

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-536864

(P2013-536864A)

(43) 公表日 平成25年9月26日 (2013.9.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 213/40</b> (2006.01)	C O 7 D 213/40 C S P	4 C O 5 5
<b>A 6 1 K 31/44</b> (2006.01)	A 6 1 K 31/44	4 C O 8 6
<b>A 6 1 P 43/00</b> (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
<b>A 6 1 P 7/02</b> (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
<b>A 6 1 P 9/00</b> (2006.01)	A 6 1 P 9/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-527286 (P2013-527286)	(71) 出願人	506109155
(86) (22) 出願日	平成23年8月31日 (2011.8.31)		ポートラ ファーマシューティカルズ,
(85) 翻訳文提出日	平成25年4月3日 (2013.4.3)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/050057		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(87) 国際公開番号	W02012/031017		80, サウス サン フランシスコ,
(87) 国際公開日	平成24年3月8日 (2012.3.8)		イー. グランド アベニュー 270,
(31) 優先権主張番号	61/454,396		スイート 22
(32) 優先日	平成23年3月18日 (2011.3.18)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	61/379,339	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成22年9月1日 (2010.9.1)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 第X a 因子阻害剤の結晶形態

## (57) 【要約】

ベトリキサパンのマレイン酸塩の結晶形態、その組成物および調製方法または使用が、本明細書中で提供される。別の局面において、薬学的に許容可能なキャリア、および治療的に有効な量の、本明細書中で提供されるベトリキサパンのマレイン酸塩の1つまたはそれより多くの多形を含む、被験体において望ましくない血栓症によって特徴付けられる状態を予防または処置するための薬学的組成物が提供される。他の実施態様において、その薬学的組成物は、経口送達のために適している。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

フォーム I I である、ベトリキサバンのマレイン酸塩の結晶形態。

## 【請求項 2】

少なくとも以下の近似の特徴的なピーク位置： $5.0^{\circ}2\theta$ 、 $9.7^{\circ}2\theta$ 、 $10.1^{\circ}2\theta$ 、 $15.3^{\circ}2\theta$ 、 $17.5^{\circ}2\theta$ 、および  $19.6^{\circ}2\theta$ （それぞれ  $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ ）を有する、X 線粉末回折パターンを有する、請求項 1 に記載の結晶形態。

## 【請求項 3】

前記 X 線粉末回折パターンが、 $5.0^{\circ}2\theta$ 、 $9.7^{\circ}2\theta$ 、 $10.1^{\circ}2\theta$ 、 $14.6^{\circ}2\theta$ 、 $15.3^{\circ}2\theta$ 、 $17.5^{\circ}2\theta$ 、 $18.0^{\circ}2\theta$ 、 $18.7^{\circ}2\theta$ 、 $19.2^{\circ}2\theta$ 、 $19.6^{\circ}2\theta$ 、 $22.0^{\circ}2\theta$ 、 $22.6^{\circ}2\theta$ 、 $23.0^{\circ}2\theta$ 、 $23.7^{\circ}2\theta$ 、 $24.5^{\circ}2\theta$ 、 $26.5^{\circ}2\theta$ 、 $26.9^{\circ}2\theta$ 、 $29.2^{\circ}2\theta$ 、 $29.5^{\circ}2\theta$ 、 $30.4^{\circ}2\theta$ 、および  $35.0^{\circ}2\theta$ （それぞれ  $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ ）から選択される、少なくとも 8 個の近似の特徴的なピーク位置を有する、請求項 2 に記載の結晶形態。

10

## 【請求項 4】

図 2 または図 3 に示される X 線粉末回折パターンに近似する X 線粉末回折パターンを有する、請求項 1 に記載の結晶形態。

## 【請求項 5】

約  $213^{\circ}\text{C}$  の融点を有する、請求項 1 に記載の結晶形態。

20

## 【請求項 6】

ベトリキサバンおよびマレイン酸の 2 つの独立した塩ペアを含む単位セルを有し、ここでベトリキサバンのイミン N はプロトン化され、そして該マレイン酸の対イオンに対してイオン性 H 結合を形成する、請求項 1 に記載の結晶形態。

## 【請求項 7】

$100\text{ K}$  での以下のセルパラメータ： $a = 8.284$ 、 $b = 18.082$ 、 $c = 18.681$ 、 $\alpha = 71.22^{\circ}$ 、 $\beta = 86.76^{\circ}$ 、 $\gamma = 89.69^{\circ}$ 、および  $V = 2645$   $\text{\AA}^3$  を有する単位セル構造によって特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶形態。

## 【請求項 8】

$273\text{ K}$  での以下のセルパラメータ： $a = 8.419$ 、 $b = 18.113$ 、 $c = 18.73$ 、 $\alpha = 71.14^{\circ}$ 、 $\beta = 86.71^{\circ}$ 、 $\gamma = 89.31^{\circ}$ 、および  $V = 2699$   $\text{\AA}^3$  を有する単位セル構造によって特徴付けられる、請求項 1 に記載の結晶形態。

30

## 【請求項 9】

無水物である、請求項 1 に記載の結晶形態。

## 【請求項 10】

フォーム I I I である、ベトリキサバンのマレイン酸塩の結晶形態。

## 【請求項 11】

少なくとも以下の近似の特徴的なピーク位置： $2.2^{\circ}2\theta$ 、 $4.9^{\circ}2\theta$ 、 $10.0^{\circ}2\theta$ 、 $15.1^{\circ}2\theta$ 、 $17.4^{\circ}2\theta$ 、および  $22.4^{\circ}2\theta$ （それぞれ  $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ ）を有する、X 線粉末回折パターンを有する、請求項 10 に記載の結晶形態。

40

## 【請求項 12】

前記 X 線粉末回折パターンが、 $2.2^{\circ}2\theta$ 、 $2.9^{\circ}2\theta$ 、 $4.9^{\circ}2\theta$ 、 $9.6^{\circ}2\theta$ 、 $10.0^{\circ}2\theta$ 、 $15.1^{\circ}2\theta$ 、 $16.3^{\circ}2\theta$ 、 $17.4^{\circ}2\theta$ 、 $18.0^{\circ}2\theta$ 、 $18.5^{\circ}2\theta$ 、 $19.4^{\circ}2\theta$ 、 $20.7^{\circ}2\theta$ 、 $22.0^{\circ}2\theta$ 、 $22.4^{\circ}2\theta$ 、 $22.9^{\circ}2\theta$ 、 $24.2^{\circ}2\theta$ 、 $24.6^{\circ}2\theta$ 、 $26.5^{\circ}2\theta$ 、 $29.0^{\circ}2\theta$ 、 $29.3^{\circ}2\theta$ 、および  $30.3^{\circ}2\theta$ （それぞれ  $\pm 0.1^{\circ}2\theta$ ）から選択される、少なくとも 8 個の近似の特徴的なピーク位置を有する、請求項 11 に記載の結晶形態。

## 【請求項 13】

水和物である、請求項 10 に記載の結晶形態。

## 【請求項 14】

50

半水和物である、請求項 10 に記載の結晶形態。

【請求項 15】

チャンネル水和物である、請求項 10 に記載の結晶形態。

【請求項 16】

前記単位中に、ベトリキサパンおよびマレイン酸の 2 つの独立した塩ペアを有する、非対称性の単位細胞を有する、請求項 10 に記載の結晶形態。

【請求項 17】

100 K での以下のセルパラメータ： $a = 8.2369$ 、 $b = 18.3639$ 、 $c = 18.5623$ 、 $\beta = 107.045^\circ$ 、 $\gamma = 93.758^\circ$ 、 $\alpha = 91.459^\circ$ 、および  $V = 2675.7$  Å<sup>3</sup> を有する単位セル構造によって特徴付けられる、請求項 10 に記載の結晶形態。

10

【請求項 18】

薬学的に受容可能なキャリア、および請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の結晶形態を含む、組成物。

【請求項 19】

被験体において望ましくない血栓症によって特徴付けられる状態を処置するための方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 18 に記載の組成物を該被験体に投与する工程を含む、方法。

【請求項 20】

前記状態は、急性冠症候群、心筋梗塞、不安定狭心症、治療抵抗性狭心症、血栓溶解療法後または冠動脈形成術後に起こる閉塞性冠動脈血栓、血栓性脳血管症候群、塞栓性脳卒中、血栓性脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、全身性塞栓症、虚血性脳卒中、静脈血栓塞栓症、非弁膜性心房細動、一過性脳虚血発作、静脈血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓、凝固障害、播種性血管内凝固、血栓性血小板減少性紫斑病、閉塞性血栓血管炎 (thromboangiitis obliterans)、ヘパリン誘発血小板減少症に関連する血栓性疾患、体外循環に関連する血栓性合併症、器具使用に関連する血栓性合併症、および人工器官の装着に関連する血栓性合併症から成る群から選択される、請求項 19 に記載の方法。

20

【請求項 21】

前記状態は、塞栓性脳卒中、血栓性脳卒中、静脈血栓症、深部静脈血栓症、急性冠症候群、および心筋梗塞から成る群から選択される、請求項 20 に記載の方法。

30

【請求項 22】

前記状態が脳卒中であり、そして前記被験体が心房細動患者である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

前記状態が血栓症であり、そして前記被験体が医学的に病気である患者である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 24】

前記状態が心筋梗塞または脳卒中であり、そして前記被験体が心筋梗塞事象または脳卒中事象を有した患者である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 25】

心房細動を有する患者において、脳卒中を予防するための方法であって、該方法は、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 18 に記載の組成物を該患者に投与する工程を含む、方法。

40

【請求項 26】

医学的に病気である患者において、血栓症を予防するための方法であって、該方法は、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 18 に記載の組成物を該患者に投与する工程を含む、方法。

【請求項 27】

前記医学的に病気である患者は、急性の医学的に病気である患者である、請求項 26 に記載の方法。

50

## 【請求項 28】

患者における深部静脈血栓症を予防または処置するための方法であって、該方法は、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 18 に記載の組成物を該患者に投与する工程を含む、方法。

## 【請求項 29】

股関節部または膝の手術を有する患者における血栓症を予防または処置するための方法であって、該方法は、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 18 に記載の組成物を該患者に投与する工程を含む、方法。

## 【請求項 30】

急性冠症候群患者における動脈血栓症を予防するための方法であって、該方法は、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 18 に記載の組成物を該患者に投与する工程を含む、方法。

10

## 【請求項 31】

以前の事象を有した患者における、急性冠症候群、心筋梗塞、脳卒中または他の血栓性事象の 2 次予防のための方法であって、該方法は、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 18 に記載の組成物を該患者に投与する工程を含む、方法。

## 【請求項 32】

血栓症の処置を必要とする被験体において血栓症を処置するための方法であって、治療的に有効な量の請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の結晶形態または請求項 18 に記載の組成物を該被験体に投与する工程を含む、方法。

20

## 【請求項 33】

血液サンプルの凝固を阻害するための方法であって、該サンプルを、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の結晶形態と接触させる工程を含む、方法。

## 【請求項 34】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の結晶形態を調製するための方法であって、該方法は、

溶媒中にベトリキサバンのマレイン酸塩を含む組成物を、少なくとも約 50 の温度まで加熱して溶液を得る工程、および

該溶液を約 20 以下まで、かつ該溶液の凝固点より上まで冷却する工程を含み、ここで該溶媒は、エタノール、テトラヒドロフラン、メチル tert - ブチルエーテル、ジメチルホルムアミド、およびトルエン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される有機溶媒、ならびに必要に応じて水を含む、方法。

30

## 【請求項 35】

前記冷却する工程の前に、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の結晶形態のシードを、前記溶液に添加する工程をさらに含む、請求項 34 に記載の方法。

## 【請求項 36】

前記組成物は、約 50 ~ 約 70 の温度に加熱される、請求項 34 に記載の方法。

## 【請求項 37】

前記溶液は、約 0 まで冷却される、請求項 34 に記載の方法。

40

## 【請求項 38】

前記有機溶媒は、エタノールである、請求項 34 に記載の方法。

## 【請求項 39】

前記溶媒中の水とエタノールとの比は、約 1 : 1 v / v までである、請求項 38 に記載の方法。

## 【請求項 40】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の結晶形態を調製するための方法であって、該方法は、

ベトリキサバンの遊離塩基および少なくとも 1 当量のマレイン酸を、エタノールおよび必要に応じて水を含む溶媒中に含む組成物を、約 45 ~ 約 60 の温度まで加熱する工

50

程、

フォーム I I のシード結晶を添加する工程、および

該溶液を約 30 以下であるが該溶媒の凍結温度より上まで冷却し、該結晶を回収し、そして該結晶を、約 1 % 以下の水含有量まで乾燥させる工程を含む、方法。

【請求項 4 1】

請求項 10 ~ 17 のいずれか一項に記載の結晶形態を調製するための方法であって、該方法は、

溶媒中にベトリキサパンのマレイン酸塩を含む組成物を、少なくとも約 50 の温度まで加熱して溶液を得る工程、および

該溶液を約 20 以下まで、かつ該溶液の凝固点より上まで冷却する工程を含み、ここで該溶媒は、少なくとも 50 容積 % の水を含み、そしてエタノール、テトラヒドロフラン、メチル tert - ブチルエーテル、ジメチルホルムアミド、およびトルエン、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される有機溶媒を必要に応じて含む、方法。

【請求項 4 2】

前記溶媒は、少なくとも 75 容積 % の水を含む、請求項 4 1 に記載の方法。

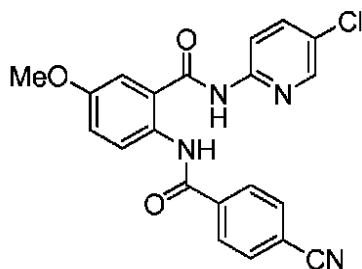
【請求項 4 3】

前記有機溶媒は、エタノールである、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 4】

ベトリキサパンを調製するための方法であって、該方法は、化合物 C :

【化 1 7】



C

を、約 8 ~ 約 12 の間の温度で 3 時間以上の期間にわたってリチウムジメチルアミド (  $\text{LiN}(\text{CH}_3)_2$  ) が加えられる反応条件下で、該リチウムジメチルアミドと反応させる工程を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本願は、米国特許法 § 119 ( e ) の下、2010 年 9 月 1 日に出願された米国仮特許出願第 61 / 379 , 339 号、および 2011 年 3 月 18 日に出願された米国仮特許出願第 61 / 454 , 396 号の利益を主張し、それらの全体は本明細書により参考として援用される。

【0002】

発明の分野

第 X a 因子阻害剤の結晶多形およびその組成物および方法が、本明細書中で提供される。

【背景技術】

【0003】

先行技術

第 X a 因子は、セリンプロテアーゼであり、その前駆体第 X 因子の活性化形態であり、

10

20

30

40

50

そしてカルシウムイオン結合性で、ガンマカルボキシグルタミン酸（G L A）含有、ビタミンK依存性の、血液凝固因子のメンバーである。第X a因子は、単一の生理学的基質、すなわちプロトロンビンを生ずるようである。第X a因子の1つの分子が、1000より多いプロトロンビン分子を生ずるので（Mannら、J. Thrombosis. Haemostasis 1: 1504 - 1514、2003）、プロトロンビンの形成を間接的に阻害する方法として、第X a因子の直接阻害は、有効な抗凝固薬の戦略であると考えられている。

#### 【0004】

いくつかのクラスの低分子第X a因子阻害剤が、例えば米国特許第7,521,470号、米国特許第7,696,352号、および米国特許第7,763,608号、米国特許出願公開第2007/0066615号、米国特許出願公開第2008/0293704号、および米国特許出願公開第2008/0051578号において報告され、それらは全てその全体として参考文献に組み込まれる。

10

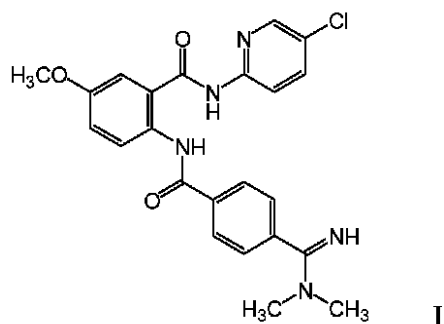
#### 【0005】

米国特許第6,376,515 B2号は、実施例206において同定された特異的第X a因子阻害剤化合物を開示し、それはまた米国特許第6,835,739 B2号において実施例206として開示されており、そして本明細書中でベトリキサバンとして同定されている。ベトリキサバンの構造を、式I：

#### 【0006】

#### 【化1】

20



30

によって示す。

#### 【0007】

それに加えて、米国特許第7,598,276号（‘276特許）は、ベトリキサバンの塩およびベトリキサバンのマレイン酸塩の結晶多形（フォーム（Form）Iとも呼ばれる）を記載している。米国特許第6,376,515号、米国特許第6,835,739号および米国特許第7,598,276号は、その全体として参考文献に組み込まれる。

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0008】

40

【非特許文献1】Mannら、J. Thrombosis. Haemostasis 1: 1504 - 1514、2003

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

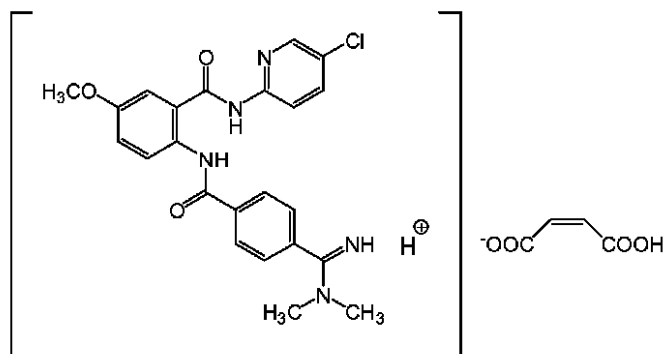
#### 【0009】

#### 要旨

1つの局面において、ベトリキサバンのマレイン酸塩の結晶多形が提供され、その塩を式II：

#### 【0010】

## 【化 2】



10

## II

によって示す。

## 【0011】

1つの実施態様において、少なくとも以下の近似の特徴的なピーク位置を有する、粉末X線回折パターンを示す結晶形態であるフォームIIが提供される： $5.0^{\circ}2\theta$ 、 $9.7^{\circ}2\theta$ 、 $10.1^{\circ}2\theta$ 、 $15.3^{\circ}2\theta$ 、 $17.5^{\circ}2\theta$ 、および $19.6^{\circ}2\theta$ 。別の実施態様において、その粉末X線回折パターンは、 $5.0^{\circ}2\theta$ 、 $9.7^{\circ}2\theta$ 、 $10.1^{\circ}2\theta$ 、 $14.6^{\circ}2\theta$ 、 $15.3^{\circ}2\theta$ 、 $17.5^{\circ}2\theta$ 、 $18.0^{\circ}2\theta$ 、 $18.7^{\circ}2\theta$ 、 $19.6^{\circ}2\theta$ 、 $19.2^{\circ}2\theta$ 、 $22.0^{\circ}2\theta$ 、 $22.6^{\circ}2\theta$ 、 $23.0^{\circ}2\theta$ 、 $23.7^{\circ}2\theta$ 、 $24.5^{\circ}2\theta$ 、 $26.5^{\circ}2\theta$ 、 $26.9^{\circ}2\theta$ 、 $29.2^{\circ}2\theta$ 、 $29.5^{\circ}2\theta$ 、 $30.4^{\circ}2\theta$  および $35.0^{\circ}2\theta$  から選択される近似の特徴的なピーク位置の、少なくとも6個、または8個、または10個、または全てを有する。1つの実施態様において、その近似の特徴的なピークは、約 $0.05^{\circ}2\theta$  までの偏差を有する。別の実施態様において、その粉末X線回折パターンは、図2または3に示す粉末X線回折パターンに近い。1つの実施態様において、フォームIIは無水物 (anhydrate) である。

