



(21)申請案號：100109252

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 18 日

(51)Int. Cl. : C07D513/04 (2006.01)

A61K31/4353 (2006.01)

A61K31/429 (2006.01)

A61P7/02 (2006.01)

(30)優先權：2010/03/19 日本

2010-063693

(71)申請人：第一三共股份有限公司(日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：鈴木徹也 SUZUKI, TETSUYA (JP)；小野誠 ONO, MAKOTO (JP)

(74)代理人：何金塗；丁國隆

(56)參考文獻：

CN 1826333A

審查人員：李淑禎

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：12 共 50 頁

(54)名稱

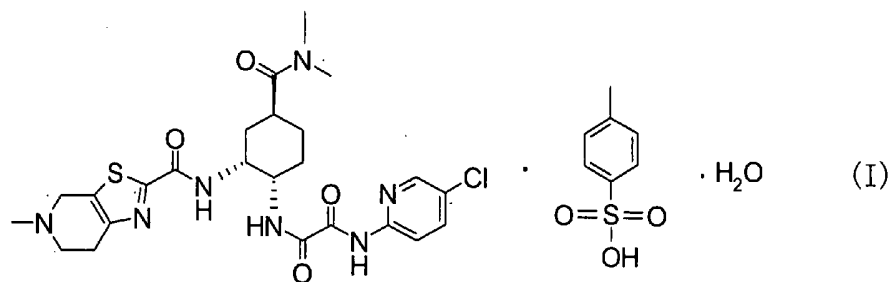
二胺衍生物的結晶及其製造方法

CRYSTAL OF DIAMINE DERIVATIVE AND PROCESS FOR THEIR PRODUCTION

(57)摘要

本發明之課題係提供有用於作為血栓性及/或塞栓性疾病之預防及/或治療用之醫藥化合物之具有活化凝血因子 X 抑制作用的化合物之新穎結晶形。依據本發明，提供 N¹-(5-氯吡啶-2-基)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(二甲基胺基)羰基]-2-[[5-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)羰基]胺基)環己基)乙二醯胺 p-甲苯磺酸鹽一水合物之新穎結晶形及其製造方法。

The subject of the present invention is to provide a novel crystal form of compound with activating clotting factor X inhibition, which is useful for a pharmaceutical composition for prophylaxis and/or treatment of thrombotic and/or embolic diseases. According to the present invention, it provides a novel crystal form of N¹-(5-chloropyridin-2-yl)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimethylamino)carbonyl]-2-[[5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine-2-yl)carbonyl]amino)cyclohexyl)ethanediamide p-tosilate hydrate, and a preparation method thereof.



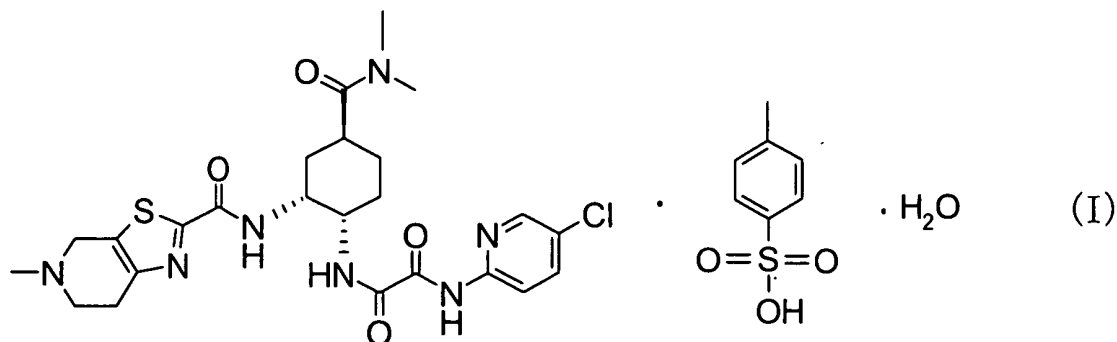
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於顯示活化凝血因子 X(FXa)之抑制作用，而有用於作為血栓性疾病之預防劑及/或治療劑的化合物之結晶。

【先前技術】

作為顯示活化凝血因子 X(FXa)之抑制作用，而有用於作為血栓性疾病之預防及/或治療藥的化合物，已知有下述之式 (I) 所代表之 N¹-(5-氯吡啶-2-基)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(二甲基胺基)羰基]-2-[[5-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)羰基]胺基}環己基)乙二醯胺 p-甲苯磺酸鹽一水合物(本說明書中，有稱為化合物 I 的情形)(專利文獻 1~9)。



就化合物 I 之結晶而言，已知有專利文獻 9 中記載之結晶(本說明書中，有稱為「化合物 I 之第 I 型結晶」或「第 I 型結晶」的情形)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻 1]WO03/000657

[專利文獻 2]WO03/000680

[專利文獻 3]WO03/016302

[專利文獻 4]WO04/058715

[專利文獻 5]WO05/047296

[專利文獻 6]WO07/032498

[專利文獻 7]WO08/129846

[專利文獻 8]WO08/156159

[專利文獻 9]特開 2010-254615

【發明內容】

[發明之概要]

[發明所欲解決的課題]

本發明之課題係提供化合物 I 之新穎結晶。

[用以解決課題之手段]

本發明者們嘗試化合物 I 之新穎結晶之獲得後，以用於結晶多形之探索所通常使用的漿液攪拌法或再結晶法，即使變換各種結晶化條件亦無法再現性良好且安定地獲得化合物 I 之新穎結晶。然而，嘗試錯誤之結果，本發明者發現，藉由將化合物 I 作成暫時的非晶形或低結晶性固體後，接著使暴露於溶媒蒸氣之所謂的特殊條件，才可再現性良好且安定地獲得新穎結晶(本說明書中，有稱為「化合物 I 之第 II 型結晶」或「第 II 型結晶」的情形；用語「化合物 I 之第 II 型結晶」及「第 II 型結晶」於本說明書中可

交替地使用)，遂而完成本發明。

即，本發明係關於以下之內容：

[1] 一種化合物 I 之第 II 型結晶，於使用 Cu-K α 射線所獲得的粉末 X 射線繞射之繞射角 (2θ)，其包含於 22.3 ± 0.2 或 $23.2\pm 0.2(^{\circ})$ 的波峰；

[2] 如 [1] 記載之結晶，於使用 Cu-K α 射線所獲得的粉末 X 射線繞射之繞射角 (2θ)，其包含於 22.3 ± 0.2 及 $23.2\pm 0.2(^{\circ})$ 的波峰；

[3] 如 [1] 記載之結晶，於使用 Cu-K α 射線所獲得的粉末 X 射線繞射之繞射角 (2θ)，其進一步包含於 21.5 ± 0.2 或 $22.0\pm 0.2(^{\circ})$ 中任一者的波峰；

[4] 如 [1] 記載之結晶，於使用 Cu-K α 射線所獲得的粉末 X 射線繞射的繞射角 (2θ)，其包含於 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.8 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 及 $24.3\pm 0.2(^{\circ})$ 的波峰；

[5] 如 [1] 記載之結晶，其使用 Cu-K α 射線所獲得的粉末 X 射線繞射係顯示第 1 圖 (a)(2) 或第 3 圖之任一者的樣式；

[6] 如 [1] 記載之結晶，其顯示於 $160^{\circ}\text{C} \sim 170^{\circ}\text{C}$ 或 $215^{\circ}\text{C} \sim 225^{\circ}\text{C}$ 之任一者具有至少 1 個吸熱波峰的示差熱分析 (Differential Thermal Analysis, DTA) 輪廓；

[7] 如 [1] 記載之結晶，其於傅立葉變換 (Fourier transformation) 型紅外吸收光譜圖型，含有選自由

3313±5、839±1 及 828±1 (cm⁻¹) 組成之群之任 1 個之吸收帶；

[8] 如 [1] 記載之結晶，其具有選自下述 (a)~(d) 組成之群之至少一個之特徵：

(a) 各自於 160°C ~170°C、215°C ~225°C 及 260°C ~270°C 具有至少 1 個吸熱波峰的示差熱分析輪廓；

(b) 第 5 圖所表示的示差熱分析 (DTA) 輪廓及熱質量測定 (Thermogravimetry, TG) 輪廓；

(c) 第 6 圖所表示的傅立葉變換型紅外吸收光譜圖型；
及

(d) 顯示下表 A 記載之吸收帶及此等帶之強度的傅立葉變換型紅外吸收光譜圖型

表 A

| 吸收帶 (cm ⁻¹) | 強度 |
|-------------------------|----|
| 3600-3200 | 弱 |
| 3353±5 3313±5 | 中 |
| 3100-2900 | 弱 |
| 2700-2500 | 弱 |
| 1675±2 | 強 |
| 1614±2 | 強 |
| 1505±2 | 強 |
| 1222±1 | 強 |
| 1172±1 | 強 |
| 828±1 | 中 |
| 839±1 | 中 |

；

[9] 一種化合物 I 之第 II 型結晶之製造方法，其係於使用 Cu-K α 射線所獲得的粉末 X 射線繞射之繞射角 (2θ) 包含於 $22.3\pm 0.2(^{\circ})$ 或 $23.2\pm 0.2(^{\circ})$ 的波峰之化合物 I 之第 II 型結晶之製造方法，該方法包含：

(a) 將化合物 I 作成非晶形或低結晶性固體的步驟；其次，(b) 使該非晶形或低結晶性固體暴露於溶媒蒸氣的步驟；

[10] 如 [9] 記載之方法，其中於步驟 (a)，將前述非晶形或低結晶性固體藉由化合物 I 之粉碎、溶解冷卻、凍結乾燥或噴霧乾燥而製作；

[11] 如 [9] 記載之方法，其中於步驟 (a)，將前述非晶形或低結晶性固體藉由化合物 I 之凍結乾燥而製作；

[12] 如 [9] 記載之方法，其中於步驟 (a)，將前述非晶形或低結晶性固體之化合物 I 溶解於水、二噁烷、含水二噁烷或二甲亞砷後，藉由凍結乾燥而製作；

[13] 如 [9] 記載之方法，其中於步驟 (a)，將前述非晶形或低結晶性固體之化合物 I 溶解於含水二噁烷後，藉由凍結乾燥而製作；

[14] 如 [9] 記載之方法，其中於步驟 (b)，使蒸氣暴露的溶媒為苯甲醚、丙酮、2-丁酮、甲苯、乙腈、二甲氧基乙烷或二甲氧基甲烷；

[15] 如 [9] 記載之方法，其中於步驟 (b)，使蒸氣暴露的溫度為 $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ ；

[16] 如 [9] 記載之方法，其中於步驟 (b)，使蒸氣暴露的時間為 1 日 ~ 10 日；

[17] 如 [9] 記載之方法，其中步驟 (a) 之化合物 I 係化合物 I 之第 I 型結晶；

[18] 如 [9] 記載之方法，其中第 II 型結晶係於使用 Cu-K α 射線所獲得的粉末 X 射線繞射之繞射角 (2θ)，包含於 $22.3\pm 0.2(^{\circ})$ 及 $23.2\pm 0.2(^{\circ})$ 之波峰；

