[19]中华人民共和国专利局

[11]公告号 CN 1034542A

[12]发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 88108696.7

[51] Int.Cl⁴
C07D471/04

[43] 公开日 1989年8月9日

[22]申请日 88.12.20
[30]优先权 87.12.22 US 136,899
[71]申请人 伊莱利利公司
地址 美国印第安纳州
[72]发明人 乔治·威廉·卡夫
詹姆斯·迈克尔·格林

[74]专利代理机构 中国专利代理有限公司
代理人 王 惠 杨 钢

A61K 31/505
//(C07D 471/04,221:00,239:00)

说明书页数: 28 附图页数:

[54]发明名称 变力剂的水合物

[57]摘要

本发明提供新的化合物，即2-[2-甲氧基-4-(甲亚磺酰基)苯基]-1(3)H-咪唑并[4,5-C]吡啶盐酸盐一水合物，其特有的多晶形态，和2-[2-甲氧基-4-(甲亚磺酰基)苯基]-1(3)H-咪唑并[4,5-C]吡啶盐酸盐二水合物，它们的使用方法，以及药物制剂。也提供了制备这些新化合物的方法。

权　利　要　求　书

1. 制备2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐的水合物的方法。其特征在于此水合物是选自一水合物或二水合物的。其中包括

a） 将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐与醇溶剂混合而制成淤浆。将淤浆的液相和固相充分混合。制得一水合物；

b） 将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐基本上溶解在水中。加入醇反萃溶剂。尽快地冷却醇／水混合物至－20℃～10℃。制得一水合物；

c） 将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐一水合物和相应的二水合物的混合物基本上溶解在水中。加入醇反萃溶剂。尽快地冷却醇／水混合物至－20℃～10℃。得到全是一水合物的水合物；

d） 将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐一水合物基本上溶解在水中。或水／醇或酮有机溶剂混合物中。再加入另一些醇或酮有机溶剂。以制得二水合物水合物；

e） 将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐一水合物与水和醇或酮有机溶剂混合而制得淤浆。使固相与液相接触而制得二水合的水合物；

f） 2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐—水合物暴露在一种气体下，此气体具有50%～95%的相对湿度并且15℃～60℃下，以制得二水合的水合物，或

g） 将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶或其弱酸盐基本上溶解在水／醇或酮有机溶剂的混合物中，加入氢氯酸，将此混合物冷却至－15℃～10℃以制得二水合物。

2. 按照权利要求1的方法制备2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐二水合物，其包括：

a） 将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐一水合物基本上溶解在水中，或水／醇或酮有机溶剂混合物中，再另加入醇或酮有机溶剂以制得二水合物；

b） 将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐一水合物与水和醇或酮有机溶剂混合而制得淤浆，使液相与固相接触，而制得二水合物；

c） 将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑〔4，5－C〕吡啶盐酸盐一水合物暴露在一种气体下，此气体具有50%～95%的相对湿度，并在15℃～60℃下，得到二水合物；或

d） 将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶或其弱酸盐基本上溶解在水／醇或酮

有机溶剂混合物中，加入氢氯酸、将此混合物冷却至－15℃～10℃，制得二水合物。

3. 按照权利要求2的方法制备2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐二水合物。其包括：

a） 将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐一水合物基本上溶解在水或水／醇或酮有机溶剂混合物中，再另加入醇或酮有机溶剂，制得二水合物；

b） 将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐一水合物与水和醇或酮有机溶剂混合制得淤浆，使固相与液相接触，制得二水合物，或

c） 将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶或其弱酸盐基本上溶解在水／醇或酮有机溶剂混合物中，加入氢氯酸，将混合物冷却至－15℃～10℃，制得二水合物。

4. 按照权利要求3的方法，其中包括收集二水合物的另外步骤。

5. 按照权利要求4的方法，其中包括用水／醇或酮有机溶剂混合物洗涤所收集的二水合物这一附加步骤。

6. 按照权利要求4的方法，其中包括用低于40℃的干燥温度干燥收集的二水合物这一附加步骤。

7. 按照权利要求2的方法制备2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐二

水合物。其特征在于此二水合物具有下列 x -射线粉末衍射图。它是由λ为1.54056Å的镍滤铜辐射得到的。其中“ d ”为面间距。“ I / I_1 ”为相对强度：

d	I/I_1
13.05	.05
11.67	.24
9.23	.11
7.60	.05
7.27	.25
6.57	.16
5.86	.45
5.25	.09
4.88	.16
4.15	.28
3.90	1.00
3.62	.20
3.49	.56
3.35	.07
3.24	.46
3.18	.42
3.07	.08
2.99	.10
2.93	.05
2.62	.18

8. 按照权利要求1的方法制备2 -〔 2 -甲氧基- 4 -(甲亚磺酰基)苯基〕- 1 (3) H -咪唑并〔 4 , 5 - C 〕吡啶盐酸盐物一水合物。其特征在于一水合物具有下列X射线粉末衍射图。其由λ为1.54056Å的镍过滤铜辐射而得到。其中“ d ”为面间距。“ I / I_1 ”为相对强度：

d	I/I_1
10.07	.35
6.37	.11
5.86	.22
5.68	.04
4.97	.48
4.55	.05
4.43	.02
4.25	.13
4.19	.03
3.96	.36
3.60	1.00
3.33	.49
2.89	.36
2.34	.14
2.12	.06
2.03	.06

