



УКРАЇНА

(19) UA (11) 93135 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07H 7/00

A61K 31/70

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА ГЕМІДРАТУ 1-( $\beta$ -D-ГЛЮКОПІРАНОЗИЛ)-4-МЕТИЛ-3-[5-(4-ФТОРФЕНІЛ)-2-ТІЕНІЛМЕТИЛ]БЕНЗОЛУ

1

2

(21) а200906994

(22) 03.12.2007

(24) 10.01.2011

(86) PCT/JP2007/073729, 03.12.2007

(31) 2006-327019

(32) 04.12.2006

(33) JP

(31) 60/868,426

(32) 04.12.2006

(33) US

(46) 10.01.2011, Бюл.№ 1, 2011 р.

(72) НОМУРА СУМІХІРО, JP, КАВАІШІ ЕЙДЖІ, JP

(73) МІЦУБІСІ ТАНАБЕ ФАРМА КОРПОРЕЙШН, JP

(56) WO 2005/012326 A, 10.02.2005

US 2005/0233988 A1, 20/10/2005

(57) 1. Кристалічна форма гемідрату 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тіенілметил] бензолу, яка має порошкову рентгенограму, яка містить наступні значення  $2\theta$ , виміряні за допомогою  $\text{CuK}\alpha$  опромінювання:  $4,36 \pm 0,2$ ,  $13,54 \pm 0,2$ ,  $16,00 \pm 0,2$ ,  $19,32 \pm 0,2$  та  $20,80 \pm 0,2$ .

2. Кристалічна форма гемідрату 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тіенілметил] бензолу, рентгенограма якої є практично такою, як вказано на Фіг 1.

3. Кристалічна форма гемідрату 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тіенілметил] бензолу, інфрачервоний спектр якої є практично таким, як вказано на Фіг. 2.

4. Спосіб одержання кристалічної форми гемідрату 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тіенілметил] бензолу, який включає утворення розчину 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тіенілметил]бензолу та

кристалізацію вказаного гемідрату з розчину шляхом осадження або перекристалізації.

5. Фармацевтична композиція, яка містить ефективну кількість кристалічної форми гемідрату 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тіенілметил] бензолу та фармацевтично прийнятний носій.

6. Спосіб лікування або затримки розвитку або попередження появи цукрового діабету, діабетичної ретинопатії, діабетичної невропатії, діабетичної нефропатії, затримки загоєння ран, інсулінорезистентності, гіперглікемії, гіперінсулінемії, підвищеного рівня жирних кислот у крові, підвищеного рівня гліцерину у крові, гіперліпідемії, ожиріння, гіпертригліцеридемії, Синдрому Х, діабетичних ускладнень, атеросклерозу або підвищеного кров'яного тиску, який включає введення терапевтично ефективної кількості кристалічної форми гемідрату за п. 1, 2 або 3.

7. Застосування кристалічної форми гемідрату 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тіенілметил]бензолу за п. 1, 2 або 3 для виготовлення медикаменту для лікування або затримки розвитку або попередження появи цукрового діабету, діабетичної ретинопатії, діабетичної невропатії, діабетичної нефропатії, затримки загоєння ран, інсулінорезистентності, гіперглікемії, гіперінсулінемії, підвищеного рівня жирних кислот у крові, підвищеного рівня гліцерину у крові, гіперліпідемії, ожиріння, гіпертригліцеридемії, Синдрому Х, діабетичних ускладнень, атеросклерозу або підвищеного кров'яного тиску.

Передумови винаходу

Галузь винаходу

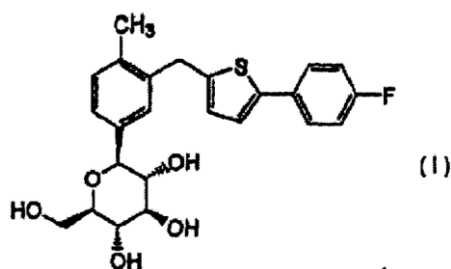
Даний винахід стосується кристалічної форми гемідрату 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тіенілметил]бензолу, придатної для

застосування як інгібітора натрій-залежного транспорту глюкози, способів її одержання та виділення, фармацевтичних композицій, які містять таку сполуку та фармацевтично прийнятний носій, та фармацевтичних способів лікування.

