



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106478616 B

(45)授权公告日 2020.05.12

(21)申请号 201610724022.1

(22)申请日 2016.08.25

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 106478616 A

(43)申请公布日 2017.03.08

(66)本国优先权数据  
201510536945.X 2015.08.27 CN

(73)专利权人 江苏恒瑞医药股份有限公司  
地址 222047 江苏省连云港市经济技术开  
发区昆仑山路7号

(72)发明人 武乖利 张全良 张新华 卢韵

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限  
公司 11314

代理人 程伟

(51)Int.Cl.

C07D 407/12(2006.01)

A61K 31/343(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

(56)对比文件

WO 2013104257 A1,2013.07.18,

EP 1630152 A1,2006.03.01,

CN 102186825 A,2011.09.14,

US 20110313003 A1,2011.12.22,

审查员 姚旻

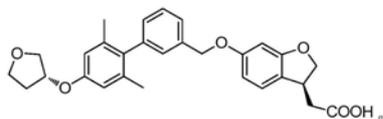
权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54)发明名称

一种GPR40激动剂的结晶形式及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种GPR40激动剂的结晶形式及其制备方法。具体地,本发明涉及2-((S)-6-((2',6'-二甲基-4'-((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的I型结晶及制备方法。本发明所得式(I)化合物的I型结晶具备良好的化学稳定性和晶型稳定性,并且所用结晶溶剂低毒低残留,可更好地用于临床治疗。



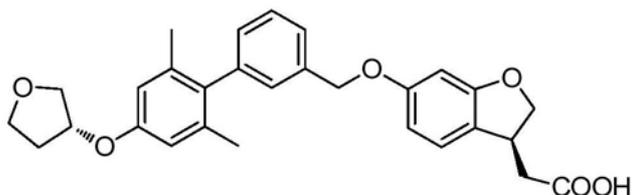
(I)

1. 一种制备式(I)所示化合物的I型结晶的方法,所述方法包括将式(I)所示化合物固体加热溶解乙酸乙酯中,趁热过滤,滤液减压浓缩至油状物,于加热搅拌条件下,加入异丙醚,冷却搅拌析晶,过滤,干燥;

所述I型结晶的X-射线粉末衍射图谱,在约4.96,12.11,13.12,14.84,16.02,16.61,18.20,19.67,20.83,21.81,22.29,22.76,24.36,24.88,25.45,26.16,27.17,27.94,32.10,33.00,34.39和37.39处有特征峰,

其中所述的乙酸乙酯和异丙醚的加入体积比选自1:5至1:1,

其中所述的减压浓缩所得油状物的体积为乙酸乙酯加入体积的1/5至1/2,



(I)。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述的乙酸乙酯和异丙醚的加入体积比为4:5。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述的减压浓缩所得油状物的体积为乙酸乙酯加入体积的1/4。

## 一种GPR40激动剂的结晶形式及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及2-((S)-6-((2',6'-二甲基-4'-((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸的结晶形式及制备方法。

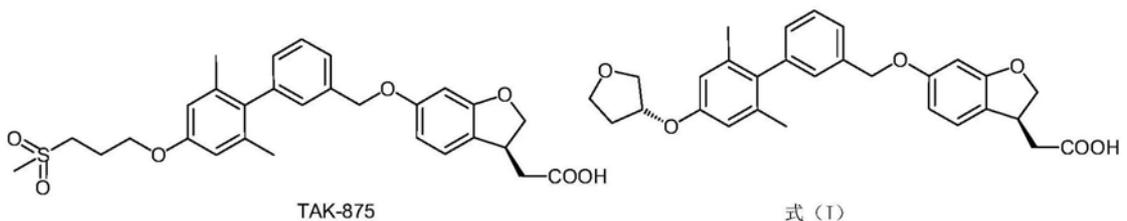
### 背景技术

[0002] 糖尿病是一种常见的慢性非传染性疾病,由人体内胰岛素缺乏或抵抗所致。糖尿病通常分为I型糖尿病和II型糖尿病两种。其中II型糖尿病最为常见,约占总病患数的90%。不良反应是许多降糖药面临的一道难题,首先是严重的低血糖反应,因此,开发具有全新作用机制以及更加安全有效的新型降糖药已经成为亟待解决的一项重要任务。

