(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4660197号
(P4660197)

(45)発行日　平成23年3月30日(2011.3.30)　(24)登録日　平成23年1月7日(2011.1.7)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 409/12	(2006.01)	C07D	409/12
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K	31/5377
A61P 7/02	(2006.01)	A61P	7/02
A61P 9/00	(2006.01)	A61P	9/00
A61P 9/04	(2006.01)	A61P	9/04

請求項の数 18　(全 23 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2004-558011 (P2004-558011)
(86)(22)出願日　平成15年12月4日(2003.12.4)
(65)公表番号　特表2006-510648 (P2006-510648A)
(43)公表日　平成18年3月30日(2006.3.30)
(86)国際出願番号　PCT/EP2003/013800
(87)国際公開番号　WO2004/052878
(87)国際公開日　平成16年6月24日(2004.6.24)
審査請求日　平成18年12月4日(2006.12.4)
(31)優先権主張番号　0228533.6
(32)優先日　平成14年12月6日(2002.12.6)
(33)優先権主張国　英国(GB)

(73)特許権者　397009934
グラクソ　グループ　リミテッド
ＧＬＡＸＯ　ＧＲＯＵＰ　ＬＩＭＩＴＥＤ
イギリス　ミドルセックス　ユービー６　０エヌエヌ　グリーンフォード　バークレー　アベニュー　グラクソ　ウェルカム　ハウス　（番地なし）
Ｇｌａｘｏ　Ｗｅｌｌｃｏｍｅ　Ｈｏｕｓｅ，Ｂｅｒｋｅｌｅｙ　Ａｖｅｎｕｅ　Ｇｒｅｅｎｆｏｒｄ，Ｍｉｄｄｌｅｓｅｘ　ＵＢ６　ＯＮＮ，Ｇｒｅａｔ　Ｂｒｉｔａｉｎ
(74)代理人　100081422
弁理士　田中　光雄

最終頁に続く

(54)【発明の名称】２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミド

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－（モルホリン－４－イル）－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドの結晶。

【請求項２】

針状結晶の形態の請求項１記載の結晶。

【請求項３】

短冊状結晶の形態における請求項１記載の結晶。

【請求項４】

針状結晶と短冊状結晶の混合物の形態の請求項１記載の結晶。

【請求項５】

融点が１６０℃より高い請求項１～４の何れか一つに記載の結晶。

【請求項６】

２シータ角で表され、回折計を用いて得られるＸ線粉末回折パターンを有する結晶であって、そのＸ線回折パターンが９．１－９．２（±０．１）、１６．０－１６．１（±０．１）、１８．０－１８．１（±０．１）、および１８．３－１８．４（±０．１）度からなる群から選択される１またはそれ以上の位置の２シータ角を含むところの、請求項１記載の結晶。

【請求項７】

２シータ角で表され、回折計を用いて得られるＸ線粉末回折パターンを有する結晶であって、そのＸ線回折パターンが９．２１±０．０５、１３．７９±０．０５、１６．１１±０．０５、１８．１１±０．０５および１８．３９±０．０５度からなる群から選択される１またはそれ以上の位置の２シータ角を含むところの、請求項１記載の結晶。

【請求項８】

２シータ角で表され、回折計を用いて得られるＸ線粉末回折パターンを有する結晶であって、そのＸ線回折パターンが９．１±０．１、１６．０±０．１、１８．０±０．１および１８．３±０．１度からなる群から選択される１またはそれ以上の位置の２シータ角を含むところの、請求項１記載の結晶。

【請求項９】

Ｘ線回折データが以下の表に示されるとおりである請求項１記載の結晶。

【表１】

角度（° ２θ）	ｄＫ－アルファ（Å）	相対強度（%）
4.65	18.98	0.9
8.67	10.19	0.69
9.21	9.59	17.5
9.55	9.26	1.1
10.82	8.17	3.2
12.41	7.13	3.4
12.71	6.96	1.0
13.79	6.42	11.6
14.38	6.16	3.2
15.19	5.83	0.7
16.11	5.50	13.2
16.64	5.32	5.8
16.80	5.27	6.7
17.27	5.13	2.5
18.11	4.89	16.8
18.39	4.82	100.0
18.90	4.69	2.7
19.57	4.53	2.3
20.25	4.38	3.7
20.62	4.30	3.1
21.14	4.20	4.0
21.95	4.05	2.6
22.37	3.97	9.6

【請求項１０】

Ｘ線回折データが以下の表に示されるとおりである請求項１記載の結晶。

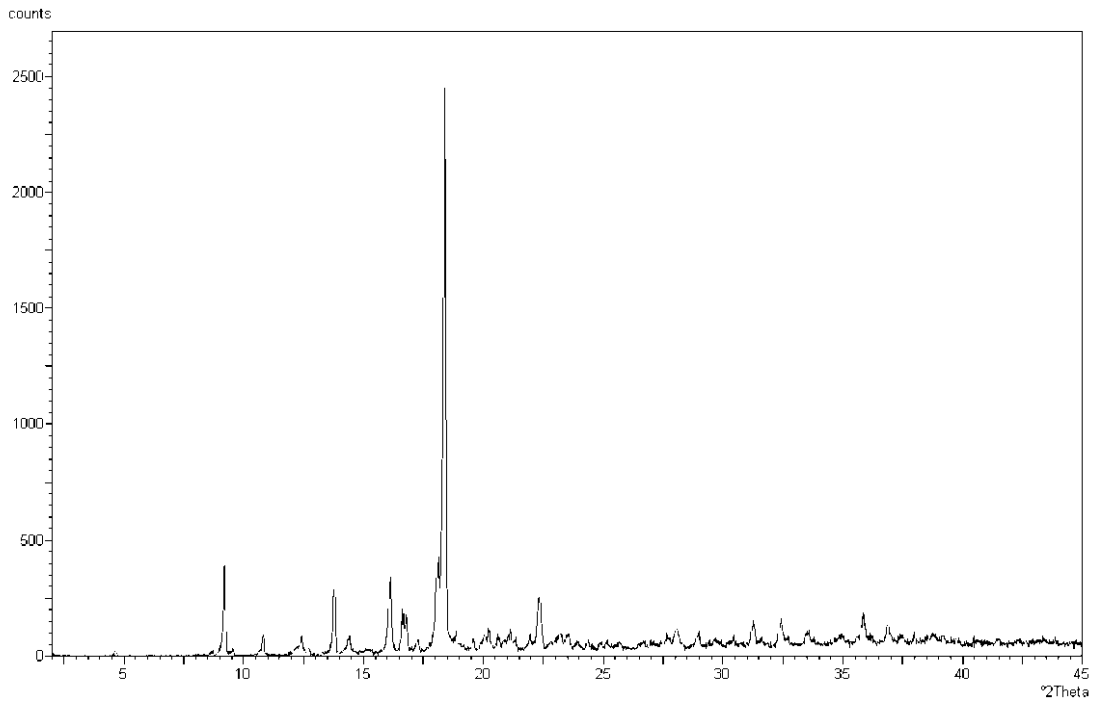
【表２】

角度（° ２θ）	ｄＫ－アルファ（Å）	相対強度（％）
4.5	19.5	21
8.6	10.3	22
9.1	9.7	38
9.4	9.4	28
10.7	8.3	53
12.3	7.2	34
12.6	7.0	16
13.7	6.5	17
16.0	5.5	66
16.6	5.3	86
16.7	5.3	77
17.2	5.2	27
18.0	4.9	81
18.3	4.8	100
19.5	4.6	19
20.2	4.4	31
20.5	4.3	18
21.9	4.1	19
22.3	4.0	27
22.9	3.9	19
23.1	3.8	20
23.5	3.8	22