20

## 【0012】

別の実施態様において、式IIのマレイン酸塩の別の結晶形態であるフォームIIIが提供され、それは少なくとも以下の近似の特徴的なピーク位置を有する粉末X線回折パターンを示す： $15.1^{\circ}2\theta$ 、 $2.2^{\circ}2\theta$ 、 $4.9^{\circ}2\theta$ 、 $17.4^{\circ}2\theta$ 、 $10.0^{\circ}2\theta$ 、および $22.4^{\circ}2\theta$ 。別の実施態様において、その粉末X線回折パターンは、 $15.1^{\circ}2\theta$ 、 $2.2^{\circ}2\theta$ 、 $4.9^{\circ}2\theta$ 、 $17.4^{\circ}2\theta$ 、 $10.0^{\circ}2\theta$ 、 $22.4^{\circ}2\theta$ 、 $26.5^{\circ}2\theta$ 、 $2.9^{\circ}2\theta$ 、 $24.6^{\circ}2\theta$ 、 $19.4^{\circ}2\theta$ 、および $24.2^{\circ}2\theta$  から選択される近似の特徴的なピーク位置の、少なくとも6個、または8個、または10個、または全てを有する。1つの実施態様において、フォームIIIは、半水和物 (semihydrate) である。1つの実施態様において、その近似の特徴的なピークは、約 $0.05^{\circ}2\theta$  までの偏差を有する。別の実施態様において、その粉末X線回折パターンは、図12に示した上部の粉末X線回折パターンに近い。

30

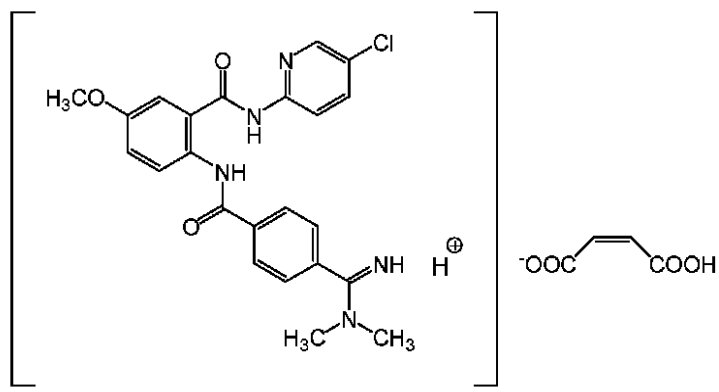
40

## 【0013】

別の局面において、フォームIIまたはフォームIIIを調製するための方法が提供される。いくつかの実施態様において、その方法はフォームIIを調製するためのものであり、その方法は式II：

## 【0014】

## 【化 3】



10

の塩を含む組成物を、水および必要に応じてエタノールを含む溶媒中で、少なくとも約 50 の温度まで加熱して溶液を得る工程、およびその溶液を約 20 またはそれより低いとその溶媒の凍結温度より上まで冷却する工程を含む。

## 【0015】

いくつかの実施態様において、その方法はフォーム II を調製するためのものであり、その方法は、ベトリキサパンの遊離塩基および少なくとも 1 当量のマレイン酸を、水および必要に応じてエタノールを含む溶媒中に含む組成物を、約 45 から約 60 の温度まで加熱する工程、フォーム II のシード結晶を加え、そしてその溶液を約 30 またはそれより低いとその溶媒の凍結温度より上まで冷却する工程を含む。

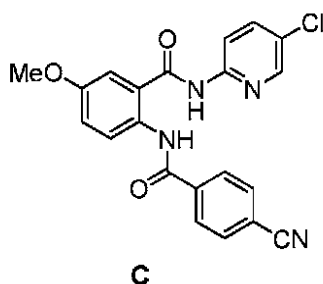
20

## 【0016】

別の局面において、化合物 C :

## 【0017】

## 【化 4】



30

を、約 8 および約 12 の間の温度で 3 時間以上の時間にわたってリチウムジメチルアミド ( $\text{LiN}(\text{CH}_3)_2$ ) を加える反応条件下で、そのリチウムジメチルアミドと反応させる工程を含む、ベトリキサパンを調製する方法が提供される。

## 【0018】

別の局面において、薬学的に許容可能なキャリア、および治療的に有効な量の、本明細書中で提供されるベトリキサパンのマレイン酸塩の 1 つまたはそれより多くの多形を含む、被験体において望ましくない血栓症によって特徴付けられる状態を予防または処置するための薬学的組成物が提供される。他の実施態様において、その薬学的組成物は、経口送達のために適している。1 つの実施態様において、その薬学的組成物は、錠剤の形態である。別の実施態様において、その薬学的組成物は、カプセルの形態である。さらに別の実施態様において、その薬学的組成物は、ロゼンジの形態である。他の実施態様において、その薬学的組成物は、注入、注射、または経皮送達のために適した形態である。

40

## 【0019】

さらに別の局面において、被験体に治療的に有効な量のフォーム II またはフォーム I を投与する工程を含む、その被験体において望ましくない血栓症によって特徴付けら

50



れる状態を予防または処置するための方法が提供される。

#### 【0020】

いくつかの実施態様において、被験体に治療的に有効な量のフォームIIまたはフォームIIIを投与する工程を含む、血栓症の予防または処置の必要のある被験体において血栓症を予防または処置するための方法が提供される。

#### 【0021】

いくつかの実施態様において、その状態、またはその血栓症は、急性冠症候群、心筋梗塞、不安定狭心症、治療抵抗性狭心症、血栓溶解療法後または冠動脈形成術後に起こる閉塞性冠動脈血栓、血栓性脳血管症候群、塞栓性脳卒中、血栓性脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、全身性塞栓症、虚血性脳卒中、静脈血栓塞栓症、非弁膜症性心房細動、一過性脳虚血発作、静脈血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓、凝固障害、播種性血管内凝固、血栓性血小板減少性紫斑病、閉塞性血栓血管炎 (thromboangiitis obliterans)、ヘパリン誘発血小板減少症に関連する血栓性疾患、体外循環に関連する血栓性合併症、器具使用に関連する血栓性合併症、および人工器官 (prosthetic device) の装着に関連する血栓性合併症から成る群から選択される状態に関連する。

#### 【0022】

いくつかの実施態様において、その多形は、以下のものにおいて有用である：

- ・心房細動患者における脳卒中の予防 (心房細動における脳卒中予防 (SPAF))
- ・急性の医学的に病気の患者などの、医学的に病気の患者における血栓症の予防；
- ・深部静脈血栓症の予防および処置
- ・股関節部または膝の手術を有する患者における血栓症の予防および処置
- ・急性冠症候群患者における動脈血栓症の予防；および/または
- ・以前の事象 (prior event) (例えば心筋梗塞または脳卒中の事象を含むがこれに限らない) を有する患者における、急性冠症候群、心筋梗塞、脳卒中または他の血栓性事象の2次予防。

#### 【0023】

さらに別の局面において、血液サンプルを、マレイン酸ベトリキサバン結晶フォームIIまたはフォームIIIと接触させる工程を含む、そのサンプルの凝固を阻害するための方法が提供される。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0024】

【図1】図1は、フォームIIのサンプルの光学顕微鏡写真を提供し (スケールバー = 100  $\mu$ M)、それは異方性であることが示され、そしてブレード状の結晶から成り、凝集体は観察されない。フォームIIの光学顕微鏡写真は、例えば粉碎、加熱、または冷却後に変化し得る。

【図2】図2は、フォームIIの粉末X線回折 (XRPD) パターンを提供する。

【図3】図3は、フォームIIの拡大したXRPDパターンを提供する。

【図4】図4は、フォームIIのXRPDパターン (A) と '276 特許で記載されたフォームIのXRPDパターン (B) の比較を提供する。

【図5A】図5Aおよび5Bは、フォームIIの2つのサンプルの赤外スペクトルを示す。

【図5B】図5Aおよび5Bは、フォームIIの2つのサンプルの赤外スペクトルを示す。

【図6】図6は、フォームIIの示差走査熱量測定 (DSC) 曲線を提供する。

【図7】図7は、フォームIIの熱重量分析 (TGA) 曲線を提供し、その分析の間フォームIIは室温から約195 °Cまで0.152%の重量の減損を示す。

【図8】図8は、ドライエタノールから結晶化したフォームIIの蒸気収着分析を提供し、その分析においてフォームIIは、1%から95%までの相対湿度 (RH) で、連続的な重量の増加を示した。そのサンプルは95%のRHまで0.6%の水を吸着した。蒸気収着分析の前および後で、同一のXRPDパターンが得られた。

【図 9】図 9 は、フォーム I (A) およびフォーム II (B) についての Van 't Hoff 溶解度プロットを提供する。

【図 10】図 10 はターンオーバー実験からの XRPD パターンを提供する。A はフォーム II の XRPD である。B はフォーム I の XRPD である。D はフォーム I およびフォーム II を EtOH 中で混合した 1 時間後の XRPD パターンを示す。C は、フォーム I およびフォーム II を EtOH 中で混合した 1 日後の XRPD パターンを示す。両方の形態を混合した 1 時間後、フォーム II の回折ピークは、フォーム I の回折ピークよりも強くなったことを示す。1 日後、フォーム II の回折ピークは、フォーム I のピークより有意に強かった。データは、フォーム II は、25 と 60 % の RH において、および 40 と 75 % の RH において、少なくとも 6 ヶ月間、物理的および化学的に安定なままであることを示す。

10

【図 11】図 11 は、その結晶学的座標から産生されたフォーム II の透視図を提供する。

【図 12】図 12 は、フォーム II およびフォーム III の XRPD パターンを提供する。

【図 13】図 13 は、図 12 に示した多形の XRPD パターンの拡大図を提供する。

【図 14】図 14 は、図 12 で示した多形の DSC パターンを提供し、ここでフォーム II の DSC パターンを破線で示し、そしてフォーム III の DSC パターンを実線で示す。この図は、フォーム III の水和した水は、いかなる顕著な吸熱事象も無しに容易に除去されることを示唆する。

20

【図 15】図 15 は、フォーム III を経て 25 : 75 エタノール / 水から調製されたフォーム II についての蒸気収着分析を提供する。水の取り込みは、95 % RH において約 1 % であり、それは図 8 で示したドライエタノールから結晶化されたサンプルと同様である。

【図 16】図 16 は、半水和物多形であるフォーム III の透視図を提供し、1 つの水分子と結合するマレイン酸塩の 2 つの独立したイオン対を示す。

【図 17】図 17 は、可変相対湿度 (Variable Relative Humidity) XRPD 実験におけるフォーム II からフォーム III へのシフトの指標を強調する XRPD パターンを提供する。

30

【図 18】図 18 は、図 17 の XRPD パターンの最初の領域の拡大図を提供する。

【図 19】図 19 は、図 17 の XRPD パターンの 2 番目の領域の拡大図を提供する。

【図 20】図 20 は、フォーム I、フォーム II、およびフォーム III の炭素固体状態 NMR スペクトルを提供する。

【図 21】図 21 は、フォーム I、フォーム II およびフォーム III の転換を示すダイアグラムを提供する。

【発明を実施するための形態】

【0025】

I. 定義

他に定義されなければ、本明細書中で使用される全ての技術的および科学的用語は、本発明が属する当業者によって通常理解されるものと同じ意味を有する。本明細書中で記載されたものと同様のまたは等価のあらゆる方法および材料を、本発明の実施または試験において使用し得るが、好ましい方法、デバイス、および材料を今記載する。本明細書中で引用される全ての技術的出版物および特許出版物は、その全体として本明細書中で参考文献に組み込まれる。本明細書中で何も、本発明が以前の発明によってそのような開示に先行する権利が与えられていないことの承認として解釈されない。

40

【0026】

本明細書および特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈が明らかに別のことを示していない限り、複数の言及を含む。

【0027】

本明細書中で使用される場合、「含む」という用語は、その組成物および方法が、引用

50

された要素を含むが、他を排除しないことを意味するよう意図される。「実質的に～から成る」は、組成物および方法を定義するために使用される場合、その組み合わせに本質的に重要な他の要素を除外することを意味する。例えば、本明細書中で定義されるような要素から本質的に成る組成物は、請求される本発明の基本的なおよび新規の特徴（複数可）に実質的に影響を与えない他の要素を除外しない。「～から成る」は、微量より多い他の成分および記載される実質的な方法工程を除外することを意味する。これらの移行する用語のそれぞれによって定義される実施態様は、本発明の範囲内である。

#### 【0028】

本明細書中で使用される場合、「多形」という用語は、その物質の別の結晶形態とは区別できるが、同じ化合物または化合物の塩である、物質の結晶形態を指す。結晶形態を、その結晶構造（X線回折パターン）、その熱的性質（DSCおよびTGAによって決定されるような）、安定性、溶解度等によって特徴付け得る。上記X線回折パターンを、特徴的なピーク $\pm 0.2^\circ$ 、 $\pm 0.1^\circ$ 、 $\pm 0.05^\circ$ または $\pm 0.02^\circ$ として示す。2つのX線回折パターンが、 $\pm 0.2^\circ$ より大きく、 $\pm 0.1^\circ$ より大きくまたは $\pm 0.02^\circ$ より大きく変動しない、少なくとも4個の、好ましくは少なくとも6個の、8個の、または10個の $2^\circ$ ピーク、またはより好ましくは全てのピークを有する場合、そのX線回折パターンは実質的に同じであると見なされる。同じ化合物の異なる多形形態は、安定性、溶解度、融点、かさ密度（bulk density）、流動特性、生物学的利用能等のような、1つまたはそれより多くの物理的性質に影響を有し得る。当業者は、多形のX線回折パターンの特徴的な $2^\circ$ ピークに基づいて、化合物の多形を容易に同定する。いくつかの実施態様において、特徴的なピークは、約25%またはそれより大きな相対強度を有するものである。いくつかの実施態様において、特徴的なピークは、約10%またはそれより大きな相対強度を有するものである。いくつかの実施態様において、特徴的なピークは、約5%またはそれより大きな相対強度を有するものである。

#### 【0029】

「水和物」という用語は、結晶格子に結合したある量の水を有する結晶形態を指す。「半水和物」は、上記結晶形態中の水分子の数が、その結晶形態中の化合物分子の数の半分である、またはその結晶形態中の化合物の塩の塩ペアの数の半分である水和物である。格子に含まれる水分子が、隣接する単位セルの他の水分子に隣接してチャンネルを形成する場合、その水和物を「チャンネル水和物」と呼ぶ。

#### 【0030】

「無水物」または「無水多形」という用語は、結晶格子に結合した水を有さない結晶形態を指す。しかし、その結晶は、結晶格子に結合していない微量の水または他の溶媒を含み得る。水和物および無水物は、多形に関して公知であるように、晶相（habitus）、安定性、溶解速度、および生物学的利用能のような異なる物理的性質を示し得る。

#### 【0031】

「単位セル」という用語は、結晶の最も小さい構造構成要素を指し、それを3次元空間に積み重ねて結晶を描写する。単位セルを、そのセル端の長さおよびそれらの間の角度のような、格子パラメーターによって定義し得る。単位セル内側の原子の位置を、格子点から測定した原子位置のセットによって記載し得る。

#### 【0032】

「処置」または「処置する」という用語は、哺乳類などの被験体における疾患または障害のあらゆる処置を意味し、それは以下を包含する：

- ・上記疾患または障害に対して予防または保護する、すなわち臨床症状を発症させないこと；
- ・上記疾患または障害を阻害する、すなわち臨床症状の発症を停止または抑制すること；および／または
- ・上記疾患または障害を軽減する、すなわち臨床症状の後退を引き起こすこと。

#### 【0033】

本明細書中で使用される場合、「予防する」という用語は、その必要がある被験体の予

10

20

30

40

50

防的処置を指す。予防的処置を、病気を患うリスクのある被験体に、適切な用量の治療薬を提供し、それによってその病気の発症を実質的に防ぐことによって達成し得る。

#### 【 0 0 3 4 】

最終の単数または複数の誘導的事象は未知、潜在性であり得るか、またはその患者が単数または複数のその事象の発生のずっと後まで確認されないもので、ヒト医学において、「予防」および「抑制」の間を区別することは常に可能であるわけではないことが、当業者によって理解される。従って、本明細書中で使用される場合、「予防」という用語は、本明細書中で定義されるような「予防」および「抑制」の両方を含む、「処置」の要素として意図される。本明細書中で使用される「保護」という用語は、「予防」を含むよう意味する。

10

#### 【 0 0 3 5 】

「治療的に有効な量」という用語は、典型的には薬学的組成物として送達される、多形のその量を指し、それはそのような処置を必要とする被験体に投与された場合に、本明細書中で定義されるような処置をもたらすために十分である。その治療的に有効な量は、処置する被験体および疾患状態、その被験体の体重および年齢、その疾患状態の重症度、選択された特定の化合物、従うべき投与レジメ、投与のタイミング、投与の方式等に依存して変動し、それらは全て当業者が容易に決定し得る。

#### 【 0 0 3 6 】

本明細書中で使用される場合、「状態」という用語は、本明細書中で提供される化合物、塩、組成物および方法を使用する疾患状態を指す。

20

#### 【 0 0 3 7 】

本明細書中で使用する場合、「医学的に病気の患者」という用語は、静脈血栓塞栓性疾患の予防を必要とする、非外科的な病気で病院または看護施設に入院した被験体、または急性の医学的状态のために、少なくとも6日間入院することが予測される被験体を指す。

#### 【 0 0 3 8 】

いくつかの実施態様において、医学的に病気の患者は、以下のリスク基準（すなわち1から4）の1つ、および下記で概略を概説するいずれか少なくとも2つのさらなる危険因子を満たす、または正常の上限の2倍を超えるD-ダイマーを有する。

#### 【 0 0 3 9 】

1. 急性に代償障害となった心不全、New York Heart Association (NYHA) クラスIIIまたはIV;
2. 長期の呼吸補助を必要としない(2日間以下)急性呼吸不全;
3. 敗血症性ショックを有さない急性感染;
4. 急性リウマチ障害(急性腰痛、坐骨神経痛、脊椎圧迫、脚の急性関節炎、または炎症性腸疾患のエピソードを含む)。

30

#### 【 0 0 4 0 】

静脈血栓塞栓症(VTE)のさらなる危険因子は、以下のものを包含する:

- ・ 年齢 > 75 歳
- ・ 抗凝固療法を必要とするVTEの既往歴
- ・ 予測される著しい3日間以上の非可動化(レベル1 - 浴室が許可されない床上安静 (bed rest without bathroom privilege));
- ・ 肥満(肥満度指数(BMI) 男性では > 30 または女性では > 28.6);
- ・ 静脈瘤の静脈または慢性静脈不全;
- ・ 下肢不全麻痺;
- ・ 中心静脈カテーテル留置;
- ・ ホルモン治療(抗アンドロゲン薬、エストロゲンまたは選択的エストロゲン受容体調節薬(SERM));
- ・ 慢性心不全;
- ・ 慢性呼吸不全;
- ・ 活動性膠原血管病;

40

50

- ・現在の入院の原因となる急性感染性疾患；
- ・赤血球生成（Erythropoiesis）刺激因子；
- ・炎症性腸疾患；
- ・静脈の圧迫（腫瘍、血腫、または動脈異常）；
- ・ネフローゼ症候群；および
- ・遺伝性または後天性血栓形成傾向。