[0003] GPR40是十年前发现的一个G蛋白偶联受体,其内源性配体是FFAs (free fatty acids),在游离脂肪酸的刺激下,它能起到放大葡萄糖刺激的胰岛素分泌效应,是一种潜在的治疗糖尿病药物的靶标。武田 (Takeda) 公司的TAK-875是目前全球此类药物中首只进入临床晚期研究的新药。TAK-875是用于治疗II型糖尿病的口降糖药,其为GPR40选择性的小分子激动剂。已有的临床前以及临床研究数据表明:药效上,TAK-875可剂量依赖性的降低糖尿病大鼠的空腹(餐后)血糖,增加体内的胰岛素分泌,但不降低正常动物的血糖水平;药代上,大鼠和犬灌胃给药后的AUC<sub>0→t</sub>和C<sub>max</sub>均随口服剂量的增加而增加,且半衰期可满足1次/日给药。毒性上,TAK-875具有足够的安全性;人体内的药代动力学研究结果预示着TAK-875会有很好的开发潜力。

[0004] W02013014257公开了一种式(I)所示化合物,该化合物的体外活性是30nM,和阳性化合物相当,糖尿病小鼠的OGTT实验表明该化合物的降糖效果要优于TAK-875,在糖尿病猴的实验中,该化合物也有明显的降糖效果,降糖活性优于TAK-875。另外,式(I)所示化合物的大鼠药代和TAK-875相当,犬药代以及猴药代要明显优于TAK-875,毒理结果也显示,在500mg/kg的剂量下,该化合物没有明

[0005]

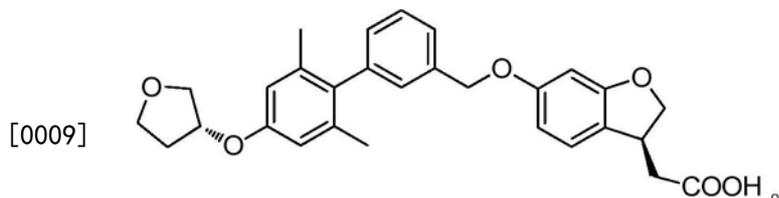


[0006] 显毒副作用。但是W02013014257未对式(I)所示化合物的结晶形态进行任何研究。

[0007] 药用的活性成分的晶型结构往往影响到该药物的化学稳定性,结晶条件及储存条件的不同有可能导致化合物的晶型结构的变化,有时还会伴随着产生其他形态的晶型。一般来说,无定型的药物产品没有规则的晶型结构,往往具有其它缺陷,比如产物稳定性较差,析晶较细,过滤较难,易结块,流动性差等。因此,改善上述产物的各方面性质是很有必要的,我们需要深入研究找到晶型纯度较高并且具备良好化学稳定性的新晶型。

## 发明内容

[0008] 本发明提供了2-((S)-6-((2',6'-二甲基-4'-((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2,3-二氢苯并呋喃-3-基)乙酸, (如式(I)所示)的结晶形式以及制备方法。



(I)

[0010] 式(I)所示化合物在不同结晶条件下得到的一系列结晶产物,对所得结晶产物进行了X-衍射及DSC检测,发现式(I)所示化合物在本发明提供的特定结晶条件下,可以得到一种稳定性良好的晶型,我们称其为I型结晶。本申请中的I型结晶的DSC图谱显示在133℃附近有熔融吸热峰,X-射线粉末衍射图谱如图1所示,使用Cu-K $\alpha$ 辐射,以2 $\theta$ 角度和晶面间距(d值)表示的X-射线粉末衍射图谱,其中在4.96(17.79),12.11(7.30),13.12(6.75),14.84(5.97),16.02(5.53),16.61(5.33),18.20(4.87),19.67(4.51),20.83(4.26),21.81(4.07),22.29(3.99),22.76(3.91),24.36(3.65),24.88(3.58),25.45(3.50)26.16(3.40),27.17(3.28),27.94(3.19),32.10(2.79),33.00(2.71),34.39(2.61)和37.39(2.40)有特征峰。

