



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104411700 A

(43) 申请公布日 2015.03.11

(21) 申请号 201380035675.3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013.07.24

*C07D 401/14*(2006.01)

(30) 优先权数据

*A61K 31/444*(2006.01)

2012-177539 2012.07.25 JP

*A61P 19/06*(2006.01)

*A61P 43/00*(2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015.01.04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2013/070004 2013.07.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/017515 JA 2014.01.30

(71) 申请人 株式会社富士药品

地址 日本埼玉县

(72) 发明人 岩渊刚行 宫田幸帆 佐藤隆弘

雨田淳一郎 神藤高光 井上正

中野浩行

(74) 专利代理机构 北京市隆安律师事务所

11323

代理人 刘东方

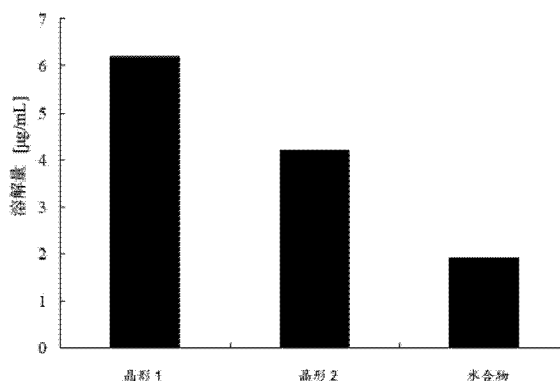
权利要求书1页 说明书6页 附图4页

(54) 发明名称

4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的多晶型及其制造方法

(57) 摘要

本发明提供作为药品有用的4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的多晶型及其制造方法。本发明涉及4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的多晶型,通过经由盐的纯化、再结晶或加湿条件下的保存,得到不同的三种晶形。



1. 4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的 I 型结晶,其在粉末 X 射线衍射中,在衍射角  $2\theta$  的值为 10.1、16.0、20.4、25.7 以及 26.7 度附近具有特征性峰。

2. 4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的 II 型结晶,其在粉末 X 射线衍射中,在衍射角  $2\theta$  的值为 9.9、16.3、18.2、22.4 度附近具有特征性峰。

3. 4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的水合物,其在粉末 X 射线衍射中,在衍射角 ( $2\theta$ ) 的值为 8.1、14.9、16.4、25.3、26.9、27.6 度附近具有特征性峰。

4. 4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的 I 型结晶的制造方法,其特征在于,将 4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的酸盐用碱处理,接着用酸中和。

5. 4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的 II 型结晶的制造方法,其特征在于,将 4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈在有机溶剂中再结晶。

6. 4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的水合物的制造方法,其特征在于,将 4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈在加湿条件下保存。

7. 一种药物组合物,其含有权利要求 1 所述的 I 型结晶和可药用的载体。

8. 一种药物组合物,其含有权利要求 2 所述的 II 型结晶和可药用的载体。

9. 一种药物组合物,其含有权利要求 3 所述的水合物和可药用的载体。

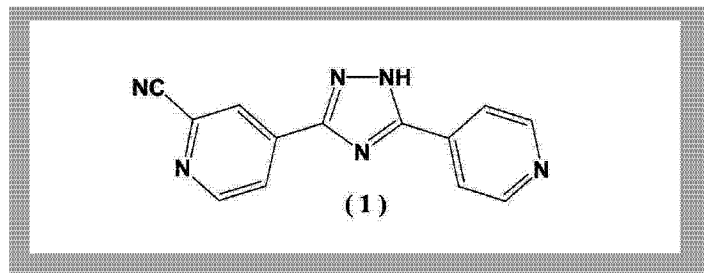
## 4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈 的多晶型及其制造方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及 4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的多晶型及其制造方法。

[0002] 已知 4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈 (1) 具有黄嘌呤氧化酶抑制作用而作为使血清尿酸值降低的药剂 (专利文献 1)。

[0003]



[0004] 作为上述化合物 (1) 的制造方法,例如已知以下方法:将异烟酸甲酯 N-氧化物通过 Reissert Henze 反应制成 2-氰基异烟酸甲酯,接着将其制成酰肼,使其与 4-氰基吡啶缩合 (专利文献 1,实施例 12);和、由异烟酸 N-氧化物获得酰肼后,通过 Reissert Henze 反应导入氰基后,使其与 4-氰基吡啶缩合 (专利文献 1,实施例 39)。另外,也报道了以下方法:以 4-氰基吡啶-N-氧化物为起始原料,使其与异烟酸酰肼缩合构建成三唑环后,保护 (专利文献 2) 或不保护环 (专利文献 3) 地通过 Reissert Henze 反应导入氰基而获得化合物 (1)。

[0005] 所谓多晶型,是指虽然为相同化学组成、相同分子,但结晶中的分子排列不同、相同的结晶状态的情况。已知具有这样的多晶型的药物化合物由于其物理化学性质不同而对药理活性、溶解性、生物利用度、稳定性等带来影响。因此,在作为药品有用的化合物存在多晶型的情况下,希望从这些多晶型之中制造有用性高的晶形化合物。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献 1:国际公开第 2003/064410 号

[0009] 专利文献 2:国际公开第 2005/009991 号

[0010] 专利文献 3:日本特开 2005-41802 号公报

### 发明内容

[0011] 发明所要解决的课题

[0012] 然而,上述专利文献中,对于与 4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈有关的多晶型的存在没有任何记载,这些制造方法是以提高产量和化学纯度为目的的制造方法的公开,完全没有对于结晶学方面的记载。

[0013] 因此,本发明的课题在于,由目前为止没有弄清多晶型存在的 4-[5-(吡

啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈,提供作为药品有用的新晶形及其制造方法。

[0014] 解决课题的手段

[0015] 本发明人等为了解决上述课题而进行了深入研究,结果发现,将4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的游离形式用酸制成盐后,碱处理,然后用酸中和,由此能够获得I型结晶。还发现,将4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的游离形式在有机溶剂中进行再结晶,由此能够获得II型结晶。进而发现,将4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的游离形式进行加湿条件下保存,由此能够获得水合物。

[0016] 即,本发明提供下面的[1]~[9]。

[0017] [1]4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的I型结晶,其在粉末X射线衍射中,在衍射角 $2\theta$ 的值为10.1、16.0、20.4、25.7以及26.7度附近具有特征性峰。

[0018] [2]4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的II型结晶,其在粉末X射线衍射中,在衍射角 $2\theta$ 的值为9.9、16.3、18.2、22.4度附近具有特征性峰。

[0019] [3]4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的水合物,其在粉末X射线衍射中,在衍射角( $2\theta$ )的值为8.1、14.9、16.4、25.3、26.9、27.6度附近具有特征性峰。

[0020] [4]4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的I型结晶的制造方法,其特征在于,将4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的酸盐用碱处理,接着用酸中和。

[0021] [5]4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的II型结晶的制造方法,其特征在于,将4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈在有机溶剂中再结晶。

[0022] [6]4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的水合物的制造方法,其特征在于,将4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈在加湿条件下保存。

[0023] [7]一种药物组合物,其含有[1]所述的I型结晶和可药用的载体。

[0024] [8]一种药物组合物,其含有[2]所述的II型结晶和可药用的载体。

[0025] [9]一种药物组合物,其含有[3]所述的水合物和可药用的载体。

[0026] 发明效果

[0027] 根据本发明,能够提供作为药品有用的4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈的I型、II型结晶或水合物。

[0028] 另外,根据本发明,能够提供由4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈分选制造晶形I型、II型结晶或水合物的方法。

[0029] 特别是I型结晶,从工业上的优越性、溶解性以及作为晶形的稳定性的观点考虑,比其它晶形有用。

附图说明

- [0030] 图 1 :表示 I 型结晶的粉末 X 射线衍射的测定结果 ;  
[0031] 图 2 :表示 II 型结晶的粉末 X 射线衍射的测定结果 ;  
[0032] 图 3 :表示水合物的粉末 X 射线衍射的测定结果 ;  
[0033] 图 4 :表示 I 型结晶的热分析 (DSC) 的测定结果 ;  
[0034] 图 5 :表示 II 型结晶的热分析 (DSC) 的测定结果 ;  
[0035] 图 6 :表示 II 型结晶的热分析 (DSC) 的测定结果 (放大图) ;  
[0036] 图 7 :表示水合物的热分析 (DSC) 的测定结果 ;  
[0037] 图 8 :表示基于晶形的溶解性的测定结果。

### 具体实施方式

[0038] 下面,对本发明进行具体说明。

[0039] I 型结晶是通过将 4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈(以下称为化合物(1))的酸盐用碱处理、接着用酸中和而得到的。

[0040] 作为化合物(1)的酸盐,可以举出盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐等无机酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、乙酸盐、对甲苯磺酸盐等有机酸盐,优选为对甲苯磺酸盐。这些酸盐能够采用上述专利文献 1~3 中记载的方法来制造。

[0041] 为了将化合物(1)的酸盐用碱进行处理,优选将碱溶解在溶剂中,在其中添加化合物(1)的酸盐。作为使化合物(1)的酸盐溶解的溶剂,可以举出水、甲醇、乙醇、异丙醇、1-丁醇、2-甲基-1-丙醇、2-丁醇、2-甲基-2-丙醇、乙二醇等质子性溶剂。这些溶剂也能够以任意的比例用作混合溶剂。优选为水-醇混合溶剂,更优选为水:乙醇=3:1~10:1的混合溶剂。

[0042] 上述溶剂的用量、温度等没有特别限定,只要是使化合物(1)的酸盐溶解足够的量、温度等即可。

[0043] 作为用于处理化合物(1)的酸盐的碱,只要是能够使化合物(1)的酸盐的溶液呈弱碱性的碱即可。例如可以举出氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、磷酸三钠、磷酸三钾等无机碱、三乙胺、二异丙基乙基胺等叔胺等,优选碳酸钾、磷酸三钾。

[0044] 优选这些碱的用量相对于 1 摩尔化合物(1)的酸盐为 2~5 摩尔,更优选为 2~4 摩尔。

[0045] 作为用于中和经碱处理的溶液的酸,可以使用柠檬酸、盐酸、硫酸、磷酸等,优选盐酸。

[0046] 在利用酸的中和时,对于反应温度,没有特别限定,但优选为  $-10^{\circ}\text{C}$ ~ $30^{\circ}\text{C}$ ,更优选为  $20^{\circ}\text{C}$ ~ $30^{\circ}\text{C}$ 。

[0047] 通过酸的中和而析出化合物(1)的 I 型结晶,因此,例如只要在加温下进行减压干燥,就会获得化合物(1)的 I 型结晶。

[0048] II 型结晶能够通过将化合物(1)在有机溶剂中进行再结晶而获得。作为再结晶溶剂,可以举出甲醇、乙醇、1-丙醇、异丙醇、1-丁醇、2-甲基-1-丙醇、2-丁醇、2-甲基-2-丙醇、四氢呋喃、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、乙酸乙酯、乙醚、二异丙基醚、三氯甲烷、己烷、环己烷、庚烷、辛烷、苯、甲苯、二甲苯等,它们可以使用一种或将多种组合使用。作为上述再结晶溶剂,优选为酰胺系溶剂,更优选为 N,N-二甲基甲酰胺。

再结晶操作能够通过通过在 60 ~ 160°C 下、优选在 120 ~ 150°C 下溶解化合物 (1) 后、将溶解液冷却到 15 ~ 40°C、优选冷却到 20 ~ 30°C 来进行。

[0049] 化合物 (1) 的水合物能够通过通过在高湿度条件下、例如 20 ~ 30°C、85% ~ 97% 相对湿度的条件下保存化合物 (1) 而获得。保存时间只要为 10 天以上即可。

[0050] 由上述而得的化合物 (1) I 型结晶在粉末 X 射线衍射图形中在衍射角 ( $2\theta$ ) 为 10.1、16.0、20.4、25.7 以及 26.7 度附近具有特征性衍射峰,其粉末 X 射线衍射光谱具有图 1 所示的图形。

[0051] 另外,在 DSC 中示出在图 4 所示的 327°C 附近的吸热图形。

[0052] 化合物 (1) 的 II 型结晶在粉末 X 射线衍射图形中在衍射角 ( $2\theta$ ) 为 9.9、16.3、18.2、22.4 度附近具有特征性衍射峰,其粉末 X 射线衍射光谱具有图 2 所示的图形。

[0053] 另外,在 DSC 中示出在图 5 和 6 所示的 273°C 和 327°C 附近的吸热图形。

[0054] 化合物 (1) 的水合物在粉末 X 射线衍射图形中在衍射角 ( $2\theta$ ) 为 8.1、14.9、16.4、25.3、26.9、27.6 度附近具有特征性衍射峰,其粉末 X 射线衍射光谱具有图 3 所示的图形。

[0055] 另外,在 DSC 中示出在图 7 所示的 107°C 和 327°C 附近的吸热图形。

[0056] 作为化合物 (1) 的水合物,优选一水合物。

[0057] 所谓本发明中所说的粉末 X 射线衍射光谱,是指利用 Mini Flex (Rigaku 株式会社) 在以下条件下测定的光谱。

[0058] X 射线光源 :Cu

[0059] 测角计 :纵向

[0060] 发散狭缝 :可变 (Variable)

[0061] 散射狭缝 :4.2deg

[0062] 接收狭缝 :0.3mm

[0063] 扫描模式 :连续

[0064] 扫描速度 :2° / 分钟

[0065] 扫描步进 :0.02°

[0066] 扫描轴 : $\theta / 2\theta$

[0067] 扫描范围 :3 ~ 60°

[0068] DSC 中的吸热峰是指利用 DSC220U (Seiko Instruments 株式会社) 在以下的条件下测定的吸热峰。

[0069] 升温速度 :10°C / 分钟

[0070] 气氛 :氮

[0071] 测定温度范围 :30 ~ 400°C

[0072] 利用上述装置对化合物 (1) 的结晶进行了解析的情况下,各自的数据和光谱图形类似的结晶包含在本发明的各自的晶形中。另外,在本发明的 I 型结晶、II 型结晶以及水合物中,含有采用各自通常的测定方法没有检测到的程度的量的其它晶形的情况也包含在本发明的晶形中。

[0073] 并且,粉末 X 射线衍射光谱、DSC 等物性数据是可能根据结晶生长的方向、粒径的大小等、测定条件而引起少许变化的。本发明的晶形应该根据说明书记载的物性数据进行特别规定,但不应该如上所述地严格理解,各物性数据的少许变化、例如 X 射线衍射中的

±0.5 度是其容许范围内的,是应该包含在本发明的权利范围的。

[0074] 本发明的化合物(1)的结晶之中,I型结晶的水溶性良好,以及热稳定性优异,由此特别优选I型结晶。

[0075] 另外,本发明的化合物(1)的结晶水溶性和热稳定性良好,因此,能够与可药用的载体并用制成各种形式的药物组合物。作为这样的药物组合物,优选固体制剂,特别优选口服用固体制剂。

[0076] 制备口服用固体制剂的情况下,能够在化合物(1)的结晶中根据需要地加入赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、涂层剂、润湿剂、糖衣剂、防腐剂、保存剂、抗氧化剂、矫味剂、矫臭剂等后,根据常规方法制造成片剂、包衣片剂、颗粒剂、散剂、胶囊剂等。

[0077] 本发明的药物组合物作为尿酸值降低剂、痛风预防治疗剂是有用的。

[0078] 实施例

[0079] 下面,列举出实施例和试验例对本发明进行说明,但本发明不限于于此。

[0080] 实施例中简略符号的意思如下所述。

[0081]  $^1\text{H-NMR}$ :质子核磁共振光谱,DMSO- $d_6$ :氘化二甲基亚砜,Hz:赫兹,J:耦合常数,s:单峰,dd:双双峰,m:多重峰。应予说明,NMR表示270MHz核磁共振光谱,将TMS(四甲基硅烷)用作内标物。

[0082] 实施例1:4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈对甲苯磺酸盐的合成

[0083] 在55mL水:2-丁醇=10:1的混合溶液中加入对甲苯磺酸一水合物6.62g后,在80°C下加入4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈7.85g,在同温下搅拌1小时。将反应液冷却到室温后,过滤取得析出的结晶,用40mL水:2-丁醇=10:1的混合溶液洗涤。将所得结晶在80°C下减压干燥10小时,获得4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈对甲苯磺酸盐12.6g。

[0084]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):2.29(s,3H),7.11(m,2H),7.48(dd,2H,  $J = 6.48, 1.62\text{Hz}$ ),8.32-8.35(m,3H),8.57(dd,1H,  $J = 1.62, 0.81\text{Hz}$ ),8.94-8.98(m,3H)

[0085] 实施例2:I型结晶的制备法

[0086] 在80mL水:乙醇=9:1的混合溶液中溶解碳酸钾8.22g、4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈对甲苯磺酸盐10.0g。在20°C下加入6M盐酸15mL搅拌5小时,过滤取得析出的结晶后,用100mL水洗涤。在80°C下减压干燥23小时,获得4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈5.78g。所得结晶具有图1所示的粉末X射线衍射图形和图4所示的DSC,是I型结晶。

[0087]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):8.02(dd,2H,  $J = 4.59, 1.62\text{Hz}$ ),8.32(dd,1H,  $J = 5.13, 1.62\text{Hz}$ ),8.55(dd,1H,  $J = 1.62, 1.08\text{Hz}$ ),8.80(dd,2H,  $J = 4.59, 1.62\text{Hz}$ ),8.93(dd,1H, 5.13, 1.08Hz)

[0088] 熔点:327°C

[0089] 实施例3:II型结晶的制备法

[0090] 在4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈40.0g中加入N,N-二甲基甲酰胺300mL,在150°C下搅拌25分钟。将溶解液冷却到室温后,过滤取得析出的结晶,用200mL水洗涤结晶2次后,在80°C下整夜减压干燥,获得4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,

4-三唑-3-基]吡啶-2-腈 30.4g。所得结晶具有图 2 所示的粉末 X 射线衍射图形和图 5 所示的 DSC, 是 II 型结晶。

[0091]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) :8.02 (dd, 2H,  $J = 4.59, 1.62\text{Hz}$ ), 8.32 (dd, 1H,  $J = 5.13, 1.62\text{Hz}$ ), 8.55 (dd, 1H,  $J = 1.62, 1.08\text{Hz}$ ), 8.80 (dd, 2H,  $J = 4.59, 1.62\text{Hz}$ ), 8.93 (dd, 1H, 5.13, 1.08Hz)

[0092] 熔点 :327°C

[0093] 实施例 4 :水合物的制备法

[0094] 将约 2g 的 4-[5-(吡啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-腈在 25°C、97% 相对湿度的条件下保存 14 天。所得结晶具有图 3 所示的粉末 X 射线衍射图形和图 7 所示的 DSC, 是水合物。

[0095]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) :8.02 (dd, 2H,  $J = 4.59, 1.62\text{Hz}$ ), 8.32 (dd, 1H,  $J = 5.13, 1.62\text{Hz}$ ), 8.55 (dd, 1H,  $J = 1.62, 1.08\text{Hz}$ ), 8.80 (dd, 2H,  $J = 4.59, 1.62\text{Hz}$ ), 8.93 (dd, 1H, 5.13, 1.08Hz)

[0096] 熔点 :327°C

[0097] 试验例 :根据晶形的溶解性试验

[0098] 对于 I 型结晶、II 型结晶、以及水合物在水中的溶解性, 采用吸光度测定法计算出各试样的饱和溶液浓度。将结果示于图 8。I 型结晶在水中的溶解度为 6.2  $\mu\text{g/mL}$ , 而 II 型结晶为 4.2  $\mu\text{g/mL}$ , 水合物为 1.9  $\mu\text{g/mL}$ 。

[0099] 由图 8, I 型结晶和 II 型结晶的水溶性良好, 特别是 I 型结晶的水溶性良好。



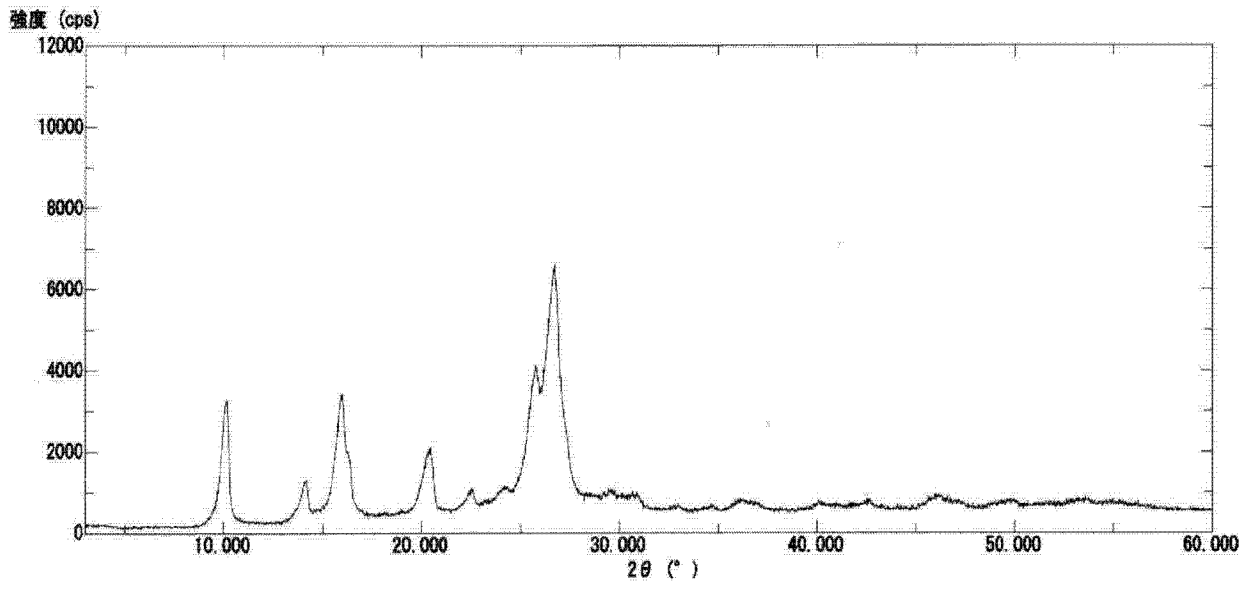


图 1

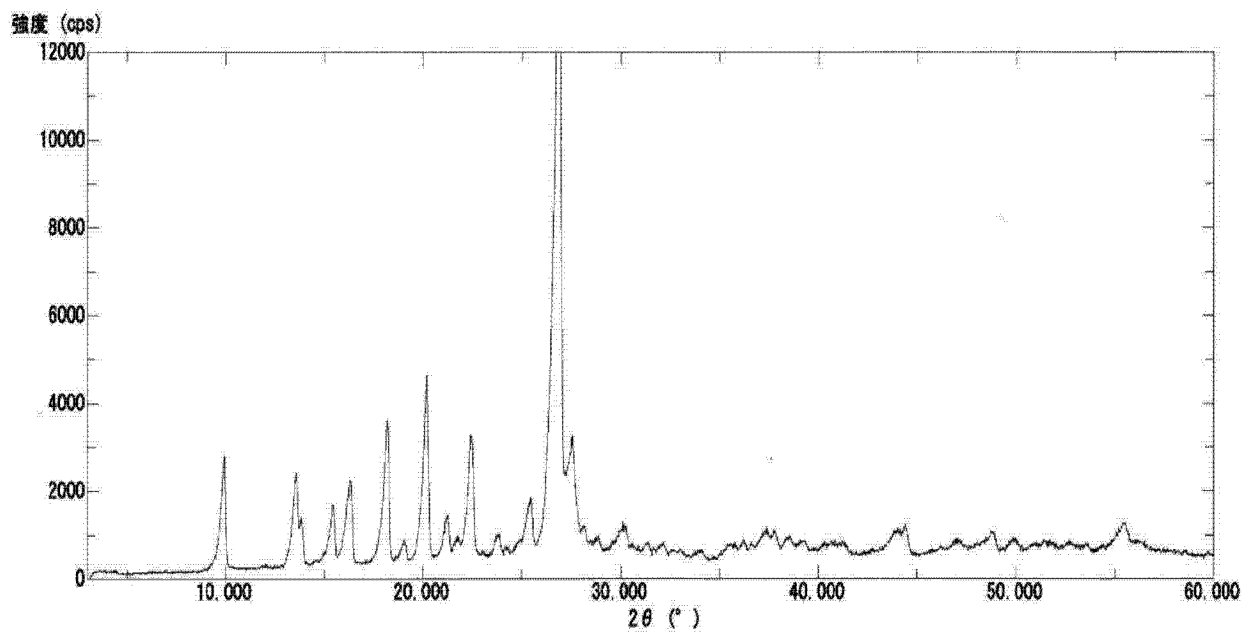


图 2

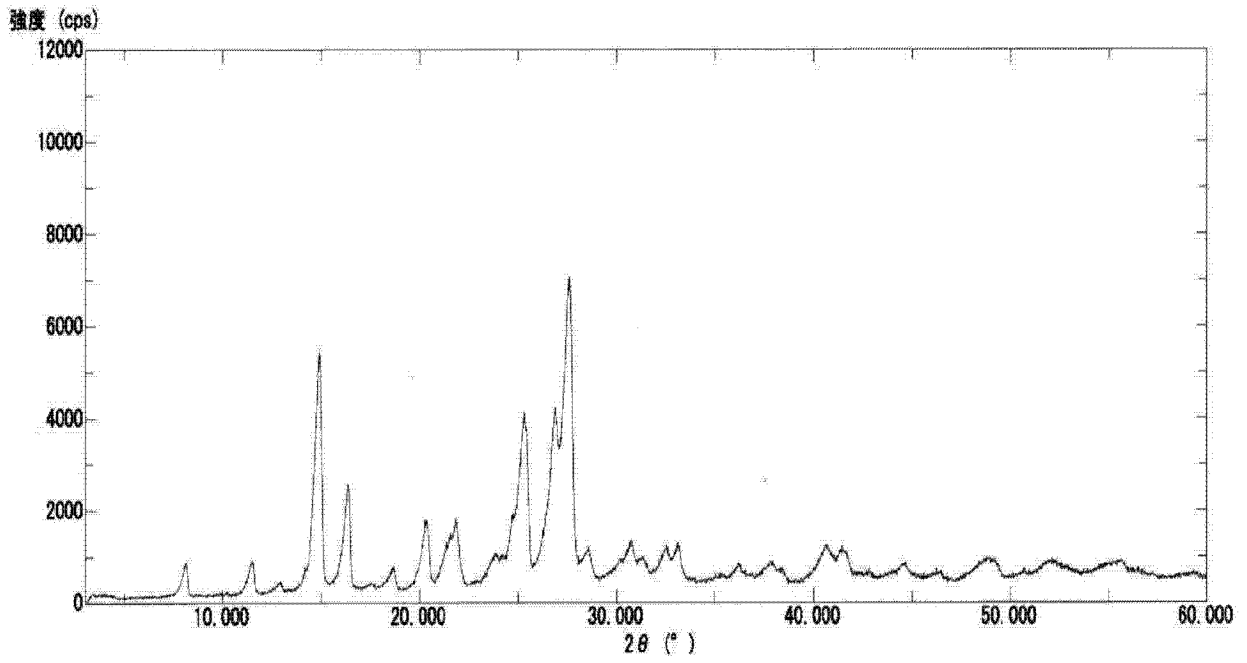


图 3

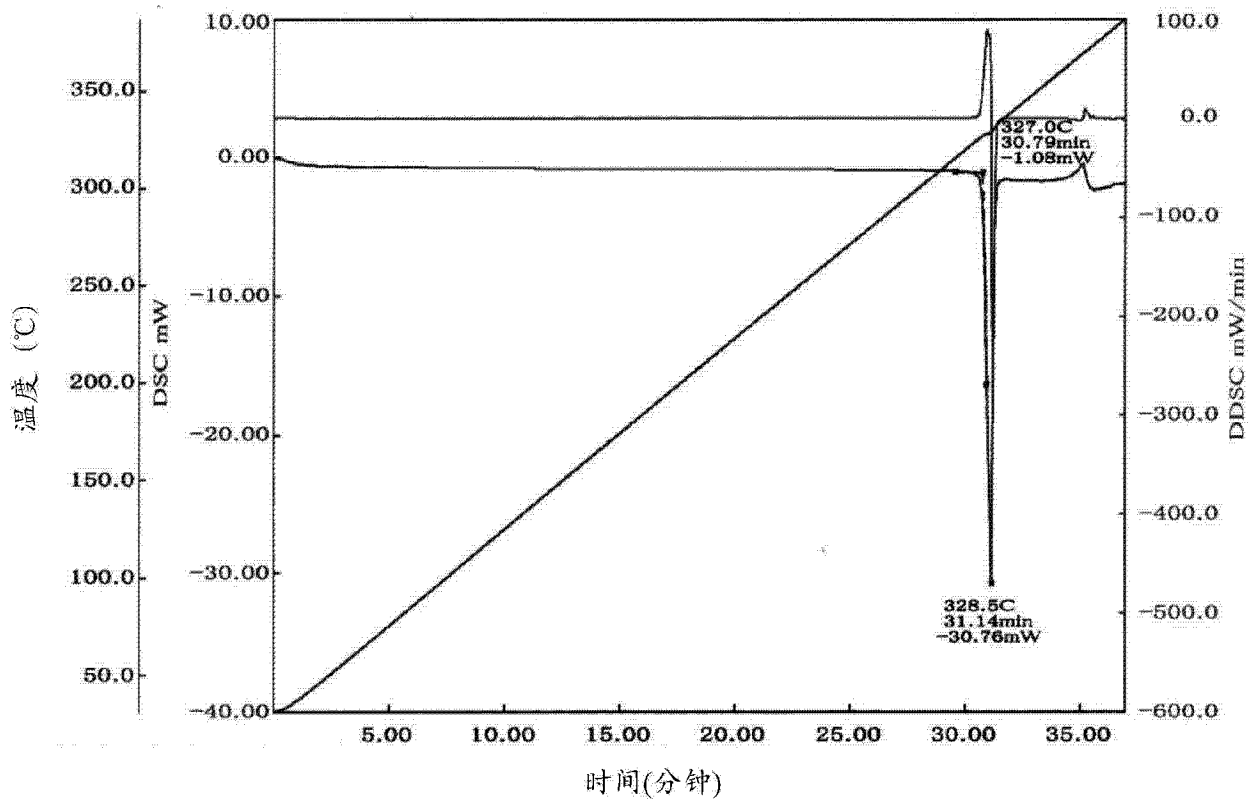


图 4

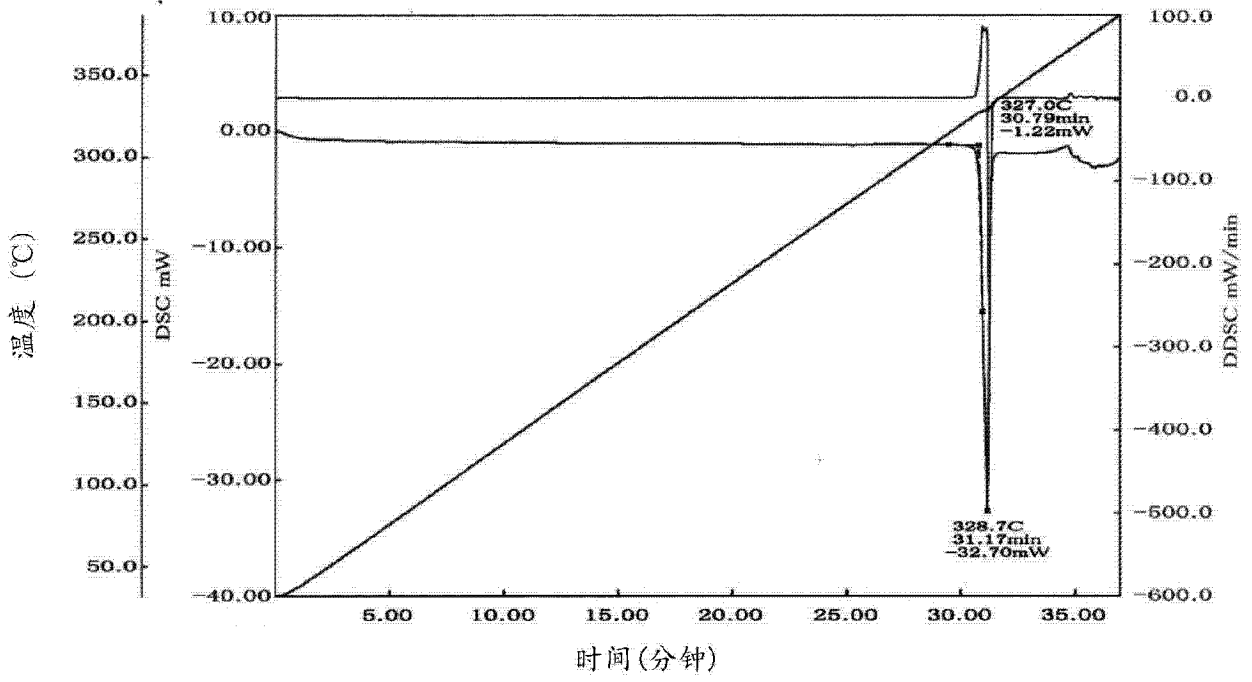


图 5

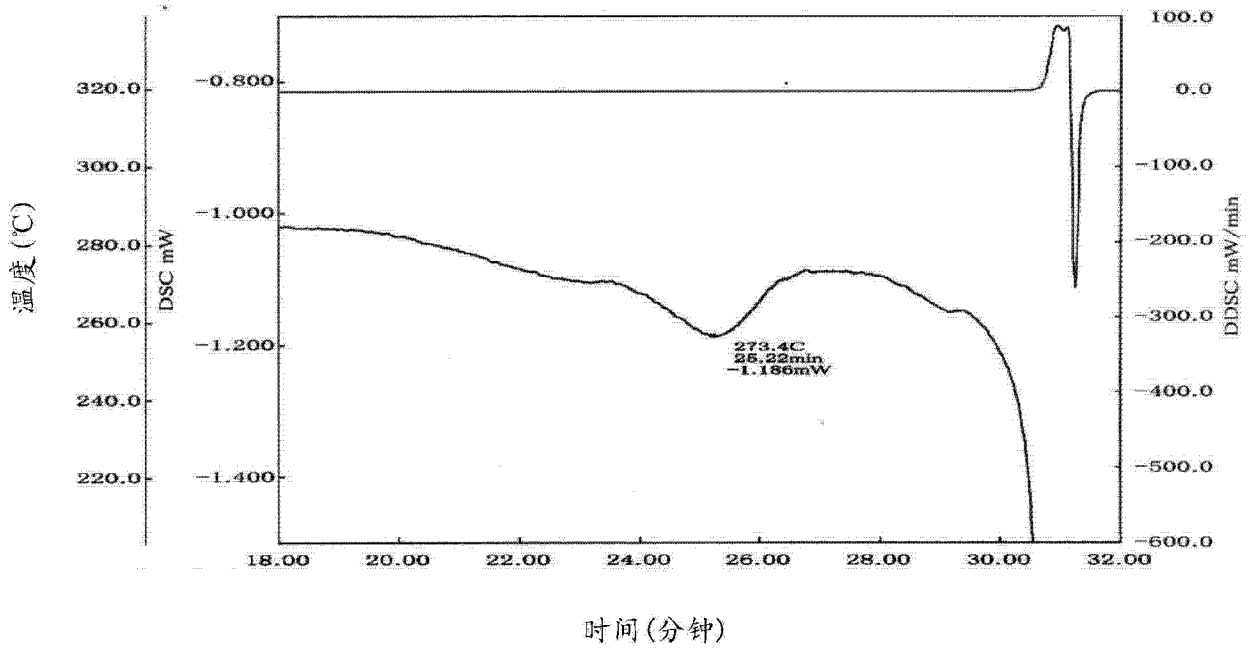


图 6

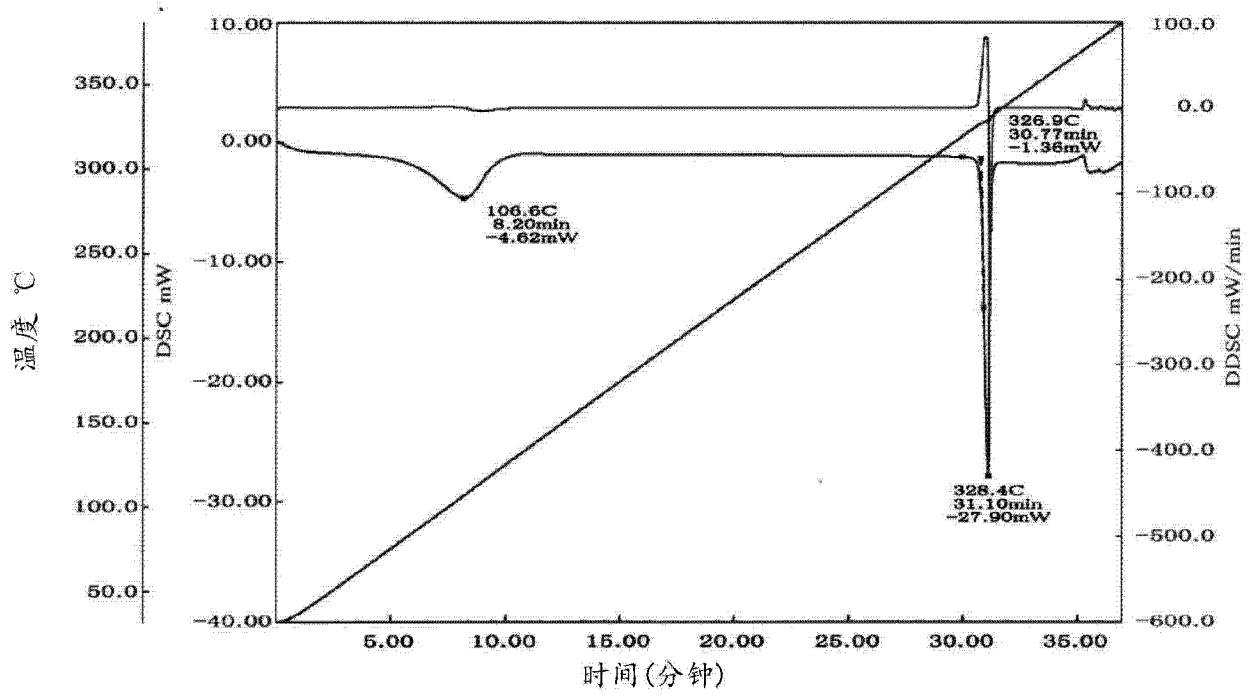


图 7

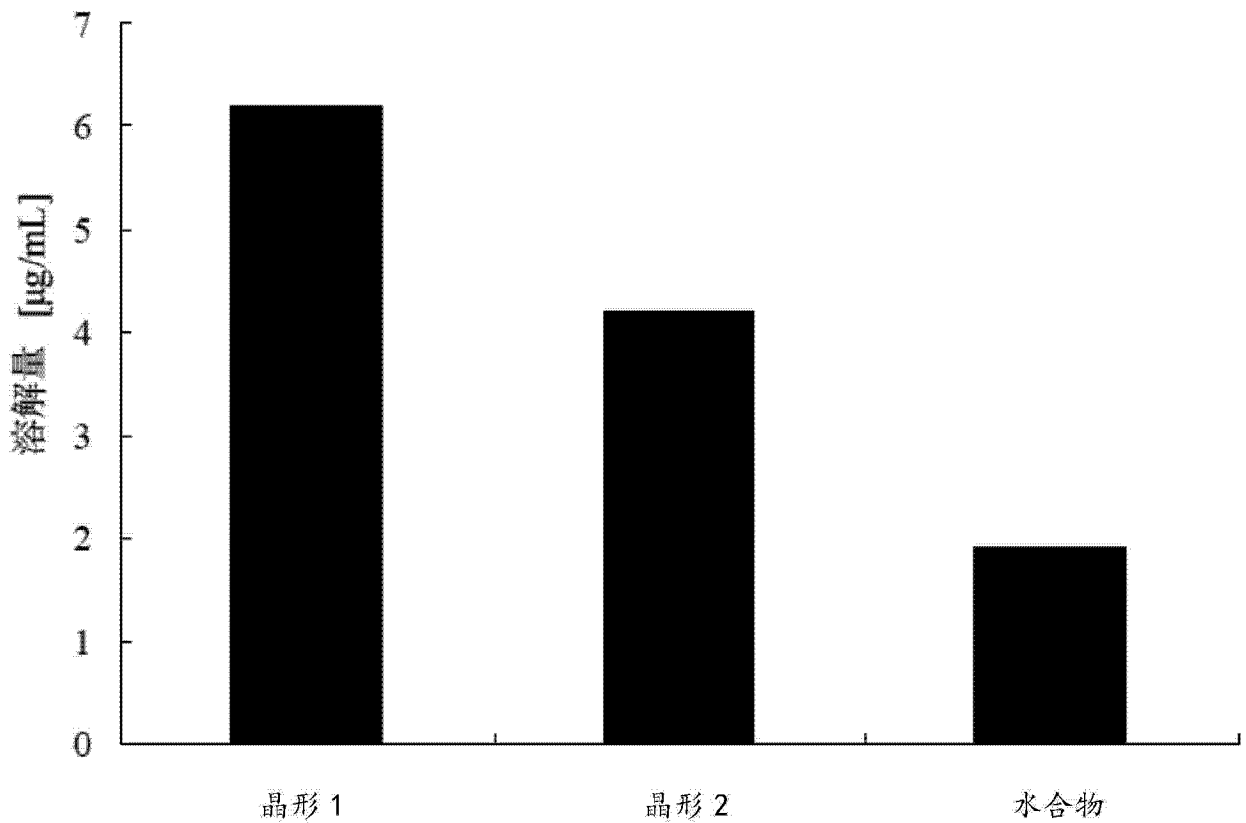


图 8