其包括将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐与醇溶剂混合而制成淤浆，再使淤浆的固相和液相充分混合。

9. 按照权利要求1的方法制备2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐一水合物，其特征在于此一水合物具有下列X射线粉末衍射图，它是由λ为1.54056Å的镍过滤铜辐射而得，其中“d”为面间距，“I/I_1”为相对强度：

d	I/I_1
14.12	.11
10.68	.11
6.96	.71
5.95	.11
5.03	.22
4.83	.56
4.67	.14
3.97	.38
3.86	.06
3.75	.17
3.51	1.00
3.27	.16
3.10	.50
2.86	.08
2.68	.06
2.34	.25
2.00	.11

其包括将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐基本上溶解在水中，加入醇反萃溶液，尽快 冷却 醇／水混合物至－20℃～10℃。

说　　明　　书

变力剂的水合物

本发明涉及变力剂2－〔2－甲氧基－4（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐的新型水合物，特别是此化合物的新型结晶水合物，它们的使用方法，药用制剂和制备方法。

欧洲专利申请NO。93，593和美国专利NO。4，603，139中报道了2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶作为有效的变力剂。在制备这类药用化合物的过程中，重要的是得到其在花费不多的贮藏条件下，长期贮存而稳定的结晶形态。本发明提供的正是这种稳定的结晶形态。

根据本发明提供了2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐的水合物，也就是2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基）－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐－水合物和相应的2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐二水合物。本发明较优选的化合物是一水合物和二水合物的结晶形式。结晶一水合物是以三种多晶态存在（在此称为状态Ⅰ，Ⅱ和Ⅲ），这些状态分别具有描述在下表1，2和3的X－射线粉末衍射图形，而二水合物可以单晶形态结晶。特别是二水合物非常稳定，对于制备2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）

H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐的药用制剂是特别优越的结晶形态。

本发明提供了2－〔2－甲氧基－4－(甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐一水合物和制备它的方法。一水合物可以三种结晶状态结晶。用费歇尔分析法确定每种状态有大约5％的水（重量）。结晶一水合物多晶型的特征列在下面表1，2和3的X－射线粉末衍射图中。衍射图是用波长λ为1.54056Å的镍滤过的铜射线（Cu:Ni）得到的。在表中面间距用“d”表示，相对强度用“I/I_1”表示。

多晶形态Ⅰ

表1

d	I/I_1
10.07	.35
6.37	.11
5.86	.22
5.68	.04
4.97	.48
4.55	.05
4.43	.02
4.25	.13
4.19	.03
3.96	.36
3.60	1.00
3.33	.49
2.89	.36
2.34	.14
2.12	.06
2.03	.06

多晶形态Ⅰ

表2

d	I/I_1
14.12	.11
10.68	.11
6.96	.71
5.95	.11
5.03	.22
4.83	.56
4.67	.14
3.97	.38
3.86	.06
3.75	.17
3.51	1.00
3.27	.16
3.10	.50
2.86	.08
2.68	.06
2.34	.25
2.00	.11

多晶形态Ⅱ

表3

d	I/I_1
13.86	.08
10.61	.11
10.04	.06
7.60	.04
6.93	.52
6.37	.07
5.89	.25
5.30	.09
4.98	.30
4.81	.66
4.64	.25
4.25	.20
3.96	1.00
3.74	.32
3.60	.80
3.50	1.00
3.34	.33
3.17	.16
3.09	.89
2.86	.13
2.67	.15

一水合物结晶态可用已知化合物2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐制得，可根据King在美国专利NO。4，603，139（1986年7月9日颁发）和Janas在美国专利NO。4，616，090（1986年10月7日颁发）中公开的方法制备。这两种方法在此都做为参考。具有表1中X－射线粉末衍射图的一水合结晶态物可由盐酸盐在醇溶剂中形成的淤浆制成。适宜的醇类溶剂包括如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇等。多晶形态Ⅰ是由淤浆的固相和液相用任何通用混合技术（如机械摇动）完全混合1至24小时而得到。形态Ⅰ的一水合晶体可随意选用任何一种标准分离技术（如真空过滤）将之分离出来。对于制备表1中具有X－射线粉末衍射图的结晶一水合多晶物的一套反应条件在实例1中说明。

具有表2中X射线粉末衍射图的结晶一水合多晶物是由盐酸盐基本上溶解在水中制得。用于溶解盐酸盐的水其温度变化可从约室温至约75℃。一旦盐基本溶解，加入反萃溶剂醇（最好是异丙醇）反萃溶剂的加入量为足以形成大约4：1（V：V）至10：1（V：V）的醇／水混合物。加入反萃溶剂醇之后，通过尽快将醇／水混合物冷却至－20℃～10℃，使形态Ⅱ一水合物结晶。一旦此混合物冷却至所要求温度，形态Ⅱ一水合物就可用任何标准的分离技术例如真空过滤分离出来。如果将分离出的结晶物洗涤，可用纯醇溶剂洗液做为最终洗液。制备具有表2中X射线粉末衍射图的结晶一水合物多晶物的一套特定反应条件在实例2中予以说明。

