

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7477459号

(P7477459)

(45)発行日 令和6年5月1日(2024.5.1)

(24)登録日 令和6年4月22日(2024.4.22)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 495/04 (2006.01)

C 0 7 D 495/04 1 0 3

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 D 495/04 C S P

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 31/18

請求項の数 29 (全61頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-561683(P2020-561683)

(86)(22)出願日 平成31年4月30日(2019.4.30)

(65)公表番号 特表2021-523890(P2021-523890
A)

(43)公表日 令和3年9月9日(2021.9.9)

(86)国際出願番号 PCT/CN2019/085342

(87)国際公開番号 WO2019/210865

(87)国際公開日 令和1年11月7日(2019.11.7)

審査請求日 令和4年1月26日(2022.1.26)

(31)優先権主張番号 201810407741.X

(32)優先日 平成30年5月2日(2018.5.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

前置審査

(73)特許権者 520407596

天津合美医▲薬▼科技有限公司

TIANJIN HEMAY PHARM
ACEUTICAL CO., LTD.

中華人民共和国 3 0 0 3 0 8 天津市▲

東▼▲麗▼区自貿試▲験▼区(空港経済

区)中▲環▼西路8 6号▲匯▼盈▲産▼

▲業▼▲園▼1 2号楼2 ▲門▼

(74)代理人 110000578

名古屋国際弁理士法人

(72)発明者 張冬雷

中華人民共和国 3 0 0 3 0 8 天津市▲

東▼▲麗▼区自貿試▲験▼区(空港経済

区)中▲環▼西路8 6号▲匯▼盈▲産▼

▲業▼▲園▼1 2号楼2 ▲門▼

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 チオフェン誘導体の結晶形

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.4 \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ で特徴的ピークを有する、化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形II。

【請求項2】

X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、回折角 2θ 、格子面間隔d、回折ピークの相対強度が以下のとおりである、化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形II。

10

【表 1】

2 θ (°)	格子面間隔 d (Å)	強度 (%)
8.3	10.6	83.5
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
16.8	5.3	100.0
18.7	4.8	56.0
21.6	4.1	63.7
23.1	3.9	98.9
24.4	3.7	71.4

【請求項 3】

X線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、回折角 2θ 、格子面間隔 d 、回折ピークの相対強度が以下のとおりである、化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 I I。

10

20

30

40

50

【表 2】

2 θ (°)	格子面間隔 d (Å)	強度 (%)
8.3	10.6	83.5
11.9	7.5	19.8
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
15.1	5.9	29.7
16.8	5.3	100.0
17.2	5.1	45.1
17.9	5.0	23.1
18.7	4.8	56.0
19.3	4.6	31.9
20.2	4.4	19.8
21.6	4.1	63.7
22.3	4.0	17.6
23.1	3.9	98.9
23.9	3.7	25.3
24.4	3.7	71.4
25.8	3.5	27.5
27.5	3.2	26.4
30.4	2.9	23.1

【請求項 4】

下記の図 1 に示される X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有する、化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 I I。

【図 1】

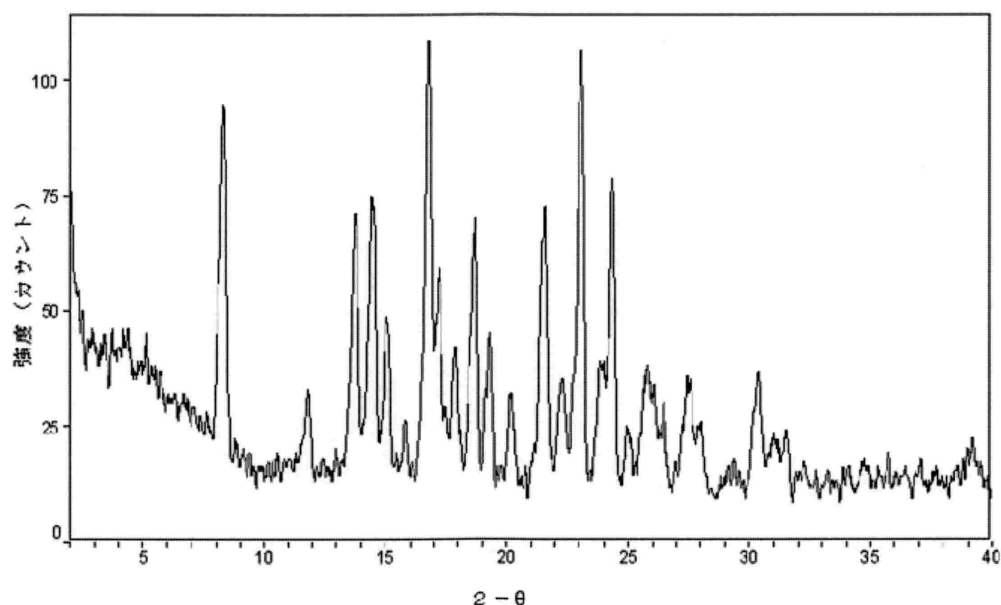
10

20

30

40

50



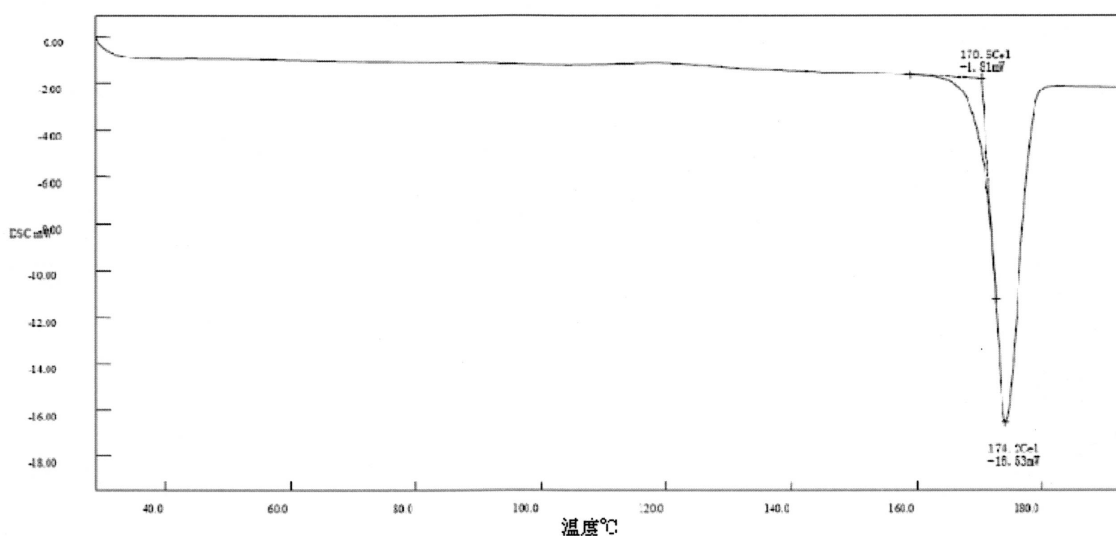
【請求項 5】

示差走査熱量測定法（DSC）によって熱分析したところ、 $174.2 \pm 6^\circ\text{C}$ で吸熱ピークを有する、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物（S）-N- [5- [1- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2- (メチルスルホニル) エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ [3,4-c] ピロール-1-イル] アセトアミドの結晶形 I I。

【請求項 6】

示差走査熱量測定法（DSC）によって熱分析したところ、下記の図 2 に示される DSC 曲線を有する、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物（S）-N- [5- [1- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2- (メチルスルホニル) エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ [3,4-c] ピロール-1-イル] アセトアミドの結晶形 I I。

【図 2】

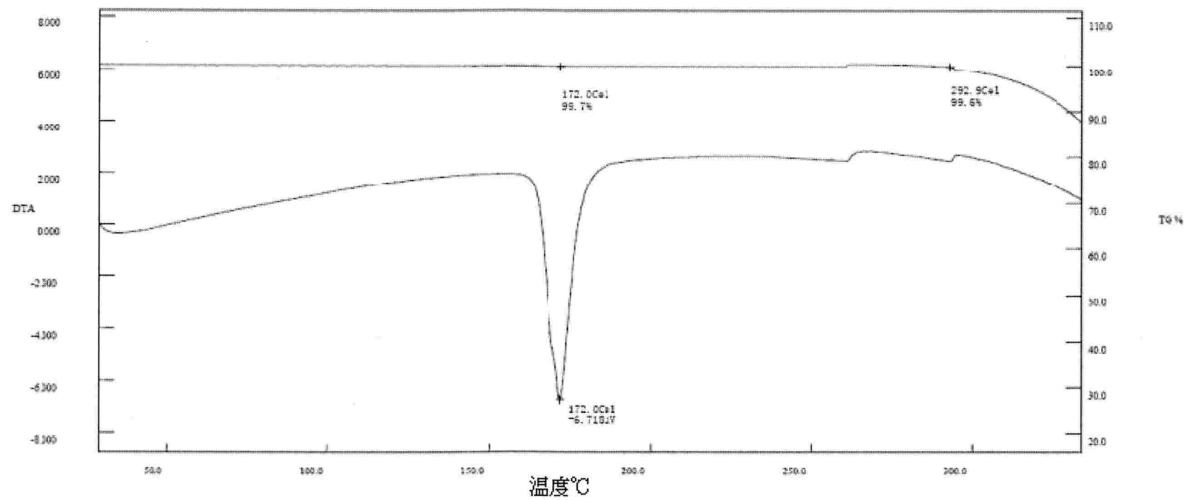


【請求項 7】

熱重量分析法（TGA）によって熱分析したところ、下記の図 3 に示される TGA 曲線を有する、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物（S）-N- [5- [1- (3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2- (メチルスルホニル) エチル]-4,6-ジオキ

ソ－5,6－ジヒドロ－4H－チエノ〔3,4－c〕ピロール－1－イル〕アセトアミドの結晶形ⅠⅠ。

〔図3〕



10

【請求項8】

赤外線スペクトル（IR）において、その吸収ピーク位置及び強度が以下のとおりである、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物（S）－N－〔5－〔1－（3－エトキシ－4－メトキシフェニル）－2－（メチルスルホニル）エチル〕－4,6－ジオキソ－5,6－ジヒドロ－4H－チエノ〔3,4－c〕ピロール－1－イル〕アセトアミドの結晶形ⅠⅠ。

20

30

40

50

【表 3】

吸収ピーク位置 (cm ⁻¹)	吸収ピーク強度 (%)
3 4 5 3. 2	7 0. 2 6
3 2 4 1. 4 3	4 8. 7 3
3 1 8 0. 1 7	7 1. 7 5
3 0 8 3. 2 4	7 6. 8 1
3 0 2 7. 4 5	6 3. 7 6
3 0 0 6. 1 7	6 1. 8 7
2 9 8 4. 6 1	6 6. 7 9
2 9 5 7. 8 8	6 6. 9
2 9 2 9. 8 6	6 0. 2 4
2 8 7 4. 1 3	7 2. 9 2
2 8 3 8. 3	7 3. 9 7
1 7 6 2. 1 6	3 5. 2 5
1 7 1 1. 2 8	6. 9 3
1 6 9 6. 9 1	1 6. 6 8
1 5 8 9. 8 7	1 7. 9 9
1 5 5 6. 4 9	3 2. 0 2
1 5 1 9. 4 1	2 5. 3 7
1 5 0 1. 0 4	4 4. 5 6
1 4 7 4. 8 3	6 2. 3 9
1 4 6 2. 2 7	6 4. 9 1
1 4 4 4. 2 3	6 4. 4 1
1 4 3 4. 6 2	5 8. 5 2
1 3 9 2. 3 9	4 1. 1 4
1 3 7 0. 6 4	4 9. 6
1 3 3 4. 3 8	2 0. 7 5
1 2 9 0. 8 8	1 1. 9
1 2 6 1. 4 4	2 2. 7 2
1 2 3 9. 7 8	1 6. 7 3
1 1 8 6. 3 3	7 2. 4 9
1 1 6 5. 4 7	6 5. 7 6
1 1 3 9. 3 1	1 9. 7 8
1 0 9 0. 2 6	2 8. 3 4
1 0 4 1. 9 6	5 0. 1 2
1 0 2 4. 9 7	5 1. 3 9
1 0 1 3. 6 8	5 4. 3 6
9 8 7. 2 9	6 9. 8 6
9 7 4. 9 7	5 4. 3
8 9 3. 3 3	6 1. 7 7
8 8 4. 2 1	8 6. 9 4
8 5 3. 9	6 3. 5
8 2 1. 4 1	7 4. 9

10

20

30

40

50

吸収ピーク位置 (cm^{-1})	吸収ピーク強度 (%)
807.59	77.16
772.11	68.12
763.87	64.75
733.78	56.35
717.63	35.54
698.77	65.19
645.374	65.19
605.85	69.96
582.92	80.93
560.18	81.03
538.81	63.92
526.24	69.09
511.55	77.6
485.9	62.86
453.09	63.17

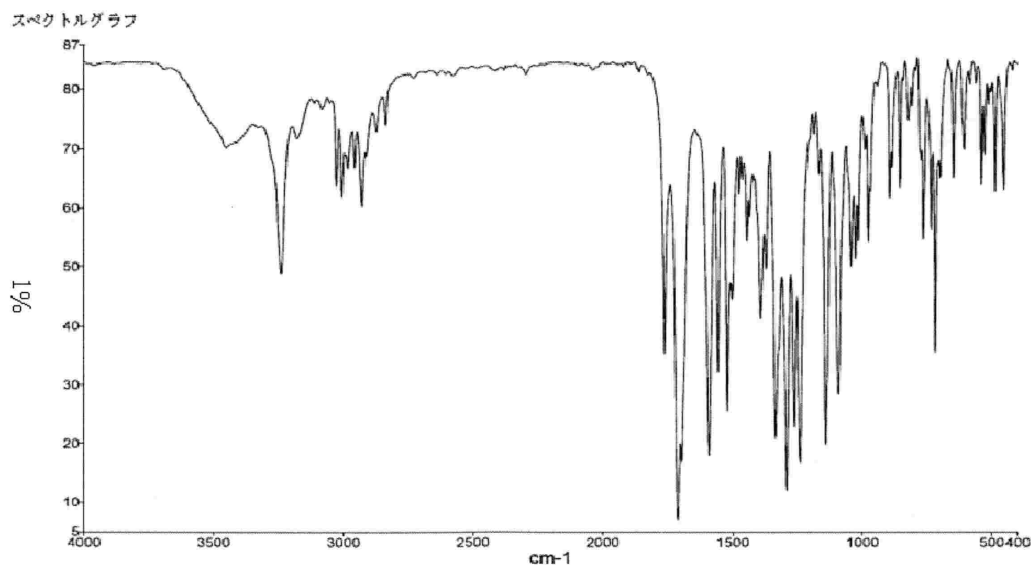
10

【請求項 9】

20

赤外線スペクトル (IR) において、下記の図 4 に示される赤外線スペクトル (IR) を有する、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II。

【図 4】



30

40

【請求項 10】

溶媒を含まない請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II。

【請求項 11】

水を含まない請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物 (S) - N - [5 - [1 -

50

(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠ。

【請求項12】

純粋である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠ。

【請求項13】

溶媒を含まないとともに、水を含まない請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠ。

10

【請求項14】

請求項1～13に記載の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠ及び薬学的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項15】

非経口、経皮、粘膜、経鼻、頬、舌下又は経口用の錠剤、溶液剤、顆粒剤、パッチ剤、膏剤、ゲル剤、カプセル剤、エアロゾル剤又は坐剤として調製される、請求項14に記載の医薬組成物。

