



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102382047 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 23

(21) 申请号 201110261753. 4 实施例 7.
(22) 申请日 2005. 07. 05 审查员 楼兴隆
(30) 优先权数据
2004-198709 2004. 07. 06 JP
(62) 分案原申请数据
200580011565. 9 2005. 07. 05
(73) 专利权人 卫材 R&D 管理有限公司
地址 日本东京都
(72) 发明人 有本达 长户哲 菅谷幸子
浦和世志雄 伊藤康一 中宏行
大前贵生
(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256
代理人 杨宏军 王大方
(51) Int. Cl.
C07D 213/64 (2006. 01)
(56) 对比文件
WO 03/047577 A2, 2003. 06. 12, 说明书第 71
页实施例 7.
CN 1436172 A, 2003. 08. 13, 说明书第 68 页 权利要求书1页 说明书22页 附图12页

(54) 发明名称

1, 2- 二氢吡啶化合物结晶

(57) 摘要

本发明提供一种 1, 2- 二氢吡啶化合物结晶, 具体提供一种 3-(2- 氰基苯基)-5-(2- 吡啶基)-1- 苯基-1, 2- 二氢吡啶-2- 酮的无水物的结晶, 其特征为, 在粉末 X 射线衍射中, 于衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 23.7° 及 25.0° 处具有衍射峰。

1. 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的无水物的结晶,其特征为,在粉末 X 射线衍射中,于衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 5.700° 、 7.660° 、 8.650° 、 9.490° 、 11.640° 、 12.350° 、 13.690° 、 14.550° 、 15.240° 、 15.530° 、 16.110° 、 17.590° 、 19.940° 、 21.450° 、 22.300° 、 23.700° 、 24.960° 、 25.420° 、 26.150° 、 27.030° 及 28.500° 处具有衍射峰。

1, 2- 二氢吡啶化合物结晶

[0001] 本申请是申请日为 2005 年 7 月 5 日、申请号为 200580011565.9(国际申请号为 PCT/JP2005/012388)、发明名称为“1,2-二氢吡啶化合物结晶及其制备方法”的申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及 1,2-二氢吡啶化合物(3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮)结晶及其制备方法,所述化合物结晶具有 AMPA(α -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异噁唑丙酸)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。

背景技术

[0003] 1,2-二氢吡啶化合物具有 AMPA 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-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮(以下表示为化合物(1))显示出显著的 AMPA 受体拮抗作用(参见专利文献 1)。

[0004] 专利文献 1 的实施例 7 中公开了关于化合物(1)的制备方法,但只记载有“用硅胶柱色谱(醋酸乙酯/己烷 1:2)精制残渣”,没有公开关于所得化合物的状态。

[0005] 专利文献 1:国际公开第 01/96308 号说明书

发明内容

[0006] 具有多晶型的化合物作为药品使用时,为确保作为药品所要求的均一质量和一定的作用强度,稳定地提供具有均一晶型的化合物是十分必要的。另外,期望在保存中及制剂化工序(混合、制粒等)中,能够维持同一品质的晶型。

[0007] 因为在工业上需大量处理药品原药,所以期望其具有作为爆炸性、危险性的指标之一的爆炸下限浓度或最小着火能量高的晶型。

[0008] 一般来说,带电粉末对其他物体的附着性也很高,可能会附着在保护用具或皮肤上。

[0009] 在药品原药具有带电性的情况下,在化合物制备时的粉碎阶段化合物附着在粉碎刀上,在制剂化的工序中附着凝集在生产器械上时,生产效率或操作性就会恶化,另外,工业上处理大量的具有带电性的粉体时,可能会引起粉尘爆炸,所以,作为药品原药,期望为带电性较弱的化合物(结晶)。

[0010] 另外,关于药品原药之类具有高药理活性的化合物,从抑制操作者暴露或防止设施污染的方面考虑,也期望是难于带电的粉体。

[0011] 因此,药品的有效成分为结晶性物质时,希望由单一的晶型构成,具有稳定且良好的物性,不含有金属等杂质。另外,还期望开发出能够稳定地以工业规模制备上述结晶的方法。

[0012] 所以,本发明的目的在于提供由化合物(1)的单一晶型构成的结晶及其制备方法。

[0013] 本发明人等经深入探讨,不断研究的结果发现,通过在化合物(1)晶析时使用特定的结晶化溶剂,可获得单一晶型的化合物(1),从而完成本发明。

[0014] 即,本发明提供下述的(1)~(37)。

[0015] (1)一种3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的水合物的结晶(水合物的结晶),其特征为,在粉末X射线衍射中,于衍射角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.7° 处具有衍射峰。

[0016] (2)一种3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的水合物的结晶(水合物的结晶),其特征为,在粉末X射线衍射中,于衍射角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 12.5° 处具有衍射峰。

[0017] (3)一种3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的水合物的结晶(水合物的结晶),其特征为,在粉末X射线衍射中,于衍射角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.7° 和 12.5° 处具有衍射峰。

[0018] (4)一种3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的水合物的结晶(水合物的结晶),其特征为,在红外吸收光谱(KBr法)中,于波数 $1588 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰。

[0019] (5)一种3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的水合物的结晶(水合物的结晶),其特征为,在红外吸收光谱(KBr法)中,于波数 $1588 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 及 $751 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰。

[0020] (5-2)前述(1)~(3)中任一项所述的结晶(水合物的结晶),其特征为,在红外吸收光谱(KBr法)中,于波数 $1588 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰。

[0021] (5-3)前述(1)~(3)中任一项所述的结晶(水合物的结晶),其特征为,在红外吸收光谱(KBr法)中,于波数 $1588 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 及 $751 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰。

[0022] (5-4)前述(1)~(5)、(5-2)~(5-3)中任一项所述的结晶(水合物的结晶),其特征为,钡的含量在20ppm以下(优选15ppm以下)。

[0023] (6)一种3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的水合物的结晶(水合物的结晶),其特征为,在 ^{13}C 固体NMR光谱中,于化学位移约146.7ppm及约123.3ppm处具有峰。

[0024] (7)如前述(1)~(5)、(5-1)、(5-2)、(5-3)、(5-4)及(6)中任一项所述的3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的水合物的结晶的制备方法,其特征为,使用选自醇类溶剂、烷基酮类溶剂及水中的1种或2种溶剂作为结晶化溶剂,使3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮结晶化。

[0025] (8)如前述(7)所述的制备方法,其中,所述结晶化溶剂为丙酮与水的混合溶剂。

[0026] (9)如前述(7)所述的制备方法,其中,所述结晶化溶剂为丙酮与水(体积比37:3~24:16)的混合溶剂(优选丙酮与水(9:1~7:3)的混合溶剂,更优选溶解在丙酮与水(9:1)的混合溶剂中后,加水成为丙酮与水(8:2)的溶液形成的混合溶剂)。

[0027] (10)如前述(7)~(9)中任一项所述的制备方法,其特征为,在 $60 \sim -30^\circ\text{C}$ 下进

行结晶化。

[0028] (11) 如前述(7)~(9)中任一项所述的制备方法,其特征为,将3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮溶解于结晶化溶剂中所得的溶液加热到50℃以上(优选结晶化溶剂回流温度~50℃,更优选65~55℃)后,以40~5℃/小时(优选25~15℃/小时)的冷却速度冷却至10~-20℃(优选10~5℃)。

[0029] (12) 如前述(7)~(11)中任一项所述的制备方法,其特征为,以相对于3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的重量的容量比计,使用10~50倍量(v/w)的结晶化溶剂。

[0030] (作为结晶化溶剂的量优选30~50倍量(v/w),更优选,当使用丙酮和水(9:1)作为结晶化溶剂时,约为40倍量(v/w),当使用丙酮和水(8:2)作为结晶化溶剂时,约为45倍量(v/w)。)

[0031] (13) 如前述(7)~(12)中任一项所述的制备方法,其特征为,在60℃以下(优选55~0℃,较优选55~35℃,更优选约40℃)加入晶种(少量的3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的水合物的结晶)。

[0032] (14) 如前述(7)~(13)中任一项所述的制备方法,其特征为,结晶化后,进行减压干燥。

[0033] (15) 如前述(7)~(14)中任一项所述的制备方法,其特征为,结晶化及减压干燥后,放置于大气中。

[0034] (15-1) 如前述(7)~(13)中任一项所述的制备方法,其特征为,结晶化后,放置于大气中。

[0035] (15-2) 如前述(14)所述的制备方法,其特征为,减压干燥后,放置于大气中。

[0036] (16) 一种3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的无水物的结晶(I型无水物的结晶),其特征为,在粉末X射线衍射中,于衍射角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 10.3° 处具有衍射峰。

[0037] (17) 如前述(16)所述的结晶(I型无水物的结晶),其特征为,在粉末X射线衍射中,还在衍射角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 19.1° 处具有衍射峰。

[0038] (18) 一种3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的无水物的结晶(I型无水物的结晶),其特征为,在 ^{13}C 固体NMR光谱中,于化学位移约149.0ppm及约125.6ppm处具有峰。

[0039] (19) 一种3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的无水物的结晶(V型无水物的结晶),其特征为,在粉末X射线衍射中,于衍射角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 16.7° 处具有衍射峰。

[0040] (20) 如前述(19)所述的结晶(V型无水物的结晶),其中,在粉末X射线衍射中,还在衍射角度($2\theta \pm 0.2^\circ$) 12.9° 及 24.9° 处具有衍射峰。

[0041] (21) 一种3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的无水物的结晶(V型无水物的结晶),其特征为,在红外吸收光谱(KBr法)中,于波数 $1658 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰。

[0042] (22) 如前述(21)所述的结晶(V型无水物的结晶),其中,在红外吸收光谱(KBr法)中,还在波数 $501 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰。

[0043] (23) 一种 3-(2- 氰基苯基)-5-(2- 吡啶基)-1- 苯基-1,2- 二氢吡啶-2- 酮的无水物的结晶(V 型无水物的结晶),其特征为,在¹³C 固体 NMR 光谱中,于化学位移约 145.9ppm 及约 137.7ppm 处具有峰。

[0044] (24) 一种 3-(2- 氰基苯基)-5-(2- 吡啶基)-1- 苯基-1,2- 二氢吡啶-2- 酮的无水物的结晶(III 型无水物的结晶),其特征为,在粉末 X 射线衍射中,于衍射角度($2\theta \pm 0.2^\circ$)23.7° 及 25.0° 处具有衍射峰。

[0045] (25) 如前述(24)所述的结晶(III 型无水物的结晶),其中,在粉末 X 射线衍射中,还在衍射角度($2\theta \pm 0.2^\circ$)5.7° 及 9.5° 处具有衍射峰。

[0046] (26) 含有前述(1)所述结晶的药物。

[0047] (27) 含有前述(1)所述结晶的药物组合物。

[0048] (28) 一种急性神经变性疾病的治疗剂或预防剂,其特征为含有前述(1)所述的结晶。

[0049] (29) 一种脑血管障碍急性期、头部外伤、脊髓损伤、低氧所致的神经障碍或低血糖所致神经障碍的治疗剂或预防剂,其特征为含有前述(1)所述的结晶。

[0050] (30) 一种慢性神经变性疾病的治疗剂或预防剂,其特征为含有前述(1)所述的结晶。

[0051] (31) 一种阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩性侧索硬化症或脊髓小脑变性症的治疗剂或预防剂,其特征为含有前述(1)所述的结晶。

[0052] (32) 一种癫痫、肝性脑症、末梢神经障碍、帕金森综合症、痉挛性麻痹、疼痛、神经痛、精神分裂症(综合失调症)、焦虑、药物依赖症、恶心、呕吐、排尿障碍、青光眼所致的视力障碍、抗生素所致的听觉障碍或食物中毒的治疗剂或预防剂,其特征为含有前述(1)所述的结晶。

[0053] (33) 一种感染性脑脊髓炎、脑血管性痴呆、髓膜炎所致的痴呆或神经症状的治疗剂或预防剂,其特征为含有前述(1)所述的结晶。

[0054] (34) 一种脱髓鞘性疾病的治疗剂或预防剂,其特征为含有前述(1)所述的结晶。

[0055] (35) 如前述(33)所述的治疗剂或预防剂,其中,所述感染性脑脊髓炎是 HIV 性脑脊髓炎。

[0056] (36) 如前述(34)所述的治疗剂或预防剂,其中,所述脱髓鞘性疾病为脑炎、急性播散性脑脊髓炎、多发性硬化症、急性多发性神经根神经炎、吉兰-巴雷综合症、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经障碍、马-比病、脑桥中央髓鞘溶解症、视神经脊髓炎、德维克病、巴洛病、HIV 性骨髓病、HTLV 性骨髓病、进行性多灶性脑白质病或二次脱髓鞘性疾病。

[0057] (37) 如前述(36)所述的治疗剂或预防剂,其中,所述二次脱髓鞘性疾病为 CNS 红斑狼疮、结节性多发性动脉炎、斯耶格伦综合症、结节病或变异性脑血管炎。

[0058] 根据本发明,能够容易地以工业规模制备单一晶型的化合物(1)。本发明的结晶具有无带电性等良好的物性,适合用作神经变性疾病等的治疗剂或预防剂的有效成分。

