

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2022年2月24日 (24.02.2022)



(10) 国际公布号  
**WO 2022/037647 A1**

- (51) 国际专利分类号:  
*C07D 237/22* (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)  
*A61K 31/50* (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2021/113532
- (22) 国际申请日: 2021年8月19日 (19.08.2021)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
202010835117.7 2020年8月19日 (19.08.2020) CN
- (71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。
- (72) 发明人: 徐谷军 (XU, Gujun); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。邵成 (SHAO, Cheng); 中国上海市闵行区闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。杜振兴 (DU, Zhenxing); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。王捷 (WANG, Jie); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。尤凌峰 (YOU, Lingfeng); 中国上海市闵行区闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。冯君 (FENG, Jun); 中国上海市闵行区闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。贺峰 (HE, Feng); 中国上海市闵行区闵行经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。
- (74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

### 根据细则4.17的声明:

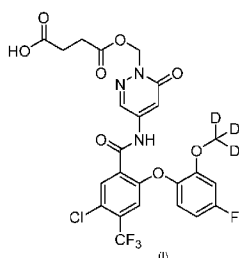
- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则4.17(ii))
- 发明人资格 (细则4.17(iv))

### 本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(54) Title: CRYSTALLINE FORM OF SELECTIVE NAV INHIBITOR AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种选择性Nav抑制剂的结晶形式及其制备方法



(57) Abstract: Provided are a crystalline form of a selective Nav inhibitor and a preparation method therefor. Specifically, provided are crystalline forms A to E of the compound 4-((4-(5-chloro-2-(4-fluoro-2-(methoxy-d<sub>3</sub>)phenoxy)-4-(trifluoromethyl)benzamido)-6-oxopyridazine-1(6H)-yl)methoxy)-4-oxobutanoic acid (formula I) and a preparation method therefor.

(57) 摘要: 提供了一种选择性Nav抑制剂的结晶形式及其制备方法。具体而言, 提供了化合物4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-d<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代吡嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸 (式I) 的A~E晶型及其制备方法;



WO 2022/037647 A1

## 一种选择性 Nav 抑制剂的结晶形式及其制备方法

本申请要求申请日为 2020 年 8 月 19 日的中国专利申请 CN202010835117.7 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

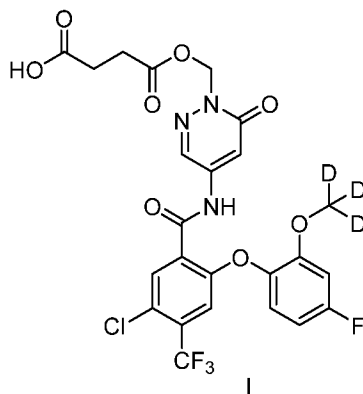
### 技术领域

本公开属于医药技术领域,涉及一种选择性 Nav1.8 抑制剂的结晶形式及其制备方法,具体涉及化合物 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-d<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代吡嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸的 A、B、C、D、E 晶型及其制备方法。

### 背景技术

疼痛是临床上最常见的症状之一,起源于周围神经系统的伤害感受器。这是一种游离的神经末梢,广泛分布于全身的皮肤、肌肉、关节和内脏组织中,它可以将感受到的热的、机械的或化学的刺激转化为神经冲动(动作电位)并经由传入神经纤维传递到其位于背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)的胞体部分,最终传递到高级神经中枢,引起痛觉。而神经元中动作电位的产生和传导又依赖于细胞膜上的电压门控钠通道(voltage-gated sodium channels, Nav)。当细胞膜去极化时,钠离子通道激活,通道打开,引起钠离子内流,使细胞膜进一步去极化,导致动作电位的产生。因此,抑制异常的钠离子通道活动有助于疼痛的治疗、缓解。目前,局部麻醉药利多卡因就是通过抑制 Nav 来止痛。而非选择性的 Nav 抑制剂,例如拉莫三嗪,拉科酰胺,美西律也已经成功地用于治疗慢性疼痛。

然而,目前临床中使用的 Nav 抑制剂由于缺乏亚型选择性,治疗窗口较窄,应用范围受到限制。因此,有必要开发活性更高,选择性更好,药代动力学性质更佳,副作用更少的选择性 Nav1.8 抑制剂。WO2020169042 提供了一种选择性 Nav1.8 抑制剂,其化学名为 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-d<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代吡嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸(式 I),现已发现该化合物具有较好的药学活性,有望开发成为新的选择性 Nav1.8 抑制剂,为患者提供新的治疗选择。

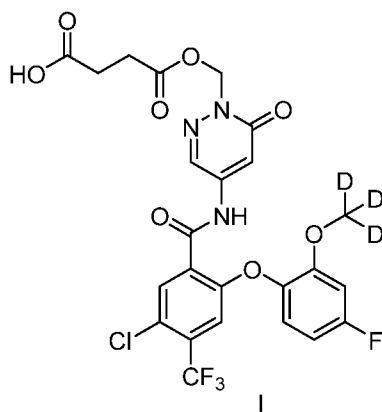


本领域人员应知,药物的活性成分的晶型结构往往影响到该药物的理化稳定性。结

晶条件及储存条件的不同有可能导致化合物的晶型结构的变化，有时还会伴随着产生其他形态的晶型。一般来说，无定型的药物产品没有规则的晶型结构，往往伴有产物稳定性较差，析晶较细，过滤较难，易结块，流动性差等缺陷。鉴于固体药物晶型及其稳定性在临床治疗中的重要性，深入研究化合物 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代吡嗪-1(6*H*)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸自由碱晶型，对开发适合工业生产且生物活性良好的药物是具有重要意义。

## 发明内容

本公开提供了化合物 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代吡嗪-1(6*H*)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸 (式 I) 的 A 晶型，以衍射角  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 17.966、19.759、22.119、23.676、24.444、25.003 和 29.122 处有特征峰。



在一些实施方案中，所述式 I 化合物的 A 晶型在 11.946、17.966、19.759、22.119、23.676、24.444、25.003、29.122、30.154 和 31.278 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物的 A 晶型在 5.919、10.000、11.946、17.966、19.759、22.119、23.676、24.444、25.003、26.266、29.122、30.154 和 31.278 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物的 A 晶型以衍射角  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示。

本公开还提供了一种制备式 I 化合物 A 晶型的方法，包括：

(a) 将 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代吡嗪-1(6*H*)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸与溶剂 (I) 混合，加热或搅拌溶解，所述溶剂 (I) 选自二甲醚；

(b) 析晶。

本公开所述溶剂 (I) 所用体积 ( $\mu\text{l}$ ) 可以为式 I 化合物质量 (mg) 的 1-200 倍，在非限制性实施方案中可以为 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200。

本公开提供了式 (I) 化合物的 B 晶型，以衍射角  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图，

在 17.895、18.438、20.282、21.661、22.639、22.912 和 30.946 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物的 B 晶型在 11.845、15.281、17.895、18.438、20.282、21.661、22.639、22.912、27.146 和 30.946 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物的 B 晶型在 10.781、11.845、12.865、15.281、17.895、18.438、20.282、21.661、22.639、22.912、25.964、27.146 和 30.946 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物的 B 晶型以衍射角  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 2 所示。本公开还提供了一种制备式 I 化合物 B 晶型的方法，包括：

方法一：

(a) 将 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代吡嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸与溶剂(II)混合，搅拌溶解或加热溶解，所述溶剂(II)选自 N-N 二甲基甲酰胺(DMF)、N-N 二甲基乙酰胺(DMA)、二甲基亚砜(DMSO)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、丙酮、1,4-二氧六环、四氢呋喃(THF)和水中的至少一种；

(b) 析晶；

或者，方法二：

(a) 将 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代吡嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸与溶剂(III)混合，所述溶剂(III)选自四氢呋喃(THF)、二甲基亚砜(DMSO)和丙酮中的至少一种；

(b) 加入溶剂(IV)，析晶，所述溶剂(IV)选自 C<sub>1-6</sub>烷基醇、乙酸异丙酯、甲基叔丁基醚、甲基异丁基酮、二氯甲烷和水中的至少一种，所述 C<sub>1-6</sub>烷基醇优选自乙醇或异丙醇。

本公开所述溶剂(II)、(III)、(IV)所用体积( $\mu$ l)可以为式 I 化合物质量(mg)的 1-200 倍，在非限制性实施方案中可以为 1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200。

本公开提供了式(I)化合物的 C 晶型，以衍射角  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 4.836、9.675、14.266、16.039、22.856、24.883 和 27.494 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物的 C 晶型在 4.836、9.675、10.965、14.266、16.039、18.507、22.856、24.883、26.173 和 27.494 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物的 C 晶型在 4.836、9.675、10.965、14.266、16.039、17.900、18.507、19.581、22.856、24.883、26.173、27.494 和 29.485 处有特征峰。

在一些实施方案中，所述式 I 化合物的 C 晶型以衍射角  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 5 所示。

本公开还提供了一种制备式 I 化合物的 C 晶型的方法，包括：

(a) 将 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代吡嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸与溶剂(V)混合，加热或搅拌溶解，所述溶剂(V)选自二甲基亚砜、水或 C<sub>1-6</sub>烷基醇中的至少一种与乙腈形成的混合溶剂，所述 C<sub>1-6</sub>烷基醇优

选甲醇；

(b) 析晶。

在一些实施方案中，所述的浓缩析晶可以为减压浓缩。

本公开所述溶剂(V)所用体积( $\mu\text{l}$ )可以为式I化合物质量(mg)的1-200倍，在非限制性实施方案中可以为1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200。

本公开提供了式I化合物的D晶型，以衍射角 $2\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图，在11.819、17.915、18.337、19.781、21.577、23.618和24.375处有特征峰。

在一些实施方案中，所述式I化合物的D晶型在11.819、15.201、17.915、18.337、19.781、20.050、21.577、22.832、23.618和24.375处有特征峰。

在一些实施方案中，所述式I化合物的D晶型在10.704、11.819、15.201、17.915、18.337、19.781、20.050、21.577、22.832、23.618、24.375、27.077和29.058处有特征峰。

在一些实施方案中，所述式I化合物的D晶型以衍射角 $2\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱如图6所示。

本公开还提供了一种制备式I化合物D晶型的方法，包括：

(a) 将4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-d3)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸与丙酮水溶液混合；

(b) 加入反溶剂二氯甲烷溶液析晶。

本公开提供了式I化合物的E晶型，以衍射角 $2\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图，在5.282、10.624、11.767、20.355、21.618、22.599和25.184处有特征峰。

在一些实施方案中，所述式I化合物的E晶型在5.282、10.624、11.767、15.963、20.355、21.618、22.599、22.958、25.184和27.286处有特征峰。

