



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102056923 B

(45) 授权公告日 2013. 11. 06

(21) 申请号 200980121859. 5

A61K 31/5377(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 06. 03

A61P 7/02(2006. 01)

(30) 优先权数据

102008028071. 2 2008. 06. 12 DE

(56) 对比文件

CN 1772751 A, 2006. 05. 17, 说明书第 1-120 页.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2010. 12. 10

CN 1906191 A, 2007. 01. 31, 说明书第 1-8

页.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2009/003952 2009. 06. 03

WO 2007039132 A1, 2007. 04. 12, 说明书第 1-9 页.

(87) PCT 申请的公布数据

W02009/149851 DE 2009. 12. 17

审查员 王健

(73) 专利权人 拜耳知识产权有限责任公司

地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 A·格鲁嫩贝格 K·芬里希

O·奎肯贝格 C·罗伊特 B·凯尔

K·S·古舒尔斯特 E·J·斯蒂尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 石克虎 林森

(51) Int. Cl.

C07D 413/14(2006. 01)

权利要求书2页 说明书16页 附图7页

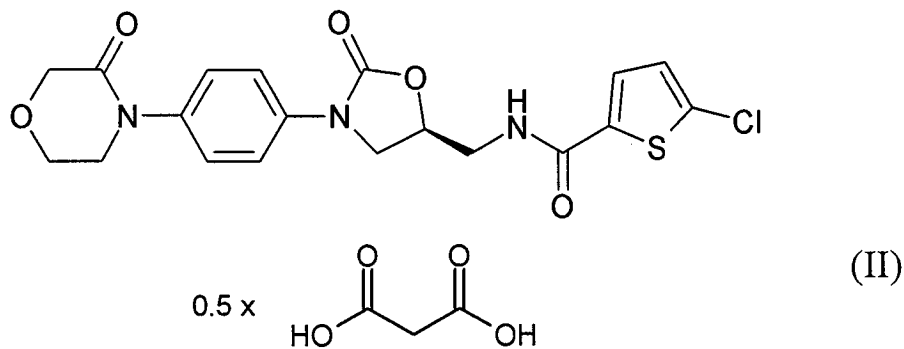
(54) 发明名称

利伐沙班和丙二酸的新的共晶体化合物

(57) 摘要

本 发 明 涉 及 5- 氯 -N-({(5S)-2- 氧代 -3-[4-(3- 氧代 -4- 吗啉基) 苯基]-1,3- 噁唑烷 -5- 基} 甲基)-2- 噻吩甲酰胺(利伐沙班)和丙二酸的新的共晶体化合物,涉及它的制备方法,含有该化合物的药物和它们用于对抗疾病的用途。

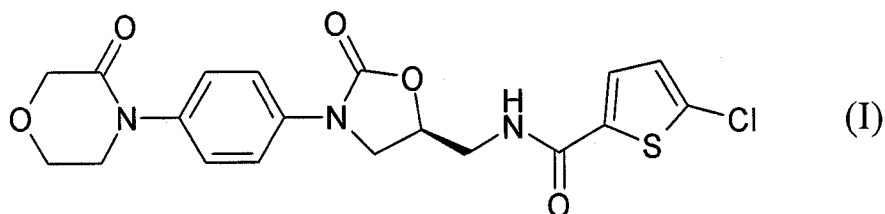
1. 式 (II) 的化合物利伐沙班 / 丙二酸共晶体：



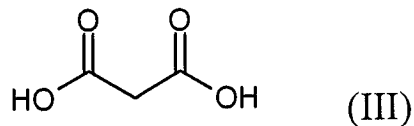
特征在于该化合物的 X 射线衍射图在 3.5, 11.9, 13.4, 15.8, 18.7, 19.3, 21.1, 21.4, 22.0, 22.4, 24.0, 27.0, 27.5, 28.7, 29.6, 31.0, 32.6, 36.2 的  $2-\theta$  角具有反射。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 特征在于该化合物的拉曼光谱具有在  $1617\text{cm}^{-1}$  的峰。

3. 用于制备式 (II) 的化合物的方法, 特征在于, 在  $50^{\circ}\text{C}$  -  $90^{\circ}\text{C}$  的温度, 将变体 I 形式的式 (I) 的活性成分利伐沙班



与式 (III) 的反应物丙二酸

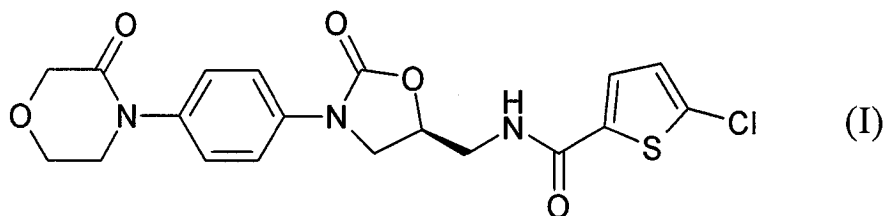


溶解在惰性溶剂中, 并且将该溶剂蒸发。

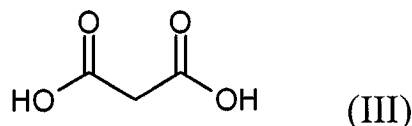
4. 根据权利要求 3 的方法, 特征在于变体 I 形式的式 (I) 的活性成分利伐沙班和式 (III) 的反应物丙二酸是以摩尔比 1 : 1 来使用的。

5. 根据权利要求 3 或 4 的方法, 特征在于, 在该溶剂蒸发之前, 向该溶液中种入式 (II) 化合物的晶体。

6. 用于制备式 (II) 化合物的方法, 特征在于, 在  $20^{\circ}\text{C}$  -  $25^{\circ}\text{C}$  的温度, 将变体 I 形式的式 (I) 的活性成分利伐沙班



与式 (III) 的反应物丙二酸



悬浮在惰性溶剂中,并且将沉淀物分离。

7. 根据权利要求 1-2 中任一项的化合物,其用于治疗 and / 或预防疾病。

8. 根据权利要求 1-2 中任一项的化合物用于治疗 and / 或预防血栓栓塞性疾病的药物制备的用途。

9. 根据权利要求 1-2 中任一项的化合物用于防止体外血液凝结的用途。

10. 药物,其包含根据权利要求 1-2 中任一项的化合物,连同惰性无毒的药学上合适的辅助剂。

11. 药物,其包含根据权利要求 1-2 中任一项的化合物,连同另外的活性成分。

12. 根据权利要求 10 或者 11 的药物,其用于治疗 and / 或预防血栓栓塞性疾病。

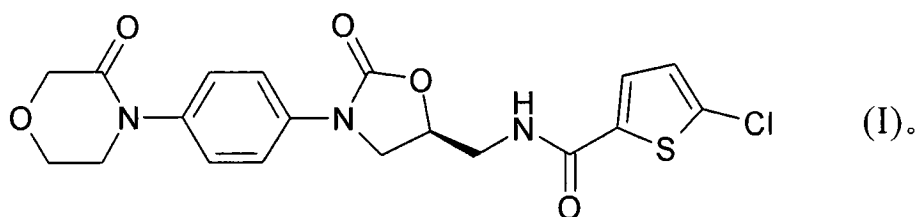
13. 用于防止体外血液凝结的方法,特征在于加入抗凝结有效量的根据权利要求 1-2 中任一项的化合物。

## 利伐沙班和丙二酸的新的共晶体化合物

[0001] 本发明涉及 5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)-2-噻吩甲酰胺(利伐沙班)和丙二酸的新的共晶体(Cokristall)化合物,涉及它的制备方法,含有该化合物的药物和它们用于控制疾病的用途。

[0002] 化合物 5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)-2-噻吩甲酰胺(利伐沙班)从 W001/47919 中是已知的,并且对应于式(I):

[0003]

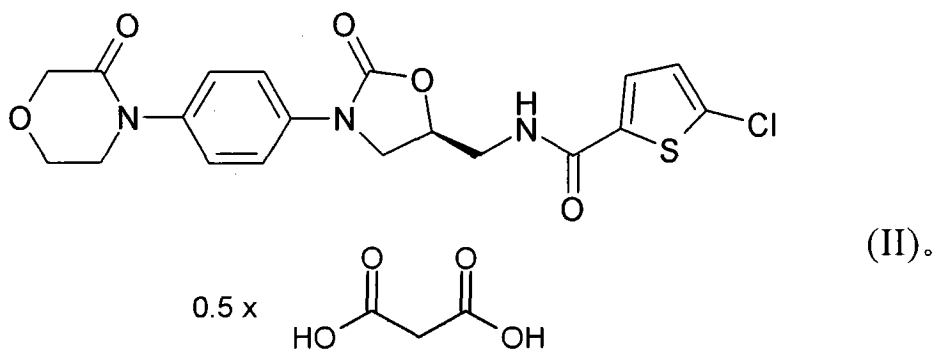


[0004] 该式(I)的化合物是凝血因子 Xa 的低分子量口服抑制剂,其能够用于预防、二级预防和/或治疗不同的血栓栓塞性疾病(参见 W001/47919,其的公开内容在此引入作为参考),特别是心肌梗塞,心绞痛(包括不稳定的心绞痛),在血管成形术或者主动脉冠状动脉分流术之后的再闭塞和再狭窄,脑卒中,短暂性脑缺血发作,外周动脉闭塞性疾病,肺栓塞或者深静脉血栓形成。