具有表3中的X射线粉末衍射图的第三种结晶一水合多晶物可通过重结晶由结晶一水合和二水合化合物的混合物形成的结晶一水合物

得到。形成形态Ⅱ一水合物所需的结晶一水合和二水合物的混合物的制备是将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐溶解在水中，冷却此溶液，再加入反萃溶剂醇，并且在冷却下加入醇。加入速度控制在加完之前，绝大部分结晶已析出。反萃溶剂醇的加入量应足以使水／醇混合物的组成约为4：1（V：V）～10：1（V：V）。另外，一水合物和二水合物的结晶混合物也可用由醇溶剂组成的最终洗液洗涤纯二水合结晶物来制备，或者在高于40℃温度下干燥纯二水合物结晶物来制备。

然后，将上述方法制得的一水合物／二水合物混合物基本上溶解于水中，使之转化为结晶一水合形态Ⅱ的多晶物。一旦此混合物基本上溶解，将醇反萃溶剂加入，加入量应足以使醇／水混合物的组成约为4：1（V：V）至10：1（V：V）醇／水。加入反萃溶剂后，尽快将醇／水混合物于外部冷却至－20℃～10℃，使所需一水合物结晶出来。然后用标准的分离技术将所产生的结晶物分离出。分离出的结晶物可任意地用纯醇溶剂洗涤、制备形态Ⅱ的结晶一水合多晶物的一套特定参数在实例3中提出。

本发明还提供了2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐二水合物和制备它的方法。结晶二水合物用费歇尔分析法测定大约有10%的水（重量%）。二水合物是优选的水合物，因为它是最稳定的结晶形式。

结晶二水合化合物是一种微晶固体物，其X射线粉末衍射图列在表4中。衍射图是用镍滤过的铜（Cu：Ni）（波长λ为1，54056Å）辐射得到的。在表中面间距用“d”表示，相对强度

用“ I/I_1 ”表示。

结晶二水合物

表4

d	I/I_1
13.05	.05
11.67	.24
9.23	.11
7.60	.05
7.27	.25
6.57	.16
5.86	.45
5.25	.09
4.88	.16
4.15	.28
3.90	1.00
3.62	.20
3.49	.56
3.35	.07
3.24	.46
3.18	.42
3.07	.08
2.99	.10
2.93	.05
2.62	.18

二水合物可由两种方法制备。一种是将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐一水合物转化为二水合物形式。另一种是将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶直接转化为二水合物。

将一水合物转化为二水合物可由三种方法的任何一种来完成。一种方法是首先将一水合物溶解在水或一种水／醇或酮有机溶剂的混合物中，然后加入更多的醇或酮有机溶剂。这种方法的较优选实施方案还需收集沉淀出的二水合物的另一步骤。

更确切地说，此方法包括了将一水合物基本上溶解于水或一种水

／醇或酮有机溶剂的混合物中。此混合物中每毫升水高达2毫升有机溶剂。可使用的醇或酮有机溶剂包括醇类：例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇等。酮类：例如丙酮、甲乙酮等。乙醇和异丙醇是较优选的有机溶剂，而丙醇是最优选的。水或水／有机溶剂混合物的温度可在室温至75℃间变化，优选温度是约60℃。

在溶解完后，如上所述另外再加入醇或酮有机溶剂，是为了使结晶出二水合物。有机溶剂的加入量为足以形成水／有机溶剂在组合物中从每毫升水有4～10毫升有机溶剂。较好的是每毫升水有7·5毫升有机溶剂。在水／有机溶剂中也可任意地加入2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕－吡啶盐酸盐二水合物作晶种。

为了得到高产率的二水合物，水／醇或酮有机溶剂混合物应冷却至约－10℃至25℃。应将需要冷却至所需温度的混合物慢慢冷却，以确保形成二水合物结晶物而不是一水合物。此混合物冷却至所需温度应在60分钟，直至结晶基本完成。较优选的冷却时间为60分钟至16小时，这取决于混合物的初始温度和体积，以及最终所需温度。体积越大或初始温度越高或所需温度越低，当然所需冷却的时间就越长。一般，如果混合物起始温度约60℃，然后冷却大多数二水合物是最容易结晶在40℃至60℃间析出。

一旦此混合物冷却至所需温度，二水合物立即被回收，或着此混合物搅拌几小时以增大二水合物的产率。如果需要，结晶的2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕－吡啶盐酸盐二水合物可用任何标准的分离技术予以回收，例如用重力过滤法、真空过滤法，加压过滤法、离心过滤法或离心法，

最优选的分离方法是真空过滤法。

将一水合物转化为二水合物的第二种方法需制备一水合物与水和醇或酮有机溶剂混合而成为淤浆。然后使固相与液相接触。本方法的较好实施方案需要收集二水合物的另外步骤。

一水合物浆状物的制备是将2－〔2－甲氧基－4－(甲亚磺酰基)苯基〕－1(3)H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐一水合物加入到水和醇或酮有机溶剂组成的混合物中，其有机溶剂的比例约为40－95%(体积比)。较好的混合物含有约90%有机溶剂。制备浆状物适宜的醇或酮有机溶剂包括醇类：例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇等；酮类：例如丙酮、甲乙酮等。异丙酮和丙酮是较好的有机溶剂，而最好是丙酮。然后以足以超过混合物饱和点的量将一水合物加入到混合物中，因而得到淤浆。