[0011] 本发明制备I型结晶的方法中,可作为原料式(I)所示化合物的存在形态没有特别限定,可以使用任意晶型或无定型固体,本发明的式(I)所示化合物I型结晶的制备方法为:

[0012] (1) 将式(I)所示化合物固体加热溶解于适量的溶剂中,冷却析晶;

[0013] (2) 过滤、洗涤、干燥。

[0014] 在本发明优选的实施方案中,所述溶剂选自碳原子数小于等于5的醇类、酮类、酯类、腈类、醚类的有机溶剂中的任意一种或几种;或选自所述有机溶剂与水的混合溶剂;优选所述溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙腈、甲基叔丁基醚、异丙醚;或乙醇/水、丙酮/水、乙酸乙酯/正己烷、乙酸乙酯/异丙醚。

[0015] 进一步地,最优选的单一溶剂为异丙醚。

[0016] 在本发明的一个实施方案中,优选的混合有机溶剂为乙酸乙酯/异丙醚的混合溶剂,二者比例没有特别限制,在本发明优选的实施方案中,二者体积比为1:10至10:1,更优选1:5至1:1。

[0017] 在本发明特别优选的实施方案中,所述的制备方法包括如下步骤:

[0018] 将式(I)所示化合物固体加热溶解乙酸乙酯中,趁热过滤,滤液减压浓缩至油状物,于加热搅拌条件下,加入异丙醚,冷却搅拌析晶,过滤,干燥。其中,所述的乙酸乙酯和异丙醚的加入体积比优选为1:10至10:1,更优选1:5至1:1,最优选4:5。其中,所述的减压浓缩所得油状物的体积为乙酸乙酯加入体积的1/5至1/2,优选1/4。

[0019] 重结晶的方法没有特别限定,可以用通常的重结晶操作方法进行。例如,可以用原料式(I)所示化合物在有机溶剂中加热溶解后慢慢冷却析晶,结晶完成后,经过滤干燥,即可得到所需要的结晶。需特别说明的是,所滤取的结晶体通常在减压下,在30~100℃左右,

优选在40~60℃加热条件下进行减压真空干燥,就能达到去除重结晶溶剂的效果。

[0020] 通过差示扫描热分析(DSC)、X-衍射图谱测定,对得到的式(I)所示化合物结晶体进行了晶型研究,同时对所得结晶的溶剂残留进行了检测。

[0021] 按照本发明的方法制备的式(I)所示化合物I型结晶不含有或仅含有较低含量的残留溶剂,符合国家药典规定的有关医药产品残留溶剂的限量要求,因而本发明的结晶可以较好地作为医药活性成分使用。

[0022] 经研究表明,本发明制备的式(I)所示化合物的I型结晶在光照、高温、高湿的条件下稳定性良好,且在研磨、压力和受热等条件下,晶型稳定性良好,能够满足生产运输储存的药用要求,生产工艺稳定可重复可控,能够适应于工业化生产。

[0023] 本发明另一方面提供了含有式(I)所示化合物I型结晶的药物组合物,在某些实施方式中,药用组合物包含式(I)所示化合物结晶和至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0024] 本发明另一方面涉及本发明的式(I)所示化合物的I型结晶或本发明的药物组合物在制备治疗与GPR40激动剂有关的疾病的药物中的用途;所述疾病优选糖尿病。

#### 附图说明

[0025] 图1是式(I)所示化合物I型结晶的X-射线粉末衍射图谱。

[0026] 图2是式(I)所示化合物I型结晶的DSC图谱。

#### 具体实施方式

[0027] 以下将结合实施例更详细地解释本发明,本发明的实施例仅用于说明本发明的技术方案,并非限定本发明的实质和范围。

[0028] 实验所用的测试仪器

[0029] 1、DSC谱

[0030] 仪器型号:Mettler Toledo DSC 1Staree System

[0031] 吹扫气:氮气

[0032] 升温速率:10.0℃/min

[0033] 温度范围:40~250℃

[0034] 2、X-射线衍射谱

[0035] 仪器型号:Bruker D8Focus X-射线粉末衍射仪

[0036] 射线:单色Cu-K $\alpha$ 射线( $\lambda=1.5406$ )

