[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07C335/42
A61K 31/18 A61P 9/06

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00806318.4

[45] 授权公告日 2004 年 9 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1168712C

[22] 申请日 2000.4.4 [21] 申请号 00806318.4
[30] 优先权
[32] 1999. 4.16 [33] DE [31] 19917233.1
[86] 国际申请 PCT/EP2000/002984 2000.4.4
[87] 国际公布 WO2000/063167 英 2000.10.26
[85] 进入国家阶段日期 2001.10.16
[71] 专利权人 阿文蒂斯药物德国有限公司
地址 德国法兰克福
[72] 发明人 H·C·恩格勒特 U·格拉克
T·梅岑斯恩 H·施内德
审查员 旭 昀

[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 李华英

权利要求书 3 页 说明书 23 页 附图 4 页

[54] 发明名称 5－氯－2－甲氧基－N－(2－(4－甲氧基－3－甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)－苯甲酰胺的钠盐的晶形

[57] 摘要

本发明涉及5－氯－2－甲氧基－N－(2－(4－甲氧基－3－甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)－苯甲酰胺的钠盐的晶形，它们的制备方法、用途以及包含它们的药物制剂。

ISSN1008-4274

1、5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)-苯甲酰胺的钠盐的结晶变型1，它具有在使用 Cu $K_{\alpha 1}$ 照射的X射线衍射图中在以下衍射角2θ的X射线反射，以°表示：
强X射线反射：8.95°；
中等强度的X射线反射：7.10°, 11.35°, 12.15°, 15.40°, 22.80°, 23.00°, 23.50°。

2、5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)-苯甲酰胺的钠盐的结晶变型2，它具有在使用 Cu $K_{\alpha 1}$ 照射的X射线衍射图中在以下衍射角2θ的X射线反射，以°表示：
强X射线反射：7.15°, 11.10°, 22.85°, 23.10°, 26.80°；
中等强度的X射线反射：9.90°, 13.35°, 13.80°, 14.00°, 14.90°, 18.95°, 19.85°, 21.60°, 22.55°, 23.90°, 24.30°, 25.45°, 27.15°, 28.25°, 28.35°, 28.95°。

3、5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)-苯甲酰胺的钠盐的结晶变型3，它具有在使用 Cu $K_{\alpha 1}$ 照射的X射线衍射图中在以下衍射角2θ的X射线反射，以°表示：
强X射线反射：8.35°, 11.75°, 11.95°, 13.70°, 19.75°, 20.90°, 21.90°, 24.90°, 26.40°, 28.45°；
中等强度的X射线反射：12.45°, 15.80°, 16.45°, 18.10°, 18.45°, 19.35°, 19.45°, 21.40°, 22.20°, 23.00°, 25.15°, 25.45°, 30.15°。

4、5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)-苯甲酰胺的钠盐的结晶变型4，它具有在使用 Cu $K_{\alpha 1}$ 照射的X射线衍射图中在以下衍射角2θ的X射线反射，以°表示：
强X射线反射：8.70°, 8.95°, 10.85°, 12.20°, 20.50°, 21.30°, 23.85°；

中等强度的 X 射线反射：7.40°, 10.45°, 12.60°, 15.65°, 16.30°, 17.75°, 18.10°, 19.20°, 22.90°, 24.60°, 25.35°, 25.60°, 25.95°, 28.70°。

5、5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)-苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 1 的制备方法，该方法包括使 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺在甲醇和乙醇的混合物或甲醇、乙醇和水的混合物中、在从-10℃至+40℃的温度下与碱性钠化合物发生反应。

6、5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 2 的制备方法，该方法包括使 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺与碱性钠化合物在甲醇或甲醇和水的混合物中发生反应并将该混合物加热至+40℃至+80℃的温度。

7、5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 3 的制备方法，该方法包括使 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺与碱性钠化合物在甲醇中、在甲醇和水的混合物中、在四氢呋喃中、在二甲基甲酰胺中、在 N-甲基吡咯烷酮中或在二甲亚砜中或在甲醇和一种或多种溶剂：四氢呋喃、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮和二甲亚砜的混合物中发生反应，并在从-10℃至+40℃的温度下进行。

8、5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 4 的制备方法，该方法包括使 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺在乙醇或乙醇和水的混合物中、在从-10℃至+40℃的温度下与碱性钠化合物发生反应。

9、5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 2 的制备方法，该方法包括将存在于甲醇或甲醇和水的混合物中的 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 3 加热到+40℃至+80℃的温度。

10、5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 3 的制备方法，该方法包括将存在于乙醇或乙醇和水的混合物中的 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 4 加热到+75℃至+100℃的温度。

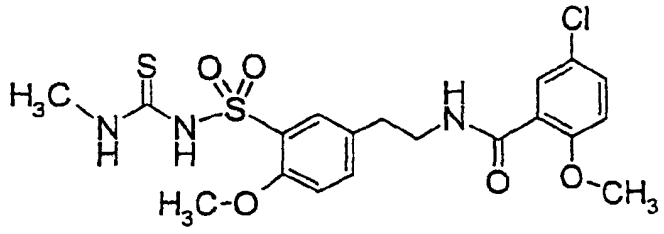
11、一种药物制剂，它含有一种或多种如权利要求 1 至 4 中任意一项所述的 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 1、2、3 或 4 以及可药用载体，所述药物制剂用于治疗或预防心律不齐、心脏的缺血性疾病或减弱的心肌收缩力，用于预防突发心跳停止，用于改善心脏移植中心功能，或者作为对 ATP 敏感的钾通道的抑制剂。

12、如权利要求 1 至 4 中的任意一项所述的 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型用于制备药物的用途，所述药物用于治疗或预防心律不齐、心脏的缺血性疾病或减弱的心肌收缩力，用于预防突发心跳停止，用于改善心脏移植中心功能，或者作为对 ATP 敏感的钾通道的抑制剂。

5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)-苯甲酰胺的钠盐的晶形

本发明涉及新颖的 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)-苯甲酰胺的钠盐的晶形，它们的制备方法、用途以及包含它们的药物制剂。

式 I 的 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)-苯甲酰胺



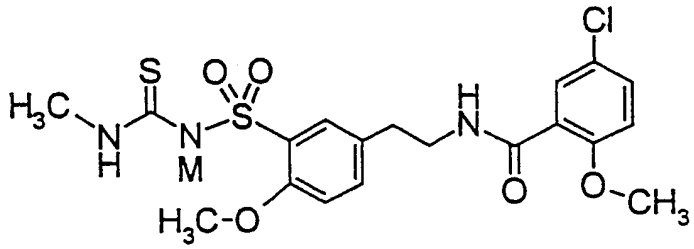
I

在下文中也简写为“苯甲酰胺 I”，例如，在美国专利 5 574 069 和 5 776 980 中以及相应的出版物例如 EP-A 612 724 中作了描述，这些文献都结合在此作为参考，其内容显而易见地是本说明书的一部分。苯甲酰胺 I 具有有价值的药理学性能。它能抑制对 ATP 敏感的钾通道并使例如在心脏的缺血性疾病中可能出现的心肌细胞的缩短的动作电位延长或正常化，而不会引起胰腺β-细胞的细胞膜的显著去极化和低血糖作用。苯甲酰胺 I 及其生理上容许的盐适合作为药物活性化合物用于预防和治疗各种疾病状态，例如心律不齐诸如心室纤维性颤动、心脏缺血性疾病或减弱的心肌收缩力，或者用于预防突发心跳停止。苯甲酰胺 I 和/或其生理上容许的盐优选以针对它们的组成和在具体病例中达到所需医疗作用的给药形式而专门配制的药物制剂的形式用于这些方面，例如以固体制剂诸如片剂或胶囊剂的形式或者以液体制剂诸如注射和输注用溶液的形式。

为了生产药物制剂，常常有利地采用含有酸基或碱基的特定盐形式的药物活性化合物，它们具有例如更好的溶解性、更好的吸收行为、更

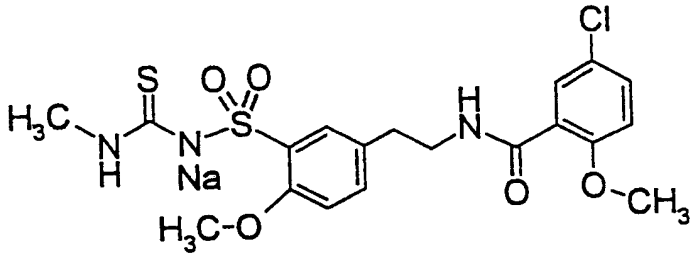
好的稳定性或通常更好的性能曲线。使用特定盐，例如，还可对活性化合物或药物制剂的制备有利，或者对符合药物调控当局的要求有利。特别是对于药物活性化合物溶液的生产，尤其是仅含有水或主要是水为溶剂的溶液，为了获得足够的溶解性，常常有利地采用合适的生理上容许的盐形式的药物活性化合物。

