



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95118711.2

[51]Int.Cl⁶

C07D403 / 10

[43]公开日 1996年8月7日

[22]申请日 95.10.18

[30]优先权

[32]94.10.19[33]FR[31]9412459

[71]申请人 萨诺费公司

地址 法国巴黎

[72]发明人 A·卡龙 D·乾特鲁克斯
C·保罗密

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 王 杰

A61K 31 / 415

// (C07D403 / 10,235 : 02,257 : 06)

权利要求书 2 页 说明书 30 页 附图页数 5 页

[54]发明名称 制备具有两种晶形的四唑衍生物的方法
及所述衍生物的新晶形

[57]摘要

本发明涉及通过相应的脒与碱性叠氮化合物及三乙胺盐酸盐反应而制备 2-正丁基-3-[[2'-(四唑-5-基)联苯-4-基]甲基]-1,3-二氮杂螺环(4,4)壬-1-烯-4-酮的方法,及含有它的药物组合物。

权 利 要 求 书

1. 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮的制备方法, 其中包括下列步骤

(a) 在一种质子惰性极性溶剂中用碱性叠氮化合物及三乙胺盐酸盐处理 2—正丁基—3— [(2' —氟基联苯—4—基) 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮, 以其一种碱性盐水溶液的形式回收 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮;

(b) 在水介质中中和这样得到的 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮的碱性盐, 直至 PH 达到 4.7~5.3;

(c) 通过如下两种方法之一使这样沉淀的产物结晶

—在含水量少于 10% (体积) 的溶剂中, 分离出 A 型 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮, 它具有如表 II 所给出的 X 射线粉末衍射图案;

—在含水量多于约 10% (体积) 的与水可混溶的溶剂中, 分离出 B 型 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮, 它具有如表 I 所给出的 X 射线粉末衍射图案。

2. 按照权利要求 1 的方法, 其中在步骤 (a) 中, 在 110~140°C

的温度下，在选自二甲基甲酰胺和 1—甲基吡咯烷—2—酮的溶剂中用叠氮化钠进行反应。

3. 按照权利要求 1 的方法，其中在步骤 (c) 中，既可用异丙醇分离 A 型结晶，也可用乙醇/水的混合物分离 B 型结晶。

4. B 型 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮的制备方法，它包括在含水至少 10% 的可与水混溶的溶剂中，对于呈粗产品型或呈 A 型的 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮进行重结晶。

5. 具有如表 1 中所给出的 X 射线粉末衍射图案的 B 型 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮。

6. 按照权利要求 5 的 B 型 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮，其特征在于：

—熔点为 185~186℃

—在 1537, 1200 和 745 cm^{-1} 处有特征红外吸收。

7. 按照权利要求 1~4 之一的的方法可得到的 B 型 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮。

8. 含有按照权利要求 5~7 之一的 B 型 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮作为活性组分的药物组合物。

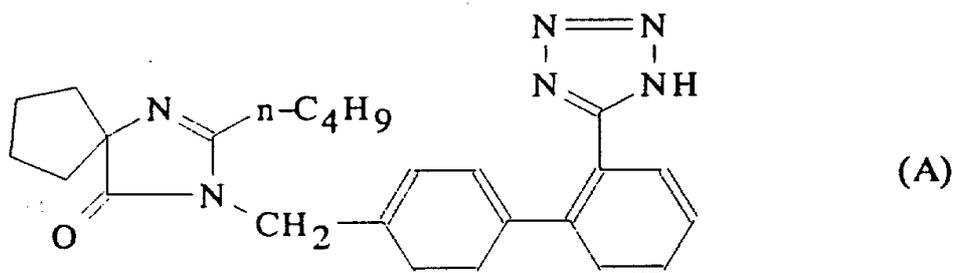
说 明 书

制备具有两种晶形的四唑衍生物 的方法及所述衍生物的新晶形

本发明涉及具有两种晶形的 2—正丁基—4—螺环戊烷—1—
[[2'—(四唑—5—基)—联苯—4—基]—甲基]—2—咪唑啉—
5—酮的制备方法,该产品的一种新晶形和含有所述新晶形的药物组
合物。更具体说,本发明涉及通过相应的脒与碱性叠氮化合物及三
乙胺盐酸盐反应制备 2—正丁基—4—螺环戊烷—1—[[2'—(四
唑—5—基)—联苯—4—基]—甲基]—2—咪唑啉—5—酮的方法,
也涉及具有两种不同晶形的所述 2—正丁基—4—螺环戊烷—1—
[[2'—(四唑—5—基)—联苯—4—基]—甲基]—2—咪唑啉—
5—酮的分离方法。

2—正丁基—4—螺环戊烷—1—[[2'—(四唑—5—基)—联
苯—4—基]—甲基]—2—咪唑啉—5—酮或者说 2—正丁基—3—
[[2'—(四唑—5—基)—联苯—4—基]—甲基]—1,3—二氮
杂螺环[4,4]壬—1—烯—4—酮是一种强有力的血管紧张肽 II 受
体拮抗剂,它是通过 2—正丁基—1—[(2'—氰基联苯—4—基)—
甲基]—4—螺环戊烷—2—咪唑啉—5—酮,或者说 2—正丁基—3—
[(2'—氰基联苯—4—基)甲基]—1,3—二氮杂螺环[4,4]壬
—1—烯—4—酮在二甲苯中于回流下与三丁基锡叠氮化合物及三苯

基氯甲烷反应,通过除去三苯甲基保护基及从醋酸乙酯溶液中分离、充分干燥而得到 (EP—A—0, 454, 511), 也可让前者在回流的二甲苯中直接与三丁基锡叠氮化合物反应, 然后以二氯甲烷溶液中分离再充分干燥而制得 (C. A. Bernhart 等., J. Med. Chem., 1993, 36, 3371—3380)。这样制备的符合通式 (A) 的化合物处于一种稳定的不吸湿的针状形态, 它可以储存和配成制剂而不发生任何降解。然而, 现已观察到, 按照上述方法得到的 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)—联苯—4—基] 甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮必须谨慎地进行配制, 因为该粉末由于其强静电性而倾向于附着在设备比如筛子、冲孔机或混合机壁上。



众所周知, 另外一种非肽类血管紧张素 II 拮抗剂 Losartan (即 2—正丁基—4—氯—5—羟甲基—1—[[2' (四唑—5—基)—联苯—4—基]—咪唑的钾盐) 有两种多晶形: 一种一般在制备工艺的末尾得到 (I 型), 而另一种可通过在 250℃ 下加热 I 型而得到 (II 型)。I 型 losartan 在室温下是稳定的, 而 II 型在高温下是稳定的。因此在室温下 II 型逐渐被转变为在热力学上更稳定的 I 型 (K. Raghavan 等 Pharm. Res., 1993, 10, 900—904; L. S. Wn 等., Pharm. Res., 1993, 10, 1793—1795)。

在这些文献中叙述了通过脘与叠氮化钠及三乙胺盐酸盐反应将

前者转化为四唑。

比如, P. R. Bernstein 和 E. P. Vacek, 在 *Synthesis*, 1987, 1133—1134 的文章中, 评述了将脘转化为四唑的不同方法并为所述转化提出了改良的条件。更具体说, 在该文中, 指出了当在二甲基甲酰胺中进行叠氮化钠与三乙胺盐酸盐的反应时, 与形成主产品同时, 还观察到了原料及分解产物。作者提出的改良条件有在大约 150°C 的温度下, 用 1—甲基吡咯烷—2—酮作为溶剂, 此温度即为回流温度。在此条件下, 随产品不同产率有很大变化, 在结晶前为 60~98%, 结晶后为 43—76%。