(19) UA (11) 93135 (13) C2

Попередній рівень техніки

У міжнародній публікації WO 2005/012326 описано клас сполук, які є інгібіторами натрій залежного транспортера глюкози (SGLT) та, таким чином, їх терапевтичне застосування для лікування діабету, ожиріння, ускладнень діабету тощо. У міжнародній публікації WO 2005/012326 описано 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил]бензол формули (I):



Взагалі для комерційного застосування продукт повинен мати гарні технологічні характеристики. Окрім цього, важливо отримати продукт у чистій та кристалічній формі, для того, щоб композиції могли відповідати точним фармацевтичним вимогам та завданням.

Також, бажано отримати продукт, який можна швидко фільтрувати та легко висушувати. Окрім цього, з економічної точки зору бажано, щоб продукт був стабільним протягом довгого часу, без потреби у спеціалізованих умовах зберігання.

Проте існували труднощі у отриманні кристалічної форми сполуки формули (I) з органічних розчинників.

Зараз виявили, що гемігідрат сполуки формули (I) можна одержати у кристалічній формі за способом, відтворюваним у промисловому масштабі.

Резюме винаходу

Даний винахід стосується кристалічної форми гемігідрату сполуки формули (I) як нового матеріалу, зокрема, у фармацевтично прийнятній формі.

Короткий опис фігури

Фігура 1:

Порошкова рентгенограма кристалічної форми гемігідрату сполуки формули (I).

Фігура 2:

Інфрачервоний спектр кристалічної форми гемігідрату сполуки формули (I).

Детальний опис винаходу

Винахідники даного винаходу виявили, що сполуки формули (I) можна кристалізувати з розчинника, який містить воду, та кристалічна форма гемігідрату сполук формули (I) має гарні технічні характеристики та показники.

Відповідно, даний винахід стосується:

1. Кристалічної форми гемігідрату 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил]бензолу.

2. Кристалічної форми гемігідрату 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил]бензолу, яка відрізняється тим, що порошкова рентгенограма містить наступні значення  $2\Theta$ , виміряні з використанням  $\text{CuK}_\alpha$  опромі-

нення:  $4,36 \pm 0,2$ ,  $13,54 \pm 0,2$ ,  $16,00 \pm 0,2$ ,  $19,32 \pm 0,2$ ,  $20,80 \pm 0,2$ .

3. Кристалічної форми гемігідрату 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил]бензол, яка має по суті таку ж порошкову рентгенограму як зазначено на Фіг. 1.

4. Кристалічної форми гемігідрату 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил]бензол, яка має по суті такий же інфрачервоний спектр як зазначено на Фіг. 2.

5. Спосіб одержання кристалічної форми гемігідрату 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил]бензолу, який включає утворення розчину 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил]бензолу та кристалізацію вказаного гемігідрату з розчину шляхом осадження або перекристалізації.

6. Фармацевтична композиція, яка містить ефективну кількість кристалічної форми гемігідрату 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил]бензолу та фармацевтично прийнятний носій.

7. Спосіб лікування або затримки розвитку або попередження появи цукрового діабету, діабетичної ретинопатії, діабетичної невропатії, діабетичної нефропатії, затримки загоєння ран, інсулінорезистентності, гіперглікемії, гіперінсулінемії, підвищеного рівня жирних кислот у крові, підвищеного рівня гліцерину у крові, гіперліпідемії, ожиріння, гіпертригліцеридемії, Синдрому X, діабетичних ускладнень, атеросклерозу або підвищеного кров'яного тиску, який включає введення терапевтично ефективної кількості кристалічної форми гемігідрату 1-( $\beta$ -D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил]бензолу.

Як зазначено, даний винахід включає певну кристалічну форму у твердому стані. Існує декілька способів характеризування таких форм, та даний винахід не обмежується вибраними способами або приладами, використаними для характеризування сполук даного винаходу. Наприклад, відносно рентгенограми, дифракція інтенсивності піків експериментальних моделей може відрізнятися, як відомо у галузі, по-перше завдяки бажаній орієнтації (невипадковій орієнтації кристалів) у підготовленому зразку. Таким чином, рамки даного винаходу повинні розглядатись в світлі змінюваності характеристик, що може бути оцінено середнім фахівцем в цій галузі.