在苯甲酰胺I中硫脲基的与磺酰基键合的那个氮原子上的氢原子具有相对高的酸度。苯甲酰胺I可与碱形成盐，例如金属盐，其中氢原子被一价金属离子或1当量的多价金属离子取代，这可在形式上由式II表示



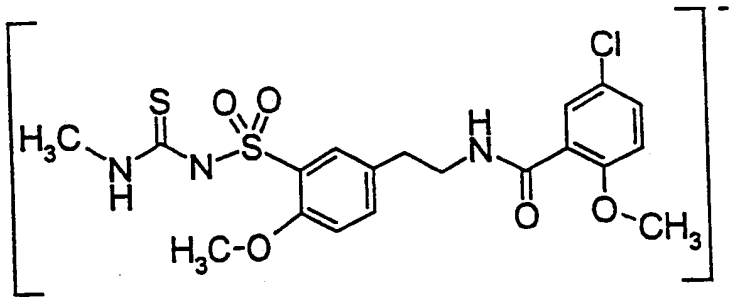
II

其中阳离子M可以是，例如一价金属阳离子或1当量的多价金属阳离子，例如钠离子、钾离子或1当量的钙离子或镁离子。用于药物制剂的有利的盐是苯甲酰胺I的钠盐，它可在形式上由式III表示。



III

但是，对各种固体或溶解的钠盐来说，在哪种情况下，式III都不能被理解为它显示了钠离子和有机阴离子的实际相对排列。钠离子还可位于相对阴离子中的原子的另一个位置，例如它可以是与硫脲基中的硫原子配位的。苯甲酰胺I的钠盐同样可以例如，由式IV表示



IV

但是，它也不能被理解为此处所示的单键和双键表示了实际的键合情况，或者它可以由实验式 $C_{19}H_{21}ClN_3NaO_5S_2$ 表示。

苯甲酰胺 I 的制备按照美国专利 5 574 069 和 5 776 980 以及相应的出版物例如 EP-A-612 724 中的详细描述进行：5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺在非质子传递溶剂二甲基甲酰胺中使用氢化钠去质子化，然后将其与异硫氰酸甲酯反应。此处没有描述从该反应混合物立即分离产生的苯甲酰胺 I 的钠盐，也没有更详细地描绘钠盐的特性。通过将反应混合物倒入盐酸中，钠盐转化为式 I 的中性磺酰硫脲，其通过过滤分离。钠盐本身只能非常困难地从在先技术中描述的反应混合物分离。盐保持澄清地溶解于得到的反应混合物中。通过冷却或蒸发不可能沉淀出可滤过的固体。随着非极性溶剂诸如象二异丙醚的加入，反应产物以严重污染的油形式沉淀，它不适合用于药物制剂，并且只有在经过繁复的纯化处理后才是有用的。另外，在现有技术中记载的制备钠盐的方法中采用氢化钠并释放出氢气，这使得在用于进行大规模工业生产的装置和安全性测量方面需要采取复杂的预防措施。本发明的一个目的是以适于进行大规模工业生产的简单的方式有效地制备适于药物用途形式的苯甲酰胺 I 的钠盐。

现已发现：苯甲酰胺 I 的钠盐可以通过苯甲酰胺 I 与碱性钠化合物例如氢氧化钠或醇钠反应而以适于药物用途的固体晶形制备。令人吃惊的是，原来此时苯甲酰胺 I 的钠盐固体结晶可以许多不同的结晶变型存在，即以多晶型存在，它们可以通过调节反应条件和/或结晶条件具体制备，并且它们的物理化学性能不同。因此这些结晶变型的例如溶解性、溶解速率或在药物加工过程中的行为不同，使得可以从单一母化合物开始生产具有不同性能特征的药物制剂。于是本发明涉及 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的结晶钠盐，特别是涉及例如以下文所示的物理化学数据为特征的 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的结晶钠盐的单个多晶型。本发明特别涉及：

在使用 Cu $K_{\alpha 1}$ 照射的 X 射线衍射图中具有在以下衍射角 2θ（以°

表示）的 X 射线反射的、5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 1（多晶型 1）：
强 X 射线反射：8.95°；
中等强度的 X 射线反射：7.10°，11.35°，12.15°，15.40°，22.80°，23.00°，23.50°；

在使用 Cu $K_{\alpha 1}$ 照射的 X 射线衍射图中具有在以下衍射角 2θ（以°表示）的 X 射线反射的、5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 2（多晶型 2）：
强 X 射线反射：7.15°，11.10°，22.85°，23.10°，26.80°；
中等强度的 X 射线反射：9.90°，13.35°，13.80°，14.00°，14.90°，18.95°，19.85°，21.60°，22.55°，23.90°，24.30°，25.45°，27.15°，28.25°，28.35°，28.95°；

在使用 Cu $K_{\alpha 1}$ 照射的 X 射线衍射图中具有在以下衍射角 2θ（以°表示）的 X 射线反射的、5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 3（多晶型 3）：
强 X 射线反射：8.35°，11.75°，11.95°，13.70°，19.75°，20.90°，21.90°，24.90°，26.40°，28.45°；
中等强度的 X 射线反射：12.45°，15.80°，16.45°，18.10°，18.45°，19.35°，19.45°，21.40°，22.20°，23.00°，25.15°，25.45°，30.15°；

在使用 Cu $K_{\alpha 1}$ 照射的 X 射线衍射图中具有在以下衍射角 2θ（以°表示）的 X 射线反射的、5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 4（多晶型 4）：
强 X 射线反射：8.70°，8.95°，10.85°，12.20°，20.50°，21.30°，23.85°；
中等强度的 X 射线反射：7.40°，10.45°，12.60°，15.65°，16.30°，17.75°，18.10°，19.20°，22.90°，24.60°，25.35°，25.60°，25.95°，28.70°。

所示的 X 射线衍射数据是从在由 Stoe(Darmstadt，德国)购得的 STADIP 双环衍射仪上透射结晶粉末得到的。所示的 X 射线反射的衍射

角 2θ是舍入成 0.05°的倍数的值。具有 50%或更高的圆整相对强度的最强反射强度的 X 射线反射在此处指定为强 X 射线反射，而具有 20%或更高但小于 50%的圆整相对强度的最强反射强度的 X 射线反射在此处指定为中等强度的 X 射线反射。用于对结晶变型 1、2、3 和 4 进一步特性化的有用的关于 X 射线衍射图的其他详细描述见下文。在所示条件下得到的 X 射线衍射图显示于图 1 至 4 中（图 1 为结晶变型 1 的衍射图，图 2 时结晶变型 2 的衍射图，图 3 是结晶变型 3 的衍射图，图 4 是结晶变型 4 为衍射图）。图中，衍射角 2θ（以°表示）绘制在横坐标方向上，而强度绘制在纵坐标方向上。

苯甲酰胺 I 的钠盐的结晶变型 1、2、3 和 4 是晶状良好的无色固体，它们可被很好地滤过，可快速干燥，甚至可以干燥状态倾泻。这些固体在习惯温度下以及在中等至更高的大气湿度下储存时是稳定的。根据结晶变型，它们具有优良的水溶解性，因此它们特别有利地适合用于药物制剂，特别是用于生产例如打算用于静脉给药的溶液，而且可用于生产要口服给药的药物形式。由于它们的高可结晶性，本发明的结晶变型可以利用简单的方式以允许药物应用的高纯度得到而无需另外的纯化步骤，因此本质上简化了以大规模工业化制备活性化合物的生产过程，并因节省了时间、设备和溶剂而降低了成本。本发明包括苯甲酰胺 I 的结晶钠盐，特别是其无溶剂形式和溶剂化物例如水合物或与醇诸如甲醇或乙醇的加合物形式的结晶变型 1、2、3 和 4。

本发明还涉及苯甲酰胺 I 的钠盐的制备方法，特别是可得到结晶钠盐、尤其是上述结晶变型 1、2、3 和 4 的方法。5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐通常可利用这样的方法制备：使 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺在溶剂（或稀释剂）或溶剂混合物的存在下与碱性钠化合物反应。通过调节方法的参数，可以得到所需晶形的盐。反应的工艺实施和产物的分离可以通过本领域技术人员熟知的习惯标准方法进行。

