



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102007138 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 21

(21) 申请号 200980113752. 6

A61K 31/7056(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 04. 13

A61P 3/10(2006. 01)

(30) 优先权数据

2008-106582 2008. 04. 16 JP

(56) 对比文件

CN 1688597 A, 2005. 10. 26, 权利要求 1-40, 说明书第 1、3、9、11、20、39 页.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 10. 18

WO 0218403 A1, 2002. 03. 07, 全文.

WO 2007080170 A1, 2007. 07. 19, 全文.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2009/057439 2009. 04. 13

审查员 于跃

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/128421 JA 2009. 10. 22

(73) 专利权人 橘生药品工业株式会社

地址 日本长野县

(72) 发明人 竹内秀树 鹤荣治

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 杨海荣 穆德骏

(51) Int. Cl.

C07H 17/02(2006. 01)

权利要求书1页 说明书7页 附图5页

(54) 发明名称

吡唑衍生物的半富马酸盐

(57) 摘要

本发明提供了 3-(3-{4-[3-(β-D-吡喃葡萄糖基氧基)-5-异丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙氨基)-2,2-二甲基丙酰胺的一种新形态,其具有改良的储存稳定性。由于 3-(3-{4-[3-(β-D-吡喃葡萄糖基氧基)-5-异丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙氨基)-2,2-二甲基丙酰胺半富马酸盐具有极其优良的储存稳定性,因此能够将其用作原料药。此外,其显示了非常好的结晶性能并能够通过便利的方法进行纯化,因此适用于工业制备。

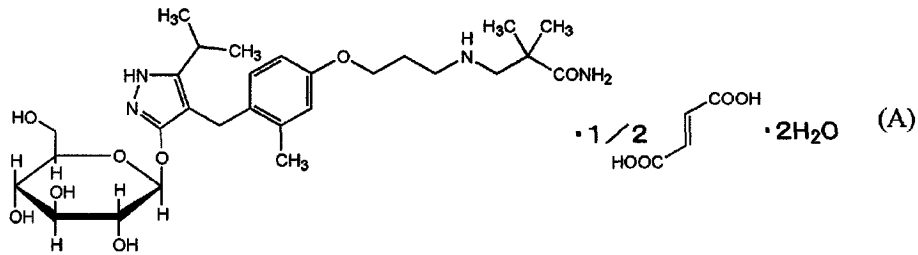


## 吡唑衍生物的半富马酸盐

## 技术领域

[0001] 本发明涉及以下式表示的化合物（化学名：3-(3-{3-[3-(β-D-吡喃葡萄糖基氧基)-5-异丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙氨基)-2,2-二甲基丙酰胺半富马酸盐二水合物；在下文中有时简称为“半富马酸盐二水合物”），

[0002]

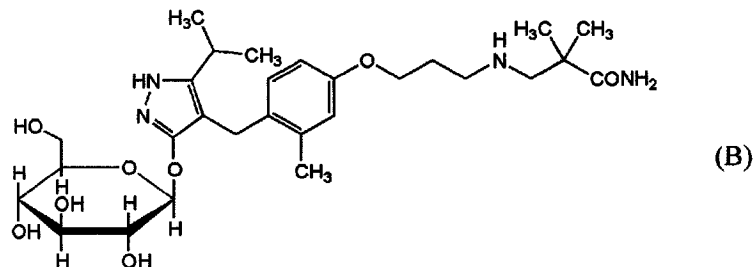


[0003] 所述化合物对人 SGLT1 显示抑制活性，且可以被用作与高血糖相关的疾病如糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖受损、糖尿病并发症或肥胖症以及与血液半乳糖水平升高相关的疾病如半乳糖血症的预防或治疗药剂。

## 背景技术

[0004] 尽管公开了，以下式表示的化合物：

[0005]



[0006] 对人 SGLT1 显示抑制活性，且可以被用作与高血糖相关的疾病如糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖受损、糖尿病并发症或肥胖症以及与血液半乳糖水平升高相关的疾病如半乳糖血症的预防或治疗药剂（参见专利文献 1），但是还没有报道过该化合物任何具体的盐。

[0007] 专利文献 1：W02004/018491 号公报

## 发明内容

[0008] 本发明要解决的技术问题

[0009] 在专利文献 1 中描述的化合物 (B) 为非晶质材料。如下述试验例（储存稳定性试验）中所述，观察到因化合物的分解而导致的纯度下降以及潮解。由于化合物 (B) 的储存稳定性较差，因此需要对其理化性质进行改进从而能够将其用作原料药。

[0010] 本发明的目的是提供一种不同于上述化合物 (B) 的形态，所述形态具有高的储存稳定性且可用于原料药。

[0011] 解决问题的手段

[0012] 本发明人进行了认真的研究以解决上述问题。结果,本发明人发现 3-(3-{4-[3-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基氧基)-5-异丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙氨基)-2,2-二甲基丙酰胺半富马酸盐二水合物具有极其优良的储存稳定性和非常好的结晶性能,并适用于工业制备,因此,其适合用于原料药,从而完成了本发明。

[0013] 即,本发明涉及:

[0014] [1] 一种化合物,所述化合物由上述化学结构式 (A) 表示;

