

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7650821号  
(P7650821)

(45)発行日 令和7年3月25日(2025.3.25)

(24)登録日 令和7年3月14日(2025.3.14)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C S P

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 1/12 (2006.01)

A 6 1 P 1/12

請求項の数 39 (全45頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-564188(P2021-564188)

(86)(22)出願日 令和2年4月29日(2020.4.29)

(65)公表番号 特表2022-530889(P2022-530889  
A)

(43)公表日 令和4年7月4日(2022.7.4)

(86)国際出願番号 PCT/CN2020/087687

(87)国際公開番号 WO2020/221275

(87)国際公開日 令和2年11月5日(2020.11.5)

審査請求日 令和5年4月27日(2023.4.27)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2019/085207

(32)優先日 平成31年4月30日(2019.4.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
中国(CN)

(73)特許権者 519464474

ベイジン タイド ファーマシューティカ  
ル カンパニー リミテッドBeijing Tide Pharma  
ceutical Co., Ltd.中華人民共和国, 北京市北京経済技術  
開発区栄京東街8号

(74)代理人 100107456

弁理士 池田 成人

(74)代理人 100162352

弁理士 酒巻 順一郎

(74)代理人 100123995

弁理士 野田 雅一

(72)発明者 チェン, チャンリン

中華人民共和国, 北京市北京経済技術  
開発区栄京東街8号  
最終頁に続く

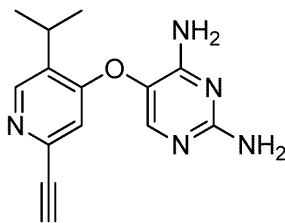
(54)【発明の名称】 ジアミノピリミジン化合物又はその水和物の固体形態、その調製方法及びその適用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

化合物A無水物

【化1】



化合物A無水物

の結晶形態Iであって、

11.9 ± 0.2 °、12.3 ± 0.2 °、13.9 ± 0.2 °、19.8 ± 0.2 °  
及び20.3 ± 0.2 °の回折角度(2θ)での特徴的なピークを含むXRPDパターン  
を有する、化合物A無水物の結晶形態I。

【請求項2】

10.1 ± 0.2 °、11.9 ± 0.2 °、12.3 ± 0.2 °、13.9 ± 0.2 °  
、17.8 ± 0.2 °、18.6 ± 0.2 °、19.8 ± 0.2 °及び20.3 ± 0.2 °  
の回折角度(2θ)での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する、請求項1に

記載の化合物 A 無水物の結晶形態 I。

【請求項 3】

6.2 ± 0.2 °、10.1 ± 0.2 °、11.9 ± 0.2 °、12.3 ± 0.2 °、13.9 ± 0.2 °、16.9 ± 0.2 °、17.8 ± 0.2 °、18.6 ± 0.2 °、19.8 ± 0.2 °、20.3 ± 0.2 °、21.8 ± 0.2 °、23.0 ± 0.2 °、23.6 ± 0.2 °、24.1 ± 0.2 °、26.2 ± 0.2 °、26.5 ± 0.2 °、27.8 ± 0.2 °、28.5 ± 0.2 °、29.3 ± 0.2 ° 及び 30.6 ± 0.2 ° の回折角度 ( 2 θ ) での特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する、請求項 1 又は 2 に記載の化合物 A 無水物の結晶形態 I。

【請求項 4】

245 / 255 ° での吸熱 / 発熱ピークを含む D S C グラフを有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物 A 無水物の結晶形態 I。

【請求項 5】

熱重量分析では、100 ~ 150 ° に加熱した場合に 0.1 % の重量減少を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物 A 無水物の結晶形態 I。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物 A 無水物の結晶形態 I を調製するための方法であって、以下のステップ：

1) 化合物 A を水に添加し、続けて酸を添加し、化合物 A を攪拌して溶解し、溶液を得て、任意選択で濾過して濾液を得るステップ；

2) 塩基をステップ 1) で得られた溶液又は濾液に添加し、沈殿した固体を濾過により収集するステップ；並びに

3) 前記得られた固体を水に添加し、攪拌し、濾過して前記固体を収集し、任意選択で乾燥して結晶形態 I を得るステップを含むか；

或いは、化合物 A を良溶媒に溶解して溶液を形成するステップ、次に逆溶媒を溶液に添加し、攪拌し、固体を沈殿させ、濾過して結晶形態を得るステップを含む、方法。

【請求項 7】

前記酸が、酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸又は硫酸である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記塩基が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又はアンモニアである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記良溶媒は、3 ~ 10 個の炭素原子を有する環状エーテルであり、及び / 又は

前記逆溶媒は、5 ~ 10 個の炭素原子を有する炭水化物、又は 2 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖エーテルである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

前記良溶媒は、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン又はジオキサンである、及び / 又は

前記逆溶媒は、ジクロロメタン、トリクロロメタン、n - ヘキサン、n - ヘプタン、トルエン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル又はメチル t e r t - ブチルエーテルである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 11】

前記良溶媒は、テトラヒドロフランであり、

前記逆溶媒は、n - ヘプタン又はメチル t e r t - ブチルエーテルである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

化合物 A と前記良溶媒との重量 / 容積比 ( g / m L ) は、1 : ( 30 ~ 120 ) である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 13】

化合物 A と前記良溶媒との重量 / 容積比 ( g / m L ) は、1 : 40 又は 1 : 100 であ

10

20

30

40

50

る、請求項 6 に記載の方法。

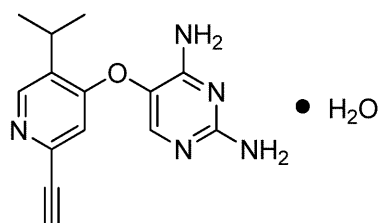
【請求項 1 4】

前記良溶媒と前記逆溶媒との容積比は、1 : 1 ~ 1 : 5 である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 1 5】

化合物 A 一水和物

【化 2】



化合物 A 一水和物

10

の結晶形態 I I であって、

13.0 ± 0.2 °、19.5 ± 0.2 ° 及び 19.9 ± 0.2 ° の回折角度 ( 2 θ ) での特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する、化合物 A 一水和物の結晶形態 I I。

【請求項 1 6】

9.6 ± 0.2 °、13.0 ± 0.2 °、19.5 ± 0.2 °、19.9 ± 0.2 ° 及び 22.7 ± 0.2 ° の回折角度 ( 2 θ ) での特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する、請求項 1 5 に記載の化合物 A 一水和物の結晶形態 I I。

20

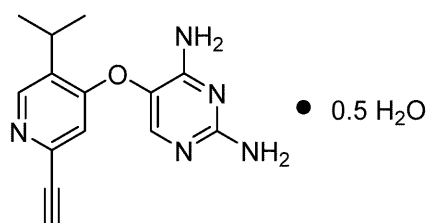
【請求項 1 7】

9.6 ± 0.2 °、10.9 ± 0.2 °、13.0 ± 0.2 °、14.9 ± 0.2 °、15.8 ± 0.2 °、16.8 ± 0.2 °、19.5 ± 0.2 °、19.9 ± 0.2 °、22.7 ± 0.2 °、23.7 ± 0.2 °、25.2 ± 0.2 °、26.0 ± 0.2 °、28.5 ± 0.2 °、29.0 ± 0.2 °、30.0 ± 0.2 ° 及び 32.5 ± 0.2 ° の回折角度 ( 2 θ ) での特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する、請求項 1 5 又は 1 6 に記載の化合物 A 一水和物の結晶形態 I I。

【請求項 1 8】

化合物 A 半水和物

【化 3】



化合物 A 半水和物

30

の結晶形態 I I I であって、

10.8 ± 0.2 ° 及び 20.5 ± 0.2 ° の回折角度 ( 2 θ ) での特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する、化合物 A 半水和物の結晶形態 I I I。

【請求項 1 9】

10.8 ± 0.2 °、19.3 ± 0.2 °、20.5 ± 0.2 °、21.7 ± 0.2 ° 及び 26.9 ± 0.2 ° の回折角度 ( 2 θ ) での特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する、請求項 1 8 に記載の化合物 A 半水和物の結晶形態 I I I。

【請求項 2 0】

10.8 ± 0.2 °、13.0 ± 0.2 °、15.0 ± 0.2 °、15.4 ± 0.2 °、16.5 ± 0.2 °、17.3 ± 0.2 °、19.3 ± 0.2 °、19.9 ± 0.2 °、20.5 ± 0.2 °、21.7 ± 0.2 °、23.3 ± 0.2 °、25.1 ± 0.2 °

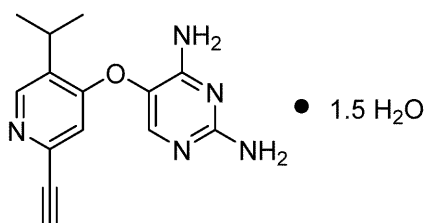
50

、 $26.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.7 \pm 0.2^\circ$ 及び $32.2 \pm 0.2^\circ$ の回折角度(2 $\theta$ )での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する、請求項18又は19に記載の化合物A半水和物の結晶形態II I。

【請求項21】

化合物Aセスキ水和物

【化4】



化合物Aセスキ水和物

10

の結晶形態IVであって、

$12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 及び $24.1 \pm 0.2^\circ$ の回折角度(2 $\theta$ )での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する、化合物Aセスキ水和物の結晶形態IV。

【請求項22】

$12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.0 \pm 0.2^\circ$ 及び $27.9 \pm 0.2^\circ$ の回折角度(2 $\theta$ )での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する、請求項21に記載の化合物Aセスキ水和物の結晶形態IV。

20

【請求項23】

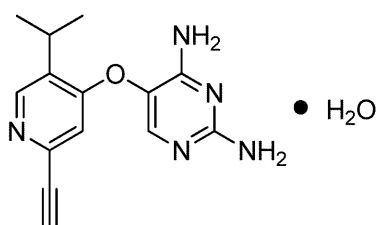
$12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.2 \pm 0.2^\circ$ 及び $31.7 \pm 0.2^\circ$ の回折角度(2 $\theta$ )での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する、請求項21又は22に記載の化合物Aセスキ水和物の結晶形態IV。

30

【請求項24】

化合物A一水和物

【化5】



化合物A一水和物

40

の結晶形態Vであって、

$14.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 及び $29.6 \pm 0.2^\circ$ の回折角度(2 $\theta$ )での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する、化合物A一水和物の結晶形態V。

【請求項25】

$8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 及び $29.6 \pm 0.2^\circ$ の回折角度(2 $\theta$ )での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する、請求項24に記載

50

載の化合物 A 一水和物の結晶形態 V。

【請求項 26】

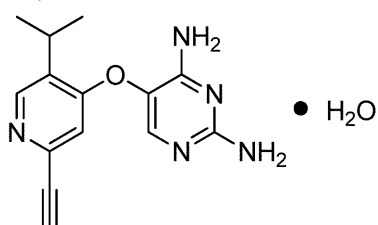
8.7 ± 0.2 °、9.4 ± 0.2 °、11.6 ± 0.2 °、11.9 ± 0.2 °、12.4 ± 0.2 °、14.1 ± 0.2 °、14.5 ± 0.2 °、15.8 ± 0.2 °、16.2 ± 0.2 °、16.8 ± 0.2 °、17.6 ± 0.2 °、18.2 ± 0.2 °、18.9 ± 0.2 °、19.9 ± 0.2 °、20.6 ± 0.2 °、21.0 ± 0.2 °、22.5 ± 0.2 °、23.0 ± 0.2 °、23.6 ± 0.2 °、24.4 ± 0.2 °、25.2 ± 0.2 °、27.0 ± 0.2 ° 及び 29.6 ± 0.2 ° の回折角度 ( 2 $\theta$  ) での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する、請求項 24 又は 25 に記載の化合物 A 一水和物の結晶形態 V。

10

【請求項 27】

化合物 A 一水和物

【化 6】



化合物 A 一水和物

20

の結晶形態 VI であって、

10.4 ± 0.2 °、12.1 ± 0.2 °、16.6 ± 0.2 °、20.7 ± 0.2 °、22.8 ± 0.2 ° 及び 27.3 ± 0.2 ° の回折角度 ( 2 $\theta$  ) での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する、化合物 A 一水和物の結晶形態 VI。

【請求項 28】

8.7 ± 0.2 °、10.4 ± 0.2 °、12.1 ± 0.2 °、15.4 ± 0.2 °、16.6 ± 0.2 °、19.5 ± 0.2 °、20.7 ± 0.2 °、21.2 ± 0.2 °、22.8 ± 0.2 ° 及び 27.3 ± 0.2 ° の回折角度 ( 2 $\theta$  ) での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する、請求項 27 に記載の化合物 A 一水和物の結晶形態 VI。

30

【請求項 29】

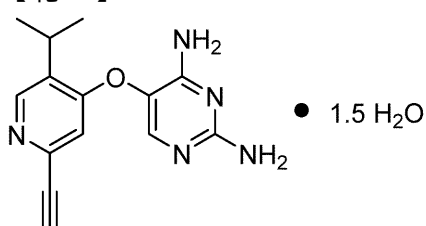
8.7 ± 0.2 °、10.4 ± 0.2 °、12.1 ± 0.2 °、13.4 ± 0.2 °、14.7 ± 0.2 °、15.4 ± 0.2 °、16.6 ± 0.2 °、17.4 ± 0.2 °、19.5 ± 0.2 °、20.7 ± 0.2 °、21.2 ± 0.2 °、22.1 ± 0.2 °、22.8 ± 0.2 °、23.6 ± 0.2 °、26.0 ± 0.2 °、27.3 ± 0.2 °、28.0 ± 0.2 ° 及び 30.4 ± 0.2 ° の回折角度 ( 2 $\theta$  ) での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する、請求項 27 又は 28 に記載の化合物 A 一水和物の結晶形態 VI。

【請求項 30】

化合物 A セスキ水和物

40

【化 7】



化合物 A セスキ水和物

の結晶形態 VII であって、

50

13.1 ± 0.2°、19.9 ± 0.2°及び20.2 ± 0.2°の回折角度(2θ)での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する、化合物Aセスキ水和物の結晶形態V I I。

【請求項31】

13.1 ± 0.2°、16.9 ± 0.2°、19.9 ± 0.2°、20.2 ± 0.2°、24.9 ± 0.2°及び28.8 ± 0.2°の回折角度(2θ)での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する、請求項30に記載の化合物Aセスキ水和物の結晶形態V I I。

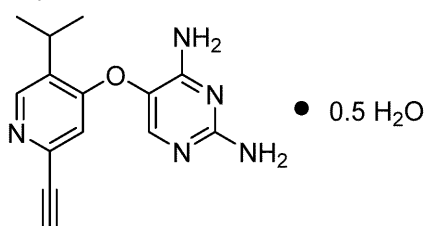
【請求項32】

9.4 ± 0.2°、10.8 ± 0.2°、13.1 ± 0.2°、15.4 ± 0.2°、16.9 ± 0.2°、18.8 ± 0.2°、19.9 ± 0.2°、20.2 ± 0.2°、22.2 ± 0.2°、23.2 ± 0.2°、24.9 ± 0.2°、26.4 ± 0.2°及び28.8 ± 0.2°の回折角度(2θ)での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する、請求項30又は31に記載の化合物Aセスキ水和物の結晶形態V I I。

【請求項33】

化合物A半水和物

【化8】



化合物A半水和物

の結晶形態V I I Iであって、

13.0 ± 0.2°、16.8 ± 0.2°、19.4 ± 0.2°、21.7 ± 0.2°、22.9 ± 0.2°及び27.4 ± 0.2°の回折角度(2θ)での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する、化合物A半水和物の結晶形態V I I I。

【請求項34】

10.3 ± 0.2°、13.0 ± 0.2°、16.8 ± 0.2°、19.1 ± 0.2°、19.4 ± 0.2°、21.1 ± 0.2°、21.7 ± 0.2°、22.9 ± 0.2°、25.8 ± 0.2°及び27.4 ± 0.2°の回折角度(2θ)での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する、請求項33に記載の化合物A半水和物の結晶形態V I I I。

【請求項35】

8.7 ± 0.2°、10.3 ± 0.2°、10.8 ± 0.2°、13.0 ± 0.2°、14.1 ± 0.2°、14.8 ± 0.2°、16.8 ± 0.2°、17.5 ± 0.2°、19.1 ± 0.2°、19.4 ± 0.2°、21.1 ± 0.2°、21.7 ± 0.2°、22.3 ± 0.2°、22.9 ± 0.2°、25.8 ± 0.2°、27.4 ± 0.2°、27.8 ± 0.2°、30.4 ± 0.2°及び31.6 ± 0.2°の回折角度(2θ)での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する、請求項33又は34に記載の化合物A半水和物の結晶形態V I I I。

【請求項36】

請求項1～5のいずれか一項に記載の結晶形態I、請求項15～17のいずれか一項に記載の結晶形態I I、請求項18～20のいずれか一項に記載の結晶形態I I I、請求項21～23のいずれか一項に記載の結晶形態I V、請求項24～26のいずれか一項に記載の結晶形態V、請求項27～29のいずれか一項に記載の結晶形態V I、請求項30～32のいずれか一項に記載の結晶形態V I I又は請求項33～35のいずれか一項に記載の結晶形態V I I I、及び1つ又は複数の薬学的に許容できる担体を含む、医薬組成物。