用于将苯甲酰胺 I 转化为钠盐的合适的碱性钠化合物是，例如氢氧

化钠和醇钠，特别是(C_1-C_4)-链烷醇的钠盐诸如甲醇钠（ = sodium methylate ）、乙醇钠（ = sodium ethylate）或丙醇钠（ = sodium propylate），还可以是例如钠化合物诸如碳酸钠或碳酸氢钠。优选的碱性钠化合物是氢氧化钠、甲醇钠和乙醇钠，特别是氢氧化钠。在苯甲酰胺Ⅰ向盐的转化过程中，也可以存在两种或多种碱性钠化合物，例如氢氧化钠加上甲醇钠和乙醇钠二者或二者之一。钠化合物诸如氢氧化钠或醇钠优选以基于苯甲酰胺Ⅰ的等摩尔量或过量使用。特别优选的是每摩尔苯甲酰胺Ⅰ使用约 1 至约 2 摩尔的、更特别优选约 1 至约 1.5 摩尔的、尤为优选约 1 至约 1.3 摩尔的氢氧化钠和/或醇钠。碱性钠化合物可以固体形式或以溶液或悬浮液的形式使用。

用于苯甲酰胺Ⅰ向钠盐转化的优选溶剂是极性有机溶剂，例如醇，特别是(C_1-C_4)-链烷醇诸如甲醇、乙醇、正丙醇或异丙醇，醚诸如四氢呋喃、二噁烷或乙二醇和二甘醇的一-和二甲醚以及一-和二乙醚，酰胺诸如二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮，以及其他溶剂例如二甲亚砜。也可以使用两种或多种溶剂的混合物，特别是两种或多种上述溶剂的混合物，例如两种醇的混合物诸如甲醇和乙醇的混合物或者一种或多种醇与一种或多种醚的混合物。此外，单独的溶剂和两种或多种溶剂的混合物也可以在水的存在下或者作为与水的混合物使用。两种或多种有机溶剂的混合物或有机溶剂与水的混合物可以以任何所需数量比含有各组分，所选择的数量比最好使得存在单相溶剂混合物。优选的溶剂是甲醇、乙醇、甲醇和乙醇的混合物、甲醇和水的混合物、乙醇和水的混合物、以及甲醇、乙醇和水的混合物。溶剂或溶剂混合物的量可以选择使得起始化合物，即苯甲酰胺Ⅰ和碱性钠化合物，是溶解的，但该量也可以选择使得一种或两种起始化合物仅部分溶解并存在悬浮液。即使存在悬浮液，也令人惊奇地定量得到了高纯度的苯甲酰胺Ⅰ的钠盐。

苯甲酰胺Ⅰ与碱性钠化合物的反应可以在宽温度范围内进行。优选在约-10℃至约+100℃的温度下进行，当在大气压下操作时，特别优选在从约-10℃至所用溶剂或溶剂混合物的沸点的温度下进行。特别优选在从约-10℃至约+50℃的温度下进行，更特别优选从约 0℃至约+35℃，

尤其是从约+5℃至约+35℃。在制备本发明的钠盐时，通常有益的是确立许多连续的温度或温度范围，例如一开始通过加热至较高的温度使苯甲酰胺Ⅰ形成溶液，然后降低温度并加入碱性钠化合物，之后再进一步降低温度以使钠盐分离。盐的形成同样可以在宽范围的压力下进行，例如在从约 0 巴至约 10 巴的压力下。它可以在大气压下进行，即在约 1 巴（10^5 帕）下进行，但它也可在更低的压力下进行，例如在真空中同时通过蒸馏除去溶剂，或者在更高的压力下进行，例如如果打算加热至溶剂沸点以上的温度的话。优选在从约 1 巴至约 5 巴的压力下进行，特别是约 1 巴至约 2.5 巴。

苯甲酰胺Ⅰ向其钠盐的转化可以在常规设备中进行。大规模生产时，优选在常规搅拌容器中分批操作进行，例如在玻璃或搪瓷容器或不锈钢容器中。可以一开始加入苯甲酰胺Ⅰ然后加入碱性钠化合物，或者可以一开始加入碱性钠化合物然后加入苯甲酰胺Ⅰ，或者这两种起始化合物也可以同时计量加入到反应容器中。物质的加入可以一份或分成多份进行，或者可以连续计量加入。苯甲酰胺Ⅰ与碱性钠化合物的实际反应通常在短时间后就完全结束。特别是在以相对大规模分批生产的情况下，钠盐分离之前混合物有利地在确定的条件下搅拌一些时间，例如约 1 至约 30 小时。

后处理优选通过利用过滤或离心分离所得苯甲酰胺Ⅰ的固体结晶钠盐来进行。钠盐可以从苯甲酰胺Ⅰ与碱性钠化合物在其中进行反应的溶剂或溶剂混合物分离，并在进行该反应的温度下进行。不过，根据反应进行的条件，为了获得高收率和高纯度，也可有利地在分离钠盐之前首先将混合物冷却到相对低的温度，例如冷却至室温或约 0℃，和/或在大气压下或在真空中通过蒸馏除去部分溶剂和/或加入一种或多种另外的溶剂，例如钠盐在其中相对不溶的醇或醚。分离的钠盐然后可照常洗涤和干燥，如果需要，例如通过重结晶进一步纯化。

本发明特别涉及从苯甲酰胺Ⅰ和碱性钠盐制备苯甲酰胺Ⅰ的钠盐的方法，其中通过确定的对一种或多种反应参数的调节，例如通过选择苯甲酰胺 Ⅰ 与碱性钠化合物进行反应和/或钠盐发生结晶的溶剂和/或温

度，可以特定地得到上述钠盐的结晶变型 1、2、3 或 4。如果没有特别指示，上述对进行盐形成的说明可相应地用于下文描述的这些方法。

本发明因此涉及 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 1 的制备方法，该方法包括使 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺在甲醇和乙醇的混合物或甲醇、乙醇和水的混合物中、在从约-10℃至约+40℃的温度下与碱性钠化合物发生反应。优选该方法在从约 0℃至约+35℃的温度下进行，特别优选从约+20℃至约+30℃。用于将苯甲酰胺 I 转化为钠盐的碱性钠化合物优选氢氧化钠。包含在一种起始物质的溶液或悬浮液中、以及包含在第二种起始物质的溶液或悬浮液中的各种溶剂的比例是可以变化的。对于苯甲酰胺 I 与碱性钠化合物在其中进行反应的溶剂混合物的制备来说，如果反应在甲醇和乙醇的混合物中进行，则甲醇和乙醇基本上优选以约 0.5 至约 2 体积份的乙醇比 1 体积份的甲醇这样的比例使用，特别优选约 0.8 至约 1.2 体积份的乙醇比 1 体积份的甲醇，例如约 1 体积份的乙醇比 1 体积份的甲醇。在所用的溶剂混合物中除了甲醇和乙醇以外可存在的水的量也是可变的。对于苯甲酰胺 I 与碱性钠化合物在其中进行反应的溶剂混合物的制备来说，如果该过程在甲醇、乙醇和水的混合物中进行，则大体上水优选以这样的体积使用：以甲醇和乙醇的体积之和计，为约 0.001 至约 0.1 体积份的水比 1 体积份的甲醇加乙醇，特别优选为约 0.005 至约 0.05 体积份的水比 1 体积份的甲醇加乙醇，例如约 0.01 体积份的水比 1 体积份的甲醇加乙醇。对于所述的该方法以及其他所有方法，采用指示溶剂混合物的体积份来指示当进行反应时在一起使用的各纯溶剂的相对量。所指示的体积份不涉及所得混合物中因发生混合作用而可能有所不同的相对体积。

本发明还涉及 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 1，它可通过上述制备这种结晶变型的方法得到，特别是通过在下述实施例 3 中指示的操作和例如关于温度或定量比的反应条件下进行的方法得到。

本发明还涉及 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 2 的制备方法，该方法包括使 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺与碱性钠化合物在甲醇或甲醇和水的混合物中发生反应，同时将该混合物加热至约+40℃或更高的温度，例如加热至约+40℃至约+80℃的温度。优选在该过程中混合物加热至约+40℃至约+70℃的温度，特别优选加热至约+50℃至约+70℃。加热时间取决于各种情况下所选择的过程，一般是约 4 至约 30 小时，优选约 4 至约 20 小时。如果需要，可以通过分析从所取的样品分离的钠盐是否已完全形成结晶变型 2 来确定。与上文中对制备苯甲酰胺 I 的钠盐的普遍描述一样，当进行所述的该方法以及其他方法时，可以有利地设定许多连续的不同温度。例如，在这种制备结晶变型 2 的方法中，苯甲酰胺 I 和碱性钠化合物可以首先在相对低的温度下混合在一起，例如在室温下或在从约+20℃至约+30℃的温度下，然后该混合物可以根据指示加热，并最终在分离钠盐之前再次设定较低的温度，例如从约 0℃至约+10℃的温度。用于将苯甲酰胺 I 转化为钠盐的碱性钠化合物优选氢氧化钠。如果反应在甲醇和水的混合物中进行，包含在一种起始物质的溶液或悬浮液中、以及包含在第二种起始物质的溶液或悬浮液中的各种溶剂的比例是可以变化的。对于苯甲酰胺 I 与碱性钠化合物在其中进行反应的溶剂混合物的制备来说，如果反应在甲醇和水的混合物中进行，则大体上甲醇和水优选以约 0.001 至约 0.1 体积份的水比 1 体积份的甲醇这样的比例使用，特别优选约 0.005 至约 0.05 体积份的水比 1 体积份的甲醇这样的比例，例如约 0.02 体积份的水比 1 体积份的甲醇。

