



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105085382 B

(45)授权公告日 2019.10.18

(21)申请号 201410204554.3

(22)申请日 2014.05.14

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105085382 A

(43)申请公布日 2015.11.25

(73)专利权人 江苏豪森药业集团有限公司

地址 222047 江苏省连云港经济技术开发区

(72)发明人 张小兵 孙长安 王瑞军

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟

(51)Int.Cl.

C07D 213/64(2006.01) (续)

(56)对比文件

CN 1436172 A,2003.08.13,说明书第24-26,53-54,66和78页.

CN 1436172 A,2003.08.13,说明书第24-26,53-54,66和78页.

CN 1738618 A,2006.02.22,权利要求5-6,

说明书第1-5,54,66页.

CN 1738618 A,2006.02.22,权利要求5-6,说明书第1-5,54,66页.

CN 101544599 A,2009.09.30,说明书第3-4页. (续)

审查员 陆涛

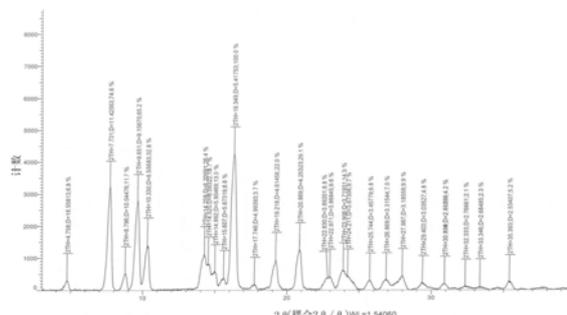
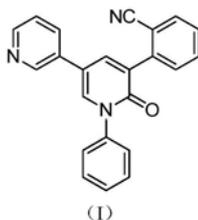
权利要求书2页 说明书6页 附图1页

(54)发明名称

吡仑帕奈异构体晶型及其制备方法和用途

(57)摘要

本发明公开了吡仑帕奈异构体晶型及其制备方法和用途。具体地,本发明涉及一种式(I)所示吡仑帕奈异构体3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢嘧啶-2-酮的新晶型及其制备方法,其X射线粉末衍射特征峰,所述晶型X射线粉末衍射图具有2θ(±0.2°)特征峰:4.76,7.73,8.80,9.65,10.33,16.35,19.22,20.87。制备该新晶型的方法包括用有机溶剂和水混合溶剂加热溶解3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢嘧啶-2-酮,浓缩除去部分有机溶剂,过滤得目标晶型。本发明所提供的晶型性状稳定,可重复性好,适合药物开发。



CN 105085382 B

[接上页]

(51) Int.Cl.

*A61K 31/444*(2006.01)

*A61P 25/16*(2006.01)

*A61P 25/08*(2006.01)

*A61P 25/28*(2006.01)

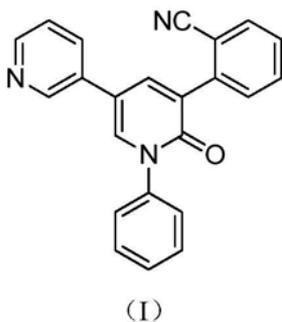
(56)对比文件

Shigeki Hibi et al..Discovery of 2-(2-Oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-1,2-dihydropyridin-3-yl)benzotrile (Perampanel): A Novel, Noncompetitive  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropanoic Acid(AMPA) Receptor

Antagonist.《Journal of Medicinal Chemistry》.2012,第55卷(第23期),第10584-10600页.

Shigeki Hibi et al..Discovery of 2-(2-Oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-1,2-dihydropyridin-3-yl)benzotrile (Perampanel): A Novel, Noncompetitive  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropanoic Acid(AMPA) Receptor Antagonist.《Journal of Medicinal Chemistry》.2012,第55卷(第23期),第10584-10600页.