[0005] 该式(I)的化合物可以如 W001/47919 所述来制备。这里,式(I)的化合物是以下文中称作变体 I 的晶体变体来获得的。变体 I 的熔点是 230°C,并且具有特征性 X 射线衍射图,IR 光谱,拉曼光谱,FIR 光谱,NIR 光谱和 <sup>13</sup>C 固体 NMR 谱(表 1-7,图 1-7)。

[0006] 本发明提供式(II)的化合物利伐沙班/丙二酸共晶体:

[0007]



[0008] 令人惊讶的是,式(II)的利伐沙班/丙二酸共晶体具有为变体 I 形式的式(I)的化合物的溶解度的 2.5 倍高的溶解度。

[0009] 通过根据本发明使用所述化合物作为式(II)的利伐沙班/丙二酸共晶体化合物,保证了与已知的变体 I 形式的式(I)的化合物相比,实现了 2.5 倍的更高溶解度。

[0010] 图 1: DSC(连续线)和 TGA(虚线)热分析图

[0011] A) 利伐沙班/丙二酸共晶体

[0012] B) 利伐沙班变体 I

[0013] C) 丙二酸

[0014] 图 2:利伐沙班 / 丙二酸共晶体,利伐沙班变体 I,和丙二酸的 X 射线衍射图 (从上到下)

[0015] 图 3:利伐沙班 / 丙二酸共晶体,利伐沙班变体 I,和丙二酸的 IR 光谱 (从上到下)

[0016] 图 4:利伐沙班 / 丙二酸共晶体,利伐沙班变体 I,和丙二酸的拉曼光谱 (从上到下)

[0017] 图 5:利伐沙班 / 丙二酸共晶体,利伐沙班变体 I,和丙二酸的 FIR 光谱 (从上到下)

[0018] 图 6:利伐沙班 / 丙二酸共晶体,利伐沙班变体 I,和丙二酸的 NIR 光谱 (从上到下)

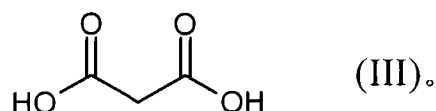
[0019] 图 7:利伐沙班 / 丙二酸共晶体,利伐沙班变体 I,和丙二酸的  $^{13}\text{C}$ -MASNMR 谱 (从上到下)

[0020] 共晶体:共晶体是混合晶体 (Mischkristall),其由两种不同的成分组成 (A. I. Kitaigorodskii, Mixed crystals, Springer-Verlag, 纽约, 1984), 其在室温是固体 (C. B. Aakeröy, D. J. Salmon, Building cocrystals with molecular sense and supramolecular sensibility, Cryst. Eng. Comm. 7 (2005) 439-448)。

[0021] 与变体 I 形式的式 (I) 化合物和式 (III) 的丙二酸相比,式 (II) 的利伐沙班 / 丙二酸共晶体具有明显不同的 X 射线衍射图, IR 光谱, NIR 光谱, FIR 光谱, 拉曼光谱和  $^{13}\text{C}$  固体 NMR 谱 (图 2-7)。式 (II) 的化合物在  $160^{\circ}\text{C}$  熔融, 在大约  $115^{\circ}\text{C}$  转变, 因此明显不同于变体 I 形式的式 (I) 的化合物 (熔点  $230^{\circ}\text{C}$ ) 和式 (III) 的丙二酸 (熔点大约  $135^{\circ}\text{C}$ , 转变点大约  $85-110^{\circ}\text{C}$ )。与变体 I 形式的式 (I) 的化合物不同, 式 (II) 的化合物的质量损失是 14%。

[0022] 丙二酸, 式 (III) 的化合物

[0023]



[0024] 单一晶体结构分析证实利伐沙班 / 丙二酸共晶体是以摩尔比 2 : 1 存在的 (表 8)。

[0025] 本发明此外提供了式 (II) 的化合物利伐沙班 / 丙二酸共晶体, 其在 X 射线衍射图中在  $15.8$  的  $2-\theta$  角具有反射。

[0026] 本发明此外提供了式 (II) 的化合物利伐沙班 / 丙二酸共晶体, 其在拉曼光谱中具有在  $1617\text{cm}^{-1}$  的峰。

[0027] 在药物配制剂中, 本发明的式 (II) 化合物是以高纯度来使用的。出于稳定性的原因, 药物配制剂主要包含式 (II) 的化合物和不含较大比例的任何其它形式例如诸如式 (II) 化合物的另外变体或者溶剂合物。优选该药物包含大于 90 重量%, 特别优选大于 95 重量%的式 (II) 的化合物, 基于所存在的式 (II) 的化合物总量。

[0028] 本发明此外提供式 (II) 化合物用于治疗 and / 或预防疾病, 优选血栓栓塞性疾病和 / 或血栓栓塞并发症的用途。

[0029] 在本发明的范围内, “血栓栓塞性疾病” 尤其包括疾病例如具有 ST 段抬高型

(STEMI) 和不具有 ST 段抬高型 (非 STEMI) 的心肌梗塞, 稳定的心绞痛, 不稳定的心绞痛, 冠状动脉介入治疗例如血管成形术或者主动脉冠状动脉分流术之后的再闭塞和再狭窄, 周边动脉闭塞性疾病, 肺栓塞, 深静脉血栓和肾静脉血栓, 短暂性脑缺血发作, 和血栓形成性和血栓栓塞性脑卒中。

[0030] 本发明的化合物因此还适于预防和治疗心源性血栓栓塞, 例如诸如脑缺血, 中风和全身血栓栓塞和缺血, 在患有急性的、间歇性的或者持续性的心律不齐例如诸如心房纤维颤动的患者情况下, 和患有心电复律的患者, 此外在患有心脏瓣膜疾病或者具有人造心脏瓣膜的患者情况下。另外, 本发明的化合物适于治疗弥散性血管内凝块 (DIC)。

[0031] 血栓栓塞并发症此外在微血管溶血性贫血, 体外血液循环例如血液透析, 和心脏瓣膜修复术情况下发生。

[0032] 此外, 本发明的化合物还适于预防和 / 或治疗动脉粥样硬化血管疾病和炎症性疾病例如运动系统风湿性疾病, 和另外还适于预防和 / 或治疗阿尔茨海默氏病。此外, 本发明的化合物能够用于抑制肿瘤生长和转移形成, 微血管病, 老年性黄斑变性, 糖尿病视网膜病, 糖尿病肾病和其它微脉管疾病, 和用于防止和治疗血栓栓塞并发症, 例如诸如肿瘤患者, 特别是进行了大的外科介入或者化学 - 或者放射治疗的这些肿瘤患者的静脉血栓栓塞。

[0033] 本发明的化合物另外还能够用于防止体外凝结, 例如用于保存血液和血浆产品, 用于清洁 / 预处理导液管和其它医学辅助工具和装置, 用于涂覆在体内或者体外使用的医学辅助工具和器械或者在生物样品 (其包含因子 Xa) 中的人造表面。

[0034] 本发明此外提供本发明的化合物用于治疗和 / 或预防疾病, 特别是前述疾病的用途。

[0035] 本发明此外提供本发明的化合物用于治疗和 / 或预防疾病, 特别是前述疾病的药物制备的用途。

[0036] 本发明此外提供一种治疗和 / 或预防疾病, 特别是前述疾病, 的方法, 其中使用抗凝结有效量的本发明的化合物。

[0037] 本发明此外提供一种防止体外血液凝结, 特别是在保存包含因子 Xa 的血液或者生物样品的情况下, 其特征在于加入抗凝结有效量的本发明的化合物。

[0038] 本发明此外提供一种药物, 其包含本发明的化合物和一种或多种另外的活性成分, 具体用于治疗和 / 或预防前述疾病。作为合适的活性成分的组合例举并且优选提到的是:

[0039] ●降脂剂, 特别是 HMG-CoA-(3- 羟基 -3- 甲基戊二酰基 - 辅酶 A)- 还原酶抑制剂;

[0040] ●冠状动脉治疗剂 / 血管扩张剂, 特别是 ACE (血管紧张素转化酶) 抑制剂; AII (血管紧缩素 II) 受体拮抗剂;  $\beta$ - 肾上腺素受体拮抗剂;  $\alpha$ -1- 肾上腺素受体 - 拮抗剂; 利尿剂; 钙通道阻断剂; 引起环状单磷酸鸟苷 (cGMP) 增加的物质, 例如诸如可溶性鸟苷酸环化酶的刺激剂;

[0041] ●血浆酶原活化剂 (溶血栓剂 / 纤维蛋白溶解剂) 和提高血栓溶解 / 纤维蛋白溶解的化合物例如该血浆酶原活化剂抑制剂 (PAI 抑制剂) 或者凝血酶活化的纤维蛋白溶解抑制剂 (TAFI 抑制剂);

[0042] ●具有抗凝结活性的物质（抗凝血剂）；

[0043] ●抑制血小板聚集的物质（血小板聚集抑制剂，凝血细胞聚集抑制剂）；

[0044] ●和纤维蛋白原受体拮抗剂（糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剂）。

[0045] 本发明此外提供药物，其包含本发明的化合物，通常连通一种或多种惰性无毒的药理学上合适的辅助剂，以及它们用于上述目的之用途。

[0046] 该本发明的化合物可以全身和 / 或局部起作用。为此目的，它可以通过合适的方式给药，例如诸如口服，肠胃外给药，肺用的，鼻用的，舌下的，向舌的，口腔的，直肠的，皮用的，经皮的，结膜的，耳用的或者作为植入物或者支架。