## 【請求項 37】

P 2 X 3 及び / 又は P 2 X 2 / 3 受容体アンタゴニストにより媒介されている疾患の予防又は処置のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の結晶形態 I、請求項 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の結晶形態 II、請求項 18 ~ 20 のいずれか一項に記載の結晶形態 III、請求項 21 ~ 23 のいずれか一項に記載の結晶形態 IV、請求項 24 ~ 26 のいずれか一項に記載の結晶形態 V、請求項 27 ~ 29 のいずれか一項に記載の結晶形態 VI、請求項 30 ~ 32 のいずれか一項に記載の結晶形態 VII 又は請求項 33 ~ 35 のいずれか一項に記載の結晶形態 VIII の使用。

## 【請求項 38】

前記疾患が、膀胱容量減少、頻尿、切迫尿失禁、緊張性尿失禁、過活動膀胱、前立腺肥大症、前立腺炎、排尿筋反射亢進、夜間頻尿、尿意逼迫、骨盤内過敏症、尿道炎、骨盤痛症候群、前立腺痛、膀胱炎及び特発性膀胱知覚過敏から選択される尿路系疾患；炎症性疼痛、術後疼痛、内臓痛、歯痛、月経痛、中枢痛、火傷による疼痛、片頭痛及び群発頭痛、神経傷害、神経炎、神経痛、中毒、虚血性障害、間質性膀胱炎、がん疼痛、ウイルス、寄生虫又は細菌感染、外傷後障害並びに過敏性腸症候群に伴う疼痛から選択される疼痛疾患；心血管系疾患；慢性閉塞性肺疾患、喘息及び気管支痙攣から選択される呼吸器疾患；過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、胆石痛、腎疝痛及び胃腸膨満に伴う疼痛から選択される胃腸疾患からなる群から選択される、請求項 37 に記載の使用。

10

## 【請求項 39】

前記心血管系疾患が高血圧であり、前記過敏性腸症候群が下痢型過敏性腸症候群である、請求項 38 に記載の使用。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、5 - ( ( 2 - エチニル - 5 - イソプロピルピリジン - 4 - イル ) オキシ ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン ( 以降「化合物 A」と称する ) の固体形態又はその水和物、固体形態を調製するための方法、固体形態を含む医薬組成物、並びに P 2 X 3 及び / 又は P 2 X 2 / 3 受容体アンタゴニストにより媒介されている疾患の予防又は処置のための固体形態の使用に関する。

## 【背景技術】

30

## 【0002】

プリン化合物は、細胞表面のプリン受容体を介して作用し、様々な生理学的及び病理学的役割を有するものとして考えられている。ATP 及び比較的程度は低いがアデノシンは、感覚神経終末を刺激することがあり、結果として激しい痛み及び感覚神経放電の著しい増大が生じる。ATP 受容体は、分子構造、伝達機構及び薬理学的特徴に基づき、2つの主要ファミリーである P 2 Y - 及び P 2 X - プリン受容体に分類されている。P 2 Y - プリン受容体は G タンパク質共役型受容体であり、一方で P 2 X - プリン受容体は ATP ゲートカチオンチャネル ( ATP - gated cation channel ) のファミリーである。プリン受容体、特に P 2 X 受容体は、ホモ多量体又はヘテロ多量体を形成することができる。今日では、複数の P 2 X 受容体サブタイプについての cDNA ( 6 種の相同性の受容体 : P 2 X 1、P 2 X 2、P 2 X 3、P 2 X 4、P 2 X 5 及び P 2 X 7 ; 並びに 3 種の異種性の受容体 : P 2 X 2 / 3、P 2 X 4 / 6 及び P 2 X 1 / 5 ) がクローン化されている。マウスゲノム P 2 X 3 受容体サブユニットの構造及び染色体マッピングも報告されている。

40

## 【0003】

研究では、P 2 X 3 及び / 又は P 2 X 2 / 3 受容体アンタゴニストを、疾患、例えば疼痛等を処置するために使用することができることが示されている。出願人は、有効な P 2 X 3 及び / 又は P 2 X 2 / 3 受容体アンタゴニスト ( その全体が本明細書において参照により組み込まれる国際出願 PCT / CN 2018 / 112829 を参照 ) として使用することのできるジアミノピリミジン化合物、詳細には 5 - ( ( 2 - エチニル - 5 - イソプロ

50

ピルピリジン - 4 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンを特定した。

【発明の概要】

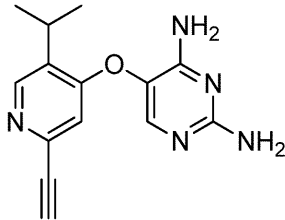
【課題を解決するための手段】

【0004】

一態様では、本発明は以下に示すような化合物 A 5 - ( ( 2 - エチニル - 5 - イソプロピルピリジン - 4 - イル) オキシ) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの結晶形態又はその水和物を提供する。

【0005】

【化1】



化合物 A

10

【0006】

本発明の好ましい結晶形態は、P 2 X 3 及び / 又は P 2 X 2 / 3 受容体アンタゴニストにより媒介されている疾患の予防又は処置における優秀な効果だけでなく、他の利点も有する。例えば、本発明の好ましい結晶形態は、優秀な物理的特性（溶解度、溶解速度、耐光性、低吸湿性、高温耐性、高湿耐性、流動性等を含む）を有し、本発明の好ましい結晶形態は、バイオアベイラビリティ、物理的及び / 又は化学的安定性並びに調製の容易性に関してより優れた特性を有することができる。本発明の好ましい結晶形態は、良好な粉末特性を有し、大量生産及び製剤の形成により好適及び簡便であり、刺激を低減し吸収を強化することができ、代謝速度における課題を解決し、薬物の蓄積に起因する毒性を有意に低減し、安全性を改善し、医薬製品の質及び有効性を効果的に保証する。

20

【0007】

別の態様では、本発明は、本発明の結晶形態を調製するための方法を提供する。

【0008】

別の態様では、本発明は、本発明の結晶形態のいずれか 1 つ又は複数及び 1 つ又は複数の薬学的に許容できる担体を含む、医薬組成物を提供する。

30

【0009】

別の態様では、本発明は、P 2 X 3 及び / 又は P 2 X 2 / 3 受容体アンタゴニストにより媒介されている疾患の処置のための医薬の製造における、本発明の結晶形態の使用を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】化合物 A 無水物の結晶形態 I の粉末 X 線回折パターンである。

【図2】化合物 A 無水物の結晶形態 I の示差走査熱量測定 (DSC) グラフ及び熱重量分析 (TGA) グラフである。

40

【図3】化合物 A 無水物の結晶形態 I の走査型電子顕微鏡画像である。

【図4】化合物 A 一水和物の結晶形態 II の粉末 X 線回折パターンである。

【図5】化合物 A 一水和物の結晶形態 II の示差走査熱量測定 (DSC) グラフ及び熱重量分析 (TGA) グラフである。

【図6】化合物 A 半水和物の結晶形態 III の粉末 X 線回折パターンである。

【図7】化合物 A 半水和物の結晶形態 III の示差走査熱量測定 (DSC) グラフである。

【図8】化合物 A セスキ水和物の結晶形態 IV の粉末 X 線回折パターンである。

【図9】化合物 A セスキ水和物の結晶形態 IV の示差走査熱量測定 (DSC) グラフ及び熱重量分析 (TGA) グラフである。

50

- 【図10】化合物A一水和物の結晶形態Vの粉末X線回折パターンである。
- 【図11】化合物A一水和物の結晶形態Vの示差走査熱量測定(DSC)グラフである。
- 【図12】化合物A一水和物の結晶形態VIの粉末X線回折パターンである。
- 【図13】化合物A一水和物の結晶形態VIの示差走査熱量測定(DSC)グラフである。
- 【図14】化合物Aセスキ水和物の結晶形態VIIの粉末X線回折パターンである。
- 【図15】化合物Aセスキ水和物の結晶形態VIIの示差走査熱量測定(DSC)グラフ及び熱重量分析(TGA)グラフである。
- 【図16】化合物A半水和物の結晶形態VIIIの粉末X線回折パターンである。
- 【図17】化合物A半水和物の結晶形態VIIIの示差走査熱量測定(DSC)グラフ及び熱重量分析(TGA)グラフである。
- 【図18】室温安定性試験の前後の、化合物A無水物の結晶形態IのXRPDパターンの比較の図である。
- 【図19】高温安定性試験の前後の、化合物A無水物の結晶形態IのXRPDパターンの比較の図である。
- 【図20】高湿安定性試験の前後の、化合物A無水物の結晶形態IのXRPDパターンの比較の図である。
- 【図21】物理的研磨安定性試験(physical grinding stability test)の前後の、化合物A無水物の結晶形態IのXRPDパターンの比較の図である。

10

【発明を実施するための形態】

20

【0011】

定義

文脈で他に定義されない限り、本明細書において使用されているすべての技術的及び化学的用語は、当業者により一般的に理解されているもの同一の意味を有することを意図している。本明細書において利用されている技術への言及は、当業者に明白であろうこれらの技術に対する変形又は等価の技術の代替を含む、当該技術分野において一般的に理解されているような技術への言及を意図している。以下の用語の大半は当業者により容易に理解されるであろうと考えられるが、それでもなお、本発明をより良好に説明するために以下の定義を述べる。

【0012】

30

本明細書において使用されている「を含有する」、「を含む(include)」、「を含む(include)」、「を有する」又は「に関する」という用語、並びに他の変形は、包括的又は制限のないものであり、追加の列挙されていない要素又は方法ステップを除外しない。

【0013】

「約」という語は、本明細書において使用される場合、当業者により諒解されるように、値の許容される標準誤差内の範囲、例えば $\pm 0.05$ 、 $\pm 0.1$ 、 $\pm 0.2$ 、 $\pm 0.3$ 、 $\pm 1$ 、 $\pm 2$ 又は $\pm 3$ 等を指す。

【0014】

「固体形態」という用語は、本明細書において使用される場合、化合物Aのすべての固体形態又はその任意の水和物、例えば結晶形態又はアモルファス形態を含む。

40

【0015】

「アモルファス」という用語は、本明細書において使用される場合、三次元の秩序を失った任意の固体の物質を指す。一部の事例では、アモルファス固体は、XRPD結晶解析法、固体核磁気共鳴(ssNMR)分光法、DSC又はこれらの技術のいくつかの組合せを含む、公知の技術により特徴付けることができる。以下に説明するように、アモルファス固体は、典型的に1つ又は2つの幅広いピーク(すなわち、約 $5^\circ$   $2\theta$ 又はそれより大きいベース幅(base width))から構成されている、散在性のXRPDパターンを示す。

【0016】

50

「結晶形態」又は「結晶」という用語は、本明細書において使用される場合、アモルファス固体物質とは対照的にはっきりと確定されているピークを有する特有のXRPDパターンを示す、三次元の秩序を示す任意の固体物質を指す。

【0017】

「粉末X線回折パターン(XRPDパターン)」という用語は、本明細書において使用される場合、実験的に観察されたディフラクトグラム又はそれらに由来するパラメータを指す。XRPDパターンは、通常、ピーク位置(横座標)及びピーク強度(縦座標)を特徴とする。

【0018】

「2 $\theta$ 」という用語は、本明細書において使用される場合、X線回折実験の実験準備に基づく度単位のピーク位置を指し、回折パターンにおける一般的な横座標単位である。実験準備は、入射光がある特定の格子面でシート( )度を形成するとき反射が回折する場合、反射光が2シート(2 $\theta$ )度で記録されていることを必要とする。本明細書における特定の固体形態についての特定の2 $\theta$ 値への参照は、本明細書において記載されているようなX線回折実験条件を使用して測定されている場合の2 $\theta$ 値(度単位)を意味することが意図されていることを理解すべきである。例えば、本明細書において記載されているように、Cu-K $\alpha$  (K $\alpha$ 1( ) : 1.540598及びK $\alpha$ 2( ) : 1.544426)が、放射線源として使用された。

10

【0019】

本明細書において使用される場合、「I%」は、ピーク強度のパーセンテージを指す。

20

【0020】

「示差走査熱量測定(DSC)グラフ」という用語は、本明細書において使用される場合、示差走査熱量計で記録された曲線を指す。特に指定のない限り、DSCグラフにおける特徴的なピークを説明する場合に言及される温度は、ピークの開始温度を指す。

【0021】

「熱重量分析(TGA)グラフ」という用語は、本明細書において使用される場合、熱重量分析計で記録された曲線を指す。

【0022】

本明細書において使用される場合、X線回折ピーク位置に関する「本質的に同じ」という用語は、典型的なピーク位置及び強度の変動性が考慮に入れられていることを意味する。例えば、当業者は、ピーク位置(2 $\theta$ )が、回折の測定に使用されている装置と同様に、典型的には0.1~0.2度程度の幾分の変動性を示すことを諒解するであろう。さらに、当業者は、相対的なピーク強度が、装置内変動性、並びに、結晶化度、好ましい配向、調製された試料表面及び当業者に公知の他の要因の程度による変動性を示すことを諒解するであろう。同様に、本明細書において使用される場合、DSCグラフに関する「本質的に同じ」も、当業者に公知のこれらの分析技術に伴う変動性を包含することを意図する。例えば、示差走査熱量測定グラフは、典型的に、十分に確定されたピークについて最大 $\pm 0.2$ の変動性、幅広線についてはより大きな変動性(例えば最大 $\pm 1$ )を有するであろう。

30

【0023】

本出願における液体核磁気共鳴スペクトルは、特に指示のない限り、好ましくはBruker 400M核磁気共鳴分光計で、DMSO-d<sub>6</sub>を溶媒として用いて収集される。

40

【0024】

本出願における偏光顕微鏡法データは、好ましくは偏光顕微鏡ECLIPSE LV100POL(Nikon、JPN)で収集される。

【0025】

数値範囲(例えば「1~10」、「1~6」、「2~10」、「2~6」、「3~10」、「5~10」、「3~6」)等は、本明細書において使用される場合、数値範囲内の任意の点(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10)を包含する。

【0026】

50

調製された塩又はその結晶形態は、デカンテーション、遠心分離、蒸発、重力濾過、吸引濾過、又は圧力下若しくは減圧下での固体の回収のための任意の他の技術を含む方法により、回収することができる。回収された固体は、任意選択で乾燥することができる。本発明における「乾燥」は、減圧下（好ましくは真空中）で、残りの溶媒量が、医薬品規制調和国際会議（「ICH」）ガイドラインに示されている限度内に低下するまで行われる。残りの溶媒量は溶媒の種類に依存するが、約5000 ppm、又は好ましくは約4000 ppm、又はより好ましくは約3000 ppmを超えない。乾燥は、箱形乾燥器、真空オーブン、エアオーブン、コーン真空乾燥器（cone vacuum dryer）、ロータリー真空乾燥器、流動層乾燥器、回転式フラッシュ乾燥器（spin flash dryer）、フラッシュ乾燥器等で実行することができる。乾燥は、約100 未満、約80 未満、約60 未満、約50 未満、約30 未満又は任意の他の好適な温度で、大気圧又は減圧下で（好ましくは真空中で）、任意の所望の期間（例えば約1、2、3、5、10、15、20、24時間又は終夜）、塩の質が劣化しない限り、所望の結果が達成されるまで実行することができる。乾燥は、任意の所望の時間、所望の生成物の質が達成されるまで実行することができる。乾燥した製品は、任意選択でサイズ減少手順に供され、所望の粒子サイズを生成することができる。摩砕又は微粒子化は、乾燥の前又は生成物の乾燥の完了後に行うことができる。粒子サイズ減少のために使用することができる技術には、制限されることなく、ボール、ローラー及びハンマー摩砕、並びにジェット摩砕が挙げられる。

10

【0027】

20

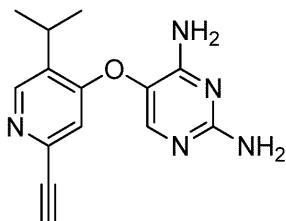
「無水物」という用語は、本明細書において使用される場合、好ましくは水分子が構造要素として含まれない結晶形態を意味する。

【0028】

[結晶形態及びその調製方法]

一実施形態では、本発明は、化合物A無水物

【化2】



化合物A無水物

30

の結晶形態Iであって：

約 $11.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.8 \pm 0.2^\circ$ 及び $20.3 \pm 0.2^\circ$ の回折角度（ $2\theta$ ）での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する、化合物A無水物の結晶形態Iを提供する。

【0029】

好ましい一実施形態では、結晶形態Iは、約 $10.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.8 \pm 0.2^\circ$ 及び $20.3 \pm 0.2^\circ$ の回折角度（ $2\theta$ ）での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

40

【0030】

より好ましい一実施形態では、結晶形態Iは、約 $6.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.3 \pm 0.2^\circ$ 及び $30.6 \pm 0.2^\circ$ の回折角度（ $2\theta$ ）での特徴的なピーク

50

を含むXRPDパターンを有する。

【0031】

より好ましい一実施形態では、結晶形態Iは、以下の回折角度(2θ)でのピークを含むXRPDパターンを有する：

【0032】

【表1】

ピーク 番号	2θ (°) ± 0.2°	I%	ピーク 番号	2θ (°) ± 0.2°	I%	ピーク 番号	2θ (°) ± 0.2°	I%
1	6.2°	19.7	15	19.8°	65.9	29	28.5°	13.8
2	9.4°	6.8	16	20.3°	100	30	29.3°	14.8
3	10.1°	40.9	17	20.7°	10.2	31	29.9°	7.0
4	11.9°	54.8	18	21.1°	10.5	32	30.6°	16.0
5	12.3°	54.7	19	21.8°	17.7	33	31.5°	9.0
6	13.9°	51.6	20	22.4°	7.9	34	32.0°	7.4
7	14.9°	8.1	21	23.0°	15.4	35	32.2°	6.0
8	15.2°	9.5	22	23.6°	22.5	36	33.3°	5.6
9	16.0°	5.6	23	24.1°	14.4	37	33.9°	6.0
10	16.9°	14.7	24	24.6°	7.0	38	35.2°	3.4
11	17.2°	10.8	25	26.2°	10.6	39	38.9°	5.7
12	17.8°	41.5	26	26.5°	13.4	40	39.6°	3.2
13	18.6°	27.9	27	27.3°	8.5			
14	18.9°	11.1	28	27.8°	15.6			

