

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380108182.4

[51] Int. Cl.

C07H 11/00 (2006.01)

C07H 9/04 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

A61K 31/357 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年8月19日

[11] 授权公告号 CN 100528888C

[22] 申请日 2003.12.30

[21] 申请号 200380108182.4

[30] 优先权

[32] 2003.1.3 [33] US [31] 10/336,435

[86] 国际申请 PCT/US2003/041732 2003.12.30

[87] 国际公布 WO2004/063210 英 2004.7.29

[85] 进入国家阶段日期 2005.7.1

[73] 专利权人 奥索-麦克尼尔药品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·阿布德尔-马吉德

C·玛丽亚诺夫

[56] 参考文献

CN1360500A 2002.7.24

审查员 刘芳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张轶东 王景朝

权利要求书 2 页 说明书 35 页

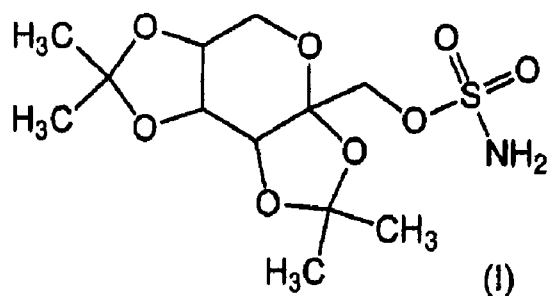
[54] 发明名称

新的抗惊厥衍生物盐

[57] 摘要

本发明涉及可用于治疗癫痫症的新的抗惊厥衍生物的可药用盐、含有所述盐的药物组合物的制备方法。

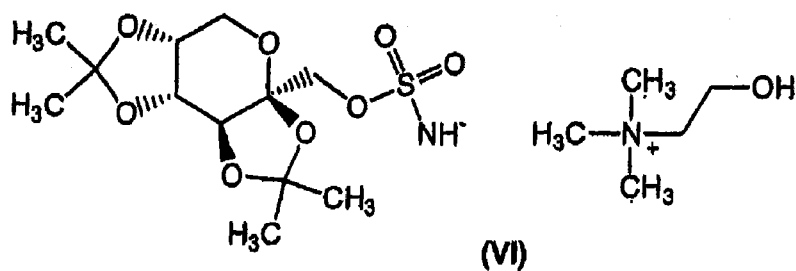
1. 式 (I) 化合物的盐



其中式 (I) 化合物的盐在氨基磺酸基团上生成, 并且其是结晶胆碱盐, 其基本上通过下述 X-射线衍射图谱表征:

角度 ($^{\circ}2\theta$)	d-间距 (\AA)	相对强度 (%)
3.033	29.1304	1.41
3.495	25.2817	0.87
4.600	19.2102	0.83
5.120	17.2604	2.36
6.518	13.5604	0.46
9.260	9.5511	2.02
10.241	8.6376	91.44
13.079	6.7694	5.45
14.019	6.3175	2.29
15.372	5.7643	18.62
16.098	5.058	5.18
17.061	5.1973	4.38
17.360	5.1084	5.79
18.540	4.7859	7.05
20.531	4.3260	100.00
22.904	3.8829	3.19
24.733	3.5997	1.67
25.723	3.4634	6.70
26.318	3.3864	2.02
27.919	3.1957	0.99
28.959	3.0833	1.07
31.054	2.8800	2.44
32.412	2.7623	0.95

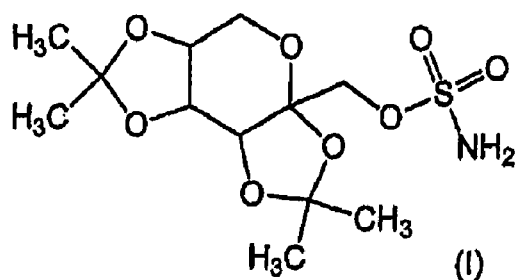
2. 根据权利要求 1 的盐, 该盐为式 (VI) 的盐



3. 一种药物组合物, 该药物组合物包含权利要求 1 的盐和可药用载体。

4. 制备药物组合物的方法, 该方法包括将权利要求 1 的盐与可药用载体组合。

5. 制备式 (I) 化合物的结晶胆碱盐的方法, 该方法包括:
在有机溶剂中, 将式 (I) 化合物



与氢氧化胆碱反应; 沉淀该产物。

6. 根据权利要求 5 的方法, 其中式 (I) 化合物为托吡酯。

新的抗惊厥衍生物盐

对相关申请的交叉引用

本申请是于 2002 年 7 月 3 日提交的美国非临时专利申请第 10/188,924 号的连续申请，其要求于 2001 年 7 月 9 日提交的美国临时专利申请 60/303,962 号的优先权，该临时申请的内容在此引作参考。

发明领域

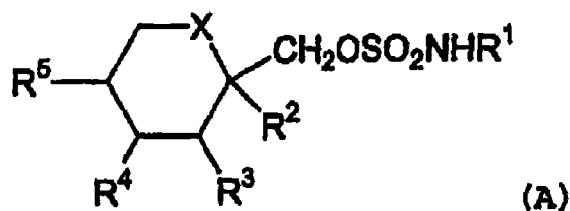
本发明涉及新的抗惊厥衍生物的可药用盐、所述盐的药物组合物及其制备方法。

发明背景

美国专利第 4513006 号公开了一类新的抗癫痫化合物，其被引入本文作为参考。其中化合物之一为 2,3,4,5-二-O-(1-甲基亚乙基)- β -D-吡喃果糖氨基磺酸酯（其被称为托吡酯）已在人癫痫症的临床试验中证实可有效地作为治疗简单和复杂的部分癫痫发作以及继发性全身性癫痫发作的辅助疗法或单一疗法（E. Faught, B.J. Wilder, R.E. Ramsey, R.A. Reife, L.D. Kramer, G. Pledger, R.M. Karim, 等人, *Epilepsia*, 36(S4)33, (1995); S.K. Sachdeo, R.C. Sachdeo, R.A. Reife, P. Lim 和 G. Pledger, *Epilepsia*, 36(S4)33, (1995)）。美国专利第 4513006 号、5242942 号和 5384327 号公开了制备这些新的抗癫痫化合物的方法，这些专利文献均引入本文作为参考。

在英国、芬兰、美国和瑞典，托吡酯目前在市场上用于治疗伴有或不伴有继发性全身性癫痫发作的简单和复杂的部分癫痫发作，并且管理准入申请目前在世界上许多国家正处于待批之中。

Ehrenberg 等人在美国专利第 5998380 号中公开了下式 (A) 的可药用衍生物

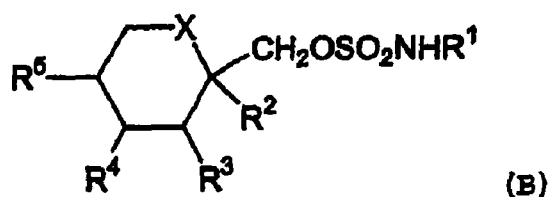


其中取代基描述在美国专利第 5998380 号中。可药用衍生物是指式 (A) 化合物的任何可药用酯或上述酯的盐，或者是指在施予受者后能够（直接地或间接地）提供式 (A) 化合物或其抗偏头痛活性代谢物或残留物的任何其它化合物。

式 (A) 化合物的可药用盐包括由可药用无机酸和有机酸和碱衍生的那些盐。适宜酸的例子包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、蚁酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸和苯磺酸。诸如草酸的其它酸虽然本身不是可药用的，但是在获得有用于本发明方法的化合物及其可药用酸加成盐时，它们可用于制备用作中间体的盐。

衍生自合适碱的盐包括碱金属（如钠）盐、碱土金属（如镁）盐、铵盐和 NR_4 （其中 R 是 C_{1-4} 烷基）盐。

McElroy, S.L. 在 PCT 申请 WO00/50030 中公开了下式 (B) 化合物的可药用盐



其中取代基描述在 PCT 申请 WO00/50030 中。式 (B) 化合物的可药用盐例如包括碱金属盐如钠盐和钾盐；铵盐，单烷基铵盐；二烷基铵盐；三烷基铵盐；四烷基铵盐；和氨基丁三醇盐。式 (B) 化合物的水合物和其它溶剂化物也包括在该化合物的范围内。

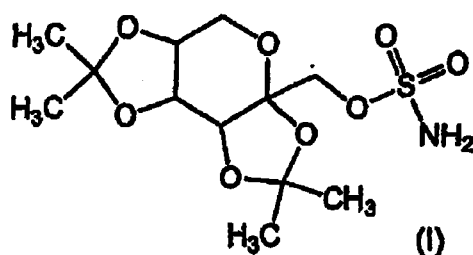
式 (B) 化合物的可药用盐可以通过式 (B) 化合物与合适的碱反应并回收所得盐而制得。

