

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2014年7月3日 (03.07.2014)



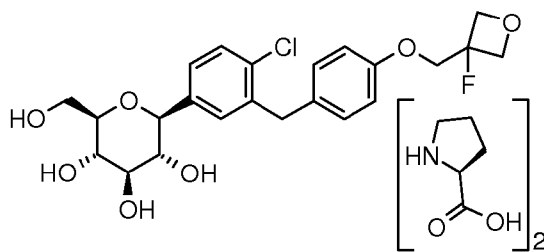
(10) 国际公布号
WO 2014/101865 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07H 7/04 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
C07H 1/06 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01) A61P 9/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 19/06 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/090856
- (22) 国际申请日: 2013年12月30日 (30.12.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201210594549.9 2012年12月31日 (31.12.2012) CN
- (71) 申请人: 上海瓊黎科技有限公司 (SHANGHAI YINGLI SCIENCE AND TECHNOLOGY CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区郭守敬路199号109室, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人: 许祖盛 (XU, Zusheng); 中国上海市浦东新区张江高科技园区郭守敬路199号109室, Shanghai 201203 (CN)。 施斌 (SHI, Bin); 中国上海市浦东新区张江高科技园区郭守敬路199号109室, Shanghai 201203 (CN)。 任宏伟 (REN, Hongwei); 中国上海市浦东新区张江高科技园区郭守敬路199号109室, Shanghai 201203 (CN)。
- (74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BE-SHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

[见续页]

(54) Title: COMPOSITION OF GLUCOSE DERIVATIVE AND PROLINE, CRYSTAL, PREPARATION METHOD AND APPLICATION

(54) 发明名称: 葡萄糖衍生物和脯氨酸的复合物、晶体、制备方法及应用



AA
式 I

AA Formula I

(57) Abstract: Disclosed are a composition of glucose derivative and proline, a crystal, a preparation method, and an application. In an X-ray powder diffraction diagram of an eutectic crystal, when the diffraction angle is 2θ , characteristic diffraction peaks comprise 4.339, 11.499, 12.835, 13.921, 15.294, 16.212, 16.804, 17.154, 18.335, 19.274, 19.982, 22.710, 23.218, 24.885, 27.940, 29.612, and 30.313, and the 2θ error range is ± 0.1 . The method comprises: mixing a compound A solution with an L-proline solution, and performing cooling and crystallization. The present invention further provides an application of the crystal in medicine preparation. The eutectic crystal in the present invention features high water-solubility, low hygroscopicity and high stability, and is suitable for manufacturing a variety of preparations.

(57) 摘要: 本发明公开了葡萄糖衍生物和脯氨酸复合物、晶体、制备方法及应用。所述的共晶晶体的 X-射线粉末衍射图, 当衍射角为 2θ 时, 特征衍射峰含有: 4.339, 11.499, 12.835, 13.921, 15.294, 16.212, 16.804, 17.154, 18.335, 19.274, 19.982, 22.710, 23.218, 24.885, 27.940, 29.612 和 30.313, 2θ 误差范围 ± 0.1 。该制备方法: 将化合物 A 的溶液与 L-脯氨酸溶液混合, 冷却析晶。本发明还提供了该晶体在制备药物中的应用。本发明共晶晶体水溶性高、吸湿性低、稳定性高, 适于制备各种剂型制剂。



WO 2014/101865 A1



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

根据细则 4.17 的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

葡萄糖衍生物和脯氨酸的复合物、晶体、制备方法及应用

技术领域

本发明涉及一种葡萄糖衍生物和脯氨酸的复合物、共晶晶体、制备方法及应用；具体涉及一种(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)苄基)苄基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇·双(L-脯氨酸)复合物、共晶晶体、制备方法及应用。

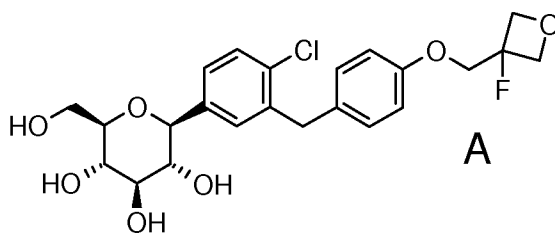
背景技术

钠依赖的葡萄糖转运蛋白(sodium-glucose co-transporters, SGLTs)在维持人体血糖稳定中起着关键作用。SGLTs已在肠(SGLT1)和肾(SGLT1和SGLT2)中发现。肾SGLT从肾滤过液中再吸收葡萄糖，从而防止血糖从尿中丢失。SGLT2转运肾再吸收葡萄糖的98%，而SGLT1只占其余的2%。抑制SGLT2活性，可以特异性地抑制肾脏对葡萄糖的再吸收，而增加葡萄糖在尿中的排泄，对糖尿病患者来说也就可能使其血浆葡萄糖正常化。因此，SGLT特别是SGLT2抑制剂是很有前景的候选抗糖尿病药物(Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11):1531-1540)。

到目前为止，已有很多药物公司先后开发了一系列SGLT2抑制剂。参见，比如，Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11):1531-1540; William N.W., Journal of Medicinal Chemistry, 2009, Vol. 52, No. 7, 1785-1794; Chao, E.C.等，Nature Reviews Drug Discovery, 2010, Vol. 9, No. 7, 551-559。芳基糖苷作为SGLT2抑制剂也可由下列专利申请案中已知，WO 01/27128、WO 02/083066、WO 03/099836、US 2003/0114390、WO 04/063209、WO 2005/012326、US 2005/0209166、US 2006/0122126、WO 2006/011502、US 2007/0293690、WO 2008/034859、WO 2008/122014、与WO 2009/026537。

SGLT2 抑制剂(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲

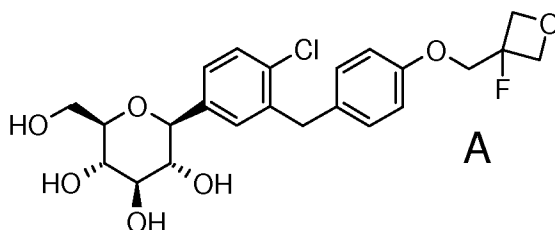
氧基)苄基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(下文中指“化合物 A”)描述在国际专利申请书 WO2012/109996 中并具有如式 A 的化学结构:



该文中描述的制备方法所得到的化合物 A 为无定型;吸湿性较强,95%RH 时,吸湿增重 14.72%。吸湿后药物容易变色、失去稳定性和分解,不利于制剂过程的操作。由此,有必要研制理化性质优良,利于制剂制备的化合物 A 共晶型。

发明内容

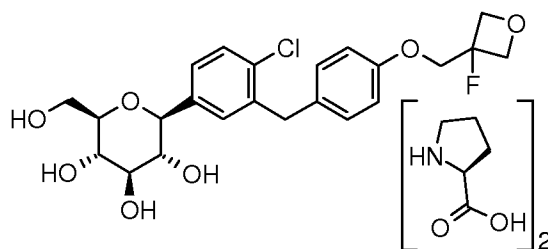
本发明所要解决的技术问题是,提供一种葡萄糖衍生物和脯氨酸的复合物、晶体、制备方法及应用。本发明的葡萄糖衍生物(化合物 A)和脯氨酸共晶晶体的理化性质更佳,水溶性更好,吸湿性更低,稳定性更高,尤其适用于制备各种药物制剂。化合物 A 的结构如下所示:



本发明的发明人在制备化合物 A 共晶的研究中发现,采用大多数药学上常用的有机酸和无机酸,只能得到胶状物、油状物或无定形物等,难以得到具有良好物理化学性质的化合物 A 的共晶晶体。通过不断实验、总结和改进后,本发明的发明人惊喜地发现,当采用 L-脯氨酸,且特别控制制备条件,即可获得理化性质优良的(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-((3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)苄基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇·双(L-脯氨酸)的

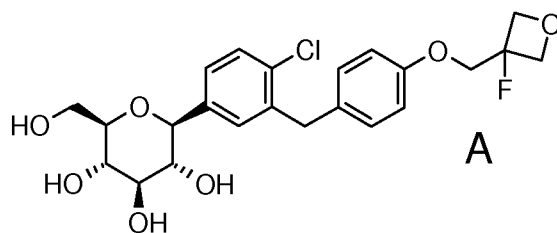
复合物的共晶晶体（下文中指“化合物 A•L-脯氨酸共晶晶体”）。所述的共晶晶体的晶型可通过其特征性 X-射线粉末衍射(XRPD)的方法而加以鉴定。

本发明提供了一种如式 I 所示的葡萄糖衍生物和 L-脯氨酸的复合物，所述的复合物由化合物 A 与 L-脯氨酸组成，所述的化合物 A 与 L-脯氨酸的摩尔比为 1:2；其结构如下所示：