用任何常用方法使浆状物的固相与液相接触，例如气动或电动旋转高速搅拌机、电磁搅拌棒、机械摇动器、机械混合器，或者将空气、氮气或其它惰性气体暂短爆破脉冲通过淤浆的固体，时间大约1至48小时。两相接触后，所得二水合物产物可被分离，如果需要可使用前面一水合物转化为二水合物的方法中所述的任何通用分离技术。在本发明的淤浆法中，真空过滤法是较优选的分离法。

将一水合物转化为二水合物的第三种方法是将一水合物暴露在气体下，此气体具有的相对湿度为50%～90%，温度是15℃～60℃。较好的气体温度是室温(大约24℃)。可用于本方法的气体包括：惰性气体，例如氮气、氩气、空气等。空气是较好的惰性气体。一水合物暴露在气体下的温度和湿度范围如前所述，时间是足以使其转化为二水合物。一般来讲，时间范围是根据所选择的相对湿度

和温度条件所决定。短的为1天。长的可至4个月。较好的一水合物暴露在气体下时间是2周至3个月。

第二种制备2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐二水合物的方法是直接由2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶制得。特别是，此方法主要包括将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶或其弱酸盐溶解于水／醇或酮有机溶剂混合物中，再加入氢氯酸，将此混合物冷却至－15℃～10℃。而且，此方法较好的实施方案是需要有收集沉淀出的二水合物的另外步骤。

所述的直接制备二水合物的方法要求以2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并－〔4，5－C〕吡啶或其弱酸盐为起始物。在此申请中所定义的咪唑并吡啶的弱酸盐为具有Pka值约为3·0～6·0的酸形成的盐。这类酸包括低级链烷酸，例如乙酸、丙酸、戊酸等，其它羧酸例如甲酸、对硝基苯甲酸、苯甲酸、氯乙酸等等，其它有机酸例如2，4－二硝基苯酚等。无机酸例如碳酸、硝酸等等。咪唑并吡啶起始物和它的弱酸盐在文献中已有叙述，并可根据Janas在美国专利NO。4，616，090（颁发日：1986年10月7日）所公开的方法制备，该专利在此做为参考。有关咪唑并吡啶起始物和其弱酸盐的更多的公开材料，可参考欧洲专利申请NO。93，593。

二水合物的制备首先是将咪唑并吡啶或其弱盐酸基本上溶解于水／醇或酮有机溶剂混合物中。适宜醇或酮有机溶剂包括醇类：例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇等；酮类：例如丙酮、甲乙酮等。当直接制备

二水合物时，异丙酮是较好的溶剂。水／有机溶剂混合物的组成的变化可从4：1～10：1（V：V）有机溶剂／水。较好的混合物组成为7：1（V：V）有机溶剂／水混合物。

一旦咪唑并吡啶基本上溶解，加入氢氯酸。氢氯酸可以液态或气态形式加入，但是浓的液态氢氯酸（38%重量氢氯酸）较好。只要至少所用酸与咪唑并吡啶起始物是摩尔当量的，氢氯酸的加入量并不严格。一般，氢氯酸稍微过量较好。

加入氢氯酸后，将此混合物冷却至－15℃～10℃。此混合物可任意地用2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐二水合物做为晶种，在－15℃～10℃，最好在5℃下搅拌1～24小时。二水合物即可结晶，如果需要可用前述的任何通用分离技术回收，最好用过滤法。

如果分离后上述任一制得的二水合物结晶分离后需要洗涤时，宜用水／有机溶剂混合物洗，此混合物含有醇或酮有机溶剂与水，比例为4：1～10：1（V：V）的有机溶剂：水。较优选的是，洗涤混合物含有的有机溶剂及其与水的比例应与用以溶解咪唑并吡啶或一水合物起始物或者制其淤浆的水／有机溶剂混合物的相同。

遗留在本发明的任何方法所制备的二水合物上的残留溶剂都可以除去，如果需要可用干燥产物的办法。通用的干燥技术都可使用，例如空气干燥、真空干燥或鼓风干燥。如果残留溶剂是用温度高于室温的干燥技术除去，则干燥温度应保持低于40℃。最好是约30℃。

本发明的另一方面是提供了治疗哺乳动物（包括人类）患有或对气喘、血栓形成、高血压或心力衰竭病敏感的方法，此方法包括给所述哺乳动物治疗有效量的2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯

基〕－1（３）Ｈ－咪唑并〔４，５－Ｃ〕哌啶盐酸盐一水合物。它特有的多晶形、２－〔２－甲氧基－４－（甲亚磺酰基）苯基〕－１（３）Ｈ－咪唑并〔４，５－Ｃ〕吡啶盐酸盐二水合物、或其混合物。本发明的一水合物和二水合物是作为有效的增强收缩力剂使用。它对于血压和心速有很小的作用。此化合物还具有血管舒张和抗凝血活性。此外。二种水合物都可用做治疗任何特征为过敏性反应（ＳＲＳ－Ａ）的缓慢反应物质的过量释放疾病，包括立刻过敏性反应，如气喘。

一水合物和二水合物可通过多种途径给药，例如口服、直肠给药、经皮肤给药、皮下、静脉、肌内或鼻内给药。这些化合物的专有特点是口服给药后，它们是有效的增强收缩力剂、血管舒张剂或支气管扩张药。

