

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480024952.1

[51] Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

[43] 公开日 2006年10月11日

[11] 公开号 CN 1845917A

[22] 申请日 2004.8.24

[21] 申请号 200480024952.1

[30] 优先权

[32] 2003.8.29 [33] DE [31] 10339862.7

[86] 国际申请 PCT/EP2004/009432 2004.8.24

[87] 国际公布 WO2005/028468 德 2005.3.31

[85] 进入国家阶段日期 2006.2.28

[71] 申请人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司

地址 德国英格海姆

[72] 发明人 雷纳·索博塔 彼得·西格尔

罗尔夫·施密德

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 范明娥 巫肖南

权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图 4 页

[54] 发明名称

3 - [(2 - { [4 - (己氧基羰基氨基 - 亚氨基 - 甲基) - 苯氨基] - 甲基} - 1 - 甲基 - 1H - 苯并咪唑 - 5 - 羰基) - 吡啶 - 2 - 基 - 氨基] - 丙酸乙酯 - 甲磺酸酯及其作为药物的用途

[57] 摘要

本发明是关于呈结晶变体形态 I 及 II 与半水合物状态的化合物 3 - [(2 - { [4 - (己氧基羰基氨基 - 亚氨基 - 甲基) - 苯氨基] - 甲基} - 1 - 甲基 - 1H - 苯并咪唑 - 5 - 羰基) - 吡啶 - 2 - 基 - 氨基] - 丙酸乙酯 - 甲磺酸酯及其作为药物组合物的用途。

1. 一种呈晶形的 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯基氨基]-甲基})-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基]-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯-甲磺酸酯, 其特征为: 熔点 $T_{m.p.}=180\pm 3^{\circ}\text{C}$ (形态 I), 其中该熔点是以 DSC 测定; 以最大峰值评估; 加热速率: $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ 。

2. 一种呈晶形的 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯基氨基]-甲基})-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基]-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯甲磺酸酯, 其特征为: 熔点 $T_{m.p.}=190\pm 3^{\circ}\text{C}$ (形态 II), 其中该熔点是以 DSC 测定; 以最大峰值评估; 加热速率: $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ 。

3. 一种呈晶形的 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯基氨基]-甲基})-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基]-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯甲磺酸酯, 其特征为: 熔点 $T_{m.p.}=120\pm 5^{\circ}\text{C}$ (半水合物), 其中该熔点是以 DSC 测定; 以最大峰值评估; 加热速率: $10^{\circ}\text{C}/\text{分}$ 。

4. 一种医药组合物, 其含有权利要求 1 至 3 中任一项的 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯基氨基]-甲基})-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基]-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯-甲磺酸酯盐, 并视情况还含有一种或多种惰性载剂及/或稀释剂。

5. 一种如权利要求 1 至 3 中任一项的 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯基氨基]-甲基})-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基]-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯-甲磺酸酯的用途, 其用于制备适用于术后预防深静脉血栓的形成及防止中风的医药组合物。

6. 一种用于制备如权利要求 4 的医药组合物的方法, 其特征为: 以非化学方法将权利要求 1 至 3 中任一项的 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯基氨基]-甲基})-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基]-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯-甲磺酸酯盐加入一种或多种惰性载剂及/或稀释剂中。

7. 一种用于制备 BIBR 1048 MS 多晶型 I 的方法, 其特征为:

a) 在约 30°C 至 36°C 的温度下, 将溶于丙酮的稍不足量的甲磺酸溶液缓慢加至溶于丙酮中的 BIBR 1048 碱的溶液中,

b) 在约 26°C 至 33°C 的温度下, 搅拌该混合物约 1 小时,

c) 冷却该混合物至约 17°C 至 23°C 间, 且于该温度下再搅拌 40 至 80

分钟,

- d) 抽气过滤 BIBR 1048 MS 形态 I 的沉淀晶体, 及
- e) 将这样制得的产物在最高为 50°C 的温度下真空干燥至少 4 小时。

8. 一种用于制备 BIBR 1048 MS 多晶型 II 的方法, 其特征为:

a) 在约 40°C 至 46°C 的温度下, 将溶于丙酮中的稍不足量的甲磺酸溶液缓慢加至溶于丙酮中的 BIBR 1048 碱的溶液中,

- b) 该混合物视情况接种 BIBR 1048 多晶型 II 晶体,
- c) 随后在约 40°C 至 46°C 的温度下, 搅拌该混合物约 1 小时,
- d) 冷却至约 17°C 至 23°C 间, 且于该温度下再搅拌 40 至 80 分钟,
- e) 抽气过滤 BIBR 1048 MS 形态 II 的沉淀晶体, 及
- f) 将这样制得的产物于最高为 50°C 的温度下真空干燥至少 4 小时。