本发明还涉及 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 2，它可通过上述制备这种结晶变型的方法得到，特别是通过在下述实施例 7 中指示的操作和例如关于温度或定量比的反应条件下进行的方法得到。

本发明进一步涉及 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 3 的制备方法，

该方法包括使 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺与碱性钠化合物在甲醇中、在甲醇和水的混合物中、在四氢呋喃中、在二甲基甲酰胺中、在 N-甲基吡咯烷酮中或在二甲亚砜中或在甲醇和一种或多种溶剂：四氢呋喃、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮和二甲亚砜的混合物中发生反应，并在从约-10℃至约+40℃的温度下发生反应。优选该方法在从约 0℃至约+35℃的温度下进行，特别优选从约+20℃至约+30℃。用于将苯甲酰胺 I 转化为钠盐的碱性钠化合物优选氢氧化钠或(C_1-C_4)-醇钠，特别优选氢氧化钠、甲醇钠或乙醇钠，尤其是氢氧化钠。优选的溶剂是甲醇和甲醇与水的混合物，特别是甲醇。

如果反应在溶剂混合物中进行，例如在甲醇和水的混合物、甲醇和 N-甲基吡咯烷酮的混合物、甲醇和四氢呋喃的混合物或甲醇与二甲亚砜的混合物中进行，包含在一种起始物质的溶液或悬浮液中、以及包含在第二种起始物质的溶液或悬浮液中的各种溶剂的比例是可以变化的。对于苯甲酰胺 I 与碱性钠化合物在其中进行反应的溶剂混合物的制备来说，如果反应在甲醇和水的混合物中进行，则大体上甲醇和水优选以约 0.001 至约 0.1 体积份的水比 1 体积份的甲醇这样的比例使用，特别优选约 0.005 至约 0.05 体积份的水比 1 体积份的甲醇这样的比例，例如约 0.02 体积份的水比 1 体积份的甲醇。对于苯甲酰胺 I 与碱性钠化合物在其中进行反应的溶剂混合物的制备来说，如果反应在甲醇和 N-甲基吡咯烷酮的混合物中进行，则大体上甲醇和 N-甲基吡咯烷酮优选以约 0.05 至约 1 体积份的 N-甲基吡咯烷酮比 1 体积份的甲醇这样的比例使用，特别优选约 0.1 至约 0.5 体积份的 N-甲基吡咯烷酮比 1 体积份的甲醇，例如约 0.4 体积份的 N-甲基吡咯烷酮比 1 体积份的甲醇。对于苯甲酰胺 I 与碱性钠化合物在其中进行反应的溶剂混合物的制备来说，如果反应在甲醇和四氢呋喃的混合物中进行，则大体上甲醇和四氢呋喃优选以约 5 至约 40 体积份的四氢呋喃比 1 体积份的甲醇这样的比例使用，特别优选约 10 至约 30 体积份的四氢呋喃比 1 体积份的甲醇，例如约 20 体积份的四氢呋喃比 1 体积份的甲醇。

与上文中对制备苯甲酰胺Ⅰ的钠盐的普遍描述一样，当进行所述的该方法以及其他方法时，可以有利地向该混合物中另外加入一种或多种其他溶剂用于分离钠盐。例如，在这种制备结晶变型3的方法中，可以将溶剂诸如乙醇、异丙醇或二异丙醚加入到混合物中，或者可以将混合物计量加入到溶剂诸如象乙醇中，乙醇、异丙醇或二异丙醚的量是可变的。如果苯甲酰胺Ⅰ与碱性钠化合物的反应在甲醇或甲醇和水的混合物中进行且要加入另外的溶剂用于分离钠盐，则优选使用乙醇。在从甲醇和乙醇的混合物或甲醇、乙醇和水的混合物分离这种类型的钠盐时，乙醇优选以约0.5至约10体积份的乙醇比1体积份的甲醇这样的比例使用，特别优选以约1至约5体积份的乙醇比1体积份的甲醇这样的比例使用。在这种制备结晶变型3的方法中，产物的分离优选不加入另外的溶剂进行。

本发明还涉及 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型3，它可通过上述制备这种结晶变型的方法得到，特别是通过在下述实施例1、2、4、5和11 中指示的操作和例如关于温度、溶剂和定量比的反应条件下进行的方法得到。

本发明还涉及 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型4的制备方法，该方法包括使 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺在乙醇或乙醇和水的混合物中、在从约-10℃至约+40℃的温度下与碱性钠化合物发生反应。优选该方法在从约 0℃至约+35℃的温度下进行，特别优选从约+20℃至约+30℃。用于将苯甲酰胺Ⅰ转化为钠盐的碱性钠化合物优选氢氧化钠。如果反应在乙醇和水的混合物中进行，包含在一种起始物质的溶液或悬浮液中、以及包含在第二种起始物质的溶液或悬浮液中的各溶剂的比例是可以变化的。对于苯甲酰胺Ⅰ与碱性钠化合物在其中进行反应的溶剂混合物的制备来说，如果反应在乙醇和水的混合物中进行，则大体上乙醇和水优选以约0.001至约0.1体积份的水比1体积份的乙醇这样的比例使用，特别优选约

0.005 至约 0.05 体积份的水比 1 体积份的乙醇，例如约 0.02 体积份的水比 1 体积份的乙醇。

本发明还涉及 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 4，它可通过上述制备这种结晶变型的方法得到，特别是通过在下述实施例 6 中指示的操作和例如关于温度或定量比的反应条件下进行的方法得到。

此外本发明涉及苯甲酰胺 I 的钠盐的各种结晶变型可以彼此转化的方法，例如通过在特定溶剂或溶剂混合物中通过调节特定温度将一种结晶变型转化为另一种结晶变型，如果合适的话加入辅助剂诸如象分散剂或要产生的结晶变型的晶种。对于下文所述的这些方法，相应地适用上文中有关从苯甲酰胺 I 制备苯甲酰胺 I 的钠盐的操作的说明。例如，一种结晶变型向另一种结晶变型的转化也可以在大气压下进行或者可以在抬高的压力下在抗压反应器中进行，例如在约 1 巴至约 5 巴的压力下进行，或者产物的分离可以通过过滤或离心进行，如果需要在通过蒸馏除去部分溶剂后进行和/或加入一种或多种另外的溶剂进行和/或在冷却后进行产物分离。

本发明于是涉及 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 2 的制备方法，该方法包括将存在于甲醇或甲醇和水的混合物中的 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 1 或结晶变型 3 加热至约+40℃或更高的温度，例如加热至约+40℃至约+80℃的温度。该转化优选在甲醇中进行。该转化优选通过加热至约+40℃至约+70℃的温度进行，特别优选加热至约+50℃至约+70℃的温度。加热时间取决于各种情况下选择的操作。一般说来，为了完全转化，加热进行约 4 至约 30 小时，优选约 4 至约 20 小时，特别优选约 5 至约 10 小时。如果需要，可以通过分析从取出的样品分离的钠盐是否已完全转化为结晶变型 2 来确定。如果反应在甲醇和水的混合物中进行，则各溶剂的比例是可变的。如果反应在甲醇和水的混合物中进行，则水优选以约 0.001 至约 0.1 体积份的水比 1 体积份的甲

醇这样的比例使用，特别优选约 0.005 至约 0.05 体积份的水比 1 体积份的甲醇这样的比例。

本发明还涉及 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 2，它可通过上述方法、特别是在下述实施例 8 和 9 中指示的例如关于温度或定量比的反应条件下从结晶变型 1 或结晶变型 3 得到。

