

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **017103**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2012.09.28**

(21) Номер заявки  
**200970540**

(22) Дата подачи заявки  
**2007.12.03**

(51) Int. Cl. *C07H 7/04* (2006.01)  
*A61K 31/70* (2006.01)  
*A61P 5/00* (2006.01)

---

(54) **КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ГЕМИГИДРАТА 1-(β-D-ГЛЮКОПИРАНОЗИЛ)-4-МЕТИЛ-3-[5-(4-ФТОРФЕНИЛ)-2-ТИЕНИЛМЕТИЛ]БЕНЗОЛА**

---

(31) **2006-327019; 60/868,426**

(56) **WO-A-2005/012326**

(32) **2006.12.04**

(33) **JP; US**

(43) **2009.10.30**

(86) **PCT/JP2007/073729**

(87) **WO 2008/069327 2008.06.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**МИЦУБИСИ ТАНАБЕ ФАРМА  
КОРПОРЕЙШН (JP)**

(72) Изобретатель:  
**Номура Сумихиро, Каваниси Еидзи  
(JP)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к новой кристаллической форме гемигидрата 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола, имеющей благоприятные свойства и характеризующейся своим типом порошковой дифракции рентгеновских лучей и /или инфракрасным спектром.

**017103**

**B1**

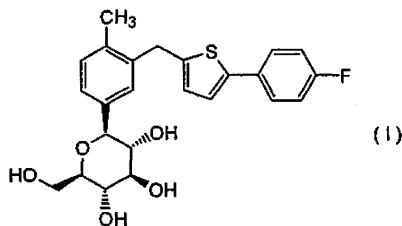
**017103**  
**B1**

### Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к кристаллической форме гемигидрата 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола, который можно применять в качестве ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы, к способам его получения и выделения. К фармацевтическим композициям, которые включают это соединение, и фармацевтически приемлемый носитель, и к фармацевтическим способам лечения.

### Описание предшествующего уровня техники

В описании документа WO 2005/012326 описан класс соединений, которые представляют собой ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы (SGLT), и, таким образом, могут применяться для лечения сахарного диабета, ожирения, диабетических осложнений и тому подобных состояний. В описании документа WO 2005/012326 описан 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензол формулы (I)



В целом, для промышленного применения важно, чтобы продукт имел хорошие качества манипулирования. Кроме того, имеется потребность в получении продукта в чистой и кристаллической форме для получения составов, удовлетворяющих существующие фармацевтические потребности и спецификации.

Также желательно, чтобы продукт был в форме, которая является легко фильтруемой и легко сушится. Кроме того, экономически желательно, чтобы продукт был устойчив в течение продолжительных периодов времени без необходимости определенных условий хранения.

Но были трудности при получении кристаллической формы соединения формулы (I) из органических растворителей.

В настоящее время было обнаружено, что гемигидрат соединения формулы (I) можно получить в кристаллической форме способом, воспроизводимым в промышленном масштабе.

### Краткое описание сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к кристаллической форме гемигидрата соединения формулы (I) в качестве нового материала, в частности, в фармацевтически приемлемой форме.

### Краткое описание чертежей

Фиг. 1 - тип порошковой дифракции рентгеновских лучей кристаллического гемигидрата соединения формулы (I).

Фиг. 2 - инфракрасный спектр кристаллического гемигидрата соединения формулы (I).

### Детальное описание изобретения

Заявители обнаружили, что соединения формулы (I) могут кристаллизоваться из содержащего воду растворителя, и кристаллическая форма гемигидрата соединения формулы (I) имеет хорошие качества и характеристики манипулирования.

Соответственно, настоящее изобретение направлено на:

1. Кристаллическую форму гемигидрата 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола.

2. Кристаллическую форму гемигидрата 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола, имеющую, по существу, такой же тип порошковой дифракции рентгеновских лучей, как показано на фиг. 1.

3. Кристаллическую форму гемигидрата 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола, имеющую, по существу, такой же инфракрасный спектр, как показано на фиг. 2.

