

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 6 月 2 日(02.06.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/084949 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/505 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/083452
- (22) 国際出願日: 2015 年 11 月 27 日(27.11.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2014-240837 2014 年 11 月 28 日(28.11.2014) JP
- (71) 出願人: 興和株式会社(KOWA COMPANY, LTD.)
[JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目
6 番 2 9 号 Aichi (JP).
- (72) 発明者: 柴田 治樹(SHIBATA, Haruki); 〒1890022
東京都東村山市野口町 2-17-43 興和株
式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE
PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT
OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町
1 丁目 3 番 8 号 沢の鶴人形町ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BN, 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,
IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH,
PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユー
ラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨー
ロッパ (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),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: MEDICINE

(54) 発明の名称: 医薬

(57) Abstract: Provided is a medicine for reducing LDL cholesterol. A medicine for reducing LDL cholesterol, which comprises a combination of statin and (S)-trans-{4-[(2-[(1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-ethyl]{5-[2-(methylsulfonyl)ethoxy]pyrimidin-2-yl}amino)-methyl]-4-(trifluoromethyl)phenyl}(ethylamino)methyl)-cyclohexyl} acetate, a salt of the compound or a solvate of the compound or the salt.

(57) 要約: LDL コレステロールを低下させるための医薬の提供。スタチンと、(S)ートランスー
{4-[(2-[(1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]{5-[2-
(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン-2-イル}アミノ)メチル]-
フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物
とを組み合わせる、LDL コレステロールを低下させるための医薬。



WO 2016/084949 A1

明 細 書

発明の名称： 医薬

技術分野

[0001] 本発明は、ＬＤＬコレステロールを低下させるための医薬等に関する。

背景技術

[0002] 近年、食の欧米化により、いわゆる生活習慣病の範疇とされる高ＬＤＬコレステロール血症等の脂質異常症が増加傾向にある。高ＬＤＬコレステロール血症は、冠動脈疾患（coronary artery disease：ＣＡＤ）や脳血管障害などの危険因子であるとされており、日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン２０１２年版」においても、脂質異常症の管理の重要性が示されている。

[0003] 脂質異常症、特に高ＬＤＬコレステロール血症は、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害活性を有するスタチンの登場によりかなり医療満足度の高い疾患領域になった。しかし、多くの大規模臨床試験の結果から、血中ＬＤＬコレステロールをより下げることが冠動脈疾患の予防に繋がること（the lower, the better）が判明し、より厳しい脂質コントロールが求められている一方、スタチンだけでは目標の血中ＬＤＬコレステロール値に到達できない患者も多く、多剤併用も求められるようになっている（非特許文献１）。

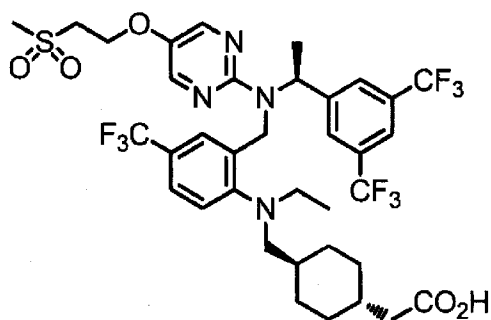
[0004] ところで、コレステロールエステル転送蛋白（ＣＥＴＰ）は主として肝臓及び小腸で産生される分子量６８，０００～７４，０００の疎水性の強い糖蛋白であり、高比重リポ蛋白（ＨＤＬ）中のコレステロールエステルを超低比重リポ蛋白（ＶＬＤＬ）や低比重リポ蛋白（ＬＤＬ）に転送する働きを有している。このことから、トルセトラピブ（特許文献１）やアナセトラピブ（特許文献２）に代表されるＣＥＴＰ阻害剤は、ＨＤＬからＬＤＬへのコレステロール転送を抑制し、血中ＬＤＬコレステロール値の減少をもたらすことが知られている。

[0005] スタチンとＣＥＴＰ阻害剤の併用については既に報告がある（例えば、特

許文献3など)。しかしながら、アナセトラピブに関しスタチン類の一種であるアトルバスタチンとの併用によりnon-HDLコレステロールに対する低下作用が増強されたとする報告（非特許文献2）がある一方で、トルセトラピブに関しアトルバスタチンとの併用ではVLDLコレステロールやLDLコレステロールに対する低下作用の増強が認められていない報告（非特許文献3）もあり、スタチン類とCETP阻害剤の併用による脂質低下作用の増強に関する評価は一定していない。

[0006] なお、下記式(1)：

[0007] [化1]



(1)

[0008] で表される、(S)－トランス－{4－[（{2－[（{1－[3, 5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル] エチル} {5－[2－（メチルスルホニル）エトキシ] ピリミジン－2－イル} アミノ）メチル]－4－（トリフルオロメチル）フェニル}（エチル）アミノ）メチル] シクロヘキシル} 酢酸（以下、本明細書において、ピリミジン化合物（1）と表記する場合がある。）は、コレステロールエステル転送タンパク（CETP: Cholesteryl ester transfer protein）阻害作用等を有し、脂質異常症などの疾患の予防や治療に有用であることが知られている（特許文献4～6）。

しかしながら、ピリミジン化合物（１）とスタチン類との併用についてはこれまで具体的に知られていない。

先行技術文献

特許文献

- [0009] 特許文献1：国際公開第2000/017164号
特許文献2：国際公開第2006/014357号
特許文献3：国際公開第2004/110406号
特許文献4：国際公開第2008/129951号
特許文献5：国際公開第2011/152508号
特許文献6：国際公開第2012/046681号

非特許文献

- [0010] 非特許文献1：日薬理誌，129，267-270（2007）
非特許文献2：Kuhnast S. et al., Eur. Heart J., 2014 Aug 20 publication ahead of print
非特許文献3：Circulation, 117, 2515-2522（2008）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0011] 本発明は、LDLコレステロールを低下させるための医薬を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

- [0012] 本発明者は、斯かる実情に鑑み鋭意検討した結果、スタチン、特にピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と、ピリミジン化合物（1）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とを併用することにより、優れた血中LDLコレステロール低下作用が奏されることを見出し、本発明を完成した。
- [0013] すなわち、本発明は、スタチンと、（S）-トランス- {4- [（ {2- [（ {1- [3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル] エチル} {5- [2-（メチルスルホニル）エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ）メチル] -4-（トリフルオロメチル）フェニル}（エチル）アミノ）メチル

ル] シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とを組み合わせる、LDLコレステロールを低下させるための医薬を提供するものである。

[0014] また、本発明は、LDLコレステロールの低下を目的としてスタチンと組み合わせる、(S)ートランスー{4ー[(2ー[(1ー[3, 5ービス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル){5ー[2ー(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジンー2ーイル}アミノ)メチル]ー4ー(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する、LDLコレステロールを低下させるための医薬を提供するものである。

[0015] さらに、本発明は、LDLコレステロールの低下を目的として(S)ートランスー{4ー[(2ー[(1ー[3, 5ービス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル){5ー[2ー(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジンー2ーイル}アミノ)メチル]ー4ー(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル}酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と組み合わせる、スタチンを含有するLDLコレステロールを低下させるための医薬を提供するものである。

発明の効果

[0016] スタチンとピリミジン化合物(1)若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の組み合わせは優れた血中LDLコレステロール低下作用を有し、脂質異常症、特に高LDLコレステロール血症の予防及び／又は治療に有用である。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]参考例1中、1ー3で得られたピリミジン化合物(1) 塩酸塩の結晶の粉末X線回折パターンを示す図である。

[図2]参考例1中、1ー3で得られたピリミジン化合物(1) 塩酸塩の結晶の熱分析測定(TG-DTA測定)データを示す図である。

発明を実施するための形態

[0018] 本明細書は、これらに何ら限定されるものではないが、例えば以下の態様

の発明を開示する。

[1] スタチンと、(S)－トランス－{4－[({2－[({1－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} {5－[2－(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ)メチル]－4－(トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を組み合わせてなる、LDLコレステロールを低下させるための医薬。

[2] スタチンと(S)－トランス－{4－[({2－[({1－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} {5－[2－(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ)メチル]－4－(トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とを共に含有する配合剤(combination drug)の形態である、[1]に記載の医薬。

[3] スタチンを含有する製剤と、(S)－トランス－{4－[({2－[({1－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} {5－[2－(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ)メチル]－4－(トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する製剤の組み合わせを含むキット製剤の形態である、[1]に記載の医薬。

[4] LDLコレステロールの低下を目的として(好適には、脂質異常症の予防及び／又は治療を目的として；さらに好適には、高コレステロール血症の予防及び／又は治療を目的として)スタチンと組み合わせて投与される、(S)－トランス－{4－[({2－[({1－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} {5－[2－(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ)メチル]－4－(トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する、LDLコレステロールを低下させるための医薬。

[5] LDLコレステロールを低下させるための医薬品であって、下記の（A）及び（B）；

（A）（S）－トランス－{4－[（{2－[（{1－[3，5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル]エチル} {5－[2－（メチルスルホニル）エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ）メチル]－4－（トリフルオロメチル）フェニル}（エチル）アミノ）メチル]シクロヘキシル}酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する、LDLコレステロールを低下させるための医薬；

（B）前記医薬を、スタチンと組み合わせて投与することを指示する指示書；

を含む医薬品の形態である、[4]記載の医薬。

[6] LDLコレステロールの低下を目的として（好適には、脂質異常症の予防及び／又は治療を目的として；さらに好適には、高コレステロール血症の予防及び／又は治療を目的として）（S）－トランス－{4－[（{2－[（{1－[3，5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル]エチル} {5－[2－（メチルスルホニル）エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ）メチル]－4－（トリフルオロメチル）フェニル}（エチル）アミノ）メチル]シクロヘキシル}酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と組み合わせて投与される、スタチンを含有する、LDLコレステロールを低下させるための医薬。

[7] LDLコレステロールを低下させるための医薬品であって、下記の（A）及び（B）；

（A）スタチンを含有する、LDLコレステロールを低下させるための医薬；

（B）前記医薬を、（S）－トランス－{4－[（{2－[（{1－[3，5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル]エチル} {5－[2－（メチルスルホニル）エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ）メチル]－4－（トリフルオロメチル）フェニル}（エチル）アミノ）メチル]シクロヘキシル}

ル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と組み合わせて投与することを指示する指示書；

を含む医薬品の形態である、〔6〕記載の医薬。

〔8〕スタチンが、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、〔1〕～〔7〕のいずれか記載の医薬。

〔9〕スタチンが、アトルバスタチン、ピタバスタチン若しくはそれらの塩又はそれらの溶媒和物である、〔1〕～〔7〕のいずれか記載の医薬。

〔10〕スタチンが、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である、〔1〕～〔7〕のいずれか記載の医薬。

[0019] 〔11〕(S)－トランス－{4－[({2－[({1－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} {5－[2－(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ)メチル]－4－(トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が、以下の<A>～<K>から選ばれるいずれかである、〔1〕～〔10〕のいずれか記載の医薬。

<A> (S)－トランス－{4－[({2－[({1－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} {5－[2－(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ)メチル]－4－(トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸の塩酸塩；