9. 一种用于制备 BIBR 1048 MS 多晶型 II 的方法, 其特征为:

a) 搅拌下在 45°C 至 50°C 间加热溶于丙酮中的 BIBR 1048 MS 多晶型 I 的悬浮液约 4 小时,

- b) 视情况 i) 接种 BIBR 1048 多晶型 II 晶体, 或
ii) 接种 BIBR 1048 多晶型 II 晶体, 且另外添加少量 BIBR 1048 碱,

- c) 随后冷却至大约 15°C,
- d) 抽气过滤 BIBR 1048 MS 形态 II 的沉淀晶体, 及
- e) 将这样制得的产物在最高为 50°C 的温度下真空干燥至少 4 小时。

10. 一种用于制备 BIBR 1048 MS 多晶型 II 的方法, 其特征为:

- a) 将 BIBR 1048 MS 多晶型 I 溶于丙酮中, 及
- b) 视情况 i) 接种少量 BIBR 1048 MS 多晶型 II, 或
ii) 接种 BIBR 1048 多晶型 II 晶体, 且另外添加少量 BIBR 1048 碱,

- c) 搅拌下在 40°C 至 46°C 间加热按此制得的混合物至少 1 小时,
- d) 随后冷却至约 17°C 至 23°C 间, 且于该温度下再搅拌 40 至 80 分钟,
- e) 分离出 BIBR 1048 MS 形态 II 的沉淀晶体, 及
- f) 将这样制得的产物在最高为 50°C 的温度下真空干燥至少 4 小时。

11. 一种用于制备 BIBR 1048 MS 半水合物的方法, 其特征为:

- a) 在约 35°C 至 40°C 的温度下, 将溶于乙酸乙酯中的一个当量的甲磺酸

溶液缓慢加至溶于体积比约为 2:5 的 90% 乙醇水溶液与乙酸乙酯的混合物中的 BIBR 1048 碱溶液中，

- b) 在该产物开始进行结晶时，视情况再加入乙酸乙酯进行稀释，
- c) 于约 35°C 至 40°C 的温度下，再搅拌该混合物约 30 分钟，
- d) 随后于周围温度下再搅拌 30 分钟，
- e) 抽气过滤 BIBR 1048 MS 半水合物的沉淀物，及
- f) 在约 40°C 下于循环空气干燥柜中干燥。

12. 一种按权利要求 7 的方法获得的 BIBR 1048 MS 多晶型 I。

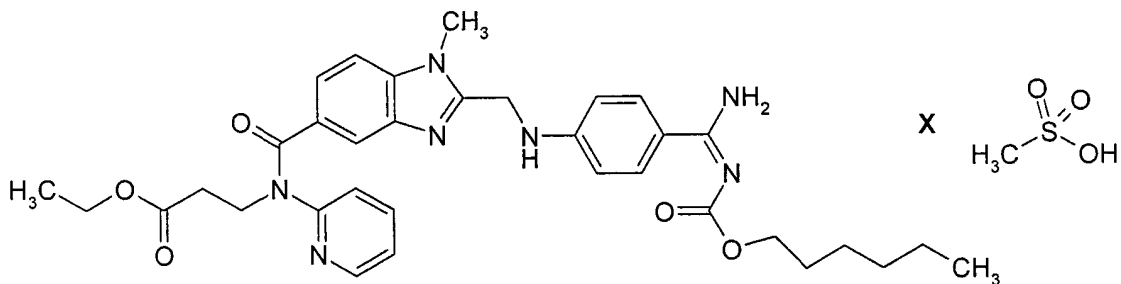
13. 一种按权利要求 8, 9 或 10 中的任一项的方法获得的 BIBR 1048 MS 多晶型 II。

14. 一种按权利要求 11 的方法获得的 BIBR 1048 MS 半水合物。

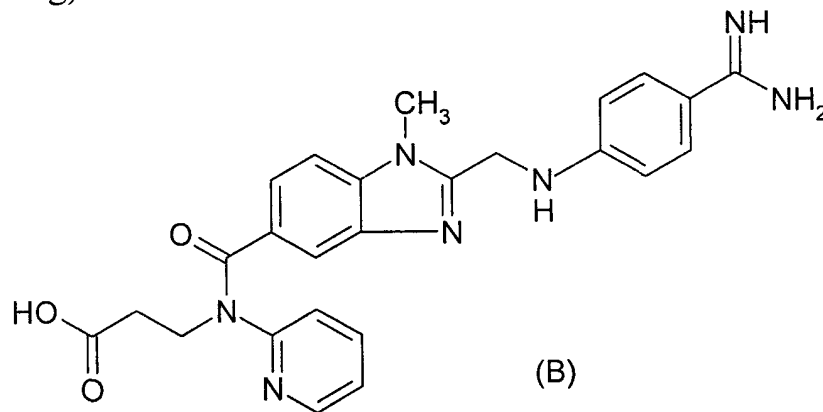
3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯-甲磺酸酯及其作为药物的用途