[0015] [2] 如上述 [1] 所述的化合物,所述化合物是结晶质的;

[0016] [3] 如上述 [2] 所述的化合物,所述化合物在粉末 X 射线衍射图中,在  $7.6 \pm 0.1$ 、 $10.8 \pm 0.1$ 、 $13.0 \pm 0.1$ 、 $13.3 \pm 0.1$ 、 $22.9 \pm 0.1$  和  $27.2 \pm 0.1$  的衍射角 ( $2\theta$  ( $^\circ$ )) 处具有特征峰;

[0017] [4] 如上述 [2] 所述的化合物,所述化合物在差示热图中在  $76^\circ\text{C}$  附近和  $129^\circ\text{C}$  附近具有吸热峰;

[0018] [5] 如上述 [2] 所述的化合物,所述化合物在固态  $^{13}\text{C}$ -NMR 光谱中,在  $132.8 \pm 0.2$ 、 $102.3 \pm 0.2$ 、 $76.9 \pm 0.2$  和  $26.9 \pm 0.2$  的化学位移值 ( $\delta$  (ppm)) 处具有特征峰;

[0019] [6] 一种药物组合物,所述药物组合物包含上述 [1] 至 [5] 中任一项所述的化合物作为活性成分;

[0020] [7] 如上述 [6] 所述的药物组合物,其用于预防或治疗与高血糖相关的疾病或与血液半乳糖水平升高相关的疾病;

[0021] [8] 一种药物,所述药物包含上述 [1] 至 [5] 中任一项所述的化合物与磺酰脲类和格列奈类中的任一种的组合;

[0022] [9] 如上述 [8] 所述的药物,所述药物包含上述 [1] 至 [5] 中任一项所述的化合物与格列齐特或米格列奈钙水合物的组合;

[0023] [10] 如上述 [8] 或 [9] 所述的药品,其用于预防或治疗与高血糖相关的疾病;等。

[0024] 发明效果

[0025] 本发明的半富马酸盐二水合物在长期储存中不会潮解,并且纯度几乎不会降低,因此其具有优良的储存稳定性。另外,所述半富马酸盐二水合物还具有非常好的结晶性能以及优良的流动性。因此,例如,易于将所述半富马酸盐二水合物用于制剂化。此外,由于能够通过便利的方法以高纯度对所述半富马酸盐二水合物进行纯化,因此其适用于工业制备。

#### 附图说明

[0026] 图 1 为在实施例 1 中得到的半富马酸盐二水合物的粉末 X 射线衍射图。纵轴显示 X 射线衍射强度 (cps),且横轴显示衍射角 ( $2\theta$  ( $^\circ$ ))。

[0027] 图 2 为在实施例 1 中得到的半富马酸盐二水合物的差示热分析 / 热重力分析谱图。纵轴显示在热重分析 (TG) 曲线中的重量变化速率 (%) 以及在差示热分析 (DTA) 曲线中的热流量 ( $\mu\text{V}$ ),且横轴显示温度 ( $^\circ\text{C}$ )。

[0028] 图 3 为在实施例 1 中得到的半富马酸盐二水合物的红外吸收光谱图。纵轴显示透射率 (% T),且横轴显示波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )。

[0029] 图 4 为在实施例 1 中得到的半富马酸盐二水合物的固态  $^{13}\text{C}$ -NMR 光谱图。纵轴显示强度,且横轴显示化学位移值 (ppm)。

[0030] 图 5 为在比较例 1 中得到的 3/4 富马酸盐二水合物的粉末 X 射线衍射图谱。纵轴显示 X 射线衍射强度 (cps),且横轴显示衍射角 ( $2\theta$  ( $^\circ$ ))。

### 具体实施方式

[0031] 能够通过例如下述方法来制备本发明的半富马酸盐二水合物。

[0032] 即,通过将能够以专利文献 1 中所述的方法或与其类似的方法制备的上述化合物 (B) 与 1/2 当量的富马酸在合适的良溶剂中混合,通过加热溶解上述混合物,并任选地向其中加入合适的不良溶剂,随后通过静置冷却、在水冷下或室温附近,将沉淀的半富马酸盐分离,从而可得到半富马酸盐二水合物。在这种情况下,得到的半富马酸盐是具有所用溶剂的溶剂化物晶体(例如,当使用乙醇时,则得到乙醇溶剂化物晶体),通过在加湿的条件下对得到的溶剂化物晶体进行储存,能够制备半富马酸盐二水合物的晶体。

[0033] 良溶剂包括任何不会干扰盐形成的溶剂,可以使用例如醇类如甲醇、乙醇、1-丙醇等,水,等等。另外,可以使用两种以上的良溶剂的组合。

[0034] 作为不良溶剂,可以使用例如羧酸酯类如乙酸乙酯等;烃类如庚烷、甲苯等;醚类如二异丙基醚、二乙基醚、叔丁基甲基醚等;酮类如甲基乙基酮等;或乙腈等。另外,可以使用两种以上的不良溶剂的组合。

[0035] 通过使用合适的重结晶溶剂,对通过上述方法或类似方法制备的半富马酸盐二水合物进行重结晶,能够任选地对本发明的半富马酸盐二水合物进行纯化,所述合适的重结晶溶剂为如乙醇-二异丙基醚混合溶剂、乙醇-甲苯混合溶剂、乙醇-水混合溶剂、甲醇-二异丙基醚混合溶剂、甲醇-乙酸乙酯混合溶剂等。