## 【0041】

本明細書中で使用される場合、「一次予防」という用語は、心血管疾患を引き起こし得る危険因子を同定することと、それに続く介入を指す。

## 【0042】

10

本明細書中で使用される場合、「二次予防」という用語は、確立した冠動脈疾患の初期の検出と、それに続く脂質管理、糖尿病、体重管理、抗血小板療法および抗凝固療法などの、積極的なリスク抑制療法による開始／介入を指す。

## 【0043】

本明細書中で使用される場合、「血液サンプル」という用語は、被験体から採取した全血、または血漿または血清を含む血液のあらゆる画分を指す。

## 【0044】

本明細書中で使用される場合、「患者」または「被験体」という用語は、哺乳類を指し、そしてヒトおよび非ヒト哺乳類を含む。本明細書中の特定の実施態様において、その患者または被験体は、ヒトである。

20

## 【0045】

本明細書中で使用される場合、「反応条件」という用語は、その下で化学反応が進行する詳細を指す。反応条件の例は、1つまたはそれより多くの以下のものが挙げられるがこれに限らない：反応温度、溶媒、pH、圧力、反応時間、反応物のモル比、塩基または酸の存在、または触媒等。反応条件を、カップリング条件、水素添加条件、アシル化条件、還元条件、塩形成条件、結晶化条件等のような、条件を採用する特定の化学反応にちなんで名づけ得る。公知の反応に関する反応条件は、一般的に当業者に公知である。

## 【0046】

数値の前に使用される場合、「約」という用語は、その値が、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、および $\pm 0.2\%$ などの、合理的な範囲内で変動し得ることを示す。「約」をXRPDの $2^\circ$ ピークの前に使用する場合、それは、その $2^\circ$ 値が、 $\pm 0.2^\circ$ 、 $\pm 0.1^\circ$ 、 $\pm 0.05^\circ$ 、または $\pm 0.02^\circ$ 変動し得ることを示す。

30

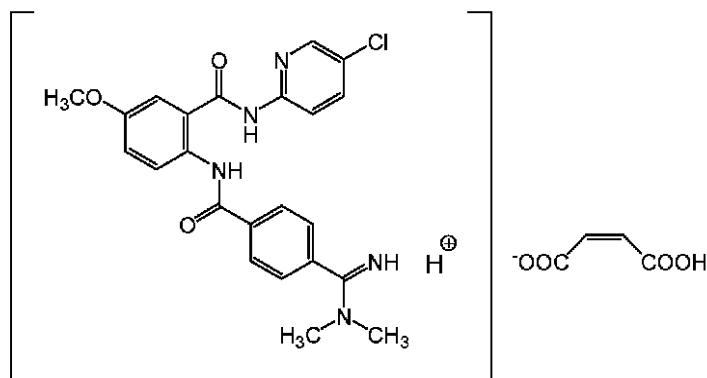
## 【0047】

II. 多形

1つの局面において、ベトリキサバンのマレイン酸塩の多形が提供される。1つの実施態様において、そのマレイン酸塩は、式II：

## 【0048】

## 【化 5】



10

## II.

のとおり示される。

## 【0049】

米国特許第7,598,276号(上記‘276特許)は、ベトリキサバンのマレイン酸塩の結晶多形(フォームI)を記載する。本明細書中で、式IIのベトリキサバンのマレイン酸塩の結晶多形フォームIIおよびフォームIIIが提供される。

## 【0050】

20

## a. フォームII

熱力学的に安定なベトリキサバンマレイン酸塩の結晶多形であるフォームIIが発見された。動力学的に有利であり、そして自由な(シード無し)条件下で中程度の温度で形成する傾向があるフォームIとは異なり、フォームIIは、予期しない改善された安定性を有し、そしてベトリキサバンのマレイン酸塩を、特にそれが生成する結晶化条件で、同じ形態で、一貫してそして確実に製造することを可能にする。フォームIIは、試験した異なる温度および異なる溶媒中で安定であることが見出された。フォームIIは、結晶化をより高い温度で行った場合に、予想外に発見された。フォームIIの予想外に高い熱力学的安定性は、より高い純度、より信頼できる薬物動態学的プロファイル、有効性、および/または安全性プロファイルを提供することが企図される。さらに、フォームIIは、フォームIと比較して、上記化合物および薬物生成物の両方の顆粒化に関して、取扱いおよび流動が卓越していることが実証された。フォームIIは、フォームIと同様のインビトロ溶解プロファイルを有する。

30

## 【0051】

フォームIIは、フォームIが示す201の融点と比較して、より高い213の融点を有する。

## 【0052】

いくつかの実施態様において、フォームIIは無水物である。いくつかの実施態様において、フォームIIは、本明細書中で詳細に記載するように、1つまたはそれより多くの以下のものを包含する性質によって特徴付けられる：

40

- ・その粉末X線回折パターン(XRPD)；
- ・その赤外スペクトル(IR)；
- ・その示差走査熱量測定(DSC)；
- ・その熱重量分析(TGA)；
- ・その蒸気収着曲線、
- ・固体状態NMR、および
- ・単位セル構造などの、結晶構造。

## 【0053】

1つの実施態様において、フォームIIは、以下の近似の特徴的なピーク位置を有する、粉末X線回折パターンを示す：5.0°2θ、9.7°2θ、10.1°2θ、15.°2θ。

50

$3.2^\circ$ 、 $17.5^\circ$ 、および $19.6^\circ$ 。別の実施態様において、その粉末X線回折パターンは、 $5.0^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $10.1^\circ$ 、 $14.6^\circ$ 、 $15.3^\circ$ 、 $17.5^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $18.7^\circ$ 、 $19.2^\circ$ 、 $19.6^\circ$ 、 $22.0^\circ$ 、 $22.6^\circ$ 、 $23.0^\circ$ 、 $23.7^\circ$ 、 $24.5^\circ$ 、 $26.5^\circ$ 、 $26.9^\circ$ 、 $29.2^\circ$ 、 $29.5^\circ$ 、 $30.4^\circ$ 、および $35.0^\circ$ のうち、少なくとも4、6、8、または10個の近似の特徴的なピーク位置を有する。別の実施態様において、その粉末X線回折パターンは、 $5.0^\circ$ 、 $9.5^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $10.1^\circ$ 、 $14.6^\circ$ 、 $15.3^\circ$ 、 $17.5^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $18.7^\circ$ 、 $19.2^\circ$ 、 $19.6^\circ$ 、 $22.0^\circ$ 、 $22.6^\circ$ 、 $23.0^\circ$ 、 $23.7^\circ$ 、 $24.5^\circ$ 、 $26.5^\circ$ 、 $26.9^\circ$ 、 $29.2^\circ$ 、 $29.5^\circ$ 、 $30.4^\circ$ 、および $35.0^\circ$ のうち、少なくとも4、6、8、または10個の近似の特徴的なピーク位置を有する。別の実施態様において、その粉末X線回折パターンは、 $15.3^\circ$ 、 $5.0^\circ$ 、 $10.1^\circ$ 、 $17.5^\circ$ 、 $9.7^\circ$ 、 $19.6^\circ$ 、 $24.5^\circ$ 、 $18.6^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $14.5^\circ$ 、 $22.6^\circ$ 、 $22.9^\circ$ 、 $23.0^\circ$ 、 $22.1^\circ$ 、 $29.2^\circ$ 、 $26.5^\circ$ 、 $24.8^\circ$ 、 $18.3^\circ$ 、および $21.6^\circ$ のうち、少なくとも4、6、8、または10個の近似の特徴的なピーク位置を有する。その近似の特徴的なピークは、約 $0.1^\circ$ または $0.05^\circ$ までの偏差を有することが企図される。

10

20

30

#### 【0054】

さらに別の実施態様において、その粉末X線回折パターンは、図2または3に示す粉末X線回折パターンに近似している。

#### 【0055】

1つの実施態様において、その粉末X線回折パターンは、500カウント(c t s)またはそれより高い高さを有する、少なくとも表1または2に列挙したピークを含む。別の実施態様において、その粉末X線回折パターンは、200 c t sまたはそれより高い高さを有する、少なくとも表1または2に列挙したピークを含む。さらに別の実施態様において、その粉末X線回折パターンは、100 c t sまたはそれより高い高さを有する、少なくとも表1または2に列挙したピークを含む。別の実施態様において、その粉末X線回折パターンは、50 c t sまたはそれより高い高さを有する、少なくとも表1または2に列挙したピークを含む。さらに別の実施態様において、その粉末X線回折パターンは、表1または2に列挙した全てのピークを含む、またはそれから成る。当業者は、そのピークの高さおよび相対強度は、装置の種類、ビーム強度、収集時間(acquisition time)の長さ、サンプル調製等を含む、多くの実験条件に依存していることを理解する。

#### 【0056】

表1．最初のサンプルのフォームIIのピーク位置、d面間隔、およびピーク高さ

#### 【0057】

【表 1 - 1】

ピーク位置 [°2θ]	相対強度 [%]	d面間隔 [Å]	高さ [カウント]
5.0	43	17.62	1869.9
9.5	6.2	9.30	267.2
9.7	15	9.11	664.1
10.1	27	8.72	1166.0
11.6	1.3	7.61	57.4
14.0	4.4	6.31	190.8
14.6	4.6	6.09	200.6
15.3	100	5.80	4338.3
15.9	1.6	5.56	71.3
16.4	2.1	5.41	93.0
16.7	1.5	5.32	64.1
17.5	41	5.06	1777.2
18.0	7.2	4.92	314.0
18.4	4.4	4.83	190.0
18.7	6.2	4.76	267.0
19.2	5.7	4.62	247.9
19.6	20	4.52	856.1
20.8	4.3	4.26	187.6
21.1	3.4	4.22	147.3
21.6	3.1	4.11	135.0
22.0	5.3	4.03	230.1
22.6	10	3.93	433.7
23.0	6.6	3.87	284.7
23.7	4.7	3.75	203.0
24.5	11	3.63	466.9
24.9	4	3.58	183.3
25.5	2	3.49	88.1
26.1	2.6	3.42	114.1
26.5	6.4	3.37	276.3
26.9	7.2	3.31	312.0
27.3	2.2	3.26	94.1
27.8	2.4	3.21	102.1
28.48	1.5	3.14	64.9
28.7	2	3.11	88.2
29.2	7.2	3.06	311.2
29.5	5.7	3.025	247.2
30.4	4.4	2.94	193.0

10

20

30

40

【 0 0 5 8 】



【表 1 - 2】

ピーク位置 [°2θ]	相対強度 [%]	d面間隔 [Å]	高さ [カウント]
31.1	1	2.88	44.4
31.6	1.6	2.83	68.6
32.7	2.7	2.74	119.3
34.3	1.2	2.61	54.1
35.0	4.6	2.57	200.8
36.3	2.2	2.47	96.4
36.7	2.5	2.45	107.9
39.1		2.30	75.8

10

表 2 . 2 番目のサンプルのフォーム I I のピーク位置、d 面間隔、およびピーク高さ  
【 0 0 5 9 】

【表 2 - 1】

ピーク位置 [°2θ]	相対強度 [%]	FWHM [°2θ]	d面間隔 [Å]	先端の幅 [°2θ]	高さ [カウント]
15.3	100	0.1004	5.81	0.102	7126.9
5.0	60.35	0.0669	17.67	0.068	4301.3
10.1	36.03	0.0836	8.74	0.085	2567.8
17.5	19.93	0.1171	5.06	0.119	1420.2
9.7	13.69	0.1004	9.12	0.102	975.6
19.6	12.41	0.1171	4.54	0.119	884.5
24.5	10.19	0.1004	3.64	0.102	725.9
18.6	9.4	0.0836	4.77	0.085	669.9
18.0	8.32	0.0836	4.93	0.085	593.2
14.5	7.94	0.0669	6.10	0.068	565.8
22.6	7.73	0.1171	3.94	0.119	551.1
22.9	6.58	0.102	3.89	0.085	468.7
23.0	6.55	0.0836	3.87	0.085	466.8
22.1	6.5	0.1673	4.02	0.17	463.5
29.2	6.47	0.1004	3.06	0.102	461.2
26.5	5.75	0.1171	3.37	0.119	409.6
24.8	5.14	0.0669	3.59	0.068	366.4
18.3	5.08	0.1004	4.84	0.102	361.8
21.6	4.9	0.0836	4.11	0.085	349.5
29.6	4.33	0.1171	3.02	0.119	308.2
19.2	3.86	0.1004	4.63	0.102	275.4
23.7	3.86	0.1338	3.75	0.136	275.1
34.9	3.62	0.0836	2.57	0.085	257.9
26.9	3.24	0.1338	3.31	0.136	231.0
14.0	3.03	0.0836	6.31	0.085	215.6
36.6	3.01	0.2007	2.46	0.204	214.8
26.0	2.72	0.1004	3.42	0.102	193.8
25.5	2.68	0.1004	3.49	0.102	190.9
20.8	2.66	0.1338	4.27	0.136	189.7
16.4	2.55	0.1004	5.41	0.102	181.8
16.7	2.51	0.1004	5.32	0.102	179.1
32.7	2.19	0.2342	2.74	0.238	155.8

【 0 0 6 0 】

10

20

30

【表 2 - 2】

ピーク位置 [°2θ]	相対強度 [%]	FWHM [°2θ]	d面間隔 [Å]	先端の幅 [°2θ]	高さ [カウント]
27.3	2.13	0.0669	3.27	0.068	152.0
27.8	2.13	0.1004	3.21	0.102	151.8
13.4	2.08	0.1004	6.58	0.102	148.3
19.8	2.06	0.1004	4.47	0.102	147.0
30.4	2.02	0.2342	2.94	0.238	143.7
36.3	2	0.1338	2.48	0.136	142.4
21.0	1.94	0.1004	4.22	0.102	138.4
11.6	1.85	0.1004	7.63	0.102	131.6
28.7	1.76	0.1338	3.11	0.136	125.2
15.9	1.72	0.1171	5.58	0.119	122.6
31.5	1.52	0.1338	2.84	0.136	108.6
31.0	1.12	0.1338	2.89	0.136	79.5
28.4	1.01	0.1338	3.14	0.136	71.9
34.3	1.01	0.2007	2.61	0.204	72.0
39.0	0.94	0.1338	2.31	0.136	66.9
37.1	0.92	0.1338	2.42	0.136	65.9
39.5	0.88	0.1004	2.28	0.102	62.6
8.1	0.84	0.1004	10.94	0.102	59.7
37.5	0.73	0.2007	2.40	0.204	52.0

10

20

30

40

50

1つの実施態様において、フォームⅠⅠは、図2または3に示すX線回折パターンによって特徴付けられる。

## 【0061】

1つの実施態様において、フォームⅠⅠは、無水結晶形態である。いくつかの実施態様において、それは、高い融点(213)を有する白色固体である。それは今までに公知である最も熱力学的に安定な形態であり、そして上記「276特許において開示される多形フォームⅠとモノトロピックに関連する。それは95%のRHにおいて1%までの水を吸収する。

## 【0062】

いくつかの実施態様において、フォームⅠⅠは、図5Aまたは図5Bと実質的に同じ赤外スペクトルによって特徴付けられる。いくつかの実施態様において、フォームⅠⅠは、図5Aまたは図5Bに示す赤外スペクトルによって特徴付けられる。

## 【0063】

いくつかの実施態様において、フォームⅠⅠは、図6と実質的に同じ示差走査熱量測定(DSC)によって特徴付けられる。いくつかの実施態様において、フォームⅠⅠは、図6に示す示差走査熱量測定(DSC)によって特徴付けられる。

## 【0064】

いくつかの実施態様において、多形フォームⅠⅠは、図7と実質的に同じ熱重量分析(TGA)曲線によって特徴付けられる。いくつかの実施態様において、フォームⅠⅠは、図7に示す熱重量分析(TGA)曲線によって特徴付けられる。

## 【0065】

いくつかの実施態様において、フォームⅠⅠは、図8または15と実質的に同じ蒸気収着曲線によって特徴付けられる。いくつかの実施態様において、フォームⅠⅠは、図8または15に示す蒸気収着曲線によって特徴付けられる。

## 【0066】

いくつかの実施態様において、フォームⅠⅠは、ベトリキサバンおよびマレイン酸の2つの独立した塩ペアを含む単位セルによって特徴付けられる結晶構造を有し、ここでイミ

ン N ( 図 1 1 の N 2 ) はプロトン化され、そしてマレイン酸対イオンに対してイオン性 H 結合を形成する。1つの実施態様において、フォーム I I の結晶構造は、複雑なネットワークを生じる多数の他の水素結合相互作用を含む。いくつかの実施態様において、その結晶構造は、100 K および 273 K において以下のセルパラメーター：

【 0 0 6 7 】

【 化 6 】

温度 (K)	a (Å)	b (Å)	c (Å)	$\alpha$ (°)	$\beta$ (°)	$\gamma$ (°)	V (Å <sup>3</sup> )
100	8.284	18.082	18.681	71.22	86.76	89.69	2645
273	8.419	18.113	18.73	71.14	86.71	89.31	2699

10

を有する単位セル構造によって特徴付けられる。

【 0 0 6 8 】

いくつかの実施態様において、フォーム I I は、図 1 1 において示す透視図によって特徴付けられる結晶構造を有する。

【 0 0 6 9 】

b . フォーム I I I

別の局面において、式 I I のベトリキサパンのマレイン酸塩の結晶多形フォーム I I I が提供される。

20

【 0 0 7 0 】

いくつかの実施態様において、フォーム I I I は、本明細書中で詳細に記載するような、1つまたはそれより多くの以下のものを含む性質によって特徴付けられる：

- ・その粉末 X 線回折パターン ( X R P D ) ；
- ・その赤外スペクトル ( I R ) ；
- ・その示差走査熱量測定 ( D S C ) ；
- ・その熱重量分析 ( T G A ) ；
- ・その蒸気収着曲線 ；
- ・固体状態 N M R 、および
- ・単位セル構造などの結晶構造。

30

【 0 0 7 1 】

いくつかの実施態様において、フォーム I I I は、少なくとも以下の近似の特徴的なピーク位置を有する、粉末 X 線回折パターンを示す：15 . 1 ° 2 、 2 . 2 ° 2 、 4 . 9 ° 2 、 17 . 4 ° 2 、 10 . 0 ° 2 、および 22 . 4 ° 2 。1つの実施態様において、その粉末 X 線回折パターンは、10 % またはそれより大きな相対強度を有するピーク：15 . 1 ° 2 、 2 . 2 ° 2 、 4 . 9 ° 2 、 17 . 4 ° 2 、 10 . 0 ° 2 、 22 . 4 ° 2 、 26 . 5 ° 2 、および 2 . 9 ° 2 によって特徴付けられる。別の実施態様において、その粉末 X 線回折パターンは、15 . 1 ° 2 、 2 . 2 ° 2 、 4 . 9 ° 2 、 17 . 4 ° 2 、 10 . 0 ° 2 、 22 . 4 ° 2 、 26 . 5 ° 2 、 2 . 9 ° 2 、 24 . 6 ° 2 、 19 . 4 ° 2 、 24 . 2 ° 2 、 16 . 3 ° 2 、 20 . 7 ° 2 、 22 . 9 ° 2 、 29 . 0 ° 2 、 9 . 6 ° 2 、 18 . 0 ° 2 、 18 . 5 ° 2 、 29 . 3 ° 2 、 22 . 0 ° 2 、および 30 . 3 ° 2 から選択される、少なくとも 6 、または 8 、または 10 個、または全ての近似の特徴的なピーク位置を有する。別の実施態様において、その粉末 X 線回折パターンは、15 . 1 ° 2 、 2 . 2 ° 2 、 4 . 9 ° 2 、 17 . 4 ° 2 、 10 . 0 ° 2 、 22 . 4 ° 2 、 26 . 5 ° 2 、 2 . 9 ° 2 、 24 . 6 ° 2 、 19 . 4 ° 2 、 24 . 2 ° 2 、 16 . 3 ° 2 、 20 . 7 ° 2 、 22 . 9 ° 2 、 29 . 0 ° 2 、 9 . 6 ° 2 、 18 . 0 ° 2 、 18 . 5 ° 2 、および 29 . 3 ° 2 のうち、少なくとも 4 、 6 、 8 、 10 個、または全ての近似の特徴的なピーク位置を有する。さらに別の実施態様において、その粉末 X 線回折パターンは、表 3 に列挙する全てのピークを含む、またはそれから成る。