本发明主题是式 A 化合物的 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯-甲磺酸酯及其作为医药组合物的用途，

式 A 为：



从 WO 98/37075 中已知式 A 化合物的碱，其中公开了具有抑制凝血酶的效应及延长凝血酶作用时间的化合物，其名称为 1-甲基-2-[N-[4-(N-n-己氧基羰基-脒基)苯基]-氨基-甲基]-苯并咪唑-5-基-羧酸-N-(2-吡啶基)-N-(2-乙氧基羰基乙基)-酰胺。式 I 化合物是下式(B)化合物的复合前药(Doppel-Prodrug)，



即，式 A 化合物(BIBR 1048 MS)首先在体内转化为实际有效的化合物(即式 B 化合物)。化学式 A 化合物的主要适应症范围是术后预防深静脉血栓形成及防止中风。

现有技术中所公开的双取代的双环杂环的上述药理学的有利特性是这

些化合物作为药物有效用途的主要先决条件。然而，活性物质也必须满足其他要求以使其能够作为药物使用。这些参数在较大程度上是与该活性物质的物理化学特性相关联。

不受此处所列实例的限制，这些参数是在不同周围条件下起始物质活性的稳定性、该医药调配物制备过程中的稳定性及该医药制剂的最终组成的稳定性。因此，用于制备医药组合物的药物活性物质应该具有高稳定性，即使在不同环境条件下高稳定性也应该得到保障。这种情形对于防止使用其中除自身活性物质外还含有其(例如)分解产物的医药组合物而言是绝对必需的。在这种状况下，医药调配物中所发现的活性物质含量可能少于所指定的含量。

由于吸取水份导致重量增加，因此水分的吸收减少了药物活性物质的含量。具有易于吸收水分的医药组合物在储存时必须避免湿气，例如，通过添加合适的干燥剂或通过将药物储存在防止湿气的环境中。此外，若药物物质暴露于环境中而没有以任何方式防止湿气，则在制造期间湿气的吸取可减少药物活性物质的含量。因此，优选的药物活性物质应只具有轻微量的吸湿性。

由于活性物质的结晶变体形态对于制剂的可再生的活性物质含量较为重要，因此需要尽可能阐明以结晶形态存在的活性物质的多晶现象。若存在活性物质的不同多晶型变体形态，则必须确保该物质的结晶变体形态在随后的医药制备中不会改变。否则，这对于药物的可再生效能具有有害影响。由于这种背景，活性物质优选仅具有轻微的多晶型。

在卓越情况下根据调配物的选择或制造方法的选择尤其重要的另一标准是活性物质的可溶性。例如，若制备药物溶液(例如用于输注)，则活性物质在生理上可接受的溶剂中必需是充分的可溶性。对于经口服用的药物而言，活性物质的充分可溶性也是非常重要的。

本发明的主要任务是提供一种医药活性物质，其不仅具有高的药理学效率的特征且亦尽可能满足上述物理化学的要求。

发明详述

式 A 的 3-[(2-[[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯-甲磺酸酯的盐可解决上述

问题。

已惊奇地发现:该盐的结晶变体形态 I 可通过实施例 1 中描述的方法制备, 而该盐的结晶变体形态 II 可通过实施例 2 至 4 所描述的方法制备, 其中在各情况下的制备均具有选择性及均一性。

此外, 在如实施例 5 中所描述的某些合成条件下, 可获得一种水合物形态, 其水含量推断为一种半水合物。

对于药物的用途而言, 其中所含有的活性物质必需为均一的结晶变体形态以确保可靠的生物可利用性。

根据本发明的甲磺酸酯在所有三种结晶变体形态中其特征为: 在研磨及压缩期间均具有良好结晶度及低的非晶体化。此外, 其在所有三种结晶变体形态中均具有非吸湿性且极易溶解于生理上可接受的酸性水介质中。

