

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D249/04

A61K 31/41

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98805675.5

[43]公开日 2000年7月5日

[11]公开号 CN 1259127A

[22]申请日 1998.6.8 [21]申请号 98805675.5

[30]优先权

[32]1997.6.10 [33]CH [31]1404/1997

[86]国际申请 PCT/EP98/03428 1998.6.8

[87]国际公布 WO98/56773 英 1998.12.17

[85]进入国家阶段日期 1999.11.30

[71]申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 R·波特曼 U·C·霍夫梅尔

A·布克哈德 W·谢尔

M·司泽拉吉维茨

[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

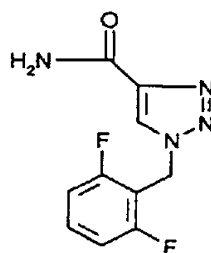
代理人 李华英

权利要求书 3 页 说明书 11 页 附图页数 2 页

[54]发明名称 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的结晶改良体及其用作抗癫痫药的用途

[57]摘要

本发明涉及新的式(I)所示的化合物 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的改良体 B 和 C,它治疗癫痫的用途以及含有这些结晶改良体的药物制剂。

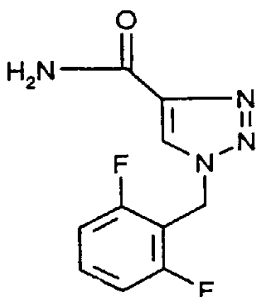


(I)

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 下式所示的 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的改良体 B:



其特征在于: 以 X-射线粉末图谱方法测定的面间距(d值)为
11.0 Å, 8.3 Å, 5.18 Å, 4.88 Å, 4.80 Å, 4.42 Å, 4.33 Å, 4.19 Å, 4.12 Å, 3.81 Å,
3.50 Å, 3.41 Å, 3.36 Å, 3.32 Å, 3.28 Å, 3.24 Å, 3.05 Å 和 2.83 Å
的特征谱线。

2. 权利要求 1 中的改良体, 其特征在于其 X-射线粉末图谱具有下列面间距(d值)特征谱线: 11.0Å(中等), 8.3Å(中等), 8.1Å(很弱), 5.68Å(很弱), 5.18Å(很弱), 5.11Å(弱), 4.88Å(中等), 4.80Å(强), 4.71Å(很弱), 4.61Å(弱), 4.45Å(弱), 4.42Å(强), 4.33Å(很强), 4.19Å(中等), 4.12Å(强), 4.09Å(弱), 3.99Å(很弱), 3.95Å(很弱), 3.84Å(弱), 3.81Å(中等), 3.65Å(弱), 3.61Å(很弱), 3.58Å(很弱), 3.54Å(弱), 3.50Å(中等), 3.47Å(很弱), 3.41Å(中等), 3.36Å(很强), 3.32Å(强), 3.28Å(中等), 3.24Å(中等), 3.10Å(弱), 3.07Å(弱), 3.05Å(中等), 2.93Å(弱), 2.88Å(弱), 2.87Å(很弱), 2.83Å(中等), 2.66Å(弱), 2.63Å(很弱), 2.55Å(弱), 2.50Å(弱), 2.46Å(弱), 2.44Å(弱), 2.37Å(弱), 2.35Å(弱)。

3. 权利要求 1 或 2 中的改良体, 其特征在于其 FT-IR 光谱(KBr 压片-透射法)具有下列吸收: 1678cm^{-1} 。

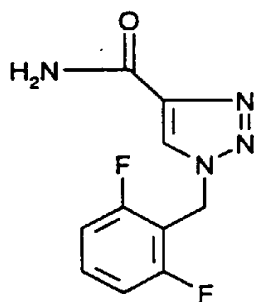
4. 权利要求 3 中的改良体, 其特征在于其 FT-IR 光谱(KBr 压片-透射法)具有下列吸收: 3404, 3199, 3125, 1678, 1635, 1560, 1475, 1393, 1357, 1322, 1286, 1237, 1051, 1036, 1028, 889, 837, 800, 719, 667 和 645cm^{-1} 。

5. 权利要求 1-4 任一项中的改良体, 其特征在于其 FT-拉曼光谱(粉末-反射法 180°) 具有下列吸收:

3166, 3089, 2970, 1678,
1628, 1614, 1559, 1464, 1441, 1391, 1275, 1244, 1147, 1086, 1062, 1036, 1014, 839, 773,
724, 690, 668, 595, 549, 500, 493, 430 和 365 cm^{-1} 。

6. 权利要求 1-5 任一项中的改良体 B, 其特征在于: 它在差示扫描量热法热分析图中除在 $230-260^\circ\text{C}$ 范围内有吸热信号($239-245^\circ\text{C}$ 的峰值温度)外, 其在 205°C ($180-220^\circ\text{C}$) 有一个弱的热信号。

7. 化合物 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的改良体 C,



其特征在于: 以 X-射线粉末图谱方法测定的面间距(d 值)为 9.0\AA 、 4.73\AA 、 4.65\AA 、 3.75\AA 、 3.54\AA 、 3.42\AA 、 3.25\AA 。

8. 权利要求 7 中的改良体, 其特征在于 X-射线粉末图谱具有下列面间距(d 值)特征谱线: 9.0\AA (中等), 7.0\AA (弱), 5.49\AA (弱), 5.11\AA (很弱), 4.80\AA (弱), 4.73\AA (强), 4.65\AA (很强), 4.47\AA (很弱), 4.19\AA (很弱), 4.11\AA (很弱), 3.98\AA (很弱), 3.83\AA (很弱), 3.75\AA (强), 3.73\AA (弱), 3.54\AA (中等), 3.50\AA (弱), 3.42\AA (强), 3.25\AA (中等), 2.88\AA (很弱), 2.80\AA (很弱), 2.74\AA (很弱), 2.67\AA (很弱), 2.64\AA (弱)。

9. 权利要求 7 或 8 中的改良体, 其特征在于红外光谱(KBr 压片-透射法)具有下列吸收: 3137 cm^{-1} 。

10. 权利要求 9 中的改良体, 其特征在于其红外光谱 (KBr 压片 - 透射法) 具有下列吸收:

3396, 3287, 3137, 1657, 1631, 1602, 1559,
1475, 1392, 1323, 1287, 1237, 1122, 1104, 1047, 1035, 1012, 876, 839, 797, 773, 729,
653 cm^{-1} 。

11. 权利要求 7-11 任一项中的改良体, 其特征在于 FT-拉曼光谱 (粉末 - 反射法 180°) 具有下列吸收:

3137, 3080, 3012, 2971,
1673, 1629, 1602, 1561, 1436, 1271, 1248, 1105, 1065, 1035, 1013, 839, 800, 767, 726,
690, 672, 593, 549, 500, 492, 435 和 370 cm^{-1} 。

12. 权利要求 7-10 任一项中的改良体 C, 其特征在于: 它在差示扫描量热法热分析图中除在 $230-260^\circ\text{C}$ 范围内有吸热信号 (峰值温度 $239-245^\circ\text{C}$) 外, 在 180°C 区域有一很宽的弱放热信号。

13. 以基本纯的形式存在的权利要求 1-12 任一项中的改良体 B 或 C。

14. 药物制剂, 该制剂含有权利要求 1-13 任一项中的 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺改良体 B 或 C 以及可药用赋形剂和添加剂。

15. 权利要求 1-13 任一项中的 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺改良体 B 或 C 作为药物制剂的用途。

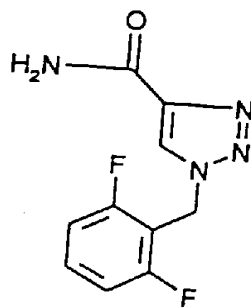
16. 权利要求 1-13 任一项中的 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺改良体 B 或 C 用于制备治疗癫痫及其继发病症的药物制剂的用途。

说明书

1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的结晶改良体及其用作抗癫痫药的用途

发明背景

下式所示的化合物 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺:



已在欧洲专利申请公开 No. 0 199 262 A2 (EP 199262) 中有所描述, 例如实施例 4。该化合物显示出有价值的药理学特性; 因此可将它用作例如抗癫痫药。化合物 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺是按照 EP199262 中的方法、以 2,6-二氟苄基叠氮化物为起始反应物并通过形成 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸而制得, 该方法类似于实施例 2。

