



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113993865 B

(45) 授权公告日 2023. 09. 22

(21) 申请号 202080039540.4

姚婷

(22) 申请日 2020.07.03

(74) 专利代理机构 北京三聚阳光知识产权代理有限公司 11250

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113993865 A

专利代理师 秦杰

(43) 申请公布日 2022.01.28

(51) Int.Cl.

(66) 本国优先权数据

C07D 407/10 (2006.01)

201910604504.7 2019.07.05 CN

C07H 1/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.11.26

(56) 对比文件

WO 2019134667 A1, 2019.07.11

(86) PCT国际申请的申请数据

CN 109195980 A, 2019.01.11

PCT/CN2020/100072 2020.07.03

JP 2006117651 A, 2006.05.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/004388 ZH 2021.01.14

US 2007049537 A1, 2007.03.01

US 2011077212 A1, 2011.03.31

US 2018362514 A1, 2018.12.20

WO 2017202351 A1, 2017.11.30

CN 104109154 A, 2014.10.22

(73) 专利权人 山东丹红制药有限公司
地址 274000 山东省菏泽市牡丹工业园区
昆明路99号

审查员 宋时雨

(72) 发明人 毛庆华 于涛 李翼 吴成德

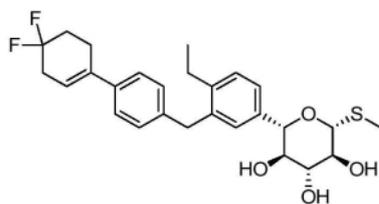
权利要求书2页 说明书12页 附图2页

(54) 发明名称

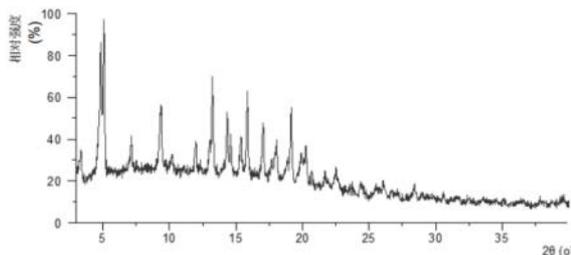
一种SGLTs抑制剂的晶型及其应用

(57) 摘要

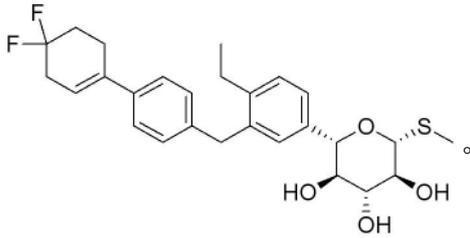
式(I)所示化合物的A晶型,及其在制备治疗SGLT1/SGLT2相关疾病的药物的应用。



(I)



1. 式(I)化合物的A晶型,其X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $5.09 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.35 \pm 0.20^\circ$ 、 $13.24 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.35 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.86 \pm 0.20^\circ$ 、 $17.04 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.04 \pm 0.20^\circ$ 和 $19.16 \pm 0.20^\circ$,



(I)

2. 根据权利要求1所述的A晶型,其X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: $5.09 \pm 0.20^\circ$ 、 $7.13 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.35 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.98 \pm 0.20^\circ$ 、 $13.24 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.35 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.86 \pm 0.20^\circ$ 、 $17.04 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.04 \pm 0.20^\circ$ 和 $19.16 \pm 0.20^\circ$ 。

3. 根据权利要求2所述的A晶型,其X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰: 3.33° 、 4.84° 、 5.09° 、 7.13° 、 9.35° 、 10.17° 、 11.98° 、 13.24° 、 14.35° 、 14.62° 、 15.38° 、 15.86° 、 17.04° 、 18.04° 、 19.16° 、 19.95° 、 20.26° 、 20.70° 、 21.71° 、 22.52° 、 24.43° 、 26.11° 和 28.41° 。

4. 根据权利要求3所述的A晶型,其XRPD图谱如图1所示。

5. 根据权利要求1~4任意一项所述的A晶型,其差示扫描量热曲线在 $134.7 \pm 3^\circ\text{C}$ 处有一个吸热峰的起始点。

6. 根据权利要求5所述的A晶型,其DSC图谱如图2所示。

7. 根据权利要求1~4任意一项所述的A晶型,其热重分析曲线在 $110 \pm 3^\circ\text{C}$ 处失重达0.97%。

8. 根据权利要求7所述的A晶型,其TGA图谱如图3所示。

9. 制备如权利要求1所述的A晶型的方法,所述方法为反溶剂添加法,包含以下步骤:

- 1) 式(I)化合物加入到溶剂中形成饱和溶液;
- 2) 向溶液中加入反溶剂;

其中,

溶剂为异丙醇、二氯甲烷、四氢呋喃、丙酮或乙酸乙酯;

反溶剂为 H_2O 或正戊烷。

10. 制备如权利要求1所述的A晶型的方法,所述方法为缓慢降温法,包含以下步骤:

- 1) 50°C 下,式(I)化合物在溶剂中配制成饱和溶液;
- 2) 溶液以 $0.1^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 从 50°C 降温至 5°C ;

其中,

溶剂为:甲苯:正戊烷,v/v为2:1;乙酸乙酯:正戊烷,v/v为4:1;水:1,4-二氧六环,v/v为9:1;甲基异丁基酮:正戊烷,v/v为3:1;或三氯甲烷:1-正戊醇,v/v为1:1。

11. 制备如权利要求1所述的A晶型的方法,所述方法为室温悬浮搅拌法,包含以下步骤:

- 1) 式(I)化合物加入到溶剂中形成悬浊液;

2) 所述悬浊液用磁力搅拌转晶;

其中,

溶剂为: 2-丁醇:H₂O; 异丙醇:H₂O, v/v为98:2~85:15; 正戊烷:丙酮, v/v为9:1; 正戊烷:乙醇, v/v为19:1; 苯甲醚:正戊烷, v/v为4:1; 甲基异丁基酮:正丁醇, v/v为2:1; 二氯甲烷:正戊烷, v/v为1:1; 2-丁酮:正戊烷, v/v为3:1; 甲苯:正庚烷, v/v为3:1; 二甲苯:正丁醇, v/v为1:1; 乙酸乙酯:正庚烷, v/v为4:1; 或甲醇:H₂O, v/v为4:1。

12. 制备如权利要求1所述的A晶型的方法, 所述方法为气液渗透法, 包含以下步骤:

1) 在室温下, 式(I)化合物, 加入苯甲醚, 配制成澄清溶液;