1. 一种式(I)所示3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的新晶型,



其特征在于,所述晶型X射线粉末衍射图具有 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 特征峰:4.76,7.73,8.80,9.65,10.33,16.35,19.22,20.87。

2. 根据权利要求1所述的式(I)所示3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的新晶型,其特征在于,所述晶型X射线粉末衍射图具有 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 特征峰:4.76,7.73,8.80,9.65,10.33,16.35,19.22,20.87,22.97,23.91,25.74,26.87,27.99,35.39。

3. 根据权利要求1所述的式(I)所示3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的新晶型,其特征在于,所述晶型X射线粉末衍射图具有 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 特征峰:4.76,7.73,8.80,9.65,10.33,14.26,14.99,15.61,16.35,17.75,19.22,20.87,22.97,23.91,25.74,26.87,27.99,29.40,30.89,35.39。

4. 根据权利要求1所述的式(I)所示3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的新晶型,其特征在于,所述晶型X射线粉末衍射图如附图1所示。

5. 根据权利要求1~4任意一项所述的式(I)所示3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的新晶型,其特征在于,所述晶型不含结晶水。

6. 制备权利要求1~4任意一项所述的式(I)所示3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的新晶型的方法,包括用有机溶剂和水混合溶剂加热溶解3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮,浓缩除去部分有机溶剂,过滤得目标晶型。

7. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂选自乙腈、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇或乙二醇中的一种或多种。

8. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂选自乙腈和/或四氢呋喃。

9. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂和水的体积比为2:1~20:1。

10. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂和水的体积比为10:1。

11. 制备权利要求1~4任意一项所述的式(I)所示3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的新晶型的方法,包括用有机溶剂和水混合溶剂加热溶解3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮,冷却析晶,过滤得目标晶型。

12. 根据权利要求11所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂选自乙腈、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇或乙二醇中的一种或多种。

13. 根据权利要求11所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂选自异丙醇和/或乙

二醇。

14. 根据权利要求11所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂和水的体积比为1:1~15:1。

15. 根据权利要求11所述的制备方法,其特征在于,所述有机溶剂和水的体积比为5:1。

16. 一种药物组合物,其含有治疗有效量的如权利要求1~4任意一项所述的式(I)所示3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的新晶型作为有效成分以及药学上可接受的载体。

17. 根据权利要求1~4任意一项所述的式(I)所示3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的新晶型或者根据权利要求16所述的药物组合物在制备治疗帕金森氏病、多发性硬化症或癫痫症疾病药物中的应用。

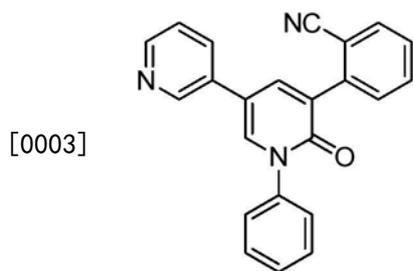
## 吡仑帕奈异构体晶型及其制备方法和用途

## 技术领域

[0001] 本发明属于医药化学领域,具体涉及一种吡仑帕奈异构体(3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢嘧啶-2-酮)的新晶型、其制备方法和用途。

## 背景技术

[0002] 1,2-二氢嘧啶化合物具有APMA受体拮抗作用及/或红藻氨酸受体阻断作用,适合用作神经变性疾病等的治疗剂或预防剂,其中,3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢嘧啶-2-酮具有显著的AMPA受体拮抗作用。其结构式如下:



[0004] 专利CN01811052.5公开了对于AMP受体显示出优异的拮抗作用的化合物3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢嘧啶-2-酮,并公开了关于1,2-二氢嘧啶类化合物的制备方法;卫材制药在此基础上开发吡仑帕奈临床用于12岁或12岁以上癫痫患者(有无继发性全身性痉挛均可)的辅助治疗。

## 发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种吡仑帕奈异构体3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢嘧啶-2-酮的晶型。

[0006] 本发明所提供的新晶型的X射线粉末衍射图具有 $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ ) 特征峰:4.76,7.73,8.80,9.65,10.33,16.35,19.22,20.87。

[0007] 进一步的,所述新晶型X射线粉末衍射图具有 $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ ) 特征峰:4.76,7.73,8.80,9.65,10.33,14.26,14.99,15.61,16.35,17.75,19.22,20.87,22.97,23.91,25.74,26.87,27.99,29.40,30.89,35.39;

[0008] 特别优选的,本发明晶型X射线粉末衍射光谱如附图1所示。

[0009] 本发明的另一目的在于提供所述3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢嘧啶-2-酮晶型的制备方法,包括:

[0010] 方法一:用有机溶剂和水的混合溶剂溶解3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢嘧啶-2-酮,冷却析晶,过滤后得目标晶型;所述有机溶剂选自乙腈、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇或乙二醇中的一种或多种,优选异丙醇和/或乙二醇。所述有机溶剂和水的体积比为1:1~15:1,优选5:1。

[0011] 方法二:用有机溶剂和水的混合溶剂溶解3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢嘧啶-2-酮,浓缩除去部分有机溶剂后析晶,然后过滤得目标晶型。优选的,所

述有机溶剂选自乙腈、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇或乙二醇中的一种或多种,更优选乙腈和/或四氢呋喃。所述有机溶剂和水的体积比为2:1~20:1,优选10:1。

[0012] 本发明的另一目的在于提供一种药物组合物,其含有治疗有效量的所述的晶型作为有效成分以及药学上可接受的载体。

[0013] 本发明的另一目的在于提供一种所述3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮晶型或含有该晶型的药物组合物在制备治疗帕金森氏病、多发性硬化症、癫痫症等疾病药物中的应用。

[0014] 发明人通过对3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的析晶溶剂、析晶方式、析晶速度的考察,得到一种新的无水晶型,通过稳定性试验验证了该晶型性状稳定,可重复性好,适合药物开发。

### 附图说明

[0015] 图1为本发明实施例1所得3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮晶型的X射线粉末衍射图谱。

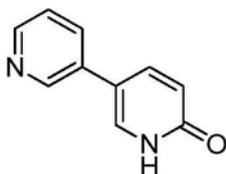
### 具体实施方式

[0016] 为进一步说明本发明及其所取得的有益效果,下面将结合具体实施例对本发明做具体阐述,但本发明的保护内容并非限定于具体实施例。

[0017] 参考例1

[0018] 5-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

[0019]



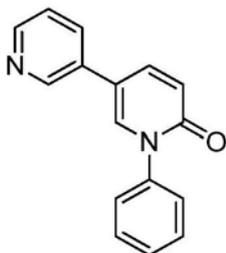
[0020] 1) 取一250mL三颈瓶,置换氮气3次,氮气流保护下向其中加入5-溴-2-甲氧基吡啶(10g)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.87g)、3-(三丁基锡基)吡啶(31.2g),N,N-二甲基甲酰胺(100mL),加热至120℃,反应4小时,加入100mL水淬灭反应,2X200mL乙酸乙酯萃取(HPLC检测水相已无产物),合并有机相,用20mL饱和食盐水洗涤一次,无水硫酸钠干燥、过滤、滤液浓缩后得15.2g黑色油状物,不经分离,直接投入下一步。

[0021] 3) 上步所得油状物中加入50mL氢溴酸,室温下搅拌,将油状物搅拌至均匀分散,加热至90~100℃反应,反应4小时后冷却至室温后加入50mL乙醚洗涤(HPLC,乙醚中基本无产物),分去有机相,水相用氢氧化钠水溶液(10mol/L)调节PH=11,乙醚洗涤(2X50mL),弃去有机相(HPLC,乙醚中基本无产物),水相用饱和氯化铵水溶液调节PH=5~7,室温搅拌析晶,大约2小时后开始出现沉淀,搅拌过夜(共搅拌析晶17小时),过滤,鼓风干燥6小时(50℃),得类白色粉末3.1g。

[0022] 参考例2

[0023] 1-苯基-5-(3-吡啶基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

[0024]

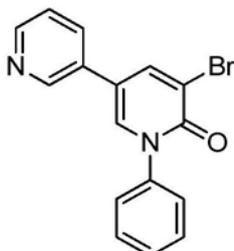


[0025] 向DMF溶液(160ml)中加入原料A(20g)、原料B(28.4g)、一水合醋酸铜(2.32g)、吡啶(20ml)、水(1.4ml)控制反应温度为80℃,空气鼓泡反应2h,反应完毕,停止搅拌冷却至室温,将反应液倒入8%氨水(640ml)中室温搅拌1小时析晶。抽滤,所得滤饼用8%氨水(40mlX2)打浆洗涤2次,滤饼鼓风干燥12h(干燥温度55℃),得类白色固体21.7g,75%。

[0026] 参考例3

[0027] 1-苯基-5-(3-吡啶基)-3-溴-1,2-二氢吡啶-2-酮

[0028]

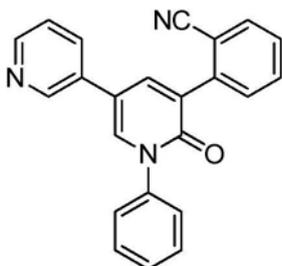


[0029] 搅拌下向四氢呋喃(60mL)溶液中加入中间体①(10g),NBS(10.75g),40℃搅拌反应6h,反应完全后向反应液中加入20ml水,室温搅拌5分钟溶剂黑色油状物。搅拌下将所得反应液滴加至300ml2.5%亚硫酸氢钠水溶液中,乙酸乙酯萃取(500ml X3),浓缩至干,将所得固体加入甲苯(30ml)中加热至80℃打浆2h,冷却至rt搅拌1h,抽滤,所得滤饼鼓风干燥12h(干燥温度60℃),得黄色粉末9.35g,68.4%。

[0030] 参考例4

[0031] 1-苯基-5-(3-吡啶基)-3-(2-氰基苯基)-1,2-二氢吡啶-2-酮

[0032]



[0033] 向乙二醇二甲醚(72mL)、水(8mL)溶剂中加入中间体②(4g),起始原料C(5.2g)、醋酸钡(272mg)、三苯基膦(1.28g)、碘化亚铜(232mg)、碳酸钾(2.56g),温度升至80~90℃回流反应6h,反应完全后温度降至70℃,加入乙酸乙酯(70mL),70℃搅拌0.5h后冷却至室温,再加入8%氨水溶液(240mL),室温搅拌1h,抽滤,所得滤饼用12%氨水洗涤一次(20mL),鼓风干燥(45~55℃,5h)。得3g产物。

[0034] 实施例1

[0035] 将3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮(2.32g)和异丙醇(162ml)、水(33ml)加入反应瓶中,加热至80℃(内温),完全溶清后冷却至50℃,加入205mg

晶种,6分钟内,急速冷却至0℃,搅拌析晶3小时,过滤,真空干燥后得固体1.62g。经X射线粉末衍射确证其结构,其XRPD图谱如图1所示。

[0036] 实施例2

[0037] 将3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢嘧啶-2-酮(2.15g)和乙二醇(125ml)、水(25ml)加入反应瓶中,加热至93℃(内温),完全溶清后冷却至70℃,加入102mg晶种,8分钟内,急速冷却至0℃,搅拌析晶3.5小时,过滤,真空干燥后得固体1.53g。经X射线粉末衍射确证其结构,经比对,其XRPD图谱与图1基本吻合,所有特征峰均在可容许误差范围内。

[0038] 实施例3

[0039] 将3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢嘧啶-2-酮(2.50g)和四氢呋喃(180ml)、水(18ml)加入反应瓶中,加热至60℃(内温),完全溶清后冷却至40℃,加入153mg晶种,在此温度下浓缩至溶剂剩余100ml,5分钟内急速冷却至0℃,搅拌析晶1小时,过滤,真空干燥后得固体。经X射线粉末衍射确证其结构,经比对,其XRPD图谱与图1基本吻合,所有特征峰均在可容许误差范围内。

[0040] 实施例4

[0041] 将3-(2-氰基苯基)-5-(3-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢嘧啶-2-酮(1.56g)和乙腈(109ml)、水(11ml)加入反应瓶中,加热至75℃(内温),完全溶清后冷却至40℃,加入106mg晶种,在此温度下浓缩至溶剂剩余60ml,5分钟内急速冷却至冷却到0℃,搅拌析晶1小时,过滤,真空干燥后得固体。经X射线粉末衍射确证其结构,经比对,其XRPD图谱与图1基本吻合,所有特征峰均在可容许误差范围内。

[0042] 实验例1样品稳定性试验

[0043] 根据实施例3的方法顺序制备晶型样品,在长期稳定性(温度30℃,湿度65%)条件下放置六个月后分别作X-射线粉末衍射,分析X-射线粉末衍射图并与起始数据进行比较。数据比较分别见表1:

[0044] 表1:样品长期稳定性的X-射线粉末衍射数据对比表

[0045]

序号	起始		长期稳定性试验六个月	
	2 $\theta$	d 值	2 $\theta$	d 值
01	4.76	18.56	4.75	18.57
02	7.73	11.43	7.79	11.35
03	8.80	10.04	8.85	9.98
04	9.65	9.16	9.72	9.09
05	10.33	8.56	10.39	8.50
06	14.26	6.21	14.31	6.19
07	14.99	5.90	15.05	5.88
08	15.61	5.67	15.65	5.66
09	16.35	5.42	16.41	5.40
10	17.75	4.99	17.69	5.01
11	19.22	4.62	19.26	4.61
12	20.87	4.25	20.93	4.24
13	22.97	3.87	23.04	3.86
14	23.91	3.72	23.94	3.72
15	25.74	3.46	25.77	3.45
16	26.87	3.32	26.97	3.30
17	27.99	3.19	27.99	3.19
18	29.40	3.04	29.60	3.02
19	30.89	2.89	30.92	2.89
20	35.39	35.39	35.41	2.53

[0046] 结论:对比上述XRPD谱图,衍射峰的d值和2 $\theta$ 角度未发生明显改变。三批样品在长期稳定性(温度30℃,湿度65%)条件下放置六个月后,晶型未发生改变,这说明本发明晶型稳定性良好。

[0047] 实验例2研磨前后的晶型比较研究

[0048] 根据实施例3的方法顺序制备晶型样品,并进行如下试验:

[0049] (1) 直接研磨5分钟;

[0050] (2) 原料直接微粉。

[0051] 将上述两种样品分别进行X-射线粉末衍射试验,并将数据与起始数据进行比较,数据对比见表2:

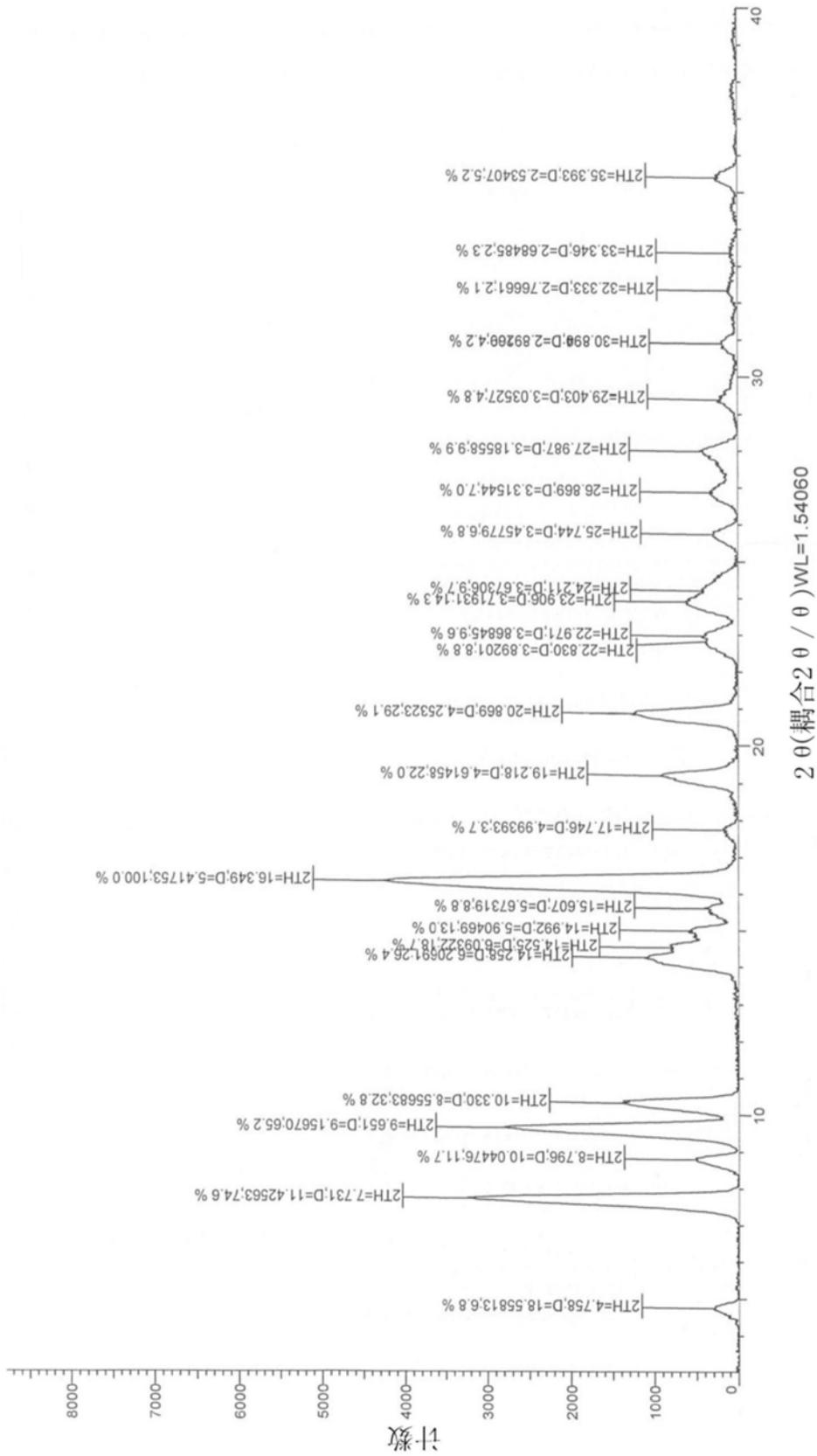
[0052] 表2:样品碾磨、微粉前后的X-射线粉末衍射数据对比表

[0053]

序号	起始		研磨后数据		微粉后数据	
	2θ	d 值	2θ	d 值	2θ	d 值
01	4.76	18.56	4.88	18.11	4.83	17.68
02	7.73	11.43	7.83	11.28	7.84	11.29
03	8.80	10.04	8.90	9.92	8.90	9.89
04	9.65	9.16	9.78	9.04	9.90	8.94
05	10.33	8.56	10.45	8.46	10.46	8.37
06	14.26	6.21	14.34	6.17	14.37	6.12
07	14.99	5.90	15.11	5.86	15.14	5.84
08	15.61	5.67	15.72	5.63	15.64	5.58
09	16.35	5.42	16.48	5.37	16.38	5.30
10	17.75	4.99	17.87	4.96	17.65	4.88
11	19.22	4.62	19.33	4.58	19.21	4.62
12	20.87	4.25	21.01	4.22	20.81	4.15
13	22.97	3.87	22.84	3.89	22.86	3.76
14	23.91	3.72	23.99	3.71	23.79	3.66
15	25.74	3.46	25.84	3.45	25.61	3.40
16	26.87	3.32	26.96	3.30	26.81	3.15
17	27.99	3.19	28.14	3.17	27.95	3.08
18	29.40	3.04	29.64	3.01	29.49	3.09
19	30.89	2.89	31.02	2.88	30.96	2.91
20	35.39	2.53	35.59	2.52	35.50	2.51

[0054] 结论:样品在直接研磨和微粉条件下,晶型没有发生改变。

[0055] 从样品稳定性考察数据可以看出,本发明晶型稳定性表现很好,适合医药质量标准。



1图