本发明的水合化合物在很宽的剂量范围内是有效的。例如，每天的剂量通常约为０·２５～５０毫克／公斤。在成人的治疗中，较好的是一次或多次剂量１～１０毫克／公斤给药。但是必须了解实际给药的化合物量由医生决定。根据相应的环境情况包括要治疗的疾病、给药的途径、年龄、体重、每个病人的反映和病人症状的严重程度，因此无论如何上述的剂量范围都并非想限制本发明的范围。

２－〔２－甲氧基－４－（甲亚磺酰基）苯基〕－１（３）Ｈ－咪唑基〔４，５－Ｃ〕吡啶盐酸盐一水合物和相应的二水合物可用药用制剂领域中众所周知的方法制成制剂。据此，本发明的另一个方面是是含有做为“活性组份”的２－〔２－甲氧基－４－（甲亚磺酰基）苯基〕－１（３）Ｈ－咪唑并〔４，５－Ｃ〕吡啶盐酸化物一水合物、２－〔２－甲氧基－４－（甲亚磺酰基）苯基〕－１（３）Ｈ－咪唑并〔４，５－Ｃ〕吡啶盐酸盐二水合物、或其混合物的药用制剂，还

有相关的其一种或多种药用载体或稀释剂。

在配制本发明的制剂时，活性组份通常与载体混合，或用载体稀释、或封装在载体内，这样可制成胶囊、香囊、纸或其它溶剂中。当载体用做为稀释剂时，它可以是固态、半固态或液态材料，其作用为活性组份的赋形剂、载体或介质。因而，此组合物的存在形式可为片剂、丸剂、粉末剂、锭剂、香囊、扁囊剂、酏剂、悬浮剂、乳剂、溶液、糖浆、气雾剂（为固体态或在液体介质中），含有例如至多10%（重量）活性化合物的软膏剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌的注射溶液和无菌的密封粉末剂。本发明的制剂可象本技术领域已知的那样制备出，在病人用药后立即、持续或推延释放出活性组份的制剂。

适宜载体的一些实例有乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆、甲基纤维素、羟基苯甲酸甲酯、羟基苯甲酸丙酯、滑石、硬脂酸镁或矿物油。另外，此制剂可含有润滑剂、湿润剂、乳化和悬浮剂、防腐剂、甜味剂或香味剂。

此制剂较好地是制备成单元剂量形式，每一剂量含有1～500毫克，通常是2～100毫克活性组份。术语“单元剂量形式”代表实际上是独个的单元并适用于人类受体和其它哺乳动物的单一剂量，每一单元剂量含有计算出的活性物质的预定量，以产生所需的治疗作用，并配有一种或多种药用载体或稀释剂。

下列实例说明了本发明的某些方面。这些实例不应认为在任何方面限制了本发明的范围。

下列实例1－3都是制备2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）

苯基〕－1（３）Ｈ－咪唑并〔４，５－Ｃ〕吡啶盐酸化物一水合物。

实　例　1

多晶形态Ⅰ

带有螺旋帽的瓶子（２０×１５０ｍｍ）装入异丙醇大约７５％；加入２－〔２－甲氧基－４－（甲亚磺酰基）苯基〕－１（３）Ｈ－咪唑并〔４，５－Ｃ〕吡啶盐酸化物，加入量足以形成淤浆。将此瓶放在机械摇动器上２小时，然后放在一暗室中几天。固相用真空过滤法除去，放在室温下（２２℃）过夜空气干燥。费歇尔（５．４％）和Ｘ－射线分析法（参见下面）确定，分离出的产物是多晶形态Ⅰ的一水合物。

d	I/I_1
10.07	.35
6.37	.11
5.86	.22
5.68	.04
4.97	.48
4.55	.05
4.43	.02
4.25	.13
4.19	.03
3.96	.36
3.60	1.00
3.33	.49
2.89	.36
2.34	.14
2.12	.06
2.03	.06

实　例　2

多晶形态Ⅱ

向含有99升冰醋酸的200加仑桶内加入17·8kg2-〔2-甲氧基-4-(甲基硫基)苯基〕-1(3)H-咪唑并〔4,5-C〕吡啶。将所得溶液冷却至15℃，以保持溶液温度为15℃-20℃的速度加入7·1kg35%(重量%)过氧化氢溶液。反应溶液在室温(22℃)下搅拌约20小时，同时用高效液相色谱法(HPLC)监控反应的进程，测定法讨论如下。

测定试样溶解在内标溶液中，比溶液是每毫升洗脱溶剂含有0·7mg萘磺酸钠盐。洗脱溶剂含有400份乙腈、100份四氢呋喃、21份冰醋酸和1479份水。柱用上述例出的含有2·2g1-庚烷磺酸钠盐的洗脱溶剂洗脱。所用的柱是Whatman Partisil PXS 5/25 ODS。检测器具有320nm的波长，柱流速为1·0ml/min，注射体积为20μl，柱温为室温。

一旦HPLC测定表明反应完全，加入异丙醇(256升)，所得溶液冷却至5℃，在此温度下搅拌5小时。2-〔2-甲氧基-4-(甲亚磺酰基)苯基〕-1(3)H-咪唑并〔4,5-C〕吡啶乙酸盐结晶出来，用过滤法分离出，然后用33升冷却的7·25:1(V:V)异丙醇/乙酸溶液洗涤。