在一些实施方案中，所述式I化合物的E晶型在5.282、10.624、11.767、13.464、15.963、18.312、20.355、21.618、22.599、22.958、25.184、27.286和30.888处有特征峰。

在一些实施方案中，所述式I化合物的E晶型以衍射角 $2\theta$ 角度表示的X-射线粉末衍射图谱如图7所示。

本公开还提供了一种制备式I化合物的E晶型的方法，包括：

(a) 将4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-d3)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸与四氢呋喃混合；

(b) 析晶。

在一些实施方案中，本公开所述晶型制备方法还包括过滤、洗涤或干燥等步骤。另一方面，本公开“析晶”包括但不限于搅拌析晶或静止析晶或搅拌冷却析晶。

本公开还提供了一种由前述任意一种晶型制备得到药物组合物。

本公开还提供了一种药物组合物，含有前述式I化合物的晶型或由前述方法制备得到的晶型，和任选自药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开还提供了一种药物组合物的制备方法，包括将前述式 I 化合物的晶型或前述方法制备得到的晶型与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合的步骤。

本公开还提供了前述式 I 化合物的晶型或由前述方法制备的式 I 化合物晶型或前述组合物或前述制备方法制备得到的组合物在制备用于抑制受试者电压门控钠通道的药物中的用途，优选地，所述电压门控钠通道为 Nav1.8。

本公开还提供了前述式 I 化合物的晶型或由前述方法制备的式 I 化合物晶型或前述组合物或前述制备方法制备得到的组合物在制备用于治疗和/或减轻疼痛和疼痛相关疾病、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁或心律失常的药物中的用途，优选地，所述疼痛选自慢性疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、原发性疼痛、肠痛和特发性疼痛。

本公开所述的“ $2\theta$  或  $2\theta$  角度”是指衍射角， $\theta$  为布拉格角，单位为°或度；每个特征峰  $2\theta$  的误差范围为 $\pm 0.20$ ， $\pm 0.2$  包括超过 1 位小数的数字经过四舍五入后的情况。可以为-0.20、-0.19、-0.18、-0.17、-0.16、-0.15、-0.14、-0.13、-0.12、-0.11、-0.10、-0.09、-0.08、-0.07、-0.06、-0.05、-0.04、-0.03、-0.02、-0.01、0.00、0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.10、0.11、0.12、0.13、0.14、0.15、0.16、0.17、0.18、0.19、0.20。

本公开中所述的“差示扫描量热分析或 DSC”是指在样品升温或恒温过程中，测量样品与参考物之间的温度差、热流差，以表征所有与热效应有关的物理变化和化学变化，得到样品的相变信息。

本公开中所述干燥温度一般为 25°C~100°C，优选 40°C~70°C，可以常压干燥，也可以减压干燥。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本公开所述的析晶包括但不限于搅拌、降温、浓缩、挥发、打浆析晶。

本公开所述的 C-E 晶型包括但不限于化合物 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- $d_3$ )苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸的溶剂合物晶型，所述的溶剂包括但不限于乙腈或四氢呋喃。

本公开所述的“溶剂合物”包括但不限于式 I 化合物与溶剂结合形成的络合物。

## 附图说明

图 1：式 I 化合物 A 晶型的 XRPD 图谱。

图 2：式 I 化合物 B 晶型的 XRPD 图谱。

图 3：式 I 化合物 B 晶型的 XRPD 图谱（实施例 9）。

图 4：式 I 化合物 B 晶型的 DSC 图谱（实施例 9）。

图 5：式 I 化合物 C 晶型的 XRPD 图谱。

图 6: 式 I 化合物 D 晶型的 XRPD 图谱。

图 7: 式 I 化合物 E 晶型的 XRPD 图谱。

### 具体实施方式

以下将结合实施例或实验例更详细地解释本公开，本公开中的实施例或实验例仅用于说明本公开中的技术方案，并非限定本公开中的实质和范围。

本公开中所用试剂可通过商业途径获得。

本公开中实验所用仪器的测试条件：

1、差示扫描量热仪(Differential Scanning Calorimeter, DSC)；

仪器型号：Mettler Toledo DSC 3+；

吹扫气：氮气；氮气吹扫速度：50 mL/min；

升温速率：10.0 °C/min；

温度范围：25-350°C；

2、X-射线粉末衍射谱(X-ray Powder Diffraction, XRPD)；

仪器型号：Bruker D8 Focus X-射线粉末衍射仪；

射线：单色 Cu-K $\alpha$  射线( $\lambda=1.5406$ )；

扫描方式： $\theta/2\theta$ ，扫描范围( $2\theta$  范围)：3~50°；

电压：40kV，电流：40mA；

3、热重分析仪 (Thermogravimetric Analysis, TGA)；

仪器型号：Mettler Toledo TGA2；

吹扫气：氮气；氮气吹扫速度：50 mL/min；

升温速率：10.0°C/min；

温度范围：25-350°C；

4、有关物质及含量检测：高效液相色谱检测；仪器型号：Agilent 1200 DAD；色谱柱：Phenomenex kinetex EVOC18 4.6\*250mm, 5 $\mu$ m；流动相 A：KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>，流动相 B：乙腈；流速：1.0ml/min；柱温：40°C；检测波长：214nm。

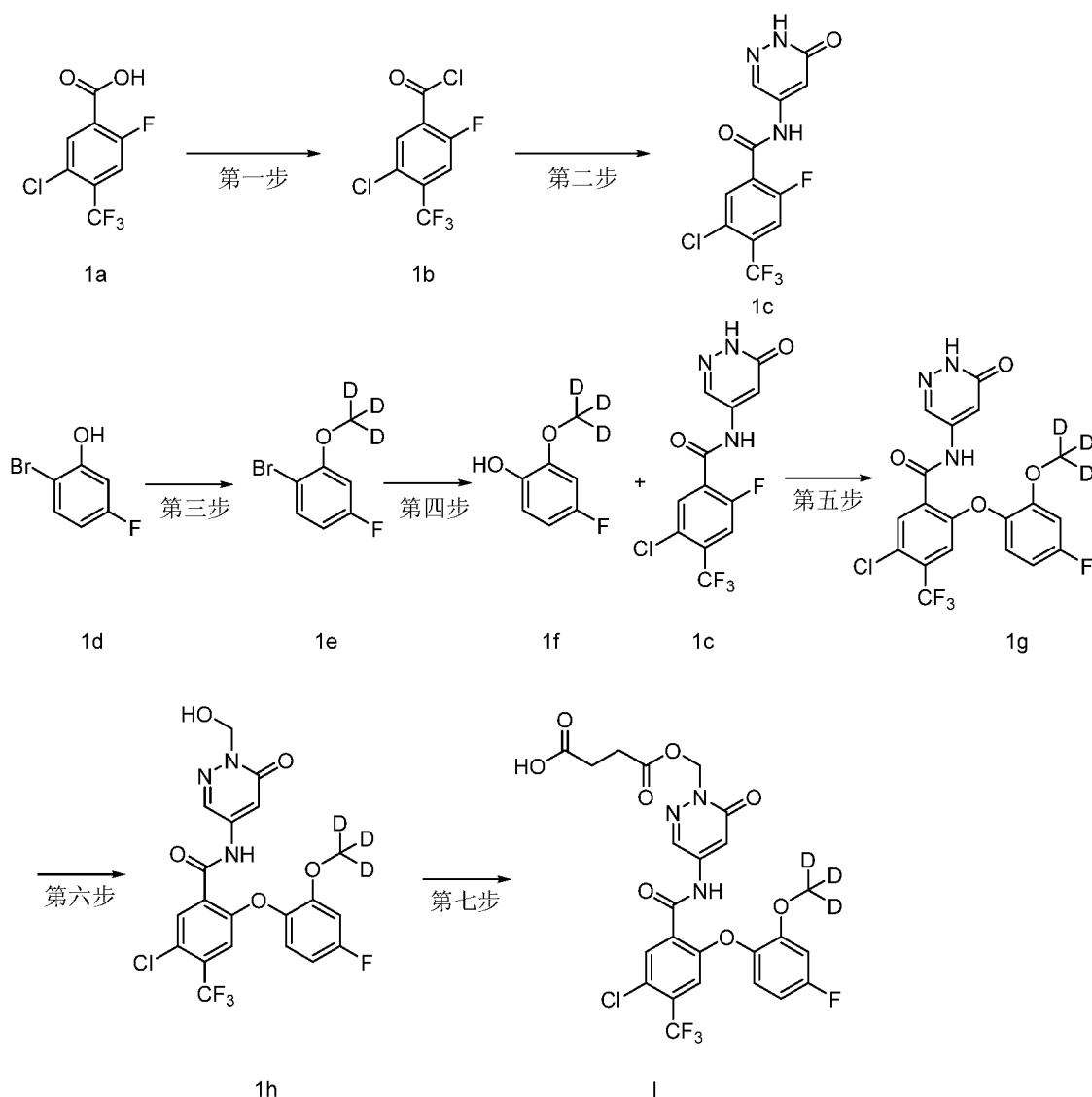
5、纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯甲烷/甲醇体系，B：正己烷/乙酸乙酯体系。

6、化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移( $\delta$ )以 10<sup>-6</sup> (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-*d*<sub>6</sub>)、氘代氯仿(CDCl<sub>3</sub>)、氘代甲醇(CD<sub>3</sub>OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Agilent 1200/1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪(生产商：Agilent, MS 型号：6110/6120 Quadrupole MS)、waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商：waters, MS 型号：waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)、THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (生产商：THERMO, MS 型号：THERMO Q Exactive)。

**实施例 1:** 式 I 化合物 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰

## 氨基)-6-氧代吡嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸的制备



第一步：5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰氯 **1b**

将 5-氯-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸 **1a** (5.00 g, 20.6 mmol) 加入 15 mL 氯化亚砷，80℃ 反应 2 小时。反应液减压浓缩，得到粗品标题化合物 **1b** (5.38 g)，产物不经纯化，直接用于下一步反应。

第二步：5-氯-2-氟-N-(6-氧代-1,6-二氢吡嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **1c**

将 5-氨基吡嗪-3-酮 (3.06 g, 24.8 mmol，采用“WO2016004417 中说明书第 100 页的实施例 386”公开的方法制备而得) 溶于 40 mL *N*-甲基吡咯烷酮中，冷却至 0℃，缓慢分批加入氢氧化钠 (2.06 g, 51.5 mmol, 60% 纯度)，0℃ 搅拌 30 分钟。将化合物 **1b** (5.38 g, 20.6 mmol) 溶于 3 mL *N*-甲基吡咯烷酮，缓慢滴加入上述反应液中，室温搅拌过夜。含有标题化合物 **1c** 的反应液不经纯化直接用于下一步。