 1塩酸塩である、<A>記載の塩酸塩；

<C> (S)－トランス－{4－[({2－[({1－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} {5－[2－(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ)メチル]－4－(トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸塩酸塩の結晶；

<D> 1 塩酸塩である、<C>記載の結晶；

<E>銅K α 線の照射で得られる粉末X線回折パターンが、 $14.0 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $18.3 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $20.5 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $21.8 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $23.3 \pm 0.2^\circ$ 付近及び $24.0 \pm 0.2^\circ$ 付近よりなる群から選ばれる1以上の回折角（ 2θ ）にピークを有する、<C>又は<D>記載の結晶；

<F>銅K α 線の照射で得られる粉末X線回折パターンが、 $20.5 \pm 0.2^\circ$ 付近の回折角（ 2θ ）にピークを有する、<C>又は<D>記載の結晶；

<G>銅K α 線の照射で得られる粉末X線回折パターンが、 $18.3 \pm 0.2^\circ$ 付近及び $20.5 \pm 0.2^\circ$ 付近の回折角（ 2θ ）にピークを有する、<C>又は<D>記載の結晶；

<H>銅K α 線の照射で得られる粉末X線回折パターンが、 $14.0 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $18.3 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $20.5 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $21.8 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $23.3 \pm 0.2^\circ$ 付近及び $24.0 \pm 0.2^\circ$ 付近の回折角（ 2θ ）にピークを有する、<C>又は<D>記載の結晶；

<I>銅K α 線の照射で得られる粉末X線回折パターンが、図1に示されたものと実質的に同一である、<C>又は<D>記載の結晶；

<J>示差熱分析（DTA）において、 $162 \pm 5.0^\circ\text{C}$ 付近に吸熱ピークを有する、<C>～<I>のいずれかに記載の結晶；

<K>熱分析測定（示差熱分析（DTA）及び熱質量測定（TG））結果が、図2に示されたものと実質的に同一である、<C>～<I>のいずれかに記載の結晶。

[0020] [12] 脂質異常症（好適には、高コレステロール血症）の患者又は脂質異常症（好適には、高コレステロール血症）のおそれのある者に、スタチンと、（S）-トランス- $\{4-[(2-[(1-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]エチル\}$ （5-[2-（メチルスルホニル）エト

キシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与する工程を含む、脂質異常症 (好適には、高コレステロール血症) の予防及び/又は治療方法。

[13] スタチンが、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、

[12] 記載の方法。

[14] スタチンが、アトルバスタチン、ピタバスタチン若しくはそれらの塩又はそれらの溶媒和物である、[12] 記載の方法。

[15] スタチンが、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である、[12] 記載の方法。

[0021] [16] (S) -トランス- {4- [({2- [({1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5- [2- (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が、上記の<A>~<K>から選ばれるいずれかである、[12] ~ [15] のいずれか記載の方法。

[0022] [17] LDLコレステロールを低下させるための医薬 (好適には、脂質異常症の予防及び/又は治療剤; さらに好適には、高コレステロール血症の予防及び/又は治療剤) の製造のための、スタチンと、(S) -トランス- {4- [({2- [({1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5- [2- (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の組み合わせの使用。

[18] スタチンと組み合わせて投与されるLDLコレステロールを低下させるための医薬 (好適には、脂質異常症の予防及び/又は治療剤; さらに好

適には、高コレステロール血症の予防及び／又は治療剤)の製造のための、

(S) -トランス- {4 - [({2 - [({1 - [3, 5 -ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の使用。

[19] (S) -トランス- {4 - [({2 - [({1 - [3, 5 -ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と組み合わせて投与されるLDLコレステロールを低下させるための医薬 (好適には、脂質異常症の予防及び／又は治療剤; さらに好適には、高コレステロール血症の予防及び／又は治療剤)の製造のための、スタチンの使用。

[20] スタチンが、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、

[17] ~ [19] のいずれか記載の使用。

[21] スタチンが、アトルバスタチン、ピタバスタチン若しくはそれらの塩又はそれらの溶媒和物である、[17] ~ [19] のいずれか記載の使用。

[22] スタチンが、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である、[17] ~ [19] のいずれか記載の使用。

[0023] [23] (S) -トランス- {4 - [({2 - [({1 - [3, 5 -ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が、上記の<A>~<K>から選ばれる

いずれかである、[17]～[22]のいずれか記載の使用。

[0024] [24] LDLコレステロールを低下させるための（好適には、脂質異常症の予防及び／又は治療のための；さらに好適には、高コレステロール血症の予防及び／又は治療のための）、スタチンと、（S）－トランス－{4－[（{2－[（{1－[3, 5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル]エチル} {5－[2－（メチルスルホニル）エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ）メチル]－4－（トリフルオロメチル）フェニル}（エチル）アミノ）メチル]シクロヘキシル}酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の組み合わせ。

[25] LDLコレステロールの低下を目的として（好適には、脂質異常症の予防及び／又は治療を目的として；さらに好適には、高コレステロール血症の予防及び／又は治療を目的として）スタチンと組み合わせて投与するための、（S）－トランス－{4－[（{2－[（{1－[3, 5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル]エチル} {5－[2－（メチルスルホニル）エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ）メチル]－4－（トリフルオロメチル）フェニル}（エチル）アミノ）メチル]シクロヘキシル}酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物。

[26] LDLコレステロールの低下を目的として（好適には、脂質異常症の予防及び／又は治療を目的として；さらに好適には、高コレステロール血症の予防及び／又は治療を目的として）（S）－トランス－{4－[（{2－[（{1－[3, 5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル]エチル} {5－[2－（メチルスルホニル）エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ）メチル]－4－（トリフルオロメチル）フェニル}（エチル）アミノ）メチル]シクロヘキシル}酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と組み合わせて投与するための、スタチン。

[27] スタチンが、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、

[24] ~ [26] のいずれか記載の化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物。

[28] スタチンが、アトルバスタチン、ピタバスタチン若しくはそれらの塩又はそれらの溶媒和物である、[24] ~ [26] のいずれか記載の化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物。

[29] スタチンが、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である、[24] ~ [26] のいずれか記載の化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物。

[0025] [30] (S) - トランス - {4 - [({2 - [({1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が、上記の<A> ~ <K>から選ばれるいずれかである、[24] ~ [29] のいずれか記載の化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物。

[0026] 本明細書において「スタチン」としては、異なる種類のスタチンの1種又は2種以上を用いればよく、具体的には例えば、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン若しくはそれらの塩又はそれらの溶媒和物が挙げられ、これらの1種又は2種以上を組み合わせる用いることができる。

[0027] 本明細書において「ロバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物」には、ロバスタチンそのもののほか、ロバスタチンの薬学上許容される塩（ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；フェネチルアミン塩等の有機アミン塩；アンモニウム塩等）、さらにはロバスタチンやその薬学上許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物も含まれ、これらの1種又は2種以上を組み合わせ使用できる。

ロバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、ロバスタチ

ン（化学名：[1S-[1 α (R*), 3 α , 7 β , 8 β (2S*, 4S*), 8a β]]-1, 2, 3, 7, 8, 8a-hexahydro-3, 7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1-naphthalenyl 2-methylbutanoate) が好ましい。

ロバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は公知の化合物であり、例えば、米国特許第4 2 3 1 9 3 8号明細書等に記載の方法により製造することができる。

[0028] ロバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の投与量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定することができるが、例えば、1日あたり、ロバスタチンのフリー体換算で1～160mg、より好適には5～120mg、特に好適には10～80mgを1回又は2回以上に分けて服用するのが好ましい。

[0029] 本明細書において「プラバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物」には、プラバスタチンそのもののほか、プラバスタチンの薬学上許容される塩（ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；フェネチルアミン塩等の有機アミン塩；アンモニウム塩等）、さらにはプラバスタチンやその薬学上許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物も含まれ、これらの1種又は2種以上を組み合わせ使用できる。

プラバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、プラバスタチンナトリウム（化学名：Monosodium(3R, 5R)-3, 5-dihydroxy-7-[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-6-hydroxy-2-methyl-8[-(2S)-2-methylbutanoyloxy]-1, 2, 6, 7, 8, 8a-hexahydronaphthalen-1-yl]heptanoate) が好ましい。

プラバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は公知の化合物であり、例えば、特開昭57-2240号公報、米国特許第4 3 4 6 2 2 7号明細書等に記載の方法により製造することができる。

[0030] プラバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の投与量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定することができるが、例えば、1日あたり、プラバスタチンナトリウム換算で1～1

60 mg、より好適には2～120 mg、特に好適には5～80 mgを1回又は2回以上に分けて服用するのが好ましい。

[0031] 本明細書において「シンバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物」には、シンバスタチンそのもののほか、シンバスタチンの薬学上許容される塩（ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；フェネチルアミン塩等の有機アミン塩；アンモニウム塩等）、さらにはシンバスタチンやその薬学上許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物も含まれ、これらの1種又は2種以上を組み合わせて使用できる。

シンバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、シンバスタチン（化学名：(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-8-[2-[(2R, 4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]-3, 7-dimethyl-1, 2, 3, 7, 8, 8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2, 2-dimethylbutanoate）が好ましい。

シンバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は公知の化合物であり、例えば、米国特許第4444784号明細書等に記載の方法により製造することができる。

[0032] シンバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の投与量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定することができるが、例えば、1日あたり、シンバスタチンのフリー体換算で1～160 mg、より好適には2～120 mg、特に好適には5～80 mgを1回又は2回以上に分けて服用するのが好ましい。

[0033] 本明細書において「フルバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物」には、フルバスタチンそのもののほか、フルバスタチンの薬学上許容される塩（ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；フェネチルアミン塩等の有機アミン塩；アンモニウム塩等）、さらにはフルバスタチンやその薬学上許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物も含まれ、これらの1種又は2種以上を組み合わせて使用できる。

フルバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、フルバスタチンナトリウム（化学名：(±)-(3R, 5R, 6E)-sodium-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(1-methylethyl)-1H-indol-2-yl]-3, 5-dihydroxy-6-heptenoate）が好ましい。

フルバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は公知の化合物であり、例えば、特表昭60-500015号公報、米国特許第5354772号明細書等に記載の方法により製造することができる。

[0034] フルバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の投与量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定することができるが、例えば、1日あたり、フルバスタチンのフリー体換算で1～160mg、より好適には5～120mg、特に好適には10～80mgを1回又は2回以上に分けて服用するのが好ましい。

[0035] 本明細書において「アトルバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物」には、アトルバスタチンそのもののほか、アトルバスタチンの薬学上許容される塩（ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；フェネチルアミン塩等の有機アミン塩；アンモニウム塩等）、さらにはアトルバスタチンやその薬学上許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物も含まれ、これらの1種又は2種以上を組み合わせ使用できる。

アトルバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、アトルバスタチンカルシウム水和物（化学名：(-)-Monocalcium bis[(3R, 5R)-7-[2-(4-fluorophenyl-5-isopropyl-3-phenyl-4-phenylcarbamoyl-1H-pyrrol-1-yl)-3, 5-dihydroxyheptanoate]trihydrate}）が好ましい。

アトルバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は公知の化合物であり、例えば、特開平3-58967号公報、米国特許第5273995号明細書等に記載の方法により製造することができる。

[0036] アトルバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の投与量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定するこ