20

【請求項16】

(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドを酢酸エチルで結晶化し、前記結晶形ⅠⅠを得るステップを含む請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠの調製方法。

30

【請求項17】

(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドを酢酸エチルに完全に溶解するステップと、

ろ過してろ液を50～70℃に昇温し、前記結晶形ⅠⅠを析出させるステップと、を含む、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

対象におけるPDE4酵素関連の疾患又は病状の治療又は予防のための医薬の製造における請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠ又は請求項14又は15に記載の医薬組成物の使用。

40

【請求項19】

前記PDE4酵素関連の疾患又は病状は、PDE4酵素により仲介される疾患又は病状である、請求項18に記載の使用。

【請求項20】

前記対象は哺乳動物である、請求項18又は請求項19に記載の使用。

【請求項21】

前記哺乳動物は、ヒトである、請求項20に記載の使用。

【請求項22】

50

前記疾患又は病状は、炎症性疾患又は病状、感染性疾患又は病状、免疫系疾患又は病状及び癌疾患又は病状から選ばれる、請求項 18～21 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 23】

前記疾患又は病状は、頭部癌、甲状腺癌、頸部癌、眼癌、皮膚癌、口腔癌、咽喉癌、食道癌、胸腺癌、骨癌、血液癌、骨髄癌、肺癌、結腸癌、S 状結腸癌、直腸癌、胃癌、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、腎臓癌、肝臓癌、脾臓癌、脳癌、腸癌、心臓癌、副腎癌、皮下組織癌、リンパ節癌、色素腫、悪性神経膠腫、HIV、肝炎、成人呼吸窮迫症候群、骨吸収疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性肺炎、皮膚炎、炎症性皮膚疾患、アトピー性皮膚炎、嚢胞性線維症、敗血症性ショック、敗血症、内毒素ショック、血行力学的ショック、敗血症症候群、虚血後再灌流障害、髄膜炎、乾癬、線維性疾患、悪液質、移植片対宿主病の移植拒絶、自己免疫疾患、リウマチ性脊椎炎、関節炎病症、骨粗鬆症、クローン病、潰瘍性結腸炎、腸炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ハンセン病のうちのらい性結節性紅斑（ENL）、放射線損傷、喘息、高酸素肺損傷、微生物感染及び微生物感染症候群である、請求項 18～22 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 24】

前記関節炎病症は、関節リウマチ又は骨関節炎である、請求項 23 に記載の使用。

【請求項 25】

X 線粉末回折（XRPD）パターンにおいて、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.4 \pm 0.2^\circ$ の回折角 2θ で特徴的ピークを有する、PDE 4 酵素阻害活性を有する化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形 II。

【請求項 26】

X 線粉末回折（XRPD）パターンにおいて、回折角 2θ 、格子面間隔 d 、回折ピークの相対強度が以下のとおりである、PDE 4 酵素阻害活性を有する化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形 II。

【表 4】

2θ ($^\circ$)	格子面間隔 d (Å)	強度 (%)
8.3	10.6	83.5
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
16.8	5.3	100.0
18.7	4.8	56.0
21.6	4.1	63.7
23.1	3.9	98.9
24.4	3.7	71.4

【請求項 27】

X 線粉末回折（XRPD）パターンにおいて、回折角 2θ 、格子面間隔 d 、回折ピークの相対強度が以下のとおりである、PDE 4 酵素阻害活性を有する化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]

】アセトアミドの結晶形ⅠⅠ。

【表 5】

2 θ (°)	格子面間隔 d (Å)	強度 (%)
8.3	10.6	83.5
11.9	7.5	19.8
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
15.1	5.9	29.7
16.8	5.3	100.0
17.2	5.1	45.1
17.9	5.0	23.1
18.7	4.8	56.0
19.3	4.6	31.9
20.2	4.4	19.8
21.6	4.1	63.7
22.3	4.0	17.6
23.1	3.9	98.9
23.9	3.7	25.3
24.4	3.7	71.4
25.8	3.5	27.5
27.5	3.2	26.4
30.4	2.9	23.1

【請求項 28】

PDE4 酵素阻害活性を有する化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形ⅠⅠであって、下記の図 1 に示される X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有する、結晶形ⅠⅠ。

【図 1】

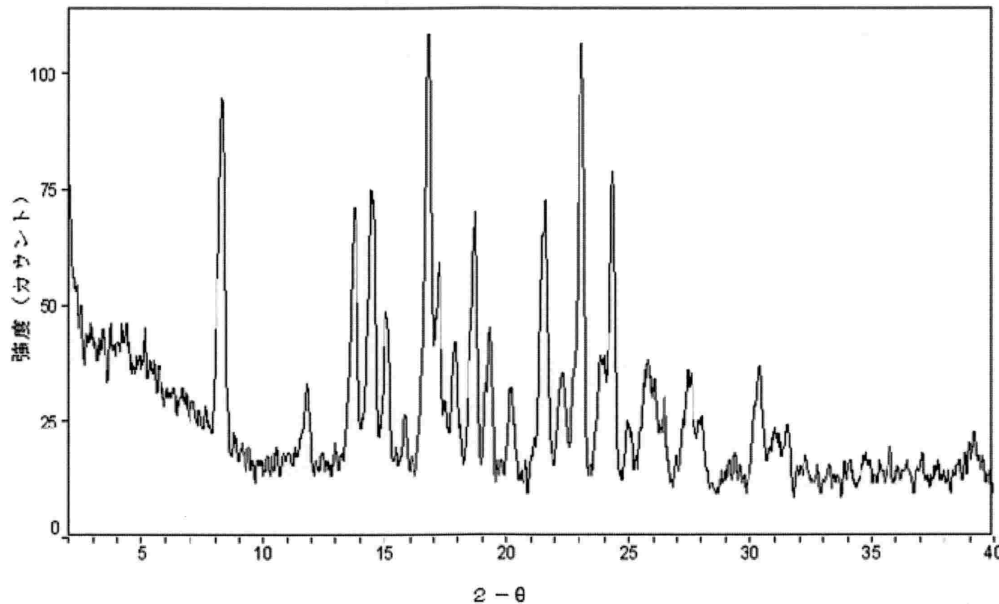
10

20

30

40

50



【請求項 29】

PDE4 酵素活性の低下のための医薬の製造における請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II 又は請求項 14 又は 15 に記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【関連出願の相互参照】

本開示は、2018 年 5 月 2 日に中華人民共和国国家特許庁に提出された、出願番号が 201810407741.X、発明の名称が「(S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミド結晶多形、その調製及び応用」である発明特許出願の全部の利益を主張し、上記発明特許出願の全内容を引用により本開示に組み込んでいる。

【0002】

【技術分野】

本開示は、一般的には、有機化学及び医薬品化学の分野に関する。

【背景技術】

PDE4 酵素阻害剤は、臨床的には、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、アレルギー性鼻炎やアレルギー性皮膚炎など、複数の炎症性疾患に対して効果を示す。動物モデルでは、関節炎や敗血症などを含む複数のほかの疾患にも効果がある。

【0003】

【発明の概要】

一態様によれば、本開示は、X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する、化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II に関する。

【0004】

別の態様によれば、本開示は、X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、8.3 ±

0.2°、13.8±0.2°、14.5±0.2°、16.8±0.2°、18.7±0.2°、21.6±0.2°、23.1±0.2°、24.4±0.2°の回折角2θで特徴的ピークを有する、化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIに関する。
【0005】

また別の態様によれば、本開示は、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、回折角2θ、格子面間隔d、回折ピークの相対強度が約以下のとおりである、化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIに関する。

10

【0006】

【表1】

2θ (°)	格子面間隔 d (Å)	強度 (%)
8.3	10.6	83.5
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
16.8	5.3	100.0
18.7	4.8	56.0
21.6	4.1	63.7
23.1	3.9	98.9
24.4	3.7	71.4

20

【0007】

さらなる態様によれば、本開示は、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、回折角2θ、格子面間隔d、回折ピークの相対強度が約以下のとおりである、化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIに関する。

30

【0008】

40

50

【表 2】

2θ (°)	格子面間隔 d (Å)	強度 (%)
8.3	10.6	83.5
11.9	7.5	19.8
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
15.1	5.9	29.7
16.8	5.3	100.0
17.2	5.1	45.1
17.9	5.0	23.1
18.7	4.8	56.0
19.3	4.6	31.9
20.2	4.4	19.8
21.6	4.1	63.7
22.3	4.0	17.6
23.1	3.9	98.9
23.9	3.7	25.3
24.4	3.7	71.4
25.8	3.5	27.5
27.5	3.2	26.4
30.4	2.9	23.1

【0009】

別の態様によれば、本開示は、実質的に図1に示されるX線粉末回折（XRPD）パターンを有する、化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIに関する。

【0010】

また別の態様によれば、本開示は、X線粉末回折（XRPD）パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する、溶媒を実質的に含まない化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIに関する。

【0011】

さらなる態様によれば、本開示は、X線粉末回折（XRPD）パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する、水を実質的に含まない化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIに関する。

【0012】

別の態様によれば、本開示は、X線粉末回折（XRPD）パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する、実質的に純粋である化合物（S）-N-[

5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 I I に関する。

【0013】

また別の態様によれば、本開示は、X線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する、溶媒を含まないとともに、水を含まない化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 I I に関する。

10

【0014】

さらなる態様によれば、本開示は、結晶形 I I が、X線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する、化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 I I 及び薬学的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0015】

別の態様によれば、本開示は、(S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドを酢酸エチルで結晶化し、前記結晶形 I I を得るステップを含む、化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 I I の調製方法であって、前記結晶形 I I X線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する調製方法に関する。

20

【0016】

また別の態様によれば、本開示は、PDE4 酵素関連の、好ましくは PDE4 酵素により仲介される疾患又は病状の治療又は予防方法であって、化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 I I 又は化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 I I を含む医薬組成物を治療の有効量で前記方法を必要とする対象へ投与するステップを含み、前記結晶形 I I X線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する治療又は予防方法に関する。

30

40

【0017】

さらなる態様によれば、本開示は、X線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する、PDE4 酵素阻害活性を有する化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 I I I I に関する。

【0018】

別の態様によれば、本開示は、X線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、 $8.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.7 \pm$

50

0.2°、21.6±0.2°、23.1±0.2°、24.4±0.2°の回折角2θで特徴的ピークを有する、PDE4酵素阻害活性を有する化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIに関する。

【0019】

また別の態様によれば、本開示は、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、回折角2θ、格子面間隔d、回折ピークの相対強度が約以下のとおりである、PDE4酵素阻害活性を有する化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIに関する。

【0020】

【表3】

2θ (°)	格子面間隔d (Å)	強度 (%)
8.3	10.6	83.5
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
16.8	5.3	100.0
18.7	4.8	56.0
21.6	4.1	63.7
23.1	3.9	98.9
24.4	3.7	71.4

【0021】

さらなる態様によれば、本開示は、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、回折角2θ、格子面間隔d、回折ピークの相対強度が約以下のとおりである、PDE4酵素阻害活性を有する化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIに関する。

【0022】

10

20

30

40

50

【表 4】

2 θ (°)	格子面間隔 d (Å)	強度 (%)
8.3	10.6	83.5
11.9	7.5	19.8
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
15.1	5.9	29.7
16.8	5.3	100.0
17.2	5.1	45.1
17.9	5.0	23.1
18.7	4.8	56.0
19.3	4.6	31.9
20.2	4.4	19.8
21.6	4.1	63.7
22.3	4.0	17.6
23.1	3.9	98.9
23.9	3.7	25.3
24.4	3.7	71.4
25.8	3.5	27.5
27.5	3.2	26.4
30.4	2.9	23.1

【0023】

別の態様によれば、本開示は、実質的に図1に示されるX線粉末回折(XRPD)パターンを有するPDE4酵素阻害活性を有する化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIに関する。

【0024】

また別の態様によれば、本開示は、化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形II又は化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIを含む医薬組成物を有効量で前記方法を必要とする対象へ投与するステップを含むPDE4酵素活性の低下方法であって、前記結晶形II X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2 θ で特徴的ピークを有するPDE4酵素活性の低下方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIのX線粉末回折(XRPD)パターンを示す。

【図2】本開示の化合物（S）－N－〔5－〔1－（3－エトキシ－4－メトキシフェニル）－2－（メチルスルホニル）エチル〕－4,6－ジオキソ－5,6－ジヒドロ－4H－チエノ〔3,4－c〕ピロール－1－イル〕アセトアミドの結晶形ⅠⅠの示差走査熱量測定法（DSC）曲線を示す。

【図3】本開示の化合物（S）－N－〔5－〔1－（3－エトキシ－4－メトキシフェニル）－2－（メチルスルホニル）エチル〕－4,6－ジオキソ－5,6－ジヒドロ－4H－チエノ〔3,4－c〕ピロール－1－イル〕アセトアミドの結晶形ⅠⅠの熱重量分析法（TGA）曲線を示す。

【図4】本開示の化合物（S）－N－〔5－〔1－（3－エトキシ－4－メトキシフェニル）－2－（メチルスルホニル）エチル〕－4,6－ジオキソ－5,6－ジヒドロ－4H－チエノ〔3,4－c〕ピロール－1－イル〕アセトアミドの結晶形ⅠⅠの赤外線スペクトル（IR）を示す。

10

【図5】本開示の化合物（S）－N－〔5－〔1－（3－エトキシ－4－メトキシフェニル）－2－（メチルスルホニル）エチル〕－4,6－ジオキソ－5,6－ジヒドロ－4H－チエノ〔3,4－c〕ピロール－1－イル〕アセトアミドの結晶形ⅠⅠの打錠後のDSC曲線を示す。

【発明を実施するための形態】

【0026】

詳細

以下の説明において、開示する各実施形態を完全に理解できるように特定の詳細を含む。ただし、当業者にとって明らかなように、1つ又は複数のこれら詳細を使用することなく、ほかの方法、部材、材料などを使用する場合にも、実施形態を達成し得る。

20

【0027】

本開示では、特に断らない限り、明細書及び添付の特許請求の範囲を通じて、用語「備える」及び「含む」は、オープン形で包含すると解釈すべきであり、即ち、「含むが、これらに制限されない」。

【0028】

本開示及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、文脈から他の明確な指示がない限り、数を備えない単数形のものには、複数形の場合も含まれる。

本明細書全体を通じて記載されている「一実施形態」又は「別の実施形態」又は「実施形態」又は「いくつかの実施形態」とは、少なくとも1つの実施形態において当該実施形態に係る具体的な参照要素、構造又は特徴を含むことを意味する。したがって、明細書全体を通じて任意の位置で記載される表現「一実施形態」又は「実施形態」又は「別の実施形態」は、すべて同一実施形態を指すとは限らない。また、具体的な要素、構造又は特徴は、任意の適切な方式で、1つ又は複数の実施形態において組み合わせることもできる。

30

【0029】

なお、本明細書で特に明記されていない限り、本開示の明細書及び添付の特許請求の範囲に使用されている単数形の単語「一」（英語の「a」、「an」及び「the」に対応する）は、複数の対象を含むことをいう。したがって、たとえば、「薬学的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤」を含む医薬組成物は、1種の薬学的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤、又は2種以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤を含む。

