477(7)	0.81429(8)
O1	1.4586(4)	-0.0929(5)	0.77180(6)	C28	1.3185(6)	0.0050(6)	0.81125(8)
N1	0.4163(4)	0.5547(4)	0.89343(7)	H28	1.4335	0.0107	0.8194
H1	0.3916	0.5592	0.9108	C29	0.6949(5)	0.4759(5)	0.95839(8)
O8	0.3283(4)	0.2778(4)	0.88717(6)	C30	0.9999(5)	0.3486(5)	0.96800(8)
O10	0.2645(4)	0.8741(4)	0.89885(7)	C31	0.9646	0.2299	0.9732
C11	0.4312(6)	0.4539(6)	0.84946(8)	H31	1.1169	-0.1207	0.7563
H11A	0.3298	0.4241	0.8375	C32	1.3007(6)	-0.0541(6)	0.78493(9)
H11B	0.5382	0.3891	0.8437	C33	0.6232(6)	0.7912(6)	0.96360(10)

[0203]

原子	X	Y	Z	原子	X	Y	Z
C12	0.9573(5)	0.5607(6)	0.85406(8)	H33A	0.6431	0.8133	0.9443
H12	0.9958	0.6661	0.8465	H33B	0.7354	0.8072	0.9735
C13	0.3865(5)	0.4168(5)	0.87861(8)	H33C	0.5329	0.8706	0.9705
C14	0.8486(5)	0.3754(5)	0.92256(8)	C34	0.8702(5)	0.2650(6)	0.84743(9)
C15	0.8741(5)	0.3897(5)	0.89252(8)	C35	1.4493(7)	-0.1195(8)	0.74303(9)
C16	1.0276(5)	0.3544(6)	0.93752(8)	H35A	1.3782	-0.0277	0.7345
H16	1.1065	0.4535	0.9330	H35B	1.3911	-0.2303	0.7391
O4	1.1169(4)	0.2017(4)	0.93047(6)	C36	0.4675(6)	0.6470(6)	0.84892(8)
H4	1.1707	0.2153	0.9157	H36A	0.3654	0.7093	0.8408
C18	0.8566(5)	0.4715(6)	0.97805(7)	H36B	0.5769	0.6728	0.8384
H19	0.9339(5)	0.5432(6)	0.88191(8)	H36	0.9832(6)	-0.0189(7)	0.78851(9)
C20	0.8467(5)	0.2519(6)	0.87543(8)	H37	0.8675	-0.0284	0.7807
C38	1.6350(7)	-0.1185(9)	0.73227(10)	H38A	1.6878	-0.0052	0.7349
H38B	1.6329	-0.1455	0.7129	H38C	1.7066	-0.2040	0.7419
C39	0.8361(6)	0.1133(7)	0.82948(9)	H39A	0.7431	0.1445	0.8161
H39B	0.7878	0.0194	0.8407	O12	0.9215(18)	0.9212(19)	0.9193(3)
H1W	0.203(9)	0.807(8)	0.9582(13)	H2W	0.112(16)	0.908(16)	0.947(2)

[0204] 根据X-射线单晶衍射研究结果可知:复合物(IA)的单位晶胞中含有4个化合物(I-n)分子、4个L-焦谷氨酸分子和5个水分子,由此,可确定复合物(IA)的晶型中化合物(I-n)、L-焦谷氨酸与水的摩尔比为1:1:1.25。其晶体结构的单位晶胞图如图1所示。

[0205] 鉴别实施例2:X-射线粉末衍射(XRPD)分析

[0206] 在装配有自动化3\*15零背景样品架的透射反射样品台的荷兰PANalytical Empyrean X-射线衍射仪上收集X-射线粉末衍射(XRPD)图案。所用辐射源为(Cu,  $\text{K}\alpha$ ,  $\text{K}\alpha_1$ (Å): 1.540598;  $\text{K}\alpha_2$ (Å): 1.544426;  $\text{K}\alpha_2/\text{K}\alpha_1$ 强度比例:0.50),其中电压设定在45KV,电流设定在40mA。X-射线的束发散度,即样品上X-射线约束的有效尺寸,为10mm。采用 $\theta$ - $\theta$ 连续扫描模式,得到 $3^\circ \sim 40^\circ$ 的有效 $2\theta$ 范围。取适量粉末状样品(制备实施例2和3得到的复合物(IA))在环境条件下(约 $18^\circ\text{C} \sim 32^\circ\text{C}$ )于零背景样品架圆形凹槽处,用洁净的载玻片轻压,得到一个平整的平面,并将零背景样品架固定。将待测样品以 $0.0167^\circ$ 的扫描步长在 $3 \sim 40^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ$ 范围内产生传统的XRPD图案。使用Data Collector软件收集数据,HighScore Plus软件处理数据,Data Viewer软件读取数据。

[0207] 制备实施例2和制备实施例3提供的复合物(IA)具有实质上相同的X-射线粉末衍射图谱,并且与鉴别实施例1中所模拟得到的X-射线粉末衍射图实质上相同。复合物(IA)的X-射线粉末衍射谱图如图2所示,其具体数据结果如下表4所示,峰位置可存在 $\pm 0.2^\circ$ 的误差容限。

[0208] 表4:X-射线粉末衍射分析结果

[0209]

位置[°2θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]	位置[°2θ]	d-间距[Å]	相对强度[%]
3.6090	24.46256	99.09	7.1384	12.37344	35.64
11.4416	7.72762	39.27	11.8418	7.46739	46.96
13.3504	6.62674	62.75	16.334	5.42225	37.61

[0210]