4. Способ получения кристаллической формы гемигидрата 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола, который включает образование раствора 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола и кристаллизацию указанного гемигидрата из раствора осаждением или перекристаллизацией.

5. Фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество кристаллической формы гемигидрата 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола, и фармацевтически приемлемый носитель.

6. Способ лечения или задержки прогрессирования или начала сахарного диабета, диабетической ретинопатии, диабетической нейропатии, диабетической нефропатии, замедленного заживления ран, устойчивости к инсулину, гипергликемии, гиперинсулинемии, повышенных уровней жирных кислот в крови, повышенных уровней глицерина в крови, гиперлипидемии, ожирения, гипертриглицеридемии, син-

дрома X, диабетических осложнений, атеросклероза, или гипертонии, который включает введение терапевтически эффективного количества кристаллической формы гемигидрата 1-( $\beta$ -D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола.

Как обсуждается, настоящее изобретение включает определенную кристаллическую форму в твердом состоянии. Существуют несколько способов для характеристики таких форм, и изобретение не должно ограничиваться выбранными способами или устройствами, используемыми при характеристике соединений по настоящему изобретению. Например, в отношении типов дифракции рентгеновских лучей, величины интенсивности пиков дифракции в экспериментальных типах могут варьироваться, как известно в данной области, в первую очередь, вследствие предпочтительной ориентации (не случайной ориентации кристаллов) в полученном образце. Таким образом, объем настоящего изобретения необходимо рассматривать в свете вариабельности характеристики, которая понятна специалистам в данной области.

#### **Порошковая дифракция рентгеновских лучей**

Кристаллическая форма по настоящему изобретению (I) характеризуется его типом порошковой дифракции рентгеновских лучей. Тип дифракции рентгеновских лучей кристаллического гемигидрата соединения (I) измеряли на дифрактометре рентгеновских лучей (RINT-TTR III, Rigaku, Tokyo, Japan) с использованием облучения  $\text{CuK}_\alpha$ . Методология порошковой дифракции рентгеновских лучей следующая:

Скорость сканирования: 2,00°/мин.

Мишень:  $\text{CuK}_\alpha$ .

Напряжение: 50 кВ.

Ток: 300 мА.

Диапазон скана: от 3 до 40,0°.

Ширина взятия проб: 0,0200°.

#### **Инфракрасный спектр**

Инфракрасный спектр кристаллической формы по настоящему изобретению в минеральном масле содержит следующие основные пики: 1626, 1600, 1549 и 1507  $\text{cm}^{-1}$ .

Инфракрасный спектр кристаллического гемигидрата соединения (I) показан на сопровождающих чертежах, на которых ось ординат представляет собой коэффициент пропускания в %, а ось абсцисс представляет собой количество волн в  $\text{cm}^{-1}$ .

#### **Термогравиметрический анализ**

Наблюдалось, что кристаллическая форма по настоящему изобретению существует в форме гемигидрата. Теоретическое содержание воды в кристаллической форме по настоящему изобретению составляет 1,98%. Термогравиметрический анализ кристаллической формы по настоящему изобретению показывает потерю массы 1,705%.

Методология термогравиметрического анализа следующая: отвешивают примерно 8 мг гемигидрата соединения (I) и переносят в держатель алюминиевой ячейки для TG-50 (Shimadzu, Japan), и затем определяется термогравиметрическая (TG) термическая кривая кристаллического гемигидрата соединения (I) при скорости нагревания 5°С/мин. Типичный диапазон измерения составляет от окружающей температуры до 150°С.

Настоящее изобретение также относится к способу получения кристаллической формы гемигидрата соединения (I), который включает образование раствора соединения (I) и осаждение кристаллической формы из раствора.

Обычно кристаллическую форму гемигидрата соединения (I) можно получить из смеси соединения формулы (I), сильного растворителя и воды, необязательно содержащей слабый растворитель.

