



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103038238 A

(43) 申请公布日 2013.04.10

(21) 申请号	201180037709.3	<i>A61P 9/10</i> (2006.01)
(22) 申请日	2011.05.31	<i>A61P 9/12</i> (2006.01)
(30) 优先权数据		<i>A61P 11/00</i> (2006.01)
	2010-125362 2010.05.31 JP	<i>A61P 13/02</i> (2006.01)
		<i>A61P 13/04</i> (2006.01)
(85) PCT申请进入国家阶段日		<i>A61P 13/08</i> (2006.01)
	2013.01.31	<i>A61P 13/10</i> (2006.01)
(86) PCT申请的申请数据		<i>A61P 15/10</i> (2006.01)
	PCT/JP2011/062513 2011.05.31	<i>A61P 25/00</i> (2006.01)
		<i>A61P 25/28</i> (2006.01)
(87) PCT申请的公布数据		
	W02011/152411 JA 2011.12.08	
(71) 申请人	ASKA 制药株式会社	
	地址 日本东京都	
(72) 发明人	林博之 中川隆义 宫崎宏一	
(74) 专利代理机构	北京市柳沈律师事务所	
	11105	
	代理人 张平元	
(51) Int. Cl.		
	<i>C07D 495/04</i> (2006.01)	
	<i>A61K 31/519</i> (2006.01)	
	<i>A61P 3/10</i> (2006.01)	
	<i>A61P 7/02</i> (2006.01)	

权利要求书 2 页 说明书 21 页 附图 15 页

(54) 发明名称

噻吩并嘧啶衍生物的结晶

(57) 摘要

通过对 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸的水性悬浮液进行加热来获得结晶。通过调整加热温度和 / 或时间获得新的结晶。

1. 2-(3, 4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3, 4-二氢噻吩并[2, 3-d]嘧啶-6-羧酸的结晶, 其在X-射线粉末衍射谱中具有如下X-射线粉末衍射图: 在以 2θ 所表示的衍射角为 $6.7\pm 0.2^\circ$ 、 $8.3\pm 0.2^\circ$ 、 $8.9\pm 0.2^\circ$ 、 $14.0\pm 0.2^\circ$ 、 $14.8\pm 0.2^\circ$ 和 $26.4\pm 0.2^\circ$ 处显示衍射峰。

2. 根据权利要求1所述的结晶, 其在差示扫描量热测定(DSC)中具有峰值温度为 $362\pm 5^\circ\text{C}$ 的吸热峰。

3. 2-(3, 4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3, 4-二氢噻吩并[2, 3-d]嘧啶-6-羧酸的结晶, 其在X-射线粉末衍射谱中具有如下X-射线粉末衍射图: 在以 2θ 所表示的衍射角为 $7.3\pm 0.2^\circ$ 、 $11.2\pm 0.2^\circ$ 、 $13.3\pm 0.2^\circ$ 、 $17.0\pm 0.2^\circ$ 、 $25.5\pm 0.2^\circ$ 和 $27.5\pm 0.2^\circ$ 处显示衍射峰。

4. 根据权利要求3所述的结晶, 其在差示扫描量热测定(DSC)中具有峰值温度为 $342\pm 5^\circ\text{C}$ 的吸热峰。

5. 根据权利要求1~4中任一项所述的结晶, 其是未溶剂化以及未水合的结晶。

6. 混合结晶, 其包含权利要求1或2所述的结晶、以及权利要求3或4所述的结晶。

7. 药物, 其包含根据权利要求1~6中任一项所述的结晶作为有效成分。

8. 药物组合物, 其包含权利要求1~6中任一项所述的结晶和药学上可接受的载体。

9. 根据权利要求7所述的药物, 其是PDE9抑制剂。

10. 根据权利要求7所述的药物, 其是下述疾病的治疗剂: 膀胱过度活动症、尿频、尿失禁、前列腺肥大症伴有的排尿障碍、神经源性膀胱、间质性膀胱炎、尿路结石、前列腺肥大症、勃起机能障碍、认识障碍、神经病、阿尔茨海默病、肺动脉高血压症、慢性阻塞性肺病、缺血性心脏病、高血压、心绞痛、心肌梗塞、动脉硬化、血栓形成、栓塞和I型糖尿病或II型糖尿病。

11. 权利要求1~6中任一项所述的结晶的制备方法, 其包括: 对2-(3, 4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3, 4-二氢噻吩并[2, 3-d]嘧啶-6-羧酸的水性悬浮液进行加热的步骤。

12. 权利要求1或2所述的结晶的制备方法, 其包括在下述条件下对2-(3, 4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3, 4-二氢噻吩并[2, 3-d]嘧啶-6-羧酸的水性悬浮液进行加热的步骤:

在 40°C 以上且低于 50°C 、加热1~96小时,

在 50°C 以上且低于 60°C 、加热0.5~32小时,

在 60°C 以上且低于 70°C 、加热0.5~24小时,

在 70°C 以上且低于 80°C 、加热0.1~12小时,

在 80°C 以上且低于 90°C 、加热0.05~6小时, 或

在 90°C 以上且 100°C 以上、加热0.01~3小时。

13. 权利要求3或4所述的结晶的制备方法, 其包括在下述条件下对2-(3, 4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3, 4-二氢噻吩并[2, 3-d]嘧啶-6-羧酸的水性悬浮液进行加热的步骤:

在 60°C 以上且低于 70°C 、加热144小时以上,

在 70°C 以上且低于 80°C 、加热25小时以上,

在 80℃以上且低于 90℃、加热 23 小时以上,或

在 90℃以上且 100℃以下、加热 16 小时以上。

14. 根据权利要求 11 ~ 13 中任一项所述的制备方法,其包括:对通过中和或酸化 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸的碱性水溶液而得到的水性悬浮液进行加热。

噻吩并嘧啶衍生物的结晶

技术领域

[0001] 本发明涉及可用作排尿障碍治疗药物等的 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸(下文称为“化合物 A”)的结晶、含有该结晶的药物和该结晶的制备方法。

背景技术

[0002] 化合物 A 是 W02006/135080(参见专利文献 1)中记载的化合物,其具有高度的 PDE9 抑制作用以及轻度的 PDE5 抑制作用,并可用于排尿障碍等的治疗或处理。

[0003] 然而,专利文献 1 并没有明确说明所获得的化合物 A 的具体性质,没有描述或教导结晶多晶型的存在。

[0004] 现有技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献 1: 国际公开第 2006/135080 号小册子

发明内容

[0007] 本发明要解决的问题

[0008] 本发明的技术问题是提供化合物 A 的结晶。

[0009] 解决问题的方法

[0010] 鉴于上述问题,本发明人已经对化合物 A 的结晶化进行了各种研究,结果创新地成功获得了化合物 A 的无定形形态(无定形)、溶剂合物结晶和未溶剂化的结晶。

[0011] 特别地,他们发现:显示出特定物性数据的未溶剂化的结晶(后面提到的 I 型结晶和 II 型结晶)无法通过如使用各种有机溶剂重结晶等一般结晶方法获得,但可出人意料地通过对水性悬浮液进行加热给定时间这样的方便方法制备。

[0012] 该方法可作为工业生产的最终步骤的后处理来实施,不需要另行设置结晶步骤这一繁琐步骤,此外,获得的结晶具有优异的可过滤性,因此,从可操作性和成本方面考虑,该方法适于大规模生产。而且,他们发现这些结晶具有作为药物的优异的性质,从而完成了本发明。

[0013] 即,本发明涉及:

[0014] [1] 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸的结晶,其在 X-射线粉末衍射谱中具有如下 X-射线粉末衍射图:在以 2θ 所表示的衍射角为 $6.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 和 $26.4 \pm 0.2^\circ$ 处显示衍射峰;

[0015] [2] 上述 [1] 的结晶,其在差示扫描量热测定(DSC)中具有峰值温度为 $362 \pm 5^\circ\text{C}$ 的吸热峰;

[0016] [3] 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸的结晶,其在 X-射线粉末衍射谱中具有如下 X-射线粉末衍射图:在以 2θ 所表示的衍射

角为 $7.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.5 \pm 0.2^\circ$ 和 $27.5 \pm 0.2^\circ$ 处显示衍射峰；

[0017] [4] 上述 [3] 的结晶，其在差示扫描量热测定 (DSC) 中具有峰值温度为 $342 \pm 5^\circ\text{C}$ 的吸热峰；

[0018] [5] 上述 [1] ~ [4] 中任一项的结晶，其是未溶剂化以及未水合的结晶；

[0019] [6] 混合结晶，其包含上述 [1] 或 [2] 的结晶、以及上述的 [3] 或 [4] 的结晶；

[0020] [7] 药物，其包含上述 [1] ~ [6] 中任一项的结晶作为有效成分；

[0021] [8] 药物组合物，其包含上述 [1] ~ [6] 中任一项的结晶和药学上可接受的载体；

[0022] [9] 上述 [7] 的药物，其是 PDE9 抑制剂；

[0023] [10] 上述 [7] 的药物，其是下述疾病的治疗剂：膀胱过度活动症、尿频、尿失禁、前列腺肥大症伴有的排尿障碍、神经源性膀胱、间质性膀胱炎、尿路结石、前列腺肥大症、勃起功能障碍、认识障碍、神经病、阿尔茨海默病、肺动脉高血压症、慢性阻塞性肺病、缺血性心脏病、高血压、心绞痛、心肌梗塞、动脉硬化、血栓形成、栓塞和 I 型糖尿病或 II 型糖尿病；

[0024] [11] 上述 [1] ~ [6] 中任一项的结晶的制备方法，其包括：对 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-6-羧酸的水性悬浮液进行加热的步骤；

[0025] [12] 上述 [1] 或 [2] 的结晶的制备方法，其包括在下述条件下对 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-6-羧酸的水性悬浮液进行加热的步骤：

[0026] 在 40°C 以上且低于 50°C 、加热 1 ~ 96 小时，

[0027] 在 50°C 以上且低于 60°C 、加热 0.5 ~ 32 小时，

[0028] 在 60°C 以上且低于 70°C 、加热 0.5 ~ 24 小时，

[0029] 在 70°C 以上且低于 80°C 、加热 0.1 ~ 12 小时，

[0030] 在 80°C 以上且低于 90°C 、加热 0.05 ~ 6 小时，或

[0031] 在 90°C 以上且 100°C 以上、加热 0.01 ~ 3 小时；

[0032] [13] 上述 [3] 或 [4] 的结晶的制备方法，其包括在下述条件下对 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-6-羧酸的水性悬浮液进行加热的步骤：

[0033] 在 60°C 以上且低于 70°C 、加热 144 小时以上，

[0034] 在 70°C 以上且低于 80°C 、加热 25 小时以上，

[0035] 在 80°C 以上且低于 90°C 、加热 23 小时以上，或

[0036] 在 90°C 以上且 100°C 以下、加热 16 小时以上；

[0037] [14] 上述 [11] ~ [13] 中任一项的制备方法，其包括：对通过中和或酸化 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并 [2,3-d] 嘧啶-6-羧酸的碱性水溶液而得到的水性悬浮液进行加热。

[0038] 发明效果

[0039] 根据本发明，可获得化合物 A 的未溶剂化的新的结晶。该结晶可通过适于工业大规模生产的简便方法制备，此外，所获得的结晶与无定形态相比可容易地过滤，适于工业大规模生产。而且，本发明的结晶在稳定性、溶解性、吸收性等方面也适合用作药物的有效

成分。

[0040] 附图简要说明

[0041] 图 1 表示化合物 A 的 I 型结晶的 X-射线粉末衍射图（实施例 1）。

[0042] 图 2 表示化合物 A 的 I 型结晶的红外吸收光谱（糊法）（实施例 1）。

[0043] 图 3 表示化合物 A 的 II 型结晶的 X-射线粉末衍射图（实施例 2）。

[0044] 图 4 表示化合物 A 的 II 型结晶的红外吸收光谱（糊法）（实施例 2）。

[0045] 图 5 表示化合物 A 的异丙醇溶剂合物结晶的 X-射线粉末衍射图（参考例 1）。

[0046] 图 6 表示化合物 A 的异丙醇溶剂合物结晶的红外吸收光谱（糊法）（参考例 1）。

[0047] 图 7 表示化合物 A 的二甲基乙酰胺溶剂合物结晶的 X-射线粉末衍射图（参考例 2）。

[0048] 图 8 表示化合物 A 的二甲基乙酰胺溶剂合物结晶的红外吸收光谱（糊法）（参考例 2）。

[0049] 图 9 表示化合物 A 的二甲基甲酰胺溶剂合物结晶的 X-射线粉末衍射图（参考例 3）。

[0050] 图 10 表示化合物 A 的二甲基甲酰胺溶剂合物的红外吸收光谱（糊法）（参考例 3）。

[0051] 图 11 表示化合物 A 的 1,3-二甲基-2-咪唑烷酮溶剂合物结晶的 X-射线粉末衍射图（参考例 4）。

[0052] 图 12 表示化合物 A 的 1,3-二甲基-2-咪唑烷酮溶剂合物结晶的红外吸收光谱（糊法）（参考例 4）。

[0053] 图 13 表示化合物 A 的 N-甲基吡咯烷酮溶剂合物结晶的 X-射线粉末衍射图（参考例 5）。

[0054] 图 14 表示化合物 A 的 N-甲基吡咯烷酮溶剂合物结晶的红外吸收光谱（糊法）（参考例 5）。

[0055] 图 15 表示化合物 A 的 I 型结晶的 DSC 图（实施例 1）。

[0056] 图 16 表示化合物 A 的 II 型结晶的 DSC 图（实施例 2）。

[0057] 图 17 表示表明化合物 A 的光稳定性的 HPLC 图（试验例 7）。

[0058] 发明内容

[0059] 化合物 A 的制备方法公开于专利文献 1 的实施例 36-a)，其中描述了按照与实施例 1 的相同方式进行制备。在专利文献 1 的实施例 1 中，描述了通过在碱性水溶液中回流加热酯化合物从而发生酯水解以产生羧酸，用稀盐酸将其酸化，并通过过滤收集析出的结晶。然而，在实施例 36-a) 中并未记载获得的化合物 A 具有如何的性质。