EP199262 中没有记载任何关于获得可能的结晶改良体的内容。若按照实施例 4 所述的方法并结合实施例 2, 制备的 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺粗产物最终是以乙醇重结晶。然而, EP 199262 中并未明确这种重结晶是要特别采用或需在特定条件下进行。现惊奇地发现, 通过对具体选择的反应条件进行选择, 例如选择适宜的重结晶溶剂和重结晶时间, 可制备特征如下的不同结晶改良体(同质多晶)。

发明详述

所得 1 - (2,6 - 二氟苄基) - 1H - 1,2,3 - 三唑 - 4 - 甲酰胺可以新的结晶改良体 - A、A'、B 和 C 形式获得。这些结晶改良体的区别在于：它们的热力学稳定性、如 IR 和拉曼光谱吸收图谱等物理学参数、X - 射线结构分析以及它们的制备方法。

本发明涉及新的 B 和 C 结晶改良体、它们的制备方法以及在含有该结晶改良体的药物制剂中的应用。

与 A 相比，改良体 A' 在其晶格中有缺陷。这可通过例如 X - 射线分析的方法对它们进行测定，例如通过对谱线间距的减小以及其他基本相同的谱线或谱带进行分析。

1 - (2,6 - 二氟苄基) - 1H - 1,2,3 - 三唑 - 4 - 甲酰胺的新结晶改良体 A 在 242 °C (239 - 245 °C) 下溶化。

在 FT 红外 (FT - IR) 光谱 (KBr 压片 - 透射法) 中，改良体 A 或 A' 在许多谱带的形状和相对强度上与改良体 B 和 C 明显不同。其特有的在改良体 B 和 C 的 FT - IR 光谱中不曾存在的特征是：3412 cm^{-1} 和 3092 cm^{-1} 处的谱带 [参见：附图 1]。在 4000 - 600 cm^{-1} 范围内，由改良体 A 测得下列特征谱带：3412、3189、3092、1634、1560、1473、1397、1325、1300、1284、1235、1125、1053、1036、1014、885、840、799、781、723、688 和 640 cm^{-1} 。可使用例如 IFS 88 (Bruker) 仪器来记录各改良体的 FT - IR 光谱。

在 FT 拉曼光谱 (粉末 - 反射法 180°) 中，改良体 A 或 A' 在许多谱带的形状和相对强度上与改良体 B 和 C 明显不同。其特有的在改良体 B 和 C 的拉曼光谱中不曾存在的特征是：1080 cm^{-1} 处的谱带 [参见：附图 2]。在 3400 - 300 cm^{-1} 范围内，由改良体 A 测得下列特征谱带：3093、2972、1628、1614、1558、1465、1446、1393、1279、1245、1147、1080、1061、1036、1014、840、724、691、667、550、499、437 和 368 cm^{-1} 。可使用例如 RFS 100 (Bruker) 仪器来记录各改良体的 FT 拉曼光谱。

新改良体 A 在其 X - 射线粉末图谱中具有面间距 (d 值) 为：

10.5 Å, 5.14 Å, 4.84 Å, 4.55 Å, 4.34 Å, 4.07 Å, 3.51 Å, 3.48 Å, 3.25 Å, 3.19 Å, 3.15 Å,
3.07 Å, 2.81 Å

的特征谱线[参见附表 1]。该测量可以以例如透射几何学的方式、使用由 Enraf-Nonius, Delft (荷兰) 生产的 FR 552 纪尼叶照相机并利用铜 $K\alpha_1$ 射线 (波长 = 1.54060Å) 来完成。记录在 X - 射线胶片上的图谱可用 Johannsson, Taby (瑞典) 生产的 LS - 18 线性扫描器进行测量并用 Scanpi 软件 (P.E.Werner, Stockholm 大学) 进行计算。

新改良体 A 的特征在于其由差示扫描量热法测得的热分析图。在该图的 230 - 260 °C 范围间显示一个吸热峰。该峰值温度为 239 - 245 °C 并且该吸热信号为 209J/g +/- 10J/g。测量是利用 Perkin Elmer DSC 7、在一个封闭盘内并以 20K/分钟的加热速度来完成。标准样品量约为 4mg。作为不同于改良体 B 和 C 的典型区别特征是：改良体 A 的热分析图中没有其他热信号。