16.710	5.30125	42.61	17.1591	5.16346	64.74
17.837	4.96880	14.22	18.2150	4.86646	45.53
18.515	4.78818	11.00	19.9156	4.45458	66.49
21.4292	4.14325	100.00	21.736	4.08549	12.20
22.699	3.91434	52.88	22.960	3.87039	37.49
23.754	3.74280	10.48	24.313	3.65789	34.64
25.067	3.54965	32.56	25.839	3.44532	30.24
26.501	3.36067	9.73	27.748	3.21243	9.48
28.611	3.11742	15.20	29.246	3.05116	27.32
29.436	3.03195	17.46	30.169	2.95996	10.55
30.992	2.88320	9.89	31.593	2.82965	25.96
32.395	2.76145	10.08	32.808	2.72757	21.85
34.315	2.61117	4.49	34.792	2.57649	10.86
35.427	2.53172	10.77	36.091	2.48667	10.71
38.030	2.36421	8.41			

[0211] 鉴别实施例3:差示扫描量热法(DSC)分析

[0212] DSC测量在带有热分析控制器的TA Instruments™型号Q2000模块中用密封盘装置进行。将制备实施例2得到的复合物(IA)样品(约1~5mg)准确地称重到带有盖子的特制铝坩埚中,精密记录到百分之一毫克,并将样品转移至仪器中进行测量。测试期间,用氮气以50mL/min吹扫DSC炉室。在室温到300℃之间以10℃/min的加热速率收集数据。以吸热峰向下进行绘图,数据用TA Instruments Thermal Solutions分析和展示。所得差示扫描量热曲线如图3所示,其包含峰温为:96.9℃的吸热峰,可存在±3℃~±5℃的误差容限。

[0213] 鉴别实施例4:拉曼光谱(Raman spectrum)分析

[0214] 拉曼光谱使用Thermo DXR型激光共焦拉曼光谱仪测试。激光波长:780nm,激光能量:24Mw,检测范围:3500~50cm<sup>-1</sup>,扫描次数:20次,分辨率:4.7~8.7cm<sup>-1</sup>。使用MONIC软件进行数据处理与分析。得到的复合物(IA)的拉曼光谱图如图4所示,其包含位移为:1611.92cm<sup>-1</sup>,1454.51cm<sup>-1</sup>,1303.40cm<sup>-1</sup>,1183.17cm<sup>-1</sup>,1046.89cm<sup>-1</sup>,1012.34cm<sup>-1</sup>,875.63cm<sup>-1</sup>,844.71cm<sup>-1</sup>,819.49cm<sup>-1</sup>,692.49cm<sup>-1</sup>,495.61cm<sup>-1</sup>,371.38cm<sup>-1</sup>和334.03cm<sup>-1</sup>的特征吸收峰,

可存在 $\pm 1\text{cm}^{-1}$ 的误差容限。

[0215] 鉴别实施例5:傅立叶变换-红外光谱 (FT-IR spectrum) 分析方法

[0216] 红外光谱采用Bruker TENSOR 27傅立叶变换红外光谱仪测试。采用溴化钾压片法,取适量制备实施例2得到的复合物(IA)样品与干燥的溴化钾按约1:150的比例混匀,研细,压片,在 $4000\sim 400\text{cm}^{-1}$ 范围内对样品进行检测。得到的复合物(IA)的傅立叶变换-红外光谱图如图5所示,其包含波数为: $3648.57\text{cm}^{-1}$ , $3510.87\text{cm}^{-1}$ , $3447.81\text{cm}^{-1}$ , $3259.22\text{cm}^{-1}$ , $3036.91\text{cm}^{-1}$ , $2985.55\text{cm}^{-1}$ , $2926.65\text{cm}^{-1}$ , $2840.73\text{cm}^{-1}$ , $2725.55\text{cm}^{-1}$ , $2613.90\text{cm}^{-1}$ , $2537.12\text{cm}^{-1}$ , $1925.63\text{cm}^{-1}$ , $1844.06\text{cm}^{-1}$ , $1801.40\text{cm}^{-1}$ , $1750.08\text{cm}^{-1}$ , $1718.01\text{cm}^{-1}$ , $1648.90\text{cm}^{-1}$ , $1584.55\text{cm}^{-1}$ , $1559.73\text{cm}^{-1}$ , $1550.05\text{cm}^{-1}$ , $1541.26\text{cm}^{-1}$ , $1511.90\text{cm}^{-1}$ , $1475.81\text{cm}^{-1}$ , $1434.57\text{cm}^{-1}$ , $1418.35\text{cm}^{-1}$ , $1410.08\text{cm}^{-1}$ , $1391.46\text{cm}^{-1}$ , $1369.89\text{cm}^{-1}$ , $1328.25\text{cm}^{-1}$ , $1305.92\text{cm}^{-1}$ , $1263.43\text{cm}^{-1}$ , $1238.92\text{cm}^{-1}$ , $1222.27\text{cm}^{-1}$ , $1206.04\text{cm}^{-1}$ , $1179.22\text{cm}^{-1}$ , $1154.11\text{cm}^{-1}$ , $1124.46\text{cm}^{-1}$ , $1113.65\text{cm}^{-1}$ , $1100.65\text{cm}^{-1}$ , $1088.08\text{cm}^{-1}$ , $1060.72\text{cm}^{-1}$ , $1010.97\text{cm}^{-1}$ , $992.78\text{cm}^{-1}$ , $977.55\text{cm}^{-1}$ , $932.08\text{cm}^{-1}$ , $919.99\text{cm}^{-1}$ , $888.93\text{cm}^{-1}$ , $869.58\text{cm}^{-1}$ , $843.01\text{cm}^{-1}$ , $821.26\text{cm}^{-1}$ , $799.93\text{cm}^{-1}$ , $770.26\text{cm}^{-1}$ , $743.32\text{cm}^{-1}$ , $723.01\text{cm}^{-1}$ , $704.08\text{cm}^{-1}$ , $648.42\text{cm}^{-1}$ , $634.98\text{cm}^{-1}$ , $609.30\text{cm}^{-1}$ , $568.18\text{cm}^{-1}$ , $552.11\text{cm}^{-1}$ , $520.21\text{cm}^{-1}$ , $494.50\text{cm}^{-1}$ , $473.54\text{cm}^{-1}$ , $454.43\text{cm}^{-1}$ 和 $446.82\text{cm}^{-1}$ 的特征吸收峰,误差符合《中国药典》规定,即 $3000\text{cm}^{-1}$ 附近可存在 $\pm 5\text{cm}^{-1}$ 的误差容限, $1000\text{cm}^{-1}$ 附近可存在 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 的误差容限。