[0060] 因此，本发明人首先进行了上述实验的追加试验。通过与专利文献 1 的实施例 1 中具体公开的方法同样地进行了化合物 A 的制备，其结果，与所述实施例 1 中的析出结晶不同，实际上凝固物是呈悬浮状的。当通过抽吸过滤所述凝固物时，过滤器发生堵塞，并且所述过滤花费了极长的时间。通过 X-射线粉末衍射测量该凝固物，未发现明确显示结晶存在的峰，这表明该制备方法仅提供了简单的凝固物（无定形态）或具有低结晶度的粉末，而不是结晶。

[0061] 无定形态一般对光和热的稳定性低，并且由于它们是玻璃质，存在难以处理的

缺陷。此外,无定形态相对于结晶易于混入杂质。而且,正如上面提到的,由于以无定形态获得的化合物 A 在抽吸过滤过程中引起堵塞,因此它不适于工业大规模生产。为了将化合物 A 用作药物有效成分和用于工业大规模生产,希望制备结晶形态的化合物 A。

[0062] 因此,本发明人已尝试用各种溶剂使化合物 A 结晶。结果,获得了化合物 A 的各种有机溶剂的溶剂合物假晶型,但未能获得不含有有机溶剂的结晶。

[0063] 通常情况下,相对于未溶剂化的结晶,溶剂化的结晶大多存在稳定性的问题,如由于溶剂的解离而容易发生转化等,除了获得稳定的结晶如水合物结晶等情形之外,会担心作为药物较难处理。此外,由于含有大量的有机溶剂,溶剂本身的安全性也应被考虑,并且在药物的研制中预期会有各种困难。

[0064] 此外,本发明人已进行了各种研究以尝试获得未溶剂化的结晶,并出人意料地发现,可通过对化合物 A 的水性悬浮液进行加热给定时间的简便操作来制备化合物 A 的新的未溶剂化结晶,并进一步地,所获得的结晶相对于无定形态可以很容易地过滤,并适于工业大规模生产。

[0065] 此外,他们发现:可通过适当调整加热温度和时间分别制备化合物 A 的两种新的未溶剂化结晶(下文称为 I 型结晶和 II 型结晶)及其混合结晶。

[0066] 此外,就溶解性、稳定性、吸收性等而言,由此获得的 I 型结晶和 II 型结晶具有作为药物的适宜的特性。

[0067] 所述细节在下面进行说明。

[0068] 1. 无定形化合物 A 的制备

[0069] 无定形化合物 A 可通过用酸对化合物 A 的碱性水溶液进行中和或酸化进行析出,获得凝固物。作为从水性悬浮液获得凝固物的方法,可以列举例如包括过滤收集、离心分离、沉淀和倾析上清液的方法等。这些方法中,过滤收集较为方便,优选。然而,由于过滤器堵塞导致该方法需要极长的时间并且显示出差的脱水性,因此该方法应用于工业生产还具有需要改进的空间。

[0070] 化合物 A 的碱性水溶液可以含有与水混溶的有机溶剂。作为所述有机溶剂,可以列举如下:醇类(例如,甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等)、酰胺类(例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等)、醚类(例如,四氢呋喃、二噁烷等)等。该溶剂的用量优选为相对于水为 0.01 ~ 0.1 倍(v/v)。

[0071] 化合物 A 的碱性水溶液可通过将化合物 A 或其盐(例如,钠盐、钾盐等)溶于碱性水溶液来制备。作为所述碱性水溶液,可以列举如下:氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾等的水溶液。相对于 1mol 的化合物 A,碱类的用量可以为 1 ~ 5mol 左右,优选 2mol 以上,特别优选 2 ~ 2.4mol。当碱类的用量小于该范围时,化合物 A 不容易溶解在碱性水溶液中。

[0072] 此外,可以使用如下反应溶液作为化合物 A 的碱性水溶液:将化合物 A 的酯(例如,化合物 A 的 C₁₋₆ 烷基酯如专利文献 1 的制造例 10 中制备的 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸乙酯等)进行碱水解而获得的反应溶液。

[0073] 化合物 A 的酯的水解反应可根据本身已知的方法进行,例如,在碱类如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾等存在下,在将化合物 A 的酯悬浮或溶解在水中、或悬浮或溶解在添加有水的醇类如甲醇、乙醇、异丙醇等混合溶剂中的状态下,在 0℃至反应混合物的回流温度、优

选在室温至反应混合物的回流温度范围内进行。碱类相对于化合物 A 的酯的使用比例没有特别的限定,但通常相对于每 1mol 化合物 A 的酯,碱类在约 1 ~ 20mol 的范围内使用。

[0074] 化合物 A 的碱性水溶液的浓度优选为 0.5 ~ 2mol/L 左右。

[0075] 作为用于中和或酸化化合物 A 的碱性水溶液的酸,可以列举如下:盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲酸、乙酸、草酸等,优选稀盐酸。

[0076] 对于中和,添加相对于碱性水溶液中含有的碱为等当量的酸即可。对于酸化,其 pH 没有特别限定,但优选添加酸以调节 pH 至约 5 ~ 7。

[0077] 通过过滤收集、离心分离等获得所述析出的凝固物后,通过对其洗涤和干燥以得到无定形化合物 A。需要说明的是,通过过滤收集获得无定形凝固物时,即使在过滤时进行抽吸,过滤器也容易堵塞,所述过滤需要耗费时间,因此,通过过滤收集获得不适于工业生产。

[0078] 2. I 型结晶和 II 型结晶的制备方法

[0079] 化合物 A 的 I 型结晶和 II 型结晶可通过对化合物 A 的水性悬浮液进行加热给定时间而制备。

[0080] 化合物 A 的水性悬浮液可以含有与水混溶的有机溶剂。所述有机溶剂的实例包括醇类(例如,甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇等)等,由于担心会制备出含有机溶剂的结晶,因此优选不含有机溶剂。

[0081] 当含有有机溶剂时,该溶剂的用量优选为相对于水为 0.001 ~ 0.3 倍(v/v)。当有机溶剂的量大于该范围时,担心会制备出有机溶剂合物的结晶。

[0082] 虽然在上述“化合物 A 的水性悬浮液”中,悬浮液中的化合物 A 的形态没有特别的限定,然而优选为无定形的。

[0083] 所述化合物 A 的水性悬浮液可通过将化合物 A 添加到水、或水与有机溶剂的混合溶剂中并进行搅拌而制备。

[0084] 可选择地,优选的是,可以使用下述悬浮液作为化合物 A 的水性悬浮液:在上述 1. 项中说明的无定形化合物 A 的制备方法中,通过将酸加入到化合物 A 的碱性水溶液中而析出无定形化合物 A 的悬浮液。

[0085] 特别优选的是,可以使用下述悬浮液作为化合物 A 的水性悬浮液:通过将酸加入到由化合物 A 的酯经碱水解而获得的反应溶液中,析出了由此获得的无定形化合物 A 的悬浮液。按照该方法,在酯的碱水解中(这是工业生产化合物 A 的最终步骤),无需从反应容器中取出化合物 A,后处理时化合物 A 的 I 型结晶和 II 型结晶可通过一锅法制备,特别利于工业生产。

[0086] 在化合物 A 的水性悬浮液的加热条件中,通过适当调整加热时间和加热温度来分别制备 I 型结晶和 II 型结晶或其混合结晶。也就是说,通过在给定温度范围对化合物 A 的水性悬浮液进行加热给定时间,可首先制备 I 型结晶。此外,通过在更高温度和/或更长时间进行加热,I 型结晶转化为 II 型结晶,由此可以获得 II 型结晶、或 I 型结晶和 II 型结晶的混合结晶。

[0087] 下文中,将在给定温度范围对化合物 A 的水性悬浮液进行加热给定时间称为“熟化”。

[0088] 熟化过程中,水性悬浮液可以静置,或者可以例如搅拌、振荡或对流,优选搅拌。

[0089] 当通过使化合物 A 的水性悬浮液熟化而生成 I 型结晶时,熟化温度与时间的关系是:在较低的温度条件下需要相对长的熟化时间,以及在较高的温度条件下可以通过相对短的熟化时间获得 I 型结晶。

[0090] 具体而言,可以通过将熟化温度和时间设定为如下条件来获得 I 型结晶:例如,40℃以上且低于50℃、1~96小时(更优选8~48小时),50℃以上且低于60℃、0.5~32小时(更优选4~24小时),60℃以上且低于70℃、0.5~24小时(更优选2~6小时),70℃以上且低于80℃、0.1~12小时(更优选1.5~4小时),80℃以上且低于90℃、0.05~6小时(更优选0.5~3小时),90℃以上且100℃以下、0.01~3小时(更优选0.1~2小时)等。考虑到生产效率、结晶度、混入其他结晶形的可能性等,其中,优选在70℃以上且低于80℃熟化0.1~12小时,特别优选在70℃以上且低于80℃熟化1.5~4小时。需要说明的是,在使用较高温度(例如,90℃以上且100℃以下)时,存在在温度上升期间完成熟化,并在达到所述温度时获得 I 型结晶的情况。

[0091] 在另一实施方案中,可以通过将熟化温度和时间设定为如下条件来获得 I 型结晶:例如,40℃以上且低于50℃、1~96小时(更优选8~48小时),50℃以上且低于60℃、0.5~48小时(更优选4~24小时),60℃以上且低于70℃、0.5~24小时(更优选2~6小时),70℃以上且低于80℃、0.1~12小时(更优选1.5~4小时),80℃以上且低于90℃、0.05~6小时(更优选0.5~3小时),90℃以上且100℃以下、0.01~3小时(更优选0.1~2小时)等。

[0092] 在第三实施方案中,也可以通过将熟化温度和时间设定为如下条件来获得 I 型结晶:例如,40℃以上且低于50℃、1~96小时(更优选8~48小时),50℃以上且低于60℃、0.5~32小时(更优选4~24小时),60℃以上且低于70℃、0.5~24小时(更优选2~6小时),70℃以上且低于80℃、0.1~12小时(更优选1.5~4小时),80℃以上且低于90℃、0.05~6小时(更优选0.5~3小时),90℃以上且100℃以下、0.01~4小时(更优选0.1~2小时)等。

[0093] 获得 I 型结晶的熟化时间可根据实验条件的不同而略有差别。

[0094] 进一步地,通过在比上述范围更高的温度和/或更长的时间熟化,I 型结晶转化为 II 型结晶,或无定形态经由 I 型结晶转化为 II 型结晶,由此可以获得 II 型结晶。

[0095] 具体而言,可以通过将熟化温度和时间设定为如下条件来获得 II 型结晶:例如,60℃以上且低于70℃、144小时以上(更优选155小时以上),70℃以上且低于80℃、25小时以上(更优选30小时以上),80℃以上且低于90℃、23小时以上(更优选25小时以上),或90℃以上且100℃以下、16小时以上(更优选20小时以上)等。其中,优选在90℃以上且100℃以下熟化16小时以上,特别优选在90℃以上且100℃以下熟化20小时以上。

[0096] 在另一实施方案中,可以通过将熟化温度和时间设定为如下条件来获得 II 型结晶:例如,60℃以上且低于70℃、70小时以上(更优选80小时以上),70℃以上且低于80℃、25小时以上(更优选30小时以上),80℃以上且低于90℃、12小时以上(更优选15小时以上)或90℃以上且100℃以下、5小时以上(更优选8小时以上)等。其中,优选在90℃以上且100℃以下熟化5小时以上,特别优选在90℃以上且100℃以下熟化8小时以上。

[0097] 获得 II 型结晶的熟化时间的上限没有特别限定,然而,熟化可以从上述熟化时间的下限起进一步持续1~2小时左右。

[0098] 此外,获得 II 型结晶的熟化时间可根据其实验条件的不同而略有差别。

[0099] I 型结晶和 II 型结晶的混合结晶可通过在 I 型结晶向 II 型结晶转化过程中、使化合物 A 的水性悬浮液的熟化中止而获得。

[0100] 通过在生成制备 I 型结晶后的进一步熟化条件范围内例如进行取样,并通过 X-射线粉末衍射、DSC 等监测 I 型结晶和 II 型结晶的数量比例,可以获得所需混合比例的 I 型结晶和 II 型结晶的混合结晶。

[0101] 按照上述各条件的熟化制备 I 型结晶和 / 或 II 型结晶后,可通过常规方法过滤收集所述结晶,必要时用水等洗涤,并进一步干燥。

[0102] 作为由此获得的结晶的分析方法,优选 X-射线粉末衍射。此外,可以组合使用红外吸收光谱、固体 NMR、差示扫描量热测定 (DSC)、热重 / 差热分析 (TG-DTA) 等。这些测量条件没有特别的限定,然而优选在本说明书中所述的测量条件下进行测量。