改良体 A' 的结晶具有与改良体 A 相同的晶体结构。但它与改良体 A 在 X - 射线粉末图谱中的区别是：其特征谱线对之间的线间距微微减小。它们是具有下列面间距的谱线对：3.68Å 和 3.64Å、3.51Å 和 3.48Å、3.19Å 和 3.15Å。

在 FT - IR (KBr 压片 - 透射法) 光谱中, 改良体 B 在许多谱带的形状和相对强度上与改良体 A、A' 和 C 明显不同, 其特征在于 1678cm^{-1} 处的谱带[参见: 附图 1], 这在改良体 A 和 C 的相应图谱中未发现。在 $4000 - 600\text{cm}^{-1}$ 之间, 由改良体 B 获得下列特征谱带: 3404, 3199, 3125, 1678, 1635, 1560, 1475, 1393, 1357, 1322, 1286, 1237, 1051, 1036, 1028, 889, 837, 800, 719, 667 和 645cm^{-1} 。

可使用如 IFS 85 (Bruker) 仪来记录各改良体的 FT - IR 光谱。

在 FT - 拉曼光谱 (粉末 - 反射法 180°) 中, 改良体 B 在许多谱带的形状和相对强度上与改良体 A、A' 和 C 明显不同, 其特征在于 3166cm^{-1} 和 1086cm^{-1} 处的谱带[参见: 附图 2], 这在改良体 A 和 C 的拉曼图谱中并不存在。在 $3400 - 300\text{cm}^{-1}$ 之间, 由改良体 B 获得下列特征谱带:

3166, 3089, 2970, 1678, 1628, 1614, 1559, 1464, 1441, 1391, 1275, 1244, 1147, 1086, 1062, 1036, 1014, 839, 773, 724, 690, 668, 595, 549, 500, 493, 430 和 365cm^{-1} 。

可使用如 RFS 100 (Bruker) 仪来记录各改良体的 FT - 拉曼光谱。

改良体 B 在其 X - 射线粉末图谱中具有面间距 (d 值) 为:

11.0 Å, 8.3 Å, 5.18 Å, 4.88 Å, 4.80 Å, 4.42 Å, 4.33 Å, 4.19 Å, 4.12 Å, 3.81 Å, 3.50 Å,
3.41 Å, 3.36 Å, 3.32 Å, 3.28 Å, 3.24 Å, 3.05 Å, 2.83 Å

的特征谱线[参见: 附表 1]。

在差示扫描量热法测得的热分析图中, 改良体 B 除在 230 - 260 °C 范围内有一个吸热信号 (峰值温度 239 - 245 °C) 外, 在 205 °C (180 - 220 °C) 处还有一个弱的热信号并且该信号成为不同于改良体 A 或 A' 和 C 的典型区别特征。

在 FT - IR (KBr 压片 - 透射法) 光谱中, 改良体 C 在许多谱带的形状和相对强度上与改良体 A、A' 和 B 明显不同。其特征在于 3137 cm⁻¹ 处的谱带[参见: 附图 1], 这在改良体 A 和 B 的相应图谱中并未发现。

在 4000 - 600 cm⁻¹ 之间, 由改良体 C 获得下列特征谱带:

C: 3396, 3287, 3137, 1657, 1631, 1602, 1559, 1475, 1392, 1323, 1287, 1237, 1122, 1104, 1047, 1035, 1012, 876, 839, 797, 773, 729 和 653 cm⁻¹。可使用如 IFS 85 (Bruker) 仪器来记录各改良体的 FT - IR 光谱。

在 FT - 拉曼光谱 (粉末 - 反射法 180°) 中, 改良体 C 在许多谱带的形状和相对强度上与改良体 A 或 A' 和 B 明显不同。其特有的在改良体 A 和 B 的拉曼光谱中不曾存在的特征是: 3137 和 1602 cm⁻¹ 处的谱带[参见: 附图 2]。在 3400 - 300 cm⁻¹ 之间, 由改良体 C 获得下列特征谱带: 3137, 3080, 3012, 2971, 1673, 1629, 1602, 1561, 1436, 1271, 1248, 1105, 1065, 1035, 1013, 839, 800, 767, 726, 690, 672, 593, 549, 500, 492, 435 和 370 cm⁻¹。可使用例如 RFS 100 (Bruker) 仪来记录各改良体的 FT 拉曼光谱。