[0217] 鉴别实施例6:热失重 (TGA) 分析方法

[0218] 使用带有热分析控制器的TA Q500模件进行热失重。将制备实施例2得到的约10mg复合物(IA)样品准确地称重到铂金样品盘中,在室温到 $300\text{C}$ 之间以 $10\text{C}/\text{min}$ 的加热速率收集数据。测试期间,仪器用氮气以 $50\text{mL}/\text{min}$ 吹扫TGA炉室。使用TA Instruments Thermal Solutions软件收集数据并进行分析。

[0219] 三、性质测试实施例

[0220] 1、溶解性试验

[0221] 试验方法:按照《中国药典》(2010)所规定的试验方法,称取研成细粉的供试品(本发明实施例2所制备的复合物(IA)样品),于 $25\text{C}\pm 2\text{C}$ 下,加入一定容量的溶剂中,每隔5分钟强力振摇30秒,观察30分钟内的溶解情况,如无目视可见的溶质颗粒或液滴时,即视为完全溶解。

[0222] 溶解性判断标准如表A所示。

[0223] 表A:

[0224]

极易溶解	系指溶质1g (mL) 能在溶剂不到1mL中溶解
易溶	系指溶质1g (mL) 能在溶剂1~不到10mL中溶解
溶解	系指溶质1g (mL) 能在溶剂10~不到30mL中溶解
略溶	系指溶质1g (mL) 能在溶剂30~不到100mL中溶解
微溶	系指溶质1g (mL) 能在溶剂100~不到1000mL中溶解
极微溶解	系指溶质1g (mL) 能在溶剂1000~不到10000mL中溶解
几乎不溶或不溶	系指溶质1g (mL) 在溶剂10000mL中不能完全溶解

[0225] 记录受试样品溶解情况,结果见表5。

[0226] 表5:复合物(IA)溶解度测试结果

[0227]

试验编号	称样量 (mg)	溶剂	加入溶剂体积 (mL)	是否完全溶解	结论
1	100.20	乙腈	2.90	是	溶解
2	100.23	甲醇	0.095	是	极易溶解
3	100.16	DMSO	0.095	是	极易溶解
4	100.02	DMA	0.095	是	极易溶解
5	10.33	水	102	否	几乎不溶
6	100.10	乙醇	2.90	是	溶解

[0228] 试验结果:从表5中数据分析可知,复合物(IA)的在乙腈、甲醇、乙醇、DMSO和DMA中溶解性均较好。

[0229] 2、稳定性试验

[0230] 取本发明实施例2制备的复合物(IA)样品适量,平铺于洁净培养皿中,摊成厚度 $\leq$ 5mm的薄层,分别在以下条件下进行试验:

[0231] 2.1高温试验

[0232] 供试样品置于高温( $60\pm 2^{\circ}\text{C}$ )条件下10天,于第5天和第10天取样,检测有关指标。如供试品发生显著变化,则在 $40^{\circ}\text{C}$ 下同法进行试验。如 $60^{\circ}\text{C}$ 无显著变化,则不必进行 $40^{\circ}\text{C}$ 试验。

[0233] 2.2高湿试验

[0234] 供试品置于 $25^{\circ}\text{C}$ 、RH(相对湿度)为 $90\%\pm 5\%$ 条件下放置10天,在第5天和第10天取样检测。检测项目应包括吸湿增重项。若吸湿增重5%以上,则应在 $25^{\circ}\text{C}$ 、RH $75\pm 5\%$ 下同法进行试验;若吸湿增重5%以下,且其他考察项目符合要求,则不再进行此项试验。恒湿条件可采用恒温恒湿箱或通过密闭容器下部放置饱和盐溶液来实现。根据不同的湿度要求,选择NaCl饱和溶液( $15.5\text{--}60^{\circ}\text{C}$ , RH $75\%\pm 1\%$ )或 $\text{KNO}_3$ 饱和溶液( $25^{\circ}\text{C}$ , RH $92.5\%$ )。

[0235] 2.3光照试验

[0236] 供试品置于光照箱或其它适宜的光照容器内,于照度 $4500\text{Lx}\pm 500\text{Lx}$ 条件下放置10天,在第5天和第10天取样检测。

[0237] 以上试验条件下所取的样品采用HPLC色谱仪通过峰面积归一化法计算杂质含量,分析条件如下:

[0238] 测定使用安捷伦1200高压液相色谱仪(Zorbax Eclipse Plus C18  $150\times 4.6\text{mm}$ 色谱柱);

[0239] HPLC测试条件:运行时间:30min,柱温: $35^{\circ}\text{C}$ ,检测波长:210nm,225nm,

[0240] 流动相:C相:乙腈D相:超纯水,流速:1.0mL/min

[0241] 梯度洗脱,洗脱比例如表B所示。

[0242] 表B:

[0243]

时间	流动相C的梯度	流动相D的梯度
0min	20%	80%

4.0min	37%	63%
12min	50%	50%
20min	90%	10%
30min	90%	10%

[0244] 测试受试样品复合物 (IA) 的稳定性试验结果见表6。

[0245] 表6:复合物 (IA) 在加速条件下含量测定结果

[0246]

受试样 品	条件		高温		高湿		光照	
	项目	0 天	5 天	10 天	5 天	10 天	5 天	10 天
化合物 (I-n) 无定形	外观	白色粉 末	透明块 状	透明块 状	白色块 状	白色块 状	白色块 状	白色块状
	总杂 (%)	0.25	4.97	7.84	0.30	0.22	0.31	0.28
	纯度(%)	99.75	95.03	92.16	99.70	99.78	99.69	99.72
复合物 (IA)	外观	白色粉 末	白色粉 末	白色粉 末	白色粉 末	白色粉 末	白色粉 末	白色粉末
	总杂 (%)	0.15	0.17	0.19	0.15	0.19	0.17	0.22
	纯度(%)	99.85	99.83	99.81	99.85	99.81	99.83	99.78

[0247] 由表6结果可以看出:检测波长为210nm下的纯度结果显示,在试验所选的高温、高湿或光照条件下放置10天,化合物 (I-n) 无定形形式外观发生变化,尤其在高温条件下,杂质含量明显增加,稳定性较差。而复合物 (IA) 外观未发生变化,纯度几乎未发生变化,无明显新杂质产生,稳定性好,符合药用需求。

[0248] 3、引湿性试验

[0249] 检验方法:依据《中国药典》(2010版) II部附录XIX J所规定的试验方法:取干燥的具塞玻璃称量瓶(外径为50mm,高为15mm)于试验前一天置于适宜的 $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 恒温干燥器(底部放置氯化铵或硫酸铵饱和溶液)内,用梅特勒XP205DR型分析天平精密称重空称量瓶加塞子的重量记为 $m_1$ 。取本发明实施例2制备的复合物 (IA) 样品适量,平铺于上述称量瓶内,供试品厚度一般约为1mm,精密称重,重量记为 $m_2$ 。将称量瓶敞口,并与瓶盖同置于上述恒温恒湿条件下24小时。盖好称量瓶盖,精密称重,重量记为 $m_3$ ,计算增重百分率(%)。

[0250] 增重百分率(%) =  $\frac{m_3 - m_2}{m_2 - m_1} \times 100\%$

[0251] 引湿性结果判断如表C所示。

[0252] 表C:

[0253]

引湿性特征	吸湿增重率
潮解	吸收足量水分形成液体
极具引湿性	引湿增重不小于15%
有引湿性	引湿增重小于15%但不小于2%



略有引湿性	引湿增重小于2%但不小于0.2%
无或几乎无引湿性	引湿增重小于0.2%

[0254] 复合物(IA)的引湿性试验结果如表7所示。

[0255] 表7:复合物(IA)的引湿试验结果

受试样品	m <sub>1</sub> (g)	m <sub>2</sub> (g)	m <sub>3</sub> (g)	增重百分率(%)	结论
复合物(IA)	29.29037	30.29260	30.29542	0.27	略有引湿性

[0257] 由表7结果可见,复合物(IA)在高湿度环境中,增重很少,略有引湿性。

[0258] 4、实验动物静脉注射和口服定量复合物(IA)后的药代动力学评价

[0259] 4.1在大鼠体内的药代动力学评价试验方法

[0260] 将受试样品(本发明实施例2所制备复合物(IA)样品)溶解于100%生理盐水中得到浓度为0.06mg/mL的溶液,用于静脉注射给药;同样的受试样品混悬于0.5%HPMC中,制成浓度分别为0.03mg/mL、0.15mg/mL、0.75mg/mL的混悬液用于灌胃给药。将大鼠随机分组,每一剂量组大鼠数目6只,雌雄各半,给药前禁食12小时,自由饮水,给药后4小时,统一进食。口服给药采用单次灌胃给药。分三个剂量组,分别灌胃给予受试样品混悬液,剂量分别为0.3、1.5和7.5mg/kg,给药体积为10mL/kg。于给药前0小时及给药后0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10、12和24小时尾静脉取血约0.2mL,置EDTA-K<sub>2</sub>抗凝管中。静脉给药一个剂量组,静脉注射给予受试样品溶液,剂量为0.3mg/kg,给药体积为5mL/kg。于给药前0h及给药后5min、15min、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10、12和24小时取静脉血约0.2mL,置EDTA-K<sub>2</sub>抗凝管中。所取血样均置于11000rpm离心2min,分离血浆,-70±10℃保存待测。

[0261] 4.2、在比格犬体内的药代动力学评价试验方法

[0262] 将受试样品(本发明实施例2所制备复合物(IA)样品)溶解于100%生理盐水中得到浓度为0.04mg/mL的溶液用于静脉注射给药,同样的受试样品混悬于0.5%HPMC中制成浓度分别为0.02mg/mL、0.10mg/mL、0.50mg/mL、2.00mg/mL的混悬液用于灌胃给药。将比格犬随机分组,每一剂量组比格犬数目为6只,雌雄各半。给药前禁食12小时,自由饮水。给药后4小时,统一进食。单次口服给药分为四个剂量组,分别灌胃给予受试样品混悬液,剂量分别为0.1、0.5、2.5和10mg/kg,给药体积为5mL/kg。于给药前0小时和给药后0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10、12、24和48小时取后肢外侧小隐静脉或前肢内侧头静脉静脉血约0.2mL,置EDTA-K<sub>2</sub>抗凝管中。静脉注射给药一个剂量组,静脉注射给予受试样品溶液,剂量为0.1mg/kg,给药体积为2.5mL/kg。于给药前0小时及给药后5min、15min、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10、12、24和48小时取后肢外侧小隐静脉或前肢内侧头静脉静脉血约0.2mL,置EDTA-K<sub>2</sub>抗凝管中。所取血样均置于11000rpm离心2min,分离血浆,-70℃±10℃保存待测。