附图说明

[0059] [图 1] 为实施例 B1 中所得结晶的红外吸收光谱图(KBr 法)。

[0060] [图 2] 为实施例 C1 中所得结晶的红外吸收光谱图(KBr 法)。

- [0061] [图 3] 为参考例 A1 中所得结晶的粉末 X 射线衍射图。
[0062] [图 4] 为实施例 B1 中所得结晶的粉末 X 射线衍射图。
[0063] [图 5] 为实施例 C1 中所得结晶的粉末 X 射线衍射图。
[0064] [图 6] 为实施例 D1 中所得结晶的粉末 X 射线衍射图。
[0065] [图 7] 为实施例 E1 中粉末 X 射线衍射图。
[0066] [图 8] 为实施例 B1 中所得结晶的 ^{13}C 固体核磁共振 (NMR) 光谱图。
[0067] [图 9] 为实施例 D1 中所得结晶的 ^{13}C 固体 NMR 光谱图。
[0068] [图 10] 为实施例 C1 中所得结晶的 ^{13}C 固体 NMR 光谱图。
[0069] [图 11] 为在各温度下水合物的结晶的粉末 X 射线衍射图。
[0070] [图 12] 为在各相对湿度下水合物的结晶的粉末 X 射线衍射图。

具体实施方式

[0071] 下面对本发明的内容进行详细说明。

[0072] 在本说明书中,所谓“3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的水合物的结晶”为含有结晶水的 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的结晶即可,对该结晶中含有的结晶水的量没有特殊的限定,结晶水的一部分可以缺损,也可以与吸附水共存。

[0073] 作为此“3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的水合物的结晶”优选为相对于 1 分子的 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮含有 1/2 ~ 1 分子的结晶水的结晶,该结晶可以进一步含有 0 ~ 1/4 分子的吸附水,也可以缺损结晶水中 0 ~ 1/2 分子的水合物的结晶,例如包括,

[0074] (1) 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的 3/4 水合物的结晶,

[0075] (2) 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的 1 水合物 (缺损 1/4 结晶水) 的结晶

[0076] (3) 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的 1/2 水合物的结晶及 1/4 吸附水共存的状态,

[0077] (4) 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的 1/2 水合物的结晶,及

[0078] (5) 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的 1 水合物的结晶等。

[0079] 本发明的结晶是具有以下特征的化合物 (1) 的水合物的结晶。(粉末 X 射线衍射图、红外吸收光谱 (KBr 法) 的各测定条件没有特殊的限定,但优选按照下述的粉末 X 射线衍射图案的测定条件、红外吸收光谱 (KBr 法) 的测定条件进行测定。)

[0080] (1) 一种结晶,其特征为,在粉末 X 射线衍射中,于衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.7° 处具有衍射峰。

[0081] (2) 一种结晶,其特征为,在粉末 X 射线衍射中,于衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 12.5° 处具有衍射峰。

[0082] (3) 一种结晶,其特征为,在粉末 X 射线衍射中,于衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.7° 及

12.5° 处具有衍射峰。

[0083] (4) 一种结晶,其特征为,在粉末 X 射线衍射中,于下述图 4 或下述表 5 所述的衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 处具有衍射峰。

[0084] (5) 一种结晶,其特征为,在红外吸收光谱 (KBr 法) 中,于波数 $1588 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰。

[0085] (6) 一种结晶,其特征为,在红外吸收光谱 (KBr 法) 中,于波数 $1588 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 及 $751 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰。

[0086] (7) 一种结晶,其特征为,在红外吸收光谱 (KBr 法) 中,于下述图 1 或下述表 2 所述的波数处具有吸收峰。

[0087] 在根据专利文献 1 公开的制备方法得到的结晶(下述参考例 A1、下述表 4、下述图 3) 中没有观察到上述粉末 X 射线衍射中的特征峰。

[0088] 一般而言,粉末 X 射线衍射中的衍射角度 (2θ) 在 $\pm 0.2^\circ$ 范围内出现误差,因此应当理解为上述衍射角度值也包含约 $\pm 0.2^\circ$ 范围内的数值。所以,本发明不仅包括粉末 X 射线衍射中峰的衍射角度完全一致的结晶,而且也包括峰的衍射角度以 $\pm 0.2^\circ$ 的误差一致的结晶。

[0089] [水合物的结晶]

[0090] 本说明书中所谓“于衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 8.7° 处具有衍射峰”,是指“于衍射角度 (2θ) $8.5^\circ \sim 8.9^\circ$ 的范围内具有衍射峰”之意;所谓“于衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 12.5° 处具有衍射峰”,是指“于衍射角度 (2θ) $12.3^\circ \sim 12.7^\circ$ 的范围内具有衍射峰”之意。

[0091] 本说明书中所谓“于波数 $1588 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”,是指“于波数 $1587 \sim 1589\text{cm}^{-1}$ 的范围内具有吸收峰”之意。

[0092] 本说明书中所谓“于波数 $1588 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 及 $751 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”,是指“于波数 $1587 \sim 1589\text{cm}^{-1}$ 及 $750 \sim 752\text{cm}^{-1}$ 的范围内具有吸收峰”之意。

[0093] 本说明书中所谓“于化学位移约 146.7ppm 处具有峰”,是指在“通常的测定条件下,或与本说明书中所述的条件实质上相同的条件下,进行 ^{13}C 固体 NMR 光谱测定,具有与化学位移 146.7ppm 实质上同等的峰”之意。另外,本说明书中所谓“于化学位移约 123.3ppm 处具有峰”,是指“在通常的测定条件下,或与本说明书中所述的条件实质上相同的条件下,进行 ^{13}C 固体 NMR 光谱测定,具有与化学位移 123.3ppm 实质上同等的峰”之意。

[0094] [I 型无水物的结晶]

[0095] 本说明书中所谓“于衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 10.3° 处具有衍射峰”,是指“于衍射角度 (2θ) $10.1^\circ \sim 10.5^\circ$ 的范围内具有衍射峰”之意;所谓“于衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 19.1° 处具有衍射峰”,是指“于衍射角度 (2θ) $18.9^\circ \sim 19.3^\circ$ 的范围内具有衍射峰”之意。

[0096] 本说明书中所谓“于化学位移约 149.0ppm 处具有峰”,是指在“通常的测定条件下,或与本说明书实质上相同的条件下,进行 ^{13}C 固体 NMR 光谱测定,具有与化学位移 149.0ppm 实质上同等的峰”之意。另外,本说明书中所谓“于化学位移约 125.6ppm 处具有峰”,是指“在通常的测定条件下,或与本说明书实质上相同的条件下,进行 ^{13}C 固体 NMR 光谱测定,具有与化学位移 125.6ppm 实质上同等的峰”之意。

[0097] [V型无水物的结晶]

[0098] 本说明书中所谓“于衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 16.7° 处具有衍射峰”,是指“于衍射角度 (2θ) $16.5^\circ \sim 16.9^\circ$ 的范围内具有衍射峰”之意;所谓“于衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 12.9° 处具有衍射峰”,是指“于衍射角度 (2θ) $12.7^\circ \sim 13.1^\circ$ 的范围内具有衍射峰”之意;所谓“于衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 24.9° 处具有衍射峰”,是指“于衍射角度 (2θ) $24.7^\circ \sim 25.1^\circ$ 的范围内具有衍射峰”之意。

[0099] 本说明书中所谓“于波数 $1658 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”,是指“于波数 $1657 \sim 1659\text{cm}^{-1}$ 的范围内具有吸收峰”之意。

[0100] 本说明书中所谓“于波数 $501 \pm 1\text{cm}^{-1}$ 处具有吸收峰”,是指“于波数 $500 \sim 502\text{cm}^{-1}$ 的范围内具有吸收峰”之意。

[0101] 本说明书中所谓“于化学位移约 145.9ppm 处具有峰”,是指在“通常的测定条件下,或与本说明书实质上相同的条件下,进行 ^{13}C 固体 NMR 光谱测定,具有与化学位移 145.9ppm 实质上同等的峰”之意。另外,本说明书中所谓“于化学位移约 137.7ppm 处具有峰”,是指“在通常的测定条件下,或与本说明书实质上相同的条件下,进行 ^{13}C 固体 NMR 光谱测定,具有与化学位移 137.7ppm 实质上同等的峰”之意。

[0102] [III型无水物的结晶]

[0103] 本说明书中所谓“于衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 23.7° 处具有衍射峰”,是指“于衍射角度 (2θ) $23.5^\circ \sim 23.9^\circ$ 的范围内具有衍射峰”之意;本说明书中所谓“于衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 25.0° 处具有衍射峰”,是指“于衍射角度 (2θ) $24.8^\circ \sim 25.2^\circ$ 的范围内具有衍射峰”之意;本说明书中所谓“于衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 5.7° 处具有衍射峰”,是指“于衍射角度 (2θ) $5.5^\circ \sim 5.9^\circ$ 的范围内具有衍射峰”之意;所谓“于衍射角度 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 9.5° 处具有衍射峰”,是指“于衍射角度 (2θ) $9.3^\circ \sim 9.7^\circ$ 的范围内具有衍射峰”之意;

[0104] 本说明书中所谓“烷基酮类溶剂”,是指丙酮或甲基乙基酮等二烷基酮有机溶剂之意,优选丙酮。

[0105] 本说明书中所谓“醇类溶剂”,是指甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇等 C_{1-6} 醇有机溶剂之意,优选甲醇或 1-丙醇。

[0106] 本说明书中,所谓“减压”只要在 760mmHg 以下即可,没有特殊的限定,但优选为 $760\text{mmHg} \sim 0.1\text{mmHg}$,较优选为 $50\text{mmHg} \sim 0.1\text{mmHg}$,更优选为 $30\text{mmHg} \sim 5\text{mmHg}$ 。

[0107] [水合物的结晶的一般制备方法]

[0108] 按照上述专利文献 1(国际公开第 01/96308 号说明书)的实施例 7 或下述制备例 3 制备得到化合物 (1),将此化合物 (1) 加热溶解于特定的溶液中,搅拌下冷却晶析,通过上述步骤,能够以工业规模稳定地制备得到本发明的水合物的结晶。

[0109] 晶析中使用的化合物 (1) 可以为任何形态,可以为水合物、无水物,也可以为非晶质、结晶质(包括由多个多晶型构成的结晶),还可以为上述物质的混合物。

[0110] 晶析中使用的溶剂,能够举出选自醇类溶剂、烷基酮类溶剂及水中的 1 种溶剂或 2 种溶剂的混合溶剂,优选丙酮和水的混合溶剂。

[0111] 使用丙酮和水的混合溶剂时的混合比(体积比),优选为 $37 : 3 \sim 24 : 16$,较优选 $9 : 1 \sim 7 : 3$,更优选为约 $8 : 2$,最优选为溶解于丙酮和水 ($9 : 1$) 的混合溶剂之后,

加水成为丙酮和水 (8 : 2) 的溶液的混合溶剂。

[0112] 另外,可以通过加热而溶解化合物 (1) 的量作为下限、以未显著降低结晶的收量的量作为上限适当选择溶剂的使用量,用相对于化合物 (1) 重量的容量比表示优选为 10 ~ 50 倍量 (v/w)。结晶化溶剂的量优选为 30 ~ 50 倍量 (v/w),将丙酮和水 (9 : 1) 作为结晶化溶剂使用时更优选为约 40 倍量 (v/w),将丙酮和水 (8 : 2) 作为结晶化溶剂使用时更优选为约 45 倍量 (v/w)。

[0113] 化合物 (1) 加热溶解时的温度可以根据溶剂适当选择化合物 (1) 溶解的温度,优选结晶化溶剂的回流温度 ~ 50°C,更优选 65 ~ 55°C。

[0114] 改变晶析时的冷却速度,能够得到状态不同的结晶 (多形),所以,考虑对结晶的品质、粒度等的影响,期望适当调整冷却速度进行晶析,优选以 40 ~ 5°C / 小时的速度冷却,更优选以 25 ~ 15°C / 小时的速度冷却。

[0115] 另外,最后的晶析温度可根据结晶的收量与品质等适当选择,但优选为 10 ~ -25°C。

[0116] 在结晶晶析中,可以加入晶种 (少量的 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的水合物的结晶),也可以不加。加入晶种的温度没有特殊的限定,但优选为 60°C 以下,较优选为 55 ~ 0°C,更优选为 55 ~ 35°C,最优选为约 40°C。

[0117] 按照常用的过滤操作,分离晶析出的结晶,必要时用溶剂进行清洗,再经干燥可得到目的物的结晶。结晶清洗中使用的溶剂,可与晶析溶剂相同,但优选丙酮-水 (9 : 1 ~ 1 : 1) 的混合溶液,更优选丙酮-水 (约 1 : 1) 的混合溶剂。

[0118] [结晶的干燥方法]

[0119] 经过滤操作分离得到的结晶,通过放置于大气中,或通过加热,能够适当地进行干燥。

[0120] 干燥时间可以根据制备量、干燥装置、干燥温度等适当地选择残留溶剂低于规定量为止的时间。另外,干燥可在通风下或减压下进行。减压度只要根据制备量、干燥装置、干燥温度等适当选择即可。所得结晶干燥后,必要时也可以放置于大气中。