Иногда некоторые примеси могут действовать в качестве ингибиторов кристаллизации, и примеси необходимо удалять, используя обычный способ, такой как хроматографию на колонке силикагеля. Однако кристаллическую форму гемигидрата соединения формулы (I) можно даже получить из относительно нечистого соединения (I).

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму гемигидрата соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

Кристаллическое соединение по настоящему изобретению обладает активностью в качестве ингибиторов натрийзависимых переносчиков глюкозы и проявляет превосходный эффект снижения уровня глюкозы.

Ожидается, что кристаллическую форму по настоящему изобретению можно применять при лечении, профилактике или задержке прогрессирования или начала сахарного диабета (сахарного диабета типа 1 и типа 2, и т.д.), диабетических осложнений (таких как диабетическая ретинопатия, диабетическая нейропатия, диабетическая нефропатия), гипергликемии после приема пищи, замедленного заживления ран, устойчивости к инсулину, гипергликемии, гиперинсулинемии, повышенных уровней жирных кислот в крови, повышенных уровней глицерина в крови, гиперлипидемии, ожирения, гипертриглицеридемии, синдрома X, атеросклероза, или гипертонии.

Кристаллическую форму по изобретению или ее фармацевтически приемлемую соль можно вводить или перорально, или парентерально, и ее можно применять в форме подходящего фармацевтического препарата. Подходящие фармацевтические препараты для перорального введения включают, например, твердые препараты, такие как таблетки, гранулы, капсулы и порошки, или препараты в виде раствора, суспензионные препараты, эмульсионные препараты и им подобные. Подходящие фармацевтические препараты для парентерального введения включают, например, суппозитории, инъекционные препараты или препараты для внутривенного капельного введения, применение дистиллированной воды для инъекций, раствора физиологического раствора или водного раствора глюкозы; и ингаляционные препараты.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению будут содержать на единицу дозировки, например таблетку, капсулу, порошок, инъекционную дозу, суппозиторий, чайную ложку и тому подобную, примерно от 0,01 мг/кг до примерно 100 мг/кг массы тела (предпочтительно, примерно от 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг; а предпочтительнее, примерно от 0,01 мг/кг до примерно 30 мг/кг) активного ингредиента, и могут вводиться в дозировке примерно от 0,01 мг/кг до примерно 100 мг/кг массы тела (предпочтительно, примерно от 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг; а предпочтительнее, примерно от 0,01 мг/кг до примерно 30 мг/кг). Способ лечения расстройства, описанного в настоящем изобретении, можно также проводить, используя фармацевтическую композицию, содержащую кристаллическую форму, определенную в настоящем описании, и фармацевтически приемлемый носитель. Лекарственная форма будет содержать примерно от 0,01 мг/кг до примерно 100 мг/кг массы тела (предпочтительно, примерно от 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг; а предпочтительнее примерно от 0,01 до примерно 30 мг/кг) активного ингредиента, и может включаться в любую форму, подходящую для выбранного способа введения. Однако дозировки могут варьироваться, в зависимости от путей введения, потребностей индивидуума, тяжести подвергаемого лечению состояния и используемого соединения. Можно использовать или введение 1 раз/день или введение через определенные периоды времени.

При необходимости, можно применять кристаллическую форму по настоящему изобретению в комбинации с одним или несколькими другими противодиабетическими средствами, средствами против триглицеридемии и/или средствами для лечения других заболеваний. Настоящие соединения и эти другие средства можно вводить в одной и той же лекарственной форме или в отдельной лекарственной форме или путем инъекции.

Дозировка этих средств может варьироваться в соответствии, например, с возрастом, массой тела, состоянием пациентов, путями введения и лекарственными формами.

Эти фармацевтические композиции можно вводить перорально виду млекопитающего, включающему людей, обезьян и собак, в лекарственной форме, например, в виде таблетки, капсулы, гранулы или порошка, или вводить парентерально в форме инъекционного препарата, или интраназально, или в форме трансдермальной системы.