[0103] 通过这样的分析方法获得的各光谱,由于其性质而具有一定的测量误差。具有误差范围内的光谱误差的峰的结晶也包含在本发明的范围内。例如,在通过 X-射线粉末衍射测量的情况下,在衍射角 2θ 处具有 $\pm 0.2^\circ$ 误差范围内的峰的结晶包含在本发明内。

[0104] 在差示扫描量热法 (DSC) 中, $\pm 5^\circ\text{C}$ 的误差范围是可接受的,在红外吸收光谱中, $\pm 0.5\%$ 的误差范围是可接受的。

[0105] 本发明的 I 型结晶具有如下 X-射线粉末衍射图:用 $\text{Cu K}\alpha$ 射线作为 X-射线,在以 2θ 所表示的衍射角为 6.7° 、 8.3° 、 8.9° 、 14.0° 、 14.8° 和 26.4° (各 $\pm 0.2^\circ$) 处具有特征性衍射峰,优选在 6.7° 、 8.3° 、 8.9° 、 13.1° 、 13.4° 、 14.0° 、 14.8° 、 17.9° 、 21.6° 和 26.4° (各 $\pm 0.2^\circ$) 处具有衍射峰。

[0106] 此外,本发明的 I 型结晶在差示扫描量热测定 (DSC) 中具有峰值温度为约 362°C ($\pm 5^\circ\text{C}$) 的吸热峰,并且在红外吸收光谱 (糊法 (paste method)) 中,具有在 1713 、 1673 、 1643 、 1590 、 1532 、 1421 、 1265 、 1214 和 1034cm^{-1} (各 $\pm 0.5\%$) 处显示吸收峰的红外吸收光谱图。

[0107] 本发明的 II 型结晶具有如下 X-射线粉末衍射图:用 $\text{CuK}\alpha$ 射线作为 X-射线,在以 2θ 所表示的衍射角为 7.3° 、 11.2° 、 13.3° 、 17.0° 、 25.5° 和 27.5° (各 $\pm 0.2^\circ$) 处具有特征性衍射峰,优选在 7.3° 、 11.2° 、 13.3° 、 17.0° 、 22.4° 、 23.1° 、 25.5° 和 27.5° (各 $\pm 0.2^\circ$) 处具有衍射峰。

[0108] 本发明的 II 型结晶在差示扫描量热法 (DSC) 中具有峰值温度为约 342°C ($\pm 5^\circ\text{C}$) 的吸热峰,并且在红外吸收光谱 (糊法) 中,具有在 1706 、 1669 、 1649 、 1584 、 1530 、 1283 、 1271 、 1260 、 1215 、 1203 、 1137 、 1033cm^{-1} (各 $\pm 0.5\%$) 处显示吸收峰的红外吸收光谱图。

[0109] 3. 化合物 A 的溶剂合物结晶的制备

[0110] 化合物 A 的溶剂合物结晶可通过使用了各种有机溶剂的冷却法 (缓慢冷却) 或加热悬浮液搅拌法制备。每个方法的具体步骤如下所述。

[0111] (冷却法)

[0112] 化合物 A 通过在可溶性有机溶剂中加热进行溶解,并缓慢冷却至室温使结晶析出。

[0113] (加热悬浮液搅拌法)

[0114] 将化合物 A 悬浮在难溶性有机溶剂中,并在加热下悬浮、搅拌、。

[0115] 具体地,可通过异丙醇的加热悬浮搅拌法获得异丙醇溶剂合物,可通过二甲基乙酰胺-丙酮的加热悬浮搅拌法获得二甲基乙酰胺溶剂合物,可通过二甲基甲酰胺-水的冷却法获得二甲基甲酰胺溶剂合物,可通过 1,3-二甲基-2-咪唑烷酮的冷却法获得 1,3-二甲基-2-咪唑烷酮溶剂合物,并且可通过 N-甲基吡咯烷酮的冷却法获得 N-甲基吡咯烷酮溶剂合物,得到是各自的假晶型 (pseudo crystal form)。每个溶剂合物结晶的详细制备方法和所获得的溶剂合物结晶的物性数据如下述参考例所述。

[0116] 本发明的 I 型结晶和 II 型结晶及其混合结晶 (下文称为本发明的结晶) 具有优异的 PDE9 抑制作用以及轻度的 PDE5 抑制作用,并用作由 PDE9 导致 cGMP 分解所相关的疾病的治疗或处理的药物,所述疾病例如,膀胱过度活动症、尿频、尿失禁、前列腺肥大症伴有的排尿障碍、神经因性膀胱、间质性膀胱炎、尿路结石、前列腺肥大症、勃起功能障碍、认识障碍、神经病、阿尔茨海默病、肺动脉高血压症、慢性阻塞性肺病、缺血性心脏病、高血压、心绞痛、心肌梗塞、动脉硬化、血栓形成、栓塞和 I 型糖尿病或 II 型糖尿病等。

[0117] 在专利文献 1 中详细公开了将化合物 A 用作排尿障碍等治疗或处理的制剂,且相同地,本发明的结晶可以口服或胃肠外给药 (例如,肌肉注射、静脉注射、直肠给药、经皮给药等) 用于人和其他哺乳动物排尿障碍等的治疗、处理等。专利文献 1 的所有公开作为参考全部包含在本说明书的公开中。

[0118] 本发明的结晶可以与无毒添加剂一起配制成任何制剂形式来使用,如固体 (例如,片剂、硬胶囊、软胶囊、颗粒剂、散剂、微粒剂、丸剂、含片等); 半固体 (例如,栓剂、软膏等); 或液体 (例如,注射剂、乳剂、悬浮液、洗剂、喷雾剂等)。特别优选固体制剂。

[0119] 可用于上述制剂的无毒添加剂,可以列举如下: 例如,淀粉、明胶、葡萄糖、乳糖、果糖、麦芽糖、碳酸镁、滑石粉、硬脂酸镁、甲基纤维素、羧甲基纤维素或其盐、阿拉伯胶、聚乙二醇 (polyethylene glycol)、对羟基苯甲酸烷基酯、糖浆、乙醇、丙二醇、凡士林、碳蜡 (Carbowax)、甘油、氯化钠、亚硫酸钠、磷酸钠、柠檬酸等。所述制剂也可以含有治疗方面有用的其它药物。

[0120] 虽然在这些制剂中,本发明结晶的含量随剂型而变化,但通常以固体和半固体形态时,浓度可以为 0.1 ~ 50 重量%,以液体形态时浓度可以为 0.05 ~ 10 重量%。

[0121] 虽然本发明结晶的剂量可根据包括以人为代表的温血动物的受试者种类、目标疾病的种类、给药途径、症状的严重性、医生的诊断等变化很大,然而其一般可以在每天 0.01 ~ 5mg/kg,优选每天 0.02 ~ 2mg/kg 的范围内。然而,施用剂量小于上述下限或超过上述上限也是可能的,这取决于患者的症状严重性、医生的诊断等。上述剂量可以一天给药一次或分为几次给药。

[0122] 含有本发明的 I 型结晶的制剂如下所示。

[0123] 表 1

[0124]

5 mg 片

	mg/ 片
I 型结晶	5. 0
淀粉	10. 0
乳糖	73. 0
羧甲基纤维素钙	10. 0
滑石	1. 0
硬脂酸镁	1. 0
	100. 0

[0125] 将 I 型结晶粉碎至 70 μm 以下的粒度,将淀粉、乳糖、羧甲基纤维素钙加入其中,并充分混合。将 10% 淀粉糊加入到上述混合粉末中,通过搅拌混合该混合物以制备颗粒。进行整粒使得干燥后的粒径为 1000 μm 左右,然后向其中混合滑石和硬脂酸镁,并打片。

实施例

[0126] 以下通过实施例更具体地说明本发明,但其并不限制本发明。

[0127] 制造例 1: 无定形 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸的制备

[0128] 将 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸乙酯 (20.03g)、5mol/L 氢氧化钠水溶液 (30mL)、水 (50mL) 和异丙醇 (30mL) 的混合物回流加热 1 小时。将反应物用冰浴冷却,用稀盐酸酸化为酸性,并在冰冷却下搅拌 2 小时。过滤收集析出的固体,用水洗涤,并在 80℃ 减压干燥 24 小时以产生固体 (17.39g)。过滤收集所必需的时间为约 90 分钟。

[0129] 通过 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS,确认制造例 1 中获得的固体与专利文献 1 的实施例 36-a) 中记载的 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸是相同的化合物。

[0130] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.79 (3H, s), 3.99 (2H, s), 7.3-7.7 (3H, m), 12.71 (1H, br s), 13.33 (1H, br s)

[0131] MS (m/z) : 370 ($M^+ + 2$), 368 (M^+)

[0132] 实施例 1: 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸的 I 型结晶的制备

[0133] 将制造例 1 中获得的无定形 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸 (4.995g)、1mol/L 氢氧化钠水溶液 (27.1mL) 和水 (32mL) 的混合物加热 1 小时,并确认溶解。在室温下冷却反应液,用稀盐酸酸化为酸性,并在 75℃ 搅拌 1.5 小时。过滤收集获得的结晶,用水洗涤,并在 40℃ 通风干燥 19 小时以产生标题结晶 (4.835g)。过滤收集所必需的时间为约 5 分钟。

[0134] 通过 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS,确认实施例 1 中获得的结晶与专利文献 1 的实施例 36-a) 中记载的 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸是相同的化合物。

[0135] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.79 (3H, s), 3.99 (2H, s), 7.3-7.7 (3H, m), 12.71 (1H, br s), 13.33 (1H, br s)

[0136] MS (m/z) : 370 ($M^+ + 2$), 368 (M^+)

[0137] 此外, 实施例 1 中获得的结晶的 X-射线粉末衍射图示于图 1 中, 并且在衍射角 (2θ) 处的峰和峰强度示于表 2 中。此外, 红外吸收光谱示于图 2 中。

[0138] 表 2

峰检出					
峰编号	2θ	设置的宽度	d 值	强度	相对强度
1	6.720	0.165	13.1426	52347	100
2	8.250	0.188	10.7084	15366	30
3	8.930	0.188	9.8944	17464	34
4	12.190	0.200	7.2547	8197	16
5	13.110	0.176	6.7476	9829	19
6	13.430	0.200	6.5875	10120	20
7	14.040	0.200	6.3026	27104	52
8	14.840	0.200	5.9646	33271	64
9	16.520	0.176	5.3616	7506	15
10	17.880	0.365	4.9568	11807	23
11	20.160	0.165	4.4010	6716	13
12	21.300	0.129	4.1680	6955	14
13	21.550	0.165	4.1202	10723	21
14	24.790	0.306	3.5885	8788	17
15	26.400	0.388	3.3732	48325	93
16	27.070	0.235	3.2912	8288	16
17	28.320	0.306	3.1488	8741	17
18	28.930	0.235	3.0837	6232	12

[0140] 实施例 2: 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸的 II 型结晶的制备

[0141] 将制造例 1 中获得的无定形 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸 (5.671g)、1mol/L 氢氧化钠水溶液 (30.8mL) 和水 (54mL) 的混合物加热 1 小时, 并确认溶解。在室温下冷却反应液, 用稀盐酸酸化至酸性, 并在 75℃ 搅拌 25 小时。过滤收集获得的结晶, 用水洗涤, 并在 40℃ 通风干燥 19 小时以产生标题结晶 (5.331g)。过滤收集所必需的时间为约 5 分钟。

[0142] 通过 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS, 确认实施例 2 中获得的结晶与专利文献 1 的实施例 36-a) 中记载的 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸是相同的化合物。

[0143] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.79 (3H, s), 3.99 (2H, s), 7.3-7.7 (3H, m), 12.71 (1H, br s), 13.33 (1H, br s)

[0144] MS (m/z) : 370 ($M^+ + 2$), 368 (M^+)

[0145] 此外, 实施例 2 中获得的结晶的 X-射线粉末衍射图示于图 3 中, 并且在衍射角 (2θ) 处的峰和峰强度示于表 3 中。此外, 红外吸收光谱示于图 4 中。

[0146] 表 3

峰编号	2 θ	峰检出 设置的宽度	d 值	强度	相对强度
1	7.250	0.176	12.1830	18986	29
2	11.210	0.200	7.8866	24968	38
3	13.330	0.212	6.6367	40132	60
4	14.350	0.153	6.1672	6774	11
5	14.490	0.188	6.1079	8676	13
6	17.030	0.224	5.2022	22985	35
7	17.870	0.212	4.9595	11704	18
8	18.500	0.188	4.7920	6558	10
9	20.200	0.176	4.3924	5993	9
10	20.370	0.200	4.3561	6465	10
11	21.810	0.200	4.0717	6112	10
12	22.390	0.341	3.9675	18571	28
13	23.070	0.235	3.8521	26730	40
14	23.740	0.259	3.7448	9886	15
15	24.630	0.259	3.6115	11312	17
16	24.960	0.176	3.5645	10264	16
17	25.490	0.212	3.4916	67301	100
18	27.470	0.271	3.2442	42854	64
19	30.000	0.200	2.9761	6616	10
20	31.630	0.224	2.8264	5372	8

[0148] 参考例 1:2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸的异丙醇溶剂合物结晶的制备

[0149] 将制造例 1 中获得的无定形 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸 (1g) 悬浮在异丙醇 (25mL) 中,并将其回流加热 1 小时。冷却至室温后,过滤收集沉淀,并在 40℃通风干燥 14 小时以产生标题结晶 (1.136g)。