[0121] 利用上述方法得到的结晶由单一晶型构成,此晶型稳定,具有不容易转变为其它晶型或非晶质、也无吸湿性等良好的物性,也适合于制剂化。

[0122] 关于化合物 (1) 作为神经变性疾病等的治疗剂的用途,专利文献 1 中有详细的揭示,与其相同,本发明的结晶可作为神经变性疾病等的治疗剂的有效成分使用。专利文献 1 公开的全部内容作为参考,包含于本说明书的内容中。

[0123] 本发明的化合物作为药物使用时,通常情况下,使用将本发明的化合物和适当的添加剂混合、制剂化得到的物质。但并未否定前述本发明化合物原体可直接作为药品使用。

[0124] 作为上述添加剂,可以举出通常用于药物的赋形剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、矫味矫嗅剂、乳化剂、表面活性剂、助溶剂、悬浊剂、等渗剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、稳定化剂、促进吸收剂等,也能够根据需要适当地组合使用。

[0125] 作为上述赋形剂,例如可以举出,乳糖、白糖、葡萄糖、玉米淀粉、甘露醇、山梨醇、淀粉、 α 化淀粉、糊精、结晶纤维素、轻质无水硅酸、硅酸铝、硅酸钙、硅酸铝镁、磷酸氢钙等。

[0126] 作为上述粘合剂,例如可以举出,聚乙烯醇、甲基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯胶、黄耆胶、明胶、虫胶、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯基吡咯烷

酮、聚乙(烯)二醇等。

[0127] 作为上述润滑剂,例如可以举出,硬脂酸镁、硬脂酸钙、延胡索酸硬脂酸钠、滑石粉、聚乙二醇、胶体二氧化硅等。

[0128] 作为上述崩解剂,例如可以举出,结晶纤维素、琼脂、明胶、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钙、糊精、果胶、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉、羧甲基淀粉钠等。

[0129] 作为上述着色剂,例如可以举出三氧化二铁、黄色三氧化二铁、胭脂红、焦糖、 β -胡萝卜素、氧化钛、滑石粉、磷酸核黄素钠、黄色铝沉淀色料等允许添加于药品中的物质。

[0130] 作为上述矫味矫嗅剂,可以举出可可粉、薄荷醇、芳香散、薄荷油、龙脑、桂皮粉等。

[0131] 作为上述乳化剂或表面活性剂,可以举出硬脂酰三乙醇胺、月桂基硫酸钠、月桂基氨基丙酸、卵磷脂、单硬脂酸甘油酯、脂肪酸蔗糖酯、脂肪酸甘油酯等。

[0132] 作为上述助溶剂,可以举出聚乙二醇、丙二醇、苯甲酸苯甲酯、乙醇、胆固醇、三乙醇胺、碳酸钠、柠檬酸钠、聚山梨酸酯 80、烟酰胺等。

[0133] 作为上述悬浊剂,除前述表面活性剂外,还可以举出聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素等亲水性高分子。

[0134] 作为上述等渗剂,可以举出葡萄糖、氯化钠、甘露醇、山梨醇等。

[0135] 作为上述缓冲剂,可以举出磷酸盐、醋酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐等缓冲液。

[0136] 作为上述防腐剂,可以举出对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脱氢醋酸、山梨酸等。

[0137] 作为上述抗氧化剂,可以举出亚硫酸盐、抗坏血酸、 α -生育酚等。

[0138] 作为上述稳定化剂,可以举出通常用于药物中的物质。

[0139] 作为上述吸收促进剂,可以举出通常用于药物中的物质。

[0140] 另外,作为上述制剂,可以举出片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、糖浆剂、糖锭剂、吸入剂之类口服制剂;栓剂、软膏剂、眼用软膏剂、胶带剂、滴眼剂、滴鼻剂、滴耳剂、糊剂、洗剂之类外用制剂或注射剂。

[0141] 上述添加剂适当组合可制备上述口服制剂。此外,根据需要可以对其表面进行包衣。

[0142] 上述添加剂中,特别是将赋形剂、粘合剂、矫味矫嗅剂、乳化剂、表面活性剂、助溶剂、悬浊剂、等渗剂、防腐剂、抗氧化剂、稳定化剂或促进吸收剂适当地组合,可制备上述外用制剂。

[0143] 上述添加剂中,特别是将乳化剂、表面活性剂、助溶剂、悬浊剂、等渗剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、稳定化剂或促进吸收剂适当地组合,可制备上述注射剂。

[0144] 本发明的化合物作为药物使用时,其用量根据症状或年龄等的不同而不同,但,通常,口服制剂时,每日为 0.05 ~ 10mg(优选 0.1 ~ 5mg),外用制剂时,每日为 0.01 ~ 10mg(优选 0.05 ~ 5mg),注射剂时,每日为 0.01 ~ 5mg,以上给药可以 1 次或分 2 ~ 6 次给与。此外,对于上述口服制剂及注射剂给出实际给药值,此外,对于外用制剂给出实际被生物体吸收的值。

[0145] 含有本发明的 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮

的水合物的结晶（化合物（1））、用于人类的治疗或预防等的制剂，可以按照制剂学上一般使用的方法制得，具体的制剂处方例如下所示。

[0146] 将本发明化合物（3-（2-氰基苯基）-5-（2-吡啶基）-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮）、乳糖、低取代羟丙基纤维素混合后，使用聚乙烯基吡咯烷酮溶解于适量的蒸馏水中所形成的溶液，进行湿式制粒。将此制粒物干燥后整粒，将低取代羟丙基纤维素和硬脂酸镁加入到所得的颗粒中混合后，压片。用包衣剂（羟丙基甲基纤维素、滑石粉、聚乙（烯）二醇 6000、氧化钛和黄色三氧化二铁的混合物）的水溶液对所得的片剂实施薄膜包衣。每片中各使用原料的量如下表所示。

[0147] [表 1]

[0148]

使用原料	使用目的	0.5mg 片剂	1.0mg 片剂	2.0mg 片剂
本发明化合物 *1	主药	0.5mg	1.0mg	2.0mg
乳糖	赋形剂	80.0mg	79.5mg	78.5mg
低取代羟丙基纤维素	崩解剂	9.0mg	9.0mg	9.0mg
聚乙烯基吡咯烷酮	粘合剂	5.0mg	5.0mg	5.0mg
低取代羟丙基纤维素	崩解剂	5.0mg	5.0mg	5.0mg
硬脂酸镁	润滑剂	0.5mg	0.5mg	0.5mg
蒸馏水	溶剂	适量	适量	适量
包衣剂 *2	包衣剂	5.0mg	5.0mg	5.0mg
蒸馏水	溶剂	适量	适量	适量
合计		105mg	105mg	105mg

[0149] *1 : 3-（2-氰基苯基）-5-（2-吡啶基）-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮（水合物的结晶）

[0150] *2 : 羟丙基甲基纤维素、滑石粉、聚乙（烯）二醇 6000、氧化钛和黄色三氧化二铁的混合物

[0151] 实施例

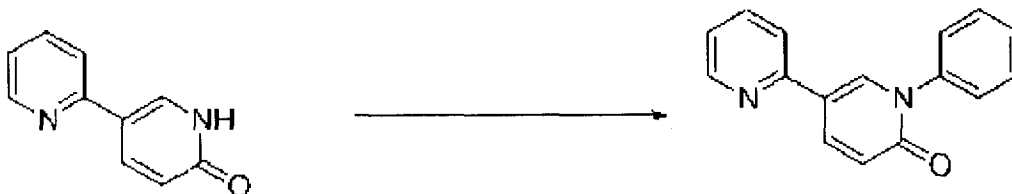
[0152] 通过以下的实施例，详细且具体地说明本发明，但是本发明并不限于这些实施例。

[0153] 制备例 1

[0154] 5-（2-吡啶基）-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的合成

[0155] [化 1]

[0156]



[0157] 将 5-（2-吡啶基）-1,2-二氢吡啶-2-酮（W02004/009553）（7.33kg）、三苯基环硼氧烷（9.0kg）、醋酸铜（无水）（0.80kg）、水（0.50kg）、吡啶（7.1kg）、N,N-二甲基甲酰胺（66.7kg）的混合物置于氮气置换后的反应容器中，在内温 28℃ 下搅拌 1 小时。

[0158] 用氮气调整大气内的氧浓度为 9%，边以 30L/min 的速度向反应容器中通入该大气，边在 39℃ 至 40℃（内温）下搅拌反应混合物 16 小时，得到反应混合物 1A。

[0159] 将水 (191kg)、25%氨水 (85.8kg) 加入到另外的反应容器中,用冷水冷却至 8.7℃ 后,经 3 分钟加入上述的反应混合物 1A。反应混合物在冷水中冷却的条件下搅拌 4 小时。用离心机滤取反应混合物中的析出物,滤渣用 65kg 水清洗。

[0160] 将析出物、水 (97kg)、25%氨水 (43.5kg) 加入到反应容器中,用 25℃ 的温水保温搅拌 1 小时。使用离心机滤取反应混合物中的析出物,滤渣用 32.6kg 水清洗后,进行减压干燥 (60℃、18 小时) 得到 9.6kg 的 5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮。

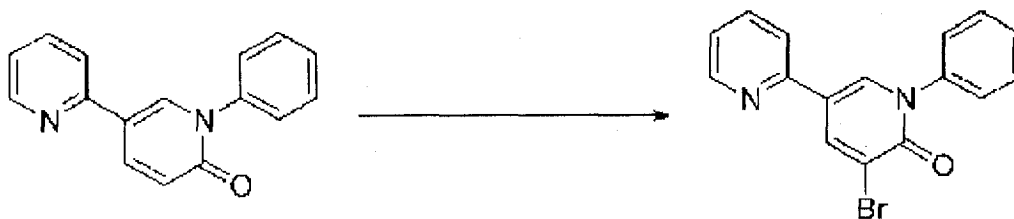
[0161] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.61-8.50 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (ddd, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 7.27 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H)。

[0162] 制备例 2

[0163] 3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的合成

[0164] [化 2]

[0165]



[0166] 将 5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮 (200g)、N-溴代琥珀酰亚胺 (157.7g)、醋酸乙酯 (4L) 加入到 10L 的反应容器中,将反应混合物在氮气流中 30℃ (外温) 下搅拌 9 小时 20 分钟。将 3% 亚硫酸氢盐溶液 (2L)、甲苯 (2L) 加入到此反应混合物中后,在 55℃ (外温) 下搅拌 30 分钟。反应后,分离反应混合物中的水层 (下层),然后将有机层水洗 (水 2L) 4 次,搅拌减压下蒸馏除去溶剂。

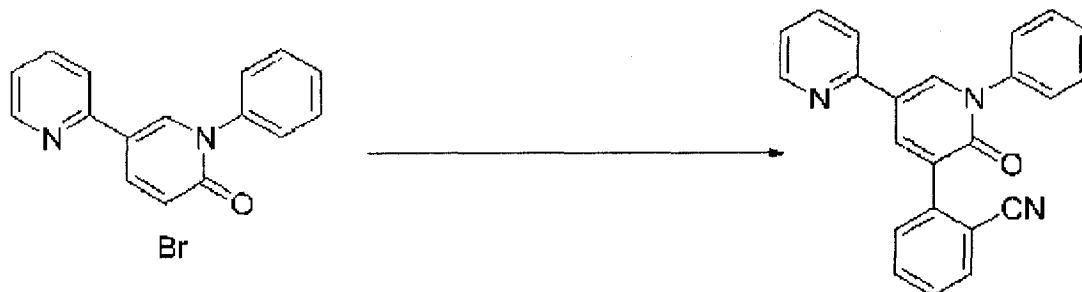
[0167] 然后再加入 1,2-二甲氧基乙烷 (4L),进行减压浓缩,得到 3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的粗产物。

[0168] 制备例 3

[0169] 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的合成

[0170] [化 3]

[0171]



[0172] 将上述制备例 2 中作为浓缩残渣得到的 3-溴-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的粗产物全部置于反应容器中,将 2-(1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 苄腈 (214.9g)、醋酸钡 (3.44g)、三苯基膦 (16.07g)、碘化亚铜 (7.29g)、1,2-二甲氧基乙烷 (3.1L)、碳酸钾 (158.8g) 加入到该反应容器中,在氮气气氛中、70℃ (外温) 下加热搅拌 30 分钟,然后,加热回流下搅拌 4 小时。

[0173] 之后,在 70℃ (外温) 下将醋酸乙酯 (2.5L) 加入到反应混合物中,搅拌 10 分钟。过滤反应混合物,再用醋酸乙酯 (2.5L) 清洗残渣。将滤液全部转移至反应容器中,再加入 12.5% 氨水 (5L),60℃ (外温) 下搅拌 53 分钟。分离反应混合物中的下层 (水层)。将 5% 食盐水 (2.5L)、25% 氨水 (2.5L) 加入到残留的有机层中,搅拌后,分离下层 (水层),再将 5% 食盐水 (5L) 加入到残留的有机层中,搅拌后,分离下层 (水层)。残留的有机层减压浓缩,之后加入 4L 丙酮进行减压浓缩。