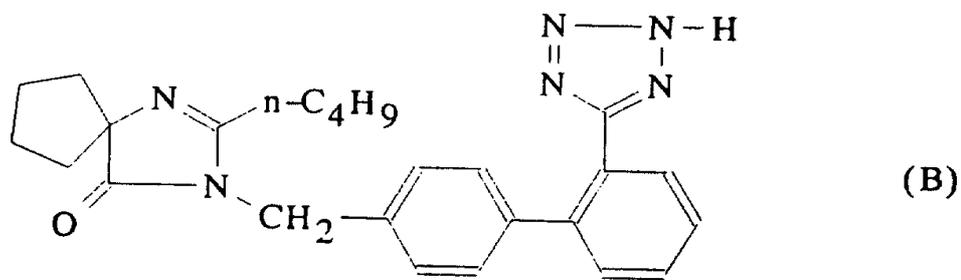
当按照 DE—3829431 的叙述制备 5 {4— [2— (苄氧基甲胺基) 乙基] 苄氧基甲基} — (1H) — 四唑时, 在 150°C 下在 1—甲基吡咯烷—2—酮中用叠氮化钠和三乙胺盐酸盐处理原料脘 8 小时。

文献 GB 2184121 公开了在 130~135 至 160°C 的温度下, 在二甲基甲酰胺中, 通过与叠氮化钠及三乙胺盐酸盐反应, 从相应的脘制备 leukotriene 拮抗剂四唑的五种方法。没有给出所述制剂最终产品的产率, 但是在前面引用的文献中, P. R. Bernstein 和 E. P. Vacek 证实了, 当在二甲基甲酰胺中操作时, 四唑的产率不高。

根据所有前面所引文献, 以及前面引用的 C. A. Bernhart 等人所述内容及 EP0, 454, 511, 是用蒸发溶剂, 必要时进行结晶来分离最终产物。

现已发现, 如果从一种水溶性或强或弱的溶剂中使 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) — 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮结晶, 即可以得到一种相当于按 C. A. Bernhart 等人或上述 EP—A—0, 454, 511 的方法得到的那

种晶型的(下文中称作A型)2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)—联苯—4—基]甲基]—1,3—二氮杂螺环[4,4]壬—1—烯—4—酮也可以得到一种很稳定,结构被很好确定的新晶形(下文中称作B型)的2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)—联苯—4—基]甲基]—1,3—二氮杂螺环[4,4]壬—1—烯—4—酮。更具体说就是发现,该新晶型的2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)—联苯—4—基]甲基]—1,3—二氮杂螺环[4,4]壬—1—烯—4—酮(B型)至少像在EP—A—0,454,511和J. Med. Chem., 1993, 36, 3371—3380中所述的A型一样稳定,而且它不会自发地转变为原先已知的A型。此外其静电性比A型小,故在一般的制药技术条件下它能更容易地进行任何处理。通过对固体单晶进行X射线衍射仪分析意外地发现,这种新型晶形的2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1,3—二氮杂螺环[4,4]壬—1—烯—4—酮由三斜晶体的纯互变异构体组成,在其四唑环的2—位置上有一个氢原子,它相当于式(B)



最后还发现,通过2—正丁基—3—[(2'—氨基—联苯—4—基)甲基]—1,3—二氮杂螺环[4,4]壬—1—烯—4—酮与碱性叠氮化合物及三乙胺盐酸盐在一种质子惰性极性溶剂中进行反应,在其一种碱金属盐的水溶液介质中进行中和,再将其分离为其A型或

B型, 就能不使用锡衍生物, 而以很高的产率得到 2—正丁基—3—
[[2'—(四唑—5—基)—联苯—4—基] 甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮。更具体说, 纯度至少为 99.8% A
型或 B 型的产率为 80% 或更多。

由图 1 和图 2 的说明可以展现出本发明的 B 型新晶形 2—正丁基—3—
[[2'—(四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮与上面引用的 C. A. Bernhart 所
述的 A 型的差别。而图 3 至图 5 表示呈 B 型的 2—正丁基—3—
[[2'—(四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基]—1, 3—二氮杂螺
环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮的结构。更具体说:

图 1 给出了 B 型 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基) 联
苯—4—基] 甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮
的 X 射线粉末衍射光谱, 在 11.22\AA 的网间距处有最大强度, 在 5.60
和 4.17\AA 处有高强度;

图 2 给出 A 型 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基) 联
苯—4—基] 甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮
的 X 射线粉末衍射光谱图, 在网间距 18.99\AA 处显示最大强度, 在
 7.13 和 4.58\AA 处显示高强度;

图 3 给出了当呈 B 型晶形时 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—
5—基) 联苯—4—基] 甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—
烯—4—酮带有原子编号的展开式;

图 4 给出了呈 B 型晶形的 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—
基)—联苯—4—基] 甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—
烯—4—酮分子的空间构形;

图 5 表明由氢键 N (25) —H···N (3) 形成的呈 B 型三斜晶形的 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮的环状二聚体；两个 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] 1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮分子排列成 B 型晶体，形成二聚体（虽然这个词并不恰当，因为这两个分子不是由共价键连接的，鉴于这两个分子是由四唑上 2—位的氢原子与咪唑啉酮 3 位的氮原子间的氢键组合在一起，这使得 (2H) —5—四唑基结构更稳定化，我们还是用二聚体这个词）。

因此，按照本发明的一个侧面，它涉及到一种制备 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮的方法，其中包括下列步骤：

(a) 在极性质子惰性溶剂中，用碱性叠氮化合物和三乙胺盐酸盐处理 2—正丁基—3— [(2' —氨基联苯—4—基) 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮，然后以在水溶液中的一种碱式盐的形式回收这样得到的 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮；

(b) 中和如此得到的 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮碱式盐的水溶液，直至其 pH 值达 4.7~5.3；

(c) 通过以下两种方法之一结晶沉淀产物

—在含水少于约 10% (体积) 的溶剂中分离出呈 A 型的 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —

1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮；
—在含水量高于 10% (体积) 的与水混溶的溶剂中分离出呈 B
型的 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—
基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮。

更具体说, 在步骤 (a) 中, 在一种质子惰性极性溶剂 (如 N, N—
二甲基甲酰胺, N, N—二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、1—甲基吡咯烷
—2—酮中, 将 2—正丁基—3— [(2' —氟基联苯—4—基) 甲
基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮与碱性叠氮化
物 (优选叠氮化钠) 和三乙胺盐酸盐混合。在此步骤中使用的质子
惰性极性溶剂中, 二甲基甲酰胺和 1—甲基吡咯烷—2—酮特别好。

虽然在回流下反应可以进行, 但观察到使用较低的温度益于使
该方法更为经济适用, 因为这可以避免在回流过程中某些叠氮化合
物转移到冷却剂中, 这会危及安全生产。

最好在低于回流温度的温度下加热反应混合物, 适宜低 10~
30°C, 更具体说当使用二甲基甲酰胺或 1—甲基吡咯烷—2—酮作为
溶剂时, 在 110~140°C 的温度。在二甲基甲酰胺中, 反应一般在 115
~125°C 进行; 在 1—甲基吡咯烷—2—酮中, 最佳反应温度为 120~
130°C, 如可能甚至可达 140°C。

按照本发明, 使用等分子数量的叠氮化钠和三乙胺盐酸盐, 其
含量为每摩尔原料腈 1.5~5 摩尔, 最好每摩尔腈约 2~约 4 摩尔。
在此条件下, 在浓缩介质甚至高度浓缩介质中, 相对于每摩尔原料
腈可使用 0.6~7 升溶剂。