[19] 如 [9] 記載之方法，其中第 II 型結晶係於使用 Cu-K α 射線所獲得的粉末 X 射線繞射之繞射角 (2θ)，進一步包含於 21.5 ± 0.2 或 $22.0\pm 0.2(^{\circ})$ 任一者之波峰；

[20] 如 [9] 記載之方法，其中第 II 型結晶係於使用 Cu-K α 射線所獲得的粉末 X 射線繞射的繞射角 (2θ)，包含於 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.8 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 及 $24.3\pm 0.2(^{\circ})$ 的波峰；

[21] 如 [9] 記載之方法，其中第 II 型結晶於使用 Cu-K α 射線所獲得的粉末 X 射線繞射係顯示第 1(a)(2) 圖或第 3 圖任一者之樣式；

[22] 如 [9] 記載之方法，其中第 II 型結晶係顯示於 $160^{\circ}\text{C} \sim 170^{\circ}\text{C}$ 或 $215^{\circ}\text{C} \sim 225^{\circ}\text{C}$ 任一者具有至少 1 個之吸熱波峰的示差熱分析 (DTA) 輪廓；

[23] 如 [9] 記載之方法，其中第 II 型結晶含有選自作為傅立葉變換型紅外吸收光譜圖型之由 3313 ± 5 、 839 ± 1 及

$828\pm 1(\text{cm}^{-1})$ 組成之群之 1 個吸收帶；

[24] 如 [9] 記載之方法，其中第 II 型結晶係具有選自下述 (a)~(d) 組成之群之至少 1 個特徵：

(a) 於 $160^{\circ}\text{C} \sim 170^{\circ}\text{C}$ 、 $215^{\circ}\text{C} \sim 225^{\circ}\text{C}$ 及 $260^{\circ}\text{C} \sim 270^{\circ}\text{C}$ 具有至少 1 個吸熱波峰的示差熱分析 (DTA) 輪廓；

(b) 第 5 圖所表示的示差熱分析 (DTA) 及熱質量測定 (TG) 輪廓；

(c) 第 6 圖所表示的傅立葉變換型紅外吸收光譜圖型；
及

(d) 顯示上述表 A 中記載之吸收帶及此等帶之強度的傅立葉變換型紅外吸收光譜圖型；

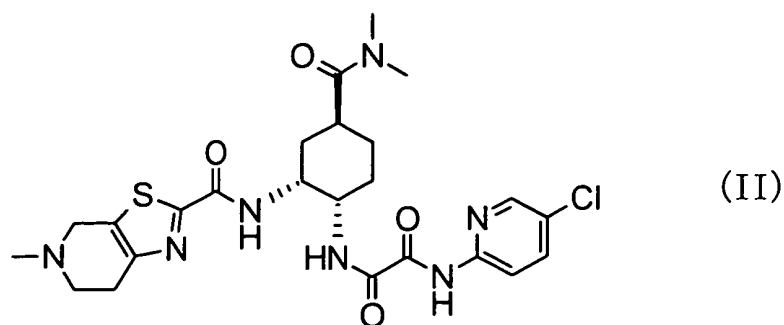
[25] 一種化合物 I 之第 II 型結晶，其係以如 [9]~[24] 項中任一項記載之方法所獲得的化合物 I 之第 II 型結晶；

[26] 一種醫藥，其含有 [1]~[8] 或 [25] 中任一項記載之化合物 I 之第 II 型結晶、以 [9]~[24] 中任一項記載之方法所獲得的化合物 I 之第 II 型結晶；

[27] 如 [26] 記載之醫藥，其係活化凝血因子 X 抑制劑；

[28] 如 [27] 記載之醫藥，其係血栓或塞栓之預防及 / 或治療劑；

[29] 如 [28] 記載之醫藥，其係腦梗塞、腦塞栓、肺梗塞、肺塞栓、心肌梗塞、狹心症、急性冠狀動脈症候群、伴隨非瓣膜性心房顫動 (NVAF) 的血栓及 / 或塞栓症、深部靜脈血栓症、外科的手術後之深部靜脈血栓症、人工瓣膜 / 關



所代表之 N^1 -(5-氯吡啶-2-基)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(二甲基胺基)羰基]-2-[(5-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)羰基]胺基)環己基)乙二醯胺 (N^1 -(5-chloropyridin-2-yl)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(dimethylamino)carbonyl]-2-[(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)carbonyl]amino)cyclohexyl)ethanediamide) (以下，有稱為化合物 II 的情形) 為化合物 I 之游離體，國際非專有藥名 (International Nonproprietary Names, INN) 為伊多塞班 (edoxaban)、 N -(5-氯吡啶-2-基)- N' -[(1S,2R,4S)-4-(N,N -二甲基胺甲醯基)-2-(5-甲基-4,5,6,7-四氫[1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-甲醯胺)環己基]草醯胺 (N -(5-chloropyridin-2-yl)- N' -[(1S,2R,4S)-4-(N,N -dimethyl carbamoyl)-2-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxamido)cyclohexyl]oxamide)。

製造化合物 II 的方法並未特別限定，但可以例如專利文獻 1~9 中記載之方法或依據此等的方法製造。

化合物 I 係日本之醫藥品一般的名稱 (JAN) 之日文名稱為「エドキサバントシル酸塩水和物 (中文名稱：edoxaban 甲苯磺酸鹽水合物)」，英文名稱為 Edoxaban Tosilate

Hydrate。

製造化合物 I 的方法並未特別限定，例如以專利文獻 1~9 記載之方法或依據此等之方法，例如於化合物 II 中添加 p-甲苯磺酸之乙醇溶液後，追加添加含水乙醇而溶解化合物 II，其次，藉由冷卻反應液而使結晶析出，可獲得結晶性之化合物。如此合成的化合物 I 之結晶係於使用 Cu-K α 射線所獲得的粉末 X 射線繞射之繞射角 ($2\theta(^{\circ})$)，顯示如第 10 圖所表示的粉末 X 射線繞射圖型，就繞射角 ($2\theta(^{\circ})$)而言，於 5.38 ± 0.2 、 8.08 ± 0.2 、 10.8 ± 0.2 、 13.5 ± 0.2 、 15.0 ± 0.2 、 16.9 ± 0.2 、 17.6 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 21.1 ± 0.2 、 22.7 ± 0.2 、 23.5 ± 0.2 、 26.0 ± 0.2 、 27.3 ± 0.2 、 27.6 ± 0.2 及 $30.0\pm 0.2(^{\circ})$ 具有特徵波峰。本說明書中，以專利文獻 1~9 記載之方法或依據此等方法所製造之顯示第 10 圖所表示的粉末 X 射線繞射圖型的化合物 I 之結晶有稱為「化合物 I 之第 I 型結晶」或「第 I 型結晶」的情形。用語「化合物 I 之第 I 型結晶」及「第 I 型結晶」於本說明書中可交替使用。化合物 I 之第 I 型結晶進一步具有選自下述之 (v)~(z) 組成之群之任一者之特徵：

(v) 於約 250°C ~ 約 270°C 具有 2 個吸熱波峰的 DTA 輪廓；

(w) 第 11 圖所表示的 DTA 輪廓；

(x) 含有作為紅外吸收光譜之選自 3344 ± 5 、 1675 ± 2 、 1614 ± 2 、 1503 ± 2 、 1222 ± 1 、 1171 ± 1 、 1033 ± 1 、 1012 ± 1 、 843 ± 1 、

825±1 及 802±1(cm^{-1})組成之群之任一者之吸收帶；

(y)第 12 圖所表示的紅外吸收光譜圖型；及 / 或

(z)熔點(分解)為約 246°C ~約 250°C。

於本說明書，「非晶形」係指不具有規則的三次元結晶構造的非晶質固體。目的化合物是否為非晶形，可由下列方式確認，例如，該化合物以粉末 X 射線繞射解析的情形，會生成無特定波峰存在的寬廣的粉末 X 射線繞射之輪廓(暈)的情形，被確認為非晶形。

於本說明書，「低結晶性固體」係意指未顯示到非晶形的程度的寬廣的粉末 X 射線繞射之輪廓，但粉末 X 射線繞射之波峰弱，結晶性低的準安定的結晶。

於本說明書，有將「非晶形」及「低結晶性固體」總稱而稱為非晶形等的情形。

本發明之 1 個形態係關於化合物 I 之第 II 型結晶。

本發明之第 II 型結晶之使用 Cu-K α 射線所獲得的粉末 X 射線繞射分析的結果示於第 1 圖(a)之(2)、第 3 圖或第 4 圖。於本說明書，只要未特別記載，粉末 X 射線繞射分析之值為使用 Cu-K α 射線所獲得的值。使用 Cu-K α 射線以外之 X 射線的情形， $2\theta(^{\circ})$ 係依據式 $2d\sin\theta = n\lambda$ (d 為 2 個面之間隔， n 為任意之整數， λ 為 X 射線之波長)之式而變動，但此等不過是藉由實質上與本案發明之第 II 型結晶等價的其他表現方法而表現者，包含於本案發明之範疇，其可被結晶領域之技術人士容易理解。又，由此等圖所示的波峰之相對強度，

成之群的至少 2 個波峰的結晶為更佳。又，就本發明之化合物 I 之第 II 型結晶而言，於使用 Cu-K α 射線所獲得的粉末 X 射線繞射之繞射角 ($2\theta(^{\circ})$)，具有第 1 圖 (a) 之 (2)、第 3 圖或第 4 圖所表示的圖或波峰的結晶為較佳。此等之波峰於與化合物 I 之第 I 型結晶之識別上為特別有用。

化合物是否為結晶性可由粉末 X 射線繞射之結果來判斷。例如，第 1 圖 (a)(1)、第 1 圖 (a)(2)、第 1 圖 (b)(1) 及第 1 圖 (c)(1) 顯示銳利的波峰，故可判斷為結晶。另一方面，第 1 圖 (b)(2) 係於 $2\theta = 17.5$ 附近之波峰以外為寬廣的，可判斷係結晶性為低的化合物。第 II 型結晶之粉末 X 射線繞射圖型之訊號/背景比 (S/B 比) 與第 I 型結晶之訊號/背景比相比為小，而認為第 II 型結晶與第 I 型結晶相比之結晶性為低。使用粉末 X 射線繞射而分析結晶的情形，試料中含有 2 種以上之多形時，粉末 X 射線繞射分析之性質上，訊號/背景比為小的結晶形會隱藏於訊號/背景比大的結晶形之波峰中而檢測會變困難。

本發明之化合物 I 之第 II 型結晶之示差熱分析 (DTA) 及熱質量測定 (TG) 之結果示於第 5 圖。本發明之 1 個形態係關於化合物 I 之第 II 型結晶，其顯示於約 160°C ~ 約 170°C 具有至少 1 個吸熱波峰的 DTA 輪廓或於約 215°C ~ 約 225°C 具有至少 1 個吸熱波峰的 DTA 輪廓。本發明之其他形態係關於化合物 I 之第 II 型結晶，其顯示於約 160°C ~ 約 170°C 、約 215°C ~ 約 225°C 及約 260°C ~ 約 270°C 各自具有至少 1 個