[0174] 将丙酮 (7.2L)、水 (0.8L) 加入到上述残渣中,60℃ (外温) 下搅拌 1 小时 10 分钟使之溶解。然后在 38℃ (外温) 下搅拌 18 分钟冷却。在内温 40℃ 下将 1g 晶种 (3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的水合物的结晶) 加入到反应混合物中,35℃ (外温) 下搅拌 30 分钟。然后,将反应混合物每 30 分钟降低 5℃ 外温,在外温为 10℃ 时搅拌 17 小时。

[0175] 搅拌下,用 3 小时 10 分钟将水 (2.29L) 滴加到反应混合物中,滴入后,再搅拌 1 小时 20 分钟。过滤反应混合物,用 2L 50% 丙酮-水清洗滤渣,得到 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮 (526.28g) 的湿体。(干燥重量为 168.3g)

[0176] 湿体中 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的干燥重量的换算

[0177] 称取 4.378g 所得的湿体,在 50℃ 下减压干燥 4 小时,得到 1.4005g 的干燥粉体。

[0178] 干燥重量换算值 = $(1.4005/4.378) \times 526.28 = 168.3g$

[0179] 湿体中 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的湿体中的丙酮及水的重量的计算

[0180] 所得湿体通过下述条件的气相色谱法分析,确认在制备例 3 所得的湿体中含有 168ml 丙酮、186ml 水。

[0181] 气相色谱法分析条件:

[0182] 柱:DB-WAX (30m×0.53mm, 1 μm); 检测器 TCD; 气化室温度 60℃ (8 分钟)、60-180℃ (70℃ / 分钟)、180℃ (5 分钟); 检测器温度 210℃; 入口温度 150℃; 流速: 5.0mL/分钟

[0183] 分流比 1 : 4; 注入量 2 μL

[0184] 实施例 1X

[0185] 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮 (水合物的结晶) 的结晶化

[0186] 将上述制备例 3 得到的湿体 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮 (526.28g) 投入到 10L 烧瓶中,加入 5.5L 用 5890ml 丙酮和 490ml 水配制的丙酮水溶液,加热,溶解后过滤。边将剩余的上述丙酮水溶液全部用来清洗 10L 烧瓶和残渣,边将所有滤液转移至 10L 烧瓶中。

[0187] 在外温 40℃ 下搅拌该混合物,内温变为 40℃ 后,使外温为 35℃,然后将 842mg 的 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮水合物加入到混合物中。将混合物搅拌 30 分钟后,使外温变为 30℃,再于 30 分钟后将外温变为 25℃,以后每 30 分钟将外温降低 5℃,直至外温降低至 15℃。将混合物在外温 15℃ 下搅拌 30 分钟后,再将外温降至 8℃ 搅拌 1 小时。

[0188] 在 11℃ (内温) 下, 将 842ml 水经 1 小时 10 分钟滴加到混合物中。滴加结束 1 小时后, 将外温变为 0℃, 搅拌混合物 40 分钟后, 再将外温降低至 -20℃, 搅拌 15 小时。

[0189] 滤取混合物中的析出物, 用 50% 丙酮水溶液 (1700ml) 清洗此析出物后, 通风干燥 50 分钟。然后将此析出物在振动干燥机中减压、40℃ 条件下干燥 11 小时, 再于 60℃ 干燥 3 小时。

[0190] 干燥机温度冷却到室温后, 吸入外气 4 小时使干燥机内达到 950hpa, 得到 172.4g 的 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮 (水合物的结晶)。

[0191] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.61-8.57(m, 1H), 8.53-8.52(d-like, 1H), 8.47(d, 1H), 8.01(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.86-7.81(t-like, 1H), 7.79-7.76(t-like, 1H), 7.72(d, 1H), 7.61-7.48(m, 6H), 7.31-7.28(m, 1H)。

[0192] 残留钡 15ppm

[0193] 参考例 A1

[0194] 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的无水物的结晶的制备 (II 型无水物的结晶)

[0195] 与 W001/96308 号中的实施例 7 所述的反应处理后的操作方法相同, 如下所述地实施。3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮 (别名: 2-(2-氧基-1-苯基-5-(吡啶-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-基) 苜睛) 的合成方法如 W001/96308 号中的实施例 7 及上述制备例 3 所述。

[0196] 加入 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮 (8g), 加入醋酸乙酯 (400ml)。将其在 60℃ 的温浴中加热, 再加入醋酸乙酯 (160ml), 在 70℃ 的温浴下加热使固体溶解。向此溶液中加入正己烷 (80ml) 后, 减压条件下蒸馏除去溶剂, 得到 7.7g 的淡黄色粉末。

[0197] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.59-8.57(m, 1H), 8.53(d, 1H), 8.47(d, 1H), 8.01(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.83(ddd, 1H), 7.80-7.76(m, 1H), 7.73-7.71(d-like, 1H), 7.61-7.48(m, 6H), 7.30(dd, 1H)。

[0198] 实施例 B1

[0199] 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的水合物的结晶的制备 (水合物的结晶)

[0200] 将 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮 (7g) 置于 500ml 茄型容器中, 加入 280ml 的用 252ml 丙酮和 28ml 水配制的 90% 的丙酮水溶液, 在水浴槽中加热搅拌, 回流下 (水浴 65℃) 溶解。确认溶解后, 将水浴冷却至 50℃, 添加 35ml 水后, 在内温 50℃ 下加入 140mg 晶种 (少量的 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的水合物的结晶), 用恒温槽以约 35℃ / 小时的冷却速度冷却至 -20℃。在 -20℃ 下搅拌 1 小时后, 滤取析出的固体, 使之减压干燥 (外温 30℃, 1 小时; 60℃, 2 小时), 将得到的 6.3g 干燥粉末移至玻璃皿中, 在大 气中 (湿度: 放置前 55.4%, 一夜后 61.6%) 放置 17 小时, 得到 6.2g 的 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的水合物的结晶。

[0201] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.61-8.57(m, 1H), 8.53(d, 1H), 8.47(d, 1H), 8.01(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.83(ddd, 1H), 7.78(ddd, 1H), 7.73-7.71(d-like, 1H), 7.61-7.48(m,

6H), 7.30 (dd, 1H)。

[0202] 实施例 C1

[0203] 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的无水物的结晶的制备 (V 型无水物的结晶)

[0204] 将 9g 的 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮 (水合物的结晶) 置于 500ml 容器中, 加入 360ml 丙酮, 加热回流下 (水浴 70°C) 搅拌。

[0205] 溶解后, 抽滤该混合物, 在常压、75°C 下使滤液浓缩固化。将固化物在乳钵中研细后, 加入由 216ml 丙酮和 54ml 水配制而成的丙酮水溶液。

[0206] 在加热回流下 (水浴 75°C) 将该混合物搅拌溶解后, 再于加热回流下搅拌 2 小时 40 分钟。然后, 将该混合物的水浴温度 (外温) 以 10°C / 小时的冷却速度冷却至室温, 在室温下搅拌 16 小时。

[0207] 抽滤反应混合物中的析出物, 然后使之减压干燥 (外温 20°C 下 40 分钟, 外温 60°C 下 3 小时), 得到 7.2g 的 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的无水物的结晶。

[0208] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.61-8.57 (m, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.83 (ddd, 1H), 7.78 (ddd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.61-7.48 (m, 6H), 7.31-7.28 (m, 1H)。

[0209] 实施例 D1

[0210] 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的无水物的结晶的制备 (I 型无水物的结晶)

[0211] 将 8g 的 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮 (水合物的结晶) 置于 1L 容器中, 加入 480ml 醋酸乙酯, 加热回流下 (油浴) 搅拌使之溶解。停止加热, 保持置于油浴中的状态 (缓缓冷却) 继续搅拌。在内温变为 50.9°C 的时间点, 将 0.2g 晶种 (3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的无水物的结晶) 加入到混合物中, 然后继续搅拌至内温变为 31.3°C。将混合物于水浴中再搅拌 2 小时, 滤取析出的结晶, 然后通风干燥 (50°C / 18 小时), 得到 5.8g 的 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的无水物的结晶。

[0212] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.83 (ddd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61-7.48 (m, 6H), 7.32-7.27 (m, 1H)。

[0213] 在水或水:乙醇 (1:1) 混合液存在下的混合操作中的物理稳定性

[0214] (操作方法)

[0215] 称取约 150mg 各结晶放入玛瑙研钵中, 边滴加水 (或水:乙醇 (1:1) 混合液) 边在室温下进行数分钟的混合操作。然后, 在约 60°C 下, 干燥 2~3 小时。

[0216] (结果)

[0217] 通过粉末 X 射线衍射发现, 参考例 A1 中得到的结晶, 在上述水或水:乙醇 (1:1) 混合液存在下的混合操作中, 结晶的状态发生变化, 与实施例 D1 相同的结晶状态物质增加。

[0218] 通过粉末 X 射线衍射发现, 实施例 B1、实施例 C1、实施例 D1 中得到的结晶, 结晶状

态无变化,在上述水或水:乙醇(1:1)混合液存在下的混合操作中,物理性质稳定。

[0219] 温度及湿度的变化对水合物的结晶的影响

[0220] (装置)

[0221] 理学 X 射线 DTA 系统:RINT-2000(株式会社理学制)

[0222] (操作方法)

[0223] 将实施例 B1 中所得的结晶(水合物的结晶)用玛瑙研钵粉碎后,样品放置在长 13mm 的玻璃板上,对各温湿度条件下的试样按如下条件进行测定。

[0224] 使用 X 射线:CuK α 射线

[0225] 管电压:40kV

[0226] 管电流:200mA

[0227] 发散狭缝:1/2deg

[0228] 受光狭缝:0.3mm

[0229] 散射狭缝:1/2deg

[0230] 扫描速度:2° / 分钟

[0231] 扫描步距:0.01°

[0232] 测定范围(2 θ):5 ~ 40°

[0233] 按如下方式改变测定温度,测定在各温度下的粉末 X 射线衍射图:30 → 40 → 50 → 60 → 70 → 80 → 100 → 70 → 60 → 50 → 40 → 30℃。

[0234] (结果)

[0235] 水合物的结晶在上述各温度下的粉末 X 射线衍射图如图 11 所示。通过粉末 X 射线衍射图的变化,能够确认实施例 B1 所述的结晶(水合物的结晶)在约 60℃ 以上转变为与实施例 E1 所述相同的结晶(III 型无水物的结晶),但温度下降时再次变回水合物的结晶。

[0236] 按如下方式改变测定湿度,测定在各湿度下的粉末 X 射线衍射图:4 → 5 → 10 → 15 → 20 → 50 → 90 → 50 → 15 → 5% RH(相对湿度)。

[0237] (结果)

[0238] 水合物的结晶在上述各湿度下的粉末 X 射线衍射图如图 12 所示。通过粉末 X 射线衍射图案的变化,以湿度约 10% RH 为界可逆地观察到水合物的结晶图与 III 型无水物的结晶图。能够确认实施例 B1 所述的结晶(水合物的结晶)在约 10% RH 以下的湿度下变为 III 型无水物的结晶,但通过使湿度为约 10% RH 以上,可变为水合物的结晶。

[0239] 根据关于温度、湿度变化对水合物的结晶的影响的上述实验、及实施例 1X 的记载发现,实施例 1X 中通风干燥前的析出物的状态是与实施例 E1 相同的结晶(III 型无水物的结晶)、或是此 III 型无水物的结晶和水合物的结晶的混合物,是适用于制备水合物的结晶的中间体。

[0240] 最小着火能量和爆炸下限浓度

[0241] (操作方法)

[0242] 在抽吸式粉尘爆炸试验装置的试样皿中均等地装有与浓度相符的量的水合物的结晶。1.3 升压力罐内蓄积 50kPa 的压缩大气,通过电磁阀释放到玻璃圆筒内形成粉尘云。从电磁阀开放 0.1 秒后给放电电极施加能量。火焰超过放电电极上部 100mm 处标记的着火标记线时判定为着火。

[0243] (下限浓度的测定条件)

[0244] 测定室的温度:24℃、湿度:49%、压缩大气喷出压力:50kPa、放电开始时间:0.1秒、着火试验的重复次数:5次、着火放电能量:10J

[0245] (着火能量的测定条件)

[0246] 测定室的温度:24℃、湿度:49%、压缩大气喷出压力:50kPa、放电开始时间:0.1秒、着火试验的重复次数:10次

[0247] (测定装置)

[0248] 抽吸式粉尘爆炸试验装置(株式会社环境卫生研究所 DES-10)

[0249] (结果)

[0250] 爆炸下限浓度:160 ~ 170g/m³

[0251] 最小着火能量:50 ~ 100mJ

[0252] 粉尘浓度:1250g/m³

[0253] 带电性

[0254] (操作方法)

[0255] 用量筒(直径35mm)称取约1g各化合物,加入搅拌子(氟素树脂(四氟乙烯树脂)制,20mm),盖上盖子搅拌粉尘30分钟。在搅拌停止的同时打开盖子,用静电电位测定器测定粉末的静电电位。

[0256] (装置)

[0257] Statiron-DZ3 SSD 静电株式会社制

[0258] (结果)