Кристаллическую форму гемигидрата соединения формулы (I) можно получить в форме смеси соединения (I), сильного растворителя и воды, необязательно содержащей слабый растворитель.

Примеры сильных растворителей, которые были найдены подходящими, включают кетоны (например, ацетон, 2-бутанон),

сложные эфиры (например, этилацетат, метилацетат), спирты (например, метанол, этанол, изопропанол) и смесь этих растворителей. Примеры слабых растворителей включают алканы (например, гексан, гептан), ароматические углеводороды (например, бензол, толуол), простые эфиры (например, простой диэтиловый эфир, простой диметиловый эфир, простой диизопропиловый эфир) и смесь этих растворителей.

Один предпочтительный способ получения кристаллической формы гемигидрата соединения формулы (I) обычно включает растворение в сильном растворителе (например, кетонах или сложных эфирах) неочищенного или аморфного соединения формулы (I), полученного в соответствии с процедурами, описанными в документе 2005/012326, и добавление воды и слабого растворителя (например, алканов или простых эфиров) к полученному раствору с последующей фильтрацией.

В случае, когда сильный растворитель растворим в воде, то слабый растворитель не следует использовать, и воду можно добавлять к раствору соединения формулы (I) в сильном растворителе с тем, чтобы растворимость соединения формулы (I) в растворе могла снизиться.

В случае, когда используется слабый растворитель, вода предпочтительно используется в количестве от 1 до 10 молярных эквивалентов к соединению формулы (I), то сильный растворитель предпочтительно используется в количестве 10-100 объемов воды, а слабый растворитель предпочтительно используется в количестве от 0,1 до 10 объемов сильного растворителя.

Точные условия, в которых образуется кристаллическая форма гемигидрата соединения (I), можно определить эмпирически.

В этих условиях кристаллизация может предпочтительно проводиться при пониженной, окружающей или повышенной температуре.

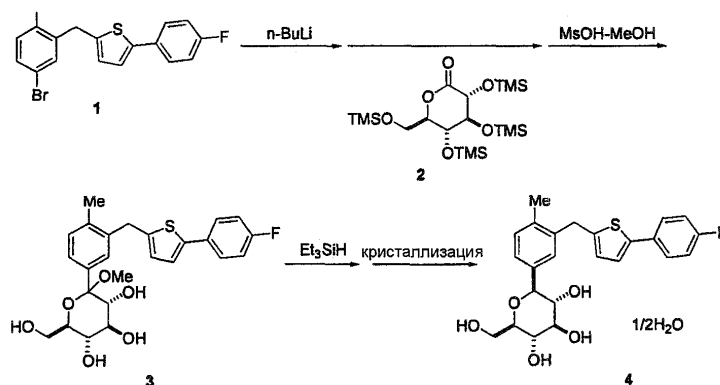
Кристаллическую форму гемигидрата соединения (I) значительно легче изолировать, чем аморфную форму соединения, и можно отфильтровать из среды кристаллизации после охлаждения, промыть и высушить. Кристаллическая форма по настоящему изобретению также может быть более устойчива, чем

аморфная форма соединения формулы (I).

### Примеры

Пример 1. Кристаллический гемигидрат 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола

1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензол получают таким же образом, как описано в документе WO 2005/012326.



(1) К раствору 5-бром-1-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]-2-метилбензола (1, 28,9 г) в тетрагидрофуране (480 мл) и толуоле (480 мл) по каплям добавляют н-бутиллитий (1,6М раствор гексана, 50,0 мл) при температуре от -67 до -70°C в атмосфере аргона и смесь перемешивают в течение 20 мин при той же температуре. К ней по каплям добавляют раствор соединения 2 (34,0 г) в толуоле (240 мл) при той же температуре и смесь далее перемешивают в течение 1 ч при той же температуре. Затем к ней по каплям добавляют раствор метансульфоновой кислоты (21,0 г) в метаноле (480 мл), полученной смеси дают возможность согреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 17 ч. Смесь охлаждают при охлаждении льдом-водой и к ней добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом, объединенный органический слой промывают рассолом и сушат над сульфатом магния. Нерастворимый материал отфильтровывают и растворитель выпаривают под пониженным давлением. Остаток растирают в порошок с толуолом (100 мл) гексаном (400 мл) для получения 1-(1-метоксиглюкопираносил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола (3) (31,6 г). АРСІ-Масс m/Z 492 (M+NH<sub>4</sub>).