吸熱波峰的 DTA 輪廓，或顯示第 5 圖所表示的 DTA 輪廓及 TG 輪廓。本發明之第 II 型結晶較佳顯示於約 160°C ~ 約 170°C 或約 215°C ~ 約 225°C 具有至少 1 個吸熱波峰的 DTA 輪廓。

本發明之化合物之傅立葉變換型紅外 (FT-IR) 吸收光譜圖型示於第 6 圖、第 7 圖及表 A。於本說明書，紅外吸收光譜只要未特別記載，係使用傅立葉變換型紅外分光法來測定。於紅外吸收光譜圖型中的各吸收帶，只要是使用同型之紅外分光法來測定，本說明書中記載的值實質上不會變動。其中，實質上不會變動係指紅外吸收光譜之各波峰可於結晶領域之技藝人士所能認識的程度(例如，參照第十五改正日本藥局方解說書，2006 年 B-211~B-217)之誤差範圍內可作變動。

本發明之 1 個形態係關於化合物 I 之第 II 型結晶，其於作為傅立葉變換型紅外吸收光譜之 $3313 \pm 5 (\text{cm}^{-1})$ 具有吸收帶。本發明之其他形態係關於化合物 I 之第 II 型結晶，其於作為傅立葉變換型紅外吸收光譜之 $3354 \pm 5 (\text{cm}^{-1})$ 具有吸收帶。本發明之 1 個形態係關於化合物 I 之第 II 型結晶，其於作為傅立葉變換型紅外吸收光譜之 $839 \pm 1 (\text{cm}^{-1})$ 具有吸收帶。本發明之 1 個形態係關於化合物 I 之第 II 型結晶，其於作為傅立葉變換型紅外吸收光譜之 $828 \pm 1 (\text{cm}^{-1})$ 具有吸收帶。本發明之化合物 I 之第 II 型結晶較佳含有選自由 3313 ± 5 、 828 ± 1 及 $839 \pm 1 (\text{cm}^{-1})$ 組成之群之任 1 個之吸收帶。

再者，本發明之化合物 I 之第 II 型結晶較佳除了來自上述粉末 X 射線繞射圖型之特徵外，具有選自下述組成之群之任 1 個特徵：

(a) 於 160°C ~170°C、215°C ~225°C 及 260°C ~270°C 具有至少 1 個吸熱波峰的 DTA 輪廓；

(b) 第 5 圖所表示的 DTA 及 TG 輪廓；

(c) 第 6 圖所表示的傅立葉變換型紅外吸收光譜圖型、及

(d) 上述之表 A 記載之吸收帶及顯示彼等強度的傅立葉變換型紅外吸收光譜圖型。

本發明之 1 個形態係關於化合物 I 之第 II 型結晶之製造方法。該方法包含 (a) 將化合物 I 作成非晶形或低結晶性固體的步驟，其次 (b) 將該非晶形或低結晶性固體暴露於溶媒蒸氣的步驟。作為於步驟 (a) 使用的起始材料的化合物 I 係只要為化合物 I 則不拘結晶之狀態，例如，可舉例第 I 型結晶、第 I 型結晶與化合物 I 之非晶形或低結晶固體之混合物、含有作為不純物之第 II 型結晶的第 I 型結晶、結晶狀態未確認之化合物 I、第 I 型結晶或第 II 型結晶以外之形態之化合物 I、含有作為不純物之第 I 型結晶或第 II 型結晶以外之形態之化合物 I 的第 I 型結晶等。於步驟 (a) 作為起始材料使用的化合物 I 較佳為化合物 I 之第 I 型結晶。

就作成化合物 I 之非晶形等的方法而言，例如，可舉

例將化合物 I 粉碎的方法、熔解冷卻的方法、凍結乾燥的方法或噴霧乾燥的方法，較佳可舉例熔解冷卻的方法或凍結乾燥的方法，更佳可舉例凍結乾燥的方法，但未限定於此等例。

將化合物 I 溶解於溶媒後，藉由凍結乾燥將化合物 I 作成非晶形等的情形，該溶媒並未特別限定，例如，可舉例水、二噁烷、含水二噁烷、二甲亞砷、二噁烷/二甲亞砷混合液、水/二噁烷/二甲亞砷混合液、甲醇、乙腈、四氫呋喃、含水四氫呋喃、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺，較佳為 1,4-二噁烷、含水 1,4-二噁烷、1,4-二噁烷/二甲亞砷混合液、水/1,4-二噁烷/二甲亞砷混合液，更佳可舉例含水 1,4-二噁烷。該溶媒為含水溶媒的情形，含水率並未特別限定，例如，可舉例 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或 95%之含水率之溶媒，較佳可舉例 30%、40%、50%、60%或 70%之含水率之溶媒，又更佳為 40%、50%或 60%之含水率之溶媒。溶媒之量並未特別限定，例如，相對於化合物 1g，溶媒 100mL~500mL；較佳相對於化合物 1g，溶媒 200mL~400mL。凍結乾燥溫度與時間並未特別限定，例如，可於 -80℃ 至 30℃ 之間，歷經數小時~24 小時以上而使凍結乾燥。

藉由將如此所獲得的化合物 I 之非晶形或低結晶性固體暴露於溶媒蒸氣，可製作化合物 I 之第 II 型結晶。就將化合物 I 之非晶形等暴露於溶媒蒸氣而製作第 II 型結晶的

方法而言，例如，可舉例如以下的方法。首先，準備第 1 容器(氣密容器為較佳)及較第 1 容器更小型而可收納於第 1 容器內的第 2 容器，於第 1 容器中置入暴露溶媒，於第 2 容器中置入化合物 I 之非晶形等，並各自放置至達到暴露溫度條件。各自之容器於達到暴露溫度條件後，不密封第 2 容器並將其置入第 1 容器中，於第 2 容器置入在第 1 容器中的狀態下，以第 1 容器之蓋或石蠟膜等密封第 1 容器。藉由於目的之溫度及時間將非晶形等暴露於溶媒後，打開第 1 容器之密栓，回收第 2 容器內之結晶可獲得化合物 I 之第 II 型結晶。其中，第 1 容器及第 2 容器之種類並未特別限定，例如，可舉例燒杯或小瓶，因應欲製作的化合物 I 之第 II 型結晶之量，可適宜選擇。第 1 容器及第 2 容器之材質亦未特別限定，例如，可舉例玻璃製或金屬製之容器，可由本項技術領域者適宜選擇。

溶媒蒸氣暴露之際之溫度並未特別限定，例如， $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ ，較佳為 $5^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ ，更佳為 5°C 、 25°C 或 40°C ，又更佳為 5°C 。

使暴露於溶媒蒸氣的時間並未特別限定，又，因應暴露溫度可適宜調節，通常，1 日至 10 日，較佳為 2 日至 5 日，更佳為 3 日、4 日或 5 日。

置入第 1 容器的溶媒之量並未特別限定，通常為覆蓋第 1 容器之底全體的量至離第 2 容器之邊緣約 1cm 下的量，較佳為由第 1 容器之底部算起成為厚度 1cm 的量。

就使蒸氣暴露的溶媒而言，例如，可舉例水、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、三級丁基甲基醚、枯烯、乙酸乙酯、二乙基醚、乙酸異丙酯、乙酸甲酯、甲基乙基酮(2-丁酮)、2-甲基-1-丙醇、1-丙醇、2-丙醇、甲苯、乙腈、二甲氧基乙烷、二甲氧基甲烷或乙酸。作為使蒸氣暴露的溶媒，較佳可舉例苯甲醚、丙酮、2-丁酮、甲苯、乙腈、二甲氧基乙烷、二甲氧基甲烷，更佳可舉例丙酮、乙腈、及二甲氧基甲烷。

使用乙腈作為使蒸氣暴露的溶媒的情形，其溫度並未特別限定，通常為 $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ ，較佳為 $5^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ ，更佳為 5°C 、 25°C 、 40°C ，再更佳為 5°C 。又，置入第 1 容器的乙腈之量並未特別限定，通常為覆蓋第 1 容器之底全體的量至由第 2 容器之外緣約 1cm 下為止的量，較佳成為由第 1 容器之底至 1cm 之量之厚度的量。暴露於乙腈蒸氣的時間並未特別限定，通常為 2 日至 10 日，較佳為 3 日、4 日或 5 日。

所獲得的結晶以粉末 X 射線繞射裝置為始，可使用有用於結晶解析的各種機器，例如，紅外分光裝置、熱分析裝置(例如，示差熱分析裝置或熱質量測定裝置)、水蒸氣吸附測定裝置，調查其物理學的性质。

如此所獲得的本發明之化合物 I 之第 II 型結晶有用於作為活化凝血因子 X(亦有稱為 FXa 的情形)抑制劑、血液凝固抑制劑、血栓或塞栓之預防及/或治療劑。本發明之化

合物 I 之第 II 型結晶有用於作為包含人類的哺乳類用之醫藥、活化凝血因子 X 抑制劑、血液凝固抑制劑、血栓及/或塞栓之預防及/或治療劑、血栓性疾病之預防及/或治療藥，再者腦梗塞、腦塞栓、肺梗塞、肺塞栓、心肌梗塞、狹心症、急性冠狀動脈症候群 (Acute Coronary Syndrome)、伴隨非瓣膜性心房顫動 (Non-Valvular Atrial Fibrillation, NVAf) 的血栓及/或塞栓症、深部靜脈血栓症、外科的手術後之深部靜脈血栓症、人工瓣膜/關節置換後之血栓形成、股關節全置換術 (Total Hip Replacement, THR) 後之血栓塞栓症、膝關節全置換術 (Total Knee Replacement, TKR) 後之血栓塞栓症、股關節骨折手術 (Hip Fracture Surgery, HFS) 後之血栓塞栓症、再血管化後之血栓形成及/或再閉塞、伯格氏病、泛發性血管內凝固症候群、全身性炎症性反應症候群 (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)、多重器官衰竭 (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS)、體外循環時之血栓形成或採血時之血液凝固之預防劑 (於本說明書，預防係包含 2 次預防) 及/或治療劑，或者有用於作為此等預防劑及/或治療劑之醫藥品原體。

含有本發明之化合物 I 之第 II 型結晶作為有效成分的醫藥較佳以含本發明之化合物 I 之第 II 型結晶及 1 種或 2 種以上之藥學上可容許的載體的醫藥組成物之形態被提供。本發明之醫藥之投與形態並未特別限制，可經口的或非經口的投與，但較佳為經口投與。

又本發明係關於含化合物 I 的醫藥組成物。本發明之醫藥組成物至少包含一部份本發明之第 II 型結晶作為化合物 I。於該醫藥組成物中，亦可存有第 II 型結晶以外之結晶形(例如，第 I 型結晶)作為化合物 I。該醫藥組成物中所含的第 II 型之比率相對於該醫藥組成物中之化合物 I 全體，為 0.01 重量%~99.9 重量%之範圍，例如，可含有 0.01 重量%以上、0.05 重量%以上、0.1 重量%以上、0.5 重量%以上、1 重量%以上、2 重量%以上、3 重量%以上、4 重量%以上、5 重量%以上、10 重量%以上、20 重量%以上、30 重量%以上、40 重量%以上、50 重量%以上、60 重量%以上、70 重量%以上、80 重量%以上、90 重量%以上、95 重量%以上、96 重量%以上、97 重量%以上、98 重量%以上、99 重量%以上、99.5 重量%以上、99.6 重量%以上、99.7 重量%以上、99.8 重量%以上或 99.9 重量%以上。醫藥組成物中是否含有化合物 I 之第 II 型結晶，可以本說明書記載的機器分析方法(例如，粉末 X 射線繞射、熱分析、紅外吸收光譜等)來確認。