[0263] 4.3、样品分析方法

[0264] 分别用LC/MS/MS方法分析受试样品在血浆中的浓度,采用WinNonlin 6.3软件非房室模型法计算药动力学参数,绘制药时曲线。

[0265] 分析用的LC/MS/MS系统包括Agilent 1200系列真空脱气炉,二元注射泵,孔板自动采样器,柱恒温箱,带电喷雾电离(ESI)源的API 4000QTRAP三重四级杆质谱仪。定量分析在MRM模式下进行,各参数如表D所示。

[0266] 表D:

[0267]

离子源	ESI
多反应检测扫描	449.1→302.9
IS	-4500V
Curtain GS	0.18MPa
GS1	0.49MPa
GS2	0.49MPa
温度	600°C

[0268] 分析使用Waters Xbridge-C18, 2.1×30mm, 3.5μm柱, 注入5μL样品。分析条件: 流动相为2mM甲酸铵+0.1%的甲酸水溶液(A)和2mM甲酸铵+0.1%的甲酸甲醇溶液(B)。流速为0.4mL/min。流动相梯度如表E所示。

[0269] 表E:

[0270]

时间	流动相B的梯度
0.0min	30%
1.0min	30%
1.5min	95%
3.8min	95%
3.9min	30%
5.0min	30%

[0271] 复合物(IA)的药代特征试验结果如下表8所示。

[0272] 表8: 复合物(IA)在比格犬体内的药代特征试验结果

[0273]

受试样品	给药途径	剂量 (mg/kg)	T <sub>1/2</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng.h/mL)	F (%)
复合物 (IA)	静脉注射给药	0.1	8.97	148	617	N/A
	口服给药	0.1	8.88	66.2	602	97.57

[0274] 试验结果: 静脉注射给药或口服给药时, 复合物(IA)表现出良好的药代动力学性质, 吸收良好, 暴露量比较高, 口服生物利用度(F)非常高, 并且其还具有较长的半衰期(T<sub>1/2</sub>)。具体而言, 复合物(IA)在比格犬体内具有较高的暴露量(AUC<sub>last</sub>), 显示了其易于吸收并具有较好稳定性; 在比格犬体内的绝对生物利用度达到97.57%, 显示了超高的生物利用度; 半衰期可达8.88小时, 表明其药效持久, 可以适当延长给药间隔, 减少给药次数。

[0275] 5、SGLT-2和SGLT-1抑制活性测定

[0276] 测试目的:

[0277] 下面的方法是用来测定本发明化合物对SGLT-1和SGLT-2的抑制活性。

[0278] 试验材料:

[0279] <sup>14</sup>C-AMG溶液购于PerkinElmer, Cat.No.NEZ080001MC;

[0280]  $\alpha$ -甲基葡萄糖苷购于Sigma, Cat.No.M9376-100G;

[0281] N-甲基-D-葡萄糖胺购于Sigma, Cat.No.M2004-100G;

[0282] 根皮甙购于Sigma, Cat.No.P3449-1G;

[0283] 96孔细胞培养板购于Corning, Cat.No.3903。

[0284] 试验方法:

[0285] 将 $3 \times 10^4$ 个Mock-转染的FIP-in CHO细胞和表达人SGLT-1/SGLT-2基因的CHO细胞分别接种至96孔细胞培养板;培养12小时后,每孔加入150 $\mu$ L无钠缓冲液洗涤细胞1次;每孔加入50 $\mu$ L含有不同浓度化合物的含钠缓冲液和0.5 $\mu$ M [ $^{14}$ C]-AMG,并在37 $^{\circ}$ C培养箱中孵育1小时,每孔加入150 $\mu$ L的预冷的无钠缓冲液以终止反应;继续用无钠缓冲液洗涤细胞3次并清除孔内残留液体;每孔加入20 $\mu$ L预冷的100mM NaOH,在900rpm下震荡5分钟;每孔加入80 $\mu$ L闪烁液,在600rpm下震荡5分钟后,用液闪仪读板。

[0286] 实验结果表明:本发明的化合物具有对SGLT-1和SGLT-2的抑制活性,其中对于SGLT-2的抑制活性更优。

[0287] 在本说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不必针对的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外,在不相互矛盾的情况下,本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

[0288] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例,可以理解的是,上述实施例是示例性的,不能理解为对本发明的限制,本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。本发明所引用的所有出版物或专利都将作为本发明的参考文献。