【請求項１１】

Ｘ線回折パターンが以下の図に示されるとおりである請求項１記載の結晶。

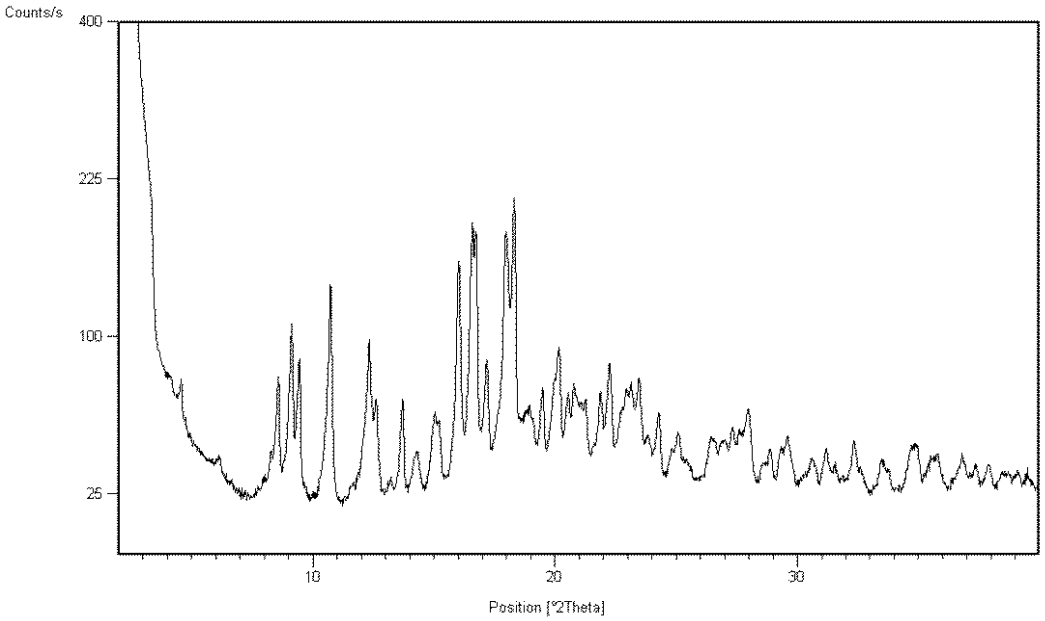
（図１）



【請求項１２】

Ｘ線回折パターンが以下の図に示されるとおりである請求項１記載の結晶。

（図２）



【請求項１３】
請求項１～１２の何れか一つに記載の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－（モルホリン－４－イル）－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドの結晶の調製法であって、（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－（モルホリン－４－イル）－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを水の存在してもよい有機溶液から結晶化させることを含む方法。
【請求項１４】
有機溶液が芳香族炭化水素、シクロアルカン、エステル、アルコールまたはケトンあるいはその混合液から選択される請求項１３記載の方法。
【請求項１５】
治療において用いられる請求項１～１２の何れか一つに記載の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－（モルホリン－４－イル）－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドの結晶。
【請求項１６】
請求項１～１２の何れか一つに記載の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－（モルホリン－４－イル）－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドの結晶を医薬担体および／または賦形剤と共に含む医薬組成物。
【請求項１７】
冠動脈血栓症、肺動脈塞栓症、深部静脈血栓症、または心房性細動に付随する血栓塞栓症に苦しんでいる患者の治療用医薬を製造するための、請求項１～１２の何れか一つに記載の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－（モルホリン－４－イル）－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドの結晶の使用。
【請求項１８】
冠動脈血栓症、肺動脈塞栓症、深部静脈血栓症、または心房性細動に付随する血栓塞栓症の治療用医薬組成物であって、請求項１～１２の何れか一つに記載の（Ｅ）－２－（５

－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－（モルホリン－４－イル）－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドの結晶を医薬担体および／または賦形剤と共に含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【０００１】

（技術分野）

本発明は、オキソピロリジン化合物の結晶誘導体および医学におけるその使用に関する。さらに詳細には、本発明は（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドの実質的に結晶状の形態、その医薬処方、その調製法、および医学におけるその使用、特にＸａ因子阻害剤が必要とされる臨床状態の改善における使用に関する。

【０００２】

（背景技術）

Ｘａ因子はトリプシン様セリンプロテアーゼクラスの酵素の一構成要素である。これは凝固カスケードにおける重要な酵素である。Ｘａ因子およびＶａ因子のカルシウムイオンおよびリン脂質との一対一結合はプロトロンビンをトロンビンに変換する。トロンビンは、可溶性血漿タンパク質であるフィブリノゲンを不溶性フィブリンに変換することにより血液凝固のメカニズムにおいて中心的な役割を果たす。不溶性フィブリンマトリックスは一次止血血栓の安定化に必要である。多くの重大な疾患状態が異常な止血に関連する。冠状動脈血管系に関して、確立されたアテローム性動脈硬化性プラークの破裂による異常な血栓形成は急性心筋梗塞および不安定狭心症の主な原因である。血栓溶解療法による閉塞性冠状動脈血栓の治療および経皮経管的冠状動脈形成術（ＰＴＣＡ）はいずれも罹患した血管の急性血栓性再閉塞を伴うことが多く、これは迅速に分解することを必要とする。静脈血管系に関して、下肢または腹部において大手術を受ける患者は高い割合で静脈血管系における血栓形成に苦しみ、この結果、罹患した四肢への血流が減少し、肺塞栓になる可能性がある。播種性静脈内凝固障害は通常、敗血症性ショック、ある種のウイルス性感染症および癌の期間に両血管系内でおこり、凝固因子の急速な消費および全身性凝固により特徴づけられ、この結果、生命に係わる血栓の形成が血管全体にわたって起こり、広範囲にわたる臓器不全に至る。

【０００３】

フィブリンが多い血栓の形成におけるその直接的役割を越えて、トロンビンは多くの細胞成分に対して著しい生体調節効果を有することが報告されている（Ｓｈｕｍａｎ，Ｍ．Ａ．，Ａｎｎ．ＮＹ　Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．，４０５：３４９（１９８６））。