とができるが、例えば、1日あたり、アトルバスタチンのフリー体換算で1～160mg、より好適には2～120mg、特に好適には5～80mgを1回又は2回以上に分けて服用するのが好ましい。

[0037] 本明細書において「ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物」には、ピタバスタチンそのもののほか、ピタバスタチンの薬学上許容される塩（ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；フェネチルアミン塩等の有機アミン塩；アンモニウム塩等）、さらにはピタバスタチンやその薬学上許容される塩と水やアルコール等との溶媒和物も含まれ、これらの1種又は2種以上を組み合わせ使用できる。

ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、ピタバスタチンのカルシウム塩又はその水和物が好ましく、ピタバスタチンカルシウム（化学名：(+)—monocalcium bis[(3R, 5S, 6E)—7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)—3-quinolyl]—3, 5-dihydroxy-6-heptenoate}）又はその水和物（特に、5水和物（pentahydrate））が特に好ましい。

ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は公知の化合物であり、例えば、特開平1-279866号公報、米国特許第5856336号明細書等に記載の方法により製造することができる。

[0038] ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の投与量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定することができるが、例えば、1日あたり、ピタバスタチンカルシウム換算で0.1～16mg、より好適には0.5～8mg、特に好適には1～4mgを1回又は2回以上に分けて服用するのが好ましい。

[0039] 本明細書において「ロスバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物」には、ロスバスタチンそのもののほか、ロスバスタチンの薬学上許容される塩（ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；フェネチルアミン塩等の有機アミン塩；アンモニウム塩等）、さらにはロスバスタチンやその薬学上許容される塩

と水やアルコール等との溶媒和物も含まれ、これらの１種又は２種以上を組み合わせて使用できる。

ロスバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物としては、ロスバスタチンカルシウム（化学名：Monocalcium bis ((3R, 5S, 6E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methanesulfonyl(methyl)amino]pyrimidin-5-yl]-3, 5-dihydroxyhept-6-enoate)) が好ましい。

ロスバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物は公知の化合物であり、例えば、特開平５－１７８８４１号公報、米国特許第５２６０４４０号明細書等に記載の方法により製造することができる。

[0040] ロスバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の投与量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定することができるが、例えば、１日あたり、ロスバスタチンのフリー体換算で０．５～８０ｍｇ、より好適には１～６０ｍｇ、特に好適には２．５～４０ｍｇを１回又は２回以上に分けて服用するのが好ましい。

[0041] スタチンとしては、ピリミジン化合物（１）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と組み合わせた際に優れた血中ＬＤＬコレステロール低下作用を得る観点から、アトルバスタチン、ピタバスタチン若しくはそれらの塩又はそれらの溶媒和物が好ましく、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が特に好ましい。後記試験例から明らかとなおり、スタチンとしてピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を用いることにより、ピリミジン化合物（１）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物との併用によって血中ＬＤＬコレステロール低下作用の相乗的な増強が認められる。

[0042] （Ｓ）－トランス－{４－[（{２－[（{１－[３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル]エチル} {５－[２－（メチルスルホニル）エトキシ]ピリミジン－２－イル}アミノ）メチル]－４－（トリフルオロメチル）フェニル}（エチル）アミノ）メチル]シクロヘキシル}酢酸（ピリミジン化合物（１））は、前記式（１）で表される公知の化合物であり、例えば、特許文献５、特許文献６に開示の方法により製造することができる。こ

これらの文献の記載は、本明細書において参照により引用する。

- [0043] 本明細書において「(S) - トランス - {4 - [({2 - [({1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物」には、ピリミジン化合物 (1) そのもののほか、ピリミジン化合物 (1) の薬学上許容される塩、さらにはピリミジン化合物 (1) やその薬学上許容される塩と、水やアルコール等との溶媒和物も含まれる。薬学上許容される塩としては特に限定されないが、例えば酸付加塩や塩基付加塩等が挙げられる。具体的には、酸付加塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩のような無機酸との酸付加塩；安息香酸塩、メタンサルホン酸塩、エタンサルホン酸塩、ベンゼンサルホン酸塩、p - トルエンサルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、酢酸塩等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。また、塩基付加塩としてはナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の金属塩；アンモニア、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、コリジン、ルチジン等のアミンとの塩；リシン、アルギニン、シンコニン、シンコニジン等の有機塩基との塩基付加塩等が挙げられる。

ピリミジン化合物 (1) の塩としては、優れた血中LDLコレステロール低下作用を得る観点から、塩酸塩が好ましい。

- [0044] また、別の観点から、ピリミジン化合物 (1) の塩としては、塩酸塩 (好適には、1 塩酸塩) が好ましく、塩酸塩の結晶 (好適には、1 塩酸塩の結晶) がより好ましい。ピリミジン化合物 (1) のフリー体は結晶化が困難であるところ、本出願人は、別途、種々の塩の中でも塩酸塩とした場合に熱安定性に優れた結晶が得られることを見出し、特許出願を行った (2014年5月30日付の国際出願 (PCT/JP2014/064372))。なお、本出願明細書の記載は、本明細書において参照により引用する。

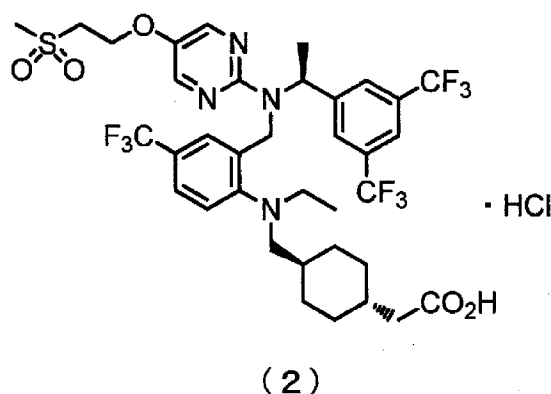
従って、ピリミジン化合物（１）の塩として、塩酸塩、特に塩酸塩の結晶を用いる場合には、熱安定性が良好で、品質の良好な医薬を得ることができるという利点、さらには安定して優れた血中ＬＤＬコレステロール低下作用が得られるという利点を有する。また、塩酸塩の結晶は固体状であるため、医薬、特に固形製剤の形態の医薬の製造時において取扱い易いという利点も有する。

以下、ピリミジン化合物（１）の塩酸塩について詳述する。

[0045] ピリミジン化合物（１）の塩酸塩において、塩酸の数は特に限定されず、１塩酸塩、２塩酸塩、３塩酸塩及び４塩酸塩のいずれでもよく、さらにこれらの混合物であってもよいが、安定な酸付加塩として得られる点から１塩酸塩が好ましい。

ピリミジン化合物（１）の塩酸塩としては、下記式（２）：

[0046] [化2]



[0047] で表される、（Ｓ）－トランス－{４－[（{２－[（{１－[３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル]エチル} {５－[２－（メチルスルホニル）エトキシ]ピリミジン－２－イル}アミノ）メチル]－４－（トリフルオロメチル）フェニル}（エチル）アミノ）メチル]シクロヘキシル}酢酸 １塩酸塩が好ましい。

[0048] ピリミジン化合物（１） 塩酸塩の結晶としては、その具体的な結晶形は特に限定されず、異なる結晶形のいずれでもよく、また、これらの混合物であってもよく、さらに、ピリミジン化合物（１） 塩酸塩の非晶質との混合

物であってもよい。

ピリミジン化合物（１） 塩酸塩が結晶であるか否かは、例えばＸ線回折測定（具体的には、粉末Ｘ線回折測定等）、熱分析測定（具体的には、示差熱分析法（ＤＴＡ）、示差走査熱量測定法（ＤＳＣ）等）、偏光性の確認（具体的には、偏光顕微鏡による観察等）、固体ＮＭＲ測定など、結晶性を判断する公知の方法により確認できる。例えば、ある固体状のピリミジン化合物（１） 塩酸塩について銅Ｋ α 線の照射による粉末Ｘ線回折測定を行い、明確なピークが観察される場合には、そのピリミジン化合物（１） 塩酸塩は結晶であると確認できる。なお、結晶性を判断する方法（粉末Ｘ線回折測定法、熱分析法など）は、日本薬局方、米国薬局方、欧州薬局方等の記載を参考に実施できる。

また、これらの結晶の確認は他の成分の共存下で行ってもよい。例えば、ピリミジン化合物（１）の塩酸塩、及び製薬上許容される担体を含有する固形状の医薬組成物（錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤など）においては、固形状の医薬組成物を必要に応じて粉碎し、Ｘ線回折測定を行い、ピリミジン化合物（１）の塩酸塩由来のピークが観察される場合には、そのピリミジン化合物（１）の塩酸塩は結晶であると確認できる。

[0049] ピリミジン化合物（１） 塩酸塩の結晶としては、銅Ｋ α 線を照射した場合に得られる粉末Ｘ線回折パターンが、少なくとも $14.0 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $18.3 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $20.5 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $21.8 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $23.3 \pm 0.2^\circ$ 付近及び $24.0 \pm 0.2^\circ$ 付近よりなる群から選ばれる１以上の回折角（ 2θ ）にピークを有する結晶が好ましく、少なくとも $20.5 \pm 0.2^\circ$ 付近の回折角（ 2θ ）にピークを有する結晶がより好ましく、少なくとも $18.3 \pm 0.2^\circ$ 付近及び $20.5 \pm 0.2^\circ$ 付近の回折角（ 2θ ）にピークを有する結晶がさらに好ましく、少なくとも $14.0 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $18.3 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $20.5 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $21.8 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $23.3 \pm 0.2^\circ$

° 付近及び 24.0 ± 0.2 ° 付近の回折角 (2θ) にピークを有する結晶がさらにより好ましく、図 1 に示されたものと実質的に同一である結晶が特に好ましい。

[0050] また、別の観点から、ピリミジン化合物 (1) の塩酸塩の結晶としては、示差熱分析 (DTA) において約 162 ± 5 °C 付近に吸熱ピークを有する結晶が好ましく、熱分析測定 (示差熱分析 (DTA) 及び熱質量測定 (TG)) 結果が図 2 に示されたものと実質的に同一である結晶がより好ましい。

[0051] なお、ピリミジン化合物 (1) の塩酸塩やその結晶は、水和物などの溶媒和物であってもよく、無水物などの非溶媒和物であってもよいが、無水物であるのが好ましい。

[0052] ピリミジン化合物 (1) の塩酸塩及びその結晶は、例えば、それぞれ以下の工程：

(工程 1) ピリミジン化合物 (1) のフリー体からの、塩酸塩の形成

(工程 2) ピリミジン化合物 (1) の塩酸塩からの、結晶の形成

により製造することができる。

以下、各工程に分けて詳述するが、ピリミジン化合物 (1) の塩酸塩やその結晶の製造方法は、以下に記載の方法に何ら限定されるものではない。

[0053] <工程 1：ピリミジン化合物 (1) のフリー体からの、塩酸塩の形成>

本工程は、溶媒存在下、ピリミジン化合物 (1) と塩化水素を共存させて塩酸塩を形成する工程である。具体的には、本工程は、ピリミジン化合物 (1) のフリー体を溶媒に溶解し、塩化水素を供給して塩形成を行う工程である。