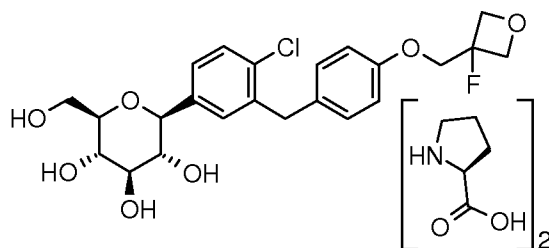
式 I

其中，化合物 A 的结构如下所示：



所述的复合物是指由一系列分子（例如，复杂有机物、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（物化）特性的集合体。

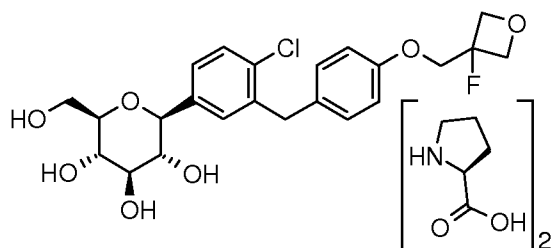
本发明还提供了一种上述葡萄糖衍生物和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体，



式 I

所述的共晶晶体的 X-射线粉末衍射, 当衍射角为 2θ 时, 在 4.339 ± 0.1 、 15.294 ± 0.1 、 16.804 ± 0.1 、 18.335 ± 0.1 、 19.274 ± 0.1 、 19.982 ± 0.1 、 23.218 ± 0.1 和 24.885 ± 0.1 处有特征衍射峰, 其中所述 X-射线粉末衍射光谱使用 $\text{Cu-K}\alpha_1$ 辐射。

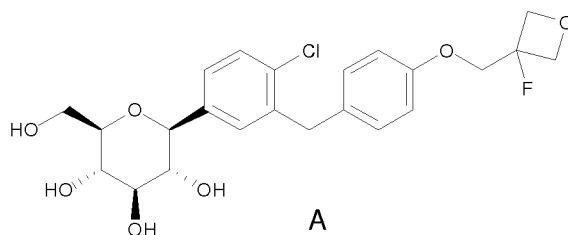
本发明还提供了一种上述葡萄糖衍生物和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体,



式 I

所述的共晶晶体的 X-射线粉末衍射, 当衍射角为 2θ 时, 在 4.339 ± 0.1 、 11.499 ± 0.1 、 12.835 ± 0.1 、 13.921 ± 0.1 、 15.294 ± 0.1 、 16.212 ± 0.1 、 16.804 ± 0.1 、 17.154 ± 0.1 、 18.335 ± 0.1 、 19.274 ± 0.1 、 19.982 ± 0.1 、 22.710 ± 0.1 、 23.218 ± 0.1 、 24.885 ± 0.1 、 27.940 ± 0.1 、 29.612 ± 0.1 和 30.313 ± 0.1 处有特征衍射峰, 其中所述 X-射线粉末衍射光谱使用 $\text{Cu-K}\alpha_1$ 辐射。

本发明还提供了上述葡萄糖衍生物和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备方法, 其包括如下步骤: 将化合物 A 的溶液与 L-脯氨酸溶液混合, 冷却, 析晶, 即可;



所述的 L-脯氨酸的溶液中, 溶剂为 95%乙醇水溶液。

所述的制备方法中, 优选还包括将化合物 A 的溶液先进行微孔滤膜过滤, 再将滤液与 L-脯氨酸溶液混合。所述的微孔滤膜优选为孔径为 $0.45\mu\text{m}$ 的尼龙膜。

所述的化合物 A 的溶液与 L-脯氨酸溶液混合的温度，一般为 30℃~130℃，优选 50℃~110℃，更优选 70℃~90℃。

所述的制备方法中，所述的化合物 A 的溶液可通过下述步骤得到：将化合物 A 与溶剂混合，形成化合物 A 的溶液。所述的将化合物 A 与溶剂混合，优选在加热条件下进行。所述的加热条件的温度一般高于环境温度，通常以使化合物 A 完全溶解于溶剂为准，一般为 30℃~130℃，优选 50℃~110℃，更优选 70℃~90℃。

所述的制备方法中，所述的 L-脯氨酸溶液可通过下述步骤得到：将 L-脯氨酸与 95%乙醇水溶液混合，形成 L-脯氨酸的溶液。所述的 95%乙醇水溶液与 L-脯氨酸的体积质量比优选 90mg/mL~120mg/mL。其中，百分数为质量百分数。

所述的化合物 A 的溶液中，溶剂可为极性、低毒、挥发性适中的溶剂，其能够较好地与 95%乙醇水溶液相混溶且是溶解化合物 A 的良溶剂，优选为丙酮、乙酸乙酯、乙醇、水和乙腈中的一种或多种。所述的化合物 A 的溶液中，溶剂的量以能溶解化合物 A 为准，一般所述的化合物 A 的溶液的浓度为 25mg/mL~400mg/mL，优选 50mg/mL~300mg/mL。

所述的制备方法中，L-脯氨酸一般为化合物 A 的摩尔量的 1~2 倍。

所述的混合可采用本领域常用方法，如涡旋混合、磁力搅拌混合或震荡混合等。所述的混合的时间一般为 1~30min，优选 1~10 分钟。

所述的冷却的方式可采用自然冷却，也可采用快速冷却。所述的快速冷却，一般是指利用冰水浴或冰盐浴等方式将体系快速降温。

所述的冷却的温度以使得化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体析出为准，一般冷却至室温即可。本发明中，所述的室温指环境温度，采用药典对“室温”的规定一般为 10℃~30℃。

所述的冷却的速度优选 1~20℃/h，更优选为 5~10℃/h，其中，冷却速度快可加快析晶时间，但形成的晶体粒径小，慢速冷却有利于晶体长大，形成

完美的晶格。

本发明的方法中，各步骤较佳的在搅拌条件下进行，其中，冷却和析晶若在搅拌条件下进行，可以使容器中上下部分的溶液保持温度均匀一致，有利于晶体的一致性。

化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体析出后，可按本领域常规方法进行分离，一般为过滤、洗涤并干燥。所述的过滤可采用抽滤。所述的抽滤的条件和步骤可按本领域常规的抽滤操作进行。所述的洗涤采用的溶剂优选正庚烷。所述的干燥可采用本领域常规方法，如常压干燥或减压干燥等。所述的干燥的温度优选 40℃。

本发明的共晶晶体较优选以基本上纯的形式，用作为药物活性物质，也就是说基本上不含化合物 A 和 L-脯氨酸共晶晶体的其它晶型。除非另有说明，本发明亦涵盖如本申请中提供的化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体与另一种或多种化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的多晶晶体混合的混合晶体。一旦药物活性物质为混合晶体，较优选而言，所述的混合晶体包含至少 50% 的本发明所述的化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体，百分数为质量分数。

本发明进一步提供了上述如式 I 所示的葡萄糖衍生物和 L-脯氨酸的共晶晶型在制备治疗和/或预防由钠依赖的葡萄糖转运蛋白 SGLT（具体地为 SGLT2）引起的疾病和/或症状的药物中的应用。

此外，本发明还提供了上述如式 I 所示的葡萄糖衍生物和 L-脯氨酸的共晶晶体在制备治疗和/或预防代谢失调症的药物中的应用。

所述的代谢失调症一般是指：1 型糖尿病、2 型糖尿病、糖尿病并发症、代谢性酸中毒或酮中毒、反应性低血糖症、高胰岛素血症、葡萄糖代谢失调症、胰岛素耐受性、代谢性综合症、不同原因的血脂异常、动脉粥样硬化及相关疾病、肥胖症、高血压、慢性心力衰竭、水肿和高尿酸血症。

本发明还提供了上述如式 I 所示的葡萄糖衍生物和 L-脯氨酸共晶晶体在

制备预防胰腺 β -细胞的退化的药物，或改善和/或恢复胰腺 β -细胞功能性的药物中的应用。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明首次成功制得化合物 A 和 L-脯氨酸复合物，其共晶晶体具有优良的理化性质，水溶性较高、吸湿性低、稳定性高，尤其适用于制备各种剂型的含化合物 A 的药物制剂。本发明的制备方法操作简单方便，适合工业化生产。

附图说明

图 1 为效果实施例 1 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的 X-射线粉末衍射图。

图 2 为效果实施例 1 化合物 A 原料的 X-射线粉末衍射图。

图 3 为效果实施例 2 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的偏振光显微镜图。

图 4 为效果实施例 2 化合物 A 原料的偏振光显微镜图。

图 5 为效果实施例 3 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的恒温吸湿曲线图。

图 6 为效果实施例 3 化合物 A 原料的恒温吸湿曲线图。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