将此乙酸盐溶解在58升水中。加入活性炭(2·0kg)和浓氢氯酸(9升38%(重量)氢氯酸的水溶液)，将所得淤浆搅拌2小时。用过滤法除去活性炭，用279升异丙醇洗涤。

把滤液和碳洗涤溶液都加入到含有156升异丙醇的200加仑桶中。此混合物冷却至-5℃，在此温度下搅拌16小时，2-〔2-甲氧基-4-(甲亚磺酰基)苯基〕-1(3)H-咪唑并〔4,5-C〕吡啶盐酸盐结晶出来，用过滤法将之分出。

分离出的产物用77升冷却的8·8：1异丙醇／水混合物洗涤。然后用77升异丙醇洗涤。所得固体物在约50℃的真空烘箱中干燥。得到17·4kg2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐一水合物。费歇尔（6·56%）和X射线分析法（如下表）表明回收的产物是多晶形态Ⅱ的一水合物。

d	I/I_1
14.12	.11
10.68	.11
6.96	.71
5.95	.11
5.03	.22
4.83	.56
4.67	.14
3.97	.38
3.86	.06
3.75	.17
3.51	1.00
3.27	.16
3.10	.50
2.86	.08
2.68	.06
2.34	.25
2.00	.11

实 例 3

多晶形态Ⅱ

含有90升冰醋酸的200加仑桶中加入16·3kg2－〔2－甲氧基－4－（甲基硫基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶。将所得溶液冷却至15℃，以使溶液温度保持在15℃～20℃的速度加入6·5kg含35%（重量%）的过氧化氢溶液。将此反应混合物在室温（22℃）下搅拌约20小时，同时用高效液相

色谱法（HPLC）监控反应的进程。测定法已在实例2中讨论过。

一旦HPLC表明反应完全。加入异丙醇（233升）。所得溶液冷却至约5℃。在此温度下搅拌5小时。2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶乙酸盐结晶出来。用过滤法回收。然后用30·2升冷却的7·25:1（V: V）异丙醇／乙酸溶液洗涤。

将此乙酸盐溶解在53升水中。加入活性炭（2·0kg）和浓盐酸（8·2升38%（重量）氢氯酸的水溶液），所得淤浆搅拌2小时。用过滤法除去活性炭，用254升异丙醇洗涤。

将上述制得的水溶液滤液加入200加仑桶中。先冷却此水溶液，再加入上述碳洗液或新142升的异丙醇并边冷却。在所有碳洗液和新异丙醇加入之前，2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐结晶出来。所有碳洗液和新的异丙醇加入后，继续冷却至反应混合物温度达到约－5℃。此混合物在约－5℃下搅拌16小时，然后将结晶出的产物用过滤法回收。

分离出的产物用69升冷的8·8: 1（V: V）异丙醇／水混合物洗涤，再用69升异丙醇洗涤。所得固体物在45℃的真空烘箱中干燥，制得16·3kg2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐一水合物和相应的二水合物。费歇尔分析法（8·75%）确定回收的结晶物是一水合物和二水合物的混合物。

上述制得的一水合物和二水合物的混合物通过将其溶解在65·4升水中而转化为纯一水合物。将异丙醇（491升）加入到此水溶液

中，在室温（22℃）下搅拌所得混合物1小时。将此混合物冷却至5℃，在此温度下搅拌16小时。2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸化物—水合物结晶出来，用过滤法回收。

分离出的一水合物用86升冷的8·8：1（V：V）异丙醇／水混合物洗涤，再用86升异丙醇洗涤，所得固态物用于产物中吹入空气的办法干燥18小时，然后在45℃真空烘箱中干燥。得到干产物12·9kg，为2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐一水合物。费歇尔（5·78%）和X射线分析法（如下表）确定回收的产物是多晶形态Ⅲ的一水合物。

d	I/I_1
13.86	.08
10.61	.11
10.04	.06
7.60	.04
6.93	.52
6.37	.07
5.89	.25
5.30	.09
4.98	.30
4.81	.66
4.64	.25
4.25	.20
3.96	1.00
3.74	.32
3.60	.80
3.50	1.00
3.34	.33
3.17	.16
3.09	.89
2.86	.13
2.67	.15

下列实例4－10都是制备2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐二水合物。

实 例 4

一水合物转化为二水合物

4A）加晶种的混合物

将100g2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐一水合物溶解在200ml热水（42℃）中。将此溶液分为大约相等的两份，5分钟于每一份加入热异丙醇（750ml，42℃下）。一份混合物用真正的2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐二水合物做晶种。此加入晶种的混合物在90分钟从42℃慢慢冷却至室温（22℃）。2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐二水合物结晶出来。用真空过滤法回收。结晶物在30℃下真空干燥过夜，然后用费歇尔分析法测定。加晶种的混合物制得的产物含10·1%水。X－射线分析法（如下表）确定产物为二水合物。

d	I/I_1
13.05	.05
11.67	.24
9.23	.11
7.60	.05
7.27	.25
6.57	.16
5.86	.45
5.25	.09
4.88	.16
4.15	.28
3.90	1.00
3.62	.20
3.49	.56
3.35	.07
3.24	.46
3.18	.42
3.07	.08
2.99	.10
2.93	.05
2.62	.18