Рентгенограма

Кристалічна форма даного винаходу (I) характеризується її рентгенограмою. Рентгенограму кристалічної форми гемігідрату сполуки (I) вимірювали на рентгенівському дифрактометрі (RINT-TTR III, Rigaku, Tokyo, Japan) з використанням  $\text{CuK}_\alpha$  опромінювання. Методологія рентгенограми є наступною:

Швидкість сканування: 2,00 градуси/хв.

Мішень:  $\text{CuK}_\alpha$

Напруга: 50 kV.

Потік: 300 mA.

Галузь даних, що сканують: від 3 до 40,0 градусів.

Ширина зразка: 0,0200 градусів.

Інфрачервоний спектр

Інфрачервоний спектр кристалічної форми даного винаходу у неорганічній олії включає наступні головні піки: 1626, 1600, 1549 та 1507  $\text{cm}^{-1}$ .

Інфрачервоний спектр кристалічної форми гемігідрату сполуки (I) показано у супровідних фігурах, де на ординаті вказано коефіцієнт пропускання у % та на абсцисі вказано хвильове число у  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Термогравіметричний аналіз

Виявили, що кристалічна форма даного винаходу існує у формі гемігідрату. Теоретичний вміст води у кристалічній формі даного винаходу становить 1,98%. Термогравіметричний аналіз кристалічної форми даного винаходу показує втрату маси на 1,705%.

Методологія термогравіметричного аналізу є наступною: зважують приблизно 8 мг гемігідрату сполуки (I) та переносять у алюмінієву кювету для TG-50 (Shimadzu, Japan), та після цього визначають термогравіметричну (ТГ) теплову криву кристалічної форми гемігідрату сполуки (I) при швидкості нагрівання 5°C /хв. Звичайний рівень вимірювання становить від температури навколишнього середовища до 150°C.

Даний винахід також стосується способу для виготовлення кристалічної форми гемігідрату сполуки (I), який включає одержання розчину сполуки (I) та виготовлення кристалічної форми із розчину.

Зазвичай, кристалічний гемігідрат сполуки (I) одержують з суміші сполуки формули (I), гарного розчинника та води, яка необов'язково містить слабкий розчинник. Інколи деякі домішки реагують як інгібітори кристалізації, та тому їх потрібно видалити звичайним способом, таким як колоночна хроматографія на силікагелі. Однак, кристалічний гемігідрат сполуки формули (I) одержують з відносно нечистої сполуки (I).

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка містить кристалічну форму гемігідрату сполуки (I) та фармацевтично прийнятний носій. Кристалічна форма сполуки даного винаходу проявляє активність як інгібітор натрій-залежного транспортеру глюкози та має значний вплив на зниження рівня глюкози у крові.

Вважають, що кристалічна форма даного винаходу є придатною для лікування, попередження або затримки розвитку або виникнення цукрового діабету (цукровий діабет першого та другого типу тощо), діабетичних ускладнень (таких як діабетична ретинопатія, діабетична невропатія, діабетична нефропатія), післяобідньої гіперглікемії, затримки за живлення ран, інсулінорезистентності, гіперглікемії, гіперінсулінемії, підвищеного рівня жирних кислот у крові, підвищеного рівня гліцерину у крові, гіперліпідемії, ожиріння, гіпертригліцеридимії, синдрому X, атеросклерозу або підвищеного кров'яного тиску.

Кристалічну форму даного винаходу або її фармацевтично прийнятні солі вводять як орально, так і парентерально, та використовують у формі придатних фармацевтичних композицій. Придатні фармацевтичні композиції для орального введення включають, наприклад, тверді композиції такі як таблетки, гранули, капсули та порошок, або рідкі розчини, суспензії, емульсії тощо. Придатні

фармацевтичні композиції для патентерального введення включають, наприклад, супозиторії; розчини для ін'єкцій або внутрішньовенні крапельниці з використанням дистильованої води для ін'єкцій, фізіологічного розчину або водного розчину глюкози; та інгаляції.

У даному документі фармацевтичні композиції будуть містити на кожну дозу, наприклад, таблетку, капсулу, порошок, ін'єкцію, супозиторій, чайну ложку тощо, від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 100 мг/кг маси тіла (бажано від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 50 мг/кг та більш бажано від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 30 мг/кг) активної сполуки, та можуть вводиться у дозі від приблизно 0,01 мг/кг/добу до приблизно 100мг/кг/добу (бажано від приблизно 0,01мг/кг/добу до приблизно 50 мг/кг/добу та більш бажано від приблизно 0,01 мг/кг/добу до приблизно 30 мг/кг/добу). Спосіб лікування розладу, описаний у даному винаході, також здійснюють з використанням фармацевтичної композиції, яка містить кристалічну форму, як зазначено у даному документі, та фармацевтично прийнятний носій. Дозування містить від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 100 мг/кг (бажано від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 50 мг/кг; та, більш бажано, від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 30 мг/кг) активної сполуки, та може використовуватись у будь-якій формі, придатній для вибраного шляху введення. Дозування, однак, змінюють в залежності від шляху введення, потреб об'єкту, складності стану та сполуки, яку застосовують. Можна використовувати або денне введення або пост-періодичне дозування.

Кристалічну форму даного винаходу застосовують у разі необхідності у комбінації із одним або кількома іншими анти-діабетичними агентами, анти-гіперглікемічними агентами та/або агентами для лікування інших хвороб. Сполуки даного винаходу та вказані інші агенти можна вводити у такому ж дозуванні, або як окрему лікарську форму для орального введення, або як ін'єкцію.

Дозування вказаних агентів змінюють в залежності від, наприклад, віку, маси тіла, стану пацієнта, шляху введення та лікарської форми.

Вказані фармацевтичні композиції орально вводять ссавцям, зокрема людям, людиноподібним мавпам та собакам, у лікарській формі, наприклад, таблетці, капсулі, гранулі або порошку, або вводять парентерально у формі ін'єкцій, або інтраназально, або у формі трансдермального пластиру.

Кристалічну форму гемігідрату сполуки формули (I) одержують з суміші сполуки (I), сильного розчинника та води, яка необов'язково містить слабкий розчинник.

Приклади придатних сильних розчинників включають кетони (наприклад, ацетон, 2-бутанон), естери (наприклад, етилацетат, метилацетат), спирти (наприклад, метанол, етанол, і-пропанол) та суміші вказаних розчинників. Приклади слабких розчинників включають алкани (наприклад, гексан, гептан), ароматичні вуглеводні (наприклад, бензол, толуол), етери (наприклад, діетиловий етер, диметилловий етер, діізопропіловий етер) та суміші

вказаних розчинників. Одним з бажаних способів одержання кристалічної форми гемігідрату сполуки формули (I) зазвичай включає розчинення у сильному розчиннику (наприклад, кетони або естери) неочищеної або аморфної сполуки формули (I), одержаної згідно з способами, описаними у міжнародній публікації WO 2005/012326, та додавання води та слабого розчинника (наприклад, алкани або етери) до отриманого розчину, після чого здійснюють фільтрування.

У випадку, коли сильний розчинник є розчинним у воді, не має необхідності використовувати слабкий розчинник, тоді до розчину сполуки формули (I) у сильному розчиннику можна додавати воду, таким чином зменшуючи розчинність сполуки формули (I) у розчині.

У випадку, коли застосовують слабкий розчинник, воду додають у кількості від 1 до 10 молярних еквівалентів сполуки формули (I), сильний розчинник бажано застосовують у кількості від 10 до 100 об'ємів води, та слабкий розчинник бажано засто-

совують у кількості від 0,1 до 10 об'ємів сильного розчинника.

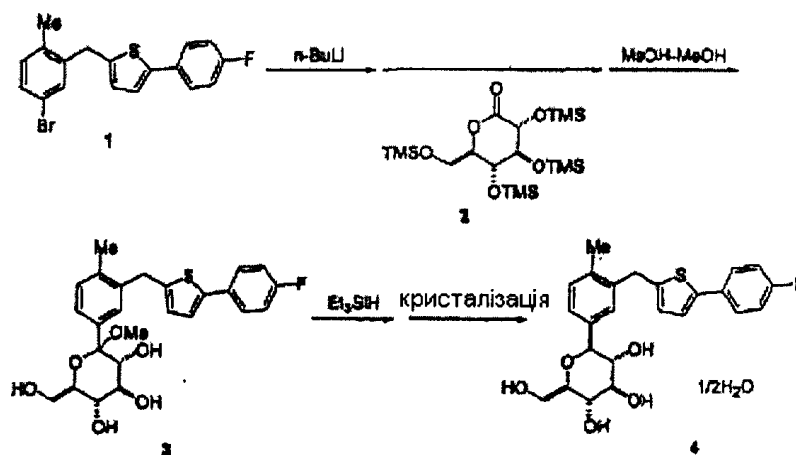
Певні умови при яких утворюється кристалічний гемігідрат сполуки (I) визначають емпірично.

В цих умовах кристалізацію здійснюють при пониженій, кімнатній або підвищеній температурах. Кристалічну форму гемігідрату сполуки формули (I) значно легше відокремити ніж аморфну форму сполуки, та її відфільтровують з кристалізаційного середовища після охолодження, промивання та висушування. Також кристалічна форма даного винаходу є більш стабільною, ніж аморфна форма сполуки формули (I).

Приклади

Приклад 1: кристалічна форма гемігідрату 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил]бензолу

1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил]бензол одержували за способом, описаним у міжнародній публікації WO 2005/012326.



(1) До розчину 5-бром-1-[5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил]-2-метилбензолу (1) (28,9 г) у тетрагідрофурані (480 мл) та толуолі (480 мл) додавали краплями н-бутил літію (1,6 М розчин гексану, 50,0 мл) при -67 до -70°C у атмосфері аргону, та суміш струшували протягом 20 хв. при тій самій температурі. До суміші краплями додавали розчин (2) (34,0 г) у толуолі (240 мл) при тій самій температурі, та після цього суміш струшували протягом години при тій самій температурі. Після цього до суміші краплями додавали розчин метансульфокислоти (21,0 г) у метанолі (480 мл), та отриману суміш нагрівали до кімнатної температури та струшували протягом 17 годин. Суміш охолоджували за допомогою льоду, та до неї додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом, та комбінований органічний шар промивали сольовим розчином та висушували над сульфатом магнію. Нерозчинну частину відфільтровували та розчинник випаровували при пониженому тиску. Залишок розтирали в порошок з толуол (100 мл) - гексаном (400 мл) для отримання 1-(1-метоксиглюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил]бензолу (3) (31,6 г). APCI- Mass m/z 492 (YH-NH<sub>4</sub>). (2) Розчин 3 (63,1 г)

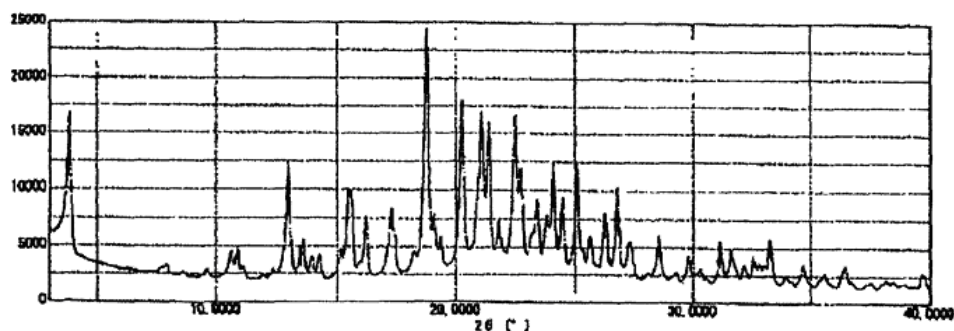
та триетилсилан (46,4 г) у дихлорметані (660 мл) охолоджували у ванні з сухого льоду-ацетону в атмосфері аргону, та до розчину краплями додавали комплекс трифторид бору-етиловий етер (50,0 мл), та суміш струшували при тій самій температурі. Суміш нагрівали до 0°C та струшували протягом 2 годин. При тій самій температурі додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (800 мл), та суміш струшували протягом 30хв. Органічний розчинник випаровували при пониженому тиску, та залишок поміщали у воду та двічі екстрагували етилацетатом. Органічний шар двічі промивали водою, висушували над сульфатом магнію та обробляли активованим вугіллям. Нерозчинну частину відфільтровували та розчинник випаровували при пониженому тиску. Залишок розчиняли у етилацетаті (300 мл), та туди додавали діетиловий етер (600 мл) та H<sub>2</sub>O (6 мл). Суміш струшували при кімнатній температурі протягом ночі та збирали осад, промивали етилацетат-діетиловим етером (1:4) та висушували при пониженому тиску при кімнатній температурі для отримання гемігідрату 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил]бензолу (33,5 г) як безбарвних кристалів, mp 98-100°C. APCI-Mass

m/Z 462 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>. <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, d, J=9,3 Гц), 4,10, 4,15 (кожен 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, dd, J=8,8, 5,4 Гц). Дані розраховані для C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FO<sub>5</sub>S-CSH<sub>2</sub>O: C, 63,56; H, 5,78; F, 4,19; S, 7,07. Виявлені: C, 63,52; H, 5,72; F, 4,08; S, 7,00.

Приклад 2

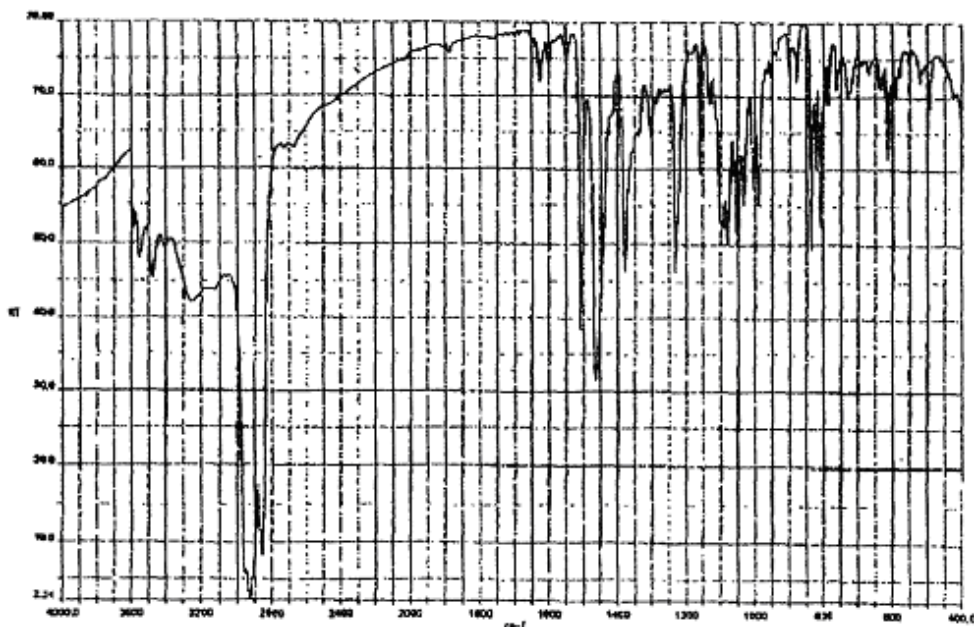
Аморфний порошок 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил]бензолу (1,62 г) розчиняли у ацетоні (15 мл), та туди додавали H<sub>2</sub>O (30 мл) та кристали. Суміш струшували при кімнатній температурі протягом 18 годин та збирали осад, промивали ацетоном - H<sub>2</sub>O (1:4, 30мл) та висушували при пониженому тиску при кімнатній температурі для отримання гемігідрату 1-(β-D-глюкопіранозил)-4-метил-3-[5-(4-фторфеніл)-2-тієнілметил]бензолу (1,52 г) як безбарвних кристалів, температура плавлення 97-100°C.

Порошкова рентгенограма



ФІГ. 1

Інфрачервоний спектр



ФІГ. 2