[0036] 在下述储存稳定性试验中,由于在比较例 1 的 3-(3-{4-[3-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基氧基)-5-异丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙氨基)-2,2-二甲基丙酰胺 3/4 富马酸盐二水合物(在下文中有时简称为“3/4 富马酸盐二水合物”)晶体中,从实验开始时就观察到潮解,此外,在非晶质的上述化合物 (B) 中,观察到伴随着潮解,纯度明显降低,所以这些化合物具有稳定性的问题。然而,与 3/4 富马酸盐二水合物等不同,本发明的半富马酸盐二水合物没有潮解且纯度没有明显的降低,并且具有极其优良的储存稳定性。因此,所述半富马酸盐具有高的储存稳定性,并适合用于原料药。

[0037] 本发明的半富马酸盐二水合物可被用作与高血糖相关的疾病或与血液半乳糖水平升高相关的疾病的预防或治疗药剂。在本发明中,作为与高血糖相关的疾病,能够举例的有糖尿病、葡萄糖耐量降低、空腹血糖受损、糖尿病并发症、肥胖症、高胰岛素血症、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、脂质代谢紊乱、动脉粥样硬化、高血压、充血性心力衰竭、浮肿、高尿酸血症、痛风等。另外,作为与血液半乳糖水平升高相关的疾病,能够举例的有半乳糖血症等。

[0038] 通过将半富马酸盐二水合物与通常用作药物添加剂的药物载体适当地混合,能够制备本发明的药物组合物,所述药物添加剂为如赋形剂、崩解剂、粘结剂、润滑剂、稀释剂、缓冲剂、张度剂 (tonicity agent)、防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂、稳定剂、增溶剂等。

[0039] 在将本发明的药物组合物用于实际治疗的情况下,可以根据其用法来使用各种剂

型。作为所述剂型,可以举例的有例如粉末、颗粒、细颗粒、干糖浆、片剂、胶囊、注射剂等,且它们为口服或注射用药。根据每个患者的年龄、性别、体重、病症和治疗的程度等来适当地决定所述半富马酸盐二水合物的剂量,在口服用药的情况下,每个成年人每天的剂量在约 0.01mg 至约 1000mg 的范围内,在注射用药的情况下,每个成年人每天的剂量在约 0.001mg 至约 300mg 的范围内。可以将所述日剂量适当地分为一次或多次服用,并合适地给药。

[0040] 可以将本发明的化合物与磺酰脲类或格列奈类药物中的任意一种组合使用。作为磺酰脲类药物,可以举例的有甲苯磺丁脲、氯磺丙脲、妥拉磺脲、醋磺己脲、格列吡脲、优降糖(格列本脲)、格列齐特、1-丁基-3-间氨基苯磺酰脲、氨磺丁脲、格列波脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特(glisoxapide)、格列噻唑、格列丁唑、格列己脲、格列噻啉钠、格列平脲、苯磺丁脲、格列环脲、格列美脲等。作为格列奈类药物,可以举例的有那格列奈、米格列奈钙水合物、瑞格列奈等。根据每个患者的年龄、性别、体重、病症和治疗的程度等,根据各自的有效剂量来适当地决定每种药的剂量。

[0041] 当将本发明的化合物与磺酰脲类或格列奈类药物中的任意一种组合使用时的情况下,本发明包括作为单一制剂同时给药或者作为单独制剂以相同或不同的给药方式同时给药的剂型,以及作为单独制剂以相同或不同的给药方式以不同的剂量间隔给药的剂型。如上所述,包含本发明的化合物与磺酰脲类或格列奈类药物中的任意一种的组合的药物包括单一制剂和用于组合的单独制剂两种剂型。

[0042] 实施例

[0043] 通过下列实施例和试验例进一步对本发明进行更详细的说明。然而,本发明不限于此。

[0044] 实施例 1

[0045] 3-(3-{4-[3-(β-D-吡喃葡萄糖基氧基)-5-异丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙氨基)-2,2-二甲基丙酰胺半富马酸盐二水合物

[0046] 通过在 40℃ 下加热,将 3-(3-{4-[3-(β-D-吡喃葡萄糖基氧基)-5-异丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙氨基)-2,2-二甲基丙酰胺(17g)溶于乙醇(150ml)中,向溶液中添加 1/2 当量的富马酸(1.75g)和乙醇(105ml),并在 70℃ 的加热下对所述混合物进行搅拌。在冷却至室温之后,将所述混合物搅拌 2 小时。通过过滤收集沉淀,将所得沉淀在 70℃ 下减压干燥 12 小时,得到了半富马酸盐乙醇溶剂化物晶体(18.5g)。

[0047] 在 60℃ 的加热下,将所述半富马酸盐乙醇溶剂化物的晶体(6.4g)溶于乙醇(64mL)与水(3.2mL)的混合溶剂中。过滤除去不溶物,并在室温下将滤液搅拌 15 小时。通过过滤收集沉淀晶体,并在 50℃ 下对其进行减压干燥。在 25℃、60% 相对湿度的条件下,使所得晶体静置 2 天,此外,在 40℃、75% 相对湿度的条件下使其静置 7 天,得到了半富马酸盐二水合物的晶体(5.3g)。