40

【0030】

定義

したがって、特に反対の記載がない限り、明細書及び添付の特許請求の範囲で使用されている下記用語は、以下の意味を有する。

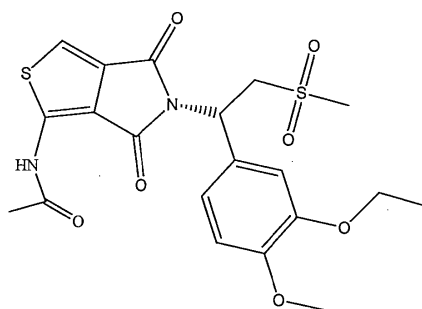
【0031】

本開示では、用語「本開示の化合物」とは、以下に示される構造を有する（S）－N－〔5－〔1－（3－エトキシ－4－メトキシフェニル）－2－（メチルスルホニル）エチル〕－4,6－ジオキソ－5,6－ジヒドロ－4H－チエノ〔3,4－c〕ピロール－1－イル〕アセトアミドである。

50

【0032】

【化1】



10

【0033】

本開示では、用語「約」が使用される場合は、数値又はパラメータそのものを含んで説明する。たとえば、「約 x」は「x」そのものを含んで説明する。いくつかの実施形態においては、測定と併用する場合、又は数値、単位、定数又は数値の範囲を修飾する場合、用語「約」とは+/-5%の変動を意味する。

【0034】

本開示では、X線粉末回折（XRPD）パターン、示差走査熱量測定法（DSC）曲線、熱重量分析法（TGA）曲線、赤外線スペクトル（IR）が記載されている場合、用語「実質的に……に示される」とは、本開示で説明されるパターン及び曲線と同じであると限らないが、当業者が参照するときに、制限される実験誤差又は偏差内であるものをいう。

20

【0035】

本開示では、X線粉末回折（XRPD）ピークの位置が記載されている場合、本開示で使用する用語「実質的に同じ」とは、代表的なピークの位置及び強度の変動性を考慮することを意味する。一例として、当業者が理解できるように、ピークの位置（2θ）には一定の変動性が見られ、使用される溶媒及び回折を計測する装置に応じて決定されるが、通常、0.1～0.2度と高い。さらに、当業者が理解できるように、相対的ピーク強度は、器具間の差異や、結晶性、好ましくは配向、調製される試料の表面、及び当業者に公知のほかの要素に起因する差異を反映し、定性的な測定とみなされるべきである。

30

【0036】

本開示では、用語「2θ数値」又は「2θ」とは、X線粉末回折（XRPD）実験の実験設定に基づく、度で示されるピークの位置であり、回折パターンの一般的な横座標の単位である。前記実験設定によれば、入射ビームがある格子面と角θ（θ）をなすときに反射が回折されると、角2θ（2θ）で反射されるビームを記録する。なお、本開示に記載の具体的な結晶形の具体的な2θの数値は、本開示の前記X線粉末回折（XRPD）実験条件を用いて測定された2θの数値（度換算）を示すことを意図する。一例として、本開示に記載のとおり、CuKα（λ=1.54056 Å）を放射線源とする。

【0037】

本開示では、格子面間隔（d-spacing）の場合、用語「約」とは±0.1 Åを意味する。

40

本開示では、用語「実質的に純粋」とは、化学的純度及び結晶形の純度を意味する。

【0038】

本開示では、用語「実質的に含まない」とは、約20重量%以下を含むことを意味する。たとえば、実質的に溶媒を含まないとは、約20重量%以下の溶媒を含むことを意味する。実質的に水を含まないとは、20重量%以下の水を含むことを意味する。

【0039】

本開示では、用語「哺乳動物」とは、たとえば犬、猫、牛、羊、馬やヒトなどの動物を含む。いくつかの実施形態では、哺乳動物はヒトを含む。

本開示では、用語「患者」とは、動物（たとえば、ヒト）、コンパニオン動物（たとえ

50

ば、犬、猫又は馬）や家畜（たとえば、牛、猪及び羊）である。いくつかの実施形態において、患者は、雄や雌の哺乳動物である。いくつかの実施形態において、患者はヒトである。

【0040】

本開示では、用語「薬学的に許容可能な」とは、製剤のほかの成分と相溶性を有し、投与対象に対して有害ではない担体、助剤、希釈剤、賦形剤及び／又は塩のことである。

【0041】

本開示では、用語「薬学的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤」米国食品医薬品局によって承認されているヒト又は動物に利用可能な任意の佐剤、担体、賦形剤、流動助剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、染料／着色剤、香味向上剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁助剤、安定化剤、等張剤、溶媒又は乳化剤など、製造される医薬組成物に対して副作用がない各種形態の担体を含むが、これらに制限されない。

10

【0042】

本開示では、用語「担体」は、化合物の結晶形の細胞又は組織への導入に役立つ化合物として定義される。たとえばジメチルスルホキシド（DMSO）は、ある有機化合物を生体の細胞又は組織へ容易に導入できることから、通常、担体として使用される。

【0043】

本開示では、用語「医薬組成物」とは、本開示の前記化合物の結晶形ⅠⅠと、通常当該分野で許容可能な、生理活性化合物をたとえばヒトなどの哺乳動物に送達するための媒体とで形成される製剤である。このような媒体には、薬学的に許容可能なすべての担体、希釈剤又は賦形剤が含まれる。

20

【0044】

本開示では、用語「治療的有效量」とは、特定の疾患又は障害、特定の疾患又は障害の症状を改善、低減又は解消するか、若しくは特定の疾患又は障害、又は特定の疾患又は障害の症状の発症を回避又は遅延する化合物の結晶形ⅠⅠ又は化合物の結晶形ⅠⅠの組み合わせの量である。「治療的有效量」となる本開示の前記化合物の結晶形ⅠⅠの量は化合物の結晶形ⅠⅠ、病状及びその重症度、及び治療対象の哺乳動物の年齢、体重などによって異なるが、当業者は自分の知識に従って、本開示では、慣例に従って本開示の前記化合物の結晶形ⅠⅠの量を決定することができる。

【0045】

本開示で使用される「治療を行う」又は「治療」は、関連疾患又は病症に罹患している哺乳動物たとえばヒトに対して関連疾患又は病状を治療することを含み、以下を含む。

30

【0046】

(i) 特に哺乳動物が前記病状に罹患しやすいが、このような病状に罹患したと診断されていない場合、哺乳動物の前記疾患又は病状の発症を予防する。

(ii) 疾患又は病状を阻害し、つまり、その発症を阻止する。あるいは

(iii) 疾患又は病状を緩和し、つまり、疾患又は病状を解消するか、又はその進行を止める。

【0047】

本開示で使用される場合、用語「疾患」と「病状」は、交換可能に使用されてもよく、異なってもよく、それは、特定の疾患又は病状の場合は、既知の病原因子（したがって病因学で解釈できない）がないため、疾患であると認められておらず、好ましくない病状又は病症として考えられるが、多かれ少なかれ特定の一連の症状を臨床医師により特定されているためである。

40

【0048】

本開示では、用語「生理学的に許容可能な」とは、化合物の生物学的活性と性質をなくしない担体又は希釈剤である。

一態様によれば、本開示は、X線粉末回折（XRPD）パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する、化合物（S）-N-[5-[1-(3-エト

50

キシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠに関する。

【0049】

いくつかの実施形態において、化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、CuK α を用いた放射条件下のX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2 θ で特徴的ピークを有する。

10

【0050】

別の態様によれば、本開示は、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、8.3 $\pm$ 0.2°、13.8 $\pm$ 0.2°、14.5 $\pm$ 0.2°、16.8 $\pm$ 0.2°、18.7 $\pm$ 0.2°、21.6 $\pm$ 0.2°、23.1 $\pm$ 0.2°、24.4 $\pm$ 0.2°の回折角2 θ で特徴的ピークを有する化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠに関する。

【0051】

いくつかの実施形態において、化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、CuK α を用いた放射条件下のX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、8.3 $\pm$ 0.2°、13.8 $\pm$ 0.2°、14.5 $\pm$ 0.2°、16.8 $\pm$ 0.2°、18.7 $\pm$ 0.2°、21.6 $\pm$ 0.2°、23.1 $\pm$ 0.2°、24.4 $\pm$ 0.2°の回折角2 θ で特徴的ピークを有する。

20

【0052】

また別の態様によれば、本開示は、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、回折角2 θ 、格子面間隔d、回折ピークの相対強度が約以下のとおりである、化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠに関する。

30

【0053】

【表5】

2 θ (°)	格子面間隔 d (Å)	強度 (%)
8.3	10.6	83.5
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
16.8	5.3	100.0
18.7	4.8	56.0
21.6	4.1	63.7
23.1	3.9	98.9
24.4	3.7	71.4

40

【0054】

いくつかの実施形態において、化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジ

50

ヒドロ-4H-チエノ [3,4-c] ピロール-1-イル] アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、Cu Kαを用いた放射条件下のX線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、回折角 2θ、格子面間隔 d、回折ピークの相対強度が約以下のとおりである。

【0055】

【表 6】

2θ (°)	格子面間隔 d (Å)	強度 (%)
8.3	10.6	83.5
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
16.8	5.3	100.0
18.7	4.8	56.0
21.6	4.1	63.7
23.1	3.9	98.9
24.4	3.7	71.4

【0056】

さらなる態様によれば、本開示は、X線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、回折角 2θ、格子面間隔 d、回折ピークの相対強度が約以下のとおりである化合物 (S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ [3,4-c] ピロール-1-イル] アセトアミドの結晶形ⅠⅠに関する。

【0057】

10

20

30

40

50

【表 7】

2 θ (°)	格子面間隔 d (Å)	強度 (%)
8.3	10.6	83.5
11.9	7.5	19.8
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
15.1	5.9	29.7
16.8	5.3	100.0
17.2	5.1	45.1
17.9	5.0	23.1
18.7	4.8	56.0
19.3	4.6	31.9
20.2	4.4	19.8
21.6	4.1	63.7
22.3	4.0	17.6
23.1	3.9	98.9
23.9	3.7	25.3
24.4	3.7	71.4
25.8	3.5	27.5
27.5	3.2	26.4
30.4	2.9	23.1

【0058】

いくつかの実施形態において、化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 I I は、Cu K α を用いた放射条件下の X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、回折角 2 θ 、格子面間隔 d、回折ピークの相対強度が約以下のとおりである。

【0059】

10

20

30

40

50

【表 8】

2 θ (°)	格子面間隔 d (Å)	強度 (%)
8.3	10.6	83.5
11.9	7.5	19.8
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
15.1	5.9	29.7
16.8	5.3	100.0
17.2	5.1	45.1
17.9	5.0	23.1
18.7	4.8	56.0
19.3	4.6	31.9
20.2	4.4	19.8
21.6	4.1	63.7
22.3	4.0	17.6
23.1	3.9	98.9
23.9	3.7	25.3
24.4	3.7	71.4
25.8	3.5	27.5
27.5	3.2	26.4
30.4	2.9	23.1

【0060】

別の態様によれば、本開示は、実質的に図1に示されるX線粉末回折（XRPD）パターンを有する化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIに関する。

【0061】

いくつかの実施形態において、化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、実質的に図1に示される、CuK α を用いた放射条件下のX線粉末回折（XRPD）パターンを有する。

【0062】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、実質的に図1に示されるX線粉末回折（XRPD）パターンの特徴的ピークを少なくとも1つ示すX線粉末回折（XRPD）パターンを有する。

【0063】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、実質的に図1に示されるX線粉末回折（XRPD）パターンの特徴的ピークを少なくとも2つ示すX線粉末回折（XRPD）パターンを有する。

【0064】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、実質的に図 1 に示される X 線粉末回折 (XRPD) パターンの特徴的ピークを少なくとも 3 つ示す X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。

【0065】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、実質的に図 1 に示される X 線粉末回折 (XRPD) パターンの特徴的ピークを少なくとも 4 つ示す X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。

10

【0066】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、実質的に図 1 に示される X 線粉末回折 (XRPD) パターンの特徴的ピークを少なくとも 5 つ示す X 線粉末回折 (XRPD) パターン。

【0067】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、実質的に図 1 に示される X 線粉末回折 (XRPD) パターンの特徴的ピークを少なくとも 6 つ示す X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。

20

【0068】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、実質的に図 1 に示される X 線粉末回折 (XRPD) パターンの特徴的ピークを少なくとも 7 つ示す X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。

30

【0069】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、実質的に図 1 に示される X 線粉末回折 (XRPD) パターンの特徴的ピークを少なくとも 8 つ示す X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。

【0070】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、実質的に図 1 に示される X 線粉末回折 (XRPD) パターンの特徴的ピークを少なくとも 9 つ示す X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。

40

【0071】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、実質的に図 1 に示される X 線粉末回折 (XRPD) パターンの特徴的ピークを少なくとも 10 個示す X 線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。

【0072】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキ

50

シー４－メトキシフェニル）－２－（メチルスルホニル）エチル］－４,６－ジオキソ－５,６－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ〔３,４－ｃ〕ピロール－１－イル〕アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、実質的に図１に示されるＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンの特徴的ピークを少なくとも１１個示すＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを有する。

【００７３】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物（Ｓ）－Ｎ－〔５－〔１－（３－エトキシシー４－メトキシフェニル）－２－（メチルスルホニル）エチル］－４,６－ジオキソ－５,６－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ〔３,４－ｃ〕ピロール－１－イル〕アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、実質的に図１に示されるＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンの特徴的ピークを少なくとも１２個示すＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを有する。

10

【００７４】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物（Ｓ）－Ｎ－〔５－〔１－（３－エトキシシー４－メトキシフェニル）－２－（メチルスルホニル）エチル］－４,６－ジオキソ－５,６－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ〔３,４－ｃ〕ピロール－１－イル〕アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、実質的に図１に示されるＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンの特徴的ピークを少なくとも１３個示すＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを有する。

【００７５】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物（Ｓ）－Ｎ－〔５－〔１－（３－エトキシシー４－メトキシフェニル）－２－（メチルスルホニル）エチル］－４,６－ジオキソ－５,６－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ〔３,４－ｃ〕ピロール－１－イル〕アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、実質的に図１に示されるＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンの特徴的ピークを少なくとも１４個示すＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを有する。

20

【００７６】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物（Ｓ）－Ｎ－〔５－〔１－（３－エトキシシー４－メトキシフェニル）－２－（メチルスルホニル）エチル］－４,６－ジオキソ－５,６－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ〔３,４－ｃ〕ピロール－１－イル〕アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、実質的に図１に示されるＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンの特徴的ピークを少なくとも１５個示すＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを有する。

【００７７】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物（Ｓ）－Ｎ－〔５－〔１－（３－エトキシシー４－メトキシフェニル）－２－（メチルスルホニル）エチル］－４,６－ジオキソ－５,６－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ〔３,４－ｃ〕ピロール－１－イル〕アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、実質的に図１に示されるＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンの特徴的ピークを少なくとも１６個示すＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを有する。

30

【００７８】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物（Ｓ）－Ｎ－〔５－〔１－（３－エトキシシー４－メトキシフェニル）－２－（メチルスルホニル）エチル］－４,６－ジオキソ－５,６－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ〔３,４－ｃ〕ピロール－１－イル〕アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、実質的に図１に示されるＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンの特徴的ピークを少なくとも１７個示すＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを有する。

40

【００７９】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物（Ｓ）－Ｎ－〔５－〔１－（３－エトキシシー４－メトキシフェニル）－２－（メチルスルホニル）エチル］－４,６－ジオキソ－５,６－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ〔３,４－ｃ〕ピロール－１－イル〕アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、実質的に図１に示されるＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンの特徴的ピークを少なくとも１８個示すＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを有する。

【００８０】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物（Ｓ）－Ｎ－〔５－〔１－（３－エトキシシー４－メトキシフェニル）－２－（メチルスルホニル）エチル］－４,６－ジオキソ－５,６－ジヒドロ－４Ｈ－チエノ〔３,４－ｃ〕ピロール－１－イル〕アセトアミドの結晶形

50

IIは、実質的に図1に示されるX線粉末回折(XRPD)パターンの特徴的ピークを少なくとも19個示すX線粉末回折(XRPD)パターンを有する。

【0081】

いくつかの実施形態において、示差走査熱量測定法(DSC)によって熱分析したところ、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約174.2℃で吸熱ピークを有する。

【0082】

いくつかの実施形態において、示差走査熱量測定法(DSC)によって10℃/分の加熱速度で熱分析したところ、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約174.2℃で吸熱ピークを有する。

10

【0083】

いくつかの実施形態において、示差走査熱量測定法(DSC)によって熱分析したところ、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、174.2±6℃で吸熱ピークを有する。

20

【0084】

いくつかの実施形態において、示差走査熱量測定法(DSC)によって熱分析したところ、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、174.2±4℃で吸熱ピークを有する。

【0085】

いくつかの実施形態において、示差走査熱量測定法(DSC)によって熱分析したところ、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、174.2±2℃で吸熱ピークを有する。

30

【0086】

いくつかの実施形態において、示差走査熱量測定法(DSC)によって10℃/分の加熱速度で熱分析したところ、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、174.2±6℃で吸熱ピークを有する。

【0087】

いくつかの実施形態において、示差走査熱量測定法(DSC)によって10℃/分の加熱速度で熱分析したところ、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、174.2±4℃で吸熱ピークを有する。

40

【0088】

いくつかの実施形態において、示差走査熱量測定法(DSC)によって10℃/分の加熱速度で熱分析したところ、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、174.2±2℃で吸熱ピークを有する。

50

【0089】

いくつかの実施形態において、示差走査熱量測定法（DSC）によって熱分析したところ、本開示の化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、実質的に図2に示されるDSC曲線を有する。

【0090】

いくつかの実施形態において、示差走査熱量測定法（DSC）によって10℃/分の加熱速度で熱分析したところ、本開示の化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、実質的に図2に示されるDSC曲線を有する。

10

【0091】

いくつかの実施形態において、熱重量分析法（TGA）によって熱分析したところ、本開示の化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、実質的に図3に示されるTGA曲線を有する。

【0092】

いくつかの実施形態において、熱重量分析法（TGA）によって10℃/分の加熱速度で熱分析したところ、本開示の化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、実質的に図3に示されるTGA曲線を有する。

20

【0093】

いくつかの実施形態において、赤外線スペクトル（IR）において、本開示の化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠの吸収ピーク位置及び強度は約以下のとおりである。

30

【0094】

40

50

【表 9】

吸収ピーク位置 (cm ⁻¹)	吸収ピーク強度 (%)
3 4 5 3. 2	7 0. 2 6
3 2 4 1. 4 3	4 8. 7 3
3 1 8 0. 1 7	7 1. 7 5
3 0 8 3. 2 4	7 6. 8 1
3 0 2 7. 4 5	6 3. 7 6
3 0 0 6. 1 7	6 1. 8 7
2 9 8 4. 6 1	6 6. 7 9
2 9 5 7. 8 8	6 6. 9
2 9 2 9. 8 6	6 0. 2 4
2 8 7 4. 1 3	7 2. 9 2
2 8 3 8. 3	7 3. 9 7
1 7 6 2. 1 6	3 5. 2 5
1 7 1 1. 2 8	6. 9 3
1 6 9 6. 9 1	1 6. 6 8
1 5 8 9. 8 7	1 7. 9 9
1 5 5 6. 4 9	3 2. 0 2
1 5 1 9. 4 1	2 5. 3 7
1 5 0 1. 0 4	4 4. 5 6
1 4 7 4. 8 3	6 2. 3 9
1 4 6 2. 2 7	6 4. 9 1
1 4 4 4. 2 3	6 4. 4 1
1 4 3 4. 6 2	5 8. 5 2
1 3 9 2. 3 9	4 1. 1 4
1 3 7 0. 6 4	4 9. 6
1 3 3 4. 3 8	2 0. 7 5
1 2 9 0. 8 8	1 1. 9
1 2 6 1. 4 4	2 2. 7 2
1 2 3 9. 7 8	1 6. 7 3
1 1 8 6. 3 3	7 2. 4 9
1 1 6 5. 4 7	6 5. 7 6
1 1 3 9. 3 1	1 9. 7 8
1 0 9 0. 2 6	2 8. 3 4
1 0 4 1. 9 6	5 0. 1 2
1 0 2 4. 9 7	5 1. 3 9
1 0 1 3. 6 8	5 4. 3 6
9 8 7. 2 9	6 9. 8 6
9 7 4. 9 7	5 4. 3
8 9 3. 3 3	6 1. 7 7
8 8 4. 2 1	8 6. 9 4
8 5 3. 9	6 3. 5
8 2 1. 4 1	7 4. 9
8 0 7. 5 9	7 7. 1 6

10

20

30

40

50

吸収ピーク位置 (cm ⁻¹)	吸収ピーク強度 (%)
772.11	68.12
763.87	64.75
733.78	56.35
717.63	35.54
698.77	65.19
645.374	65.19
605.85	69.96
582.92	80.93
560.18	81.03
538.81	63.92
526.24	69.09
511.55	77.6
485.9	62.86
453.09	63.17

10

【0095】

いくつかの実施形態において、赤外線スペクトル (IR) において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、実質的に図 4 に示される赤外線スペクトル (IR) を有する。

20

【0096】

いくつかの実施形態において、ほかの固体形態に比べて、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、化学純度、流動性、溶解度、溶解速度、形態又は晶癖、安定性たとえば高温安定性、加速安定性、光安定性、粉碎安定性、圧力安定性、エタノール溶液平衡安定性、水溶液平衡安定性、低残留溶媒含有量、低吸湿性、流動性、及び有利な加工・処理特性たとえば圧縮性及び嵩密度のうちの少なくとも 1 種の有利な性質を有する。

30

【0097】

また別の態様によれば、本開示は、X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する溶媒を実質的に含まない化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II に関する。

【0098】

いくつかの実施形態においては、溶媒を実質的に含まない化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、Cu Kα を用いた放射条件下の X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

40

【0099】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 20 重量% 以下の溶媒を含有し、X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて

50

、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

【0100】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約20重量%以下の溶媒を含有し、CuK α を用いた放射条件下のX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、回折角 2θ 約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° で特徴的ピークを有する。

【0101】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約10重量%以下の溶媒を含有し、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

【0102】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約10重量%以下の溶媒を含有し、CuK α を用いた放射条件下のX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

【0103】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約5重量%以下の溶媒を含有し、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

【0104】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約5重量%以下の溶媒を含有し、CuK α を用いた放射条件下のX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

【0105】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約3重量%以下の溶媒を含有し、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

【0106】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約3重量%以下の溶媒を含有し、CuK α を用いた放射条件下のX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

、 7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

【0107】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約1重量%以下の溶媒を含有し、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

【0108】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約1重量%以下の溶媒を含有し、CuK α を用いた放射条件下のX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

10

【0109】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約0.5重量%以下の溶媒を含有し、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

20

【0110】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約0.5重量%以下の溶媒を含有し、CuK α を用いた放射条件下のX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

【0111】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約0.2重量%以下の溶媒を含有し、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

30

【0112】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約0.2重量%以下の溶媒を含有し、CuK α を用いた放射条件下のX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

40

【0113】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約0.1重量%以下の溶媒を含有し、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

50

【0114】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.1 重量% 以下の溶媒を含有し、Cu K α を用いた放射条件下の X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2 θ で特徴的ピークを有する。

【0115】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.01 重量% 以下の溶媒を含有し、X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2 θ で特徴的ピークを有する。

【0116】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.01 重量% 以下の溶媒を含有し、Cu K α を用いた放射条件下の X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2 θ で特徴的ピークを有する。

【0117】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.001 重量% 以下の溶媒を含有し、Cu K α を用いた放射条件下の X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2 θ で特徴的ピークを有する。

【0118】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.001 重量% 以下の溶媒を含有し、X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2 θ で特徴的ピークを有する。

【0119】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.0001 重量% 以下の溶媒を含有し、X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2 θ で特徴的ピークを有する。

【0120】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.0001 重量% 以下の溶媒を含有し、Cu K α を用いた放射条件下の X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2 θ で特徴的ピークを有する。

8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する。

【0121】

いくつかの実施形態において、溶媒を含まない化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する。

【0122】

いくつかの実施形態において、溶媒を含まない化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、CuKαを用いた放射条件下のX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する。

【0123】

さらなる態様によれば、本開示は、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する水を実質的に含まない化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIに関する。

【0124】

いくつかの実施形態において、水を実質的に含まない化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、CuKαを用いた放射条件下のX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する。

【0125】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約20重量%以下の水を含有し、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する。

【0126】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約20重量%以下の水を含有し、CuKαを用いた放射条件下のX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する。

【0127】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約10重量%以下の水を含有し、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°

10

20

30

40

50

°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する。

【0128】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約10重量%以下の水を含み、CuKαを用いた放射条件下のX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する。

【0129】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約5重量%以下の水を含み、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する。

10

【0130】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約5重量%以下の水を含み、CuKαを用いた放射条件下のX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する。

20

【0131】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約3重量%以下の水を含み、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する。

【0132】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約3重量%以下の水を含み、CuKαを用いた放射条件下のX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する。

30

【0133】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約1重量%以下の水を含み、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する。

40

【0134】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、約1重量%以下の水を含み、CuKαを用いた放射条件下のX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する。

50

【0135】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.5 重量% 以下の水を含み、X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

【0136】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.5 重量% 以下の水を含み、Cu Kα を用いた放射条件下の X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

10

【0137】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.2 重量% 以下の水を含み、X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

20

【0138】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.2 重量% 以下の水を含み、Cu Kα を用いた放射条件下の X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

【0139】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.1 重量% 以下の水を含み、X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

30

【0140】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.1 重量% 以下の水を含み、Cu Kα を用いた放射条件下の X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

40

【0141】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.01 重量% 以下の水を含み、X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する。

【0142】

50

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.01 重量% 以下の水を含み、Cu K α を用いた放射条件下の X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2 θ で特徴的ピークを有する。
【0143】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.001 重量% 以下の水を含み、X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2 θ で特徴的ピークを有する。

10

【0144】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.001 重量% 以下の水を含み、Cu K α を用いた放射条件下の X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2 θ で特徴的ピークを有する。

20

【0145】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.0001 重量% 以下の水を含み、X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2 θ で特徴的ピークを有する。

【0146】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、約 0.0001 重量% 以下の水を含み、Cu K α を用いた放射条件下の X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2 θ で特徴的ピークを有する。

30

【0147】

いくつかの実施形態において、水を含まない化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2 θ で特徴的ピークを有する。

40

【0148】

いくつかの実施形態において、水を含まない化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 II は、Cu K α を用いた放射条件下の X 線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2 θ で特徴的ピークを有する。

50

【0149】

いくつかの実施形態において、熱重量分析法（TGA）によって熱分析するときに、本開示の化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、10℃/分の加熱速度で熔融するまで加熱したときに、減量が5.0%以下であり、熔融前にいずれの吸熱/放熱ピークも認められず、このことから、5.0%以下の減量が吸着水又は溶媒に由来することを示している。

【0150】

いくつかの実施形態において、熱重量分析法（TGA）によって熱分析するときに、本開示の化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、10℃/分の加熱速度で熔融するまで加熱したときに、減量が3.0%以下であり、熔融前にいずれの吸熱/放熱ピークも認められず、このことから、3.0%以下の減量が吸着水又は溶媒に由来することを示している。

10

【0151】

いくつかの実施形態において、熱重量分析法（TGA）によって熱分析するときに、本開示の化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、10℃/分の加熱速度で熔融するまで加熱したときに、減量が2.0%以下であり、熔融前にいずれの吸熱/放熱ピークも認められず、このことから、2.0%以下の減量が吸着水又は溶媒に由来することを示している。

20

【0152】

いくつかの実施形態において、熱重量分析法（TGA）によって熱分析するときに、本開示の化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、10℃/分の加熱速度で熔融するまで加熱したときに、減量が0.3%以下であり、熔融前にいずれの吸熱/放熱ピークも認められず、このことから、0.3%以下の減量が吸着水又は溶媒に由来することを示している。

30

【0153】

別の態様によれば、本開示は、実質的に純粋である本開示の化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、X線粉末回折（XRPD）パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する。

【0154】

いくつかの実施形態において、実質的に純粋である本開示の化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、CuKαを用いた放射条件下のX線粉末回折（XRPD）パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する。

40

【0155】

いくつかの実施形態において、実質的に純粋である本開示の化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]ア

50

セトアミドの結晶形ⅠⅠは、少なくとも約95重量%、好ましくは少なくとも約98重量%、より好ましくは少なくとも約99重量%の結晶形ⅠⅠと、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドと異なる化学構造を有するほかの化合物を約5重量%未満、好ましくは約2重量%未満、より好ましくは約1重量%未満含む。

【0156】

いくつかの実施形態において、実質的に純粋である本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、少なくとも約95重量%、好ましくは少なくとも約98重量%、より好ましくは少なくとも約99重量%の結晶形ⅠⅠと、約5重量%未満、好ましくは約2重量%未満、より好ましくは約1%重量未満の、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの任意のほかの結晶形を含む。このことから明らかなように、本開示の化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、約5重量%未満のほかの化合物と、約5重量%未満の任意のほかの形態(「相均一性」ともいう)を含有する。

【0157】

また別の態様によれば、本開示は、X線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する、溶媒を含まないとともに、水を含まない化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠに関する。

【0158】

いくつかの実施形態において、溶媒を含まないとともに、水を含まない化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、CuKαを用いた放射条件下のX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する。

【0159】

さらなる態様によれば、本開示は、前記結晶形ⅠⅠX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠ及び薬学的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0160】

いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物は、非経口、経皮、粘膜、経鼻、頬、舌下又は経口用の錠剤、溶液剤、顆粒剤、パッチ剤、膏剤、ゲル剤、カプセル剤、エアロゾル剤又は坐剤として調製される。

【0161】

医薬組成物

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、本開示の化合物の結晶形ⅠⅠ、及び薬学的に許容可能な担体、希釈剤又は賦形剤を含む。

【0162】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物の結晶形ⅠⅠは、PDE4酵素関連の、好ましくはPDE4酵素により仲介される疾患を治療又は予防するために哺乳動物に投与される場合の投与経路が消化管経路又は非消化管経路である。

【0163】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物の結晶形ⅠⅠは、PDE4酵素関連の、好ましくはPDE4酵素により仲介される疾患を治療又は予防するために哺乳動物に投与される場合の投与経路が経口経路である。

【0164】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物の結晶形ⅠⅠは、PDE4酵素関連の、好ましくはPDE4酵素により仲介される疾患を治療又は予防するために哺乳動物に投与される場合の投与経路が経皮経路である。

10

【0165】

たとえば錠剤、カプセル剤、粉剤、経口溶液、懸濁液、パッチ剤、膏剤、ゲル剤、又はエアロゾル剤など、任意の適切な形態で本開示の前記化合物を得ることができる。前記錠剤の例示的な例には、素錠、糖衣錠及びフィルムコーティング錠が含まれるが、これらに制限されない。

【0166】

本開示の医薬組成物に使用され得る薬学的に許容可能な担体の例には、米国食品医薬品局によって承認されておりヒト又は動物に利用可能な任意の佐剤、担体、賦形剤、流動助剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、染料／着色剤、香味向上剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁助剤、安定化剤、等浸透圧剤、溶媒又は乳化剤など、製造される医薬組成物に対して副作用がない各種の形態の担体が含まれるが、これらに制限されない。治療用の許容可能な担体又は希釈剤は、医薬分野で公知するものであり、そして、たとえばRemington's Pharmaceutical Sciences(レミントン製薬学), 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA(1990))に記載されており、その全内容は参照として本明細書に引用されている。

20

【0167】

本開示における医薬組成物は、期待される目的を実現できる方法で投与され得る。たとえば、投与は、経口、非経口、局所、腸内、静脈内、筋肉内、吸入、経鼻、関節内、脊柱内、経気管、経眼、皮下、腹腔内、経皮又は口内などの経路を介して行える。投与経路は、非消化管経路、経口経路及び直腸内経路であってもよい。投与量は、投与対象の年齢、健康状況や体重により決まるが、併用治療がある場合、併用治療の種類、治療の頻度、及び所望の効果の性質にもよる。

30

【0168】

適切な剤形は、カプセル剤、錠剤、小丸、ドラジェ(dra-gee)、半固体制剤、散剤、顆粒剤、坐剤、軟膏剤、クリーム剤、洗剤、吸入剤、注射剤、パップ剤、ゲル剤、テープ(tape)、点眼剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤、懸濁剤、乳剤を含むが、これらに制限されず、当分野で公知する方法により調製され得る。

【0169】

特に経口投与に適したのは、普通錠剤(素錠)、糖衣錠、フィルムコーティング錠、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、ジュース(juice)又は滴剤であり、直腸投与に適したのは坐剤であり、非経口投与に適したのは溶液剤であり、また、油ベースの溶液又は水溶液であってもよく、さらに、懸濁剤、乳剤又はインプラント剤があり、局所用に適したのは軟膏剤、クリーム剤又は散剤である。本開示における製品は、凍結乾燥され、生成した凍結乾燥物をたとえば注射剤の調製に用いることもできる。かかる製剤は、殺菌される、及び／又は、補助剤(assistant)、たとえば湿潤剤、防腐剤、安定化剤及び／又は湿潤剤、乳化剤、浸透圧を変えるための塩、緩衝物質、染料、矯味剤及び／又は別の多くの活性成分たとえば1種又は複数種のビタミンを含むこともできる。

40

【0170】

50

いくつかの実施形態において、本開示における医薬組成物は、非経口、経皮、粘膜、経鼻、頬、舌下又は経口用の錠剤、溶液剤、顆粒剤、パッチ剤、膏剤、カプセル剤、エアロゾル剤又は坐剤として調製される。

【0171】

医薬組成物には、防腐剤、安定化剤、染料、甘味剤、芳香剤、香料などを配合することができる。たとえば、防腐剤としての安息香酸ナトリウム、アスコルビン酸及びp-ヒドロキシ安息香酸のエステルを加える。また、酸化防止剤と懸濁剤を使用することができる。

【0172】

さまざまな実施形態では、界面活性剤として、アルコール、エステル、硫酸化脂肪族アルコールなどが使用され、賦形剤として、スクロース、グルコース、乳糖、澱粉、結晶セルロース、マンニトール、軽質無水ケイ酸塩、アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、炭酸カルシウム、重炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、カルシウムヒドロキシメチルセルロースなどが使用され、滑剤として、ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油などが使用され、懸濁剤又は潤滑剤として、ココナッツオイル、オリーブオイル、胡麻油、ピーナッツオイル、大豆が使用され、懸濁剤として、たとえばセルロース又は糖などの糖類の誘導体である酢酸セルロース、又はポリエチレンの誘導体である酢酸メチル-メタクリル酸エステル共重合体を使用され、懸濁剤として、たとえばフタル酸エステルなどの可塑剤が使用される。

【0173】

適切な投与経路は、たとえば、経口投与、直腸投与、膜貫通投与、非経口送達、経皮投与、局所投与又は腸内投与を含み、非経口送達は、筋肉内注射、皮下注射、静脈注射、髄内注射及び髄腔内注射、直接心室内注射、腹腔内注射、鼻内注射又は眼内注射を含む。化合物は、デポ注射 (depot injections)、浸透圧ポンプ、丸剤、経皮 (エレクトロマイグレーションを含む) パッチなどを含める徐放又は放出制御の剤形から、予め設定された速度で、延長して投与し、及び/又は定時投与し、パルス投与することもできる。

【0174】

本開示における医薬組成物は、既知の方法で生産することができ、たとえば、混合、溶解、顆粒化、錠剤化、粉碎、乳化、カプセル化、ろ過又は打錠などの慣用の操作方法により生産される。

【0175】

したがって、本開示によれば、使用される医薬組成物は、賦形剤と補助剤を含む生理学的に許容可能な1種又は複数種の担体を用いて、慣用方法により調製することができ、この賦形剤と補助剤は、活性化合物を薬学的に利用可能な製剤にするのに寄与する。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。当分野で理解されるように、いずれの既知の適切な技術、担体と賦形剤を使用することができる。

【0176】

注射剤は、溶液又は懸濁液、注射する前に溶液又は懸濁液に調製するのに適合する固体剤形、又は乳剤のような慣用形態として調製される。適切な賦形剤は、たとえば、水、塩水、グルコース、マンニトール、乳糖、レシチン、アルブミン、グルタミン酸ナトリウム、システイン塩酸などである。また、必要に応じて、注射剤である医薬組成物は、毒性がない補助物質、たとえば湿潤剤、pH緩衝剤などを少量に含有しても構わない。生理的に適合する緩衝剤は、Hank溶液、Ringer溶液又は生理塩水緩衝液を含むが、これらに限定されない。必要に応じて、吸収強化製剤 (たとえばリボソーム) を使用してもよい。

【0177】

経口投与において、前記活性化合物と当分野で公知の薬学的に許容可能な担体とを組み合わせ、前記化合物を容易に処方できる。治療対象の患者に経口摂取させるように、それらの担体により本発明の化合物を錠剤、丸剤、トローチ、カプセル、液体、ゲル、シロップ、膏剤、懸濁液、溶液、粉剤などに製剤できる。経口投与用の医薬製剤は、活性化合

10

20

30

40

50

物と固体賦形剤とを混合し、得られた混合物を任意に粉碎して顆粒混合物を加工し、必要に応じて、適切な補助剤を添加した後、加工して、錠剤又はトローチ核を得る方法により得られ得る。適切な賦形剤は、特に乳糖、蔗糖、マンニトール又はソルビトールを含む糖などのような充填剤；たとえばコーンスターチ、小麦でんぷん、米でんぷん、ジャガイモでんぷん、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び／又はポリビニルピロリドン（PVP）のようなセルロース製剤である。必要に応じて、崩壊剤、たとえば架橋ポリビニルピロリドン、寒天又はアルギン酸又はアルギン酸ナトリウムのようなアルギン酸塩を添加できる。トローチ核は適切に被覆されてもよい。当該目的から、濃縮された糖溶液を使用でき、当該糖溶液はアラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル（carbopogel）、ポリエチレングリコール及び／又は二酸化チタン、シェラック溶液及び適切な有機溶媒又は溶媒混合物を任意に含むことができる。活性化化合物の投与量が異なる組み合わせを識別又は表現するために、錠剤又はトローチコーティングに染料又は色素を添加できる。当該目的から、濃縮された糖溶液を使用でき、当該糖溶液はアラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール及び／又は二酸化チタン、シェラック溶液及び適切な有機溶媒又は溶媒混合物を任意に含むことができる。

10

【0178】

経口用医薬製剤には、ゼラチンからなる押し込み配合カプセル及びグリセリン又はソルビトールのようなゼラチンと可塑剤からなる密封されたソフトカプセルは含まれる。押し込み配合カプセルは乳糖のような充填剤、でんぷんのような接着剤及び／又はタルク又はステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤及び必要に応じて安定化剤と混合した活性成分を含有できる。ソフトカプセルの場合、活性成分を適切な液体、たとえば脂肪油、流動パラフィン又は液状ポリエチレングリコールに溶解又は懸濁することができる。また、安定化剤を添加してもよい。全ての経口製剤はこのような投与に適した投与量に達する必要がある。

20

【0179】

いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物は、本開示の化合物の結晶形ⅠⅠ 0.1%～95%を含み得る。

いくつかの実施形態において、本開示の医薬組成物は、本開示の化合物の結晶形ⅠⅠ 1%～70%を含み得る。

30

【0180】

いずれの場合においても、投与される組成物又は製剤は、一定量の本開示の化合物の結晶形ⅠⅠの治療を受けるテスト対象の疾患／障害を治療するのに有効な量で含有する。

【0181】

別の態様によれば、本開示は、(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドを酢酸エチルで結晶化し、前記結晶形ⅠⅠを得るステップを含む、化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠの調製方法であって、前記結晶形ⅠⅠがX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する、調製方法に関する。

40

【0182】

いくつかの実施形態において、(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドを酢酸エチルに完全に溶解し、そして、ろ過してろ液を60℃に昇温し、(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5

50

, 6-ジヒドロ-4H-チエノ [3, 4-c] ピロール-1-イル] アセトアミドの結晶形 I I を析出させる。

【0183】

いくつかの実施形態において、(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4, 6-ジオキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ [3, 4-c] ピロール-1-イル] アセトアミドを酢酸エチルに溶解して、室温下攪拌して完全に溶解させ、熱ろ過後、ろ液を50~70℃に昇温し、常圧・等温で結晶性粉末が析出するまで蒸発させ、ろ過して真空乾燥させ、(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4, 6-ジオキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ [3, 4-c] ピロール-1-イル] アセトアミドの結晶形 I I を得る。

10

【0184】

いくつかの実施形態において、(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4, 6-ジオキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ [3, 4-c] ピロール-1-イル] アセトアミドを酢酸エチルに溶解して、室温下攪拌して完全に溶解させ、熱ろ過後、ろ液を60℃に昇温し、常圧・等温で結晶性粉末が析出するまで蒸発させ、ろ過して真空乾燥させ、(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4, 6-ジオキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ [3, 4-c] ピロール-1-イル] アセトアミドの結晶形 I I を得る。

20

【0185】

また別の態様によれば、本開示は、化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4, 6-ジオキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ [3, 4-c] ピロール-1-イル] アセトアミドの結晶形 I I 又は化合物(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4, 6-ジオキソ-5, 6-ジヒドロ-4H-チエノ [3, 4-c] ピロール-1-イル] アセトアミドの結晶形 I I を含む医薬組成物を治療の有効量で前記方法を必要とする対象へ投与するステップを含む、PDE 4 酵素関連の、好ましくはPDE 4 酵素により仲介される疾患又は病状の治療又は予防方法であって、前記結晶形 I I X 線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2θで特徴的ピークを有する、疾患又は病状の治療又は予防方法に関する。

30

【0186】

いくつかの実施形態において、前記対象は哺乳動物である。

いくつかの実施形態において、前記対象はヒトである。

いくつかの実施形態において、本開示で使用され得る疾患又は病状の例示的な例には、炎症性疾患又は病状、感染性疾患又は病状、免疫系疾患又は病状及び癌疾患又は病状が含まれるが、これらに制限されない。

【0187】

いくつかの実施形態において、本開示で使用され得る疾患又は病状の例示的な例には、頭部癌、甲状腺癌、頸部癌、眼癌、皮膚癌、口腔癌、咽喉癌、食道癌、胸腺癌、骨癌、血液癌、骨髄癌、肺癌、結腸癌、S状結腸癌、直腸癌、胃癌、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、腎臓癌、肝臓癌、膵臓癌、脳癌、腸癌、心臓癌、副腎癌、皮下組織癌、リンパ節癌、色素腫、悪性神経膠腫、HIV、肝炎、成人呼吸窮迫症候群、骨吸収疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性肺炎、皮膚炎、炎症性皮膚疾患、アトピー性皮膚炎、嚢胞性線維症、敗血症性ショック、敗血症、内毒素ショック、血行力学的ショック、敗血症症候群、虚血後再灌流障害、髄膜炎、乾癬、線維性疾患、悪液質、移植片対宿主病の移植拒絶、自己免疫疾患、リウマチ性脊椎炎、関節炎病状(たとえば、関節リウマチ又は骨関節炎)、骨粗鬆症、クローン病、潰瘍性結腸炎、腸炎、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ハンセン病中のらい性結節性紅斑(ENL)、放射線損傷、喘息、高酸素肺損傷、微生物感染及び微生物感染

40

50

症候群が含まれるが、これらに制限されない。

【0188】

いくつかの実施形態において、PDE4 酵素関連の、好ましくはPDE4 酵素により仲介される疾患の治療又は予防方法は、本開示の化合物の結晶形ⅠⅠ 1mg～10gを前記方法を必要とする対象へ投与するステップを含む。

【0189】

いくつかの実施形態において、PDE4 酵素関連の、好ましくはPDE4 酵素により仲介される疾患の治療又は予防方法は、本開示の化合物の結晶形ⅠⅠ 10mg～3000mgを前記方法を必要とする対象へ投与するステップを含む。

【0190】

いくつかの実施形態において、PDE4 酵素関連の、好ましくはPDE4 酵素により仲介される疾患の治療又は予防方法は、本開示の結晶形ⅠⅠ 1mg～200mgを前記方法を必要とする対象へ投与するステップを含む。

【0191】

いくつかの実施形態において、PDE4 酵素関連の、好ましくはPDE4 酵素により仲介される疾患の治療又は予防方法は、1mg、5mg、10mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、90mg、100mg、120mg、150mg、又は200mgの本開示の化合物の結晶形ⅠⅠを前記方法を必要とする対象へ投与するステップを含む。

【0192】

投与方法

本開示の少なくとも1種の化合物の結晶形ⅠⅠ又は少なくとも1種の本開示の化合物の結晶形ⅠⅠを含む医薬組成物は、本開示の化合物の結晶形ⅠⅠを全身的及び／又は局所的に送達する任意の適切な方法により患者へ投与することができる。投与方法の非限定的な例には、以下が含まれるが、これらに制限されない。すなわち、(a)カプセル、錠剤、顆粒剤、噴霧剤、シロップ剤その他の形式で投与することを含む経口投与、(b)例えば直腸、膣、尿道内、眼内、鼻腔内又は耳内へ、水性懸濁液、油性製剤など又は滴下剤、噴霧剤、坐剤、クリーム、軟膏などで投与する非経口投与、(c)皮下注射、腹腔内注射、静脈内注射、筋肉内注射、皮内注射、眼窩内注射、嚢内注射、脊椎内注射、胸骨内注射などで投与すること（輸液ポンプで輸送することを含む）、(d)腎臓領域又は心臓領域で直接注射する局所（locally）投与、例えばデポ型インプラントによる投与、及び(e)局所（topically）投与を含む。当業者にとって適切な投与方式は本開示の前記化合物の結晶形ⅠⅠを生きた組織と接触させることである。たとえば、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、エアロゾル剤、懸濁剤、乳剤その他の形式で投与することを含む経皮投与である。

【0193】

最適な投与経路は治療すべき病状の性質と重症度により決める。当業者は、投与方法（口腔、静脈内、吸入、皮下、直腸など）の確定、剤形、適切な医薬用賦形剤、及び化合物の結晶形を必要とされる対象へ送達することに関する他の事項ことも理解することができる。

【0194】

投与に適する医薬組成物は、期待効果を達成するように有効量の活性成分を含有する組成物を含む。本開示の前記医薬組成物の治療的有效量に必要な投与量は投与経路、人を含める治療対象動物の種類及び考慮すべき特定の動物の身体的特徴により決まる。期待効果を達成するように投与量を調整することはできるが、体重、飲食、同時に行う薬物療法及び他の医療専門家に受けいられる他の要素に依存する。より具体的には、治療的有效量とは、疾患の症状を効果的に阻害、軽減又は改善すること、又は治療を受ける対象の寿命を延長させる化合物の結晶形の量を意味する。当業者は、実際能力に従って、特に本開示の詳細に基づいて治療的有效量をよく決定できる。

【0195】

当業者にとって明らかなように、体内投与のための投与量と具体的な投与方式は年齢、体重と治療対象の哺乳動物の種類、使用される具体的な化合物の結晶形、及び使用されるそれらの化合物の結晶形の具体的な用途により変わる。当業者は慣用の薬理的方法を用いて有効投与量レベル、即ち期待効果を達成するのに必要の投与量レベルを決定するという目的を達成できる。通常、化合物をより低い投与量レベルでヒトでの臨床へ応用し始め、期待効果を達成するまで投与量レベルを向上する。又は、確立された薬理的方法により、受け入れられるインビトロ研究を利用して、本方法により同定される本開示の組成物の有効投与量と投与経路を確立することができる。

【0196】

ヒトではない動物を用いた研究において、より高い投与量レベルで潜在的な化合物を応用し始め、期待効果を達成できなくなる又は副作用がなくなるまで投与量を減少する。期待効果と治療適応症にもよるが、投与量の範囲は比較的広くなってもよい。通常、投与量は約 $10 \mu\text{g} / \text{kg}$ 体重 $\sim 1000 \text{mg} / \text{kg}$ 体重であってよく、いくつかの実施形態では、約 $100 \mu\text{g} / \text{kg}$ 体重 $\sim 300 \text{mg} / \text{kg}$ 体重である。又は、当業者が理解できるように、患者の表面積に基づいて投与量を計算できる。

【0197】

医師は患者の状況に基づいて本開示の前記医薬組成物の正確な製剤、投与経路及び投与量を選択できる。通常、患者に投与される組成物の投与量の範囲は約 $0.5 \text{mg} / \text{kg} \sim 1000 \text{mg} / \text{kg}$ 患者体重であってよい。患者のニーズに応じて、投与量は一日一回投与し、又は数日間一回だけ、二回又は数回投与してもよい。化合物の結晶形の人への投与量が少なくともある条件のために既に設定された場合、本開示では、それと同じ投与量が採用されるか、又は投与量の範囲が設定された人への投与量の約 $0.1\% \sim 500\%$ であり、いくつかの実施形態では、投与量の範囲が設定された人への投与量の $25\% \sim 250\%$ である。設定された人への投与量がない場合、新たに発現された医薬化合物と同様に、動物への毒性研究と効能研究で定量化されたように、適宜の人への投与量は 50% 有効量又は 50% 感染量の値、又はインビトロ又はインビボ研究による他の適切な値に基づいて推測できる。

【0198】

なお、毒性と臓器機能不全のため、担当医師は何時どのようにして投与を終了、中止又は調整することを了解する。逆に、臨床反応が不十分であれば（毒性を除く）、担当医師は治療をより高いレベルに調整することを了解する。関心を持つ病症の治療において、投与量の大きさは治療すべき病状の重症度と投与経路の変更に伴って変更する。例えば基準予後評価方法により前記病状の重症度を評価できる。また、前記投与量と可能な投与量の頻度は対象（患者）の年齢、体重及び反応の変更に伴って変更する。上記で検討した計画に相当する計画は獣医学に適用できる。

【0199】

逐一医薬分析（*drug-by-drug*）により適切な投与量を決定できるが、多くの場合、薬剤についてある程度概括できる。成人患者の日投与計画は、例えば経口投与量が各活性成分として $0.1 \text{mg} \sim 2000 \text{mg}$ であり、いくつかの実施形態では、各活性成分として $1 \text{mg} \sim 2000 \text{mg}$ であり、例えば各活性成分として $5 \text{mg} \sim 1500 \text{mg}$ である。他の実施形態において、使用される各活性成分の静脈内、皮下又は筋肉内投与量は $0.01 \text{mg} \sim 1000 \text{mg}$ であり、いくつかの実施形態では、 $0.1 \text{mg} \sim 1000 \text{mg}$ であり、例えば $1 \text{mg} \sim 800 \text{mg}$ である。医薬的に許容可能な塩を投与する場合、遊離塩基換算で投与量を計算できる。いくつかの実施形態において、前記組成物を一日1～4回投与する。又は、本開示の前記組成物を持続的な静脈輸液で投与でき、いくつかの実施形態では、一日 2000mg と高い各活性成分の投与量で投与する。当業者が理解しているように、いくつかの場合、急速に進行している疾患又は感染を効果的且つ迅速に治療するために、上記投与量の範囲を超え又は遥かに超える量で本開示の前記化合物を投与することは必要である。いくつかの実施形態において、前記化合物を連続的な治療期間、例えば一週又は数週、又は数月又は数年に投与する。

【0200】

調整効果又は最低有効濃度（M E C）を維持するのに十分な活性部分の血漿レベルを提供できるように、投与量と投与間隔を個別に調整できる。化合物あたりM E Cは異なるが、インビトロデータによりM E Cを評価できる。M E Cに達するのに必要な投与量は個体の特徴と投与経路に依存する。しかしながら、H P L C（高速液体クロマトグラフィー）測定又は生物学的測定を用いて血漿濃度を確定できる。

【0201】

M E C値により投与間隔も測定できる。時間の10～90%、いくつかの実施形態では30～90%、いくつかの実施形態では50～90%内に血漿レベルをM E C以上に維持する治療計画を用いて組成物を投与すべきである。

10

【0202】

局所投与又は選択的吸収の場合、薬物の有効な局所濃度は血漿濃度とは関係がない。

もちろん、投与される組成物の量は治療対象、前記対象の体重、痛さの重症度、投与方式及び処方する医師の判断に依存する。

【0203】

既知の方法を使用して本開示の前記化合物の効能と毒性を評価できる。例えば、インビトロで細胞系の毒性を測定することで特定の化合物又はある化学部分を共有する当該化合物のサブセットの毒物学を確立でき、前記細胞系は例えば哺乳動物細胞系、いくつかの実施形態ではヒトの細胞系である。通常、このような研究の結果により哺乳動物などのような動物体内での毒性、又はより具体的には人体内での毒性を予測できる。又は、既知の方法を使用して特定の化合物のマウス、ラット、ウサギ又は猿などのような動物モデルでの毒性を予測できる。いくつかの既知の方法、例えばインビトロ方法、動物モデル又はヒトでの臨床試験を使用して、特定の化合物の効能を確定できる。いずれの病状に対しても認められているインビトロモデルがあり、当該病状は、がん症、心血管疾患や複数種の免疫機能不全を含むが、これらに制限されない。同様に、受け入れられる動物モデルでそれらの病状を治療する化学的薬物の効能を確定できる。モデルを選択して効能を測定する場合、当業者は本分野の従来技術の指導で適切なモデル、投与量と投与経路及び治療計画を選択できる。もちろん、ヒトでの臨床試験は化合物の人体内での効能を測定するのにも用いられる。

20

【0204】

必要に応じて、前記組成物を包装又は分配装置に入れることができ、当該包装又は分配装置は活性成分を含有する単位剤形を1種又は複数種含んでもよい。前記包装は例えば金属又はプラスチック箔、例えばブリスター包装を含む。前記包装又は分配装置に投与取扱書を付属してもよい。前記包装又は分配装置には、前記容器に関する注意事項を付属してもよく、当該注意事項は薬物の生産、使用又は販売を管理する政府機構により定められ、前記薬物形態が当該機構によりヒト又は獣類への投与を承認されることを示す。このような注意事項は、例えば、国家食品薬品监督管理局又は米国食品医薬品局により処方薬への使用が承認されたラベル、又は承認される製品の取扱書である。適合する薬物担体に入れて処方される、本開示の化合物、その立体異性体、又はその医薬的に許容可能な塩を含む組成物を、適切な容器において製造し、また所定の病状を治療するために使用される旨のラベルを付けてもよい。

30

【0205】

さらなる態様によれば、本開示は、X線粉末回折（X R P D）パターンにおいて、回折角 2θ 約 8.3° 、 13.8° 、 14.5° 、 16.8° 、 18.7° 、 21.6° 、 23.1° 、 24.4° で特徴的ピークを有するP D E 4酵素阻害活性を有する化合物（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形I Iに関する。

40

【0206】

いくつかの実施形態において、P D E 4酵素阻害活性を有する化合物（S）-N-[5

50

－ [1－ (3－エトキシ－4－メトキシフェニル)－2－ (メチルスルホニル) エチル]
－ 4,6－ジオキソ－5,6－ジヒドロ－4H－チエノ [3,4－c] ピロール－1－イル]
アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、CuK α を用いた放射条件下のX線粉末回折 (XRPD)
パターンにおいて、約8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4°の回折角2 θ で特徴的ピークを有する。

【0207】

別の態様によれば、本開示は、X線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、回折角2 θ が8.3±0.2°、13.8±0.2°、14.5±0.2°、16.8±0.2°、18.7±0.2°、21.6±0.2°、23.1±0.2°、24.4±0.2°で特徴的ピークを有する、PDE4酵素阻害活性を有する化合物 (S)－N－ [5－ [1－ (3－エトキシ－4－メトキシフェニル)－2－ (メチルスルホニル) エチル]－4,6－ジオキソ－5,6－ジヒドロ－4H－チエノ [3,4－c] ピロール－1－イル] アセトアミドの結晶形ⅠⅠに関する。

【0208】

いくつかの実施形態において、PDE4酵素阻害活性を有する化合物 (S)－N－ [5－ [1－ (3－エトキシ－4－メトキシフェニル)－2－ (メチルスルホニル) エチル]－4,6－ジオキソ－5,6－ジヒドロ－4H－チエノ [3,4－c] ピロール－1－イル] アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、CuK α を用いた放射条件下のX線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、8.3±0.2°、13.8±0.2°、14.5±0.2°、16.8±0.2°、18.7±0.2°、21.6±0.2°、23.1±0.2°、24.4±0.2°の回折角2 θ で特徴的ピークを有する。

【0209】

また別の態様によれば、本開示は、X線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、回折角2 θ 、格子面間隔d、回折ピークの相対強度が約以下のとおりであるPDE4酵素阻害活性を有する化合物 (S)－N－ [5－ [1－ (3－エトキシ－4－メトキシフェニル)－2－ (メチルスルホニル) エチル]－4,6－ジオキソ－5,6－ジヒドロ－4H－チエノ [3,4－c] ピロール－1－イル] アセトアミドの結晶形ⅠⅠに関する。

【0210】

【表10】

2 θ (°)	格子面間隔d (Å)	強度 (%)
8.3	10.6	83.5
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
16.8	5.3	100.0
18.7	4.8	56.0
21.6	4.1	63.7
23.1	3.9	98.9
24.4	3.7	71.4

【0211】

いくつかの実施形態において、PDE4酵素阻害活性を有する化合物 (S)－N－ [5－ [1－ (3－エトキシ－4－メトキシフェニル)－2－ (メチルスルホニル) エチル]－4,6－ジオキソ－5,6－ジヒドロ－4H－チエノ [3,4－c] ピロール－1－イル] アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、CuK α を用いた放射条件下のX線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、回折角2 θ 、格子面間隔d、回折ピークの相対強度が約以下のとおりである。

【0212】

【表 1 1】

2 θ (°)	格子面間隔 d (Å)	強度 (%)
8.3	10.6	83.5
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
16.8	5.3	100.0
18.7	4.8	56.0
21.6	4.1	63.7
23.1	3.9	98.9
24.4	3.7	71.4

10

【0 2 1 3】

さらなる態様によれば、本開示は、X線粉末回折 (XRPD) パターンにおいて、回折角 2 θ 、格子面間隔 d、回折ピークの相対強度が約以下のとおりである PDE 4 酵素阻害活性を有する化合物 (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6 - ジオキソ - 5,6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3,4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 I I に関する。

20

【0 2 1 4】

【表 1 2】

2 θ (°)	格子面間隔 d (Å)	強度 (%)
8.3	10.6	83.5
11.9	7.5	19.8
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
15.1	5.9	29.7
16.8	5.3	100.0
17.2	5.1	45.1
17.9	5.0	23.1
18.7	4.8	56.0
19.3	4.6	31.9
20.2	4.4	19.8
21.6	4.1	63.7
22.3	4.0	17.6
23.1	3.9	98.9
23.9	3.7	25.3
24.4	3.7	71.4
25.8	3.5	27.5
27.5	3.2	26.4
30.4	2.9	23.1

30

40

【0 2 1 5】

いくつかの実施形態において、PDE 4 酵素阻害活性を有する化合物 (S) - N - [5

50

－ [1－ (3－エトキシ－4－メトキシフェニル)－2－ (メチルスルホニル) エチル]
 － 4,6－ジオキソ－5,6－ジヒドロ－4H－チエノ [3,4－c] ピロール－1－イル]
 アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、Cu K α を用いた放射条件下のX線粉末回折 (XRPD)
 パターンにおいて、回折角 2θ 、格子面間隔 d 、回折ピークの相対強度が約以下のとおり
 である。

【0216】

【表13】

2θ (°)	格子面間隔 d (Å)	強度 (%)
8.3	10.6	83.5
11.9	7.5	19.8
13.8	6.4	57.1
14.5	6.1	60.4
15.1	5.9	29.7
16.8	5.3	100.0
17.2	5.1	45.1
17.9	5.0	23.1
18.7	4.8	56.0
19.3	4.6	31.9
20.2	4.4	19.8
21.6	4.1	63.7
22.3	4.0	17.6
23.1	3.9	98.9
23.9	3.7	25.3
24.4	3.7	71.4
25.8	3.5	27.5
27.5	3.2	26.4
30.4	2.9	23.1

【0217】

別の態様によれば、本開示は、実質的に図1に示されるX線粉末回折 (XRPD) パタ
 ーンを有する、PDE4酵素阻害活性を有する化合物 (S)－N－ [5－ [1－ (3－エ
 トキシ－4－メトキシフェニル)－2－ (メチルスルホニル) エチル]－4,6－ジオキソ
 －5,6－ジヒドロ－4H－チエノ [3,4－c] ピロール－1－イル] アセトアミドの結
 晶形ⅠⅠに関する。

【0218】

いくつかの実施形態において、PDE4酵素阻害活性を有する化合物 (S)－N－ [5
 － [1－ (3－エトキシ－4－メトキシフェニル)－2－ (メチルスルホニル) エチル]
 － 4,6－ジオキソ－5,6－ジヒドロ－4H－チエノ [3,4－c] ピロール－1－イル]
 アセトアミドの結晶形ⅠⅠは、実質的に図1に示される、Cu K α を用いた放射条件下の
 X線粉末回折 (XRPD) パターンを有する。

【0219】

また別の態様によれば、本開示は、化合物 (S)－N－ [5－ [1－ (3－エトキシ－
 4－メトキシフェニル)－2－ (メチルスルホニル) エチル]－4,6－ジオキソ－5,6
 －ジヒドロ－4H－チエノ [3,4－c] ピロール－1－イル] アセトアミドの結晶形ⅠⅠ
 又は化合物 (S)－N－ [5－ [1－ (3－エトキシ－4－メトキシフェニル)－2－ (

メチルスルホニル) エチル] - 4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ [3,4-c] ピロール-1-イル] アセトアミドの結晶形 I I を含む医薬組成物を有効量で前記方法を必要とする対象へ投与するステップを含む P D E 4 酵素活性の低下方法であって、前記結晶形 I I X 線粉末回折 (X R P D) パターンにおいて、約 8.3°、13.8°、14.5°、16.8°、18.7°、21.6°、23.1°、24.4° の回折角 2θ で特徴的ピークを有する P D E 4 酵素活性の低下方法に関する。

【0220】

以下、本出願の各態様及びこれらの利点を理解できるように、下記実施例にて本開示を詳細に説明する。しかしながら、なお、以下の実施例は、非限定的なものであり、本願のいくつかの実施形態を説明するためにのみ使用される。

【0221】

実施例

調製実施例

(S) - N - [5 - [1 - (3-エトキシ-4-メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ [3,4-c] ピロール-1-イル] アセトアミドの調製

略語

C D I : 1,1'-カルボニルジイミダゾール

D C M : ジクロロメタン

T H F : テトラヒドロフラン

T F A : トリフルオロ酢酸

D M A P : 4 - (N,N-ジメチルアミノ) ピリジン

T E A : トリエチルアミン

D M F : N,N-ジメチルホルムアミド

D M S O : ジメチルスルホキシド

H O B t : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

D C C : N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド

T B F A : フッ化テトラブチルアンモニウム

E D C · H C l : 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

F m o c : 9-フルオレニルメトキシカルボニル

M O M : メトキシメチル

M E M : メトキシエトキシメチル

M T M : メチルチオメチル

S E M : 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル

T M S E : 2 - (トリメチルシリル) エチル

D I C : N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド

H O A t : 1-ヒドロキシ-7-アゾベンゾトリアゾール

B O P : B O P 試薬 (ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)

C l - H O B t : 6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

D E P B T : 3 - (ジエトキシホスホリルオキシ) - 1,2,3-ベンゾトリアジン-4-オン

H A T U : 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-b] ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスファート

H B T U : 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ヘキサフルオロホスファート

H C T U : O - (6-クロロ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ヘキサフルオロホスファート

H O O B t : 3-ヒドロキシ-1,2,3-ベンゾトリアジン-4 (3H) - オン

PyBOP: ヘキサフルオロリン酸 (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノホスホニウム

TATU: 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドテトラフルオロボラート

TBTU: 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-ベンゾトリアゾリウム3-オキシドテトラフルオロボラート

OMS: メシレート基

OTS: p-トルエンスルホネート基。

【0222】

化合物1

4-メトキシ-3-エトキシベンズアルデヒド

イソバニリン30.5 g、炭酸カリウム55.2 g、ヨードエタン49.9 g、DMF 140 mlを機械的攪拌器及び不活性ガストュブを装備した500 ml三口フラスコに加え、室温で一晩攪拌した。水1400 mlに投入して、酢酸エチルで1回600 mlで2回抽出した。酢酸エチル層を併せて、飽和Na₂CO₃で1回200 mlで3回洗浄し、水200 mlで洗浄し、飽和NaCl 200 mlで洗浄して、無水MgSO₄で乾燥させ、ろ過して、溶媒を蒸発除去し、淡黄色固体を得て、酢酸エチル：石油エーテル=1：4の混合溶媒で再結晶させて、白色の針状結晶32.9 gを得た。MS(m/z):181 [M+1]⁺。

【0223】

化合物2

1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)-N-(トリメチルシリル)エチルアミン

ジメチルスルホン3.7 g、THF 160 mlを磁気攪拌器及び不活性ガストュブを装備した500 ml三口フラスコに加え、-78℃に冷却して、n-ブチルリチウム(2.2 M n-ヘキサン溶液)22 mlを滴下し、滴下終了後、-78℃で保温しながら30分間攪拌して、Aを得た。磁気攪拌器及び不活性ガストュブを装備した250 ml三口フラスコに化合物1 7.1 gを加え、氷塩浴にて冷却し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.06 M THF溶液)43 mlを滴下し、滴下終了後、15分間攪拌して、三フッ化ホウ素エーテル溶液10 mlを滴下し、滴下終了後、5分間攪拌して、Bを得た。BをAに移した後、室温(約1.5時間)までゆっくりと昇温し、1.6 N K₂CO₃溶液200 mlを加えて反応をクエンチングし、30分間攪拌後、分液して、水層をさらに酢酸エチルで1回200 mlで3回抽出し、すべての有機層を併せて、飽和NaCl 200 mlで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させてろ過し、溶媒を蒸発除去し、黄色の泡状固体10 gを得た。

【0224】

化合物3

1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチルアミン

化合物2 10 g、エチルエーテル100 ml、4 N HCl 100 mlを磁気攪拌器を装備した500 ml三口フラスコに加え、室温で30分間攪拌して分液し、有機層を4 N HClにより1回100 mlで3回抽出し、水層を併せて、氷浴下、4 N NaOHでpH=12に調整し、酢酸エチルを用いて1回200 mlで3回抽出し、有機層を併せて、飽和NaCl 200 mlで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させてろ過し、溶媒を蒸発除去し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体1.5 gを得た。¹H NMR(CDCl₃): δ 6.93-6.84(m, 3H), 4.60(d, 1H, J=8 Hz), 4.12(q, 2H, J=4 Hz), 3.87(s, 3H), 3.37-3.21(m, 2H), 2.92(s, 3H), 1.86(s, 2H), 1.48(t, 3H, J=4 Hz); MS(m/z): 274 [M+1]⁺; キラルHPLC(イソフロハノール/n-ヘキサン/シエチルアミン=35/65/0.1, chiracel (登録商標) OJ-Hカラム, 250×4.6 mm, 1.0 mL/min, @234 nm): 15.2 min(R-isomer, 49.8%), 17.3 min(S-isomer, 50.2%)。

【0225】

10

20

30

40

50

化合物 4 a

(S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチルアミン・N-アセチル-L-バリン塩

化合物 3 6.920 g、N-アセチル-L-バリン 2.418 g、無水メタノール 50 ml を磁気攪拌器、還流凝縮装置及び不活性ガストュブを装備した一口フラスコ 100 ml に加え、1 時間加熱還流し、室温で 3 時間攪拌して吸引ろ過し、白色固体を得て、この固体を無水メタノール 25 ml に加えて 1 時間還流し、室温で 3 時間攪拌して吸引ろ過し、白色固体 6.752 g を得た。

【0226】

化合物 4 b

(S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)-エチルアミン

化合物 4 a 6.752 g、ジクロロメタン 150 ml 及び水 150 ml を磁気攪拌器を装備した 250 ml 一口フラスコに加え、氷浴下、5% NaOH 水溶液を滴下して pH = 11 に調整し、分液して、水層をジクロロメタン 150 ml で 1 回抽出し、ジクロロメタン層を得て、飽和 NaCl 100 ml で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させてろ過し、溶媒を蒸発除去し、白色固体 2.855 g (99.0% ee) を得た。MS(m/z): 274 [M+1]⁺; キラル HPLC (イソフロハノール/n-ヘキサン/シエチルアミン = 35/65/0.1, chiralcel (登録商標) OJ-H カラム, 250 × 4.6 mm, 1.0 mL/min, @234 nm): 15.2 min (R-isomer, 0.5%), 17.3 min (S-isomer, 99.5%)。

【0227】

化合物 5

3,4-ジシアノチオフェン

3,4-ジブロモチオフェン 96.8 g、シアン化第一銅 104 g 及び乾燥 DMF 100 ml を機械攪拌、還流凝縮装置及び不活性ガストュブを備えた 2000 ml 三口フラスコに加え、4 時間加熱還流後、室温に冷却し、FeCl₃ · 6H₂O を 1.7 N 塩酸 700 ml に溶解させた溶液 400 g を反応液に加え、60 ~ 70 °C で保温して 30 分間反応させ、十分に冷却した後、DCM 500 ml を加えた。得た反応混合物を 300 ml ずつ分けて、DCM (300 ml × 2) で抽出し、すべての DCM 層を併せた。抽出液を 600 ml ずつ分けて、50 ml × 2 6 N の塩酸、水、飽和 Na₂CO₃ 水溶液及び飽和食塩水溶液を用いて順次洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させてろ過し、溶媒を蒸発除去し、黄色固体を得て、酢酸エチル：石油エーテル = 1：1 の混合溶媒で洗浄し、ろ過して白色固体 21 g を得た。1H NMR(CDCl₃): δ 8.07(s, 2H)。

【0228】

化合物 6

チオフェン-3,4-ジカルボン酸

化合物 5 15.978 g、KOH 43.997 g 及びエチレンアルコール 174 ml を電磁攪拌機及び還流凝縮装置を装備した 500 ml 丸底フラスコに加え、4 時間還流した。冷却後、反応混合物に水 350 ml を加え、エチルエーテル (100 ml × 2) で抽出し、エチルエーテル層を捨て、氷浴で冷却しながら、白色沈殿が発生するまで水層へ過量の濃塩酸を加え、ろ過後、固体をエチルエーテル (約 2000 ml) に溶解して、ろ液をエチルエーテル (300 ml × 3) で抽出し、すべてのエチルエーテル層を併せて、無水 MgSO₄ で乾燥させてろ過し、溶媒を蒸発除去し、白色固体 15 g を得て、水で再結晶させた。1H NMR(DMSO-d₆): δ 10.35(brs, 2H), 8.17(s, 2H); MS(m/z): 171 [M-1]⁺。

【0229】

化合物 7

チオフェン [3,4-c] フラン-1,3-ジオン

化合物 6 15 g 及び無水酢酸 120 ml を、電磁攪拌機、還流凝縮装置及び乾燥管を装備した 250 ml 丸底フラスコに加え、3 時間還流して、溶媒を蒸発除去し、褐色固体

13 gを得た。

【0230】

化合物8

2-ニトロチオフェン-3,4-ジカルボン酸

発煙硝酸（含有量95%）40 mlを電磁攪拌機及び乾燥管を装備した250 ml丸底フラスコに加え、氷浴で0~5℃に冷却し、化合物7 10 gをバッチ式（1回1 g）で加え、添加終了後、この温度で30分間反応させた（黄色固体が析出される）。反応混合物を氷水混合液80 gに投入して、酢酸エチル（100 ml×3）で抽出し、すべての酢酸エチル層を併せて、50 ml×2水及び飽和食塩水溶液を用いて順次洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させてろ過し、溶媒を蒸発除去し、黄色固体10 gを得た。MS(m/z):216 [M-1]⁺。

10

【0231】

化合物9

4-ニトロチオフェン[3,4-c]フラン-1,3-ジオン

化合物8 10 g及び無水酢酸100 mlを、電磁攪拌機、還流凝縮装置及び乾燥管を装備した250 ml丸底フラスコに加え、3時間還流して、溶媒を蒸発除去し、褐色固体9 gを得た。

【0232】

化合物10

(S)-1-ニトロ-5-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-5H-チオフェン[3,4-c]ピロール-4,6-ジオン

20

4-ニトロチオフェン[3,4-c]フラン-1,3-ジオン（化合物9）1.99 g、(S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)-エチルアミン（化合物4b）2.73 g、THF 100 mlを、電磁攪拌機及び乾燥管を装備した250 ml丸底フラスコに加え、室温で一晩攪拌した。CDI 1.944 gを加え、油浴で2時間還流した。室温まで放冷した後、酢酸エチル200 ml及び水150 mlを加えて抽出し、分液して有機層を0.5 N HCl 100 mlで洗浄し、飽和NaCl 100 mlで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させてろ過し、溶媒を蒸発除去し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、淡黄色固体3.485 gを得た。MS(m/z):453 [M-1]⁺。

30

【0233】

化合物11

(S)-1-アミノ-5-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-5H-チオフェン[3,4-c]ピロール-4,6-ジオン

(S)-1-ニトロ-5-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-5H-チオフェン[3,4-c]ピロール-4,6-ジオン2.27 g及びTHF 100 mlを電磁攪拌機、還流凝縮装置及び乾燥管を装備した250 ml丸底フラスコに加え、加熱して還流し、還元鉄粉1.4 gを加え、2時間還流した。吸引ろ過して、ろ液を蒸発除去し、酢酸エチル200 ml及び水150 mlを加えて抽出し、分液して有機層を水100 ml、飽和NaCl 100 mlで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させてろ過し、溶媒を蒸発除去し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、黄褐色固体1.53 gを得た。MS(m/z):425 [M+1]⁺。

40

【0234】

化合物12

(S)-N-(5-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チオフェン[3,4-c]ピロール-1-イル)アセトアミド

方法1

(S)-1-アミノ-5-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-5H-チオフェン[3,4-c]ピロール-4,6-ジオン0

50

・ 1 g、DMA P 0.005 g 及び無水酢酸 10 ml を、電磁攪拌機、還流凝縮装置及び乾燥管を装備した 50 ml 丸底フラスコに加え、60℃に加熱して、6時間攪拌した。溶媒を蒸発除去し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 0.022 g を得た。

【0235】

方法 2

(S)-1-アミノ-5-(1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル)-5H-チオフェン[3,4-c]ピロール-4,6-ジオン 0.1 g 及びピリジン 5 ml を電磁攪拌機、還流凝縮装置及び乾燥管を装備した 50 ml 丸底フラスコに加え、氷浴下、塩化アセチル 0.2 ml を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発除去し、酢酸エチル 50 ml 及び水 20 ml を加えて抽出し、分液して有機層を 2 N HCl 20 ml、飽和 NaCl 20 ml で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させてろ過し、溶媒を蒸発除去し、カラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 0.083 g を得た。MS(m/z):465 [M-1]⁺;キラルHPLC(無水エタノール／n-ヘキサン／シエチルアミン=40/60/0.1,chiralcel (登録商標) OJ-Hカラム,250×4.6 mm,1.0 mL/min,@230 nm):9.8 min(R-isomer, 1.2%), 13.8 min(S-isomer, 98.8%)。1H NMR(CDCl₃):δ 9.27(s, 1H),7.30(s, 1H),7.07(s, 1H),7.05(s, 1H),6.81(d, 1H, J=6 Hz),5.81(dd, 1H, J=3Hz, J=7Hz),4.54(dd, 1H, J=8Hz, J=11Hz),4.08(q, 2H, J=3Hz),3.84(s, 3H),3.73(dd, 1H, J=8Hz, J=11Hz),2.86(s, 3H),2.27(s, 3H),1.45(t, 3H, J=5Hz)。

【0236】

実施例 1

結晶形 II の調製

(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミド 0.356 g を酢酸エチル 40 ml に溶解し、室温で攪拌して完全に溶解させた。ろ過後、ろ液を 60℃に昇温し、常圧・等温で結晶性粉末が析出するまで蒸発させた。ろ過して真空乾燥させ、白色固体粉末 0.190 g (収率 53%) として、(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形 II を得た。

【0237】

実施例 2

X線粉末回折 (XRPD)

X線粉末回折 (XRPD) 測定のパラメータは以下のとおりである。Cu 陽極 (40 mA, 45 kV) が配置された BRUKER D8 Advance X線粉末回折装置を用いて、X線粉末回折 (XRPD) パターンを取得した。走査範囲 2-Theta=2~40°、ステップ 0.02°、走査速度 8°/分間。

【0238】

実施例 1 の前記方法で調製した (S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形 II の X線粉末回折 (XRPD) パターンは図 1 に示される。

【0239】

(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形 II の X線粉末回折 (XRPD) パターンは、8.3±0.2°、11.9±0.2°、13.8±0.2°、14.5±0.2°、15.1±0.2°、16.8±0.2°、17.2±0.2°、17.9±0.2°、18.7±0.2°、19.3±0.2°、20.2±0.2°、21.6±0.2°、2

2.3±0.2°、23.1±0.2°、23.9±0.2°、24.4±0.2°、25.8±0.2°、27.5±0.2°、30.4±0.2°では、特徴的ピークがあり、ほかの角度では、明らかな回折ピークがない。

【0240】

実施例3

示差走査熱量測定法（DSC）による測定

示差走査熱量測定法（DSC）による測定のパラメータは以下のとおりである。日本精工社製のSII 6220示差走査熱量測定装置（DSC）を用いて、昇温過程におけるサンプルの吸放熱情報を取得した。昇温速度10℃/min、窒素ガス保護とした。

【0241】

実施例1の前記方法で調製した（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIのDSC曲線は図2に示される。

【0242】

昇温過程において、結晶形IIは、174.2±6℃（ピーク融点）で1つの吸熱溶融ピークを有する。

実施例4

熱重量分析法（TGA）による測定

熱重量分析法（TGA）による測定のパラメータは以下のとおりである。日本精工社製のSII 6200熱重量分析装置（TG）を用いて、昇温過程におけるサンプルの減量情報を取得した。昇温速度10℃/min、窒素ガス保護とした。

【0243】

実施例1の前記方法で調製した（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIのTGA曲線は図3に示される。

【0244】

結晶形IIは、溶融するまで加熱したときに、0.3%減量した。溶融前にいずれの吸放熱ピークもなく、このことから、0.3%の減量が吸着水又は溶媒に由来することを示している。結晶形IIは、水合物でも溶媒和物でもない。

【0245】

実施例5

赤外線スペクトル（IR）

赤外線測定のパラメータは以下のとおりである。試験装置はPerkinElmer, Spectrum 65である。

【0246】

実施例1の前記方法で調製した（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIの赤外線スペクトル（IR）は図4に示される。

【0247】

実施例1の前記方法で調製した（S）-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIでは、赤外線スペクトル（IR）において、吸収ピーク位置及び強度は約以下のとおりである。

【0248】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

吸収ピーク位置 (c m ⁻¹)	吸収ピーク強度 (%)
3 4 5 3. 2	7 0. 2 6
3 2 4 1. 4 3	4 8. 7 3
3 1 8 0. 1 7	7 1. 7 5
3 0 8 3. 2 4	7 6. 8 1
3 0 2 7. 4 5	6 3. 7 6
3 0 0 6. 1 7	6 1. 8 7
2 9 8 4. 6 1	6 6. 7 9
2 9 5 7. 8 8	6 6. 9
2 9 2 9. 8 6	6 0. 2 4
2 8 7 4. 1 3	7 2. 9 2
2 8 3 8. 3	7 3. 9 7
1 7 6 2. 1 6	3 5. 2 5
1 7 1 1. 2 8	6. 9 3
1 6 9 6. 9 1	1 6. 6 8
1 5 8 9. 8 7	1 7. 9 9
1 5 5 6. 4 9	3 2. 0 2
1 5 1 9. 4 1	2 5. 3 7
1 5 0 1. 0 4	4 4. 5 6
1 4 7 4. 8 3	6 2. 3 9
1 4 6 2. 2 7	6 4. 9 1
1 4 4 4. 2 3	6 4. 4 1
1 4 3 4. 6 2	5 8. 5 2
1 3 9 2. 3 9	4 1. 1 4
1 3 7 0. 6 4	4 9. 6
1 3 3 4. 3 8	2 0. 7 5
1 2 9 0. 8 8	1 1. 9
1 2 6 1. 4 4	2 2. 7 2
1 2 3 9. 7 8	1 6. 7 3
1 1 8 6. 3 3	7 2. 4 9
1 1 6 5. 4 7	6 5. 7 6
1 1 3 9. 3 1	1 9. 7 8
1 0 9 0. 2 6	2 8. 3 4
1 0 4 1. 9 6	5 0. 1 2
1 0 2 4. 9 7	5 1. 3 9
1 0 1 3. 6 8	5 4. 3 6
9 8 7. 2 9	6 9. 8 6
9 7 4. 9 7	5 4. 3
8 9 3. 3 3	6 1. 7 7
8 8 4. 2 1	8 6. 9 4
8 5 3. 9	6 3. 5
8 2 1. 4 1	7 4. 9
8 0 7. 5 9	7 7. 1 6

10

20

30

40

50

吸収ピーク位置 (cm ⁻¹)	吸収ピーク強度 (%)
772.11	68.12
763.87	64.75
733.78	56.35
717.63	35.54
698.77	65.19
645.374	65.19
605.85	69.96
582.92	80.93
560.18	81.03
538.81	63.92
526.24	69.09
511.55	77.6
485.9	62.86
453.09	63.17

10

【0249】

実施例6

高温安定性

実施例1の前記方法で調製した(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIを40℃の密閉オープンに入れて、1ヶ月後、取り出して液体クロマトグラフィー及びDSCによる測定を行った。関連物質及び結晶形の結果を表1に示す。試験結果から分かるように、(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、良好な高温安定性を有する。

20

【0250】

【表15】

表1. 40℃安定性試験結果

元の結晶形	0日目の関連物質含有量 (%)	保存条件	1ヶ月後の関連物質含有量 (%)	1ヶ月保存後の結晶形
II	0.10	40℃	0.12	II

30

【0251】

実施例7

加速安定性

実施例1の前記方法で調製した(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIのサンプルを、40℃、RH=75%の安定性試験箱に入れて、1ヶ月後、取り出して液体クロマトグラフィー及びDSCによる測定を行った。関連物質及び結晶形の結果を表2に示す。試験結果から分かるように、(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形IIは、良好な高温高湿安定性を有する。

40

【0252】

50

【表 1 6】

表 2. 加速条件での安定性試験結果

元の結晶形	0 日目の関連物質含有量 (%)	保存条件	1 ヶ月後の関連物質含有量 (%)	1 ヶ月保存後の結晶形
I I	0. 1 1	4 0℃ RH = 7 5 %	0. 1 1	I I

【0 2 5 3】

実施例 8

光安定性

実施例 1 の前記方法で調製した (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4, 6 - ジオキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 I I を 4 5 0 0 l u x 光試験箱に入れて、1 ヶ月後、取り出して液体クロマトグラフィー及び D S C による測定を行った。関連物質及び結晶形の結果を表 3 に示す。

【0 2 5 4】

【表 1 7】

表 3. 光安定性試験結果

元の結晶形	0 日目の関連物質含有量 (%)	光照射条件	1 ヶ月後の関連物質含有量 (%)	1 ヶ月保存後の結晶形
I I	0. 0 6	4 5 0 0 l u x	0. 1 2	I I

【0 2 5 5】

実施例 9

粉碎安定性

実施例 1 の前記方法で調製した (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4, 6 - ジオキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 I I をガラス製乳鉢に入れて 5 分間粉碎し、粉碎されたサンプルについて X R P D 測定を行った。結晶形の結果を表 4 に示す。結果から明らかなように、(S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4, 6 - ジオキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 I I は良好な粉碎安定性を有する。

【0 2 5 6】

【表 1 8】

表 4. 粉碎安定性の試験結果

元の結晶形	粉碎方式	粉碎後の結晶形
I I	ガラス製乳鉢で 5 分間粉碎	I I

【0 2 5 7】

実施例 1 0

圧力安定性

単発型打錠機を用いて (S) - N - [5 - [1 - (3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルスルホニル) エチル] - 4, 6 - ジオキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [3, 4 - c] ピロール - 1 - イル] アセトアミドの結晶形 I I を打錠した。錠剤の

10

20

30

40

50

直径は6 mm、硬度は25～30 Nである。打錠後の粉末についてDSC測定を行い、結果を図5に示す。結果から明らかなように、結晶形ⅠⅠは良好な安定性を有する。

【0258】

実施例11

エタノール溶液平衡安定性

(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠ 0.2 gをエタノール10 mLに加え、25℃で保温しながら3時間攪拌した。懸濁液をろ過して、湿式固相を乾燥させた後、X線粉末回折(XRPD)測定を行った。結晶形の結果を表5に示す。

10

【0259】

【表19】

表5. 結晶形のエタノール平衡安定性の試験結果

元の結晶形	平衡温度 (℃)	平衡時間 (h)	平衡後の結晶形
ⅠⅠ	25	3	ⅠⅠ

【0260】

実施例12

吸湿性

(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠについて吸湿性研究を行った。飽和塩化アンモニウム水溶液(RH=80%)を容れた乾燥器に重量が平衡になるまで保存した後、吸湿量を測定し、XRPDにより結晶形を検出した。

20

【0261】

実施例1の前記方法で調製した(S)-N-[5-[1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-4,6-ジオキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[3,4-c]ピロール-1-イル]アセトアミドの結晶形ⅠⅠについて測定を行った。

30

【0262】

結晶形ⅠⅠの吸湿性の試験結果を表6に示す。試験結果から分かるように、結晶形ⅠⅠは約吸湿しない。結晶形ⅠⅠは、80%湿度条件で保存後、結晶形が変化しない。

【0263】

【表20】

表6. 吸湿性試験結果

元の結晶形	m A P I (g)	増量 (g)	吸湿量 (%)	吸湿後の結晶形
ⅠⅠ	0.497	-0.001	0	ⅠⅠ

40

【0264】

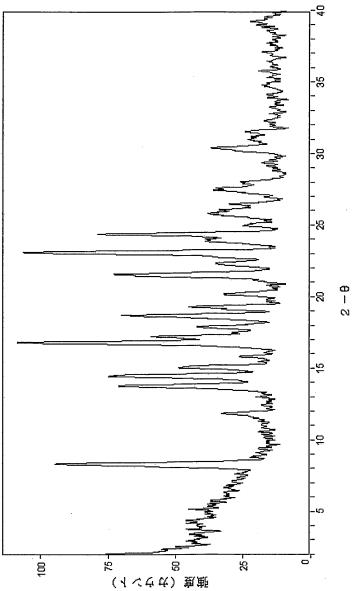
本開示では、第1や第2などのような関係用語は、1つのエンティティ又は操作を別のエンティティ又は操作特別するために過ぎず、これらエンティティ又は操作がこのような関係又は順番を有することを要求又は示唆するとは限らない。

【0265】

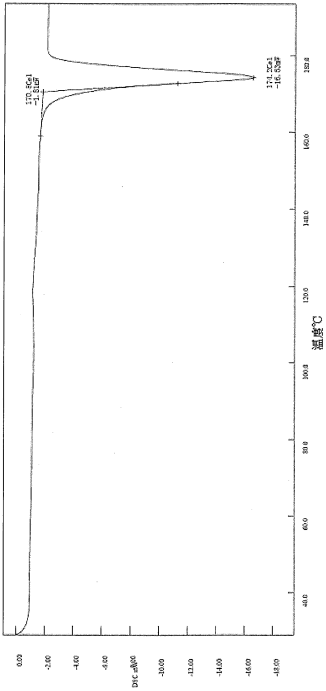
以上から分かるように、例示的に説明するために本開示の特定の実施形態を説明したが、当業者は、本開示の趣旨及び範囲を逸脱することなく、さまざまな変形や改良を行うことができる。これら変形や修正はすべて本開示の添付の特許請求の範囲の範囲に含まれる。

50

【図面】
【図 1】



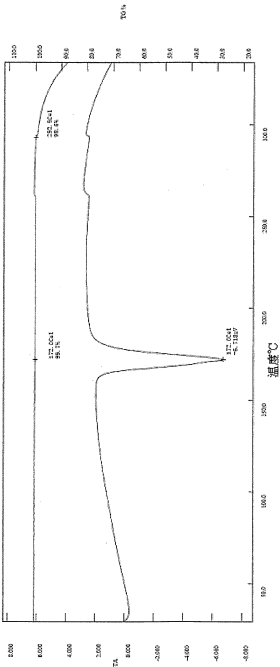
【図 2】



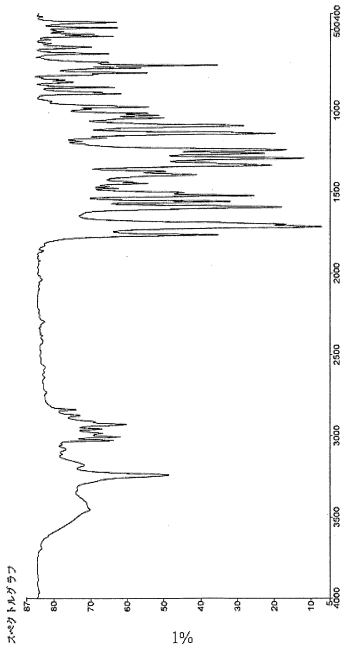
10

20

【図 3】



【図 4】

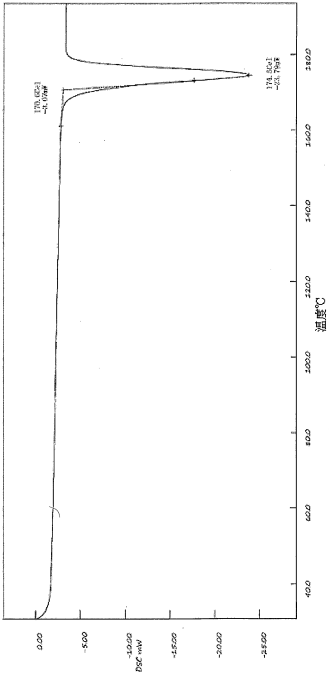


30

40

50

【図 5】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/08	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 K	9/16	(2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/70	(2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/16	
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/70	4 0 1
A 6 1 K	31/407	(2006.01)	A 6 1 K	9/06	
			A 6 1 K	9/48	
			A 6 1 K	31/407	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(72)発明者 王立宇

中華人民共和国 3 0 0 3 0 8 天津市▲東▼▲麗▼区自貿試▲験▼区（空港経済区）中▲環▼西路
8 6 号▲匯▼盈▲産▼▲業▼▲園▼1 2 号楼 2 ▲門▼

(72)発明者 常玉▲クン▼

中華人民共和国 3 0 0 3 0 8 天津市▲東▼▲麗▼区自貿試▲験▼区（空港経済区）中▲環▼西路
8 6 号▲匯▼盈▲産▼▲業▼▲園▼1 2 号楼 2 ▲門▼

審査官 池上 佳菜子

(56)参考文献

特表 2 0 1 2 - 5 2 6 7 3 1 (J P, A)

特表 2 0 2 1 - 5 2 2 3 4 8 (J P, A)

特表 2 0 2 1 - 5 2 3 8 9 1 (J P, A)

特表 2 0 2 1 - 5 2 3 9 3 5 (J P, A)

特表 2 0 2 0 - 5 2 3 2 9 5 (J P, A)

芦澤 一英、他、医薬品の多形現象と晶析の科学，丸善プラネット株式会社，2002年09月20日，第3 0 5 - 3 1 7 頁

芦澤 一英，塩・結晶形の最適化と結晶化技術，Pharm Tech Japan，2002年，Vol.18, No.10, pp.81-96

平山 令明，有機化合物結晶作製ハンドブック - 原理とノウハウ，2008年，pp.36-43

STAHLY, P., 医薬品の塩選択，結晶多形のスクリーニングの重要性について，薬剤学，2006年，Vol.66, No.6, p.435-439

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

C a p l u s / R E G I S T R Y (S T N)