下述实施例中，化合物 A 原料可按现有方法制备，如专利

WO2012/109996 所述方法。

实施例 1 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A (25.0mg) 溶于丙酮 (1 mL) 中, 加热到 30 °C 磁力搅拌下充分溶解, 将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜 (尼龙膜) 过滤, 滤液置于 30 °C 加热台上, 磁力搅拌下缓缓加入等摩尔比的 1 mol/L 的 L-脯氨酸的 95% 乙醇水溶液 (53.4 μL)。磁力搅拌 5 min 后, 溶液由澄清变浑浊, 并有固体析出, 此时在磁力搅拌下, 以 10 °C/h 的降温速度降低样品的温度至室温, 降温过程中析出许多白色沉淀物。将样品在减压下抽滤, 得到白色固体, 用正庚烷洗涤 1 次, 然后将产品置于真空干燥箱中, 40 °C 下减压干燥, 从而得到最终产品。

实施例 2 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A (25.0 mg) 溶于丙酮 (1 mL) 中, 加热到 35 °C 磁力搅拌下充分溶解, 将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜 (尼龙膜) 过滤, 滤液置于 35 °C 加热台上, 磁力搅拌下缓缓加入 2 倍摩尔比的 1 mol/L 的 L-脯氨酸的 95% 乙醇水溶液 (106.8 μL)。磁力搅拌 10min 后, 溶液由澄清变浑浊, 并有白色固体析出, 此时在磁力搅拌下, 以 15 °C/h 的降温速度降低样品的温度至室温, 降温过程中析出许多白色沉淀物。将样品在减压下抽滤, 得到白色固体, 用正庚烷洗涤 2 次, 然后将产品置于真空干燥箱中, 40 °C 下减压干燥, 从而得到最终产品。

实施例 3 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A (25.0 mg) 溶于乙腈 (1 mL) 中, 加热到 30 °C 磁力搅拌下充分溶解, 将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜 (尼龙膜) 过滤, 滤液置于 30 °C 加热台上, 磁力搅拌下缓缓加入等摩尔比的 1 mol/L 的 L-脯氨酸的 95% 乙醇水溶液 (53.4 μL)。磁力搅拌 10min 后, 溶液由澄清变浑浊, 此时在磁力搅拌下, 以 10 °C/h 的降温速度降低样品的温度至室温, 降温过程中析出许多白色沉淀物。将样品在减压下抽滤, 得到白色固体, 用正庚烷洗涤 1 次, 然后

将产品置于真空干燥箱中，40℃下减压干燥，从而得到最终产品。

实施例 4 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A (25.0 mg) 溶于乙腈 (1 mL) 中，加热到 45 °C 磁力搅拌下充分溶解，将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜 (尼龙膜) 过滤，滤液置于 45 °C 加热台上，磁力搅拌下缓缓加入 2 倍摩尔比的 1 mol/L 的 L-脯氨酸的 95% 乙醇水溶液 (106.8 μL)。磁力搅拌 15min 后，溶液由澄清变浑浊，此时在磁力搅拌下，以 15 °C/h 的降温速度降低样品的温度至室温，降温过程中析出许多白色沉淀物。将样品在减压下抽滤，得到白色固体，用正庚烷洗涤 2 次，然后将产品置于真空干燥箱中，40 °C 下减压干燥，从而得到最终产品。

实施例 5 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A (25.0 mg) 溶于乙酸乙酯 (1 mL) 中，加热到 40 °C 磁力搅拌下充分溶解，将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜 (尼龙膜) 过滤，滤液置于 35 °C 加热台上，磁力搅拌下缓缓加入等摩尔比的 1 mol/L 的 L-脯氨酸的 95% 乙醇水溶液 (53.4 μL)。磁力搅拌 10min 后，溶液由澄清变浑浊，此时在磁力搅拌下，以 10 °C/h 的降温速度降低样品的温度至室温，降温过程中析出许多白色沉淀物。将样品在减压下抽滤，得到白色固体，用正庚烷洗涤 1 次，然后将产品置于真空干燥箱中，40 °C 下减压干燥，从而得到最终产品。

实施例 6 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A (25.0 mg) 溶于乙酸乙酯 (1 mL) 中，加热到 45 °C 磁力搅拌下充分溶解，将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜 (尼龙膜) 过滤，滤液置于 45 °C 加热台上，磁力搅拌下缓缓加入 2 倍摩尔比的 1 mol/L 的 L-脯氨酸的 95% 乙醇水溶液 (106.8 μL)。磁力搅拌 15min 后，溶液由澄清变浑浊，此时在磁力搅拌下，以 15 °C/h 的降温速度降低样品的温度至室温，降温过程中析出许多白色沉淀物。将样品在减压下抽滤，得到白色固体，用正庚烷洗涤 2 次，然后将产品置于真空干燥箱中，40 °C 下减压干燥，从而得到最终产品。

实施例 7 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A (100.4 mg) 溶于丙酮 (0.5 mL) 中, 加热到 55 °C 磁力搅拌下充分溶解, 将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜 (尼龙膜) 过滤, 滤液置于 55 °C 加热台上, 磁力搅拌下缓缓加入 2 倍摩尔比的 1 mol/L 的 L-脯氨酸的 95% 乙醇水溶液 (429 μL)。磁力搅拌 20min 后, 溶液由澄清变浑浊, 并开始析出白色固体, 此时在磁力搅拌下, 以 5°C/h 的降温速度降低样品的温度至室温, 析出白色沉淀物。将样品在减压下抽滤, 得到白色固体, 用正庚烷洗涤 3 次, 然后将产品置于真空干燥箱中, 40°C 下减压干燥, 从而得到最终产品 (46.9 mg, 收率 31.3%)。

实施例 8 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A (250.4 mg) 溶于丙酮 (1 mL) 中, 加热到 55 °C 磁力搅拌下充分溶解, 将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜 (尼龙膜) 过滤, 滤液置于 55°C 加热台上, 磁力搅拌下缓缓加入 2 倍摩尔比的 1 mol/L 的 L-脯氨酸的 95% 乙醇水溶液 (1088 μL)。磁力搅拌 15min 后, 溶液由澄清变浑浊, 并开始析出白色固体, 此时在磁力搅拌下, 以 5°C/h 的降温速度降低样品的温度至室温, 析出白色沉淀物。将样品在减压下抽滤, 得到白色固体, 用正庚烷洗涤 3 次, 然后将产品置于真空干燥箱中, 40°C 下减压干燥, 从而得到最终产品 (331.8 mg, 收率 88.8%)。

实施例 9 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A (250.9 mg) 溶于丙酮 (1 mL) 中, 加热到 55°C 磁力搅拌下充分溶解, 将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜 (尼龙膜) 过滤, 滤液置于 55°C 加热台上, 磁力搅拌下缓缓加入 2 倍摩尔比的 1 mol/L 的 L-脯氨酸的 95% 乙醇水溶液 (1090 μL)。磁力搅拌 25min 后, 溶液由澄清变浑浊, 并开始析出白色固体, 此时在磁力搅拌下, 以 5°C/h 的降温速度降低样品的温度至室温, 析出白色沉淀物。将样品在减压下抽滤, 得到白色固体, 用正庚烷洗涤 3 次, 然后将产品置于真空干燥箱中, 40°C 下减压干燥, 从而得到最终产品 (271.0 mg, 收率 72.5%)。

实施例 10 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A (250.9 mg) 溶于丙酮 (1 mL) 中, 加热到 55°C 磁力搅拌下充分溶解, 将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜 (尼龙膜) 过滤, 滤液置于 55°C 加热台上, 磁力搅拌下缓缓加入 2 倍摩尔比的 1 mol/L 的 L-脯氨酸的 95% 乙醇水溶液 (1090 μL)。磁力搅拌 25min 后, 溶液由澄清变浑浊, 并开始析出白色固体, 此时在磁力搅拌下, 以 5°C/h 的降温速度降低样品的温度至室温, 析出白色沉淀物。将样品在减压下抽滤, 得到白色固体, 用正庚烷洗涤 3 次, 然后将产品置于真空干燥箱中, 40°C 下减压干燥, 从而得到最终产品 (271.0 mg, 收率 72.5%)。

实施例 11 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A (100.7 mg) 溶于丙酮 (0.5 mL) 中, 加热到 55°C 磁力搅拌下充分溶解, 将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜 (尼龙膜) 过滤, 滤液置于 55°C 加热台上, 磁力搅拌下缓缓加入 2 倍摩尔比的 1 mol/L 的 L-脯氨酸的 95% 乙醇水溶液 (433 μL)。磁力搅拌 25min 后, 溶液由澄清变浑浊, 并开始析出白色固体, 此时在磁力搅拌下, 以 5°C/h 的降温速度降低样品的温度至室温, 析出白色沉淀物。将样品在减压下抽滤, 得到白色固体, 用正庚烷洗涤 3 次, 然后将产品置于真空干燥箱中, 40°C 下减压干燥, 从而得到最终产品 (93.6 mg, 收率 64.4%)。