[0054] 本工程において、出発原料となるピリミジン化合物 (1) のフリー体は、例えば、特許文献 5 に記載の方法に従って製造することができる。

[0055] 本工程は、溶媒の存在下で行う。溶媒としては、塩酸塩形成に関与しないものであれば特に制限は無いが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、クロロベンゼン、1, 2-ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、t e

tert-ブチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル類；酢酸エチル、酢酸n-プロピル、酢酸イソプロピル等の酢酸エステル類；アセトン、2-ブタノン、3-ペンタノン等のケトン類；n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン、n-オクタン、n-デカン等の脂肪族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類が挙げられ、これらを単独で、または2種以上を組み合わせ使用できる。なお、2種以上の溶媒を用いる場合には、これらを混合した後にピリミジン化合物(1)を溶解させてもよいし、1種の溶媒にピリミジン化合物(1)を溶解させた後に、残りの溶媒を加えてもよい。

溶媒としては、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、酢酸エチル及び酢酸イソプロピルから選ばれる1種以上が好ましく、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、1,4-ジオキサン及び酢酸イソプロピルから選ばれる1種以上がより好ましく、tert-ブチルメチルエーテル又は酢酸イソプロピルが特に好ましい。

溶媒の量は特に制限は無いが、ピリミジン化合物(1)のフリー体の重量に対する容量比として、1~20倍量(V/W)、好ましくは5~15倍量(V/W)を用いればよい。

[0056] 塩化水素の供給源は特に制限されず、塩化水素ガスを溶液中に直接吹き込むほか、入手容易な濃塩酸、4M HCl/酢酸エチル溶液、4M HCl/1,4-ジオキサン溶液等を利用できる。

塩化水素の量は、特に制限は無いが、ピリミジン化合物(1)のフリー体に対して、1~5モル当量が好ましく、1~4モル当量が特に好ましい。

[0057] 塩形成の温度は、特に制限は無いが、通常-50~150℃の範囲であり、好ましくは-20~80℃、より好ましくは-10~40℃である。塩形成に要する時間は、特に制限は無いが、通常5分~48時間であり、好ましくは30分~24時間、より好ましくは30分~3時間である。

[0058] 生成したピリミジン化合物（１）の塩酸塩は単離できる。この場合においては、固体として析出した塩を、濾過などの当該技術分野で通常用いられる方法により単離し、さらに必要に応じて当該技術分野で通常用いられる方法で乾燥させればよい。乾燥手段は特に限定されず、加熱及び／又は減圧条件下での乾燥等が挙げられる。乾燥温度は５０℃以下が好ましく、４０～５０℃がより好ましい。乾燥時間は１～２４時間が好ましく、６～１２時間がより好ましい。

[0059] <工程２：ピリミジン化合物（１）の塩酸塩からの、結晶の形成>

本工程は、溶媒存在下、工程１で得られたピリミジン化合物（１）の塩酸塩（例えば、非晶質のもの）を結晶化する工程である。具体的には、本工程は、工程１で得られたピリミジン化合物（１）の塩酸塩を溶媒に添加し、必要に応じて加熱等して溶解し、その後冷却等して結晶化を行う工程である。

[0060] 本工程は、溶媒の存在下で行う。溶媒としては例えば、２－プロパノールとヘプタンの混液、又はメチルエチルケトンとヘプタンの混液が挙げられ、２－プロパノールとヘプタンの混液が好ましい。溶媒の混合比率は特に限定されないが、２－プロパノール又はメチルエチルケトンの容量に対する容量比として、ヘプタンを０．１～２倍量（ V/V ）、好ましくは０．２～１倍量（ V/V ）用いればよい。

ピリミジン化合物（１）の塩酸塩を溶媒に溶解する場合、あらかじめ溶媒を混合した後にピリミジン化合物（１）の塩酸塩を溶解させてもよいが、ピリミジン化合物（１）の塩酸塩を２－プロパノール又はメチルエチルケトンに溶解させた後、ヘプタンを添加するのが好ましい。

溶媒の量は特に制限は無いが、混合溶媒総量として、ピリミジン化合物（１）の塩酸塩の重量に対する容量比として、１～２０倍量（ V/W ）、好ましくは、５～１０倍量（ V/W ）を用いればよい。

[0061] ピリミジン化合物（１）の塩酸塩を溶媒に溶かす際の温度は、特に制限は無いが、通常４０～１００℃の範囲で行えばよく、好ましくは５０～８０℃である。

ピリミジン化合物（１）の塩酸塩の結晶化の温度は、特に制限は無いが、通常５～４０℃の範囲で行えばよく、好ましくは１０～３５℃、より好ましくは１０～３０℃、特に好ましくは１５～２５℃である。なお、ピリミジン化合物（１）の塩酸塩を溶媒に溶かす際の温度と、結晶化の温度に乖離がある場合は、温度差に応じて、適宜１～１０時間程度でゆっくりと冷却すればよい。

結晶化に要する時間は、特に制限は無いが、通常１時間以上、好ましくは６～２４時間、より好ましくは８～１６時間である。

[0062] 析出したピリミジン化合物（１） 塩酸塩の結晶は、濾過などの当該技術分野で通常用いられる方法で単離し、さらに必要に応じて当該技術分野で通常用いられる方法で乾燥させればよい。乾燥手段は特に限定されず、加熱及び／又は減圧条件下での乾燥等が挙げられる。乾燥温度は５０℃以下が好ましく、４０～５０℃がより好ましい。乾燥時間は１～２４時間が好ましく、６～１２時間がより好ましい。

[0063] なお、工程２は、別途製造したピリミジン化合物（１） 塩酸塩の結晶（種晶）の存在下で行ってもよい。この場合、溶媒としては、前記したものに代えて、酢酸イソプロピルを用いてもよい。種晶の量は特に制限は無いが、ピリミジン化合物（１）の塩酸塩に対して、０．００００１～０．０５質量部、好ましくは０．０００１～０．０１質量部を用いればよい。

種晶は、ピリミジン化合物（１）の塩酸塩を溶媒に溶解した後に添加するのが好ましい。

[0064] さらに、ピリミジン化合物（１） 塩酸塩の結晶を製造する場合には、製造工程の簡略化の観点から、ピリミジン化合物（１）の塩酸塩を単離せず工程１と工程２とを連続して行い、ピリミジン化合物（１）のフリー体から溶媒存在下で塩酸塩の結晶を製造できる。この場合、溶媒としては、酢酸イソプロピルが好ましい。

また、工程１において塩形成のための時間を省略して工程２を行うことも可能である。すなわち、ピリミジン化合物（１）のフリー体を溶媒に溶解し

、塩化水素を供給した後、加熱等し、その後冷却等して結晶化を行うことも可能である。

その他の各工程の操作等は、前記したものと同様である。

[0065] ピリミジン化合物（１）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の投与量は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定することができるが、例えば、１日当たり、ピリミジン化合物（１）のフリー体換算で約０．０１～１０００ｍｇ、好適には０．０５～５００ｍｇ、特に好適には約０．５～４００ｍｇを１回又は２回以上に分けて服用するのが好ましい。

[0066] スタチンとピリミジン化合物（１）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物との組み合わせ比率は特に限定されず、服用者の性別、年齢、症状等に応じて、適宜検討して決定することができるが、優れた血中ＬＤＬコレステロール低下作用を得る観点から、スタチン１質量部に対し、ピリミジン化合物（１）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体換算で０．０１～１０００質量部を組み合わせるのが好ましく、０．０５～５００質量部を組み合わせるのがより好ましく、０．１～４００質量部を組み合わせるのが特に好ましい。特に、スタチンとしてピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を用いる場合においては、優れた血中ＬＤＬコレステロール低下作用を得る観点から、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体換算で１質量部に対し、ピリミジン化合物（１）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体換算で０．１～１０００質量部を組み合わせるのが好ましく、１～６００質量部を組み合わせるのがより好ましく、５～４００質量部を組み合わせるのが特に好ましい。また、スタチンとしてアトルバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を用いる場合においては、優れた血中ＬＤＬコレステロール低下作用を得る観点から、アトルバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体換算で１質量部に対し、ピリミジン化合物（１）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をフリー体換算で０．０１～５００質量部を組み合わせるのが好ましく、０．０５～２

00質量部を組み合わせるのがより好ましく、0.1～100質量部を組み合わせるのが特に好ましい。

[0067] 本明細書において「LDLコレステロールを低下させるための医薬」は、血液中のLDLコレステロール量が上昇している場合（好適には、正常値よりも上昇している場合）や、血液中のLDLコレステロール量の上昇が予測される場合（例えば、医薬の服用等により一時的にLDLコレステロール量が抑制されているものの、医薬の服用等を中止すればLDLコレステロール量の上昇が見込まれる場合）等において、これを低下させるため好適に用いられる。

LDLコレステロールを低下させるための医薬は、例えば、脂質異常症（例えば原発性高脂血症、続発性高脂血症等）の予防及び／又は治療剤、好適には高コレステロール血症（高LDLコレステロール血症）（例えば、原発性高コレステロール血症、続発性高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症等）の予防及び／又は治療剤等として使用できる。

[0068] スタチンとピリミジン化合物（1）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を組み合わせてなる、LDLコレステロールを低下させるための医薬は、その成分であるスタチンとピリミジン化合物（1）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物をそれぞれ別個独立の製剤（例えば、スタチンを含有する製剤と、ピリミジン化合物（1）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する製剤の組み合わせを含む単一のパッケージ（キット製剤）の形態など）とし、それらを同時又は間隔をおいて投与してもよいし、両成分を共に含有する医薬製剤（配合剤(combination drug)）として投与してもよいが、服用の簡便性の観点から、両成分を共に含有する配合剤とするのが好ましい。

[0069] スタチンと組み合わせて投与される、ピリミジン化合物（1）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有するLDLコレステロールを低下させるための医薬は、スタチンと組み合わせて使用することを用法とするものであり、例えば、ピリミジン化合物（1）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する医薬を、スタチンを含有する医薬と同時に又は間隔をおいて投与す

るのがよい。

当該医薬の具体的態様としては、例えば、ＬＤＬコレステロールを低下させるための医薬品であって、下記の（Ａ）及び（Ｂ）；

（Ａ）ピリミジン化合物（１）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有するＬＤＬコレステロールを低下させるための医薬；

（Ｂ）前記医薬を、スタチンと組み合わせて投与することを指示する指示書；

を含む医薬品が挙げられる。当該指示書としては、具体的には例えば、効能・効果や用法・用量などに関する説明事項を記載したいわゆる能書（添付文書）、ラベル（label）などが挙げられる。

[0070] また、ピリミジン化合物（１）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と組み合わせて投与される、スタチン類を含有するＬＤＬコレステロールを低下させるための医薬は、ピリミジン化合物（１）と組み合わせて使用することを用法とするものであり、例えば、スタチン類を含有する製剤を、ピリミジン化合物（１）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する製剤と同時に又は間隔をおいて投与するのがよい。

当該医薬の具体的態様としては、例えば、ＬＤＬコレステロールを低下させるための医薬品であって、下記の（Ａ）及び（Ｂ）；

（Ａ）スタチンを含有するＬＤＬコレステロールを低下させるための医薬；

（Ｂ）前記医薬を、ピリミジン化合物（１）若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と組み合わせて投与することを指示する指示書；