[0150] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.04 (6H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 2.79 (3H, s), 3.7-3.8 (1H, m), 3.99 (2H, s), 4.2-4.4 (1H, m), 7.3-7.7 (3H, m), 12.70 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)

[0151] 根据上述 NMR 数据,认为所获得的结晶是化合物 A 的单异丙醇溶剂合物。

[0152] 其 X-射线粉末衍射图示于图 5 中,在衍射角 (2 θ) 处的峰和峰强度示于表 4 中,并且红外吸收光谱示于图 6 中。

[0153] [表 4]

峰编号	2θ	峰检出		强度	相对强度
		设置的宽度	d 值		
1	7.120	0.165	12.4051	33839	56
2	7.970	0.176	11.0839	21152	35
3	13.990	0.141	6.3250	8027	14
4	14.230	0.165	6.2189	22834	38
5	14.770	0.176	5.9927	26316	44
6	15.490	0.188	5.7158	15104	25
7	15.850	0.224	5.5867	12555	21
8	16.690	0.176	5.3074	8433	14
9	19.810	0.176	4.4780	11945	20
10	20.130	0.188	4.4075	20146	34
11	22.610	0.188	3.9294	18646	31
12	23.340	0.188	3.8081	16153	27
13	24.210	0.165	3.6732	9881	17
14	25.280	0.294	3.5201	60914	100
15	25.820	0.188	3.4477	6903	12
16	26.490	0.188	3.3620	18926	32
17	27.650	0.188	3.2235	8502	14
18	28.980	0.188	3.0785	23265	39
19	31.700	0.165	2.8203	10297	17
20	31.900	0.153	2.8031	11660	20
21	32.070	0.188	2.7886	9615	16
22	33.850	0.212	2.6459	8341	14

[0155] 参考例 2:2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸的二甲基乙酰胺溶剂合物晶体的制备

[0156] 除用二甲基乙酰胺 (6mL) 和丙酮 (12mL) 代替异丙醇外, 以与参考例 1 相同的方式, 制备了标题结晶。

[0157] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.96 (3H, s), 2.7-2.9 (6H, m), 2.95 (3H, s), 3.99 (2H, s), 7.3-7.7 (3H, m), 12.70 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)

[0158] 根据上述 NMR 数据, 认为所获得的结晶是化合物 A 的单二甲基乙酰胺溶剂合物。

[0159] X-射线粉末衍射图示于图 7 中, 在衍射角 (2θ) 处的峰和峰强度示于表 5 中, 并且红外吸收光谱示于图 8 中。

[0160] [表 5]

峰编号	2θ	峰检出		强度	相对强度
		设置的宽度	d 值		
1	5.330	0.165	16.5665	28442	32
2	9.360	0.165	9.4408	9230	11
3	12.840	0.188	6.8888	14564	17
4	16.020	0.059	5.5278	7933	9
5	16.410	0.176	5.3973	89400	100
6	17.320	0.200	5.1157	22311	25
7	19.790	0.271	4.4825	18273	21
8	20.970	0.271	4.2328	18373	21
9	21.370	0.188	4.1545	6820	8
10	23.380	0.165	3.8017	13066	15
11	23.710	0.224	3.7495	28662	33
12	24.800	0.212	3.5871	12585	15
13	25.500	0.200	3.4902	8943	10
14	26.520	0.153	3.3582	11336	13
15	26.710	0.212	3.3348	12896	15
16	27.520	0.200	3.2384	25663	29
17	27.960	0.224	3.1885	29102	33
18	33.130	0.329	2.7018	7264	9

[0162] 参考例 3:2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸的二甲基甲酰胺溶剂合物晶体的制备

[0163] 将制造例 1 中获得的无定形 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸 (1g) 溶于二甲基甲酰胺 (14mL) 和水 (1mL) 中,并将该混合物在室温静置 24 小时,过滤收集析出的结晶,在 40℃通风干燥 14 小时以产生标题结晶 (904mg)。

[0164] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.73 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.99 (2H, s), 7.3-7.7 (3H, m), 7.95 (1H, s), 12.70 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)

[0165] 根据上述 NMR 数据,认为所获得的结晶是化合物 A 的单二甲基甲酰胺溶剂合物。

[0166] X-射线粉末衍射图示于图 9 中,在衍射角 (2θ) 处的峰和峰强度示于表 6 中,并且红外吸收光谱示于图 10 中。

[0167] [表 6]

峰编号	2 θ	峰检出 设置的宽度	d 值	强度	相对强度
1	5.370	0.165	16.4432	39234	100
2	10.130	0.176	8.7249	17628	45
3	10.730	0.176	8.2383	6294	17
4	13.060	0.176	6.7733	9536	25
5	13.970	0.188	6.3341	17868	46
6	16.480	0.188	5.3746	38805	99
7	16.970	0.188	5.2205	27192	70
8	17.680	0.188	5.0124	32972	85
9	18.610	0.176	4.7639	6592	17
10	19.050	0.176	4.6549	5505	15
11	20.140	0.235	4.4054	22011	57
12	20.650	0.282	4.2977	20563	53
13	22.530	0.165	3.9431	5409	14
14	23.030	0.094	3.8587	5981	16
15	23.240	0.259	3.8243	10257	27
16	24.820	0.188	3.5843	10746	28
17	25.030	0.129	3.5547	5637	15
18	27.010	0.224	3.2984	12703	33
19	27.370	0.235	3.2558	22120	57
20	27.870	0.224	3.1986	8421	22

[0169] 参考例 4:2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸的 1,3-二甲基-2-咪唑烷酮溶剂合物结晶的制备

[0170] 除用 1,3-二甲基-2-咪唑烷酮作为溶剂外,以与参考例 3 相同的方式,制备标题结晶。

[0171] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.63 (12H, s), 2.79 (3H, s), 3.20 (8H, s), 3.99 (2H, s), 7.3-7.7 (3H, m), 12.70 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)

[0172] 根据上述 NMR 数据,认为所获得的结晶是化合物 A 的二 1,3-二甲基-2-咪唑烷酮溶剂合物。

[0173] X-射线粉末衍射图示于图 11 中,在衍射角 (2θ) 处的峰和峰强度示于表 7 中,并且红外吸收光谱示于图 12 中。

[0174] [表 7]

峰编号	2 θ	峰检出 设置的宽度	d 值	强度	相对强度
1	6.220	0.176	14.1979	15695	13
2	8.350	0.188	10.5803	52228	43
3	12.390	0.176	7.1380	41419	34
4	12.960	0.212	6.8253	8788	8
5	14.600	0.188	6.0621	121811	100
6	15.480	0.165	5.7194	23445	20
7	15.790	0.188	5.6078	33098	28
8	18.060	0.200	4.9078	16881	14
9	18.680	0.212	4.7462	14142	12
[0175] 10	18.920	0.176	4.6866	14090	12
11	21.650	0.200	4.1014	10804	9
12	22.200	0.224	4.0010	28053	24
13	24.050	0.235	3.6973	41921	35
14	24.740	0.118	3.5957	9582	8
15	25.040	0.224	3.5533	65992	55
16	25.470	0.224	3.4943	9860	9
17	25.980	0.224	3.4268	26529	22
18	26.240	0.129	3.3934	11253	10
19	28.060	0.259	3.1773	13615	12
20	29.040	0.224	3.0723	18423	16
21	31.340	0.353	2.8519	16219	14

[0176] 参考例 5:2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸的 N-甲基吡咯烷酮溶剂合物结晶的制备

[0177] 除用 N-甲基吡咯烷酮作为溶剂外,以与参考例 3 相同的方式,制备标题结晶。

[0178] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.8-2.0 (3H, m), 2.1-2.3 (3H, m), 2.69 (4.5H, s), 2.79 (3H, s), 3.2-3.4 (3H, m), 3.99 (2H, s), 7.3-7.7 (3H, m), 12.70 (1H, br s), 13.34 (1H, br s)

[0179] 根据上述 NMR 数据,认为所获得的结晶是化合物 A 的 1.5N-甲基吡咯烷酮溶剂合物。

[0180] X-射线粉末衍射图示于图 13 中,在衍射角 (2θ) 处的峰和峰强度示于表 8 中,并且红外吸收光谱示于图 14 中。

[0181] [表 8]

峰编号	2 θ	峰检出 设置的宽度	d 值	强度	相对强度
1	5.320	0.188	16.5976	13478	13
2	5.920	0.176	14.9167	109648	100
3	11.800	0.165	7.4935	28799	27
4	14.460	0.176	6.1205	13122	12
5	15.240	0.165	5.8090	19620	18
6	15.750	0.165	5.6220	31601	29
7	16.600	0.188	5.3360	40775	38
8	17.450	0.176	5.0779	23183	22
9	17.730	0.153	4.9984	13302	13
[0182] 10	19.780	0.165	4.4847	13353	13
11	20.150	0.176	4.4032	20094	19
12	20.460	0.212	4.3372	15586	15
13	21.470	0.165	4.1354	15776	15
14	22.140	0.176	4.0117	59636	55
15	22.420	0.153	3.9622	49753	46
16	22.930	0.259	3.8753	19478	18
17	23.700	0.176	3.7511	66432	61
18	24.650	0.176	3.6086	31269	29
19	27.190	0.212	3.2770	65626	60
20	28.570	0.200	3.1218	23291	22
21	30.720	0.200	2.9080	12884	12

[0183] 在下述条件下对各实施例中获得的结晶进行 X-射线粉末衍射测定。

[0184] X-射线 : CuK α /40kV/40mA

[0185] 扫描轴 : 2 θ / θ

[0186] 扫描范围 : 5.0000-45.0000°

[0187] 采样宽度 : 0.0100°

[0188] 扫描速度 : 每分钟 10.000°

[0189] 在下述条件下测量各实施例中获得的结晶的红外吸收光谱 (糊法)。也就是说,将液体石蜡加入到样品中并在玛瑙研钵中充分捏合,并测量红外吸收光谱。

[0190] 红外吸收光谱测量仪器 : FT/IR-470 (日本分光)

[0191] 使用 JNM-ECP400 (日本电子)、在 400Mz 测定在 DMSO- d_6 中样品的 ^1H -NMR。

[0192] 实施例 3: 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]噻啉-6-羧酸水性悬浮液的熟化温度和熟化时间的研究

[0193] 将由按照制造例 1 所述方法制备的无定形 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]噻啉-6-羧酸和氢氧化钠利用常规方法所制备的 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]噻啉-6-羧酸单钠盐 (4.992g)、1mol/L 氢氧化钠水溶液 (12.8mL) 和水 (45mL) 的混合物加热,并确认了溶解。在室温下冷却反应液,用稀盐酸酸化为酸性,然后在如表 9 所述的各个温度下熟化,随时间对析出的结晶进行采样,并通过 X-射线粉末衍射测定 I 型结晶和 II 型结晶的生成和消失。具体而言,对于 I 型结晶,分析特征性 X-射线粉末衍射峰 2 θ 为约 14.8° 和约 26.4° 的峰的出现和消失,并且对于 II 型结晶,分析特征性 X-射线粉末衍射峰 2 θ 为约 11.2° 和约 25.5° 的峰的出现和消失。

现。结果示于表 9 中。

[0194] [表 9]

[0195]

温度 (°C)	仅观察到 I 型结晶	出现 II 型结晶 (I 型和 II 型的混合物)	仅观察到 II 型结 晶
45	1 小时, 72 小时, 96 小时	312 小时	408 小时
55	0.5 小时, 24 小时, 32 小时	48 小时, 168 小时	192 小时
65	0.5 小时, 24 小时	120 小时	144 小时
75	0.1 小时, 12 小时		25 小时
85	0.05 小时, 5 小时, 6 小时	15 小时, 22 小时	23 小时
95	0.01 小时, 4 小时	5 小时, 10 小时	16 小时

[0196] 试验例 1: 热稳定性

[0197] 将实施例 1 中获得的 I 型结晶、实施例 2 中获得的 II 型结晶和制造例 1 中获得的无定形化合物 A 在 100°C 加热 6 小时或在 200°C 加热 6 小时, 并通过 HPLC 测量分解产物 2-(3, 4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3, 4-二氢噻吩并[2, 3-d] 嘧啶(化合物 A 的脱羧物) 的量。其结果和当时的各样本的颜色示于下述表 10 中。需要说明的是, 在 HPLC 测量中, 将样本悬浮在流动相中, 加入 1 当量的氢氧化钠水溶液溶解后进样。

[0198] HPLC 测量条件

[0199] 测量仪器: Waters Alliance HPLC 系统

[0200] 检测器: 紫外吸收光谱仪(测量波长 225nm)

[0201] 柱: XBridge C18(Waters)

[0202] 柱温: 30°C 附近的恒温

[0203] 流动相 A: 乙腈

[0204] 流动相 B: 5mmol/L 碳酸氢铵 (pH8.0)

[0205] 流动相 A 和流动相 B 的梯度法: 流动相 A23%(0 至 15 分钟), 流动相 A23% → 55%(15 至 30 分钟), 流动相 A55%(30 至 50 分钟)

[0206] 流速: 1.0mL/ 分钟

[0207] [表 10]

[0208]

温度和时间	I 型结晶	II 型结晶	无定形
100°C, 6 小时	0%, 白色	0%, 白色	0.006%, 浅棕色
200°C, 6 小时	0.05%, 浅棕色	0.07%, 浅棕色	3.42%, 淡棕色

