

申請日期	91. 6. 5
案 號	91112734
類 別	COD 403/4, 401/4, > 9/08 Atk 31446, 31404, AtkP 7/02

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書
新 型

一、發明 名稱	中 文	醫藥化合物
	英 文	PHARMACEUTICAL COMPOUND
二、發明人 創作	姓 名	1. 蓋瑞 羅威爾 安傑爾 GARY LOWELL ENGEL 2. 班傑明 亞倫 迪瑟羅 BENJAMIN ALAN DISEROD
	國 籍	1.2. 均美國 U.S.A.
三、申請人	住、居所	1. 美國印第安那州綠木市安佛尼斯路1984號 1984 INVERNESS PLACE, GREENWOOD, INDIANA 46143, U.S.A. 2. 美國印第安那州馬汀鎮市晚安路230號 230 GOODNIGHT ROAD, MARTINSVILLE, INDIANA 46151, U.S.A.
	姓 名 (名 稱)	美國禮來大藥廠 ELI LILLY AND COMPANY
三、申請人	國 籍	美國 U.S.A.
	住、居所 (事務所)	美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心 LILLY CORPORATE CENTRE, INDIANAPOLIS, INDIANA 46285, U.S.A.
三、申請人	代 表 人 姓 名	彼得. G. 史君格 PETER G. STRINGER

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權美國 2001年12月12日 60/339,295 ☒有 ☐無主張優先權專利合作條約 2001年06月12日 PCT/GB01/02553 ☒有 ☐無主張優先權~~本案優先權之主張應不予受理~~

永成

有關微生物已寄存於：

寄存日期：

，寄存號碼：

裝

訂

線

五、發明說明(1)

本發明係關於一種醫藥化合物，其係為絲胺酸蛋白酶，因子Xa之一種選擇性抑制劑，其醫藥組合物，及其治療人類或動物個體之用途。

絲胺酸蛋白酶為一類蛋白質水解酶，其具有以一個特別易反應Ser殘基為特徵之一般催化機制。絲胺酸蛋白酶之實例包含胰蛋白酶，中性蛋白酶，胰凝乳蛋白酶，彈性蛋白酶，凝血酶，血纖維蛋白溶酶，微血管增滲酶，補體C1，頂體蛋白酶，溶小體蛋白酶，卵袋酶(cocoonase)， α -溶解蛋白酶，蛋白酶A，蛋白酶B，絲胺酸羧肽酶II，枯草桿菌蛋白酶，尿激酶，因子VIIa，因子IXa，及因子Xa。絲胺酸蛋白酶已被廣泛地研究數十年，而絲胺酸蛋白酶抑制劑之治療價值亦被充分了解。因此，例如，因子Xa抑制劑具有作為用於如，血栓症之治療及預防之抗凝血劑之治療藥劑價值。因子Xa抑制劑作為抗凝血劑之用途以其作用之選擇性觀點是令人滿意的。許多臨床上被證實與副作用有關之抗凝血劑是由於其對於血液凝結連串反應作用之非特定性質。

WO 99/11658及WO 99/11657中記載某些具有巨大嗜油脂側鏈之苯并咪及胺基異喹啉衍生物為絲胺酸蛋白酶，尤其是因子Xa之極佳抑制劑。

於2000年12月21日時，WO 00/76971揭示了另一系列之絲胺酸蛋白酶抑制劑。這些化合物具有數種如吡啶基之芳香基團，其位於WO 99/11658及WO 99/11657化合物中苯并咪及胺基異喹啉基團之位置。於實例318中具體揭示之化合

五、發明說明(2)

物之一為1-(吡啶-6-羧基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶。

頃發現1-(吡啶-6-羧基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶為因子Xa之一種有效且選擇性抑制劑，其具有良好之口腔接觸性，並具有特別令人滿意之藥物/毒物特性。此化合物及其醫藥上可接受鹽因此可能用於如靜脈栓塞，肺插塞，動脈栓塞，心肌局部缺血，心肌梗塞及腦栓塞之預防及治療。其亦可能對於與血栓溶解術及再狹窄有關之急性血管閉索有利，如在冠狀動脈氣球擴張術或冠狀或週邊動脈繞道手術及長期血液透析患者血管通道效力之維護上。