第三步：1-溴-4-氟-2-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)苯 **1e**

将 2-溴-5-氟苯酚 **1d** (1 g, 5.2 mmol，韶远化学科技(上海)有限公司)，氘代碘甲烷 (911 mg, 6.3 mmol，萨恩化学技术(上海)有限公司)，碳酸钾 (1.45 g, 10.5 mmol)，加入 *N,N*-二甲

基甲酰胺(10 mL), 搅拌反应 6 小时。反应液冷却至室温, 加入乙酸乙酯(20 mL), 用水洗涤(20 mL×3)。合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系 A 纯化, 得到标题化合物 **1e** (840 mg), 产率: 71%。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.49-7.45 (m, 1H), 6.66-6.57 (m, 2H)。

第四步: 4-氟-2-(甲氧基- $d_3$ )苯酚 **1f**

将化合物 **1e** (840 mg, 4 mmol)和硼酸三异丙酯 (987 mg, 5.25 mmol, 上海泰坦科技股份有限公司) 加入到四氢呋喃/甲苯混合溶液中(150 mL/30 mL)。将反应瓶内空气置换为氩气, 降温至-78°C, 缓慢滴加正丁基锂(1.6 M, 3.8 mL, 6.1 mmol), 20 分钟滴加完毕。自然升至室温, 搅拌过夜。冰浴降温至 0°C, 加入甲醇(50 mL), 滴加双氧水(30 wt%, 10 mL)和 10%氢氧化钠溶液(40 mL), 室温搅拌 1 小时。反应液中缓慢滴加饱和硫代硫酸钠溶液(50 mL), 用乙酸乙酯萃取(200 mL×3)。有机相用饱和碳酸氢钠溶液(150 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **1f** (570 mg), 产率: 97%。

MS m/z (ESI): 144.0 [M-1]

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.89 (s, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.59-6.54 (m, 1H)。

第五步: 5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- $d_3$ )苯氧基)-N-(6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **1g**

将化合物 **1c** (1 g, 2.98 mmol), 化合物 **1f** (433 mg, 2.98 mmol)和碳酸铯 (1.02 g, 3.13 mmol, 韶远化学科技(上海)有限公司)加入 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL), 80°C 反应 3 小时。反应液冷却至室温, 加入乙酸乙酯(20 mL), 用水洗涤(10 mL×3)。合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以展开剂体系 B 纯化, 得到标题化合物 **1g** (280 mg), 产率: 20%。

MS m/z (ESI): 461.0 [M-1]

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.87 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H)。

第六步: 5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- $d_3$ )苯氧基)-N-(1-(羟甲基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 **1h**

将化合物 **1g** (6.1 g, 13.2 mmol)加入到 60 mL 甲醇, 加入甲醛溶液 (60 mL, 37 wt%, 国药集团化学试剂有限公司), 氩气保护加热回流 16 小时。反应液减压浓缩, 抽滤得到滤饼, 干燥得到标题化合物 **1h** (5.6 g), 产率: 86%。

MS m/z (ESI): 491.2 [M+1]

第七步: 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基- $d_3$ )苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6H)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸 **1**

将化合物 **1h** (3.43 g, 7 mmol)加入 80 mL 二氯甲烷, 再加入丁二酸酐(1.05 g, 10.5 mmol, 国药集团化学试剂有限公司), 4-二甲氨基吡啶(1.09 g, 8.8 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(1.81

g, 14 mmol), 30°C 反应过夜。反应液减压浓缩, 用高效液相色谱制备(Waters 2767-SQ Detector2, 洗脱体系: 乙酸铵, 水, 乙腈)纯化, 得到标题化合物 **I** (2.7 g), 产率: 65%。MS  $m/z$  (ESI): 589.0 [M-1], 591.0 [M+1]<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  12.21 (s, 1H), 11.93 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 2.67-2.46 (m, 4H)。

将上述化合物溶解于叔丁醇溶剂后, 冷冻干燥得样品, XRPD 测得最终产物为无定型。

### 测试例 1: 式 I 化合物对 Nav1.8 抑制活性的测定

#### 1、实验材料及仪器

- 1) 膜片钳放大器: patch clamp PC-505B(WARNER instruments)/MultiClamp 700A (Axon instrument)。
- 2) 数模转换器: Digidata 1440A (Axon CNS) / Digidata 1550A (Axon instruments)。
- 3) 微操控仪: MP-225 (SUTTER instrument)。
- 4) 倒置显微镜: TL4 (Olympus)。
- 5) 玻璃微电极拉制仪: PC-10 (NARISHIGE)。
- 6) 微电极玻璃毛细管: B12024F (武汉微探科学仪器有限公司)。
- 7) 二甲基亚砜 (DMSO) D2650 (Sigma-Aldrich)。
- 8) TTX AF3014 (Affix Scientific)。

#### 2、实验步骤

##### 2.1 化合物配制

配制细胞内外液的化合物除用于酸碱滴定的 NaOH 和 KOH 外, 均从 Sigma (St. Louis, MO) 公司购买。细胞外液(mM)为: NaCl, 137; KCl, 4; CaCl<sub>2</sub>, 1.8; MgCl<sub>2</sub>, 1; HEPE S, 10; 葡萄糖 10; pH 7.4 (NaOH 滴定)。细胞内液(mM)为天冬氨酸, 140; MgCl<sub>2</sub>, 2; EGT A 11; HEPES, 10; pH 7.2 (CsOH 滴定)。测试化合物和对照化合物溶液均含 1 $\mu$ M TTX。

测试化合物的保存浓度为 9mM, 溶于二甲基亚砜 (DMSO)。测试当天再溶于细胞外液, 配制成要求浓度。

##### 2.2 手动膜片钳测试过程

- 1) 化合物配制成指定浓度的溶液后, 按浓度从低到高顺序将药液依次加入各个管道, 并对各个管道进行标记。
- 2) 将细胞转移到灌流槽中, 电极内施加正压, 将电极尖端接触到细胞, 抽气装置三通阀调成三通状态, 然后对电极施加负压, 使得电极与细胞形成高阻封接。继续施加负压, 使得细胞膜破裂, 形成电流通路。
- 3) 待细胞破膜电流稳定后, 依次进行不同的浓度的灌注。若电流稳定至少一分钟即可换下一个浓度进行灌注。每个浓度灌注时间不超过五分钟。
- 4) 清洗灌流槽。按药液浓度从高到低进行冲洗, 每个浓度药液冲洗 20s。最后用细胞外液冲洗 1min。

### 2.3 测试电压方程 (resting) 及结果

将细胞钳制在 $-80\text{mV}$ ，然后用持续 10 毫秒方波去极化到  $10\text{mV}$ ，以得到 Nav1.8 电流。这一程序每 5 秒重复一次。检测方波引发的最大电流，待其稳定后，灌流测试化合物，当反应稳定后，计算阻断的强度。

### 3、数据分析

资料将存于计算机系统做分析。资料采集和分析将用 pCLAMP 10 (Molecular Devices, Union City, CA)，管理人员将审查分析结果。电流稳定指的是电流随时间变化在有限的范围内。电流稳定后的大小用来计算化合物在此溶度的作用。

本公开化合物对 Nav1.8 的抑制活性通过以上的试验进行测定，测得的  $\text{IC}_{50}$  值为  $14.5\text{ nM}$ ，对 Nav1.8 通道活性具有明显的抑制效果。

**测试例 2:** 本公开化合物在 pH 7.4 的 PBS 溶液中的室温溶解度

#### 1、实验材料

试剂：二甲亚砜 (分析纯)、乙醇 (分析纯)、乙腈 (色谱纯)、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (分析纯)、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  (分析纯)、乙酸铵 (分析纯)、氢氧化钠、氯化钠 (分析纯)。

仪器：液相色谱仪。

#### 2、实验步骤

2.1 pH 7.4 PBS 溶液的配制：称取  $0.57\text{ g NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $5.55\text{ g Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  和  $6.48\text{ g NaCl}$ ，加入超纯水，用  $1\text{ M NaOH}$  或  $1\text{ M HCl}$  调节 pH 至  $7.4 \pm 0.05$ ，加水定容至  $1\text{ L}$ 。放置  $4^\circ\text{C}$  冰箱保存 (保存期限为 6 个月)。

2.2 化合物 PBS 7.4 溶液的配制：称取适量待测化合物用 DMSO 或 DMSO: 乙腈: 乙醇 = 1:1:1 溶解，配制  $10\text{ mM}$  待测化合物储备液。精密量取  $10\text{ }\mu\text{L}$  待测化合物储备液与  $990\text{ }\mu\text{L}$  pH7.4 PBS 溶液于  $2\text{ mL}$  样品瓶中，混匀，最终溶液 DMSO 浓度为  $1\% (\text{v/v})$ 。该溶液平行配制两份，在平板床上室温振摇 24 小时，在  $5000\text{ rpm}$  离心  $20\text{ min}$ ，上清液转移至液相色谱仪分析。

2.3 参比溶液的配制：精密量取  $10\text{ }\mu\text{L}$  待测样品储备液 (浓度  $10\text{ mM}$ ，溶解在 DMSO 中) 与  $990\text{ }\mu\text{L}$  有机混合溶剂 (通常为 DMSO: 乙腈: 乙醇 = 1:1:1) 于  $2\text{ mL}$  样品瓶中，混匀，得到澄清的  $100\text{ }\mu\text{M}$  样品溶液。用  $0.45\text{ }\mu\text{m}$  的有机相微孔滤膜过滤，续滤液进液相色谱仪分析。

#### 3. 数据处理

溶解度 ( $\mu\text{M}$ ) = 样品的峰面积/参比的峰面积\*参比浓度( $\mu\text{M}$ )\*样品溶液稀释倍数

取两次测量值得平均值作为最终溶解度。测得本公开化合物在 pH 7.4 的 PBS 溶液中的溶解度为  $34.46\text{ }\mu\text{M}$ ，溶解度较高。

**实施例 2:** 式 I 化合物 A 晶型的制备

将式 I 化合物 ( $38.9\text{ mg}$ ) 加入到二甲醚 (DME) 中，加热搅拌溶清，趁热过滤，母液在室温下搅拌，析出固体，过滤，收集滤饼，真空干燥，得到目标产物  $22\text{ mg}$ ，类白色固体，收率  $56.6\%$ 。

经 X-射线粉末衍射检测, 该产物为 A 晶型, XRPD 谱图如图 1 所示, 其特征峰位置如下表 1 所示。DSC 谱图显示, 吸热峰峰值 174.74°C, 186.27°C。TGA 谱图显示, 25°C-145°C 失重 1.89%, 150°C-260°C 失重 23.18%。