[0209] 试验例 2: 溶解度

[0210] 将实施例 1 中获得的 I 型结晶、实施例 2 中获得的 II 型结晶和制造例 1 中获得

的无定形化合物 A(各 50mg) 悬浮在 0.5%Tween80 水溶液 (20mL) 中, 超声处理后, 加入 0.5%Tween80 水溶液 (180mL) 并在 37℃ 搅拌。

[0211] 通过 HPLC 在与试验例 1 相同的条件 (用乙腈 /5mmol/L 碳酸氢铵 (pH8.0) (27:73) 作为流动相的等度法) 下, 在搅拌开始后 0.5 小时、1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时和 6 小时的时间点测量溶解度, 其结果, 无定形化合物 A 在约 0.5 小时达到接近饱和, I 型结晶在约 1 小时达到接近饱和并且 II 型结晶在约 2 小时达到接近饱和。因此, 第 3 小时的值被视为溶解度。其结果与下述试验例 3 的结果一起示于下面的表 11 中。

[0212] 试验例 3: 溶解速度

[0213] 对于实施例 1 中获得的 I 型结晶、实施例 2 中获得的 II 型结晶和制造例 1 中获得的无定形化合物 A(各 100mg), 通过具有用硬脂酸镁进行了预处理的金属模具的 IR 测量用压片机对上述化合物 A 进行压缩成形, 制成圆片 (直径 12mm)。将每个圆片加入到 0.5%Tween80 水溶液 (900mL, 37℃) 中, 维持温度为 37℃, 并根据溶出实验仪器浆法 (50rpm), 在每 10 分钟一次直至第 1 小时, 且 1 小时后每 1 小时一次直至第 3 小时, 通过与试验例 1 相同的条件 (用乙腈 /5mmol/L 碳酸氢铵 (pH8.0) (27:73) 作为流动相的等度法) 的 HPLC 进行测定其浓度, 并计算各溶解速度。其结果与上述试验例 2 的结果一起示于下面的表 11 中。

[0214] [表 11]

[0215]

	I 型结晶	II 型结晶	无定型
溶解度 (μg/mL)	15	10	37
溶解速度 (μg/mL/分钟)	0.0017	0.0011	0.0052

[0216] 从试验例 1-3 的结果可知, I 型结晶在热稳定性上优于 II 型结晶, 并且相比 II 型结晶其溶解度和溶解速度更高。结果表明, 例如, 当用作如片剂等口服给药制剂、帖剂等的药物有效成分时, I 型结晶是更优的。另一方面, 当用作缓释制剂的药物有效成分时, II 型结晶是有用的, 因为其不会形成高浓度, 因此副作用降低。

[0217] 试验例 4: 热分析

[0218] 用氧化铝作对照, 对实施例 1 中获得的 I 型结晶和实施例 2 中获得的 II 型结晶进行差示扫描量热 (DSC) 测量。测量条件如下。

[0219] 样品容器: 开放

[0220] 加热温度: 10.0℃ / 分钟直至 400℃

[0221] 测量温度范围: 50-400℃

[0222] 气体氛围: 氮气

[0223] 各结晶的 DSC 图示于图 15 和图 16 中。

[0224] 试验例 5: 过滤速度的比较

[0225] 测量将 I 型结晶、II 型结晶和无定形化合物 A 分别从水悬浮液中过滤的速度。需要说明的是, 在试验中, 使用相同的合成规模、相同的溶剂量、相同的过滤仪器 (玻璃过滤器) 和相同的减压水平来用于比较。试验例示于下文中并且其结果示于下面的表 12 中。

[0226] 试验例 5-a: 无定形 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸的过滤速度

[0227] 将 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸单钠盐 (2.501g)、1mol/L 氢氧化钠水溶液 (9.6mL) 和水 (39.4mL) 的混合物搅拌溶解。用冰浴冷却反应液,加入乙醇 (10mL),使内部温度为约 2℃,然后用 1mol/L 盐酸 (16.0mL) 中和,加入水 (25.0mL) (溶剂量设定为 100mL),并在冰浴下搅拌混合物以确认内部温度为约 1℃,然后将悬浮液倒入 G2 玻璃过滤器 (直径 3cm),在 50hpa 从开始减压,直到过滤完成、压力上升而所花费的时间是 42 分 52 秒。此时固体的高度是 4.3cm (体积 30.4cm³)。需要说明的是,由于堵塞,无法用水洗涤。

[0228] 试验例 5-b: 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸的 I 型结晶的过滤速度

[0229] 将 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸单钠盐 (2.502g)、1mol/L 氢氧化钠水溶液 (6.4mL) 和水 (22.5mL) 的混合物加热搅拌溶解。在室温下冷却反应液,用 1mol/L 盐酸 (12.8mL) 中和,并加入水 (8.3mL),将混合物在约 75℃ 搅拌 1.5 小时后,加入水 (50mL) (溶剂量设定为 100mL),并将该混合物冷却至约 21℃。将悬浮液倒入 G2 玻璃过滤器 (直径 3cm),在 50hpa 从开始减压,直到过滤完成、压力上升而所花费的是 4 分 14 秒。此时固体的高度是 2.3cm (体积 16.2cm³)。然后,用水 (25mL) 洗涤获得的固体,接着重复在 50hpa 减压过滤 3 次,确认了滤液的 pH 为 7。此时,直至压力上升而所花费的时间的总过滤时间是 10 分 2 秒,并且最终固体的高度是 1.5cm (体积 10.6cm³)。

[0230] 试验例 5-c: 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸的 II 型结晶的过滤速度

[0231] 将 2-(3,4-二氯苄基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸单钠盐 (2.503g)、1mol/L 氢氧化钠水溶液 (6.4mL) 和水 (22.5mL) 的混合物加热搅拌溶解。在室温下冷却反应液,用 1mol/L 盐酸 (12.8mL) 中和,并加入水 (8.3mL),将混合物回流加热搅拌 8 小时,并进一步在约 70℃ 搅拌 8 小时,然后加入水 (50mL) (溶剂量设定为 100mL),并将该混合物冷却至约 21℃。将悬浮液倒入 G2 玻璃过滤器 (直径 3cm),在 50hpa 从开始减压,直到过滤完成、压力上升而所花费的时间是 4 分 5 秒。此时固体的高度是 2.1cm (体积 14.8cm³)。然后,用水 (25mL) 洗涤获得的固体,接着重复在 50hpa 减压过滤 3 次,确认了滤液的 pH 为 7。此时,直至压力上升而所花费的时间的总过滤时间是 6 分 33 秒并且最终固体的高度是 1.6cm (体积 11.3cm³)。

[0232] [表 12]

[0233]

形态	过滤操作 时间	过滤操作后 的体积	用水洗涤的时间(25 mL×3, 洗涤至 pH 7)	用水洗涤后 的体积	备注
无定形	42 分钟 52 秒	30.4 cm ³	由于堵塞, 无法洗涤	-	非晶质含水而 变为凝胶, 且固 液难以分离
I 型	4 分钟 14 秒	16.2 cm ³	10 分 2 秒	10.6 cm ³	
II 型	4 分钟 5 秒	14.8 cm ³	6 分 33 秒	11.3 cm ³	

[0234] 试验例 6: 犬吸收试验

[0235] 化合物 A 的 I 型结晶、II 型结晶和无定形形态的犬吸收试验在下述条件下进行。结果示于表 13 中。化合物 A 的 I 型结晶、II 型结晶和无定形形态作为药物显示出良好的药代动力学。

[0236] 样本: 除无定形形态外, 使用经湿法分级 (使用两种筛和流水) 筛选出的具有 20 至 63 μm 粒径的 I 型结晶和 II 型结晶的样本。

[0237] 制备方法: 将 25mL 水加入到样本 (3g) 中, 并将混合物在研钵中轻轻粉碎, 加压分级, 并通风干燥。作为非晶质, 使用在玛瑙研钵中粉碎的样品。

[0238] 方法: 9 只犬, 3×3 交叉, 0.3mg/kg 口服给药

[0239] [表 13]

参数	单位	I 型平均	II 型平均	无定形平均
T _{1/2}	小时	3.50	3.32	3.05
T _{max}	小时	3.06	3.44	3.78
[0240] C _{max}	ng/mL	9.1	3.7	10.3
AUC _{0-t}	ng 小时 /mL	64.6	24.2	62.9
AUC _{inf}	ng 小时 /mL	65.6	24.2	63.4
MRT	小时	6.73	6.89	6.31

[0241] 试验例 7: 光稳定性试验

[0242] 化合物 A 的 I 型结晶、II 型结晶和无定形形态的光稳定性试验在下述条件下进行。结果示于图 17 中。

[0243] 光源: 氙气灯 18 百万 Lxs

[0244] 条件: 在透明取样瓶中称量试样 (6mg), 并暴露在光线下 8 小时。

[0245] HPLC 条件: 与试验例 1 相同

[0246] I 型和 II 型结晶相对稳定, 但非晶质 (无定形形态) 生成了超过 0.2% 的杂质。

[0247] 工业实用性

[0248] 由于本发明的结晶可通过适于工业大规模生产的简便方法来制备, 而且稳定等,

因此适合作为排尿障碍等治疗、处理等的药物有效成分。

[0249] 本申请基于日本专利申请的特愿 2010-125362,其内容全部包含于此。

[0250] 尽管本发明已通过参考优选实施方案进行呈现或描述,然而,本领域普通技术人员应当理解,可以对形式和细节进行各种修饰而不背离如所述权利要求中所述的本发明范围。说明书中指出或引用的所有专利、专利出版物和其他出版物在此通过参照整体引入。