為了考量作為進一步藥物發展之候選物，化合物不僅須具有所需之生物特性，尚須有適於醫藥產品製造之物理特性。特定言之，化合物應形成便於製造及調配之穩定，以晶體為佳之固體。

頃發現WO 00/76971中實例318所揭示之化合物，1-(吡啶-6-羧基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶，可由氯仿/乙酸乙酯溶劑系統中結晶得到晶體形式。頃發現此晶體形式為氯仿之媒合物。可惜的是，頃證實移除氯仿溶劑是困難的，此為醫藥產品中所不欲發生，而在水的存在下，晶體材料傾向轉變為膠體。

1-(吡啶-6-羧基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶單氫氯酸鹽亦已被製備。此單氫氯酸鹽先以非晶形固體獲得。將此固體循環通過等溫蒸氣壓測定器，其中固體

五、發明說明(3)

先被熔解，接著脫水。頃發現此脫水材料為晶體。可惜的是發現該晶體材料，如同非結晶形材料會吸收濕氣。

出乎意料地，現在頃發現1-(吡啶-6-羰基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶醫藥上可接受鹽之穩定晶體型式。其由將1-(吡啶-6-羰基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶於約50℃下溶於95%乙醇，加入兩當量之反丁烯二酸並使其生成溶液冷卻而得。

因此一方面看來，本發明提供1-(吡啶-6-羰基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶二反丁烯二酸鹽。

該化合物其他為人所知的名字為1H-吡啶-6-甲醯胺，N-[(1R)-2-[4-(1-甲基-4-哌啶基)-1-哌啶基]-2-氧基-1-苯基乙基]-，(2E)-丁烯二酸乙酯(1:2)(鹽)。

應了解的是該化合物可以外消旋(D/L)或對掌形式存在，而較佳之D-異構物可於外消旋混合物中與L-異構物一起或單獨施用。D-構造指的是D-苯基胺基乙酸，可由此製備該化合物。

另一方面，本發明提供1-(吡啶-6-羰基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶二反丁烯二酸鹽之晶體形式。

頃發現二反丁烯二酸鹽依使用之溶劑系統，可得到至少兩種不同晶體形式。

將游離鹼溶於甲醇或95%乙醇，將溶液加溫至約50℃，加入兩當量於甲醇或95%乙醇中之反丁烯二酸，然後使生成混合物冷卻以製備第一種二反丁烯二酸鹽晶體形式。頃

五、發明說明(4)

發現確信為二反丁烯二酸鹽之鹽類以細針狀結晶出來。由差式掃描熱量分析法(DSC)之分析顯示於約213℃的一個明確熔點。將此晶體材料進行X光粉末繞射分析。頃發現產生之X光粉末繞射圖於 $2\theta=6.280$ ， 7.830 及 19.513 包含尖，強之吸收峰。此二反丁烯二酸鹽之晶體形式在下文稱為形式1。下表1提供這些峰之更詳細分析。X光粉末繞射圖如圖1所示。

頃發現形式1可輕易地被濾出，並且型態上穩定，即使是在高相對溼度(高於70%)的條件下。穩定度研究之結果列表顯示於下表2。

表 1

角度	d值	強度
$2-\theta^\circ$	埃	%
6.28	14.06278	100
7.83	11.2814	80.9
8.047	10.97827	51.1
10.354	8.53661	5.4
11.577	7.63712	15.5
11.707	7.55314	10.1
12.146	7.28071	12.8
14.381	6.15405	12.1
14.599	6.06232	25.8

五、發明說明 (5)

15.087	5.86757	22.3
15.647	5.65872	16.1
16.135	5.48865	3.2
16.61	5.33267	26.2
17.075	5.18873	1
17.705	5.00543	3.1
18.395	4.81901	15
18.928	4.68464	8.5
19.513	4.54547	88.1
20.672	4.29321	39
20.9	4.2469	28.2
21.354	4.15765	3.4
22.238	3.99418	5.9
22.899	3.88038	4.3
23.571	3.77122	23
24.328	3.65558	31.2
25.014	3.55687	22.9
25.311	3.51589	9.8
25.76	3.4556	10.5
26.60.2	3.34803	14.1
27.915	3.19351	8.3
28.939	3.08279	12.2
30.94	2.88781	4.6
31.571	2.83149	1.8