本发明也涉及 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 3 的制备方法，该方法包括将存在于乙醇或乙醇和水的混合物中的 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 4 加热至约+75℃或更高的温度，例如加热至约+75℃至约+100℃的温度。该转化优选在乙醇中进行。该转化优选通过加热至约+75℃至约+95℃的温度进行，特别优选加热至约+85℃至约+95℃的温度，尤其是加热至+85℃至约+90℃的温度。加热时间取决于各种情况下选择的操作。一般说来，为了完全转化，加热进行约 4 至约 30 小时，优选约 6 至约 20 小时。如果需要，可以通过分析从取出的样品分离的钠盐是否已完全转化为结晶变型 3 来确定。如果反应在乙醇和水的混合物中进行，则各溶剂的比例是可变的。如果反应在乙醇和水的混合物中进行，则水优选以约 0.001 至约 0.1 体积份的水比 1 体积份的乙醇这样的比例使用，特别优选约 0.005 至约 0.05 体积份的水比 1 体积份的乙醇这样的比例。

本发明还涉及 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 3，它可通过上述方法、特别是在下述实施例 10 中指示的例如关于温度或定量比的反应条件下从结晶变型 4 得到。

一种结晶变型向另一种结晶变型的转化也可以原位进行，也就是说，可以首先利用上述的一种方法从苯甲酰胺 I 和碱性钠化合物生产出苯甲酰胺 I 的钠盐的某种结晶变型，然后这种结晶变型可以通过上述的一种转化方法不经分离就转化为另一种结晶变型。

需要作为上述通过与碱性钠化合物反应制备其钠盐的方法的原料的苯甲酰胺 I 可以从商业上购得的化合物开始制备，例如通过美国专利 5 574 069 和 5 776 980 以及相应的出版物例如 EP-A-612 724 中描述的方法。按照这些方法，例如，2-(4-甲氧基苯基)乙胺首先在吡啶中用 5-氯-2-甲氧基苯甲酰氯酰化得到 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基苯基)乙基)苯甲酰胺，该化合物通过加入到冷的氯磺酸中而转化为 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-氯磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺，该磺酰氯在水/丙酮中用氨转化为 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺，如已经解释过的那样，该磺酰胺首先在二甲基甲酰胺中与氢化钠反应，然后与异硫氰酸甲酯反应，且该反应混合物通过加入到盐酸水溶液中进行后处理。关于细节，参照美国专利 5 574 069 和 5 776 980 以及相应出版物例如 EP-A-612 724 中的详细描述，这些文献结合在此作为参考，它们各自的内容是本说明书的一部分。用于制备本发明的各晶形钠盐的苯甲酰胺 I 可以直接使用在其制备中得到的形式，或者其可以首先用例如溶剂洗涤和/或干燥或者用另一种方式进行处理。有利地，苯甲酰胺 I 的干燥可以省却，并且它可以湿的形式用于制备钠盐，特别是如果所含的溶剂与按照本发明制备钠盐时的溶剂相同的话。

5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的结晶钠盐和结晶变型 1、2、3 和 4 的药理学性能以及它们可能的用于医疗和预防疾病的用途，如果这些物质以溶解形式存在于靶器官或靶细胞中的话，则是与固体的原始形式无关的，并因此对应于美国专利 5 574 069 和 5 776 980 以及相应出版物例如 EP-A-612 724 中描述的那些。象苯甲酰胺 I 及其生理上容许的盐一样，通常其结晶变型 1、2、3 和 4 形式的钠盐正是如此阻断 ATP 缺乏性疾病中心肌细胞中对 ATP 敏感的钾通道，诸如在局部缺血时心肌细胞中发生的那样（ATP = 三磷酸腺苷）。由 ATP 浓度的降低引起的对 ATP 敏感的钾通道的开放导致动作电位持续时间缩短并视为是可导致突发心跳停止的所谓折返性心律不齐的原因之一。通过使用本发明的苯甲酰胺 I 的钠盐的

结晶变型，可以阻止钾通道的这种有害的开放。结晶变型 1、2、3 和 4 的作用可以例如用美国专利 5 574 069 和 5 776 980 以及相应出版物例如 EP-A-612 724 中描述的药理学模型进行研究，这些文献结合在此作为参考，它们各自的内容是本说明书的一部分。

本发明的苯甲酰胺Ⅰ的钠盐的结晶变型以它们的抗纤颤作用而因此是用于治疗和预防来源非常不同的心律不齐的有价值的药物，并可用作抗心律失常药，特别是用于预防因心律不齐引起的突发心跳停止。心脏的心律失常疾病的实例是室上心律不齐，例如心房性心博过速、心房扑动或阵发性室上心律不齐，或者心室性心律不齐，诸如室性期外收缩，但特别是有生命危险的心室性心博过速和尤其危险的心室纤维性颤动。它们特别适于心律不齐是因冠状脉管狭窄引起的那些情况，诸如象在心绞痛中或在急性心肌梗塞过程中发生的，或作为心肌梗塞的长期结果出现的。因此它们通常适合用于心脏的缺血性疾病，并特别适于梗死后的病人以防止突发心跳停止。其中这种类型的心律不齐和/或突发心跳停止是由心律不齐的作用导致的其他综合征是例如心肌机能不全或因长期升高的血压导致的心肥大。

另外，本发明的苯甲酰胺Ⅰ的钠盐的结晶变型可以正向影响心脏的下降的收缩力。在这种情况下，心脏收缩力的与疾病有关的逐渐下降可以例如是在心肌机能不全中涉及的，但也可以是急性情况诸如在休克的作用的情况下的心力衰竭。同样，通过在心脏移植的过程中给药本发明的苯甲酰胺Ⅰ的钠盐的结晶变型，心脏可以在手术后更迅速更可靠地恢复其机能性容量。同样可应用于对心脏的需要通过麻痹溶液使心脏活性暂时中止的手术。本发明的苯甲酰胺Ⅰ的钠盐的结晶变型还可以用于在取出之前和取出过程中保护供体中的器官，用于例如在治疗过程中或在生理浴液中储存时以及在转移到接受者的体内过程中保护已取出的器官。本发明的结晶变型还可以用于治疗和预防迷走神经机能障碍。

本发明的苯甲酰胺Ⅰ的钠盐的结晶变型因此可作为独立的药物、彼此混合或者以药物制剂（或药物组合物）的形式用于动物，优选用于哺乳动物，特别是人。本发明因此还涉及本发明的苯甲酰胺Ⅰ的结晶钠盐

和苯甲酰胺Ⅰ的钠盐的结晶变型用作药物的用途,它们抑制对ATP敏感的钾通道的用途，以及特别是它们在上述综合征的治疗和预防中的用途，还有它们用于生产为此目的的药物的用途。本发明还涉及含有作为活性成分的有效剂量的苯甲酰胺Ⅰ的结晶钠盐的药物制剂,特别是含有按照本发明的一种或多种结晶变型 1、2、3 和 4 形式的苯甲酰胺Ⅰ的钠盐，并含有可药用载体，即一种或多种载体和/或赋形剂。这些药物制剂含有例如苯甲酰胺Ⅰ的钠盐的结晶变型 1 和可药用载体,或者苯甲酰胺Ⅰ的钠盐的结晶变型 2 和可药用载体,或者苯甲酰胺Ⅰ的钠盐的结晶变型 3 和可药用载体,或者苯甲酰胺Ⅰ的钠盐的结晶变型 4 和可药用载体，或者例如本发明的两种结晶变型诸如变型 1 和 2、或者变型 1 和 3、或者变型 1 和 4、或者变型 2 和 3、或者变型 2 和 4、或者变型 3 和 4，再加上可药用载体。

药物制剂通常含有例如约 0.2 至约 800mg、优选约 1 至约 400mg 的本发明的苯甲酰胺 Ⅰ 的钠盐的结晶变型和一种或多种药学上无害的载体和/或赋形剂（或添加剂或助剂），以及如果需要，一种或多种其他活性化合物。不过，根据药物制剂的性质，所含的苯甲酰胺Ⅰ的钠盐的量也可以更大。药物制剂可以用本质上已知的方式生产。为此，将一种或多种本发明的苯甲酰胺 Ⅰ 的钠盐的结晶变型和一种或多种固体或液体药物载体和/或赋形剂一起制成合适的给药剂型，如果需要制备联合制剂的话,还可加上一种或多种具有治疗或预防作用的其他药物活性化合物，然后它们可用作人类医学或兽医学中的药物。在制备液体药物剂型、特别是例如用于静脉给药的溶液时,还可有利地进行冷冻干燥步骤。为此，将苯甲酰胺Ⅰ的钠盐溶解，良好的水溶性和高溶解速率是特别有益的，并在无菌过滤后将溶液冷冻干燥。所得到的并适当包装的冷冻干燥产物然后在给药前再次溶解，例如溶于水中。药物制剂通常含有约 0.5 至约 90 重量%的本发明的苯甲酰胺Ⅰ的钠盐的结晶变型，但根据制剂的性质，含量也可以例如更高。可能的其他药物活性化合物是，例如具有心血管活性的其他物质，诸如象钙拮抗剂、NO 供体或 ACE 抑制剂。如果需要，例如，还可含有一种或多种维生素作为另外的活性化合物。