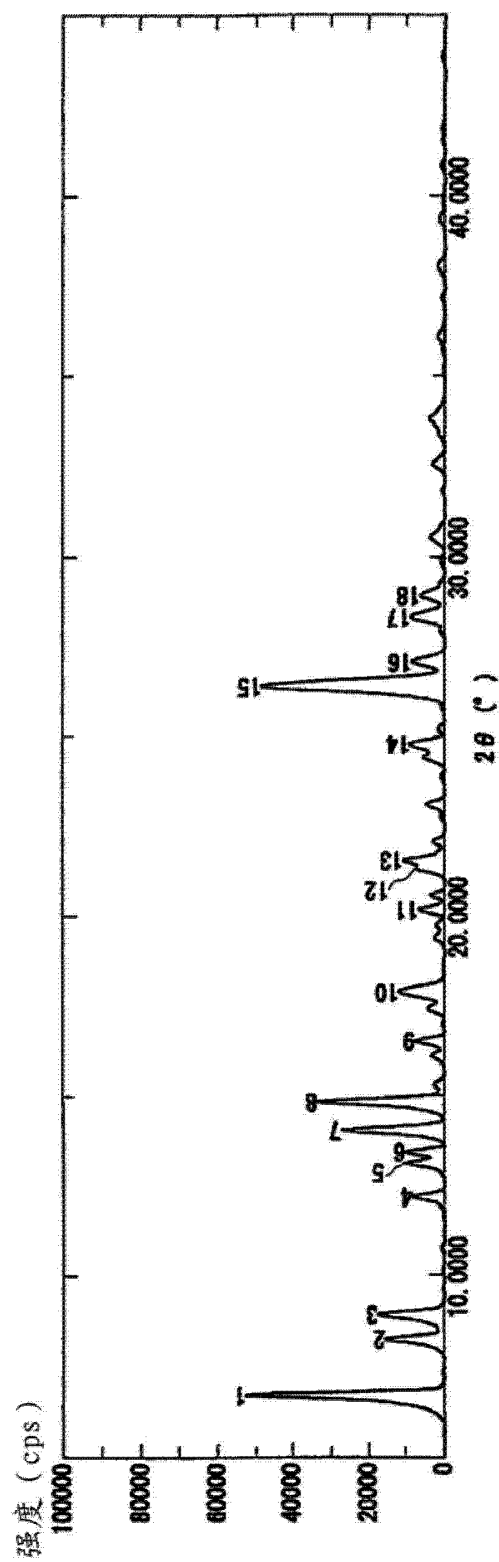


图 1

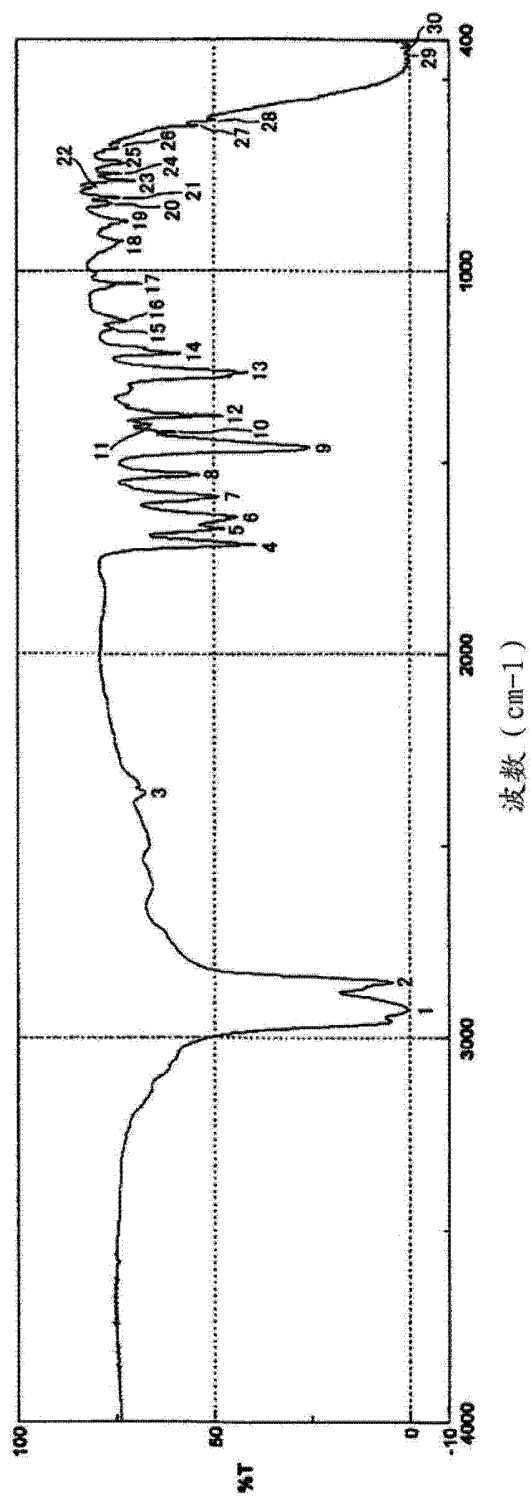


图 2

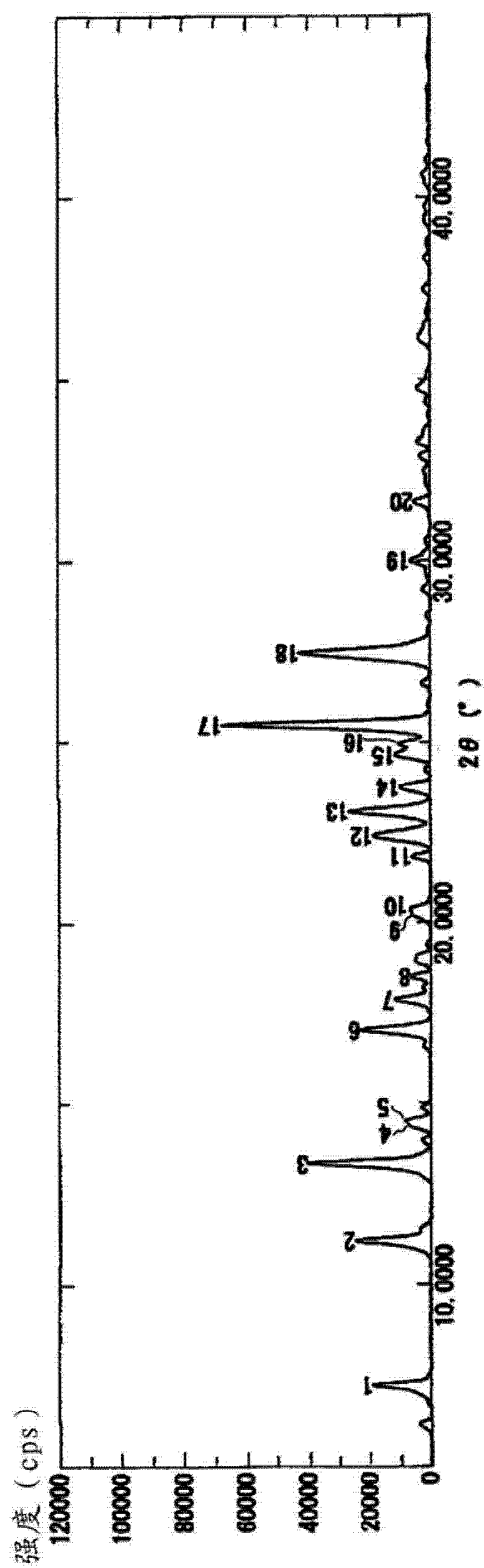


图 3

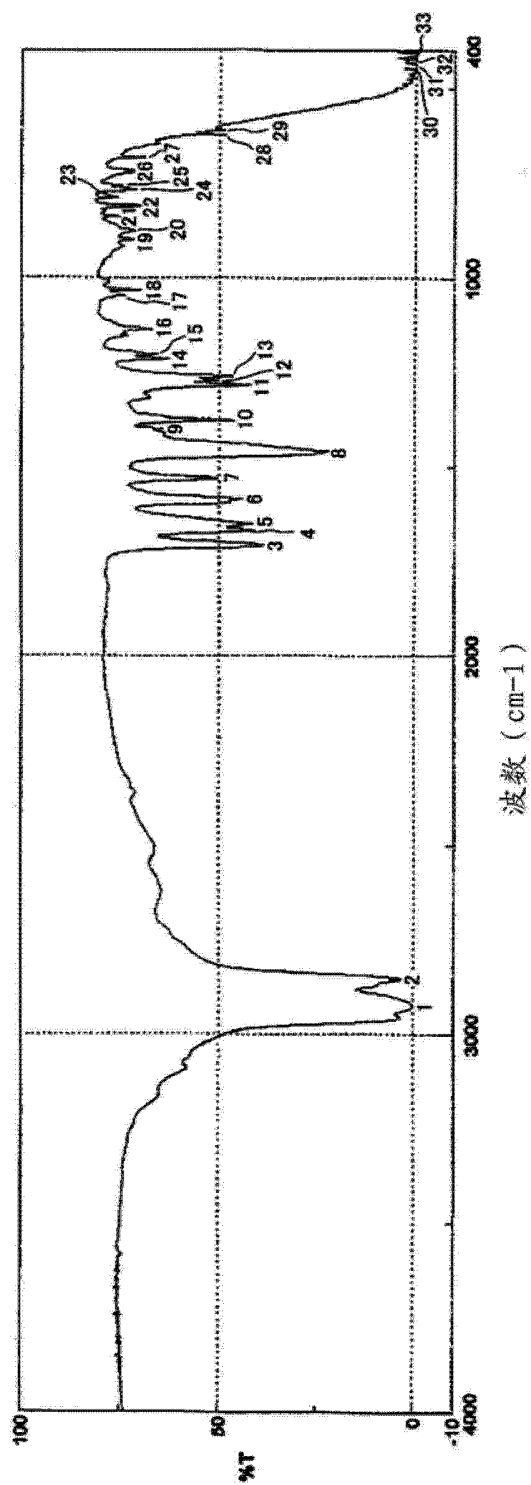


图 4

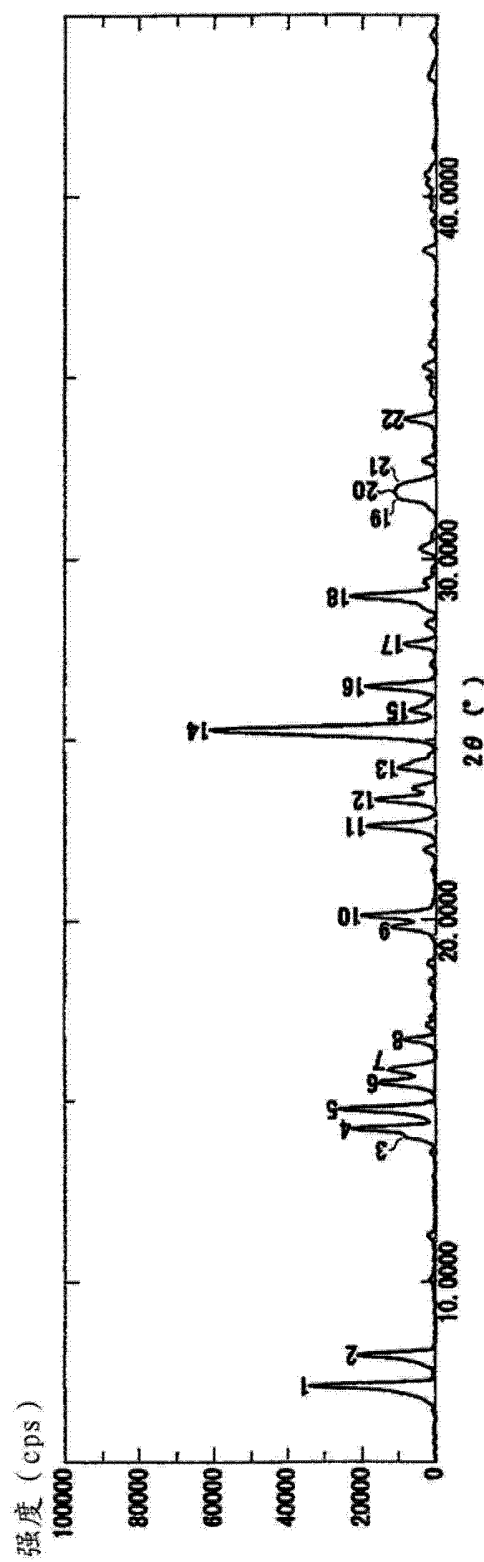


图 5

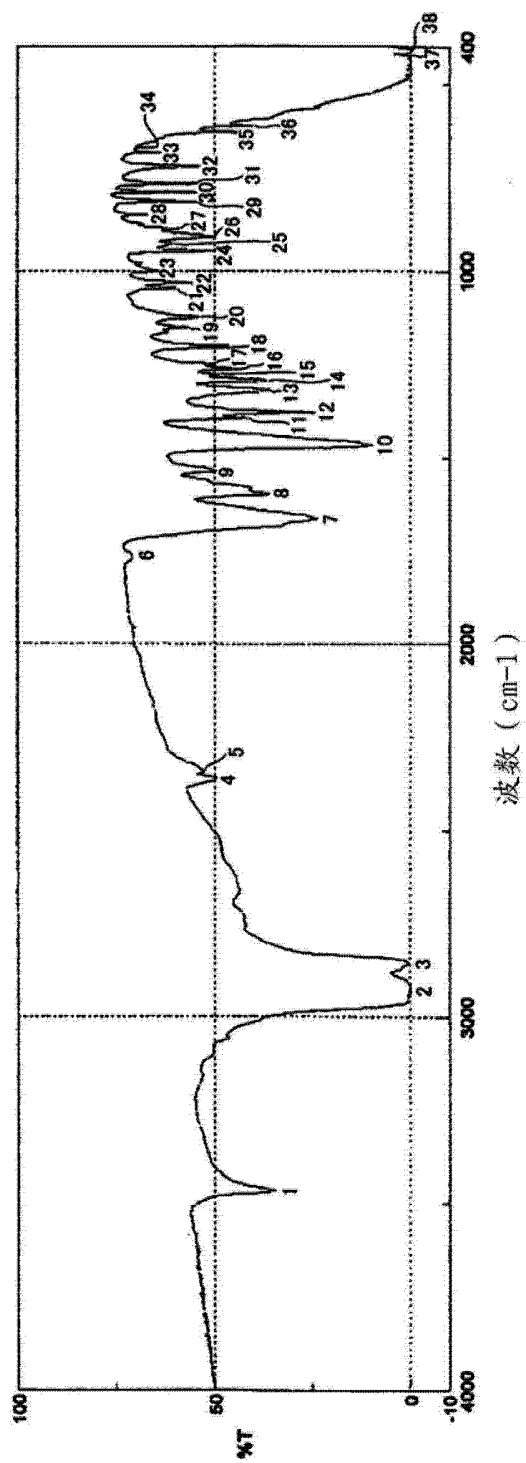