[0047] 对于这些给药途径来说，本发明的化合物能够以合适的给药形式来给药。

[0048] 对于口服给药来说，根据现有技术的起作用的给药剂型，快速的释放本发明的化合物和 / 或处于改进的剂型中，其包含式 (II) 的化合物，例如诸如，药片（无包衣的或者有包衣的药片，例如带有肠溶性包衣或者延迟溶解或者不溶解的包衣，其控制本发明化合物的释放），在口腔中快速分解的药片和 / 或膜片 / 板片，膜 / 冻干剂，胶囊（例如硬或者软明胶胶囊），锭剂，颗粒，丸药，粉末，悬浮剂或者气溶胶是合适的。

[0049] 肠胃外给药可以绕过吸收步骤来进行（例如静脉内，动脉内，心脏内，脊柱内或者腰内）或者在包含吸收步骤情况下（例如肌肉用，皮下用，皮内用，经皮用或者腹膜内）。对于胃肠外给药来说，合适的给药剂型是悬浮剂、冻干剂或者消毒过的粉末形式的注射和输液制剂等等。

[0050] 对于其它给药途径来说，合适的是例如吸入药物剂型（粉末吸入剂，喷雾剂等），向舌，舌下或者口腔给药的药片，膜片 / 板片或者胶囊，栓剂，耳朵或者眼睛制剂，阴道胶囊，含水悬浮剂（洗剂，震荡合剂），亲油性悬浮剂，药膏，霜剂，经皮治疗系统（例如贴剂），乳液，糊，泡沫，扑粉，植入物或者支架。

[0051] 优选给出的是口服或者胃肠外给药，特别是口服给药。

[0052] 本发明的化合物可以转化成所述的给药剂型。这可以以本身已知的方式，通过与惰性的无毒的药理学上合适的辅助剂混合来进行。这些辅助剂包括载体（例如微晶纤维素，乳糖，甘露醇），溶剂（例如液体聚乙二醇），乳化剂和分散剂或者润湿剂（例如十二烷基硫酸钠，聚氧山梨聚糖油酸酯），粘合剂（例如聚乙烯吡咯烷酮），合成的和天然的聚合物（例如清蛋白），稳定剂（例如抗氧化剂例如诸如抗坏血酸），着色剂（例如无机颜料例如诸如氧化铁）和味道和 / 或气味矫正剂。

[0053] 通常在肠胃外给药的情况中，已经被证明有利的是给药量为大约 0.001-1mg/kg 体重，优选大约 0.01-0.5mg/kg 体重，来达到有效的结果。在口服给药的情况中，剂量是大约 0.01-100mg/kg 体重，优选大约 0.01-20mg/kg 体重和非常特别优选 0.1-10mg/kg 体重。

[0054] 虽然如此，但是可以任选的根据需要来偏离所述的量，即，取决于体重，给药途径，个体对于该活性成分的反应，制剂类型和给药进行的时间点或者间隔。因此，在一些情况中，小于上述最小量是足够的，而在其它情况中，必须超过所述的上限。如果给药了较大的量，则建议在一天将它们分成多个单次给药。

[0055] 本发明此外提供一种制备式 (II) 的化合物利伐沙班 / 丙二酸共晶体的方法，其中，在 50℃ -90℃ 的温度，将变体 I 形式的式 (I) 的活性成分利伐沙班和式 (III) 的反应物丙二酸溶解在惰性溶剂中，并且蒸发该溶剂。

[0056] 本发明此外提供一种制备式 (II) 的化合物利伐沙班 / 丙二酸共晶体的方法, 其中在 50℃ -90℃ 的温度, 将变体 I 形式的式 (I) 的活性成分利伐沙班和式 (III) 的反应物丙二酸以摩尔比 1 : 1 溶解在惰性溶剂中。该溶剂优选在 20℃ -25℃ 蒸发。这产生了式 (II) 的化合物利伐沙班 / 丙二酸共晶体。

[0057] 本发明此外提供一种制备式 (II) 的化合物利伐沙班 / 丙二酸共晶体的方法, 其中将变体 I 形式的式 (I) 的活性成分利伐沙班在搅拌和加热下 ( 优选 50℃ -90℃ ) 溶解到惰性溶剂中, 并且向该热溶液中加入 1.5 当量的式 (III) 的丙二酸。该溶液的体积优选在 50℃ -90℃ 减少到大约一半, 将该溶液转移到另一个容器中, 并且密封该容器。将该溶液冷却到温度 20℃ -25℃ 保持 4 小时。分离和干燥的所形成的晶体。这产生了式 (II) 的化合物利伐沙班 / 丙二酸共晶体。

[0058] 本发明此外提供一种制备式 (II) 的化合物利伐沙班 / 丙二酸共晶体的方法, 其中在 50℃ -90℃ 的温度, 将变体 I 形式的式 (I) 的活性成分利伐沙班和式 (III) 的反应物丙二酸以摩尔比 1 : 1 溶解在惰性溶剂中。体积优选在 50℃ -90℃ 减少到大约一半, 向该热溶液中种入式 (II) 的化合物利伐沙班 / 丙二酸共晶体的晶体。将该热溶液在大约 15 分钟内冷却, 优选冷却到 20℃ -25℃。分离和干燥沉淀物。这产生了式 (II) 的化合物利伐沙班 / 丙二酸共晶体。

[0059] 本发明此外提供一种制备式 (II) 的化合物利伐沙班 / 丙二酸共晶体的方法, 其中制备式 (III) 的反应物丙二酸在惰性溶剂中的饱和溶液, 将变体 I 形式的式 (I) 的活性成分利伐沙班优选在 50℃ -90℃ 溶解到该溶液中。缓慢将冷却该溶液, 优选冷却到 20℃ -25℃。大约 2h 后, 抽吸过滤沉淀物, 并且干燥。这产生了式 (II) 的化合物利伐沙班 / 丙二酸共晶体。

[0060] 本发明此外提供一种制备式 (II) 的化合物利伐沙班 / 丙二酸共晶体的方法, 其中在 20℃ -25℃ 的温度, 将变体 I 形式的式 (I) 的活性成分利伐沙班和式 (III) 的反应物丙二酸悬浮在惰性溶剂中, 并且分离沉淀物。

[0061] 本发明此外提供一种制备式 (II) 的化合物利伐沙班 / 丙二酸共晶体的方法, 其中制备式 (III) 的反应物丙二酸在惰性溶剂中的溶液, 将变体 I 形式的式 (I) 的活性成分利伐沙班优选在 20℃ -25℃ 悬浮到该溶液中。将该悬浮剂在密闭容器中搅拌至少 48h, 优选 20℃ -25℃。分离和干燥沉淀物。这产生了式 (II) 的化合物利伐沙班 / 丙二酸共晶体。

[0062] 合适的惰性溶剂是低级醇, 例如诸如乙醇, 2- 丙醇或者 2,2,2- 三氟乙醇, 或者酮类, 例如诸如丙酮, 或者其它溶剂, 例如诸如乙腈。优选给出的是 2,2,2- 三氟乙醇或者丙酮。

[0063] 式 (II) 的化合物利伐沙班 / 丙二酸共晶体优选是如下来制备的: 其中, 优选在 50℃ -90℃, 将式 (III) 丙二酸和变体 I 的式 (I) 的活性成分利伐沙班以摩尔比 1 : 1 溶解在 2,2,2- 三氟乙醇中。该溶液的体积减少到大约一半。向该热溶液中种入式 (II) 的利伐沙班 / 丙二酸共晶体的晶体所获的沉淀物经分离和干燥。这产生了式 (II) 的化合物利伐沙班 / 丙二酸共晶体。

[0064] 下面的试验和实施例中的百分比除非另有指示, 否则是重量百分比; 份数是重量份; 液 / 液溶液的溶剂比率, 稀释比率和所述的浓度在每种情况中是基于体积的。

[0065] 工作实施例

[0066] 该热分析图是使用来自Perkin-Elmer的Diamond DSC或者Pyris-1 差示扫描量热计和Pyris-1 热重分析仪来获得的。X 射线衍射图是记录在SToe 透射衍射计中的。<sup>13</sup>C MAS NMR 谱是用来自 Bruker 的 DMX 300 核磁共振分光光度计来记录的。IR, FIR, NIR 和拉曼光谱是使用来自 Bruker 的傅立叶分光光度计 Tensor 27/Miracle ATR(IR), IFS 66v(FIR), Vector 22/N(NIR) 和 RFS 100(拉曼) 来记录的。

[0067] 实施例 1:变体 I 形式的式 (I) 的利伐沙班

[0068] 标题化合物的变体 I 的制备如 W001/47919 所述。

[0069] 实施例 2:利伐沙班 / 丙二酸共晶体的制备

[0070] 实施例 2.1

[0071] 将 27mg 的变体 I 形式的式 (I) 的利伐沙班溶解在 3ml 的 2,2,2- 三氟乙醇中,将该溶液通过 0.2 μm 注射过滤器进行过滤。将 0.2ml 的丙二酸溶液 [75mg 丙二酸,在 2ml 甲醇中] 加入到该溶液中。将该溶液在室温蒸发,并干燥所形成的晶体。用拉曼光谱检查该晶体,其对应于式 (II) 的标题化合物。