2) 把澄清溶液放置于正戊烷的氛围中, 让正戊烷与溶液充分接触诱导析晶。

13. 制备如权利要求1所述的A晶型的方法, 所述方法为缓慢挥发法, 包含以下步骤:

1) 式(I)化合物溶解在溶剂中, 形成澄清溶液;

2) 把澄清溶液用封口膜密封扎小孔后缓慢挥发析晶;

其中,

溶剂为: 乙醇; 或乙醇:H₂O, v/v为4:1。

14. 制备如权利要求1所述的A晶型的方法, 所述方法为温度循环法, 包含以下步骤:

1) 式(I)化合物溶解在溶剂中, 形成50℃的混浊液;

2) 把混浊液以0.1℃/分钟的速度按照50℃-5℃的程序进行循环转晶;

其中,

溶剂为: 正戊烷:H₂O; 丙酮:H₂O, v/v为4:1; 2-丁酮:正庚烷, v/v为3:1; 乙酸异丙酯:正丁醇, v/v为1:1; 或二甲苯:正庚烷, v/v为4:1。

15. 制备如权利要求1所述的A晶型的方法, 包含:

1) 向式(I)化合物, 加入丙酮, 使其溶解;

2) 加入正庚烷, 在室温下搅拌3~4小时, 过滤。

16. 根据权利要求1~8任意一项所述的A晶型或根据权利要求9~15任意一项所述制备方法得到的A晶型在制备治疗糖尿病的药物上的应用。

一种SGLTs抑制剂的晶型及其应用

[0001] 本申请主张如下优先权

[0002] CN201910604504.7, 申请日:2019.07.05。

技术领域

[0003] 本发明涉及式(I)所示化合物的A晶型,及其在制备治疗SGLT1/SGLT2相关疾病的药物的应用。

背景技术

[0004] 糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病。高血糖则是由于胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损,或两者兼有引起。糖尿病时,长期血糖水平异常可导致严重的并发症,包括心血管疾病、慢性肾功能衰竭、视网膜损伤、神经损伤、微血管损伤和肥胖等。糖尿病的治疗,早期阶段,饮食控制和运动疗法是首选的血糖控制方案。当这些方法难以实现对血糖的控制时,则需要使用胰岛素或者口服降糖类药物治疗。目前,已有多种降糖药物用于临床治疗,主要包括双胍类、磺酰脲类、胰岛素耐受改善剂、格列奈类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂和二肽基肽酶-IV抑制剂等。这些药物具有良好的治疗效果,但长期治疗仍存在安全性问题,例如,双胍类易引起乳酸性酸中毒;磺酰脲类会导致低血糖症状;胰岛素耐受改善剂会造成水肿、心脏衰竭和体重增加; α -葡萄糖苷酶抑制剂会引起腹痛、腹胀、腹泻等症状。因此,迫切需要开发出一种更安全、优效的新型降糖药物满足糖尿病的治疗需要。

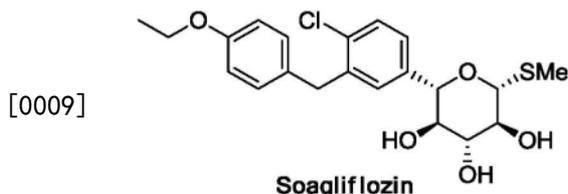
[0005] 钠-葡萄糖共转运蛋白(sodium-glucose cotransporters, SGLTs)是一类在小肠黏膜和肾近曲小管中发现的葡萄糖转运蛋白家族,家族成员主要包括SGLT1蛋白和SGLT2蛋白两类,其功能是介导肠道和肾脏中葡萄糖的跨膜转运,在维持人体血糖稳定中起着关键作用。具体而言,SGLT1主要分布于小肠的肠道粘膜细胞,在心肌和肾脏中也有少量表达,它主要调节葡萄糖的肠道吸收过程。而SGLT2在肾脏中高水平表达,主要负责葡萄糖肾脏重摄取过程的调节,即尿液中的葡萄糖在经过肾小球过滤时可主动附着于肾小管上皮细胞并通过SGLT2蛋白转运进胞内被重新利用。在这一过程中,SGLT2负责了90%的重吸收过程,剩余的10%则有由SGLT1完成。由于该过程不介入葡萄糖的代谢,从而避免或减轻了低血糖不良反应的发生,降低了引起心血管类疾病的风险,因此,SGLTs已成为治疗糖尿病的理想潜在靶点之一。

[0006] 鉴于此,一些SGLTs抑制剂,尤其是高选择性的SGLT2抑制剂被相继开发。它们通过抑制SGLT2活性,特异性地抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,从而增加葡萄糖在尿中的排泄,使糖尿病患者的血浆葡萄糖正常化。从2012年至今,已有达格列净(Dapagliflozin),卡格列净(Canagliflozin),鲁格列净(Luseogliflozin),伊格列净(Ipragliflozin),托格列净(Tofogliflozin)和恩格列净(Empagliflozin)等6个药物先后被批准上市,成为治疗糖尿病的有效药物。

[0007] 除了选择性SGLT2抑制剂,近几年研究发现,抑制SGLT2的同时,对SGLT1部分抑制,既能抑制肾脏葡萄糖的重摄取,又能实现控制肠道对葡萄糖的吸收而不出现腹泻或者其他

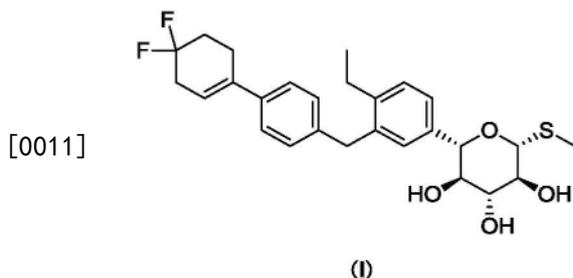
胃肠道反应；同时，通过抑制肠道SGLT1减少经胃肠道入血的葡萄糖，能增加餐后GLP-1和PYY水平，从而发挥出较选择性SGLT2抑制剂更佳的降糖作用，并降低了发生尿路感染和肾功能损伤等的风险。因而开发SGLT-1/SGLT2双重抑制剂已成为近年来糖尿病治疗的新靶点和方向。

[0008] 综上所述，作为新型的糖尿病治疗药物，SGLT1/SGLT2双重抑制剂有着良好的开发前景。因此，急需开发出一种优效、药代性质良好，安全性高的SGLT1/SGLT2双重抑制剂用于糖尿病及相关代谢紊乱疾病的治疗。目前，由Lexicon公司和赛诺菲公司联合开发的SGLT1/SGLT2双抑制剂Sotagliflozin已经完成临床III期研究(W02008042688/W02012094293)。