Ｘａ因子阻害剤は、急性血管疾患、例えば急性冠症候群（例えば、心筋梗塞および不安定狭心症の一次および二次予防ならびに心筋梗塞または心不全に関連する血栓症後の続発症の治療）、血栓塞栓症、血栓溶解療法および経皮経管的冠状動脈形成術に関連する急性血管閉塞、一過性虚血脳虚血発作、肺塞栓症、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞の治療、血管狭窄（再狭窄）の予防、および心房性細動、例えば卒中に関連する血栓塞栓の予防において有用である。Ｘａ因子阻害剤は、動脈血栓症または静脈血栓症に遺伝的にかかりやすい患者および疾患に関連して血栓症にかかりやすい患者（例えば２型糖尿病）における血栓症および合併症の予防においても有用である。トロンビンは肺繊維芽細胞増殖に寄与することが報告されており、従ってＸａ因子阻害剤はある種の肺線維症の治療に有用である。Ｘａ因子阻害剤は、凝固を抑制し、フィブリンの堆積およびそれに付随する転移の促進を抑制することにより腫瘍転移の治療においても有用である。Ｘａ因子阻害剤は、そのプロテアーゼ活性化レセプター（ＰＡＲ１－４）のＦＸａによる活性化の阻害により抗炎症剤としても有用である。Ｘａ因子阻害剤は、血小板活性化の抑制により抗アテローム性動脈硬化症剤としても有用である。トロンビンは神経突起反応を誘発し、従ってＸａ因子阻害剤は神経変性疾患、例えばパーキンソン病およびアルツハイマー病において有用であり

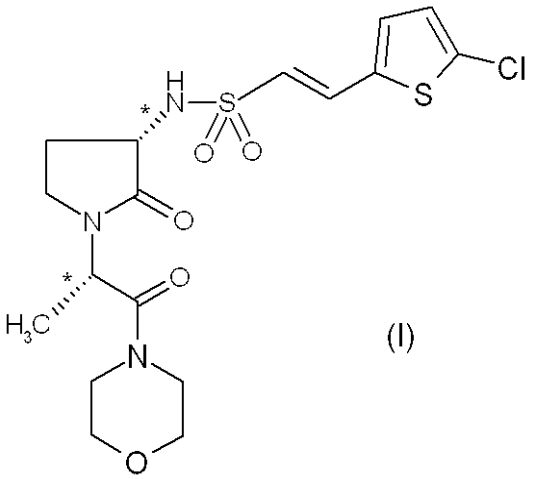
得る。Ｘａ因子阻害剤は、全血の調製、貯蔵、分別または使用に関連する抗凝固剤としても有用性を有する。これらは血栓溶解剤に関連した使用についても報告されており、より少ない用量の血栓溶解剤の使用を可能にする。

【０００４】

（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドはＷＯ０２／１００８８６およびＷＯ０２／１００８３０（出典明示により本発明の一部として参照される）に開示されている実質的にアモルファス形態のＦＸａ阻害剤である。（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドは以下に示す構造を有する：

【０００５】

【化１】



(I)

【０００６】

（発明の要約）

本発明者らは、（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを実質的に結晶形態において得ることができることを見いだした。従って、本発明の第一の態様において、実質的に結晶形態の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドが提供される。

本発明のさらなる態様は：

・実質的に結晶形態の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを医薬担体および／または賦形剤とともに含む医薬組成物。

・治療法において用いられる実質的に結晶形態の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミド。

・Ｘａ因子阻害剤による改善を受けやすい状態に苦しんでいる患者の治療用医薬を製造するための実質的に結晶形態の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドの使用。

・有効量の実質的に結晶形態の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを投与することを含む、Ｘａ

因子阻害剤による改善を受けやすい状態に苦しんでいる患者の治療法である。

【０００７】

（発明の開示）

実質的に結晶形態の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドは、ある条件下で結晶化することにより、以下に記載されるような２５０ミクロンまでの長さの針および／または短冊状粒子の形態において得られる。従って、本発明のさらもう一つの態様において、針状結晶の形態において実質的に結晶状の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドが得られる。本発明のさらにもう一つの態様において、短冊状結晶の形態において実質的に結晶状の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドが得られる。本発明のさらにもう一つの態様において、針状結晶および短冊状結晶の混合物の形態において実質的に結晶状の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドが得られる。好ましくは、結晶は最高２５０ミクロンの長さである。しかしながら、ある状況下では別の晶癖を形成できると理解される。従って、このような別の晶癖は全て本発明の範囲内に含まれると理解される。

【０００８】

本明細書において用いられる場合、「針状」とは、針状のプリズムを意味する。この形状は「針糸状」ともいう。好ましくは、針状結晶は最高２５０ミクロンの長さである。

本明細書において用いられる場合、「短冊状」とは、ブレードまたはへら状の結晶、言い換えれば、平らにされた針状形を意味する。好ましくは、短冊状結晶は最高４００ミクロンの長さである。さらに好ましくは、短冊状結晶は最高２５０ミクロンの長さである。

実質的に結晶状の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドは、１６３～１６５℃の融解開始温度を有する。従って、本発明のさらにもう一つの態様において、ＤＳＣ（±０．５℃）により測定される融点開始温度が１６０℃以上、好ましくは１６１～１６７℃の範囲であり、さらに好ましくは１６３～１６５℃の範囲である実質的に結晶状の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドが提供される。

【０００９】

以下に記載するようにして調製される実質的に結晶状の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドのサンプルは、図１および図２のＸ線粉末回折パターンを示した。Ｘ線回折パターンは結晶形に特有である。実質的に結晶状の形態は、２シータ角（°）、ｄ間隔（Å）および／または相対ピーク強度で表すことができる特有の回折ピークの組み合わせを有する回折パターンを示す。

２シータ回折角および対応するｄ間隔値はＸ線回折パターンにおいて様々なピークの位置を説明する値である。ｄ間隔値は、Ｂｒａｇｇ式を用い、観察される２シータ角および銅Ｋα１波長を用いて計算される。用いられる特定の回折計および分析者のサンプル調製技術によって、観察される２シータ角およびｄ間隔において若干の変動が予想される。相対的ピーク強度についてさらに変動が予想される。化合物の正確な結晶形態の同定は、主に観察されるシータ角またはｄ間隔に基づき、相対ピーク強度はあまり重要ではない。実

質的に結晶状の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを同定するために、特徴的２シータ角ピークは１８．３±０．１°、または４．８±０．１Åｄ間隔で起こる。本発明の一態様において、特徴的２シータ角ピークは、１８．３９°、または４．８２Åｄ間隔である。

【００１０】

当業者は実質的に結晶状の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを、１８．３±０．１、例えば１８．３９°での特徴的２シータ角ピークから同定することができるが、ある状況においては、実質的に結晶状の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを同定するために複数の２シータ角または複数のｄ間隔に依存することが望ましい場合もある。実質的に結晶状の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドは、この特定の結晶形態の適度に特徴的な２、３、または全部で４の２シータ角を含む複数の特徴的２シータ角ピークの存在によっても同定することができる。これらのピークは２シータ角（±０．１°）で表される次の位置で起こる：９．１－９．２、１６．０－１６．１、１８．０－１８．２、１８．３－１８．４°。一具体例において、（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを同定するために、少なくとも１つの前記２シータ角が用いられる。