用于药物制剂的合适载体是适于例如肠内给药（例如口服）、胃肠外给药（例如静脉、肌内或皮下给药）、局部或经皮给药或适于其他给药形式例如植入物、并且不会以不期望的方式与苯甲酰胺Ⅰ的钠盐发生反应的有机和/或无机物质，例如水、生理盐水溶液、植物油、苯甲醇、聚乙二醇、甘油三醋酸酯、明胶、糖类诸如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石、羊毛脂、凡士林。对于胃肠外给药、例如通过注射或输注给药来说，优选使用溶液，特别优选水溶液。对于口服或直肠给药来说，优选使用溶液，特别优选水溶液或油性溶液、悬浮液、乳液、片剂、包衣片剂、胶囊剂、糖浆剂、汁液、滴剂或栓剂。对于局部给药，优选使用软膏剂、膏霜、糊剂、洗液、凝胶、喷雾剂、泡沫剂、气溶胶、粉末剂或溶液，例如在水或醇诸如乙醇、异丙醇或 1,2-丙二醇或其彼此的混合物或与水的混合物中的溶液。特别是对于局部应用来说，脂质体制剂也是合适的。药物制剂还可含有例如赋形剂诸如稳定性、润湿剂、乳化剂、盐、润滑剂、防腐剂、影响等渗压的试剂、用于实现贮存作用的试剂、缓冲物质、着色剂、调味剂和/或芳化剂。

例如，对于治疗心律不齐或预防突发心跳停止来说，本发明的苯甲酰胺 Ⅰ 的钠盐的结晶变型的给药剂量将根据习惯针对个体病情进行调节以获得最佳作用。因此它取决于要治疗疾病的性质和严重程度、要治疗的人或动物的性别、年龄、体重和个体响应能力、变型、给药方式、进行的治疗是急性的或慢性的还是预防性的，或者取决于除了本发明的苯甲酰胺Ⅰ的钠盐的结晶变型以外是否还给药其他活性化合物。通常，所用的剂量是至少约 0.01mg，优选至少约 0.1mg，特别是至少约 1mg，并且至多是约 100mg，优选至多约 10mg，特别是如果是进行预防的话（上述所有 mg 数据是对约 75kg 重的成人给药的每公斤体重和每天给药的本发明的结晶变型的 mg 数）。该剂量可以作为单剂或分成若干、例如 2、3 或 4 个单剂给药。特别是当治疗心律不齐的急性病例时，例如在加强护理单位中，胃肠外给药可以是有利的。在危险情况下优选的剂量可以是约 10mg 至约 100mg 每 kg 体重每天，并且可以作为例如静脉连续输注给药。如果合适，根据个体行为，可能需要从所示剂量向上

偏离或向下偏离。

由于它们对 ATP 敏感型钾通道的抑制作用，除了作为人和兽医学中的药物活性化合物以外，本发明的苯甲酰胺 I 的钠盐的结晶变型也可用作科学工具或者帮助进行例如有关打算影响这种类型的钾通道的生化研究，还可用于诊断目的，例如用于细胞样品或组织样品的体外诊断。本发明的苯甲酰胺 I 的钠盐的结晶变型还可用作生产其他药物活性化合物的中间体。

以下实施例阐述了本发明。

实施例 1

将 40kg 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺悬浮于在搪瓷搅拌容器中的 80 升甲醇中并将温度调节至 27℃。然后在 10 至 15 分钟过程中计量加入 4.7kg 氢氧化钠在 58 升甲醇和 3.2 升水中的溶液。该混合物在 27℃下搅拌 3 小时。然后边搅拌边加入 136 升乙醇。该混合物然后在 20℃至 25℃下搅拌 1 小时。滤出沉淀的产物并用乙醇洗涤。干燥后，得到 38.2kg 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 3。

实施例 2

将 4.4kg 氢氧化钠在 20℃至 23℃下在搅拌容器中完全溶于 160 升甲醇。然后向该溶液中加入 51kg 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺。将该混合物在 20℃至 23℃下加入到 625kg 乙醇中。得到稀薄的悬浮液，其在 20℃至 23℃下再搅拌 3 小时。滤出产物并用乙醇洗涤。干燥后，得到 48kg 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 3。

实施例 3

将 40kg 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺悬浮于在搪瓷搅拌容器中的 80 升甲醇和 136 升乙醇的混合物中并将温度调节至 27℃。然后在 10 至 15 分钟过程中

计量加入 4.7kg 氢氧化钠在 58 升甲醇和 3.2 升水中的溶液。该混合物在 27℃下搅拌 3 小时，然后冷却至 23℃。过滤并用乙醇洗涤后，得到 37.9kg 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 1。

实施例 4

将 11.5g 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺在 70℃下在玻璃容器中溶于 50ml 甲醇和 25ml N-甲基吡咯烷酮的混合物中。将该混合物冷却至 40℃并在搅拌下计量加入 1.6g 甲醇钠在 50ml 甲醇中的溶液。所得钠盐通过缓慢加入 150ml 二异丙醚而沉淀，吸滤后，用二异丙醚洗涤并在 60℃下真空干燥。得到 10.2g 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 3。

实施例 5

将 10g 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺在沸腾温度下在玻璃容器中溶于 360ml 四氢呋喃。使该混合物冷却至室温并用 0.92g 氢氧化钠颗粒在 20ml 甲醇中的溶液进行处理。然后将该混合物冷却至 0℃并再搅拌 8 小时。细小的沉淀逐渐沉降，将其吸滤后，用四氢呋喃洗涤并在 60℃下在真空干燥炉中干燥。得到 9.6g 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 3。

实施例 6

4.4g 氢氧化钠在约 60℃下在 240ml 乙醇中搅拌直到形成澄清的溶液。在 53℃下加入 47.2g 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺并搅拌该混合物。使该混合物在 30 分钟内冷却并在 23℃下再搅拌 1.5 小时。然后将其冷却至 0℃至 5℃并再搅拌 40 分钟。滤出沉淀的产物，用 50ml 乙醇洗涤并干燥。得到 48.06g 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 4。

实施例 7

将 40kg 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺在搅拌容器中加入到 80 升甲醇中并将温度调节至 15℃至 25℃。然后加入 4.7kg 氢氧化钠在 58 升甲醇和 3.2 升水中的溶液。该混合物在 27℃下搅拌 1 小时，然后加热至沸腾并在沸腾温度下保持 16 小时。然后将其冷却至 6℃并通过过滤分离产物。得到 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 2。

实施例 8

将 10g 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 3 悬浮于 50ml 甲醇中。将该混合物加热至沸腾并在沸腾温度下再搅拌 20 小时。然后将其冷却至 5℃并通过过滤分离产物。得到 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 2。

实施例 9

将 10g 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 3 在抗压反应器中悬浮于 200ml 甲醇中。将反应器密封并在 78℃下加热 8 小时。然后将其冷却到 0℃至 10℃并通过过滤分离产物。得到 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 2。

实施例 10

将 10g 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 4 在抗压反应器中悬浮于 200ml 乙醇中。将反应器密封并在 92℃下加热 18 小时。然后将该混合物冷却至 4℃并通过过滤分离产物。得到 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 3。

实施例 11

将甲醇润湿的 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰

基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺(干重为 72.5kg)在搪瓷搅拌容器中加入到 145 升甲醇中并在 27℃下悬浮。然后加入 8.5kg 氢氧化钠颗粒在 143 升甲醇中的溶液。将容器内容物在 27℃下搅拌 3 小时。然后将该混合物冷却至 10℃并通过过滤分离钠盐。分离产物用冷甲醇洗涤并真空干燥。得到 68kg 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-甲氧基-3-甲氨基硫代羰基氨基磺酰苯基)乙基)苯甲酰胺的钠盐的结晶变型 3。

X 射线衍射研究

本发明的结晶变型的 X 射线衍射图是从在由 Stoe(Darmstadt, 德国)购得的 STADIP 双环衍射仪上透射结晶粉末产生的, 使用 Cu $K_{\alpha 1}$ 照射。下面, 以指示出在发生 X 射线衍射反射时的以度(°)表示的衍射角 2θ的形式列出了 X 射线反射, 并且在其后面的括号中扩入了以最强反射的强度设定为等于 100%的强度百分数表示的反射的相对强度。相对强度舍入为 5%最强反射强度的倍数。这些圆整相对强度在上文中和在权利要求书中也构成分成强 X 射线反射和中等强度的 X 射线反射的基础。衍射角舍入成 0.05°的倍数。

结晶变型 1 的 X 射线反射(2θ(°)(相对强度(%)))

7.10° (20%), 8.95° (100%), 9.40° (10%), 11.35° (25%), 12.15° (25%), 13.00° (10%), 15.40° (35%), 17.95° (5%), 18.85° (5%), 20.00° (10%), 21.40° (10%), 21.90° (10%), 22.80° (20%), 23.00° (35%), 23.50° (35%), 24.10° (10%), 24.50° (15%), 26.85° (5%), 27.70° (5%), 30.80° (5%), 32.25° (5%).