实施例 12 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A (100.8 mg) 溶于丙酮 (0.5 mL) 中, 加热到 55°C 磁力搅拌下充分溶解, 将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜 (尼龙膜) 过滤, 滤液置于 55°C 加热台上, 磁力搅拌下缓缓加入 2 倍摩尔比的 1 mol/L 的 L-脯氨酸的 95% 乙醇水溶液 (433 μL)。磁力搅拌 25min 后, 溶液由澄清变浑浊, 并开始析出白色固体, 此时在磁力搅拌下, 以 5°C/h 的降温速度降低样品的温度至室温, 析出白色沉淀物。将样品在减压下抽滤, 得到白色固体, 用正庚烷洗涤 3 次, 然后将产品置于真空干燥箱中, 40°C 下减压干燥, 从而得到最终产品

(107.8 mg, 收率 71.4%)。

实施例 13 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A (200.4 mg) 溶于丙酮 (1.2 mL) 中, 加热到 55°C 磁力搅拌下充分溶解, 将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜 (尼龙膜) 过滤, 滤液置于 55°C 加热台上, 磁力搅拌下缓缓加入 2 倍摩尔比的 1 mol/L 的 L-脯氨酸的 95% 乙醇水溶液 (856 μL)。磁力搅拌 25min 后, 溶液由澄清变浑浊, 并开始析出白色固体, 此时将样品迅速冰浴条件下冷却 10min, 析出白色沉淀物。将样品在减压下抽滤, 得到白色固体, 用正庚烷洗涤 3 次, 然后将产品置于真空干燥箱中, 40°C 下减压干燥, 从而得到最终产品。

实施例 14 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A (272.3 mg) 溶于丙酮 (3.6 mL) 中, 加热到 55°C 磁力搅拌下充分溶解, 将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜 (尼龙膜) 过滤, 滤液置于 55°C 加热台上, 磁力搅拌下缓缓加入 2 倍摩尔比的 1 mol/L 的 L-脯氨酸的 95% 乙醇水溶液 (1164 μL)。磁力搅拌 10min 后, 溶液由澄清变浑浊, 并开始析出白色固体, 此时在磁力搅拌下, 以 5°C/h 的降温速度降低样品的温度至室温, 析出白色沉淀物。将样品在减压下抽滤, 得到白色固体, 用正庚烷洗涤 3 次, 然后将产品置于真空干燥箱中, 40°C 下减压干燥, 从而得到最终产品 (327.3 mg, 收率 80.6%)。

实施例 15 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A (400.6 mg) 溶于丙酮 (4.8 mL) 中, 加热到 55°C 磁力搅拌下充分溶解, 将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜 (尼龙膜) 过滤, 滤液置于 55°C 加热台上, 磁力搅拌下缓缓加入 2 倍摩尔比的 1 mol/L 的 L-脯氨酸的 95% 乙醇水溶液 (1712 μL)。磁力搅拌 10min 后, 溶液由澄清变浑浊, 0.5min 后开始析出大量白色固体, 此时在磁力搅拌下, 以 20°C/h 的降温速度降低样品的温度至室温, 析出白色沉淀物。将样品在减压下抽滤, 得到白色固体, 用正庚烷洗涤 3 次, 然后将产品置于真空干燥箱中, 40°C 下减压干燥, 从而得

到最终产品（461 mg，收率 77.1%）。

实施例 16 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A（589 mg）溶于丙酮（7.068 mL）中，加热到 55℃磁力搅拌下充分溶解，将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜（尼龙膜）过滤，滤液置于 55℃加热台上，磁力搅拌下缓缓加入 2 倍摩尔比的 1mol/L 的 L-脯氨酸的 95% 乙醇水溶液（2977 μL）。磁力搅拌 1min 后，溶液由澄清变浑浊，并开始析出大量白色固体，此时在磁力搅拌下，以 20℃/h 的降温速度降低样品的温度至室温，析出白色沉淀物。将样品在减压下抽滤，得到白色固体，用正庚烷洗涤 3 次，然后将产品置于真空干燥箱中，40℃下减压干燥，从而得到最终产品。

实施例 17 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A（407.52 mg）溶于丙酮（4.8 mL）中，加热到 55℃磁力搅拌下充分溶解，将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜（尼龙膜）过滤，滤液置于 55℃加热台上，磁力搅拌下缓缓加入 2 倍摩尔比的 1mol/L 的 L-脯氨酸 95% 乙醇水溶液（1742 μL）。磁力搅拌 1min 后，溶液由澄清变浑浊，1min 后开始析出大量白色固体，此时在磁力搅拌下，以 10℃/h 的降温速度降低样品的温度至室温，析出白色沉淀物。将样品在减压下抽滤，得到白色固体，用正庚烷洗涤 3 次，然后将产品置于真空干燥箱中，40℃下减压干燥，从而得到最终产品（476.75 mg，收率 78.4%）。

实施例 18 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A（410.5 mg）溶于丙酮（4.8 mL）中，加热到 55℃磁力搅拌下充分溶解，将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜（尼龙膜）过滤，滤液置于 55℃加热台上，磁力搅拌下缓缓加入 2 倍摩尔比的 1mol/L 的 L-脯氨酸 95% 乙醇水溶液（1754 μL）。磁力搅拌 1min 后，溶液由澄清变浑浊，1min 后开始析出大量白色固体，此时在磁力搅拌下，以 10℃/h 的降温速度降低样品的温度至室温，析出白色沉淀物。将样品在减压下抽滤，得到白色固体，用正

庚烷洗涤 3 次，然后将产品置于真空干燥箱中，40℃下减压干燥，从而得到最终产品（445.98 mg，收率 72.8%）。

实施例 19 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A（404.52 mg）溶于丙酮（4.8 mL）中，加热到 55℃磁力搅拌下充分溶解，将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜（尼龙膜）过滤，滤液置于 55℃加热台上，磁力搅拌下缓缓加入 2 倍摩尔比的 1mol/L 的 L-脯氨酸 95% 乙醇水溶液（1729 μL）。磁力搅拌 1min 后，溶液由澄清变浑浊，并开始析出大量白色固体，此时在磁力搅拌下，以 20℃/h 的降温速度降低样品的温度至室温，析出白色沉淀物。将样品在减压下抽滤，得到白色固体，用正庚烷洗涤 3 次，然后将产品置于真空干燥箱中，40℃下减压干燥，从而得到最终产品（437.95 mg，收率 72.6%）。

对比例 1 化合物 A 和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的制备

将化合物 A（102.0 mg）溶于异丙醇（0.5 mL）中，加热到 80℃磁力搅拌下充分溶解，将样品溶液用 0.45 μm 的微孔滤膜（尼龙膜）过滤，滤液置于 80℃加热台上，磁力搅拌下缓缓加入 2 倍摩尔比的 1mol/L 的 L-脯氨酸 95% 乙醇水溶液（436 μL）。磁力搅拌 1h 后，溶液澄清，此时在磁力搅拌下，以 10℃/h 的降温速度降低样品的温度至室温，并继续搅拌 12h，溶液变浑浊，有少量固体析出，但停止搅拌后，溶液开始变澄清，并有少量油滴浮于液面。4℃条件下冷藏 12h，仍无固体析出。

上述对比例 1，可以得知，当化合物 A 的溶剂为异丙醇时，其他步骤和条件按照本发明的制备方法，并不能得到化合物 A•L-脯氨酸的复合物的共晶晶体，证明了本发明的制备方法，对于化合物 A 的溶剂有一定的要求，其能够较好地与 95%乙醇水溶液相混溶且是溶解化合物 A 的良溶剂。

效果实施例 1 X-射线粉末衍射法检测鉴定

1、样品：实施例 1~19 制备的化合物 A•L-脯氨酸共晶晶体及化合物 A 原料。

2、X-射线粉末衍射检测条件：X-射线源为 Cu-Kα₁（波长为 1.54056Å）；

工作电压：40KV；工作电流强度：40mA；检测器：PSD 检测器；扫描角度：4~40° (2θ)；步长值：0.05°；扫描速度：0.5 秒/步长。

3、实验结果

实施例 1~19 制备的化合物 A•L-脯氨酸共晶晶体的 X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示。由图 1 可见，化合物 A•L-脯氨酸共晶的 X-射线粉末衍射的衍射峰位具有选自以下所述的数据：衍射角 2θ=4.339, 11.499, 12.835, 13.921, 15.294, 16.212, 16.804, 17.154, 18.335, 19.274, 19.982, 22.710, 23.218, 24.885, 27.940, 29.612 和 30.313。对应图中峰位数字标注如表 1 所示：