图 6

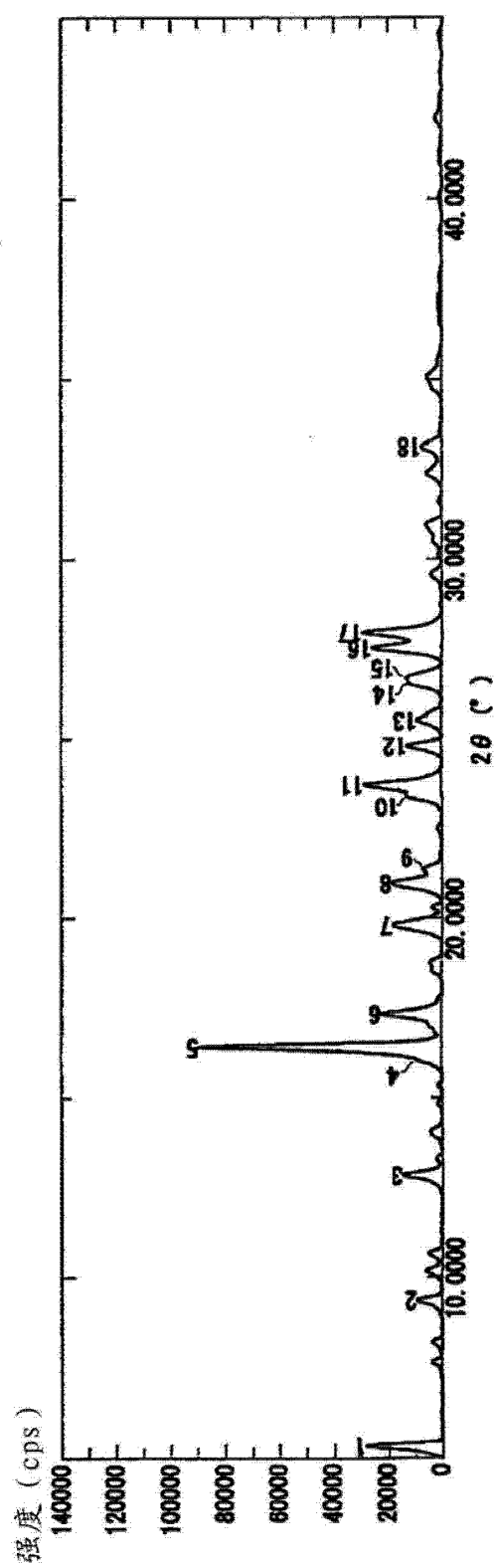


图 7

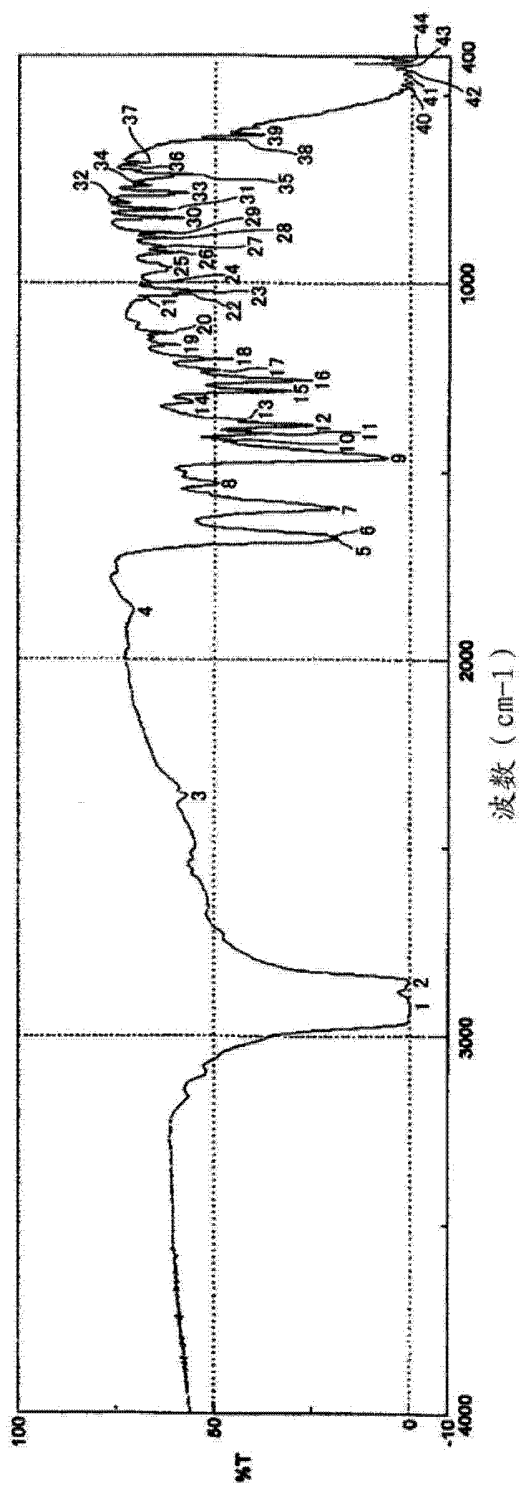


图 8

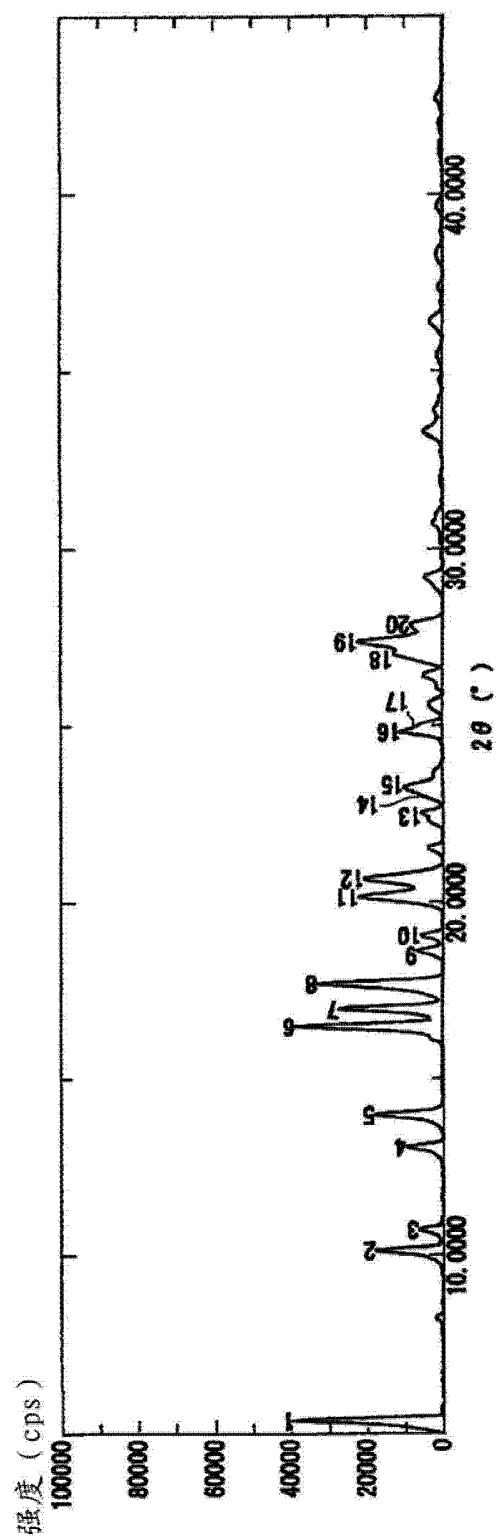


图 9

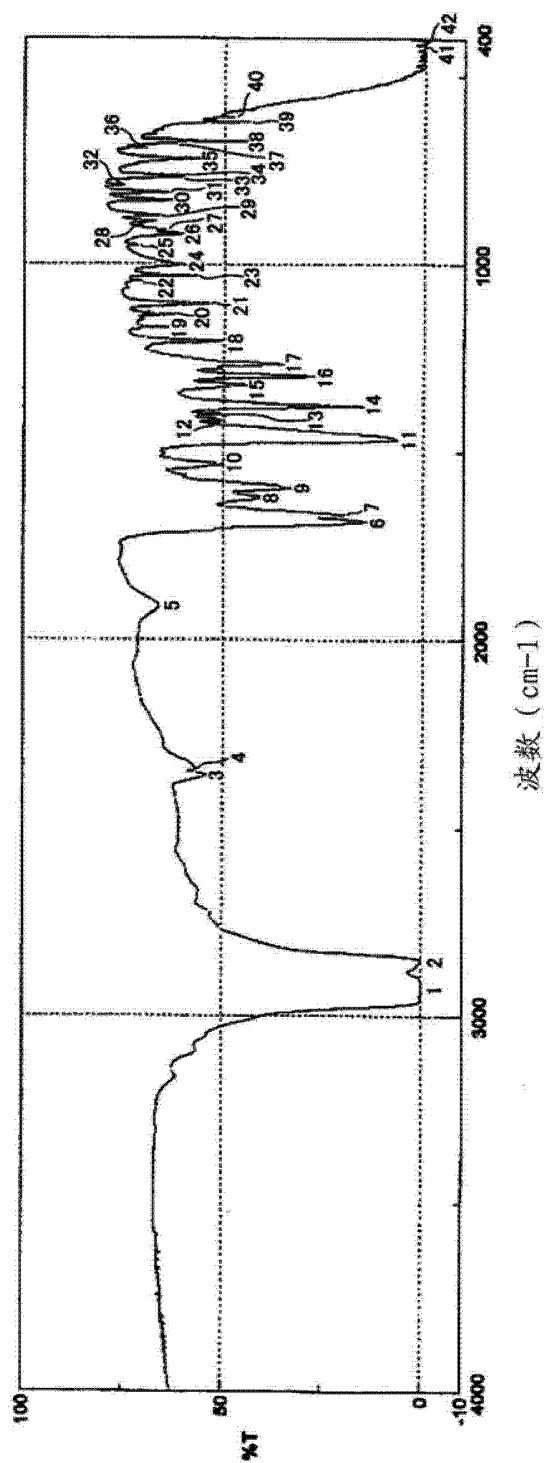


图 10

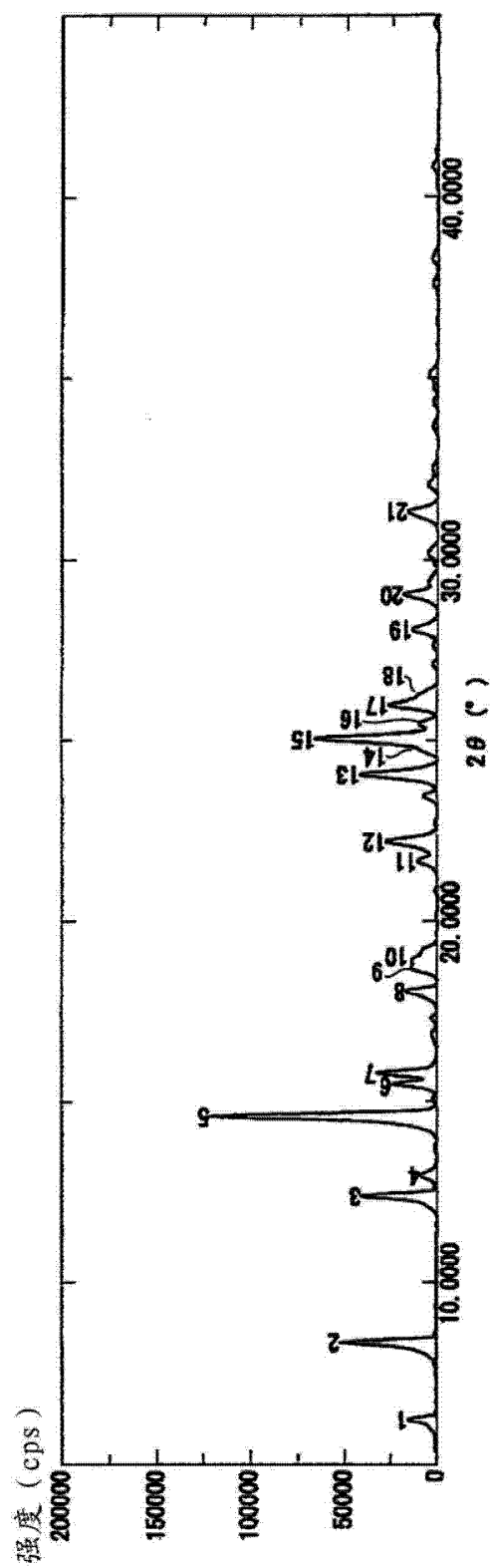


图 11