在加热 6—20 小时后结束反应, 按照常规技术处理反应混合物。
更具体地, 加入碱, 例如碱性氢氧化物水溶液中和该混合物, 分离

出含有盐，具体含有氯化物和叠氮化合物的水相。用水和有机溶剂（如甲苯、醋酸乙酯）或者如果必要时相继用两种不同溶剂处理此有机相，以除去反应副产品。

如此分离的水相含有 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮的碱式盐，将其进行步骤 (b) 的处理，步骤 (b) 包括最好通过加入盐酸进行酸化，使 pH 值达 4.7~5.3，最好是 4.8~5.2，以得到粗品 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮，当从该产品中除去溶剂后就已经有令人满意的纯度。

以腈为原料，总收率是很高的（可达理论值的 80~90%）

在步骤 (c) 中，将如此得到的产物进行结晶，以得到 A 型或 B 型的 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮。

为了得到 A 型，用含水量低于 10%（体积）的溶剂，最好是用无水溶剂将如此得到的产物结晶，如此数量的水的存在并非至关重要。优选的溶剂是醇类，具体为 95% 的乙醇或异丙醇，结晶条件是在此类操作中常用的条件。

为了得到 B 型，在含水量高于约 10% 的与水混溶的溶剂中，在搅拌下将步骤 (b) 结束时得到的产物结晶。对于此结晶过程，水的存在是很关键的。可以使用的与水混溶有机溶剂是例如醇类（具体为甲醇和异丙醇）、酮类（具体为丙酮）、醚类如四氢呋喃或二恶烷、腈类（具体为乙腈）。制取 B 型晶体的技术也是在结晶操作中通常使用的技术。

A型和B型晶体的形成与冷却速度无关,可以使用晶种,但不是必须的。

有机溶剂中水的体积百分比确定为约10%,以此作为得到A型晶体的最大含量和得到B型晶体的最小含量,但是这个百分比是一个极限值,它也取决于所用有机溶剂的种类。例如,当用丙酮/水混合物来制备B型晶体时,9~11%的水含量就足以得到100%的B型晶体。然而在制备B型晶体时使用至少15% (体积)的水含量是有利的,最好是15~50%。同样,当比如用异丙醇来制备A型晶体时,即使有机溶剂含水9~11%得到的也是所述A型晶体。更具体说,最好使用无水溶剂,虽然在95%的乙醇中能得到100%的A型晶体。

有没有水存在是很关键的这一事实,使得能够在上述条件下进行重结晶,从而使一种晶形转化为另一种晶形。实际上,已经观察到,通过例如从含氢醇溶液中进行重结晶可以将A型晶体转变为B型,而例如从异丙醇中重结晶,就再次得到A型晶体,即使是在加入B型晶种之后也如此。与此类似,在异丙醇中重结晶能将B型晶体转变为A型。

这样的观察导致开发出从已知方法(如在C. A. Bernhart的文章和EP—A—0,454,511中所述的方法)得到的A型2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1,3—二氮杂螺环[4,4]壬—1—烯—4—酮开始,呀者从2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1,3—二氮杂螺环[4,4]壬—1—烯—4—酮的碱性盐,特别是钾盐开始制备B型晶体的方法。

这样,按照本发明的另一侧面,它涉及到B型2—正丁基—3—

[[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮的一种制备方法, 它包括在含水量至少约 10% 的与水混溶的溶剂中将原料或呈 A 型的 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮进行重结晶。

更具体说, 当原料 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮是呈粗产物形态时, 一般在上面提出的条件下进行结晶, 即使用如乙醇、丙醇、四氢呋喃或乙腈等溶剂, 含水量至少为 10%, 较好至少 15%, 最好在 15~50% 之间。用作原料的呈粗产物状的 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮可以是溶于水之后, 用酸中和到 pH4.7~5.3 然后过滤沉淀物的 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮的碱性盐。当 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮以其一种碱性盐的形式, 特别是钾盐的形式储存时, 推荐用此操作程序。

当原料 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮呈 A 型时, 结晶条件的弹性很大, 因为水的含量总是至少为 10%, 可以从 10% 至 100%。这是由于原料 A 型晶体已经很纯了, 因此有机溶剂不再是必不可少的了。尽管如此, 还是认为, 当只是在水中操作时, 这个转变是很慢的, 必须加入像盐酸之类的酸, 使 pH 达 2~3 来加速

转化，也就是不让酸加成盐比如盐酸盐形成。

通过简单的过滤和干燥就能分离新型 B 型晶体。

对于 B 型 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1,3—二氮杂螺环[4,4]壬—1—烯—4—酮的形成，虽然水的存在是至关重要的，但在正常的药剂配制条件下未观察到 B 型晶体转化为 A 型晶体的现象。更具体地，比如在进行 A 型晶体的湿法造粒时，就未观察到有 B 型形成。

因此，按照本发明的另一侧面，它提供了 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1,3—二氮杂螺环[4,4]壬—1—烯—4—酮的 B 型晶体，其 X 射线粉末衍射图形如表 1 所示。

更具体地，B 型 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1,3—二氮杂螺环[4,4]壬—1—烯—4—酮的又一特征是由示差扫描热量计 (DSC) 测定的熔点为 185~186°C，及在 1537、1200 及 745 cm^{-1} 处有特征红外吸收。

按照本发明的新晶形 (B 型) 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1,3—二氮杂螺环[4,4]壬—1—烯—4—酮，其物理性能和特点与前面引述的 C. A. Bernhart 等人及 EP 0—454,511 中所述的 A 型晶体完全不同，按照通常的方法和技术对两种晶形进行检验证实了这一点。

用 Siemens D 500 TT 衍射仪测定 X 射线粉末衍射图案 (衍射角)。在图 1 中显示的 5°~40° (2 θ) 的光谱是对 B 型晶体的，图 2 是对 A 型晶体的。图 1 的显著线条列在表 1 中，图 2 的列在表 II 中。在表 I 及表 II 中，d 是网间间隙，I/I₀ 是相对强度，用最强烈线条的百分

比表示。

表 I

d	I/I_0
11.22	100.00
7.90	12.02
7.52	13.79
7.23	18.60
6.27	20.14
6.09	6.47
5.86	7.42
5.60	98.76
5.41	19.45
5.05	24.67
4.97	20.36
4.91	12.92
4.80	27.33
4.61	15.90
4.49	14.73
4.36	9.86
4.17	62.84
4.07	15.39

3.97	30.34
3.88	14.32
3.83	13.56
3.75	37.28
3.53	26.48
3.46	12.42
3.40	27.88
3.27	11.03
3.18	10.42
3.15	7.28
3.12	6.11
3.05	15.50
3.01	9.49
2.81	7.11
2.78	9.40

表 II

d	I/I_0
18.98	100.00
10.89	5.81
9.49	7.43
8.48	6.60
7.13	46.23
6.68	11.25
6.30	7.45
5.45	8.85
5.22	16.82
5.03	11.81
4.71	15.91
4.58	45.40
4.44	26.12
4.32	25.44
4.22	25.86
4.11	21.72
3.93	25.46
3.85	33.89
3.77	27.76
3.38	9.09
3.33	11.75
3.23	13.68
3.14	11.99
2.80	8.97
2.71	9.50

用 Perkin Elmer DSC7 型仪器, 用铟和环己烷标定对比进行 A 型与 B 型晶体的示差扫描量热测量 (DSC)。用 3~6 毫克如实施例 2 中得到的 A 型及 B 型晶体, 装入一个碾平并穿孔的铝试样夹中, 在 20~200°C 的范围内, 以 10°C/分的加热速度进行差热分析。表 III 给出了熔点及熔解焓。此熔点相当于由 DSC 得到的特征熔融温度。此数值也可被定义为相当于基线和 DSC 观察到的熔融峰上升部分切线的交点处的温度。