结晶变型 2 的 X 射线反射(2θ(°)(相对强度(%)))

7.15° (95%), 9.90° (45%), 11.10° (90%), 11.35° (10%), 13.35° (20%), 13.80° (45%), 14.00° (25%), 14.35° (10%), 14.90° (30%), 15.40° (10%), 16.30° (15%), 16.50° (10%), 17.00° (15%), 17.30° (5%), 17.95° (5%), 18.95° (30%), 19.85° (25%), 21.20° (10%), 21.60° (25%), 22.20° (10%), 22.55° (20%), 22.85° (70%), 23.10° (100%), 23.90° (45%), 24.30° (25%), 25.45° (20%), 26.80° (65%), 27.15° (25%), 27.85° (5%), 28.25° (25%), 28.35° (25%), 28.70° (10%), 28.95° (20%), 29.50° (5%), 30.10° (10%), 31.70° (5%), 32.30° (10%), 33.80° (5%).

结晶变型 3 的 X 射线反射(2θ(°)(相对强度(%)))

8.35° (80%), 9.20° (5%), 9.65° (5%), 11.75° (100%), 11.95° (70%), 12.45° (20%), 12.90° (5%), 13.70° (65%), 14.15° (5%), 15.80° (45%), 16.45° (40%), 18.10° (30%), 18.45° (40%), 18.80° (15%), 19.35° (30%), 19.45° (25%), 19.75° (70%), 20.55° (15%), 20.90° (55%), 21.40° (25%), 21.90° (70%), 22.20° (30%), 23.00° (35%), 23.85° (10%), 24.05° (10%), 24.90° (90%), 25.15° (40%), 25.45° (25%), 25.90° (15%), 26.40° (65%), 27.55° (15%), 28.00° (5%), 28.45° (55%), 29.10° (15%), 29.55° (15%), 29.80° (5%), 30.15° (45%), 30.50° (5%), 31.25° (10%), 31.45° (5%), 31.70° (10%), 33.80° (10%).

结晶变型 4 的 X 射线反射 (2θ(°) (相对强度(%)))

6.30° (10%), 7.40° (25%), 8.70° (65%), 8.95° (80%), 9.45° (10%), 10.25° (10%), 10.45° (20%), 10.85° (90%), 11.40° (5%), 12.20° (65%), 12.60° (45%), 14.10° (5%), 14.75° (5%), 15.65° (35%), 16.30° (45%), 16.90° (15%), 17.75° (25%), 18.10° (20%), 18.80° (15%), 19.20° (25%), 20.50° (70%), 20.80° (10%), 21.30° (50%), 21.85° (15%), 22.25° (15%), 22.90° (25%), 23.35° (15%), 23.85° (100%), 24.60° (40%), 25.35° (20%), 25.60° (20%), 25.95° (30%), 26.55° (15%), 27.15° (10%), 27.45° (15%), 27.95° (10%), 28.70° (20%), 29.25° (5%), 29.40° (5%), 30.30° (5%), 30.95° (5%), 32.30° (10%), 33.40° (5%).

吸湿性研究

本发明的结晶变型的水汽吸附作用在25℃的温度下在约12至16mg物质样品上使用购自 Surface Measurement Systems 的 DVS-1 动态蒸气吸附分析仪进行研究。测量在相对湿度逐级改变的氮气氛中进行。确定平衡后、也就是说样品的重量不再发生变化后，记录每种相对湿度下的样品重量。对于一系列递增的相对湿度，从与起始重量相比的重量变化确定的物质样品的水含量用百分数表示。

结晶变型 1

相对湿度(%)	18.4	39.6	61.0	81.1	91.0
水含量(%)	0.30	0.65	1.39	2.04	5.72

结晶变型 2

相对湿度(%)	18.5	39.9	61.5	81.9	91.7
水含量(%)	0.04	0.06	0.08	0.10	0.13

结晶变型 3

相对湿度(%)	18.7	40.1	61.4	81.3	91.0
水含量(%)	0.06	0.21	0.38	0.65	0.79

溶解性研究

结晶变型 1

将物质在室温下以 50 至 100mg 的份量在搅拌下加入到 2.0ml 水中。在几分钟的时间里它进入溶液中，开始时有凝集。以这种方式，在 20℃至 25℃下总共最多 500mg 物质可以溶于 2ml 水中。

结晶变型 2

将 100mg 物质加入到 2.0ml 水中，形成可轻易搅动的悬浮液。甚至在 20℃至 25℃下搅拌 2 小时后，仍未形成澄清溶液。随着将该悬浮液加热至 35℃至 37℃，该物质在 20 分钟内进入溶液中。随着冷却至 20℃至 25℃，该物质保持澄清溶解状态。

结晶变型 3

将物质在室温下以 50 至 100mg 的份量在搅拌下加入到 2.0ml 水中。加入后，该物质一开始以颗粒状、可轻易搅动的固体存在，然后在几分种的时间里进入溶液中。以这种方式，在 20℃至 25℃下总共最多 360mg 物质可以溶于 2ml 水中。

结晶变型 4

将物质在室温下以 50 至 100mg 的份量在搅拌下加入到 2.0ml 水中。在几分种的时间里它进入溶液中并开始凝集。以这种方式，在 20℃至 25℃下总共最多 620mg 物质可以溶于 2ml 水中。