[0048] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) (δ (ppm)) : 1.00-1.10 (12H, m), 1.88 (2H, t, J = 6.5Hz), 2.26 (3H, s), 2.64 (2H, s), 2.70-2.80 (3H, m), 3.10-3.30 (4H, m), 3.40-3.60 (3H, m), 3.62 (1H, d, J = 11.0Hz), 3.95 (2H, t, J = 6.0Hz), 4.40-4.60 (1H, br), 5.18 (1H, d, J = 7.5Hz), 6.47 (1H, s), 6.61 (1H, d, J = 7.5Hz), 6.70 (1H, s), 6.82 (1H, d, J = 8.5Hz), 6.89 (1H, s), 7.50 (1H, s), 11.00-12.00 (1H, br)

[0049] 在下列条件下测量了所得的半富马酸盐二水合物晶体的粉末 X 射线衍射、差示热

分析 / 热重分析、红外吸收光谱以及固态  $^{13}\text{C}$ -NMR 光谱,并得到了各自的数据。

[0050] 使用 RINT2100X 射线衍射仪 (日本理学株式会社,分析条件 :CuK $\alpha$  射线,管电压为 40kV,管电流为 40mA) 来测量粉末 X 射线衍射。将所得衍射图示于图 1 中,并将主要峰的衍射角  $2\theta$  ( $^\circ$ ) 和相对强度 (%) 示于表 1 中。

[0051] [表 1]

[0052]

衍射角 ( $2\theta$ ( $^\circ$ ))	相对强度 (%)
7.6	100
9.2	10
10.8	15
13.0	19
13.3	17
15.2	13
16.3	12
20.4	12
22.9	35
26.4	12
27.2	16

[0053] 使用 Thermo plus TG8120 差示热重分析仪 (日本理学株式会社,用于测量的样品量 :3.45mg,加热速率 : $10^\circ\text{C}/\text{min}$ ,基准物质 :氧化铝) 来进行差示热分析 / 热重分析。将所得图示于图 2 中。

[0054] 吸热峰 : $75.9^\circ\text{C}$ ,  $129.4^\circ\text{C}$  .

[0055] 使用 AVATAR320 (热电公司 (Thermo Electron)),通过溴化钾压片法来测量红外吸收光谱。将所得谱图示于图 3 中。

[0056] 红外吸收峰的特征波数 ( $\text{cm}^{-1}$ ) :3205、1675、1576、1490、1363 和 1061。

[0057] 在将试样装入氧化锆转子 (内径 :4mm) 中之后,通过 CP/MAS 方法,使用 Avance DRX500 (Bruker),以 10kHz 的速率对固态  $^{13}\text{C}$ -NMR 光谱进行测量。将所得谱图示于图 4 中。

[0058] 固态  $^{13}\text{C}$ -NMR 的化学位移值 ( $\delta$  (ppm)) :178.9,132.8,102.3,99.5,77.7,76.9,76.1,41.7,40.9,26.9,25.6,24.9,23.4,21.9,21.2 和 20.0。

[0059] 比较例 1

[0060] 3-(3-{4-[3-( $\beta$ -D-吡喃葡萄糖基氧基)-5-异丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙氨基)-2,2-二甲基丙酰胺 3/4 富马酸盐二水合物

[0061] 将 3-(3-{4-[3-(β-D-吡喃葡萄糖基氧基)-5-异丙基-1H-吡唑-4-基甲基]-3-甲基苯氧基}丙氨基)-2,2-二甲基丙酰胺 (1.00g) 和 1 当量的富马酸 (0.21g) 悬浮于乙醇中 (15ml), 并通过加热回流 5 分钟将该混合物溶解。在加热下向所述溶液中加入甲苯 (7.5mL), 将所述混合物冷却至室温, 并搅拌过夜。通过过滤收集沉淀, 并使用乙醇和甲苯 (2 : 1) 的混合溶剂对其进行洗涤, 对所述沉淀进行减压干燥, 得到 3/4 富马酸盐二水合物晶体 (1.17g)。

[0062]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$  (ppm)) : 1.04-1.10 (12H, m), 1.87-1.94 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.69 (2H, s), 2.72-2.75 (1H, m), 2.79 (2H, t,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 3.08-3.21 (4H, m), 3.40-3.55 (3H, m), 3.62 (1H, d,  $J = 10.4\text{Hz}$ ), 3.95 (2H, t,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 4.40-4.50 (1H, br), 5.18 (1H, d,  $J = 8.0\text{Hz}$ ), 6.50 (1.5H, s), 6.62 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.70 (1H, s), 6.82 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, s), 7.50 (1H, s), 11.25-11.75 (1H, br)

[0063] 在与实施例 1 相同的条件下对得到的 3/4 富马酸盐二水合物晶体的粉末 X 射线衍射进行测量, 将所得衍射图示于图 5 中。

[0064] 试验例 1

[0065] 储存稳定性试验 (潮解)