(2) Раствор 3 (63,1 г) и триэтилсилана (46,4 г) в дихлорметане (660 мл) охлаждают на бане с сухим льдом-ацетоном в атмосфере аргона, и к нему по каплям добавляют комплекс трифторида бора-этилацетата (50,0 мл), и смесь перемешивают при той же температуре. Смеси дают возможность согреться до 0°C и перемешивают в течение 2 ч. При той же температуре добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (800 мл) и смесь перемешивают в течение 30 мин. Органический растворитель выпаривают под пониженным давлением, остаток вливают в воду и дважды экстрагируют этилацетатом. Органический слой дважды промывают водой, сушат над сульфатом магния и обрабатывают активированным углеродом. Нерастворимый материал отфильтровывают и растворитель выпаривают под пониженным давлением. Остаток растворяют в этилацетате (300 мл) и к нему добавляют простой диэтиловый эфир (600 мл) и H<sub>2</sub>O (6 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и осадок собирают, промывают этилацетатом - простым диэтиловым эфиром (1:4) и сушат под пониженным давлением при комнатной температур для получения гемигидрата 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола (33,5 г) в виде бесцветных кристаллов. Точка плавления 98-100°C. АРСІ-Масс m/Z 462 (M+NH<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,26 (3H, c), 3,13-3,28 (4H, м), 3,44 (1H, м), 3,69 (1H, м), 3,96 (1H, д, J = 9,3 Гц), 4,10, 4,15 (каждый 1H, д, J = 16,0 Гц), 4,43 (1H, т, J = 5,8 Гц), 4,72 (1H, д, J = 5,6 Гц), 4,92 (2H, д, J = 4,8 Гц), 6,80 (1H, д, J = 3,5 Гц), 7,11-7,15 (2H, м), 7,18-7,25 (3H, м), 7,28 (1H, д, J = 3,5 Гц), 7,59 (2H, дд, J = 8,8, 5,4 Гц), аналитически рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FO<sub>5</sub>S·0,5 H<sub>2</sub>O: C, 63,56; H, 5,78; F, 4,19; S, 7,07. Найдено: C, 63,52; H, 5,72; F, 4,08; S, 7,00.

Пример 2.

Аморфный порошок 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола (1,62 г) растворяют в ацетоне (15 мл) и к нему добавляют H<sub>2</sub>O (30 мл) и зародыш кристаллизации. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, осадок собирают, промывают ацетоном-H<sub>2</sub>O (1:4, 30 мл) и сушат под пониженным давлением при комнатной температуре для получения гемигидрата 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола (1,52 г) в виде бесцветных кристаллов. Температура плавления 97-100°C.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма гемигидрата 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола, имеющая, по существу, такой тип порошковой дифракции рентгеновских лучей, как показано на фиг. 1.

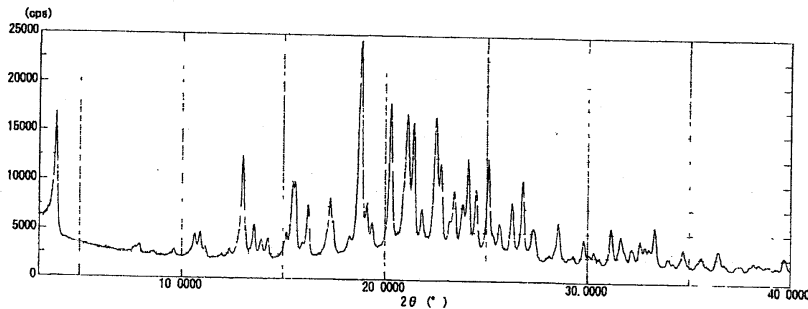
2. Кристаллическая форма гемигидрата 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола, имеющая, по существу, такой инфракрасный спектр, как показано на фиг. 2.