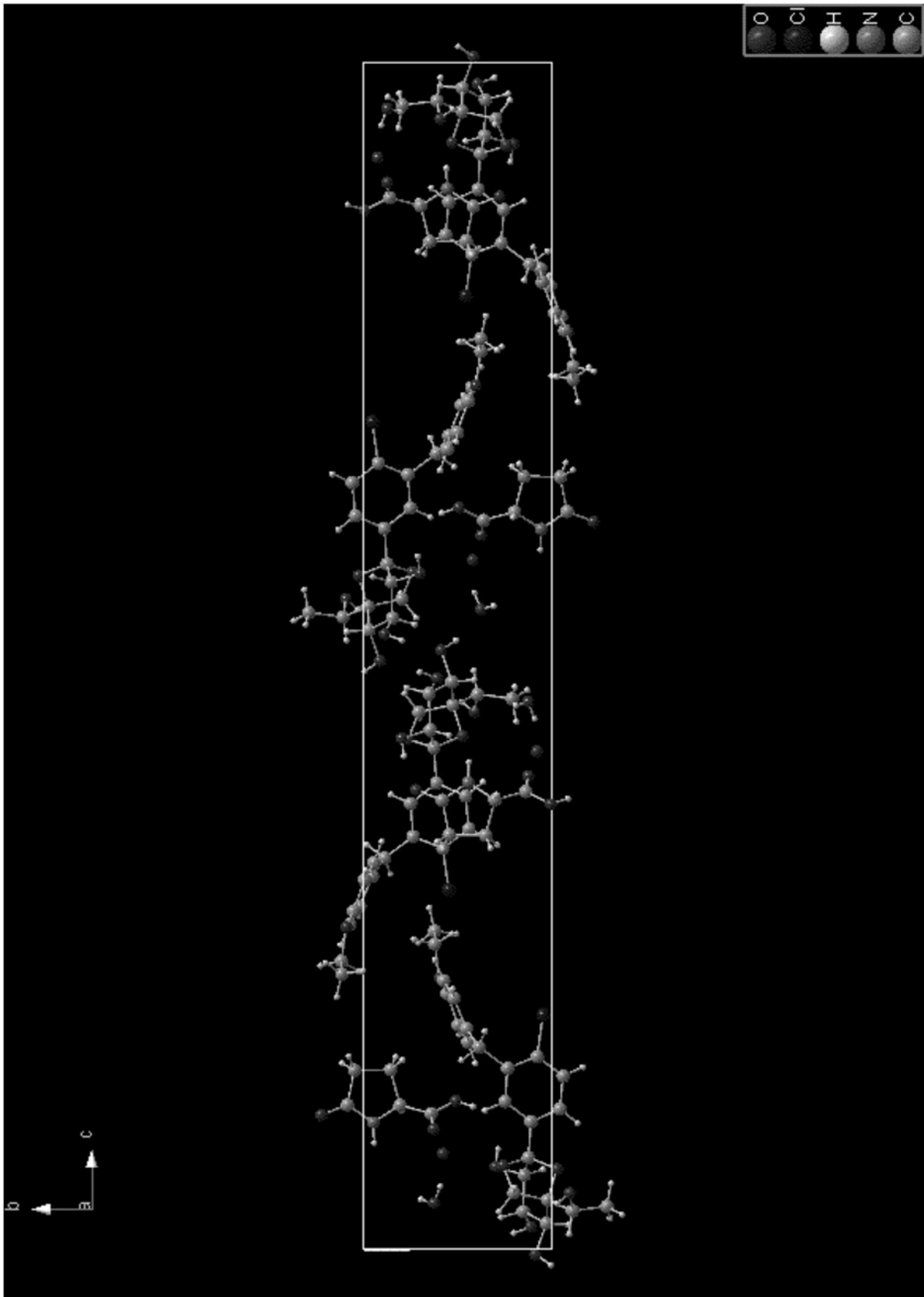


图1

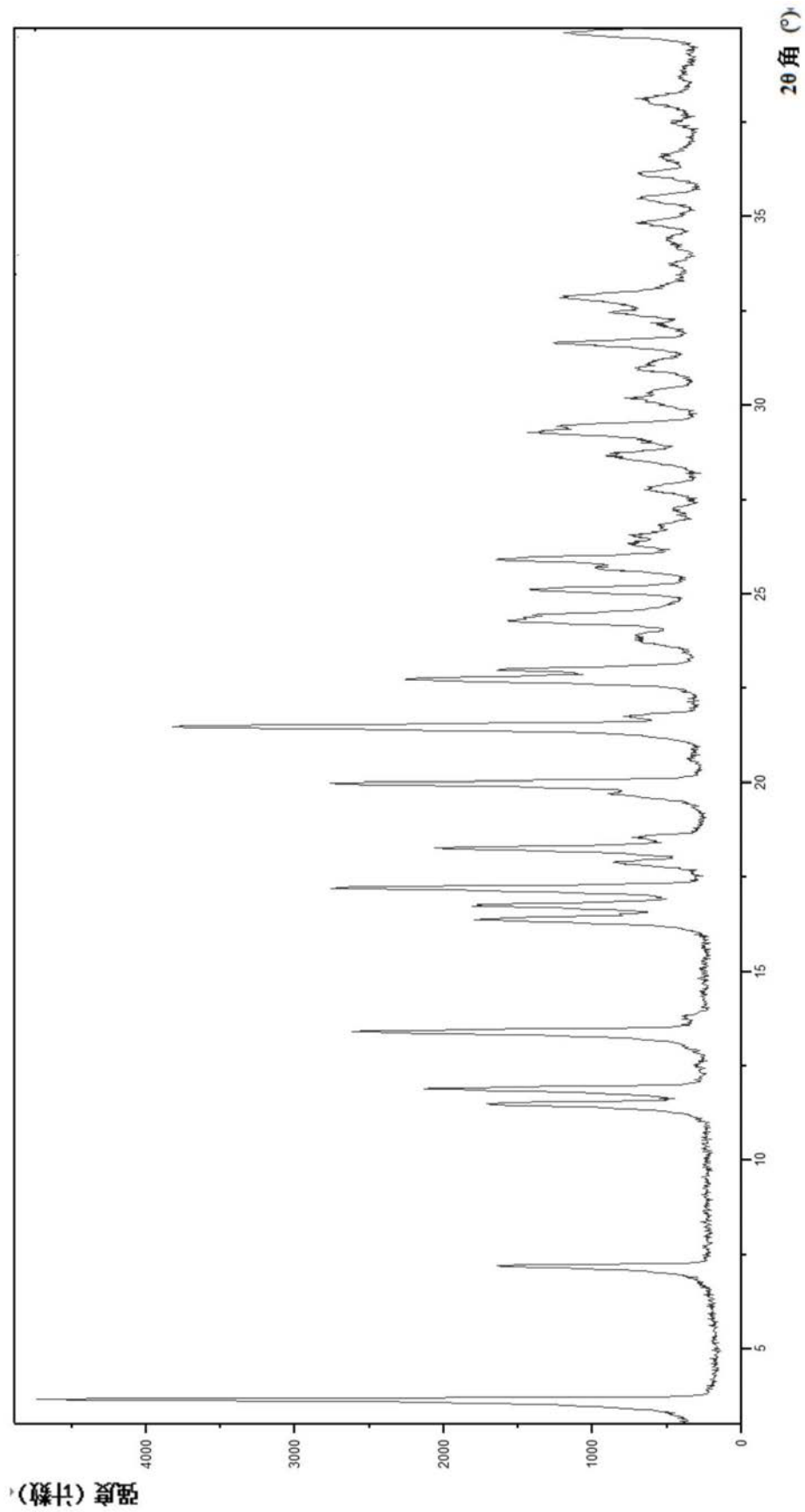