[0066] 在 40°C、75% 相对湿度的条件下, 对实施例 1 的半富马酸盐二水合物、比较例 1 的 3/4 富马酸盐二水合物以及上述化合物 (B) 进行储存, 检查是否存在潮解。

[0067] 在上述条件下, 比较例 1 的 3/4 富马酸盐二水合物和上述化合物 (B) 从实验初始就观察到潮解。在另一方面, 从实验初始至 2 个月, 实施例 1 的半富马酸盐二水合物显示没有潮解, 其具有优良的储存稳定性。

[0068] 试验例 2

[0069] 储存稳定性试验 (纯度)

[0070] 在 40°C、75% 相对湿度的条件下以及 60°C 的开口容器中, 对实施例 1 的半富马酸盐二水合物和上述化合物 (B) 各自进行储存, 并检验 2 个月的储存稳定性。关于储存稳定性, 通过 HPLC 对初始时和储存 2 个月后每个试验化合物的纯度进行测量, 并对这些结果进行比较。HPLC 的测量条件如下。

[0071] 测量条件

[0072] 检测器 : 紫外 - 可见吸收分光光度计, 波长 : 225nm

[0073] 柱 : LUNA C18 (2) (由 Phenomenex 制造), 5  $\mu\text{m}$ , 4.6  $\times$  250mm, 粒径  $100 \times 10^{-10}\text{m}$

[0074] 柱温 : 25°C 附近的恒温

[0075] 样品浓度 : 1mg/mL

[0076] 注入量 : 10  $\mu\text{L}$

[0077] 流速 : 1.2mL/min

[0078] 流动相 A : 10mM 的磷酸氢二钾水溶液, 使用磷酸将其调节为 pH7.8

[0079] 流动相 B : 乙腈

[0080] 浓度梯度 :

[0081] 0 分钟 : 流动相 B = 22%

[0082] 30 分钟 : 流动相 B = 22%

[0083] 50 分钟 : 流动相 B = 70%



[0084] 60 分钟 :流动相 B = 70%

[0085] 面积测量范围 :分析开始后 50 分钟的面积,除了富马酸的峰面积(保持时间 2 分钟)、作为杂质的富马酸二乙酯的峰面积(保持时间 44 分钟左右)以及空白溶液的峰面积之外。

[0086] 将在 40℃、75% 相对湿度的储存条件下的试验结果示于表 2 中。在上述条件下,在上述化合物 (B) 中观察到纯度下降。在另一方面,本发明的半富马酸盐二水合物具有优良的储存稳定性。

[0087] [表 2]

[0088]	实施例 1 半富马酸盐二水合物 (晶体)		化合物(B) (非晶质材料)		
	测量时间点	起始点	2 个月后	起始点	2 个月后
	纯度(%)	99.5	99.6	98.7	97.0

[0089] 将在 60℃ 开口容器中的储存条件下的试验结果示于表 3 中。在高温环境下,在上述化合物 (B) 中观察到由于分解而导致纯度明显下降以及变色。在另一方面,本发明的半富马酸盐二水合物显示其纯度几乎没有降低,且几乎没有变色,并具有优良的储存稳定性。

[0090] [表 3]

[0091]

[0091]	实施例 1 半富马酸盐二水合物 (晶体)		化合物(B) (非晶质材料)		
	测量时间点	起始点	2 个月后	起始点	2 个月后
	纯度(%)	99.5	99.0	98.7	95.3
	外观	白色粉末	白色粉末	白色粉末	棕色粉末

[0092] 如综上所述,试验例 1 和试验例 2 的结果表明,本发明的半富马酸盐二水合物具有极其优良的储存稳定性。因此,所述半富马酸盐二水合物是能够解决潮解、纯度降低以及变色的理化性质问题的优异化合物。