表 1

峰位数字标注	2θ 值	峰位数字标注	2θ 值
1	4.339	10	19.274
2	11.499	11	19.982
3	12.835	12	22.710
4	13.921	13	23.218
5	15.294	14	24.885
6	16.212	15	27.940
7	16.804	16	29.612
8	17.154	17	30.313
9	18.335		

化合物 A 原料的 X-射线粉末衍射图谱如图 2 所示。由图 2 可见，化合物 A 原料的 X-射线粉末衍射图中没有明显大的衍射峰位，说明化合物 A 原料是以无定形态存在。

效果实施例 2 偏光显微镜法

1、样品：实施例 1~19 制备的化合物 A•L-脯氨酸共晶晶体及化合物 A 原料。

2、偏光显微镜检测条件：目镜放大 10 倍，物镜放大 10 倍。

3、实验结果

实施例 1~19 制备的化合物 A•L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的偏振光显微镜图如图 3 所示。由图 3 可见，晶体具有明显双折射现象，其晶癖为不规则颗粒状，其粒径在 10~50μm 范围内。

化合物 A 原料的偏振光显微镜图如图 4 所示。化合物 A 原料没有双折射现象，呈现无规则的玻璃态。

由上对比可见，与化合物 A 原料的无定形状态相比，本发明的化合物 A•L-脯氨酸共晶晶体的颗粒状的稳定性更好，利于制备药物制剂工艺的顺利进行。

效果实施例 3 吸湿性测定

1、样品：实施例 1~19 制备的化合物 A•L-脯氨酸共晶晶体及化合物 A 原料。

2、吸湿性检测方法：仪器采用动态水份吸湿仪 (DVS Advantage, Surface Measurement System Ltd.)；实验温度：25℃；湿度循环范围：0-95%的相对湿度；步长值：5%的相对湿度；增重平衡标准：5 分钟内重量变化小于 0.01%；最长平衡时间：120 分钟。

3、实验结果

实施例 1~19 制备的化合物 A•L-脯氨酸的复合物的共晶晶体的恒温吸湿曲线图如图 5 所示。由图 5 可见，初始质量为 10.2006 mg，相对湿度从 0~85%RH，L-脯氨酸共晶缓慢吸收水份，吸收的水份只有 2.174%，95%RH 时，最终增重约 9.967%，说明化合物 A•L-脯氨酸的复合物的共晶晶体在一般条件下对水份不很敏感。图 5 中，纵坐标为被检样品相对于样品干重的增重质量百分数。图 5 中，相对湿度指空气中水汽压与饱和水汽压的百分比。

化合物 A 原料的恒温吸湿曲线图如图 6 所示。由图 6 可见，初始质量为 10.3109 mg，化合物 A 原料在相对湿度为 50%时，吸湿速率开始明显加快，吸收约 4.8%的水份，并一直以很快的速率吸收水份，95%RH 时，最终增重 14.72%。由此说明，化合物 A 原料对水份敏感。图 6 中，纵坐标为被检样品相对于样品干重的增重质量百分数。图 6 中，相对湿度指空气中水汽压与饱和水汽压的百分比。

由上对比可见，本发明的化合物 A•L-脯氨酸的复合物的共晶吸湿性较低，具有明显优势。

效果实施例 4 溶解度测定

1、样品：实施例 1~19 制备的化合物 A·L-脯氨酸共晶晶体及化合物 A 原料。

2、溶解度测定方法：分别精密称取 2-3 mg 各样品于小瓶中，加入超纯水适量，使得目标浓度为 2.0 mg/mL，于 25°C 下平衡 18 小时，至溶解度不再发生变化，HPLC 测定药物浓度，通过制备标准曲线计算药物的溶解度。

HPLC 测定条件：仪器采用 Agilent 1200 HPLC 色谱仪；色谱柱为 Zorbax SB-C8 (3.5 μ m, 4.6 \times 75 mm)，SN: USEB009791；流动相 A 为 10 mmol/L 的醋酸铵水溶液 (0.77g 醋酸铵 加入 1L Milli-Q 水中混合均匀)，流动相 B 为乙腈溶液，流动相 A：流动相 B = 65：35 (体积比)，柱温 25°C；检测波长 220nm；进样体积 10 μ L；流速 1 mL/min；检测时间 5min； t_0 =0.65min， t_R =2.7min， K' =3.15 (容量因子，此数值应大于 2)，拖尾因子 1.1。

3、实验结果

表 2. 化合物 A·L-脯氨酸共晶在不同水性介质中的溶解度

介质	质量 (mg)	体积 (mL)	目标浓度 (mg/mL)	可视 溶解性	pH (过 滤后)	HPLC 检测溶 解度 (mg/mL)
Water	2.113	1.056	2.000	澄清	7.941	1.94
0.1N HCl	1.882	0.941	2.000	澄清	0.975	1.91
pH 2	1.724	0.862	2.000	澄清	1.963	1.93
pH 4	2.162	1.080	2.000	澄清	4.610	1.93
pH 6	1.977	0.988	2.000	澄清	6.481	1.93
pH 8	1.714	0.857	2.000	澄清	8.060	1.93
SGF	1.638	0.819	2.000	澄清	2.871	1.85
SIF-Fasted	1.758	0.879	2.000	澄清	6.533	1.98
SIF-Fed	2.057	1.028	2.000	澄清	4.956	2.08

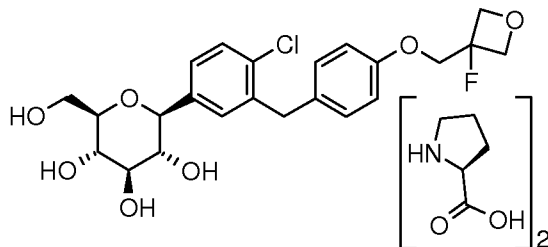
表 3. 化合物 A 原料在不同水性介质中的溶解度

介质	质量 (mg)	体积 (mL)	目标浓度 (mg/mL)	可视 溶解性	pH(过 滤后)	HPLC 检测溶 解度 (mg/mL)
Water	3.102	1.552	2.000	澄清	8.540	1.68
0.1N HCl	3.190	1.596	2.000	澄清	2.182	1.56
pH 2	2.952	1.476	2.000	澄清	2.151	1.61
pH 4	3.298	1.648	2.000	澄清	5.094	1.64
pH 6	2.802	1.400	2.000	澄清	6.180	1.64
pH 8	3.194	1.596	2.000	澄清	8.020	1.57
SGF	2.634	1.316	2.000	澄清	2.178	1.91
SIF-Fasted	2.776	1.388	2.000	澄清	6.146	2.04
SIF-Fed	3.433	1.716	2.000	澄清	5.099	1.92

其中, SGF 表示人工模拟胃液; SIF-Fasted 表示模拟肠液 (餐前); SIF-Fed 表示模拟肠液 (餐后)。

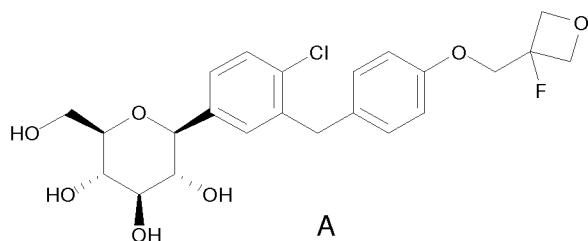
权利要求

1、一种如式 I 所示的葡萄糖衍生物和 L-脯氨酸的复合物，其特征在于：所述的复合物由化合物 A 与 L-脯氨酸组成，所述的化合物 A 与 L-脯氨酸的摩尔比为 1:2；其结构如下所示：



式 I

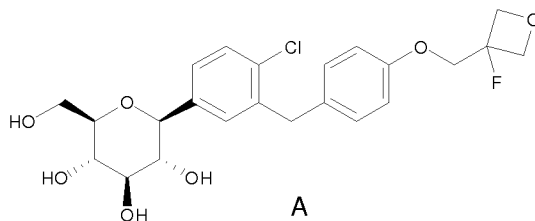
其中，化合物 A 的结构如下所示：



2、一种如权利要求 1 所述的葡萄糖衍生物和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体，其特征在于：所述的共晶晶体的 X-射线粉末衍射，当衍射角为 2θ 时，在 4.339 ± 0.1 、 15.294 ± 0.1 、 16.804 ± 0.1 、 18.335 ± 0.1 、 19.274 ± 0.1 、 19.982 ± 0.1 、 23.218 ± 0.1 和 24.885 ± 0.1 处有特征衍射峰，其中所述 X-射线粉末衍射光谱使用 $\text{Cu-K}\alpha_1$ 辐射。