[0037] 扫描方式: $\theta/2\theta$ ,扫描范围:2~40°

[0038] 电压:40KV,电流:40mA

[0039] 实施例1

[0040] 取(1.0g,2.1mmol)式(I)所示化合物(按W02013104257A1公开方法制备),加入4ml乙酸乙酯加热溶解,趁热过滤,滤液减压浓缩至油状物(约1ml),于加热搅拌条件下,加入5ml异丙醚,再自然冷却搅拌析晶,过滤,干燥,得到产物928mg,收率92.8%。X-射线粉末衍射图谱如图1所示,使用Cu-K $\alpha$ 辐射,以2 $\theta$ 角度和晶面间距(d值)表示的X-射线粉末衍射图谱,其中4.96(17.79),12.11(7.30),13.12(6.75),14.84(5.97),16.02(5.53),16.61

(5.33), 18.20 (4.87), 19.67 (4.51), 20.83 (4.26), 21.81 (4.07), 22.29 (3.99), 22.76 (3.91), 24.36 (3.65), 24.88 (3.58), 25.45 (3.50) 26.16 (3.40), 27.17 (3.28), 27.94 (3.19), 32.10 (2.79), 33.00 (2.71), 34.39 (2.61) 和 37.39 (2.40) 处有特征峰。DSC谱图见图 2, 在 133℃ 附近有熔融吸热峰, 将此晶型定义为 I 晶型。

[0041] 实施例 2

[0042] 取 (1.0g, 2.1mmol) 式 (I) 所示化合物 (按实施例 1 制备) 加入到 25ml 单口瓶中, 加入 7ml 甲醇, 加热溶清, 继续回流 10 分钟, 冷却, 析晶, 抽滤, 干燥得固体 813mg, 收率为 81.3%。该结晶样品的 X-射线衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 I 晶型。

[0043] 实施例 3

[0044] 取 (1.0g, 2.1mmol) 式 (I) 所示化合物 (按实施例 1 制备) 加入到 25ml 单口瓶中, 加入 7ml 乙醇, 加热溶清, 继续回流 10 分钟, 冷却, 析晶, 抽滤, 干燥得固体 820mg, 收率为 82.0%。该结晶样品的 X-射线衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 I 晶型。

[0045] 实施例 4

[0046] 取 (1.0g, 2.1mmol) 式 (I) 所示化合物 (按实施例 1 制备) 加入到 25ml 单口瓶中, 加入 7ml 异丙醇, 加热溶清, 继续回流 10 分钟, 冷却, 析晶, 抽滤, 干燥得固体 833mg, 收率为 83.3%。该结晶样品的 X-射线衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 I 晶型。

[0047] 实施例 5

[0048] 取 (1.0g, 2.1mmol) 式 (I) 所示化合物 (按实施例 1 制备) 加入到 25ml 单口瓶中, 加入 3ml 乙酸乙酯, 加热溶清, 继续回流 10 分钟, 冷却, 析晶, 抽滤, 干燥得固体 473mg, 收率为 47.3%。该结晶样品的 X-射线衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 I 晶型。

[0049] 实施例 6

[0050] 取 (1.0g, 2.1mmol) 式 (I) 所示化合物 (按实施例 1 制备) 加入到 25ml 单口瓶中, 加入 5ml 丙酮, 加热溶清, 继续回流 10 分钟, 冷却, 析晶, 抽滤, 干燥得固体 537mg, 收率为 53.7%。该结晶样品的 X-射线衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 I 晶型。

[0051] 实施例 7

[0052] 取 (1.0g, 2.1mmol) 式 (I) 所示化合物 (按实施例 1 制备) 加入到 25ml 单口瓶中, 加入 7ml 乙腈, 加热溶清, 继续回流 10 分钟, 冷却, 析晶, 抽滤, 干燥得固体 741mg, 收率为 74.1%。该结晶样品的 X-射线衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 I 晶型。