就上述之醫藥組成物之製造上所使用的藥學上可容許的載體而言，例如，可舉例賦形劑、崩解劑或崩解輔助劑、結合劑、潤滑劑、包衣劑、色素、稀釋劑、基劑、溶解劑或溶解輔助劑、等張化劑、pH 調節劑、安定化劑、噴射劑或黏著劑，但未限定於此等。

就適合經口投與的製劑之例而言，例如，可例示錠劑、

溫，攪拌 1 日。濾取析出結晶，以乙醇洗淨後，於室溫減壓乾燥 2 小時，獲得標題結晶 4.7g(86%)。熔點(分解)246~250℃。

(實施例 3)化合物 I 之結晶多形之探索

於本實施例，粉末 X 射線繞射測定係以下列條件進行。

線源：Cu-K α 射線；濾器：無；檢出器：比例計數管、管電壓：40kV、管電流：50 mA、掃描模式：連續式、掃描速度：0.015° 2 θ /s、掃描範圍：2 θ = 5-40°、裝置：X'pert MPD PW3040(PANalytical 公司製)

(1)漿液攪拌法

於 32 支玻璃製小瓶中，各自計量化合物 I 之第 I 型結晶約 100mg，各加入 1mL 之 32 種類之溶媒(水、丙酮、苯甲醚、1-丁醇、2-丁醇、乙酸 n-丁酯、t-丁基甲基醚、枯烯、乙醇、乙酸乙酯、二乙基醚、甲酸乙酯、庚烷、乙酸異丁酯、乙酸異丙酯、乙酸甲酯、3-甲基-1 丁醇、甲基乙基酮(丁酮)、甲基異丁基酮(3-甲基-2-丁酮)、2-甲基-1-丙醇、戊烷、1-戊醇、1-丙醇、2-丙醇、乙酸丙酯、甲苯、二氯甲烷、乙腈、1,4-二噁烷、四氫呋喃、二甲氧基乙烷、二甲氧基甲烷)。加入二乙基醚及戊烷的試料於 20℃ 之一定溫度下攪拌 61 小時以上。加入其他溶媒的試料於 50℃ 漿液攪拌 50 小時後，冷卻至 20℃。

離心分離漿液攪拌後之試料，上清液以巴斯德吸管(Pasteur pipette)去除，再以濾紙去除殘餘溶媒後，風乾一

晚。

使用各溶媒所獲得的 32 種類之結晶任一者皆顯示與漿液攪拌前之第 I 型結晶同等之粉末 X 射線繞射圖型。據此可知，以漿液攪拌方法無法獲得化合物 I 之新穎多形物。

(2) 使用單一溶媒的再結晶法

於化合物 I 之第 I 型結晶約 500g 中加入甲醇 8mL，並於溫浴 (60℃) 加熱溶解後，放置於室溫而使結晶析出，濾取獲得的結晶，並風乾一晚。

除將溶媒變成水、乙醇、乙腈、二甲亞砷或二甲基甲醯胺之外，與甲醇之情形同樣地將化合物 I 之第 I 型結晶加熱溶解，而嘗試再結晶。

將甲醇、水、乙醇、乙腈或二甲基甲醯胺各自作為單一溶媒使用的情形，結晶會析出。然而，此等結晶任一者皆顯示與再結晶前之第 I 型結晶同等之粉末 X 射線繞射圖型。使用二甲亞砷作為單一溶媒的情形，固體不會析出。

(3) 使用含水溶媒的再結晶法

於化合物 I 之第 I 型結晶約 500mg 中加入 10% 含水甲醇 10ML 並於溫浴 (60℃) 中加熱溶解，將溶液於熱時過濾。濾液放置於室溫而使結晶析出，濾取所獲得的結晶，並風乾一晚。

除將溶媒變換為 20% 含水甲醇、50% 含水甲醇、80% 含水甲醇、10% 含水乙醇、20% 含水乙醇、50% 含水乙醇、80% 含水乙醇、10% 含水丙酮、20% 含水丙酮、50% 含水丙酮、

80%含水丙酮、10%含水乙腈、20%含水乙腈、50%含水乙腈、80%含水乙腈、10%含水1-丙醇、20%含水1-丙醇、50%含水1-丙醇、80%含水1-丙醇、10%含水2-丙醇、20%含水2-丙醇、50%含水2-丙醇或80%含水2-丙醇之外，如與使用10%含水甲醇作為溶媒時相同，將化合物I之第I型結晶加熱溶解，並嘗試再結晶。

使用24種類任一者溶媒的情形，結晶亦會析出。然而，此等結晶任一者皆顯示與再結晶前之第I型結晶相同之粉末X射線繞射圖型。

(4)凍結乾燥-溶媒蒸氣暴露法

混合水120mL及1,4-二噁烷120mL，而調製水/1,4-二噁烷(1:1)混合液。於化合物I之第I型結晶約500mg中加入水/1,4-二噁烷(1:1)混合液200mL並溶解，分成6份於6個100mL之燒杯，並凍結乾燥。

將所獲得的凍結乾燥塊連同燒杯置入已放入少量的各種蒸氣暴露用溶媒(水、乙醇、或乙腈)的金屬筒(Sanko Astec, 不鏽鋼容器, 4L, CTH-18)中。於任一溶媒蒸氣暴露，為了再現性，以2個燒杯進行暴露。將金屬筒保存於冰箱中5日後，自容器取出凍結乾燥塊，於常壓乾燥一晚。暴露於溶媒蒸氣的凍結乾燥塊以刮刀輕輕混合。

第1圖顯示藉由凍結乾燥-溶媒蒸氣暴露法所獲得的化合物I之粉末X射線繞射圖型。於任一溶媒蒸氣暴露，以各自2個燒杯間獲得再現性。第1圖顯示於各溶媒蒸氣暴

將所獲得的凍結乾燥塊連同燒杯置入已放入少量乙腈的金屬筒(SANKO ASTEC, 不鏽鋼容器, 4L, CTH-18)中, 於冰箱(約 5°C)8 日, 使暴露溶媒蒸氣。將凍結乾燥塊自容器取出, 於置入矽膠的乾燥器中 6 日, 並室溫保存。自 14 個玻璃燒杯回收暴露於溶媒蒸氣的凍結乾燥塊並作成 1 個, 將此供給於下列試驗例 1~5。

(試驗例 1)

調整實施例 4 所獲得的第 II 型結晶, 使用粉末 X 射線測定裝置實施結晶形之測定。粉末 X 射線測定之條件與實施例 3 之條件相同。

粉末 X 射線繞射圖型之結果示於第 3 圖, 特徵的波峰及其相對強度示於第 4 圖。

(試驗例 2)

調整實施例 4 所獲得的第 II 型結晶, 實施熱分析(TG/DTA)之測定。熱分析(TG/DTA)測定之條件: 環境氣體: 氮氣 200mL/分鐘、昇溫速度: 10°C/分鐘、樣品量: 約 3mg、裝置: TG/DTA6200(SII NanoTechnologies 公司製)

結果示於第 5 圖。實施例 4 所獲得的結晶於約 160°C ~ 約 170°C、約 215°C ~ 約 225°C 及約 260°C ~ 約 270°C 各自具有至少 1 個吸熱波峰的熱分析(DTA)輪廓。

(試驗例 3)

調整實施例 4 所獲得的第 II 型結晶, 並實施紅外吸收光譜之測定。紅外吸收光譜測定之條件: 測定法: KBr 錠

劑法、裝置：FT-720(HORIBA 公司製)

結果示於第 6 圖及第 7 圖。實施例 4 所獲得的結晶於 $3300\sim 3400(\text{cm}^{-1})$ 附近及 $900\sim 700(\text{cm}^{-1})$ 附近顯示具有特徵吸收帶的紅外吸收光譜圖型。

(試驗例 4)

使用水蒸氣吸附測定裝置(SGA-100; VTI 公司)，測量實施例 4 所獲得的第 II 型結晶約 20mg 之相對濕度(RH)範圍 10~90%之經時的重量變化。

結果示於第 8 圖。

(試驗例 5)

測定實施例 4 所獲得的第 II 型結晶與化合物 I 之第 I 型結晶之於 37°C 中的水及乙酸緩衝液(pH4.5)之溶解度。

結果示於第 9 圖。

(製劑例)

將化合物之第 II 型結晶(40.4mg)、甘露糖醇(99.2mg)、部分 α 化澱粉(42.0mg)、交聯普維酮(crosspovidone)(10.7mg)、羥基丙基纖維素(6.1mg)、硬脂酸鎂(1.6mg)，依據周知方法製造錠劑。錠劑可因應必要施加包衣。

【圖式簡單說明】

[第 1 圖]係顯示實施例 3(4)之以凍結乾燥-溶媒蒸氣暴露法所獲得的化合物 I 之粉末 X 射線繞射圖型。(a)~(c)之各圖全部於縱軸顯示強度(cps)並於橫軸顯示繞射角($2\theta(^{\circ})$)。各圖係各自使用(a)乙腈、(b)水、或(c)乙醇作為

蒸氣暴露的溶媒而獲得的結晶之粉末 X 射線繞射之結果。於 (a)~(c) 之各圖，(1) 為凍結乾燥前之起始物質 (第 I 型結晶) 之粉末 X 射線繞射圖型，(2) 為凍結乾燥-溶媒蒸氣暴露後所獲得的物質之粉末 X 射線繞射圖型。

[第 2 圖] 整理由實施例 3(4) 之凍結乾燥-溶媒蒸氣暴露法所獲得的物質之最大繞射線與 $2\theta = 10^\circ$ 附近之背景之係數比 (S/B 比) 與結晶形之判定結果。

[第 3 圖] 係顯示實施例 4 所獲得的第 II 型結晶之粉末 X 射線繞射圖型。於縱軸顯示強度 (cps) 並於橫軸顯示繞射角 ($2\theta(^\circ)$)。

[第 4 圖] 係顯示實施例 4 所獲得的第 II 型結晶之粉末 X 射線繞射之特徵波峰 ($2\theta(^\circ)$)、d 值 (\AA) 及相對強度 (%)。

[第 5 圖] 係顯示實施例 4 所獲得的第 II 型結晶之 DTA 輪廓 (上) 及 TG 輪廓 (下)。DTA 之圖係於縱軸顯示熱量 (μV)，於橫軸顯示溫度 ($^\circ\text{C}$)。TG 之圖係於縱軸顯示重量變化 (%)，於橫軸顯示溫度 ($^\circ\text{C}$)。