表 III

	A 型	B 型
熔点 (°C)	182.8	185.6
熔解焓 (J/g)	92.2	115.5

由此表可以看出, B 型晶体在热力学上比 A 型晶体稳定。

红外分光光度计也显示出新型 B 型和已知 A 型 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮的差别。用 4cm⁻¹分辨率的 Nicolet 5PC 分光光度计在 4000cm⁻¹至 600cm⁻¹处得到 Fourier 变换红外 (FTIR) 光谱。通过将 2 毫克 A 型或 B 型晶体与 200 毫克 KBr 混合制成的样品, 在 2 吨压力下压缩 2 分钟。在 32 次累积后对每个试样进行研究。

特征谱线的波长 (cm^{-1}) 和强度 (透射比百分数) 的比较列在表 IV 中

表 IV

波长 (cm^{-1})	% 透射比	
	A 型	B 型
745	*	2.5
758	3.7	*
781	17.8	*
959	22.7	*
1007	26.6	6.6
1177	*	7.2
1179	23.5	*
1200	*	18.0
1238	26.1	*
1383	20.9	*
1537	*	14.1

由此表可以看出, 在 745, 1200 和 1537cm^{-1} 处显示出 B 型晶体的特征吸收, 这是 A 型晶体所没有的。

使用 MSC—Rigaku AFC6S 衍射仪配合在 SG IRIS Indigo 工作站中的 SHELXS—90 和 SHELXS—93 软件, 测量单晶的 X 射线衍射发现了 B 型晶体的特定 2H—四唑—5—基结构。在 0.95\AA 距离处产生 C—H 氢的位置。

晶态学数据, 更具体地是面间距 (a 、 b 、 c) 角 (α 、 β 、 γ) 和每个单位晶胞的体积列在表 V 中。

表 V

B型晶体的晶态学数据及结构精化

晶系 空间组	三斜 P-1
单位晶胞尺寸	
a	11.170(5) Å
b	12.181(4) Å
c	9.366(4) Å
α	90.75(4) 度
β	105.24(4) 度
γ	112.92(3) 度
体积	1122.9(8) Å ³

在表 VI 中给出了 B 型 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮的原子坐标, 表 VII 给出键长, 表 VIII 给出键角, 表 IX 给出特征扭转角。

表 VI
B型晶体位置参数

原子	x	y	z
N(1)	0.4011(2)	0.6617(2)	-0.2435(2)
C(2)	0.3178(3)	0.5684(3)	-0.3565(3)
N(3)	0.3387(2)	0.5866(2)	-0.4838(3)
C(4)	0.4491(3)	0.7065(2)	-0.4659(3)
C(5)	0.4859(3)	0.7514(2)	-0.3022(3)
C(6)	0.4051(4)	0.7912(4)	-0.5671(4)
C(7)	0.5268(5)	0.8643(4)	-0.6164(6)
C(8)	0.5872(5)	0.7781(5)	-0.6362(5)
C(9)	0.5724(3)	0.7036(3)	-0.5096(4)
C(10)	0.4094(3)	0.6654(3)	-0.0844(3)
C(11)	0.3135(2)	0.7106(2)	-0.0433(3)
C(12)	0.2025(3)	0.6349(2)	-0.0013(3)
C(13)	0.1164(3)	0.6773(2)	0.0396(3)
C(14)	0.1380(2)	0.7977(2)	0.0394(3)
C(15)	0.2507(3)	0.8743(2)	-0.0020(3)
C(16)	0.3364(3)	0.8317(2)	-0.0424(3)
C(17)	0.0528(3)	0.8477(2)	0.0923(3)
C(18)	-0.0898(3)	0.7975(2)	0.0473(3)
C(19)	-0.1577(3)	0.8494(3)	0.1117(3)
C(20)	-0.0879(3)	0.9494(3)	0.2184(4)
C(21)	0.0507(3)	1.0006(3)	0.2599(4)
C(22)	0.1205(3)	0.9498(3)	0.1983(4)
C(23)	-0.1774(2)	0.6935(2)	-0.0688(3)
N(24)	-0.1481(2)	0.6593(2)	-0.1858(2)
N(25)	-0.2625(2)	0.5661(2)	-0.2540(2)
N(26)	-0.3573(2)	0.5423(2)	-0.1882(3)
N(27)	-0.3053(2)	0.6223(2)	-0.0681(3)
C(28)	0.2116(4)	0.4603(4)	-0.3254(4)
C(29)	0.1072(5)	0.3772(4)	-0.4633(5)
C(30)	-0.0182(4)	0.2920(5)	-0.4422(5)
C(31)	-0.1105(5)	0.2132(5)	-0.5811(6)
O(32)	0.5713(3)	0.8456(2)	-0.2336(3)

表 VII
B 型晶体的分子内距离

原子	原子	距离
N(1)	C(5)	1.370(4)
N(1)	C(2)	1.380(3)
N(1)	C(10)	1.468(3)
C(2)	N(3)	1.279(4)
C(2)	C(28)	1.484(4)
N(3)	C(4)	1.471(4)
C(4)	C(5)	1.513(4)
C(4)	C(6)	1.543(4)
C(4)	C(9)	1.549(4)
C(5)	O(32)	1.202(3)
C(6)	C(7)	1.501(6)
C(7)	C(8)	1.485(7)
C(8)	C(9)	1.507(5)
C(10)	C(11)	1.507(3)
C(11)	C(12)	1.384(4)
C(11)	C(16)	1.396(4)
C(12)	C(13)	1.384(4)
C(13)	C(14)	1.390(4)
C(14)	C(15)	1.399(4)
C(14)	C(17)	1.489(4)
C(15)	C(16)	1.379(4)
C(17)	C(22)	1.395(4)
C(17)	C(18)	1.404(4)
C(18)	C(19)	1.394(4)
C(18)	C(23)	1.477(4)

表 VII (续)

C(19)	C(20)	1.381(4)
C(20)	C(21)	1.364(5)
C(21)	C(22)	1.389(4)
C(23)	N(24)	1.328(3)
C(23)	N(27)	1.354(3)
N(24)	N(25)	1.324(3)
N(25)	N(26)	1.301(3)
N(26)	N(27)	1.319(3)
C(28)	C(29)	1.519(5)
C(29)	C(30)	1.448(6)
C(30)	C(31)	1.473(6)

距离单位为 Å。括弧内是在最后有效数字位的估计标准偏差。

表 VII

有关非氢原子的分子内键角

原子	原子	原子	角	原子	原子	原子	角
C(5)	N(1)	C(2)	108.2(2)	C(13)	C(14)	C(15)	117.6(2)
C(5)	N(1)	C(10)	123.7(2)	C(13)	C(14)	C(17)	122.3(2)
C(2)	N(1)	C(10)	127.9(2)	C(15)	C(14)	C(17)	120.0(2)
N(3)	C(2)	N(1)	114.6(2)	C(16)	C(15)	C(14)	121.2(2)
N(3)	C(2)	C(28)	125.6(3)	C(15)	C(16)	C(11)	121.0(2)
N(1)	C(2)	C(28)	119.7(3)	C(22)	C(17)	C(18)	118.0(2)
C(2)	N(3)	C(4)	107.6(2)	C(22)	C(17)	C(14)	117.0(2)
N(3)	C(4)	C(5)	103.5(2)	C(18)	C(17)	C(14)	124.9(2)
N(3)	C(4)	C(6)	112.5(3)	C(19)	C(18)	C(17)	119.2(2)
C(5)	C(4)	C(6)	111.7(3)	C(19)	C(18)	C(23)	115.6(2)
N(3)	C(4)	C(9)	113.0(2)	C(17)	C(18)	C(23)	125.1(2)
C(5)	C(4)	C(9)	111.9(2)	C(20)	C(19)	C(18)	121.6(3)
C(6)	C(4)	C(9)	104.3(3)	C(21)	C(20)	C(19)	119.6(3)
O(32)	C(5)	N(1)	125.3(3)	C(20)	C(21)	C(22)	119.9(3)
O(32)	C(5)	C(4)	128.7(3)	C(21)	C(22)	C(17)	121.7(3)
N(1)	C(5)	C(4)	106.0(2)	N(24)	C(23)	N(27)	111.5(2)
C(7)	C(6)	C(4)	105.2(3)	N(24)	C(23)	C(18)	127.3(2)
C(8)	C(7)	C(6)	103.8(3)	N(27)	C(23)	C(18)	121.2(2)
C(7)	C(8)	C(9)	105.2(3)	N(25)	N(24)	C(23)	101.8(2)
C(8)	C(9)	C(4)	106.1(3)	N(26)	N(25)	N(24)	114.4(2)
N(1)	C(10)	C(11)	113.9(2)	N(25)	N(26)	N(27)	106.2(2)
C(12)	C(11)	C(16)	117.8(2)	N(26)	N(27)	C(23)	106.1(2)
C(12)	C(11)	C(10)	121.5(2)	C(2)	C(28)	C(29)	114.7(3)
C(16)	C(11)	C(10)	120.6(2)	C(30)	C(29)	C(28)	116.3(4)
C(11)	C(12)	C(13)	121.4(2)	C(29)	C(30)	C(31)	112.1(4)
C(12)	C(13)	C(14)	121.1(2)				