发明内容

[0010] 本发明提供了式(I)化合物的A晶型的X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $5.09 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.35 \pm 0.20^\circ$ 和 $13.24 \pm 0.20^\circ$ 。



[0012] 本发明的一些方案中，上述A晶型的X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $5.09 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.35 \pm 0.20^\circ$ 、 $13.24 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.35 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.86 \pm 0.20^\circ$ 、 $17.04 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.04 \pm 0.20^\circ$ 和 $19.16 \pm 0.20^\circ$ 。

[0013] 本发明的一些方案中，上述A晶型的X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： $5.09 \pm 0.20^\circ$ 、 $7.13 \pm 0.20^\circ$ 、 $9.35 \pm 0.20^\circ$ 、 $11.98 \pm 0.20^\circ$ 、 $13.24 \pm 0.20^\circ$ 、 $14.35 \pm 0.20^\circ$ 、 $15.86 \pm 0.20^\circ$ 、 $17.04 \pm 0.20^\circ$ 、 $18.04 \pm 0.20^\circ$ 和 $19.16 \pm 0.20^\circ$ 。

[0014] 本发明的一些方案中，上述A晶型的X射线粉末衍射图谱在下列 2θ 角处具有特征衍射峰： 3.33° 、 4.84° 、 5.09° 、 7.13° 、 9.35° 、 10.17° 、 11.98° 、 13.24° 、 14.35° 、 14.62° 、 15.38° 、 15.86° 、 17.04° 、 18.04° 、 19.16° 、 19.95° 、 20.26° 、 20.70° 、 21.71° 、 22.52° 、 24.43° 、 26.11° 和 28.41° 。

[0015] 本发明的一些方案中，上述A晶型的XRPD图谱如图1所示。

[0016] 本发明的一些方案中，上述A晶型的XRPD图谱解析数据如表1所示：

[0017] 表1.A晶型的XRPD图谱解析数据

[0018]

编号	2θ 角($^\circ$)	面间距(\AA)	相对强度(%)	编号	2θ 角($^\circ$)	面间距(\AA)	相对强度
1	3.33	26.55	24.00	13	17.04	5.20	41.36
2	4.84	18.27	83.58	14	18.04	4.92	31.46

[0019]

3	5.09	17.37	100.00	15	19.16	4.63	50.31
4	7.13	12.39	33.00	16	19.95	4.45	24.06
5	9.35	9.45	52.44	17	20.26	4.38	28.68
6	10.17	8.70	23.08	18	20.70	4.29	16.05
7	11.98	7.39	32.16	19	21.71	4.09	13.38
8	13.24	6.69	68.09	20	22.52	3.95	14.95
9	14.35	6.17	46.81	21	24.43	3.64	8.35
10	14.62	6.06	35.96	22	26.11	3.41	8.34
11	15.38	5.76	34.78	23	28.41	3.14	5.80
12	15.86	5.59	60.60				

[0020] 本发明的一些方案中,上述A晶型的差示扫描量热曲线在 $134.7^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 处具有吸热峰的起始点。

[0021] 本发明的一些方案中,上述A晶型的DSC图谱如图2所示。

[0022] 本发明的一些方案中,上述A晶型的热重分析曲线在 $110^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 时失重达0.97%。

[0023] 本发明的一些方案中,上述A晶型的TGA图谱如图3所示。

[0024] 本发明还提供了式(I)化合物的A晶型的制备方法,包含反溶剂添加法、缓慢降温法、室温悬浮搅拌法、气液渗透法、缓慢挥发法或温度循环法。

[0025] 本发明的一些方案中,上述反溶剂添加法包含:

[0026] 1) 式(I)化合物加入到溶剂中形成饱和溶液;

[0027] 2) 向溶液中加入反溶剂;

[0028] 其中,

[0029] 溶剂为异丙醇、二氯甲烷、四氢呋喃、丙酮或乙酸乙酯;

[0030] 反溶剂为 H_2O 或正戊烷。

[0031] 本发明的一些方案中,上述室温悬浮搅拌法包含:

[0032] 1) 50°C 下,式(I)化合物在溶剂中配制成饱和溶液;

[0033] 2) 溶液以 $0.1^{\circ}\text{C}/\text{分钟}$ 从 50°C 降温至 5°C ;

[0034] 其中,

[0035] 溶剂为甲苯:正戊烷(v/v,2:1)、乙酸乙酯:正戊烷(v/v,4:1)、水:1,4-二氧六环(v/v,9:1)、甲基异丁基酮:正戊烷(v/v,3:1)、三氯甲烷:1-正戊醇(v/v,1:1)或N,N-二甲基甲酰胺: H_2O (v/v,1:1)。

[0036] 本发明的一些方案中,上述缓慢降温法包含:

[0037] 1) 式(I)化合物加入到溶剂中形成悬浊液;

[0038] 2) 悬浊液溶液用磁力搅拌转晶;

[0039] 其中,

[0040] 溶剂为2-丁醇、 H_2O 、异丙醇: H_2O (v/v,98:2~85:15)、正戊烷:丙酮(v/v,9:1)、正戊烷:乙醇(v/v,19:1)、苯甲醚:正戊烷(v/v,4:1)、二甲基亚砜: H_2O (v/v,3:1)、甲基异丁基酮:正丁醇H(v/v,2:1)、二氯甲烷:正戊烷(v/v,1:1)、2-丁酮:正戊烷(v/v,3:1)、甲苯:正庚烷(v/v,3:1)、二甲苯:正丁醇(v/v,1:1)、乙酸乙酯:正庚烷(v/v,4:1)或甲醇: H_2O (v/v,4:1)。

[0041] 本发明的一些方案中,上述气液渗透法包含:

- [0042] 1) 在室温下,式(I)化合物,加入苯甲醚,配制成澄清溶液;
- [0043] 2) 把澄清溶液放置于正戊烷的氛围中,让正戊烷与溶液充分接触诱导析晶。
- [0044] 本发明的一些方案中,上述缓慢挥发法包含:
- [0045] 1) 式(I)化合物溶解在溶剂中,形成澄清溶液;
- [0046] 2) 把澄清溶液用封口膜密封扎小孔后缓慢挥发析晶;
- [0047] 其中,
- [0048] 溶剂为乙醇或乙醇:H₂O(v/v,4:1)。
- [0049] 本发明的一些方案中,上述温度循环法包含:
- [0050] 1) 式(I)化合物溶解在溶剂中,形成50℃的混浊液;
- [0051] 2) 把混浊液以0.1℃/分钟的速度按照50℃-5℃的程序进行循环转晶;
- [0052] 其中,
- [0053] 溶剂为正戊烷、H₂O、丙酮:H₂O(v/v,4:1)、2-丁酮:正庚烷(v/v,3:1)、乙酸异丙酯:正丁醇(v/v,1:1)或二甲苯:正庚烷(v/v,4:1)。
- [0054] 本发明还提供了式(I)化合物的A晶型的制备方法,包含:
- [0055] 1) 向式(I)化合物,加入丙酮,使其溶解;
- [0056] 2) 加入正庚烷,在室温下搅拌3~4小时,过滤。
- [0057] 本发明还提供了上述的A晶型在制备治疗SGLT1/SGLT2相关病症的药物上的应用。
- [0058] 技术效果
- [0059] 本发明式(I)化合物的A晶型稳定、受光热湿度影响小且具有良好的体内给药药效,成药前景广阔。
- [0060] 定义和说明
- [0061] 除非另有说明,本文所用的下列术语和短语旨在含有下列含义。一个特定的短语或术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的,而应该按照普通的含义去理解。当本文出现商品名时,旨在指代其对应的商品或其活性成分。
- [0062] 本发明的中间体化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。
- [0063] 本发明具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的,所述的溶剂须适合于本发明的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本发明的化合物,有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。
- [0064] 本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构,如果本发明涉及化合物的绝对构型,则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶X射线衍射法(SXRD),把培养出的单晶用Bruker D8 venture衍射仪收集衍射强度数据,光源为CuK α 辐射,扫描方式: ϕ/ω 扫描,收集相关数据后,进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构,便可以确证绝对构型。
- [0065] 下面会通过实施例具体描述本发明,这些实施例并不意味着对本发明的任何限制。
- [0066] 本发明所使用的所有溶剂是市售的,无需进一步纯化即可使用。
- [0067] 本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词:EtOH代表乙醇;MeOH

代表甲醇;TFA代表三氟乙酸;TsOH代表对甲苯磺酸;mp代表熔点;EtSO₃H代表乙磺酸;MeSO₃H代表甲磺酸;THF代表四氢呋喃;EtOAc代表乙酸乙酯。

[0068] 本发明粉末X-射线衍射(X-ray powder diffractometer,XRPD)方法

[0069] 仪器型号:PANalytical(帕纳科)公司的X'Pert³型X-射线衍射仪

[0070] 测试方法:大约10mg样品用于XRPD检测。

[0071] 详细的XRPD参数如下:

[0072] 射线源:Cu, $K\alpha$ ($K\alpha_1=1.540598 \text{ \AA}$, $K\alpha_2=1.544426 \text{ \AA}$, $K\alpha_2/K\alpha_1$ 强度比例:0.5)

[0073] 光管电压:45kV,光管电流:40mA

[0074] 发散狭缝:固定1/8deg

[0075] 第一索拉狭缝:0.04rad,第二索拉狭缝:0.04rad

[0076] 接收狭缝:无,防散射狭缝:7.5mm

[0077] 测量时间:5min

[0078] 扫描角度范围:3-40deg

[0079] 步宽角度:0.0263deg

[0080] 步长:46.665秒

[0081] 样品盘转速:15rpm

[0082] 本发明差热分析(Differential Scanning Calorimeter,DSC)方法

[0083] 仪器型号:TA Q200/Q2000/2500差示扫描量热仪

[0084] 测试方法:取样品(约1-5mg)置于DSC铝盘内进行测试,在50mL/min氮气条件下,以10°C/min的升温速率,加热样品从25°C(室温)到样品分解前。

[0085] 本发明热重分析(Thermal Gravimetric Analyzer,TGA)方法

[0086] 仪器型号:TA Q5000/5500热重分析仪

[0087] 测试方法:取样品(约1-5mg)置于TGA铝盘内进行测试,在10mL/min氮气条件下,以10°C/min的升温速率,加热样品从室温到350°C。

[0088] 本发明动态蒸汽吸附分析(Dynamic Vapor Sorption,DVS)方法

[0089] 仪器型号:SEM Advantage-1动态蒸汽吸附仪

[0090] 测试条件:取样品(10~30mg)置于DVS样品盘内进行测试。

[0091] 详细的DVS参数如下:

[0092] 温度:25°C

[0093] 平衡:dm/dt=0.002%/min(最短:10min,最长:180min)

[0094] RH(%)测试梯级:10(0-90%),5(90-95%)

[0095] RH(%)测试梯级范围:0-95-0

[0096] 引湿性评价分类如下:

[0097]

吸湿性分类	$\Delta W\%$
潮解	吸收足量水分形成液体
极具吸湿性	$\Delta W\% \geq 15\%$
有吸湿性	$15\% > \Delta W\% \geq 2\%$
略有吸湿性	$2\% > \Delta W\% \geq 0.2\%$
无或几乎无吸湿性	$\Delta W\% < 0.2\%$