五、發明說明 (6)

33.738	2.65444	1.9
34.29	2.61297	2.8
35.275	2.54221	1
36.577	2.45468	1.4
38.214	2.35319	1.8
39.326	2.28917	3.9

表2

形式1之安定性研究

狀態	7天	28天
40°C	100.5	99.8
50°C	99.3	99.4
70°C	99.0	100.2
40°C/75%RH	99.6	99.5
光	99.7	98.9

注意：表示之%係關於儲存於-70°C材料

% RH表示相對溼度百分比。

二反丁烯二酸鹽之第二種晶體形式由50%乙醇水溶液結晶製備。將此晶體材料進行X光粉末繞射分析。頃發現產生之X光粉末繞射圖於 $2\theta = 8.833$ ， 20.810 及 23.824 包含尖，強之吸收峰。此二反丁烯二酸鹽之晶體形式在下文稱為形式2。下表3提供這些峰之更詳細分析。X光粉末繞射圖如圖1所示。

頃發現形式2於型態上穩定，即使是在高相對溼度(高於

五、發明說明 (7)

70%)的條件下。穩定度研究之結果列表顯示於下表4。

在形式2由50%乙醇水溶液結晶製備之後，頃發現此形式亦可由將形式1懸浮於水中，然後由水中結晶製備而得。對於將使用與水接觸之如，製備錠劑使用之濕成粒法，方法以調配醫藥組合物之產物來說，水存在時的穩定度是必須的。

表 3

角度	d值	強度
2-θ°	埃	%
5.843	15.11276	5.6
8.833	10.0024	92.5
9.436	9.36541	9.5
10.226	8.64333	4.4
11.807	7.4888	4.9
14.312	6.18352	5.5
14.745	6.00264	2.5
15.207	5.82159	9.5
16.94	5.22959	2.5
17.54	5.05196	3.4
17.815	4.97472	2.6
18.575	4.77277	10.2
18.825	4.71005	6.7
19.144	4.63231	3.7

裝
訂
線

五、發明說明 (8)

19.708	4.50099	2.7
20.81	4.26508	100
23.824	3.73184	90.9
24.507	3.62937	7.3
25.986	3.42603	3.3
30.314	2.94599	1.9
31.832	2.80888	1.4
33.025	2.71013	1.6
33.366	2.68322	1.5
36.106	2.48562	1.3

表 4

形式 2 之安定性研究

狀態	7天	28天
70°C	99.1	99.0
40°C/75% RH	99.3	99.6

注意：表示之%係關於儲存於-70°C材料

% RH表示相對溼度百分比。

X光粉末繞射圖由配備CuK光源($\lambda = 1.54056$)之Siemens D5000 X光繞射儀於50 KV及40 mA之管負載下運作得到。分光狹縫大小為1厘米，接收狹縫為1厘米，而偵測器狹縫為0.1厘米。以Kevex固態(SiLi)偵測器收集數據。在4到35度($2-\theta$)間以0.02度之間隔寬度及3秒/間隔之最大掃描速率掃描每一樣品。

熟諳X光粉末繞射分析此藝者應了解實際測量到之 2θ (或

五、發明說明(9)

相對應之d-間隔)值，可依個別分析樣品及裝置和使用之個別分析步驟而改變。

1-(吡啶-6-羧基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶可由 WO 00/76971 或下列實例中描述之方法製備。

應了解的是本發明之二反丁烯二酸鹽可以媒合物形式(生理上可或不可忍受)分離，而因此所有這樣之媒合物均包含於本發明之範圍中。應了解的是，生理上不可忍受之媒合物仍然可用於例如純化步驟之醫藥產物的製備上。

本發明之二反丁烯二酸鹽可以任何方便途徑施用，如，消化道(經直腸或經口)，鼻子，肺，肌肉組織，或血管或經皮。二反丁烯二酸鹽可以任何方便之施用形式施用，如，錠劑，散劑，膠囊，溶液，分散液，懸浮液，糖漿，噴霧，栓劑，凝膠，乳液，貼布等。此類組合物可包含醫藥製備慣用成分，如，稀釋劑，載體，pH調整劑，甜化劑，膨脹劑，及另外之活性藥劑。用於注射或灌注之組合物以無菌並為適當溶液或懸浮液形式為佳。這樣的組合物形成本發明之另一觀點。