Dewey 等人在 PCT 申请 WO00/07583 中公开了托吡酯的可药用盐。如该说明书中定义，可药用盐包括与基本上不增加化合物毒性的酸和碱形成的那些盐。合适盐的一些例子包括无机酸如盐酸、氢碘酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸的盐，以及有机酸如酒石酸、乙酸、柠檬酸、苹果酸、苯甲酸、乙醇酸、葡萄糖酸、古洛糖酸、琥珀酸、芳基磺酸如对甲苯磺酸等的盐。

我们现在描述新的抗惊厥衍生物的盐形式，包括新的托吡酯盐形式，这些形式的盐适合用于药物制剂的制备中。

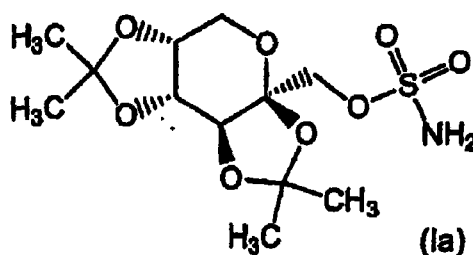
发明概述

本发明涉及新的式 (I) 化合物盐形式



其中在式 (I) 化合物的氨基磺酸基团上形成盐。优选地，所述盐通过在式 (I) 化合物的氨基磺酸基团上置换至少一个氢而形成。更优选地，该盐通过在式 (I) 化合物的氨基磺酸基团上置换一个氢而形成。

在一个实施方案中，本发明涉及式 (Ia) 化合物 - 托吡酯的新的盐形式，



其中该盐在式 (Ia) 化合物的氨基磺酸基团上形成。

在一个实施方案中，本发明为式 (I) 化合物的碱金属盐和镁盐，

该盐在式(I)化合物的氨基磺酸基团上形成。优选地,式(I)化合物为式(Ia)化合物。

在一个实施方案中,本发明为式(I)化合物的钠盐。在另一实施方案中,本发明为式(I)化合物的钾盐。在再一个实施方案中,本发明为式(I)化合物的锂盐。在再一个实施方案中,本发明为式(I)化合物的镁盐。

在一个实施方案中,本发明为托吡酯(式(Ia)化合物)的钠盐。在另一个实施方案中,本发明为托吡酯(式(Ia)化合物)的钾盐。在再一个实施方案中,本发明为托吡酯(式(Ia)化合物)的锂盐。在再一个实施方案中,本发明为托吡酯(式(Ia)化合物)的镁盐。

在一个实施方案中,本发明为式(I)化合物的胆碱盐。在另一实施方案中,本发明为托吡酯(式(Ia)化合物)的胆碱盐。

一方面,本发明涉及所述式(I)化合物的盐的制备方法。另一方面,本发明涉及所述托吡酯(式(Ia)化合物)的盐的制备方法。

再一方面,本发明涉及新的托吡酯(式(Ia)化合物)的晶体形式的钠盐、钾盐和胆碱盐。

本发明的示例说明是包含上述任何盐和可药用载体的药物组合物。

例如,本发明药物组合物通过组合上述任何盐与可药用载体而制成。

本发明的一个实例是制备药物组合物的方法,其包括将上述任何盐与可药用载体组合。

本发明的另一实例涉及这里描述的任何盐在制备用于治疗癫痫症的药物中的用途。

发明详述

正如这里所使用的,除非另外指明,术语“抗溶剂”是指不能溶解特定物质并且加入到所述物质的溶液中能够导致所述物质沉淀的溶剂。

正如这里所使用,术语“烷基”,不论单独使用,或是用作取代基的部分,该术语包括直链和支链碳链。例如,烷基基团包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基等。除

非另外指明，“低级”与烷基一起使用时是指含1-4个碳原子的碳链。

正如这里所使用，除非另外指明，术语“烷氧基”是指上述直链或支链烷基基团的氧醚基团，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正己氧基等。除非另外指明，“低级”与烷氧基一起使用时是指含1-4个碳原子的碳链氧醚基团。

本发明的新的式(Ia)化合物的晶体盐形式通过其各自的使用Phillips PW3710 X-射线粉末衍射计的X-射线粉末衍射(XRD)图谱进行表征，其中采用精细长焦Cu K_α射线源和下列系统条件：

- a) Cu K_α射线源，1.5406Å，40KV，30mA
- b) 光学：1/12°发散狭缝，0.2 mm接收狭缝
- c) 填充氩气的比例检测器
- d) 扫描2至35°2θ，扫描速度为0.0163°2θ/秒（步距(step size)为0.020°2θ）
- e) 常规的Phillip样品架

本发明涉及新的式(I)化合物盐，优选新的式(Ia)化合物的盐形式；新的式(Ia)化合物的钠盐、钾盐和胆碱盐的晶体形式；以及制备式(I)化合物盐的方法。特别地，新的式(I)化合物盐为碱金属盐、镁盐或胆碱盐，其中碱金属阳离子、镁阳离子或胆碱阳离子置换式(I)化合物的氨基磺酸部分中的至少一个氢原子，优选置换一个氢原子。更特别地，该盐为式(I)化合物的钠、钾、锂、镁和胆碱盐，其中钠、钾、锂、镁或胆碱阳离子置换式(I)化合物的氨基磺酸部分中至少一个氢原子，优选置换一个氢原子。

在本发明的一个优选实施方案中，式(I)化合物为式(Ia)化合物。

在本发明的一个实施方案中，制备式(I)化合物的碱金属盐的方法包括：

a) 将式(I)化合物与碱金属氢化物、碱金属氢氧化物、碱金属低级烷醇化物、碱金属氨基化物反应，或者如果碱金属为锂时，可另选与烷基锂反应；以及

b) 沉淀该产物。

更特别地，在有机溶剂中，式(I)化合物与无水条件下的碱金属氢化物反应；或者与碱金属氢氧化物反应；或者优选与无水条件下的

碱金属低级烷醇化物反应；或者与无水条件下的碱金属氨基化物反应；或者当碱金属为锂时，另选与无水条件下的烷基锂反应；沉淀该产物得到对应的碱金属盐。

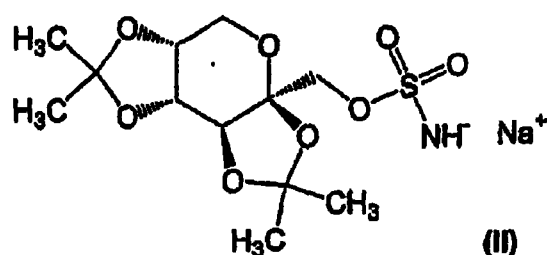
在本发明的一个实施方案中，制备式 (I) 化合物镁盐的方法包括：

- a) 式 (I) 化合物与无水条件下的低级烷醇镁反应；以及
- b) 沉淀该产物。

更特别地，在有机溶剂中，式 (I) 化合物与无水条件下的低级烷醇镁反应；沉淀该产物得到对应的镁盐。

在一个实施方案中，本发明为式 (I) 化合物的钠盐。优选地，式 (I) 化合物的钠盐为其中钠离子置换了式 (I) 化合物的氨基磺酸基团中的一个氢原子的盐。

优选地，式 (I) 化合物钠盐为托吡酯 (式 (Ia) 化合物) 的钠盐。优选地，托吡酯的钠盐为式 (II) 化合物，



其中钠阳离子置换式 (Ia) 化合物的氨基磺酸基团中的一个氢原子。

在本发明进一步的实施方案中，制备式 (I) 化合物的钠盐，优选托吡酯 (式 (Ia) 化合物) 的钠盐的方法包括：

- a) 在有机溶剂中，将式 (I) 化合物与氯化钠、氢氧化钠、低级烷醇钠或氨基化钠反应；或者另选地，使式 (I) 化合物在醇中与氢氧化钠或低级烷醇钠反应；以及
- b) 沉淀该产物。

更特别地，在惰性有机溶剂 (如 THF、Et₂O、甲苯、叔丁基甲基醚 (MTBE) 等，优选 THF) 中，式 (I) 化合物与无水条件下的氯化钠反应；沉淀该产物。

另一种方法，在有机溶剂 (如 THF、Et₂O、MTBE、乙酸乙酯、

乙酸异丙酯、甲醇、乙醇等)或在有机溶剂的混合物(如甲醇/乙酸乙酯、甲醇/乙酸异丙酯、乙醇/乙酸乙酯、乙醇/乙酸异丙酯等)中,将式(I)化合物与氢氧化钠反应;沉淀该产物。

再一种方法,在有机溶剂(如 THF、Et₂O、MTBE、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲醇、乙醇等)或在有机溶剂的混合物(如甲醇/乙酸乙酯、甲醇/乙酸异丙酯、乙醇/乙酸乙酯、乙醇/乙酸异丙酯等)中,优选在甲醇/乙酸异丙酯混合物中,优选将式(I)化合物与无水条件下的低级烷醇钠(如甲醇钠、乙醇钠、丙醇钠、叔丁醇钠等,优选甲醇钠)反应;沉淀该产物。