DVS 检测显示在 60%RH 下, 该样品吸湿增重约为 0.401%; 在 70%RH 下, 吸湿增重约为 0.513%; 在极端条件下 (90%RH), 吸湿增重约为 0.962%。在 0%-95%RH 湿度变化过程中, 该样品的解吸附过程与吸附过程不重合。DVS 检测后复测晶型, 晶型未转变, 表明该晶型稳定。

表 1

峰序号	2 $\theta$ 值[°或度]	相对强度%
1	5.919	9.6
2	10.000	6.2
3	10.777	3.2
4	11.946	13.9
5	12.453	3.3
6	14.278	3.4
7	16.945	7.1
8	17.966	20.5
9	18.636	3.8
10	19.759	50.3
11	22.119	20.5
12	23.676	92.0
13	24.444	100.0
14	25.003	20.2
15	26.266	9.6
16	27.122	5.3
17	28.779	7.0
18	29.122	35.7
19	30.154	13.0
20	31.278	13.1
21	34.346	2.4
22	36.045	5.8
23	39.576	3.7

### 实施例 3: 式 I 化合物 B 晶型的制备

将式 I 所示化合物 (1g) 加入到 5mL 丙酮和 0.1mL 二甲基甲酰胺 (DMF) 混合溶剂中, 加热并搅拌溶解, 降温析晶, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到目标产物 833 mg, 白色固体, 收率 83.3%。

经 X-射线粉末衍射检测, 该 B 晶型样品的 XRPD 谱图如图 2 所示, 其特征峰位置如下表 2 所示。DSC 谱图显示, 吸热峰峰值为 201.29°C, 217.66°C。TGA 谱图显示, 35°C-180°C 失重 1.36%, 185°C-260°C 失重 22.22%。

DVS 检测显示在 60%RH 下, 该样品吸湿增重约为 0.108%; 在 70%RH 下, 吸湿增

重约为 0.131%；在极端条件下（90%RH），吸湿增重约为 0.163%。在 0%-95%RH 湿度变化过程中，该样品的解吸附过程与吸附过程基本一致。DVS 检测后复测晶型，晶型未转变，表明该晶型稳定。

表 2

峰序号	2 $\theta$ 值[°或度]	相对强度%
1	10.781	13.6
2	11.845	34.7
3	12.865	12.4
4	15.281	27.4
5	17.895	47.0
6	18.438	100.0
7	20.282	36.5
8	21.661	51.4
9	22.639	77.9
10	22.912	35.2
11	23.859	8.1
12	25.964	17.2
13	27.146	28.5
14	28.211	2.4
15	28.668	3.9
16	29.170	6.9
17	29.897	7.5
18	30.946	39.6
19	34.743	7.6

#### 实施例 4：式 I 化合物 B 晶型的制备

式 I 所示化合物（32.5 mg）加入到 0.5 mL 丙酮中，加热溶清，搅拌析晶，过滤，收集滤饼，真空干燥，得到目标产物 23.4 mg，类白色固体，收率为 72%。经 X-射线粉末衍射检测为 B 晶型。

#### 实施例 5：式 I 化合物 B 晶型的制备

式 I 所示化合物（35.5 mg）加入到 0.5 mL 1,4-二氧六环中，加热溶清，趁热过滤，搅拌析晶，过滤，收集滤饼，真空干燥，得到标题产物 15.5 mg，类白色固体，收率 43.7%，经 X-射线粉末衍射检测为 B 晶型。

#### 实施例 6：式 I 化合物 B 晶型的制备

式 I 所示化合物（34.5 mg）加入到 1 mL 水中，加热条件下加入 1 mL DMF，搅拌溶解，趁热过滤，母液在室温搅拌，过滤，收集滤饼，真空干燥，得到目标产物 6.7 mg，类白色固体，收率 19.4%，经 X-射线粉末衍射检测为 B 晶型。

#### 实施例 7：式 I 化合物 B 晶型的制备

式 I 所示化合物（35.7 mg）加入到 1 mL 乙醇水溶液中，乙醇与水体积比为 1:1，加热搅拌，过滤，收集滤饼，真空干燥，得到标题产物 31.2 mg，类白色固体，收率为 87.4%，

经 X-射线粉末衍射检测为 B 晶型。

#### 实施例 8：式 I 化合物 B 晶型的制备

式 I 所示化合物 (35.3 mg) 加入到 0.5 mL 异丙醇水溶液中，异丙醇与水体积比为 1:1，加热搅拌，过滤，收集滤饼，真空干燥，得到标题产物 29.9 mg，类白色固体，收率为 84.7%，经 X-射线粉末衍射检测为 B 晶型。

**实施例 9：式 I 化合物 B 晶型的制备**向 50L 反应釜中加入 DMSO (5.10kg)、丙酮 (9.0kg)，开启搅拌，加入式 I 所示化合物 (参照 2.30kg)，搅拌溶清后压滤，用 9.0kg 丙酮洗涤后滤液压滤转移至 D 级洁净区。

将纯化水 (23.0kg) 缓慢滴加至上述滤液中，室温搅拌析晶，抽滤，洗涤，鼓风干燥得标题产物 2.07 kg，收率 90%。

经 X-射线粉末衍射检测，该样品的 XRPD 特征峰位置如下表 3，谱图如图 3 所示。DSC 谱图显示，吸热峰峰值为 203.21℃，谱图如图 4 所示。

表 3

峰序号	2 $\theta$ 值[°或度]	相对强度%
1	9.44	2.6
2	10.91	13.7
3	11.85	22.6
4	12.76	6.8
5	12.93	6.0
6	15.30	20.0
7	17.38	6.1
8	17.85	51.8
9	18.42	100.0
10	19.55	5.8
11	19.84	13.8
12	20.07	18.6
13	20.36	30.3
14	21.06	8.0
15	21.36	24.7
16	21.62	75.1
17	21.82	22.3
18	22.31	8.2
19	22.59	49.4
20	23.00	56.1
21	23.85	8.8
22	25.13	2.9
23	25.40	5.4
24	25.67	8.8
25	25.98	12.7
26	27.14	38.4
27	27.96	3.7
28	28.20	9.2
29	28.61	7.5

30	29.17	8.5
31	29.82	15.1
32	30.24	3.2
33	30.91	25.1
34	31.69	3.6
35	32.67	9.0
36	33.74	2.9
37	34.59	6.9
38	34.84	8.4
39	36.13	3.9

### 实施例 10: 式 I 化合物 C 晶型的制备

式 I 所示化合物 (37 mg) 加入到 0.5 mL 乙腈中, 加热搅拌, 加入 0.1 mL 水, 溶清, 趁热过滤, 母液在室温下搅拌, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到目标产物 29.3 mg, 类白色固体, 收率 79.2%, 经 X-射线粉末衍射检测, 该 C 晶型样品的 XRPD 谱图如图 5 所示, 其特征峰位置如下表 4 所示。DSC 谱图显示, 吸热峰峰值为 106.06°C、117.19°C、164.56°C、184.61°C、192.00°C 和 240.79°C; TGA 谱图显示, 30°C-160°C 失重 8.7%, 160°C-260°C 失重 22.33%。

表 4

峰序号	2 $\theta$ 值[°或度]	相对强度%
1	4.836	44.9
2	9.675	81.5
3	10.965	37.3
4	11.746	19.1
5	14.266	46.2
6	15.560	15.6
7	16.039	71.1
8	17.900	19.8
9	18.507	32.6
10	19.581	20.5
11	21.335	16.2
12	21.633	17.3
13	22.076	18.8
14	22.856	38.8
15	23.820	14.1
16	24.883	100.0
17	26.173	28.4
18	27.494	43.8
19	28.187	9.8
20	29.033	15.5
21	29.485	25.9
22	30.704	14.6
23	32.651	7.2
24	33.464	7.4

**实施例 11: 式 I 化合物 C 晶型的制备**

式 I 所示化合物 (10 mg) 加入到 500 $\mu$ l 甲醇乙腈溶液中, 甲醇与乙腈体积比为 1:1, 加热搅拌溶解, 降温析晶, 得到标题产物 8.6 mg, 类白色固体, 收率为 86%, 经 X-射线粉末衍射检测为 C 晶型。

**实施例 12: 式 I 化合物 D 晶型的制备**

将式 I 所示化合物 (10mg) 加入到 10%的丙酮水溶液后溶解, 加入二氯甲烷搅拌析晶, 过滤, 干燥得到目标产物, 类白色固体 3.2mg, 收率 32%, 经 X-射线粉末衍射检测为 D 晶型。该 D 晶型样品的 XRPD 谱图如图 6 所示, 其特征峰位置如下表 5 所示。

表 5

峰序号	2 $\theta$ 值[°或度]	相对强度%
1	5.923	20.0
2	10.704	29.4
3	11.819	71.1
4	12.654	15.0
5	15.201	41.4
6	17.915	60.1
7	18.337	100.0
8	19.781	64.3
9	20.050	47.5
10	21.577	83.1
11	22.832	43.2
12	23.618	93.9
13	24.375	92.3
14	24.968	16.5
15	25.333	9.9
16	25.836	11.7
17	27.077	38.4
18	28.120	6.4
19	28.485	6.2
20	29.058	37.3
21	29.936	11.9
22	30.932	30.3
23	32.642	7.5
24	34.606	5.7

**实施例 13: 式 I 化合物 E 晶型的制备**

将式 I 所示化合物 (10mg) 加入到 500m 合的四氢呋喃溶液后溶解, 室温挥发, 离心干燥得到目标产物, 类白色固体 8.9mg, 收率 89%, 经 X-射线粉末衍射检测为 E 晶型。该 E 晶型样品的 XRPD 谱图如图 7 所示, 其特征峰位置如下表 6 所示。DSC 谱图显示, 吸热峰峰值为 177.11 $^{\circ}$ C、195.88 $^{\circ}$ C和 213.29 $^{\circ}$ C; TGA 谱图显示, 30 $^{\circ}$ C-160 $^{\circ}$ C失重 1.068%, 160 $^{\circ}$ C-260 $^{\circ}$ C失重 22.919%。

表 6

峰序号	2 $\theta$ 值[°或度]	相对强度%
1	5.282	80.1
2	10.624	65.0
3	11.767	36.7
4	13.464	10.1
5	14.781	5.4
6	15.238	10.0
7	15.963	34.2
8	17.430	9.8
9	18.312	16.9
10	20.355	48.9
11	21.618	100.0
12	22.599	54.8
13	22.958	29.3
14	23.781	9.1
15	25.184	73.4
16	26.144	8.8
17	27.286	32.5
18	29.262	2.9
19	29.992	4.8
20	30.888	11.7
21	32.624	8.1
22	34.561	4.4

