

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D261/04

A61K 31/42

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98806074.4

[43]公开日 2000年7月12日

[11]公开号 CN 1259940A

[22]申请日 1998.6.12 [21]申请号 98806074.4

[30]优先权

[32]1997.6.16 [33]US [31]60/049,712

[32]1997.6.16 [33]US [31]60/049,633

[32]1998.4.1 [33]US [31]60/080,278

[86]国际申请 PCT/US98/12367 1998.6.12

[87]国际公布 WO98/57939 英 1998.12.23

[85]进入国家阶段日期 1999.12.10

[71]申请人 杜邦药品公司

地址 美国特拉华州

[72]发明人 M·B·毛林 P·马 D·J·梅洛尼

J·A·佩斯蒂 L·T·罗萨诺

R·K·瓦德 J·G·尹

L·H·张

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 周慧敏

权利要求书 4 页 说明书 22 页 附图页数 4 页

[54]发明名称 晶体 Roxifiban

[57]摘要

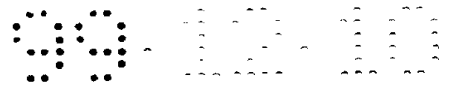
制备晶体形式的有效的血小板糖蛋白 II b/III a 拮抗剂 roxifiban。晶体 roxi fiban 以两种多晶型物形式存在,称为 1 型和 2 型。这些多晶型形式通过 x-射线粉末衍射以及固态碳 NMR 鉴定。介绍了药用组合物以及治疗或预防由血小板聚集诱发的疾病的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



权 利 要 求 书

1. 晶体 roxifiban。
2. 基本纯品形式的权利要求 1 的晶体化合物。
- 5 3. 权利要求 2 的化合物，其中基本纯品高于 90% 纯度。
4. 晶体 roxifiban 的 1 型多晶型物。
5. 基本纯品形式的权利要求 4 的晶体化合物。
6. 权利要求 5 的化合物，其中基本纯品高于 90% 纯度。
7. 权利要求 4 的 1 型多晶型物，其特征是固态 ^{13}C CP/MAS NMR
10 光谱在 63 和 66 ppm 处具有双重峰。
8. 权利要求 7 的 1 型多晶型物，其中固态 ^{13}C CP/MAS NMR 光
谱在 19 和 21 ppm 处具有双重峰。
9. 权利要求 4 的 1 型多晶型物，其具有的固态 ^{13}C CP/MAS NMR
光谱与图 1 中所示的基本一致。
- 15 10. 权利要求 4 的 1 型多晶型物，其特征是 X-射线粉末衍射图
具有的 2θ 值为 6.4 ± 0.2 ， 9.6 ± 0.2 ， 12.5 ± 0.2 ， 14.7 ± 0.2 ， 19.3 ± 0.2 ，
 21.5 ± 0.2 ， 22.5 ± 0.2 ， 23.2 ± 0.2 ， 25.2 ± 0.2 ， 27.5 ± 0.2 和 32.2 ± 0.2 。
11. 权利要求 10 的 1 型多晶型物，其中 X-射线粉末衍射图在
 2θ 为 13.6 ± 0.2 处基本上无峰。
- 20 12. 权利要求 4 的 1 型多晶型物，其特征的 X-射线粉末衍射图
与图 3 中所示的基本一致。
13. 药用组合物，其通过将治疗有效量的权利要求 4 的化合物
与药学上可接受的载体混合制备。
14. 权利要求 13 的药用组合物，其为固体或液体形式。
- 25 15. 权利要求 14 的药用组合物，其每单位剂量含有约 0.1-约 25
mg 所述化合物。
16. 固体单位剂量形式的药用组合物，其包含治疗有效量的权
利要求 4 的化合物与药学上可接受的载体。



17. 以胶囊、片剂、粉末或颗粒形式的权利要求 16 的药用组合物，其含有约 0.1-约 25 mg 所述化合物。

5 18. 抑制可溶性粘着蛋白与血小板糖蛋白 IIb/IIIa 复合物结合的方法，其包括提供充足量的能导致血小板糖蛋白 IIb/IIIa 复合物与有效抑制量的该活性药物接触的权利要求 4 的化合物。

19. 权利要求 18 的方法，其中可溶性粘着蛋白是纤维蛋白原、冯·维勒布兰德因子、纤连蛋白或玻连蛋白。

10 20. 权利要求 18 的方法，其中给人或动物体提供所述化合物以在体内抑制可溶性粘着蛋白与血小板糖蛋白 IIb/IIIa 复合物的结合。

21. 权利要求 18 的方法，其中给含有血液的体外装置提供该化合物以在体外抑制可溶性粘着蛋白与血小板糖蛋白 IIb/IIIa 复合物的结合。

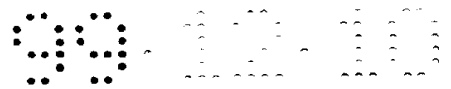
15 22. 治疗或预防选自血栓或栓子形成、伤害性血小板聚集、血栓溶解后再闭合、再灌注损伤、再狭窄、动脉粥样硬化、中风、心肌梗塞和不稳定心绞痛等血栓疾病的方法，其包括给予需要此治疗或预防的宿主治疗有效量的权利要求 4 的化合物。

23. 权利要求 22 的方法，其中所给予所述化合物的剂量为每日每 kg 体重约 0.001-约 10 mg。

20 24. 权利要求 22 的方法，其中所给予所述化合物的剂量为每日每 kg 体重约 0.005-约 1 mg。

25. 权利要求 24 的方法，其中所给予所述化合物用于治疗或预防心肌梗塞或中风。

25 26. 治疗或预防类风湿性关节炎、哮喘、过敏反应、成人呼吸综合症、器官移植排斥反应、败血病性休克、牛皮癣、接触性皮炎、骨质疏松症、骨关节炎、肿瘤转移、糖尿病性视网膜病、炎症或肠炎疾病的方法，其包括给予需要此治疗或预防的宿主治疗或预防有效量的权利要求 4 的化合物。



27. 通过自混合溶剂系统重结晶 roxifiban 制备的晶体 roxifiban 的 1 型多晶型物。

28. 晶体 roxifiban 的 2 型多晶型物。

29. 基本纯品形式的权利要求 28 的化合物。

5 30. 权利要求 29 的化合物，其中基本纯品高于 90% 纯度。

31. 权利要求 28 的 2 型多晶型物，其特征是固态 ^{13}C CP/MAS NMR 光谱在 66 ppm 处具有单峰，在 63 ppm 处无明显的峰。

32. 权利要求 31 的 2 型多晶型物，其中固态 ^{13}C CP/MAS NMR 光谱在 19 ppm 处具有单峰，在 21 ppm 处无明显的峰。

10 33. 权利要求 28 的 2 型多晶型物，其具有的固态 ^{13}C CP/MAS NMR 光谱与图 2 中所示的基本一致。

34. 权利要求 28 的 2 型多晶型物，其特征是 X-射线粉末衍射图具有的 2θ 值为 6.4 ± 0.2 ， 9.6 ± 0.2 ， 12.4 ± 0.2 ， 13.6 ± 0.2 ， 18.8 ± 0.2 ， 20.7 ± 0.2 ， 22.6 ± 0.2 ， 23.1 ± 0.2 ， 25.1 ± 0.2 ， 26.1 ± 0.2 ， 27.3 ± 0.2 和 28.5 ± 0.2 。

35. 权利要求 28 的 2 型多晶型物，其特征是 X-射线粉末衍射图与图 3 中所示的基本一致。

36. 药用组合物，其通过将治疗有效量的权利要求 28 的化合物与药学上可接受的载体混合制备。

20 37. 权利要求 36 的药用组合物，其为固体或液体形式。

38. 权利要求 37 的药用组合物，其每单位剂量含有约 0.1-约 25 mg 所述化合物。

39. 固体单位剂量形式的药用组合物，其包含治疗有效量的权利要求 28 的化合物与药学上可接受的载体。

25 40. 以胶囊、片剂、粉末或颗粒形式的权利要求 39 的药用组合物，其含有约 0.1-约 25 mg 所述化合物。

41. 抑制可溶性粘着蛋白与血小板糖蛋白 IIb/IIIa 复合物结合的方法，其包括提供充足量的能导致血小板糖蛋白 IIb/IIIa 复合物与有



效抑制量的所述活性药物接触的权利要求 28 的化合物。

42. 权利要求 41 的方法，其中可溶性粘着蛋白是纤维蛋白原、冯·维勒布兰德因子、纤连蛋白或玻连蛋白。

5 43. 权利要求 41 的方法，其中给人或动物体提供所述化合物以在体内抑制可溶性粘着蛋白与血小板糖蛋白 IIb/IIIa 复合物的结合。

44. 权利要求 41 的方法，其中给含有血液的体外装置提供所述化合物以在体外抑制可溶性粘着蛋白与血小板糖蛋白 IIb/IIIa 复合物的结合。

10 45. 治疗或预防选自血栓或栓子形成、伤害性血小板聚集、血栓溶解后再闭合、再灌注损伤、再狭窄、动脉粥样硬化、中风、心肌梗塞和不稳定心绞痛等血栓疾病的方法，其包括给予需要此治疗或预防的宿主治疗有效量的权利要求 28 的化合物。