改良体 C 在其 X - 射线粉末图谱中具有面间距 (d 值) 为: 9.0 Å, 4.73 Å, 4.65 Å, 3.75 Å, 3.54 Å, 3.42 Å, 3.25 Å 的特征谱线[参见附表 1]。在差示扫描量热法测得的热分析图中, 改良体 C 除在 230 - 260 °C 范围内有一个吸热信号 (峰值温度为 239 - 245 °C) 外, 其在 180 °C 区域内还有一个不

同于改良体 A 或 A' 和 B 的很宽并较弱的放热信号。

表 1: 改良体 A、B 和 C (X-射线粉末图谱) 的特征

改良体 A:		改良体 B:		改良体 C:	
<u>d[Å]</u>	<u>强度</u>	<u>d[Å]</u>	<u>强度</u>	<u>d[Å]</u>	<u>强度</u>
10.9	弱	11.0	中等	9.0	中等
10.5	中等	8.3	中等	7.0	弱
6.6	弱	8.1	很弱	5.49	弱
5.63	弱	5.68	很弱	5.11	很弱
5.25	弱	5.18	很强	4.80	弱
5.14	中等	5.11	弱	4.73	强
4.94	弱	4.88	中等	4.65	很强
4.84	很强	4.80	强	4.47	很弱
4.55	强	4.71	很弱	4.19	很弱
4.42	很弱	4.61	弱	4.11	很弱
4.34	中等	4.45	弱	3.98	很弱
4.23	很弱	4.42	强	3.83	很弱
4.16	弱	4.33	很强	3.75	强
4.07	中等	4.19	中等	3.73	弱
4.01	弱	4.12	强	3.54	中等
3.68	很弱	4.09	弱	3.50	弱
3.64	很弱	3.99	很弱	3.42	强
3.60	弱	3.95	很弱	3.25	中等
3.56	弱	3.84	弱	2.88	很弱
3.51	中等	3.81	中等	2.80	很弱
3.48	中等	3.65	弱	2.74	很弱
3.38	很弱	3.61	很弱	2.67	很弱
3.25	强	3.58	很弱	2.64	弱
3.19	中等	3.54	弱		

3.15	中等	3.50	中等		
3.11	弱	3.47	很弱		
3.07	中等	3.41	中等		
2.93	很弱	3.36	很强		
2.87	很弱	3.32	强		
2.81	中等	3.28	中等		
2.76	弱	3.24	中等		
2.73	很弱	3.10	弱		
2.68	弱	3.07	弱		
2.62	很弱	3.05	中等		
2.53	弱	2.93	弱		
2.43	弱	2.88	弱		
2.40	很弱	2.87	很弱		
		2.83	中等		
		2.66	弱		
		2.63	很弱		
		2.55	弱		
		2.50	弱		
		2.46	弱		
		2.44	弱		
		2.37	弱		
		2.35	弱		

单晶 X - 射线分析:

改良体 A、B 和 C 的晶体质量和单位晶胞将通过韦森堡和徘徊照相进行鉴定。用四轴 Nonius CAD - 4 衍射仪测量强度。用 SHELXS-97 解析晶体结构并以 SHELXL - 97 软件进行精确化。

改良体 A

空间群: $Pan2_1$ - 斜方晶的

晶胞大小:

$$\begin{array}{lll} a = 24.756(5)\text{\AA} & b = 23.069(4)\text{\AA} & c = 5.386(1)\text{\AA} \\ v = 3075.9\text{\AA}^3 & Z = 12 & D_x = 1.543\text{ gcm}^{-3} \\ V/\text{分子式}: & V_z = 256.3\text{\AA}^3 & \end{array}$$

9011 个特征反射; 其中有 2479 个反射具有 $I > 2\sigma(I)$ 的显著性。精确了 557 个参数。

通过差示傅里叶图确定并按各向同性方式精算出所有 H 原子的位置。

可靠性指数 R_1 : 3.65% (所有 9011 反射的 wR_2 : 11.34%)。

改良体 B

空间群: $P\bar{1}$ - 三斜晶的

晶胞大小:

$$\begin{array}{lll} a = 5.326(1)\text{\AA} & b = 11.976(2)\text{\AA} & c = 17.355(3)\text{\AA} \\ \alpha = 107.22(3)^\circ & \beta = 92.17(3)^\circ & \gamma = 102.11(3)^\circ \\ v = 1027.9\text{\AA}^3 & Z = 4 & D_x = 1.539\text{ gcm}^{-3} \\ V/\text{分子式} & V_z = 257.0\text{\AA}^3 & \end{array}$$