40

50

【 0 0 7 2 】

表 3 . フォーム I I I のピーク位置、 d 面間隔、 およびピーク高さ

【 0 0 7 3 】

【 表 3 - 1 】

ピーク位置 [°2θ]	相対強度 [%]	FWHM [°2θ]	d面間隔 [Å]	先端の幅 [°2θ]	高さ [カウント]
15.1	100	0.1004	5.87	0.102	17135.6
2.2	82.53	0.184	39.37	0.187	14141.7
4.9	65.67	0.0669	17.96	0.068	11253.1
17.4	30.27	0.1506	5.10	0.153	5187.5
10.0	27.24	0.1004	8.85	0.102	4668.0
22.4	21.34	0.1004	3.97	0.102	3656.5
26.5	10.68	0.1673	3.37	0.17	1830.0
2.9	10.23	0.1004	30.32	0.102	1753.3
24.6	9.63	0.0836	3.62	0.085	1650.47
19.4	9.47	0.1004	4.58	0.102	1623.4
24.2	8.36	0.1338	3.68	0.136	1432.1
16.3	6.81	0.1004	5.45	0.102	1166.5
20.7	6.14	0.1171	4.30	0.119	1051.6
22.9	5.98	0.1004	3.88	0.102	1025.1
29.0	5.77	0.1004	3.08	0.102	988.2
9.6	5.21	0.0502	9.22	0.051	892.2
18.0	5.17	0.1673	4.93	0.17	885.4
18.5	5.17	0.1171	4.80	0.119	885.2
29.3	5.14	0.1506	3.04	0.153	880.6
22.0	5.06	0.0836	4.04	0.085	867.9
30.3	5	0.1004	2.95	0.102	857.3
23.7	4.94	0.1171	3.76	0.119	845.9
19.2	4.67	0.1506	4.63	0.153	799.6
25.2	4.34	0.0836	3.54	0.085	744.4
9.5	4.32	0.0502	9.35	0.051	740.1
22.7	3.89	0.1004	3.91	0.102	666.7
26.7	3.51	0.1004	3.33	0.102	602.3
34.5	3.39	0.1004	2.60	0.102	581.3
36.2	3.38	0.1673	2.48	0.17	578.8
14.0	3.28	0.1171	6.33	0.119	561.4
25.0	3.1	0.0836	3.57	0.085	530.6

【 0 0 7 4 】

【表 3 - 2】

ピーク位置 [°2θ]	相対強度 [%]	FWHM [°2θ]	d面間隔 [Å]	先端の幅 [°2θ]	高さ [カウント]
19.8	3.05	0.1004	4.49	0.102	522.7
27.3	3.02	0.0502	3.27	0.051	517.7
32.3	2.9	0.2007	2.77	0.204	496.3
14.4	2.85	0.0836	6.15	0.085	488.9
27.8	2.81	0.1171	3.21	0.119	480.7
21.5	2.74	0.2007	4.13	0.204	469.2
35.9	2.39	0.1004	2.50	0.102	409.2
32.7	2.07	0.2007	2.74	0.204	355.5
20.2	2.02	0.0836	4.40	0.085	346.3
6.4	1.97	0.4015	13.90	0.408	336.9
8.0	1.88	0.0669	11.00	0.068	322.3
26.0	1.76	0.1004	3.43	0.102	301.7
31.2	1.75	0.1338	2.87	0.136	299.5
16.5	1.57	0.0836	5.36	0.085	268.4
37.4	1.16	0.1673	2.40	0.17	198.5
36.8	1.15	0.1338	2.44	0.136	197.3
39.0	1.11	0.4015	2.31	0.408	189.6

10

20

いくつかの実施態様において、フォームⅠⅠⅠは水和物である。いくつかの実施態様において、フォームⅠⅠⅠは半水和物である。いくつかの実施態様において、上記フォームⅠⅠⅠはチャンネル水和物である。

## 【0075】

いくつかの実施態様において、フォームⅠⅠⅠは、結晶学的に非対称性の単位中に、ペトリキサパンおよびマレイン酸の2つの独立した塩ペアを有する半水和物である。その2つの陽イオンは、約100°のN1-C11結合のまわりの実質的な回転から生じる、同様でない全体的なコンフォメーションを有する。いくつかの実施態様において、その結晶構造は、100Kにおける以下のセルパラメーター：

30

## 【0076】

## 【化7】

$$\begin{aligned}
 a &= 8.2369(4) \text{ \AA} & \alpha &= 107.045(4)^\circ & V &= 2675.7(2) \text{ \AA}^3 \\
 b &= 18.3639(9) & \beta &= 93.758(4) & \text{空間群 (Space group)} &= P1, \#2 \\
 c &= 18.5623(9) & \gamma &= 91.459(4) & Z &= 2
 \end{aligned}$$

を有する単位セル構造によって特徴付けられる。

## 【0077】

いくつかの実施態様において、フォームⅠⅠⅠは、図16に示す透視図によって特徴付けられる結晶構造を有する。

40

## 【0078】

可変相対湿度(RH)XPRDデータは、フォームⅠⅠが、25%RH超で弱い半水和物(フォームⅠⅠⅠ)に変わること示唆する。上記半水和物の形成はまた、水中のサンプルの炭素SSNMRによって確認される。図20は、フォームⅠ、フォームⅠⅠ、およびフォームⅠⅠⅠの炭素SSNMRスペクトルを示し、それはフォームⅠⅠⅠの格子に組み込まれた水に関連するピークシフトを示す。この半水和物のDSCトレースは、フォームⅠⅠのものと実質的に同じであり、このことは、その水が上記半水和物の格子にゆるく結合していることを示す。

## 【0079】

50

## c. フォーム I I および フォーム I I I を調製する方法

別の局面において、本明細書中で記載した結晶多形を調製するための方法が提供される。いくつかの実施態様において、その方法は、フォーム I I を調製するためのものであり、その方法は、溶媒中にベトリキサパンマレイン酸塩を含む組成物を、少なくとも約 50 の温度まで加熱して溶液を得る工程、およびその溶液を約 20 以下であるが、その溶媒の凍結温度より上まで冷却する工程を含み、ここでその溶媒は、エタノール、テトラヒドロフラン、メチル t e r t - ブチルエーテル、ジメチルホルムアミド、およびトルエン、およびその組み合わせからなる群から選択される有機溶媒、および必要に応じて水を含む。いくつかの実施態様において、その方法はさらに、フォーム I I 結晶による溶液のシーディングを含む。

10

## 【0080】

いくつかの実施態様において、その方法は、フォーム I I を調製するためのものであり、その方法は、水および必要に応じてエタノールを含む溶媒中に、ベトリキサパン遊離塩基および少なくとも 1 当量のマレイン酸を含む組成物を、約 45 から約 60 の温度まで加熱する工程、フォーム I I のシード結晶を添加して、その溶液を約 30 以下であるがその溶媒の凍結温度より上まで冷却する工程を含む。いくつかの実施態様において、その溶媒は、約 65 : 35 の容積比で、水およびエタノールを含む。

## 【0081】

いくつかの実施態様において、その方法はさらに、その結晶形態を回収する工程、および約 1 % w / w と等しいかまたはそれ未満、または約 0 . 5 % w / w と等しいかまたはそれ未満の水分含有量まで、その結晶形態を乾燥する工程を含む。

20

## 【0082】

室温より上であるが、その溶媒の沸点より下である温度（例えば約 50 ~ 70 ）で、式 I I のマレイン酸塩（それはフォーム I であり得る）を溶媒中に溶解することによって、必要に応じて続いてフォーム I I のシードを添加してフォーム I I が成長することを確実にし、そしてその溶液をゆっくりと冷却する（例えば 16 時間にわたり 0 まで）ことによって、フォーム I I を調製し得る。いくつかの実施態様において、その溶媒は、例えばドライエタノールなどの無水溶媒を含む。いくつかの実施態様において、その溶媒は、水を含む。その溶媒中のエタノール対水の比は、変動し得る。いくつかの実施態様において、その比は約 1 : 1 v / v までであり得る。いくつかの実施態様において、その比は約 1 : 3 から 1 : 1 v / v である。使用し得る他の溶媒としては、テトラヒドロフラン、メチル t e r t - ブチルエーテル、ジメチルホルムアミド、およびトルエン、例えばテトラヒドロフラン / 水、メチル t e r t - ブチルエーテル / ジメチルホルムアミド、およびトルエン / ジメチルホルムアミドの混合物が挙げられる。ベトリキサパンを、米国特許第 6 , 376 , 315 号および米国特許第 7 , 598 , 276 号、および 2010 年 12 月 15 日に出願された米国特許出願第 12 / 969 , 371 号において記載された方法によって調製し得、それらは全てその全体として本明細書により参考文献に組み込まれる。ベトリキサパンのマレイン酸塩のフォーム I の調製も、米国特許第 7 , 598 , 276 号において記載される。よりコントロールされていないプロセスの下、過飽和が高く、そして核形成が優勢である場合、フォーム I が有利である。適切なフォーム I I のシードがあり、そして核形成より成長が優勢であるほど十分結晶化が遅い場合、フォーム I I が有利である。

30

40

## 【0083】

フォーム I I I を、ベトリキサパンマレイン酸塩が、所望の温度で完全にまたは部分的に可溶性である、適切な溶媒中でマレイン酸塩を再結晶することによって調製することができる。いくつかの実施態様において、その溶媒は、25 容積 % 超の水を含む。水と組み合わせて使用し得る他の溶媒としては、エタノール、テトラヒドロフラン、メチル t e r t - ブチルエーテル、ジメチルホルムアミド、およびトルエン、例えば、テトラヒドロフラン / 水、メチル t e r t - ブチルエーテル / ジメチルホルムアミド、およびトルエン / ジメチルホルムアミドの混合物が挙げられる。いくつかの実施態様において、その溶媒は

50

、エタノールおよび水を、25 : 75 v / v の比で含む。いくつかの実施態様において、その溶媒は、エタノールおよび水を、1 : 9 v / v の比で含む。いくつかの実施態様において、フォーム I I I は、室温より高い温度、例えば約 60 °C で、そのような溶媒中で形成される。

#### 【0084】

半水和物フォーム I I I は、それが乾燥した場合、および / または押しつぶされた場合に、無水多形フォーム I I に変換され得る。その無水多形フォーム I I は、それが 25 % より高い相対湿度にさらされた場合に、半水和物フォーム I I I に変換され得る。

#### 【0085】

##### I I I . 薬学的組成物

本明細書中で提供される結晶形態を、ベトリキサパンを含む薬学的組成物の調製に使用し、望ましくない血栓症によって特徴付けられる状態を患う被験体の予防または処置のために、その被験体へ投与することができる。本明細書中で提供される薬学的組成物は、薬学的に許容可能なキャリア、および治療的に許容可能な量の、本明細書中で提供される結晶形態の形態である、またはその結晶形態に由来するベトリキサパンから成る。

#### 【0086】

##### A . 薬学的に許容可能なキャリア

血栓性障害の管理において、本明細書中で提供される結晶形態を、経口投与のための錠剤、カプセル、ロゼンジ、またはエリキシル、坐剤、滅菌液剤または懸濁剤、または注射投与等のような組成物において利用し得る、または成形品に組み込み得る。処置の必要のある被験体（典型的には哺乳類被験体）に、最適な効果を提供する、適切な投与量の、本明細書中で提供される結晶形態を投与し得る。投与の用量および方法は、被験体ごとに変動し、そして処置する哺乳類の種類、その性別、体重、食事、併用する薬物、全体的な臨床状態、これらの多形を採用する特定の使用、および医学分野における当業者が認識する他の因子などの因子に依存する。

#### 【0087】

Stroudら、米国特許第 5,735,105 号において記載されたような、従来のおよび公知のカプセル化技術を用いて、カプセルを調製し得る。そのカプセルは、適切な用量の活性剤 (active agent) を含む薬学的溶液組成物が、上記カプセルの内側に収まるように十分な直径および長さを有する、一般的に円柱状の形状の、典型的には中空のシェルである。上記カプセルの外部は、可塑剤、水、ゼラチン、加工デンプン、ゴム、カラゲナン、およびその混合物を含み得る。当業者は、どのような組成物が適しているかを認識する。

#### 【0088】

上記活性剤に加えて、錠剤は、増量剤、結合剤、圧縮剤 (compression agent) 、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、水、タルク、および当業者によって認識される他の要素を含み得る。その錠剤は、そのコアにおいて単一層を有して均一であり得る、または好ましい放出プロファイルを実現するために、複数の層を有し得る。いくつかの例において、その錠剤を、腸溶性コーティングによるなど、コーティングし得る。当業者は、他の賦形剤が、上記錠剤において有用であることを認識する。

#### 【0089】

ロゼンジは、適切な量の活性剤およびあらゆる増量剤、結合剤、崩壊剤、溶媒、可溶化剤、甘味料、着色料、および当業者が必要である、または望ましいと認識するあらゆる他の成分を含む。ロゼンジを、被験体の口と接触するときに溶解し、そして上記活性剤を放出するようにデザインする。当業者は、他の送達方法が有用であることを認識する。

#### 【0090】

本明細書中で提供される多形の製剤を、その結晶形態を生理学的に許容可能なキャリア、賦形剤、安定剤等と混合することによって、保存または投与のために調製し、そして徐放性製剤または持続放出型製剤で提供し得る。治療的使用のための許容可能なキャリアまたは希釈剤は、薬学分野において周知であり、そして例えば Remington's P

10

20

30

40

50



harmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A. R. Gennaro 編、1985) において記載されている。そのような材料は、採用される投与量および濃度においてレシピエントにとって無毒性であり、そしてリン酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、および他の有機酸塩のような緩衝剤、アスコルビン酸のような抗酸化剤、ポリアルギニンのような低分子量（約10残基未満）ペプチド、血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリンのようなタンパク質、ポリビニルピロリジノンのような親水性ポリマー、グリシン、グルタミン酸、アスパラギン酸、またはアルギニンのようなアミノ酸、セルロースまたはその誘導体、グルコース、マンノース、またはデキストリンを含む、単糖、二糖、および他の炭水化物、EDTAのようなキレート剤、マンニトールまたはソルビトールのような糖アルコール、ナトリウムのような対イオン、および/またはTween、プルロニックまたはポリエチレングリコールのような非イオン性界面活性剤を含む。

10

20

30

40

50

#### 【0091】

いくつかの実施態様において、治療的投与のために使用される結晶形態を含む、またはその結晶形態から作られる投与製剤は、無菌である。無菌結晶形態を、従来の方法によって調製し得る。薬学的組成物の無菌性を、0.2ミクロン膜のような滅菌膜を通したることによって、または他の従来の方法によって容易に達成し得る。製剤を、凍結乾燥形態で、または水溶液として保存し得る。その調製物のpHは、典型的には3および11の間、より好ましくは5から9、および最も好ましくは7から8である。前述の賦形剤、キャリア、または安定剤のあるものの使用は、環状のポリペプチド塩の形成を生じ得ることが理解される。投与経路は、坐剤、埋め込みペレットまたは小さいシリンダー、エアロゾル、経口投与製剤（錠剤、カプセル、およびロゼンジなど）、および軟膏、点滴剤および皮膚パッチのような局所製剤などの、様々な剤形を採用して、静脈内（ボラスおよび/または注入）、皮下、筋肉内などの注射によるか、または経口投与、結腸（colonical）投与、直腸投与、鼻腔投与、または腹腔内投与によることができる。その組成物を、埋没物（implant）のような成形品に組み込み得、それは生物分解性ポリマーまたは合成シリコン、例えばシラスチック、シリコンゴム、または市販で入手可能な他のポリマーなどの、不活性材料を採用し得る。

#### 【0092】

本明細書中で提供される結晶形態をまた、小単層ビヒクル、大単層ビヒクル、および多重膜ビヒクルのような、リボソーム送達システムの形態でベトリキサバンを送達する組成物の調製において使用し得る。リボソームを、コレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンのような、様々な脂質から形成し得る。

#### 【0093】

本明細書中で提供される結晶形態をまた、上記塩分子が結合する、抗体、抗体断片、成長因子、ホルモン、または他の標的化部分の使用によってベトリキサバンを送達する組成物の調製に使用し得る。本明細書中で提供される結晶形態をまた、組成物の調製に使用し得、その組成物では、ベトリキサバンが、標的化可能な薬剤キャリアとして適したポリマーと結合される。そのようなポリマーとしては、ポリビニルピロリジノン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシ-プロピル-メタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチル-アスパルトアミド（aspartamide）-フェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシド-ポリリジンを挙げることができる。さらに、本明細書中で提供された結晶形態を、組成物の調製において使用し得、その組成物では、ベトリキサバンが、薬剤の制御放出を達成するのに有用な種類の生物分解性ポリマー、例えばポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸およびポリグリコール酸のコポリマー、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびハイドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーと結合される。ポリマーおよび半透性ポリマーマトリックスを、例えば、バルブ、ステント、管、人工器官等の成形品に形成し得る。

#### 【0094】

治療的液体製剤を、一般的に滅菌アクセスポートを有する容器、例えば静脈内液剤バッグ、または皮下注射針によって刺し通すことができるストッパーを有するバイアルに入れる。

#### 【0095】

錠剤、カプセル、ロゼンジ等へ組み込み得る典型的なアジュバントは、アラビアゴム、コーンスターチ、またはゼラチンなどの結合剤、および微晶性セルロースのような賦形剤、コーンスターチまたはアルギン酸のような崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤、ショ糖またはラクトースのような甘味料、または香味剤である。剤形がカプセルである場合、上記の材料に加えて、それはまた水、食塩水、または脂肪油のような液体キャリアを含み得る。様々な種類の他の材料を、コーティングとして、または投与量単位の物理的形態の調整剤(modifier)として使用し得る。注射のための滅菌組成物を、従来の薬学的慣行によって製剤化し得る。例えば、活性化合物を、油またはオレイン酸エチルのような合成脂肪ビヒクルなどのビヒクル中で、またはリボソーム中へ溶解または懸濁すること所望される場合がある。緩衝剤、保存剤、抗酸化剤等を、許容される薬学的慣行によって組み込み得る。

10

#### 【0096】

いくつかの実施態様において、その薬学的組成物は、薬学的に許容可能なキャリアおよび本明細書中で提供される多形を含み、ここでその薬学的組成物は、固体形態、または液体賦形剤中の懸濁液であり、そしてその多形は改善された熱安定性および加水分解安定性、操作、流動性、および/または純度を提供し得、それは改善された薬物動態学的プロファイル、有効性および/または安全性プロファイルを提供し得る。