3、一种如权利要求 1 所述的葡萄糖衍生物和 L-脯氨酸的复合物的共晶晶体，其特征在于：所述的共晶晶体的 X-射线粉末衍射，当衍射角为 2θ 时，在 4.339 ± 0.1 ， 11.499 ± 0.1 ， 12.835 ± 0.1 ， 13.921 ± 0.1 ， 15.294 ± 0.1 ， 16.212 ± 0.1 ， 16.804 ± 0.1 ， 17.154 ± 0.1 ， 18.335 ± 0.1 ， 19.274 ± 0.1 ， 19.982 ± 0.1 ， 22.710 ± 0.1 ， 23.218 ± 0.1 ， 24.885 ± 0.1 ， 27.940 ± 0.1 ， 29.612 ± 0.1 和 30.313 ± 0.1 处有特征衍射峰，其中所述 X-射线粉末衍射光谱使用 $\text{Cu-K}\alpha_1$ 辐射。

4、如权利要求 2 或 3 所述的共晶晶体的制备方法，其特征在于包括如下步骤：将化合物 A 的溶液与 L-脯氨酸溶液混合，冷却，析晶，即可；



所述的 L-脯氨酸的溶液中，溶剂为 95%乙醇水溶液。

5、如权利要求 4 所述的制备方法，其特征在于：所述的制备方法中，还包括将化合物 A 的溶液先进行微孔滤膜过滤，再将滤液与 L-脯氨酸溶液混合；所述的微孔滤膜为孔径为 0.45 μm 的尼龙膜。

6、如权利要求 4 所述的制备方法，其特征在于：所述的化合物 A 的溶液与 L-脯氨酸溶液混合的温度为 30 $^{\circ}\text{C}$ ~80 $^{\circ}\text{C}$ 。

7、如权利要求 6 所述的制备方法，其特征在于：所述的化合物 A 的溶液与 L-脯氨酸溶液混合的温度为 55 $^{\circ}\text{C}$ ~65 $^{\circ}\text{C}$ 。

8、如权利要求 4 所述的制备方法，其特征在于：所述的化合物 A 的溶液的浓度为 25mg/mL~400mg/mL；所述的 95%乙醇水溶液与 L-脯氨酸的体积质量比为 90mg/mL~120mg/mL。

9、如权利要求 4 所述的制备方法，其特征在于：所述的制备方法中，L-脯氨酸为化合物 A 的摩尔量的 1~2 倍；所述的混合为涡旋混合、磁力搅拌混合或震荡混合；所述的混合的时间为 1~30min；所述的冷却的温度为冷却至室温即可；所述的室温为 10 $^{\circ}\text{C}$ ~30 $^{\circ}\text{C}$ 。

10、如权利要求 4 所述的制备方法，其特征在于：所述的化合物 A 的溶液中，溶剂为丙酮、乙酸乙酯、乙醇、水和乙腈中的一种或多种。

11、如权利要求 4 所述的制备方法，其特征在于：所述的冷却的速度为 1~20 $^{\circ}\text{C}/\text{h}$ 。

12、如权利要求 11 所述的制备方法，其特征在于：所述的冷却的速度为 5~10 $^{\circ}\text{C}/\text{h}$ 。

13、如权利要求 4 所述的制备方法，其特征在于：所述的冷却和析晶在搅拌的条件下进行。

14、一种如权利要求 2 所述的共晶晶体在制备治疗和/或预防由钠依赖的葡萄糖转运蛋白 SGLT 引起的疾病和/或症状的药物，或制备治疗和/或预防代谢失调症的药物中的应用。