【0033】

より好ましい一実施形態では、結晶形態Iは、図1に示すものと本質的に同じ回折角度(2θ)でのピークを含むXRPDパターンを有する。最も好ましい実施形態では、結晶形態IのXRPDピーク位置は、図1に示すものと本質的に同じである。

【0034】

より好ましい一実施形態では、結晶形態Iは、約245/255での吸熱/発熱ピークを含むDSCグラフを有する。

【0035】

より好ましい一実施形態では、熱重量分析では、結晶形態Iは約100~150に加熱した場合に約0.1%の重量減少を有する。

【0036】

より好ましい一実施形態では、結晶形態Iは、図2に示すものと本質的に同じ特徴的なピークを含むDSC-TGAグラフを有する。最も好ましい実施形態では、結晶形態Iは、図2に示すものと本質的に同じDSC-TGAグラフを有する。

【0037】

より好ましい一実施形態では、結晶形態Iは、図3に示すものと本質的に同じ走査型電子顕微鏡画像を有する。

【0038】

一部の好ましい実施形態では、本発明は、結晶形態Iを調製するための方法であって、以下のステップ：

1) 化合物Aを水に添加し、続けて酸(例えば有機酸(例えば酢酸又はトリフルオロ酢酸)又は無機酸(例えば塩酸又は硫酸、好ましくは塩酸))を添加し、化合物Aを攪拌して溶解し、溶液を得て、任意選択で濾過して濾液を得るステップ；

2) 塩基(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又はアンモニア)をステップ1)で得られた溶液又は濾液に添加し、沈殿した固体を濾過により収集するステップ；並びに

3) 得られた固体を水に添加し、攪拌し(例えば0.5~5時間、好ましくは1~3時間)、濾過して固体を収集し、任意選択で乾燥して結晶形態Iを得るステップを含む、方

10

20

30

40

50

法を提供する。

【0039】

一部の好ましい実施形態では、本発明は、結晶形態 I を調製するための方法であって、化合物 A を良溶媒に溶解し（室温で又は加熱下で（例えば 30 ~ 60 °C、好ましくは 50 °C に加熱））、溶液を形成するステップ（混合物は、溶液を用意するのに必要な場合には濾過することができる）、次にそれに逆溶媒を添加し、攪拌し（逆溶媒の添加及び攪拌は、室温で又は冷却下で（例えば 0 ~ 10 °C、好ましくは 5 °C に冷却）実行することができる）、固体を沈殿させ、それを濾過して結晶形態を得るステップを含む、方法を提供する。

【0040】

一部の好ましい実施形態では、良溶媒は、3 ~ 10 個の炭素原子を有するエーテル、好ましくは環状エーテル、例えばフラン（テトラヒドロフランを含む）及びジオキサンであり、好ましくはテトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン又はジオキサンであり；逆溶媒は、5 ~ 10 個の炭素原子を有する炭化水素（アルカン、ハロゲン化アルカン、アルケン、アルキン及び限定されるものではないがジクロロメタン、トリクロロメタン（クロロホルム）、n - ヘキサン、n - ヘプタン及びトルエンを含む芳香族炭化水素）、又は 2 ~ 6 個の炭素原子を有するエーテル（好ましくは直鎖エーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル又はメチル tert - ブチルエーテル）である。

10

【0041】

一部の好ましい実施形態では、化合物 A と良溶媒との重量 / 容積比（g / mL）は、約 1 : (30 ~ 120)、好ましくは約 1 : 40 又は 1 : 100 である。

20

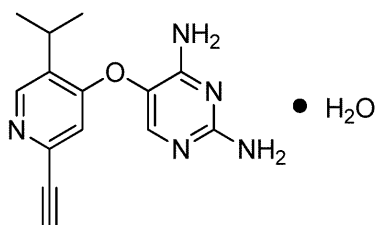
【0042】

一部の好ましい実施形態では、良溶媒と逆溶媒との容積比は、約 1 : 1 ~ 1 : 5 である。

【0043】

別の実施形態では、本発明は、化合物 A - 水和物

【化 3】



化合物 A - 水和物

30

の結晶形態 II であって：

約  $13.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.2^\circ$  及び  $19.9 \pm 0.2^\circ$  の回折角度（ $2\theta$ ）での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する、化合物 A - 水和物の結晶形態 II を提供する。

【0044】

好ましい一実施形態では、結晶形態 II は、約  $9.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$  及び  $22.7 \pm 0.2^\circ$  の回折角度（ $2\theta$ ）での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。

40

【0045】

より好ましい一実施形態では、結晶形態 II は、約  $9.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $30.0 \pm 0.2^\circ$  及び  $32.5 \pm 0.2^\circ$  の回折角度（ $2\theta$ ）での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。

【0046】

より好ましい一実施形態では、結晶形態 II は、以下の回折角度（ $2\theta$ ）でのピークを

50

含むXRPDパターンを有する：

【0047】

【表2】

ピーク 番号	2θ (°) ± 0.2°	I%	ピーク 番号	2θ (°) ± 0.2°	I%	ピーク 番号	2θ (°) ± 0.2°	I%
1	9.6°	27.3	11	21.2°	8.5	21	29.0°	23.7
2	10.9°	22.0	12	22.1°	7.8	22	30.0°	13.1
3	13.0°	100	13	22.7°	42.1	23	31.0°	4.2
4	13.3°	23.3	14	23.7°	16.1	24	32.5°	7.2
5	14.9°	14.8	15	24.5°	8.2	25	33.0°	5.3
6	15.8°	25.0	16	25.2°	15.4	26	33.6°	4.1
7	16.8°	18.1	17	25.6°	10.6	27	34.7°	3.6
8	17.7°	6.5	18	26.0°	13.0	28	35.6°	4.3
9	19.5°	70.8	19	26.8°	6.6	29	36.3°	3.7
10	19.9°	82.2	20	28.5°	17.1	30	37.1°	4.2

10

【0048】

より好ましい一実施形態では、結晶形態IIは、図4に示すものと本質的に同じ回折角度(2θ)でのピークを含むXRPDパターンを有する。最も好ましい実施形態では、結晶形態IIのXRPDピーク位置は、図4に示すものと本質的に同じである。

20

【0049】

より好ましい一実施形態では、結晶形態IIは、約73.9での吸熱ピーク及び約245/255での吸熱/発熱ピークを含むDSCグラフを有する。

【0050】

より好ましい一実施形態では、熱重量分析では、結晶形態IIは約100に加熱した場合に約6.2%の重量減少を有する。

【0051】

より好ましい一実施形態では、結晶形態IIは、図5に示すものと本質的に同じ特徴的なピークを含むDSC-TGAグラフを有する。最も好ましい実施形態では、結晶形態IIは、図5に示すものと本質的に同じDSC-TGAグラフを有する。

30

【0052】

一部の好ましい実施形態では、本発明は、結晶形態IIを調製するための方法であって、化合物Aを水性アルコール溶媒(好ましくは、限定されるものではないがメタノール、エタノール、1-プロパノール(n-プロパノール)、2-プロパノール(イソプロパノール)、1-ブタノール、2-ブタノール及びtert-ブタノールを含む、1~6個の炭素原子を有するアルコール)中に懸濁するステップ、及び攪拌し(例えば室温で)(例えば1~5日、例えば3日)、濾過して結晶形態を得るステップを含む、方法を提供する。

【0053】

一部の好ましい実施形態では、化合物Aと水性アルコール溶媒との重量/容積比(g/mL)は、約1:(30~100)、好ましくは約1:50である。

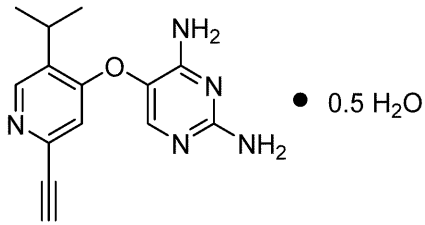
40

【0054】

別の実施形態では、本発明は、化合物A半水和物

50

## 【化 4】



化合物A半水和物

の結晶形態 I I I であって：

約  $10.8 \pm 0.2^\circ$  及び  $20.5 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する、化合物 A 半水和物の結晶形態 I I I を提供する。

## 【0055】

好ましい一実施形態では、結晶形態 I I I は、約  $10.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$  及び  $26.9 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。

## 【0056】

より好ましい一実施形態では、結晶形態 I I I は約  $10.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.7 \pm 0.2^\circ$  及び  $32.2 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。

## 【0057】

より好ましい一実施形態では、結晶形態 I I I は、以下の回折角度 ( $2\theta$ ) でのピークを含む XRPD パターンを有する：

## 【0058】

## 【表 3】

ピーク番号	$2\theta$ ( $^\circ$ ) $\pm 0.2^\circ$	I%	ピーク番号	$2\theta$ ( $^\circ$ ) $\pm 0.2^\circ$	I%	ピーク番号	$2\theta$ ( $^\circ$ ) $\pm$ $0.2^\circ$	I%
1	$8.4^\circ$	6.5	11	$20.5^\circ$	86.6	21	$26.9^\circ$	30.9
2	$10.8^\circ$	100	12	$21.7^\circ$	40.6	22	$28.7^\circ$	11.8
3	$13.0^\circ$	10.9	13	$23.0^\circ$	9.7	23	$29.6^\circ$	7.2
4	$15.0^\circ$	19.3	14	$23.3^\circ$	11.7	24	$30.8^\circ$	4.9
5	$15.4^\circ$	9.7	15	$23.7^\circ$	6.7	25	$31.5^\circ$	4.1
6	$16.5^\circ$	19.7	16	$24.4^\circ$	6.2	26	$32.2^\circ$	10.4
7	$16.8^\circ$	7.0	17	$25.1^\circ$	10.9	27	$32.6^\circ$	6.4
8	$17.3^\circ$	10.3	18	$25.7^\circ$	6.6	28	$34.1^\circ$	5.6
9	$19.3^\circ$	27.9	19	$26.2^\circ$	9.3	29	$35.0^\circ$	5.8
10	$19.9^\circ$	16.8	20	$26.5^\circ$	18.4			

## 【0059】

より好ましい一実施形態では、結晶形態 I I I は、図 6 に示すものと本質的に同じ回折角度 ( $2\theta$ ) でのピークを含む XRPD パターンを有する。最も好ましい実施形態では、結晶形態 I I I の XRPD ピーク位置は、図 6 に示すものと本質的に同じである。

## 【0060】

より好ましい一実施形態では、結晶形態 I I I は、約  $62.2$  での吸熱ピーク及び約  $245/255$  での吸熱/発熱ピークを含む DSC グラフを有する。

## 【0061】

より好ましい一実施形態では、熱重量分析では、結晶形態 I I I は約  $80$  に加熱した

10

20

30

40

50

場合に約 3.6%の重量減少を有する。

【0062】

より好ましい一実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、図7に示すものと本質的に同じ特徴的なピークを含むDSCグラフを有する。最も好ましい実施形態では、結晶形態ⅠⅠⅠは、図7に示すものと本質的に同じDSCグラフを有する。

【0063】

一部の好ましい実施形態では、本発明は、結晶形態ⅠⅠⅠを調製するための方法であって、化合物Aを良溶媒に溶解し（例えば室温で）、溶液を形成するステップ（混合物は、溶液を用意するのに必要な場合には濾過することができる）、次にそれに逆溶媒を添加し、攪拌し（逆溶媒の添加及び攪拌は、例えば室温で実行される）、固体を沈殿させ、それを濾過して結晶形態を得るステップを含む、方法を提供する。

10

【0064】

一部の好ましい実施形態では、良溶媒は、限定されるものではないがジメチルスルホキシドを含む2~10個の炭素原子を有するスルホン又はスルホキシドであり；逆溶媒は、好ましくは水である。

【0065】

一部の好ましい実施形態では、化合物Aと良溶媒との重量/容積比(g/mL)は、約1:(1~20)、好ましくは約1:12.5である。

【0066】

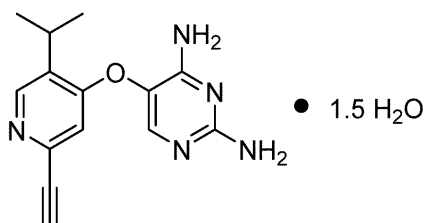
一部の好ましい実施形態では、良溶媒と逆溶媒との容積比は、約1:1~1:3である。

20

【0067】

別の実施形態では、本発明は、化合物Aセスキ水和物

【化5】



化合物Aセスキ水和物

30

の結晶形態ⅠⅤであって：

約 $12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 及び $24.1 \pm 0.2^\circ$ の回折角度(2 $\theta$ )での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する、化合物Aセスキ水和物の結晶形態ⅠⅤを提供する。

【0068】

好ましい一実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 $12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.0 \pm 0.2^\circ$ 及び $27.9 \pm 0.2^\circ$ の回折角度(2 $\theta$ )での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

40

【0069】

より好ましい一実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、約 $12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.2 \pm 0.2^\circ$ 及び $31.7 \pm 0.2^\circ$ の回折角度(2 $\theta$ )での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

【0070】

より好ましい一実施形態では、結晶形態ⅠⅤは、以下の回折角度(2 $\theta$ )でのピークを含むXRPDパターンを有する：

50

【 0 0 7 1 】

【表 4】

ピーク 番号	2θ (°) ± 0.2°	I%	ピーク 番号	2θ (°) ± 0.2°	I%	ピーク 番号	2θ (°) ± 0.2°	I%
1	7.4°	9.4	15	20.0°	32.1	29	28.5°	7.1
2	10.0°	9.1	16	20.2°	16.5	30	28.8°	8.5
3	11.9°	8.0	17	20.6°	33.4	31	30.0°	8.6
4	12.3°	100	18	21.3°	50.6	32	31.2°	18.0
5	12.6°	42.7	19	22.0°	8.5	33	31.7°	17.7
6	13.9°	8.5	20	23.2°	18.7	34	32.9°	7.4
7	14.3°	16.3	21	23.8°	36.1	35	33.2°	10.7
8	14.9°	6.3	22	24.1°	57.5	36	33.6°	9.4
9	16.6°	6.9	23	25.0°	30.2	37	34.2°	5.3
10	17.2°	37.1	24	25.7°	18.9	38	35.6°	5.4
11	17.8°	11.0	25	26.1°	13.9	39	36.6°	5.9
12	18.0°	8.4	26	26.4°	9.6	40	37.1°	6.2
13	18.5°	8.5	27	27.4°	11.6	41	38.1°	5.2
14	18.8°	5.3	28	27.9°	40.3			

10

【 0 0 7 2 】

より好ましい一実施形態では、結晶形態 I V は、図 8 に示すものと本質的に同じ回折角度 ( 2 ) でのピークを含む X R P D パターンを有する。最も好ましい実施形態では、結晶形態 I V の X R P D ピーク位置は、図 8 に示すものと本質的に同じである。

20

【 0 0 7 3 】

より好ましい一実施形態では、結晶形態 I V は、約 4 2 . 6 での吸熱ピーク、約 6 6 . 9 での吸熱ピーク及び約 2 4 5 / 2 5 5 での吸熱 / 発熱ピークを含む D S C グラフを有する。

【 0 0 7 4 】

より好ましい一実施形態では、熱重量分析では、結晶形態 I V は約 1 0 0 に加熱した場合に約 9 . 4 % の重量減少を有する。

30

【 0 0 7 5 】

より好ましい一実施形態では、結晶形態 I V は、図 9 に示すものと本質的に同じ特徴的なピークを含む D S C - T G A グラフを有する。最も好ましい実施形態では、結晶形態 I V は、図 9 に示すものと本質的に同じ D S C - T G A グラフを有する。

【 0 0 7 6 】

一部の好ましい実施形態では、本発明は、結晶形態 I V を調製するための方法であって、化合物 A を水中で攪拌し ( 例えば室温で、例えば 1 ~ 5 日、好ましくは 2 ~ 4 日 ) 、濾過して結晶形態を得るステップを含む、方法を提供する。

【 0 0 7 7 】

一部の好ましい実施形態では、化合物 A と水との重量 / 容積比 ( g / m L ) は、約 1 : ( 3 0 ~ 1 0 0 ) 、好ましくは約 1 : 5 0 である。

40

【 0 0 7 8 】

一部の好ましい実施形態では、本発明は、結晶形態 I V を調製するための方法であって、化合物 A を良溶媒に溶解し ( 例えば室温で ) 、溶液を形成するステップ ( 混合物は、溶液を用意するのに必要な場合には濾過することができる ) 、次にそれに逆溶媒を添加し、攪拌し ( 逆溶媒の添加及び攪拌は、例えば室温で実行される ) 、固体を沈殿させ、それを濾過して結晶形態を得るステップを含む、方法を提供する。

【 0 0 7 9 】

一部の好ましい実施形態では、良溶媒は、3 ~ 1 0 個の炭素原子を有するエーテル、好ましくは環状エーテル、例えばフラン ( テトラヒドロフランを含む ) 及びジオキサンであ

50

り、好ましくはテトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン又はジオキサンであり；逆溶媒は、好ましくは水である。