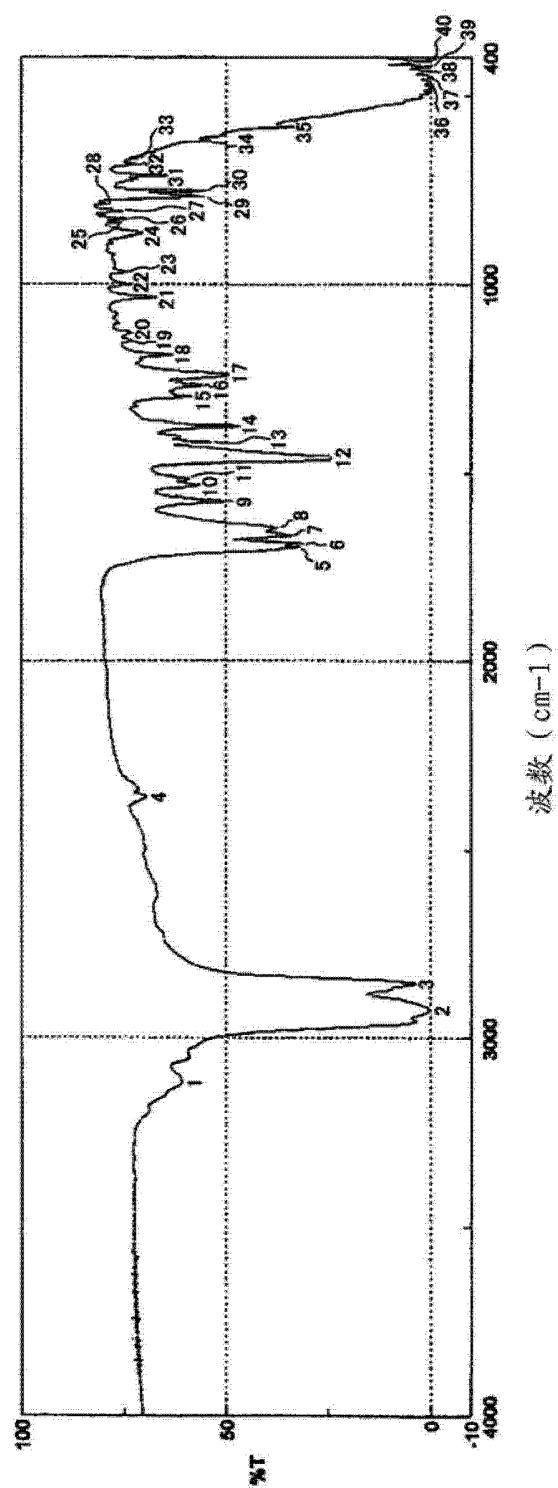


图 12

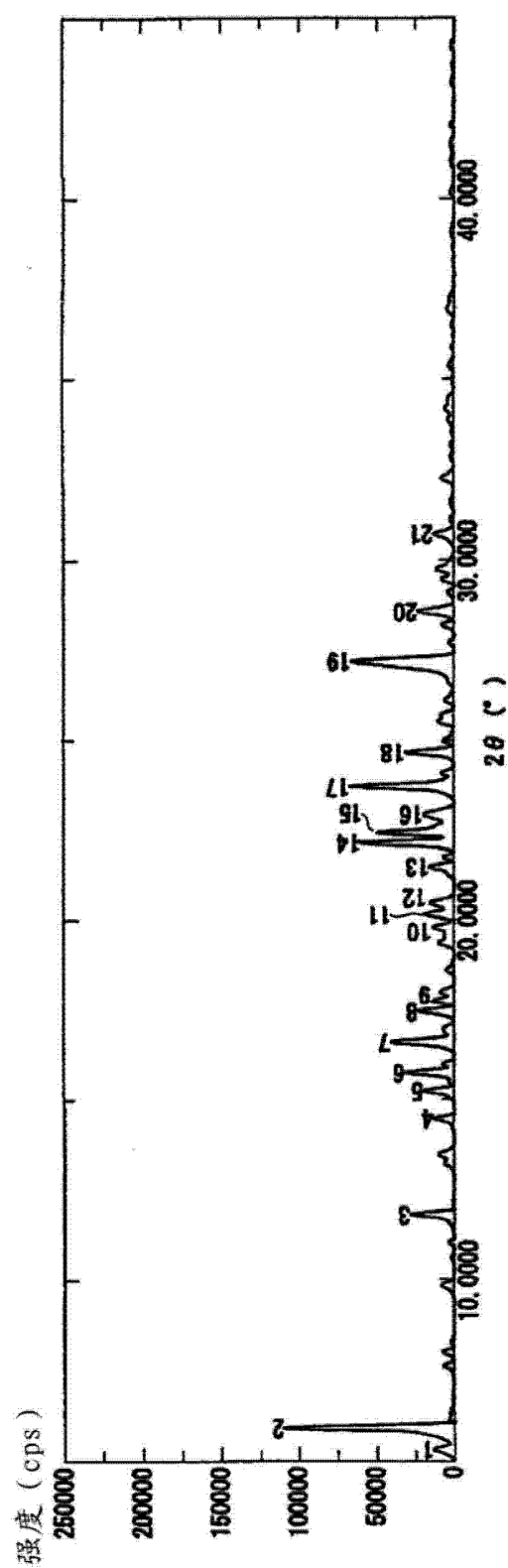


图 13

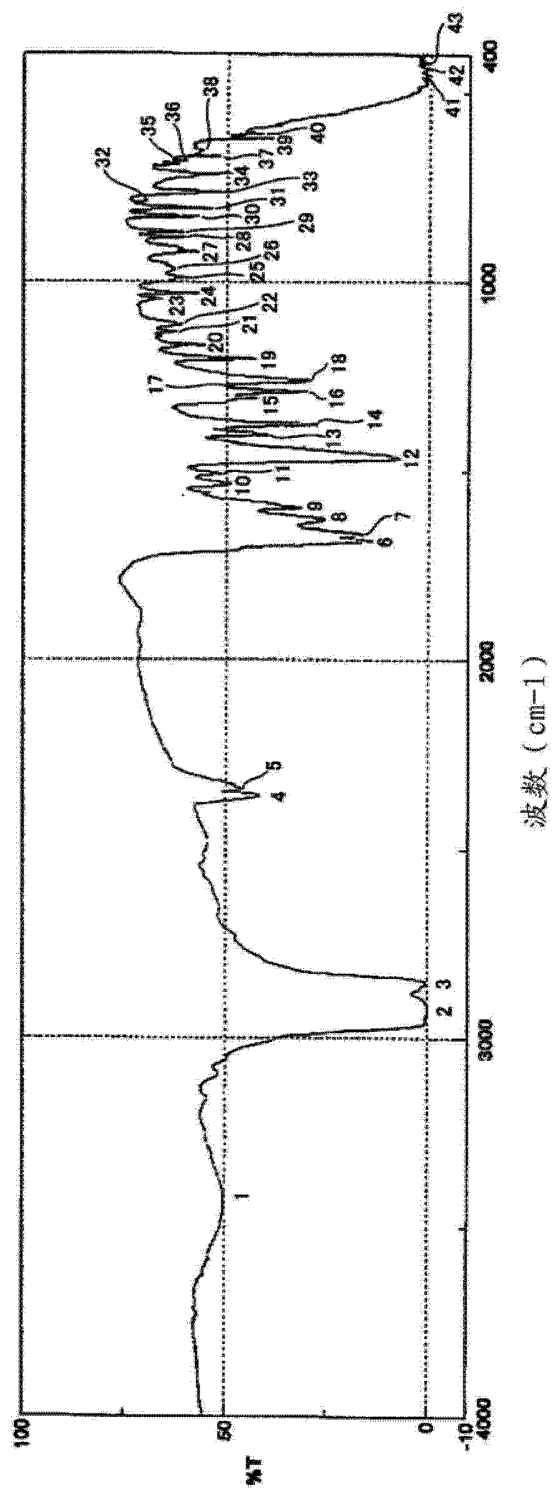


图 14

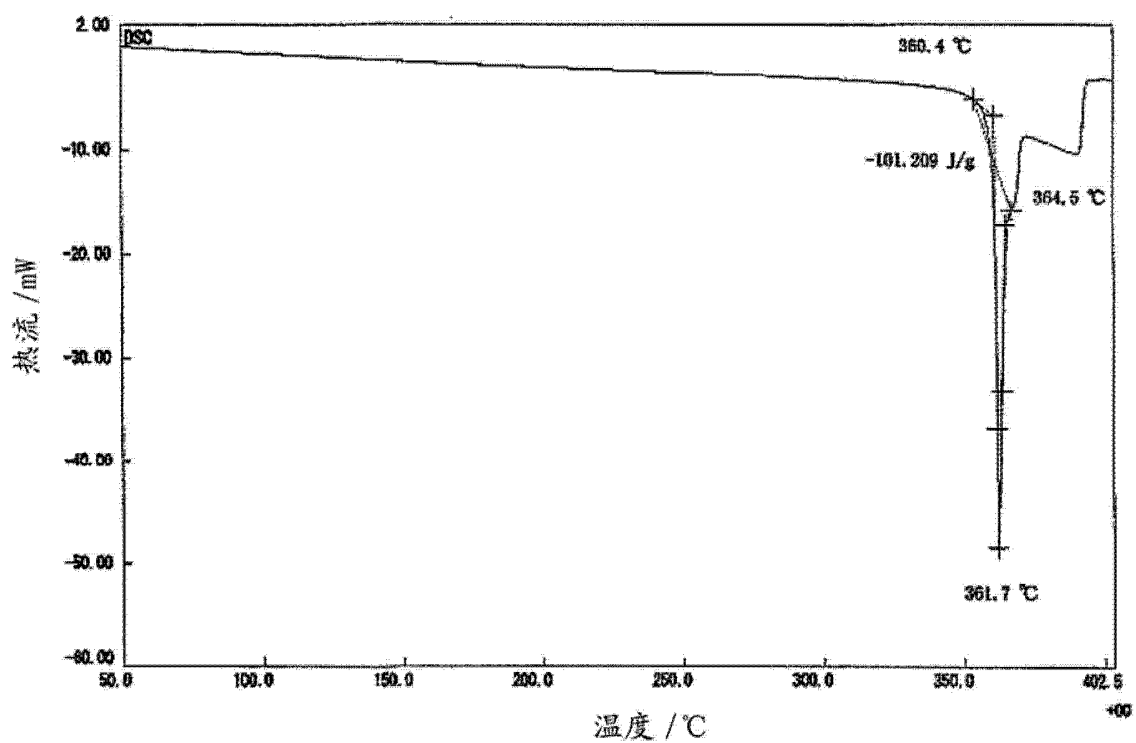


图 15

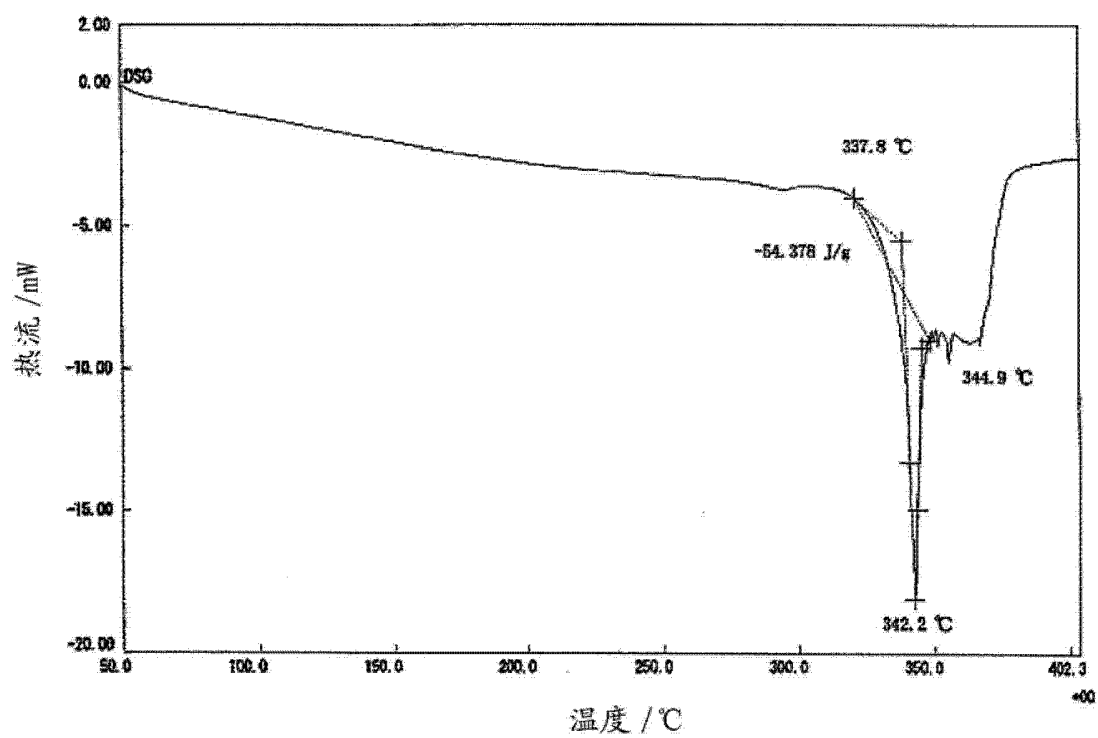


图 16

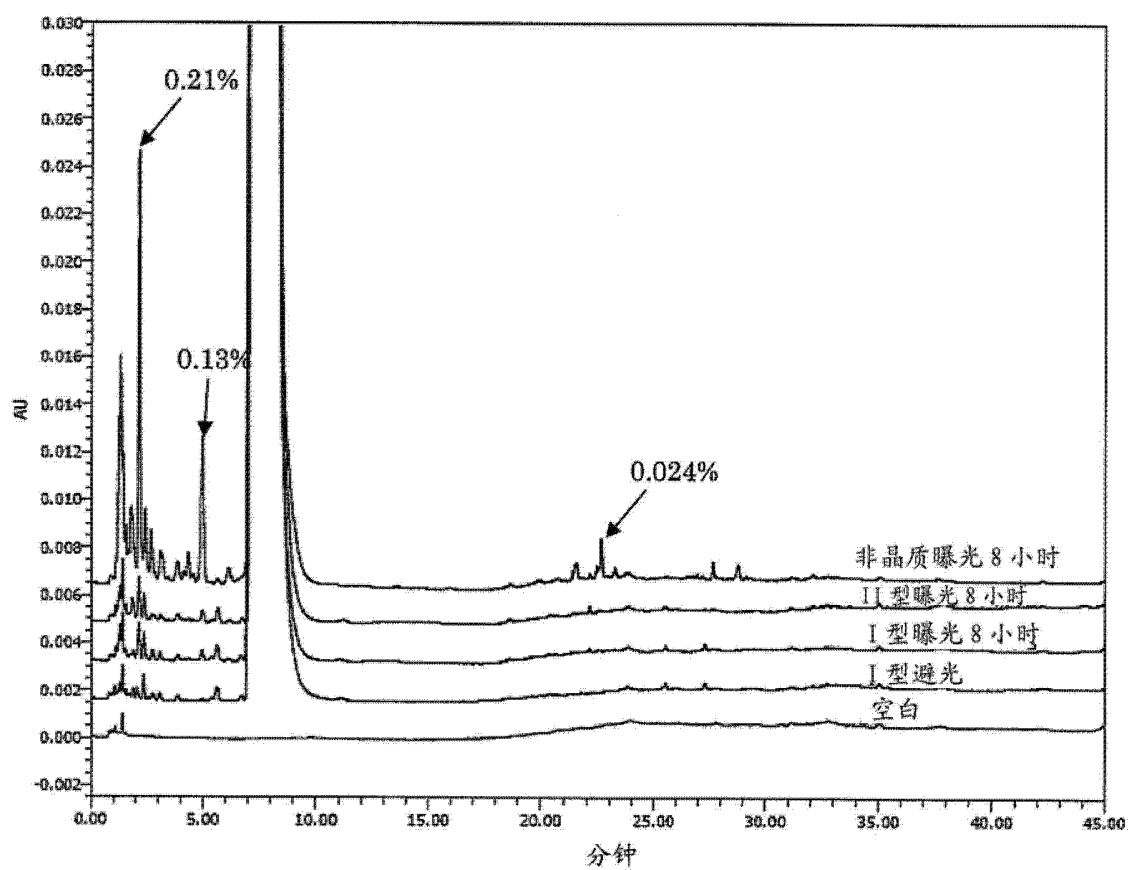


图 17