【００１１】

本発明の一具体例において、２シータ角（±０．１°）であらわすと次に位置でピークが生じる：９．２１、１３．７９、１６．１１、１８．１１、１８．３９°。実質的に結晶状の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを同定するために、少なくとも１、好ましくは２、さらに好ましくは３、さらに一層好ましくは４、最も好ましくは５の前記２シータ角が用いられる。

本発明のもう一つの具体例において、ピークは２シータ角（±０．１°）で表すと次の位置で起こる：９．１、１６．０、１８．０、１８．３°。実質的に結晶状の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを同定するために、少なくとも１、好ましくは２、さらに好ましくは３、最も好ましくは４の前記２シータ角が用いられる。

【００１２】

前記の２シータ角の割り当ておよびｄ間隔のそれぞれには誤差範囲が存在する。ｄ間隔の決定における誤差は、屈折走査角の増大またはｄ間隔の減少に伴って減少する。前記２シータ角の誤差範囲は前記ピークの割り当てのそれぞれについて約±０．１°であり、好ましくは±０．０５°である。ｄ間隔値の誤差範囲は約±０．１オングストロームであり、好ましくは±０．０５オングストロームである。

若干の誤差範囲が２シータ角の割り当ておよびｄ間隔において可能であるが、特定の結晶形を同定するためのＸ線粉末回折パターンの好ましい比較法は、未知の形態のＸ線粉末回折パターンを既知の形態のＸ線粉末回折パターンに重ねることである。例えば、当業者は、本明細書に記載されている方法を用いて得られる（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドの同定

されていない形態のＸ線回折パターンを図１または図２と重ね、同定されていない形態のＸ線回折パターンが実質的に結晶状の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドのＸ線回折パターンと実質的に同じであるかどうかを容易に決定できる。Ｘ線粉末回折パターンが図１または図２と実質的に同じであるならば、それまで分からなかった形態は実質的に結晶状の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドであると容易かつ正確に同定できる。

【００１３】

２シータ角またはｄ間隔は特定の結晶形態を同定するための第一の方法であるが、相対的ピーク強度を比較するのが望ましい場合もある。前記のように、相対的ピーク強度は使用した特定の回折計および分析者のサンプル調製技術によって変わり得る。ピーク強度は最強ピークのピーク強度に対する強度として報告される。Ｘ線回折プロットの強度単位はカウント／秒である。絶対カウント＝カウント／時間×カウント時間＝カウント／秒×１０秒。

本明細書において用いられる場合、「実質的に結晶状の形態」なる用語は、アモルファス形態の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドが実質的にないことを意味する。「実質的にない」とは、５０％未満のアモルファス形態を含有し、好ましくは２０％未満のアモルファス形態、さらに好ましくは１０％未満のアモルファス形態、さらに好ましくは５％未満のアモルファス形態、一層さらに好ましくは２％未満のアモルファス形態、最も好ましくは１％未満のアモルファス形態を含有することを意味する。

【００１４】

本明細書において用いられる場合、「実質的にアモルファスな形態」とは、１０％までの結晶形の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを含有し得るが、好ましくは５％未満の結晶形、さらに好ましくは３％未満の結晶形、さらに一層好ましくは２％未満の結晶形、最も好ましくは１％未満の結晶形を含有するアモルファス形態の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを意味する。

（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドはキラル（不斉）中心（式（Ｉ）の＊参照）を含有する。個々の立体異性体（エナンチオマーおよびジアステレオマー）およびこれらの混合物は本発明の範囲内に含まれる。好ましくは、立体化学は２－オキシピロリジン環上の３位で（Ｓ）である。好ましくは、立体化学はオキソエチル基の１位で（Ｓ）である。

【００１５】

本発明は、実質的に結晶状の形態における（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを調製する方法であって、（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを有機溶液から、所望により水の存在下で結晶化させることを含む。一般に、（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを有機溶媒、例えば芳香族炭化

水素（例えばトルエン）、シクロアルカン（例えばシクロヘキサン）、エステル（例えば酢酸エチル）、アルコール（例えば、エタノール、メタノールまたはプロパン－２－オール）、またはケトン（例えばアセトン）、好ましくはケトン（例えばアセトン）またはシクロアルキル（例えばシクロヘキサン）、さらに好ましくはシクロヘキサン中に、好ましくは高温、例えば５０～７０℃で溶解させ、所望により水をカウンター溶媒として添加する。結晶化は、溶液の温度を、好ましくは室温から０℃の間、さらに好ましくは０～５℃に下げることにより行われる。本発明の好ましい態様において、（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドの結晶は濾過により単離される。

本明細書に記載される実質的に結晶状の物質の調製法は本発明のさらに別の態様を構成する。

【００１６】

（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドはＸａ因子阻害剤であり、従ってＸａ因子阻害剤の投与により改善されやすい臨床的状態の治療において有用である。このような状態は、急性血管疾患、例えば急性冠状動脈症候群（例えば、心筋梗塞および不安定狭心症の一次および二次予防ならびに心筋梗塞または心不全と関連する血栓症後続発症の治療）、血栓塞栓症、血栓溶解療法および経皮経管的冠状動脈形成術（ＰＴＣＡ）と関連する急性血管閉塞、一過性脳虚血発作、肺塞栓症、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞、血管狭窄（再狭窄）の予防、および卒中などの心房性細動と関連する血栓塞栓の予防；遺伝的に動脈血栓症または静脈血栓症にかかりやすい患者および疾患に関連して血栓症にかかりやすい患者（例えば２型糖尿病）における血栓症および合併症の予防；肺繊維症の治療；腫瘍転移の治療；炎症の治療；アテローム性動脈硬化症；神経変性疾患、例えばパーキンソン病、アルツハイマー病；カサバッハ・メリット症候群；溶血性の尿毒症症候群；内皮機能障害；例えば、透析、血液濾過、バイパス、および血液製剤保存における体外血液のための血液凝固阻止薬として；および血栓形成の危険性の軽減におけるプロテーゼ、人工弁およびカテーテルなどの侵入性装置のコーティングにおいて等を包含する。

【００１７】

従って、本発明の一態様は、薬物療法に用いられる、特にＸａ因子阻害剤が必要とされる、ヒトをはじめとする哺乳動物における臨床状態の改善において用いられる実質的に結晶状の形態における（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを提供する。

もう一つ別の態様において、本発明は、Ｘａ因子阻害剤による改善を受けやすい状態にかかっているヒトをはじめとする哺乳動物の治療および／または予防法であって、有効量の実質的に結晶状態の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを患者に投与することを含む方法を提供する。

【００１８】

もう一つ別の態様において、本発明は、Ｘａ因子阻害剤による改善を受けやすい状態の治療および／または予防用医薬を製造するための、実質的に結晶状の形態の（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドの使用を提供する。