を含む医薬品が挙げられる。当該指示書としては、具体的には例えば、効能・効果や用法・用量などに関する説明事項を記載したいわゆる能書（添付文書）、ラベル（label）などが挙げられる。

[0071] 本明細書において、医薬の具体的形状（剤形）は特に限定されるものではなく、固形状、半固形状、又は液状製剤のいずれの形状であってもよく、その利用目的等に応じて選択することができる。医薬の剤形としては、例えば、第十六改正日本薬局方 製剤総則等に記載の剤形が挙げられる。より具体

的には、経口投与用の剤形としては、錠剤（例えば、通常錠、口腔内崩壊型錠剤、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、溶解錠などを含む。）、カプセル剤、顆粒剤（例えば、発泡顆粒剤などを含む。）、散剤等の固形製剤；経口ゼリー剤等の半固形状製剤；経口液剤（例えば、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、リモナーデ剤などを含む。）等の液状製剤等が挙げられる。また、非経口投与用の剤形としては、注射剤、吸入剤、点眼剤、点耳剤、点鼻剤、坐剤、外用固形剤、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤等が挙げられる。

医薬の剤形としては、服用の容易性の観点から、経口投与用の固形製剤が好ましく、錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は散剤が特に好ましい。

[0072] 医薬は、その剤形に応じ、例えば第十六改正日本薬局方 製剤総則等に記載の公知の方法により製造することができる。この場合において、医薬には、製薬上許容される担体（添加物）を加えてもよい。こうした添加物としては、例えば、賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被膜剤、希釈剤等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

実施例

[0073] 以下、実施例、試験例、参考例等により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。以下の実施例、試験例、参考例等において、ピリミジン化合物（1）のフリー体は、特許文献5に記載の方法によって製造することができる。また、ピリミジン化合物（1）の塩酸塩及びその結晶は、後記 参考例1に記載の方法によって製造することができる。

なお、下記実施例、試験例、参考例等で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルレット (doublet)

t : トリプレット (triplet)

q : クアルテット (q u a r t e t)

m : マルチプレット (m u l t i p l e t)

b r : ブロード (b r o a d)

J : カップリング定数 (c o u p l i n g c o n s t a n t)

H z : ヘルツ (H e r t z)

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴

[0074] [試験例1] スタチンとCETP阻害剤の併用の評価

試験例1-1 : ピタバスタチンとピリミジン化合物(1)の併用の評価

以下の試験により、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とピリミジン化合物(1)若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の併用による血中LDLコレステロール低下作用の増強の有無を評価した。

[0075] 1. 方法

雄性モルモット(6週齢、S l c : H a r t l e y、日本エスエルシー(株))を実験に使用した。頸静脈より採血を行い、血漿中総コレステロール及び体重を元に群分けを行った。群分けの2日後から、溶媒投与群(0.5%メチルセルロース水溶液:コントロール群)、ピタバスタチン単独投与群、ピリミジン化合物(1)単独投与群、ピタバスタチンとピリミジン化合物(1)の併用投与群を設定し、2週間、各薬剤又は溶媒を経口投与した。

反復投与終了後にペントバルビタール麻酔下に採血を行い、血漿中のLDLコレステロールの量(mg/dl。以下、「血漿中LDLコレステロール量」と表記する。)をUsuiらの方法(Usui et al., Clin. Chem., 46, 63-72 (2000))により高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。

[0076] 2. 群構成

群構成は以下の4通りとし、各群につき6匹のモルモットを使用した。

(1) コントロール群

(2) ピタバスタチン単独投与群: ピタバスタチンカルシウム5水和物を、1mg/kg体重の用量で経口投与した。

(3) ピリミジン化合物(1) 単独投与群: ピリミジン化合物(1) 1 塩酸塩を、30 mg/kg 体重の用量で経口投与した。

(4) ピタバスタチンとピリミジン化合物(1) 併用投与群: ピタバスタチンカルシウム5水和物を1 mg/kg 体重の用量で、ピリミジン化合物(1) 1 塩酸塩を30 mg/kg 体重の用量で、経口投与した。

[0077] 3. 統計解析及びデータ処理法

血漿中LDLコレステロール量を、平均値±標準偏差として得た。得られた試験結果につき、コントロール群と各種薬物投与群との間で、Dunnettの多重比較検定を行い、有意差の有無を判定した(危険率5%未満を有意差有り、とした。)。また、コントロール群とピリミジン化合物(1) 単独投与群との間で、t 検定を行い、有意差の有無を判定した(危険率5%未満を有意差有り、とした。)。また、ピタバスタチン単独投与群と、ピタバスタチンとピリミジン化合物(1) 併用投与群との間で、t 検定を行い、有意差の有無を判定した(危険率5%未満を有意差有り、とした。)。

また、コントロール群及び各種薬物投与群の血漿中LDLコレステロール量の平均値から、以下に示す式に従い、各種薬物投与群における血漿中LDLコレステロールの低下の割合(「血漿中LDLコレステロール低下率」)を算出した。

[0078] (数1)

$$\text{血漿中LDLコレステロール低下率(\%)} = [(C_c - C_t) / C_c] \times 100$$

[0079] (式中、 C_c はコントロール群の血漿中LDLコレステロール量の平均値を示し、 C_t は各種薬物投与群の血漿中LDLコレステロール量の平均値を示す。)

さらに、コントロール群の血漿中LDLコレステロール量の平均値を1とした場合の各種薬物投与群の血漿中LDLコレステロール量の平均値を相対指数として算出した。

[0080] 4. 試験結果

試験結果を表 1 に示す。

[0081] [表1]

群	血漿中LDLコレステロール量 (mg/dl)	血漿中LDLコレステロール低下率	相対指数
コントロール群	22.4±2.9	-	-
ピタバスタチン単独投与群	15.5±3.9	31%	0.69
ピリミジン化合物(1)単独投与群	18.9±3.8**	16%	0.84
ピタバスタチンと ピリミジン化合物(1)併用投与群	11.0±2.8*** #	51%	0.49

[0082] 表 1 中、**及び***は、Dunnettの多重比較検定を用いてコントロール群との比較で、それぞれ危険率 1 %未満及び 0.1 %未満で有意差があったことを示す。#は、t 検定を用いてピタバスタチン単独投与群との比較で危険率 5 %未満で有意差があったことを示す。

また、バルジの方法による相乗効果の判定を行った。

[0083] 表 1 に示される試験結果より、ピタバスタチンとピリミジン化合物 (1) 併用投与群において、コントロール群及びピタバスタチン単独投与群と比較して血漿中LDLコレステロール量の顕著な低下が認められた。コントロール群と比較した血漿中LDLコレステロール量の割合 (相対指数) は、ピタバスタチン単独投与群で 0.69、ピリミジン化合物 (1) 単独投与群で 0.84 であり、その積 (0.58) は併用投与群の相対指数 0.49 よりも大きく、バルジの方法により相乗効果が確認された。

以上の試験結果から、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とピリミジン化合物 (1) 若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を併用投与することにより、血漿中LDLコレステロール低下作用が相乗的に増強されることが明らかとなった。

[0084] 試験例 1 - 2 : ピタバスタチンとアナセトラピブの併用の評価

ピリミジン化合物 (1) 30 mg / kg 体重の代わりに、アナセトラピブを 30 mg / kg 体重で投与したほかは試験例 1 - 1 と全く同一の方法により試験を実施した。

結果を表 2 に示す。

[0085] [表2]

被験薬剤	血漿中LDLコレステロール量 (mg/dl)	血漿中LDLコレステロール低下率	相対指数
コントロール群	18.5±4.8	—	—
ピタバスタチン単独投与群	11.5±3.3	38%	0.62
アナセトラピブ単独投与群	18.2±4.1	2%	0.98
ピタバスタチンと アナセトラピブ併用投与群	13.1±2.9	29%	0.71

[0086] 表2に示される試験結果より、CETP阻害剤としてアナセトラピブを用いた場合には、ピリミジン化合物(1)を用いた場合と異なり、ピタバスタチン単独投与群と比較して血漿中LDLコレステロール量の更なる低下は見られず、併用による血漿中LDLコレステロール低下作用の増強は認められなかった。

[0087] 以上の試験例1-1及び1-2の結果から、スタチンとピリミジン化合物(1)若しくはその塩又はそれらの溶媒和物との併用は優れた血漿中LDLコレステロール低下作用を有し、併用による血漿中LDLコレステロール低下作用の増強は、スタチンとアナセトラピブとの併用と比較して顕著に強力であることが明らかとなった。

[0088] [参考試験例1] 結晶化条件の検討

各種サンプル(ピリミジン化合物(1)のフリー体、及びその塩類(塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、D-(+)-アルギニン塩、シンコニジン塩)について、以下の方法により結晶化条件を検討した。

なお、ピリミジン化合物(1)の塩酸塩は参考例1中、1-1の工程1記載の方法にて得た。また、他の塩類は、メタノールに溶解したピリミジン化合物(1)のフリー体と、水に溶解した酸又は塩基とを、等モルで混合撹拌した後で溶媒を留去することにより得た。

[0089] 各種サンプルを4~100倍量(V/W)の溶媒1に溶解した。得られた溶液に、当該溶液が濁り始めるまで溶媒2を添加した後、所定の操作を行った。その後、溶液の状態を目視により観察し、結晶形成の有無を評価した。

結果を、ピリミジン化合物(1)のフリー体について表3に、塩酸塩につ

いて表4に、臭化水素酸塩について表5に、硫酸塩について表6に、D－（－）－アルギニン塩について表7に、シンコニジン塩について表8にそれぞれ示す。

[0090] [表3]

ピリミジン化合物（1）のフリー体の結晶化検討

溶媒 1	溶媒 2	操作	観察結果
2－プロパノール	水	室温、7 2時間密栓して静置	油状物
アセトン	水	室温、7 2時間密栓して静置	2層に分離
ジクロロメタン	ヘプタン	室温、7 2時間 静置	油状物
エタノール	ヘプタン	室温、7 2時間 静置	油状物
2－プロパノール	ヘプタン	室温、7 2時間 静置	油状物
酢酸エチル	ヘプタン	室温、7 2時間 静置	油状物
メチルエチルケトン	ヘプタン	室温、7 2時間 静置	油状物
トルエン	ヘプタン	室温、7 2時間 静置	油状物

[0091] [表4]

ピリミジン化合物（1）の塩酸塩の結晶化検討

溶媒 1	溶媒 2	操作	観察結果
エタノール	トルエン	室温、9 6時間密栓して静置	均一溶液
エタノール	水	室温、9 6時間密栓して静置	2層に分離
2－プロパノール	ヘプタン	室温、9 6時間密栓して静置	結晶析出
メチルエチルケトン	ヘプタン	室温、9 6時間密栓して静置	結晶析出
ジクロロメタン	ヘプタン	室温、9 6時間密栓して静置	油状物
テトラヒドロフラン	トルエン	室温、9 6時間 静置	油状物
1, 4－ジオキサン	tert-ブチルメチルエーテル	室温、7 2時間 静置	油状物
ジクロロメタン	tert-ブチルメチルエーテル	室温、7 2時間 静置	油状物

[0092]

[表5]

ピリミジン化合物（１）の臭化水素酸塩の結晶化検討

溶媒 1	溶媒 2	操作	観察結果
２－プロパノール	トルエン	室温、9 6時間 静置	油状物
酢酸エチル	トルエン	室温、9 6時間 静置	油状物
２－プロパノール	ヘプタン	室温、7 2時間 静置	油状物
1, 4－ジオキサン	ヘプタン	室温、7 2時間 静置	油状物
メチルエチルケトン	ヘプタン	室温、7 2時間 静置	油状物
ジクロロメタン	tert-ブチルメチルエーテル	室温、7 2時間 静置	油状物
1, 4－ジオキサン	tert-ブチルメチルエーテル	室温、7 2時間 静置	油状物
アセトン	tert-ブチルメチルエーテル	室温、7 2時間 静置	油状物

[0093] [表6]

ピリミジン化合物（１）の硫酸塩の結晶化検討

溶媒 1	溶媒 2	操作	観察結果
２－プロパノール	トルエン	室温、9 6時間 静置	油状物
テトラヒドロフラン	トルエン	室温、9 6時間 静置	油状物
２－プロパノール	ヘプタン	室温、9 6時間 静置	油状物
メチルエチルケトン	ヘプタン	室温、7 2時間 静置	油状物
酢酸エチル	ヘプタン	室温、7 2時間 静置	油状物
1, 4－ジオキサン	ヘプタン	室温、7 2時間 静置	油状物
２－プロパノール	tert-ブチルメチルエーテル	室温、7 2時間 静置	油状物
アセトニトリル	tert-ブチルメチルエーテル	室温、7 2時間 静置	油状物

[0094] [表7]

ピリミジン化合物（１）のD－（－）－アルギニン塩の結晶化検討

溶媒 1	溶媒 2	操作	観察結果
メタノール	水	室温、2 日間 静置	ゲル状物
エタノール	トルエン	室温、2 日間 静置	均一溶液
エタノール	ヘプタン	室温、2 日間 静置	均一溶液
アセトニトリル	tert-ブチルメチルエーテル	室温、2 日間 静置	油状物
酢酸エチル	トルエン	室温、2 日間 静置	油状物
酢酸エチル	ヘプタン	室温、2 日間 静置	油状物
テトラヒドロフラン	水	室温、2 日間 静置	油状物
テトラヒドロフラン	ヘプタン	室温、2 日間 静置	油状物

[0095]

[表8]

ピリミジン化合物（１）のシンコニジン塩の結晶化検討

溶媒 1	溶媒 2	操作	観察結果
メタノール	—	室温、2日間 静置	均一溶液
エタノール	—	室温、2日間 静置	均一溶液
2-プロパノール	—	室温、2日間 静置	均一溶液
テトラヒドロフラン	—	室温、2日間 静置	均一溶液
クロロホルム	—	室温、2日間 静置	均一溶液
酢酸エチル	—	室温、2日間 静置	均一溶液
アセトン	—	室温、2日間 静置	均一溶液
tert-ブチルメチル エーテル	—	室温、2日間 静置	均一溶液

[0096] 以上の検討結果から、ピリミジン化合物（１）は、塩酸塩とした場合に特異的に結晶が析出することが明らかとなった。

[0097] [参考例１] (S)－トランス－{4－[(2－[1－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]{5－[2－(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ)メチル]－4－(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチルシクロヘキシル}酢酸 塩酸塩の結晶の製造

[0098] 1－1：ピリミジン化合物（１） 塩酸塩の結晶の製造 その１
工程１

(S)－トランス－{4－[(2－[1－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]{5－[2－(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ)メチル]－4－(トリフルオロメチル)フェニル}(エチル)アミノ)メチルシクロヘキシル}酢酸のフリー体 1.1 kg (1.35 mol) をアルゴン雰囲気下、tert-ブチルメチルエーテル (15.3 kg) に溶解し、0℃に冷却した。次いで、得られた溶液に、16.7%塩酸／1,4-ジオキサン溶液 503.9 g (塩酸 2.31 mol) を 0～10℃で滴下した後、同温にて 1 時間攪拌した。析出した固体をろ取した後、冷却した tert-ブチルメチルエーテル (1.85 kg) で洗浄し、40～50℃で 12 時間減圧乾燥し、(S)－トランス－{4－[(2－[1－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フ

エニル] エチル} {5-[2-(メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル]-4-(トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩の非晶質 1.14 kg (収率100%) を得た。

[0099] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.72-0.92 (7H, m), 1.30 (1H, m), 1.50 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.62-1.70 (5H, m), 2.02 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.71 (1H, m), 2.75 (1H, brs), 2.90 (3H, brs), 3.07 (3H, s), 3.62 (2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 4.40 (2H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 4.67 (1H, d, $J=17.6\text{ Hz}$), 4.80 (1H, d, $J=17.8\text{ Hz}$), 6.24 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.10 (1H, s), 7.33 (1H, brs), 7.47 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.84 (2H, s), 7.94 (1H, s), 8.35 (2H, s).

[0100] 工程2

工程1で得られた (S)-トランス- {4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5-[2-(メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル]-4-(トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩の非晶質 (676mg) を2-プロパノール (1.35mL) に50~55℃で加熱溶解させた後、ヘプタン (676 μL) を50℃で加え、5~15℃にて14時間密栓静置した。析出した固体をろ取し、40℃にて減圧乾燥し、(S)-トランス- {4-[({2-[({1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5-[2-(メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル]-4-(トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩の結晶 576mg (収率85%) を得た。

[0101] 1-2: ピリミジン化合物(1) 塩酸塩の結晶の製造 その2

前記1-1 工程1記載の方法によって得た (S)-トランス- {4-[

({ 2 - [({ 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } { 5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル } (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル } 酢酸 塩酸塩の非晶質 1. 14 kg (1. 35 mol) を酢酸イソプロピル (9. 98 kg) に懸濁し、65 ~ 75℃ に加熱し溶解させた。得られた溶液に、同温にて前記 1 - 1 工程 2 記載の方法によって得た (S) - トランス - { 4 - [({ 2 - [({ 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } { 5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル } (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル } 酢酸 塩酸塩の結晶 11 g を種晶として加え 3 時間攪拌した。その後、2 時間かけて 45 ~ 55℃ に冷却し、さらに 3 時間かけて 15 ~ 25℃ に冷却し、同温にてさらに 16 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、酢酸イソプロピル (1720 g) で洗浄した後、35 ~ 45℃ で 12 時間減圧乾燥し、(S) - トランス - { 4 - [({ 2 - [({ 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } { 5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル } アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル } (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル } 酢酸 塩酸塩の結晶 1. 02 kg (収率 85%) を得た。

なお、元素分析の結果、以下の通り、得られた塩酸塩は、1 塩酸塩であることが明らかとなった。

[0102] 元素分析結果：

計算値 (1 塩酸塩として) : C 50. 91%, H 4. 98%, N 6. 60%, Cl 4. 17%

実測値 : C 50. 79%, H 4. 70%, N 6. 40%, Cl 3. 94%

[0103] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0. 72 - 0. 92 (7 H, m), 1. 29 (1 H, m), 1. 49 (3 H, d, $J = 6. 8 \text{ Hz}$), 1. 62 - 1.

7.0 (5 H, m), 2.02 (2 H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.71 (1 H, m), 2.80–2.90 (3 H, m), 3.07 (3 H, s), 3.62 (2 H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.40 (2 H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.65 (1 H, d, $J = 16.4$ Hz), 4.78 (1 H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.23 (1 H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.09 (1 H, s), 7.29 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.83 (2 H, s), 7.94 (1 H, s), 8.35 (2 H, s).

[0104] 1–3 : ピリミジン化合物 (1) 塩酸塩の結晶の製造 その3

(S)–トランス–{4–[({2–[({1–[3, 5–ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5–[2–(メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン–2–イル} アミノ) メチル] –4–(トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸のフリー体 16.1 kg (19.8 mol) をアルゴン雰囲気下、酢酸イソプロピル (124 kg) に溶解し、40～50℃に加熱した。次いで、得られた溶液に、6.3%塩酸／酢酸イソプロピル溶液 15.0 kg (塩酸 25.98 mol) を滴下した後、65～75℃に昇温した。得られた溶液に、同温にて前記 1–1 工程 2 記載の方法によって得た (S)–トランス–{4–[({2–[({1–[3, 5–ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5–[2–(メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン–2–イル} アミノ) メチル] –4–(トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩の結晶 25 g を種晶として加え、さらに 6.3%塩酸／酢酸イソプロピル溶液 7.0 kg (塩酸 12.08 mol) を滴下し、7 時間攪拌した。その後、3 時間かけて 45～55℃に冷却し、さらに 4 時間かけて 15～25℃に冷却し、同温にてさらに 16 時間攪拌した。析出した結晶をろ取した後、酢酸イソプロピル (32.4 kg) で洗浄し、40～50℃で 12 時間減圧乾燥し、(S)–トランス–{4–[({2–[({1–[3, 5–ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5–[2–(メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン–2–イル

} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩の結晶 15.35 kg (収率 91%) を得た。

なお、元素分析の結果、得られた塩酸塩は、1 塩酸塩であることが明らかとなった。

[0105] 元素分析結果：

計算値 (1 塩酸塩として) : C 50.91%、H 4.98%、N 6.60%、Cl 4.17%

実測値 : C 50.82%、H 4.98%、N 6.56%、Cl 4.15%

[0106] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 0.72-0.92 (7H, m), 1.29 (1H, m), 1.49 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.62-1.70 (5H, m), 2.02 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.71 (1H, m), 2.80-2.90 (3H, m), 3.07 (3H, s), 3.62 (2H, t, $J=5.5\text{ Hz}$), 4.40 (2H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 4.65 (1H, d, $J=16.4\text{ Hz}$), 4.78 (1H, d, $J=17.1\text{ Hz}$), 6.23 (1H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.09 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.83 (2H, s), 7.94 (1H, s), 8.35 (2H, s).