15、一种如权利要求 2 所述的共晶晶体在制备预防胰腺 β -细胞的退化的药物，或改善和/或恢复胰腺 β -细胞功能性的药物中的应用。

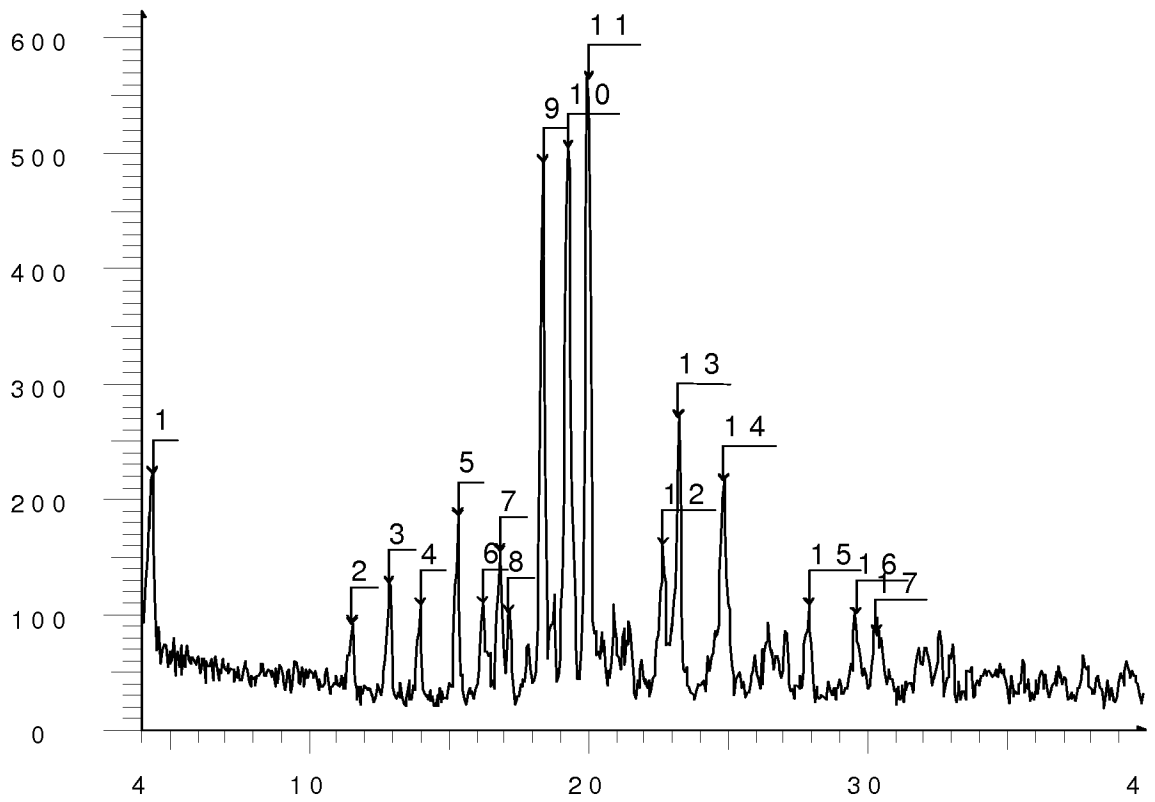


图 1

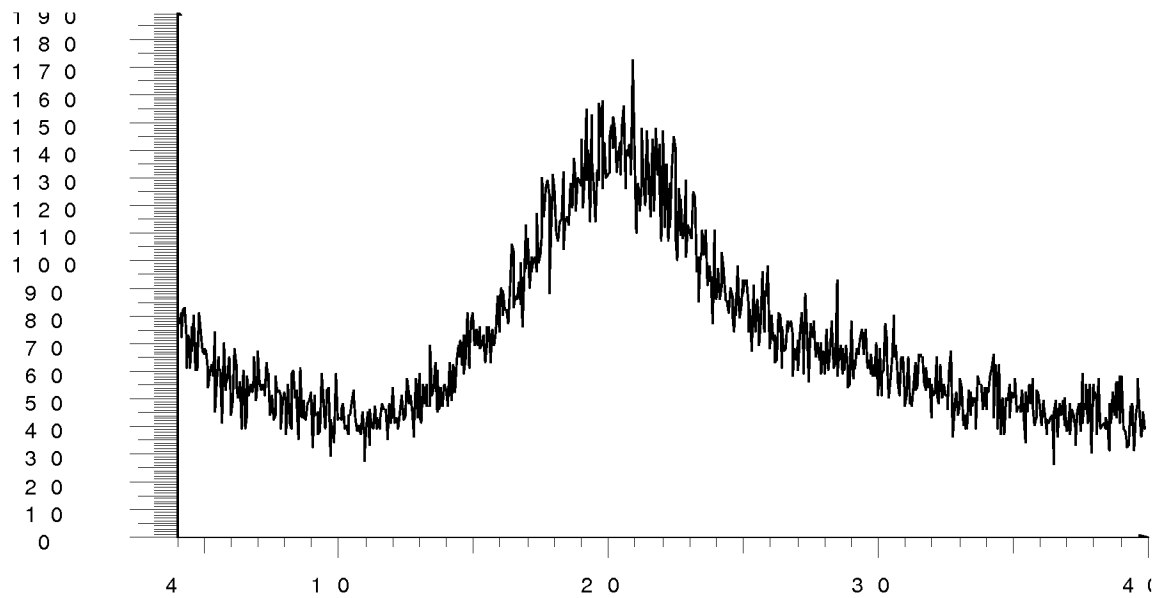


图 2

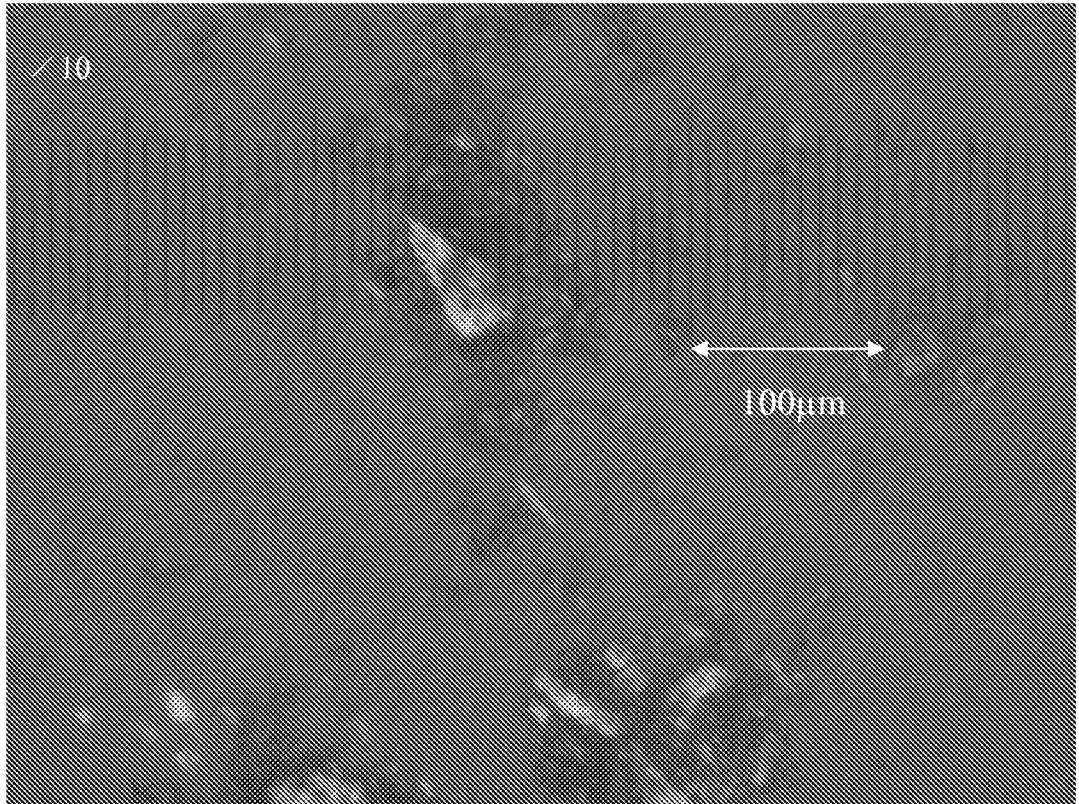


图 3

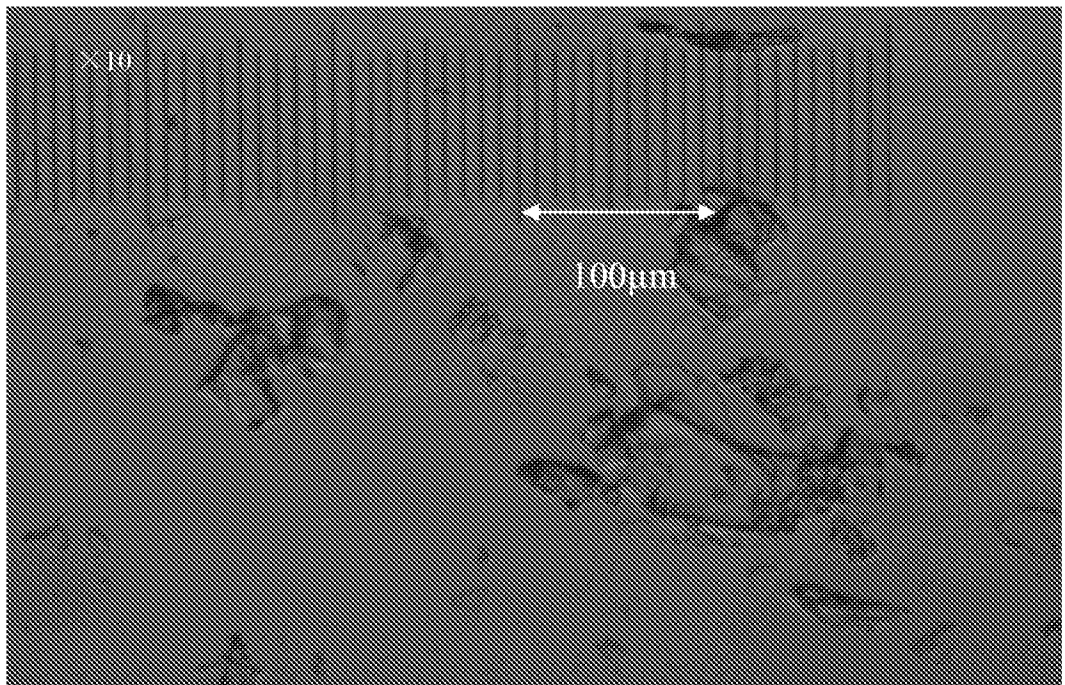


图 4

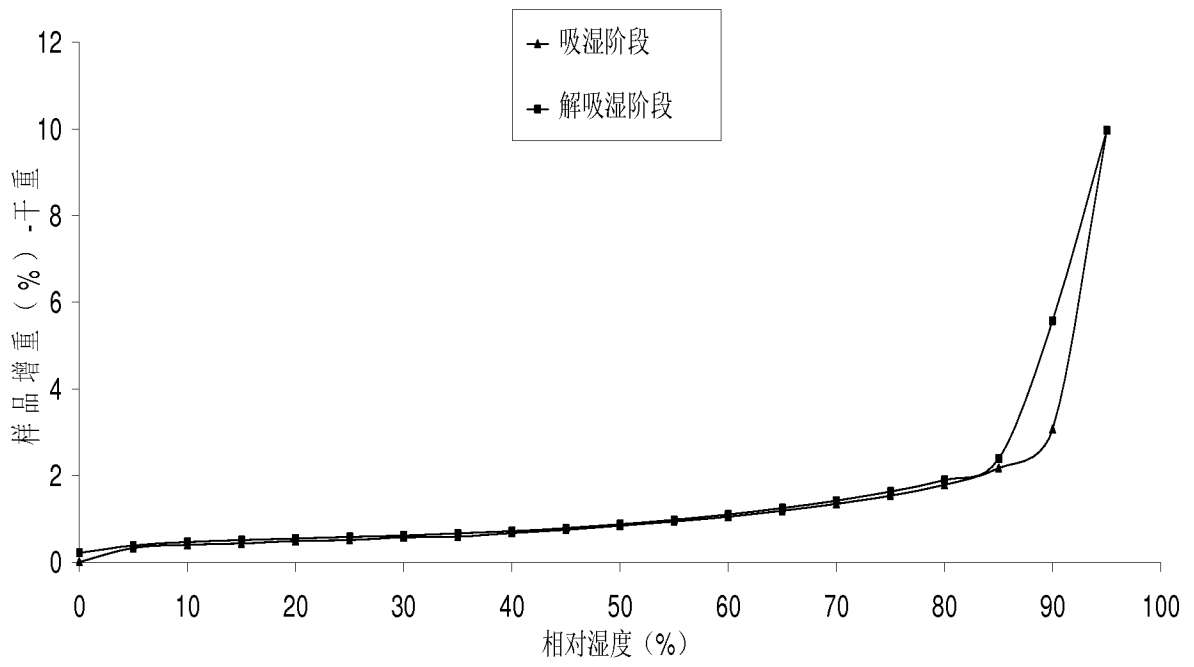


图 5

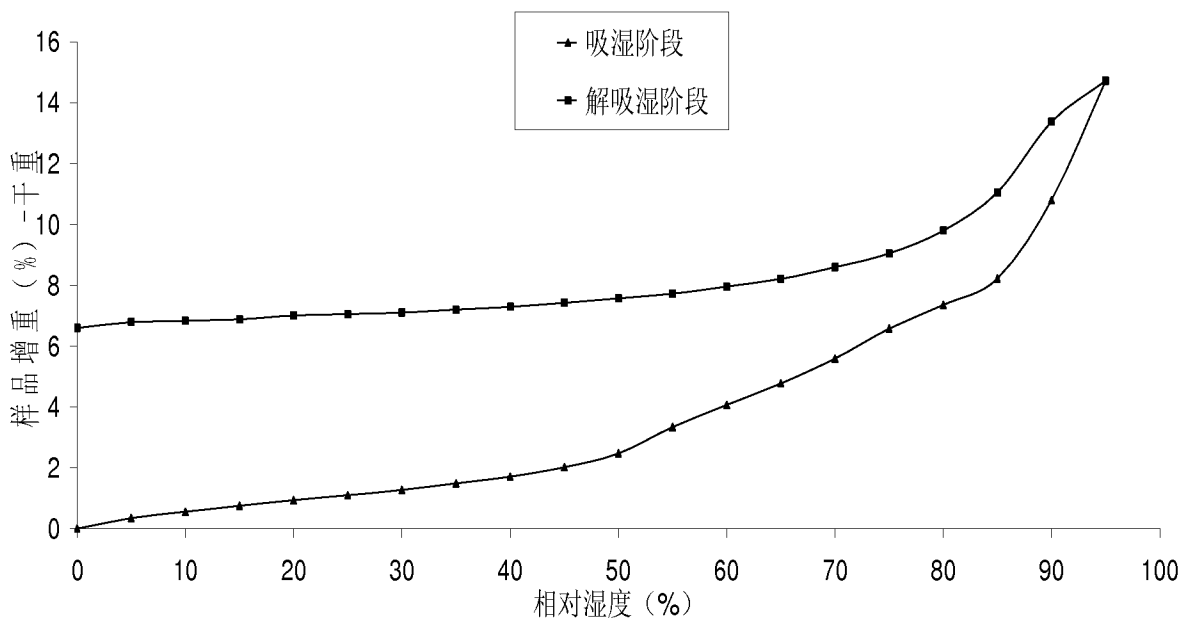


图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/090856

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07H7/04; C07D207/16

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

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

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, REG, CAPLUS, CAS RN: pyran, triol, ketopyrrolidine acid, oxetanyl, phenyl, glucitol, proline,
1393688-39-5, 147-85-3

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012109996 A1 (SHANGHAI YINGLI SCIENCE AND TECHNOLOGY CO LTD et al.) 23 August 2012 (23.08.2012) see description, pages 2-14, 22 and embodiment 51	1-15
A	WO 2008002824 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO) 03 January 2008 (03.01.2008) see description, pages 12, 13, 35, 47 and compound lh	1-15
A	WO 2007114475 A1 (ASTELLAS PHARMA INC et al.) 11 October 2007 (11.10.2007) see the whole document	1-15

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

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
17 March 2014 (17.03.2014)

Date of mailing of the international search report
27 March 2014 (27.03.2014)

Name and mailing address of the ISA
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer

YANG, Yi
Telephone No. (86-10) 62086352

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/090856

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2012109996 A1	23.08.2012	CN 102643256 A	22.08.2012
		US 2013324464 A1	05.12.2013
		EP 2676965 A1	25.12.2013
WO 2008002824 A1	03.01.2008	CA 2653344 A1	03.01.2008
		AU 2007265246 A1	03.01.2008
		US 2008004336 A1	03.01.2008
		TW 200811127 A	01.03.2008
		PE 03492008 A1	25.04.2008
		AR 061730 A1	17.09.2008
		MX 2008015377 A	16.12.2008
		NO 20085169 A	20.01.2009
		KR 20090023643 A	05.03.2009
		EP 2069374 A1	17.06.2009
		EA 200900066 A1	30.06.2009
		CN 101479287 A	08.07.2009
		JP 2009545525 A	24.12.2009
		CO 6160299 A2	20.05.2010
		NZ 574346 A	24.12.2010
		US 2011172176 A1	14.07.2011
		SG 172741 A1	28.07.2011
		NZ 589202 A	30.09.2011
		NZ 589195 A	30.09.2011
		NZ 589190 A	30.09.2011
EA 201171333 A1	30.04.2012		
EP 2457918 A2	30.05.2012		
PE 07762012 A1	27.06.2012		
BRPI 0713544 A2	08.01.2013		
CN 103145773 A	12.06.2013		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/090856

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2007114475 A1	11.10.2007	JP 2013209394 A	10.10.2013
		US 2013303467 A	14.11.2013
		CA 2649022 A1	11.10.2007
		AU 2007232763 A1	11.10.2007
		TW 200811152 A	01.03.2008
		MX 2008012705 A	15.10.2008
		EP 2009010 A1	31.12.2008
		NO 20084659 A	02.01.2009
		KR 20090015912 A	12.02.2009
		CN 101443328 A	27.05.2009
		US 2009143316 A1	04.06.2009
		ZA 200809201 A	27.01.2010
		RU 2008143362 A	10.05.2010
		BRPI 0710581 A2	16.08.2011