20

#### 【0097】

いくつかの実施態様において、その薬学的組成物は、液体の液剤形態であり、そして薬学的に許容可能なキャリアを含み、そして本明細書中で提供される多形から調製される。そのような組成物中の多形は、改善された熱安定性および加水分解安定性、操作、純度、および溶解性を提供し得、それは改善された薬物動態学的プロファイル、有効性および/または安全性プロファイルを提供し得る。

#### 【0098】

いくつかの実施態様において、本明細書中で提供される結晶を、フォームIIまたはフォームIII、またはその混合物、デキストロース水和物、クロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムを含む組成物で経口投与する。その組成物を顆粒化し、そしてハードゼラチンカプセルに充填する。

30

#### 【0099】

いくつかの実施態様において、その経口組成物は、15、20、30、40、60、80、または90mgのフォームIIまたはフォームIII、またはその混合物を含む速放性(immediate release)(IR)カプセルである。いくつかの実施態様において、その経口組成物は、15、20、30、40、60、80、または90mgのフォームIIまたはフォームIII、またはその混合物を含む遅延放出(delayed release)腸溶性コーティング(EC)錠剤である。いくつかの実施態様において、そのカプセルまたは錠剤は、20mg、30mg、および40mgのフォームIIまたはフォームIII、またはその混合物を含む。

40

#### 【0100】

##### B. 投薬

治療的に有効な投与量を、インビトロまたはインビボの方法のいずれかによって決定し得る。必要な最適な投与量を、患者の状態、年齢、性別、体重等によって決定し得る。上記治療的に有効な投与量の範囲は、投与経路、治療目的、および患者の状態によって影響される。よって、治療者が、投与量を滴定し、そして必要に応じて投与経路を改変して、最適な治療効果を得ることが必要であり得る。有効な投与量レベル、すなわち所望の結果を達成するために必要な投与量レベルの決定は、当業者によって容易に決定される。典型的には、上記多形の適用は、より低い投与量レベルから始め、所望の効果が達成されるま

50

で投与量レベルを増加させる。

【0101】

典型的には、約0.5から500mgの本明細書中で提供された結晶形態を、許容された薬学的慣行によって必要とされるように、生理学的に許容可能なビヒクル、キャリア、賦形剤、結合剤、保存剤、安定剤、色素、矯味矯臭薬等と組み合わせる。これらの組成物中の活性成分の量は、示された範囲の適切な投与量が得られるものである。

【0102】

典型的な投与量は、約0.001mg/kgから約1000mg/kg、好ましくは約0.01mg/kgから約100mg/kg、およびより好ましくは約0.10mg/kgから約20mg/kgの範囲であることが企図される。本明細書中で提供される結晶形態を、毎日1回または数回投与し得、そして他の投与レジメも有用であり得る。米国特許出願公開第2008/0153876号は、詳細なベトリキサパンの投薬情報を提供し、それはその全体として本明細書により参考文献に組み込まれる。

10

【0103】

いくつかの実施態様において、その投与量は、40mgおよび140mgの間のベトリキサパンまたはベトリキサパンマレイン酸塩（フォームIIおよび/またはフォームIIIを含む）の総計1日用量であり、そして毎日1回、2回、または3回投与し得る。いくつかの実施態様において、その投与量は、40mgおよび120mgの間の総計1日用量であり、そして毎日1回、2回、または3回投与し得る。いくつかの実施態様において、その投与量は、40、50、60、70、80、90、100、110、または120mgの総計1日用量であり、そして毎日1回、2回、または3回、好ましくは毎日1回または2回投与し得る。いくつかの実施態様において、その投与量は、40、60、または80mgの総計1日用量であり、そして毎日1回または2回、好ましくは1日1回投与し得る。

20

【0104】

IV. 方法

A. 望ましくない血栓症によって特徴付けられる疾患状態の予防および処置

治療的に有効な量の、ベトリキサパンのマレイン酸塩の結晶形態を哺乳類に投与することによって、本明細書中で提供される結晶形態を、哺乳類における望ましくない血栓症によって特徴付けられる状態を予防または処置するために使用し得る。その多形を、単独で、または薬学的に許容可能な賦形剤と組み合わせて使用して、望ましくない血栓症によって特徴付けられる状態の発症を予防し得る。予防的処置は、患者の長期間の処置を回避するが故に、医学的処置、およびその関連する心理的および物理的コストの減少、ならびに直接的な金銭的節約を通して、病気のリスクのある患者に実質的な利点を有し得る。発症を予防するほど十分に早期に状態が検出されない患者に関しては、本明細書中で提供される多形を、単独で、または薬学的に許容可能な賦形剤と組み合わせて使用して、その状態を処置し得る。

30

【0105】

本明細書中で提供される結晶形態は、適切な安定性を示しながら、凝固パラメーター、血小板および血小板機能の典型的な測定に対する許容可能な効果を有して、血栓形成を阻害するその能力、およびその使用に関連する出血性合併症の許容可能なレベルによって特徴付けられる。望ましくない血栓症によって特徴付けられる状態は、動脈脈管構造および静脈脈管構造に関わるものを包含する。

40

【0106】

冠動脈脈管構造に関して、異常な血栓形成が、急性心筋梗塞および不安定狭心症の主な原因である、確立したアテローム硬化性プラークの破壊を特徴付け、ならびにまた血栓溶解療法または経皮的経管的冠動脈形成術（PTCA）から起こる閉塞性冠動脈血栓形成を特徴付ける。

【0107】

上記静脈脈管構造に関して、異常な血栓形成が、影響を受けた四肢への血流の低下を引

50

き起こす、しばしば静脈脈管構造における血栓形成を患う、下肢または腹部領域の大手術を受けた患者において観察される状態、および肺塞栓症の素因を特徴付ける。異常な血栓形成はさらに、敗血症性ショック、あるウイルス感染症およびがん、凝固因子の急速な消費および全身性の凝固が存在する状態の間に、通常両方の血管系で起こる、播種性血管内凝固障害を特徴付け、それは、広範囲の臓器不全を引き起こす、微小血管全体で起こる致命的な血栓の形成を引き起こす。

#### 【0108】

本明細書中で提供される結晶形態は、(a) 心筋梗塞、不安定狭心症、治療抵抗性狭心症、血栓溶解療法後または冠動脈形成術後に起こる閉塞性冠動脈血栓を含む、あらゆる血栓による急性冠症候群の処置、(b) 塞栓性脳卒中、血栓性脳卒中、または一過性脳虚血発作を含む、あらゆる血栓による脳血管症候群の処置、(c) 深部静脈血栓症を含む、静脈系において起こるあらゆる血栓症候群、または自然にまたは悪性疾患、手術、または外傷の状況において起こる肺塞栓の処置、(d) 播種性血管内凝固(敗血症性ショックまたは他の感染症、手術、妊娠、外傷または悪性疾患の状況を含み、そして多臓器不全に関連するかまたは関連しないに関わらず)、血栓性血小板減少性紫斑病、閉塞性血栓血管炎、またはヘパリンによる血小板減少症に関連する血栓性疾患を含むあらゆる凝固障害の処置、(e) 体外循環(例えば腎臓透析、心肺バイパス、または他の酸素添加手順、血漿交換)に関連する血栓性合併症の処置、(f) 器具使用(例えば、心臓または他の血管内カテーテル留置、大動脈内バルーンポンプ、冠動脈ステントまたは心臓弁)に関連する血栓性合併症の処置、および(g) 人工器官の取り付けに関わるものなどの、望ましくない血栓症によって特徴付けられる状態の予防または処置に有用であると考えられる。

#### 【0109】

1つの実施態様において、哺乳類において望ましくない血栓症によって特徴付けられる状態を処置するための方法が提供され、それはその哺乳類に治療的に有効な量の、本明細書中で提供される結晶形態を投与する工程を含む。本明細書中で提供される結晶形態を用いて処置可能であると企図される疾患状態は、急性冠症候群、心筋梗塞、不安定狭心症、治療抵抗性狭心症、血栓溶解療法後または冠動脈形成術後に起こる閉塞性冠動脈血栓、血栓による脳血管症候群、塞栓性脳卒中、血栓性脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、全身性塞栓症、虚血発作、静脈血栓塞栓症、心房細動、非弁膜症性心房細動、心房粗動、一過性脳虚血発作、静脈血栓症、深部静脈血栓症、肺塞栓、凝固障害、播種性血管内凝固、血栓性血小板減少性紫斑病、閉塞性血栓血管炎(thromboangiitis obliterans)、ヘパリン誘発血小板減少症に関連する血栓性疾患、体外循環に関連する血栓性合併症、器具使用に関連する血栓性合併症、人工器官の取り付けに関連する血栓性合併症、血栓溶解療法または経皮的経管的冠動脈形成術のいずれかに起因する閉塞性冠動脈血栓形成、静脈脈管構造における血栓形成、播種性血管内凝固障害、広範囲の臓器不全、出血性卒中、腎臓透析、血液酸素添加、および心臓カテーテル留置もたらず、微小血管全体で起こる致命的な血栓の形成を引き起こす凝固因子の急速な消費および全身性の凝固がある状態を含むがこれに限らない。

#### 【0110】

いくつかの実施態様において、本明細書中で提供される多形は、以下のものにおいて有用である：

- ・心房細動患者における脳卒中の予防(心房細動における脳卒中の予防(Stroke Prevention in Atrial Fibrillation)(SPAF))；
- ・急性の医学的に病気の患者などの、医学的に病気の患者における血栓症の予防；
- ・深部静脈血栓症の予防および処置；
- ・股関節部または膝手術を有する患者における血栓症の予防および処置；
- ・急性冠症候群患者における動脈血栓症の予防；および/または
- ・以前の事象(例えば心筋梗塞または脳卒中事象を含むがこれに限らない)を有する患者における、急性冠症候群、心筋梗塞、脳卒中、または他の血栓性事象の2次予防。

## 【0111】

いくつかの実施態様において、その状態は、塞栓性脳卒中、血栓性脳卒中、静脈血栓症、深部静脈血栓症、急性冠症候群、および心筋梗塞から成る群から選択される。

## 【0112】

いくつかの実施態様において、その方法は、血栓塞栓性脳卒中、虚血性または出血性脳卒中、全身性塞栓症、非弁膜症性心房細動、静脈血栓塞栓症（VTE）の処置、心房細動における脳卒中の予防（SPAF）、膝または股関節部手術におけるVTEの予防、急性の医学的に病気の患者におけるVTEの予防、および急性冠症候群（ACS）における2次予防において有用である。

## 【0113】

いくつかの実施態様において、本明細書中で提供される多形は、心房細動患者における脳卒中の予防；医学的に病気の患者における血栓症の予防；深部静脈血栓症の予防および処置；急性冠症候群患者における動脈血栓症の予防；および／または以前の事象を有する患者における心筋梗塞、脳卒中、または他の血栓性事象の2次予防において有用である。

## 【0114】

本明細書中で提供される多形をまた、保存全血の凝固を予防するための、および試験または保存のための他の生物学的サンプルにおける凝固を予防するためなどの、血液凝固の阻害が必要な場合はいつでも使用し得る。従って、本明細書中で提供される結晶形態を、保存全血、および血漿凝固因子を含む、または含むと疑われる、および例えばその哺乳類の血液を、血管移植、ステント、整形外科の人工器官、心臓人工器官、および体外循環システムから成る群から選択される物質と接触させる場合、血液凝固を阻害することが望まれる、あらゆる媒体に加え得る、または接触させ得る。

## 【0115】

ヒト処置のために有用であることに加えて、これらの多形はまた、哺乳類、げっ歯類等を含む、コンパニオンアニマル、エキゾチックアニマル、および家畜の獣医学的処置のために有用であることが企図される。より好ましい動物は、ウマ、イヌ、およびネコを含む。

## 【0116】

## B．併用療法

本明細書中で提供される結晶形態をまた、他の治療薬または診断薬と組み合わせて使用し得る。ある好ましい実施態様において、本明細書中で提供される結晶形態を、血小板凝集阻害剤、組織プラスミノゲン活性化因子、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、ヘパリン、アスピリン、またはワルファリンを含む、抗凝固薬、血栓溶解剤、または他の抗血栓薬のような、一般的に許容される医療行為によって、典型的にこれらの状態のために処方される他の化合物と共に共投与し得る。

## 【0117】

いくつかの実施態様において、本明細書中で提供される結晶形態を、トロンビン阻害剤、血栓溶解剤、抗不整脈薬、コレステロールまたはトリグリセリド薬、またはその組み合わせから成る群から選択される2番目の治療薬と共投与する。

## 【0118】

いくつかの実施態様において、その2番目の治療薬を、GPIIb/IIIa受容体アンタゴニスト、P2Y<sub>12</sub>受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼIII阻害剤、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト、トロンビン受容体アンタゴニスト、およびpセレクチンの阻害剤から成る群から選択する。

## 【0119】

いくつかの実施態様において、その2番目の治療薬を、アブシキマブ、エプチフィバチド、チロフィバン、アセチルサリチル酸、カングレロール、チカグレロール、クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル、ジピリダモール、アグレノックス、SCH530348、PSI-697、イフェトロバン、シロスタゾール、イスボグレル、フレグレラート、ラマトロバン、リドグレル、テルボグレル、Servier S18886およびオザ

10

20

30

40

50

グレルから成る群から選択する。

【 0 1 2 0 】

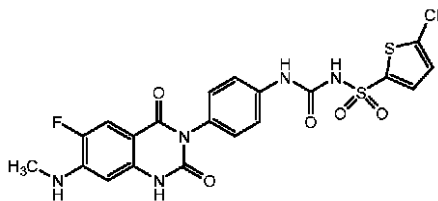
いくつかの実施態様において、その 2 番目の治療薬は、エプチフィバチドまたはクロピドグレルである。

【 0 1 2 1 】

いくつかの実施態様において、その 2 番目の治療薬は、血小板 A D P 受容体阻害剤である。いくつかの実施態様において、その 2 番目の治療薬は、P 2 Y <sub>1 2</sub> の特異的アンタゴニストである。いくつかの実施態様において、その 2 番目の治療薬は、N - [ ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) スルホニル ] - N ' - { 4 - [ 6 - フルオロ - 7 - ( メチルアミノ ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 2 H ) - イル ] フェニル } ウレアまたは [ 4 - ( 6 - フルオロ - 7 - メチルアミノ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル ) - フェニル ] - 5 - クロロ - チオフェン - 2 - イル - スルホニルウレアの名称を有し、そして以下の式：

【 0 1 2 2 】

【 化 8 】



である、エリノグレルまたは薬学的に許容可能なその塩、例えばカリウム塩またはナトリウム塩である。

【 0 1 2 3 】

いくつかの実施態様において、その 2 番目の治療薬を、トロンビン、第 I X a 因子、第 X I a 因子、第 X I I a 因子または第 V I I a 因子の特異的阻害剤、合成五糖類、低分子量ヘパリン、抗組織因子抗体、およびその組み合わせから成る群から選択する。

【 0 1 2 4 】

いくつかの実施態様において、その二番目の治療薬は、注射用抗凝固薬である。

【 0 1 2 5 】

いくつかの実施態様において、その二番目の治療薬を、ビバリルジン、ダビガトラン、アルガトロバン、レピルジン、ワルファリン、およびフェノクマロール ( p h e n o c o u m a r o l ) から成る群から選択する。

【 0 1 2 6 】

いくつかの実施態様において、その二番目の治療薬を、フォンダバリヌクス、ダナパロイド、エノキサパリン、ダルテパリン、および未分画ヘパリンから成る群から選択する。

【 0 1 2 7 】

いくつかの実施態様において、その二番目の治療薬を、非ステロイド性抗炎症薬、腫瘍壊死因子アンタゴニスト、インターロイキン 1 受容体アンタゴニスト、シクロオキシゲナーゼ - 2 阻害剤、および関節リウマチ薬から成る群から選択する。

【 0 1 2 8 】

いくつかの実施態様において、その 2 番目の治療薬を、アセチルサリチル酸、ピロキシカム、インドメタシン、メサラミン、スルファサラジン、メトトレキサート、レフルノミド、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ ( a d a l i m u b a b )、およびアナキンラから成る群から選択する。

【 0 1 2 9 】

いくつかの実施態様において、その 2 番目の治療薬を、利尿薬、ベータ遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン 2 受容体アンタゴニスト、およびカルシウムチャネル遮断薬から成る群から選択する。

## 【 0 1 3 0 】

いくつかの実施態様において、上記治療薬の少なくとも1つを、治療量以下の用量で投与する。いくつかの実施態様において、両方の治療薬を、治療量以下の用量で投与する。

## 【 0 1 3 1 】

いくつかの実施態様において、その2つの治療薬を、同時にまたは逐次的に投与する。

## 【 0 1 3 2 】

本明細書中で提供される結晶形態は、成功した血栓溶解療法後の再閉塞を予防するように、および/または再灌流までの時間を低減するように、相乗的な様式で作用し得る。その結晶形態はまた、使用する血栓溶解剤の用量の低減を可能にし得、そして従って潜在的な出血性副作用を最低限にし得る。本明細書中で提供される多形を、インビボで、通常霊長類、ヒト、ヒツジ、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、ラット、およびマウスなどの哺乳類において、またはインビトロで使用し得る。米国特許出願公開第2008/0254036号および米国特許出願公開第2008/0279845号は、ベトリキサパンを含む併用療法およびその方法を記載し、それらはその全体として本明細書中で参考文献に組み込まれる。

10

## 【 0 1 3 3 】

## C. 化合物の調製

ベトリキサパンおよびそのマレイン酸塩を調製するための代表的な方法が、米国特許第6,844,367B1号、実施例266を参照のこと、米国特許第7,598,276B2号、米国特許出願公開US2010/0197929および「Methods of Synthesizing Factor Xa Inhibitors」というタイトルであり、そして2010年12月15日に出願された、米国特許出願第12/969,371号において開示されており、それらは全て本明細書により参考文献に組み込まれる。

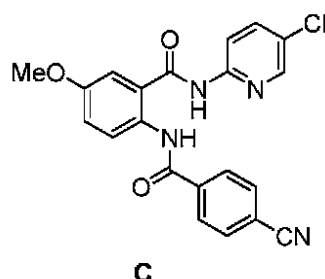
20

## 【 0 1 3 4 】

別の局面において、以下の化合物C：

## 【 0 1 3 5 】

## 【 化 9 】



30

を、ジメチルアミドリチウム ( $\text{LiN}(\text{CH}_3)_2$ ) と、そのジメチルアミドリチウムを約8 および約12 の間の温度で、3時間以上の期間にわたり加える反応条件下で反応させる工程を含む、ベトリキサパンを調製する方法が提供される。

40

## 【 0 1 3 6 】

いくつかの実施態様において、そのジメチルアミドリチウムを、ジメチルアミン ( $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ ) およびヘキシルリチウム ( $\text{LiC}_6\text{H}_{13}$ ) を反応させることによって調製し、ここでそのジメチルアミンの量は、ヘキシルリチウムの1当量未満であり、そして必要に応じて化合物Cの5当量未満であり、ヘキシルリチウムの量は、化合物Cの4.5当量超である。

## 【 0 1 3 7 】

いくつかの実施態様において、ジメチルアミンは、化合物Cの4.5当量から4.9当量、例えば約4.7当量である。いくつかの実施態様において、ヘキシルリチウムは、化合物Cの5当量から5.1当量、例えば約5.05当量である。