[0107] 1-4 : ピリミジン化合物 (1) 塩酸塩の結晶の物性評価

前記 1-3 で得られた結晶について、下記の通り粉末 X 線回折測定、及び熱分析測定を行った。

[0108] <粉末 X 線回折測定>

前記 1-3 で得られた結晶について粉末 X 線回折の測定を行った。粉末 X 線回折の測定は、粉碎した結晶サンプルを X 線回折用シリコン無反射試料板の試料ホルダー部分に充填し、以下の条件で行った。

粉末 X 線回折測定装置 : RINT-Ultima IV-Protectus ((株) リガク製)

X線種：銅K α 線 ($\lambda = 1.54 \text{ \AA}$)

回折角 2θ の走査範囲： $3.00^\circ \sim 40.00^\circ$

サンプリング幅： 0.02°

スキャン速度： $2.00^\circ / \text{分}$

[0109] 得られた回折パターンを図1に示す。なお、図1中、縦軸は回折強度（カウント／秒（cps））を、横軸は回折角 2θ ($^\circ$) を示す。

また、相対強度が30以上の主要なピークについて、回折角 2θ 、半価幅、d値、強度及び相対強度を表9に示す。

図1及び表9から、 $14.0 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $18.3 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $20.1 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $20.5 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $21.8 \pm 0.2^\circ$ 付近、 $23.3 \pm 0.2^\circ$ 付近及び $24.0 \pm 0.2^\circ$ 付近の回折角 (2θ) に主要なピークを有することが明らかとなった。

また、 $18.3 \pm 0.2^\circ$ 付近及び $20.5 \pm 0.2^\circ$ 付近の回折角 (2θ)、特に $20.5 \pm 0.2^\circ$ 付近の回折角 (2θ) に強度の強いピークを有することが明らかとなった。

[0110] [表9]

ピーク番号	2θ	半価幅	d 値	強度	相対強度
1	14.000	0.235	6.3205	1232	31
2	18.260	0.235	4.8545	2486	62
3	20.100	0.235	4.4140	1279	32
4	20.500	0.235	4.3288	4040	100
5	21.340	0.235	4.1603	1194	30
6	21.780	0.235	4.0772	1386	35
7	23.320	0.235	3.8113	1415	36
8	23.960	0.212	3.7109	1421	36

[0111] <熱分析測定>

参考例1－3で得られた結晶について熱分析測定を行った。熱分析測定は、サンプル約5mgを熱分析用アルミパンに精密に秤量し、基準物質として Al_2O_3 を使用して、窒素雰囲気下 (150 mL/min)、昇温速度 $10^\circ\text{C}/\text{分}$ とし、熱分析装置 Thermo Plus 2 システム（リガク社製）を用いて、示差熱分析法（DTA）及び熱質量測定法（TG）によって行

った。

熱分析測定の結果を図2に示す。なお、図2中、縦軸は、D T A曲線に対しては熱電対の熱起電力 (μV) を、T G曲線に対しては質量変化 (m g) を示し、横軸は温度 ($^{\circ}C$) を示す。

図2で見られるように、ピリミジン化合物(1) 塩酸塩の結晶は、示差熱分析(D T A)において $162 \pm 5^{\circ}C$ 付近(詳細には、 $161.6^{\circ}C$)に吸熱ピークを有するものであった。以上の熱分析測定結果から、ピリミジン化合物(1) 塩酸塩の結晶は約 $162 \pm 5^{\circ}C$ 付近に融点を有するものと考えられた。

[0112] [参考試験例2] 熱安定性試験

試験化合物をガラス瓶に入れ、 $80^{\circ}C$ 、 $100^{\circ}C$ 又は $120^{\circ}C$ の温度条件下にて一定期間保存した後の試験化合物中のピリミジン化合物(1)の残存率(%)を測定した。

残存率は、試験化合物に含まれるピリミジン化合物(1)の割合を、高速液体クロマトグラフィーを用いてピーク面積百分率として測定した。なお、高速液体クロマトグラフィーによる測定において、カラムとしてはO D Sカラムを使用し、溶媒としては0.1% T F A水溶液と0.1% T F Aアセトニトリル溶液の2種類を混合して使用し、検出波長は 242 nm とした。

得られたピリミジン化合物(1)の面積百分率より、以下の計算式にて残存率を算出した。

[0113] (数2)

残存率(%) = 保存後のピリミジン化合物(1)の面積百分率 / 保存前のピリミジン化合物(1)の面積百分率 $\times 100$

[0114] なお、試験化合物としては、参考例1-3で得られた結晶(ピリミジン化合物(1)塩酸塩の結晶)及びピリミジン化合物(1)のフリー体を用いた。

結果を表10に示す。

[0115]

[表10]

	残存率 (%)		
	80℃、72時間保存後	100℃、24時間保存後	120℃、16時間保存後
ピリミジン化合物(1) 塩酸塩の結晶	100.0	100.0	99.5
ピリミジン化合物(1) フリー体	99.5	89.3	71.5

[0116] 表10記載の試験結果から、ピリミジン化合物(1) 塩酸塩の結晶は熱安定性に優れることが明らかとなった。

産業上の利用可能性

[0117] 本発明によれば、優れた血中LDLコレステロール低下作用を有する医薬を提供できるため、例えば医薬品産業等において利用できる。

請求の範囲

- [請求項1] スタチンと、(S)－トランス－{4－[({2－[({1－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} {5－[2－(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ)メチル]－4－(トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とを組み合わせる、LDLコレステロールを低下させるための医薬。
- [請求項2] スタチンと(S)－トランス－{4－[({2－[({1－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} {5－[2－(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ)メチル]－4－(トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物とを共に含有する配合剤の形態である、請求項1記載の医薬。
- [請求項3] スタチンを含有する製剤と、(S)－トランス－{4－[({2－[({1－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} {5－[2－(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ)メチル]－4－(トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する製剤の組み合わせを含むキット製剤の形態である、請求項1記載の医薬。
- [請求項4] LDLコレステロールの低下を目的としてスタチンと組み合わせる、(S)－トランス－{4－[({2－[({1－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} {5－[2－(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン－2－イル}アミノ)メチル]－4－(トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物を含有する、LDLコレステロールを低下させるための医薬。

- [請求項5] L D L コレステロールの低下を目的として (S) - トランス - {4 - [({2 - [({1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と組み合わせて投与される、スタチンを含有する L D L コレステロールを低下させるための医薬。
- [請求項6] スタチンが、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる 1 種以上である、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項記載の医薬。
- [請求項7] スタチンが、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項記載の医薬。
- [請求項8] (S) - トランス - {4 - [({2 - [({1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が、(S) - トランス - {4 - [({2 - [({1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩である、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項記載の医薬。
- [請求項9] (S) - トランス - {4 - [({2 - [({1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩が結晶である、請求項 8 記載の医薬。

- [請求項10] 脂質異常症の予防及び／又は治療剤である、請求項1～9のいずれか1項記載の医薬。
- [請求項11] 高コレステロール血症の予防及び／又は治療剤である、請求項1～9のいずれか1項記載の医薬。
- [請求項12] LDLコレステロールを低下させるための医薬の製造のための、スタチンと、(S)-トランス- {4- [({2- [({1- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} {5- [2- (メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン-2-イル} アミノ)メチル] -4- (トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の組み合わせの使用。
- [請求項13] スタチンと組み合わせて投与されるLDLコレステロールを低下させるための医薬の製造のための、(S)-トランス- {4- [({2- [({1- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} {5- [2- (メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン-2-イル} アミノ)メチル] -4- (トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の使用。
- [請求項14] (S)-トランス- {4- [({2- [({1- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} {5- [2- (メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン-2-イル} アミノ)メチル] -4- (トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と組み合わせて投与されるLDLコレステロールを低下させるための医薬の製造のための、スタチンの使用。
- [請求項15] スタチンが、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種

以上である、請求項 12～14 のいずれか 1 項記載の使用。

[請求項16] スタチンが、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である、請求項 12～14 のいずれか 1 項記載の使用。

[請求項17] (S)－トランス－{4－[({2－[({1－[3, 5－ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5－[2－(メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン－2－イル} アミノ) メチル]－4－(トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が、(S)－トランス－{4－[({2－[({1－[3, 5－ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5－[2－(メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン－2－イル} アミノ) メチル]－4－(トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩である、請求項 12～16 のいずれか 1 項記載の使用。

[請求項18] (S)－トランス－{4－[({2－[({1－[3, 5－ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5－[2－(メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン－2－イル} アミノ) メチル]－4－(トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩が結晶である、請求項 17 記載の使用。

[請求項19] 医薬が、脂質異常症の予防及び／又は治療剤である、請求項 12～18 のいずれか 1 項記載の使用。

[請求項20] 医薬が、高コレステロール血症の予防及び／又は治療剤である、請求項 12～18 のいずれか 1 項記載の使用。

[請求項21] LDL コレステロールを低下させるための、スタチンと、(S)－トランス－{4－[({2－[({1－[3, 5－ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5－[2－(メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン－2－イル} アミノ) メチル]－4－(トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル

｝ 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の組み合わせ。

[請求項22] L D L コレステロールの低下を目的としてスタチンと組み合わせて投与するための、(S)－トランス－{4－[({2－[({1－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} {5－[2－(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン－2－イル} アミノ)メチル]－4－(トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項23] L D L コレステロールの低下を目的として(S)－トランス－{4－[({2－[({1－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} {5－[2－(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン－2－イル} アミノ)メチル]－4－(トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物と組み合わせて投与するための、スタチン。

[請求項24] スタチンが、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン及びそれらの塩並びにそれらの溶媒和物よりなる群から選ばれる1種以上である、請求項21～23のいずれか1項記載の化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項25] スタチンが、ピタバスタチン若しくはその塩又はそれらの溶媒和物である、請求項21～23のいずれか1項記載の化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項26] (S)－トランス－{4－[({2－[({1－[3, 5－ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} {5－[2－(メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン－2－イル} アミノ)メチル]－4－(トリフルオロメチル)フェニル} (エチル)アミノ)メチル]シクロヘキシル} 酢酸若しくはその塩又はそれらの溶媒和物が、(S)－

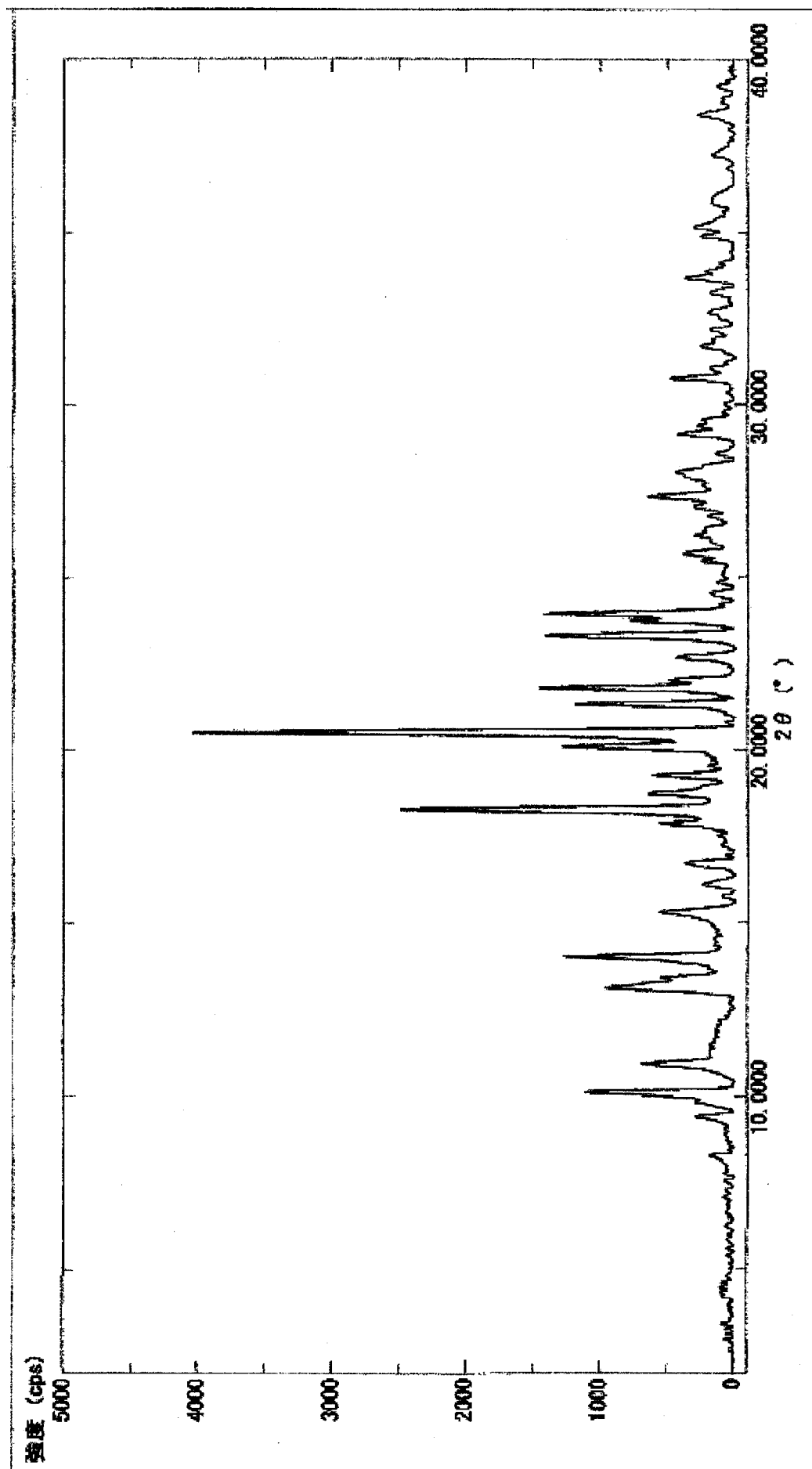
トランスー {4- [({2- [({1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5- [2- (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩である、請求項 21~25 のいずれか 1 項記載の化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項27] (S) -トランスー {4- [({2- [({1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5- [2- (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩が結晶である、請求項 26 記載の化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物。