好ましくは、Ｘａ因子阻害剤による改善を受けやすい状態は、冠動脈血栓症（例えば心筋梗塞および不安定狭心症）、血栓塞栓症、血栓溶解療法および経皮経管的冠動脈形成術に関連する急性血管閉塞、一過性脳虚血発作、肺動脈塞栓症、深部静脈血栓症、末梢動脈

閉塞、血管狭窄（再狭窄）の防止、および卒中などの心房性細動と関連する血栓塞栓症の予防から選択される。

【００１９】

さらに好ましくは、Ｘａ因子阻害剤による改善を受けやすい状態は、冠動脈血栓症（例えば心筋梗塞および不安定狭心症）、肺動脈塞栓症、深部静脈血栓症、および卒中などの心房性細動と関連する血栓塞栓症の予防から選択される。

治療に関する言及は、確立された症状の急性治療または予防ならびに緩和を包含すると理解される。

治療における使用に関して、実質的に結晶状の形態における（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを未加工の化学物質として投与することができるが、活性成分を医薬処方として提供するのが好ましい。

【００２０】

さらに別の態様において、本発明は実質的に結晶状の形態における（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを医薬的に許容される担体および／または賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。担体および／または賦形剤は、処方の他の成分と適合性であり、その受容者に有害でないという意味で「許容され」なければならない。

従って、本発明はさらに、実質的に結晶状の形態における（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを医薬的に許容される担体および／または賦形剤と組み合わせて含む医薬処方も提供する。担体および／または賦形剤は処方の他の成分と適合性であり、その受容者に有害でないという意味で「許容され」なければならない。

【００２１】

もう一つ別の態様において、本発明は、治療において、特にＸａ因子阻害剤による改善を受けやすい状態にかかっているヒトまたは動物患者の治療において用いられる、活性成分として実質的に結晶状の形態における（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを医薬的に許容される担体および／または賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。

本発明によりさらに、実質的に結晶状の形態における（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドを医薬的に許容される担体および／または賦形剤と一緒に混合することを含む医薬組成物の調製法が提供される。

【００２２】

実質的に結晶状の形態における（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドは、経口、口腔内、非経口、局所、直腸または経皮投与用に、あるいは（口または鼻の何れかを経由した）吸入または吹送による投与に適した形態に処方することができる。

経口投与に関して、医薬組成物は、例えば通常の手段により、医薬的に許容される賦形剤、例えば結合剤（例えば、プレゼラチン化されたトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；フィラー（例えば、ラクトース、微結晶性セルロースまたはリン酸水素カルシウム）；滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（例えばジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）；または湿潤剤（例えばラウリル硫酸ナトリウム）を用いて調製さ

れる錠剤またはカプセルなどの形態をとることができる。錠剤は当該分野において周知の方法によりコートすることができる。経口投与用液体製剤は、例えば、溶液、シロップまたは懸濁剤の形態をとることができるか、または使用前に水または他の適当なビヒクルで復元される乾燥製剤として提供することもできる。このような液体製剤は、通常の手段により、医薬的に許容される添加剤、例えば懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロール誘導体または水素化食用脂）；乳化剤（例えばレシチンあるいはアカシア）；非水性ビヒクル（例えばアーモンド油、油性エステル、エチルアルコールまたは分別植物油）；および保存料（例えば、ｐ－ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピルあるいはソルビン酸）を用いて調製することができる。製剤は、緩衝塩、フレーバー、着色剤および甘味料を必要に応じて含有してもよい。

【００２３】

経口投与用製剤は、医薬的に許容される担体および／または賦形剤、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いて活性化合物の制御放出をもたらすために適当に処方することができる。

口腔内投与に関して、組成物は、通常の方法で処方される錠剤またはロゼンジの形態をとることができる。

本発明の化合物は、注射、例えばボーラス注射または連続注入による非経口投与用に処方することができる。注射用処方は、保存料を添加した単位投与形態、例えばアンプルまたは多剤容器中で提供することができる。組成物は、油性または水性ビヒクル中懸濁液、溶液またはエマルジョンなどの形態をとることができ、処方剤、例えば懸濁化剤、安定剤および／または分散剤を含有してもよい。別法として、活性成分は、使用前に無菌無ピロゲン水などの適当なビヒクルで復元される粉末形態であってもよい。

【００２４】

本発明の化合物は、吹送および吸入による局所投与用に処方することができる。局所投与用製剤の例は、吸入器または吹き入れ器において用いられるスプレーおよびエアゾルを包含する。

外用粉末は、任意の適当な粉末基剤、例えば、ラクトース、タルクまたはデンプンを用いて形成することができる。スプレー組成物は、水性溶液または懸濁液として、または適当なプロペラントを用いて計量吸入器などの加圧パックから送達されるエアゾルとして処方することができる。

本発明の化合物は、例えばカカオ脂または他のグリセリドなどの慣用の坐剤基剤を含有する坐剤または停留浣腸などの直腸組成物に処方することもできる。

【００２５】

前記の処方に加えて、化合物はデポー製剤として処方することもできる。このような長時間作用する処方は、移植（例えば皮下、経皮または筋肉内）または筋肉内注射により投与することができる。従って、例えば本発明の化合物は適当なポリマーまたは疎水性物質（例えば、許容される油中エマルジョンとして）またはイオン交換樹脂を用いて、または難溶誘導体、例えば難溶性塩として処方することができる。

ヒト（体重約７０ｋｇ）に対して投与するための本発明の実質的に結晶状の形態における（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドの推奨される用量は、遊離塩基の重量として表すと単位用量あたり０．１ｍｇ～１ｇ、好ましくは１ｍｇ～５００ｍｇの活性成分である。単位用量を例えば一日につき１～４回投与することができる。用量は投与経路によって変わる。患者の年齢および体重、ならびに治療される状態の重さに応じて用量を慣例通り変更することが必要であると理解される。用量は投与経路によって変わる。正確な用量および投与経路は最終的に診察する医師または獣医師が判断する。

【００２６】

実質的に結晶状の形態における（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル

］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドは他の治療剤と組み合わせて用いることもできる。従って、本発明はさらに別の態様において、実質的に結晶状の形態における（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドをさらに別の治療薬と合わせて含む組み合わせを提供する。

実質的に結晶状の形態における（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドが同じ疾患状態に対して活性な第二の治療剤と組み合わせて用いられる場合、各化合物の用量は、該化合物が単独で用いられる場合とは異なり得る。適当な用量は、当業者には容易に理解されるであろう。治療における使用に必要とされる本発明の化合物の用量は治療される状態の性質および患者の年齢および状態によって変わり、最終的に診察する医師または獣医師により決定される。実質的に結晶状の形態における（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドは、他の抗血栓剤（例えば、トロンビン阻害剤、トロンボキサンレセプター拮抗物質、プロスタサイクリン模倣物質、ホスホジエステラーゼ阻害薬、フィブリノゲン拮抗物質、血栓溶解剤、例えば組織プラスミノゲン活性化因子およびストレプトキナーゼ、非ステロイド系抗炎症薬、例えばアスピリンなど）、抗高血圧症薬（アンギオテンシン変換酵素阻害剤、アンギオテンシンＩＩレセプター拮抗物質、ＡＣＥ／ＮＥＰ阻害剤、β－ブロッカー、カルシウムチャンネルブロッカー、ＰＤＥ阻害剤、アルドステロンブロッカー）、抗アテローム性動脈硬化症／高脂血症低下剤（例えばＨＭＧ－ＣｏＡ還元酵素阻害剤）および抗不整脈剤と組み合わせて用いることができる。