		KR 20120025001 A	14.03.2012
JP 5210154 B	12.06.2013		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/090856

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

C07H 7/04 (2006.01) i

C07H 1/06 (2006.01) i

C07D 207/16 (2006.01) i

A61K 31/7048 (2006.01) i

A61P 3/10 (2006.01) i

A61P 3/00 (2006.01) i

A61P 9/10 (2006.01) i

A61P 3/04 (2006.01) i

A61P 9/12 (2006.01) i

A61P 9/04 (2006.01) i

A61P 19/06 (2006.01) i

A. 主题的分类		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07H7/04, C07D207/16		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, REG, CAPLUS, 氧杂环丁烷, 苯基, 吡喃, 三醇, 山梨醇, 脯氨酸, 吡咯烷酮酸, oxetanyl, phenyl, glucitol, proline, CAS RN: 1393688-39-5, 147-85-3		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2012109996 A1(上海瓊黎科技有限公司等), 23.8 月 2012 (23.08.2012), 参见说明书第 2-14、22 页和实施例 51	1-15
A	WO 2008002824 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO), 03.1 月 2008 (03.01.2008), 参见说明书第 12、13、35、47 页, 化合物 Ih	1-15
A	WO 2007114475 A1 (ASTELLAS PHARMA INC 等), 11.10 月 2007 (11.10.2007), 参见全文	1-15
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 17.3 月 2014 (17.03.2014)		国际检索报告邮寄日期 27.3 月 2014 (27.03.2014)
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		受权官员 杨轶 电话号码: (86-10) 62086352

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/090856

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO 2012109996 A1	23.08.2012	CN 102643256 A	22.08.2012
		US 2013324464 A1	05.12.2013
		EP 2676965 A1	25.12.2013
WO 2008002824 A1	03.01.2008	CA 2653344 A1	03.01.2008
		AU 2007265246 A1	03.01.2008
		US 2008004336 A1	03.01.2008
		TW 200811127 A	01.03.2008
		PE 03492008 A1	25.04.2008
		AR 061730 A1	17.09.2008
		MX 2008015377 A	16.12.2008
		NO 20085169 A	20.01.2009
		KR 20090023643 A	05.03.2009
		EP 2069374 A1	17.06.2009
		EA 200900066 A1	30.06.2009
		CN 101479287 A	08.07.2009
		JP 2009545525 A	24.12.2009
		CO 6160299 A2	20.05.2010
		NZ 574346 A	24.12.2010
		US 2011172176 A1	14.07.2011
		SG 172741 A1	28.07.2011
		NZ 589202 A	30.09.2011
		NZ 589195 A	30.09.2011
		NZ 589190 A	30.09.2011
		EA 201171333 A1	30.04.2012
EP 2457918 A2	30.05.2012		
PE 07762012 A1	27.06.2012		
BRPI 0713544 A2	08.01.2013		
CN 103145773 A	12.06.2013		
JP 2013209394 A	10.10.2013		
US 2013303467 A	14.11.2013		
WO 2007114475 A1	11.10.2007	CA 2649022 A1	11.10.2007
		AU 2007232763 A1	11.10.2007
		TW 200811152 A	01.03.2008
		MX 2008012705 A	15.10.2008
		EP 2009010 A1	31.12.2008
		NO 20084659 A	02.01.2009

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/090856

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		KR 20090015912 A	12.02.2009
		CN 101443328 A	27.05.2009
		US 2009143316 A1	04.06.2009
		ZA 200809201 A	27.01.2010
		RU 2008143362 A	10.05.2010
		BRPI 0710581A2	16.08.2011
		KR 20120025001A	14.03.2012
		JP 5210154 B	12.06.2013

A. 主题的分类

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

C07H 7/04 (2006.01) i
C07H 1/06 (2006.01) i
C07D 207/16 (2006.01) i
A61K 31/7048 (2006.01) i
A61P 3/10 (2006.01) i
A61P 3/00 (2006.01) i
A61P 9/10 (2006.01) i
A61P 3/04 (2006.01) i
A61P 9/12 (2006.01) i
A61P 9/04 (2006.01) i
A61P 19/06 (2006.01) i