[0072] 实施例 2.2

[0073] 将 87mg 的变体 I 形式的式 (I) 的利伐沙班在搅拌并且加热到 70℃ -80℃ 情况下溶解在 0.45ml 的 2,2,2- 三氟乙醇中。向该热溶液中加入 30mg 式 (III) 的丙二酸。通过加热该开口容器,将该溶液的体积减少到大约 0.2ml,然后将该热溶液转移到另一个玻璃容器中。封闭该容器,并且冷却到室温。4h 后,抽吸过滤出所形成的沉淀物。将该晶体在 20℃ -25℃ 空气干燥。用拉曼光谱检查该晶体,其对应于式 (II) 的标题化合物。

[0074] 实施例 2.3

[0075] 将 87mg 的变体 I 形式的式 (I) 的利伐沙班和 21mg 式 (III) 的丙二酸在搅拌并且加热到 70℃ -80℃ 情况下溶解在 0.5ml 的 2,2,2- 三氟乙醇中。通过加热该开口容器,将该溶液的体积减少到大约 0.15ml,向该热溶液中种入式 (II) 的利伐沙班 / 丙二酸共晶体的晶体。在 15-20 分钟内,将该溶液冷却到室温。抽吸过滤出所形成的沉淀物,并且在 20℃ -25℃ 空气干燥。用拉曼光谱检查该沉淀物,其对应于式 (II) 的标题化合物。

[0076] 实施例 2.4

[0077] 将 871mg 的变体 I 形式的式 (I) 的利伐沙班和 208mg 式 (III) 的丙二酸悬浮在 5ml 的 2,2,2- 三氟乙醇中,加热到 70℃ -80℃,进行溶解。通过在 70℃ -80℃ 加热该溶液,蒸发到大约 2.5ml。向该热溶液中种入式 (II) 的利伐沙班 / 丙二酸共晶体的晶体,并且在 20 分钟内冷却到室温。抽吸过滤出所形成的沉淀物,并且在 20℃ -25℃ 空气干燥。用拉曼光谱检查该沉淀物,其对应于式 (II) 的标题化合物。

[0078] 实施例 2.5

[0079] 将 17g 的变体 I 形式的式 (I) 的利伐沙班和 4g 式 (III) 的丙二酸悬浮在 100ml 的 2,2,2- 三氟乙醇中,加热到 50℃ -90℃,进行溶解。通过在 50℃ -90℃ 加热该溶液,蒸发到大约 50ml。向该热溶液中种入式 (II) 的利伐沙班 / 丙二酸共晶体的晶体,并且在 20 分钟内冷却到室温。抽吸过滤出所形成的沉淀物,并且在 20℃ -25℃ 空气干燥。用拉曼光谱检查该沉淀物,其对应于式 (II) 的标题化合物。

[0080] 实施例 2.6

[0081] 将 800mg 式 (III) 的丙二酸溶解在 3ml 丙酮中,将该溶液放置一整夜。将 33mg 变

体 I 形式的式 (I) 的利伐沙班加入到 2ml 的该溶液中, 并且悬浮在其中。将该悬浮剂在室温在封闭容器中搅拌 48h。抽吸过滤出所形成的晶体, 并且在 20℃ -25℃ 空气干燥。用拉曼光谱检查该沉淀物, 其对应于式 (II) 的标题化合物。

[0082] 实施例 2.7

[0083] 制备式 (III) 的丙二酸在丙酮中的饱和溶液。将该溶液在 20℃ -25℃ 搅拌 12h, 使用折叠过滤器滤出未溶解的残留物。将 3ml 的该饱和丙二酸溶液加入到 103mg 的变体 I 形式的式 (I) 的利伐沙班中, 该利伐沙班在 50℃ -90℃ 在回流下溶解到该溶液中。在 2h 内将该溶液冷却到室温。抽吸过滤出所形成的沉淀物, 并且在 20℃ -25℃ 空气干燥。用拉曼光谱检查该晶体, 其对应于式 (II) 的标题化合物。

[0084] 实施例 2.8

[0085] 制备式 (III) 的丙二酸在乙醇中的饱和溶液。将该溶液在 20℃ -25℃ 搅拌 12h, 使用折叠过滤器滤出未溶解的残留物。将 3ml 的该饱和丙二酸溶液加入到 103mg 的变体 I 形式的式 (I) 的利伐沙班中, 该利伐沙班在 50℃ -90℃ 在回流下溶解到该溶液中。在 2h 内将该溶液冷却到室温。抽吸过滤出所形成的沉淀物, 并且在 20℃ -25℃ 空气干燥。用拉曼光谱检查该沉淀物, 其对应于式 (II) 的标题化合物。

[0086] 实施例 2.9

[0087] 制备式 (III) 的丙二酸在 2-丙醇中的饱和溶液。将该溶液在 20℃ -25℃ 搅拌 12h, 使用折叠过滤器滤出未溶解的残留物。将 3ml 的该饱和丙二酸溶液加入到 103mg 的变体 I 形式的式 (I) 的利伐沙班中, 该利伐沙班在 50℃ -90℃ 在回流下溶解到该溶液中。在 2h 内将该溶液冷却到室温。抽吸过滤出所形成的沉淀物, 并且在 20℃ -25℃ 空气干燥。用拉曼光谱检查该沉淀物, 其对应于式 (II) 的标题化合物。

[0088] 实施例 2.10

[0089] 制备式 (III) 的丙二酸在乙腈中的悬浮剂 [1.7g 丙二酸在 6ml 乙腈中]。将该悬浮剂在 20℃ -25℃ 搅拌 12h。将 4ml 的该丙二酸悬浮剂加入到 103mg 的变体 I 形式的式 (I) 的利伐沙班中, 该混合物在室温搅拌 4.5 天。抽吸过滤出所形成的晶体, 并且在 20℃ -25℃ 空气干燥。用拉曼光谱检查该晶体, 其对应于式 (II) 的标题化合物。

[0090] 表 1: 差示扫描量热法和热重法

[0091]

|           | 利伐沙班/<br>丙二酸共晶体 | 利伐沙班<br>变体 I | 丙二酸    |
|-----------|-----------------|--------------|--------|
| 熔点[℃]     | 230             | 230          | 135    |
| 转变点[℃]    | 170             | -            | 85-110 |
| 质量损失[重量%] | 14              | 0.1          | <0.5   |

[0092] 表 2: X 射线衍射法

[0093]

| 最大峰                          |                       |                  |
|------------------------------|-----------------------|------------------|
| 利伐沙班/丙二酸共晶<br>体[2 $\theta$ ] | 利伐沙班变体 I[2 $\theta$ ] | 丙二酸[2 $\theta$ ] |
| 3.5                          | 9.0                   | 11.3             |
| 11.9                         | 12.0                  | 17.4             |
| 13.4                         | 14.3                  | 17.7             |
| 15.8                         | 16.5                  | 18.7             |
| 18.7                         | 17.4                  | 23.1             |
| 19.3                         | 19.5                  | 23.6             |
| 21.1                         | 19.9                  | 24.1             |
| 21.4                         | 21.7                  | 24.8             |
| 22.0                         | 22.5                  | 25.1             |
| 22.4                         | 23.4                  | 26.6             |
| 24.0                         | 24.1                  | 27.0             |
| 27.0                         | 24.7                  | 31.2             |
| 27.5                         | 25.6                  | 33.0             |
| 28.7                         | 26.6                  | 33.3             |
| 29.6                         | 28.7                  | 33.6             |
| 31.0                         | 29.4                  | 34.1             |
| 32.6                         | 30.1                  | 35.3             |
| 36.2                         | 31.8                  | 35.9             |
|                              | 32.7                  | 36.7             |
|                              | 34.5                  | 37.4             |

[0094] 表 3 :IR 光谱法

[0095]

| 最大峰                                |                                 |                            |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 利伐沙班/丙二酸共晶<br>体[cm <sup>-1</sup> ] | 利伐沙班变体 I<br>[cm <sup>-1</sup> ] | 丙二酸<br>[cm <sup>-1</sup> ] |
| 3345                               | 3354                            | 2990                       |
| 3092                               | 3074                            | 2946                       |
| 2887                               | 2977                            | 2597                       |

[0096]

| 最大峰                                |                                 |                            |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 利伐沙班/丙二酸共晶<br>体[cm <sup>-1</sup> ] | 利伐沙班变体 I<br>[cm <sup>-1</sup> ] | 丙二酸<br>[cm <sup>-1</sup> ] |
| 2604                               | 2869                            | 1701                       |
| 1736                               | 1736                            | 1435                       |
| 1629                               | 1668                            | 1416                       |
| 1619                               | 1646                            | 1397                       |
| 1601                               | 1606                            | 1311                       |
| 1553                               | 1546                            | 1258                       |
| 1518                               | 1517                            | 1216                       |
| 1487                               | 1486                            | 1169                       |
| 1469                               | 1470                            | 1082                       |
| 1418                               | 1429                            | 961                        |
| 1400                               | 1411                            | 919                        |
| 1389                               | 1374                            | 901                        |
| 1357                               | 1340                            | 770                        |
| 1329                               | 1324                            |                            |
| 1292                               | 1308                            |                            |
| 1243                               | 1285                            |                            |
| 1228                               | 1230                            |                            |
| 1208                               | 1219                            |                            |
| 1145                               | 1164                            |                            |
| 1125                               | 1147                            |                            |
| 1089                               | 1120                            |                            |
| 1053                               | 1099                            |                            |
| 1025                               | 1078                            |                            |
| 995                                | 1056                            |                            |
| 967                                | 1011                            |                            |
| 933                                | 992                             |                            |
| 921                                | 947                             |                            |
| 866                                | 932                             |                            |
| 816                                | 920                             |                            |