[0093] 工业实用性

[0094] 本发明的半富马酸盐二水合物具有优良的储存稳定性和其它的理化性质。因此,其适合用作原料药且适合用于工业制备。

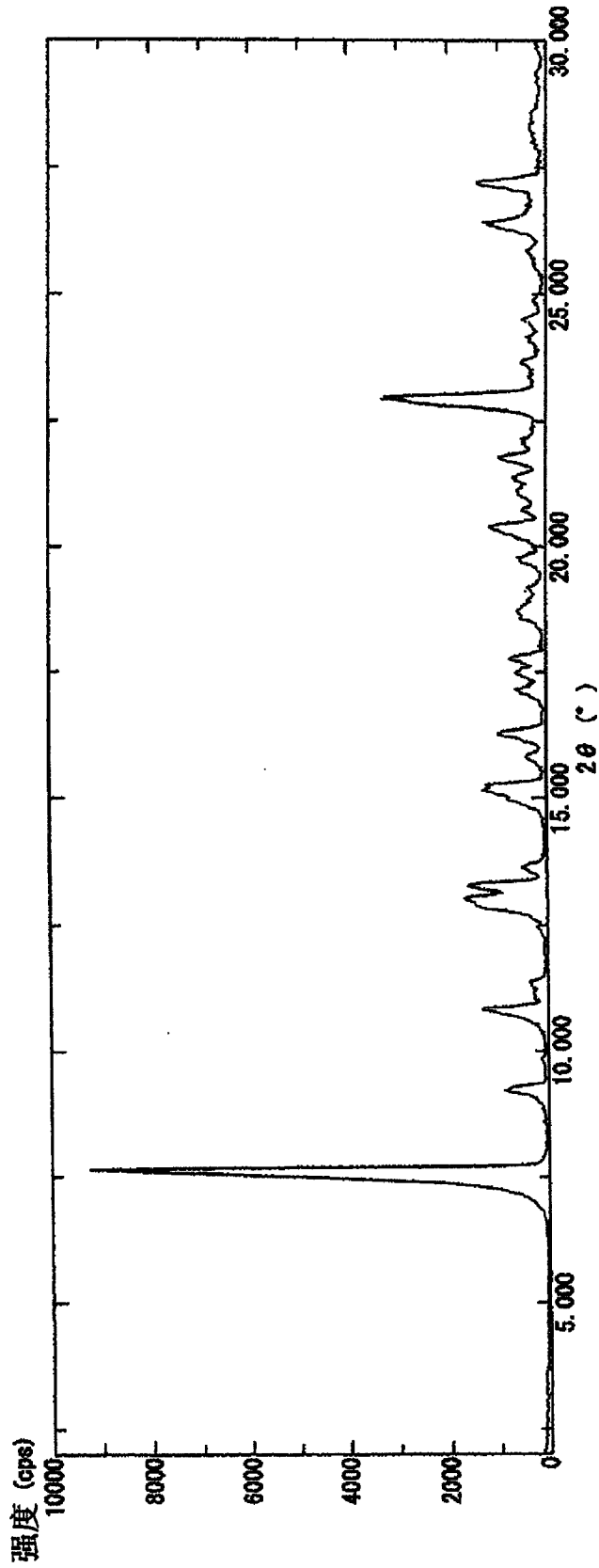