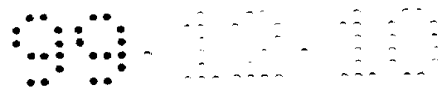
15 46. 权利要求 45 的方法，其中所给予所述化合物的剂量为每日每 kg 体重约 0.001-约 10 mg。

47. 权利要求 45 的方法，其中所给予所述化合物的剂量为每日每 kg 体重约 0.005-约 1 mg。

48. 权利要求 47 的方法，其中给予所述化合物用于治疗或预防心肌梗塞或中风。

20 49. 治疗或预防类风湿性关节炎、哮喘、过敏反应、成人呼吸综合症、器官移植排斥反应、败血病性休克、牛皮癣、接触性皮炎、骨质疏松症、骨关节炎、肿瘤转移、糖尿病性视网膜病、炎症或肠炎疾病的方法，其包括给予需要此治疗或预防的宿主治疗或预防有效量的权利要求 28 的化合物。

25 50. 通过自混合溶剂系统重结晶 roxifiban 制备晶体 roxifiban 的 2 型多晶型物。



说明书

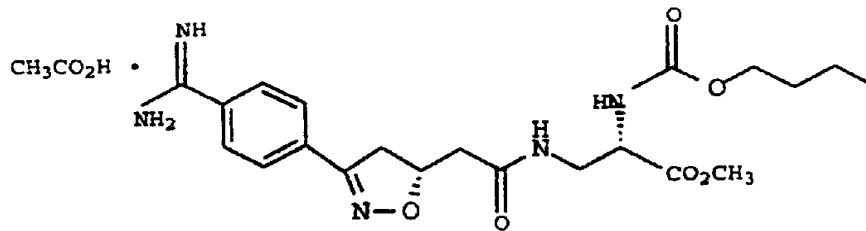
晶体 Roxifiban

发明领域

5 制备晶体形式的有效的血小板糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剂 roxifiban。晶体 roxifiban 以两种多晶型物形式存在，称为 1 型和 2 型。这些多晶型形式通过 x-射线粉末衍射以及固态碳 NMR 来鉴定。介绍了药用组合物以及治疗或预防由血小板聚集诱发的疾病的方法。

发明背景

10 本发明涉及晶体形式的有效的血小板糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剂，称为 roxifiban。Roxifiban 是乙酸盐甲酯的前药形式的有效的血小板糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剂。它是非肽异噁唑啉化合物，由以下的结构式表示：



15 Roxifiban 其化学名为 N³-[2-{3-(4-亚胺甲基氨基苯基)-异噁唑啉-5(R)-基}-乙酰基]-N²-(正丁氧基羰基)-2,3-(S)-二氨基丙酸甲酯乙酸盐。Roxifiban 包括在专利合作条约申请号 PCT/US94/13155 (国际专利公布号 WO 95/14683)(1994 年 11 月 14 日申请)的说明书和权利要求书中，其公开内容通过引用结合到本文中。该国际专利申请要求 U.S.序号 08/157,598 (1993 年 11 月 24 日申请)、U.S.序号 08/232,961 (1994 年 4 月 22 日申请)和 U.S.序号 08/337,920 (1994 年 11 月 10 日申请)的优先权，其每个公开内容通过引用结合到本文中。Roxifiban



的前药碱的三氟乙酸盐的合成在 PCT/US94/13155 的实施例 314B 中说明。

5 已发现 roxifiban 的活性成分能抑制可溶性粘着蛋白，如纤维蛋白原、冯·维勒布兰德因子、纤连蛋白和玻连蛋白，与血小板糖蛋白 IIb/IIIa 复合物的结合。因此，该化合物能够抑制由所有已知的内源性血小板激动剂诱发的血小板的活化与聚集。所以 roxifiban 可用于治疗或预防血栓疾病，包括血栓或栓子形成、伤害性血小板聚集、血栓溶解后再闭合、再灌注损伤、再狭窄、动脉粥样硬化、中风、心肌梗塞和不稳定心绞痛。也可通过给予 roxifiban 治疗其它涉及细胞粘附过程的疾病。这些疾病包括，如，类风湿性关节炎、哮喘、10 过敏反应、成人呼吸综合症、器官移植排斥反应、败血病性休克、牛皮癣、接触性皮炎、骨质疏松症、骨关节炎、肿瘤转移、糖尿病性视网膜病、炎症和肠炎疾病。

15 治疗或预防以上所提疾病是通过给予需要此治疗或预防的人或动物体治疗有效量的 roxifiban 来完成。可将该化合物以固体或液体剂型肠道或非肠道给药。通常所用剂量为每日每 kg 体重约 0.001-约 10 mg，优选每日每 kg 体重约 0.005-约 1 mg。

20 Roxifiban 的合成以及以基本纯的结晶产物的回收在 Zhang 等，Tetrahedron Letters, 37(26), 4455-58 (1996); Zhang 等，J. Org. Chem., 62(8), 2469 (1997) 中说明。以前一直不知 roxifiban 可以以稳定的晶体多晶型形式存在。对于 roxifiban 的制备、纯化和制剂而言，制备该药物的晶体形式比较有利。因此，需要该药物的稳定晶体形式以及需要其制备的可靠及可重复的方法。

25 发明概述

一方面，本发明涉及晶体 roxifiban。相关方面为 roxifiban 的新型晶体多晶型物，称为 1 型和 2 型。1 型多晶型物与 2 型多晶型物的特征及区别在于固态碳 NMR 和 X-射线粉末衍射分析上。



5 本发明的另一方面涉及晶体 roxifiban 和其 1 型和 2 型多晶形物的药用组合物。通过将治疗有效量的晶体前药与药学上可接受的载体混合，可将本发明的晶体前药产物制成常用的固体药用剂型或用于制备液体剂型。另一方面，本发明涉及抑制可溶性粘着蛋白与血小板糖蛋白 IIb/IIIa 复合物结合的方法，该方法包括给予充足量的能导致血小板糖蛋白 IIb/IIIa 与有效抑制量的所述活性药物接触的晶体 roxifiban。本发明特别包括治疗或预防各种血栓疾病以及其它有关细胞粘附疾病的方法，其包括给予治疗有效量的含有本发明新型晶体形式 roxifiban 的药用组合物。

10

附图的简要说明

本发明通过参照以下所述的附图进行说明。

图 1 是 roxifiban 的 1 型晶体多晶型物的固态 ^{13}C CP/MAS NMR 光谱。

15

图 2 是 roxifiban 的 2 型晶体多晶型物的固态 ^{13}C CP/MAS NMR 光谱。

图 3 所示 roxifiban 的 1 型和 2 型晶体多晶型物的 X-射线粉末衍射图。

20

图 4 是 roxifiban 的 1 型和 2 型多晶型物的混合物的 ^{13}C CP/MAS NMR 光谱的峰面积比相对该混合物中 1 型多晶型物的摩尔比率所作出的标准曲线。

发明详述

在第一实施方案中，本发明提供基本纯品形式的晶体 roxifiban。

25

在更优选的实施方案中，晶体 roxifiban 纯度大于 90%。

在第二实施方案中，本发明提供基本纯品形式的晶体 roxifiban 的 1 型多晶型物。

在更优选的实施方案中，晶体 roxifiban 的 1 型多晶型物的纯度大于 90%。



在另一优选的实施方案中，1型多晶型物特征在于其固态¹³C CP/MAS NMR 光谱在 63 和 66 ppm 处具有双重峰。

在更优选的实施方案中，1型多晶型物的固态¹³C CP/MAS NMR 光谱在 19 和 21 ppm 处具有双重峰。

5 在另一优选的实施方案中，晶体 roxifiban 的 1 型多晶型物所具有的固态¹³C CP/MAS NMR 光谱与图 1 中所示的基本一致。

在另一优选的实施方案中，1型多晶型物特征是 X-射线粉末衍射图具有的 2θ 值为 6.4 ± 0.2 , 9.6 ± 0.2 , 12.5 ± 0.2 , 14.7 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 22.5 ± 0.2 , 23.2 ± 0.2 , 25.2 ± 0.2 , 27.2 ± 0.2 和 32.2 ± 0.2 。

10 在更优选的实施方案中，1型多晶型物的 X-射线粉末衍射图在 2θ 为 13.6 ± 0.2 处基本上无峰。

在另一优选的实施方案中，1型多晶型物的特征是其 X-射线粉末衍射图与图 3 中所示的基本一致。

15 在第二实施方案中，本发明说明通过将治疗有效量的 1 型多晶型物与药学上可接受的载体混合而制备的药用组合物。

在优选的实施方案中，药用组合物为固体或液体形式。

在更优选的实施方案中，药用组合物每单位剂量含有约 0.1-约 25 mg 该化合物。

20 在第三实施方案中，本发明说明固体单位剂型的药用组合物，其包含治疗有效量的 1 型多晶型物和药学上可接受的载体。

在优选的实施方案中，以胶囊、片剂、粉末或颗粒形式的药用组合物含有约 0.1-约 25 mg 该化合物。

25 在第四实施方案中，本发明说明抑制可溶性粘着蛋白与血小板糖蛋白 IIb/IIIa 复合物结合的方法，其包括提供充足量的能导致血小板糖蛋白 IIb/IIIa 复合物与有效抑制量的该活性药物接触的 1 型多晶型物。

在优选的实施方案中，可溶性粘着蛋白是纤维蛋白原、冯·维



勒布兰德因子、纤连蛋白或玻连蛋白。

在另一优选实施方案中，给人或动物体提供该化合物以在体内抑制可溶性粘着蛋白与血小板糖蛋白 IIb/IIIa 复合物的结合。

5 在另一优选实施方案中，给含有血液的体外装置提供该化合物以在体外抑制可溶性粘着蛋白与血小板糖蛋白 IIb/IIIa 复合物的结合。

10 在第五实施方案中，本发明说明治疗或预防选自血栓或栓子形成、伤害性血小板聚集、血栓溶解后再闭合、再灌注损伤、再狭窄、动脉粥样硬化、中风、心肌梗塞和不稳定心绞痛等血栓疾病的方法，其包括给予需要此治疗或预防的宿主治疗有效量的 1 型多晶型物。

在优选的实施方案中，给予该化合物的剂量为每日每 kg 体重约 0.001-约 10 mg。

在另一优选的实施方案中，给予该化合物的剂量为每日每 kg 体重约 0.005-约 1 mg。

15 在更优选的实施方案中，给予该化合物用以治疗或预防心肌梗塞或休克。

在更优选的实施方案中，给予该化合物以便用于治疗或预防心肌梗塞或中风。

20 在第六实施方案中，本发明说明治疗或预防类风湿性关节炎、哮喘、过敏反应、成人呼吸综合症、器官移植排斥反应、败血病性休克、牛皮癣、接触性皮炎、骨质疏松症、骨关节炎、肿瘤转移、糖尿病性视网膜病、炎症和肠炎疾病的方法，其包括给予需要此治疗或预防的宿主治疗或预防有效量的 1 型多晶型物。

25 在第七实施方案中，本发明说明通过自混合溶剂系统重结晶 roxifiban 制备晶体 roxifiban 的 1 型多晶型物。

在第八实施方案中，本发明提供基本纯品形式的晶体 roxifiban 的 2 型多晶型物。

在优选的实施方案中，晶体 roxifiban 的 2 型多晶型物的纯度大



于 90%。

在另一优选的实施方案中，2 型多晶型物特征在于其固态 ^{13}C CP/MAS NMR 光谱在 66 ppm 处具有单峰，在 63 ppm 处没有明显的峰。

5 在更优选的实施方案中，2 型多晶型物的固态 ^{13}C CP/MAS NMR 光谱在 19 ppm 处具有单峰，在 21 ppm 处没有明显的峰。

在另一优选的实施方案中，2 型多晶型物所具有的固态 ^{13}C CP/MAS NMR 光谱与图 2 中所示的基本一致。

10 在另一优选的实施方案中，2 型多晶型物特征是 X-射线粉末衍射图包括的 2θ 值为 6.4 ± 0.2 ， 9.6 ± 0.2 ， 12.4 ± 0.2 ， 13.6 ± 0.2 ， 18.8 ± 0.2 ， 20.7 ± 0.2 ， 22.6 ± 0.2 ， 23.1 ± 0.2 ， 25.1 ± 0.2 ， 26.1 ± 0.2 ， 27.3 ± 0.2 和 28.5 ± 0.2 。

在另一优选的实施方案中，2 型多晶型物的特征是其 X-射线粉末衍射图与图 3 中所示的基本一致。

15 在第九实施方案中，本发明说明通过将治疗有效量的 2 型多晶型物与药学上可接受的载体混合而制备的药用组合物。

在优选的实施方案中，药用组合物为固体或液体形式。

在更优选的实施方案中，药用组合物每单位剂量含有约 0.1-约 25 mg 该化合物。

20 在第十实施方案中，本发明说明固体单位剂型的药用组合物，其包含治疗有效量的 2 型多晶型物和药学上可接受的载体。

在优选实施方案中，以胶囊、片剂、粉末或颗粒形式的药用组合物含有约 0.1-约 25 mg 该化合物。

25 在第十一实施方案中，本发明说明抑制可溶性粘着蛋白与血小板糖蛋白 IIb/IIIa 复合物结合的方法，其包括提供充足量的能导致血小板糖蛋白 IIb/IIIa 与有效抑制量的该活性药物接触的 2 型多晶型物。

在优选的实施方案中，可溶性粘着蛋白是纤维蛋白原、冯·维勒布兰德因子、纤连蛋白或玻连蛋白。



在另一优选实施方案中，给人或动物体提供该化合物以在体内抑制可溶性粘着蛋白与血小板糖蛋白 IIb/IIIa 复合物的结合。

在另一优选实施方案中，给含有血液的体外装置提供该化合物以在体外抑制可溶性粘着蛋白与血小板糖蛋白 IIb/IIIa 复合物的结合。

5

在第十二实施方案中，本发明说明治疗或预防选自血栓或栓子形成、伤害性血小板聚集、血栓溶解后再闭合、再灌注损伤、再狭窄、动脉粥样硬化、中风、心肌梗塞和不稳定心绞痛等血栓疾病的方法，其包括给予需要此治疗或预防的宿主治疗有效量的 2 型多晶型物。

10

在优选的实施方案中，给予该化合物的剂量为每日每 kg 体重约 0.001-约 10 mg。

在另一优选的实施方案中，给予该化合物的剂量为每日每 kg 体重约 0.005-约 1 mg。

15

在更优选的实施方案中，给予该化合物用以治疗或预防心肌梗塞或中风。

在第十三实施方案中，本发明说明治疗或预防类风湿性关节炎、哮喘、过敏反应、成人呼吸综合症、器官移植排斥反应、败血病性休克、牛皮癣、接触性皮炎、骨质疏松症、骨关节炎、肿瘤转移、糖尿病性视网膜病、炎症和肠炎疾病的方法，其包括给予需要此治疗或预防的宿主治疗或预防有效量的 1 型多晶型物。

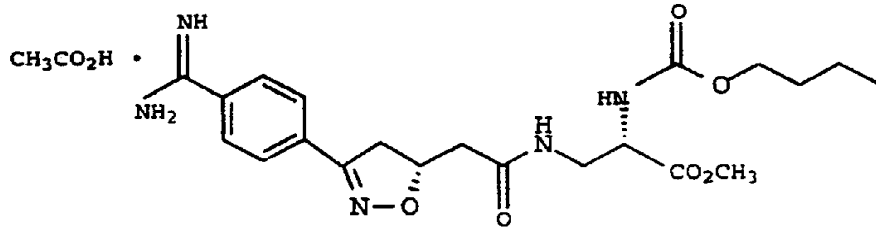
20

在第十四实施方案中，本发明说明通过自混合溶剂系统重结晶 roxifiban 制备晶体 roxifiban 的 2 型多晶型物。

合成

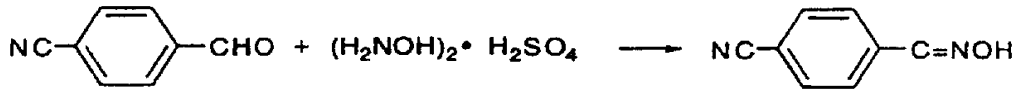
Roxifiban 是具有以下结构的治疗上活性的异噁唑啉化合物的光学纯对映体的甲酯前药的乙酸盐：

25



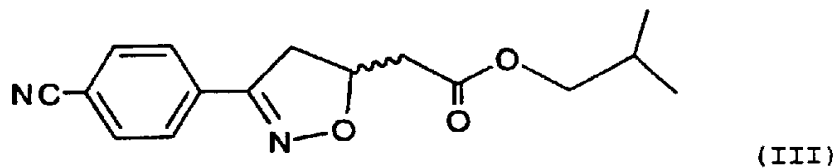
5 PCT/US94/13155 的实施例 314B 中说明活性药物物质(II)的甲酯的三氟乙酸盐的合成方法。正如有机化学合成的技术人员所了解的那样，可采用其中所述的方法，通过在最后合成的步骤中用乙酸取代三氟乙酸制备 roxifiban。

另一制备晶体 roxifiban 的方法在以上 Zhang 等的参考文献中说明。该合成基本上应用 Kawase 和 Kakugawa, J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 1979, p. 643 所述的方法，从使 4-氟基苯甲醛与硫酸羟胺反应生成 4-氟基苯甲醛肟开始。通过以下反应式说明该反应：



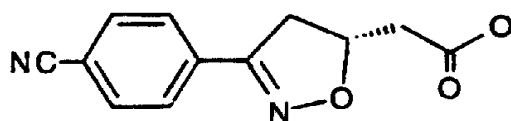
10

在三乙胺存在下，4-氟基苯甲醛肟与 N-氯代琥珀酰亚胺反应生成活性腈氧化物中间体，其再与乙烯基乙酸异丁酯缩合生成下式代表的化合物的外消旋混合物：



15

用脂肪酶使化合物 III 的外消旋混合物酶水解生成光学纯 R 构型的异噁唑啉酸。该异噁唑啉酸由下式表示：

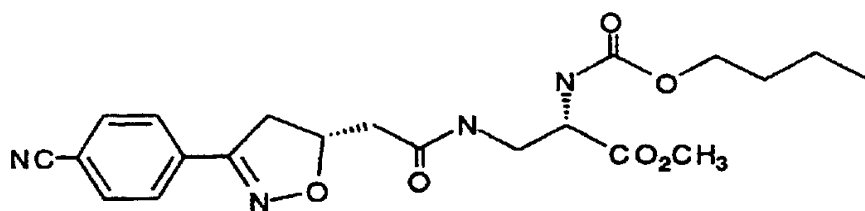


(IV)

该酶反应可使用商业提供的脂肪酶产品进行，如从 Amano Enzyme 得到的脂肪酶 PS30。该反应在 pH 7.5 磷酸盐缓冲液中进行。

5 可用催化量的叔丁醇钾将具有 S 构型的式 III 未水解的异丁基酯外消旋化。再重复该酶水解-碱的差向异构化过程，得到高收率的光学纯的异噁唑啉酸。

使该式 IV 的光学纯的异噁唑啉酸与 N- α -丁氧基羰基-1,2-二氨基丙酸的甲酯偶合得到下式光学纯的中间体：



(V)

10 该光学纯氨基酸 N- α -丁氧基羰基-1,2-二氨基丙酸可由商业提供(如 Bachem 提供)，可在亚硫酸氯存在下，使其与甲醇反应转化成其甲酯。

15 通过 Pinner 反应将化合物 V 转化成亚胺酸酯(imidate)中间体(Allen 等, J. Am. Chem. Soc. (1958) 80, 591; Zhang 等, Tetrahedron Letters, (1996) 37(26), 4455-58)。可使该亚胺酸酯中间体与乙酸铵反应生成较高收率的所要求的乙酸盐, roxifiban (I)。从反应介质中回收晶体 roxifiban, 干燥得到较高收率的晶体 roxifiban。

已发现该方法制备出 roxifiban 的两种晶体多晶型物的混合物, 用 1 型和 2 型表示。

20 从甲醇稀溶液中重结晶 roxifiban 得到 1 型多晶型物。该重结晶溶液优选包含每克 roxifiban 多于约 20 mL 甲醇, 更优选每克 roxifiban



多于约 25 mL 甲醇。在 roxifiban 浓度较高时，用甲醇重结晶通常得到 1 型和 2 型多晶型物的混合物。相对快速冷却甲醇溶液有利于制备 1 型多晶型物。将 roxifiban 的稀甲醇溶液加热至约 50-约 65°C 有利于使该化合物完全溶解。然后将该溶液冷却至 <35°C 使主要为 1 型的产物结晶。

5

也可通过将反溶剂，如乙酸甲酯，加入到该化合物的稀甲醇溶液中来制备 1 型多晶型物。或者，将热的二甲苯加入到加热的 roxifiban 甲醇溶液中，接着从该溶液中快速蒸馏甲醇得到主要为 1 型多晶型物的晶体产物。在以下的实施例 2 中说明已发现的制备基本纯品形式的 1 型 roxifiban 晶体多晶型物的方法。

10

相对慢速冷却重结晶溶液有利于制备 2 型多晶型物。将每克 roxifiban 包含少于约 20 mL 溶剂，优选每克 roxifiban 少于约 10 mL 溶剂的溶液加热至约 50-约 65°C 使该化合物完全溶解。然后将该溶液冷却至 <35°C 使主要为 2 型的产物结晶。

15

通过慢慢冷却甲醇-乙酸-乙腈混合溶剂中的 roxifiban 浓溶液，可以回收高收率且高纯度的 2 型多晶型物。优选的混合溶剂系统包含甲醇-乙酸-乙腈，其体积比约为 10:1.5:10。

晶体 roxifiban 的 1 型和 2 型多晶型物很容易通过 X-射线粉末衍射和固态碳 NMR 区分。1 型和 2 型多晶型物的 X-射线衍射图见图 3。1 型多晶型物衍射图的主峰出现在 2θ 值约为 6.4, 9.6, 12.5, 14.7, 19.3, 21.5, 22.5, 23.2, 25.2, 27.5 和 32.2 处。这些峰的相对强度可随样品的制备技术、样品的加入方法以及所用的特定仪器而变化。另外，仪器偏差和其它因素也影响 2θ 值，因此，该峰的测定值在加或减 0.2 范围变动。

20

25

区分 1 型和 2 型多晶型物最有用的衍射图的区域在约 13.6° 的区域。2 型多晶型物在该角度呈现强峰，而 1 型多晶型物的衍射图在该区域基本上是平坦的。

固态碳 NMR 分析也是晶体 roxifiban 的多晶型物的定性的有用



方法。应用 CP/MAS 技术的固态 ^{13}C NMR 光谱确定 roxifiban 的 1 型和 2 型多晶型物的存在。如图 1 中的光谱所示，1 型多晶型物具有较低对称的结构，其通过在两个结晶学不等效位置之一中的正丁基的占据位置所证实。相反地，如图 2 中的光谱所示，2 型多晶型物的正丁基位于单一确定的结构位置处。因此，1 型多晶型物的光谱特征是在 63 和 66 ppm 以及在 19 和 21 ppm 处具有双重峰。2 型多晶型物的光谱在 66 和 19 ppm 处呈现单峰。

可用固态 ^{13}C NMR 方法定量分析 1 型和 2 型多晶型物的混合物。63 ppm 处的峰面积和 66 ppm 处的峰面积的比值与 1 型和 2 型多晶型物的摩尔比值有关。另外，21 ppm 处的峰面积和 19 ppm 处的峰面积的比值也与 1 型和 2 型多晶型物的摩尔比值有关。可通过从该多晶型物的混合物中得到的比率的回归分析制成标准曲线，以供分析之用。图 4 说明此校准曲线。

虽然可用固态碳 NMR 方法定量分析多晶型物的混合物，但本发明并不限定任何分析或鉴别所要求的多晶型物的特定方法。

等温微量热法和相溶解度研究表明两种形式的 roxifiban 的热力学稳定性非常相似。认为 2 型多晶型物在低于约 132°C 温度下更加稳定，而 1 型多晶型物在 132°C 以上温度下稍加稳定。这些差别很小，1 型产物室温下储存 19 个月后多晶型稳定。没有发现 1 型多晶型物自发转化为 2 型多晶型物。Roxifiban 1 型和 2 型晶体多晶型物的水溶解性非常接近，未发现两种多晶型形式的生物学差别。

如果有适当大的结晶，该 1 型和 2 型晶体多晶型物的晶胞参数和原子配价可通过单晶 X-射线衍射技术测定。如果 roxifiban 的 1 型和 2 型生成针状或片状结晶，它们将不能获得供单衍射方式的足够的体积。一般而言，单晶研究中两种形式的分析表明该晶体是孪晶或聚结物。在这种情况下，可用透射式电子显微术(TEM)和同步加速器 X-射线粉末衍射确定该晶胞。



定义

此处所用术语“混合溶剂系统”是指含有两种或多种溶剂混合物的溶剂系统。本发明中优选的混合溶剂系统是包括乙酸、乙腈和丙酮或乙酸、苯甲醚和丙酮的混合溶剂系统。

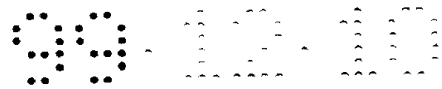
5 本发明说明基本纯品形式的多晶型物。此处所用“基本纯品”是指化合物的纯度高于 90%，包括 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%和 100%。

10 可将此处所述的晶体形式的 roxifiban 制成药用组合物，并用于如上所提的国际专利申请号 PCT/US94/13155 中所述的治疗和预防的方法中。例如，本发明的新型晶体 roxifiban 产物除可用于治疗血栓疾病以及以上所提的其它与细胞粘附有关的疾病外，还可用于外周动脉的手术(动脉移植)、颈动脉内膜切除术和心血管手术中，其中动脉和器官的操作和/或血小板与人工表面的相互作用能导致血小板的聚集和消耗，而其中所聚集的血小板可形成血栓和血栓栓塞。可给
15 予手术患者含有本发明化合物的制剂以抑制血栓和血栓栓塞的形成。

该晶体化合物还可用于体外装置中来抑制血小板膜上血小板糖蛋白 IIb/IIIa 与吸附在体外系统表面上的纤维蛋白原或其它细胞粘着蛋白之间的相互作用。

20 可将本发明晶体形式的 roxifiban 以口服剂型给药，如片剂、胶囊(各自可包括缓释或限时释放剂型)、丸剂、粉末剂、颗粒剂、酏剂、酞剂、悬浮剂、糖浆剂和乳剂。同样地，还可以以静脉内(大量注射或输液)、腹膜内、皮下或肌内形式给药或通过透皮电离子渗透传递系统给药，所有所用的剂型对药学领域的普通技术人员都是熟悉的。

25 当 roxifiban 溶解时，它失去其晶体结构；但可用其制备其中该药物为溶解或混悬的液体制剂。另外，可将该晶体 roxifiban 混入固体剂型中，如片剂、胶囊、混悬剂等。将治疗有效量的晶体 roxifiban 与药学上可接受的载体混合而制成本发明的药用组合物。所谓“治



疗有效量”是指单独或与其它治疗剂一起给药时，能够有效防止或缓解疾病或症状或者该疾病或症状的发展的量。

5 适于给药的剂型(药用组合物)一般每剂量单位含有约 0.05-约 50 mg 的晶体 roxifiban。在这些药用组合物中，晶体 roxifiban 的量一般为该组合物总重量的约 0.1-95%(重量)。

10 对于以片剂或胶囊形式口服给药，可将晶体 roxifiban 与非毒性的药学上可接受的惰性载体，如乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露糖醇、山梨醇等混合。对于以液体形式口服给药，可将晶体 roxifiban 与任何口服非毒性的药学上可接受的惰性载体，如乙醇、甘油、水等混合。如需要或必要的话，还可使用适当的粘合剂、润滑剂、崩解剂、调味剂和着色剂。适当的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖、葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜剂、天然和合成胶如阿拉伯胶、黄耆胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。剂型中所用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括，但不限于，淀粉、甲基纤维素、琼脂、皂土、黄原胶等。

15 应用本领域技术人员熟悉的传递系统，也可将本发明的晶体 roxifiban 化合物制成供鼻内或局部使用的组合物。另外，还可用透皮电离子渗透皮肤贴片供药物连续传递。

20 该晶体 roxifiban 还可通过脂质体传递系统给药，如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。可用各种磷脂，如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱形成脂质体。

25 还可将晶体 roxifiban 与作为靶向药物载体的水溶性聚合物偶合。这些聚合物包括聚乙烯吡咯烷吡喃共聚物、聚羟基丙基异丁烯酰胺-苯酚、聚羟基乙基天冬酰胺-苯酚或由棕榈酰基取代的聚氧化乙烯-多熔素。另外，可将晶体 roxifiban 与一类能控制药物的释放的可生物降解的聚合物偶合，如，聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二



氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯以及水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

晶体 roxifiban 的明胶胶囊可包含该化合物和粉末化的载体，如，乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。可使用类似的稀释剂制备压制片。片剂和胶囊都可制成缓释产品以在一定时间内连续释放药物。可将片剂包糖衣或薄膜衣来掩盖任何不良味道及防止空气对片剂作用，或包肠溶衣以在胃肠道选择性崩解。一般地，水、适当的油、盐水、葡萄糖水溶液和有关的糖溶液及二元醇，如丙二醇或聚乙二醇是胃肠外溶液的适当载体。可通过将晶体 roxifiban 溶于该载体中制备胃肠外溶液，如果必要可加入缓冲物质。适当的稳定剂为抗氧化剂，如单独或混合应用的亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸。还可使用柠檬酸及其盐和 EDTA 钠。胃肠外溶液还可含有防腐剂，如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或丙酯和氯丁醇。

在本领域标准参考书，Remington 的 Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. 中说明了适当的药物载体。

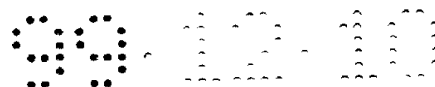
以下说明本发明晶体 roxifiban 给药的几个代表性的有用的药物剂型：

胶囊 通过在每个标准的两节硬明胶胶囊中填充 2 毫克晶体 roxifiban、150 毫克乳糖、50 毫克纤维素和 6 毫克硬脂酸镁制备大量单位胶囊。

软明胶胶囊 制备晶体 roxifiban 在可消化的油如豆油、棉籽油或橄榄油中的混合物，然后通过正位移泵注入明胶中形成含有 2 毫克 roxifiban 的软明胶胶囊。再将该胶囊冲洗、干燥。

片剂 通过常用方法制备大量片剂，从而在每剂量单位中含有 2 毫克晶体 roxifiban、0.2 毫克胶态二氧化硅、5 毫克硬脂酸镁、275 毫克微晶纤维素、11 毫克淀粉和 98.8 毫克乳糖。可采用适当的包衣物以增加适口性或延迟吸收。

注射剂 通过将 0.2% (重量) 的晶体 roxifiban 在 10% (体积) 的丙二醇和水中搅拌，制备适于注射给药的胃肠道外组合物。用氯化钠



使该溶液等渗，灭菌。

悬浮剂 制备口服给药的混悬水溶液，而使每 5 mL 含有 2 mg 分散均匀的晶体 roxifiban、200 mg 羧甲基纤维素钠、5 mg 苯甲酸钠、1.0 g 山梨糖醇溶液(U.S.P.)和 0.025 mL 香兰素。

5

分析方法

X-射线粉末衍射

用 Philips 3720 型自动粉末衍射仪测定 X-射线粉末衍射数据。用 PW 1775 型多位样品转换器，以分批方式进行样品测定。该衍射
10 仪装置可变狭缝(θ -补偿狭缝)、闪烁计数器和石墨单色器。放射物为 $\text{CuK}\alpha$ (40 kV, 30 mA)。在室温下从 2 至 60 度 2θ 收集数据；步长(step size)为 0.02 度；计数时间为每步 0.5 秒。在玻璃样品器上将样品制成无溶剂薄层粉末的物质。

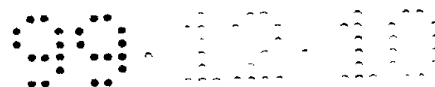
15 固态碳 NMR

应用 CP/MAS 技术，对于 ^{13}C 在 Varian VXR-200 S NMR 上，在 50.3 MHz 下测定固态 ^{13}C NMR 光谱。测定该光谱大约使用 200 mg 样品。所有测定都在室温下进行。用六甲基苯作为副校准物，以 TMS 为基准记录化学位移。用间断的去耦脉冲程序结合在 Varian Unity 400
20 NMR 上 100 MHz 下进行的液态 ^{13}C 实验测定固态共振值。

光谱中信号峰裂数的原点的正值需要在较低的静态场强下进行另外的 ^{13}C CP/MAS NMR 实验。它在具有 25.2 MHz 的 ^{13}C 共振频率的 100-MHz 光谱仪上进行。

25 同步加速器 X-射线粉末衍射

通过透射式电子显微术(TEM)和同步加速器 X-射线粉末衍射结合测定 Roxifiban 的两种多晶型物的晶胞参数。TEM 采用 JEM-2000EX (200 kV 加速电压)显微镜，其装备鉴定所述物质的 Gatan 1024x1024 CCD 照相机。在光束线 DND-5BMB 的 Huber 衍射计上收集同步加



速器 X-射线粉末衍射图。使用 Si(111)分析仪和 1x8 mm 级的狭缝连同闪烁计数器一起达到尽可能高的分辨率和信号/噪音比。

实施例

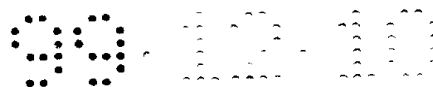
5 通过以下实施例进一步说明本发明，这些实施例对本发明不作任何限制。

实施例 1

晶体 Roxifiban 的合成

10 4-氟基苯甲醛肟 在 55-60°C 下，将甲醇(272.1 L)、4-氟基-苯甲醛(50 kg, 381.3 mol)和硫酸羟胺(36.1 kg, 219.7 mol)的溶液搅拌 3 小时，然后加入水(272 L)。将该混合液冷却至 0-5°C，保持 30 分钟。过滤收集粗产物。滤饼用冷却的甲醇和水的混合溶剂(2/3 比例，735.0 L)和水(750.0 L)洗涤，真空干燥(60-70°C)至恒重：54.1 kg，收率 97%；
15 mp 174-6°C；¹H NMR δ 7.82 (2H), 7.88 (2H), 8.26 (1H), 12.00 (1H)。C₈H₆N₂O 分析计算值：C, 65.75；H, 4.14；N, 19.17。实测值：C, 65.73；H, 4.26；N, 19.14。

(-)-异丁基-2-[3-(4-氟基苯基)-4,5-二氢-5-异噁唑基]乙酸酯(III)
向 DMF (262.0 L)、4-氟基苯甲醛肟(46 kg, 342.1 mol)和 N-氯代琥珀酰亚胺(54 kg, 389.4 mol)的溶液中加入乙烯基乙酸异丁酯(95 kg, 665.7 mol)。将该溶液冷却至 2-6°C，在 4 小时内慢慢加入三乙胺(40 kg, 388.6 mmol)。在相同温度下，再将反应物搅拌 1 小时。加入水(330.0 L)和盐酸(1 N, 49 L)。过滤收集粗产物，用水(555.0 L)洗涤，再将其溶于
20 甲苯(500.0 L, 40°C)中。将有机层用水(291.0 L)洗涤，共沸蒸馏干燥(除去约 250 L 甲苯)。加入庚烷(300.0 L)，将反应物冷却至 0-5°C 3 小时。过滤收集产物，用甲苯/庚烷(150.0 L, 1/2 比例)洗涤。在 55-60°C 下
25 真空干燥产物至恒重：81.8 kg，收率 90%；mp 98-100°C；¹H NMR (CDCl₃) δ 0.96 (6H), 1.96 (1H), 2.70 (1H), 2.92 (1H), 3.15 (1H), 3.56 (1H), 3.90 (2H), 5.20 (1H), 7.70 (2H), 7.80 (2H)。C₁₆H₁₈N₂O₃ 分析计算

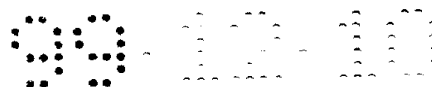


值：C， 67.12； H， 6.34； N， 9.78。 实测值： C， 67.06； H， 6.20；
N， 9.76。

(R)-2-[3-(4-氟基苯基)-4,5-二氢-5-异噁唑基]乙酸 将 H₂O (597.0 L)、 NaH₂PO₄-H₂O (60.0 kg)、 NaOH 水溶液(33%， 36.0 L)、 Triton X-100 (3.2 kg)、 化合物 III (40.0 kg, 139.7 mol)和脂肪酶 PS30 (4.0 kg, 酶含量 8%)的悬浮液慢慢加热至 40℃， 保持在 40-43℃ 温度范围内直至拆分完毕(约 16 小时)。 将反应混合液的 pH 保持在 7.4-8.0 之间， 通过加入 33% NaOH 水溶液调节 pH。 反应完成时， 将该批料冷却至 20-25℃， 通过加入 NaOH 水溶液(33%， 11.0 L)调节反应混合液 pH 至 8.0-8.2。 通过 Celite 层(20 kg)过滤收集粗品未反应的 s-酯， 用水(70 L)洗涤。 再将粗酯通过外消旋化步骤回收：¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95 (6H), 1.8 (1H), 2.69 (1H), 2.91 (1H), 3.14 (1H), 3.54 (1H), 3.91 (2H), 5.13-5.23 (1H), 7.68-7.78 (4H)。

用浓盐酸(约 57 kg)将滤液(约 800 L)和乙酸异丙酯(20 L)的溶液的 pH 调节至 2.8-3.2。 将粗产物酸 IV 沉淀， 过滤收集， 用水(70 L)洗涤。 再将粗品用热乙醇(525.0 L)结晶得到光学纯度的 IV。 过滤收集异噁唑啉 IV， 用乙醇(76.0 L)洗涤。 干燥至恒重： 12.3 kg， 以 III 计 IV 收率 77%； mp 198-200℃； ¹H NMR δ 2.70 (2H), 3.20 (1H), 3.59 (1H), 5.00-5.10 (1H), 7.78-7.91 (4H), 12.44 (1H)。 C₁₂H₁₀N₂O₃ 分析计算值： C， 62.61； H， 4.38； N， 12.17。 实测值： C， 62.39； H， 4.49； N， 11.98。

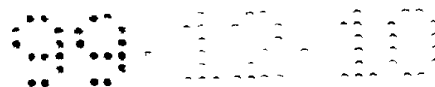
S-酯外消旋化成 III 将甲苯(414.0 L)和粗 s-酯(约 120 kg 湿饼)的溶液加热至 50℃， 过滤除去 Celite (约 40 kg)。 将滤饼用甲苯(72.0 L)洗涤。 合并有机层， 用盐水(108.0 L)洗涤。 除去水层后， 有机层通过共沸蒸馏至恒沸点(111℃)干燥。 将该批料冷却至 40℃， 加入叔丁醇钾的叔丁醇溶液(1 N, 1.6 L)。 在 40℃ 下将反应物搅拌(200 rpm)直至外消旋化完成。 将该批料冷却至 20-25℃， 加入水(108.0 L)。 加入盐酸水溶液(1 N, 1.6 L)中和反应混合液。 除去底层水溶液， 蒸馏浓缩有



机层。当除去约 380.0 L 甲苯时，将反应物冷却至 60℃。向该溶液中加入庚烷(115 L)，在 50℃下将反应物保持 1 小时。将混合液冷却至 0-5℃，保持 2 小时。过滤收集产物 IV，用甲苯和庚烷的混合溶剂(1/2 比例, 70 L)洗涤。将产物 III 真空干燥(50-55℃)至恒重：17.3 kg，87% 收率。

5 (R)-甲基-3-[[[3-(4-氰基苯基)-4,5-二氢-5-异噁唑基]乙酰基]氨基]-N-(丁氧基羰基)-L-丙氨酸(V) 在 0-5℃下，将乙腈(402.0 L)、酸 IV (12.0 kg, 52.10 mol)、胺(22.4 kg, 57.30 mol)和亚硫酸氯(6.8 kg, 57.30 mol)搅拌 1 小时。在 20℃下，在 90 分钟内向该溶液中加入二异丙基乙胺(22.2 kg, 172.00 mol)。反应后加入水(612.0 L)。粗产物 V 沉淀出。过滤收集粗产物 V，用水(96.0 L)洗涤。将湿饼溶于热甲醇(50-60℃, 311.0 L)中，过滤除去不溶的颗粒。将该溶液冷却至 0-5℃ 3 小时，过滤收集产物，用甲醇(75.0 L)洗涤。真空干燥(55-60℃)产物至恒重：18.3 kg，收率 82%；mp 154-6℃；¹H NMR δ 0.92 (3H), 1.37 (2H), 1.59 (2H), 1.67 (1H), 2.58 (1H), 2.71 (1H), 3.22 (1H), 3.51 (1H), 3.67 (2H), 3.77 (3H), 4.06 (2H), 4.44 (1H), 5.14 (1H), 5.70 (1H), 6.38 (1H), 7.70 (2H), 7.77 (2H)。C₁₂H₁₀N₂O₆ 分析计算值：C, 62.61；H, 4.38；N, 12.17。实测值：C, 62.39；H, 4.49；N, 11.98。

10 (R)-甲基-3-[[[3-[4-(氨基亚氨基甲基)苯基]-4,5-二氢-5-异噁唑基]乙酰基]氨基]-N-(丁氧基羰基)-L-丙氨酸单乙酸盐(I) 将乙酸甲酯(55.8 L)、甲醇(4.8 L)、HCl (9.6 kg)和化合物 4 (12.0 kg, 27.88 mol)的溶液冷却至-20℃，在 3-5 psi (HCl)、10℃下搅拌 27 小时。反应后，真空除去 HCl，加入乙酸甲酯(21.5 L)和甲醇(63.2 L)。在 10℃下，将残留的 HCl 用氨(2.5 kg)中和。过滤除去产生的氯化铵。将滤饼用乙酸甲酯和甲醇(20.0 L)洗涤，向该滤液中加入乙酸铵(6 kg)，将该反应液在室温下搅拌过夜。过滤收集粗品得到 DMP 754：10.4 kg，收率 74%。



实施例 2

晶体 Roxifiban 的 1 型多晶型物

将 roxifiban (1.38 kg, 2.73 mol) 的乙腈(5.5 L)浆状液加入到冰醋酸(2.77 L, 48.4 mol)中。将该浆状液加热至 80℃, 所有的固体溶解。
5 然后将该溶液冷却至 40-45℃, 用 30 分钟加入丙酮(12.5 L)。将得到的浆状液在 20-25℃下搅拌 1 小时, 然后冷却至 0-5℃ 1 小时。过滤固体, 用 10%甲醇-丙酮溶液(11 L)漂洗, 在 65℃下真空干燥。该步骤得到 1.26 kg (91%)的晶体 roxifiban 的 1 型多晶型物。