[0098] 注： $\Delta W\%$ 表示受试品在25℃/80%RH下的吸湿增重。

附图说明

[0099] 图1为式(I)化合物A晶型的Cu-K α 辐射的XRPD谱图；

[0100] 图2为式(I)化合物A晶型的DSC谱图；

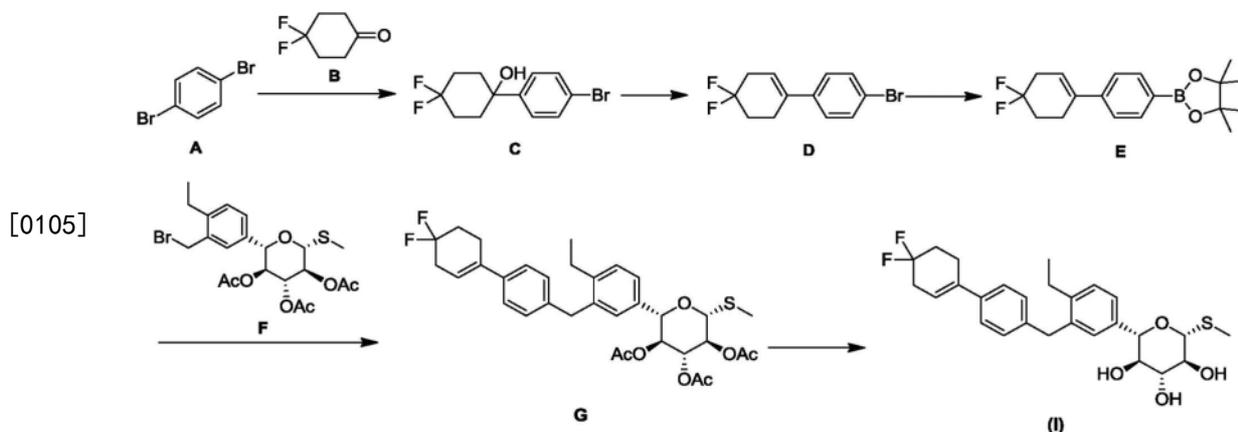
[0101] 图3为式(I)化合物A晶型的TGA谱图；

[0102] 图4为式(I)化合物A晶型的DVS谱图。

具体实施方式

[0103] 为了更好的理解本发明的内容，下面结合具体实施例来做进一步的说明，但具体的实施方式并不是对本发明的内容所做的限制。

[0104] 实施例1：式(I)化合物的制备



[0106] 步骤1：化合物C的合成。

[0107] 向预先干燥好的三口瓶(10L)中依次加入四氢呋喃(3.2L)和化合物A(400.12g, 1.70mol, 1eq), 置换氮气, 降温至内温低于-60℃后缓慢滴加正丁基锂(2.5M, 712mL, 1.05eq), 搅拌0.5小时, 然后滴加化合物B(250.00g, 1.86mol, 1.1eq)的四氢呋喃(250mL)溶液, 滴加完毕后缓慢升温至0℃搅拌0.5小时。反应完毕后反应液缓慢倒入0-5℃的水(3L)中淬灭, 搅拌10min后, 静置分层, 保留有机相, 水相用乙酸乙酯(2L x 2)萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠(1L)洗涤, 减压浓缩, 得到粗品化合物C直接用于下一步反应。

[0108] 步骤2：化合物D的合成。

[0109] 向预先干燥好的三口瓶(5L)中依次加入化合物C(493.04g, 1.70mol, 1eq), 乙酸(2L)和浓硫酸(16.56g, 0.17mol, 0.1eq), 加热至100℃搅拌1小时。反应完毕后减压蒸出溶剂。残余物加入乙酸乙酯(3L)溶解, 用0.5M NaOH(675mL)中和体系, 然后依次用饱和NaHCO₃(1L), 饱和NaCl(0.5L)洗涤有机相。经减压浓缩得到粗品。向粗品加入甲醇(5740mL), 加热至40℃使体系分散均匀, 冷却至室温后搅拌4小时, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 向粗品中再加入甲醇(1150mL), 加热溶解后降至室温搅拌2小时, 抽滤, 得到化合物D。¹H NMR(400MHz, CHCl₃-d) δ ppm 7.43-7.49(m, 2H), 7.21-7.27(m, 2H), 5.88-5.95(m, 1H), 2.64-2.77(m, 4H), 2.12-2.26(m, 2H)。

[0110] 步骤3：化合物E的合成。

[0111] 向预先干燥好的50L反应釜中加入1,4-二氧六环(22L), 依次分批加入化合物D

(2200.00g, 4.02mol, 1eq), 双联频哪醇硼酸酯 (2147.20g, 4.22mol, 1.05eq), 乙酸钾 (1185.80g, 5.73mol, 1.5eq) 和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化钨 (58.80g, 0.03mol, 0.01eq), 氮气保护下升温至 100℃、反应 5 小时。反应液减压浓缩后加入乙酸乙酯 (22L) 溶解, 加入水 (22L) 洗涤, 水相用乙酸乙酯 (11L) 萃取。合并有机相后减压浓缩得到粗品。粗品中加入正庚烷 (3.5L), 室温下搅拌 1 小时后过滤, 收集滤饼, 真空干燥 16 小时后得到化合物 E。¹H NMR (400MHz, CHCl₃-d) δppm 7.78 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.1Hz, 2H), 5.94-6.00 (m, 1H), 2.67-2.79 (m, 4H), 2.19 (tt, J=13.7, 6.6Hz, 2H), 1.36 (s, 12H)。

[0112] 步骤4: 化合物G的合成。

[0113] 向预先干燥好的 50L 反应釜中加入 1,4-二氧六环 (12L), 水 (3L), 依次分批加入化合物 E (1493.00g, 2.96mol, 1.0eq), 化合物 F (1139.45g, 3.55mol, 1.2eq), 碳酸钾 (614.78g, 4.44mol, 1.5eq) 和 四三苯基磷钨 (171.43g, 0.14mol, 0.05eq) 氮气保护下 50℃ 搅拌 16 小时。反应冷却后, 加入乙酸乙酯 (7.5L) 和水 (7.5L), 搅拌后静置分层, 分离出的水相用乙酸乙酯 (7.5L) 萃取。合并有机相减压浓缩得到粗品。粗品中加入乙醇 (15L), 升温至 80℃ 搅拌至溶液澄清, 降温至 30℃ 保温搅拌 2 小时, 过滤, 收集滤饼。滤饼经过除钨后得到化合物 G。¹H NMR (400MHz, CHCl₃-d) δppm 7.29 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.01-7.06 (m, 3H), 5.88 (br s, 1H), 5.29-5.36 (m, 1H), 5.18-5.24 (m, 1H), 5.12 (t, J=9.7Hz, 1H), 4.52 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.39 (d, J=9.8Hz, 1H), 3.93-4.05 (m, 2H), 2.65-2.76 (m, 4H), 2.58 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.13-2.24 (m, 5H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[0114] 步骤5: 式(I)化合物的合成。

[0115] 向预先干燥好的 50L 反应釜中加入无水甲醇 (8.5L), 依次加入化合物 G (855.83g, 1.42mol, 1eq) 和 25% 的甲醇钠甲醇溶液 (171mL), 反应在室温下搅拌 16 小时。反应完毕后静置过滤, 滤液加入水 (8.5L), 升温至 40℃ 搅拌 2 小时后再室温搅拌 16 小时。过滤, 收集固体粗品。粗品中加入无水二氯甲烷 (11L) 静置分层, 收集有机相浓缩得到式 (I) 化合物。¹H NMR (400MHz, CH₃OH-d₄) δppm 7.32 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.3Hz, 2H), 5.92 (br s, 1H), 4.40 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.15 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.36-3.51 (m, 3H), 2.58-2.74 (m, 6H), 2.10-2.24 (m, 5H), 1.11 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[0116] 实施例2: 式(I)化合物A晶型的制备

[0117] 表2溶剂中英文对照表

试剂名称	英文对照	试剂名称	英文对照
甲醇	MeOH	N,N-二甲基甲酰胺	DMF
乙醇	EtOH	苯甲醚	Anisole
异丙醇	IPA	正庚烷	n-Heptane
丙酮	Acetone	甲苯	Toluene
甲基异丁基酮	MIBK	二氯甲烷	DCM
乙酸乙酯	EtOAc	二甲基亚砷	DMSO
乙酸异丙酯	IPAc	水	H ₂ O