#### 实施例 14: 式 I 化合物 A 晶型加速条件下稳定性研究

参照前述实施例制备得到式 I 化合物的 A 晶型 (HPLC: 99.3%) 置于表 7 实验条件下进行加速条件下的稳定性考察, 结果如下所示。

表 7

条件	时间 (天)	纯度%	晶型
起始	0	99.3	A
光照 (4500 Lux)	7	99.3	A
	14	99.3	A
	30	99.3	A
40°C	7	99.3	A
	14	99.3	A
	30	99.2	A
60°C	7	99.2	A
	14	99.2	A
	30	99.1	A
75% RH	7	99.3	A

	14	99.3	A
	30	99.1	A
92.5% RH	7	99.3	A
	14	99.3	A
	30	99.1	A

实验结果显示式 I 化合物的 A 晶型在上述条件下的 X-射线粉末衍射图谱和起始的 X-射线粉末衍射相符，表示式 I 化合物的 A 晶型具有良好的物理稳定性，在 60°C 和 92.5% RH 条件下纯度绝对值变化量均较小，表示具有良好的化学稳定性。

#### 实施例 15：式 I 化合物 A 晶型长期加速条件下稳定性研究

参照前述实施例制备得到式 I 化合物的 A 晶型（HPLC：98.8%）置于表 8 实验条件下进行长期、加速稳定性考察，结果如下所示。

表 8

试验条件	时间 (月)	纯度 (%)	晶型
初始		98.8	A
25°C, 60%RH	1	98.3	A
	2	98.1	A
	3	98.0	A
40°C, 75%RH	1	98.2	A
	2	97.8	A
	3	98.2	A

实验结果显示式 I 化合物的 A 晶型在上述条件下的 X-射线粉末衍射图谱和起始的 X-射线粉末衍射相符，表明式 I 化合物的 A 晶型具有良好的物理稳定性，在 25°C, 60%RH 和 40°C, 75%RH 条件下纯度绝对值变化量均较小，显示具有良好的化学稳定性。

#### 实施例 16：式 I 化合物 B 晶型加速条件下稳定性研究

参照前述实施例制备得到式 I 化合物的 B 晶型（HPLC：99.2%）置于表 9 实验条件下进行加速条件下的稳定性考察，结果如下所示。

表 9

条件	时间 (天)	色泽、性状	纯度%	晶型
起始	0	白色固体	99.2	B
光照 (4500 Lux)	5	白色固体	99.2	B
	10	白色固体	99.1	B
	30	白色固体	99.2	B
40°C	5	白色固体	99.1	B
	10	白色固体	99.1	B
	30	白色固体	99.1	B

60°C	5	白色固体	99.1	B
	10	白色固体	99.1	B
	30	白色固体	99.0	B
75% RH	5	白色固体	99.1	B
	10	白色固体	99.1	B
	30	白色固体	99.1	B
92.5% RH	5	白色固体	99.0	B
	10	白色固体	98.9	B
	30	白色固体	99.1	B

实验结果显示式 I 化合物的 B 晶型在上述条件下的 X-射线粉末衍射图谱和起始的 X-射线粉末衍射相符, 表示式 I 化合物的 B 晶型具有良好的物理稳定性, 在 60°C 和 90% RH 条件下纯度绝对值变化量均较小, 表示具有良好的化学稳定性。

#### 实施例 17: 式 I 化合物 B 晶型长期加速条件下稳定性研究

参照前述实施例制备得到式 I 化合物的 B 晶型 (HPLC: 99.2%) 置于表 10 实验条件下进行长期、加速稳定性考察, 结果如下所示。

表 10

试验条件	时间 (月)	纯度 (%)	晶型
初始		99.2	B
25°C, 60%RH	1	99.2	B
	2	99.1	B
	3	99.1	B
40°C, 75%RH	1	99.2	B
	2	99.1	B
	3	99.1	B

实验结果显示式 I 化合物的 B 晶型在上述条件下的 X-射线粉末衍射图谱和起始的 X-射线粉末衍射相符, 表明式 I 化合物的 B 晶型具有良好的物理稳定性, 在 25°C, 60%RH 和 40°C, 75%RH 条件下纯度绝对值变化量均较小, 显示具有良好的化学稳定性。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式, 但是本领域的技术人员应当理解, 这些仅是举例说明, 在不背离本发明的原理和实质的前提下, 可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此, 本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

## 权利要求

1. 化合物 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代吡嗪-1(6*H*)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸的 A 晶型，其特征在于，以衍射角  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 17.966、19.759、22.119、23.676、24.444、25.003 和 29.122 处有特征峰，优选在 11.946、17.966、19.759、22.119、23.676、24.444、25.003、29.122、30.154 和 31.278 处有特征峰，更优选在 5.919、10.000、11.946、17.966、19.759、22.119、23.676、24.444、25.003、26.266、29.122、30.154 和 31.278 处有特征峰，最优选以衍射角  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 1 所示。

2. 一种制备权利要求 1 所述 A 晶型的方法，包括：

(a) 将 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代吡嗪-1(6*H*)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸与溶剂 (I) 混合，加热或搅拌溶解，所述溶剂 (I) 选自二甲醚；

(b) 析晶。

3. 化合物 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代吡嗪-1(6*H*)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸的 B 晶型，其特征在于，以衍射角  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 17.895、18.438、20.282、21.661、22.639、22.912 和 30.946 处有特征峰或在 11.845、15.281、17.895、18.438、20.282、21.661 和 22.639 处有特征峰，优选在 11.845、15.281、17.895、18.438、20.282、21.661、22.639、22.912、27.146 和 30.946 处有特征峰，更优选在 10.781、11.845、12.865、15.281、17.895、18.438、20.282、21.661、22.639、22.912、25.964、27.146 和 30.946 处有特征峰，最优选以衍射角  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 2 所示。

4. 一种制备权利要求 3 所述 B 晶型的方法，包括：

方法一：

(a) 将 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代吡嗪-1(6*H*)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸与溶剂 (II) 混合，搅拌溶解或加热溶解，所述溶剂 (II) 选自 N-N 二甲基甲酰胺、N-N 二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、N-甲基吡咯烷酮、丙酮、1,4-二氧六环、四氢呋喃和水中的至少一种；

(b) 析晶；

或者，方法二：

(a) 将 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代吡嗪-1(6*H*)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸与溶剂 (III) 混合，所述溶剂 (III) 选自四氢呋喃、二甲

基亚砷和丙酮中的至少一种；

(b) 加入溶剂(IV)，析晶，所述溶剂(IV)选自C<sub>1-6</sub>烷基醇、乙酸异丙酯、甲基叔丁基醚、甲基异丁基酮、二氯甲烷和水中的至少一种，所述C<sub>1-6</sub>烷基醇优选自乙醇或异丙醇。

5. 化合物 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6*H*)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸的 C 晶型，其特征在于，以衍射角  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 4.836、9.675、14.266、16.039、22.856、24.883 和 27.494 处有特征峰，优选在 4.836、9.675、10.965、14.266、16.039、18.507、22.856、24.883、26.173 和 27.494 处有特征峰，更优选在 4.836、9.675、10.965、14.266、16.039、17.900、18.507、19.581、22.856、24.883、26.173、27.494 和 29.485 处有特征峰，最优选以衍射角  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 3 所示。

6. 一种制备权利要求 5 所述 C 晶型的方法，包括：

(a) 将 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6*H*)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸与溶剂(V)混合，加热或搅拌溶解，所述溶剂(V)选自二甲基亚砷、水或 C<sub>1-6</sub>烷基醇中的至少一种与乙腈形成的混合溶剂，所述 C<sub>1-6</sub>烷基醇优选甲醇；

(b) 析晶。

7. 化合物 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6*H*)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸的 D 晶型，其特征在于，以衍射角  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 11.819、17.915、18.337、19.781、21.577、23.618 和 24.375 处有特征峰，优选在 11.819、15.201、17.915、18.337、19.781、20.050、21.577、22.832、23.618 和 24.375 处有特征峰，更优选在 10.704、11.819、15.201、17.915、18.337、19.781、20.050、21.577、22.832、23.618、24.375、27.077 和 29.058 处有特征峰，最优选以衍射角  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 4 所示。

8. 化合物 4-((4-(5-氯-2-(4-氟-2-(甲氧基-*d*<sub>3</sub>)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-6-氧代哒嗪-1(6*H*)-基)甲氧基)-4-氧代丁酸的四氢呋喃 E 晶型，其特征在于，以衍射角  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图，在 5.282、10.624、11.767、20.355、21.618、22.599 和 25.184 处有特征峰，优选在 5.282、10.624、11.767、15.963、20.355、21.618、22.599、22.958、25.184 和 27.286 处有特征峰，更优选在 5.282、10.624、11.767、13.464、15.963、18.312、20.355、21.618、22.599、22.958、25.184、27.286 和 30.888 处有特征峰，最优选以衍射角  $2\theta$  角度表示的 X-射线粉末衍射图谱如图 5 所示。