图2

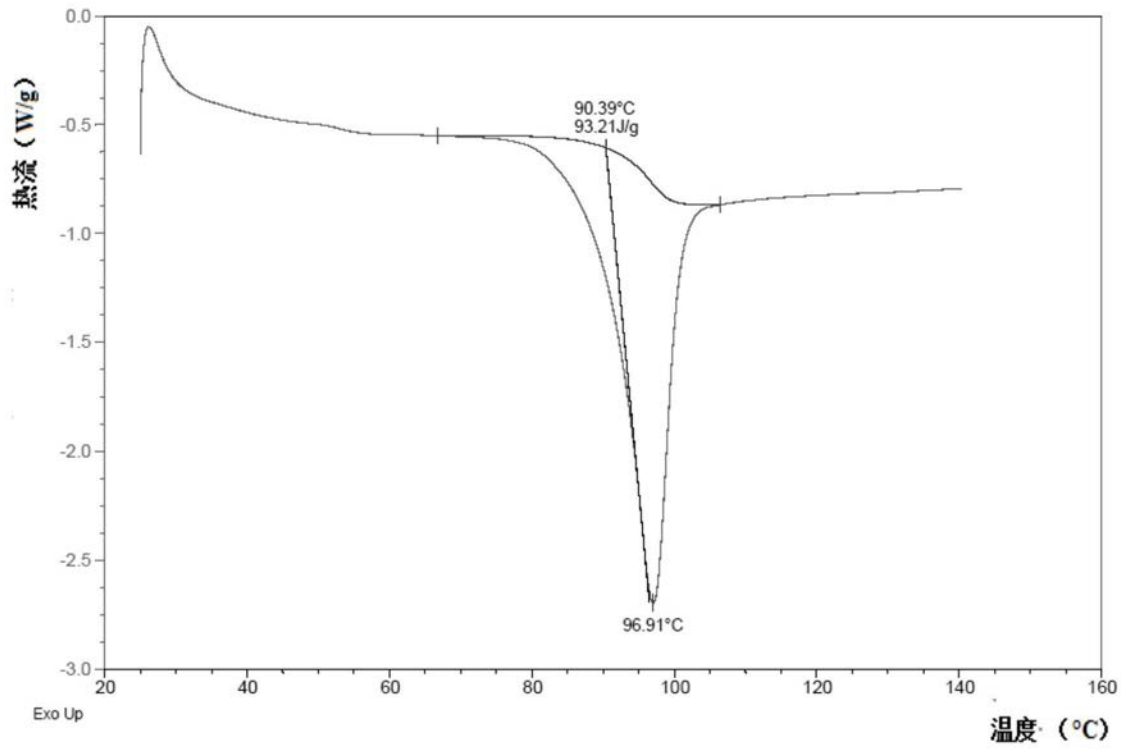


图3