【００２７】

前記の組み合わせは、医薬処方の形態において用いられるために都合よく提供することができ、従って前記の組み合わせと医薬的に許容される担体または賦形剤を合わせて含む医薬処方は、本発明のさらなる態様を構成する。かかる組み合わせの個々の成分は、別個または組み合わせられた処方を任意の都合よい経路により連続してまたは同時に投与することができる。

連続して投与される場合、Ｘａ因子阻害剤または第二の治療剤のいずれかをまず投与することができる。投与が同時である場合、同じかまたは異なる医薬組成物における組み合わせを投与することができる。

同じ処方において組み合わせられる場合、２つの化合物は安定で、互いおよび処方の他の成分と適合性でなければならない。別々に処方される場合、これらは任意の都合よい処方において、当該分野においてかかる化合物について公知の方法で都合よく提供することができる。

本発明の範囲を制限するものではない実施例により本発明をさらに説明する。

本明細書において記載されている特許および特許出願を包含するが、これに限定されない全ての刊行物は、それぞれが具体的かつ個別に表示されているように出典明示により本発明の一部として参照される。

【００２８】

（実施例）

略語

ＡＰＩ　活性な医薬成分
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＨＯＢＴ　１－ヒドロキシベンゾトリアゾール
ＧＳ　ガスクロマトグラフィー
ＬＯＤ　乾燥減量

ＰＡＲ　ピーク面積比
【００２９】
中間体１
Ｎ－［（ベンジルオキシ）カルボニル］－Ｌ－メチオニル－Ｌ－アラニンｔｅｒｔ－ブチル
Ｚ保護されたＬ－メチオニン（１０ｇ）をＤＭＦ（２００ｍｌ）中に溶解させ、１－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（８．１３ｇ）を添加し、続いてＨＯＢＴ（５．７２ｇ）およびトリエチルアミン（１９．７ｍｌ）を添加した。混合物を１時間撹拌し、次いでＬ－アラニンｔｅｒｔ－ブチルエステル（７．７ｇ）を添加し、撹拌を１８時間続けた。混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルと水間で分配した。分離された有機相を塩酸（１Ｍ）、重炭酸ナトリウム飽和溶液および食塩水で洗浄し、乾燥し（硫酸マグネシウム上）、減圧下で濃縮して、オレンジ色油状物として標記化合物（１１．９ｇ）を得、これを放置すると結晶化した。
質量スペクトル：測定値：MH^+４１１
【００３０】
中間体２
（２Ｓ）－２－（（３Ｓ）－３－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－２－オキソピロリジン－１－イル）プロパン酸ｔｅｒｔ－ブチル
中間体１（１１．９ｇ）のアセトン（７５ｍｌ）中溶液をヨウ化メチル（１８ｍｌ）で処理し、室温で７２時間撹拌した。反応混合物を次いで減圧下で濃縮してオレンジ色固体を得、これをアセトニトリル（２００ｍｌ）中に溶解させた。Ｄｏｗｅｘ（OH^-形）樹脂（１９．４２ｇ）を添加し、混合物を１８時間室温で撹拌した。混合物を濾過し、樹脂を酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、黄色油状物を得、これをＢｉｏｔａｇｅクロマトグラフィー（シクロヘキサン：酢酸エチル３：２で溶出）により精製して、無色油状物として標記化合物（２．９２ｇ）を得た。
質量スペクトル：測定値：MH^+３６３
【００３１】
中間体３
（２Ｓ）－２－（（３Ｓ）－３－｛［（ベンジルオキシ）カルボニル］アミノ｝－２－オキソピロリジン－１－イル）プロパン酸
中間体２（０．５ｇ）をＤＣＭ（７ｍｌ）中に溶解させ、トリフルオロ酢酸（４．７ｍｌ）を添加した。混合物を室温で１．５時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮して、無色油状物として標記化合物（０．４２３ｇ）を得、これはトルエンとの共沸蒸留後に結晶化した。
質量スペクトル：測定値：MH^+３０７
【００３２】
中間体４
（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イルカルバミン酸ベンジル
中間体３（８４．５ｇ）をＤＭＦ（２ｌ）中に溶解させ、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（１６１ｇ）を添加し、続いてＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（９２ｍｌ）およびモルホリン（４６ｍｌ）を添加した。混合物を窒素下で２．５時間撹拌し、飽和水性塩化アンモニウムを添加した。混合物を１５分間撹拌し、次いで水と酢酸エチル間で分配した。分離された有機相を塩化リチウム（１０重量％）、続いて飽和重炭酸ナトリウム溶液および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し（硫酸ナトリウム上）、減圧下で濃縮して、黄色固体として標記化合物（６５ｇ）を得た。
質量スペクトル：測定値：MH^+３７６
【００３３】
中間体５

（３Ｓ）－３－アミノ－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］ピロリジン－２－オン

中間体４（２０ｇ）、１０％炭素上パラジウム（２ｇ）およびエタノール（１．３ｌ）の混合物を水素雰囲気下で１６時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、淡白色油状物として標記化合物（１２．３ｇ）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（D_4ＭｅＯＨ）：δ５．０５（１Ｈ，ｄｄ），３．５９（９Ｈ，ｍ），３．３７（２Ｈ，ｍ），２．４２（１Ｈ，ｍ），１．７５（１Ｈ，ｍ），１．３０（３Ｈ，ｄ）ｐｐｍ

【００３４】

中間体６

（Ｓ）－３－アミノ－１－［（Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソ－エチル］－ピロリジン－２－オン塩酸塩

中間体４（５ｇ、０．０１３モル、１当量）のエタノール（７５ｍｌ）および塩酸（２．２ｍｌ、０．０２６モル、２当量）中スラリーに、２０％炭素上水酸化パラジウム（５０％加湿）（１００ｍｇ、２重量％）を添加した。スラリーを室温で約１５～２０ｐｓｉで約３時間撹拌した。セライトを通して混合物を濾過した。ケーキをアセトニトリルで洗浄した（２ｘ３０ｍｌ）。濾液は、（Ｓ）－３－アミノ－１－［（Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソ－エチル］－ピロリジン－２－オン塩酸塩を含有していた（推定収率１００％）