4934 个特征反射; 其中有 834 个具有 $I > 2\sigma(I)$ 的显著性。精确了 232 个参数。

通过差示傅里叶图确定并按各向同性方式精算出所有 H 原子的位置。

可靠性指数 R_1 : 4.20% (所有 4934 反射的 wR_2 : 7.93%)

改良体 C

空间群: $P2_1/C$ - 单斜晶的

晶胞大小:

$$\begin{array}{lll} a = 10.982(2)\text{\AA} & b = 5.350(1)\text{\AA} & c = 17.945(3)\text{\AA} \\ & \beta = 91.59(1)^\circ & \\ v = 1053.9\text{\AA}^3 & Z = 4 & D_x = 1.501\text{ gcm}^{-3} \\ V/\text{分子式}: & V_z = 263.5\text{\AA}^3 & \end{array}$$

3073 个特征反射；其中有 1071 个具有 $I > 2\sigma(I)$ 的显著性。精确了 187 个参数。

通过差示傅里叶图确定并按各向同性方式精算出所有 H 原子位置。

可靠性指数 R_1 : 5.02% (所有 3073 反射的 wR_2 : 14.55%)

与改良体 A 或 A' 相比, 改良体 B 和 C 具有有价值的药理学特性; 尤其可将它们用于癫痫的治疗。

与改良 A 或 A' 相比, 改良体 B 和 C 具有突出的优越性。

我们发现, 例如, 改良体 B 与改良体 A 或 A' 相比在水和胃液中的溶解速率较快。因此改良体 B 用于治疗时可以达到快速起作用的效果, 这一点对于如急性癫痫发作是特别有利的。

本发明涉及 1-(2, 6-二氟苄基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-甲酰胺的改良体 B, 其特征在于其在红外图谱 (KBr 压片-透射法) 中具有下列吸收: 1678cm^{-1} 谱带。

本发明涉及 1-(2, 6-二氟苄基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-甲酰胺的改良体 B, 其特征在于: 由 X-射线粉末图谱法测定的具有

11.0 Å, 8.3 Å, 5.18 Å, 4.88 Å, 4.80 Å, 4.42 Å, 4.33 Å, 4.19 Å, 4.12 Å, 3.81 Å, 3.50 Å, 3.41 Å, 3.36 Å, 3.32 Å, 3.28 Å, 3.24 Å, 3.05 Å 和 2.83 Å,

面间距 (d 值) 的特征谱线。

本发明涉及 1-(2, 6-二氟苄基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-甲酰胺的改良体 B, 其特征在于具有如表 1 所示面间距 (d 值) 的特征谱线。

本发明涉及 1-(2, 6-二氟苄基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-甲酰胺的改良体 B, 它在差示扫描量热法热分析图中除在 230-260°C 范围内有一个吸热信号 (峰值温度 239-245°C) 外, 在 205°C (180-220°C) 处还有一个弱的热信号。

本发明涉及 1-(2, 6-二氟苄基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-甲酰胺的改良体 C, 它在红外图谱 (KBr 压片-透射法) 中具有下列吸收: 3137cm^{-1} 谱带。

本发明涉及 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的改良体 C, 其特征在于其 X-射线粉末图谱中具有面间距(d 值)为: 9.0Å, 4.73Å, 4.65Å, 3.75Å, 3.54Å, 3.42Å, 3.25Å。

本发明涉及 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的改良体 C, 其特征在于具有如表 1 所示面间距(d 值)的特征谱线。

本发明涉及 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的改良体 C, 它在差示扫描量热法热分析图中除在 230-260℃ 范围内有一个吸热信号(峰值温度 239-249℃)外, 在 180℃ 区域内还有一个很宽并较弱的放热信号。

本发明涉及 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺的基本纯的改良体 B 和 C。术语“基本纯”是指以改良体 B 和 C 计的纯度>95%, 优选>98%, 最佳>99%。