角度单位为度。在括弧内是在最后有效数字位的估计标准偏差。

表 IX

特征扭矩和构象角

(1)	(2)	(3)	(4)	角度
N(1)	C(10)	C(11)	C(12)	110.2(3)
N(1)	C(10)	C(11)	C(16)	-71.6(3)
N(1)	C(2)	C(28)	C(29)	167.0(4)
N(1)	C(2)	N(3)	C(4)	-0.2(3)
C(2)	C(28)	C(29)	C(30)	-162.3(5)
C(2)	N(1)	C(10)	C(11)	-89.4(3)
C(2)	N(1)	C(5)	C(4)	-0.1(3)
C(2)	N(3)	C(4)	C(5)	0.1(3)
N(3)	C(2)	C(28)	C(29)	-10.6(6)
N(3)	C(4)	C(5)	N(1)	0.0(3)
C(4)	C(6)	C(7)	C(8)	36.6(5)
C(6)	C(4)	C(9)	C(8)	-3.3(4)
C(6)	C(7)	C(8)	C(9)	-38.9(5)
C(7)	C(8)	C(9)	C(4)	25.9(5)
C(9)	C(4)	C(6)	C(7)	-20.2(4)
C(13)	C(14)	C(17)	C(18)	-49.6(4)
C(17)	C(18)	C(23)	N(24)	-28.2(4)
C(23)	N(24)	N(25)	N(26)	0.3(3)
N(24)	C(23)	N(27)	N(26)	-0.4(3)
N(24)	N(25)	N(26)	N(27)	-0.6(3)
N(25)	N(26)	N(27)	C(23)	0.6(3)
C(28)	C(29)	C(30)	C(31)	-178.2(5)

如果由原子 2 到原子 3 顺时针观察原子 1 重叠在原子 4 上则符号是正的。

在表 1 中的 X 射线晶态学研究，特别是晶态学数据、表 VI 中的原子坐标、表 VII 的键长、表 VIII 的键角和表 IX 的特征扭转角都证实了如图 3 中所建议的结构 (B)。

下面的事实支持 N (H) 氢原子位于 N (25) 的位置上：

- 在不同的 Fourier 图中发现与 N (25) 相邻的 H 原子；
- 在晶体点阵中存在着 N (25) —H \cdots N (3) [—X, 1—Y, —1—Z] 分子间氢键 (见图 5)；
- N (24) —N (25) —N (26) 角与在 4 个桥环 X—N—Y 键角中是最大的 (114.3°)，其余 3 个都小于 110° (见图 4)。根据 V. S. E. P. R. 理论，孤对电子的斥力强于在 N—H 键中的斥力。

因此，固态 B 型晶体以 2H—1, 2, 3, 4—四唑互变异构体的形式存在。

直至现在，试图得到能够进行 X 射线分析的 A 型单晶的努力均告失败。显微镜检查指出，新型 B 型晶体在晶态学上是与 A 型晶体不同的。

按照本发明的 B 型 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基] 甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮作为血管紧张肽 II 受体拮抗剂与已知的 A 型晶体有同样的活性，至少与所述 A 型晶体具备同样的生物利用性。由于其静电性比 A 型弱，所以对于制造可用于治疗血管紧张肽 II 拮抗剂适应症，特别是高血压的药物组合物特别有用。

因此,按照本发明的另一个侧面,它涉及含有B型2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1,3—二氮杂螺环[4,4]壬—1—烯—4—酮作为活性主要组分的药物组合物,该酮的特征为表1所示的X射线粉末衍射图案。

将本发明的B型2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1,3—二氮杂螺环[4,4]壬—1—烯—4—酮配制成口服药物组合物时,最好单位剂量含有1~500毫克活性主要组分,与制药赋形剂进行混合。

当制备片剂固体组合物时,主要活性组分与制药赋形剂如明胶、淀粉、乳糖、硬脂酸镁、滑石粉、阿拉伯树脂等相混合。该片剂可以包上糖衣或其它适当的物质,它们也可以进行其它处理延长或延迟其活性,使其按预先确定量的活性要素连续地释放。

通过将活性组分与稀释剂混合,再将得到的混合物倒入软的或硬的明胶胶囊中就能得到呈明胶胶囊状的制剂。

可水分散粒子或粉末能够含有与分散剂或湿润剂,或悬浮剂(如聚乙烯基吡咯烷酮),以及甜味剂或口味调节剂相混合的活性组分。

如果活性要素进行配方用于直肠给药,则用可在直肠温度下熔化的粘合剂(如可可脂或聚乙二醇)制备栓剂。

为进行肠胃外给药,使用含有制药上可接受的分散剂和/或润湿剂(如丙二醇或丁二醇)的水悬浮液、盐水溶液或灭菌可注射溶液。

也可以与一种或多种载体或添加剂(如果需要)一起将活性要素配制成为微胶囊的形式。

下面各实施例说明本发明,但不对其构成限制,缩写THF表示

四氢吡喃。

实施例 1

(a) 在 121~123°C 的温度和搅拌下，在 2 升 1—甲基吡咯烷—2—酮中，将 1 千克 2—正丁基—3—[[2'—氟基联苯—4—基]甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮、713 克三乙胺盐酸盐、337 克叠氮化钠的混合物加热 12 小时，然后将置于 40~50°C 的温度。在搅拌下向其中加入 35% 的 NaOH 水溶液和水，在 20~40°C 的温度下继续搅拌 30 分钟。停止搅拌，让介质静置沉降，分离水相并用水/甲苯 (5/2) 混合物处理有机相。在 20~30°C 搅拌该介质 30 分钟，然后停止搅拌，让介质静置沉降。分离有机相并在搅拌下加入醋酸乙酯洗涤水相，回收含有 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮钠盐的水相。

(b) 向如此得到的，其 pH 值为 9—11 的水溶液中慢慢加入 36% 的盐酸，直至 pH 值为 4.7~5.3 为止。在加入盐酸的末尾，2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮沉淀完全。在 20~25°C 下搅拌该悬浮液 1 小时，回收产物，在 20~25°C 挤干并用水洗。在这样得到的产物中加入 500 毫升异丙醇和 4.5 升水的混合物，在 50~55°C 加热介质 1 小时，然后冷却至 20~25°C。1 小时以后在此温度下将产物挤干，用水洗涤结晶并在 60°C 干燥。在一次制备中，得到 949 克纯度为 98% 的部分无定形的粗 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮，产率 86%。