【００３５】

実施例１

（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミド（方法１）

中間体５（１４．９ｇ）の無水アセトニトリル（７５０ｍｌ）中溶液に、（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）エテンスルホニルクロリド（１６．５ｇ）のアセトニトリル（２５０ｍｌ）およびピリジン（１１ｍｌ）中溶液を添加し、混合物を室温で７２時間撹拌した。塩化アンモニウム飽和溶液を添加し、結果として得られる混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物をクロロホルムおよび塩酸（２Ｍ）と水の１：１混合物間で分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウムと水の１：１混合物、および食塩水で洗浄した。有機層を単離し、乾燥し（硫酸マグネシウム上）、減圧下で濃縮して、白色固体（実質的にアモルファス形態）として標記化合物（１９．３ｇ）を得た。

質量スペクトル：測定値：MH^{+}４４８

Ｈ．ｐ．ｌ．ｃ．Ｒｔ　２．９９分

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）：δ７．４８（１Ｈ，ｄ），７．０８（１Ｈ，ｄ），６．９０（１Ｈ，ｄ），６．５５（１Ｈ，ｄ），５．１２（１Ｈ，ｂｒ．ｄ），５．０６（１Ｈ，ｑ），３．９６（１Ｈ，ｍ），３．７０－３．４８（９Ｈ，ｍ），３．３５（１Ｈ，ｍ），２．６２（１Ｈ，ｍ），２．０５（１Ｈ，ｍ），１．３４（３Ｈ，ｄ）ｐｐｍ

【００３６】

実施例１の結晶化

窒素雰囲気下で撹拌しながら、実施例１（３３．３ｇ）をアセトン（３５０ｍｌ）中に５５℃で溶解させた。水（７８０ｍｌ）を３．５時間かけて数回に分けて滴下し、この間に溶液が濁りはじめた。熱を除去し、溶液を２時間かけて室温になるまで放置した。混合物をさらに１８時間室温で光の不在下で放置した。結果として得られる懸濁液を濾過し、冷水（２００ｍｌ）で洗浄し、次いで真空下、３０℃で２４時間かけて乾燥させて、白色の実質的に結晶状固体として標記化合物を得た。

得られた実質的に結晶状の物質を、繰り返し結晶化プロセス（前記のとおり）において結晶化を開始させるための種晶として使用し、ここにおいて種晶は熱を除去した後に添加され、白色の実質的に結晶状の固体として標記化合物（２９．２ｇ）を得た。

融点（ＤＳＣによる）：融解は１６３～１６５℃で開始。

実質的に結晶状の固体は主に最高２５０ミクロンの長さの針状結晶および短冊状粒子であって、ゆるい凝集体を形成するものとして存在する。

表１に示す設定を用いて図１に示される結晶性化合物のＸ線粉末回折パターンが得られる。表２は特徴的ピークデータを示す。

【００３７】

【表１】

表１（ａ）ＸＲＰＤ装置の詳細および測定条件

製造業者	オランダ フィリップアナリティカルＸ-線 B.V. .
回折計の型	PW3040
シリアル番号	DY667
電子管の陽極	Cu
ラブダ（Labda）アルファ1	1.54056
ラブダアルファ2	1.54439
アルファ21割合	0.50000
拡散用スリット	Prog. Div. Slit
受信用スリット	Prog. Rec. Slit
モノクロメータの使用	有
発電機電圧	40 kV
管電流	50 mA
データの角度範囲(° 2θ)	2.0000 – 45.0000
スキャン工程の大きさ(° 2θ)	0.020
スキャン型	連続型
スキャン工程の時間	1.00秒

【００３８】

【表２】

表１（ｂ）融解開始装置のＤＳＣ装置の詳細および測定条件

装置	製造業者／モデル	TAインストルメント DSC2920
	シリアル番号	M2920-234
方法	サンプルの前処理	なし
	パージ気体／流速	窒素 20 ml／分
	サンプルのパンの型	ピンホール型アルミニウム
	加熱速度	10 °C／分
	温度範囲	室温ないし300 °C

実質的に結晶状物質の融解開始は１６３～１６５℃

【００３９】

顕微鏡検査

最高４００ミクロンの長さの針糸状または短冊状結晶として記載される粒子

【００４０】

【表３】

表２　実質的に結晶状の形態における（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミド（実施例１）のＸＲＰＤピークデータ；表２におけるピークを含有するがこれに限定されないＸ線回折パターンにより特徴づけられる。

角度（°2θ）	ｄＫ-アルファ（Å）	相対強度（%）
4.65	18.98	0.9
8.67	10.19	0.69
9.21	9.59	17.5
9.55	9.26	1.1
10.82	8.17	3.2
12.41	7.13	3.4
12.71	6.96	1.0
13.79	6.42	11.6
14.38	6.16	3.2
15.19	5.83	0.7
16.11	5.50	13.2
16.64	5.32	5.8
16.80	5.27	6.7
17.27	5.13	2.5
18.11	4.89	16.8
18.39	4.82	100.0
18.90	4.69	2.7
19.57	4.53	2.3
20.25	4.38	3.7
20.62	4.30	3.1
21.14	4.20	4.0
21.95	4.05	2.6
22.37	3.97	9.6

【００４１】

実施例２

（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミド（方法２）

原料および試薬の化学量論、および使用した溶媒の体積（ｖｏｌ）は、中間体５から１００％の収率と推定される（Ｓ）－３－アミノ－１－［（Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－ピロリジン－２－オン塩酸塩の量に基づいて計算した。

（Ｓ）－３－アミノ－１－［（Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソ－エチル］－ピロリジン－２－オン塩酸塩（１．０当量）（中間体６）のエタノールおよびピリジン（３体積）中溶液をリアクターに入れ、次いで真空下、４０℃以下で約３体積まで濃縮した。１０体積のアセトニトリルを添加し、次いで溶液を真空下、４０℃以下で約３体積まで濃縮した。許容される量のエタノールが０．１％ｗ／ｗ（エタノールについてのＧＣ分析）になるまでアセトニトリルの添加および濃縮を繰り返した（４サイクル）。ＧＣサンプルを１０体積のアセトニトリルを添加した後４サイクルと５サイクルの間で採取した。

【００４２】

（Ｓ）－３－アミノ－１－［（Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソ－エチル］－ピロリジン－２－オン塩酸塩溶液の体積をアセトニトリルで周囲温度で約１３体積に調節した（およそ、ピリジン３体積；アセトニトリル１０体積）。（Ｅ）－２－（５－クロロ－チオフェン－２－イル）－エテンスルホニルクロリド（１．０－１．４ｅｑ）を固体として一度にリアクター中に一度に入れた。ＨＰＬＣによりモニターしながら、混合物を周囲温度で反応が完了するまで撹拌した（注；ＨＰＬＣ分析が（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミド：（Ｅ）－２－（５－クロロ－チオフェン－２－イル）－エテンスルホニルクロリド（＋酸形態の（Ｅ）－２－（５－クロロ－チオフェン－２－イル）－エテンスルホニルクロリド）の比が８６：１４ＰＡＲ以上を示したら反応が完了したと見なした）。酢酸ブチル（１５体積）を反応混合物に添加した。真空下、７０℃より低い温度で、約１２～１３体積になるまで蒸留することにより溶媒を除去した。水（１０体積）を添加し、約７０℃で３０～６０分間撹拌して、全ての油状物質を確実に溶解させた。混合物を約３０分間沈殿させ、分離した。有機相を水（５体積）で６０～７０℃で洗浄した。合した水性相を酢酸ブチル（１５体積）で約６０℃で抽出した。合した有機相を５０～６０℃（最終ＡＰＩ）で濾過し、次いで真空下、＜８０℃で約１０体積になるまで濃縮した。濃縮中に固体が析出した。スラリーを周囲温度に冷却した。シクロヘキサン（１０体積、濾過）を添加し、スラリーを４～２４時間保持した。固体を濾過し、シクロヘキサン（１０体積、濾過）で洗浄した。生成物を６０～７０℃、真空下で、一定重量になるまで、またはＬＯＤ＜０．５％まで１２５℃で５分間乾燥して、灰白色固体を得た。観察された収率範囲：６０～７０％。