9. 根据权利要求 1、3、5、7 或 8 任意一项所述的晶型，其特征在于，所述  $2\theta$  角误差范围为 $\pm 0.20$ 。

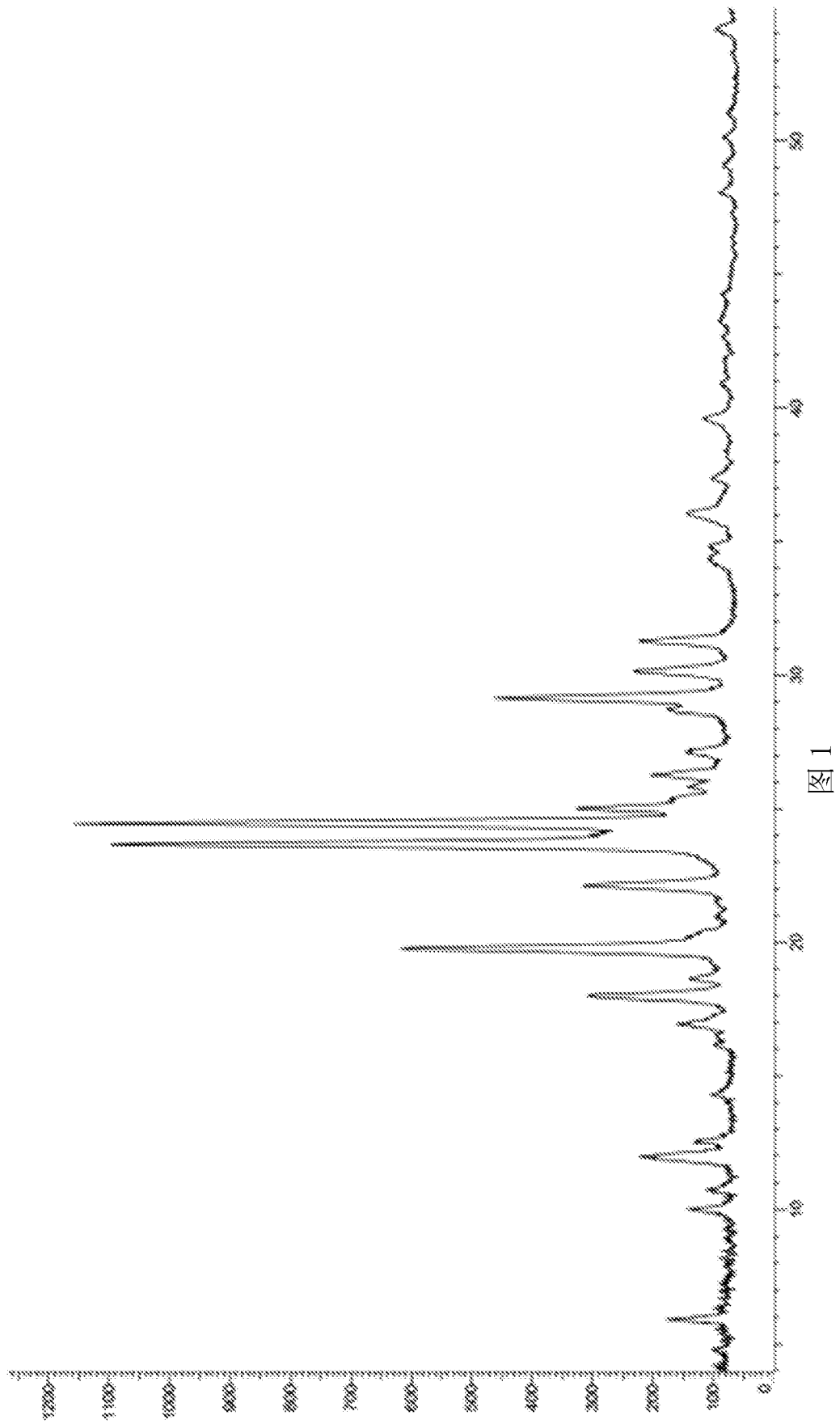
10. 一种由权利要求 1、3、5、7、8 或 9 任意一项所述的晶型制备得到的药物组合物。

11. 一种药物组合物，含有权利要求 1、3、5、7、8 或 9 任意一项所述的晶型或由权利要求 2、4 或 6 任意一项所述方法制备得到的晶型，和任选自药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

12. 一种药物组合物的制备方法，包括将权利要求 1、3、5、7、8 或 9 任意一项所述的晶型或由权利要求 2、4 或 6 任意一项所述方法制备得到的晶型与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合的步骤。

13. 权利要求 1、3、5、7、8 或 9 任意一项所述的晶型、由权利要求 2、4 或 6 任意一项所述方法制备得到的晶型或权利要求 10 或 11 所述组合物或由权利要求 12 制备方法制备得到的组合物在制备用于抑制受试者电压门控钠通道的药物中的用途，优选地，所述电压门控钠通道为 Nav1.8。

14. 权利要求 1、3、5、7、8 或 9 任意一项所述的晶型、由权利要求 2、4 或 6 任意一项所述方法制备得到的晶型或权利要求 10 或 11 所述组合物或由权利要求 12 制备方法制备得到的组合物在制备用于治疗 and/或减轻疼痛和疼痛相关疾病、多发性硬化症、夏-马-图三氏综合症、失禁或心律失常的药物中的用途，优选地，所述疼痛选自慢性疼痛、急性疼痛、炎性疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛、肌肉骨骼痛、原发性疼痛、肠痛和特发性疼痛。



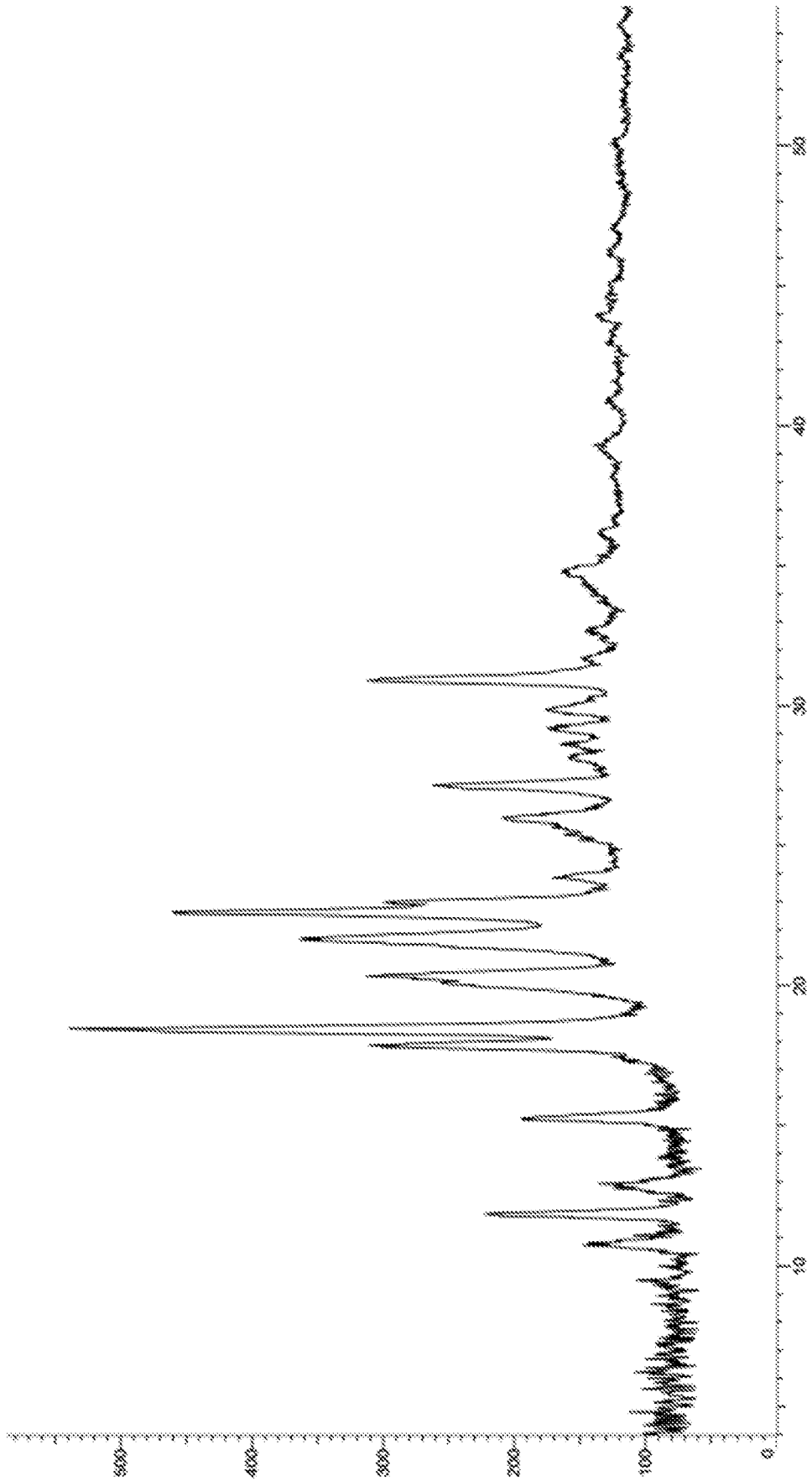
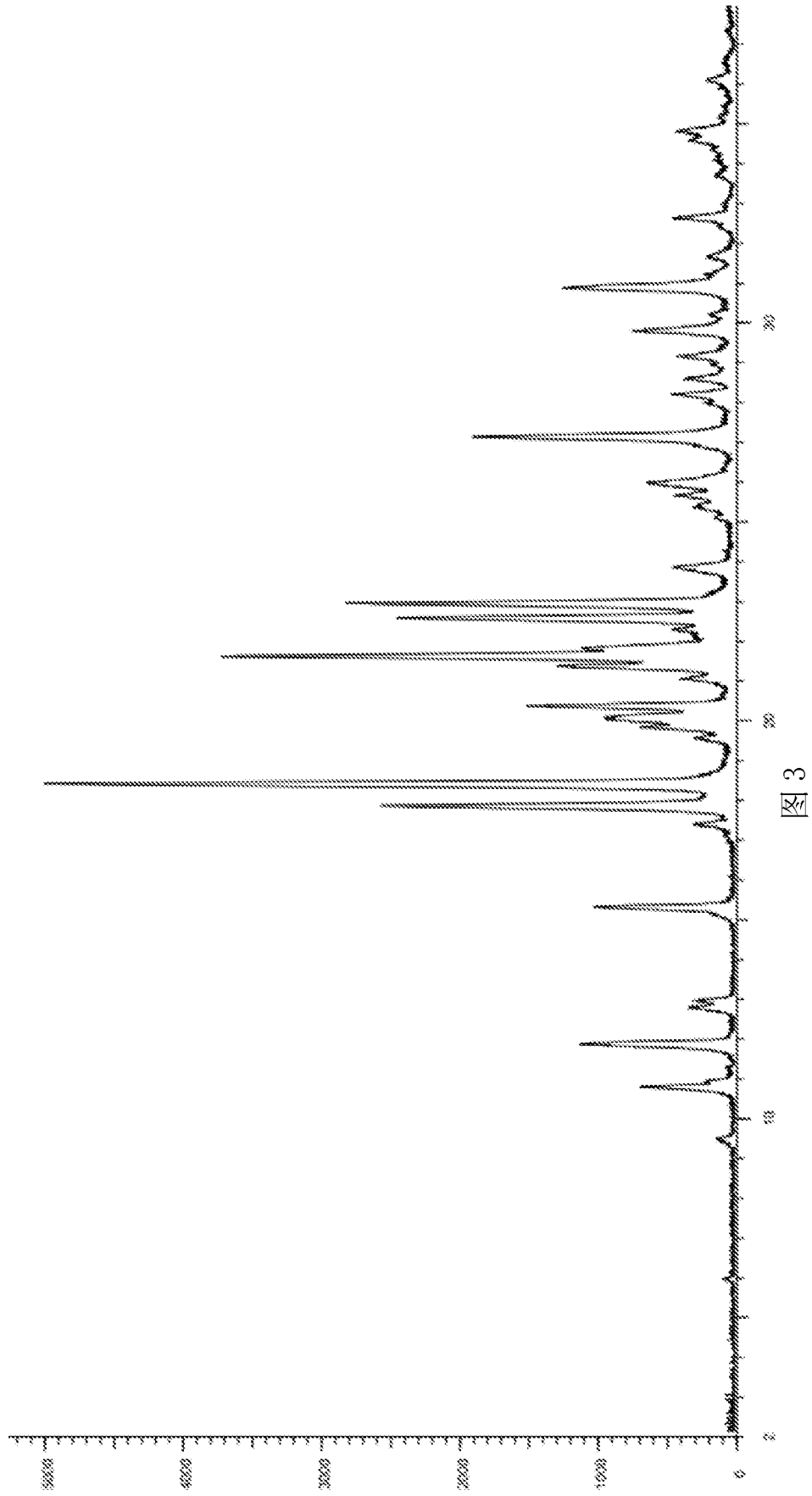