(c) 在如此得到的粗产物中加入 16 升异丙醇，回流得到的混合物，直至产物完全溶解。该混合物在室温下冷却，过滤晶体，用水洗涤并干燥。在同一次制备中，得到 901.6 克与 C. A. Bernhart 等在 J. Med. Chem. , 1993, 36, 3371—3380 中所叙述的产物相同的 A 型 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮。这样得到的晶体静电很强。

实施例 2

在另一次制备中，在与实施例 1 相同的条件下完成 (a) 和 (b) 步骤，得到 970 克纯度为 98% 的部分无定形粗 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮 (产率 88%)。

(c) 在如此得到的产物中加入 7.76 升 95% 乙醇和 1.94 升水。将混合物回流，加热 10 分钟，中断加热，用一些 B 型晶体作为晶种。在搅拌下让混合物在室温下冷却，然后冷至 15℃。用 1/4 的乙醇/水混合物洗涤产物，挤干并在 60℃ 下减压干燥。在这次制备中，得到 905.8 克 (93.4%) 的 B 型 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮，其熔点为 185.6℃，其 X—射线粉末衍射图案如上面表 1 中所给出。此 B 型晶体静电性很小。

实施例 3

在 10 克 A 型 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮中加入 80 毫升 95% 的乙醇和 20 毫升水。回流如此得到的混合物 10 分

钟，直至溶液变成均相。在搅拌下让该混合物在室温下冷却，再冷却至 15℃。用 1/4 的乙醇/水混合物洗涤该产物，挤干并在 60℃ 干燥。在此次制备中，得到 8.9 克 (89%) 与实施例 2 中具有同样特性的 B 型 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮。

实施例 4

在 3 克 A 型 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮中加入 100 毫升由盐酸配成的 pH=2 的酸性水溶液，然后在室温 (20~25℃) 下搅拌该混合物 24 小时。过滤出晶体，并在室温下减压干燥。这样就得到与实施例 3 的产物相同的 B 型 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮。

实施例 5

在 3 克按照实施例 3 得到的 B 型 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮中加入 45 毫升异丙醇。在回流该混合物 10 分钟，在搅拌下让其冷却至室温，再冷至 15℃。过滤出产物，挤干并在 60℃ 下减压干燥。这样得到 A 型 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮。

实施例 6

从 A 型 2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮开始，完

全按实施例5操作,只是在回流10分钟后,用一些B型晶体为混合物种晶,再按该实施例的规定继续进行结晶操作。得到含有很少量B型晶体的A型2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1,3—二氮杂螺环[4,4]壬—1—烯—4—酮。

实施例7~9

由A型2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1,3—二氮杂螺环[4,4]壬—1—烯—4—酮开始,按照实施例3中所述的程序,但是改变95%乙醇与水的比例,得到表X给出的结果。

表 X

实施例号	乙醇/水 v/v	晶种	结果
7	12/3	B型	纯B型
8	5/1	B型	纯B型
9	6.3/5	-	纯B型

注:体积比表示每克原料A型晶体的溶剂毫升数

实施例10

在3克A型2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1,3—二氮杂螺环[4,4]壬—1—烯—4—酮中加入30毫升异丙醇和15毫升水,回流该介质10分钟。按照实施例3所述进行操作。这样得到B型2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—基)联苯—4—基]甲基]—1,3—二氮杂螺环[4,4]壬—1—烯—4—酮。

实施例11~14

按照实施例3所述由A型2—正丁基—3—[[2'—(四唑—5—

基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮操作, 但改变有机溶剂和体积比 (即每毫克原料 A 型晶体的溶剂毫升数), 得到如表 XI 的结果。

表 XI

实施例号	溶剂	v/v	晶种	结果
11	THF/ 水	11/1.5	-	纯 B 型
12	乙醇/ 水	8/2	B 型	纯 B 型
13	丙酮/ 水	18/2	B 型	纯 B 型
14	乙腈/ 水	8/2	B 型	纯 B 型

实施例 15

(a) 向 3 克 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮的钾盐在 30 毫升水的溶液中加入盐酸溶液, 使 pH 达 4.7。搅拌该混合物, 然后回收如此沉淀的粗 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮, 并在 55°C 下减压干燥。

(b) 向 1 克这样得到的产物中加入 24 毫升 95% 的乙醇和 6 毫升水, 然后回流该混合物 10 分钟。接着按实施例 3 所述操作, 得到 B 型 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮。

实施例 16

一种口服药物组合物含有 B 型 2—正丁基—3— [[2' — (四唑—5—基) 联苯—4—基] 甲基] —1, 3—二氮杂螺环 [4, 4] 壬—1—烯—4—酮作为活性组分