根据本发明的化合物 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯的甲磺酸盐的结晶形态其特征为: 其熔点 $T_{m.p.}=180\pm 3^{\circ}\text{C}$ (形态 I)、 $T_{m.p.}=190\pm 3^{\circ}\text{C}$ (形态 II)或 $T_{m.p.}=120\pm 5^{\circ}\text{C}$ (半水合物)(以 DSC=差示扫描热量测定法来测定; 使用最大峰值评估; 加热速率: $10^{\circ}\text{C}/\text{分钟}$)。所示的数值是使用 Firma Mettler Toledo 所制造的 DSC 821°测定。

因此, 本发明的第一方面是关于优选呈结晶形态的 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯-甲磺酸酯盐的三种上述多晶型形态, 其特征为: 熔点 $T_{m.p.}=180\pm 3^{\circ}\text{C}$ (形态 I)、 $T_{m.p.}=190\pm 3^{\circ}\text{C}$ 或 $T_{m.p.}=120\pm 5^{\circ}\text{C}$ (由 DSC 测定; 使用最大峰值评估; 加热速率: $10^{\circ}\text{C}/\text{分钟}$)。具有熔点 $T_{m.p.}=180\pm 3^{\circ}\text{C}$ 的多晶型 I 较佳。

本发明也关于选择性制备三种多晶型形态的方法, 以及关于通过这种方法所获得的变体形态。

根据本发明, BIBR 1048 MS 多晶型 I 可通过以下步骤获得:

- a) 于约 30°C 至 36°C 的温度下, 将溶于丙酮的稍不足量(例如 0.98 当量)的甲磺酸溶液缓慢加至溶于丙酮中的 BIBR 1048 碱的溶液中,
- b) 于约 26°C 至 33°C 的温度下, 搅拌该混合物约 1 小时,
- c) 将其冷却至约 17°C 至 23°C 间, 且于该温度下再搅拌 40 至 80 分钟,
- d) 抽气过滤 BIBR 1048 MS 形态 I 的沉淀晶体, 及

e) 将这样制得的产物于最高为 50°C 的温度下真空干燥至少 4 小时。

根据本发明, BIBR 1048 MS 多晶型 II 可按下列步骤获得:

a) 在约 40°C 至 46°C 的温度下, 将溶于丙酮中的稍不足量(例如 0.98 当量)的甲磺酸溶液缓慢加至溶于丙酮中的 BIBR 1048 碱的溶液中,

b) 视情况接种 BIBR 1048 多晶型 II 晶体,

c) 在约 40°C 至 46°C 的温度下, 搅拌该混合物约 1 小时

d) 将其冷却至大约 17°C 至 23°C 间, 且于此温度下再搅拌 40 至 80 分钟,

e) 抽气过滤 BIBR 1048 MS 形态 II 的沉淀晶体, 及

f) 将这样制得的产物于最高为 50°C 的温度下真空干燥至少 4 小时。

或者以下列步骤获得:

a) 搅拌下在 45°C 至 50°C 间加热溶于丙酮中的 BIBR 1048 MS 多晶型 I 悬浮液约 4 小时,

b) 视情况 i) 接种 BIBR 1048 多晶型 II 晶体, 或

ii) 接种 BIBR 1048 多晶型 II 晶体, 且另外添加少量 BIBR 1048 碱,

c) 随后冷却至大约 15°C,

d) 抽气过滤 BIBR 1048 MS 形态 II 的沉淀晶体, 及

e) 将这样制得的产物在最高为 50°C 的温度下真空干燥至少 4 小时。

或者按下列步骤获得:

a) 将 BIBR 1048 MS 多晶型 I 溶于丙酮中, 及

b) 视情况 i) 接种少量 BIBR 1048 MS 多晶型 II, 或

ii) 接种 BIBR 1048 多晶型 II 晶体, 且另外添加少量 BIBR 1048 碱,

c) 搅拌下将这样制得的混合物在 40°C 至 46°C 间加热至少 1 小时,

d) 随后冷却至约 17°C 至 23°C 间, 且于此温度下再搅拌 40 至 80 分钟,

e) 分离出 BIBR 1048 MS 形态 II 的沉淀晶体, 及

f) 将这样制得的产物在最高为 50°C 的温度下真空干燥至少 4 小时。

根据本发明, BIBR 1048 MS 半水合物可通过以下步骤获得:

a) 在约 35°C 至 40°C 的温度下, 将一当量的甲磺酸在乙酸乙酯中的溶液缓慢加入至 BIBR 1048 碱于体积比约为 2:5 的 90% 水性乙醇与乙酸乙酯的混合物中的溶液中,

- b) 视情况在产物开始进行结晶时再加入乙酸乙酯以进行稀释，
 c) 于约 35°C 至 40°C 的温度下再搅拌约 30 分钟，
 d) 随后于周围温度下再搅拌 30 分钟，
 e) 吸滤 BIBR 1048 Ms 半水合物的沉淀物，及
 f) 在 40°C 下于循环空气干燥箱中干燥。

根据本发明的 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯-甲磺酸酯的结晶形态用 X 射线粉末衍射进行更详细的研究。所获得的衍射图如图 1 中所示。

下列表 1 至 3 列出该分析中所获得的数据：

表 1: 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯-甲磺酸酯(形态 I)的 X 射线粉末反射及强度(经标准化)

2θ[°]	d _{hkl} 值[Å]	强度[%]
4.4	20.1	100
8.94	9.90	5
9.23	9.57	4
9.55	9.26	4
10.55	8.38	2
10.95	8.08	11
12.73	6.95	1
13.46	6.57	7
13.95	6.34	3
14.26	6.21	2
15.17	5.84	1
15.93	5.56	1
16.46	5.38	1
17.66	5.02	8
18.07	4.91	13
18.60	4.77	2

19.89	4.46	6
20.28	4.38	2
20.54	4.32	2
21.12	4.20	4
22.06	4.03	8
22.85	3.89	6
24.12	3.69	1
25.10	3.54	3
25.99	3.43	1
26.52	3.36	2
26.83	3.32	2
27.16	3.28	1
27.64	3.22	2
28.09	3.17	2
29.08	3.07	1
29.26	3.05	1
29.94	2.98	1
31.88	2.80	1
34.37	2.61	1
36.21	2.48	1
38.26	2.35	1
39.47	2.28	1
39.98	2.25	1

表 2: 3-[(2-[[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯-甲磺酸酯(形态 II)的 X 射线粉末反射及强度(经标准化)

2 θ [°]	d _{hkl} 值[Å]	强度[%]
4.3	20.4	100
8.72	10.1	3

9.68	9.13	1
11.15	7.93	1
12.42	7.12	2
13.59	6.51	1
13.95	6.34	1
15.11	5.86	1
15.97	5.55	1
16.52	5.36	1
17.45	5.08	1
17.86	4.96	2
18.45	4.81	1
19.22	4.61	2
19.89	4.46	2
21.46	4.14	2
21.98	4.04	1
22.48	3.95	1
23.75	3.74	1
25.29	3.52	1
28.17	3.17	1
28.59	3.12	1

表 3: 3-[(2-[[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯-甲磺酸酯(半水合物)的 X 射线粉末反射及强度(经标准化)

2 θ [°]	d _{hkl} 值[Å]	强度[%]
3,9	22,8	100
4,4	20,1	10
5,64	15,7	2
7,57	11,8	16
8,25	10,7	17

8,77	10,1	12
9,34	9,46	7
10,69	8,27	13
11,33	7,80	3
11,66	7,58	1
11,96	7,39	1
13,04	6,78	3
14,54	6,09	11
15,16	5,84	1
16,56	5,35	13
17,27	5,13	6
17,78	4,98	12
18,75	4,73	1
19,41	4,57	3
19,95	4,45	24
20,38	4,35	4
20.84	4.26	4
21.21	4.19	12
22.22	4.00	6
22.46	3.96	5
23.05	3.85	3
23.40	3.80	4
23.85	3.73	12
24.44	3.64	7
25.30	3.52	1
25.63	3.47	1
26.22	3.40	2
26.52	3.36	3
27.06	3.29	1
27.45	3.25	2

29.27	3.05	3
30.78	2.90	2
32.32	2.77	2
32.59	2.75	2
34.31	2.61	1
34.91	2.57	1
36.04	2.49	1
37.00	2.43	1
37.84	2.38	1
38.13	2.36	1

在上述表 1 至 3 中,数值“ $2\theta[^\circ]$ ”是以度数表示的衍射角,且数值“ $d_{hkl}[\text{\AA}]$ ”是以 \AA 表示晶格平面间的特定间距。

在本发明的范围中, X 射线粉末衍射图是使用配备有位置敏感检测仪(OED)及一个作为 X 射线源的 Cu 阳极($\text{CuK}_{\alpha 1}$ 辐射, $\lambda=1.5406\text{\AA}$, 40kV, 40mA)的 Bruker D8 进阶衍射仪进行摄取。

根据本发明化合物 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯-甲磺酸酯的水合物在标准条件下是以半水合物形态呈现,在约 120°C 下与此形态熔融的同时水会从半水合物中逸出。

图 2 展示三种形态的热分析。

实验部分

实施例 1

3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯-甲磺酸酯形态 I (BIBR 1048 MS 多晶型 I)

将 52.6 公斤 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯碱(其优选的已预先通过由乙酸乙酯重结晶而纯化)置于已惰性化的电动搅拌装置中,且随后加入 293 公斤丙酮。搅拌下加热该装置的内含物至 40 至 46°C 间。形成澄清溶液

后，经透镜过滤器(lens filter)过滤该装置的内含物至第二个电动搅拌装置中并随后冷却至 30 至 36°C 间。将 33 公斤预先冷却至 0 至 5°C 间的丙酮、7.9 公斤 99.5% 的甲磺酸及另外 9 公斤用于漂洗的丙酮相继置放于该第二装置的悬挂容器中。于 26 至 36°C 的温度下在 15 至 40 分钟内，将悬挂容器的内含物以分配计量加入至 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯碱的溶液中。随后，将该混合物在 26 至 33°C 的温度下搅拌 40 至 60 分钟。随后将其冷却至 17 至 23°C 间且再搅拌 40 至 80 分钟。晶体悬浮物经过滤干燥器过滤且以总量为 270 升的丙酮洗涤。于最大 50°C 的温度下在真空下干燥产物至少 4 小时。

产量：54.5-59.4 公斤；基于 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯碱的理论产量为 90-98%。

实施例 2

由 BIBR 1048 MS 多晶型 I 转化的 BIBR 1048 MS 多晶型 II

将 4 克 BIBR 1048 MS 多晶型 I 及 35 毫升丙酮置放于具有搅拌器及回流冷凝器的玻璃烧瓶中。搅拌下，加热该悬浮液至 45 至 50°C 间并在此温度下保持该悬浮液 4 小时。随后将其冷却至 15°C 并经平底(Büchner)漏斗吸滤出晶体，以 20ml 丙酮洗涤且于 45°C 下在真空中干燥。

注意：该合成也可通过以 BIBR 1048 MS 多晶型 II 接种而进行。若转化速度较慢，则除以 BIBR 1048 MS 多晶型 II 接种外，可通过加入少量 BIBR 1048 碱(例如按照工业规模而言，在约 90 公斤 BIBR 1048 MS 多晶型 I 中加入约 50 克 BIBR 1048 碱)而使其加速。

实施例 3

3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯-甲磺酸酯形态 II(BIBR 1048 MS 多晶型 II)

将 52.6 公斤 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯碱(优选的是，已预先

通过由乙酸乙酯重结晶而纯化)置放于已惰性化的电搅拌装置中并随后加入 293 公斤丙酮。在搅拌下加热该装置的内含物至 40 至 46°C 间。形成澄清溶液后,经透镜过滤器过滤该装置的内含物至第二电搅拌装置中。33 公斤预先冷却至 0 至 5°C 间的丙酮、7.9 公斤 99.5% 的甲磺酸及另外 9 公斤用于漂洗的丙相继置放于该第二装置的悬挂容器中。于 40 至 46°C 的温度下在 15 至 40 分钟内,将悬挂容器的内含物以分配计量加入至 3-[(2-[[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯碱的溶液中且以 10 克 BIBR 1048 MS 多晶型 II(例如,其根据实施例 2 制备)进行接种。随后,该混合物于 40 至 46°C 的温度下搅拌 40 至 60 分钟。随后将其冷却至 17 至 23°C 间且再搅拌 40 至 80 分钟。晶体悬浮物经过滤干燥器过滤且以总量为 270 升丙酮洗涤。在最大 50°C 的温度下在真空下干燥该产物至少 4 小时。

产量: 54.5-59.4 公斤;为基于 3-[(2-[[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯碱的理论产量的 90-98%。

注意:该合成也可不以 BIBR 1048 MS 多晶型 II 接种而进行。然而,优选使用接种的方法。

实施例 4

由 BIBR 1048 MS 多晶型 I 转化的 BIBR 1048 MS 多晶型 II

将 30.7 公斤 BIBR 1048 MS 多晶型 I 置于已惰性化的电动搅拌装置中且随后加入 199 公斤丙酮。将装置的内含物以 10 克 BIBR 1048 MS 多晶型 II(例如其根据实施例 2 制备)来接种,在搅拌下加热至 40 至 46°C 间,并将其保持在此温度下至少 1 小时。随后冷却该混合物至 17 至 23°C 间且再搅拌 40 至 80 分钟。

晶体悬浮物通过使用屏蔽型离心机(stulpzentrifuge)分离出且以总量为 45 公斤的丙酮洗涤。于最大 50°C 的温度下,在真空干燥箱中干燥该产物至少 4 小时。

产量: 27.7-30.1 公斤;理论产量的 90-98%。

注意:该合成也可不用 BIBR 1048 MS 多晶型 II 接种进行。然而,优选使用接种的方法。若转化速度较慢,则除了用 BIBR 1048 MS 多晶型 II

接种外，可加入少量 BIBR 1048 碱(例如，在约 90 公斤 BIBR 1048 MS 多晶型 I 中加入约 50 克 BIBR 1048 碱)。

实施例 5

3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯甲磺酸酯-半水合物

在 35 至 40°C 下，将 1.53 克(15.93 毫摩尔)甲磺酸在 15 毫升乙酸乙酯中的溶液在搅拌下逐滴加入至 10.0 克(15.93 毫摩尔)3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯-碱(如 WO 98/37075 中所描述的进行制备)在 16.5 毫升的 90% 水性乙醇及 40 毫升乙酸乙酯中的溶液。数分钟后，该产物开始进行结晶且以 30 毫升乙酸乙酯稀释。在 35 至 40°C 下将其另外搅拌 30 分钟且于周围温度下再搅拌 30 分钟，随后吸滤出沉淀物，以约 20 毫升乙酸乙酯洗涤且于 40°C 下在循环空气干燥柜中干燥。

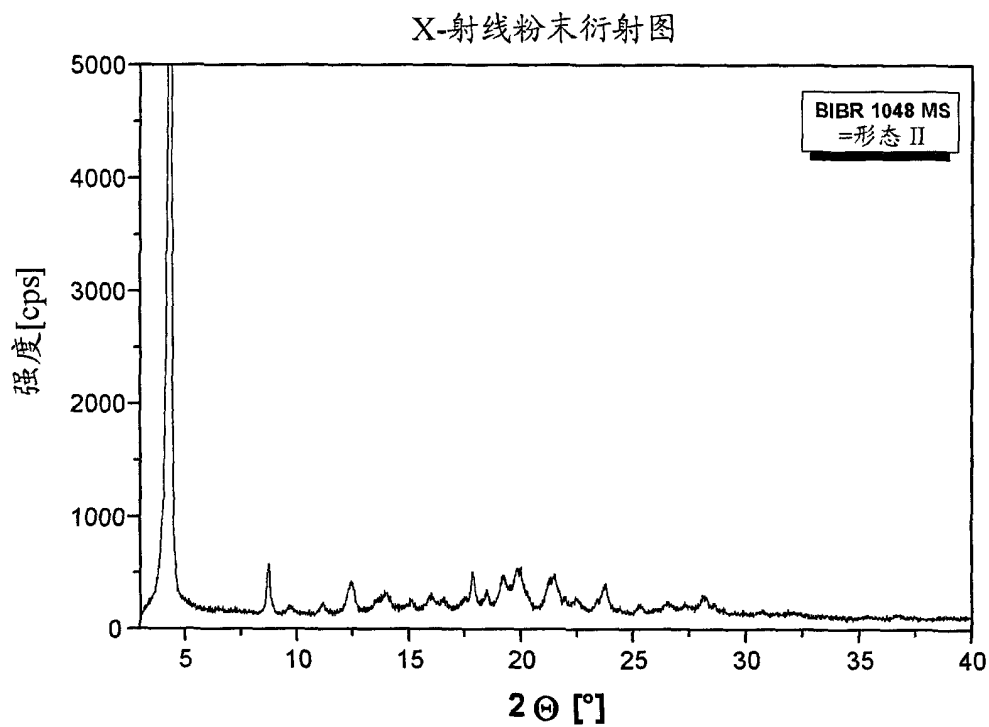
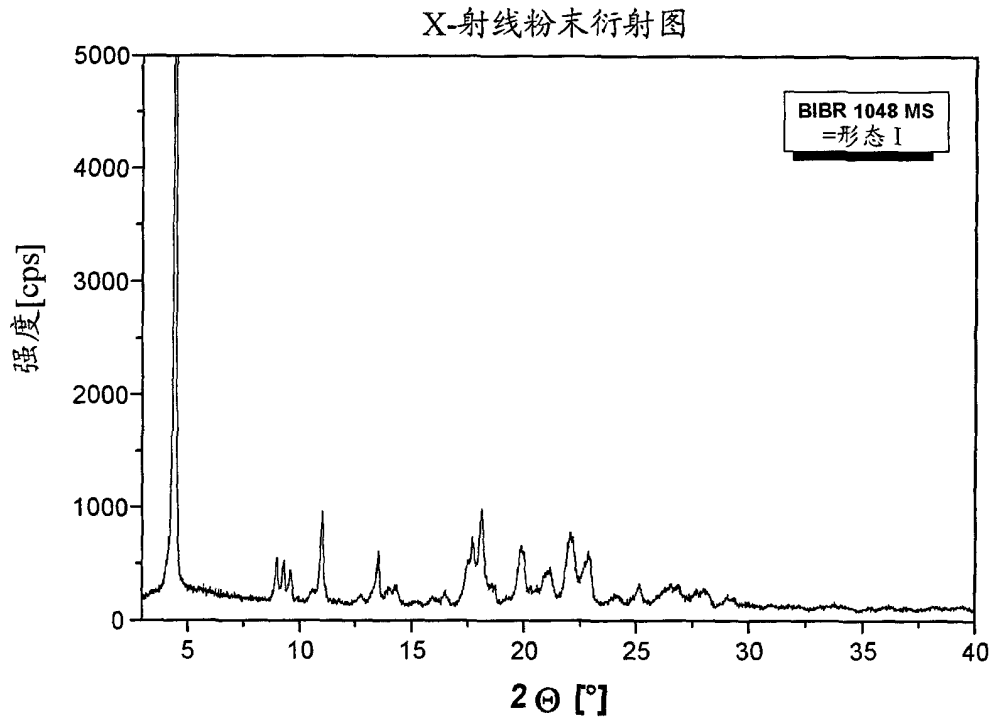
产量：理论产量的 99%。

附图说明

图 1 展示 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯甲磺酸酯的三种晶形的 X 射线粉末衍射图。

图 2 展示 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯甲磺酸酯的三种晶形的热分析及熔点测量(DSC)。

图 1: 3[(2-{4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基}-甲基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯-甲磺酸酯三种晶形的X-粉末衍射图



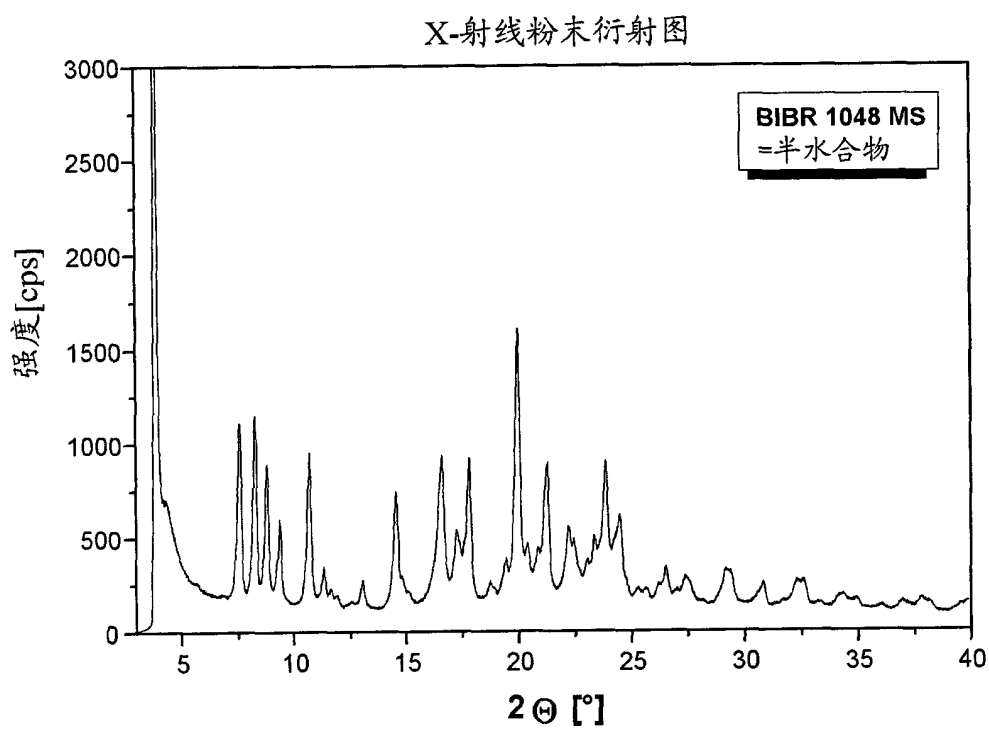


图 2: 3-[(2-{[4-(己氧基羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯氨基]-甲基}-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯-甲磺酸酯的三种晶形的热分析和熔点测定(DSC)