3. Способ получения кристаллической формы гемигидрата по п.1 или 2, включающий образование раствора 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола в содержащем воду растворителе и кристаллизацию указанного гемигидрата из раствора осаждением или перекристаллизацией.

4. Фармацевтическая композиция, обладающая SGLT2 ингибиторной активностью для лечения или задержки прогрессирования или начала сахарного диабета, диабетической ретинопатии, диабетической нейропатии, диабетической нефропатии, замедленного заживления ран, устойчивости к инсулину, гипергликемии, гиперинсулинемии, повышенных уровней жирных кислот в крови, повышенных уровней глицерина в крови, гиперлипидемии, ожирения, гипертриглицеридемии, синдрома X, диабетических осложнений, атеросклероза или гипертонии, включающая эффективное количество кристаллической формы гемигидрата 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола по п.1 или 2, и фармацевтически приемлемый носитель.

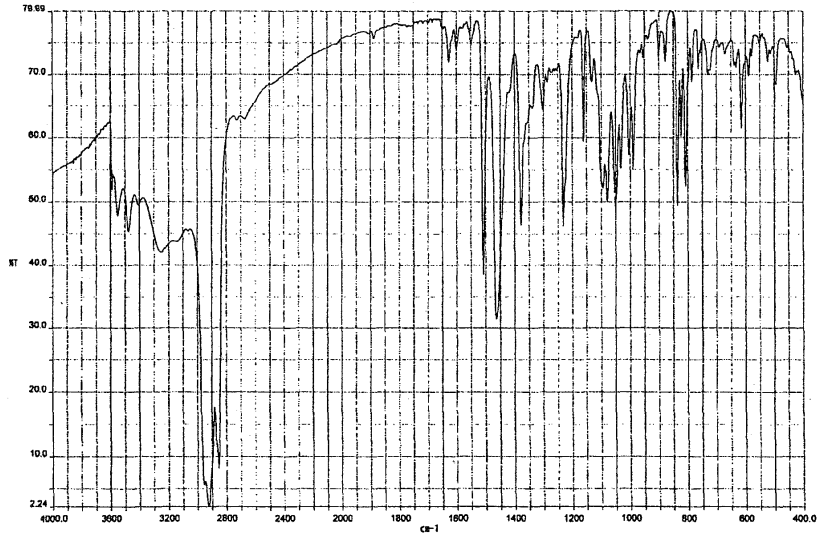
5. Способ лечения или задержки прогрессирования или начала сахарного диабета, диабетической ретинопатии, диабетической нейропатии, диабетической нефропатии, замедленного заживления ран, устойчивости к инсулину, гипергликемии, гиперинсулинемии, повышенных уровней жирных кислот в крови, повышенных уровней глицерина в крови, гиперлипидемии, ожирения, гипертриглицеридемии, синдрома X, диабетических осложнений, атеросклероза или гипертонии, который включает введение терапевтически эффективного количества кристаллической формы гемигидрата 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола по п.1 или 2.

6. Применение кристаллической формы гемигидрата 1-(β-D-глюкопиранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфенил)-2-тиенилметил]бензола по п.1 или 2 для получения медикамента для лечения или задержки прогрессирования или начала сахарного диабета, диабетической ретинопатии, диабетической нейропатии, диабетической нефропатии, замедленного заживления ран, устойчивости к инсулину, гипергликемии, гиперинсулинемии, повышенных уровней жирных кислот в крови, повышенных уровней глицерина в крови, гиперлипидемии, ожирения, гипертриглицеридемии, синдрома X, диабетических осложнений, атеросклероза или гипертонии.



Порошковая дифракция рентгеновских лучей

Фиг. 1



Фиг. 2