【0080】

一部の好ましい実施形態では、化合物Aと良溶媒との重量/容積比(g/mL)は、約1:(50~120)、好ましくは約1:100である。

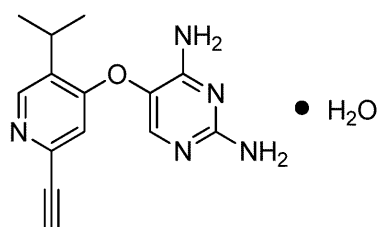
【0081】

一部の好ましい実施形態では、良溶媒と逆溶媒との容積比は、約1:1~1:5である。

【0082】

別の実施形態では、本発明は、化合物A一水和物

【化6】



化合物A一水和物

10

の結晶形態Vであって：

約 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 及び $29.6 \pm 0.2^\circ$ の回折角度(2 $\theta$ )での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する、化合物A一水和物の結晶形態Vを提供する。

20

【0083】

好ましい一実施形態では、結晶形態Vは、約 $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 及び $29.6 \pm 0.2^\circ$ の回折角度(2 $\theta$ )での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

【0084】

より好ましい一実施形態では、結晶形態Vは、約 $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.0 \pm 0.2^\circ$ 及び $29.6 \pm 0.2^\circ$ の回折角度(2 $\theta$ )での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

30

【0085】

より好ましい一実施形態では、結晶形態Vは、以下の回折角度(2 $\theta$ )でのピークを含むXRPDパターンを有する：

40

【0086】

50

【表 5】

ピーク 番号	2θ (°) ± 0.2°	I%	ピーク 番号	2θ (°) ± 0.2°	I%	ピーク 番号	2θ (°) ± 0.2°	I%
1	5.9°	6.4	19	19.4°	9.5	37	27.4°	6.5
2	8.7°	27.0	20	19.9°	24.1	38	27.8°	9.2
3	9.4°	23.4	21	20.6°	29.1	39	28.1°	7.7
4	9.9°	6.6	22	21.0°	100	40	28.5°	7.7
5	10.3°	6.8	23	21.4°	12.8	41	28.8°	6.5
6	11.6°	20.7	24	22.1°	9.6	42	29.6°	46.4
7	11.9°	32.7	25	22.5°	22.5	43	30.1°	8.0
8	12.4°	11.4	26	23.0°	14.4	44	31.1°	4.1
9	12.8°	7.1	27	23.4°	11.3	45	31.7°	6.0
10	13.4°	4.6	28	23.6°	19.9	46	32.6°	6.2
11	14.1°	60.9	29	23.9°	11.9	47	32.9°	7.0
12	14.5°	10.4	30	24.4°	18.5	48	33.1°	6.3
13	15.8°	25.3	31	24.7°	14.3	49	34.0°	4.3
14	16.2°	16.5	32	25.2°	16.2	50	34.7°	4.5
15	16.8°	22.5	33	25.6°	6.5	51	37.0°	3.5
16	17.6°	16.8	34	26.4°	8.7	52	38.5°	5.1
17	18.2°	13.7	35	26.6°	8.0	53	39.7°	3.9
18	18.9°	29.5	36	27.0°	16.7			

10

20

## 【0087】

より好ましい一実施形態では、結晶形態Vは、図10に示すものと本質的に同じ回折角度(2θ)でのピークを含むXRPDパターンを有する。最も好ましい実施形態では、結晶形態VのXRPDピーク位置は、図10に示すものと本質的に同じである。

## 【0088】

より好ましい一実施形態では、結晶形態Vは、約52.6°Cでの吸熱ピーク及び約245/255°Cでの吸熱/発熱ピークを含むDSCグラフを有する。

## 【0089】

より好ましい一実施形態では、熱重量分析では、結晶形態Vは約80°Cに加熱した場合に約6.8%の重量減少を有する。

30

## 【0090】

より好ましい一実施形態では、結晶形態Vは、図11に示すものと本質的に同じ特徴的なピークを含むDSCグラフを有する。最も好ましい実施形態では、結晶形態Vは、図11に示すものと本質的に同じDSCグラフを有する。

## 【0091】

一部の好ましい実施形態では、本発明は、結晶形態Vを調製するための方法であって、化合物Aを良溶媒に溶解し(例えば室温で)、溶液を形成するステップ(混合物は、溶液を用意するのに必要な場合には濾過することができる)、次にそれに逆溶媒を添加し、攪拌し(逆溶媒の添加及び攪拌は、例えば室温で実行される)、固体を沈殿させ、それを濾過して結晶形態を得るステップを含む、方法を提供する。

40

## 【0092】

一部の好ましい実施形態では、良溶媒は、限定されるものではないがジメチルスルホキシドを含む2~10個の炭素原子を有するスルホン又はスルホキシドであり;逆溶媒は、好ましくは水性アルコール溶媒である(好ましくは、限定されるものではないがメタノール、エタノール、1-プロパノール(n-プロパノール)、2-プロパノール(イソプロパノール)、1-ブタノール、2-ブタノール及びtert-ブタノールを含む、1~6個の炭素原子を有するアルコールである)。

## 【0093】

50

一部の好ましい実施形態では、化合物 A と良溶媒との重量 / 容積比 ( g / m L ) は、約 1 : ( 1 ~ 20 )、好ましくは約 1 : 12.5 である。

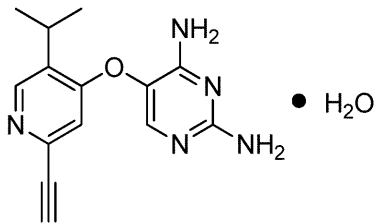
【0094】

一部の好ましい実施形態では、良溶媒と逆溶媒との容積比は、約 1 : 1 ~ 1 : 3 である。

【0095】

別の実施形態では、本発明は、化合物 A 一水和物

【化 7】



化合物 A 一水和物

10

の結晶形態 V I であって：

約  $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ$  及び  $27.3 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 (  $2\theta$  ) での特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する、化合物 A 一水和物の結晶形態 V I を提供する。

【0096】

20

好ましい一実施形態では、結晶形態 V I は、約  $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ$  及び  $27.3 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 (  $2\theta$  ) での特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

【0097】

より好ましい一実施形態では、結晶形態 V I は、約  $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.2^\circ$  及び  $30.4 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 (  $2\theta$  ) での特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する。

30

【0098】

より好ましい一実施形態では、結晶形態 V I は、以下の回折角度 (  $2\theta$  ) でのピークを含む X R P D パターンを有する：

【0099】

【表 6】

ピーク 番号	$2\theta$ ( $^\circ$ ) $\pm$ 0.2 $^\circ$	I%	ピーク 番号	$2\theta$ ( $^\circ$ ) $\pm$ 0.2 $^\circ$	I%	ピーク 番号	$2\theta$ ( $^\circ$ ) $\pm$ 0.2 $^\circ$	I%
1	8.7 $^\circ$	31.8	10	20.7 $^\circ$	100	19	30.4 $^\circ$	18.1
2	10.4 $^\circ$	51.1	11	21.2 $^\circ$	44.8	20	31.6 $^\circ$	9.9
3	12.1 $^\circ$	63.0	12	22.1 $^\circ$	16.2	21	32.1 $^\circ$	10.0
4	13.4 $^\circ$	14.9	13	22.8 $^\circ$	53.3	22	33.9 $^\circ$	7.2
5	14.7 $^\circ$	15.4	14	23.6 $^\circ$	24.7	23	34.7 $^\circ$	8.4
6	15.4 $^\circ$	29.8	15	26.0 $^\circ$	23.4	24	35.9 $^\circ$	7.7
7	16.6 $^\circ$	61.9	16	27.3 $^\circ$	53.2	25	36.8 $^\circ$	6.8
8	17.4 $^\circ$	14.5	17	28.0 $^\circ$	20.9	26	38.8 $^\circ$	6.1
9	19.5 $^\circ$	49.5	18	28.6 $^\circ$	8.4			

40

【0100】

より好ましい一実施形態では、結晶形態 V I は、図 12 に示すものと本質的に同じ回折

50

角度(2°)でのピークを含むXRPDパターンを有する。最も好ましい実施形態では、結晶形態V IのXRPDピーク位置は、図12に示すものと本質的に同じである。

【0101】

より好ましい一実施形態では、結晶形態V Iは、約51.6°での吸熱ピークを含むDSCグラフを有する。約77.5°での吸熱ピーク及び約245/255°での吸熱/発熱ピーク。

【0102】

より好ましい一実施形態では、結晶形態V Iは、図13に示すものと本質的に同じ特徴的なピークを含むDSCグラフを有する。最も好ましい実施形態では、結晶形態V Iは、図13に示すものと本質的に同じDSCグラフを有する。

10

【0103】

一部の好ましい実施形態では、本発明は、結晶形態V Iを調製するための方法であって、化合物Aをケトン溶媒(例えば、限定されるものではないがアセトン、ブタノン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン及びジエチルケトンを含む、3~6個の炭素原子を有するケトン)と水との混合溶媒中で攪拌し(例えば室温で)(例えば1~5日)、濾過して結晶形態を得るステップを含む、方法を提供する。

【0104】

一部の好ましい実施形態では、ケトン溶媒と水との容積比は、約10:1~1:1、好ましくは約5:1~2:1である。

【0105】

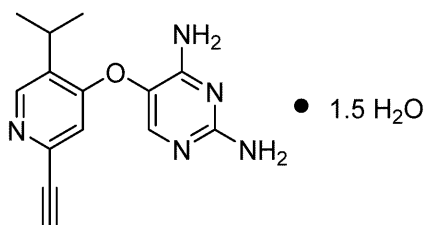
一部の好ましい実施形態では、化合物Aと混合溶媒との重量/容積比(g/mL)は、約1:(1~30)、好ましくは約1:20である。

20

【0106】

別の実施形態では、本発明は、化合物Aセスキ水和物

【化8】



30

化合物Aセスキ水和物

の結晶形態V I Iであって：

約13.1±0.2°、19.9±0.2°及び20.2±0.2°の回折角度(2°)での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する、化合物Aセスキ水和物の結晶形態V I Iを提供する。

【0107】

好ましい一実施形態では、結晶形成V I Iは、約13.1±0.2°、16.9±0.2°、19.9±0.2°、20.2±0.2°、24.9±0.2°及び28.8±0.2°の回折角度(2°)での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

40

【0108】

より好ましい一実施形態では、結晶形態V I Iは、約9.4±0.2°、10.8±0.2°、13.1±0.2°、15.4±0.2°、16.9±0.2°、18.8±0.2°、19.9±0.2°、20.2±0.2°、22.2±0.2°、23.2±0.2°、24.9±0.2°、26.4±0.2°及び28.8±0.2°の回折角度(2°)での特徴的なピークを含むXRPDパターンを有する。

【0109】

より好ましい一実施形態では、結晶形態V I Iは、以下の回折角度(2°)でのピークを含むXRPDパターンを有する：

50

【 0 1 1 0 】

【 表 7 】

ピーク 番号	2θ (°) ± 0.2°	I%	ピーク 番号	2θ (°) ± 0.2°	I%	ピーク 番号	2θ (°) ± 0.2°	I%
1	9.4°	14.9	14	19.9°	31.0	27	29.5°	4.3
2	9.9°	3.7	15	20.2°	100	28	31.5°	2.1
3	10.8°	7.9	16	20.7°	2.9	29	32.5°	4.4
4	12.8°	6.7	17	21.8°	6.3	30	33.0°	6.1
5	13.1°	61.2	18	22.2°	15.9	31	33.6°	1.2
6	14.3°	5.4	19	23.2°	15.1	32	34.4°	1.5
7	15.0°	2.9	20	23.8°	2.0	33	34.7°	1.8
8	15.4°	10.6	21	24.1°	5.7	34	35.2°	1.6
9	15.8°	3.8	22	24.9°	20.4	35	35.5°	1.3
10	16.9°	17.3	23	25.8°	2.2	36	36.5°	2.2
11	17.4°	4.7	24	26.4°	9.5	37	37.8°	1.2
12	18.8°	10.8	25	28.1°	2.3	38	38.2°	1.6
13	19.5°	3.4	26	28.8°	22.3	39	38.5°	1.4

10

【 0 1 1 1 】

より好ましい一実施形態では、結晶形態 V I I は、図 1 4 に示すものと本質的に同じ回折角度 ( 2 ) のピークを含む X R P D パターンを有する。最も好ましい実施形態では、結晶形態 V I I の X R P D ピーク位置は、図 1 4 に示すものと本質的に同じである。

20

【 0 1 1 2 】

より好ましい一実施形態では、結晶形態 V I I は、約 5 4 . 8 での吸熱ピーク及び約 2 4 5 / 2 5 5 での吸熱 / 発熱ピークを含む D S C グラフを有する。

【 0 1 1 3 】

より好ましい一実施形態では、熱重量分析では、結晶形態 V I I は約 7 5 に加熱した場合に約 9 . 5 % の重量減少を有する。

【 0 1 1 4 】

より好ましい一実施形態では、結晶形態 V I I は、図 1 5 に示すものと本質的に同じ特徴的なピークを含む D S C - T G A グラフを有する。最も好ましい実施形態では、結晶形態 V I I は、図 1 5 に示すものと本質的に同じ D S C - T G A グラフを有する。

30

【 0 1 1 5 】

一部の好ましい実施形態では、本発明は、結晶形態 V I I を調製するための方法であって、化合物 A をアルコール溶媒 ( 例えば、限定されるものではないがメタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール ( イソプロパノール )、1 - ブタノール、2 - ブタノール及び t e r t - ブタノールを含む、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコール ) と水との混合溶媒中、加熱下で ( 例えば 3 0 ~ 6 0 、好ましくは 5 0 に加熱 ) 攪拌し、溶液を得るステップ ( 混合物は、溶液を用意するのに必要な場合には濾過することができる )、溶液を冷却し ( 例えば 0 ~ 1 0 、好ましくは 5 に冷却 )、固体を沈殿させ、それを濾過して結晶形態を得るステップを含む、方法を提供する。

40

【 0 1 1 6 】

一部の好ましい実施形態では、アルコール溶媒と水との容積比は、約 5 : 1 ~ 0 . 5 : 1、好ましくは約 3 : 1 ~ 1 : 1 である。

【 0 1 1 7 】

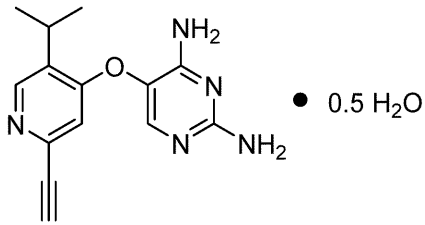
一部の好ましい実施形態では、化合物 A と混合溶媒との重量 / 容積比 ( g / m L ) は、約 1 : ( 2 0 ~ 8 0 )、好ましくは約 1 : 5 0 である。

【 0 1 1 8 】

別の実施形態では、本発明は、化合物 A 半水和物

50

## 【化 9】



化合物A半水和物

の結晶形態ⅤⅠⅠⅠであって：

約  $13.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.9 \pm 0.2^\circ$  及び  $27.4 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する、化合物 A 半水和物の結晶形態ⅤⅠⅠⅠを提供する。

## 【0119】

好ましい一実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠⅠは、約  $10.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.8 \pm 0.2^\circ$  及び  $27.4 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。

## 【0120】

より好ましい一実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠⅠは、約  $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $30.4 \pm 0.2^\circ$  及び  $31.6 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する。

## 【0121】

より好ましい一実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠⅠは、以下の回折角度 ( $2\theta$ ) でのピークを含む XRPD パターンを有する：

## 【0122】

## 【表 8】

ピーク番号	$2\theta$ ( $^\circ$ ) $\pm 0.2^\circ$	I%	ピーク番号	$2\theta$ ( $^\circ$ ) $\pm 0.2^\circ$	I%	ピーク番号	$2\theta$ ( $^\circ$ ) $\pm 0.2^\circ$	I%
1	$8.7^\circ$	21.7	15	$21.1^\circ$	24.4	29	$31.6^\circ$	14.2
2	$10.3^\circ$	47.6	16	$21.7^\circ$	100	30	$32.0^\circ$	10.8
3	$10.8^\circ$	16.5	17	$22.3^\circ$	19.5	31	$32.8^\circ$	7.7
4	$12.2^\circ$	12.2	18	$22.9^\circ$	56.4	32	$33.5^\circ$	8.7
5	$13.0^\circ$	50.1	19	$23.8^\circ$	11.9	33	$33.9^\circ$	7.5
6	$14.1^\circ$	13.9	20	$24.1^\circ$	14.3	34	$34.3^\circ$	6.8
7	$14.8^\circ$	19.7	21	$24.5^\circ$	13.5	35	$35.3^\circ$	9.9
8	$15.5^\circ$	7.7	22	$25.0^\circ$	11.4	36	$35.9^\circ$	10.0
9	$16.4^\circ$	20.3	23	$25.3^\circ$	11.1	37	$36.5^\circ$	6.3
10	$16.8^\circ$	72.4	24	$25.8^\circ$	25.3	38	$37.4^\circ$	6.4
11	$17.5^\circ$	17.7	25	$26.3^\circ$	12.0	39	$37.9^\circ$	5.9
12	$19.1^\circ$	30.0	26	$27.4^\circ$	94.8			
13	$19.4^\circ$	88.1	27	$27.8^\circ$	22.3			
14	$20.7^\circ$	16.3	28	$30.4^\circ$	13.7			

## 【0123】

より好ましい一実施形態では、結晶形態ⅤⅠⅠⅠは、図 16 に示すものと本質的に同じ

回折角度(2θ)でのピークを含むXRPDパターンを有する。最も好ましい実施形態では、結晶形態V I I IのXRPDピーク位置は、図16に示すものと本質的に同じである。

【0124】

より好ましい一実施形態では、結晶形態V I I Iは、約50.9°での吸熱ピーク、約79.1°での吸熱ピーク、約124.9°での吸熱ピーク、及び約245/255°での吸熱/発熱ピークを含むDSCグラフを有する。