4 B ）无晶种的混合物

上述制备的另一份混合物是未加晶种的。结晶出2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐二水合物。用前面所述方法回收。用费歇尔分析法测定结晶体含9·8%水。晶体有与4 A相同的X－射线衍射图。

实 例 5

一水合物转化为二水合物

5 A ）空气干燥法：

将100 g2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸化物一水合物溶解在200 ml的50℃水中。在10分钟加入异丙醇（1500ml，50

℃下）。在约１０５分钟将混合物冷却至室温（２２℃）。二水合物结晶出来。用真空过滤法回收。得到８９·４ｇ产物。回收的产物分成两份。一份在室温下（２２℃）空气干燥。用费歇尔分析法测定空气干燥的产物含９·９％水。并且具有与前述４Ａ相同的Ｘ射线衍射图。

５Ｂ）真空干燥法

上述的第二份在３０℃下真空烘箱内干燥。得到的产物用费歇尔分析法测定含９·９％水。此产物也具有与上述４Ａ相同的Ｘ射线衍射图。

实　例　６

一水合物转化为二水合物

１０ｇ一水合物溶解在２０ｍｌ室温（２２℃）的水中、在搅拌下于５分钟加入异丙醇（１５０ｍｌ）。将此混合物搅拌大约１小时，同时有２－〔２－甲氧基－４－（甲亚磺酰基）苯基〕－１（３）Ｈ－咪唑并〔４，５－Ｃ〕吡啶盐酸盐二水合物沉淀出来。沉淀物用真空过滤法回收。在３０℃下真空烘箱内干燥过夜。干燥后，用费歇尔分析法分析产物含有１０·０％水。Ｘ射线分析法测定产物具有与实例４Ａ相同的Ｘ－射线衍射图。

实　例　７

一水合物转化为二水合物

将１０ｇ一水合物溶解在４０ｍｌ２：１变性乙醇／水混合物中。再加入变性乙醇（８０ｍｌ）。在此混合物中加入２－〔２－甲氧基－４－（甲亚磺酰基）苯基〕－１（３）Ｈ－咪唑并〔４，５－Ｃ〕吡啶盐酸盐二水合物作晶种，在室温（２２℃）下搅拌约２小时。当

混合物搅拌时，有二水合物开始结晶出。

为了提高产率，将此混合物慢慢冷却至0℃，再搅拌1·5小时。沉淀物用真空过滤法回收，再用15ml冷却的1：1变性乙醇／水混合物洗涤，然后再用15ml冷却变性乙醇洗。费歇尔分析法分析回收固体物表明含有水9·8%。X射线分析确定产物具有与实例4A相同的X射线衍射图。

实 例 8

一水合物转化为二水合物

8A）50%异丙醇混合物

10g一水合物放在一有螺旋帽的瓶内，为形成淤浆加入37·5ml 50%（异丙醇的体积%）异丙醇／水混合物。此瓶在一旋转溶解设备中被搅动1小时。1小时后，将固体物用真空过滤法回收，放置在空气下干燥，得到的产物用费歇尔分析法测定含有10·3%的水。

8B）75%异丙醇混合物

重复上述的过程，不同之处是使用62·5ml 75%（异丙醇体积%）异丙醇／水混合物。所得固体物用费歇尔分析法测定含10·6%的水。

8C）85%异丙醇混合物

重复上述的过程，不同之处是使用62·5ml 85%（异丙醇的体积%）异丙醇／水混合物。所得固体物用费歇尔分析法测定含10·4%的水。

8D）95%异丙醇混合物

重复上述的过程，不同之处是使用50·0ml 95%（异丙醇

的体积%）异丙醇／水混合物。所得固体物用费歇尔分析法测定含10·8%的水。X射线分析回收的固体物表明此固体物具有与实例4A相同的X－射线衍射图。

实 例 9

一水合物转化为二水合物

9A） 50%丙酮混合物

制备一丙酮／水混合物其中含有50%（体积%）丙酮。将此混合物放入带螺旋帽的瓶中，以足以形成淤浆的量加入一水合物中。此瓶放在一机械摇动器上47小时。摇动后，将固体物用真空过滤法回收，用费歇尔分析法测定表明固体物含11·1%的水。

9B） 75%丙酮混合物

重复上述的过程，不同之处是使用75%（丙酮体积%）丙酮／水混合物。费歇尔分析法表明其含水9·8%。

9C） 80%丙酮混合物

重复上述的过程，不同之处是使用80%（丙酮体积%）丙酮／水混合物。费歇尔分析法表明其含水10·0%。

9D） 85%丙酮混合物

重复上述的过程，不同之处是使用85%（丙酮体积%）丙酮／水混合物。回收的固体物用费歇尔分析法表明含9·8%的水。

9E） 90%丙酮混合物

重复上述的过程，不同之处是使用90%（丙酮体积%）丙酮／水混合物。此溶液制得的固体物用费歇尔分析法测定含10·0%水。

9F） 95%丙酮混合物

重复上述的过程。不同之处是使用95%（丙酮体积%）丙酮／水混合物。用费歇尔分析法分析表明其含水量为10.0%。

实 例 10

一水合物转化为二水合物

将一水合物样品放在一室内暴露在空气中，保持空气相对湿度为79%，室温为22℃。暴露在空气下2周后，将此样品移出，用X射线分析法测定。此样品具有与实例4 A相同的X射线衍射图。