[0053] 实施例 8

[0054] 取 (1.0g, 2.1mmol) 式 (I) 所示化合物 (按实施例 1 制备) 加入到 25ml 单口瓶中, 加入 7ml 异丙醚, 加热溶清, 继续回流 10 分钟, 冷却, 析晶, 抽滤, 干燥得固体 813mg, 收率为 81.3%。该结晶样品的 X-射线衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 I 晶型。

[0055] 实施例 9

[0056] 取 (1.0g, 2.1mmol) 式 (I) 所示化合物 (按实施例 1 制备) 加入到 25ml 单口瓶中, 加入 16ml 甲基叔丁基醚, 加热溶清, 继续回流 10 分钟, 冷却, 析晶, 抽滤, 干燥得固体 602mg, 收率为 60.2%。该结晶样品的 X-射线衍射和 DSC 图谱经研究比对, 确定产物为 I 晶型。

[0057] 实施例 10

[0058] 取 (1.0g, 2.1mmol) 式 (I) 所示化合物 (按实施例 1 制备) 加入到 25ml 单口瓶中, 加入 7ml 90% 乙醇, 加热溶清, 继续回流 10 分钟, 冷却, 析晶, 抽滤, 干燥得固体 823mg, 收率为

82.3%。该结晶样品的X-射线衍射和DSC图谱经研究比对,确定产物为I晶型。

[0059] 实施例11

[0060] 取(1.0g,2.1mmol)式(I)所示化合物(按实施例1制备)加入到25ml单口瓶中,加入9ml丙酮/水(1:1),加热溶清,继续回流10分钟,冷却,析晶,抽滤,干燥得固体670mg,收率为67.0%。该结晶样品的X-射线衍射和DSC图谱经研究比对,确定产物为I晶型。

[0061] 实施例12

[0062] 取(1.0g,2.1mmol)式(I)所示化合物(按实施例1制备)加入到25ml单口瓶中,加入3ml乙酸乙酯/异丙醚(1:1),加热溶清,继续回流10分钟,冷却,析晶,抽滤,干燥得固体525mg,收率为52.5%。该结晶样品的X-射线衍射和DSC图谱经研究比对,确定产物为I晶型。

[0063] 实施例13

[0064] 取(1.0g,2.1mmol)式(I)所示化合物(按实施例1制备)加入到25ml单口瓶中,加入4.8ml乙酸乙酯,加热回流溶清,然后加入4ml预热好的正己烷,加热继续回流10min,冷却,搅拌析晶,抽滤,干燥得固体862mg,收率为86.2%。该结晶样品的X-射线衍射和DSC图谱经研究比对,确定产物为I晶型。

[0065] 实施例14

[0066] 将实施例1所得的I型结晶产物样品敞口平摊放置,考察在光照(4500Lux),加热(40℃,60℃),高湿(RH75%,RH90%)条件下样品的稳定性。考察取样时间为5天和10天,HPLC检测纯度见表1。

[0067] 表1、式(I)所示化合物I晶型样品的稳定性比较

批号	时间(天)	光照	40℃	60℃	RH75%	RH90%
[0068] I型结晶 S10521104 22	0	99.66%	99.66%	99.66%	99.66%	99.66%
	5	99.71%	99.69%	99.69%	99.68%	99.69%
	10	99.71%	99.71%	99.71%	99.71%	99.73%

[0069] 稳定性考察结果表明式(I)所示化合物I型结晶在敞口放置的条件下,经光照、高温和高湿条件下的稳定性发现,光照、高湿、高温对其影响不大。

[0070] 实施例15

[0071] 将按实施例1方法制得的式(I)所示化合物I型结晶进行研磨、加热及压片处理,研究结果表明晶型稳定,详细的实验数据参见下表2。

[0072] 表2、式(I)所示化合物I晶型特殊稳定性研究

[0073]