【0125】

より好ましい一実施形態では、熱重量分析では、結晶形態V I I Iは約105°Cに加熱した場合に約3.6%の重量減少を有する。

【0126】

より好ましい一実施形態では、結晶形態V I I Iは、図17に示すものと本質的に同じ特徴的なピークを含むDSC-TGAグラフを有する。最も好ましい実施形態では、結晶形態V I I Iは、図17に示すものと本質的に同じDSC-TGAグラフを有する。

【0127】

一部の好ましい実施形態では、本発明は、結晶形態V I I Iを調製するための方法であって、化合物Aをケトン溶媒(例えば、限定されるものではないがアセトン、ブタノン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン及びジエチルケトンを含む、3~6個の炭素原子を有するケトン)と水との混合溶媒中、加熱下で(例えば30~60°C、好ましくは50°Cに加熱)攪拌し、溶液を得るステップ(混合物は、溶液を用意するのに必要な場合には濾過することができる)、溶液を冷却し(例えば0~10°C、好ましくは5°Cに冷却)、固体を沈殿させ、それを濾過して結晶形態を得るステップを含む、方法を提供する。

【0128】

一部の好ましい実施形態では、アルコール溶媒と水との容積比は、約5:1~0.5:1、好ましくは約3:1~1:1である。

【0129】

一部の好ましい実施形態では、化合物Aと混合溶媒との重量/容積比(g/mL)は、約1:(20~80)、好ましくは約1:50である。

【0130】

医薬組成物、治療方法及びその使用

別の実施形態では、本発明は、本発明の結晶形態I、II、III、IV、V、VI、VII又はVIIIのうちのいずれか1つ又は複数及び1つ又は複数の薬学的に許容できる担体を含む、医薬組成物を提供する。

【0131】

別の実施形態では、本発明は、P2X3及び/又はP2X2/3受容体アンタゴニストにより媒介されている疾患の予防又は処置のための医薬の製造における、本発明の結晶形態I、II、III、IV、V、VI、VII又はVIIIの使用を提供する。

【0132】

別の実施形態では、本発明は、P2X3及び/又はP2X2/3受容体アンタゴニストにより媒介されている疾患の予防又は処置における使用のための、本発明の結晶形態I、II、III、IV、V、VI、VII又はVIIIを提供する。

【0133】

別の実施形態では、本発明は、P2X3及び/又はP2X2/3受容体アンタゴニストにより媒介されている疾患の予防又は処置のための方法であって、それを必要とする対象、好ましくは哺乳動物に、本発明の結晶形態I、II、III、IV、V、VI、VII又はVIIIのうちのいずれか1つ又は複数の予防的又は治療有効量を投与するステップを含む、方法を提供する。

【0134】

好ましい一実施形態では、P2X3及び/又はP2X2/3受容体アンタゴニストにより媒介されている疾患は、膀胱容量減少、頻尿、切迫尿失禁、緊張性尿失禁、過活動膀胱、前立腺肥大症、前立腺炎、排尿筋反射亢進、夜間頻尿、尿意逼迫、骨盤内過敏症(p e

10

20

30

40

50

l v i c h y p e r s e n s i t i v i t y )、尿道炎、骨盤痛症候群、前立腺痛、膀胱炎及び特発性膀胱知覚過敏 ( i d i o p a t h i c b l a d d e r h y p e r s e n s i t i v i t y ) から選択される尿路系疾患；炎症性疼痛、術後疼痛、内臓痛、歯痛、月経痛、中枢痛、火傷による疼痛、片頭痛及び群発頭痛、神経傷害、神経炎、神経痛、中毒、虚血性障害、間質性膀胱炎、がん疼痛、ウイルス、寄生虫又は細菌感染、外傷後障害 ( p o s t - t r a u m a t i c i n j u r y ) 並びに過敏性腸症候群に伴う疼痛から選択される疼痛疾患；心血管系疾患、好ましくは高血圧；慢性閉塞性肺疾患、喘息及び気管支痙攣から選択される呼吸器疾患；過敏性腸症候群 (好ましくは下痢型過敏性腸症候群)、炎症性腸疾患、胆仙痛、腎疝痛及び胃腸膨満に伴う疼痛から選択される胃腸疾患からなる群から選択される。

10

## 【0135】

本明細書において使用される場合、本発明における「薬学的に許容できる担体」という用語は、治療剤と共に投与される希釈剤、補助剤、賦形剤又はビヒクルを指し、公正な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応又は他の問題若しくは合併症を伴うことなくヒト及び動物の組織と接触するのに好適であり、合理的なベネフィット/リスク比に見合うものである。

## 【0136】

本発明の医薬組成物において利用することのできる薬学的に許容できる担体には、限定されるものではないが、滅菌液、例えば水、及び石油、動物、植物又は合成起源のものを含む油、例えば落花生油、大豆油、鉱油、ゴマ油等が挙げられる。水は、医薬組成物が静脈内投与される場合の代表的な担体である。生理食塩水並びに水性デキストロース及びグリセロール溶液も、液体担体として、特に注射液に利用することができる。好適な医薬品賦形剤には、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、マルトース、白亜、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、滑石、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール等が挙げられる。組成物は、所望される場合、少量の湿潤剤若しくは乳化剤、又はpH緩衝剤も含有することができる。経口製剤には、標準担体、例えば医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウム等を挙げることができる。好適な医薬担体の例は、例えば R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s ( 1 9 9 0 年 ) に記載されている。

20

30

## 【0137】

本発明の組成物は、全身及び/又は局所的に作用することができる。この目標を達成するために、本発明の組成物は好適な経路、例えば注射、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、若しくは経皮投与を通して投与ことができ、又は経口、口腔内、鼻腔内、経粘膜、眼科用製剤としての局所により、若しくは吸入により投与することができる。

## 【0138】

これらの投与経路のために、本発明の組成物は、好適な剤形で投与することができる。

## 【0139】

剤形は、限定されるものではないが、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、ロゼンジ、硬質キャンディ、散剤、噴霧剤、クリーム剤、膏薬、坐剤、ゲル剤、ペースト剤、ローション剤、軟膏剤、水性懸濁剤、注射液、懸濁剤、エリキシル剤及びシロップ剤を特に含む、固体、半固体、液体又はガス製剤であることができる。

40

## 【0140】

本発明の医薬組成物は、当該技術分野において周知の任意の方法により、例えば混合、溶解、造粒、糖剤作製 ( d r a g e e - m a k i n g )、湿式粉碎、乳化、凍結乾燥方法等の手段により、製造することができる。

## 【0141】

本明細書において使用される場合、「治療有効量」という用語は、処置されている障害の症状のうち1つ又は複数がある程度緩和するであろう、投与されている化合物の量を指

50

す。

【0142】

投与レジメンは、最適な所望の反応をもたらすために調整することができる。例えば、単回ボラスを投与するか、いくつかの分割用量を時間と共に投与するか、又は治療状況の必要性により示されるように用量を比例的に減少若しくは増大することができる。投与量を緩和すべき状態の種類及び重症度に応じて変動させることができ、単回投与又は複数回投与を含むことができるという事実留意すべきである。任意の特定の個体について、個体のニーズ及び組成物を投与するか又は組成物の投与を監督する者の専門的判断に従い、特定の投与レジメンを時間と共に調整すべきことがさらに理解されるべきである。

【0143】

投与される本発明の化合物の量は、処置されている対象、障害又は状態の重症度、投与速度、化合物の性質及び処方医師の判断に依存するであろう。一般的に、有効な投薬量は、単回用量又は分割用量で、1日あたり体重kgあたり約0.0001~約50mgの範囲、例えば約0.01~約10mg/kg/日である。70kgのヒトについては、有効な投薬量は約0.007mg~約3500mg/日、例えば約0.7mg~約700mg/日となるであろう。一部の事例では、前述の範囲の下限を下回る投薬量レベルが十二分に適切なことがあり、他の場合では、なおより多い用量がいずれの有害な副作用も引き起こすことなく利用されることがあり、但しそのようなより多い用量が、1日にわたる投与のために最初にいくつかの小用量に分けられることを条件とする。

【0144】

医薬組成物中の本発明の化合物の含有量又は投薬量は、約0.01mg~約1000mg、好適には0.1~500mg、好ましくは0.5~300mg、より好ましくは1~150mg、特に好ましくは1~50mg、例えば1.5mg、2mg、4mg、10mg及び25mg等である。

【0145】

別段の定めがない限り、「処置する」又は「処置」という用語は、本明細書において使用される場合、そのような用語が適用される障害、状態若しくは疾患、又はそのような障害、状態若しくは疾患のうちの1つ若しくは複数の症状を回復するか、緩和するか、進行を防止するか、又は予防することを意味する。

【0146】

本明細書において使用される場合、「対象」という用語は、ヒト又は非ヒト動物を含む。代表的なヒト対象には、疾患（例えば本明細書において記載されているもの）を有するヒト対象（患者と称される）又は健常な対象が挙げられる。「非ヒト動物」という用語は、本明細書において使用される場合、すべての脊椎動物、例えば非哺乳動物（例えば、鳥類、両生類及び爬虫類）、並びに哺乳動物、例えば非ヒト霊長類、家畜及び/又は飼育動物（例えば、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ等）を含む。

【0147】

[本発明の結晶形態の有利な効果]

1) 好ましい本発明の結晶形態は良好な安定性を有し、結晶形態の色及び特性は、周囲温度で長期保存した後（例えば180日の保存）に未変化のままである。加えて、好ましい本発明の結晶形態は、高温又は高湿条件下でも良好な安定性を有する。例えば、結晶形態Iが高温条件下（例えば60）で30日保存された後、その結晶形態は変化しなかった。

【0148】

2) 好ましい本発明の結晶形態は、良好な流動性を有し、粉碎が容易であり、医薬組成物の調製に適している。

【0149】

3) 好ましい本発明の結晶形態の調製方法は、簡素で実施が容易であり、反応条件が緩い。加えて、複数回の精製は必要でなく、手順は安全で環境に優しく、結晶形態の工業生産を促進するであろう。

10

20

30

40

50

## 【実施例】

## 【0150】

本発明は実施例を参照して以下により詳細に説明され、実施例は本発明の技術的解決を例示するためのみに使用され、その範囲を限定することは意図されない。当業者は、本発明の範囲内に依然として入る、いくつかの非本質的な改善及び調節を行うことができる。

## 【0151】

特に指定のない限り、以下の実施例において利用される出発材料及び試薬はすべて、市販の製品であるか、又は公知の方法を通して調製することができる。

## 【0152】

以下の実施例において使用される検出機器及び条件は、以下のとおりである：

## (1) 粉末X線回折 (XRPD)

機器モデル：Lynx Eye 検出器を備えた Bruker D8 advance

試験条件：アノードの標的材料は銅であり、ライトパイプを (40KV 40mA) に設定し、試料に対する 2 走査角度を 3° ~ 40° とし、走査ステップを 0.02° とした。

## (2) 示差走査熱量測定分析 (DSC)

機器モデル：TA Discovery DSC 250 (TA Instruments, US)

試験条件：加熱速度を 10 /分として、乾燥窒素をパージガスとして使用した。

## (3) 熱重量分析 (TGA)

機器モデル：Discovery TGA 55 (TA Instruments, US)

試験条件：加熱炉中の自動秤量、加熱速度を 10 /分として、乾燥窒素をパージガスとして使用した。

## (4) 偏光顕微鏡分析 (PLM)

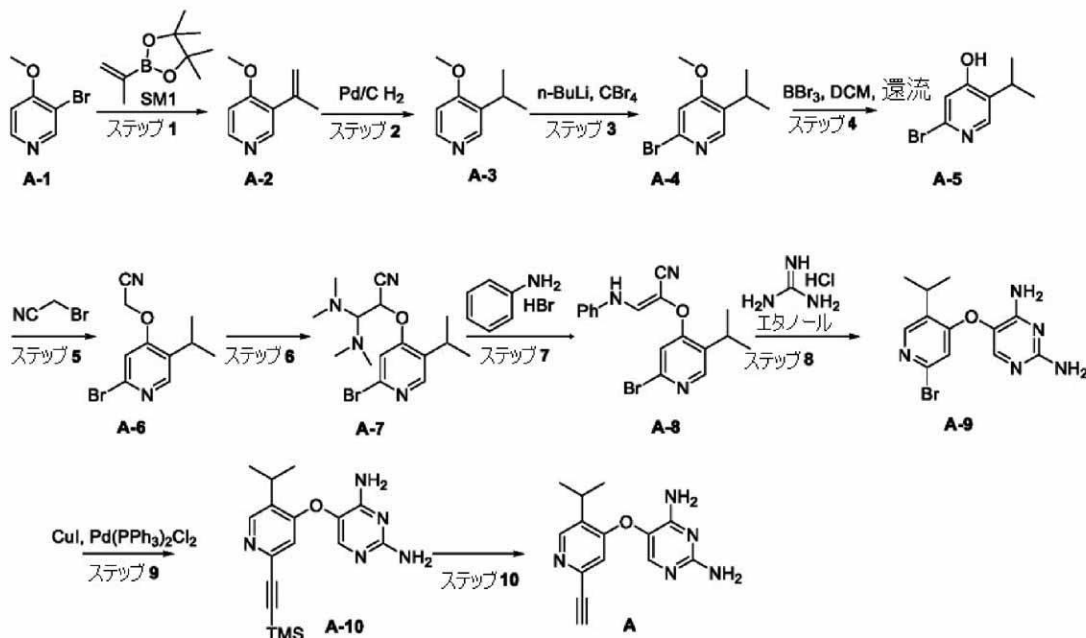
機器モデル：偏光顕微鏡 ECLIPSE LV100POL (Nikon, JPN)

## 【0153】

実施例 1：5 - ((2 - エチニル - 5 - イソプロピルピリジン - 4 - イル) オキシ) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン (化合物 A) の調製 (その全体が本明細書において参照により組み込まれる、国際出願 PCT/CN2018/112829 を参照されたい)

## 【0154】

## 【化10】



## 【0155】

10

20

30

40

50

## ステップ 1 :

化合物 A - 1 ( 1 0 0 g、0 . 5 4 m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 7 0 0 m L ) に溶解し、出発材料 SM 1 ( 1 3 6 g、0 . 8 1 m o l )、 $K_2CO_3$  ( 1 4 9 g、1 . 0 8 m o l ) 及び  $Pd(PPh_3)_4$  ( 6 . 2 g、5 . 4 m m o l ) を順次添加し、続けて精製水 ( 3 5 m L ) を添加し、窒素でのパージを 3 回行った。窒素の保護下で、反応を 1 0 0 で 1 8 時間行った。LC - MS は、出発材料の反応が実質的に完了したことを示した。反応溶液を室温に冷却し、濾過し、濾過ケーキを 1 , 4 - ジオキサン ( 2 0 0 m L ) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して 1 , 4 - ジオキサンを除去し、続けて精製水 ( 2 0 0 m L ) を添加し、酢酸エチル ( 4 0 0 m L × 3 ) で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウム ( 1 0 0 g ) で 3 0 分乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製し ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 2 0 : 1 ~ 1 0 : 1 )、化合物 A - 2 を得た ( 7 9 g、黄色の油状物、収率 : 9 9 . 7 5 % )。

10

## 【 0 1 5 6 】

$^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO -  $d_6$  ) 8 . 3 7 ( d , J = 5 . 6 H z , 1 H ) , 8 . 2 2 ( s , 1 H ) , 7 . 0 4 ( d , J = 5 . 6 H z , 1 H ) , 5 . 1 8 ( s , 1 H ) , 5 . 0 9 ( s , 1 H ) , 3 . 8 5 ( s , 3 H ) , 2 . 0 5 ( s , 3 H ) ; MS m / z ( ESI ) : 1 5 0 . 0 [ M + H ]  $^+$  .

## 【 0 1 5 7 】

## ステップ 2 :

化合物 A - 2 ( 7 9 g、0 . 5 3 m o l ) を無水メタノール ( 7 0 0 m L ) に溶解し、1 0 % パラジウム / 炭素 ( 1 6 g ) を添加し、反応を水素下で ( 0 . 4 M P a ) 室温で 1 8 時間行った。LC - MS は、少量の出発材料が残存していることを示した。パラジウム / 炭素 ( 4 g ) を補充し、反応を水素下で ( 0 . 4 M P a ) 室温で 1 8 時間続けた。LC - MS は、出発材料の反応が完了したことを示した。反応溶液を濾過し、濾過ケーキをメタノール ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物である化合物 A - 3 を得た ( 8 0 g、橙色の油性液体、収率 : 9 9 . 9 6 % )。

20

## 【 0 1 5 8 】

$^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO -  $d_6$  ) 8 . 3 1 ( d , J = 5 . 6 H z , 1 H ) , 8 . 2 8 ( s , 1 H ) , 6 . 9 8 ( d , J = 5 . 6 H z , 1 H ) , 3 . 8 6 ( s , 3 H ) , 3 . 2 1 - 3 . 0 9 ( m , 1 H ) , 1 . 2 1 ( d , J = 7 . 2 H z , 6 H ) ; MS m / z ( ESI ) : 1 5 2 . 1 [ M + H ]  $^+$  .