图 1

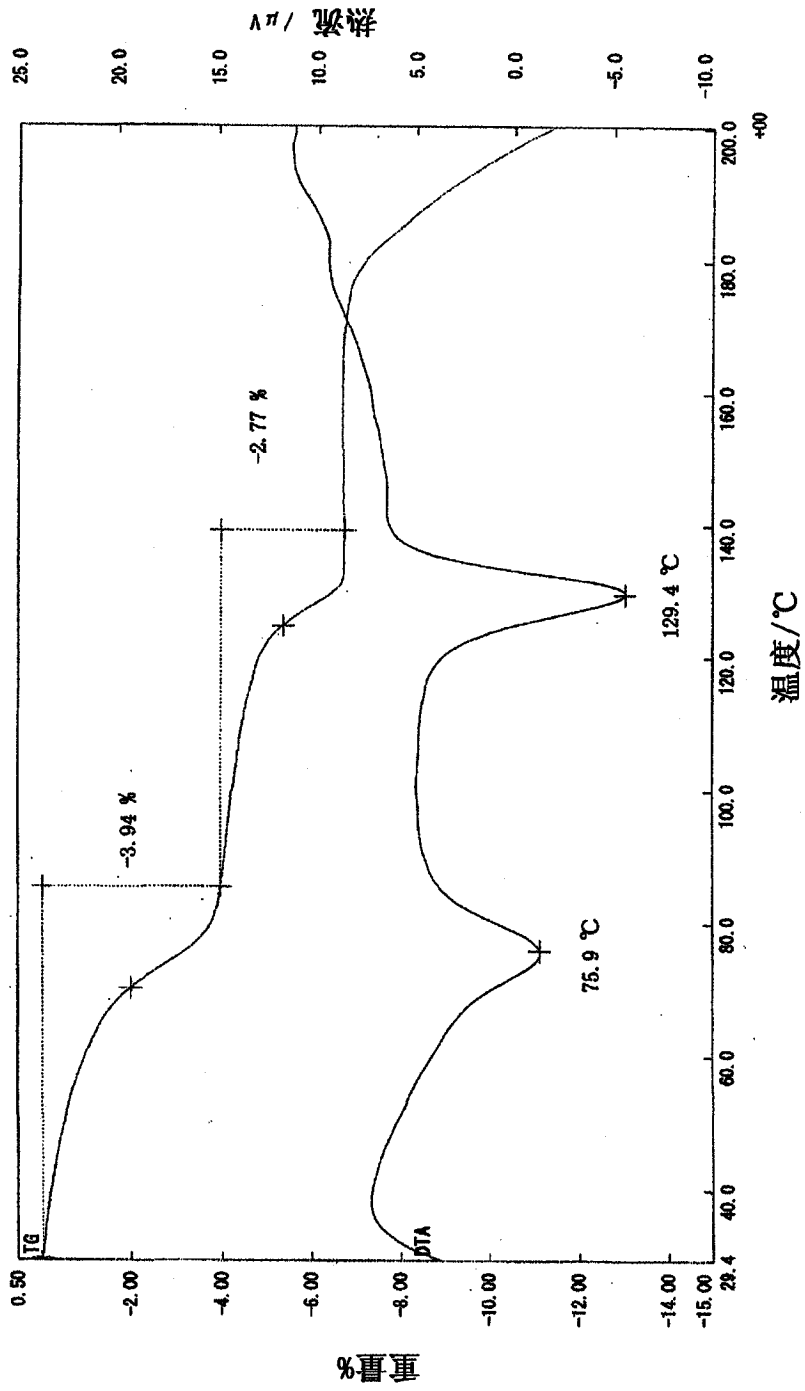


图 2

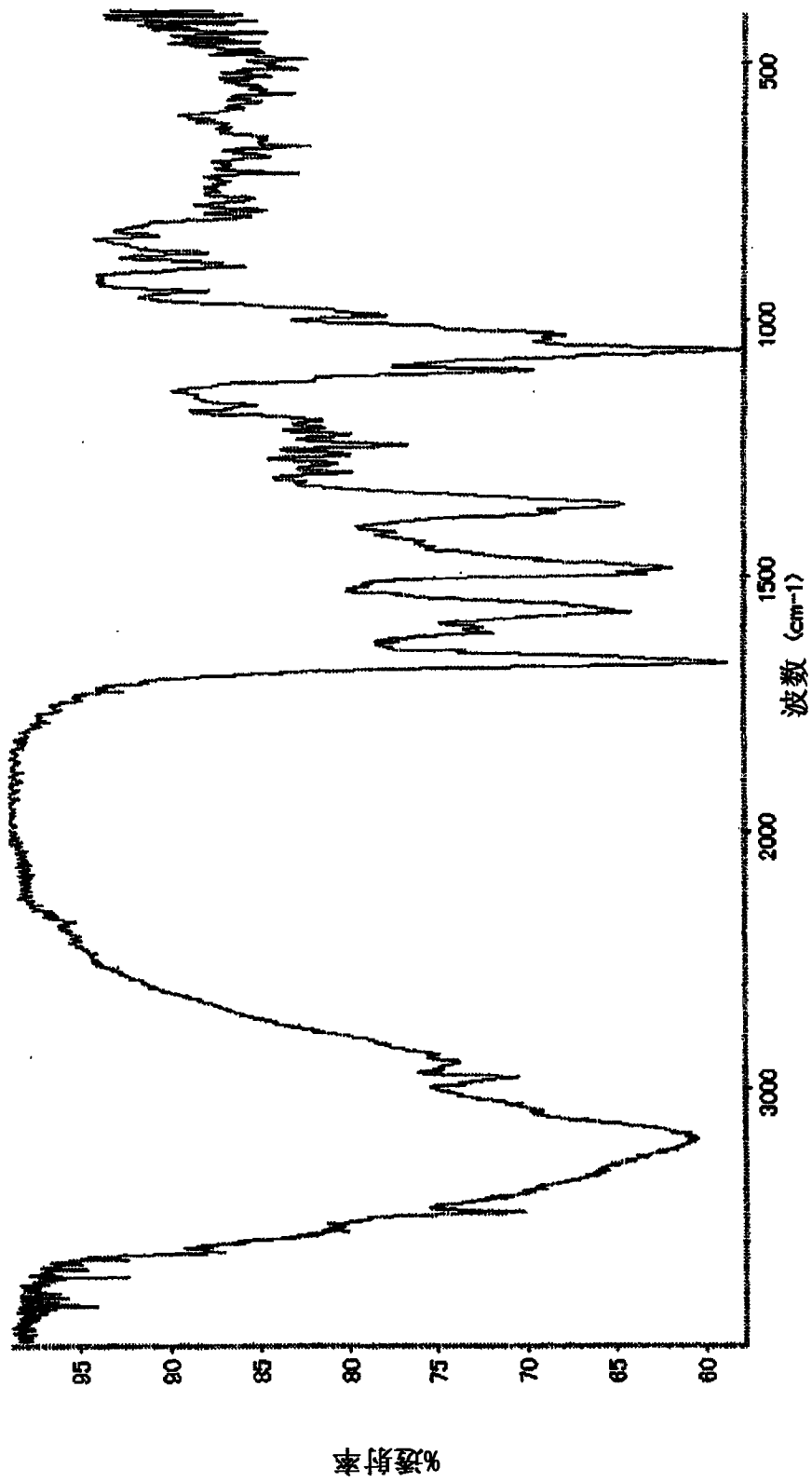