图 2



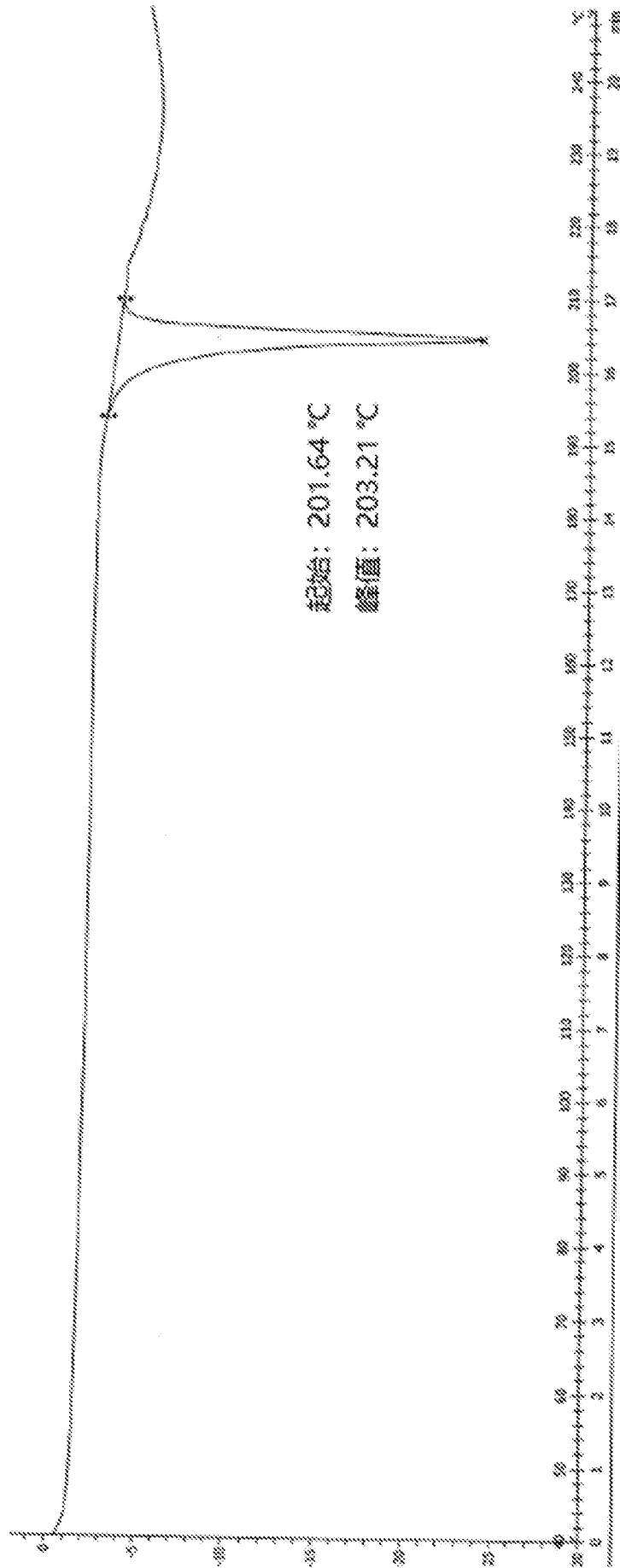


图 4

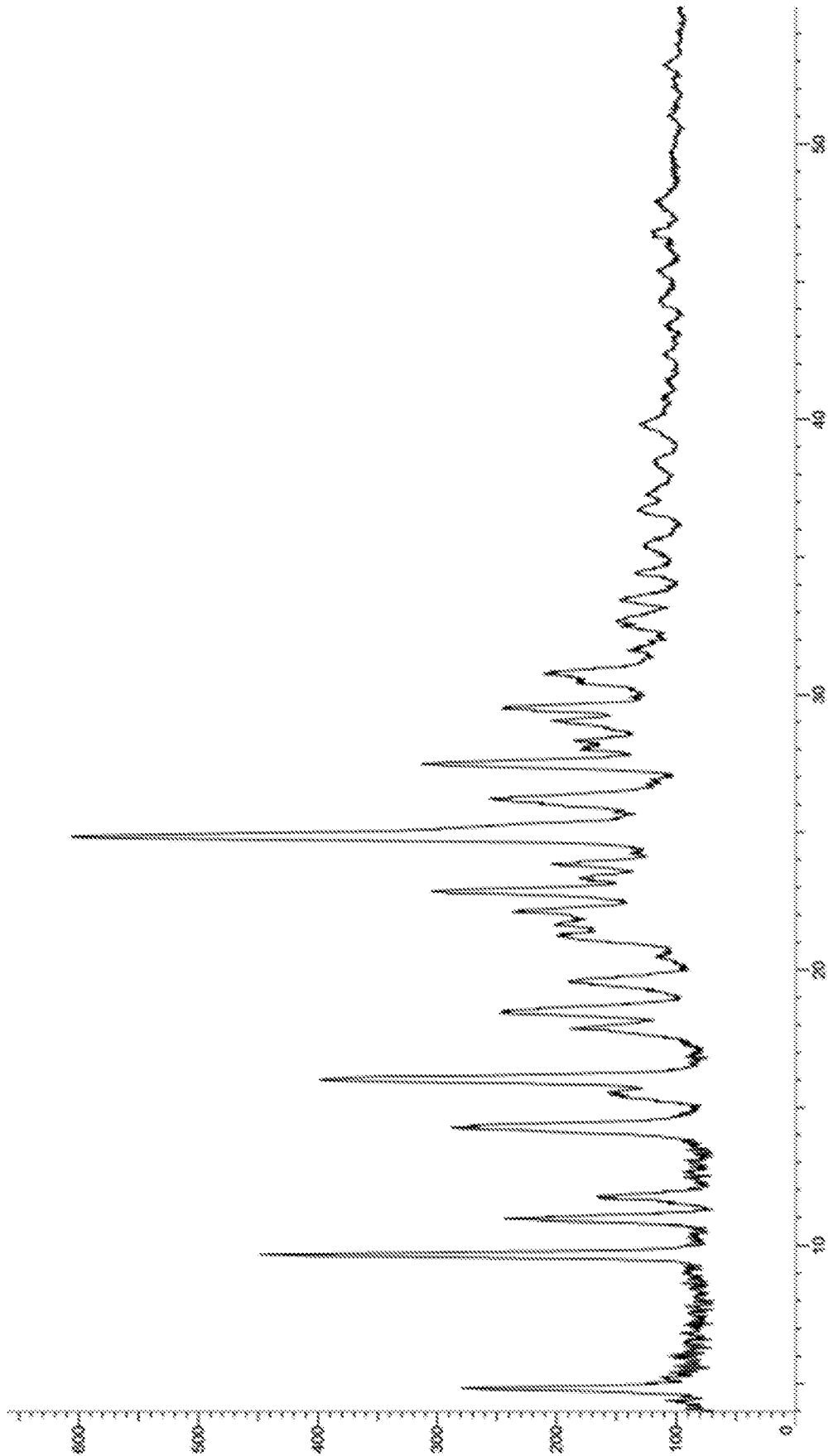


图 5

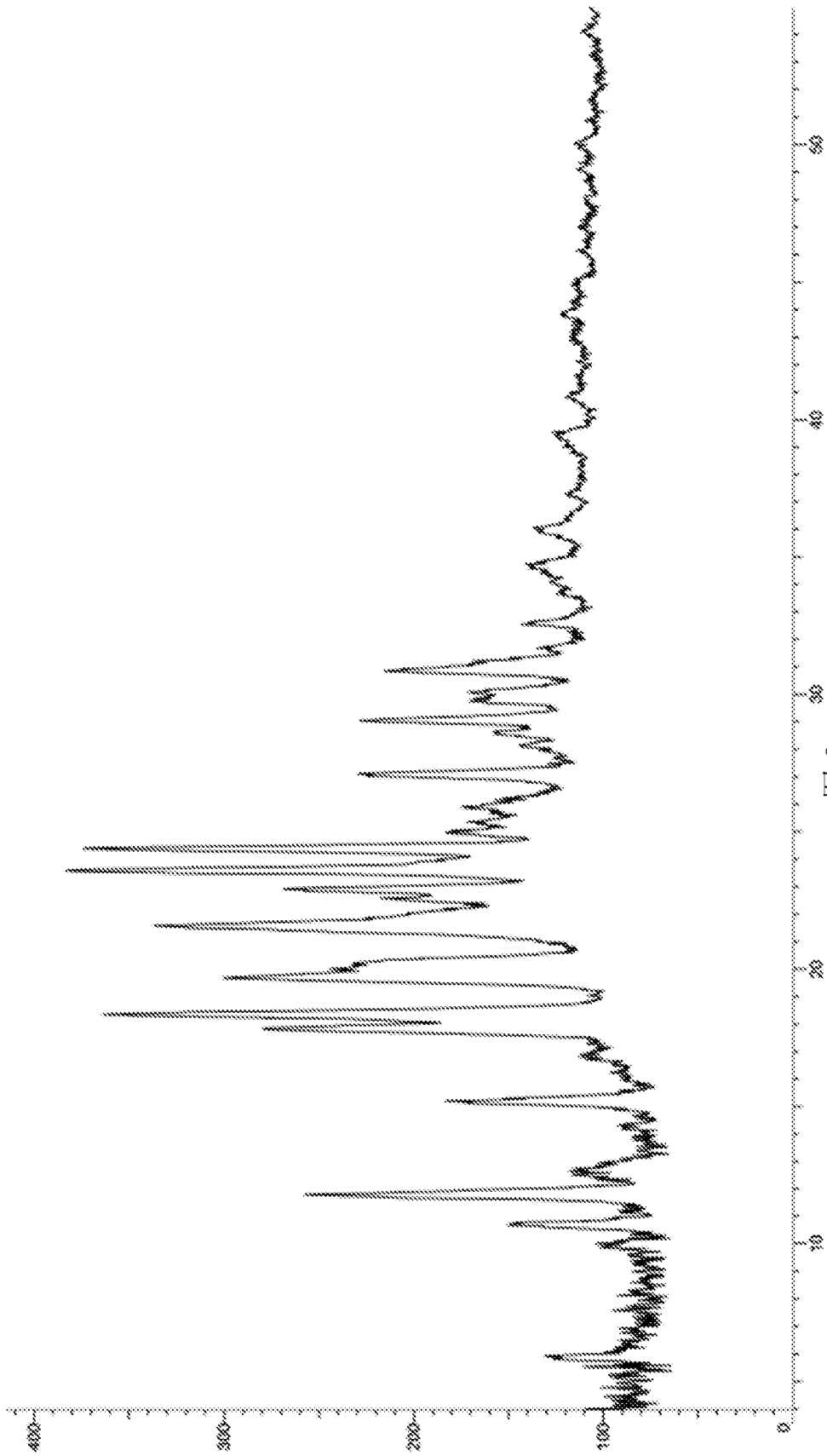


图 6

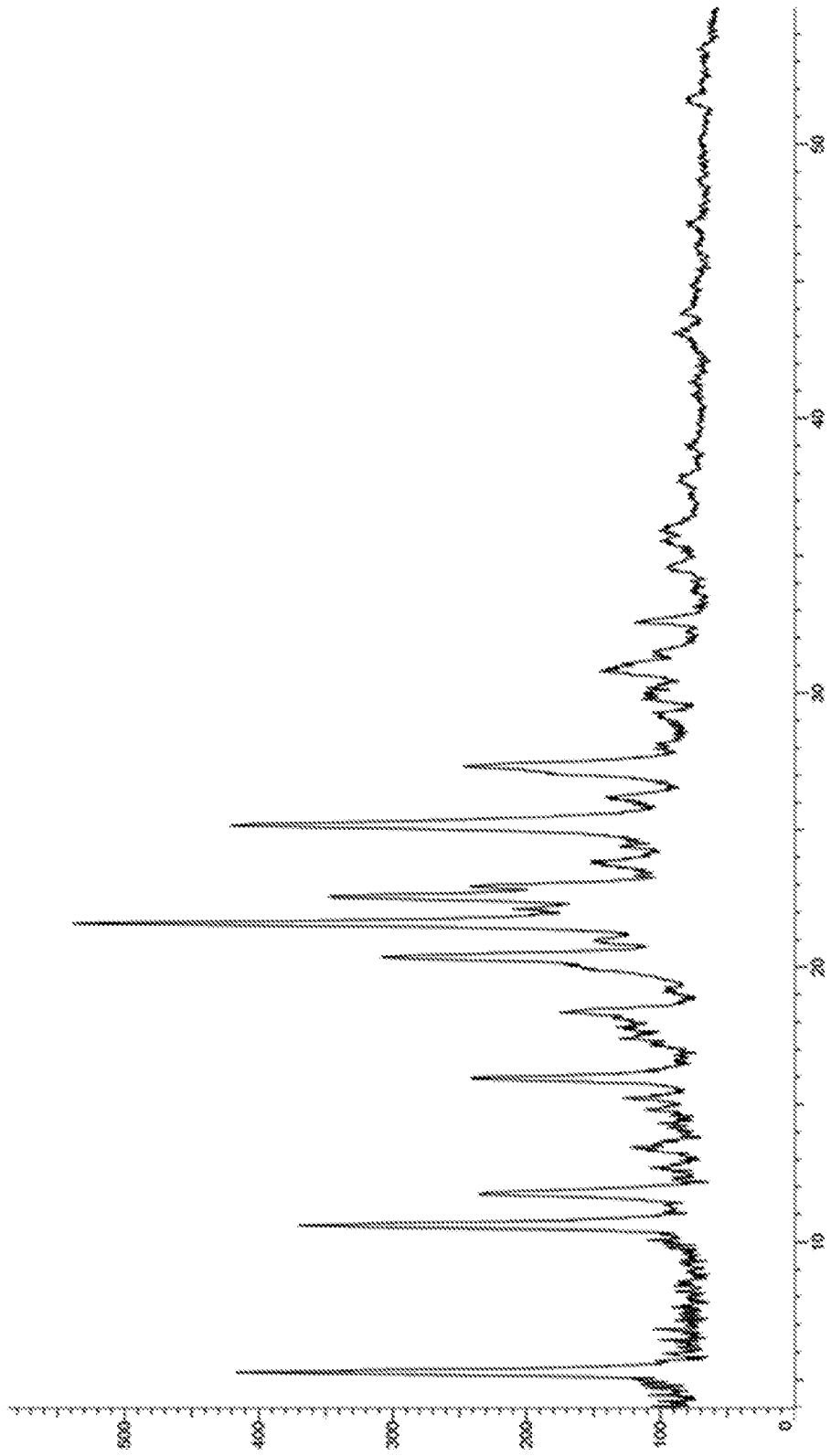


图 7

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/113532

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 237/22(2006.01)i; A61K 31/50(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 25/04(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNPAT, EPODOC, WPI, CNKI, ISI web of science, STN(REGISTRY, CAPLUS), 哒嗪, 酮, 氧代, 丁酸, 苯甲酰胺, 苯甲酰胺, 三氟甲基, 氟, 苯氧基, 钠离子, 钠通道, 晶体, 疼痛, 止痛, pyridazine, oxo, one, benzamide, trifluoromethyl, chloro, phenoxy, sodium, nav, pain, crystal, molecular formula search		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2020169042 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 27 August 2020 (2020-08-27) description page 22 line 14 to page 25 line 16, embodiment 7	1-14
A	WO 2020140959 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 09 July 2020 (2020-07-09) description, page 26, line 2 to page 28, line 23, embodiment 35, test example 1	1-14
A	CN 110740993 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 31 January 2020 (2020-01-31) claims 1-22	1-14
A	WO 2014209094 A1 (UNIV. MOHAMMED V SOUISSI) 31 December 2014 (2014-12-31) abstract, and claims 1-5	1-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>05 November 2021</b>		Date of mailing of the international search report <b>17 November 2021</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China</b> Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer   Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2021/113532**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020169042	A1	27 August 2020	CN	112996776	A	18 June 2021
				TW	202102480	A	16 January 2021
WO	2020140959	A1	09 July 2020	TW	202039443	A	01 November 2020
				CN	112955436	A	11 June 2021
CN	110740993	A	31 January 2020	AU	2018271110	A1	05 December 2019
				BR	112019024016	A2	09 June 2020
				US	2021155643	A1	27 May 2021
				MX	2019013574	A	18 December 2019
				KR	20200006128	A	17 January 2020
				WO	2018213426	A1	22 November 2018
				CL	2019003239	A1	17 April 2020
				EP	3625214	A1	25 March 2020
				CO	2019013021	A2	01 April 2020
				JP	2020519661	A	02 July 2020
				CA	3063901	A1	22 November 2018
WO	2014209094	A1	31 December 2014	MA	20150035	A1	27 February 2015
				MA	36055	B1	31 December 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/113532

<p><b>A. 主题的分类</b>                  C07D 237/22(2006.01)i; A61K 31/50(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 25/04(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)                  C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))                  CNPAT, EPODOC, WPI, CNKI, ISI web of science, STN (REGISTRY, CAPLUS), 哒嗪, 酮, 氧代, 丁酸, 苯甲酰胺, 苯甲酰胺, 三氟甲基, 氯, 苯氧基, 钠离子, 钠通道, 晶体, 疼痛, 止痛, pyridazine, oxo, one, benzamide, trifluoromethyl, chloro, phenoxy, sodium, nav, pain, crystal, 分子式检索</p>																	