图 1

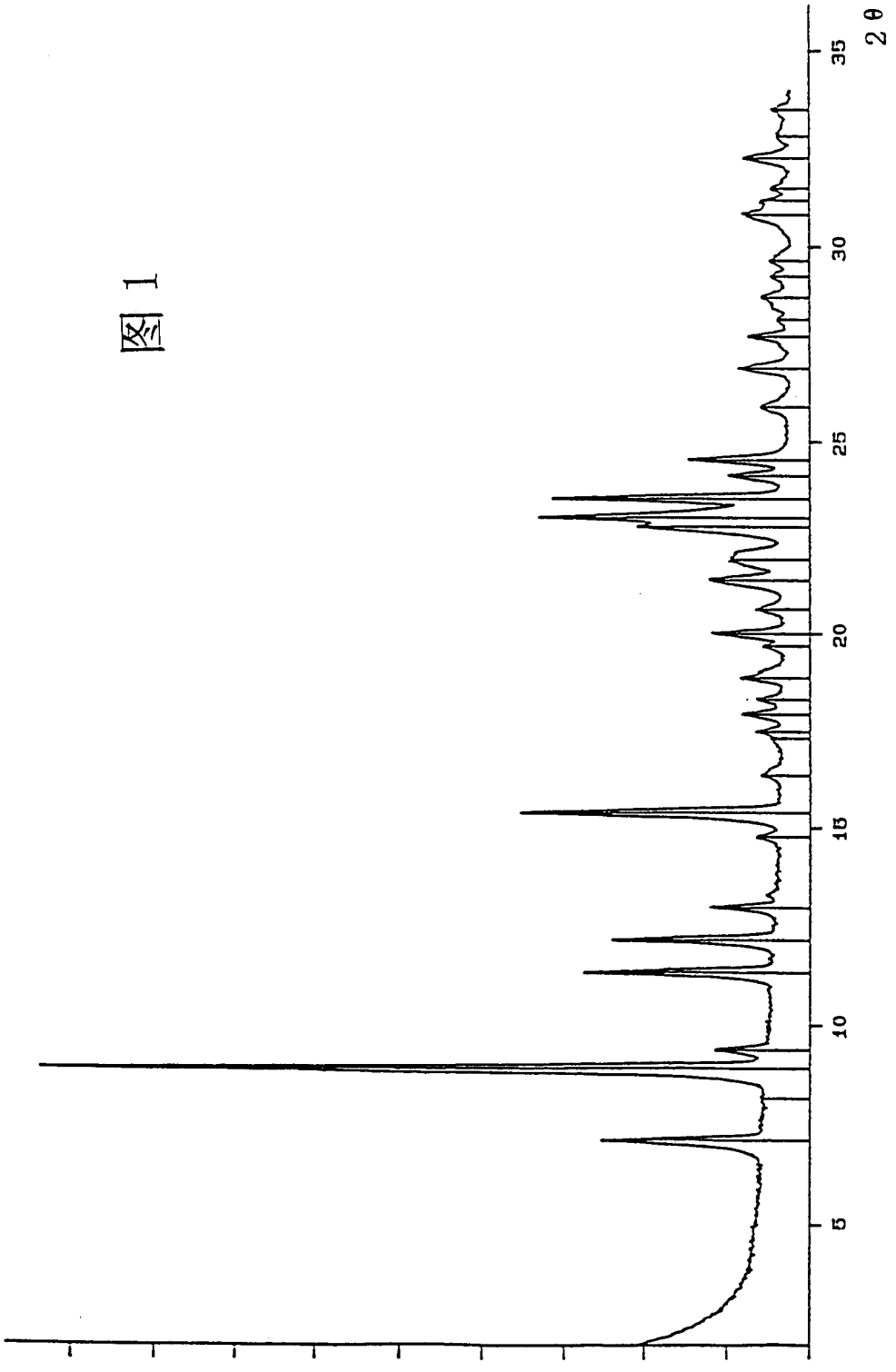


图 2

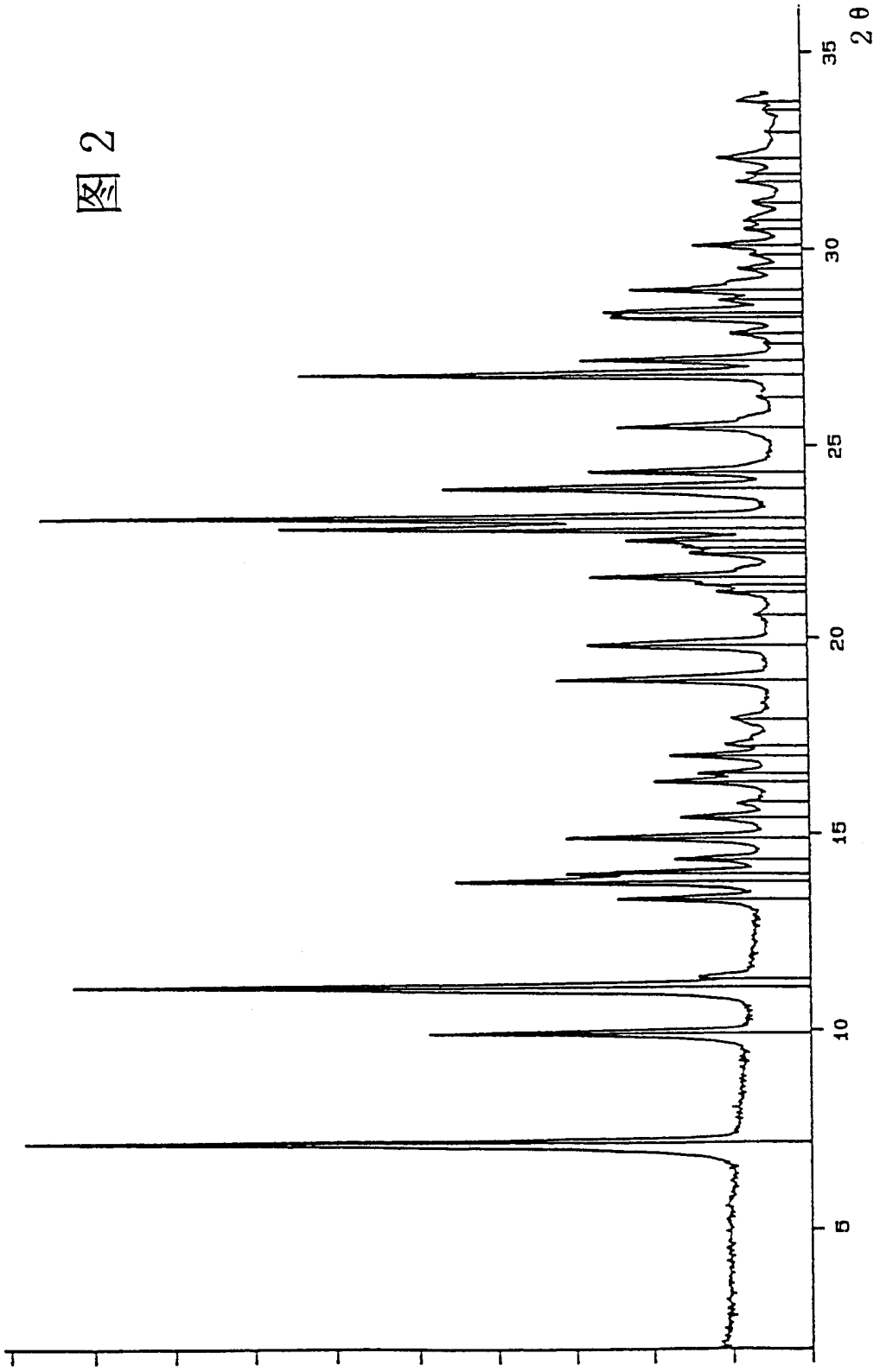


图 3

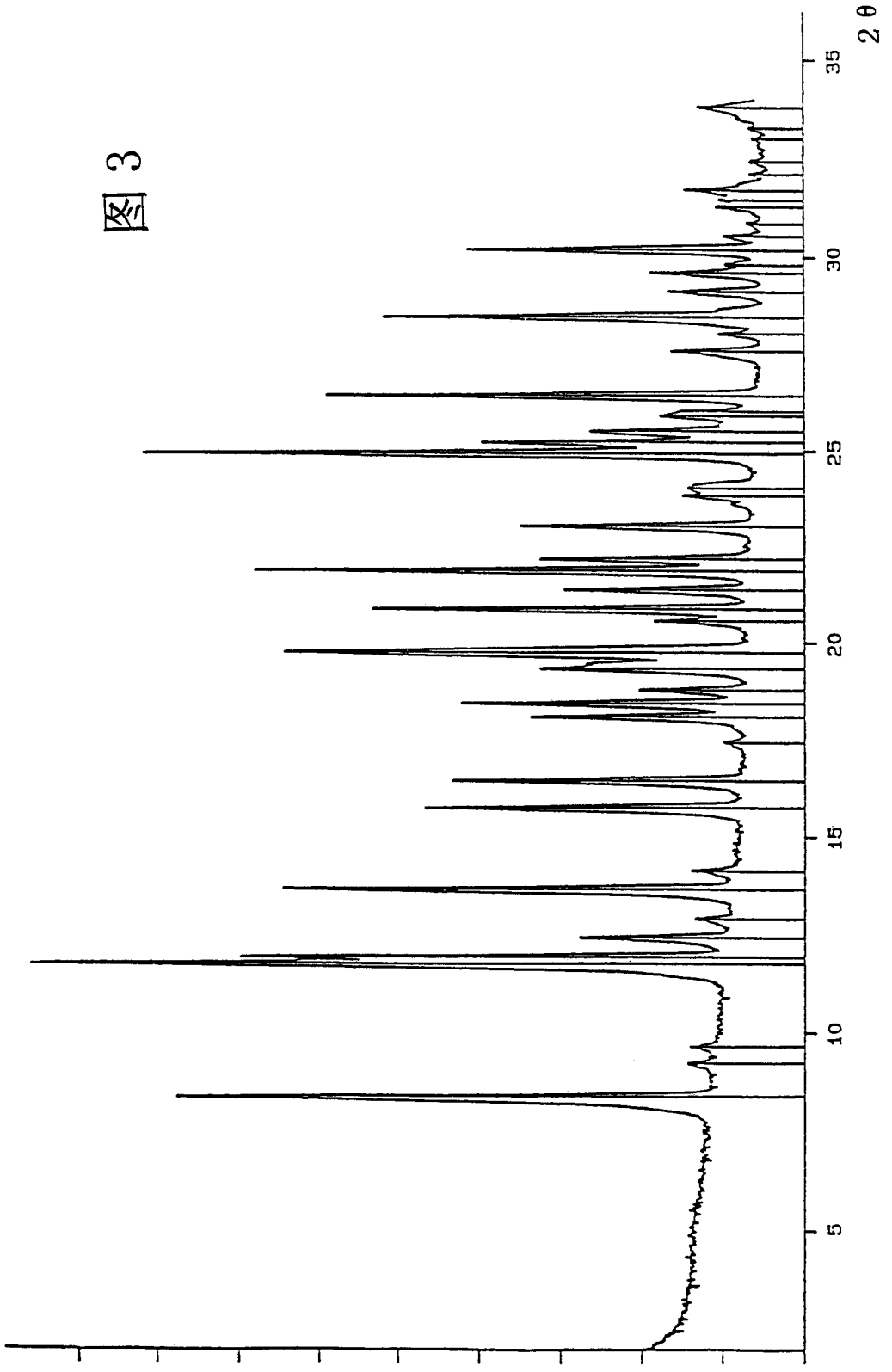


图 4