批号	处理方法	实验过程	晶型	DSC 峰值
S011110120813G	研磨处理 10min	取式 (I) 所示化合物 I 晶型 样品 1g, 在氮气保护下, 在 研钵中研磨 10min。	I 晶型	131.89°C
S011110120813H	80°C 加热 处理 3h	取式 (I) 所示化合物 I 晶型 样品 1g, 平铺, 在 80°C 加热 3h。	I 晶型	132.08°C
S011110120813P	压片处理	用式 (I) 所示化合物 I 晶型 样品压制成片。	I 晶型	131.50°C

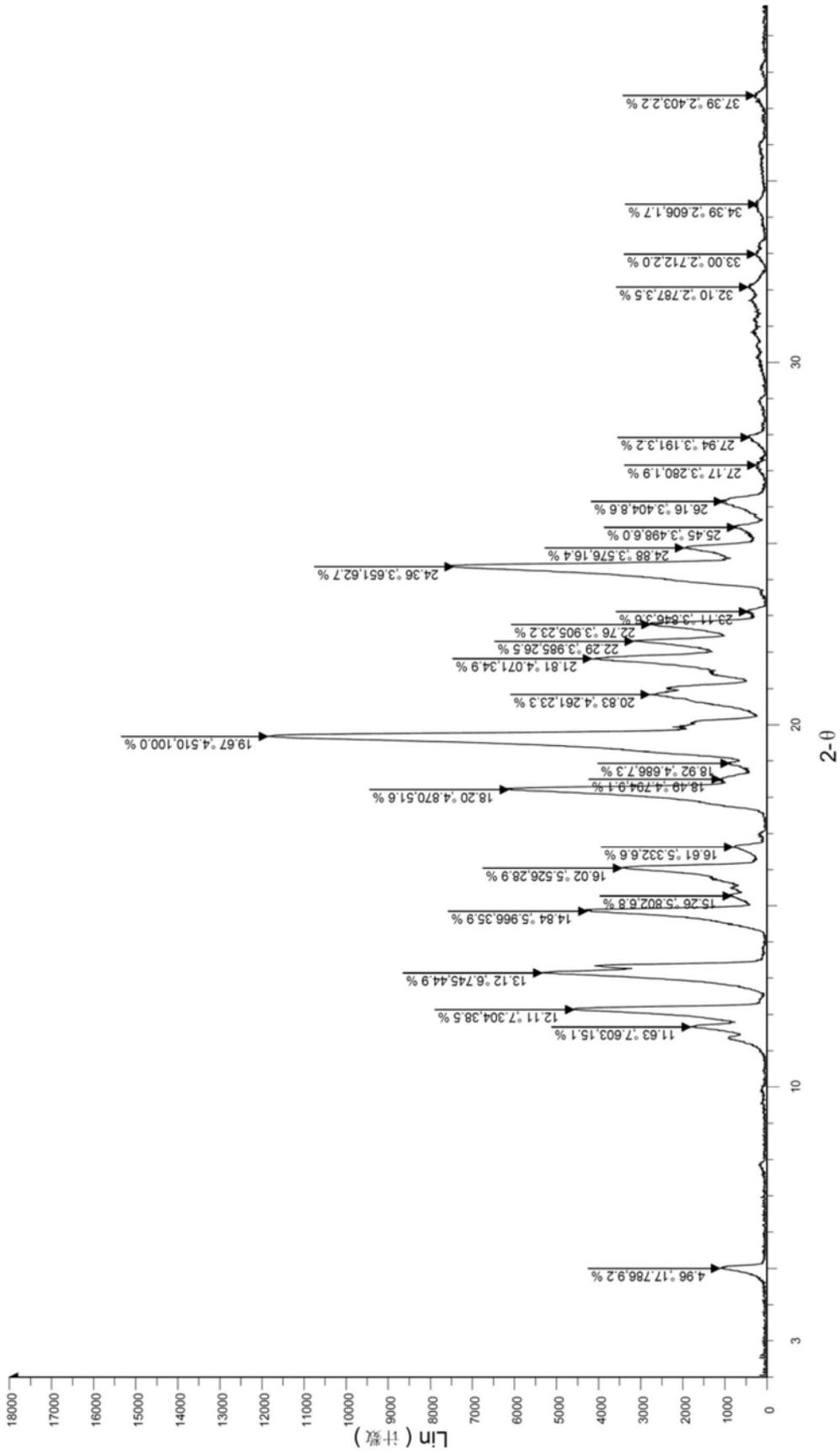


图1

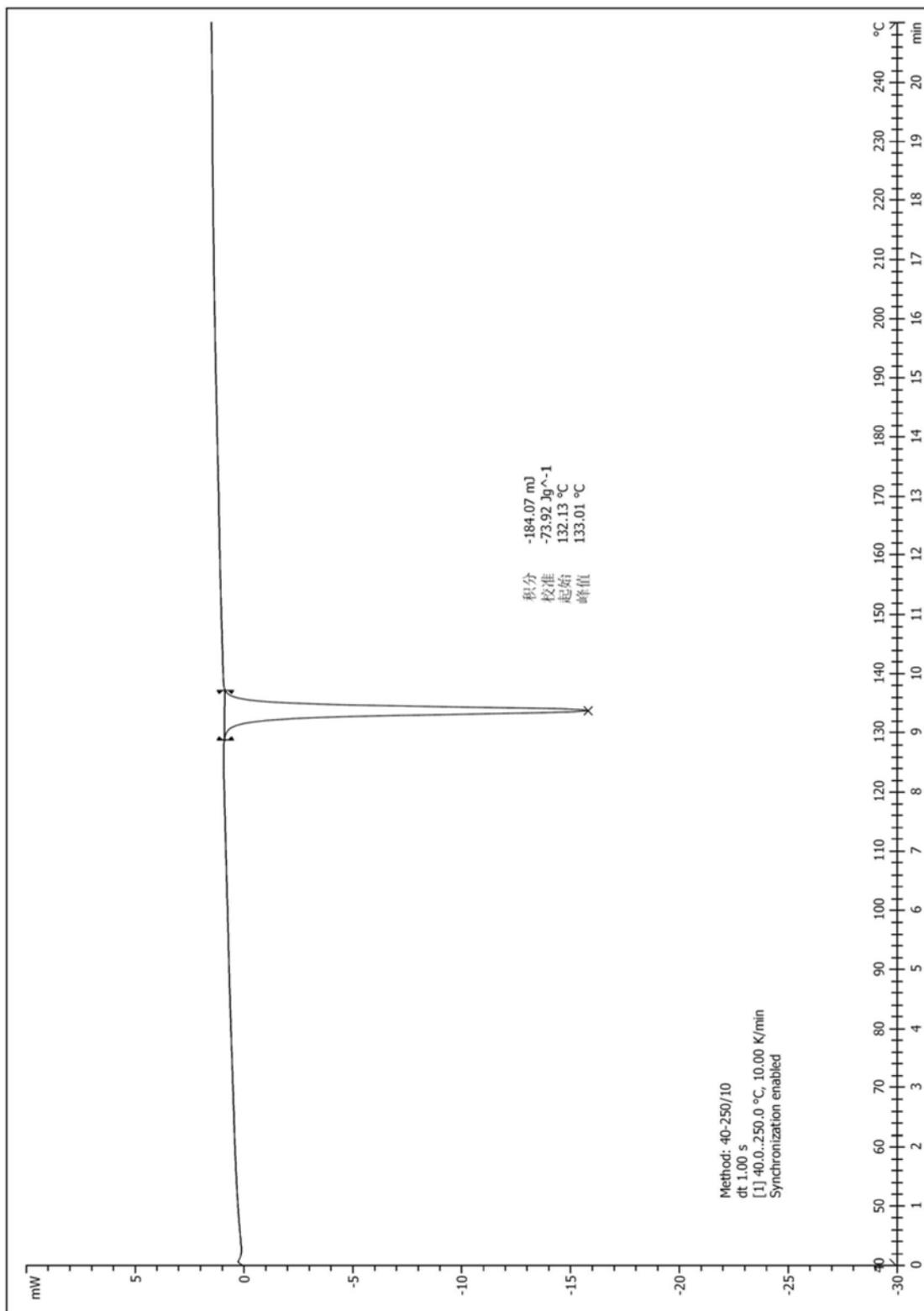


图2