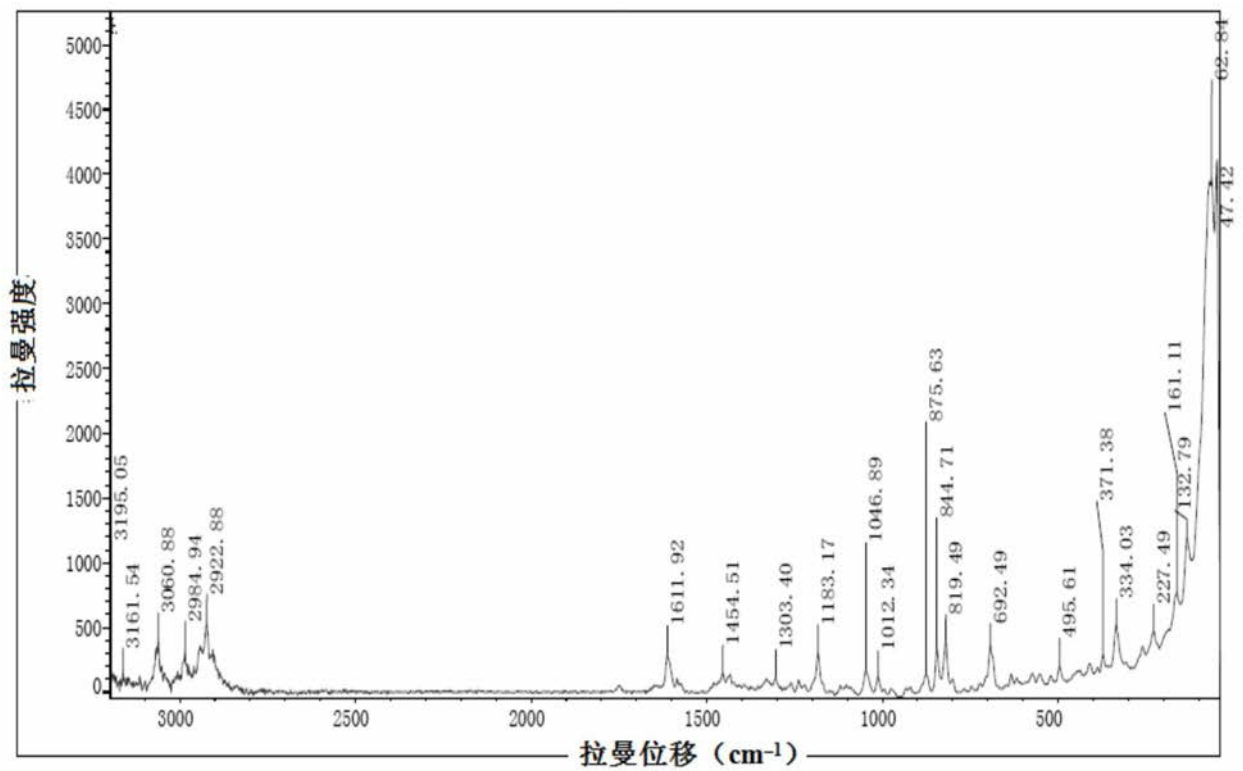


图4

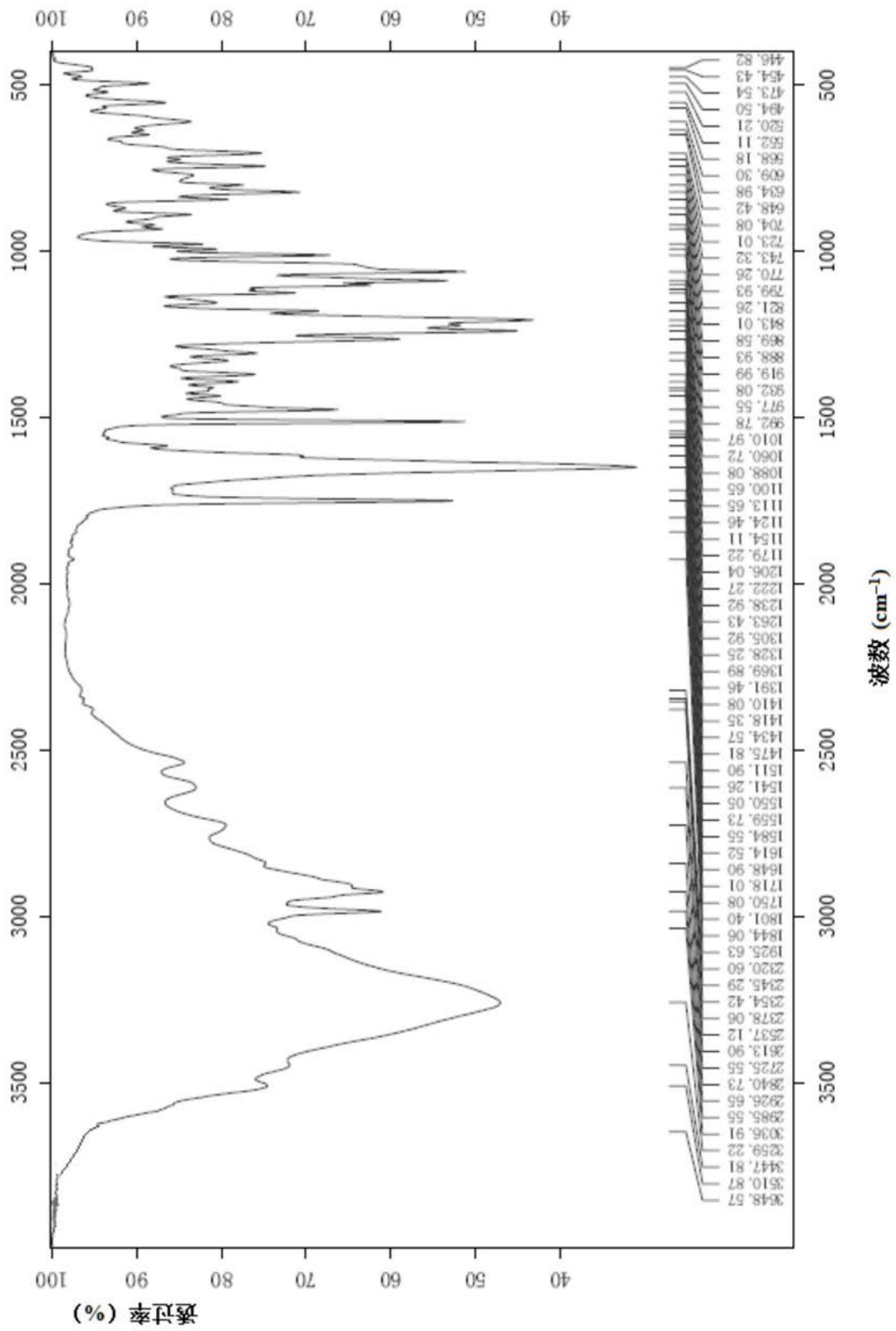


图5