按以上所述, 将该物质进行粉末 X-射线衍射分析。衍射图见图
10 3。衍射图显示出 2θ 值为 6.4 ± 0.2 , 9.6 ± 0.2 , 12.5 ± 0.2 , 14.7 ± 0.2 , 19.3 ± 0.2 , 21.5 ± 0.2 , 22.5 ± 0.2 , 23.2 ± 0.2 , 25.2 ± 0.2 , 27.5 ± 0.2 和 32.2 ± 0.2 。按以上所述也进行固态 ^{13}C CP/MAS NMR 分析。得到的光谱见图 1。该光谱在 19/21 ppm 和 63/66 ppm 处显示出双峰, 它们是 1 型多晶型物的特征。确定该物质基本上是 roxifiban 的纯 1 型
15 多晶型物, 未检测出 2 型多晶型物。

实施例 3

在回流下, 通过将 roxifiban (2.0 g, 3.9 mmol) 溶于甲醇(15 mL)和乙酸(3 mL)中制备其溶液。通过 Celite 过滤除去任何不溶物; 将结
20 晶在过滤颗粒上的任何 roxifiban 用 5 mL 热甲醇洗涤。再将滤液加热回流, 一旦所有的固体溶解, 用 10 分钟加入乙腈(20 mL)。再将该溶液加热 10 分钟以使在加入乙腈过程中可能析出的固体再溶解, 再用 2 小时慢慢冷却至室温。一旦冷却开始时, 在该溶液中加入微量 2 型结晶的晶种直至混悬液中保持混浊。2 小时后, 再将该混悬液加热回
25 流, 除去 30 mL 馏出液, 期间用乙腈维持该体积。将该体积再用 8 mL 乙腈进一步稀释, 用 100 分钟将该浆状液冷却至 15℃。过滤结晶, 用 15 mL 乙腈洗涤, 真空干燥得到 roxifiban (1.82 g, 91%回收率), 为白色固体。经 X-射线粉末衍射分析确定其为 2 型结晶, 无或有痕迹



量的 1 型结晶。

实施例 4

5 除在完成溶剂交换后保持回流过夜外，按实施例 3 类似的方法进行重结晶。然后继续按实施例 3 的处理方法分离 roxifiban (1.83 g, 91%回收率)，为白色固体。经 X-射线粉末衍射分析确定其为 2 型结晶，无或有痕迹量的 1 型结晶。

实施例 5

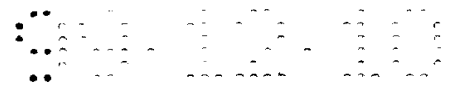
10 向 100 mL 圆底烧瓶中加入 roxifiban 1 型结晶(3.6 g, 6.1 mmol)、30 mL 甲醇和乙酸铵(0.47 g, 6.1 mmol)。在剧烈搅拌下将该混合液缓慢加热至回流，在回流下再将该混悬液搅拌 6 小时。然后用 4 小时将该混合液慢慢冷却至室温。过滤固体，用 20 mL 甲醇和乙腈的混合溶剂(1/1, v/v)洗涤。真空干燥该固体得到 roxifiban (3.1 g, 86%回收率)，为白色针状物。经 X-射线粉末衍射分析确定其为 2 型结晶，无或有痕迹量的 1 型结晶。

实施例 6

20 向 3 L 圆底烧瓶中加入 roxifiban (108.0 g, 0.182 mmol, 1 型和 2 型混合物)、乙酸铵(15.2 g, 0.182 mmol)和 1100 mL 甲醇。将该混合液加热回流，再将得到的混悬液搅拌 4 小时。然后用 5 小时将该混合液冷却至 10℃。收集固体，用 400 mL 甲醇和乙腈的混合溶剂(1/1, v/v)洗涤。真空干燥该固体得到 roxifiban (101.0 g, 93.5%回收率)，为白色针状物，HPLC 测定为 99.9%(峰面积)和 100.6%(重量)的纯度。经 X-射线粉末衍射分析确定该产物为 2 型 roxifiban，无或有痕迹量的 1 型结晶。

实施例 7

在 1 和 2 型 roxifiban 样品中收集同步加速器粉末衍射以确定两



种晶型的晶胞参数。用相同的光学器件：Si(111)单色器结晶、Si(111)分析结晶和 Soller 狭缝进行九组测定。使用双波长 0.49617 Å 和 1.00006 Å 测定。样品制备如下：

<u>样品制备</u>	<u>波长</u>
1.0 mm 毛细管中的 1 型结晶	0.49617 Å
1.5 mm 毛细管中的 1 型结晶	0.49617 Å
1.0 mm 毛细管中的 2 型结晶	0.49617 Å
1.5 mm 毛细管中的 2 型结晶	0.49617 Å
固定在未磨光的深平板(deep flat plate)中的 1 型结晶	1.00006 Å
固定在磨光的深平板中的 1 型结晶	1.00006 Å
固定在未磨光的深平板中的 2 型结晶	1.00006 Å
固定在磨光的深平板中的 2 型结晶	1.00006 Å
固定在磨光的深平板中的 1 和 2 型结晶	1.00006 Å

5

1 型晶胞的测定

透射式电子显微术(TEM)测定表明：1 型晶胞无论单斜晶或三斜晶都具有低对称性，三晶胞轴的两个约为 5 和 9-10 Å，角度为 81°。同步加速器图案表明第三轴更长(约 27-28 Å)。每分子的体积约为 648 Å³，它在每个晶胞中与两个分子配伍。用 CELLREF 精选晶胞参数，GSAS 的 LeBail 拟合程序中使用这些数据。所精选的三斜晶的晶胞参数，其空间群 P1 及 Z=2，为 1 型多晶型物提供所测定的最后的晶胞。

10

<u>1 型</u>	a	b	c	α	β
数值：	5.02349	28.07480	9.29536	98.533	98.498
σ ：	0.00047	0.00228	0.00092	0.006	0.009

15



	γ	V
数值:	92.244	1279.712
σ :	0.008	0.208

2 型晶胞的测定

5 透射式电子显微术(TEM)结果表明: 1 型和 2 型的 a、c 和 β 值相似。除非所述晶面之一不重合, 不能记录 2 型图案的峰。这需要晶胞中存在四个分子, 因此, 该晶胞可能是单斜晶, 其空间群 P21。最长的轴被认定为 b, 因为 TEM 衍射图案表明 5-9 Å 投射具有角度为 81° 。调整 α 和 γ 的角度至 90° , 期间调整 a、c 和 β 角度得到与 2 型图案一致的晶胞。用 CELLREF 精选晶胞参数, 在 GSAS 的 LeBail
10 拟合程序中使用这些数据以确定 2 型多晶型物的最后的晶胞。

<u>2 型</u>	a	b	c	α	β
数值:	4.99190	54.77106	9.37211	90.000	99.154
σ :	0.00175	0.02405	0.00325	0.000	0.037