[第 6 圖] 係顯示實施例 4 所獲得的第 II 型結晶之紅外吸收光譜圖型。於縱軸顯示透過率 (%)，於橫軸顯示波數 (cm^{-1})。

[第 7 圖] 係顯示實施例 4 所獲得的第 II 型結晶之紅外吸收光譜之特徵吸收帶、歸屬及強度。

[第 8 圖] 係顯示實施例 4 所獲得的第 II 型結晶之吸除濕特性 (behavior)。於縱軸顯示重量 (% 變化)、橫軸顯示相

對濕度 (%)。

[第 9 圖]係顯示實施例 4 所獲得的第 II 型結晶之對水 (黑圓點) 或 pH4.5 乙酸緩衝液 (白圓點) 的溶解特性 (behavior)，以及第 I 型結晶之對水 (黑四方形) 或 pH4.5 乙酸緩衝液 (白四方形) 的溶解特性 (behavior)。縱軸顯示濃度 (mg/mL)、橫軸顯示使溶解於各溶液後之時間 (小時)。

[第 10 圖]係顯示實施例 2 所獲得的第 I 型結晶之粉末 X 射線繞射圖型。於縱軸顯示強度 (cps) 並於橫軸顯示繞射角 ($2\theta(^{\circ})$)。

[第 11 圖]係顯示實施例 2 所獲得的第 I 型結晶之 DTA 輪廓及 TG 輪廓。於縱軸顯示熱量 (μV) 及重量變化 (%)、橫軸顯示溫度 ($^{\circ}\text{C}$)。

[第 12 圖]係顯示實施例 2 所獲得的化合物 I 之第 I 型結晶之紅外吸收光譜圖型。於縱軸顯示透過率 (%)、橫軸顯示波數 (cm^{-1})。

【主要元件符號說明】

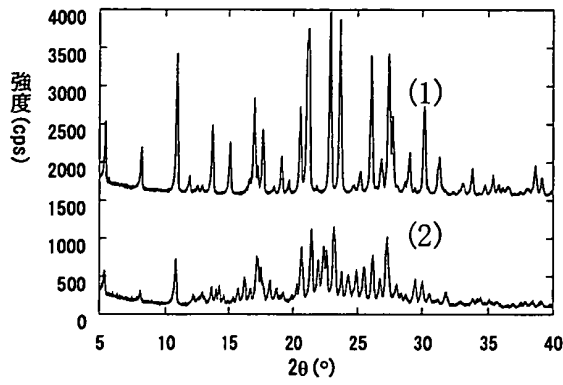
無。

八、圖式：

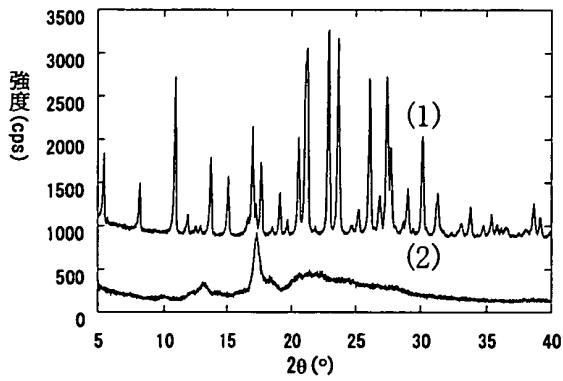
公告本

【第 1 圖】

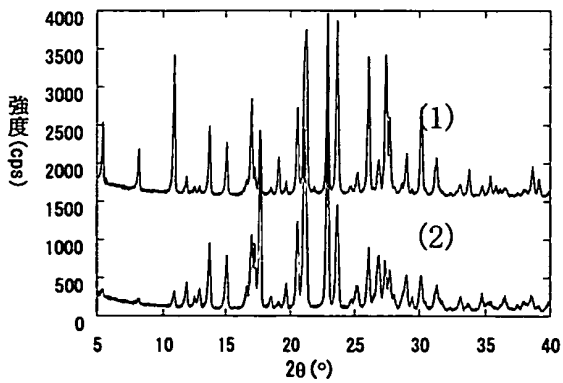
(a)



(b)



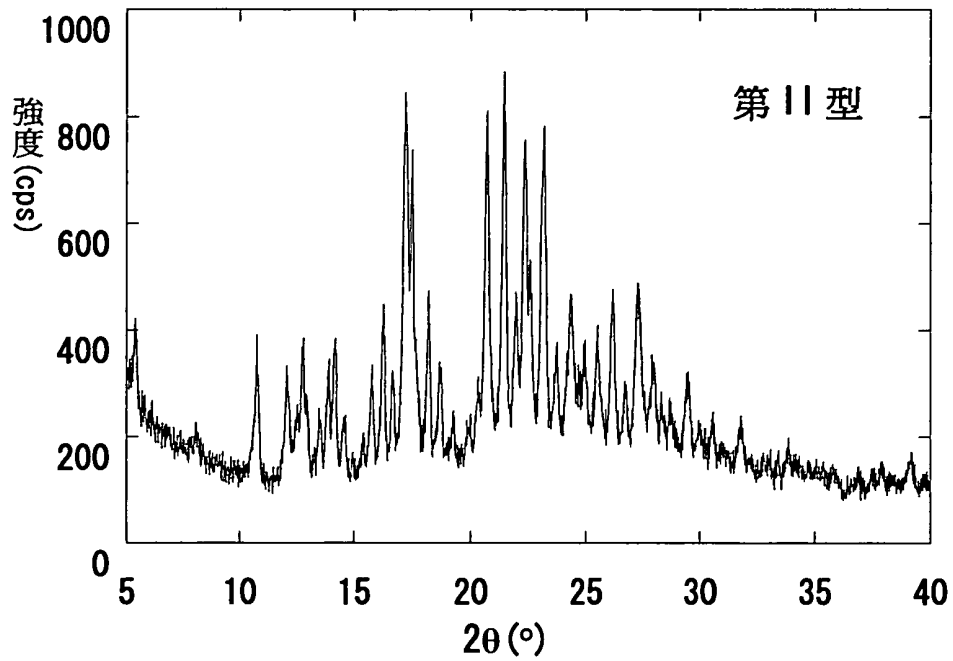
(c)



【第 2 圖】

| 溶媒 | S/B 比 | 結晶形 |
|----|-------|--------|
| 乙腈 | 7.9 | 第 II 型 |
| 水 | 5.4 | 低結晶性 |
| 乙醇 | 23.6 | 第 I 型 |

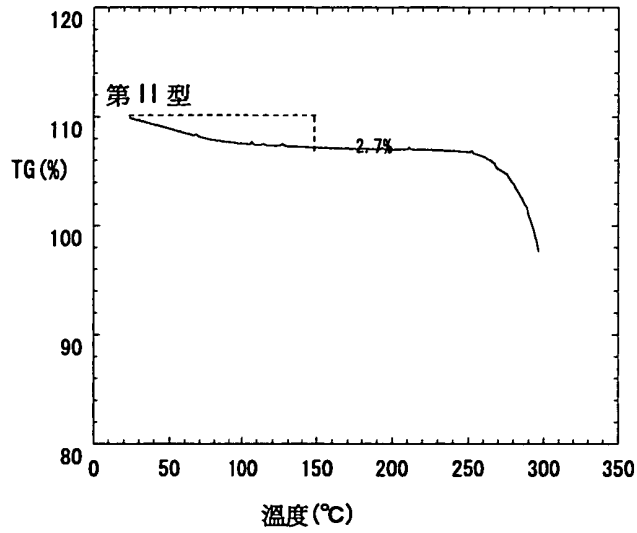
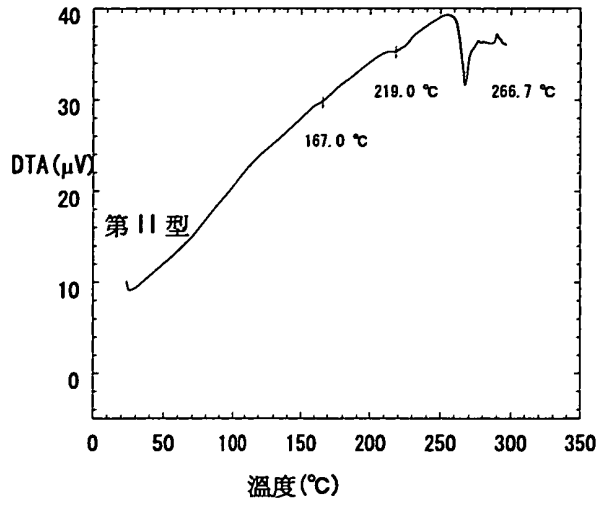
【第 3 圖】



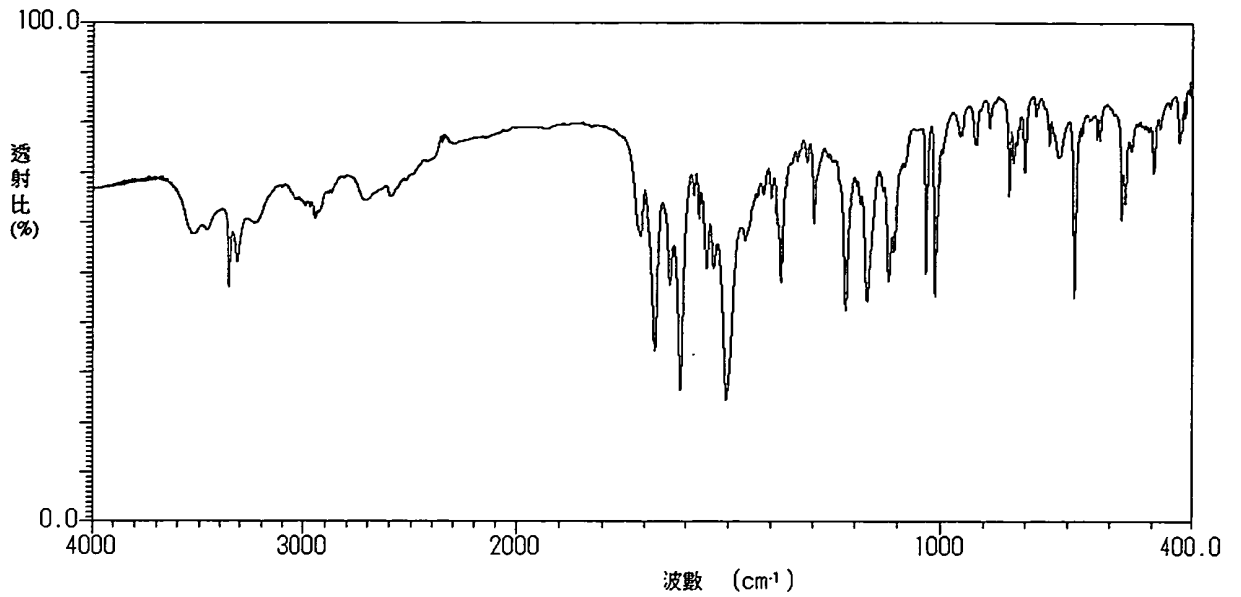
【第 4 圖】

| $2\theta(^{\circ})$ | d 值 (\AA) | 相對強度 (%) |
|---------------------|----------------------|----------|
| 5.4 ± 0.2 | 16.31 | 37.2 |
| 12.8 ± 0.2 | 6.91 | 36.0 |
| 13.9 ± 0.2 | 6.37 | 24.8 |
| 14.2 ± 0.2 | 6.23 | 32.3 |
| 15.8 ± 0.2 | 5.61 | 28.8 |
| 16.2 ± 0.2 | 5.45 | 44.6 |
| 17.1 ± 0.2 | 5.18 | 79.9 |
| 17.2 ± 0.2 | 5.15 | 95.0 |
| 17.5 ± 0.2 | 5.07 | 81.3 |
| 18.2 ± 0.2 | 4.88 | 41.5 |
| 20.7 ± 0.2 | 4.28 | 83.9 |
| 21.5 ± 0.2 | 4.14 | 100.0 |
| 22.0 ± 0.2 | 4.05 | 43.5 |
| 22.3 ± 0.2 | 3.98 | 83.5 |
| 22.6 ± 0.2 | 3.94 | 54.3 |
| 23.2 ± 0.2 | 3.83 | 85.9 |
| 24.3 ± 0.2 | 3.66 | 43.8 |
| 26.2 ± 0.2 | 3.40 | 39.9 |
| 27.2 ± 0.2 | 3.27 | 46.4 |