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2020169042 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年 8月 27日 (2020 - 08 - 27) 说明书第22页第14行至第25页第16行, 实施例7</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020140959 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年 7月 9日 (2020 - 07 - 09) 说明书第26页第2行至第28页第23行, 实施例35, 测试例1</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110740993 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2020年 1月 31日 (2020 - 01 - 31) 权利要求1-22</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014209094 A1 (UNIV. MOHAMMED V SOUISSI) 2014年 12月 31日 (2014 - 12 - 31) 摘要, 权利要求1-5</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	WO 2020169042 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年 8月 27日 (2020 - 08 - 27) 说明书第22页第14行至第25页第16行, 实施例7	1-14	A	WO 2020140959 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年 7月 9日 (2020 - 07 - 09) 说明书第26页第2行至第28页第23行, 实施例35, 测试例1	1-14	A	CN 110740993 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2020年 1月 31日 (2020 - 01 - 31) 权利要求1-22	1-14	A	WO 2014209094 A1 (UNIV. MOHAMMED V SOUISSI) 2014年 12月 31日 (2014 - 12 - 31) 摘要, 权利要求1-5	1-14
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
PX	WO 2020169042 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年 8月 27日 (2020 - 08 - 27) 说明书第22页第14行至第25页第16行, 实施例7	1-14															
A	WO 2020140959 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2020年 7月 9日 (2020 - 07 - 09) 说明书第26页第2行至第28页第23行, 实施例35, 测试例1	1-14															
A	CN 110740993 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 2020年 1月 31日 (2020 - 01 - 31) 权利要求1-22	1-14															
A	WO 2014209094 A1 (UNIV. MOHAMMED V SOUISSI) 2014年 12月 31日 (2014 - 12 - 31) 摘要, 权利要求1-5	1-14															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:                  “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件                  “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利                  “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)                  “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件                  “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件                  “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性                  “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性                  “&amp;” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2021年 11月 5日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2021年 11月 17日</p>																
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN)                  中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>授权官员</p> <p>赵奇奇</p> <p>电话号码 86-(10)-53962234</p>																

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/113532

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2020169042	A1	2020年 8月 27日	CN	112996776	A	2021年 6月 18日
				TW	202102480	A	2021年 1月 16日
WO	2020140959	A1	2020年 7月 9日	TW	202039443	A	2020年 11月 1日
				CN	112955436	A	2021年 6月 11日
CN	110740993	A	2020年 1月 31日	AU	2018271110	A1	2019年 12月 5日
				BR	112019024016	A2	2020年 6月 9日
				US	2021155643	A1	2021年 5月 27日
				MX	2019013574	A	2019年 12月 18日
				KR	20200006128	A	2020年 1月 17日
				WO	2018213426	A1	2018年 11月 22日
				CL	2019003239	A1	2020年 4月 17日
				EP	3625214	A1	2020年 3月 25日
				CO	2019013021	A2	2020年 4月 1日
				JP	2020519661	A	2020年 7月 2日
				CA	3063901	A1	2018年 11月 22日
WO	2014209094	A1	2014年 12月 31日	MA	20150035	A1	2015年 2月 27日
				MA	36055	B1	2015年 12月 31日