## 【 0 1 3 8 】

50

いくつかの実施態様において、その方法は、約 99 % より高い純度を有するベトリキサパンを提供する。

【実施例】

【0139】

本実施例における材料は一般的に公知であり、それらを従来の方法によって調製し得る、または Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemce または Sigma (St. Louis, Missouri, USA) などの市販の供給業者から入手可能であり得る。他のものを、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis、第 1 巻～第 15 巻 (John Wiley, and Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds、第 1 巻～第 5 巻および増刊 (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions、第 1 巻～第 40 巻 (John Wiley, and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley, and Sons, 第 5 版、2001)、および Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) などの、標準的な参照テキストにおいて記載されている手順、またはその明らかな改変手順によって調製し得る。

10

20

【0140】

別段記載がなければ、本明細書全体を通して使用する略語は、以下の意味を有する：

	=	オングストローム	
A %	=	全パーセント領域	
aq.	=	水性	
AUC	=	曲線下面積	
cm	=	センチメートル	
cts	=	カウント	
d	=	二重線	
DMF	=	ジメチルホルムアミド	30
DMSO	=	ジメチルスルホキシド	
DSC	=	示差走査熱量測定	
EDTA	=	エチレンジアミン四酢酸	
eq.	=	当量	
EtOH	=	エタノール	
FWHM	=	半波高全幅値	
g	=	グラム	
HPLC	=	高速液体クロマトグラフィー	
hr	=	時間	
Hz	=	ヘルツ	40
IPA	=	イソプロピルアルコール	
IR	=	赤外	
J	=	結合定数	
KBr	=	臭化カリウム	
kg	=	キログラム	
kV	=	キロボルト (kilvolt)	
L	=	リットル	
LOD	=	検出限界	
M	=	モル濃度	
m	=	多重線	50



m A	=	ミリアンペア
M e	=	メチル
M e O	=	メトキシ
M e O H	=	メタノール
m g	=	ミリグラム
m i n .	=	分
m L	=	ミリリットル
m m	=	ミリメートル
M T B E	=	メチル t e r t - ブチルエーテル
N	=	規定
n M	=	ナノモル濃度
N M R	=	核磁気共鳴
R H	=	相対湿度
s	=	一重線
T D S	=	全溶解固体
T G A	=	熱重量分析
T H F	=	テトラヒドロフラン
v / v	=	体積 / 体積
w t %	=	重量パーセント
w / w	=	重量 / 重量
w / v	=	重量 / 体積
μ M	=	マイクロモル濃度
° 2	=	度 2 シータ
	=	摂氏度。

10

20

## 【 0 1 4 1 】

## 実施例 1 : フォーム I I の調製

フォーム I I は、以下の手順を用いた 2 つの実験において、フォーム I の調製の間に予想外に形成された：エタノール / 水 ( 3 . 9 : 1 v / v ) 中におけるベトリキサバンとマレイン酸 ( ベトリキサバンの 2 . 0 e q . ) の反応によって、マレイン酸塩を調製した。得られたマレイン酸塩の溶液をろ過し、そして最終の体積が v / w の重量の 5 . 7 倍になるまで、減圧下で濃縮した。次いで水 ( 2 × v / w ) を加え、そしてその混合物を、最終の体積が 5 . 7 v / w になるまで再び濃縮した。水を加え、そして最終の体積が 5 . 7 v / w になるまで濃縮する手順を、混合物中のエタノールの含有量およびマレイン酸塩の含有量の間のモル比が 6 以下になるまで行った。そのマレイン酸塩は、エタノールの除去の間に結晶化した。マレイン酸塩の懸濁液の温度を、19 / 25 まで冷却し、そしてこの温度範囲で 2 時間以上撹拌した。そのマレイン酸塩をろ過によって単離し、水で洗浄し、そして K a r l - F i s c h e r 法によって水の含有量が 0 . 5 % w / w 以下になるまで、40 の最高温度で、減圧下で乾燥した。

30

## 【 0 1 4 2 】

実験 1 : 秤量 4 . 0 g、モル収率 92 . 3 %、純度 98 . 9 %、淡黄色、D S C で検出された吸熱の T<sub>開始</sub> 216 . 28 。

40

## 【 0 1 4 3 】

実験 2 : 秤量 5 . 0 g、モル収率 89 . 6 %、純度 98 . 8 %、オフホワイト、D S C で検出された吸熱の T<sub>開始</sub> 196 . 98 。

## 【 0 1 4 4 】

実験 1 および 2 から得られたフォーム I I の X 線回折パターンを、図 2 に示す。フォーム I I の赤外スペクトルを、図 5 A に示す。

## 【 0 1 4 5 】

## 【化 1 0】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.0 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.2 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 7.42 (s, 1H), 7.68 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.95 – 8.15 (m, 2H), 8.12 (m), 8.18 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), 11.2 (s, 1H); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3300, 1685, 1600, 1515, 1380, 1270, 1200, 1100, 1050, 880, 800, 710.

## 実施例 2 : フォーム I I の調製

1.98 g のマレイン酸トリキサバンフォーム I を、24 mL のエタノール / 水 (体積で 25 / 75 のエタノール / 水) に加え、そしてそれが溶解するまで 58 に加熱した。フォーム I I をシードとして加え、そしてその混合物を、16 時間にわたり 58 から 0 まで冷却してフォーム I I を形成させた。

## 【0 1 4 6】

物理的性質を、下記の表および本明細書中の他の場所で提供する

## 【0 1 4 7】

## 【表 4】

示差走査熱量測定	光学顕微鏡法	熱重量分析	吸湿性
吸熱: $T_{\text{開始}} = 212\text{ }^{\circ}\text{C}$ $T_{\text{ピーク}} = 213\text{ }^{\circ}\text{C}$ $\Delta H = 91\text{ J/g}$ サンプルは融解した後分解した	- 異方性 - 一次粒子 - ブレード形状の結晶	195 $^{\circ}\text{C}$ までに0.2%の重量減損	サンプルは、95%のRHまでに約1wt%の水を吸収した。90%RHのチャンバーに2週間置いたサンプルは、もとのサンプルと同じXRPDパターンを示した。

上記で調製した多形は、白色のブレード形であった。単結晶 X 線回折を用いて決定した X 線回折パターンを、図 3 で提供し、そして表 1 における近似のピークによって特徴付けられる。

## 【0 1 4 8】

## 実施例 3 : 分析方法

## 粉末 X 線回折

粉末 X 線回折パターン (図 3) を、以下のパラメーターを用いて得た: スキャン範囲 ( $^{\circ}$ ): 2 ~ 40; ステップサイズ ( $^{\circ}$ ): 0.01671; スキャンスピード ( $^{\circ}/\text{s}$ ): 0.2387; 分析の全時間 (min : s): 2 : 51。

## 【0 1 4 9】

粉末 X 線回折パターンをまた、CuK 照射 (40 kV、40 mA)、 $\theta$  - 角度計、自動発散スリットおよび受光スリット、黒鉛 2 次モノクロメーター、およびシンチレーションカウンターを用いて、Siemens D5000 回折計で収集し得る。その装置を、認証された Corundum 標準物質 (NIST 1976) を用いて性能チェックする。

## 【0 1 5 0】

環境条件下で操作するサンプルを、粉末を用いて平板標本として調製し得る。約 35 mg のサンプルを、光沢のある (polished) ゼロ - バックグラウンド (510) シリコンウエハに刻んだ空洞 (cavity) に、徐々に詰める。そのサンプルを、分析の間それ自体の平面で回転させる。

## 【0 1 5 1】

K<sub>2</sub> 成分を、EVA (評価ソフトウェア) を用いてストリップした後、回折データを、CuK<sub>1</sub> ( $\lambda = 1.5406$ ) を用いて報告し得、その粉末パターンを、WIN - INDEX を用いて ITO 法によってインデックス化し (indexed) 得、そして生

の格子定数を、WIN - METRICを用いて精密化し得る。

【0152】

単結晶X線回折

Oxford Cryosystems Ltd.、UKによるOxford Cryosystems Cryostream冷却デバイスを備えた、Bruker AXS、Madison、WI、USAによる1K SMART CCD回折計でデータを収集し得る。SHELXSまたはSHELXDプログラムのいずれかを用いて構造を解き、そしてBruker AXS SHELXTLスートの一部としてSHELXLプログラムによって精密化し得る。他に述べなければ、炭素に結合した水素原子を幾何学的に配置し、そしてライディング (riding) 等方性変位パラメーターによって精密化することを可能にする。ヘテロ原子に結合した水素原子は、異なるフリーエ合成で位置決めされ、そして等方性変位パラメーターによって自由に精密化することが可能である。

10

【0153】

結晶データ

Oxford Cryosystems Cryostream冷却装置を備えたBruker - Nonius Kappa CCD回折計において実験を行い得る。構造を、通常SIR - 97またはSHELXS - 97のいずれかによって解き、そしてSHELXL - 97によって精密化する。水素原子を幾何学的に置き、そして等方性変位パラメーターによって精密化を可能にし得る。

20

【0154】

光学顕微鏡法

サンプルを、ガラススライド上で、鉱物油中に分散させ、カバーガラスで覆い、そして10倍の倍率で、交差偏光子 (cross - polarizer) 下で観察して、光学顕微鏡写真、図1を得た。

【0155】

示差走査熱量測定 (DSC)

示差走査熱量測定曲線 (図6) を、オープンなアルミニウムパンにおいて、10 / 分の加熱速度で、窒素流のもとで得た。図6は、 $T_{開始} = 212$ 、 $T_{ピーク} = 213$ 、および  $H = 91 \text{ J/g}$  の1つの吸熱を示す。サンプルは、融解した後分解した。

30

【0156】

DSCデータをまた、50ポジションオートサンプラー (50 position autosampler) を備えた、TA instrument、New Castle、DE、USAによるTA instrument Q1000において収集し得る。エネルギーおよび温度校正基準はインジウムであった。サンプルを、25および350の間で10 / 分の速度で加熱する。30 mL / 分における窒素のパーズを、サンプルに対して維持する。他に述べなければ、1および3 mgの間のサンプルを使用し、そして全てのサンプルを密封したアルミニウムパンに圧着する。

【0157】

熱重量分析 (TGA)

熱重量分析曲線 (図7) を、10 / 分の加熱速度で、窒素流の下で得た。

40

【0158】

TGAデータを、Nickel / Alumelで校正し、そして10 / 分のスキャン速度で行うTA Instrument Q500 TGAにおいて収集し得る。60 mL / 分の窒素パーズを、サンプルに対して維持する。典型的に、10 ~ 20 mgのサンプルを、風袋を予め計ったプラチナるつぼ中に入れた。

【0159】

吸湿性蒸気収着

吸湿性蒸気収着分析を、40 での乾燥工程を含め、5 % RHの工程について25 の等温で行った。吸着を、5 % RHから95 % RHまで行い、そして脱着を95 % RHから5 % RHまで行った。図15に示すように、フォームIIは、95 % RHまでで1 %の水

50

の獲得を示した。上記 ' 2 7 6 特許の多形は、9 5 % R H までで 0 . 0 7 % の水の獲得を示した。

#### 【 0 1 6 0 】

##### Log P の決定

3 つの比のオクタノール ( Octanol ) : I S A 水を使用して、S i r i u s A n a l y t i c a l L t d . 、 U K による S i r i u s G 1 p K a 装置での電位差滴定によってこれを行い、Log P 値、Log P<sub>ion</sub> 値、および Log D 値を生成し得る。そのデータを、Refinement Pro ソフトウェアバージョン 1 . 0 を用いて精密化し得る。Log P の予測を、A C D Ver . 8 . 0 8 および S y r a c u s e K N O W W I N Ver . 1 . 6 7 ソフトウェアを用いて行い得る。

10

#### 【 0 1 6 1 】

##### 溶解度

サンプルを、2 5 で 2 4 時間、溶媒中でスラリーにした。固体を X R P D によってチェックし、そして液体を H P L C による定量化に供した。結果は下記の表にあるものである。

#### 【 0 1 6 2 】

##### 【表 5】

溶媒	25°Cにおける溶解度	
	フォーム I	フォーム II
無水エタノール(0. 03%の水)	5.22	4.8
水	2.7	2.4
IPA	0.81	0.63
MeOH*	34.8 (黄色溶媒和物)	37.9 (黄色溶媒和物)
MTBE	0.001	0.01
DMF	275.5	>246
アセトン	0.91	0.99
EtOH中 11.7 % w/w 水 (10 % v/v)	23.85	
EtOH中 22.4% w/w 水 (20 % v/v)	50.18	
EtOH/ 水 (25/75 % w/w)		48.42

20

30

\* ジクロロメタン溶媒和物も生成された。

溶解度をまた、0 . 2 5 m L の溶媒 ( 水 ) 中に十分な塩を懸濁させて測定することによって、1 0 m g / m L の最高最終濃度のその塩の親の遊離形態の塩を得ることができる。その懸濁液を、2 5 で 2 4 時間平衡化し、続いて p H チェックおよびガラス繊維の C 9 6 穴プレートを通してろ過する。次いでろ液を 1 0 1 倍に希釈する。約 0 . 1 m g / m L で D M S O に溶解した標準物質を参照して、H P L C によって定量する。異なる体積の標準物質、希釈および未希釈の試験品を注入する。標準物質の注入におけるピーク最大値と同じ保持時間で見出されるピーク面積の積分によって溶解度を計算する。フィルタープレートに十分な固体が存在するなら、相変化、水和物形成、アモルファス化、結晶化等に関して X R P D をチェックし得る。

40

#### 【 0 1 6 3 】

##### p K a の決定

D - P A S アタッチメントを有する S i r i u s G 1 p K a 装置においてこれを行い得る。水溶液において U V によって、および 2 5 のメタノールおよび水混合物において電位差測定によって、測定を行い得る。滴定の媒体は、イオン強度を 0 . 1 5 M K C l で調整する。メタノールおよび水の混合物において見出された値を、Y a s u d a - S h e d l o v s k y 外挿によって 0 % の共溶媒に対して補正する。そのデータを、R e f i

50

n e m e n t P r o ソフトウェアバージョン 1.0 を用いて精密化し得る。p K a 値の予測を、A C D p K a 予測ソフトウェア V e r . 8 . 0 8 を用いて行い得る。

【0164】

K a r l F i s h e r 法による水分の決定

H y d r a n a l C o u l o m a t A G 試薬およびアルゴン ( A r g o n ) パージを用いて、M e t t l e r - T o l e d o I n c . 、C o l u m b u s 、O H 、U S A の M e t t l e r T o l e d o D L 3 9 C o u l o m e t e r で、水分含有量を測定し得る。サンプルを、水の侵入を防ぐスパシール ( s u b a s e a l ) に連結したプラチナ T G A パン上に配分したた固体として容器に導入する。1 回の滴定あたり約 1 0 m g のサンプルを使用し得、そして各分析を 2 組行う。

10

【0165】

マレイン酸ベトリキサバンフォーム I およびフォーム I I の選択された特徴

【0166】

【表 6】

	ベトリキサバンマレイン酸塩フォームI	ベトリキサバンマレイン酸塩フォームII
物理的外観	白色から黄色の結晶性固体	白色から淡黄色の結晶性固体
融点	200-202 °C	212 °C
25°Cにおける溶解度	水中 2.7 mg/mL エタノール中 5.2 mg/mL	水中 2.5 mg/mL エタノール中 4.8 mg/mL
飽和溶液のpH	5.2-5.3	
pKa	11.45 (アミジン)	
吸湿性	低い(95%RHまでに0.1%wtの増加)	中程度(95%RHまでに1%wtの増加)

20

#### 実施例 4

フォーム I I の X 線結晶学的分析を、熱運動および動的無秩序置換を制限するために、および回折の測定を改善するために、1 0 0 K で行った。C u K 照射を用いて、O x f o r d D i f f r a c t i o n C C D 回折計においてデータを収集し、そして 0 . 8 4  $\text{\AA}^{-1}$  の分解能まで積分し、それは 2 9 6 8 4 の測定した反射から、9 3 3 8 の独特の反射を生じた。

30

【0167】

直接法を用いてその構造を解いた。その精密化モデルは、異方性に精密化された全ての非 H 原子、およびその計算された位置における H 原子を有し、以下の一致統計量 ( a g r e e m e n t s t a t i s t i c s ) : 7 2 3 の変数および 8 0 4 4 の反射に関して  $R_1 = 3.5\%$ 、および 9 3 3 8 の全ての反射を用いて  $wR_2 = 9.5\%$  を有する。単位セルは、2 つの独立した塩ペアを含み、ここでイミン N はプロトン化され、そしてマレイン酸対イオンとイオン性 H 結合を形成する。透視図を図 1 1 に提供する。精密化は良好なレベルで ( $R = 3.47\%$ ) 完全であり、そして分子幾何学は異常な量を示さない。

40

【0168】

単位セルは、ベトリキサバンおよびマレイン酸の 2 つの独立した塩ペアを含む。イミン N ( N 2 ) はプロトン化され、そしてマレアート部分とイオン性 H 結合を形成する ( 2 . 8 4 ° A ) 。この結合に加えて、格子全体にわたる複雑なネットワークを生じる、多くの他の水素結合相互作用が存在する。その結晶は、水和物ではないようである。

【0169】

1 0 0 K および 2 7 3 K におけるセルパラメーターは :

【0170】

## 【化 1 1】

温度	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	<i>V</i> , Å <sup>3</sup>
100	8.284	18.082	18.681	71.22	86.76	89.69	2645
273	8.419	18.113	18.73	71.14	86.71	89.31	2699

100 Kにおいて：

## 【0 1 7 1】

## 【化 1 2】

10

$$\begin{aligned}
 a &= 8.2845(3) \text{ \AA} & \alpha &= 71.222(3)^\circ & V &= 2645.04(17) \text{ \AA}^3 \\
 b &= 18.0823(8) & \beta &= 86.759(3) & \text{空間群} &= P1, \#2 \\
 c &= 18.6811(6) & \gamma &= 89.693(3) & Z &= 4
 \end{aligned}$$

## 実施例 5

半水和物の構造を、単離した結晶における単結晶 X 線結晶学によって決定した。選択した結晶は、以下の手順によって調製したバルクサンプルを代表していた：フォーム II 材料を、水およびエタノールの 9 : 1 混合物で、完全に 2.5 mg/mL の溶液にして、そして 30 分間 50 ° に穏やかに加熱した。次いでその溶液を暖かいうちに 0.45 ミクロンのシリンジフィルターを通して (though) る過し、そして 2 週間かけてゆっくりと蒸発させた。結晶を母液から分離し、そして環境乾燥 (ambient drying) に際して起り得る水の減損を避けるために、迅速に分析のための装置に移した。

20

## 【0 1 7 2】

100 K における結晶データ

## 【0 1 7 3】

## 【化 1 3】

$$\begin{aligned}
 a &= 8.2369(4) \text{ \AA} & \alpha &= 107.045(4)^\circ & V &= 2675.7(2) \text{ \AA}^3 \\
 b &= 18.3639(9) \text{ \AA} & \beta &= 93.758(4)^\circ & \text{空間群} &= P1, \#2 \\
 c &= 18.5623(9) \text{ \AA} & \gamma &= 91.459(4)^\circ & Z &= 2
 \end{aligned}$$

30

モリブデン K $\alpha$  照射を用いて、Oxford Diffraction CCD 回折計においてデータを収集し、そして 0.78 - 1 の分解能まで積分し、それは 23411 の測定した反射から 11788 の独特の反射を生じた。

## 【0 1 7 4】

40

直接法を用いてその構造を解いた。その精密化モデルは、異方性に精密化された全ての非 H 原子、およびその計算された位置における H 原子を有し、以下の一致統計量：738 の変数および 7711 の反射に関して  $R_1 = 4.0\%$ 、および全ての 11788 の反射を用いて  $wR_2 = 8.2\%$  を有する。その化合物は、結晶学的な非対称的な単位に、2 つの独立した塩ペアの分子の半水和物として結晶化した。2 つの陽イオンは、約 100 ° の N1 - C11 結合のまわりの実質的な回転から生じる、異なる全体的なコンフォメーションを有する。結晶学的な座標から計算した透視図を、図 16 に示す。