	γ	V
数值:	90.000	2529.806
σ :	0.000	1.461

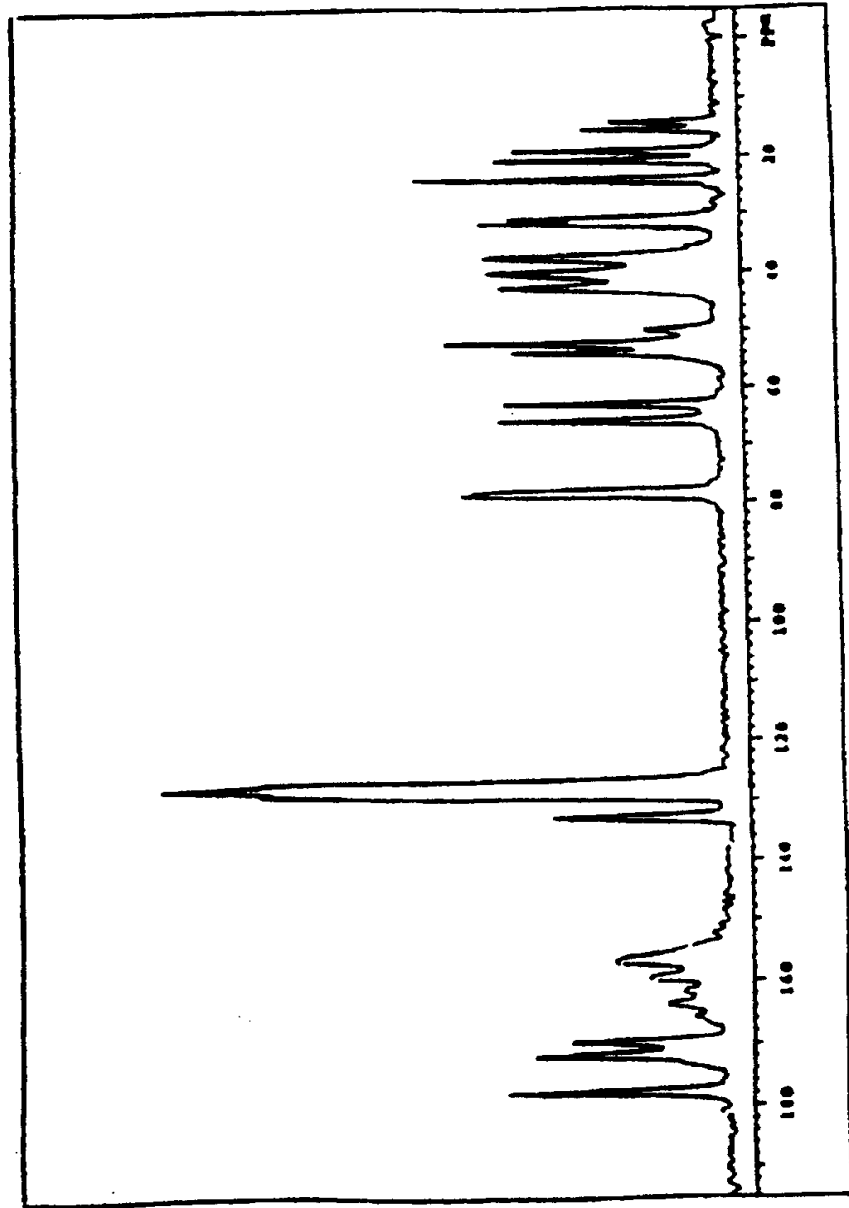


图1

2.2.2

1.1.1

图 2

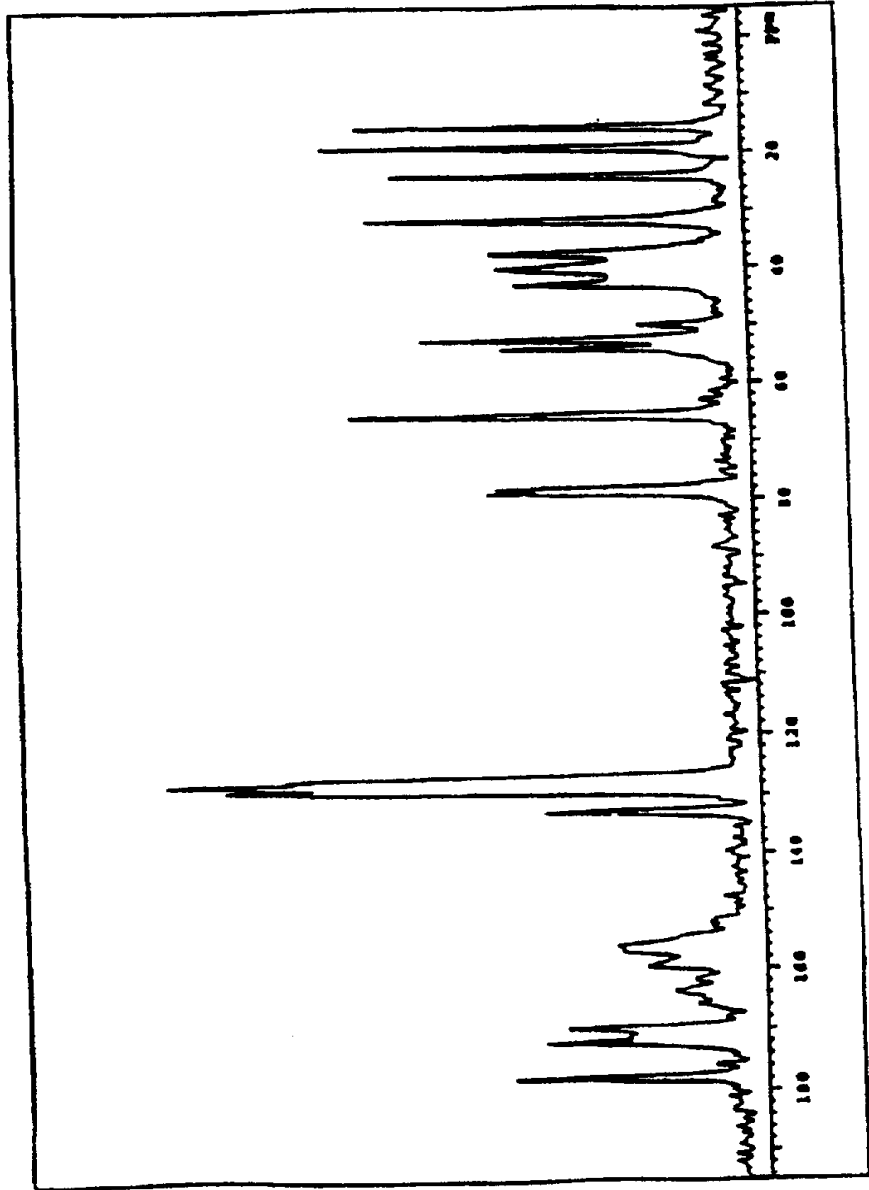


图 3

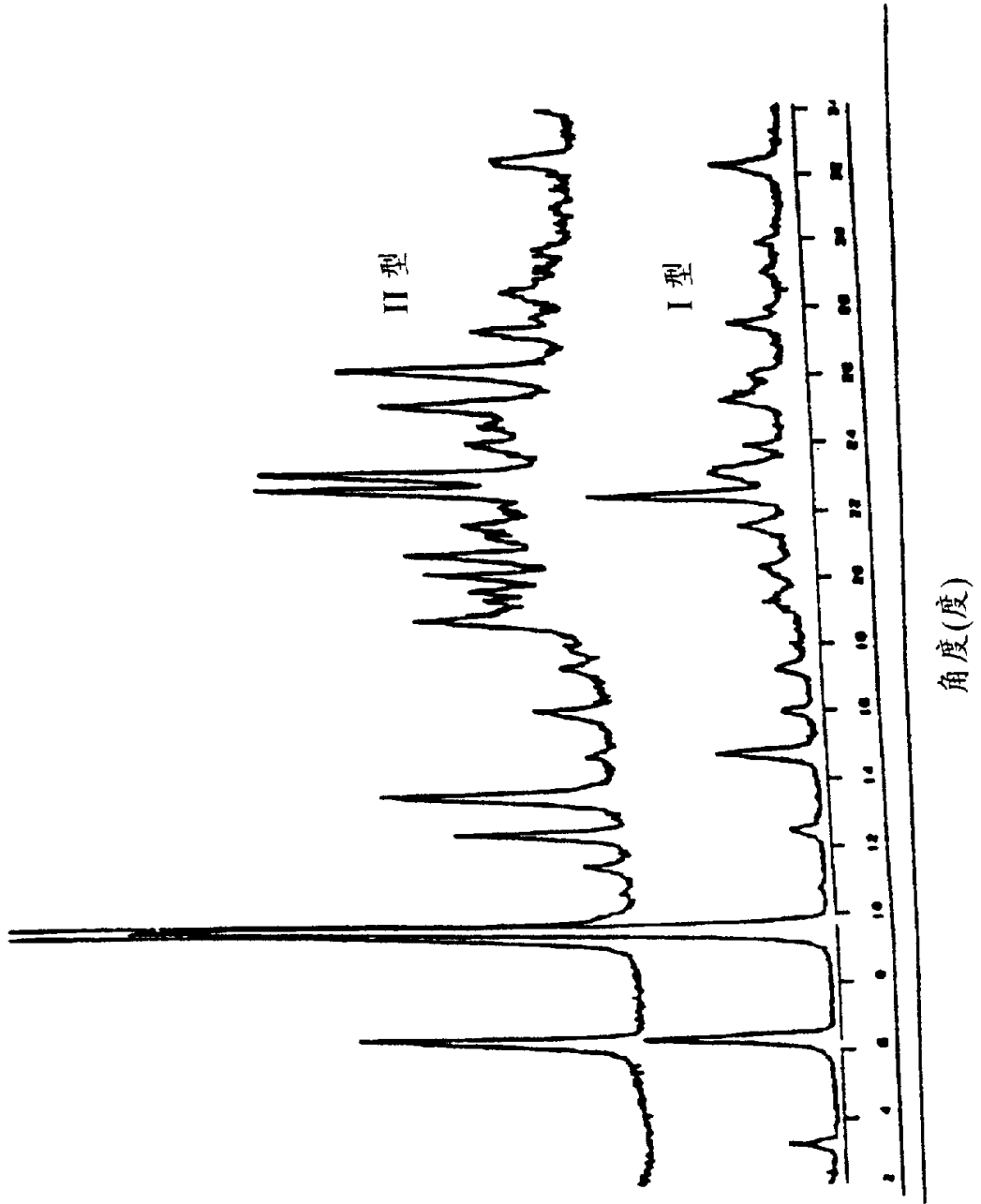


图 4