四氢呋喃	THF	2-丁酮	MEK
1,4-二氧六环	1,4-dioxane	2-丁醇	2-BuOH
正己烷	n-Hexane	氯仿	CHCl ₃
正丁醇	1-BuOH	二甲苯	Xylene
1-正戊醇	1-pentanol	正戊烷	n-Pentane

[0120] 方法1. 反溶剂添加法:

[0121] 分别称取约15mg的式(I)化合物在不同溶剂中配制成近饱和的溶液,加入相应反溶剂,将得到的固体分离干燥后测试XRPD。实验结果如下所示:

试验编号	溶剂	反溶剂	固体晶型
1	IPA	H ₂ O	A晶型
2	DCM	n-Heptane	A晶型
3	THF	n-Heptane	A晶型
4	Acetone	n-Pentane	A晶型
5	EtOAc	n-Pentane	A晶型

[0123] 方法2. 缓慢降温法:

[0124] 分别称取约15mg的式(I)化合物在不同溶剂中配制成50℃的近饱和溶液,以0.1℃/分钟从50℃降温至5℃,收集析出的固体并进行XRPD测试,实验结果如下所示:

试验编号	溶剂(v/v)	固体晶型
1	Toluene/n-Heptane, 2:1	A晶型
2	EtOAc/n-Pentane, 4:1	A晶型
3	H ₂ O/1,4-Dioxane, 9:1	A晶型#
4	MIBK/n-Pentane, 3:1	A晶型
5	CHCl ₃ /1-Pentanol, 1:1	A晶型

[0126] 备注:“#”样品在50℃平衡时,析出大量固体,为A晶型。

[0127] 方法3. 室温悬浮搅拌法:

[0128] 分别称取约15mg的式(I)化合物-在不同溶剂中配制成悬浊液,磁力搅拌转晶,离心收集固体并进行XRPD测试,实验结果如下所示:

试验编号	溶剂(v/v)	固体晶型	
[0129]	1	2-BuOH	A晶型
	2	n-Pentane/Acetone, 9:1	A晶型
	3	n-Heptane/EtOH, 19:1	A晶型
	4	Anisole/n-Pentane, 4:1	A晶型
	6	MIBK/1-BuOH, 2:1	A晶型
	7	DCM/n-Pentane, 1:1	A晶型
	8	MEK/n-Pentane, 3:1	A晶型
	9	IPA/H ₂ O (98:2)	A晶型
[0130]	10	IPA/H ₂ O (95:5)	A晶型
	11	IPA/H ₂ O (92:8)	A晶型
	12	IPA/H ₂ O (85:15)	A晶型
	13	H ₂ O	A晶型
	14	Toluene/n-Heptane, 3:1	A晶型
	15	Xylene/1-BuOH, 1:1	A晶型
	16	EtOAc/n-Heptane, 4:1	A晶型
	17	MeOH/H ₂ O, 4:1	A晶型

[0131] 方法4.气液渗透法

[0132] 分别称取约15mg的式(I)化合物在室温下加入溶剂,配成澄清溶液,放置于反溶剂的氛围中,让反溶剂蒸气与溶液充分接触诱导析晶,收集得到的固体并进行XRPD测试,实验结果如下所示:

试验编号	溶剂	反溶剂	固体晶型	
[0133]	1	Anisole	n-Pentane	A晶型

[0134] 方法5.缓慢挥发法:

[0135] 分别称取约15mg的式(I)化合物在不同溶剂中配制成澄清溶液,用封口膜密封扎小孔后缓慢挥发析晶,收集所得固体并进行XRPD测试,实验结果如下所示:

试验编号	溶剂	固体晶型	
[0136]	1	EtOH	A晶型
	2	EtOH/H ₂ O. 4:1	A晶型

[0137] 方法6. 温度循环法:

[0138] 分别称取约15mg的式(I)化合物在不同溶剂中配制成50℃的悬浊液,以0.1℃/分钟的速度按照50℃-5℃的程序进行循环转晶,收集所得固体并进行XRPD测试,实验结果如下所示:

试验编号	溶剂	固体晶型
[0139] 1	n-Heptane	A晶型
2	H ₂ O	A晶型
3	Acetone/H ₂ O, 4:1	A晶型
[0140] 4	MEK/n-Heptane, 3:1	A晶型
5	IPAc/1-BuOH, 1:1	A晶型
6	Xylene/n-Hexane, 4:1	A晶型

[0141] 方法7:

[0142] 取371g式(I)化合物,加入丙酮(530mL),使其溶解,加入正庚烷(4770mL),在室温下搅拌3小时,过滤,收集滤饼。得到式(I)化合物A晶型。¹H NMR (400MHz, CH₃OH-d₄) δppm 7.32(d, J=8.3Hz, 2H), 7.23-7.27(m, 1H), 7.17-7.22(m, 2H), 7.12(d, J=8.3Hz, 2H), 5.92(br s, 1H), 4.40(d, J=9.5Hz, 1H), 4.15(d, J=9.0Hz, 1H), 4.03(s, 2H), 3.36-3.51(m, 3H), 2.58-2.74(m, 6H), 2.10-2.24(m, 5H), 1.11(t, J=7.5Hz, 3H)。

[0143] 实施例3:式(I)化合物A晶型的吸湿性研究

[0144] 实验材料:

[0145] SMS DVS Advantage动态蒸汽吸附仪

[0146] 实验方法:

[0147] 取式(I)化合物A晶型10~30mg置于DVS样品盘内进行测试。

[0148] 实验结果:

[0149] 式(I)化合物A晶型的DVS谱图如图4所示, ΔW=0.1483%。

[0150] 实验结论:

[0151] 式(I)化合物A晶型在25℃和80%RH下的吸湿增重为0.1483%,无或几乎无吸湿性。

[0152] 实施例4:式(I)化合物A晶型的稳定性试验

[0153] 平行称取式(I)化合物A晶型样品12份,每份大约5mg,置于HPLC小瓶的底部,摊成薄薄一层。将放置在60℃/75%湿度条件恒温恒湿箱以及92.5%RH干燥器中的样品用封口膜封住瓶口,并扎些小孔,保证样品能与环境空气充分接触;将放置在60℃、光照及遮光条件下的样品盖紧瓶盖(其中遮光条件下的样品用锡箔纸包裹)。试验结果见下表3所示:

[0154] 表3式(I)化合物A晶型的固体稳定性试验结果

	试验条件	取点条件	纯度(area %)	晶型
[0155]	0 天	--	96.48	A 晶型
	试验条件	取点条件	纯度(area %)	晶型
	60 °C	5 天	96.38	A 晶型
		10 天	96.41	A 晶型
	92.5%RH	5 天	96.41	A 晶型
		10 天	96.47	A 晶型
	可见光 [#]	照度达到 1.2E+06 Lux·hrs	96.29	A 晶型
[0156]	遮光对照组	与可见光组同时取点	96.44	A 晶型
	可见光+紫外 [#]	照度达到 200 W·hrs/m ²	95.75	A 晶型
	遮光对照组	与可见光+紫外组同时取点	96.43	A 晶型
	60 °C/75%RH	1 月	96.31	A 晶型
		2 月	96.39	A 晶型
		3 月	96.37	A 晶型

[0157] 注：“#”表示符合ICH要求。

[0158] 结论：式(I)化合物A晶型具有良好的稳定性。

[0159] 实施例5：式(I)化合物A晶型在大鼠OGTT模型药效研究

[0160] 实验材料：

[0161] 购自浙江维通利华实验动物技术有限公司的SD大鼠，雄性，7~8周，将鼠保持在一个特殊的无病原体的环境中，且在单个通风笼中(4只每笼)。所有的笼子，铺垫和水在使用前进行消毒。所有的动物都可以自由获取标准认证的商业实验室饮食。

[0162] 实验方法：

[0163] 动物适应环境一周后，在代谢笼中禁食16h，根据空腹血糖和体重随机分组，给予药物或溶剂(2mL/kg)，随后立即给予50%葡萄糖溶液(2g/kg, 4mL/kg)。动物给糖后2h，恢复进食，收集0min, 15min, 30min, 45min, 60min, 120min时间点的血用于血糖测试。所有数值均表示为平均值。统计学分析使用Graphpad Prism 6双因素方差分析Tukey's多重比较检验

来评估。小于0.05的p值被认为具有统计学显著性。

[0164] 实验结果：见表4。

[0165] 表4大鼠糖耐受量实验结果

化合物	溶媒对照组	阳性化合物 Sotagliflozin (3 mg/Kg)	式 (I) 化合物 A 晶型 (1mg/kg)	式 (I) 化合物 A 晶型 (3 mg/kg)	式 (I) 化合物 A 晶型 (10 mg/kg)
[0166] OGTT 血糖水平 AUC _{0-2hr} (mol/L×min)	1167.8±30.24	1046.7±33.17*	1065.6±34.95	977.1±36.91***	881.4±14.75****

[0167] 注：1. 数据表示为均值±标准误。

[0168] 2. 运用two-Way ANOVA进行统计学分析,与对照组比较,*表示 $p < 0.05$,**表示 $p < 0.001$,***表示 $p < 0.001$,****表示 $p < 0.0001$ 。