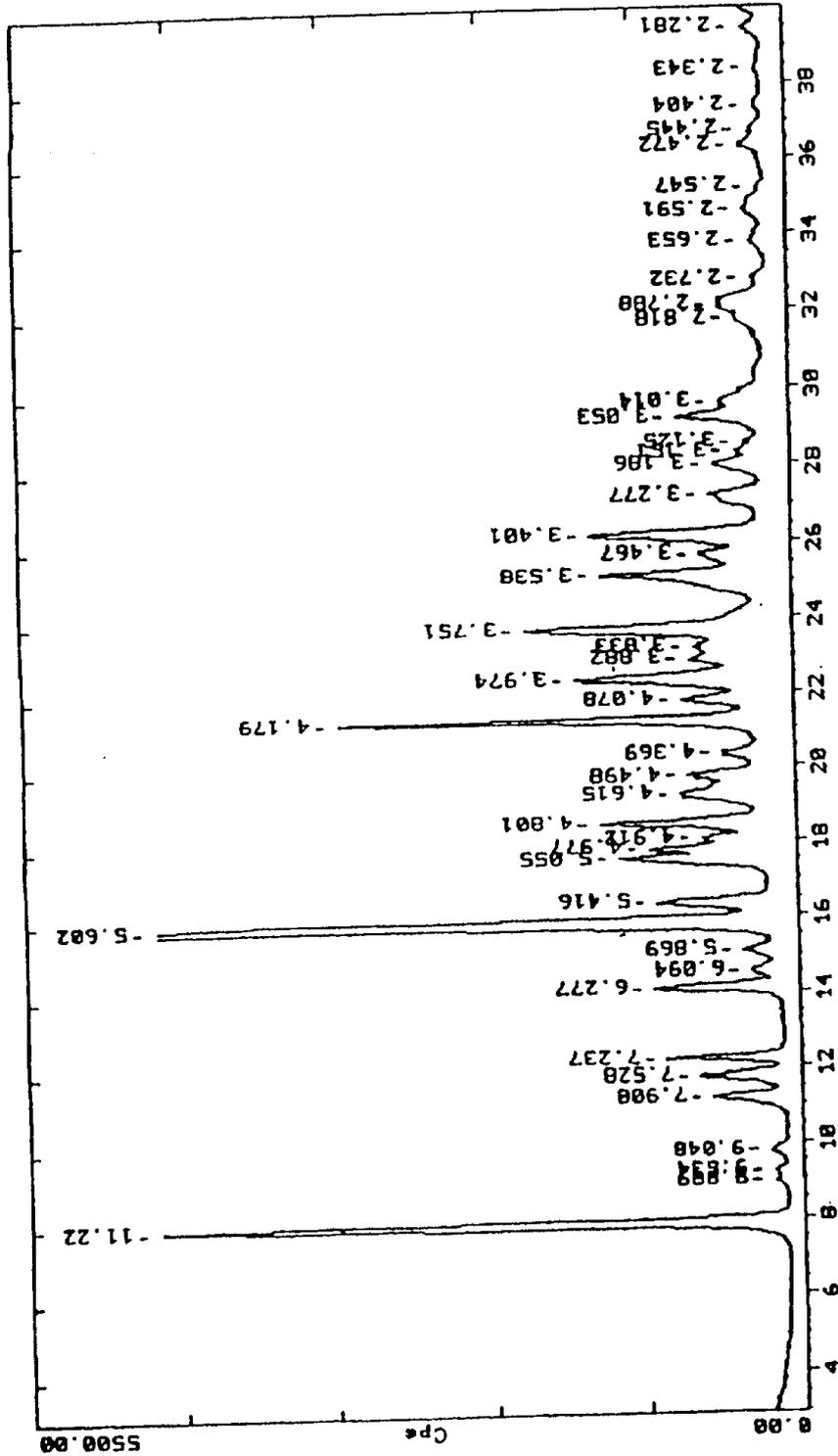
活性组分

25.0 毫克

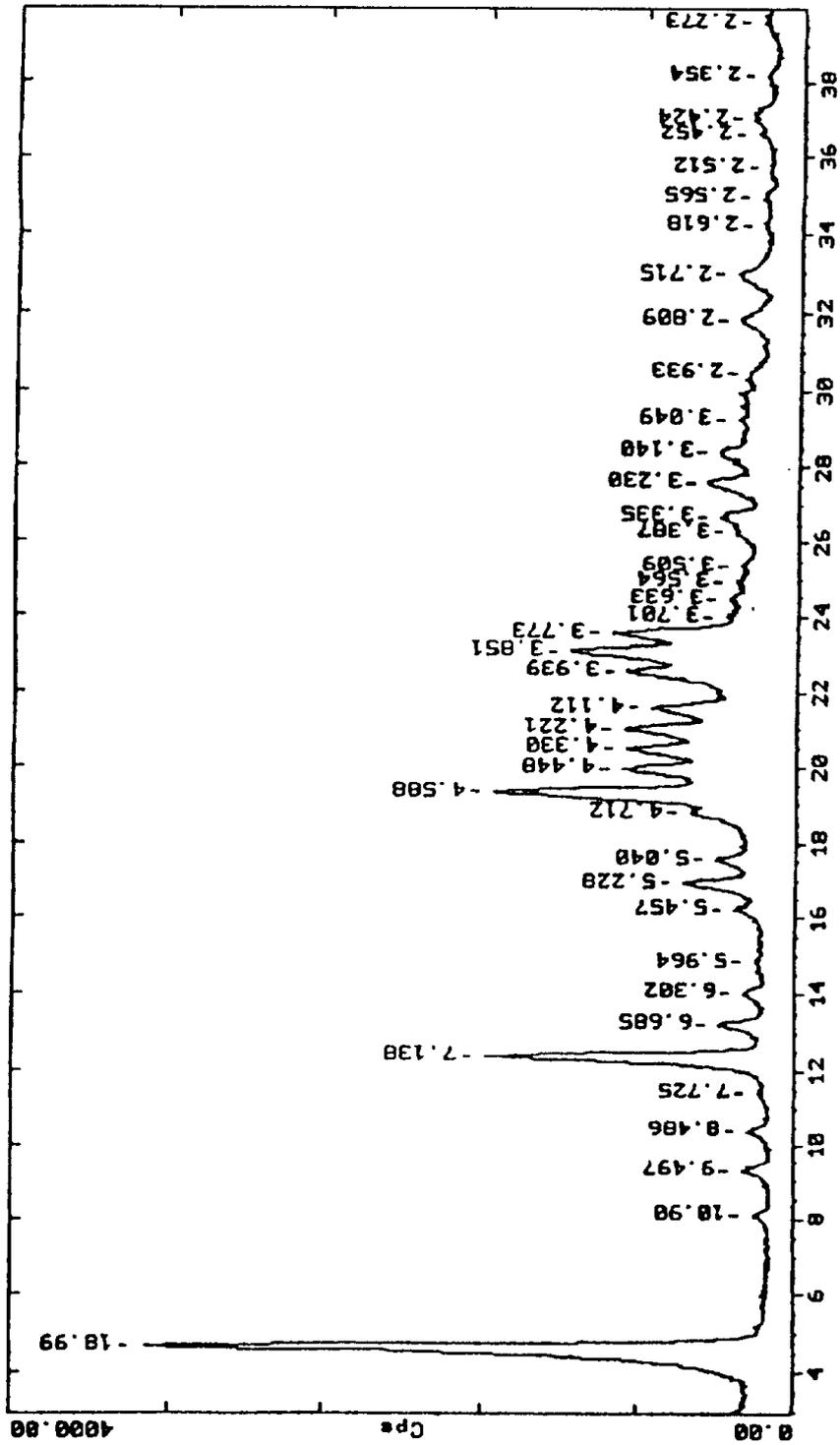
乳糖 (HMS [®] 超细结晶乳糖)	171.0 毫克
玉米淀粉 (Starch [®])	50.0 毫克
滑石粉	25.5 毫克
胶体无水氧化硅 (Aerosil 200 [®])	0.5 毫克
硬脂酸镁	1.0 毫克

将各组分进行预混合，进行初步过筛，然后充分混合再过筛 2 次。最后在 0 号胶囊中装入这样的混合物，使其含有 273 毫克上述组合物，相当于 25 毫克活性成分。