30

## 【 0 1 5 9 】

## ステップ 3 :

化合物 N , N - ジメチルエタノールアミン ( 4 6 . 3 g、0 . 5 2 m o l ) を、n - ヘキサン ( 4 0 0 m L ) に溶解した。窒素の保護下で、反応物を - 1 5 ~ - 2 0 に冷却し、2 . 4 M / L n - ブチルリチウム ( 4 3 4 m L、1 . 0 4 m o l ) をゆっくりと滴下添加した。滴下添加の完了後、反応を該温度で 3 0 分保持し、次にトルエン ( 2 0 0 m L ) 中の化合物 A - 3 の溶液 ( 4 0 g、0 . 2 6 m o l ) を - 1 5 ~ - 2 0 でゆっくりと滴下添加した。滴下添加の完了後、反応を該温度で 3 0 分保持した。反応溶液を - 7 0 に冷却し、トルエン ( 5 0 0 m L ) 中の四臭化炭素の溶液 ( 1 7 2 . 4 g、0 . 5 2 m o l ) をゆっくりと滴下添加し、温度を - 7 0 ~ - 7 5 で調節した。滴下添加の完了後、反応を該温度で 1 時間保持した。LC - MS は、出発材料の反応が完了したことを示した。反応を、水 ( 5 0 0 m L ) を添加することによりクエンチし、酢酸エチル ( 5 0 0 m L × 3 ) で抽出した。有機相を合わせ、飽和ブライン ( 5 0 0 m L ) で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウム ( 4 0 0 g ) で半時間乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で単離し ( 石油エーテル : 酢酸エチル = 2 0 0 : 1 ~ 5 0 : 1 )、化合物 A - 4 を得た ( 2 5 g、淡黄色の油性液体、収率 : 4 1 . 8 1 %

40

50

).

【0160】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.06 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H); MS  $m/z$  (ESI): 229.9 [M+H] $^+$ .

【0161】

ステップ4:

化合物A-4 (25 g, 0.11 mol) をジクロロメタン (300 mL) に溶解した。窒素の保護下で、反応物を 0 ~ 5 に冷却し、三臭化ホウ素の溶液 (140.3 g, 0.55 mol) をゆっくりと添加した。添加の完了後、反応溶液を加熱還流し、反応を18時間行った。LC-MSは、出発材料の反応が完了したことを示した。反応溶液を室温に冷却し、500 gの氷にゆっくりと滴下添加した。滴下添加の完了後、重炭酸ナトリウムの飽和溶液を滴下添加してpHを7~8に調節した。反応物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (400 mL) で3回洗浄し、濾液を分離し、水性相を再度酢酸エチル (400 mL x 3) で抽出した。すべての有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウム (500 g) で半時間乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、化合物A-5を得た (20 g、淡黄色の固体、収率: 84.17%)。

10

【0162】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H); MS  $m/z$  (ESI): 215.9 [M+H] $^+$ .

20

【0163】

ステップ5:

化合物A-5 (10 g, 0.047 mol) をDMF (50 mL) に溶解した。窒素の保護下で、炭酸カリウム (12.8 g, 0.093 mol) 及びプロモアセトニトリル (8.4 g, 0.07 mol) を順次添加し、反応物を室温で2時間攪拌した。LC-MSは、出発材料の反応が完了したことを示した。反応を、水 (50 mL) を添加することによりクエンチし、酢酸エチル (50 mL x 4) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブライン (50 mL x 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを添加し、半時間乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で単離し (石油エーテル: 酢酸エチル = 20:1~5:1) 化合物A-6を得た (4 g、淡黄色の固体、収率: 33.38%)。

30

【0164】

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.18 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 1.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H); MS  $m/z$  (ESI): 254.8 [M+H] $^+$ .

【0165】

ステップ6:

化合物A-6 (4 g, 0.016 mol) をDMF (50 mL) に溶解した。窒素の保護下で、tert-ブトキシピス (ジメチルアミノ) メタン (8.2 g, 0.048 mol) を添加し、反応物を 100 に加熱し、2時間攪拌した。LC-MSは、出発材料の反応が完了したことを示した。反応溶液を室温に冷却し、水 (50 mL) を添加することによりクエンチし、次に酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出した。有機相を次に飽和ブライン (50 mL x 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを添加し、半時間乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で単離し (石油エーテル: 酢酸エチル = 10:1~5:1) 化合物A-7を得た (3.8 g、淡黄色の固体、収率: 66.90%)。MS  $m/z$  (ESI): 309.7 [M-

40

50

45 + H]<sup>+</sup>.

【0166】

ステップ7:

化合物A-7 (3.54 g、0.01 mol)をDMF (25 mL)に溶解した。窒素の保護下で、アニリン臭化水素酸塩 (2.08 g、0.012 mol)を添加し、反応物を100 に加熱し、2時間攪拌した。LC-MSは、出発材料の反応が完了したことを示した。反応溶液を室温に冷却し、水 (25 mL)を添加することによりクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 3)で抽出した。有機相を次に飽和ブライン (20 mL × 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを添加し、半時間乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で単離し (石油エーテル: 酢酸エチル = 20 : 1 ~ 5 : 1) 化合物A-8を得た (3.1 g、淡黄色の固体、収率: 86.59%)。

10

【0167】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 357.7 [M+H]<sup>+</sup>.

【0168】

ステップ8:

グアニジン塩酸塩 (2.4 g、25.2 mmol)を無水エタノール (50 mL)に添加した。窒素の保護下で、ナトリウムメトキシド (2.4 g、25.2 mmol)を添加し、反応物を室温で半時間攪拌し、続けて化合物A-8 (3 g、8.4 mmol)を添加した。添加の完了後、反応溶液を加熱還流し、反応を18時間行った。LC-MSは、出発材料の反応が完了したことを示した。反応溶液を室温に冷却し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で単離し (DCM: MeOH = 50 : 1 ~ 20 : 1) 化合物A-9を得た (900 mg、淡黄色の固体、収率: 33.17%、化合物2)。

20

【0169】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.19 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.06 (s, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 323.7 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0170】

ステップ9:

化合物A-9 (3 g、9.29 mmol)を1,4-ジオキサン (40 mL)に溶解し、トリメチルシリルアセチレン (9 g、92.9 mmol)、DIEA (12 g、92.9 mmol)、CuI (0.6 g)及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 g)を順次添加し、窒素でのパージを3回行った。窒素の保護下で、反応を50 で2時間行った。LC-MSは、出発材料の反応が実質的に完了したことを示した。反応溶液を室温に冷却し、濾過し、濾過ケーキを1,4-ジオキサン (10 mL)で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮してジオキサンを除去し、続けて精製水 (100 mL)を添加し、酢酸エチル (100 mL × 3)で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウム (20 g)を添加し、30分乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、カラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製し (石油エーテル: 酢酸エチル = 20 : 1 ~ 5 : 1) 化合物A-10を得た (2 g、収率63.1%)。MS m/z (ESI): 341.9 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0171】

ステップ10:

化合物A-10 (2 g、5.87 mmol)をTHF (20 mL)に溶解し、TBAF

50

(1.53 g、5.87 mmol) を添加した。反応を室温で10分行った。LC-MSは、出発材料の反応が完了したことを示した。反応溶液を回転蒸発乾固し、油性の残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィーによりシリカゲル上で精製し(石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 3)、化合物Aを得た(0.7 g、黄色の固体、収率44.6%)。

【0172】

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.33 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 1.28 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H). MS  $m/z$  (ESI): 269.8 [M+H] $^+$ .

10

【0173】

実施例2：化合物A無水物の結晶形態Iの調製(方法1)

10.0 gの化合物Aを100 mLの水に添加し、6 M塩酸を0 で固体が完全に溶解するまで滴下添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。溶液を濾過した後、濾液を収集し、1 M NaOH水溶液を0 でpHが12になるまで滴下添加し、白色の固体を沈殿させた。固体を濾過後に収集した。得られた固体を100 mLの水中で2時間攪拌し、固体を濾取した。固体を50 で6時間真空乾燥し、得られた固体は標的の結晶形態であった。粉末X線回折検出により得られたXRPDパターンを図1に示し；DSC及びTGA分析により得られたDSC及びTGAグラフを図2に示し；試料を走査型電子顕微鏡下で観察し、結晶形態学を図3に示す。

20

【0174】

熱重量分析(TGA)は、結晶形態試料が25 ~ 150 の間で0.1%の重量減少を有し、結晶形態Iが結晶水を含有しないことを示した。

【0175】

実施例3：化合物A無水物の結晶形態Iの調製(方法2)

1.3 gの化合物Aを100 mLのテトラヒドロフランに添加し、溶解が完了するまで室温で攪拌し、結果として生じた溶液を濾過し、濾液を収集した。300 mLのn-ヘプタンを濾液にゆっくりと滴下添加し、混合物を終夜室温で攪拌して固体を沈殿させ、懸濁液を濾過して結晶形態を得た。粉末X線回折検出により得られたXRPDパターンは、図1におけるものと同じである。

30

【0176】

実施例4：化合物A無水物の結晶形態Iの調製(方法3)

2.0 gの化合物Aを80 mLのテトラヒドロフランに添加し、溶解が完了するまで50 で攪拌し、熱いうちに濾過した。濾液を5 に冷却し、100 mLのメチルtert-ブチルエーテルを濾液にゆっくりと滴下添加し、混合物を5 で30分攪拌した。固体を沈殿させ、懸濁液を濾過して結晶形態を得た。粉末X線回折検出により得られたXRPDパターンは、図1におけるものと同じである。

【0177】

実施例5：化合物A一水和物の結晶形態IIの調製

2.0 gの化合物Aを100 mLのメタノール(1 wt%の水を含有する)中に懸濁し、室温で3日攪拌し、固体を濾取した。粉末X線回折検出により得られたXRPDパターンを図4に示し；DSC及びTGA分析により得られたDSC及びTGAグラフを図5に示す。熱重量分析(TGA)は、結晶形態試料が25 ~ 100 の間で6.2%の重量減少を有し、1分子の結晶水を含有する試料の理論的な水含有量が6.27%であるため、結晶形態IIが1分子の結晶水を含有することを示した。

40

【0178】

実施例6：化合物A半水和物の結晶形態IIIの調製

4.0 gの化合物Aを50 mLのジメチルスルホキシドに添加し、溶解が完了するまで室温で攪拌した。結果として生じた溶液を濾過し、濾液を収集した。100 mLの水を濾液にゆっくりと滴下添加し、結果として生じた混合物を室温で終夜攪拌し、固体を沈殿さ

50

せた。懸濁液を濾過して結晶形態を得た。粉末X線回折検出により得られたXRPDパターンを図6に示し；DSC及びTGA分析により得られたDSC及びTGAグラフを図7に示す。熱重量分析(TGA)は、結晶形態試料が25~80の間で3.6%の重量減少を有し、0.5分子の結晶水を含有する試料の理論的な水含有量が3.24%であるため、結晶形態IIIが0.5分子の結晶水を含有することを示した。

【0179】

実施例7：化合物Aセスキ水和物の結晶形態IVの調製(方法1)

2.0gの化合物Aを100mL水中に懸濁し、室温で3日攪拌し、固体を濾取した。粉末X線回折検出により得られたXRPDパターンを図8に示し；DSC及びTGA分析により得られたDSC及びTGAグラフを図9に示す。熱重量分析(TGA)は、結晶形態試料が25~100の間で9.4%の重量減少を有し、1.5分子の結晶水を含有する試料の理論的な水含有量が9.12%であるため、結晶形態IVが1.5分子の結晶水を含有することを示した。

10

【0180】

実施例8：化合物Aセスキ水和物の結晶形態IVの調製(方法2)

1.3gの化合物Aを100mLのテトラヒドロフランに添加し、溶解が完了するまで室温で攪拌した。結果として生じた溶液を濾過し、濾液を収集した。300mLの水を濾液にゆっくりと滴下添加し、混合物を終夜室温で攪拌して固体を沈殿させた。懸濁液を濾過して結晶形態を得た。粉末X線回折検出により得られたXRPDパターンは、図8におけるものと同じである。

20

【0181】

実施例9：化合物A一水和物の結晶形態Vの調製

4.0gの化合物Aを50mLのジメチルスルホキシドに添加し、溶解が完了するまで室温で攪拌し、濾過後に濾液を収集した。濾液に100mLのメタノール(1wt%の水を含有する)をゆっくりと滴下添加し、終夜室温で攪拌して固体を沈殿させた。懸濁液を濾過して結晶形態を得た。粉末X線回折検出により得られたXRPDパターンを図10に示し；DSC及びTGA分析により得られたDSC及びTGAグラフを図11に示す。熱重量分析(TGA)は、結晶形態試料が25~80の間で6.8%の重量減少を有し、1分子の結晶水を含有する試料の理論的な水含有量が6.27%であるため、結晶形態Vが1分子の結晶水を含有することを示した。

30

【0182】

実施例10：化合物A一水和物の結晶形態VIの調製

5.0gの化合物Aをアセトンと水との100mLの混合溶媒(4/1)に添加して懸濁液を形成し、室温で3日攪拌し、固体を濾取した。粉末X線回折検出により得られたXRPDパターンを図12に示し；DSC及びTGA分析により得られたDSC及びTGAグラフを図13に示す。

【0183】

V20 Karl Fischer水分計を利用することにより決定された水含有量は6.3%であり、1分子の結晶水を含有する試料の理論的な水含有量が6.27%であるため、結晶形態VIが1分子の結晶水を含有することを示した。

40

【0184】

実施例11：化合物Aセスキ水和物の結晶形態VIIの調製

2.0gの化合物Aを100mLのエタノールと水との混合溶媒(1/1)に添加し、溶解が完了するまで50で攪拌し、熱いうちに濾過した。濾液をゆっくりと5に冷却し、固体を濾取した。粉末X線回折検出により得られたXRPDパターンを図14に示し；DSC及びTGA分析により得られたDSC及びTGAグラフを図15に示す。熱重量分析(TGA)は、結晶形態試料が25~75の間で9.5%の重量減少を有し、1.5分子の結晶水を含有する試料の理論的な水含有量が9.12%であるため、結晶形態VIIが1.5分子の結晶水を含有することを示した。

【0185】

50

### 実施例 12：化合物 A 半水和物の結晶形態 V I I I の調製

2.0 g の化合物 A を 100 mL のアセトンと水との混合溶媒 (1 / 1) に添加し、溶解が完了するまで 50 で攪拌し、熱いうちに濾過した。濾液をゆっくりと 5 に冷却し、固体を濾取した。粉末 X 線回折検出により得られた X R P D パターンを図 16 に示し；D S C 及び T G A 分析により得られた D S C 及び T G A グラフを図 17 に示す。熱重量分析 (T G A) は、結晶形態試料が 25 ~ 105 の間で 3.6 % の重量減少を有し、0.5 分子の結晶水を含有する試料の理論的な水含有量が 3.24 % であるため、結晶形態 V I I I が 0.5 分子の結晶水を含有することを示した。

【0186】

#### 実験例

##### 実験例 1：室温安定性試験

実施例 2 において調製した結晶形態 I、実施例 5 において調製した結晶形態 I I、実施例 6 において調製した結晶形態 I I I、実施例 7 において調製した結晶形態 I V、実施例 9 において調製した結晶形態 V、実施例 10 において調製した結晶形態 V I、実施例 11 において調製した結晶形態 V I I、及び実施例 12 において調製した結晶形態 V I I I を、それぞれ薬用の低密度ポリエチレンバッグに入れ、封をして、180 日室温に置いた。X R P D を、B r u k e r D 8 a d v a n c e 粉末 X 線回折装置で測定した。結果は、結晶形態 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I 及び V I I I の試料が 180 日後に結晶形態の変化を有さず、安定性が良好であることを示した。図 18 は、180 日室温に置いた前後の結晶形態 I の X R P D パターンの比較を示す。

【0187】

##### 実験例 2：高温安定性試験

実施例 2 において調製した結晶形態 I の安定性を 60 で調査し、X R P D パターンを、B r u k e r D 8 a d v a n c e 粉末 X 線回折装置で測定した (図 19 を参照されたい)。結果は、結晶形態 I の試料が 5、10 及び 30 日後に結晶形態の変化を有さず、結晶形態 I の安定性が優秀であることを示した。

【0188】

##### 実験例 3：高湿安定性試験

実施例 2 において調製した結晶形態 I の安定性を 92.5 % R H / 25 の条件下で調査し、X R P D パターンを、B r u k e r D 8 a d v a n c e 粉末 X 線回折装置で測定した (図 20 を参照されたい)。結果は、結晶形態 I の試料が 5、10 及び 30 日後に結晶形態の変化を有さず、結晶形態 I の安定性が優秀であることを示した。

【0189】

##### 実験例 4：物理的研磨安定性試験

実施例 2 において調製した結晶形態 I を 2 分物理的に研磨し、次に、X R P D パターンを、B r u k e r D 8 a d v a n c e 粉末 X 線回折装置で測定した (図 21 を参照されたい)。結果は、結晶形態 I の試料が結晶形態の変化を有さず、結晶形態 I の安定性が優秀であることを示した。

【0190】

本明細書において記載されているものに加えて、本発明に対する多様な変形が、先行する記述から当業者に明らかとなる。そのような修正は、添付の特許請求の範囲に入るように意図される。本明細書において参照されるすべての特許、出願、雑誌論文、本及び任意の他の開示を含む各参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

さらなる実施形態は以下のとおりである。

[実施形態 1]

化合物 A 無水物

10

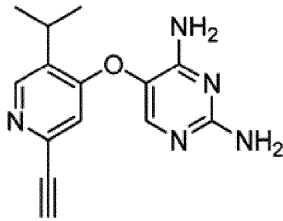
20

30

40

50

## 【化 1 1】



化合物A無水物

の結晶形態 I であって：

約  $11.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.8 \pm 0.2^\circ$  及び  $20.3 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含み、好ましくは約  $10.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.8 \pm 0.2^\circ$  及び  $20.3 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含み、最も好ましくは約  $6.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.3 \pm 0.2^\circ$  及び  $30.6 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する、化合物 A 無水物の結晶形態 I。