[0169] 实验结论：

[0170] 式(I)化合物A晶型可有效降低显著降低动物2小时内血糖AUC水平。

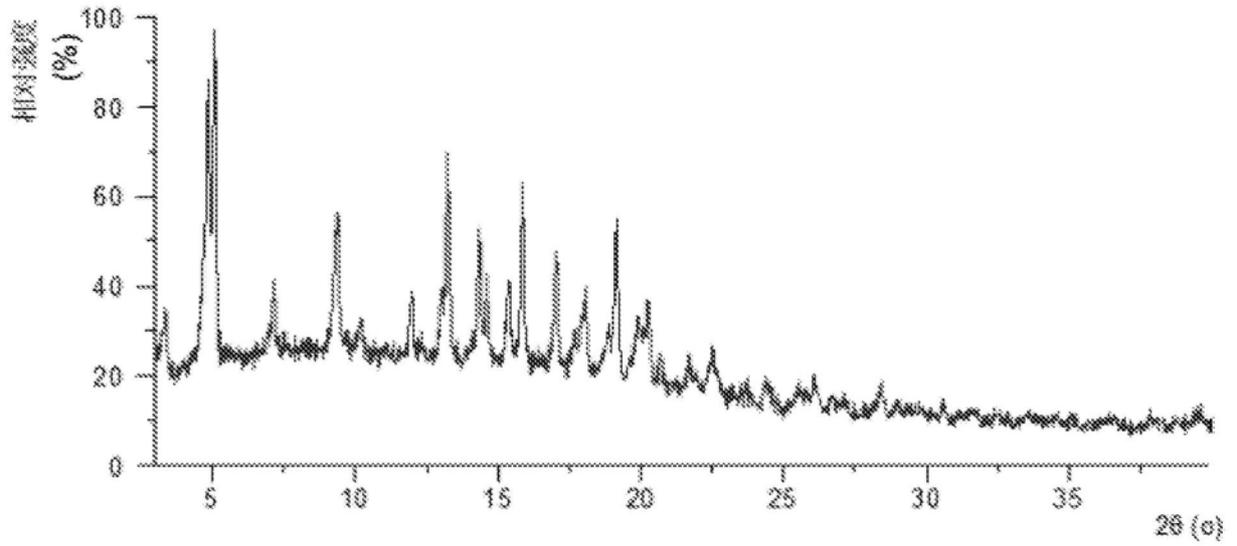


图1

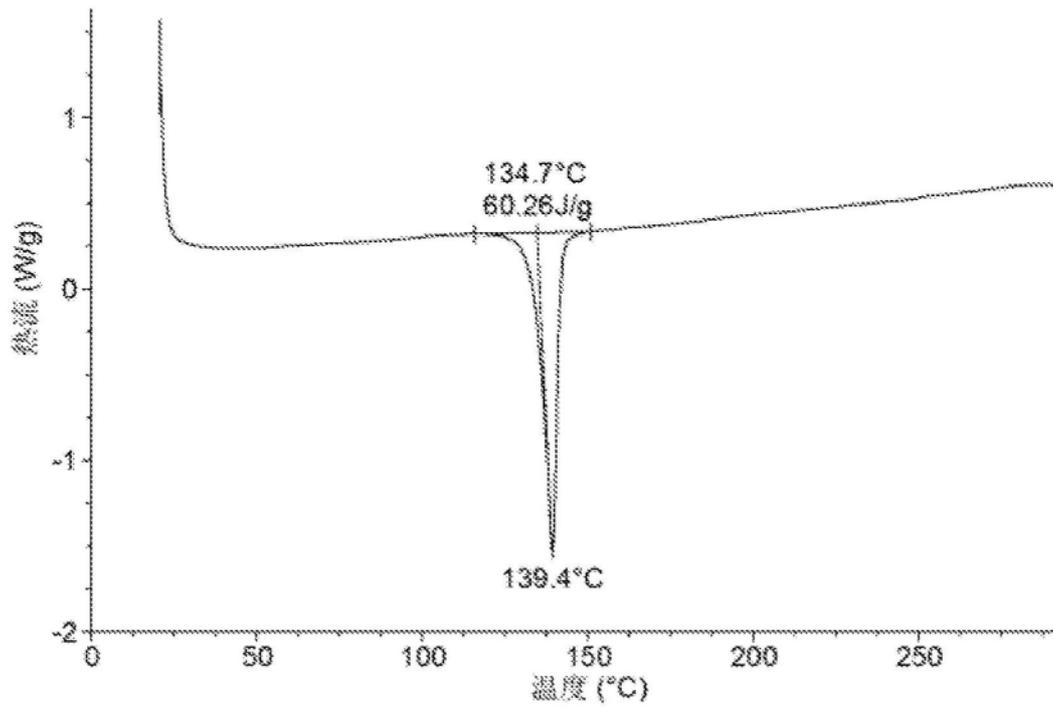


图2

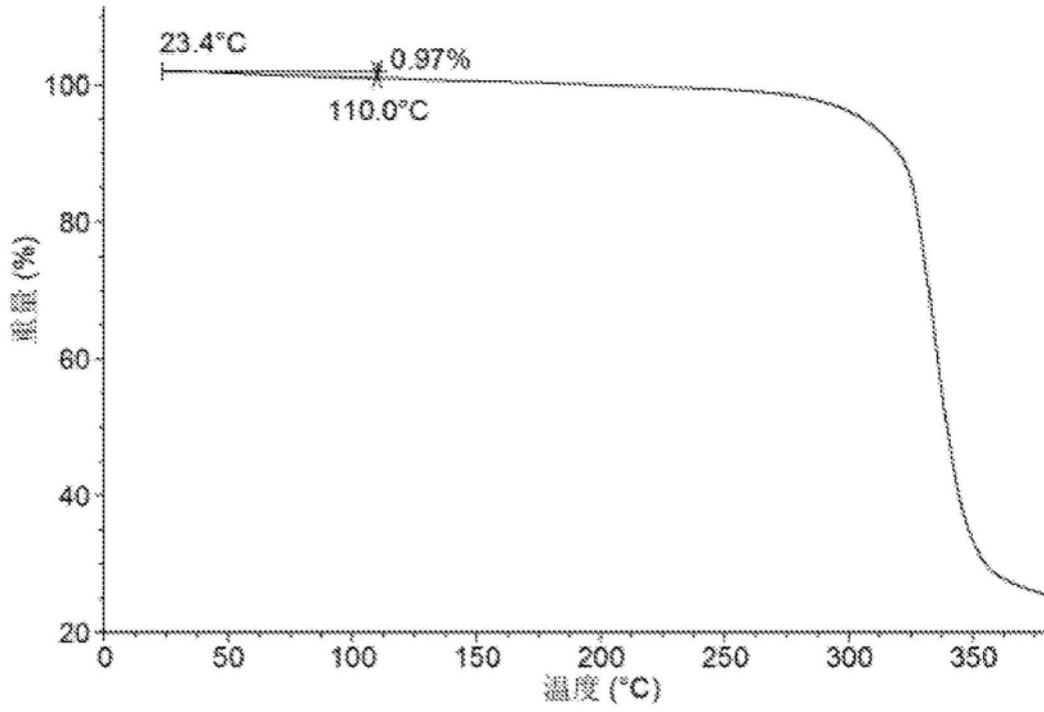


图3

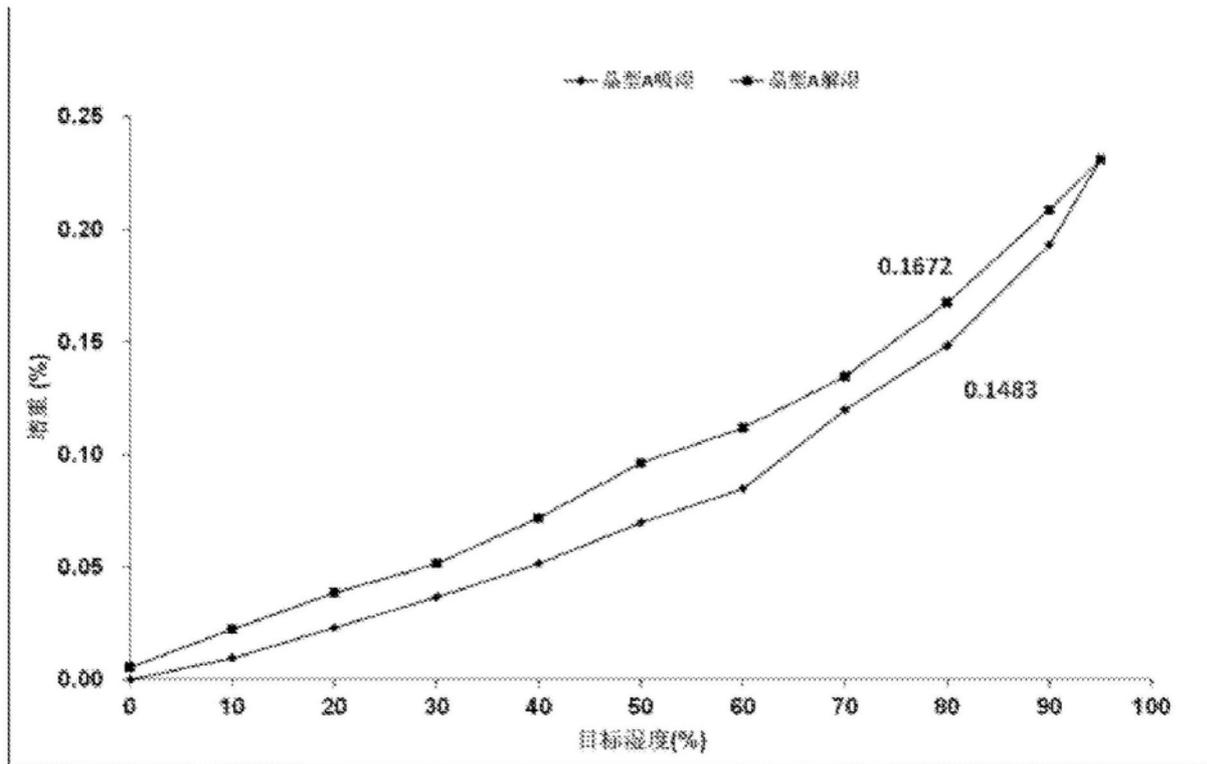


图4