[0259] 参考例 A1 的结晶:70 ~ 100V

[0260] 实施例 B1 的结晶:0V

[0261] 红外吸收光谱的测定

[0262] 根据日本药典的一般试验法中记载的红外光谱测定法的 KBr 片剂法,在下述的测定条件下,测定实施例 B1 所得结晶的红外光谱。(装置)日本分光株式会社制 FT/IR-620

[0263] 测定范围:4000 ~ 400cm⁻¹

[0264] 分解能:4cm⁻¹

[0265] 累计次数:36

[0266] 扫描速度:2mm/分钟

[0267] 实施例 B1 所得结晶的红外吸收光谱的测定(KBr法)如图1所示,实施例 C1 所得结晶的红外吸收光谱的测定(KBr法)如图2所示,实施例 B1 所得结晶的吸收峰的波数(cm⁻¹)及透射率%如表2所示,实施例 C1 所得结晶的吸收峰的波数(cm⁻¹)及透射率%如表3所示。

[0268] [表2]

[0269]

峰序号	波数 (cm ⁻¹)	% T
1	3406.64	46.3391
2	2217.74	56.7481
3	1661.37	6.6427
4	1619.91	40.6542

5	1588.09	25.9365
6	1566.88	40.1575
7	1550.49	43.7805
8	1482.03	35.2300
9	1434.78	48.9801
10	1369.21	56.9666
11	1318.11	46.9775
12	1282.43	47.1779
13	1249.65	56.0844
14	1157.08	60.4468
15	1099.23	60.6605
16	899.63	68.4385
17	879.38	62.5325
18	784.89	24.6745
19	751.14	35.0064
20	730.89	57.4603
21	697.14	39.9667
22	606.50	56.3319
23	557.33	62.4188
24	505.26	58.3988

[0270] [表 3]

[0271]

峰序号	波数 (cm ⁻¹)	% T
1	3447.13	50.2836
2	3066.26	49.6530
3	2221.59	49.7414
4	1657.52	1.0035
5	1618.95	24.2890
6	1585.20	11.2133
7	1565.92	26.5039
8	1549.52	26.7864
9	1476.24	17.5093
10	1434.78	36.9734
11	1368.25	45.1127
12	1318.11	29.2805
13	1266.04	36.7269
14	1247.72	39.2277
15	1157.08	52.6189
16	1135.87	64.5032
17	1097.30	55.2787
18	933.38	66.5017
19	896.74	61.6446
20	879.38	55.0085
21	785.85	14.4121
22	753.07	24.8345
23	729.92	54.7682
24	694.25	30.5167
25	630.61	61.1148
26	603.61	46.5267
27	556.36	62.4971
28	501.40	51.0929
29	443.55	67.0781

[0272] 粉末 X 射线衍射图的测定

[0273] 根据日本药典的一般试验法中记载的粉末 X 射线衍射测定方法,在下述测定条件下进行各实施例中所得结晶的粉末 X 射线衍射测定。

[0274] (装置)

[0275] 理学 X 射线 DTA 系统 :RINT-2000(株式会社理学制)

[0276] (操作方法)

[0277] 将试样在玛瑙研钵中粉碎后放置在长 13mm 的玻璃板上,按照下述条件,进行测定。

[0278] 使用 X 射线 :CuK α 射线

[0279] 管电压 :40kV

[0280] 管电流 :200mA

[0281] 发散狭缝 :1/2deg

[0282] 受光狭缝 :0.3mm

[0283] 散射狭缝 :1/2deg

[0284] 扫描速度 :1° / 分钟

[0285] 扫描步距 :0.01°

[0286] 测定范围 (2 θ) :5 ~ 40°

[0287] 参考例 A1 中所得结晶的粉末 X 射线衍射图如图 3 所示,实施例 B1 中所得结晶的粉末 X 射线衍射图如图 4 所示,实施例 C1 中所得结晶的粉末 X 射线衍射图如图 5 所示,实施例 D1 中所得结晶的粉末 X 射线衍射图如图 6 所示。

[0288] 参考例 A1 中所得结晶的衍射角 (2 θ) 的峰及强度如表 4 所示,实施例 B1 中所得结晶的衍射角 (2 θ) 的峰及强度如表 5 所示,实施例 C1 中所得结晶的衍射角 (2 θ) 的峰及强度如表 6 所示,实施例 D1 中所得结晶的衍射角 (2 θ) 的峰及强度如表 7 所示。

[0289] 根据实施例 B1 所得结晶的粉末 X 射线衍射图的图 4、表 5 可知,在实施例 B1 所得结晶的粉末 X 射线衍射中,具有衍射角 (2 θ) 约 12.5° 的特征峰。

[0290] 由此可知,在参考例 A1 所得结晶的粉末 X 射线衍射图的图 3、表 4 中,不具有衍射角 (2 θ) 约 12.5° 的峰,认为其不含有与实施例 B1 所得结晶状态相同的结晶。

[0291] 实施例 E1(III 型无水物的结晶)

[0292] 上述实施例 B1 中所得的 3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮的水合物的结晶,在与上述粉末 X 射线衍射测定条件相同的条件下,进行粉末 X 射线衍射的测定。(在扫描速度 :2° / 分钟、升温至约 110°C 的条件下测定)。

[0293] 其粉末 X 射线衍射图如图 7 所示,结晶的衍射角 (2 θ) 的峰及强度如表 8 所示。

[0294] [表 4]

[0295]

峰序号	2 θ	半值宽度	d 值	强度	相对强度
1	9.010	0.588	9.8067	13370	100
2	15.850	0.682	5.5867	10137	76
3	24.390	0.847	3.6465	10672	80

[0296] [表 5]

[0297]

峰序号	2 θ	半值宽度	d 值	强度	相对强度
1	7.780	0.259	11.3542	16328	100
2	8.700	0.247	10.1555	5298	32
3	9.520	0.282	9.2825	11203	69
4	12.450	0.365	7.1037	4845	30
5	14.590	0.282	6.0663	2872	18
6	15.240	0.329	5.8090	7037	43
7	15.600	0.188	5.6757	2162	13
8	16.180	0.282	5.4735	2358	14
9	17.540	0.341	5.0521	6268	38
10	19.980	0.318	4.4403	3823	23
11	21.040	0.247	4.2189	2430	15
12	21.420	0.271	4.1449	2708	17
13	23.260	0.282	3.8210	3838	24
14	24.190	0.294	3.6762	12030	74
15	25.440	0.282	3.4983	5205	32
16	25.820	0.188	3.4477	2953	18
17	26.430	0.294	3.3695	4488	27
18	27.310	0.259	3.2629	2295	14
19	27.860	0.341	3.1997	3567	22
20	28.870	0.294	3.0900	2645	16

[0298] [表 6]

[0299]

峰序号	2 θ	半值宽度	d 值	强度	相对强度
1	8.000	0.259	11.0424	18318	76
2	9.160	0.259	9.6465	24045	100
3	10.000	0.294	8.8380	3002	12
4	12.870	0.259	6.8728	2838	12
5	15.140	0.247	5.8471	5210	22
6	15.950	0.282	5.5519	17707	74
7	16.720	0.306	5.2979	8272	34
8	18.370	0.271	4.8256	5460	23
9	18.820	0.235	4.7113	4523	19
10	20.650	0.259	4.2977	5878	24
11	22.150	0.318	4.0099	3967	16
12	23.100	0.224	3.8471	5378	22
13	24.320	0.365	3.6568	5333	22
14	24.930	0.306	3.5687	19343	80
15	26.280	0.271	3.3884	3737	16
16	26.860	0.282	3.3165	5103	21
17	28.010	0.306	3.1829	2182	9
18	28.660	0.294	3.1122	5767	24
19	30.410	0.259	2.9369	3333	14
20	30.900	0.282	2.8915	2363	10

[0300] [表 7]

[0301]

峰序号	2 θ	半值宽度	d 值	强度	相对强度
1	7.780	0.235	11.3542	20997	100
2	9.450	0.259	9.3511	7993	38
3	10.270	0.247	8.6062	6090	29
4	14.240	0.247	6.2146	3092	15
5	15.060	0.353	5.8780	6283	30
6	16.070	0.271	5.5107	16920	81
7	19.080	0.294	4.6476	7162	34
8	20.450	0.259	4.3393	3658	17
9	22.440	0.259	3.9588	3212	15
10	23.300	0.176	3.8145	5342	25
11	24.150	0.094	3.6822	7478	36
12	27.310	0.106	3.2629	4648	22

[0302] [表 8]

[0303]

峰序号	2θ	半值宽度	d 值	强度	相对强度
1	5.700	0.235	15.4919	557	8
2	7.660	0.224	11.5318	6780	100
3	8.650	0.247	10.2141	1813	27
4	9.490	0.259	9.3118	3490	51
5	11.640	0.259	7.5962	1603	24
6	12.350	0.282	7.1610	1817	27
7	13.690	0.271	6.4630	1057	16
8	14.550	0.200	6.0828	1247	18
9	15.240	0.271	5.8090	1230	18
10	15.530	0.118	5.7011	717	11
11	16.110	0.141	5.4972	650	10
12	17.590	0.306	5.0378	1237	18
13	19.940	0.141	4.4491	417	6
14	21.450	0.141	4.1392	540	8
15	22.300	0.271	3.9833	750	11
16	23.700	0.247	3.7511	2560	38
17	24.960	0.235	3.5645	1783	26
18	25.420	0.106	3.5010	1173	17
19	26.150	0.259	3.4049	720	11
20	27.030	*****	3.2960	703	10
21	28.500	0.200	3.1293	670	10

[0304] ^{13}C 固体 NMR 光谱的测定

[0305] 在下述条件下进行实施例 B1、C1 及 D1 所得结晶的 ^{13}C 固体 NMR 光谱测定。

[0306] 测定温度：室温（ $\sim 22^\circ\text{C}$ ）

[0307] 标准物质：甘氨酸的羰基碳（外部基准：176.03ppm）

[0308] 测定核： ^{13}C (100.6248425MHz)

[0309] 脉冲重复时间：

[0310] 50 秒（实施例 C1、D1）

[0311] 5 秒（实施例 B1）

[0312] 脉冲模式：CP/TOSS 测定

[0313] 实施例 B1 所得结晶的 ^{13}C 固体 NMR 光谱如图 8 所示，化学位移总结于表 9 中。实施例 D1 所得结晶的 ^{13}C 固体 NMR 光谱如图 9 所示，化学位移如表 10 所示。实施例 C1 所得结晶的 ^{13}C 固体 NMR 光谱如图 10 所示，化学位移如表 11 所示。

[0314] [表 9]

[0315]

化学位移 (ppm)	化学位移 (ppm)
159.8	127.8
150.8	126.5

146.7	125.8
139.4	123.3
136.6	120.8
134.9	118.4
132.7	114.6
129.0	108.8

[0316] [表 10]

[0317]

化学位移 (ppm)	化学位移 (ppm)
160.0	129.5
152.8	128.2
152.0	127.0
149.0	125.6
140.5	120.3
137.0	118.2
134.7	114.6
133.4	108.2
131.0	

[0318] [表 11]

[0319]

化学位移 (ppm)	化学位移 (ppm)
159.7	128.2
151.2	127.3
145.9	126.8
139.9	125.8
137.7	121.1
134.9	120.6
132.8	119.1
131.7	114.2
130.1	109.4
129.0	

[0320] 产业上的可利用性

[0321] 本发明的结晶具有良好的物性,可以用作神经变性疾病等的治疗剂或预防剂的有效成分。

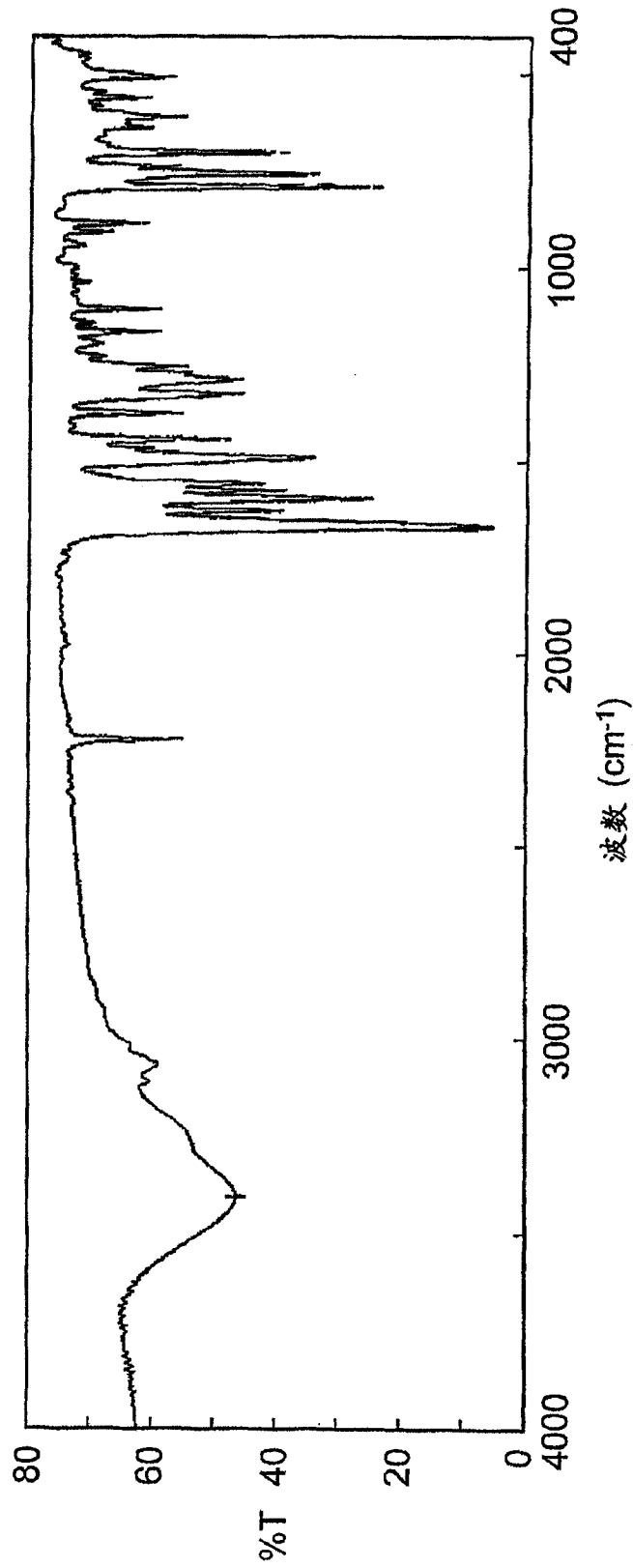


图 1

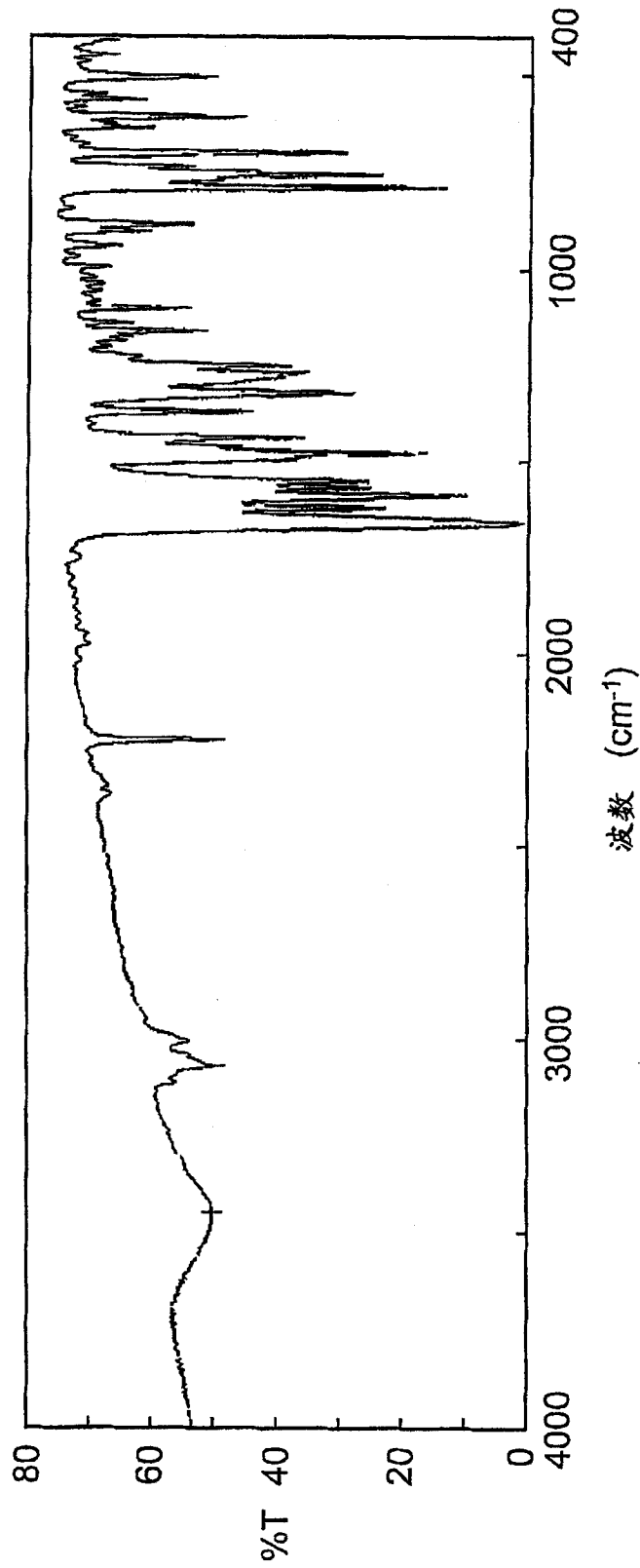


图 2

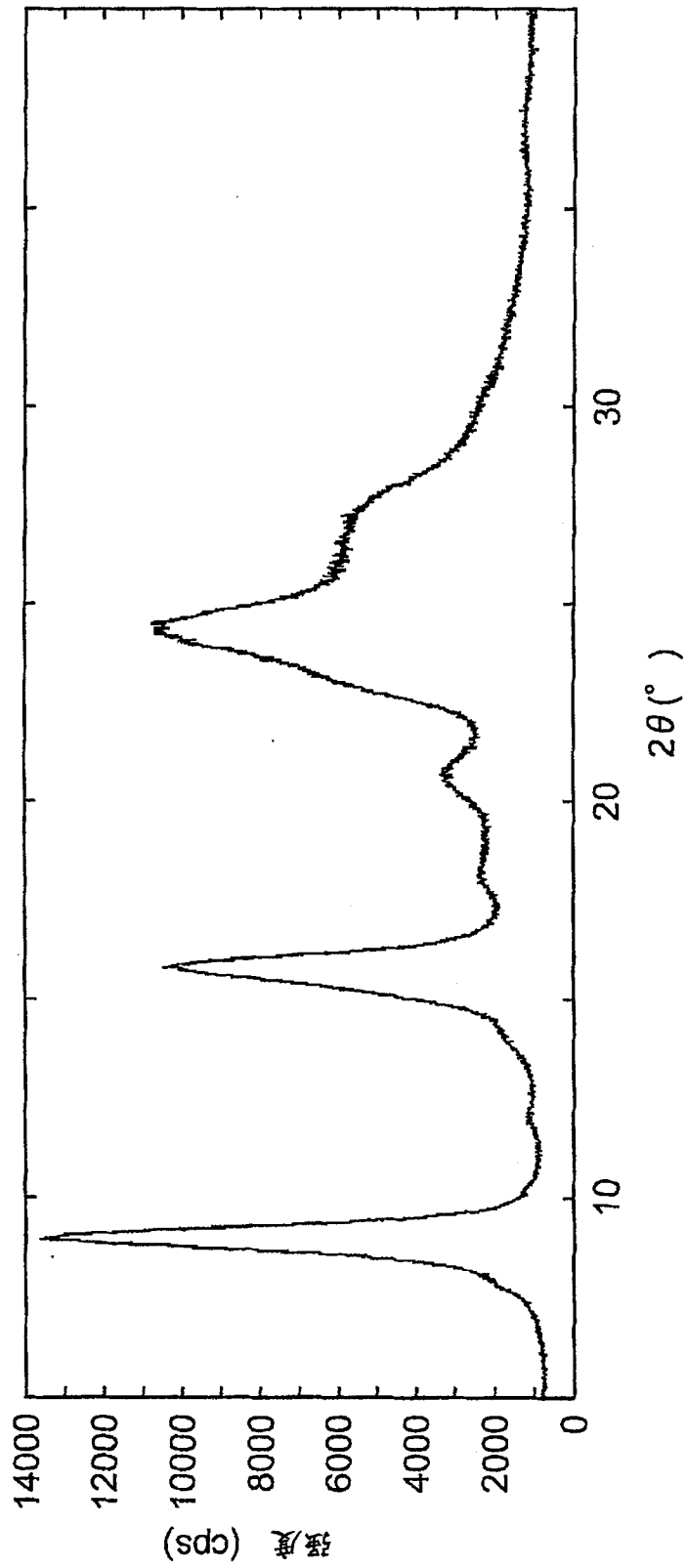


图 3