实 例 11

由2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶直接制备二水合物

将2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶乙酸盐（7.9g）溶解在26ml水中。将活性炭（0.52克）加入，并将此混合物搅拌约1小时。用过滤法除去活性炭，用5ml水和50ml异丙醇洗涤。

将滤液和碳洗液加入到含有160ml异丙醇的500ml 3口瓶中。将浓盐酸（3.3ml的38%氢氯酸（重量）溶液）加入，于此混合物加入2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐二水合物作种晶，然后冷却至约5℃。此混合物在5℃下搅拌3小时，所得沉淀物用过滤法回收。回收沉淀物用25ml冷冻的7：1（V：V）异丙醇／水混合物洗涤，然后在40℃真空烘箱内干燥，得到3.52g 2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4,5－C〕吡啶盐酸盐二水合物。X射线分析法测定产物具有与实例4 A相同的X射线衍射图。

下列制剂实例是应用2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐一水合物、多晶形态Ⅰ的一水合物、多晶形态Ⅱ的一水合物、多晶形态Ⅲ的一水合物、2－〔2－甲氧基－4－（甲亚磺酰基）苯基〕－1（3）H－咪唑并〔4，5－C〕吡啶盐酸盐二水合物、具有前述表4 X射线衍射图的结晶二水合物。或上述的任何混合物作为活性组份。一水合物、其各种多晶形态、二水合物具有上述表4的X射线衍射图的结晶二水合物。或上述各种的混合物在下列制剂中都认为是活性组份。

实例12～16

用下列组份制备硬胶囊。

实　例　12

	含量（mg／胶囊）
活性组份	2·55
淀粉粉末，N．F．	116·00
硅酮液，350厘泊	1·74
淀粉可流动粉末	229·06

实　例　13

	含量（mg／胶囊）
活性组份	5·10
淀粉粉末，N．F．	113·00
硅酮液，350厘泊	1·70
淀粉可流动粉末	223·90

实　例　14

	含量（mg／胶囊）
活性组份	10·20
淀粉粉末	109·00
硅酮液，350厘泡	1·64
淀粉可流动粉末	216·56

实 例 15

	含量（mg／胶囊）
活性组份	25·50
淀粉粉末，N．F．	98·00
硅酮液，350厘泡	1·45
淀粉可流动粉末	193·55

实 例 16

	含量（mg／胶囊）
活性组份	51·00
淀粉粉末，N．F．	82·00
硅酮液，350厘泡	1·25
淀粉可流动粉末	162·75

将实例11～15的上述组份混合，用上述含量填充到硬胶囊中。

实例17和18

用下列组份制备片剂。

实 例 17

	含量（mg／片）
活性组份	250
微晶纤维素	400

二氧化硅　极细的	10
硬脂酸	5

将上述组份混合，压制成片剂，每片重665mg。

实　例　18

	含量（mg／片）
活性组份	60
淀粉粉末，N．F．	45
微晶纤维素	35
聚乙烯吡咯烷酮（10%的水溶液）	4
羧甲基淀粉钠	4．5
硬脂酸镁	0．5
滑石	1

将活性组份、淀粉和纤维素通过－NO．45目美国筛，充分混合。聚乙烯吡咯烷酮溶液与所得粉末混合，再通过NO．14目美国筛。将制得的颗粒在50～60℃下干燥，通过NO．18目美国筛。先将羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石通过NO．60目美国筛，然后再加入到颗粒中，混合后，在制片机上压制，得到每个重150mg的片剂。

实　例　19

制备含下列组份的气雾剂溶液：

	重量%
活性组份	0．25
乙醇	29．75
推进剂22（一氯二氟甲烷）	70．00

将活性化合物与乙醇混合。此混合物加入到一部分推进剂22中，冷却至－30℃。再转移至一填充机中。将所需量然后加入到不锈钢容器中。用剩下的推进剂进一步稀释。然后在容器上装上阀门。

实 例 20

每个含有225mg活性组份的柱剂制备如下：

活性组份	225mg
饱和的脂肪酸甘油酯	2,000mg

活性组份通过NO。60目美国筛，然后悬浮在饱和脂肪酸甘油酯中。此甘油酯需先稍稍加热，加热使之融熔。然后将此混合物倒入公称2克容量的柱剂模中，冷却。

实 例 21

每个含每5ml剂量含50mg药物的悬浮剂制备如下：

活性组份	50mg
羧甲基纤维素钠	50mg
糖浆	1•25ml
苯甲酸溶液	0•10ml
香料	适量
染料	适量
加纯化水至	5ml

此药物通过NO。45目美国筛，用羧甲基纤维素钠和糖浆混合以形成均匀的糊剂。用水稀释苯甲酸溶液、香料和染料，边搅拌边加入，然后加入足量的水以制得所需体积。

实 例 22

制备含有下列组份的持续释放的片剂，

	含量（mg／片）
活性组份	30·8
甲基纤维素　E 4 M	212·5
乳糖，喷雾干燥	193·36
右旋糖酸（Dextrates）	48·34
硬脂酸镁	5·0
硬脂酸粉末	10·0

此组份混合，然后压成重500·0mg的持续释放片剂。