图 附 书 明 说



1



2

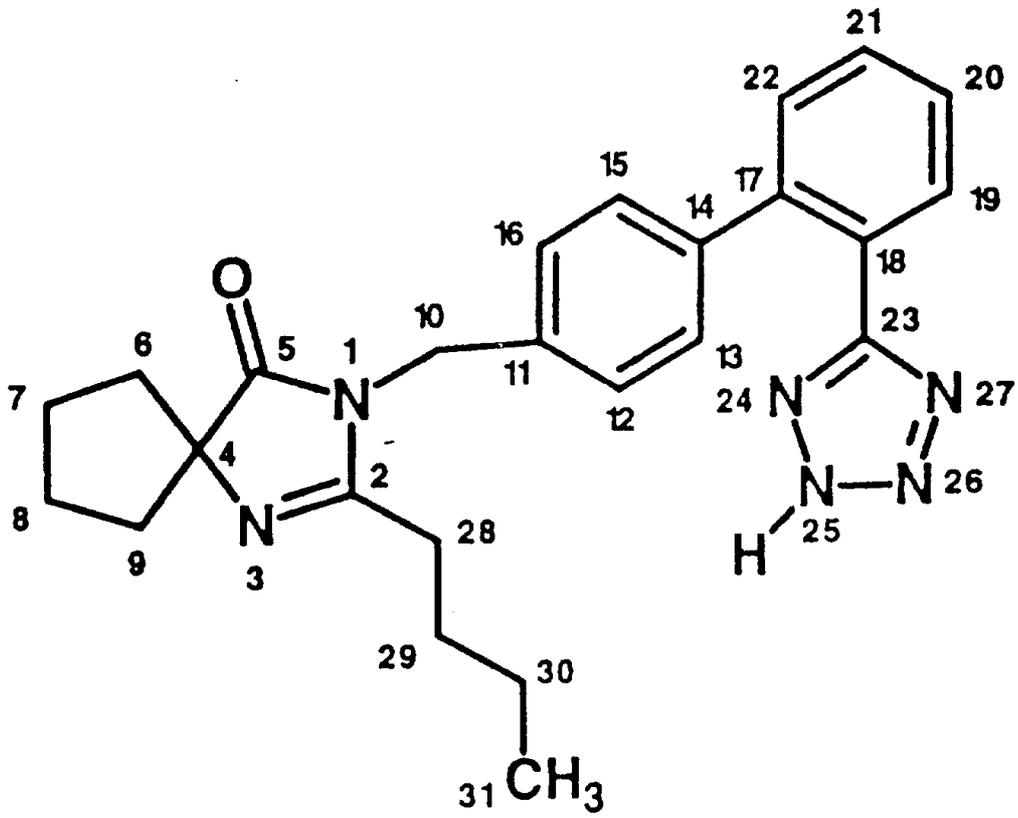


图 3

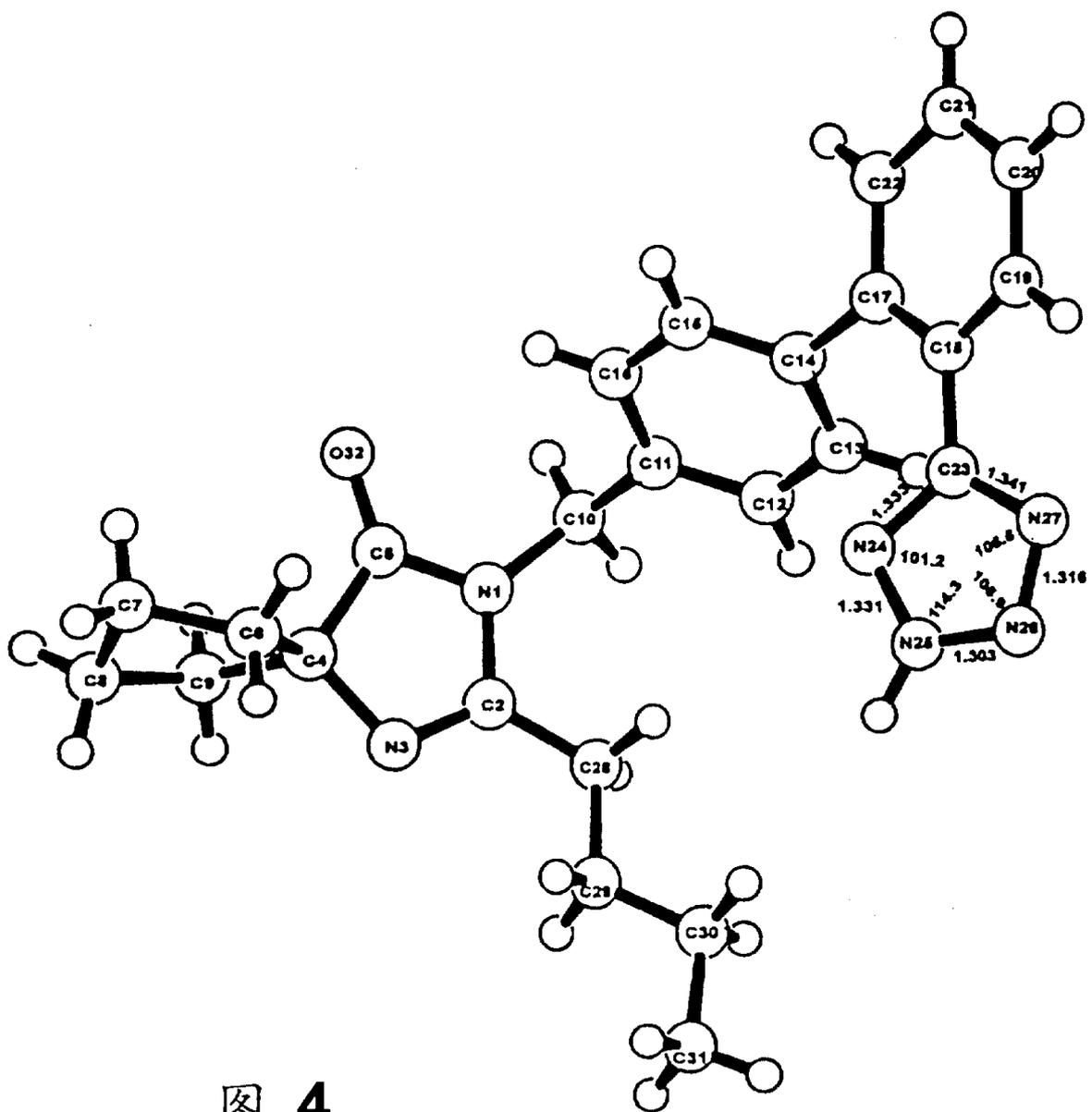


图 4

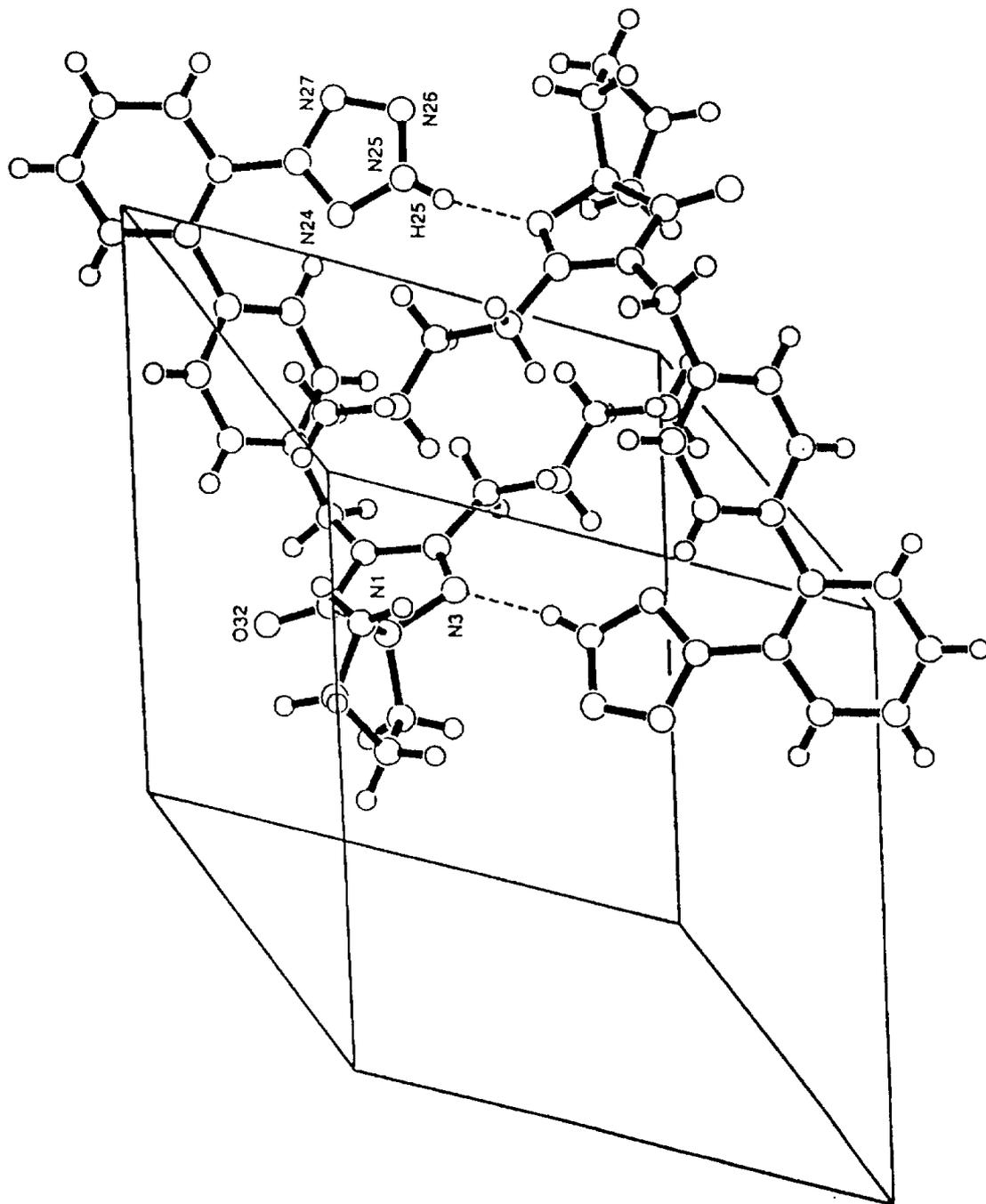


图 5