由此觀點看來，本發明提供包含本發明之二反丁烯二酸鹽及至少一種醫藥上可接受載體或賦形劑之醫藥組合物。此醫藥組合物亦可依需要包含至少另一種抗栓塞和/或溶栓塞劑。此化合物可符合利益與不同作用型式或溶栓塞劑之抗凝血劑形成組合療法之一部分。

由另一方面看來，本發明提供本發明之二反丁烯二酸鹽，其用於以對抗(如，治療或預防)該抑制劑反應症狀為

五、發明說明 (10)

人類或非人類動物個體(如，哺乳類，鳥類或爬蟲類個體)治療方法之藥物的製造。

由另一方面看來，本發明提供人類或非人類動物個體(如，哺乳類，鳥類或爬蟲類)以本發明之二反丁烯二酸鹽對抗因子Xa抑制劑反應症狀之治療方法，該方法包含對該個體施用有效量之本發明二反丁烯二酸鹽。

本發明化合物之劑量依治療之症狀的種類及嚴重程度，施用途徑及病患之體型及物種而定。然而一般而言，施用量由約0.01至100微莫耳/公斤體重。

此處所提之所有公開案以引用方式併入本文中。

本發明現將以下列非限定實例更進一步說明。

實驗

使用縮寫遵循 IUPAC-IUB 命名法。下列縮寫的使用遍及全文：Boc(第三丁基氧基羰基)，MeOH(甲醇)，API-MS(離子噴霧質譜儀)，THF(四氫呋喃)，DSC(差式掃描熱量分析法)及TGA(熱重力分析法)。

除非另外聲明，所有溶液濃度以%容積./%容積.表示。試劑可由數種商業來源獲得。

IR表示得到之紅外線光譜。¹NMR，NMR，¹H-NMR，或¹H NMR表示得到之質子磁場共振光譜。

API-MS(大氣壓力化學離子化質譜儀)由具有加熱噴霧器及以氮氣作為反應氣體之正離子模式PESciex API 150EX獲得。

實例 1

五、發明說明 (11)

1-(吡啶-6-羧基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶二反丁烯二酸之形式1之製備

將游離鹼溶於甲醇或95%乙醇並加熱至約50°C(例如460毫克於15毫升)。接著加入兩莫耳當量之反丁烯二酸(例如232.2毫克)。例如於甲醇中0.25M之溶液或於3毫升95%乙醇之懸浮液。接著冷卻並結晶，然後分離並乾燥，得到細針狀晶體產物，以DSC得到於約213°C之明確熔點。

實例2

1-(吡啶-6-羧基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶二反丁烯二酸鹽形式2之製備

將二反丁烯二酸鹽(15毫克)溶於50%乙醇水溶液中(EtOH:H₂O/50:50)，使用超音波幫助溶解。接著將溶劑置於室溫下隔夜蒸發。

實例2a

由形式1水中之懸浮液製備形式2

將1.5克式1之1-(吡啶-6-羧基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶二反丁烯二酸鹽懸浮於10克之蒸餾水中並攪拌24小時。5-6小時後懸浮液變得稠密，但剩餘時間繼續攪拌。將懸浮液離心以分離固體。以環己烷洗固體並於真空下在室溫中乾燥。以X光粉末繞射分析產物顯示此固體不再是形式1，而已經轉變為形式2。

實例2b

由水結晶製備形式2

將2.5克1-(吡啶-6-羧基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌

五、發明說明 (12)

啖-4-基)哌啶二反丁烯二酸鹽懸浮於25毫升水中。將懸浮液加熱至約60-70℃然後攪拌至得到清澈溶液。接著於室溫下隔夜冷卻並攪拌此清澈溶液。隔天，以過濾收集晶體並於真空中在40℃下乾燥。

中間物之製備

1-(吡啶-6-羰基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶可由WO 00/76971之實例318之方法製備。此外，其可由Boc-D-Phg-OH及1-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶如下文敘述製備。