图 3

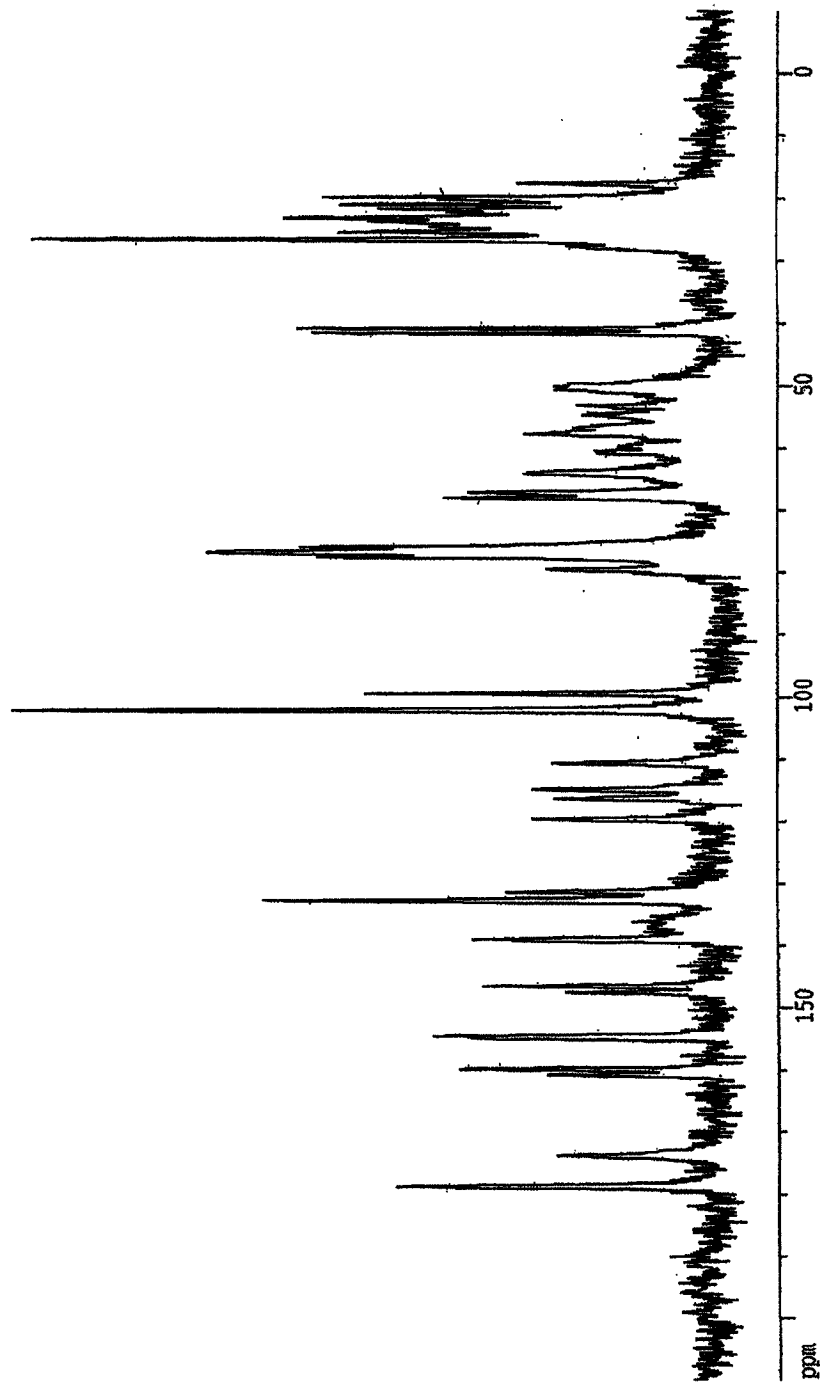


图 4

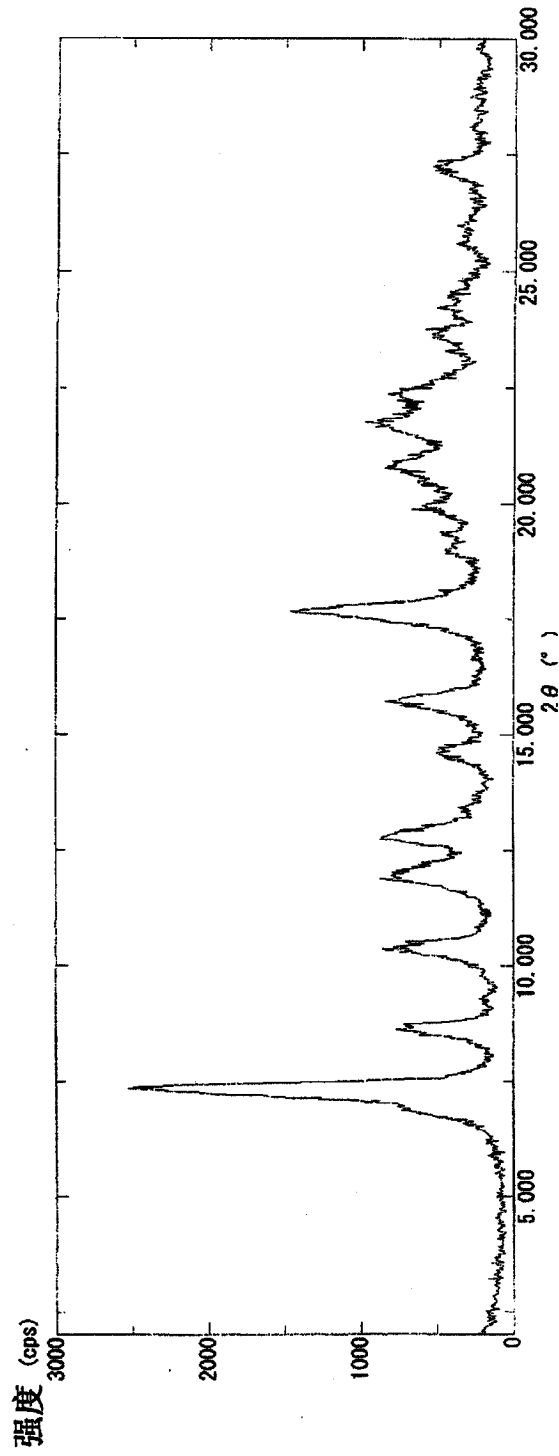


图 5