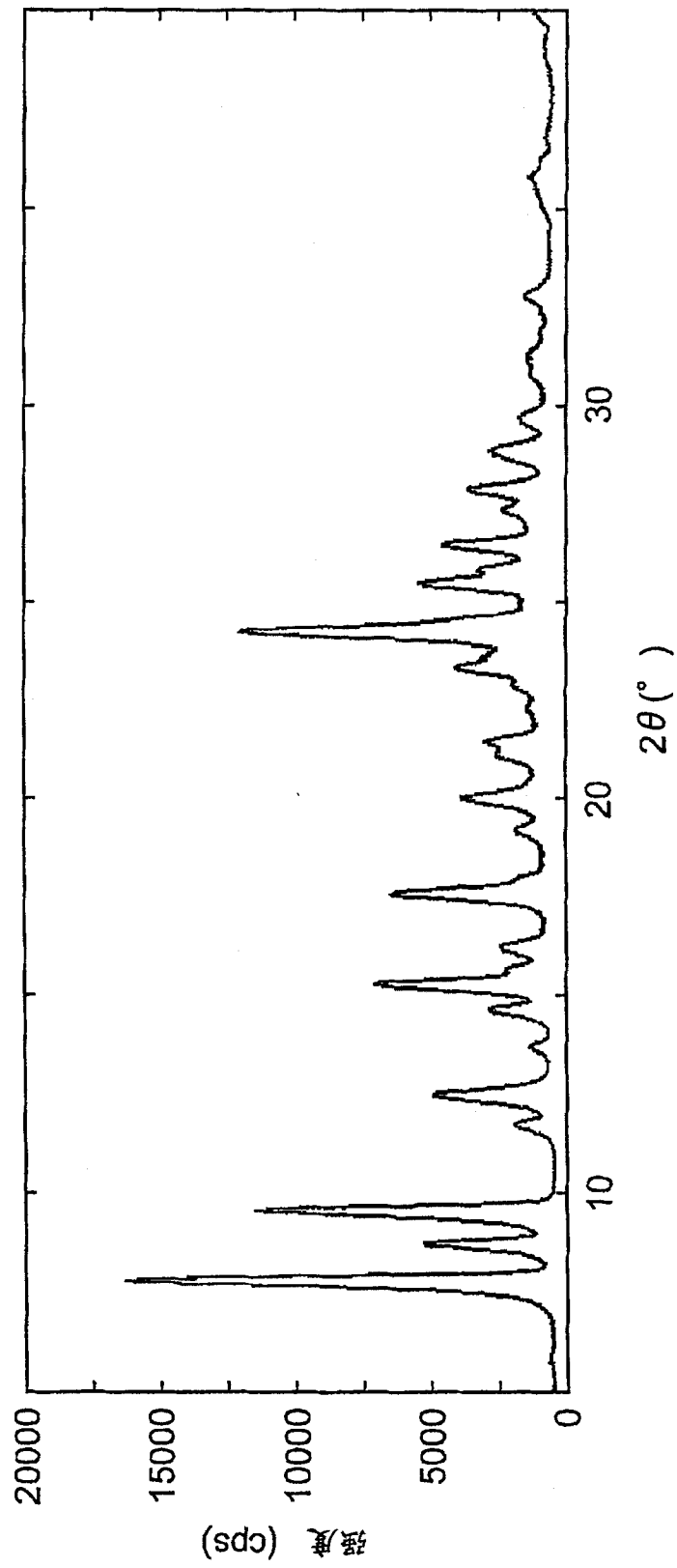


图 4

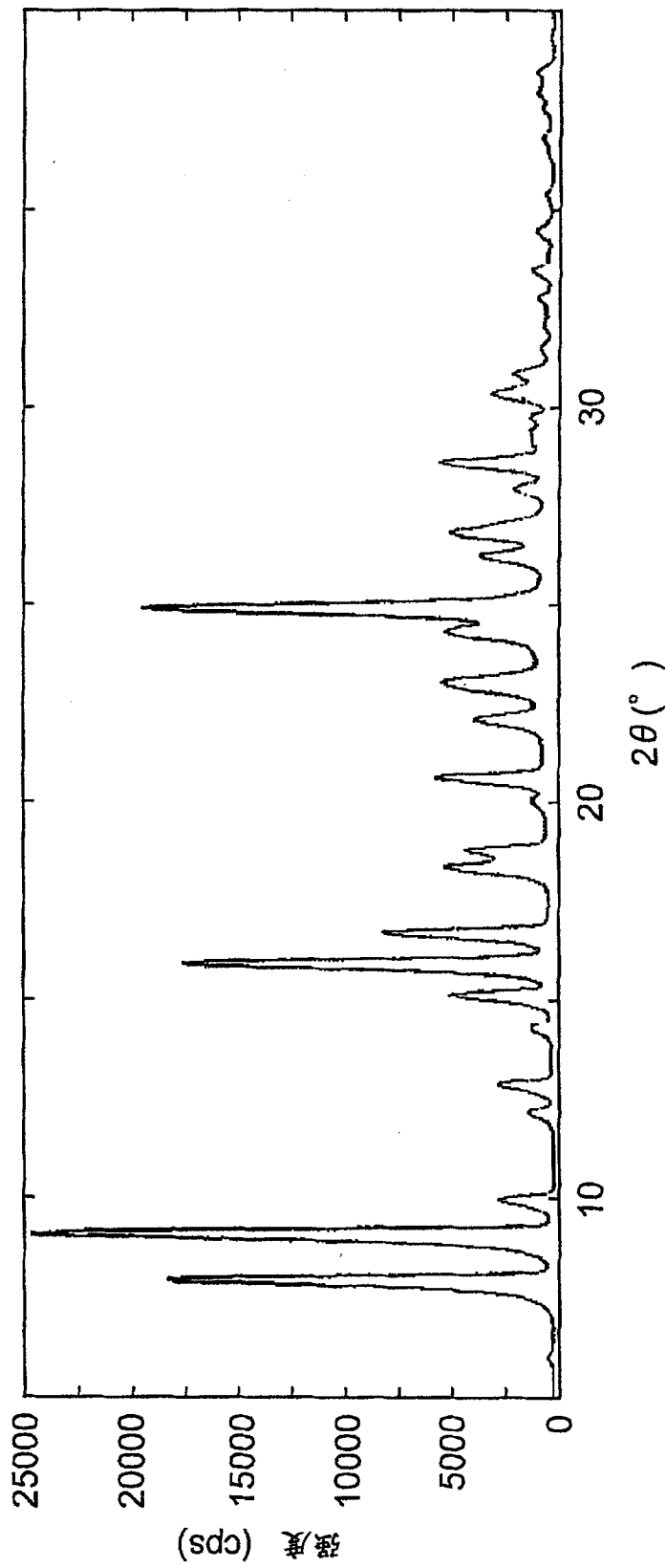


图 5

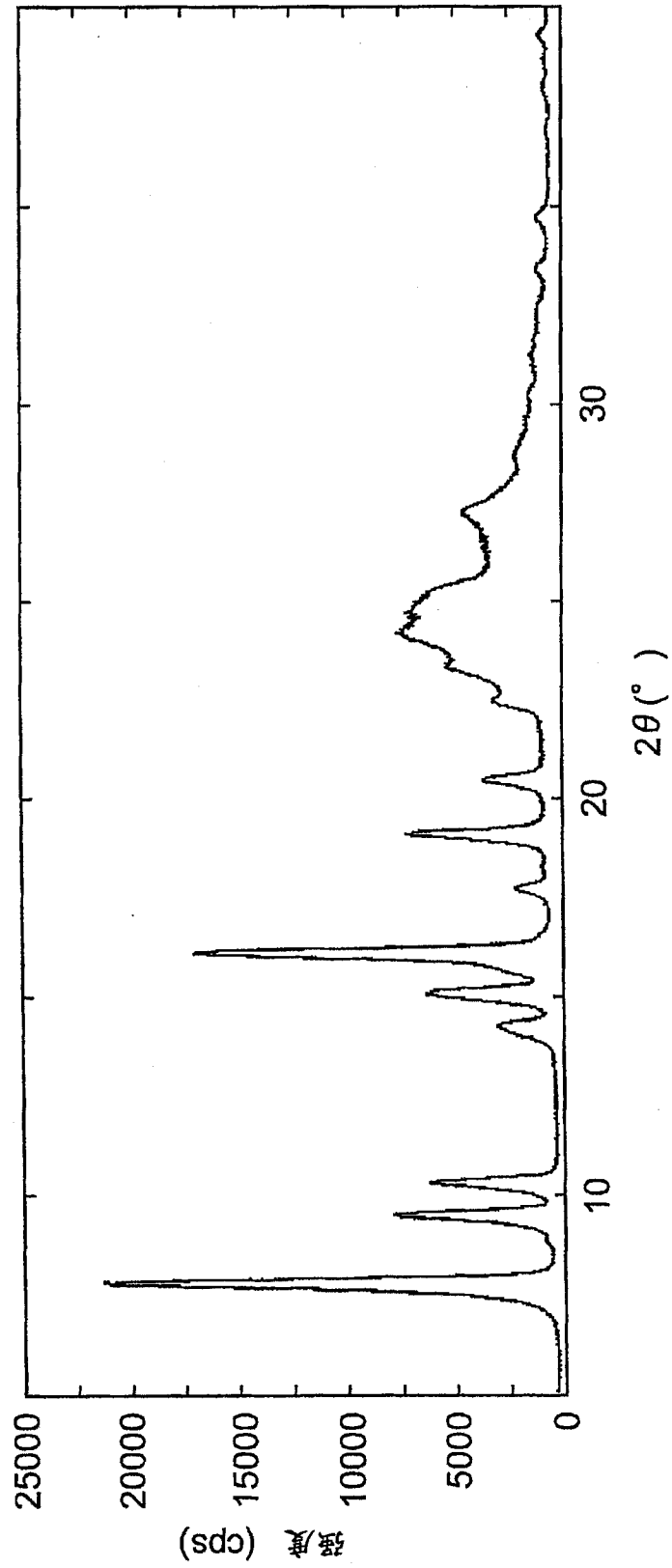


图 6

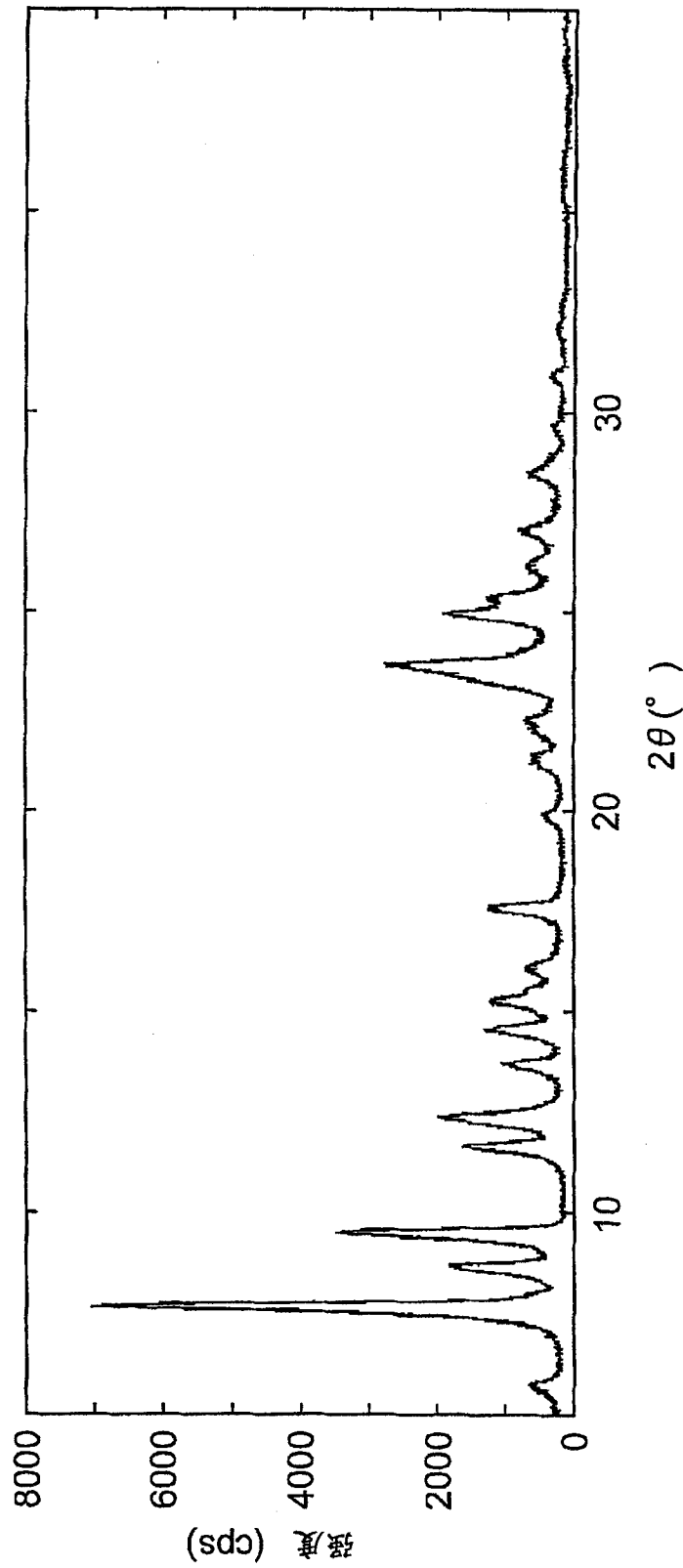


图 7

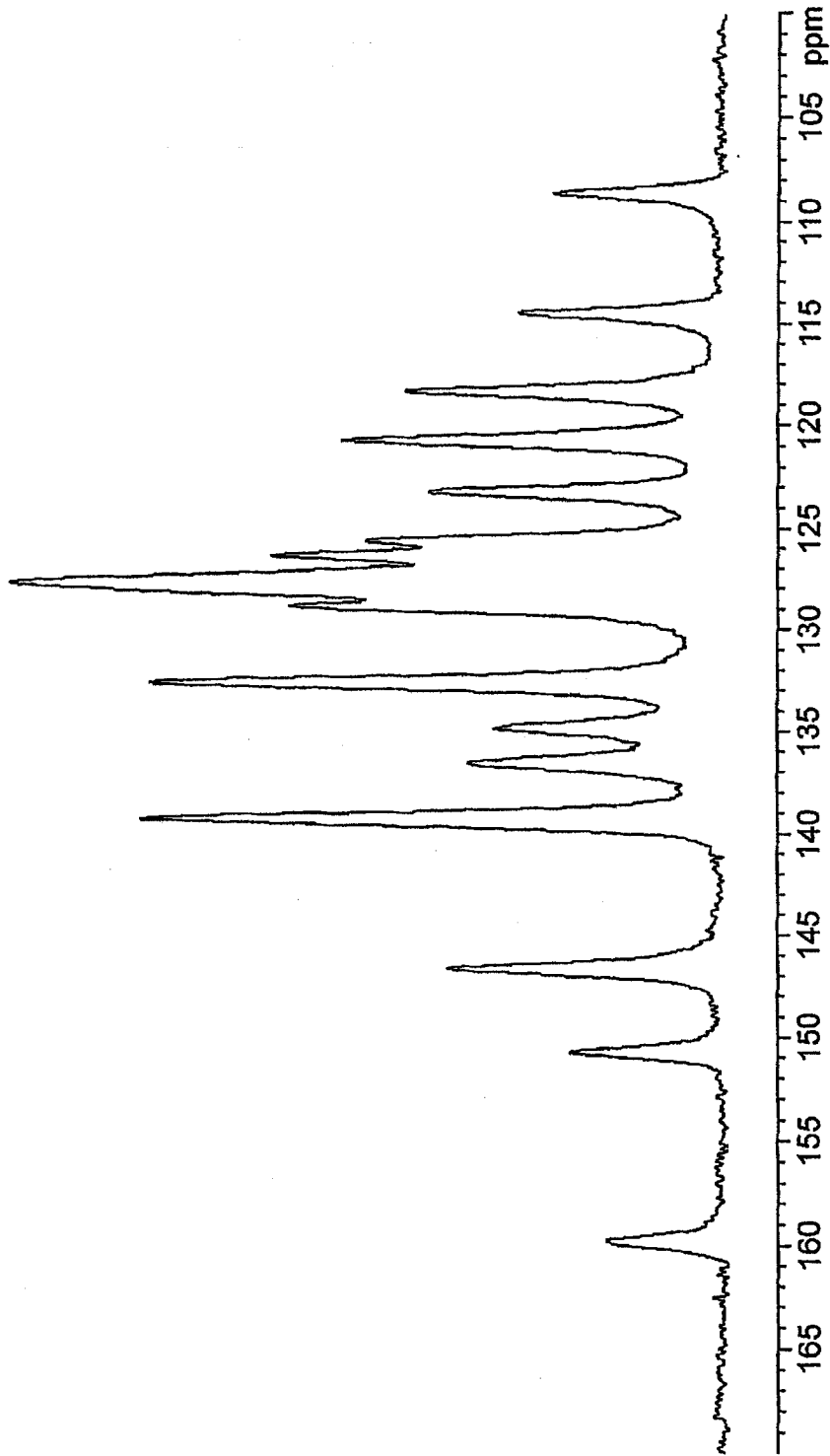