## 【0 1 7 5】

## 実施例 6

60 ° の純水中において生成した湿潤水和物形態を用いて、RHXRPD 研究を開始

50

した。R H 研究を、95 % R H から始めて5 % R H まで、次いで95 % R H まで戻して行った。X R P D は、サンプルの高い水分含有量のために、いかなる反射も記録しなかったので、95 % から55 % R H までX R P D を分析できなかった。

#### 【0176】

結果は、2シート=5におけるピークの左側に、さらなるピークが形成し始めていること、およびR Hが増加するにつれてそのピークは2シート=2へ戻っていくことを示す。このピークは、低い回折角度の干渉によって、85～95 % R Hにおいてはマスクされている(参照図17)。図18において明らかなように、X R P D スペクトルの他の領域において、さらなるピーク変化が観察される。

#### 【0177】

本明細書中で提供される多形を特徴付けるために使用し得る他の分析方法が、一般的に当該分野で公知である。

#### 【0178】

##### 実施例7

ベトリキサバン遊離塩基を、45～60 で、マレイン酸(0.99 eq. - 1.10 eq.)と共にエタノール/水(35:65 v/v)に溶解し、物質(physical matter)を除去するためにろ過し、次いで45～50 に冷却する。フォームIマレイン酸塩のシード結晶を加え(0.01 - 0.05 eq.)、そしてその懸濁液を熟成させ、そして<30 に冷却する。懸濁液中の結晶を、湿式粉碎してサイズを低下させ、40～45 に加熱し、そして<25 に再び冷却する。フォームIIをろ過によって単離し、水で洗浄し、そしてKarl Fischer(「KF」)技術により水の含有量が0.5 % w/w以下になるまで、40 の最高温度で、減圧下で乾燥する。

#### 【0179】

材料:

#### 【0180】

##### 【表7】

材料	密度	純度	充填量	モル	eq / 体積
粗製の遊離塩基		約98%	300 kg	651	1 eq
マレイン酸		約99%	78 kg	670	1.03 eq
エタノール	0.8		1400 L		4.5 L/kg 粗製
水	1		2822 L (+750 L ケーキ洗浄(cakewash))		8.8 L/kg 粗製 (約2.5L洗浄液/kg生成物)
フォームIIシード		100%	6 kg	10	0.02 eq

粗製のベトリキサバン遊離塩基(300 kg)およびマレイン酸(78 kg)を容器に充填する。エタノール(1267 L)および水(2506 L)を加え(35/65 v/v EtOH/水の溶媒比)、そしてその混合物を55 に加熱して、完全に溶解する。不溶性の不純物のために、その混合物はわずかに濁ったままであり得る(any remain)。

#### 【0181】

環化不純物が、高い温度でゆっくりと形成され、それはもし熟成時間が延長されるなら収率を低下させ得る。(55 における24時間の熟成後、約3%の分解)。この不純物は、非常に良好に排除される(rejected)ので、純度の心配は最小限である(55 で3日間の熟成でさえ、環化分解物は依然として完全に排除される)。

#### 【0182】

この溶液を55 でろ過して、不溶性の不純物を除去する。ライン/フィルターフラッシュの組み合わせの後(189 Lの35/65 EtOH/水)、次いでその溶液を48 (範囲: 47～49)に冷却する。フォームIIシードを加えて(6 kg、2 wt % ; 固体またはスラリーとして加え得る)結晶化をもたらし、そしてそのバッチを30分熟成

し、次いで10時間かけて直線的に20℃まで冷却する。EtOH/水中のシードスラリーを使用するなら（例えば別の結晶化バッチ由来の90g/Lのスラリー）、そのバッチを溶解するために充填したEtOHおよび水を、シードスラリー中の溶媒と同じ量だけ低減し得る。そのバッチを湿式ミルで粉碎し（IKA（登録商標）（North Carolina）湿式ミル、IKA（登録商標）ディスパージョンミル、または同様のものによって、約10～30のターンオーバー）、そして次いで43℃（範囲：42～44℃）に加熱することによってアニールし、43℃で1時間熟成し、次いで5℃/hrで0℃まで直線的に冷却する（約9時間）。固体をろ過し、そして10～20℃の水（750L）で洗浄し、そしてKF<0.5%まで40℃未満で乾燥する。

【0183】

10

母液中のベトリキサバンの濃度は、約2～4g/Lである。洗浄液中のベトリキサバンの濃度は、約2g/Lである。収率は、約90～95%である。

【0184】

シードポイント温度は、90g/LのフォームIの飽和温度より上である（約47℃で飽和する）。もしより低いシード温度を使用するなら、フォームIが生成しないことを確実にするために注意しなければならない。

【0185】

わずかな収率の改善のために、ろ過温度を、-10℃まで低下させ得る（母液の喪失が約1.4g/Lまで低減されることが予測される）。

【0186】

20

粒子はもろく、そして好ましくは乾燥を可能なら最小限の振動で行う。

【0187】

形態のバリエーションが観察された；形態を標準化するために、必要ならアニールサイクルを繰り返し得る。

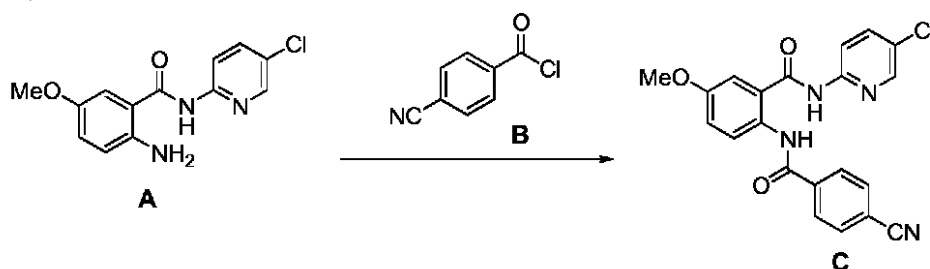
【0188】

実施例8．ベトリキサバンの調製

工程1：

【0189】

【化14】



30

2-アミノ-N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-5-メトキシ-ベンズアミド（化合物A）を、19℃から25℃で、ピリジン（0.4eq.）の存在下で、テトラヒドロフラン中の4-シアノベンゾイルクロリド（化合物B、1.1eq.）と反応させる。化合物Aおよび化合物Bはどちらも、市販で入手可能である、または例えば、どちらもその全体として本明細書中で参考文献に組み込まれる、米国特許第7,598,276号、米国特許出願公開US2010/0197929に記載されるような、公知のプロセスによって調製し得る。

40

【0190】

その懸濁液をろ過し、そしてろ過ケーキをエタノールで洗浄する。得た固体を、40℃で、減圧下で乾燥して、化合物C、N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-((4-シアノベンゾイルアミノ)-5-メトキシベンズアミド塩酸塩を得る（工程内管理：HPLC分析-規格が2%未満の化合物A）。

【0191】

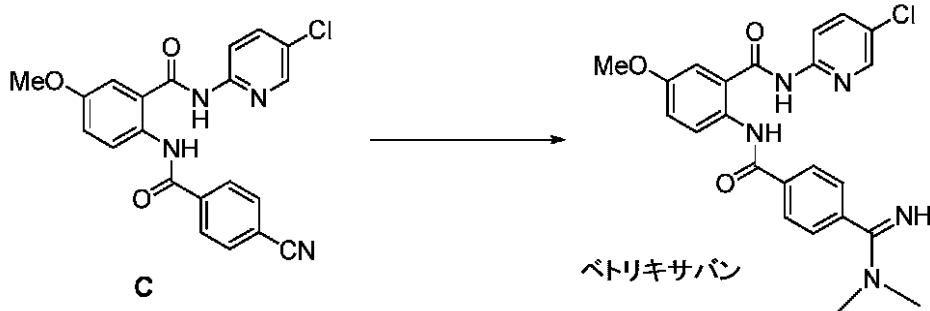
50



工程 2 :

【 0 1 9 2 】

【 化 1 5 】



10

温度を 8 および 12 の間に維持しながら、2 M ジメチルアミン（化合物 C の 4 . 7 e q . ）のテトラヒドロフラン溶液に、ヘキシルリチウム（化合物 C の 5 . 0 5 e q . ）の 2 . 3 M ヘキサン溶液を、少なくとも 3 時間かけてゆっくりと加える。温度を - 8 および - 12 の間に維持しながら、この溶液を、化合物 C のテトラヒドロフラン溶液に加える。H P L C によって反応の終了を確認した後（化合物 C が 1 % 未満の A U C ）、その溶液の温度を - 8 および 3 の間に調整する。その反応混合物を、水性重炭酸ナトリウムの冷溶液（ - 8 および 3 の間）および炭酸ナトリウム溶液にゆっくりと加え、そして少なくとも 3 時間攪拌し、温度を 19 および 25 の間に維持する。得られた固体をろ過し、そして減圧下で乾燥して、N - （ 5 - クロロピリジン - 2 - イル） - 2 - [ 4 - （ N , N - ジメチル - カルバミミドイル（ c a r b a m i m i d o y l ）） - ベンゾイルアミノ ] - 5 - メトキシ - ベンズアミド（ベトリキサパン）を、淡黄色の固体として得る（工程内管理：H P L C 分析 - 規格が 1 % 未満の化合物 C ）。

20

【 0 1 9 3 】

実施例 9 . ベトリキサパンマレイン酸塩の調製

単離したベトリキサパン遊離塩基を、エタノール / 水（ 3 . 9 : 1 v / v ）に溶解し、マレイン酸（ 2 e q . ）で処理し、そして 22 で少なくとも 1 時間攪拌する。その溶液をろ過し、そして 5 . 7 x v / w の最終の体積の低下が達成されるまで、減圧下で濃縮する。次いで水（ 2 x v / w ）を加え、そしてその混合物を、 5 . 7 x v / w の最終の体積の低下が達成されるまで濃縮し、混合物中のエタノールの含有量およびベトリキサパンマレイン酸塩の含有量の間のモル比が 6 以下になるまで続ける。ベトリキサパンマレイン酸塩の懸濁液の温度を、 19 ~ 25 に冷却し、そして少なくとも 2 時間攪拌する。ベトリキサパンマレイン酸塩を、ろ過によって単離し、水で洗浄し、そして水の含有量が、K a r l F i s c h e r 法によって 0 . 5 % w / w 以下になるまで、 40 の最高温度で、減圧下で乾燥して、フォーム I を得る。工程内管理：G C および K a r l F i s c h e r 法によるベトリキサパンマレイン酸塩中のエタノールのモル比が 6 未満、K a r l F i s c h e r 法による水含有量が 0 . 5 % w / w 以下。

30

【 0 1 9 4 】

実施例 10 . ベトリキサパンマレイン酸塩のフォーム I I への再結晶

フォーム I マレイン酸塩を、エタノール / 水（ 3 5 : 6 5 v / v ）に 4 5 ~ 6 0 で溶解し、次いで 4 5 ~ 5 0 に冷却する。フォーム I I マレイン酸塩のシード結晶を加え（ 0 . 0 5 e q . ）、そしてその懸濁液を熟成および 30 未満に冷却する。懸濁液中の結晶を、湿式ミルで粉碎してサイズを低下させ、 4 0 ~ 4 5 の温度に加熱し、そして 2 5 未満に再び冷却する。ベトリキサパンマレイン酸塩をろ過によって単離し、水で洗浄し、そして水の含有量が K a r l F i s c h e r 法によって 0 . 5 % w / w 以下になるまで、 4 0 の最高温度で、減圧下で乾燥する。工程内管理：フォーム I I マレイン酸塩シード； 0 . 0 1 ~ 0 . 0 5 e q . 、K a r l F i s c h e r 法による水含有量が 0 . 5 % w / w 以下。

40

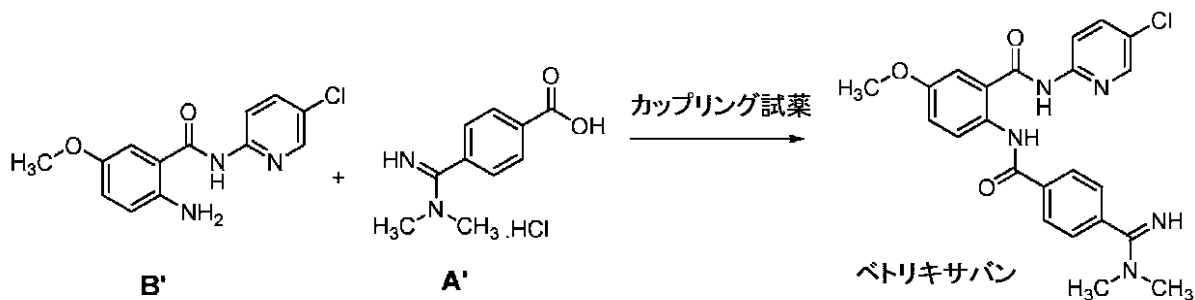
【 0 1 9 5 】

50

## 実施例 11 . ベトリキサバン遊離塩基の調製

【0196】

【化16】



10

化合物 B' (2.0 g)、化合物 A' (1.98 g)、20 ml の N, N - ジメチルアセトアミドを、100 ml の丸底フラスコに加え、そして簡単に撹拌してほとんどの固体を溶解した。次いで濃 HCl (36 マイクロリットル) を加えた。この薄いスラリーに、1 - エチル - 3 - (3' - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDC · HCl、Aldrich) (全部で 1.8 g) を、それぞれ 0.6 g に 3 分割して、20 分間隔で加えた。その反応混合物を、完全な反応のために 1.5 時間撹拌した。化合物 A' および B' を、その全体として本明細書により参考文献に組み込まれる、2010 年 12 月 16 日に出願された、「Methods of Synthesizing Facor Xa Inhibitors」というタイトルの、米国特許出願番号第 12 / 969 , 371 号において記載された方法によって調製し得る。

20

【0197】

この反応混合物に、10 mL の水中の 2.3 g の炭酸ナトリウム溶液を加え、一方そのバッチの温度を 22 ~ 30 に維持するために、そのバッチを水浴で冷却した。次いで 10 mL の水を加えた。そのバッチを、22 ~ 25 で 30 分間撹拌した。スラリーが形成された後、さらに 20 mL の水を加えた。そのバッチを 22 で 1 時間撹拌した。そのバッチをろ過し、そして湿潤ケーキ (wet cake) を 3 x 5 mL の水、次いで 5 mL のアセトンで洗浄した。そのケーキを、漏斗上で吸引によって乾燥させた。乾燥ケーキの重量は、2.95 ~ 2.92 g であり、それは粗製のベトリキサバンである。得られた粗製のベトリキサバンを精製するために、1.0 g の粗製固体を、4 mL の N, N - ジメチルアセトアミドと混合し、そして 70 に 30 分間加熱し、次いで 8 mL のトルエンを加え、そして 30 分加熱した。次いでその混合物を 1 時間かけて 22 に冷却し、1 時間熟成し、次いで 0 に冷却し、0 で 2 時間熟成し、ろ過し、2 x 1 mL のトルエンで洗浄した。そのケーキを、漏斗上で吸引によって乾燥させて、0.88 g の純粋なベトリキサバンを得た。

30

【0198】

理解を明確にする目的のために、前述のものを、例証および実施例によりいくらか詳細に記載したが、当業者は、添付の特許請求の範囲内で、ある特定の変更および改変を行い得ることを認識する。それに加えて、本明細書中で提供されるそれぞれの参考文献は、各参考文献があたかも個々に参考として組み込まれるのと同じ程度に、その全体として参考として組み込まれる。

40

【 図 1 】

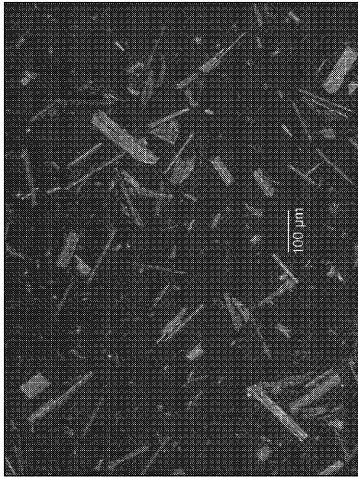


FIG. 1

【 図 2 】

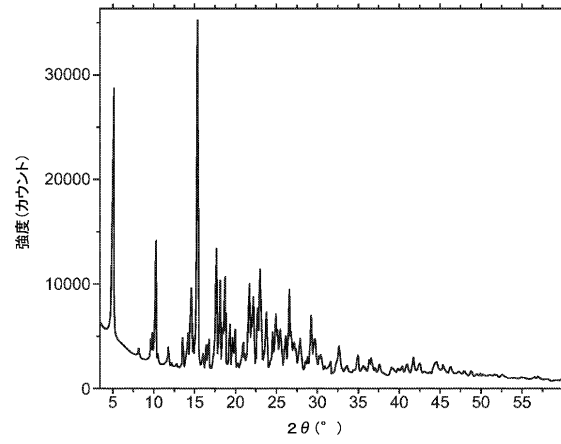


FIG. 2

【 図 3 】

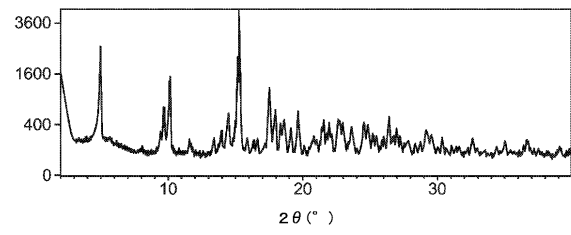


FIG. 3

【 図 4 】

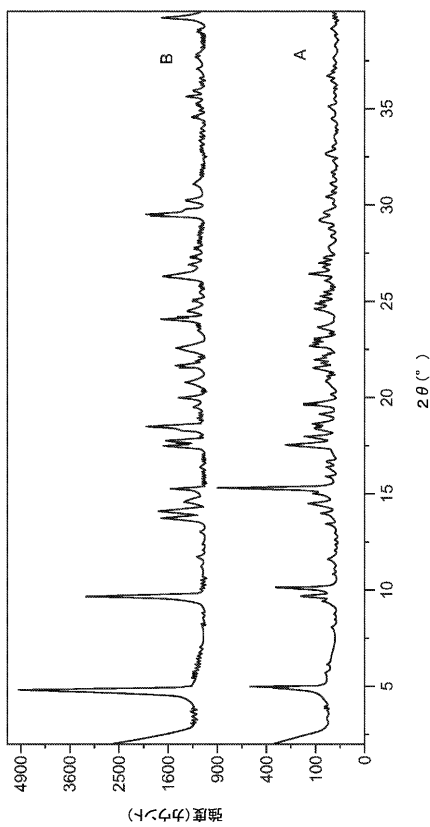
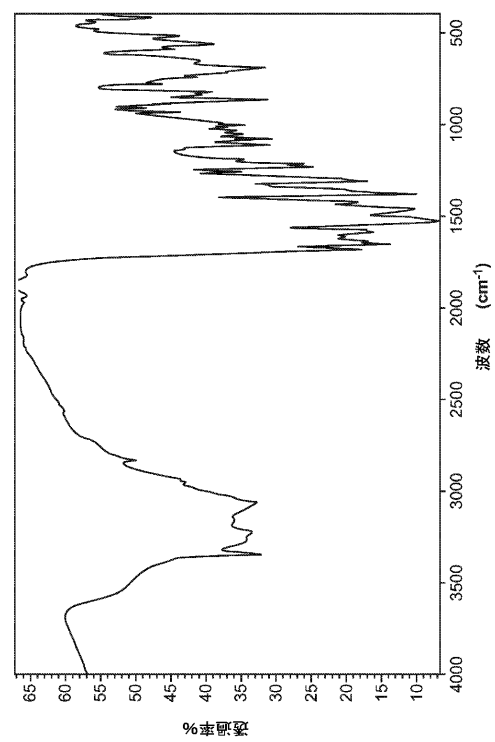