【 第 5 圖 】



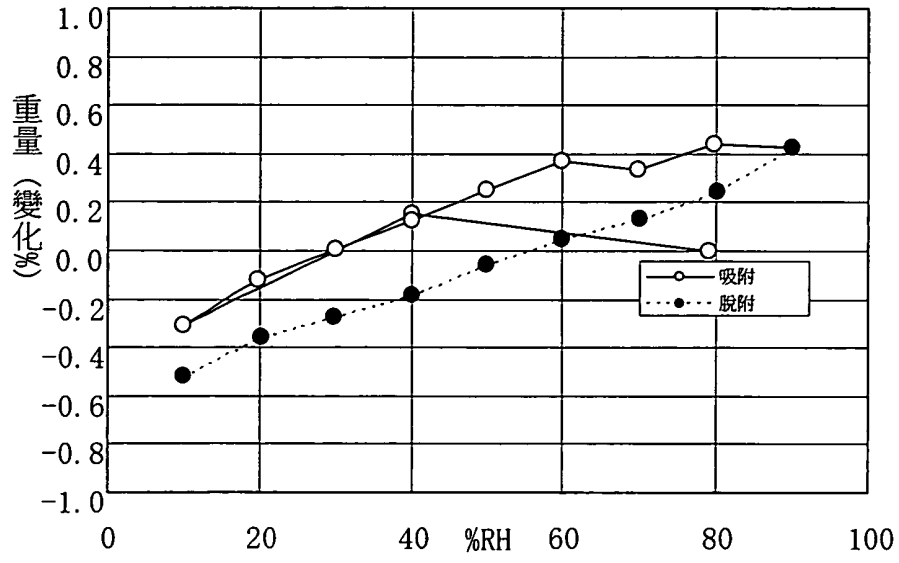
【第 6 圖】



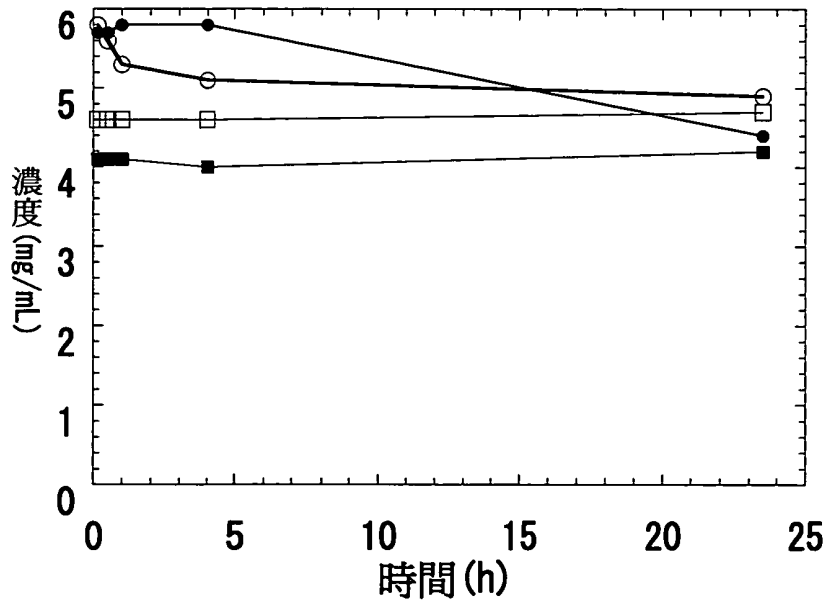
【第 7 圖】

| 吸收帶 (cm ⁻¹) | 歸屬 | 強度 |
|-------------------------|-----------------------|----|
| 3600-3200 | O-H 伸縮振動 | 弱 |
| 3353±5 3313±5 | N-H 伸縮振動、 O-H 伸縮振動 | 中 |
| 3100-2900 | C-H 伸縮振動 | 弱 |
| 2700-2500 | N-H 伸縮振動 | 弱 |
| 1675±2 | C=O 伸縮振動 | 強 |
| 1614±2 | C=O 伸縮振動 | 強 |
| 1505±2 | C=C 伸縮振動 | 強 |
| 1222±1 | S=O 非對稱伸縮振動 | 強 |
| 1172±1 | S=O 非對稱伸縮振動 | 強 |
| 839±1 | C-H 面外變角 | 中 |
| 828±1 | C-H 面外變角 | 中 |

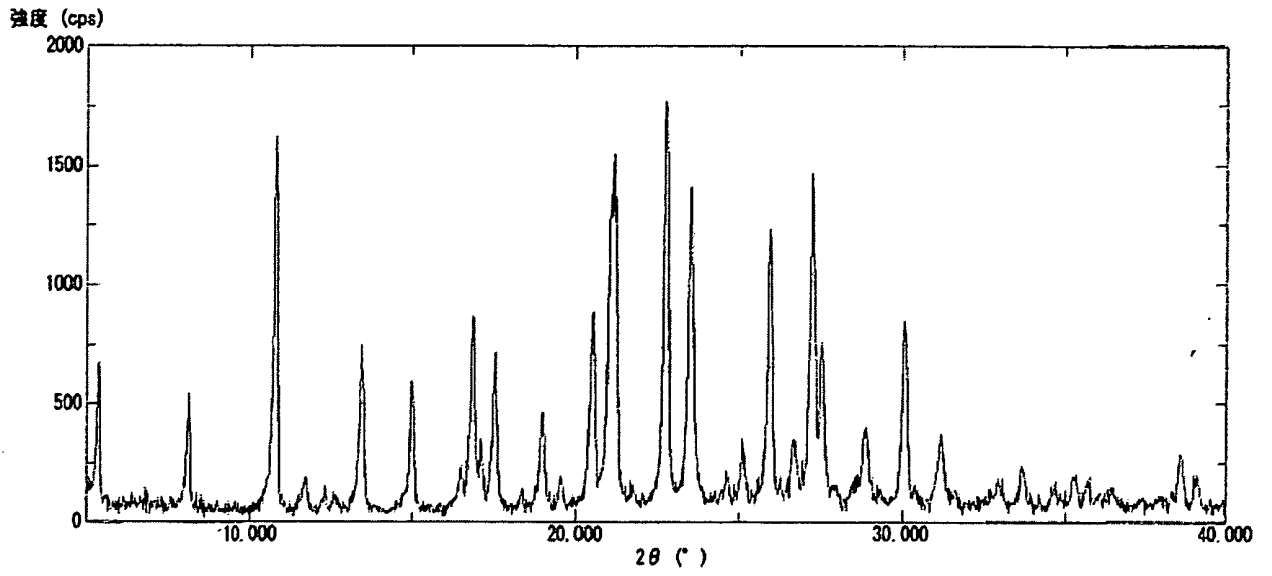
【 第 8 圖 】



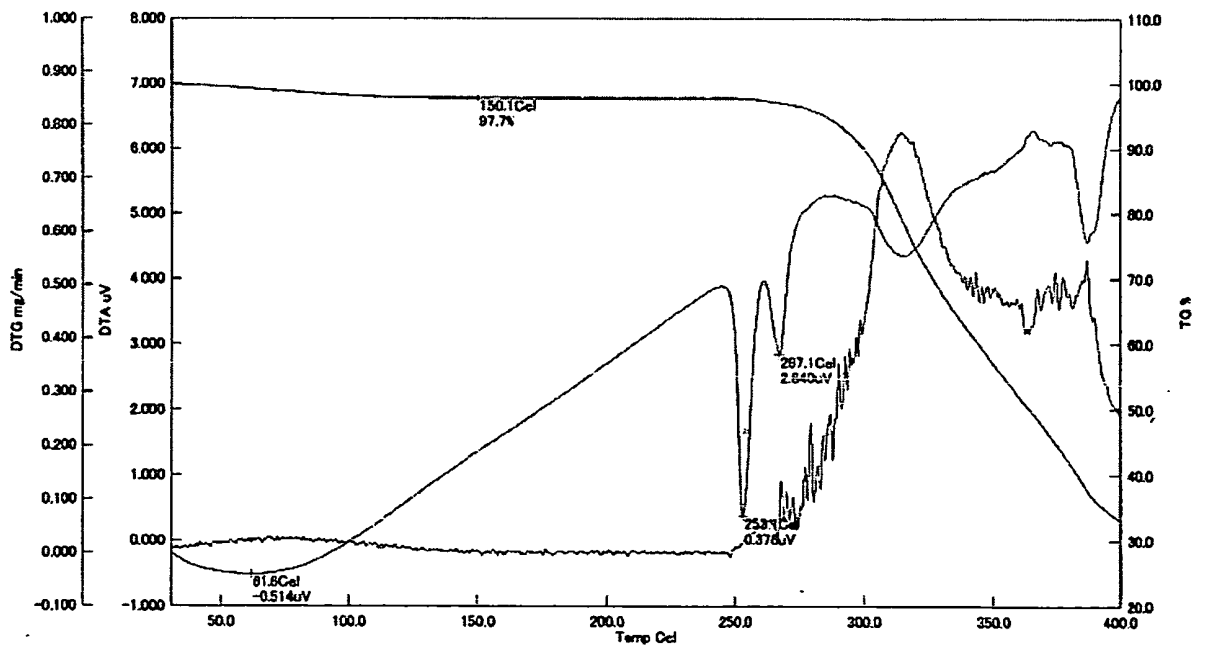
【 第 9 圖 】



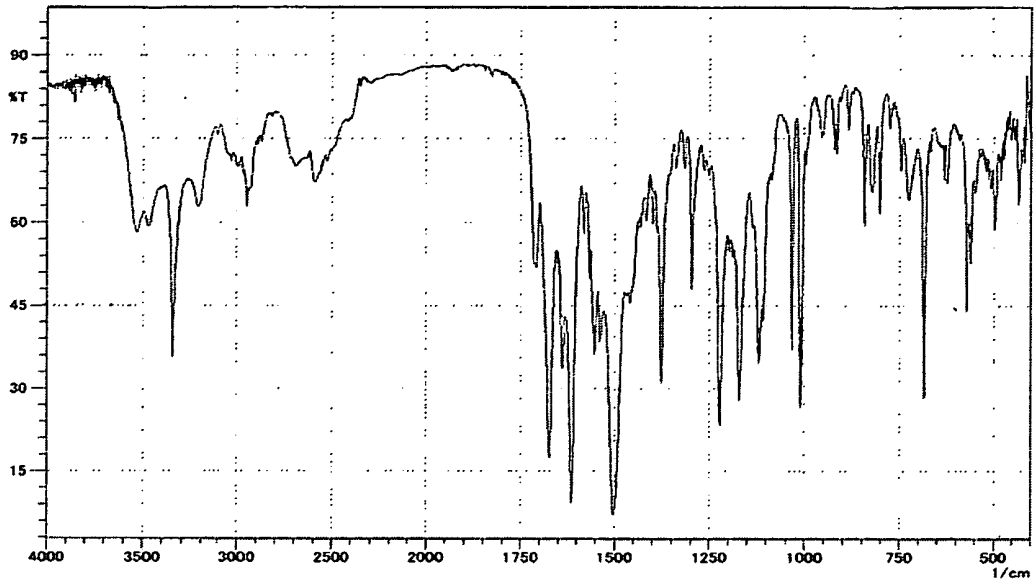
【第 10 圖】



【第 11 圖】



【 第 12 圖 】



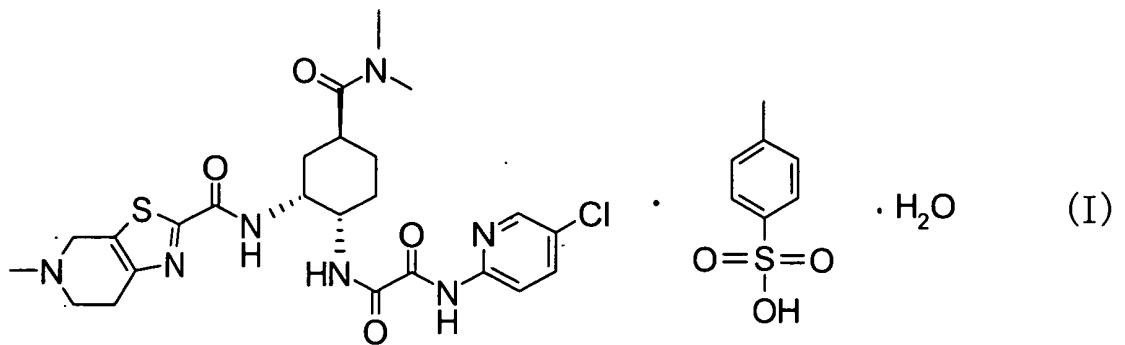
四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為： 無。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



節置換後之血栓形成、股關節全置換術(THR)後之血栓塞栓症、膝關節全置換術(TKR)後之血栓塞栓症、股關節骨折手術(HFS)後之血栓塞栓症、再血管化後之血栓形成及/或再閉塞、伯格氏病(Buerger's disease)、泛發性血管內凝固症候群、全身性炎症性反應症候群(SIRS)、多重器官衰竭(MODS)、體外循環時之血栓形成或採血時之血液凝固之預防劑及/或治療劑；

[30] 一種醫藥組成物，其含有[1]~[8]或[25]中任一項記載之化合物 I 之第 II 型結晶或以[9]~[24]中任一項記載之方法所獲得的化合物 I 之第 II 型結晶及藥學上可容許的載體；及

[31] 一種醫藥組成物，其係含有化合物 I 的醫藥組成物，相對於該醫藥組成物中之化合物 I 總重，含有 0.01 重量%~99.9 重量%之[1]~[8]或[25]中任一項記載之化合物 I 之第 II 型結晶或以[9]~[24]中任一項記載之方法所獲得的化合物 I 之第 II 型結晶。

[發明之效果]

依據本發明，提供化合物 I 之新穎結晶形及其製造方法。

【實施方式】

[用以實施發明之形態]

以下，詳細說明本發明。

下述之式(II)

例如可依據樣品之結晶化之程度或調製方法等而變動。
2θ(°)係實質上未變動但可於結晶領域之技術人士可認識
的程度之誤差範圍(一般而言為±0.2°之範圍)內變動。

本發明之 1 個形態係關於化合物 I 之第 II 型結晶，其
係包含於使用 Cu-Kα 射線所獲得的粉末 X 射線繞射之繞
射角(2θ(°))之 22.3±0.2(°)的波峰。本發明之其他形態係關
於化合物 I 之第 II 型結晶，其係於使用 Cu-Kα 射線所獲
得的粉末 X 射線繞射之繞射角(2θ(°))，包含 23.2±0.2(°)的
波峰。本發明之其他形態係關於化合物 I 之第 II 型結晶，
其係於使用 Cu-Kα 射線所獲得的粉末 X 射線繞射之繞射
角(2θ(°))，包含 22.3±0.2(°)及 23.2±0.2(°)的波峰。本發明
之再其他形態係關於化合物 I 之第 II 型結晶，其於使用
Cu-Kα 射線所獲得的粉末 X 射線繞射之繞射角(2θ(°))，除
了 22.3±0.2(°)或 23.2±0.2(°)的波峰外，還包含 21.5±0.2 或
22.0±0.2(°)任一者之波峰。又，本發明之再其他形態，係
關於化合物 I 之第 II 型結晶，其係於使用 Cu-Kα 射線所
獲得的粉末 X 射線繞射之繞射角(2θ(°))，包含於 13.9°、
14.2°、15.8°、16.2°、18.2°、21.5°、22.0°、22.3°、23.2°、
24.3°的波峰。

就本發明之化合物 I 之第 II 型結晶而言，於使用 Cu-Kα
射線所獲得的粉末 X 射線繞射之繞射角(2θ(°))，包含
22.3±0.2(°)或 23.2±0.2(°)任一者的波峰的結晶為較佳，包
含選自由 21.5±0.2、22.0±0.2、22.3±0.2 及 23.2±0.2(°)組

散劑、顆粒劑、膠囊劑、溶液劑、糖漿劑、醃劑、油性或水性之懸浮液等。又，就適合非經口投與的製劑而言，例如，可舉例注射劑、點滴劑、栓劑、吸入劑或貼附劑。

含有本發明之化合物、其藥學上可容許的鹽或此等之溶媒合物作為有效成分的醫藥組成物之投與量並未特別限定，可因應患者之年齡、體重、症狀等各種條件來適宜選擇，成人每1日之有效成分為1mg~1000mg，較佳為5mg~500mg，更佳為5mg~300mg，再更佳為5mg~100mg，每1日1次~數次，較佳每1日1次或2次，因應症狀來投與者為所欲的。

以下記載實施例，但本發明並未限定於此等。

[實施例]

(實施例 1) $N^1-(5\text{-氯吡啶-2-基})-N^2-((1S,2R,4S)\text{-}4\text{-}[(\text{二甲基胺基})\text{羰基}]\text{-}2\text{-}\{[(5\text{-甲基-}4,5,6,7\text{-四氫噻唑并}[5,4\text{-c}]\text{吡啶-2-基})\text{羰基}]\text{胺基}\}\text{環己基})\text{乙二醯胺}$ (化合物 II) 之合成
化合物 II 係依據專利文獻 1~9 記載之方法來合成。

(實施例 2) $N^1-(5\text{-氯吡啶-2-基})-N^2-((1S,2R,4S)\text{-}4\text{-}[(\text{二甲基胺基})\text{羰基}]\text{-}2\text{-}\{[(5\text{-甲基-}4,5,6,7\text{-四氫噻唑并}[5,4\text{-c}]\text{吡啶-2-基})\text{羰基}]\text{胺基}\}\text{環己基})\text{乙二醯胺}$ p-甲苯磺酸鹽一水合物 (化合物 I) 之第 I 型結晶之合成

將實施例 1 所獲得的化合物 4.1g 於 60℃ 懸浮於 15% 含水乙醇 50mL，添加 1mol/L p-甲苯磺酸乙醇溶液 7.42mL 後，追加 15% 含水乙醇 40mL 予以溶解。之後，冷卻至室

露中由任一者之燒杯所獲得的化合物 I 之代表性的結果。

暴露於水蒸氣的試料與暴露於乙腈蒸氣的試料顯示與第 I 型結晶相異的繞射圖型(第 1 圖(a))。

於第 2 圖整理藉由凍結乾燥-溶媒蒸氣暴露法所獲得的化合物 I 之最大繞射線與 $2\theta = 10^\circ$ 附近的背景之係數比(S/B 比)、主要繞射線之繞射角、結晶形之判定結果。

暴露於乙腈蒸氣的試料係 S/B 比為 5 以上，顯示明確繞射線而被判定具有結晶性。暴露於乙腈蒸氣的試料，主要繞射線之繞射角及繞射圖型同樣地與第 I 型結晶不同，故暴露於乙腈蒸氣的試料被認為係與第 I 型結晶相異的結晶形(第 1 圖(a)及第 2 圖)。

暴露於水蒸氣的試料係 S/B 比為 5 以上，但繞射線之數為 2、3 條，與通常之結晶性之試料相較為極少，且繞射線之形狀亦非常地寬廣，故判定為低結晶性(第 1 圖(b)及第 2 圖)。

暴露於乙醇蒸氣的試料係 S/B 比為 5 以上，顯示明確繞射線而被判定為結晶性。暴露於乙醇蒸氣的試料之結晶形因主要繞射線之繞射角、繞射圖型之同等性而被認為是第 I 型結晶(第 1 圖(c)及第 2 圖)。

(實施例 4)化合物 I 之第 II 型結晶

將化合物 I 之第 I 型結晶 2.5g 加至水/1,4-二噁烷(1:1)混合液 1000mL 並溶解，將溶液各約 80mL 分注於 14 個之 100mL 之玻璃燒杯，並凍結乾燥。

發明專利說明書

PD1117576(5)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100104252

(2011年8月16日修正)

※申請日：100.3.18

※IPC 分類：C07D 513/04

A61K 31/423 補充

一、發明名稱：(中文/英文)

二胺衍生物的結晶及其製造方法

A61K 31/429 (2006.1)

A61P 7/62

CRYSTAL OF DIAMINE DERIVATIVE AND PROCESS FOR THEIR PRODUCTION

二、中文發明摘要：

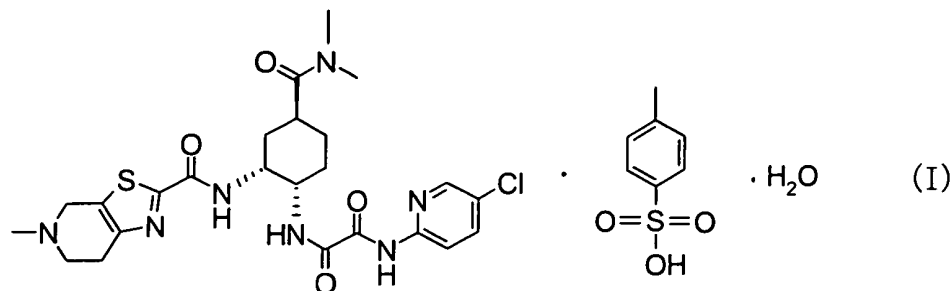
本發明之課題係提供有用於作為血栓性及/或塞栓性疾病之預防及/或治療用之醫藥化合物之具有活化凝血因子 X 抑制作用的化合物之新穎結晶形。依據本發明，提供 N¹-(5-氯吡啶-2-基)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(二甲基胺基)羰基]-2-[(5-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)羰基]胺基}環己基)乙二醯胺 p-甲苯磺酸鹽一水合物之新穎結晶形及其製造方法。

三、英文發明摘要：

The subject of the present invention is to provide a novel crystal form of compound with activating clotting factor X inhibition, which is useful for a pharmaceutical composition for prophylaxis and/or treatment of thrombotic and/or embolic diseases. According to the present invention, it provides a novel crystal form of N¹-(5-chloropyridin-2-ly)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(dimethylamino)carbonyl]-2-[(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine-2-yl)carbonyl]amino}cyclohexyl)ethanediamide p-tosilate hydrate, and a preparation method thereof.

七、申請專利範圍：

1. 一種下列式(I)所代表之化合物之第 II 型結晶，



該化合物為 N^1 -(5-氯吡啶-2-基)- N^2 -((1S,2R,4S)-4-[(二甲基胺基)羰基]-2-[[5-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)羰基]胺基}環己基)乙二醯胺 p-甲苯磺酸鹽一水合物，其於使用 Cu-K α 射線所獲得的粉末 X 射線繞射之繞射角 (2θ)，包含於 13.9 ± 0.2 、 14.2 ± 0.2 、 15.8 ± 0.2 、 16.2 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 21.5 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 22.3 ± 0.2 、 23.2 ± 0.2 及 24.3 ± 0.2 ($^\circ$) 的波峰。

2. 如申請專利範圍第 1 項之結晶，其使用 Cu-K α 射線所獲得的粉末 X 射線繞射為如第 1 圖(a)之(2)或第 3 圖之第 II 型。

3. 如申請專利範圍第 1 項之結晶，其顯示於 $160^\circ\text{C} \sim 170^\circ\text{C}$ 及 $215^\circ\text{C} \sim 225^\circ\text{C}$ 範圍中之任一者具有至少 1 個吸熱波峰的示差熱分析輪廓。

4. 如申請專利範圍第 1 項之結晶，其於傅立葉變換(Fourier transformation)型紅外吸收光譜圖型，含有選自由 3313 ± 5 、 839 ± 1 及 $828\pm 1(\text{cm}^{-1})$ 組成之群之任 1 個之吸收帶。

5. 如申請專利範圍第 1 項之結晶，其具有選自下述(a)~(d)

組成之群之至少一個之特徵：

(a)於 160°C ~170°C、215°C ~225°C 及 260°C ~270°C 之各範圍中具有至少 1 個吸熱波峰的示差熱分析輪廓；

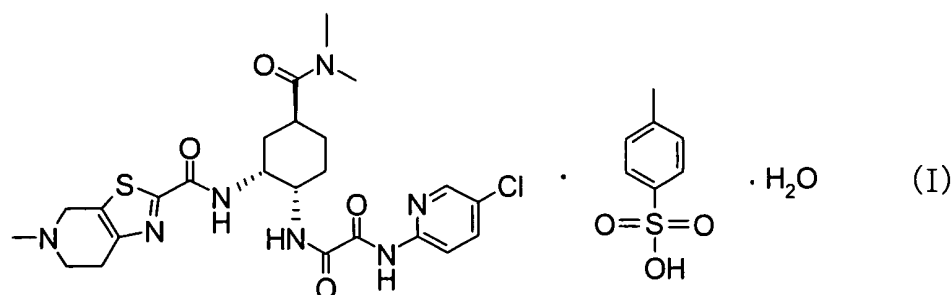
(b)如第 5 圖(a)~(b)所示的示差熱分析及熱質量測定輪廓

(c)如第 6 圖所表示的傅立葉變換型紅外吸收光譜圖型；

及

(d)如第 7 圖記載之吸收帶及此等帶之強度的傅立葉變換型紅外吸收光譜圖型。

6. 一種下列式 (I) 所代表的化合物之第 II 型結晶之製造方法，下述式 (I) 化合物為 N¹-(5-氯吡啶-2-基)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(二甲基胺基)羰基]-2-[[5-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)羰基]胺基}環己基)乙二醯胺 p-甲苯磺酸鹽一水合物：



使用 Cu-K α 射線所獲得的粉末 X 射線繞射之繞射角 (2 θ) 包含於 13.9 \pm 0.2、14.2 \pm 0.2、15.8 \pm 0.2、16.2 \pm 0.2、18.2 \pm 0.2、21.5 \pm 0.2、22.0 \pm 0.2、22.3 \pm 0.2、23.2 \pm 0.2 及 24.3 \pm 0.2($^\circ$)的波峰，此方法包含：

(a)將式 (I) 所代表的化合物轉化成非晶形或低結晶性固體的步驟，其係藉由將式 (I) 所代表的化合物溶解於水、

二噁烷、含水二噁烷或二甲亞砷後，加以凍結乾燥而製作，其次

(b)使該非晶形或低結晶性固體暴露於溶媒蒸氣的步驟。

- 7.如申請專利範圍第6項之方法，其中於步驟(a)，前述非晶形或低結晶性固體藉由將式(I)所代表的化合物溶解於含水二噁烷後，加以凍結乾燥而製作。
- 8.如申請專利範圍第6項之方法，其中於步驟(b)，使蒸氣暴露的溶媒為苯甲醚、丙酮、2-丁酮、甲苯、乙腈、二甲氧基乙烷或二甲氧基甲烷。
- 9.如申請專利範圍第6項之方法，其中於步驟(b)，使蒸氣暴露的溫度為 0°C ~ 50°C 。
- 10.如申請專利範圍第6項之方法，其中於步驟(b)，使蒸氣暴露的時間為1日~10日。
- 11.如申請專利範圍第6項之方法，其中步驟(a)之化合物I係化合物I之第I型結晶。
- 12.如申請專利範圍第6項之方法，其中第II型結晶，於使用Cu-K α 射線所獲得的粉末X射線繞射，顯示如第1圖(a)之(2)、或第3圖之第II型。
- 13.如申請專利範圍第6項之方法，其中第II型結晶顯示於 $160\sim 170^{\circ}\text{C}$ 及 $215^{\circ}\text{C}\sim 225^{\circ}\text{C}$ 之範圍中任一者具有至少1個吸熱波峰的示差熱分析輪廓。
- 14.如申請專利範圍第6項之方法，其中第II型結晶係於傅立葉變換型紅外吸收光譜包含選自由 3313 ± 5 、 839 ± 1 及

828±1 (cm⁻¹)組成之群之任一者之吸收帶。

15. 如申請專利範圍第6項之方法，其中第II型結晶具有選自下述之(a)~(d)組成之群之至少一種特徵：

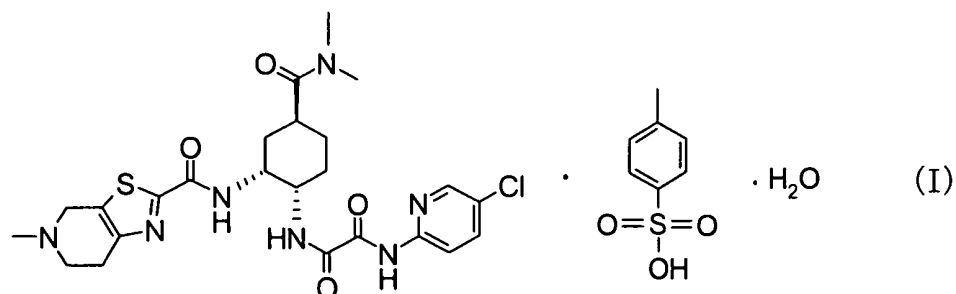
(a) 於 160°C ~170°C、215°C ~225°C 及 260°C ~270°C 之各範圍中具有至少1個吸熱波峰的示差熱分析輪廓；

(b) 如第5圖(a)~(b)所代表的示差熱分析及熱質量測定輪廓；

(c) 如第6圖所代表的傅立葉變換型紅外吸收光譜圖型；及

(d) 如第7圖記載之吸收帶及此等吸收帶強度的傅立葉變換型紅外吸收光譜圖型。

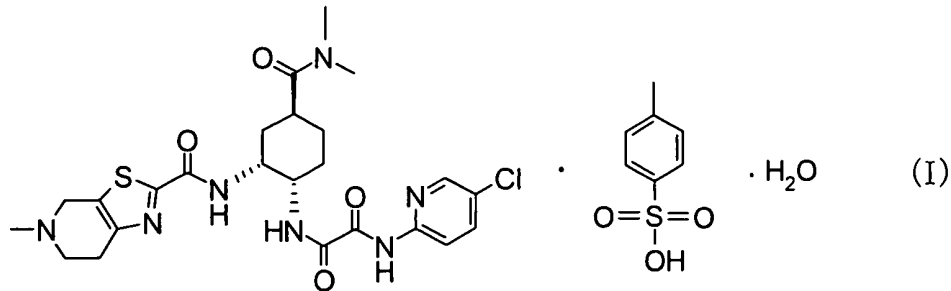
16. 一種醫藥，其含有下列式(I)所代表之化合物之第II型結晶，



該化合物為 N¹-(5-氯吡啶-2-基)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(二甲基胺基)羰基]-2-[[[(5-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)羰基]胺基]環己基)乙二醯胺 p-甲苯磺酸鹽一水合物，其於使用 Cu-Kα 射線所獲得的粉末 X 射線繞射之繞射角 (2θ)，包含於 13.9±0.2、14.2±0.2、15.8±0.2、16.2±0.2、18.2±0.2、21.5±0.2、22.0±0.2、22.3±0.2、

吡啶-2-基)羰基]胺基}環己基)乙二醯胺 p-甲苯磺酸鹽一水合物，其於使用 Cu-K α 射線所獲得的粉末 X 射線繞射之繞射角 (2 θ)，包含於 13.9 \pm 0.2、14.2 \pm 0.2、15.8 \pm 0.2、16.2 \pm 0.2、18.2 \pm 0.2、21.5 \pm 0.2、22.0 \pm 0.2、22.3 \pm 0.2、23.2 \pm 0.2 及 24.3 \pm 0.2($^\circ$)的波峰。

21. 一種醫藥組成物，其為含有式 (I) 所代表的化合物的醫藥組成物，其相對於該醫藥組成物中之化合物 I 總重，含有 0.01 重量%~99.9 重量%之下列式 (I) 所代表之化合物之第 II 型結晶，



該化合物為 N¹-(5-氯吡啶-2-基)-N²-((1S,2R,4S)-4-[(二甲基胺基)羰基]-2-[[5-甲基-4,5,6,7-四氫噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)羰基]胺基}環己基)乙二醯胺 p-甲苯磺酸鹽一水合物，其於使用 Cu-K α 射線所獲得的粉末 X 射線繞射之繞射角 (2 θ)，包含於 13.9 \pm 0.2、14.2 \pm 0.2、15.8 \pm 0.2、16.2 \pm 0.2、18.2 \pm 0.2、21.5 \pm 0.2、22.0 \pm 0.2、22.3 \pm 0.2、23.2 \pm 0.2 及 24.3 \pm 0.2($^\circ$)的波峰。