再一种方法,在有机溶剂(如 THF、Et₂O 等)中,将式(I)化合物与无水条件下的氨基化钠反应;沉淀该产物。

优选在大约 25 至大约-20℃的低温下,可利用抗溶剂(如己烷、戊烷、庚烷、环己烷等,优选己烷)将钠盐产物沉淀出来。另一种方法,可通过蒸发溶剂将钠盐沉淀出来。

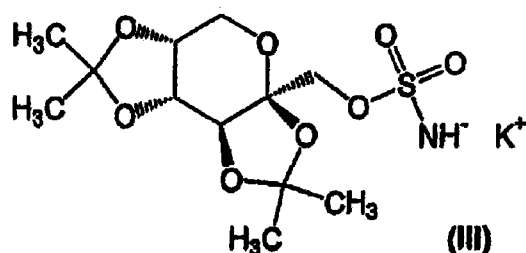
钠盐可由有机溶剂,如乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸异丙酯等,或由醇与有机溶剂的混合物,如甲醇/乙酸乙酯、甲醇/乙酸异丙酯、乙醇/乙酸异丙酯、乙醇/乙酸乙酯等,优选由乙酸乙酯或乙酸异丙酯沉淀出来;任选加热至完全溶解该固体;优选以等于或大于大约 2 当量,更优选以大约 3-5 当量,最优选以大约 3 当量的量加入水;并冷却。

另外,通过加热至完全溶解固体并且之后冷却,钠盐产物可从有机溶剂中结晶或重结晶出来,所述有机溶剂例如为乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸异丙酯等,或者从醇和有机溶剂的混合物中结晶或重结晶出来,如甲醇/乙酸乙酯、甲醇/乙酸异丙酯、乙醇/乙酸异丙酯、乙醇/乙酸乙酯等,优选乙酸乙酯。

本发明的另一实施方案涉及式(I)化合物的钾盐。优选地,式(I)化合物的钾盐为其中钾阳离子置换了式(I)化合物的氨基磺酸基团中的一个氢原子的盐。

优选地,式(I)化合物的钾盐为托吡酯(式(Ia)化合物)的钾盐。

优选地,托吡酯(式(Ia)化合物)的钾盐为式(III)化合物,



其中钾阳离子置换了式 (Ia) 化合物氨基磺酸基团中的一个氢原子。

在本发明进一步的实施方案中，制备式 (I) 化合物的钾盐，优选托吡酯 (式 (Ia) 化合物) 的钾盐的方法包括：

a) 在有机溶剂中，将式 (I) 化合物与氢化钾、氢氧化钾、低级烷醇钾或氨基化钾反应；或者另选地，式 (I) 化合物在醇中与氢氧化钾或低级烷醇钾反应；以及

b) 沉淀该产物。

更特别地，在惰性有机溶剂 (如 THF、Et₂O、MTBE、甲苯等，优选 THF) 中，式 (I) 化合物与无水条件下的氢化钾反应；沉淀该产物。

另一种方法，在有机溶剂 (如 THF、Et₂O、MTBE、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲醇、乙醇等) 或在有机溶剂的混合物 (如甲醇/乙酸乙酯、甲醇/乙酸异丙酯、乙醇/乙酸乙酯、乙醇/乙酸异丙酯等) 中，优选在醇例如乙醇中，使式 (I) 化合物与氢氧化钾反应；沉淀该产物。

再一种方法，在有机溶剂 (如 THF、Et₂O、MTBE、甲醇、乙醇等) 或在有机溶剂的混合物 (如甲醇/乙酸乙酯、甲醇/乙酸异丙酯、乙醇/乙酸乙酯、乙醇/乙酸异丙酯等)，优选乙醇中，优选将式 (I) 化合物与无水条件下的低级烷醇钾 (如甲醇钾、乙醇钾、丙醇钾、叔丁醇钾等，优选乙醇钾) 反应；沉淀该产物。

再一种方法，在惰性有机溶剂 (如 THF、Et₂O 等) 中，将式 (I) 化合物与无水条件下的氨基化钾反应；沉淀该产物。

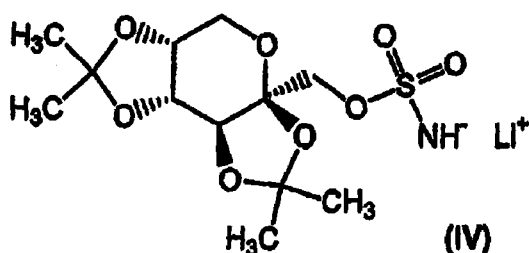
优选在大约 25 至大约 -20℃ 的低温下，可利用抗溶剂 (如己烷、戊烷、庚烷、环己烷等，优选己烷) 将钾盐产物沉淀出来。另一种方法，可通过蒸发溶剂将钾盐沉淀出来。

通过加热至固体被完全溶解并且之后冷却，可从有机溶剂中将钾盐产物结晶或重结晶出来，所述有机溶剂例如为乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸异丙酯、甲醇、乙醇、异丙醇等，或者从有机溶剂的混合物如甲醇/乙酸乙酯、甲醇/乙酸异丙酯、乙醇/乙酸异丙酯、乙醇/乙酸乙酯等，优选乙酸乙酯/甲醇或乙醇的混合物中将钾盐产物结晶或重结晶出来。

本发明的另一实施方案涉及式(I)化合物的锂盐。优选地，式(I)化合物的锂盐为其中锂离子置换了式(I)化合物的氨基磺酸基团中的一个氢原子的盐。

优选地，式(I)化合物的锂盐为托吡酯(式(Ia)化合物)的锂盐。

优选地，托吡酯的锂盐为式(IV)化合物，



其中锂离子置换了式(Ia)化合物的氨基磺酸基团中的一个氢原子。

在本发明进一步的实施方案中，制备式(I)化合物的锂盐，优选托吡酯(式(Ia)化合物)的锂盐的方法包括：

a) 在有机溶剂中，将式(I)化合物与氯化锂、氢氧化锂、低级烷醇锂、烷基锂或氨基化锂反应；或者另选地，式(I)化合物在醇中与氢氧化锂或低级烷醇锂反应；以及

b) 沉淀该产物。

更特别地，在惰性有机溶剂(如 THF、Et₂O、MTBE 等，优选 THF)中，将式(I)化合物与无水条件下的氯化锂反应；沉淀该产物。

另一种方法，在有机溶剂(如 THF、Et₂O、MTBE、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲醇、乙醇等)或在有机溶剂的混合物(如甲醇/乙酸乙酯、甲醇/乙酸异丙酯、乙醇/乙酸乙酯、乙醇/乙酸异丙酯等)中，优选将式(I)化合物与无水条件下的氢氧化锂反应；沉淀该产物。

再一种方法，在有机溶剂(如 THF、Et₂O、MTBE、甲醇、乙醇

等)或在有机溶剂的混合物(如甲醇/乙酸乙酯、甲醇/乙酸异丙酯、乙醇/乙酸乙酯、乙醇/乙酸异丙酯等)中,优选将式(I)化合物与无水条件下的低级烷醇锂(如甲醇锂、乙醇锂、丙醇锂、叔丁醇锂等)反应;沉淀该产物。

再一种方法,在惰性有机溶剂(如THF、Et₂O、MTBE等)中,将式(I)化合物与无水条件下的烷基锂(如甲基锂、乙基锂、正丁基锂等,优选正丁基锂)反应;沉淀该产物。

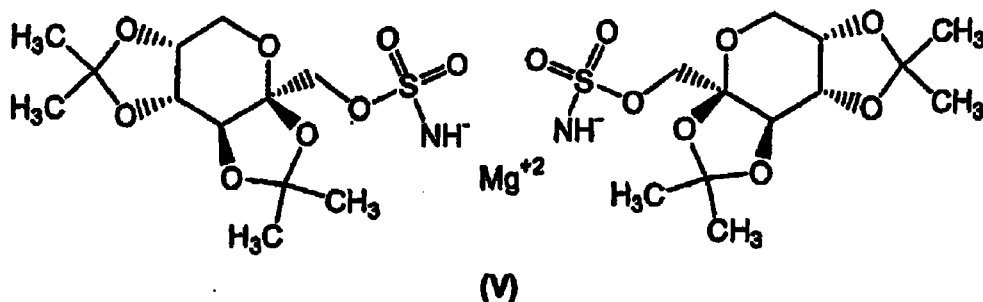
再一种方法,在惰性有机溶剂(如THF、Et₂O等)中,将式(I)化合物与无水条件下的氨基化锂反应;沉淀该产物。

可通过蒸发溶剂将锂盐产物沉淀出来。

本发明的另一实施方案涉及式(I)化合物的镁盐。优选地,式(I)化合物的镁盐为其中镁阳离子置换式(I)化合物氨基磺酸基团中的一个氢原子的盐。

优选地,式(I)化合物的镁盐为托吡酯(式(Ia)化合物)的镁盐。

优选地,托吡酯的镁盐为式(V)化合物,



其中镁阳离子置换了两分子的式(Ia)化合物的氨基磺酸基团中的一个氢原子。

在本发明进一步的实施方案中,制备式(I)化合物的镁盐,优选托吡酯(式(Ia)化合物)的镁盐的方法包括:

- a) 在有机溶剂中,将式(I)化合物与无水条件下的低级烷醇镁反应;以及
- b) 沉淀该产物。

更特别地,在有机溶剂(如乙酸乙酯、乙酸异丙酯、THF、Et₂O、MTBE、甲醇、乙醇等)或在有机溶剂的混合物(如甲醇/乙酸乙酯、

乙酸乙酯/甲醇的混合物中，将式 (I) 化合物与氢氧化胆碱反应；沉淀该产物。

可通过蒸发溶剂将胆碱盐产物沉淀出来。

通过加热至完全溶解固体并且之后冷却，胆碱盐产物可从有机溶剂如乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸异丙酯、甲醇、乙醇、异丙醇等中、或者从有机溶剂的混合物如甲醇/乙酸乙酯、甲醇/乙酸异丙酯、乙醇/乙酸异丙酯、乙醇/乙酸乙酯等，优选乙酸乙酯/甲醇的混合物中结晶或重结晶出来。

本发明进一步涉及新的式 (II) 化合物、式 (III)、和式 (IV) 化合物的晶体形式，以及涉及式 (II) 化合物、式 (III)、式 (IV) 化合物、式 (V) 化合物和式 (VI) 化合物的无定形形式。

在另一实施方案中，本发明涉及新的式 (II) 化合物的晶体形式，更特别地，本发明涉及形式 Na1 和形式 Na2 及无定形形式 Na4。

式 (II) 化合物的无定形形式 Na4 可通过其物理外观（泡沫状固体）和没有 XRD 窄峰（无 XRD 图谱）的特点而表征。

无定形形式 Na 4 可通过下述方法制备：将式 (II) 化合物在有机溶剂中与氢氧化钠反应，利用抗溶剂处理溶液或减压蒸发溶剂，沉淀出该产物。

式 (II) 化合物的晶体形式 Na1 可通过其 X-射线衍射图谱表征，包括下列峰：

表 1: X-射线衍射峰, Na 盐, 形式 NaI

角度 ($^{\circ}2\theta$)	d-间距 (\AA)	相对强度 (%)
4.500	19.6206	100.0
9.020	9.7961	7.2
11.390	7.7625	1.2
12.065	7.3297	22.4
12.690	6.9701	8.5
13.530	6.5392	42.3
13.655	6.4796	42.3
14.975	5.9113	12.6
16.120	5.4939	4.8
16.900	5.2421	0.9
17.510	5.0608	10.9
18.040	4.9133	56.3
18.420	4.8128	2.9
19.065	4.6514	32.4
20.050	4.4250	8.7
20.745	4.2783	13.2
21.160	4.1953	2.7
21.710	4.0903	16.0
22.515	3.9458	17.0
23.600	3.7668	3.7
23.925	3.7164	11.3
24.445	3.6385	32.1
24.985	3.5611	1.7
25.665	3.4682	5.0
26.420	3.3708	7.8
27.315	3.2624	36.8
27.765	3.2105	18.0
28.260	3.1554	11.3
29.735	3.0021	12.9
30.065	2.9699	3.7
30.870	2.8943	12.2
31.355	2.8506	2.4
31.800	2.8117	7.3
32.805	2.7279	8.9
33.035	2.7094	7.0
33.640	2.6620	4.8
34.805	2.5755	18.2

式 (II) 化合物的晶体形式 Na1 可进一步通过其 X-射线衍射图谱来表征, 包括以下主峰:

表 2: X-射线衍射峰, Na 盐, 形式 Na1

角度 ($^{\circ}2\theta$)	d-间距 (\AA)	相对强度 (%)
4.500	19.6206	100.0
12.065	7.3297	22.4
13.530	6.5392	42.3
13.655	6.4796	42.3
14.975	5.9113	12.6
17.510	5.0608	10.9
18.040	4.9133	56.3
19.065	4.6514	32.4
20.745	4.2783	13.2
21.710	4.0903	16.0
22.515	3.9458	17.0
23.925	3.7164	11.3
24.445	3.6385	32.1
27.315	3.2624	36.8
27.765	3.2105	18.0
28.260	3.1554	11.3
29.735	3.0021	12.9
30.870	2.8943	12.2
34.805	2.5755	18.2

晶体形式 Na1 可根据上述方法制备, 将式 (Ia) 化合物在有机溶剂或其混合物中与氯化钠、氢氧化钠或低级烷醇钠反应; 任选地蒸发溶剂, 沉淀该产物; 并在有机溶剂 (如乙酸乙酯、乙酸异丙酯等) 或有机溶剂混合物 (如甲醇/乙酸乙酯、乙醇/乙酸乙酯、甲醇/乙酸异丙酯、乙醇/乙酸异丙酯, 优选甲醇/乙酸异丙酯) 中结晶或重结晶, 任选地加热至完全溶解固体, 然后加入水, 优选加入等于或大于大约 2 当量、更优选大约 3-5 当量、最优选大约 3 当量的水, 并冷却。

另一种方法, 通过将无定形形式 Na4 经受高温潮湿条件而制得晶

体形式 Na1.

式 (II) 化合物的晶体形式 Na2 可通过其 X-射线衍射图谱表征, 包括峰:

表 3: X-射线衍射峰, Na 盐, 形式 Na2

角度 ($^{\circ}2\theta$)	d-间距 (\AA)	相对强度 (%)
4.450	19.8409	7.6
5.080	17.3817	89.5
8.025	11.0084	3.7
8.805	10.0348	4.1
9.980	8.8559	2.5
11.545	7.6587	42.6
11.980	7.3815	7.4
12.375	7.1468	11.1
13.625	6.4938	71.9
15.255	5.8034	53.3
17.605	5.0337	13.3
17.990	4.9268	15.6
18.460	4.8024	14.3
19.040	4.6574	100.0
19.840	4.4714	11.4
21.115	4.2042	29.5
21.240	4.1797	19.2
22.325	3.9790	12.2
22.835	3.8913	15.8
23.890	3.7217	9.8
25.040	3.5534	17.4
25.665	3.4682	35.7
27.305	3.2635	11.4
28.060	3.1774	7.4
28.860	3.0911	8.6
29.555	3.0200	7.3
30.495	2.9290	12.2
31.740	2.8169	15.0

32.450	2.7569	7.4
32.980	2.7138	10.1
33.980	2.6362	8.8

式 (II) 化合物的晶体形式 Na₂ 可进一步通过其 X-射线衍射图谱表征, 包括以下主峰:

表 4: X-射线衍射峰, Na 盐, 形式 Na₂

角度 (°2θ)	d-间距 (Å)	相对强度 (%)
5.080	17.3817	89.5
11.545	7.6587	42.6
12.375	7.1468	11.1
13.625	6.4938	71.9
15.255	5.8034	53.3
17.605	5.0337	13.3
17.990	4.9268	15.6
18.460	4.8024	14.3
19.040	4.6574	100.0
19.840	4.4714	11.4
21.115	4.2042	29.5
21.240	4.1797	19.2
22.325	3.9790	12.2
22.835	3.8913	15.8
25.040	3.5534	17.4
25.665	3.4682	35.7
27.305	3.2635	11.4
30.495	2.9290	12.2
31.740	2.8169	15.0
32.980	2.7138	10.1

在不加水的条件下, 通过加热和冷却, 从无水有机溶剂 (如乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸异丙酯等, 优选乙酸乙酯) 中重结晶晶体形式 Na₁, 制得晶体形式 Na₂。

正如通过 Karl-Fischer 测定水含量 (重量%) 而确定的, 式 (II) 化合物的晶体形式, 特指形式 Na₁, 为三水合物; 而式 (II) 化合物

的晶体形式，特指形式 Na2，为非水合物，结果示于表 5。

表 5: KARL-FISCHER 值, Na 盐

形式	含水量测定值 %	含水量理论值 %	水合物形式
Na1	13.0-14.2%	13%	三水合物
Na2	1.64%	0%	非水合物

在另一实施方案中，本发明涉及新的式 (III) 化合物的晶体形式，更特别是形式 K1 和形式 K2 及无定形形式 K3。

式 (III) 化合物的无定形形式 K3 可通过其物理外观（泡沫状固体）和没有 XRD 窄峰（无 XRD 图谱）的特点而表征。

无定形形式 K3 可通过下述方法制备：将式 (Ia) 化合物在有机溶剂中与氢氧化钾反应，通过蒸发溶剂沉淀出该产物。

式 (III) 化合物的晶体形式 K1 可通过其 X-射线衍射图谱而表征，包括下列峰：

表 6: X-射线衍射峰, K 盐, 形式 K1

角度 ($^{\circ}2\theta$)	d-间距 (\AA)	相对强度 (%)
4.975	17.7483	100.0
5.830	15.1472	43.3
7.895	11.1893	6.5
9.940	8.8914	17.6
10.460	8.4505	3.1
11.695	7.5608	4.1
12.270	7.2077	4.6
12.730	6.9483	2.2
13.115	6.7452	2.7
13.560	6.5248	12.4
14.120	6.2673	1.1
14.930	5.9290	31.2
15.245	5.8072	27.2
15.835	5.5921	2.2
16.135	5.4888	1.5
17.225	5.1439	3.9
17.645	5.0224	7.2
17.915	4.9473	17.3
18.420	4.8128	2.8
18.660	4.7514	3.9
19.060	4.6526	2.0
19.355	4.5823	4.5
19.960	4.4448	9.5
20.890	4.2490	50.6
21.510	4.1279	3.0
21.995	4.0379	4.0
23.475	3.7866	15.0
25.210	3.5298	35.6
25.755	3.4563	5.0
26.525	3.3577	6.5
27.265	3.2682	2.3
27.975	3.1869	5.2
28.605	3.1181	4.2
29.535	3.0220	3.9
30.105	2.9661	18.4
30.290	2.9484	14.4
30.760	2.9044	4.7
31.265	2.8586	3.4
31.710	2.8195	4.4
32.630	2.7421	2.0
32.895	2.7206	2.9
33.810	2.6490	4.3
34.165	2.6223	7.2

式(III)化合物的晶体形式 K1 可进一步通过其 X-射线衍射图谱来表征, 包括以下主峰:

表 7: X-射线衍射峰, K 盐, 形式 K1

角度 ($^{\circ}2\theta$)	d-间距 (\AA)	相对强度 (%)
4.975	17.7483	100.0
5.830	15.1472	43.3
9.940	8.8914	17.6
13.560	6.5248	12.4
14.930	5.9290	31.2
15.245	5.8072	27.2
17.915	4.9473	17.3
20.890	4.2490	50.6
23.475	3.7866	15.0
25.210	3.5298	35.6
30.105	2.9661	18.4
30.290	2.9484	14.4

式(III)化合物的晶体形式 K2 可通过其 X-射线衍射图谱来表征, 包括下列峰:

表 8: X-射线衍射峰, K 盐, 形式 K2

角度 ($^{\circ}2\theta$)	d-间距 (\AA)	相对强度 (%)
4.430	19.9304	100.0
4.940	17.8739	8.1
5.785	15.2649	10.2
6.275	14.0739	11.9
7.020	12.5819	18.9
7.835	11.2749	4.4
9.430	9.3711	16.4
9.915	8.9138	5.1
11.345	7.7932	23.5
12.205	7.2460	6.7
12.715	6.9565	18.1
13.475	6.5658	24.4
13.805	6.4095	21.8
14.090	6.2805	15.5
14.875	5.9508	17.9
15.220	5.8167	12.4
15.505	5.7104	18.5
15.770	5.6150	23.8
16.495	5.3698	22.2
16.920	5.2359	15.6
17.355	5.1056	29.9
17.920	4.9459	22.9

18.495	4.7934	19.3
19.150	4.6309	18.7
19.795	4.4815	34.9
20.200	4.3925	50.1
20.780	4.2712	19.3
21.485	4.1326	13.2
21.975	4.0416	9.9
22.320	3.9799	19.1
22.705	3.9132	18.7
23.455	3.7898	11.1
24.040	3.6989	22.0
24.720	3.5986	12.5
25.070	3.5492	13.7
25.555	3.4829	16.2
25.995	3.4249	18.9
26.570	3.3521	10.8
27.240	3.2712	21.1
27.865	3.1992	19.1
28.330	3.1477	14.7
28.860	3.0911	12.0
29.285	3.0472	14.7
30.880	2.8934	15.1
31.965	2.7976	14.4
32.955	2.7158	9.6
34.235	2.6171	9.6

式(III)化合物的晶体形式 K2 可进一步通过其 X-射线衍射图谱来表征, 包括以下主峰:

表 9: X-射线衍射峰, K 盐, 形式 K2

角度 ($^{\circ}2\theta$)	d-间距 (\AA)	相对强度 (%)
4.430	19.9304	100.0
5.785	15.2649	10.2
6.275	14.0739	11.9
7.020	12.5819	18.9
9.430	9.3711	16.4
11.345	7.7932	23.5
12.715	6.9565	18.1
13.475	6.5658	24.4
13.805	6.4095	21.8
14.090	6.2805	15.5
14.875	5.9508	17.9
15.220	5.8167	12.4

15.505	5.7104	18.5
15.770	5.6150	23.8
16.495	5.3698	22.2
16.920	5.2359	15.6
17.355	5.1056	29.9
17.920	4.9459	22.9
18.495	4.7934	19.3
19.150	4.6309	18.7
19.795	4.4815	34.9
20.200	4.3925	50.1
20.780	4.2712	19.3
21.485	4.1326	13.2
21.975	4.0416	9.9
22.320	3.9799	19.1
22.705	3.9132	18.7
23.455	3.7898	11.1
24.040	3.6989	22.0
24.720	3.5986	12.5
25.070	3.5492	13.7
25.555	3.4829	16.2
25.995	3.4249	18.9
26.570	3.3521	10.8
27.240	3.2712	21.1
27.865	3.1992	19.1
28.330	3.1477	14.7
28.860	3.0911	12.0
29.285	3.0472	14.7
30.880	2.8934	15.1
31.965	2.7976	14.4
32.955	2.7158	9.6
34.235	2.6171	9.6

晶体形式 K1 和形式 K2 可通过重结晶无定形式 K3 来制备。更特别地，晶体形式 K1 可通过加热和冷却，从有机溶剂或其混合物（优选乙酸乙酯/甲醇混合物，其中甲醇含量大于或等于大约 5%）中重结晶无定形式 K3 而制得。

另一种方法，晶体形式 K1 可通过加热和冷却，从有机溶剂（如乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙醇、甲醇等）或其混合物（如乙醇/乙酸异丙酯、乙醇/乙酸乙酯等），优选从乙醇中重结晶无定形式 K3、晶体形式 K2 或其混合物而制得。

晶体形式 K2 可通过加热和冷却，从有机溶剂或其混合物（优选

乙酸乙酯/甲醇混合物，其中甲醇含量小于约 5%) 中重结晶无定形形式 K3 而制得。

另一种方法，晶体形式 K2 可通过加热混合物而蒸发过量甲醇（由沸腾温度升高至高于约 70°C 测定）并冷却，从有机溶剂或其混合物（优选乙酸乙酯/甲醇混合物，其中甲醇含量大于约 5%）中重结晶无定形形式 K3 而制得。

正如通过 Karl-Fischer 测定水含量（重量%）而确定的，式 (III) 化合物的晶体形式 K1 和形式 K2 均为非水合物，结果示于表 10。

表 10: KARL-FISCHER 值, K 盐

形式	含水量测定值 %	含水量理论值 %	水合物形式
K1	0.16%	0%	非水合物
K2	1.09%	0%	非水合物

在另一实施方案中，本发明涉及式 (IV) 化合物的无定形形式，更特别地涉及形式 Li1。

式 (IV) 化合物的无定形形式 Li1 可通过其物理外观（泡沫状固体）和没有 XRD 窄峰（无 XRD 图谱）的特点而表征。

无定形形式 Li1 可通过下述方法制备：在有机溶剂中将式 (Ia) 化合物与氢氧化锂反应，或于惰性有机溶剂中与水条件下的烷基锂反应；通过蒸发溶剂沉淀出该产物。

在再一个实施方案中，本发明涉及式 (V) 化合物的无定形形式，更特别地涉及形式 Mg1。

式 (V) 化合物的无定形形式 Mg1 可通过其物理外观（泡沫状固体）和没有 XRD 窄峰（无 XRD 图谱）的特点而表征。

无定形形式 Mg1 可通过下述方法制备：在有机溶剂中将式 (Ia) 化合物与低级烷醇镁反应，利用抗溶剂或通过减压蒸发溶剂而沉淀出该产物。

在再一个实施方案中，本发明涉及式 (VI) 化合物的晶体形式，更特别地涉及形式 CH1。

式 (VI) 化合物的晶体形式 CH1 可通过其 X-射线衍射图谱表征，

包括下列峰:

角度 ($^{\circ}2\theta$)	d-间距 (\AA)	相对强度 (%)
3.033	29.1304	1.41
3.495	25.2817	0.87
4.600	19.2102	0.83
5.120	17.2604	2.36
6.518	13.5604	0.46
9.260	9.5511	2.02
10.241	8.6376	91.44
13.079	6.7694	5.45
14.019	6.3175	2.29
15.372	5.7643	18.62
16.098	5.058	5.18
17.061	5.1973	4.38
17.360	5.1084	5.79
18.540	4.7859	7.05
20.531	4.3260	100.00.
22.904	3.8829	3.19
24.733	3.5997	1.67
25.723	3.4634	6.70
26.318	3.3864	2.02
27.919	3.1957	0.99
28.959	3.0833	1.07
31.054	2.8800	2.44
32.412	2.7623	0.95

表 11: X-射线衍射峰, 胆碱盐, 形式 CH1

式 (VI) 化合物的晶体形式 CH1 可进一步通过其 X-射线衍射图谱而表征, 包括以下主峰:

角度 ($^{\circ}2\theta$)	d-间距 (\AA)	相对强度 (%)
10.241	8.6376	91.44
13.079	6.7694	5.45
15.372	5.7643	18.62
16.098	5.058	5.18
17.360	5.1084	5.79
18.540	4.7859	7.05
20.531	4.3260	100.00
25.723	3.4634	6.70

表 12: X-射线衍射峰, 胆碱盐, 形式 CH1

式 (VI) 化合物的晶体形式 CH1 可进一步通过其 X-射线衍射图谱而表征, 包括以下主峰:

角度 ($^{\circ}2\theta$)	d-间距 (\AA)	相对强度 (%)
10.241	8.6376	91.44
15.372	5.7643	18.62
20.531	4.3260	100.00

表 13: X-射线衍射峰, 胆碱盐, 形式 CH1

晶体形式 CH1 可通过加热和冷却, 从有机溶剂或其混合物 (优选乙酸乙酯/甲醇混合物, 其中混合物沸点约 $74-76^{\circ}\text{C}$ (即该混合物中甲醇含量小于约 5%)) 中结晶产物而制得。

在再一个实施方案中, 本发明涉及式 (VI) 化合物的无定形形式, 更特别地涉及形式 CH2。

式 (VI) 化合物的无定形形式 CH2 可通过其物理外观 (泡沫状固体) 的特点而表征。

无定形形式 CH2 可通过下述方法制备: 在有机溶剂中将式 (Ia) 化合物与氢氧化胆碱反应, 通过减压蒸发溶剂沉淀出该产物。

正如这里所使用的, 术语“受试者”是指作为实验的处理、观察

对象的动物，优选哺乳动物，更优选人。

正如这里所使用，术语“治疗有效量”是指能够在研究者、兽医、医生或其他临床医生所追求的组织系统、动物或人中获得生物学或医学响应的活性化合物或药剂的量，所述生物学或医学响应包括待治疗的疾病或紊乱的症状缓解。

本发明的盐可以以可达到治疗有效量的任何剂量水平给与有这种需求的受试者。给药的最佳剂量可容易地由本领域技术人员确定，该剂量将根据所使用的特定盐、给药方式、制剂的浓度及疾病症状的发展情况而变化。此外，与特定待治疗的患者相关的因素，包括患者的年龄、体重、饮食及给药时间，也会导致需要调节剂量。

本发明进一步提供了治疗有这种需求的受试者的癫痫症的方法，该方法包括服用治疗有效量的本发明所定义的任何盐。优选地，对于治疗癫痫症，盐的给药剂量为大约 10 至 650mg/天，更优选每天分一次或两次服用大约 16 至 325mg。

本发明的盐可以通过本领域技术人员显然知晓的任何适宜方法给药。更特别地，式 (I) 化合物的盐可通过任何非肠道方法给药，给药方式包括但不局限于经口、肺部、腹膜内 (ip)、肌内 (im)、静脉内 (iv)、皮下 (sc)、经皮、面颊、经鼻、舌下、眼睛、直肠和阴道给药途径。式 (I) 化合物的盐也可利用或不利用泵装置，通过大脑内、心室内、脑心室内、鞘内、脑池内、脊柱内和/或脊骨周围给药途径给药。对于本领域的技术人员很显然的是，在本发明中，能够提供所需治疗效果的任何剂量或给药频率均是适宜的。

为了制备本发明的药物组合物，这里所描述的一种或多种盐可通过常规工艺与药物载体密切混合，根据所制备的给药形式（如经口、栓剂或非肠道），载体可以是各种形式。在制备口服剂型的药物组合物中，可以使用任何常规的药物载体。由此，对于液体口服制剂，如悬浮液、悬剂 and 溶液，适宜的载体和添加剂包括水、乙二醇、油类、醇类、香味剂、防腐剂、着色剂等，对于固体口服制剂，如粉剂、胶囊和片剂，适宜的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于其给药容易，片剂和胶囊代表了最优的口服剂型单位形式，在这种情况下显然使用固体药物载体。如果需要的话，可通过标准技术给片剂包覆糖衣或肠衣。也可以制成栓剂，

其中将可可脂用作载体。对于非肠道给药，尽管可包括其它成分，如用于辅助溶解或防腐目的的成分，但载体通常可包括无菌水。也可以制成注射悬浮液，其中可使用适宜的液体载体、悬浮剂等。

对于片剂、胶囊、粉剂、注射剂、茶匙量药剂、栓剂等，这里的每剂量单位药物组合物将包含大约 10 至大约 500mg 活性成分。

下列实施例详细描述了本发明，其目的是阐述本发明，而不是限制本发明。

实施例 1

钾盐 - 形式 K2

将托吡酯 (853.6mg) 溶解在 THF (2.5mL) 中。在冰浴中冷冻该溶液。向溶液中滴加于 THF (2.5mL) 中的 1M 丁醇钾。搅拌溶液 30 分钟，生成沉淀。过滤沉淀并将其置于 34℃ 下的真空炉中，得到钾盐形式 K2，为固体。

实施例 2

钾盐 - 形式 K2

将托吡酯 (1.0007g, 2.95mmol) 溶解在二乙基醚 (20mL) 中。于 N₂ 下，在冰浴中冷冻该溶液。向溶液中滴加于 THF (2.95mL, 2.95mmol) 中的 1M 叔丁醇钾。搅拌溶液 30 分钟，生成沉淀。在 N₂ 下过滤沉淀，用另外的二乙基醚洗涤，在环境温度下的真空炉中干燥，得到钾盐产物形式 K2，为白色固体。

实施例 3

钾盐 - 形式 K3

将托吡酯 (0.7512 g) 溶解在甲苯 (15mL) 中。加入氢氧化钾 (0.1440g)，在 360rpm 下搅拌溶液。接入 Dean Stark 分水器，升高热板温度，直至甲苯处于快速回流状态 (在大约 185℃ 下)。维持溶液回流 24 小时。将溶液慢慢地冷却，然后过滤。通过在 30℃ 水浴中旋转蒸发除去剩余的溶剂。将留在烧瓶内的固体溶解于乙酸乙酯 (2mL) 中。然后向溶液中加入己烷 (15mL)，生成沉淀。通过真空过滤收集该沉淀，利用二乙基醚 (30mL) 洗涤，得到钾盐形式 K3，为固体。

将该固体存放在 P_2O_5 中。

实施例 4

钠盐 - 形式 Na1

利用戊烷漂洗氢氧化钠 (71.1mg) (60%矿物油悬浮液) 3 次。在 N_2 下干燥 30 分钟。滴加溶解在 THF (3mL) 中的托吡酯 (500mg) 溶液。然后加入另外的溶于 THF (2ml) 中的托吡酯 (103mg) 溶液。于 N_2 下, 在冰浴中搅拌该溶液过夜。向溶液中加入己烷 (4mL), 将该溶液再搅拌过夜, 生成云状沉淀。将该溶液置于电冰箱中, 然后放入冷冻箱中过夜。从冷冻箱中取出溶液, 在环境温度下搅拌大约 3 小时。通过真空过滤收集所得的沉淀并风干, 得到钠盐形式 Na1, 为固体。

实施例 5

钠盐 - 形式 Na3

在 N_2 下利用己烷 (30mL) 漂洗氢氧化钠 (0.1076g) (60%矿物油悬浮液)。用干燥吸液管除去溶液的上层。在 N_2 下快速蒸发大约 1 小时, 蒸发除去剩下的己烷。向氢氧化钠浆状液中加入 THF (2mL)。将所得浆状液在冰水浴中冷却。将托吡酯 (853.8mg) 的 THF (2.5mL) 溶液滴加到冷氢氧化钠浆状液中。然后向混合物中加入己烷 (25mL), 得到沉淀形式。真空过滤该沉淀, 利用另外的己烷洗涤, 然后置于 34 $^{\circ}C$ 下的真空炉中大约 1 小时。

将所得固体与二乙基醚 (40mL) 混合并进行超声波处理。真空过滤溶液, 在 34 $^{\circ}C$ 真空炉中干燥沉淀, 得到钠盐形式 Na3, 为固体。

实施例 6

钠盐 - 形式 Na4

利用戊烷 (10mL) 漂洗氢氧化钠 (507mg) 4 次, 在 N_2 下干燥。在室温下, 将于 THF (10mL) 中的托吡酯 (3.5g) 溶液加入到氢氧化钠中并搅拌。在干冰/异丙醇浴中冷却溶液, 然后温热至室温。通过 0.2m 尼龙滤纸过滤溶液。将溶液在 N_2 下静置过夜, 慢慢地蒸发溶剂。向残留物中加入己烷 (15mL)。超声波处理所得混合物, 刮出器壁上的

沉淀产物。加入 THF (1.5mL), 在环境温度下搅拌浆状物, 在 N_2 下静置两天。真空过滤收集所得的沉淀, 利用己烷 (5mL) 漂洗 3 次, 放置在环境温度下的真空炉中 6 小时, 得到钠盐形式 Na4, 为固体。在测试前, 利用玛瑙研钵稍微研磨该固体。

实施例 7

制备钠盐形式 Na4

在室温下, 将托吡酯 (3.4g, 10mmol) 溶解在 THF (40mL) 中, 然后用 50% NaOH (0.8g, 10mmol) 水溶液处理。在加料的最后, 得到清亮溶液。减压蒸发 THF, 将油状残留物置于真空下, 除去剩余的溶剂或水。形成的产物为白色泡沫、无定形固体。XRD 分析确定该产物为无定形物。

实施例 8

制备钠盐形式 Na1

利用乙醇钠 (21wt%, 3.24g, 10mmol) 处理溶于 THF (50mL) 中的托吡酯 (3.39g, 10mmol), 在室温下搅拌混合物。蒸发乙醇, 将残留物溶解在叔丁基甲基醚 (100mL) 中, 用 H_2O (~0.4g) 处理导致生成晶体固体。过滤收集该固体并风干 (两次收率 3.9g)。将该固体悬浮在乙酸乙酯 (30mL) 中, 加热, 正好在不失去任何水的条件下溶解该固体。通过小的棉塞迅速过滤该溶液, 在室温下静置。在大约 20 分钟内结晶出该产物。过滤收集固体, 利用少量乙酸乙酯洗涤并风干。

含水 (wt%, KF): 14.2%。

实施例 9

制备钠盐形式 Na1

在室温下, 将氯化钠 (95%, 0.51g, 20mmol) 悬浮在 THF (100mL) 中。向悬浮液中分批加入托吡酯 (6.78 g, 20mmol)。在加料的最后, 得到清亮溶液。通过小的棉塞迅速过滤该溶液, 减压蒸发 THF。将残留物溶解在乙酸乙酯 (50mL) 和水 (1g) 中。在室温下静置溶液, 此时该产物开始结晶出来, 然后在冰浴中冷却。过滤收集固体, 利用

少量乙酸乙酯洗涤并风干。

含水 (wt%, KF): 13.5%.

实施例 10

制备钠盐形式 Na1 和 Na2

在室温下, 将托吡酯 (13.56g, 40mmol) 溶解在 THF (120mL) 中, 然后利用 50% NaOH (3.2g, 40mmol) 水溶液处理。在加料的最后, 得到清亮溶液。减压蒸发 THF, 将残留物溶解在乙酸乙酯 (150mL) 中。在搅拌条件下向溶液中加入水 (大约 2g)。之后产物很快开始结晶。将混合物在室温下静置 15 分钟, 然后在冰浴中冷却至大约 5℃。过滤收集产物形式 Na1, 利用乙酸乙酯洗涤并风干。

含水 (wt%, KF): 13.58%.

重结晶以制得形式 Na2:

将产物样品 (3g, 7.2mmol) 与乙酸乙酯 (50mL) 混合, 在蒸汽浴中加热, 直至固体溶解。趁热过滤朦胧的溶液, 然后在室温下静置。产物以白色固体结晶出来; 进一步将混合物在冰浴中冷却。过滤收集固体, 利用乙酸乙酯 (10mL) 漂洗并风干, 得到产物形式 Na2。

含水 (wt%, KF) 分析: 1.64%.

实施例 11

制备钾盐 - 形式 K1

在室温下, 于乙醇 (50mL) 中将氢氧化钾 (85%, 0.66g, 10mmol) 与托吡酯 (3.39g, 10mmol) 一起搅拌。所有固体在数分钟内溶解。减压蒸发溶剂。将残留物溶解在乙酸乙酯 (50mL) 和水 (0.4 g) 中, 静置。然后在冰浴中冷却溶液, 结晶出白色固体。过滤收集固体, 利用少量乙酸乙酯洗涤并风干。

含水 (wt%, KF): 1.7%.

实施例 12

制备钾盐 - 形式 K1

在室温下, 将氢氧化钾 (85%, 1.32g, 20mmol) 溶解在 H₂O (2mL)

中。向 KOH 中加入溶于乙酸乙酯 (75mL) 中的托吡酯 (6.78g, 20mmol), 在室温下搅拌, 得到清亮溶液。减压蒸发溶剂, 将残留物再溶解在乙酸乙酯 (150mL) 中, 静置。然后在冰浴中冷却溶液, 结晶出白色固体。过滤收集固体, 利用乙酸乙酯洗涤并风干。

含水 (wt%, KF): 0.24%。

重结晶:

将产物样品 (2g, 5.3mmol) 悬浮在乙酸乙酯 (50mL) 和甲醇 (5mL) 中, 在蒸汽浴中加热混合物, 直至固体溶解。继续加热, 蒸发一些甲醇, 在室温下静置所得溶液。产物以白色固体结晶出来, 过滤收集并风干。

含水 (wt%, KF): 0.23%。

实施例 13

制备钾盐 - 形式 K1

将叔丁醇钾 (1M 的 THF 溶液, 30mmol) 加入到托吡酯 (10.2g, 30mmol) 的 THF (75mL) 溶液中, 在室温下搅拌混合物, 得到清亮溶液。减压蒸发溶剂, 将残留物溶解在乙酸乙酯 (150mL) 和甲醇 (20mL) 中。加热溶液以蒸发出一些甲醇 (观察到沸点由 64℃ 升至 70℃)。静置溶液, 结晶出部分产物。过滤收集固体, 利用乙酸乙酯洗涤并风干。

Karl-Fischer 含水 (wt%, KF): 0.24%。

浓缩滤液, 在室温下静置, 得到第二次产物。

实施例 14

制备钾盐 - 形式 K1 和 K2

在室温下, 将氢氧化钾 (85%, 7.26g, 110mmol) 加入到托吡酯 (39g, 115mmol) 的 THF (250mL) 和甲醇 (50mL) 溶液中。在室温下搅拌反应混合物 30 分钟, 直至 KOH 溶解, 得到清亮溶液。减压蒸发溶剂, 将油状残留物 (51.2g) 与乙酸乙酯 (300mL) 和甲醇 (15mL) 混合, 然后在蒸汽浴中加热。残留物变成白色固体, 然后完全溶解, 得到清亮溶液。将溶液冷却至室温, 利用几个 K-盐晶体作为晶种, 使其在室温下静置过夜。过滤收集固体, 利用乙酸乙酯洗涤并风干, 得

到形式 K1, 为固体。

Karl-Fischer 含水 (wt%): 0.16%.

加热滤液, 除去大多数甲醇 (沸点由 64℃ 升至 75℃, 总体积降至 300mL)。溶液在室温下静置大约 1 小时, 沉淀出硬的白色固体, 在过滤前被破碎。利用乙酸乙酯漂洗固体并风干, 得到 K2, 为固体。该固体在风干前起初为吸湿性材料 (发粘), 干燥后其没有吸湿性能。

Karl-Fischer 含水 (wt%): 1.09%.

实施例 15

制备钾盐 - 形式 K3

将氢氧化钾 (85%, 13.2g, 200mmol) 溶解在水 (25mL) 中, 在室温下将其加入到托吡酯 (68.6g, 202mmol) 的 THF (500mL) 溶液中, 然后在室温下搅拌 10 分钟。减压蒸发溶剂, 得到泡沫状固体 (80.9g)。XRD 分析确定该固体为无定形物。

实施例 16

制备锂盐 - 形式 Li1

在大约 25-35℃ 下, 将正丁基锂 (10mL, 2M 环己烷溶液, 20mmol) 慢慢地加入到托吡酯 (7.0g, 20.6mmol) 的 THF (50mL) 溶液中。减压蒸发溶剂, 得到亮黄色泡沫状无定形固体。XRD 分析确定该固体为无定形物。

实施例 17

制备镁盐 - 形式 Mg1

在蒸汽浴中加热甲醇 (100mL) 中的镁粉 (0.24g, 10matm), 直至 Mg 溶解。将托吡酯 (6.78g, 20mmol) 加入到甲醇镁溶液中, 在蒸汽浴中加热大约 5 分钟, 然后冷却至室温。避免与水接触。减压蒸发溶剂, 进一步在室温下于真空中干燥残留物至重量恒定, 得到白色泡沫状无定形固体。XRD 分析确定该固体为无定形物。

实施例 18

制备钠盐 - 形式 Na1

将托吡酯 (50g, 0.147mol) 溶解在乙酸异丙酯 (600mL) 中, 用溶于甲醇 (28.5mL) 中的 30%NaOCH₃ 处理。回流加热亮黄色溶液, 蒸馏出一些溶剂 (甲醇/乙酸异丙酯的共沸物, 70.2/29.8, 沸点为 64℃), 直至观察到烧瓶中的温度升至大约 85℃。然后将反应混合物冷却至大约 20-25℃。通过硅藻土过滤反应混合物 (除去不溶残留物), 利用乙酸异丙酯 (60mL) 漂洗。然后将溶液加热至 50℃。在 1 分钟内向溶液加入水 (7.9mL)。在大约 20-25℃ 下过夜结晶出产物。过滤收集固体, 利用乙酸异丙酯 (50mL) 洗涤, 在 30℃ 下, 于含有一碗水的真空炉中干燥 24 小时。

含水 (wt%, KF): 13%。

实施例 19

制备钠盐 - 形式 Na1

将托吡酯 (50g, 0.147mol) 溶解在乙酸异丙酯 (367mL, 2.5L/mol) 中, 在室温下加入于甲醇 (27.2ml, 1 当量) 中的 30% 甲醇钠。搅拌混合物 10 分钟。然后在大约 22-25℃ 下过滤。将滤液加热至 35℃, 然后加入水 (8ml, 3 当量), 接种后开始结晶。将混合物在 30 分钟内冷却至大约 22-25℃, 然后进一步利用冰水冷却至大约 0-5℃。过滤沉淀, 利用乙酸乙酯 (50mL, 0.35L/mol) 洗涤, 在 35℃ 下真空干燥 18 小时。

实施例 20

重结晶钾盐形式 K1

将托吡酯的固体钾盐 (66g, 两种多形形式 K2 和 K3 的混合物) 悬浮在乙醇 (250mL) 中, 将混合物加热至沸腾, 直至所有的固体溶解。通过硅藻土过滤热溶液, 利用另外的乙醇将混合物稀释至最终体积为 360mL。利用数个形式 K1 的固体晶体作为晶种, 趁热接种清亮溶液, 在没有外部冷却条件下于室温下静置。当溶液开始冷却时, 固体产物慢慢地结晶出来。将结晶烧瓶放置在冰箱中过夜, 过滤冷的混合物, 分离出固体产物。用冷乙醇、然后用二乙基醚漂洗晶体固体, 然后风干。

将滤液浓缩至大约 150mL, 在室温下放置 2 天。过滤收集所得

固体，用冷乙醇漂洗，然后风干。XRD 图谱显示为形式 K1。

实施例 21

重结晶钾盐形式 K1

将托吡酯 (163.8g, 483mmol) 悬浮在乙醇 (500mL) 中。然后向混合物中加入溶于乙醇中的乙醇钾 (24%, 168g, 479mmol)。在加料的最后，几乎所有的托吡酯均溶解 (总体积 ~ 750mL)。初始结晶得到糊状固体。在蒸汽浴中逐渐加热混合物，直至其变成流体。在搅拌条件下，于热板上继续加热，直至所有的固体均溶解。通过硅藻土过滤热溶液，利用热乙醇 (50mL) 漂洗。再将溶液加热至沸腾，生成清亮溶液。利用形式 K1 的晶体趁热接种溶液，然后在室温下放置过夜。在冰浴中冷却烧瓶 2 小时，过滤收集固体。先利用冷乙醇 (100mL) 漂洗固体，再利用二乙基醚漂洗，然后风干。将固体进一步于大约 40-45℃ 下，在真空炉中干燥过夜。XRD 图谱显示为形式 K1。含水 (wt%, KF): 0.14%。

将滤液浓缩至大约 200mL。将溶液放置在室温下，得到第二次产物形式 K1。

实施例 22

制备胆碱盐 - 形式 CH1

将托吡酯 (3.39g, 10mmol) 溶解于乙酸乙酯 (100mL) 中，用氢氧化胆碱 (甲醇中的 45% 溶液; 2.7g, 10mmol) 处理该清亮溶液。将所得清亮溶液蒸干，将残留物在真空下放置 2 天。将该泡沫状固体溶解于含有大约 3-5mL 甲醇的乙酸乙酯 (约 80mL) 中，将溶液于室温下静置过夜。形成白色结晶固体，过滤收集并风干。

熔点: 121-123℃。

从母液中获得第二次产物 (1.3g, 29%)。

元素分析:

$C_{17}H_{34}N_2O_9S$ 的计算值:

C, 46.14; H, 7.74; N, 6.33; S, 7.25

测定值:

C, 46.09; H, 7.72; N, 6.28; S, 7.41

实施例 23

制备胆碱盐 - 形式 CH1

将托吡酯 (10.36g, 30.5mmol) 溶解于乙酸乙酯 (150mL) 中, 用氢氧化胆碱 (甲醇中的 45% 溶液; 8.2g, 30.5mmol) 处理该清亮溶液。将溶液加热以蒸发掉一些溶剂, 同时通过分次加入乙酸乙酯维持体积恒定, 直到沸点达到 75℃。将所得清亮溶液于室温下静置过夜。过滤收集沉淀的结晶固体, 用乙酸乙酯清洗并风干。

mp: 115-118℃.

元素分析:

$C_{17}H_{34}N_2O_9S \cdot 0.17H_2O$ 的计算值:

C, 45.83; H, 7.77; N, 6.29; S, 7.20; 水, 0.69%

测定值:

C, 45.87; H, 8.09; N, 6.25; S, 7.14; 通过 KF 法测得的水的 wt% 为: 0.68%

实施例 24

最大电休克 (MES) 发作试验

利用下述文献描述的 MES 试验确定抗惊厥活性: Swinyard EA, Woodhead JH, White HS, Franklin MR. Experimental selection, quantification, and evaluation of anticonvulsants. Levy RH 等, eds. Antiepileptic Drugs. 3rd ed. Newyork: Raven Press, 1989: 85-102.

在该方法中, 利用能够精确调节电流强度和持续时间的设备, 通过角膜电极传递 60-Hz 交流电 (小鼠 50mA, 大鼠 150mA) 0.2 秒。电极凹面一侧 (对于小鼠, 直径为 2mm; 对于大鼠, 直径为 4.0mm) 放置在各个角膜上。在所有啮齿动物中, 电流稳定地产生了单一的痉挛性发作, 作为构成部分, 包括后肢紧张伸展。在放置角膜电极之前, 立即在每个电极上滴一滴盐水 (电解质, 促进电流分布并减少致命性)。在此过程中, 用手抓住啮齿动物, 但在刺激后立即松开, 观察其整个过程中的惊厥情况。

经口服 (强饲法) 给药途径, 对头天晚上禁食的啮齿动物给药试

验化合物或相应的载体（试验化合物或载体可通过腹膜内、静脉内、皮下或肌肉内给药途径择一地给用），接着，在对应于所希望出现试验化合物峰值时间的时刻，对啮齿动物进行电刺激。当观察到惊厥整个过程时（通常，时间小于电刺激后一分钟），试验完全结束，然后立即通过吸入二氧化碳，对啮齿动物施行安乐死。

将废除发作的后肢紧张伸肌部分作为本次试验的终点。没有该部分，则表明试验化合物具有预防发作放电通过神经中枢组织的传播。试验化合物的 ED_{50} 值为要阻断 50% 被试啮齿动物中 MES 诱导的发作的后肢紧张伸肌部分所需要的计算剂量。

根据上述方法，通过口服给药，在大鼠中测试托吡酯（式 (Ia) 化合物）的钾盐形式 K1。在两个独立测定（给药 3.1mg/kg 和 8.1mg/kg 后 2 小时）中确定计算的 ED_{50} 值。

根据上述方法，通过口服和 IP 给药，在小鼠中测试托吡酯（式 (Ia) 化合物）的钾盐形式 K1。得到计算的 ED_{50} 值如下：

口服给药，2 小时时的 $ED_{50} = 40.6 \text{ mg/kg}$

IP 给药，2 小时时的 $ED_{50} = 26.8 \text{ mg/kg}$

IV 给药，5 分钟时的 $ED_{50} = 41.51 \text{ mg/kg}$

根据上述方法，通过口服给药，在大鼠中测试托吡酯（式 (Ia) 化合物）的钠盐形式 Na1。在给药 4.8 mg/kg 后 2 小时时确定计算 ED_{50} 值。

根据上述方法，通过 IP 给药，在小鼠中测试托吡酯（式 (Ia) 化合物）的钠盐形式 Na1。得到计算的 ED_{50} 值如下：

IP 给药，30 分钟时的 $ED_{50} = 45.44 \text{ mg/kg}$

IV 给药，5 分钟时的 $ED_{50} = 46.18 \text{ mg/kg}$

尽管前述说明书讲授了本发明的原理，提供了为了阐述发明目的的实施例，但应当理解为本发明实际包括了所有一般变化、改进和/或修饰，它们包括在权利要求书及其等同物的范围中。