FIG. 4

【 図 5 A 】



【 図 5 B 】

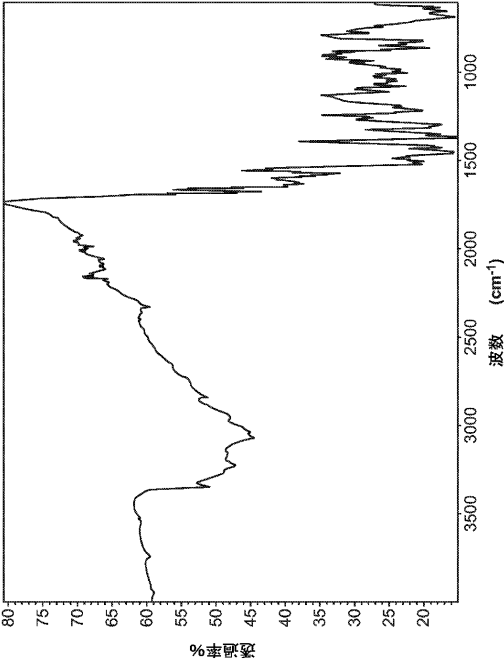


FIG. 5B

【 図 6 】

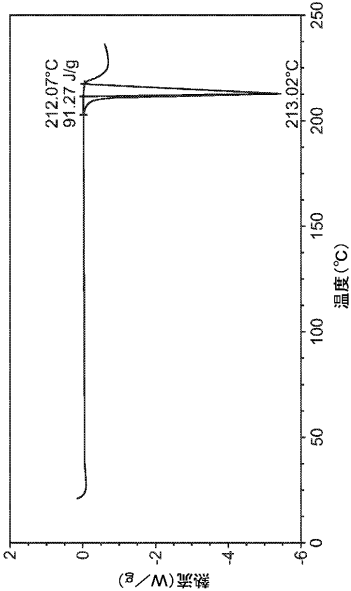


FIG. 6

【 図 7 】

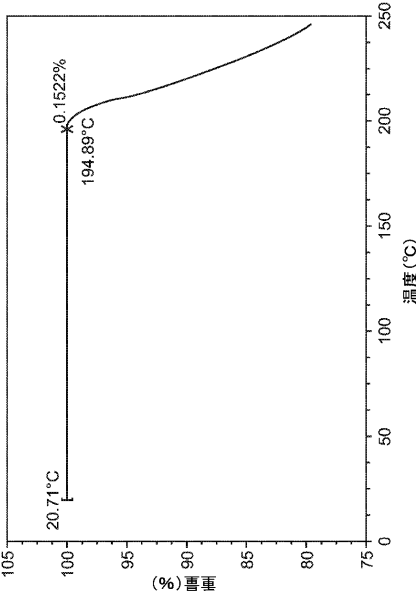


FIG. 7

【 図 8 】

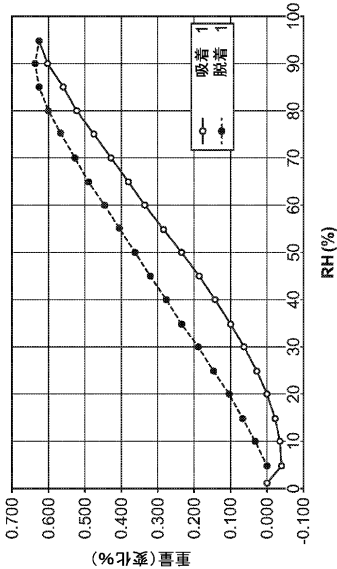


FIG. 8

【図 9】

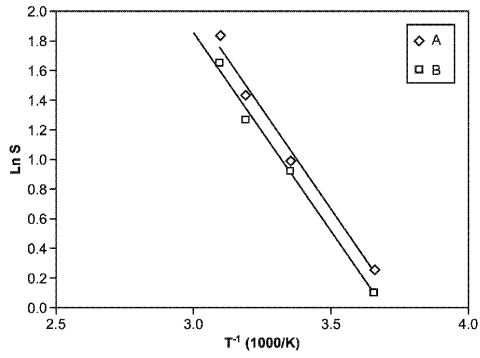


FIG. 9

【図 10】

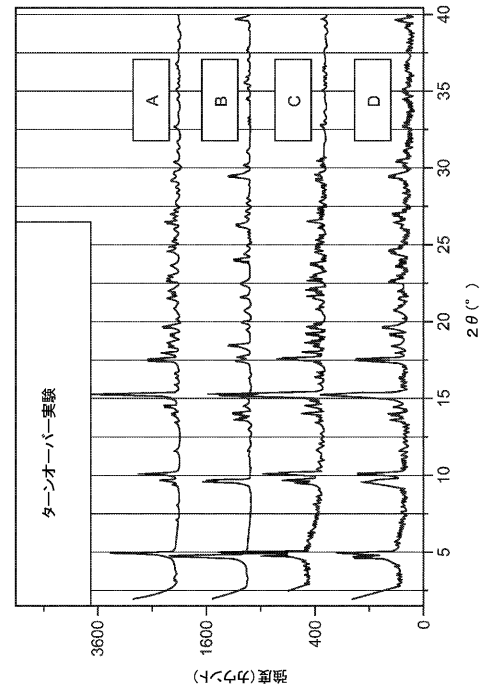


FIG. 10

【図 11】

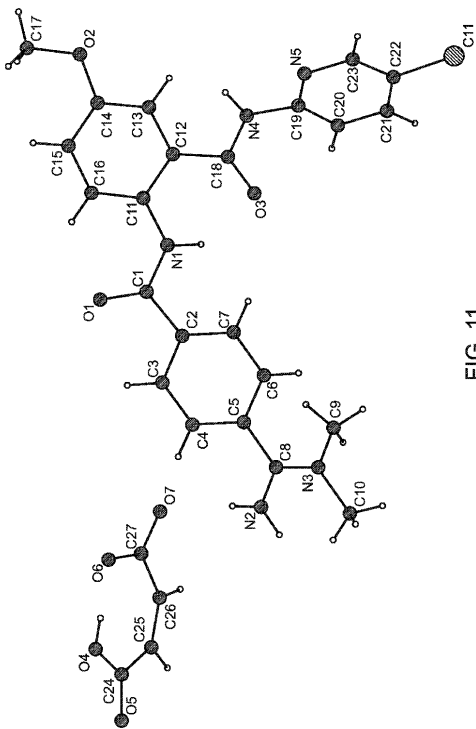


FIG. 11

【図 12】

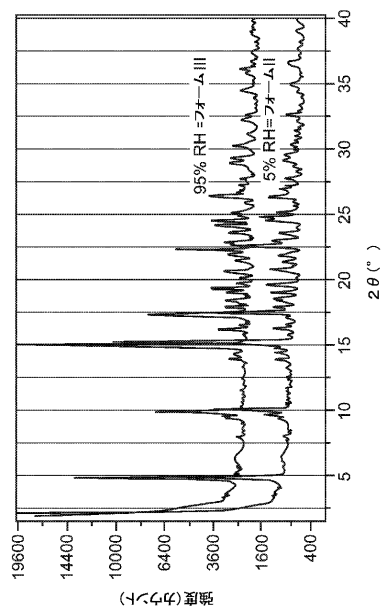


FIG. 12

【図 13】

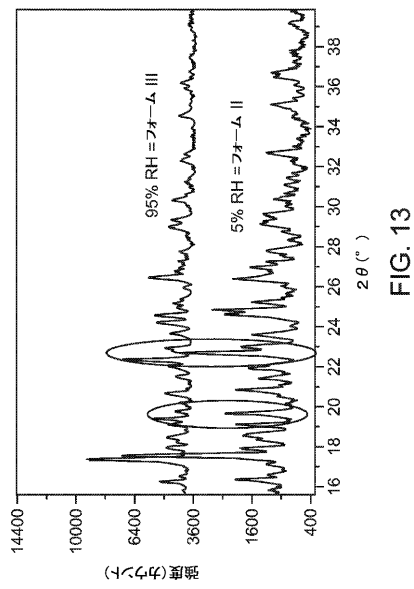


FIG. 13

【図 14】

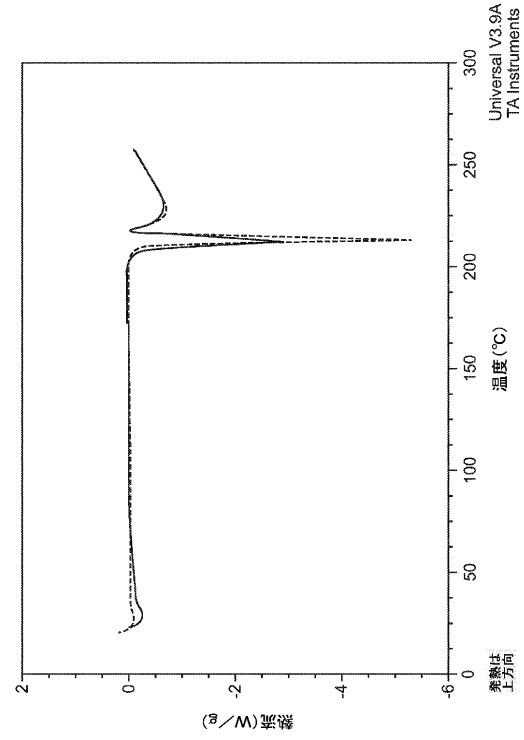


FIG. 14

【図 15】

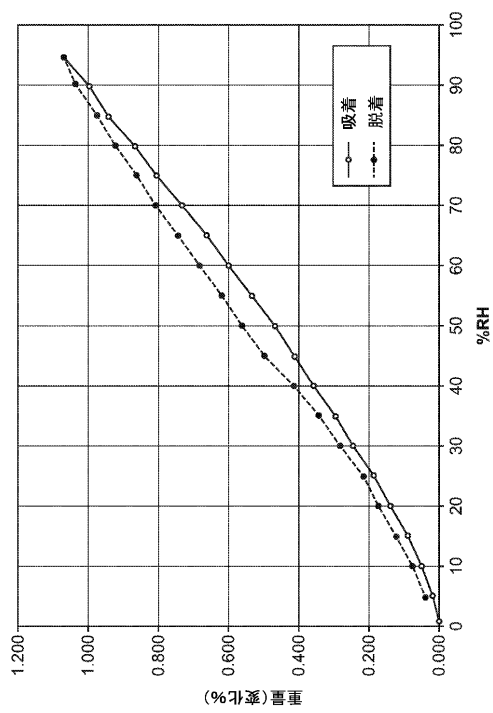


FIG. 15

【図 16】

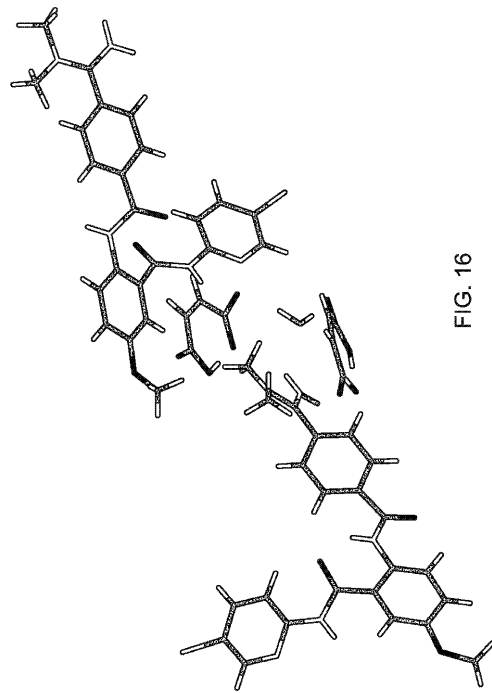


FIG. 16

【図 17】

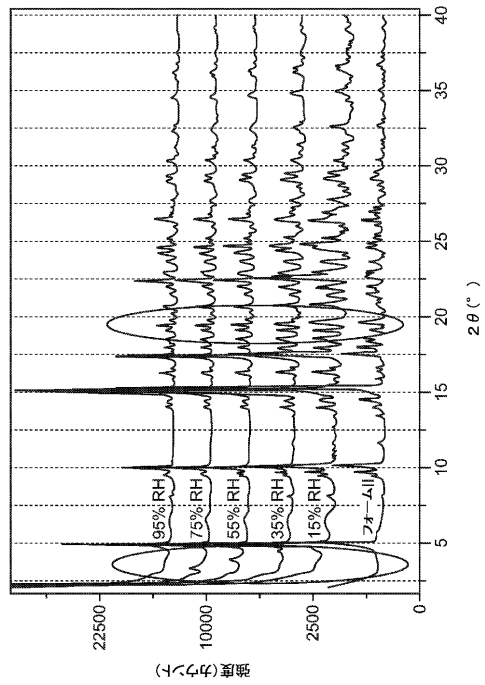


FIG. 17

【図 18】

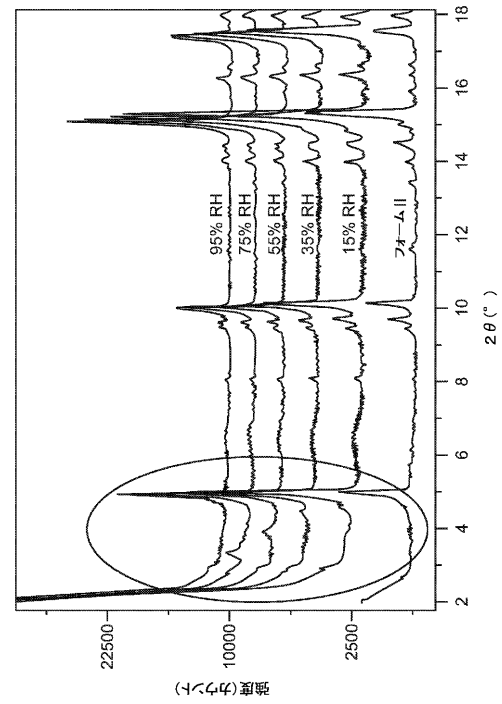


FIG. 18

【図 19】

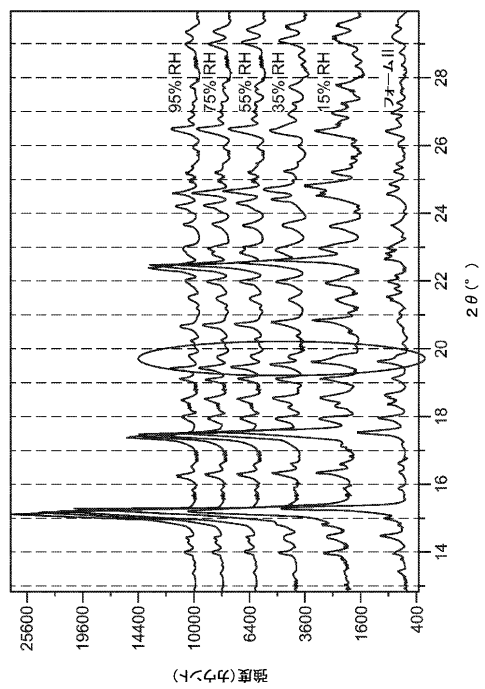


FIG. 19

【図 20】

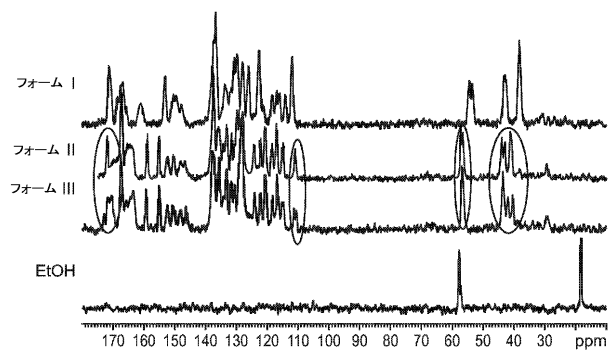


FIG. 20

【図 21】

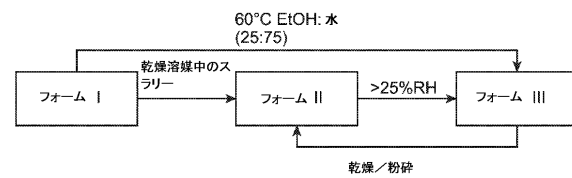


FIG. 21

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2011/050057

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/75 A61K31/44 A61P7/02  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 7 598 276 B2 (GRANT CRAIG [GB] ET AL) 6 October 2009 (2009-10-06) columns 14-15	1-43
Y,P	----- WO 2011/084519 A1 (MILLENNIUM PHARM INC [US]; MERCK SHARP & DOHME [US]; PANDEY ANJALI [US] 14 July 2011 (2011-07-14) pages 36-37	1-43
Y	----- BYRN S ET AL: "PHARMACEUTICAL SOLIDS: A STRATEGIC APPROACH TO REGULATORY CONSIDERATIONS", PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 12, no. 7, 1 July 1995 (1995-07-01), pages 945-954, XP000996386, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1023/A:1016241927429 the whole document -----	1-43

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 October 2011

Date of mailing of the international search report

25/01/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, Martin



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/050057

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 7598276	B2	06-10-2009	US 2007112039 A1	17-05-2007
			US 2010063113 A1	11-03-2010
-----				
WO 2011084519	A1	14-07-2011	US 2011319627 A1	29-12-2011
			WO 2011084519 A1	14-07-2011
-----				

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2011/050057**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-43

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2011/ 050057

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-43

betrixaban maleate form II or form III

---

2. claim: 44

preparation of betrixaban by conversion of the  
cyano-precursor

---

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	
<b>A 6 1 P 9/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/06	
<b>A 6 1 P 11/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA

- (72)発明者 カポダノ, ピンセント アール.  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07065, ローウェイ, イースト リンカーン アベニュー 126, メルク アンド カンパニー, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 コルコラン, リアム  
アイルランド国 ティペラリー, クロンメル, バリーディーン キルシーラン, メルク シャープ アンド ドーム アイルランド 気付
- (72)発明者 マクネビン, マイケル  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07901, サミット, モリス アベニュー 556, メルク アンド カンパニー, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 アロジョ, イツィア ソロイダ  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07065, ローウェイ, イースト リンカーン アベニュー 126, メルク アンド カンパニー, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ウェンスロー, ロバート エム.  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07065, ローウェイ, イースト リンカーン アベニュー 126, メルク アンド カンパニー, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ボール, リチャード ジー.  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07065, ローウェイ, イースト リンカーン アベニュー 126, メルク アンド カンパニー, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 マーゲレフスキー, エリック エル.  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07065, ローウェイ, イースト リンカーン アベニュー 126, メルク アンド カンパニー, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 メイヤー, ティモシー ケー.  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07065, ローウェイ, イースト リンカーン アベニュー 126, メルク アンド カンパニー, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ペンディー, アンジャリ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94555, フリーモント, アミエンズ アベニュー 4506

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA53 BB04 BB08 BB10 CA02 CA39 DA01 FA15  
FA32 FA37 GA03  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17 GA14 GA15 MA01 MA04 NA14  
ZA36 ZA38 ZA40 ZA54 ZA59 ZC20