图 8

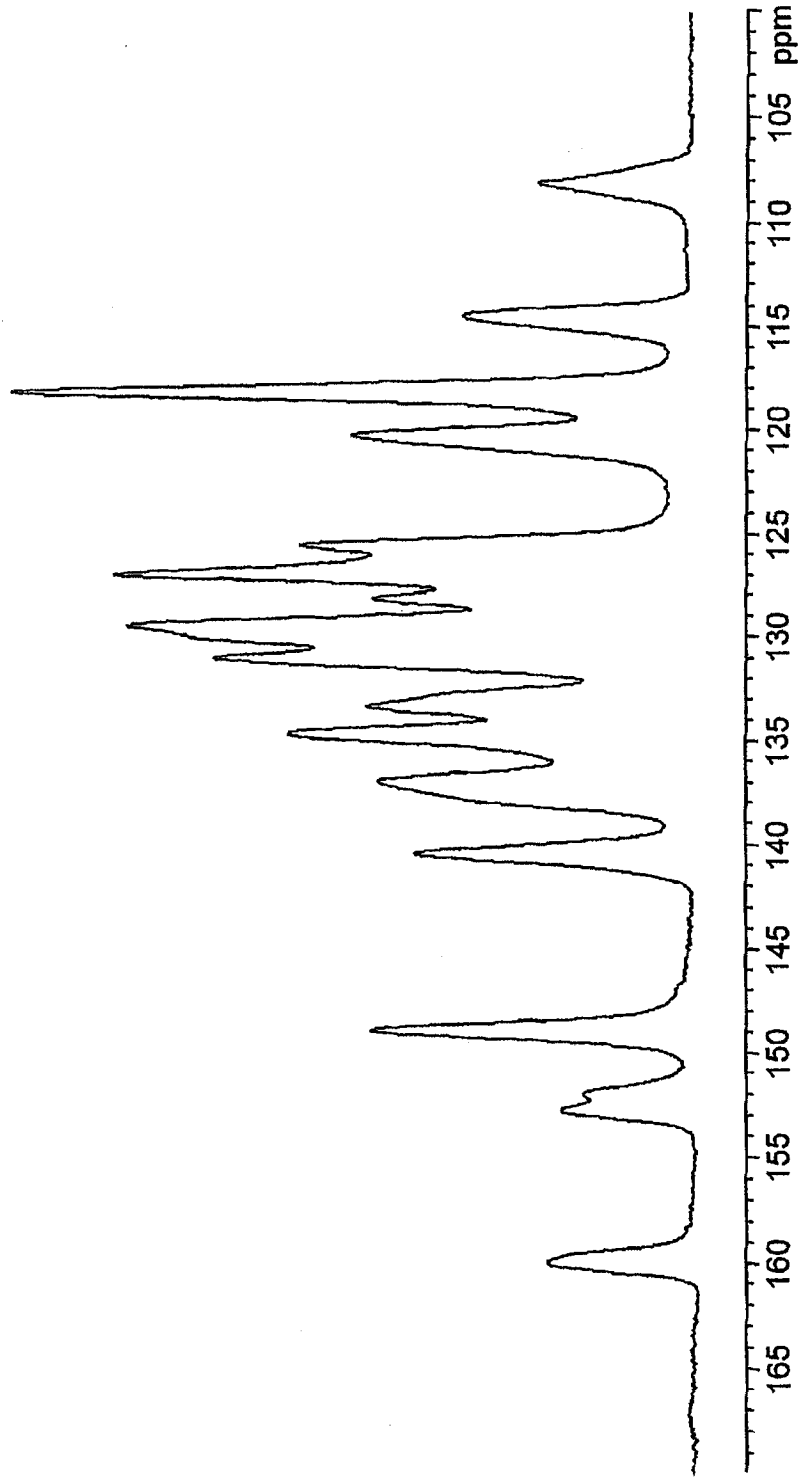


图 9

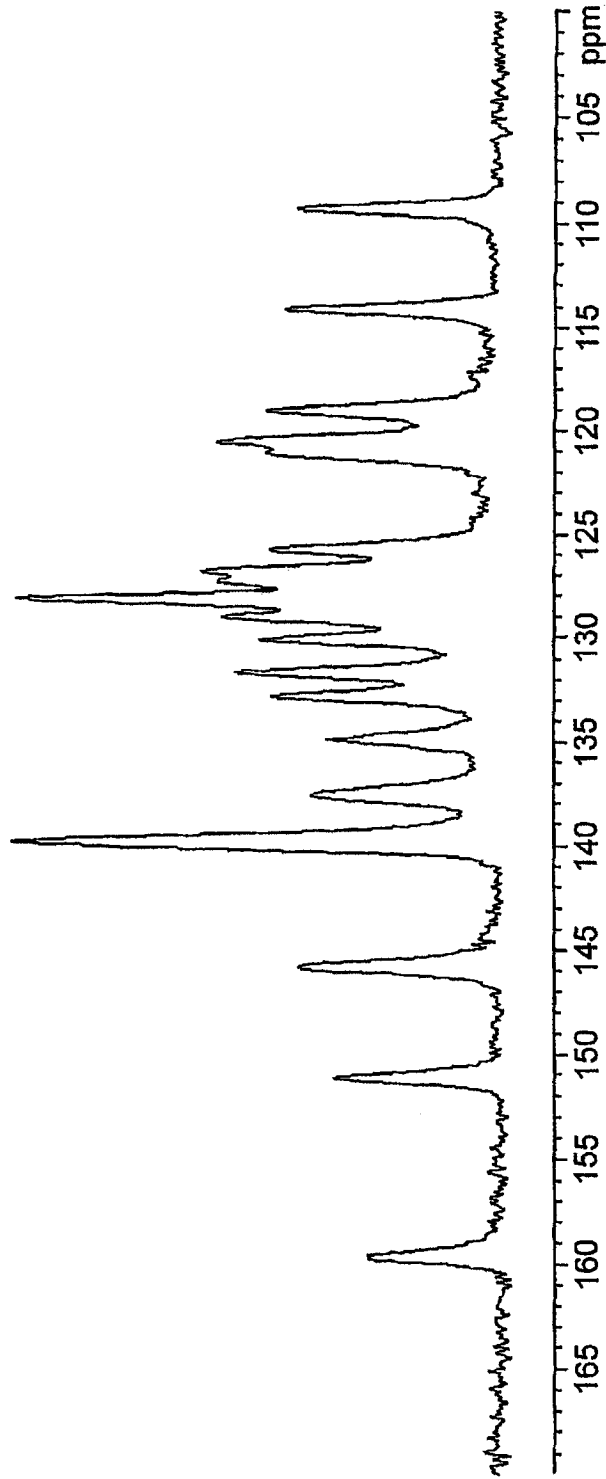


图 10

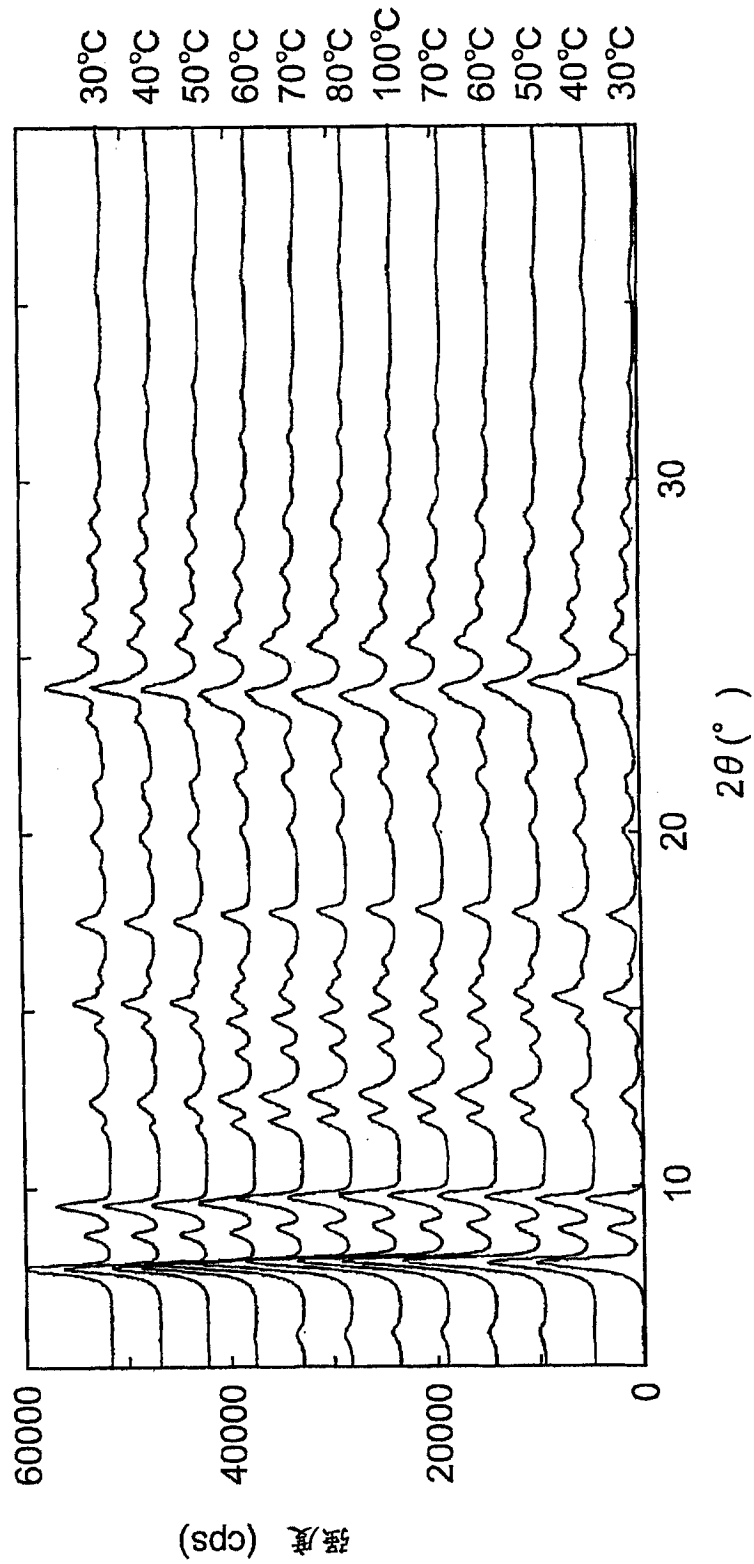


图 11

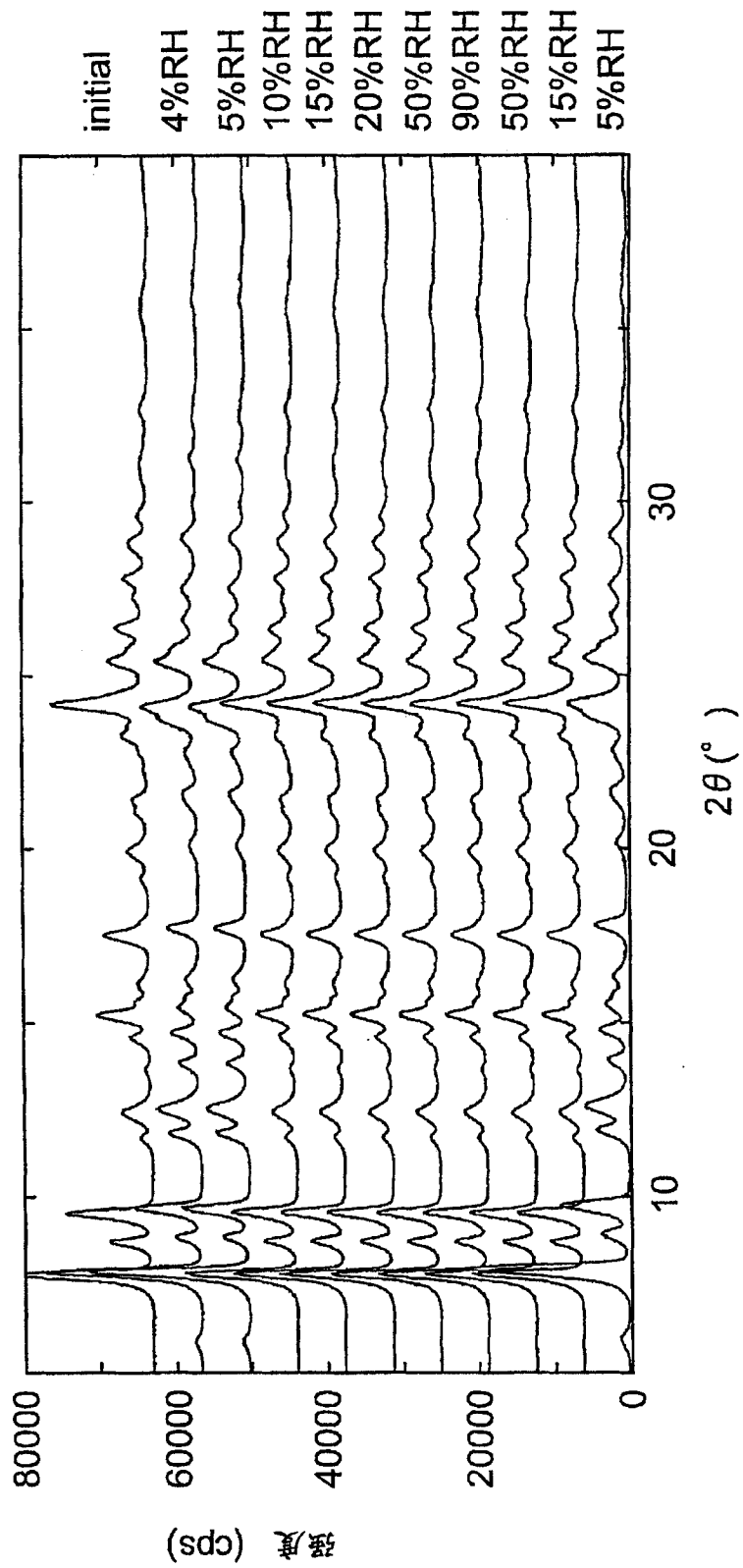


图 12