【００４３】

実施例２の結晶化

（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミド（２９．２５ｇ）をｎ－プロパノール（２２５ｍＬ、７．５体積）中に懸濁させた。懸濁液を７５℃に加熱した。溶液を次いで熱時濾過した。シクロヘキサン（２２５ｍＬ、７．５体積）を添加し、混合物を還流温度（７４°Ｃ）まで加熱した。溶液を６５℃付近まで冷却し、種晶（シクロヘキサン中０．２％ｗ／ｗ）を添加した。結果として得られるスラリーを結晶化開始後６５°Ｃで３０分間保持した。内容物を０～５℃に冷却した（冷却速度、０．５℃／分）。懸濁液を０～５℃で１時間撹拌し、真空下で濾過した。ケーキを次いでシクロヘキサン（１５０ｍＬ、５．０体積）で洗浄し、真空オーブン（６０℃／２５ｍｍＨｇ）中にセットして、一定重量になるまで乾燥させた。（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドの重量は２４．７ｇ（８５％）であった。観察された収率範囲：８５－９０％の淡黄色固体。

【００４４】

【表４】

表３　ＸＲＰＤ装置の詳細および測定条件

製造業者	フィリップスアナリティカル
回折計の型	X'パートプロＭＰＤ回折計
検出器の型	X'セレラターＲＴＭＳ（リアルタイムマルチストリップ）
電子管の陽極	Cu
ラブダアルファ１（Å）	1.54056
ラブダアルファ２（Å）	1.54439
アルファ21割合	0.50000
入射ビーム光	固定スリット(0.5°開口度)、0.04ラジアンソーラースリット、10mmビームマスク
回折ビーム光	固定スリット（X'セレラターモジュール）、0.04ラジアンソーラースリット
発電機電圧(kV)	40
管電流(mA)	40
データの角度範囲(°2θ)	2.0 – 40.0
スキャン工程の大きさ(°2θ)	0.017
スキャン型	連続型
スキャン工程の時間(s)	80
サンプルの回転(rpm)	25

【００４５】

【表５】

表４　実質的に結晶状の形態における（Ｅ）－２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミド（実施例２）のＸＲＰＤピークデータ；表２におけるピークを含有するがこれに限定されないＸ線回折パターンにより特徴づけられる。

角度(°2θ)	ｄ　Ｋ-アルファ(Å)	相対強度(%)
4.5	19.5	21
8.6	10.3	22
9.1	9.7	38
9.4	9.4	28
10.7	8.3	53
12.3	7.2	34
12.6	7.0	16
13.7	6.5	17
16.0	5.5	66
16.6	5.3	86
16.7	5.3	77
17.2	5.2	27
18.0	4.9	81
18.3	4.8	100
19.5	4.6	19
20.2	4.4	31
20.5	4.3	18
21.9	4.1	19
22.3	4.0	27
22.9	3.9	19
23.1	3.8	20
23.5	3.8	22

【図面の簡単な説明】

【００４６】

【図１】実質的に結晶状の実施例１のＸ線粉末回折図

【図２】実質的に結晶状の実施例２のＸ線粉末回折図

【図１】

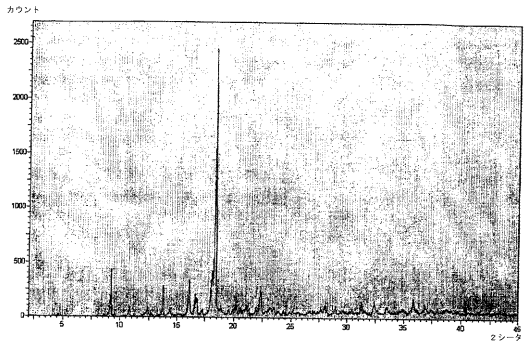


図１．実質的に結晶状の実施例１のＸ線粉末回折

【図２】

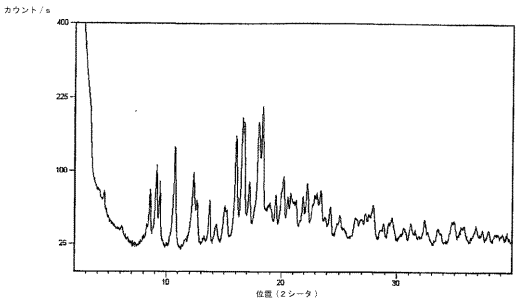


図２．実質的に結晶状の実施例２のＸ線粉末回折

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P 9/10	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P 9/10	101
A61P 25/16	*(2006.01)*	A61P 11/00	
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P 25/16	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P 25/28	
A61P 35/04	*(2006.01)*	A61P 29/00	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P 35/04	
		A61P 43/00	111

(74)代理人 100116311
弁理士 元山 忠行
(74)代理人 100122301
弁理士 冨田 憲史
(72)発明者 フィリップ・シー・デロルコ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州１９４０６、キング・オブ・プルシア、スウェードランド・ロード７０９番、グラクソスミスクライン
(72)発明者 ヘンリー・アンダーソン・ケリー
英国エスジー１・２エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン
(72)発明者 ジータ・プンジャバイ・シャー
英国エスジー１・２エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン
(72)発明者 ナイジェル・スティーブン・ワトソン
英国エスジー１・２エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン
(72)発明者 ロバート・ジョン・ヤング
英国エスジー１・２エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

審査官 中西 聡

(56)参考文献 国際公開第０１／０７９２６１（WO，Ａ１）
国際公開第９８／０１６５２３（WO，Ａ２）
国際公開第９９／０６２９０４（WO，Ａ１）
特表２００６－５１５８４０（ＪＰ，Ａ）
特許第４２４２２７４（ＪＰ，Ｂ２）
特許第４３５８６１６（ＪＰ，Ｂ２）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 401/00-421/14
A61K 31/33-31/80
A61P 1/00-43/00
REGISTRY (STN)
CAplus (STN)
MARPAT (STN)

(54)【発明の名称】２－（５－クロロチエン－２－イル）－Ｎ－｛（３Ｓ）－１－［（１Ｓ）－１－メチル－２－モ

ルホリン－４－イル－２－オキソエチル］－２－オキソピロリジン－３－イル｝エテンスルホンアミドの結晶性誘導体