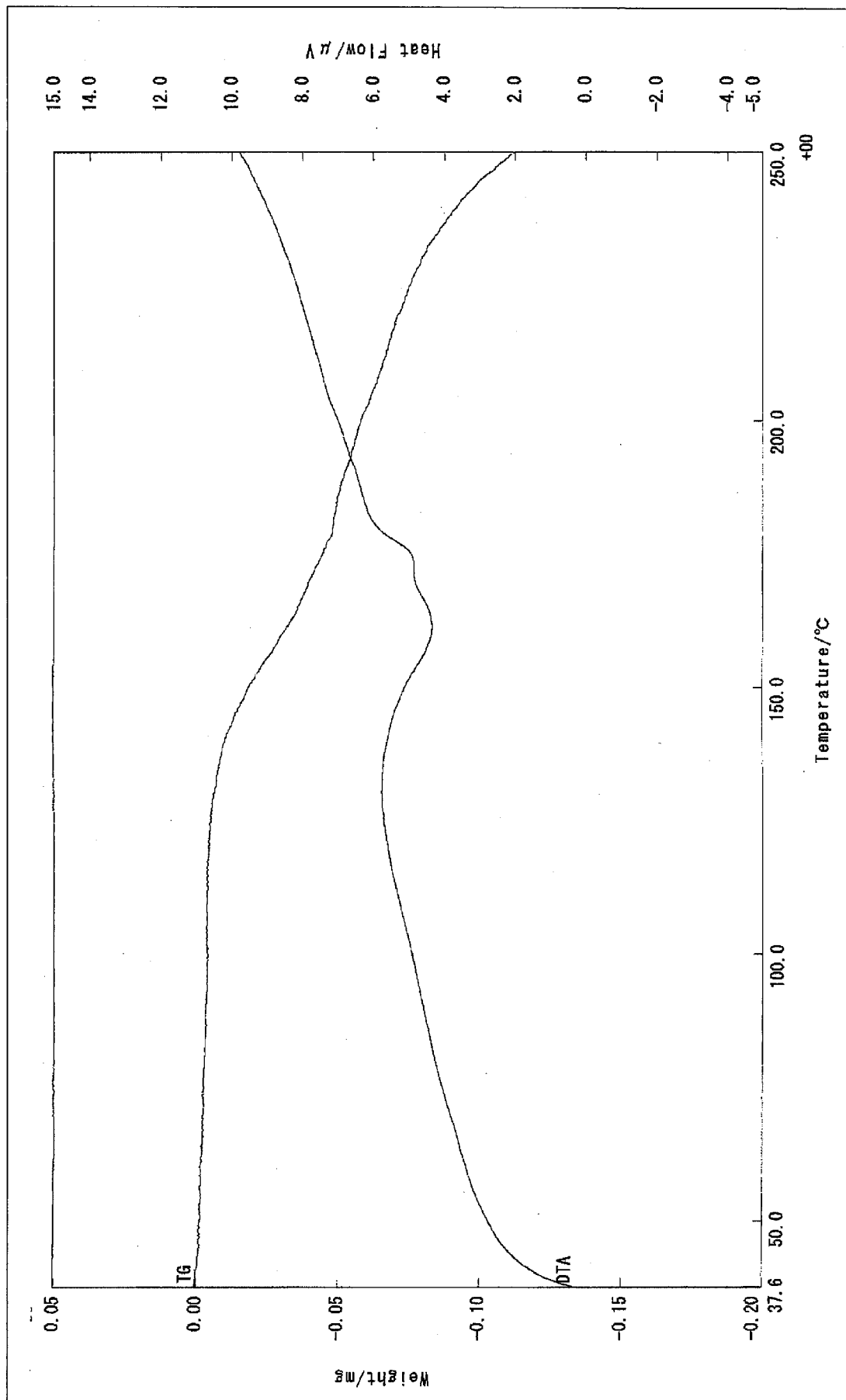
[請求項28] 脂質異常症の予防及び／又は治療を目的とするものである、請求項 21~27 のいずれか 1 項記載の化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物。

[請求項29] 高コレステロール血症の予防及び／又は治療を目的とするものである、請求項 21~27 のいずれか 1 項記載の化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/083452

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/505(2006.01)i, A61K31/47(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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)

A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII),
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2014-520795 A (Novartis AG.), 25 August 2014 (25.08.2014), claims; paragraphs [0119], [0237] to [0241], [0261]; example 57A & WO 2013/008164 A2 claims; page 35, right middle part; page 69, 1st to 3rd paragraphs; page 75, 3rd paragraph & US 2014/0134262 A1 & EP 2729142 A2 & CA 2841117 A & CN 103648495 A & KR 10-2014-0056258 A & RU 2014104377 A	1-7, 10-17, 19-22, 24-29 8, 9, 18
Y		

☒ 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 application or patent 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
25 January 2016 (25.01.16)

Date of mailing of the international search report
09 February 2016 (09.02.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/083452

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2011/152508 A1 (Kowa Co., Ltd.), 08 December 2011 (08.12.2011), claims; paragraphs [0048], [0109], [0135] & EP 2578574 A1 paragraphs [0048], [0110], [0135] & US 8906895 B2 & CN 102933559 A & MX 2012014149 A & KR 10-2013-0111512 A & TW 201208688 A	22, 24-29 1-21
Y	WO 2013/063217 A1 (Merck Sharp & Dohme Corp.), 02 May 2013 (02.05.2013), page 14, line 36 to page 15, line 3 & JP 2014-532652 A paragraph [0120] & US 2014/0378493 A1 & EP 2771345 A1 & AU 2012328759 A & CA 2852743 A & CN 103958524 A & KR 10-2014-0094571 A	1-21
Y	JP 2009-526075 A (Merck & Co., Inc.), 16 July 2009 (16.07.2009), paragraph [0003] & WO 2007/092642 A2 page 1, lines 20 to 22 & US 2010/0227903 A1 & EP 1983966 A1 & CA 2641451 A & KR 10-2008-0108420 A & CN 101378731 A & RU 2008136198 A	1-21
Y	JP 2006-513186 A (Pfizer Products Inc.), 20 April 2006 (20.04.2006), paragraphs [0005], [0008] & WO 2004/056358 A1 page 1, lines 7 to 10; page 2, lines 16 to 19 & US 2004/0185102 A1 & EP 1961419 A1 & CA 2508840 A & BR 317521 A & AU 2003283769 A	1-21
X	Manual of Therapeutic Agents 2007, Igaku-Shoin Ltd., 01 February 2007 (01.02.2007), pages 544, 545	23-29
Y	BYRN S, et al., Pharmaceutical solids: a strategic approach to regulatory considerations, Pharm Res., 1995.07, Vol.12, No.7, p945-954 (p945 left column, p946 right column, p952 right column)	9-11, 18-20, 27-29
Y	BAVIN M, Polymorphism in process development. (crystal structure transformations), Chemistry and Industry, 1989.08.21, (16), p527-529 (p527 left column, p528 left column)	9-11, 18-20, 27-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/083452

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2014/192903 A1 (Kowa Co., Ltd.), 04 December 2014 (04.12.2014), claims & JP 2015-7038 A & TW 201512175 A	27-29

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/505(2006.01)i, A61K31/47(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	JP 2014-520795 A (ノバルティス アーゲー) 2014.08.25, 特許請求の範囲、段落0119, 0237-0241, 0261、実施例57A & WO 2013/008164 A2 (CLAIMS, p35 右中段、p69 第1-3段落、p75 第3段落) & US 2014/0134262 A1 & EP 2729142 A2 & CA 2841117 A & CN 103648495 A & KR 10-2014-0056258 A & RU 2014104377 A	1-7, 10-17, 19-22, 24-29 8, 9, 18
X Y	WO 2011/152508 A1 (興和株式会社) 2011.12.08, 請求の範囲、段落0048, 0109, 0135 & EP 2578574 A1 (段落0048, 0110, 0135) & US 8906895 B2 & CN 102933559 A & MX 2012014149 A & KR	22, 24-29 1-21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.01.2016

国際調査報告の発送日

09.02.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 のぶよ

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

5801

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	10-2013-0111512 A & TW 201208688 A	
Y	WO 2013/063217 A1 (メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション) 2013.05.02, 第14頁第36行—第15頁3行 & JP 2014-532652 A (段落0120) & US 2014/0378493 A1 & EP 2771345 A1 & AU 2012328759 A & CA 2852743 A & CN 103958524 A & KR 10-2014-0094571 A	1-21
Y	JP 2009-526075 A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド) 2009.07.16, 段落0003 & WO 2007/092642 A2 (第1頁第20—22行) & US 2010/0227903 A1 & EP 1983966 A1 & CA 2641451 A & KR 10-2008-0108420 A & CN 101378731 A & RU 2008136198 A	1-21
Y	JP 2006-513186 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2006.04.20, 段落0005, 0008 & WO 2004/056358 A1 (第1頁第7—10行、第2頁第16—19行) & US 2004/0185102 A1 & EP 1961419 A1 & CA 2508840 A & BR 317521 A & AU 2003283769 A	1-21
X	治療薬マニュアル 2007, 医学書院, 2007.02.01, p544, 545	23-29
Y	BYRN S, et al., Pharmaceutical solids: a strategic approach to regulatory considerations, Pharm Res., 1995.07, Vol.12, No.7, p945-954 (p945 左欄、p946 右欄、p952 右欄)	9-11, 18-20, 27-29
Y	BAVIN M, Polymorphism in process development. (crystal structure transformations), Chemistry and Industry, 1989.08.21, (16), p527-529 (p527 左欄、p528 左欄)	9-11, 18-20, 27-29
P, X	WO 2014/192903 A1 (興和株式会社) 2014.12.04, 請求の範囲 & JP 2015-7038 A & TW 201512175 A	27-29