中間物1

1-Boc-D-苯基甘胺酸基-4-(1-甲基哌啶-4-基)-哌啶。

Boc-D-Phg-OH(40.0克，159.2毫莫耳)及1-(1-甲基-哌啶-4-基)哌啶(32.1克，175.1毫莫耳)於N₂下在脫水二氯甲烷(1.5升)中漿化。接著將混合物於冰/MeOH浴中冷卻至-15℃。慢慢加入三乙基胺(26.6毫升，191.0毫莫耳)，維持溫度於-15℃，接著慢慢加入二乙基氰磷酸鹽(29.0毫升，191.0毫莫耳)，再將溫度維持於-15℃。使反應混合物隔夜回溫至室溫。接著加入飽和NaHCO₃(500毫升)終止反應，接著分離各層。以二氯甲烷(3×1升)萃取水層。結合有機層，以Na₂SO₄乾燥，於真空中過濾並濃縮得到粗油。使用(Biotage) Flash Chromatography以7.5%(MeOH中之2M NH₃)於THF中純化得到53.6克(81%)之標題化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.33 (m, 5 H), 7.12(d, J=8.1 Hz, 1 H), 5.53 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 3.31(m, 5 H), 2.72(d, J=11.3 Hz, 2

五、發明說明 (13)

H), 2.3(m, 3 H), 2.09(s, 3 H), 2.03-1.86(m, 2 H), 1.76(dt, J=9.7, 1.8 Hz, 2 H), 1.56(m, 2 H), 1.36(s, 9 H)。

IS-MS, m/e 416.27(M+1)。

對掌HPLC顯示無對消旋現象發生。

中間物2

1-D-苯基甘胺酸基-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶三氫氯酸鹽

將1-Boc-D-苯基甘胺酸基-4-(1-甲基哌啶-4-基)-哌啶(49.6克, 119.1毫莫耳)溶於脫水MeOH(1升)中並將HCl(氣體)冒泡通過溶液2小時15分, 注意白色沉澱物之產生。於真空中移除溶劑產生48.3克(95%)如灰白色泡沫之標題化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.08 (bs, 1 H), 11.03(bs, 1 H), 8.92 (bs, 2 H), 8.79(bs, 1 H), 7.54(m, 2 H), 7.47(m, 3 H), 5.66(s, 1 H), 4.49 (m, 1 H), 4.26(bd, 1 H), 3.91(bs, 2 H), 3.5-2.8(m, 9 H), 2.69(s, 3 H), 2.4-1.8(m, 4 H)。IS-MS, m/e 316.24 (M+1)。

中間物3

1-(吡啶-6-羧基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶

將吡啶-6-羧酸(16.0克, 99.3毫莫耳)及1-D-苯基甘胺酸基-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶三氫氯酸鹽(42.3克, 99.3毫莫耳)在 N_2 下於脫水二氯甲烷(1升)漿化。接著將混合物於冰/MeOH浴中冷卻至 -15°C 。慢慢加入三乙基胺(58.1毫升, 416.9毫莫耳), 將溫度維持在 -15°C , 接著慢慢加入二

五、發明說明 (14)

乙基氰磷酸鹽(18.1毫升, 119.1毫莫耳), 將溫度維持在 -15°C 。使反應混合物隔夜回溫至室溫。接著加入飽和 NaHCO_3 (500毫升)以停止反應, 接著分離各層。然後以二氯甲烷萃取水層(3×500 毫升)。結合有機層, 以 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並濃縮產生粗油。使用(Biotage) Flash Chromatography以於 CHCl_3 中8.3%(MeOH中之2 M NH_3)流析進行純化。結合包含餾分之產物並於真空中濃縮以得到45.1克(99%)之標題化合物。

^1H NMR (DMSO-d_6) δ 11.35 (s, 1 H), 8.65(d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.60-7.45(m, 5 H), 7.40-7.25(m, 3 H), 6.48(t, $J=2.0$ Hz, 1 H), 6.09(t, $J=7.7$ Hz, 1 H), 3.5 (m, 3 H), 2.72(d, $J=11.3$ Hz, 2 H), 2.40(m, 2 H), 2.09(s, 3 H), 2.05(m, 2 H), 1.77(dt, $J=1.1, 10.2$ Hz, 2 H), 1.59(d, $J=11.3$ Hz, 2 H), 1.31 (m, 2 H)。

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 168.0, 166.4, 138.0, 135.1, 129.9, 128.4, 128.2, 128.0, 127.6, 126.6, 119.4, 118.1, 111.5, 101.2, 79.1, 60.6, 54.7, 53.7, 48.5, 48.3, 45.8, 45.4, 42.2, 27.7, 27.6。

IS-MS, m/e 459.26($M+1$)。

$[\alpha]_D^{20} = -73.08 (c=0.02, \text{MeOH})$ 。

一部分游離鹼由氯仿-乙酸乙酯溶劑系統中以顯微鏡雙折射之晶體材料分離出來。由DSC及TGA, 頃發現此媒合物每莫耳游離鹼包含0.5莫耳之氯仿。頃發現氯仿媒合物具有於約 $148-158^{\circ}\text{C}$ 具有寬吸熱帶, 接著出現之更尖吸熱帶(於

五、發明說明 (15)

194.4°C 之峰) 為該去媒合游離鹼之熔點。

比較實例 1

1-(吡啶-6-羧基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶氫氯酸鹽

於 0°C 下將 Et₂O (32.2 毫升, 32.2 毫莫耳) 中之 HCl 加入 1-(吡啶-6-羧基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶 (14.5 克, 31.6 毫莫耳) 於脫水二氯甲烷 (300 毫升) 及脫水 MeOH (150 毫升) 之溶液中。大約 5 分鐘後, 於真空中移除溶劑生成 15.1 克 (96%) 之標題化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1 H), 10.3 (bs, 1 H), 8.68 (m, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.6-7.4 (m, 5 H), 7.4-7.3 (m, 3 H), 6.48 (s, 1 H), 6.11 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 4.08 (bs, 1 H), 3.6-1.5 (bm, 15 H), 2.66 (s, 3 H)。

IS-MS, m/e 459.26 (M+1)。

[α]_D²⁰ = -83.67 (c=0.01, MeOH)。

C₂₇H₃₃N₅O₂•1.1 HCl•1.7 H₂O 之分析：

計算：C, 61.03；H, 7.30；N, 13.18；Cl, 7.34；

發現：C, 60.95；H, 6.91；N, 13.03；Cl, 7.00。

頃發現以上述方法製備之產物為單氫氯酸鹽且為非晶形。以顯微鏡分析顯示玻璃狀之非雙折射粒子；而以 DSC 分析則無法顯示其熔點，與非晶形材料之性質一致。使用微量天平流動系統將該起始物循環通過等溫蒸氣壓測定器，其中材料先熔解再乾燥。在乾燥後，產生以顯微鏡雙折射之晶體，而新結晶之吸濕材料顯示約 174°C 之熔點。

四、中文發明摘要 (發明之名稱: 醫藥化合物)

1-(吲哚-6-羰基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪二反丁烯二酸鹽形成穩定晶體鹽, 其係為一種絲胺酸蛋白酶, 因子Xa之抑制劑, 可用於心血管疾病之治療。

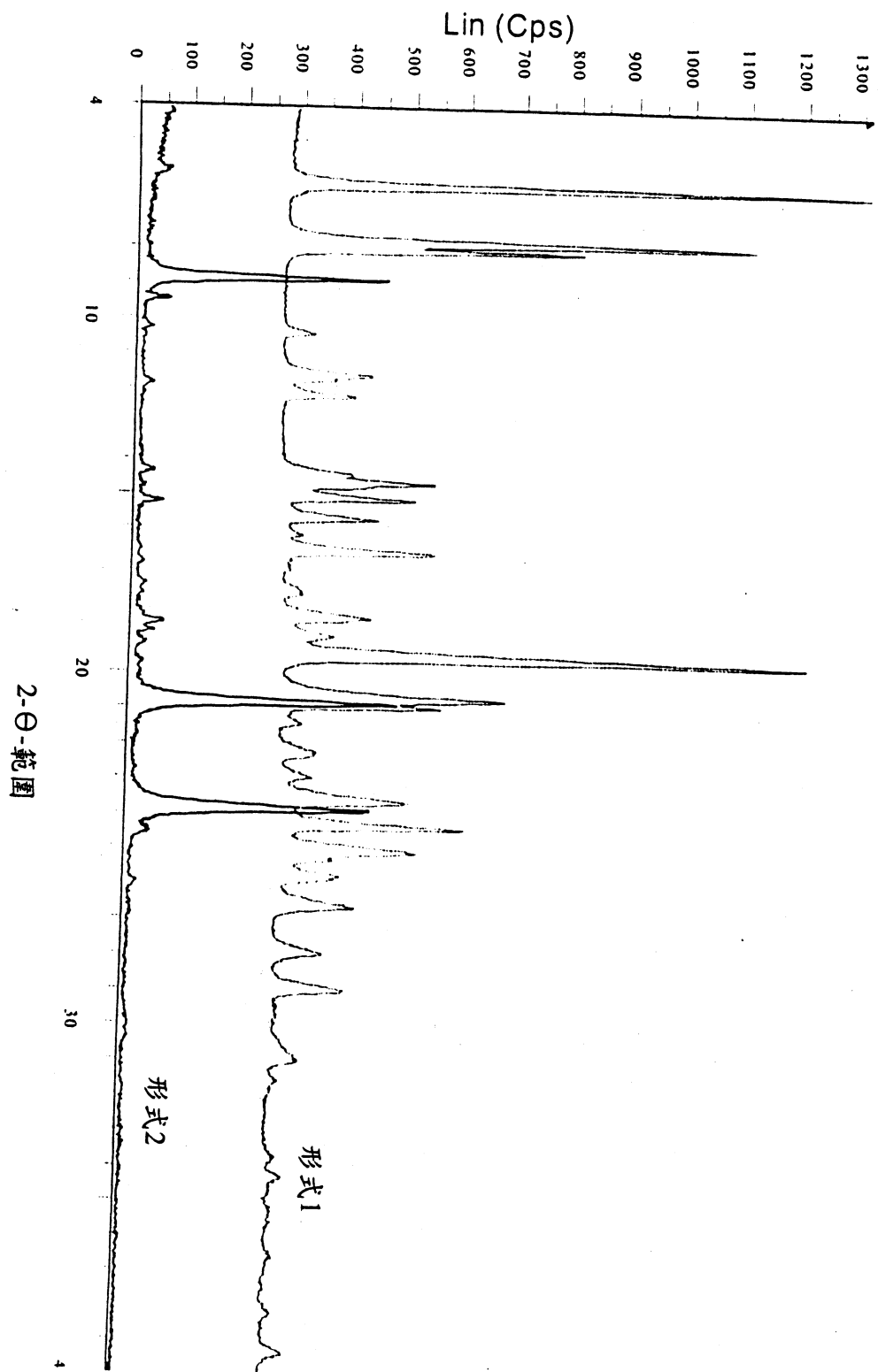
PHARMACEUTICAL COMPOUND

英文發明摘要 (發明之名稱:)

1-(Indole-6-carbonyl-D-phenylglyciny1)-4-(1-methylpiperidin-4-yl)piperazine Difumarate forms a stable crystalline salt and is an inhibitor of the serine protease, Factor Xa, useful in the treatment of cardiovascular disorders.

六、申請專利範圍

1. 一種1-(吡啶-6-羧基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶二反丁烯二酸鹽。
2. 一種晶體形式之1-(吡啶-6-羧基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶二反丁烯二酸鹽。
3. 一種1-(吡啶-6-羧基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶二反丁烯二酸鹽之晶體型式，其具有於 $2\theta = 6.280$ ， 7.830 ，及 19.513 處產生尖，強峰之X光粉末繞射圖。
4. 一種1-(吡啶-6-羧基-D-苯基甘胺酸基)-4-(1-甲基哌啶-4-基)哌啶二反丁烯二酸鹽之晶體型式，其具有於 $2\theta = 8.833$ ， 20.810 ，及 23.824 處產生尖，強峰之X光粉末繞射圖。
5. 一種醫藥組合物，其包含申請專利範圍第1至4項中任一項之二反丁烯二酸鹽與至少一種醫藥上可接受載體或賦形劑。
6. 一種用於治療人類或非人類動物個體栓塞疾病之醫藥組合物，其包含醫藥上可接受量之申請專利範圍第1至4項中任一項之二反丁烯二酸鹽與至少一種醫藥上可接受載體或賦形劑。



15