本发明涉及含有 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺改良体 B 和 C 的药物制剂。本发明特别涉及适于治疗癫痫及其继发病症的药物制剂。本发明还涉及 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺改良体 B 和 C 在制备药物制剂中的应用, 尤其是在制备治疗癫痫及其继发病症药物制剂中的应用。

新的 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺改良体 B 和 C 可以以例如含有有效治疗量活性组分的药物制剂形式来使用, 如果需要可结合无机或有机的、固体或液体的、适宜肠胃内(如口服)或肠胃外给药的可药用载体。此外, 新的 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺改良体 B 和 C 可以采用肠胃外给药或输注溶液的制剂形式给药。上述药物制剂可以经灭菌处理和/或包含例如防腐剂、稳定剂、湿润剂和/或乳化剂、增溶剂、渗透压调节用盐和/或缓冲剂的赋形剂。本发明药物制剂含有约 0.1-100%、优选约 1-50% 的冻干品至约 100% 的活性组分。

本发明还涉及 1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺改良体 B 和 C 的用途, 尤其是在药物制剂中的用途。所用剂量将

取决于多种因素，例如给药方式、物种、患者年龄和/或个体状况。口服给药情况下的每日给药剂量介于约 0.25 - 10mg/kg，并且对于体重约为 70Kg 的温血物种而言优选介于约 20 - 50mg 范围内。

改良体 B 和 C 的制备可通过例如下列实施方式来完成。

实施例 1: 改良体 B

在搅拌和 58 - 63°C 下将 1 - (2,6 - 二氟苄基) - 1H - 1,2,3 - 三唑 - 4 - 甲酰胺 (18.29kg) 溶解在甲酸 (89.3kg) 中。将上述溶液在 20°C 至 0°C 下、以 30 分钟的时间加入到搅拌的甲醇 (105.5 升) 中然后用甲酸 (6.1kg) 洗涤，以形成一悬浮液。产物经过滤立即得以分离，用冷甲醇 (150 升，约 4°C) 洗涤。于约 60°C 真空干燥，得到产物改良体 B，产率约为 94%。

实施例 2: 改良体 C

在搅拌和约 90°C 下将 1 - (2,6 - 二氟苄基) - 1H - 1,2,3 - 三唑 - 4 - 甲酰胺 (15.0g) 溶于乙酸 (120ml) 中。在约 8 分钟期间内将溶液冷却至 20°C，形成悬浮液。产物经过滤立即得以分离，用甲苯 (120ml) 洗涤，于约 60°C 真空干燥。得到产物改良体 C。产率 67.3%。

制剂实施例 1:

每剂量单位分别含有 100、200 或 400mg 的 1 - (2,6 - 二氟苄基) - 1H - 1,2,3 - 三唑 - 4 - 甲酰胺改良体 B 或 C 和下列组分的膜包衣片剂:

芯材	mg	mg	mg
活性组分	100.00	200.00	400.00
无水、胶体二氧化硅	0.88	1.75	3.5
微晶纤维素	36.62	73.25	146.50
羟丙基甲基纤维素	5.00	10.00	20.00

乳糖	20.00	40.00	80.00
硬脂酸镁	2.00	4.00	8.00
玉米淀粉	10.00	20.00	40.00
羧甲基纤维素钠	5.00	10.00	20.00
十二烷基硫酸钠	0.50	1.00	2.00

包衣膜	mg	mg	mg
羟丙基甲基纤维素	3.22	6.43	12.87
红氧化铁	0.04	0.09	0.18
聚乙二醇 8000	0.58	1.16	2.32
絮片体			
滑石	2.33	4.66	9.31
二氧化钛	0.83	1.66	3.32

将活性组分和去离子水一起制粒。然后将研碎的乳糖、玉米淀粉、Avicel PH 102、纤维素-HP-M-603 和十二烷基硫酸钠加入到上述混合物中并与去离子水进一步制粒。

将所得湿材干燥并磨碎。加入其余组分后将匀质的混合物压制以制得具有上述活性组分含量的片剂内芯。

将片剂内芯用由适宜组分组成的包膜物进行包衣，后者是溶解或悬浮于水或少量含有 5% 异丙醇的乙醇中。

附图说明

附图 1 是结晶改良体 A、B 和 C 的 KBr 压片的 FT-IR 光谱图示。

附图 2 是改良体 A、B 和 C 的粉末的 FT-拉曼光谱图示。

在两个附图中，改良体 A 用符号*表示，改良体 B 用符号**表示而改良体 C 以符号***表示。

说明书附图

图 1

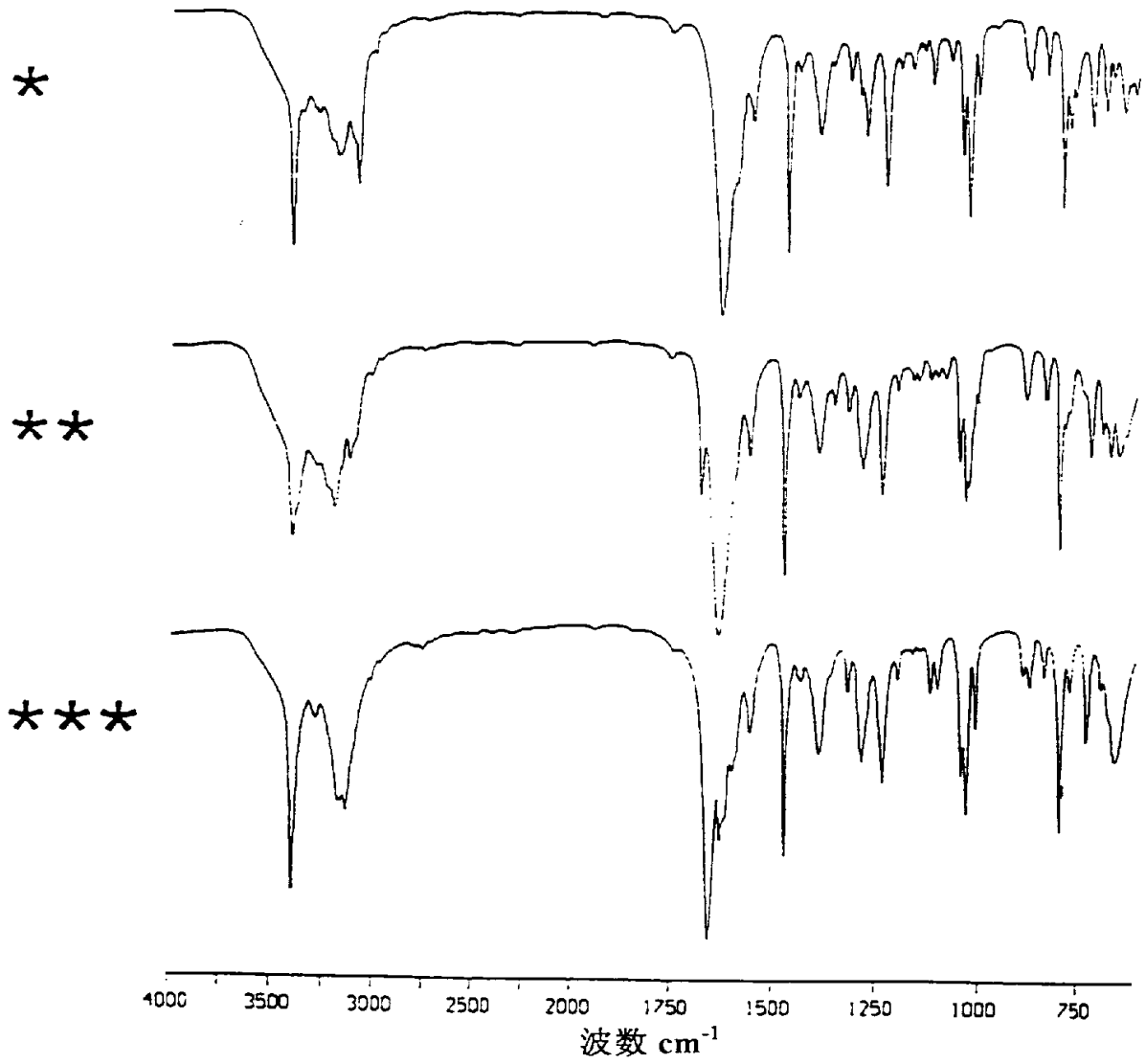


图 2