[実施形態 2]

実施形態 1 に記載の化合物 A 無水物の結晶形態 I を調製するための方法であって、以下のステップ：

1) 化合物 A を水に添加し、続けて酸を添加し、化合物 A を攪拌して溶解し、溶液を得て、任意選択で濾過して濾液を得るステップ；

2) 塩基をステップ 1) で得られた溶液又は濾液に添加し、沈殿した固体を濾過により収集するステップ；並びに

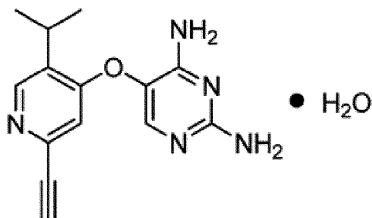
3) 前記得られた固体を水に添加し、攪拌し、濾過して前記固体を収集し、任意選択で乾燥して結晶形態 I を得るステップを含むか；

或いは、化合物 A を良溶媒に溶解して溶液を形成するステップ、次に逆溶媒を溶液に添加し、攪拌し、固体を沈殿させ、濾過して結晶形態を得るステップを含む、方法。

[実施形態 3]

化合物 A 一水和物

## 【化 1 2】



化合物A一水和物

の結晶形態 II であって：

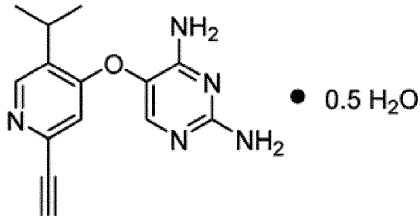
約  $13.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.2^\circ$  及び  $19.9 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含み、好ましくは約  $9.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$  及び  $22.7 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含み、最も好ましくは約  $9.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $25$

$28.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $30.0 \pm 0.2^\circ$  及び  $32.5 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する、化合物 A 一水和物の結晶形態 I I。

[実施形態 4]

化合物 A 半水和物

【化 1 3】



化合物 A 半水和物

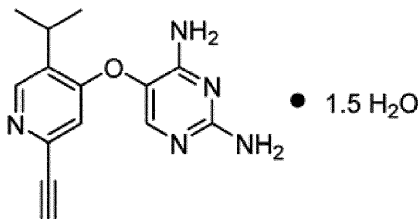
の結晶形態 I I I であって：

約  $10.8 \pm 0.2^\circ$  及び  $20.5 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含み、好ましくは約  $10.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$  及び  $26.9 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含み、最も好ましくは約  $10.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.7 \pm 0.2^\circ$  及び  $32.2 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する、化合物 A 半水和物の結晶形態 I I I。

[実施形態 5]

化合物 A セスキ水和物

【化 1 4】



化合物 A セスキ水和物

の結晶形態 I V であって：

約  $12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$  及び  $24.1 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含み、好ましくは約  $12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.0 \pm 0.2^\circ$  及び  $27.9 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含み、最も好ましくは約  $12.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.2 \pm 0.2^\circ$  及び  $31.7 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する、化合物 A セスキ水和物の結晶形態 I V。

[実施形態 6]

化合物 A 一水和物

10

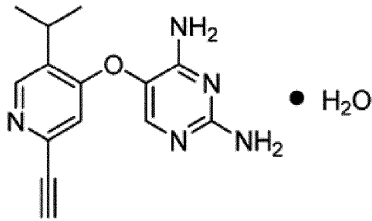
20

30

40

50

## 【化 1 5】



化合物 A 一水和物

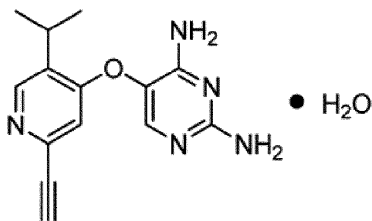
の結晶形態 V であって：

約  $14.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$  及び  $29.6 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含み、好ましくは約  $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$  及び  $29.6 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含み、最も好ましくは約  $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.0 \pm 0.2^\circ$  及び  $29.6 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する、化合物 A 一水和物の結晶形態 V。

[実施形態 7]

化合物 A 一水和物

## 【化 1 6】



化合物 A 一水和物

の結晶形態 VI であって：

約  $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ$  及び  $27.3 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含み、好ましくは約  $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ$  及び  $27.3 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含み、最も好ましくは約  $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.0 \pm 0.2^\circ$  及び  $30.4 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含む XRPD パターンを有する、化合物 A 一水和物の結晶形態 VI。

[実施形態 8]

化合物 A セスキ水和物

10

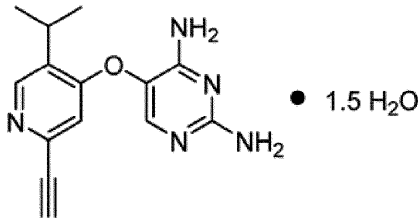
20

30

40

50

## 【化 1 7】



化合物 A セスキ水和物

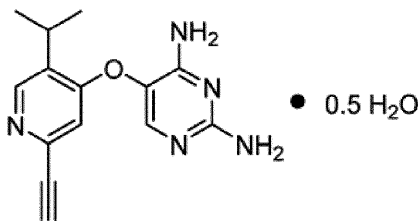
の結晶形態 V I I であって：

約  $13.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$  及び  $20.2 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含み、好ましくは約  $13.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.9 \pm 0.2^\circ$  及び  $28.8 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含み、最も好ましくは約  $9.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4 \pm 0.2^\circ$  及び  $28.8 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する、化合物 A セスキ水和物の結晶形態 V I I。

[ 実施形態 9 ]

化合物 A 半水和物

## 【化 1 8】



化合物 A 半水和物

の結晶形態 V I I I であって：

約  $13.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.9 \pm 0.2^\circ$  及び  $27.4 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含み、好ましくは約  $10.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.8 \pm 0.2^\circ$  及び  $27.4 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含み、最も好ましくは約  $8.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.4 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $30.4 \pm 0.2^\circ$  及び  $31.6 \pm 0.2^\circ$  の回折角度 ( $2\theta$ ) での特徴的なピークを含む X R P D パターンを有する、化合物 A 半水和物の結晶形態 V I I I。

[ 実施形態 1 0 ]

実施形態 1 に記載の結晶形態 I、実施形態 3 に記載の結晶形態 I I、実施形態 4 に記載の結晶形態 I I I、実施形態 5 に記載の結晶形態 I V、実施形態 6 に記載の結晶形態 V、実施形態 7 に記載の結晶形態 V I、実施形態 8 に記載の結晶形態 V I I 又は実施形態 9 に記載の結晶形態 V I I I、及び 1 つ又は複数の薬学的に許容できる担体を含む、医薬組成物。

[ 実施形態 1 1 ]

P 2 X 3 及び / 又は P 2 X 2 / 3 受容体アンタゴニストにより媒介されている疾患の予防又は処置のための医薬の製造における、実施形態 1 に記載の結晶形態 I、実施形態 3 に記載の結晶形態 I I、実施形態 4 に記載の結晶形態 I I I、実施形態 5 に記載の結晶形態 I V、実施形態 6 に記載の結晶形態 V、実施形態 7 に記載の結晶形態 V I、実施形態 8 に記載の結晶形態 V I I 又は実施形態 9 に記載の結晶形態 V I I I の使用であって；好ましくは、前記疾患が、膀胱容量減少、頻尿、切迫尿失禁、緊張性尿失禁、過活動膀胱、前立腺肥大症、前立腺炎、排尿筋反射亢進、夜間頻尿、尿意逼迫、骨盤内過敏症、尿道炎、骨盤痛症候群、前立腺痛、膀胱炎及び特発性膀胱知覚過敏から選択される尿路系疾患；炎症性疼痛、術後疼痛、内臓痛、歯痛、月経痛、中枢痛、火傷による疼痛、片頭痛及び群発頭痛、神経傷害、神経炎、神経痛、中毒、虚血性障害、間質性膀胱炎、がん疼痛、ウイルス、寄生虫又は細菌感染、外傷後障害並びに過敏性腸症候群に伴う疼痛から選択される疼痛疾患；心血管系疾患、好ましくは高血圧；慢性閉塞性肺疾患、喘息及び気管支痙攣から選択される呼吸器疾患；過敏性腸症候群（好ましくは下痢型過敏性腸症候群）、炎症性腸疾患、胆仙痛、腎疝痛及び胃腸膨満に伴う疼痛から選択される胃腸疾患からなる群から選択される、使用。