[0097]

| 最大峰                                |                                 |                            |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 利伐沙班/丙二酸共晶<br>体[cm <sup>-1</sup> ] | 利伐沙班变体 I<br>[cm <sup>-1</sup> ] | 丙二酸<br>[cm <sup>-1</sup> ] |
| 798                                | 891                             |                            |
| 777                                | 865                             |                            |
| 746                                | 846                             |                            |
| 709                                | 829                             |                            |
|                                    | 776                             |                            |
|                                    | 757                             |                            |
|                                    | 745                             |                            |
|                                    | 731                             |                            |
|                                    | 708                             |                            |

[0098] 表 4 :拉曼光谱法

[0099]

| 最大峰                                |                                 |                            |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 利伐沙班/丙二酸共晶<br>体[cm <sup>-1</sup> ] | 利伐沙班变体 I<br>[cm <sup>-1</sup> ] | 丙二酸<br>[cm <sup>-1</sup> ] |
| 3347                               | 3074                            | 2990                       |
| 3091                               | 3024                            | 2951                       |
| 3077                               | 2983                            | 2611                       |
| 2974                               | 2944                            | 1686                       |
| 2889                               | 2899                            | 1428                       |
| 2834                               | 2736                            | 1402                       |
| 2760                               | 2566                            | 1284                       |
| 2719                               | 1722                            | 1230                       |
| 2593                               | 1664                            | 1179                       |
| 1740                               | 1638                            | 960                        |
| 1720                               | 1605                            | 938                        |
| 1626                               | 1548                            | 921                        |
| 1617                               | 1512                            | 765                        |
| 1602                               | 1485                            | 641                        |
| 1557                               | 1473                            | 601                        |

[0100]

| 最大峰                                |                                 |                            |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 利伐沙班/丙二酸共晶<br>体[cm <sup>-1</sup> ] | 利伐沙班变体 I<br>[cm <sup>-1</sup> ] | 丙二酸<br>[cm <sup>-1</sup> ] |
| 1489                               | 1445                            | 579                        |
| 1469                               | 1428                            | 432                        |
| 1451                               | 1343                            | 407                        |
| 1431                               | 1325                            | 244                        |
| 1390                               | 1316                            | 145                        |
| 1354                               | 1307                            | 121                        |
| 1326                               | 1300                            | 85                         |
| 1303                               | 1280                            |                            |
| 1292                               | 1239                            |                            |
| 1263                               | 1232                            |                            |
| 1246                               | 1219                            |                            |
| 1231                               | 1185                            |                            |
| 1209                               | 1164                            |                            |
| 1192                               | 1148                            |                            |
| 1152                               | 1123                            |                            |
| 1130                               | 1098                            |                            |
| 1101                               | 1083                            |                            |
| 1093                               | 1011                            |                            |
| 1076                               | 990                             |                            |
| 1026                               | 963                             |                            |
| 998                                | 948                             |                            |
| 970                                | 922                             |                            |
| 922                                | 891                             |                            |
| 902                                | 865                             |                            |
| 867                                | 814                             |                            |
| 830                                | 792                             |                            |
| 797                                | 779                             |                            |
| 780                                | 756                             |                            |
| 763                                | 745                             |                            |

[0101]

| 最大峰                                |                                 |                            |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 利伐沙班/丙二酸共晶<br>体[cm <sup>-1</sup> ] | 利伐沙班变体 I<br>[cm <sup>-1</sup> ] | 丙二酸<br>[cm <sup>-1</sup> ] |
| 746                                | 732                             |                            |
| 725                                | 709                             |                            |
| 712                                | 687                             |                            |
| 688                                | 672                             |                            |
| 672                                | 642                             |                            |
| 642                                | 608                             |                            |
| 613                                | 566                             |                            |
| 563                                | 548                             |                            |
| 540                                | 515                             |                            |
| 514                                | 486                             |                            |
| 490                                | 438                             |                            |
| 478                                | 420                             |                            |
| 440                                | 395                             |                            |
| 415                                | 344                             |                            |
| 394                                | 277                             |                            |
| 350                                | 265                             |                            |
| 298                                | 247                             |                            |
| 249                                | 207                             |                            |
| 158                                | 168                             |                            |
| 111                                | 156                             |                            |
| 85                                 | 111                             |                            |
|                                    | 84                              |                            |

[0102] 表 5 :FIR 光谱法

[0103]

| 最大峰                                |                                 |                            |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 利伐沙班/丙二酸共晶<br>体[cm <sup>-1</sup> ] | 利伐沙班变体 I<br>[cm <sup>-1</sup> ] | 丙二酸<br>[cm <sup>-1</sup> ] |
| 490                                | 484                             | 453                        |
| 473                                | 475                             | 429                        |
| 458                                | 458                             | 244                        |
| 443                                | 438                             | 222                        |
| 439                                | 418                             | 176                        |
| 413                                | 394                             | 123                        |
| 400                                | 350                             | 86                         |
| 353                                | 303                             |                            |
| 303                                | 298                             |                            |
| 292                                | 283                             |                            |
| 255                                | 272                             |                            |
| 235                                | 247                             |                            |
| 202                                | 227                             |                            |
| 169                                | 209                             |                            |
| 125                                | 180                             |                            |
| 94                                 | 168                             |                            |
|                                    | 138                             |                            |
|                                    | 119                             |                            |
|                                    | 96                              |                            |

[0104] 表 6 : NIR 光谱法

[0105]

| 最大峰                                |                                 |                            |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| 利伐沙班/丙二酸共晶<br>体[cm <sup>-1</sup> ] | 利伐沙班变体 I<br>[cm <sup>-1</sup> ] | 丙二酸<br>[cm <sup>-1</sup> ] |
| 8865                               | 8837                            | 8545                       |
| 8479                               | 8479                            | 7318                       |
| 7868                               | 7111                            | 7199                       |
| 7087                               | 6568                            | 6989                       |
| 6557                               | 6445                            | 5955                       |
| 6440                               | 6381                            | 5824                       |
| 6380                               | 6006                            | 5737                       |
| 6050                               | 5944                            | 4687                       |
| 6007                               | 5889                            | 4370                       |
| 5896                               | 5833                            | 4277                       |
| 5812                               | 5764                            | 4158                       |
| 5640                               | 5085                            |                            |
| 5529                               | 4911                            |                            |
| 5216                               | 4881                            |                            |
| 5065                               | 4793                            |                            |
| 4906                               | 4637                            |                            |
| 4871                               | 4483                            |                            |
| 4815                               | 4434                            |                            |
| 4774                               | 4380                            |                            |
| 4698                               | 4302                            |                            |
| 4608                               | 4232                            |                            |
| 4412                               | 4170                            |                            |
| 4246                               | 4145                            |                            |
| 4210                               | 4086                            |                            |
| 4143                               | 4031                            |                            |
| 4096                               |                                 |                            |

[0106] 表 7：<sup>13</sup>C-MAS-NMR 谱法

[0107]

| 最大峰                  |                   |              |
|----------------------|-------------------|--------------|
| 利伐沙班/丙二酸共晶<br>体[ppm] | 利伐沙班变体 I<br>[ppm] | 丙二酸<br>[ppm] |
| 30                   | 36                | 37           |
| 35                   | 38                | 42           |
| 38                   | 43                | 91           |
| 41                   | 45                | 176          |
| 44                   | 48                |              |
| 49                   | 52                |              |
| 51                   | 56                |              |
| 61                   | 58                |              |
| 62                   | 64                |              |
| 65                   | 70                |              |
| 68                   | 73                |              |
| 69                   | 78                |              |
| 74                   | 120               |              |
| 77                   | 123               |              |
| 118                  | 127               |              |
| 120                  | 129               |              |
| 121                  | 131               |              |
| 123                  | 138               |              |
| 128                  | 141               |              |
| 128                  | 157               |              |
| 137                  | 162               |              |
| 140                  | 167               |              |
| 157                  | 168               |              |
| 162                  | 205               |              |
| 169                  | 207               |              |
| 171                  | 212               |              |
| 204                  | 215               |              |
| 207                  | 216               |              |

[0108]

| 最大峰                  |                   |              |
|----------------------|-------------------|--------------|
| 利伐沙班/丙二酸共晶<br>体[ppm] | 利伐沙班变体 I<br>[ppm] | 丙二酸<br>[ppm] |
| 213                  |                   |              |
| 221                  |                   |              |

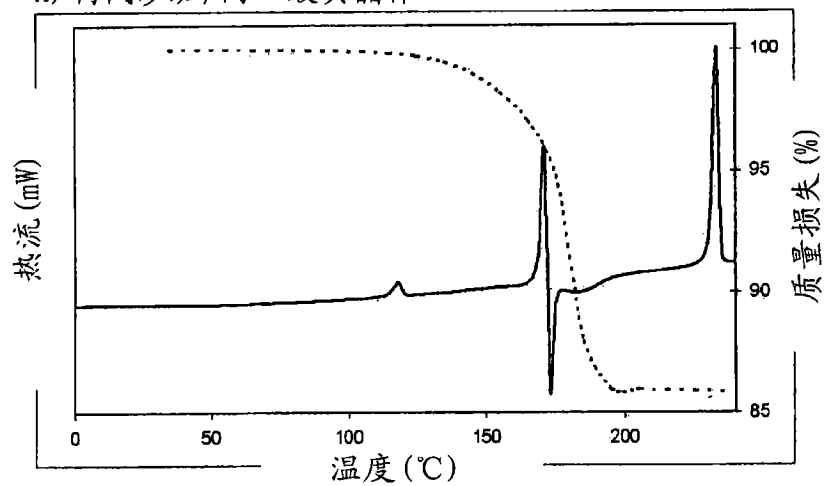
[0109] 表 8 :利伐沙班 / 丙二酸共晶体的晶格

[0110]

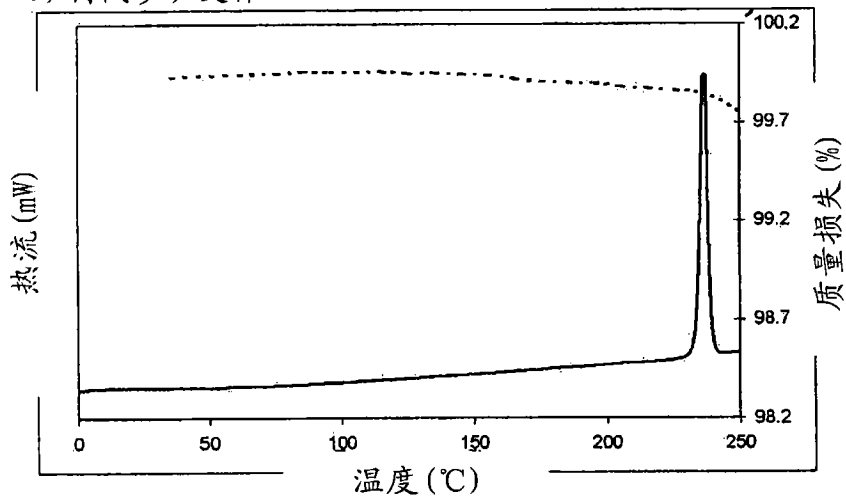
| 晶系                          | 三斜晶系       |
|-----------------------------|------------|
| 空间群                         | P1         |
| Z                           | 2          |
| 轴长 a [Å]                    | 8.8012(16) |
| 轴长 b [Å]                    | 9.9396(12) |
| 轴长 c [Å]                    | 24.981(3)  |
| $\alpha$ [°]                | 86.112(9)  |
| $\beta$ [°]                 | 87.026(11) |
| $\gamma$ [°]                | 76.353(10) |
| 所计算的密度[g cm <sup>-3</sup> ] | 1.531      |

DSC(连续线)和TGA(虚线)热分析图

A) 利伐沙班/丙二酸共晶体



B) 利伐沙班变体I



C) 丙二酸

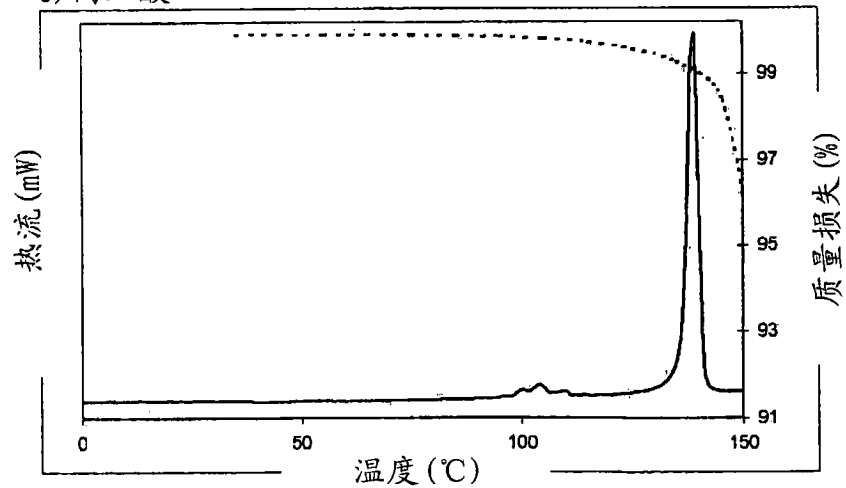


图 1

利伐沙班/丙二酸共晶体，利伐沙班变体I，  
和丙二酸的X射线衍射图(从上到下)

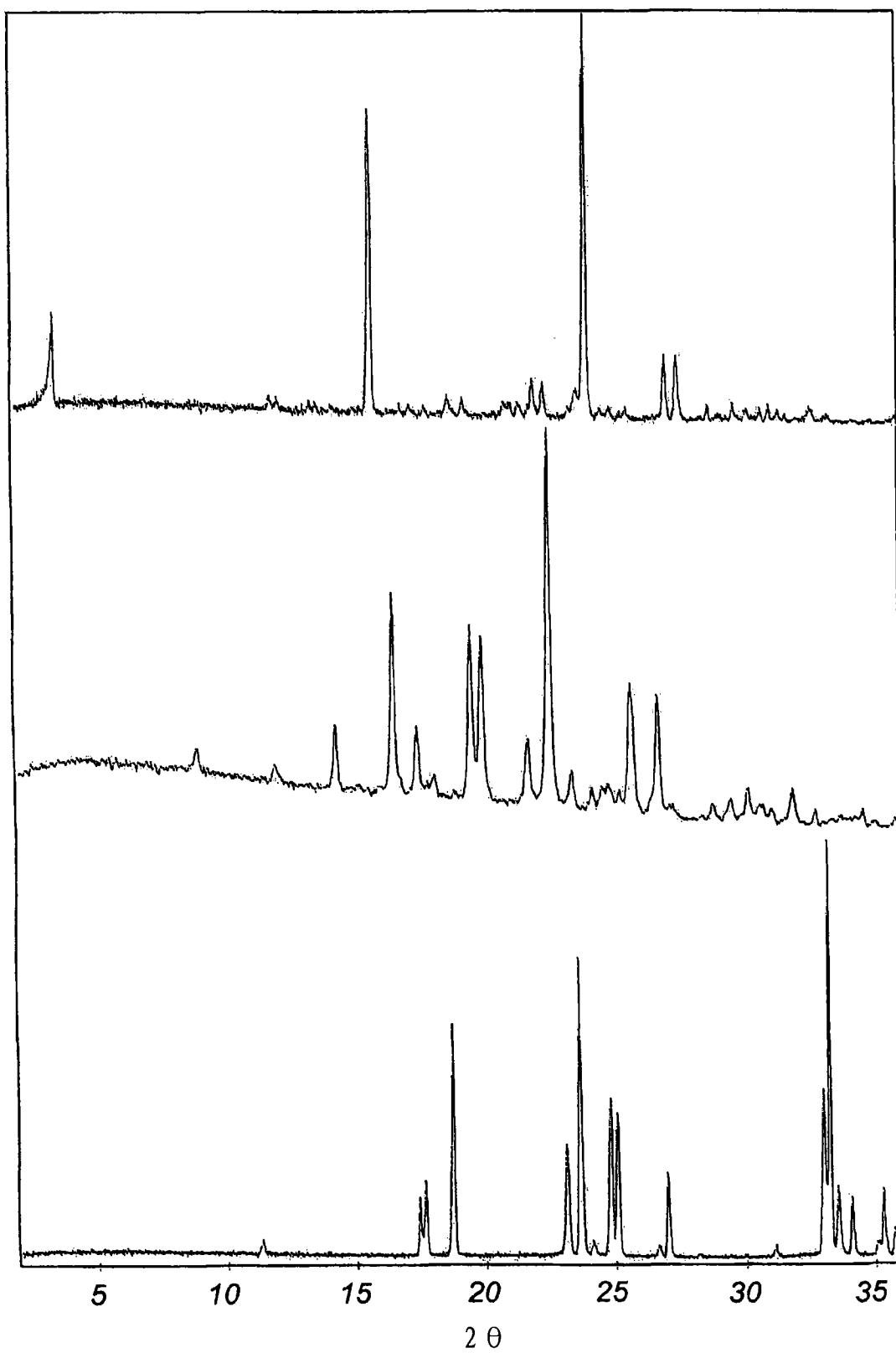


图 2

利伐沙班/丙二酸共晶体，利伐沙班变体I，  
和丙二酸的IR光谱(从上到下)

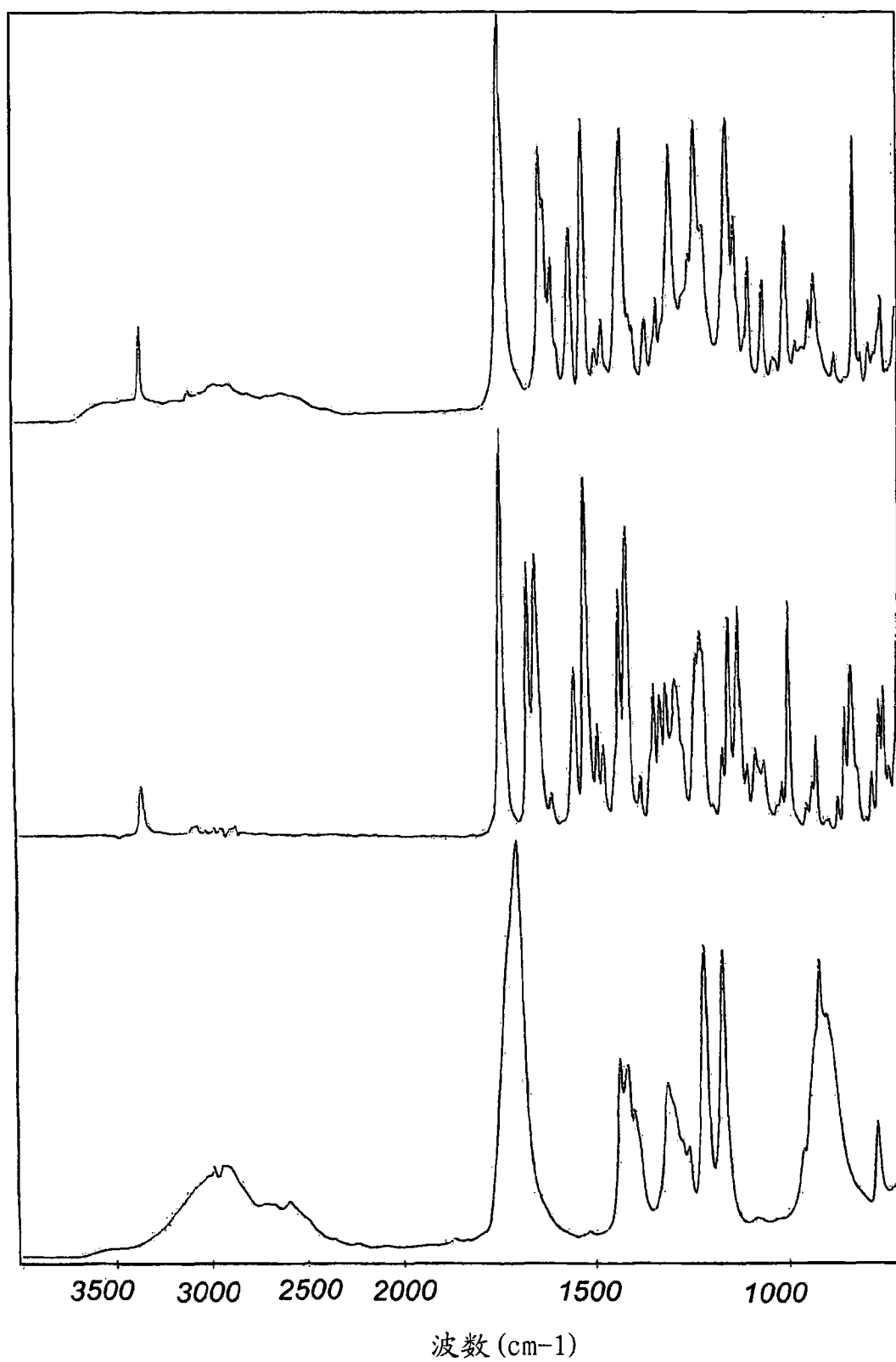


图 3

利伐沙班/丙二酸共晶体，利伐沙班变体I，  
和丙二酸的拉曼光谱(从上到下)

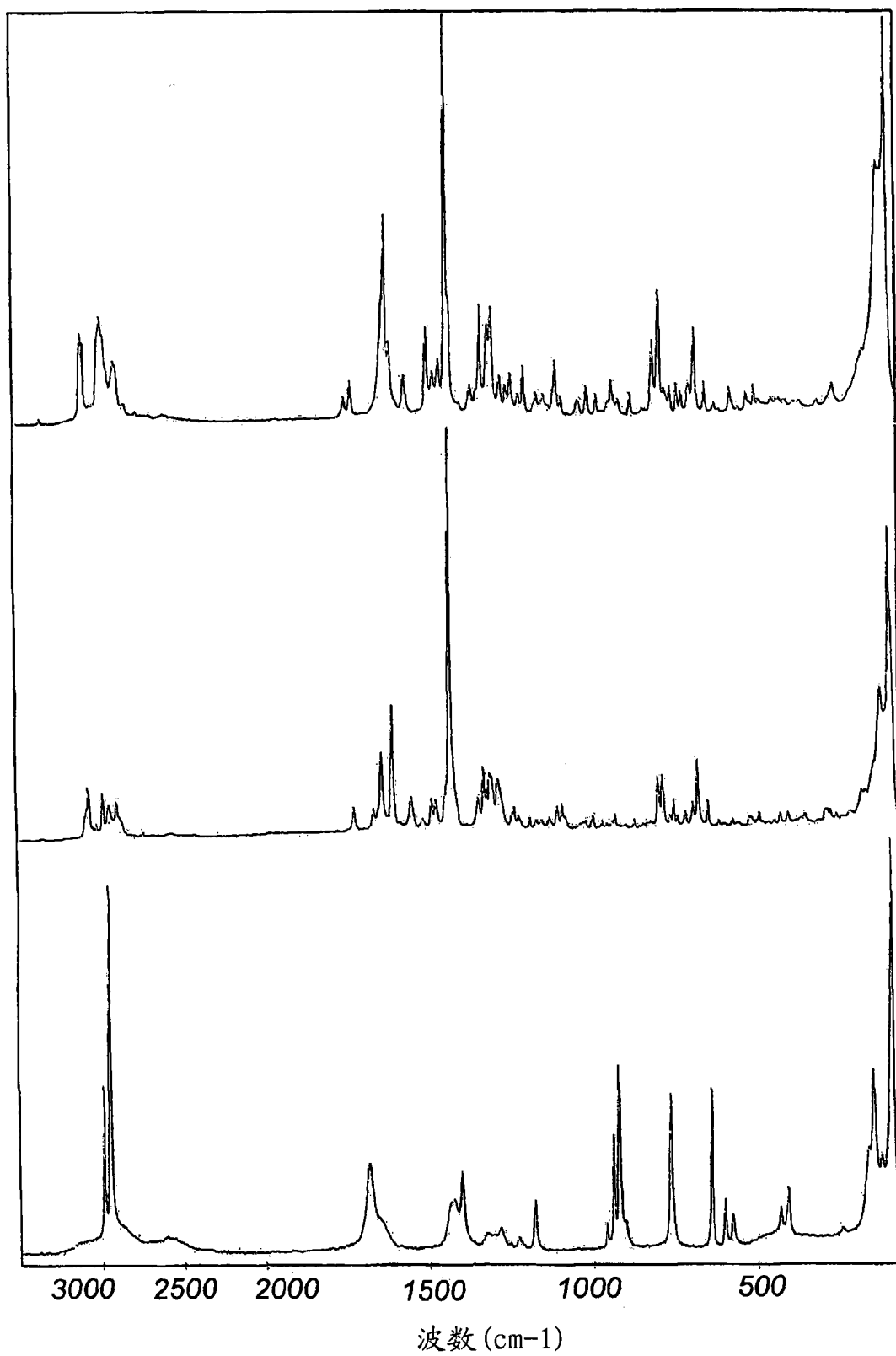


图 4

利伐沙班/丙二酸共晶体，利伐沙班变体I，  
和丙二酸的FIR光谱(从上到下)

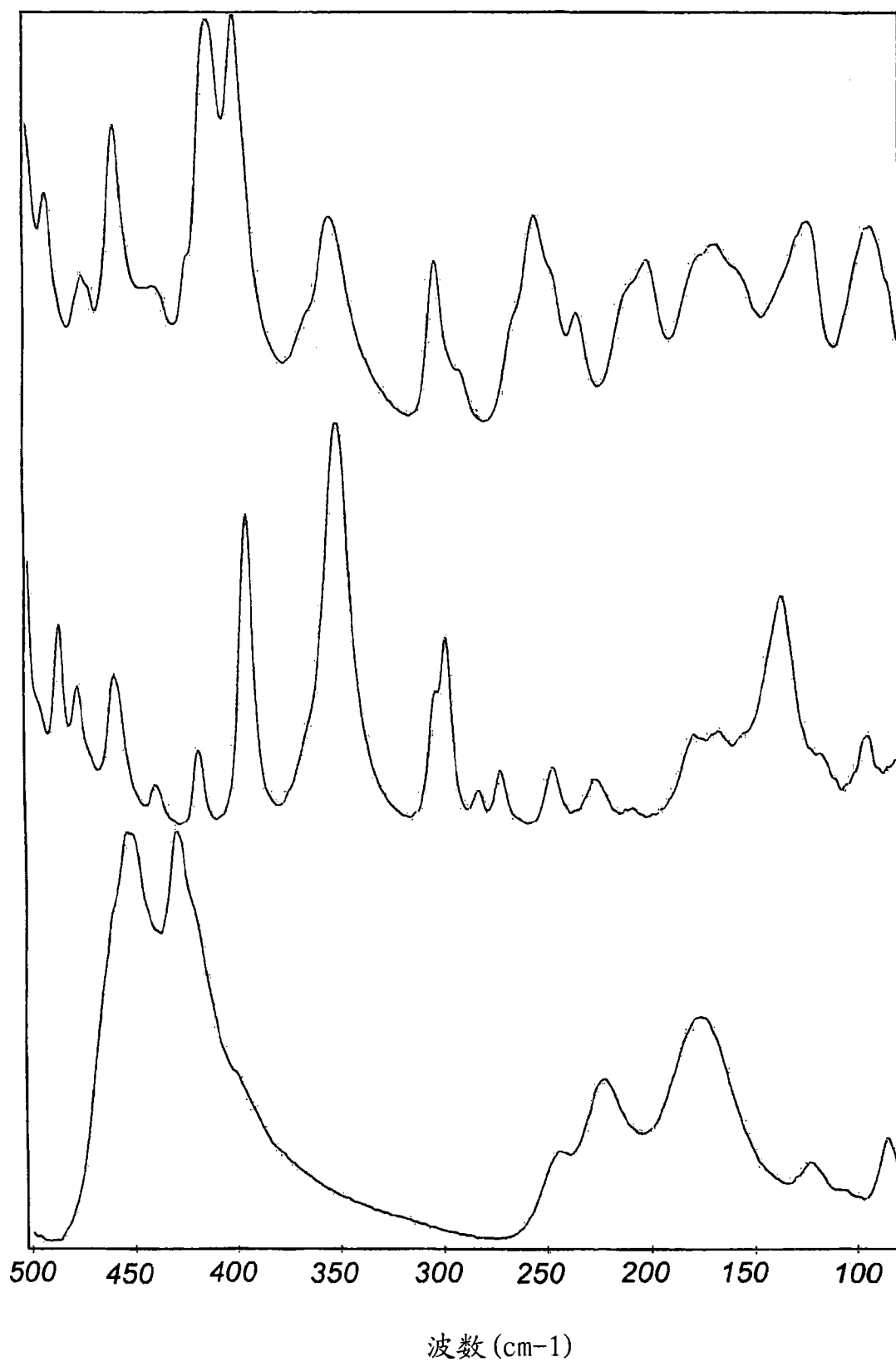


图 5

利伐沙班/丙二酸共晶体，利伐沙班变体I，  
和丙二酸的NIR光谱(从上到下)

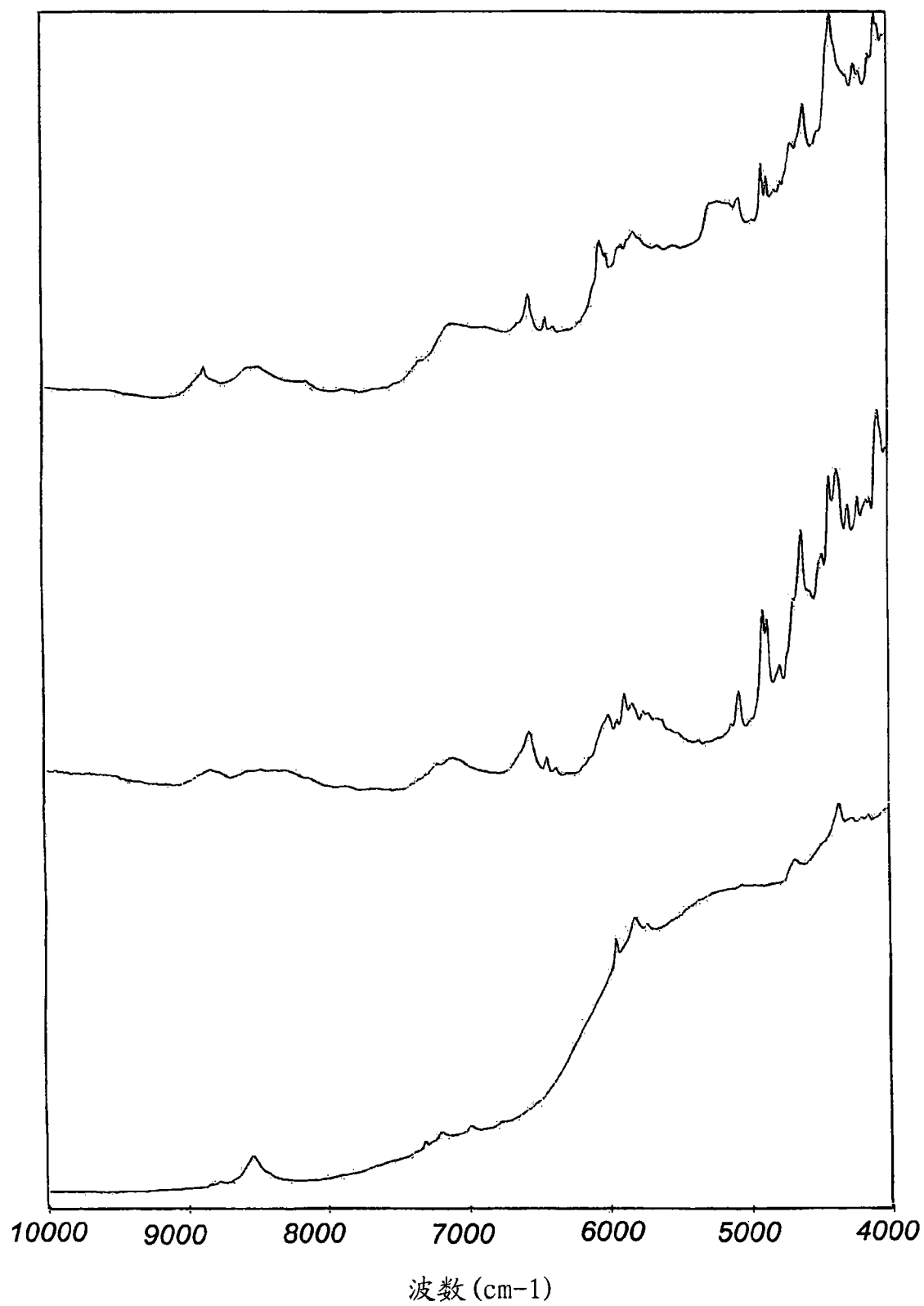


图 6

利伐沙班/丙二酸共晶体，利伐沙班变体I，  
和丙二酸的 $^{13}\text{C}$ -MAS-NMR谱(从上到下)

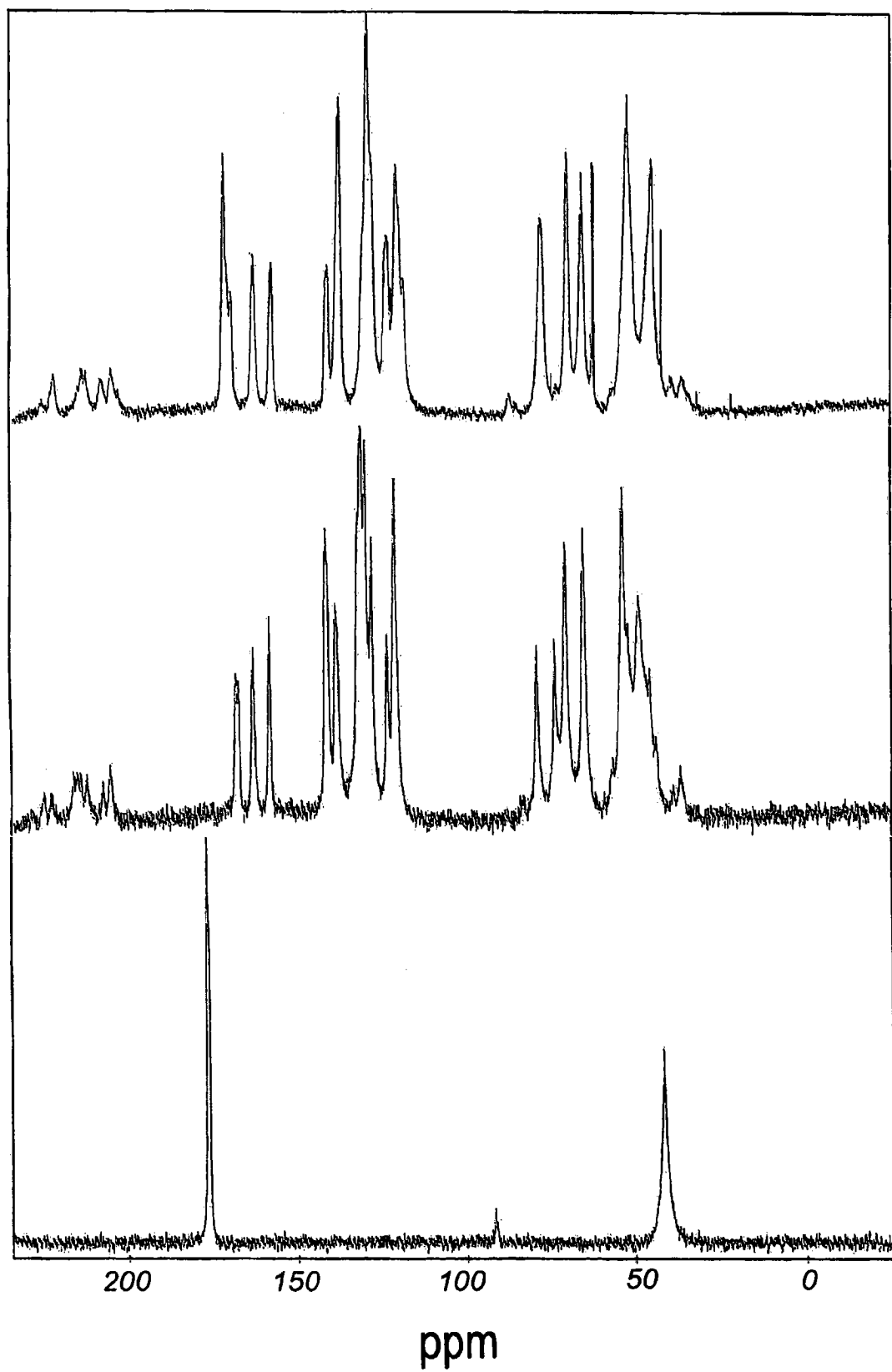


图 7