10

【図面】

【図 1】

【図 2】

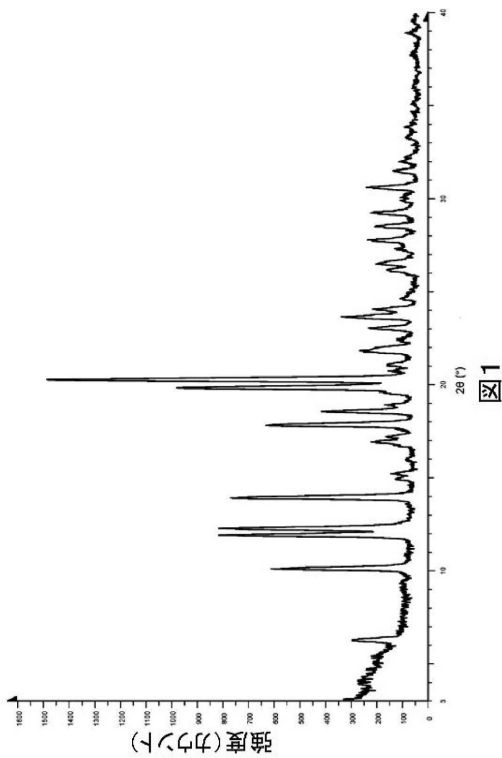


図 1

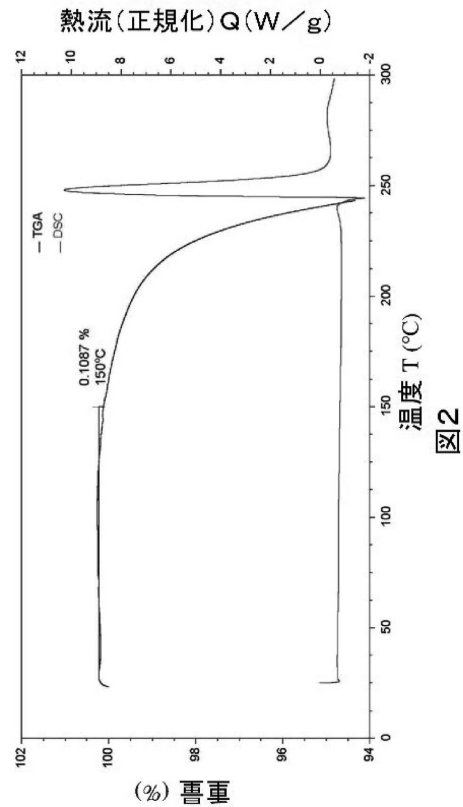


図 2

20

30

40

50

【 図 3 】

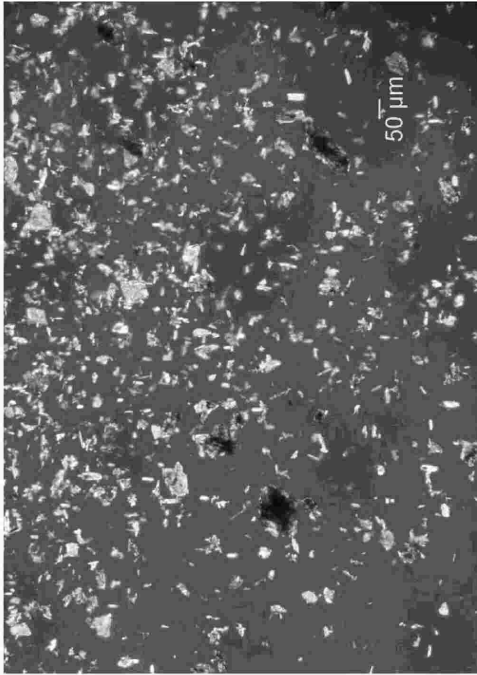


図3

【 図 4 】

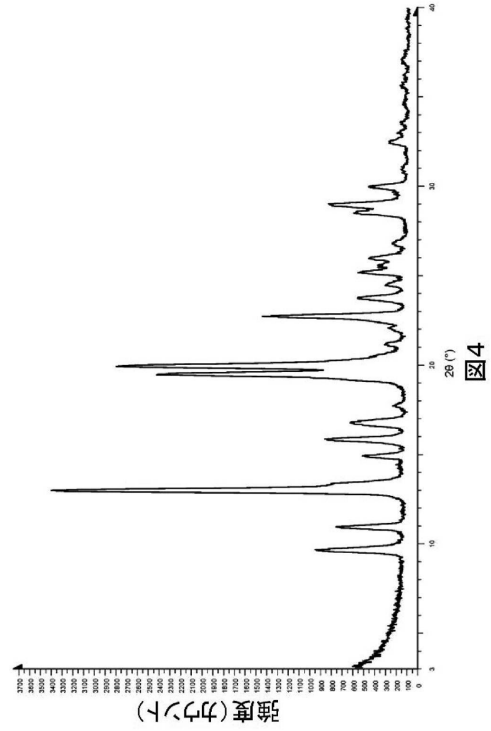


図4

10

20

【 図 5 】

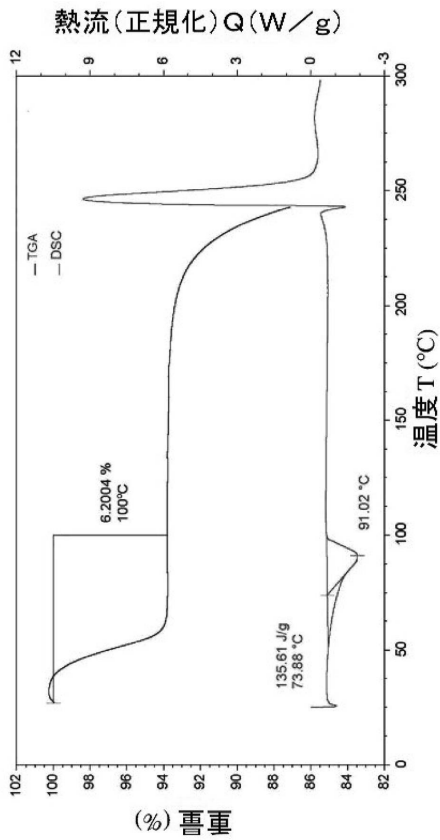


図5

【 図 6 】

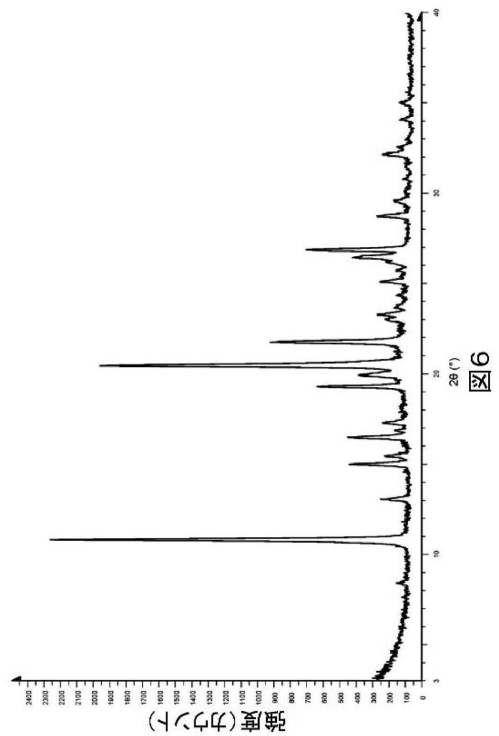


図6

30

40

50

【 図 7 】

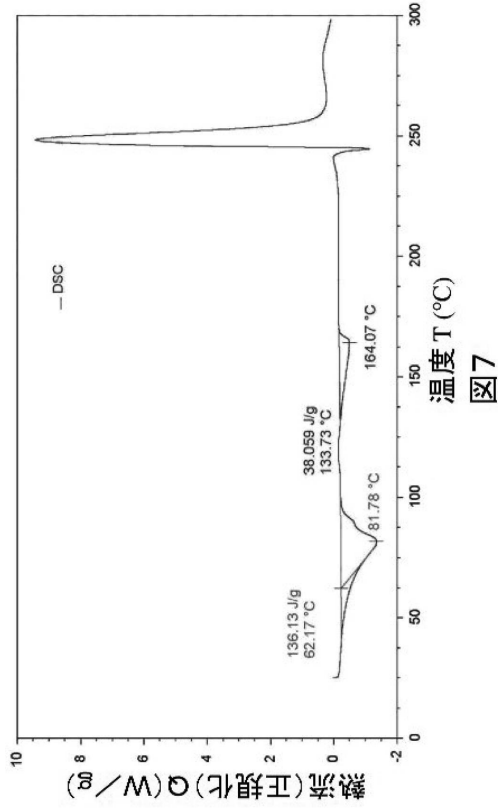


図7

【 図 8 】

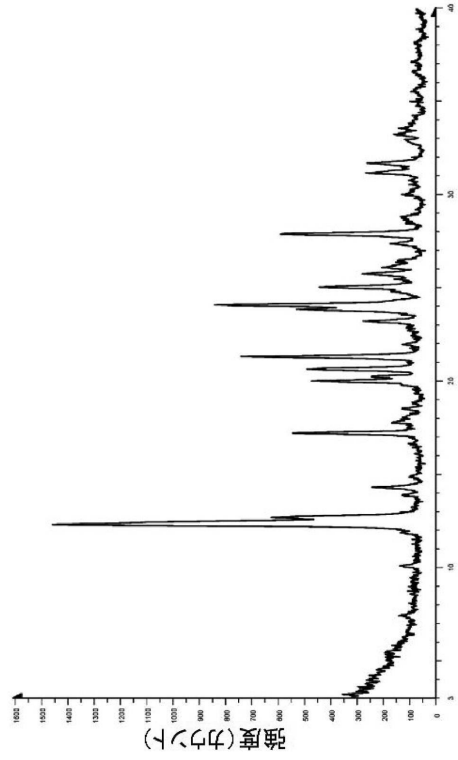


図8

【 図 9 】

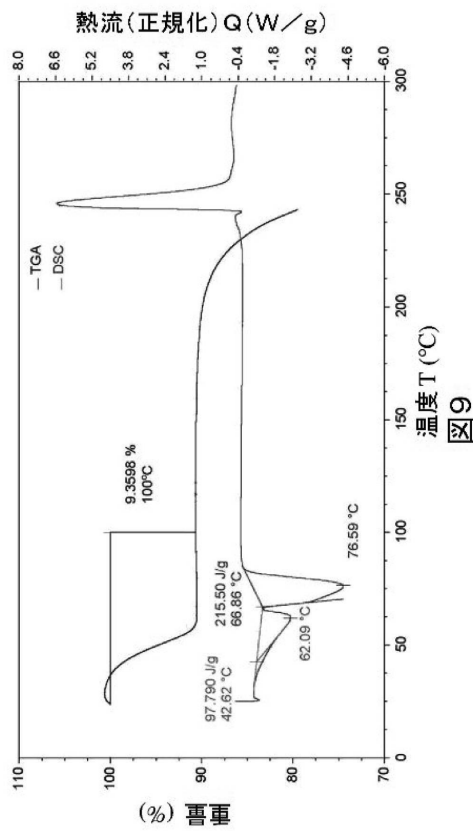


図9

【 図 10 】

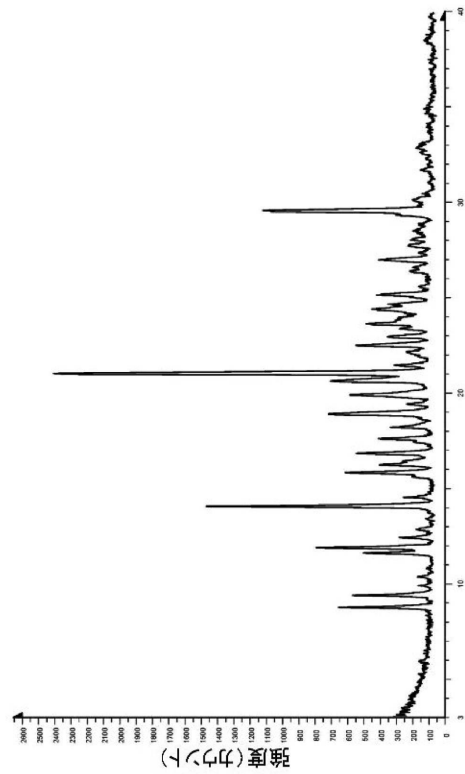


図10

10

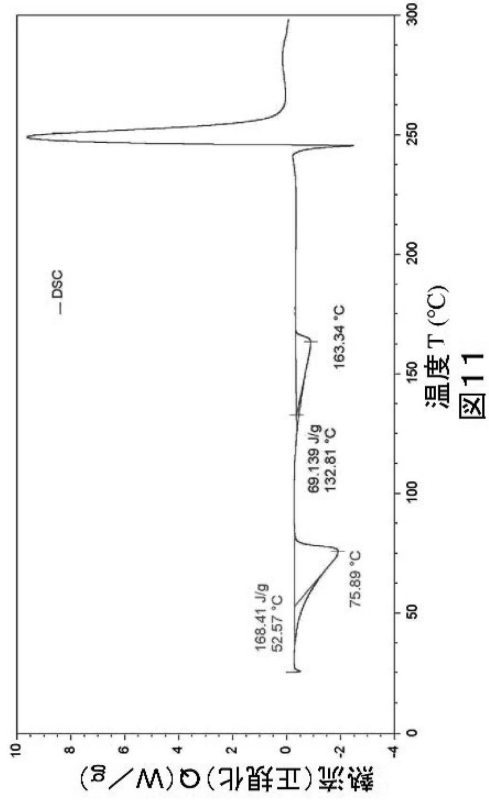
20

30

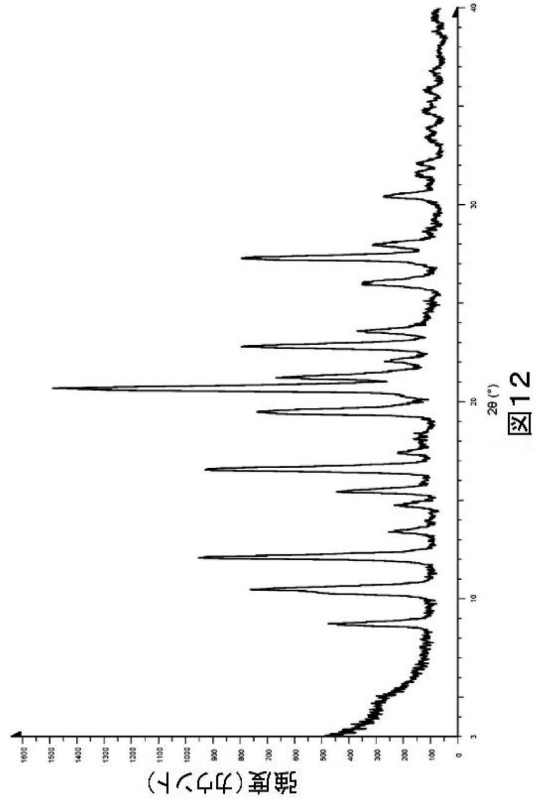
40

50

【 図 1 1 】



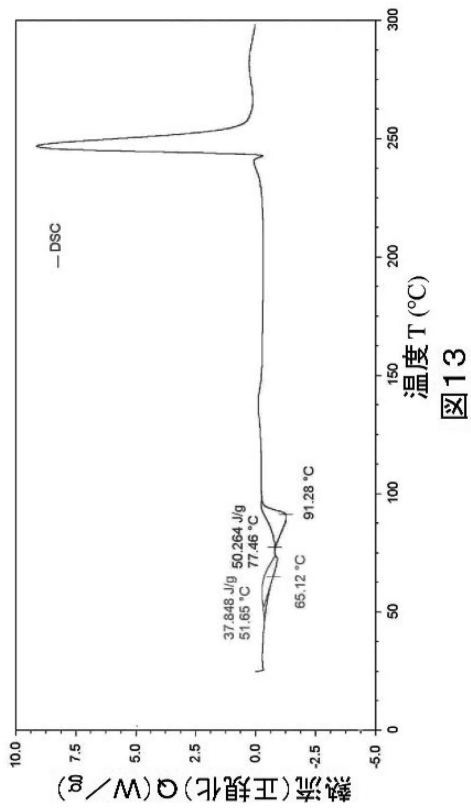
【 図 1 2 】



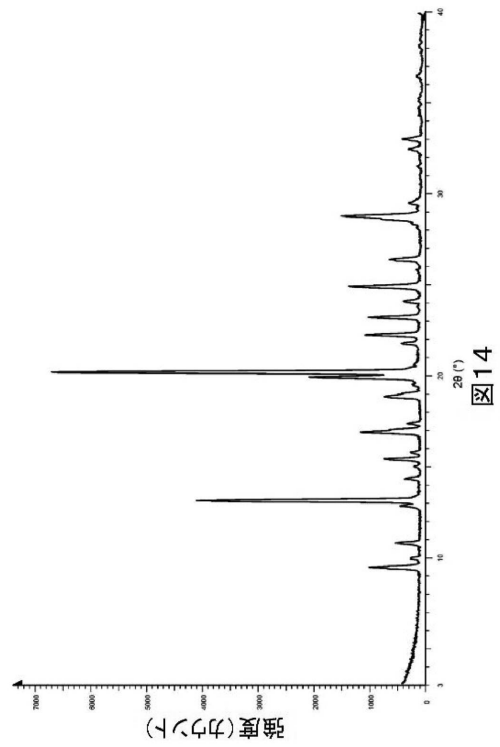
10

20

【 図 1 3 】



【 図 1 4 】



30

40

50

【 図 1 5 】

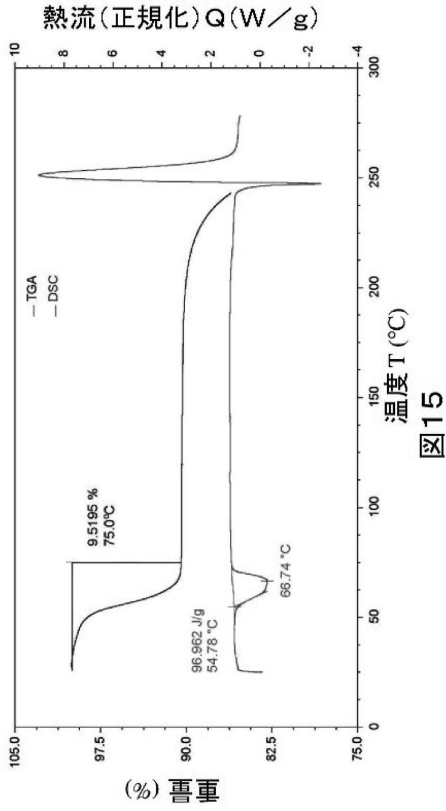


図15

【 図 1 6 】

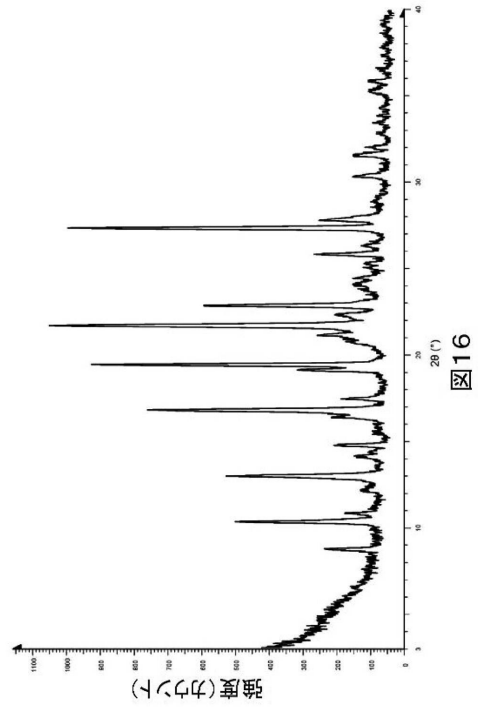


図16

10

20

【 図 1 7 】

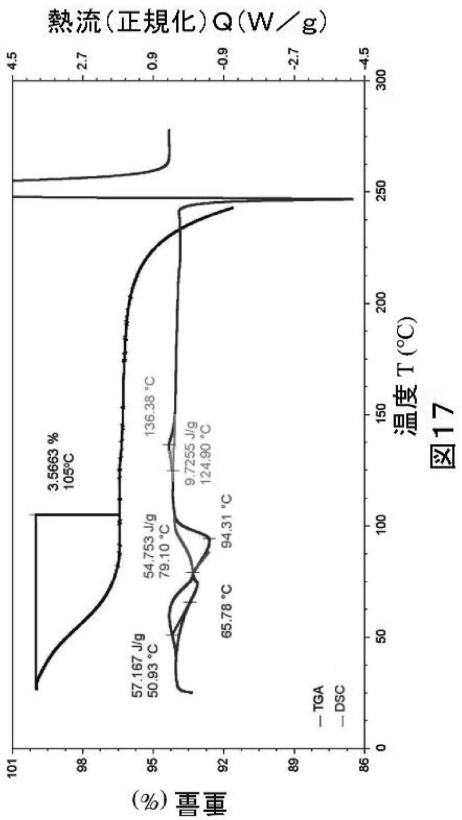


図17

【 図 1 8 】

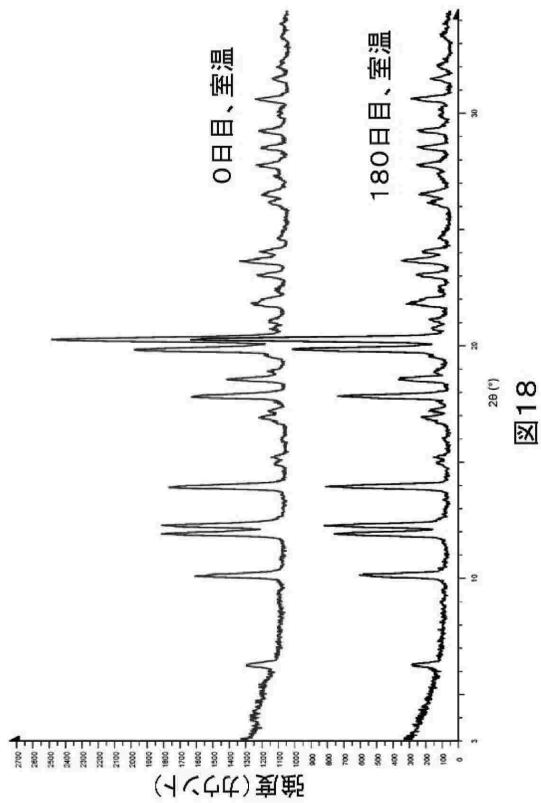


図18

30

40

50

【 図 19 】

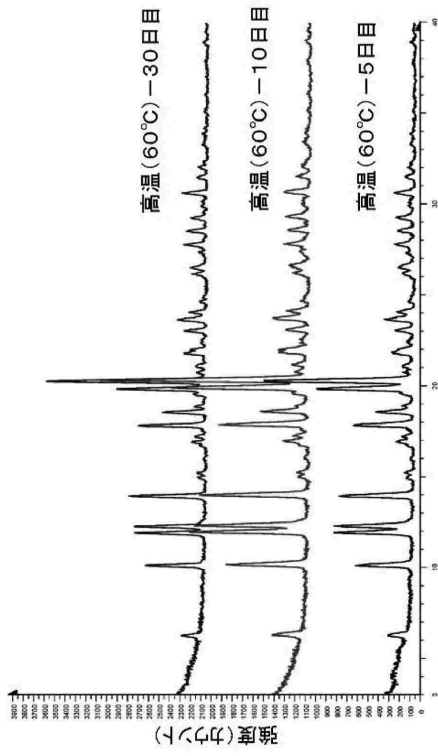


図19

【 図 20 】

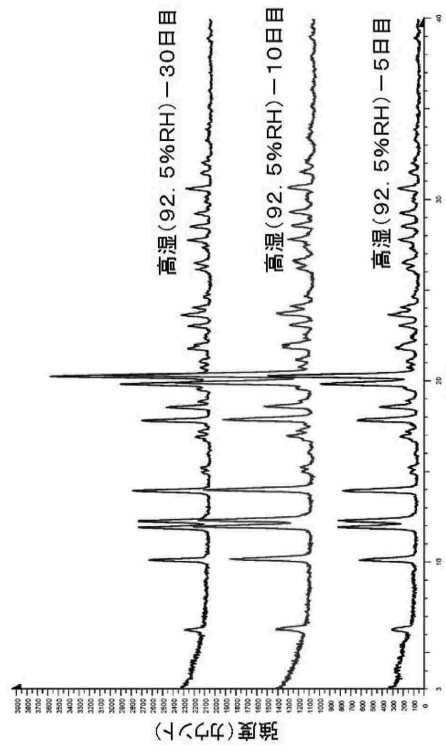


図20

【 図 21 】

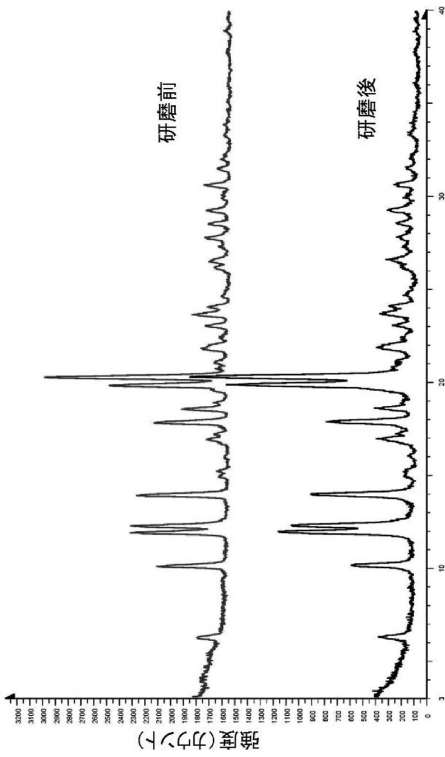


図21

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	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/02 (2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

開発区栄京東街8号

- (72)発明者 チャオ, ヤンピン  
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 ワン, ホンジュン  
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 フェン, ズウワン  
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 ファン, ファイ  
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 リウ, カイ  
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 リウ, シュエリエン  
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 パン, ジエンメイ  
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 ティエン, ナナ  
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 チェン, シーチャオ  
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 フウー, シェンチェン  
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 メン, ジエ  
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 チョウ, リン  
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号
- (72)発明者 リウ, ヤンアン  
中華人民共和国, 北京市北京経済技術開発区栄京東街8号

審査官 鳥居 福代

- (56)参考文献 特許第7207634(JP, B2)  
特表2019-510025(JP, A)  
特表2019-508445(JP, A)  
特表2009-513565(JP, A)  
特表2007-526268(JP, A)

- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D  
A 6 1 K

A 6 1 P  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )