

(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
2014 年 11 月 20 日(20.11.2014)



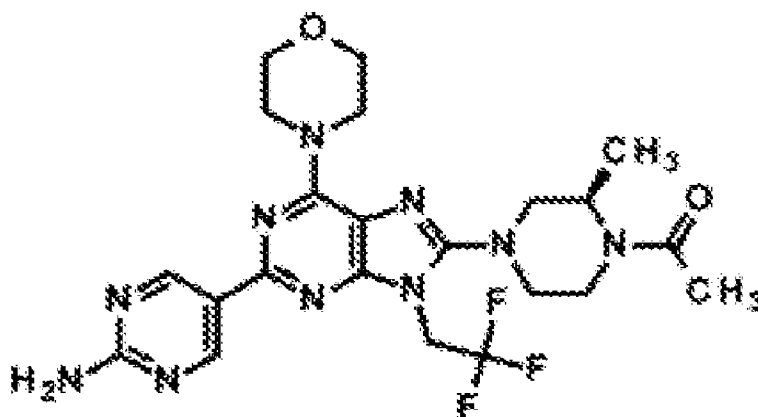
(10) 国際公開番号
WO 2014/185368 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 473/34 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/062558
- (22) 国際出願日: 2014 年 5 月 12 日(12.05.2014)
- (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 2013-101043 2013 年 5 月 13 日(13.05.2013) JP
- (71) 出願人: 第一三共株式会社(DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 吉田 祥子(YOSHIDA, Shoko); 〒1408710 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 川原 倫明(KAWAHARA, Michiaki); 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外(ISHIBASHI Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 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, LT, 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, 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).

[続葉有]

(54) Title: 5-{8-[(3R)-4-ACETYL-3-METHYLPYPERAZIN-1-YL]-6-MORPHOLIN-4-YL-9-(2,2,2-TRIFLUOROETHYL)-9H-PURIN-2-YL}PYRIMIDINE-2-AMINE AND NOVEL CRYSTAL OF PHARMACOLOGICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF, AND METHOD FOR PRODUCING SAID CRYSTAL

(54) 発明の名称: 5-{8-[(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル}ピリミジン-2-アミン、およびその薬理上許容される塩の新規な結晶、およびその製造方法



(57) Abstract: Provided are: 5-{8-[(3R)-4-acetyl-3-methylpiperazin-1-yl]-6-morpholin-4-yl-9-(2,2,2-trifluoroethyl)-9H-purin-2-yl}pyrimidine-2-amine which has properties suitable for the production thereof on an industrial scale, and a novel crystal of a pharmacologically acceptable salt thereof; and a method for producing the crystal. 5-{8-[(3R)-4-acetyl-3-methylpiperazin-1-yl]-6-morpholin-4-yl-9-(2,2,2-trifluoroethyl)-9H-purin-2-yl}pyrimidine-2-amine and a crystal of a pharmacologically acceptable salt thereof provided by the present invention exhibit a poor hygroscopic property. Therefore, the compound and the crystal have excellent storage stability, can be synthesized suitably in a large quantity on an industrial scale, and have good physical properties for use as an active ingredient for a medicine. By employing a method for producing the crystal provided by the present invention, it becomes possible to produce a single crystal having a specific level of quality with good reproducibility and it also becomes possible to steadily supply the crystal as a crystal of an active ingredient that can be used for the production of a medicine.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2014/185368 A1



添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

工業的生産において好適な性質を有する 5- {8- [(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル} ピリミジン-2-アミン、およびその薬理上許容される塩の新規な結晶、およびその製造方法を提供する。本発明により提供される、5- {8- [(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9- (2, 2, 2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル} ピリミジン-2-アミン、およびその薬理上許容される塩の結晶は、吸湿性を示しにくいため、保存安定性に優れ、工業生産における大量合成に好適であり、医薬品の原薬として良好な物性を有する。また、本発明により提供される結晶の製造方法を用いることで、一定の品質を有する単一の結晶が再現性よく得られ、医薬の製造に用いられる原薬の結晶として安定的に供給することが可能である。

明 細 書

発明の名称：

5－{8－[(3R)－4－アセチル－3－メチルピペラジン－1－イル]
]－6－モルホリン－4－イル－9－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)
 }－9H－プリン－2－イル} ピリミジン－2－アミン、およびその薬理
 上許容される塩の新規な結晶、およびその製造方法

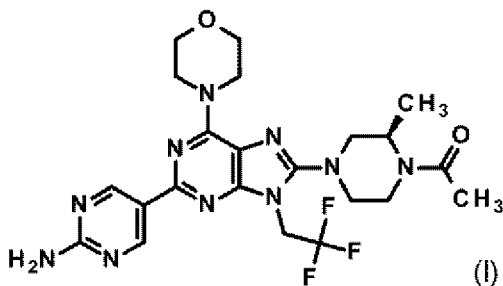
技術分野

[0001] 本発明は、有利な特性を有する5－{8－[(3R)－4－アセチル－3－
 メチルピペラジン－1－イル]
]－6－モルホリン－4－イル－9－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)
 }－9H－プリン－2－イル} ピリミジン－2－アミン、およびその薬理上許容される塩の新規な結晶、およびその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 下記式(Ⅰ)で示される、5－{8－[(3R)－4－アセチル－3－メ
 チルピペラジン－1－イル]
]－6－モルホリン－4－イル－9－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)
 }－9H－プリン－2－イル} ピリミジン－2－ア
 ミン（以下、化合物(Ⅰ)と記載する）は医薬品として有用な化合物であり
 、特許文献1に記載されている。

[0003] [化1]



[0004] 特許文献1には、化合物(Ⅰ)は、実施例60として、優れたPI3K阻
 害作用及びmTOR阻害作用を有し、抗癌剤として有用であることが記載さ
 れている。しかしながらその結晶および結晶多形の存在についての記載はな

く、示唆もされていない。

一般に、原薬保存・製剤加工あるいは保存時に、非結晶固体の原薬では光・空気・湿度・温度等の環境条件に対し安定性が悪く、極めて高純度が求められる医薬品においては大きな問題となりえるため、より有利な物性化学的性質を示すことの多い、結晶の取得が望まれている。

さらに、結晶に多形が存在する化合物は、結晶毎に異なる物性を示すことがある。特に医薬品の分野においては、溶解度、溶解速度、安定性、吸収性等の点に違いが出ることが知られている。そのため、同一化合物を使用した場合においても、結晶形の違いにより所期の作用強度が得られなかったり、また、予測と異なる作用強度を生じ、不測の事態を招いたりすることが考えられる。そのため、常に一定の作用強度が期待できる同一品質の化合物を提供することが望まれている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開公報 WO 2010/044401

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 化合物（I）、およびその薬理上許容される塩について、その結晶の存在は知られておらず、当然のごとく結晶多形が存在することも知られていなかった。

本発明は、医薬品あるいは医薬品原料として、保存安定性、製剤時の取り扱い易さなどの点で優れた特性を有する結晶を提供するとともに、その結晶を一定して得るための製造方法を提供するものである。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、化合物（I）、およびその薬理上許容される塩に結晶形態が存在すること、当該結晶が医薬品あるいは医薬品原料として優れた特性を有することを見出し、その結晶

を一定して得るための製造方法を確立し、本発明を完成させた。

本発明は、次の(1)～(22)に関する。

(1) 結晶形態の5-{8-[(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル}ピリミジン-2-アミン。

(2) (1)に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、8.6、9.4、13.8、17.1、17.6、20.4、21.3、22.0、22.4、および27.8から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(3) (1)に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6.7、7.4、8.8、14.7、14.9、15.9、20.8、23.5、25.3、および26.8から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(4) (1)に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6.4、7.6、8.8、14.9、15.8、19.5、20.9、22.8、23.9、および26.4から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(5) (1)に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6.4、7.5、8.7、15.4、16.2、19.1、19.6、22.3、23.4、および26.2から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(6) (1)に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、5.7、7.8、9.9、12.4、15.5、19.1、24.8、および25.5から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(7) (1)に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、9.9、13.0、13.9、16.4、16.8、19.2、20.5、20.7、22.0、および25.2から選択される回折角度(

2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(8) (1)に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6.7、9.0、12.8、14.4、15.6、18.1、22.1、25.8、26.6、および27.3から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(9) (1)に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6.2、10.0、13.4、15.7、17.2、18.2、19.1、20.8、21.9、22.3、および22.8から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(10) 結晶形態の5-{8-[(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル}ピリミジン-2-アミン 硫酸塩。

(11) (10)に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、8.7、10.3、15.5、17.9、19.1、19.6、21.8、23.4、25.4、および28.0から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(12) (10)に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、9.1、13.7、16.7、17.4、18.3、19.1、19.9、21.0、21.8、および27.0から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(13) 結晶形態の5-{8-[(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル}ピリミジン-2-アミン トルエンスルホン酸塩。

(14) (13)に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、9.2、10.5、14.0、16.9、18.0、18.4、19.3、21.1、21.7、および27.0から選択される回折角

度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(15) 結晶形態の5- {8- [(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル} ピリミジン-2-アミン ベンゼンスルホン酸塩。

(16) (15) に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、7.3、9.0、11.0、14.0、17.0、17.9、19.6、21.3、21.9、および27.6から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(17) (15) に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6.0、9.2、9.7、12.0、13.9、17.3、17.9、18.4、22.0、および23.2から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

(18) (1) 乃至 (17) のいずれか1つに記載の結晶を有効成分として含有する医薬組成物。

(19) CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、9.9、13.0、13.9、16.4、16.8、19.2、20.5、20.7、22.0、および25.2から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する、結晶形態の5- {8- [(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル} ピリミジン-2-アミンの製造方法であって、

i) 5- {8- [(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル} ピリミジン-2-アミンを酢酸エチル溶液、または酢酸エチルとアセトニトリルの混合液に懸濁させ、

i i) 懸濁液を加温下、攪拌し、

i i i) 析出した結晶を単離する

ことを含む製造方法。

(20) (19)に記載の製造方法によって製造された結晶を有効成分として含有する医薬組成物。

(21) Cu K α 放射線を用いた粉末X線回折において、9.9、13.0、13.9、16.4、16.8、19.2、20.5、20.7、22.0、および25.2から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する、結晶形態の5-{8-[(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル}ピリミジン-2-アミンの製造方法であって、

i) 5-{8-[(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル}ピリミジン-2-アミンを酢酸エチルとアセトニトリルの混合液に懸濁させ、

ii) 懸濁液を加温下、攪拌し、

iii) 析出した結晶を単離する

ことを含む製造方法。

(22) (21)に記載の製造方法によって製造された結晶を有効成分として含有する医薬組成物。

本発明において、結晶とは、その内部構造が三次元的に構成原子や分子の規則正しい繰り返しで出来てなる固体をいい、そのような規則正しい内部構造を持たない無定形の固体、または非晶質体とは区別される。

本発明において、結晶には、化合物(1)の結晶、化合物(1)の水和物結晶、化合物(1)の溶媒和物結晶、化合物(1)の薬理上許容される塩の結晶、化合物(1)の薬理上許容される塩の水和物結晶、および化合物(1)の薬理上許容される塩の溶媒和物結晶が包含される。

本発明においては、化合物(1)、およびその薬理上許容される塩が結晶形態であることは、偏光顕微鏡による観察、粉末X線結晶分析、または、単結

晶X線回折測定を利用することによって確認することができる。さらに、結晶の特徴を予め測定しておいた各指標に基づくデータと比較することにより、その結晶のタイプを特定することもできる。よって、本発明の好ましい態様によれば、本発明による結晶は、このような測定手段を利用して結晶であることが確認できるものである。

[0008] 本発明においては、粉末X線回折における回折角度が完全に一致する結晶だけでなく、回折角度が ± 0.1 の範囲内で一致する結晶も本発明に含まれる。これは、一般に、計測器、試料および試料調製の差に起因して、ピーク値に内在する変動があることから、一般的な慣行である。

本発明の5- $\{8-[(3R)-4\text{-アセチル}-3\text{-メチルピペラジン}-1\text{-イル}]-6\text{-モルホリン}-4\text{-イル}-9-(2,2,2\text{-トリフルオロエチル})-9\text{-H-プリン}-2\text{-イル}\}$ ピリミジン-2-アミン、およびその薬理上許容される塩の新規な結晶（以下、それぞれ「本発明実施例1の結晶」、「本発明実施例2の結晶」、「本発明実施例3の結晶」、「本発明実施例4の結晶」、「本発明実施例5の結晶」、「本発明実施例6の結晶」、「本発明実施例7の結晶」、「本発明実施例8の結晶」、「本発明実施例9の結晶」、「本発明実施例10の結晶」、「本発明実施例11の結晶」、「本発明実施例12の結晶」、「本発明実施例13の結晶」ということがある）は、医薬の製造に用いられる原薬の結晶として安定的に供給することが可能で、吸湿性または安定性に優れるものである。また、爆発性もなく、長期保存による不純物の増加もない。これらの結晶形の相違は、特に、粉末X線回折によって区別される。

すなわち、本発明実施例1の結晶は、粉末X線回折で $2\theta(^{\circ})$ 8.6、9.4、10.6、13.8、16.0、17.1、17.6、20.4、21.3、22.0、22.4、23.1、および27.8にピークを有するものである。

すなわち、本発明実施例2の結晶は、粉末X線回折で $2\theta(^{\circ})$ 6.7、7.4、8.8、14.7、14.9、15.9、20.8、23.5、25

． 3、 および 26． 8 にピークを有するものである。

すなわち、本発明実施例 3 の結晶は、粉末 X 線回折で 2θ (°) 6． 4、 7． 6、 8． 8、 14． 9、 15． 8、 16． 6、 19． 5、 20． 9、 22． 8、 23． 9、 および 26． 4 にピークを有するものである。

すなわち、本発明実施例 4 の結晶は、粉末 X 線回折で 2θ (°) 6． 4、 7． 5、 8． 7、 11． 7、 15． 4、 16． 2、 19． 1、 19． 6、 20． 7、 22． 3、 23． 4、 および 26． 2 にピークを有するものである。

すなわち、本発明実施例 5 の結晶は、粉末 X 線回折で 2θ (°) 5． 7、 7． 8、 9． 9、 12． 4、 15． 5、 19． 1、 24． 8、 および 25． 5 にピークを有するものである。

すなわち、本発明実施例 6 の結晶は、粉末 X 線回折で 2θ (°) 9． 9、 11． 1、 13． 0、 13． 9、 16． 4、 16． 8、 19． 2、 20． 5、 20． 7、 22． 0、 および 25． 2 にピークを有するものである。

すなわち、本発明実施例 7 の結晶は、粉末 X 線回折で 2θ (°) 6． 7、 9． 0、 12． 8、 14． 4、 15． 6、 18． 1、 19． 1、 22． 1、 25． 8、 26． 6、 および 27． 3 にピークを有するものである。

すなわち、本発明実施例 8 の結晶は、粉末 X 線回折で 2θ (°) 6． 2、 7． 0、 10． 0、 13． 4、 15． 7、 17． 2、 18． 2、 19． 1、 20． 2、 20． 8、 21． 9、 22． 3、 および 22． 8 にピークを有するものである。

すなわち、本発明実施例 9 の結晶は、粉末 X 線回折で 2θ (°) 8． 7、 10． 3、 13． 8、 15． 5、 17． 9、 19． 1、 19． 6、 21． 8、 23． 4、 24． 1、 25． 4、 26． 2、 および 28． 0 にピークを有するものである。

すなわち、本発明実施例 10 の結晶は、粉末 X 線回折で 2θ (°) 9． 1、 13． 7、 14． 5、 16． 7、 17． 4、 18． 3、 19． 1、 19． 9、 21． 0、 21． 8、 27． 0、 および 28． 8 にピークを有するものである。

すなわち、本発明実施例 11 の結晶は、粉末 X 線回折で 2θ (°) 7.3、9.2、10.5、11.4、14.0、16.9、18.0、18.4、19.3、21.1、21.7、27.0、および 28.0 にピークを有するものである。

すなわち、本発明実施例 12 の結晶は、粉末 X 線回折で 2θ (°) 7.3、9.0、11.0、14.0、17.0、17.9、19.6、21.3、21.9、および 27.6 にピークを有するものである。

すなわち、本発明実施例 13 の結晶は、粉末 X 線回折で 2θ (°) 6.0、9.2、9.7、12.0、13.9、15.2、17.3、17.9、18.4、22.0、23.2、および 27.2 にピークを有するものである。

本発明において、懸濁液とは、固体粒子が、液体中に分散している液体を言う。

本発明において、加温とは、40～80℃の範囲に温度を上げることであり、好ましくは、50～70℃に温度を上げることであり、更に好ましくは、60℃に温度を上げることである。

本発明の別の態様は、本発明の結晶を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

本願発明の結晶を有効成分として含む医薬組成物は、好ましくは、本発明の結晶と 1 種または 2 種以上の薬学的に許容し得る添加物を含む医薬組成物の形態で提供される。

[0009] 固形製剤としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、またはトローチ剤が挙げられる。これらの固形製剤は、本発明の結晶とともに薬学的に許容し得る添加物を含んでもよい。添加物としては、例えば、充填剤類、増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類または滑沢剤類が挙げられ、これらを必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

例えば、錠剤の場合には、医薬組成物中、結合剤の含量は、通常、1～10

重量部(好適には、2～5重量部)であり、崩壊剤の含量は、通常、1から40重量部(好適には、5～30重量部)であり、滑沢剤の含量は、通常、0.1乃至10重量部(好適には、0.5乃至3重量部)であり、流動化剤の含量は、0.1～10重量部(好適には、0.5～5重量部)である。

[0010] 液体製剤としては、例えば、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、または懸濁剤が挙げられる。これらの液体製剤は、本発明の結晶とともに薬学的に許容し得る添加物を含んでもよい。添加物としては、例えば、懸濁化剤または乳化剤が挙げられ、これらを必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

[0011] 本発明の医薬組成物は、温血動物（特にヒト）に投与することができ、有効成分である結晶形態の化合物（I）又はその薬理上許容される塩の投与量は、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件により変化し得るが、例えば経口投与の場合、1回当たり0.1mg/body～20mg/body（好適には0.5mg/body～10mg/body）をヒトに対して、1日当たり1～3回症状に応じて投与することができる。

発明の効果

[0012] 本発明により提供される、5-〔8-〔(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル〕-6-モルホリン-4-イル-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル〕ピリミジン-2-アミン（化合物（I））、およびその薬理上許容される塩の結晶は、吸湿性を示しにくいため、保存安定性に優れ、工業生産における大量合成に好適であり、医薬品の原薬として良好な物性を有する。

また、本発明により提供される結晶の製造方法を用いることで、一定の品質を有する単一の結晶が再現性よく得られ、医薬の製造に用いられる原薬の結晶として安定的に供給することが可能である。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]実施例1の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度（カウント）で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図2]実施例2の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度（カウント）で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図3]実施例3の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度（カウント）で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図4]実施例4の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度（カウント）で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図5]実施例5の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度（カウント）で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図6]実施例6の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度（カウント）で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図7]実施例7の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度（カウント）で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図8]実施例8の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度（カウント）で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図9]実施例9の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度（カウント）で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図10]実施例10の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度（カウント）で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図11]実施例11の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度（カウント）で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図12]実施例12の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度（カウント）で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図13]実施例13の結晶の粉末X線回折パターンを示す。図の縦軸は、回折強度を相対的線強度（カウント）で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

[図14]実施例1の結晶の熱分析（TG／DTA）のチャートを示す。図の横軸は、温度（℃）を示し、右縦軸は重量変化（重量％）を示し、左縦軸は吸（発）熱量（ μV ）を示す。

[図15]実施例2の結晶の熱分析（TG／DTA）のチャートを示す。図の横

軸は、温度（℃）を示し、右縦軸は重量変化（重量％）を示し、左横軸は吸（発）熱量（ μV ）を示す。

[図16]実施例3の結晶の熱分析（TG／DTA）のチャートを示す。図の横軸は、温度（℃）を示し、右縦軸は重量変化（重量％）を示し、左横軸は吸（発）熱量（ μV ）を示す。

[図17]実施例4の結晶の熱分析（TG／DTA）のチャートを示す。図の横軸は、温度（℃）を示し、右縦軸は重量変化（重量％）を示し、左横軸は吸（発）熱量（ μV ）を示す。

[図18]実施例5の結晶の熱分析（TG／DTA）のチャートを示す。図の横軸は、温度（℃）を示し、右縦軸は重量変化（重量％）を示し、左横軸は吸（発）熱量（ μV ）を示す。

[図19]実施例6の結晶の熱分析（TG／DTA）のチャートを示す。図の横軸は、温度（℃）を示し、右縦軸は重量変化（重量％）を示し、左横軸は吸（発）熱量（ μV ）を示す。

[図20]実施例7の結晶の熱分析（TG／DTA）のチャートを示す。図の横軸は、温度（℃）を示し、右縦軸は重量変化（重量％）を示し、左横軸は吸（発）熱量（ μV ）を示す。

[図21]実施例8の結晶の熱分析（TG／DTA）のチャートを示す。図の横軸は、温度（℃）を示し、右縦軸は重量変化（重量％）を示し、左横軸は吸（発）熱量（ μV ）を示す。

[図22]実施例9の結晶の熱分析（TG／DTA）のチャートを示す。図の横軸は、温度（℃）を示し、右縦軸は重量変化（重量％）を示し、左横軸は吸（発）熱量（ μV ）を示す。

[図23]実施例10の結晶の熱分析（TG／DTA）のチャートを示す。図の横軸は、温度（℃）を示し、右縦軸は重量変化（重量％）を示し、左横軸は吸（発）熱量（ μV ）を示す。

[図24]実施例11の結晶の熱分析（TG／DTA）のチャートを示す。図の横軸は、温度（℃）を示し、右縦軸は重量変化（重量％）を示し、左横軸は

吸（発）熱量（ μV ）を示す。

[図25]実施例12の結晶の熱分析（TG／DTA）のチャートを示す。図の横軸は、温度（ $^{\circ}\text{C}$ ）を示し、右縦軸は重量変化（重量％）を示し、左横軸は吸（発）熱量（ μV ）を示す。

[図26]実施例13の結晶の熱分析（TG／DTA）のチャートを示す。図の横軸は、温度（ $^{\circ}\text{C}$ ）を示し、右縦軸は重量変化（重量％）を示し、左横軸は吸（発）熱量（ μV ）を示す。

[図27]実施例1の結晶の吸脱湿挙動のチャートを示す。図の横軸は相対湿度（％）を示し、縦軸は、重量変化（重量％）を示す。

[図28]実施例2の結晶の吸脱湿挙動のチャートを示す。図の横軸は相対湿度（％）を示し、縦軸は、重量変化（重量％）を示す。

[図29]実施例5の結晶の吸脱湿挙動のチャートを示す。図の横軸は相対湿度（％）を示し、縦軸は、重量変化（重量％）を示す。

[図30]実施例6の結晶の吸脱湿挙動のチャートを示す。図の横軸は相対湿度（％）を示し、縦軸は、重量変化（重量％）を示す。

[図31]実施例7の結晶の吸脱湿挙動のチャートを示す。図の横軸は相対湿度（％）を示し、縦軸は、重量変化（重量％）を示す。

[図32]実施例8の結晶の吸脱湿挙動のチャートを示す。図の横軸は相対湿度（％）を示し、縦軸は、重量変化（重量％）を示す。

[図33]実施例9の結晶の吸脱湿挙動のチャートを示す。図の横軸は相対湿度（％）を示し、縦軸は、重量変化（重量％）を示す。

[図34]実施例10の結晶の吸脱湿挙動のチャートを示す。図の横軸は相対湿度（％）を示し、縦軸は、重量変化（重量％）を示す。

[図35]実施例11の結晶の吸脱湿挙動のチャートを示す。図の横軸は相対湿度（％）を示し、縦軸は、重量変化（重量％）を示す。

発明を実施するための形態

[0014] 以下、本発明の内容について詳細に説明する。

[0015] 化合物（I）は、例えば、国際公開番号WO2010044401パンフ

レットに記載の方法により製造することができる。

実施例

[0016] 以下、参考例、実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

尚、実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

mg : ミリグラム, g : グラム, mL : ミリリットル, L : リットル。

実施例、試験例における、各種分析機器、および分析条件は下記の通りである。

1. 粉末X線回折分析条件

装置 : Bruker Axs株式会社 D8 Discover with
GADDS CST

X線源 : CuK α $\lambda=1.54$ オングストローム

方法 : 透過法

管電圧 : 40 kV

管電流 : 40 mA

走査範囲 : 2 ~ 40°

走査速度 : 20° / min

2. 熱分析 (TG / DTA) 分析条件

装置 : SIIナノテクノロジー株式会社 TG / DTA 6200

昇温速度 : 10°C / min

雰囲気ガス : 窒素

窒素ガス流量 : 200 mL / min

3. 元素分析機器

装置 : CHN : ジェイ・サイエンスラボ社 有機元素分析マイクロコーダー
JM10

装置 : CHN : ヤナコ・テクニカルサイエンス社 CHN CORDER
MT-6型

F : DIONEX社 ICS-1500-1 Ion Chro

matogr

aphy

4. ガスクロマトグラフ (GC) 分析条件

GC装置: Agilent Technologies社 7890A

ヘッドスペースサンブラ: Agilent Technologies社
7697A

カラム: Agilent Technologies DB-WA
X, 0.53mm I.D. x 30mm, 1 μ m

温度: カラム: 40 $^{\circ}$ C, 5min. $\rightarrow$ 10 $^{\circ}$ C/min. $\rightarrow$ 190 $^{\circ}$ C, 6min.

気化室温度: 約210 $^{\circ}$ C

検出器温度: 約210 $^{\circ}$ C (FID)

ガス: キャリアガス: He

メイクアップガス: He (約45mL/min.)

カラム流量: 約2.7mL/min. (線速度: 20cm/sec.)

スプリット比: 1:10

サンプル条件: バイアル内平衡温度: 約80 $^{\circ}$ C

バイアル内平衡時間: 約30min.

注入ライン サンプルループ温度: 200 $^{\circ}$ C付近の一定温度

注入ライン トランスファーライン温度: 200 $^{\circ}$ C付近の一定温度

バイアル加圧時間: 約30sec.

サンプルループ充填時間: 約9sec.

サンプルループ平衡時間: 約9sec.

注入時間: 約1min.

試薬注入量: 約1mL

バイアル加圧圧力: 約10psi (70kPa)

GCサイクル時間: 約35min.

5. 吸脱湿挙動分析条件

装置：TA instruments VTI-SA

温度：25℃

湿度：40、60、80、90、80、60、40、10、40%RH

[実施例1]

5- {8- [(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル} ピリミジン-2-アミンの結晶の製造

化合物(1) 100mgにエタノール/水混合液(9/1) (1.8 mL)を加え、約50℃に加温し溶解した。室温で静置し結晶を析出させた。析出した結晶を濾取し室温で乾燥し、化合物(1)の結晶を得た。本結晶について、粉末X線回折を測定した。

表1に粉末X線回折スペクトルにおける回折角(2θ)、格子面間隔(D値)、及び相対強度を記載する。

[0017] [表1]

ピーク番号	2θ	D 値	相対強度	ピーク番号	2θ	D 値	相対強度
1	8.58	10.31	100	8	20.42	4.35	60
2	9.36	9.44	36	9	21.33	4.16	31
3	10.62	8.33	20	10	22.04	4.03	27
4	13.80	6.42	42	11	22.36	3.98	27
5	16.00	5.54	21	12	23.05	3.86	23
6	17.11	5.18	40	13	27.77	3.21	28
7	17.57	5.05	31				

[0018] [実施例2]

5- {8- [(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル} ピリミジン-2-アミンの結晶の製造

化合物(1) 100mgにアセトン(2.0 mL)を加え約50℃に加温後、懸濁状態で室温にて攪拌した。結晶を濾取し室温で乾燥し、化合物(1)

) の結晶を得た。本結晶について、粉末X線回折を測定した。

表2に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (D 値)、及び相対強度を記載する。

[0019] [表2]

ピーク番号	2θ	D 値	相対強度	ピーク番号	2θ	D 値	相対強度
1	6.71	13.18	51	6	15.94	5.56	55
2	7.35	12.02	78	7	20.80	4.27	57
3	8.77	10.09	100	8	23.49	3.79	46
4	14.73	6.02	45	9	25.28	3.52	38
5	14.91	5.94	45	10	26.83	3.32	47

[0020] [実施例3]

5 - {8 - [(3R) - 4 - アセチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 9H - プリン - 2 - イル} ピリミジン - 2 - アミンの結晶の製造

化合物 (I) 99 mg に N, N - ジメチルホルムアミド (1.0 mL) を加え約 50°C に加温し溶解した。約 4°C で静置し結晶を析出させた。析出した結晶を濾取し室温で乾燥し、化合物 (I) の結晶を得た。本結晶について、粉末X線回折を測定した。

表3に粉末X線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (D 値)、及び相対強度を記載する。

[0021] [表3]

ピーク番号	2θ	D 値	相対強度	ピーク番号	2θ	D 値	相対強度
1	6.41	13.78	42	7	19.45	4.57	62
2	7.61	11.61	87	8	20.89	4.25	50
3	8.76	10.10	56	9	22.80	3.90	27
4	14.93	5.94	27	10	23.87	3.73	100
5	15.79	5.61	58	11	26.42	3.37	49
6	16.61	5.34	23				

[0022] [実施例4]

5 - {8 - [(3R) - 4 - アセチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 9H - プリン - 2 - イル} ピリミジン - 2 - アミンの結晶の製造

化合物 (1) 102 mg にテトラヒドロフラン (2.0 mL) を加え、約 50°C に加温後、懸濁状態で室温にて攪拌した。結晶を濾取し室温で乾燥し、化合物 (1) の結晶を得た。本結晶について、粉末 X 線回折を測定した。表 4 に粉末 X 線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (D 値)、及び相対強度を記載する。

[0023] [表4]

ピーク番号	2θ	D 値	相対強度	ピーク番号	2θ	D 値	相対強度
1	6.40	13.82	75	7	19.13	4.64	44
2	7.48	11.82	85	8	19.60	4.53	76
3	8.68	10.18	100	9	20.68	4.29	38
4	11.65	7.60	31	10	22.25	4.00	60
5	15.38	5.76	45	11	23.42	3.80	73
6	16.16	5.48	58	12	26.17	3.41	80

[0024] [実施例 5]

5 - {8 - [(3R) - 4 - アセチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 9H - プリン - 2 - イル} ピリミジン - 2 - アミンの結晶の製造

化合物 (1) 99 mg にエタノール/水混合液 (9/1) (2.0 mL) を加え、約 50°C に加温し溶解した。約 4°C で静置し結晶を析出させた。析出した結晶を濾取し室温で乾燥し、化合物 (1) の結晶を得た。本結晶について、粉末 X 線回折及び元素分析を測定し、2 水和物であることを確認した。

[0025] 元素分析 Anal. Calcd for $C_{22}H_{27}F_3N_{10}O_2H_2 \cdot H_4O_2$: C, 47.48; H, 5.61; N, 25.17; F, 10.24

Found: C, 47.19; H, 5.44; N, 24.93; F, 10.37

表 5 に粉末 X 線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (D 値)、及び相対強度を記載する。

[0026] [表5]

ピーク番号	2 θ	D 値	相対強度	ピーク番号	2 θ	D 値	相対強度
1	5.72	15.44	100	5	15.51	5.71	28
2	7.76	11.39	39	6	19.07	4.65	22
3	9.93	8.91	28	7	24.83	3.59	32
4	12.42	7.13	21	8	25.46	3.50	34

[0027] [実施例 6]

5- {8- [(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル} ピリミジン-2-アミンの結晶の製造

化合物 (1) 404 mg にアセトニトリル/クロロホルム混合液 (1 / 1) (3.0 mL) を加え、約 50℃ に加温し溶解した。室温で攪拌し析出した結晶をろ取して風乾し、化合物 (1) の結晶を 256 mg 得た。本結晶について、粉末 X 線回折、及び元素分析を測定した。

実施例 6 の結晶は、以下の方法によっても製造が可能である。

酢酸エチル (30 mL) とアセトニトリル (10 mL) の混合液に化合物 (1) (3.40 g) を添加し、60℃ に加温して 1 時間攪拌した。化合物 (1) (3.30 g) を添加して酢酸エチル (5 mL) で洗いこみ、60℃ で 1 時間攪拌した。更に化合物 (1) (3.30 g) を添加して酢酸エチル (5 mL) で洗いこみ、60℃ で 5 時間攪拌した。室温にて終夜攪拌した後、2-6℃ にて 3 時間攪拌した。析出結晶を濾取し、冷却した酢酸エチル (30 mL) で洗浄した後に、取得結晶を乾燥させ化合物 (1) の結晶 (8.61 g、85.9%) を得た。結晶中の残留溶媒は酢酸エチル (2280 ppm)、アセトニトリル (110 ppm) であった。

元素分析 Anal. Calcd for C₂₂H₂₇F₃N₁₀O₂: C, 50.76 ; H, 5.23 ; N, 26.91 ; F, 10.95

Found: C, 50.90 ; H, 5.29 ; N, 26.93 ; F, 11.13

表 6 に粉末 X 線回折スペクトルにおける回折角 (2 θ)、格子面間隔 (D 値

）、及び相対強度を記載する。

[0028] [表6]

ピーク番号	2 θ	D 値	相対強度	ピーク番号	2 θ	D 値	相対強度
1	9.86	8.97	65	7	19.20	4.62	79
2	11.09	7.98	36	8	20.50	4.33	47
3	12.96	6.83	40	9	20.69	4.29	46
4	13.88	6.38	40	10	21.99	4.04	100
5	16.36	5.42	57	11	25.17	3.54	37
6	16.84	5.27	42				

[0029] [実施例 7]

5－{8－[(3R)－4－アセチル－3－メチルピペラジン－1－イル]
－6－モルホリン－4－イル－9－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－
9H－プリン－2－イル} ピリミジン－2－アミンの結晶の製造

化合物(1) 100mg にアセトニトリル(2mL)を加え約50℃に加温した。懸濁状態で室温で攪拌した後、結晶をろ取して風乾し、化合物(1)の結晶を76mg得た。本結晶について、粉末X線回折、および元素分析を測定した。

元素分析 Anal. Calcd for C₂₂H₂₇F₃N₁₀O₂: C, 50.76 ; H, 5.23 ; N, 26.91 ; F, 10.95

Found: C, 50.61 ; H, 5.30 ; N, 26.87 ; F, 11.22

表7に粉末X線回折スペクトルにおける回折角(2 θ)、格子面間隔(D値)、及び相対強度を記載する。

[0030] [表7]

ピーク番号	2 θ	D 値	相対強度	ピーク番号	2 θ	D 値	相対強度
1	6.72	13.16	76	7	19.10	4.65	30
2	8.96	9.87	100	8	22.13	4.02	33
3	12.75	6.94	30	9	25.75	3.46	53
4	14.44	6.13	48	10	26.57	3.36	40
5	15.64	5.67	64	11	27.29	3.27	40
6	18.05	4.91	41				

[0031] [実施例 8]

5 - {8 - [(3R) - 4 - アセチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 9H - プリン - 2 - イル} ピリミジン - 2 - アミンの結晶の製造

化合物 (I) 103 mg に蟻酸エチル (3 mL) を加え約 50℃ に加温した。懸濁状態で室温で攪拌した後、結晶をろ取して風乾し、化合物 (I) の結晶を得た。本結晶について、粉末 X 線回折を測定した。

表 8 に粉末 X 線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (D 値)、及び相対強度を記載する。

[0032] [表 8]

ピーク番号	2θ	D 値	相対強度	ピーク番号	2θ	D 値	相対強度
1	6.18	14.31	64	8	19.05	4.66	99
2	6.99	12.66	46	9	20.17	4.40	46
3	10.02	8.83	100	10	20.77	4.28	84
4	13.40	6.61	61	11	21.92	4.05	59
5	15.73	5.63	49	12	22.30	3.99	70
6	17.15	5.17	55	13	22.75	3.91	63
7	18.22	4.87	49				

[0033] [実施例 9]

5 - {8 - [(3R) - 4 - アセチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 9H - プリン - 2 - イル} ピリミジン - 2 - アミン 硫酸塩の結晶の製造
 化合物 (I) 109 mg にエタノール (0.2 mL) 及び 1 M 硫酸 (0.19 mL) を加え、約 50℃ に加温、完溶した。室温で静置し結晶を析出させた。析出した結晶を濾取し室温で乾燥し、化合物 (I) の硫酸塩の結晶を得た。本結晶について、粉末 X 線回折、および元素分析を測定した。

元素分析 Anal. Calcd for $C_{22}H_{27}F_3N_{10}O_2 \cdot H_2SO_4$: C, 42.72; H, 4.73; N, 22.64; F, 9.21; S, 5.18

Found: C, 42.59; H, 4.72; N, 22.62; F, 9.34; S, 4.98

表 9 に粉末 X 線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (D 値)、及び相対強度を記載する。

[0034] [表9]

ピーク番号	2θ	D 値	相対強度	ピーク番号	2θ	D 値	相対強度
1	8.74	10.12	98	8	21.83	4.07	74
2	10.28	8.61	59	9	23.40	3.80	64
3	13.78	6.43	41	10	24.05	3.70	47
4	15.52	5.71	97	11	25.42	3.50	49
5	17.88	4.96	52	12	26.19	3.40	41
6	19.13	4.64	100	13	28.00	3.19	52
7	19.63	4.52	89				

[0035] [実施例 10]

5 - {8 - [(3R) - 4 - アセチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 9H - プリン - 2 - イル} ピリミジン - 2 - アミン 硫酸塩の結晶の製造化合物 (I) 100 mg にエタノール (0.2 mL) 及び 1 M 硫酸 (0.19 mL) 加え、約 50℃ に加温、完溶した。約 4℃ で静置し結晶を析出させた。析出した結晶を濾取し室温で乾燥し、化合物 (I) の硫酸塩の結晶を得た。本結晶について、粉末 X 線回折及び元素分析を測定した。

元素分析 Anal. Calcd for $C_{22}H_{27}F_3N_{10}O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$: C, 41.51; H, 4.91; N, 22.00; F, 8.95; S, 5.04

Found : C, 41.32; H, 4.88; N, 21.98; F, 8.99; S, 5.05

表 10 に粉末 X 線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (D 値)、及び相対強度を記載する。

[0036]

[表10]

ピーク番号	2θ	D 値	相対強度	ピーク番号	2θ	D 値	相対強度
1	9.08	9.74	100	7	19.09	4.65	44
2	13.74	6.45	51	8	19.91	4.46	55
3	14.50	6.11	25	9	20.99	4.23	36
4	16.68	5.32	34	10	21.84	4.07	39
5	17.38	5.10	56	11	27.03	3.30	29
6	18.33	4.84	41	12	28.84	3.10	22

[0037] [実施例 11]

5- {8- [(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]
-6-モルホリン-4-イル-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)
-9H-プリン-2-イル} ピリミジン-2-アミン トルエンスルホン酸
塩の結晶の製造

化合物 (I) 101 mg にエタノール (1.0 mL) 及び 1 M トルエンスルホン酸エタノール溶液 (0.19 mL) を加え、約 50℃ に加温、完溶した。約 4℃ で静置し結晶を析出させた。析出した結晶を濾取し室温で乾燥し、化合物 (I) のトルエンスルホン酸塩の結晶を得た。本結晶について、粉末 X 線回折及び元素分析を測定した。

[0038] 元素分析 Anal. Calcd for $C_{22}H_{27}F_3N_{10}O_2 \cdot C_7H_8CH_3O_3S \cdot 0.5H_2O$: C, 49.64; H, 5.17; N, 19.96; F, 8.12; S, 4.57

Found: C, 49.78; H, 5.08; N, 19.91; F, 8.21; S, 4.59

表 11 に粉末 X 線回折スペクトルにおける回折角 (2θ)、格子面間隔 (D 値)、及び相対強度を記載する。

[0039]

[表11]

ピーク番号	2θ	D 値	相対強度	ピーク番号	2θ	D 値	相対強度
1	7.29	12.12	53	8	18.39	4.82	100
2	9.15	9.66	99	9	19.32	4.60	60
3	10.50	8.43	87	10	21.08	4.22	73
4	11.41	7.76	56	11	21.70	4.10	72
5	13.95	6.35	99	12	26.99	3.30	65
6	16.85	5.26	66	13	28.00	3.19	53
7	17.95	4.94	67				

[0040] [実施例 1 2]

5 - { 8 - [(3 R) - 4 - アセチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 9 H - プリン - 2 - イル } ピリミジン - 2 - アミン ベンゼンスルホン酸塩の結晶の製造

化合物 (1) 1 0 1 m g にメタノール (2 . 0 m L) 及び 1 M ベンゼンスルホン酸エタノール溶液 (0 . 1 9 m L) を加え、約 5 0 ° C に加温後、懸濁状態、室温でスラリーした。結晶を濾取し室温で乾燥し、化合物 (1) のベンゼンスルホン酸塩の結晶を得た。本結晶について、粉末 X 線回折及び元素分析を測定した。

[0041] 元素分析 Anal. Calcd for $C_{22}H_{27}F_3N_{10}O_2 \cdot C_6H_6O_3S \cdot 1.5H_2O$: C, 47.65; H, 5.14; N, 19.85; F, 8.08; S, 4.54

Found: C, 47.60; H, 4.88; N, 19.82; F, 8.21; S, 4.49

表 1 2 に粉末 X 線回折スペクトルにおける回折角 (2 θ) 、格子面間隔 (D 値) 、及び相対強度を記載する。

[0042]

[表12]

ピーク番号	2 θ	D 値	相対強度	ピーク番号	2 θ	D 値	相対強度
1	7.32	12.08	42	6	17.91	4.95	100
2	8.97	9.86	76	7	19.62	4.53	64
3	11.00	8.05	49	8	21.32	4.17	57
4	13.99	6.33	56	9	21.93	4.05	46
5	16.99	5.22	43	10	27.59	3.23	48

[0043] [実施例 1 3]

5 - {8 - [(3R) - 4 - アセチル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 6 - モルホリン - 4 - イル - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 9H - プリン - 2 - イル} ピリミジン - 2 - アミン ベンゼンスルホン酸塩の結晶の製造

化合物 (I) 103 mg に 1, 4 - ジオキサン (2.0 mL) 及び 1 M ベンゼンスルホン酸エタノール溶液 (0.19 mL) を加え、約 50°C に加温後、懸濁状態、室温でスラリーした。結晶を濾取し室温で乾燥し、化合物 (I) のベンゼンスルホン酸塩の結晶を得た。本結晶について、粉末 X 線回折及び元素分析を測定した。

[0044] 元素分析 Anal. Calcd for $C_{22}H_{27}F_3N_{10}O_2 \cdot C_6H_6O_3S \cdot 0.25H_2O$: C, 49.22; H, 4.94; N, 20.50; F, 8.34; S, 4.69

Found: C, 49.19; H, 4.85; N, 20.51; F, 8.52; S, 4.65

表 1 3 に粉末 X 線回折スペクトルにおける回折角 (2 θ)、格子面間隔 (D 値)、及び相対強度を記載する。

[0045] [表13]

ピーク番号	2 θ	D 値	相対強度	ピーク番号	2 θ	D 値	相対強度
1	6.04	14.63	83	7	17.32	5.12	66
2	9.17	9.64	84	8	17.87	4.96	100
3	9.65	9.16	53	9	18.38	4.83	90
4	12.04	7.35	53	10	21.96	4.05	58
5	13.93	6.36	70	11	23.17	3.84	73
6	15.16	5.84	48	12	27.22	3.28	48

[0046] [試験例]

[TG／DTA分析]

実施例1～13の結晶について、TG／DTA分析を行った。結果を図14～図26に示す。

[0047] いずれの結晶も200℃以上の融点を有しており、実施例1～13の結晶について、熱安定性が高いことが明らかとなった。

[吸湿性試験]

本発明の結晶について、吸湿性試験を行った。

本発明の実施例1の結晶、実施例2の結晶、実施例5の結晶、実施例6の結晶、実施例7の結晶、実施例8の結晶、実施例9の結晶、実施例10の結晶、実施例11の結晶の吸脱湿挙動のチャートを図27、図28、図29、図30、図31、図32、図33、図34、及び図35に示す。

[0048] 図30、図31、図33、図34、図35から明らかな通り、実施例6の結晶、実施例7の結晶、実施例9の結晶、実施例10の結晶、および実施例11の結晶は、低湿度から高湿度まで重量の変化はほとんどなく、吸湿性を示さないことが明らかとなった（相対湿度10％から相対湿度80％の全範囲において、重量変化は、それぞれ2％未満）。

[0049] 結晶が低い吸湿性を示すということは、水分の含有状態の変化によって、結晶の物理的・化学的性質や安定性などの物性が変化する可能性が低くなり、結晶の保存、運搬、製剤化工程においても取り扱いが容易となる利点を有するということである。

請求の範囲

- [請求項1] 結晶形態の5- {8- [(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル} ピリミジン-2-アミン。
- [請求項2] 請求項1に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、8. 6、9. 4、13. 8、17. 1、17. 6、20. 4、21. 3、22. 0、22. 4、および27. 8から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。
- [請求項3] 請求項1に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6. 7、7. 4、8. 8、14. 7、14. 9、15. 9、20. 8、23. 5、25. 3、および26. 8から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。
- [請求項4] 請求項1に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6. 4、7. 6、8. 8、14. 9、15. 8、19. 5、20. 9、22. 8、23. 9、および26. 4から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。
- [請求項5] 請求項1に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6. 4、7. 5、8. 7、15. 4、16. 2、19. 1、19. 6、22. 3、23. 4、および26. 2から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。
- [請求項6] 請求項1に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、5. 7、7. 8、9. 9、12. 4、15. 5、19. 1、24. 8、および25. 5から選択される回折角度(2 θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。
- [請求項7] 請求項1に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、9. 9、13. 0、13. 9、16. 4、16. 8、19. 2、20. 5、20. 7、22. 0、および25. 2から選択さ

れる回折角度（ 2θ ）に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項8] 請求項1に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6.7、9.0、12.8、14.4、15.6、18.1、22.1、25.8、26.6、および27.3から選択される回折角度（ 2θ ）に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項9] 請求項1に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、6.2、10.0、13.4、15.7、17.2、18.2、19.1、20.8、21.9、22.3、および22.8から選択される回折角度（ 2θ ）に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項10] 結晶形態の5- {8- [(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル} ピリミジン-2-アミン 硫酸塩。

[請求項11] 請求項10に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、8.7、10.3、15.5、17.9、19.1、19.6、21.8、23.4、25.4、および28.0から選択される回折角度（ 2θ ）に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項12] 請求項10に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、9.1、13.7、16.7、17.4、18.3、19.1、19.9、21.0、21.8、および27.0から選択される回折角度（ 2θ ）に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項13] 結晶形態の5- {8- [(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル} ピリミジン-2-アミン トルエンスルホン酸塩。

[請求項14] 請求項13に記載の結晶であって、CuK α 放射線を用いた粉末X線回折において、9.2、10.5、14.0、16.9、18.0、

18.4、19.3、21.1、21.7、および27.0から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項15] 結晶形態の5- {8- [(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル} ピリミジン-2-アミン ベンゼンスルホン酸塩。

[請求項16] 請求項15に記載の結晶であって、CuKα放射線を用いた粉末X線回折において、7.3、9.0、11.0、14.0、17.0、17.9、19.6、21.3、21.9、および27.6から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[請求項17] 請求項15に記載の結晶であって、CuKα放射線を用いた粉末X線回折において、6.0、9.2、9.7、12.0、13.9、17.3、17.9、18.4、22.0、および23.2から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

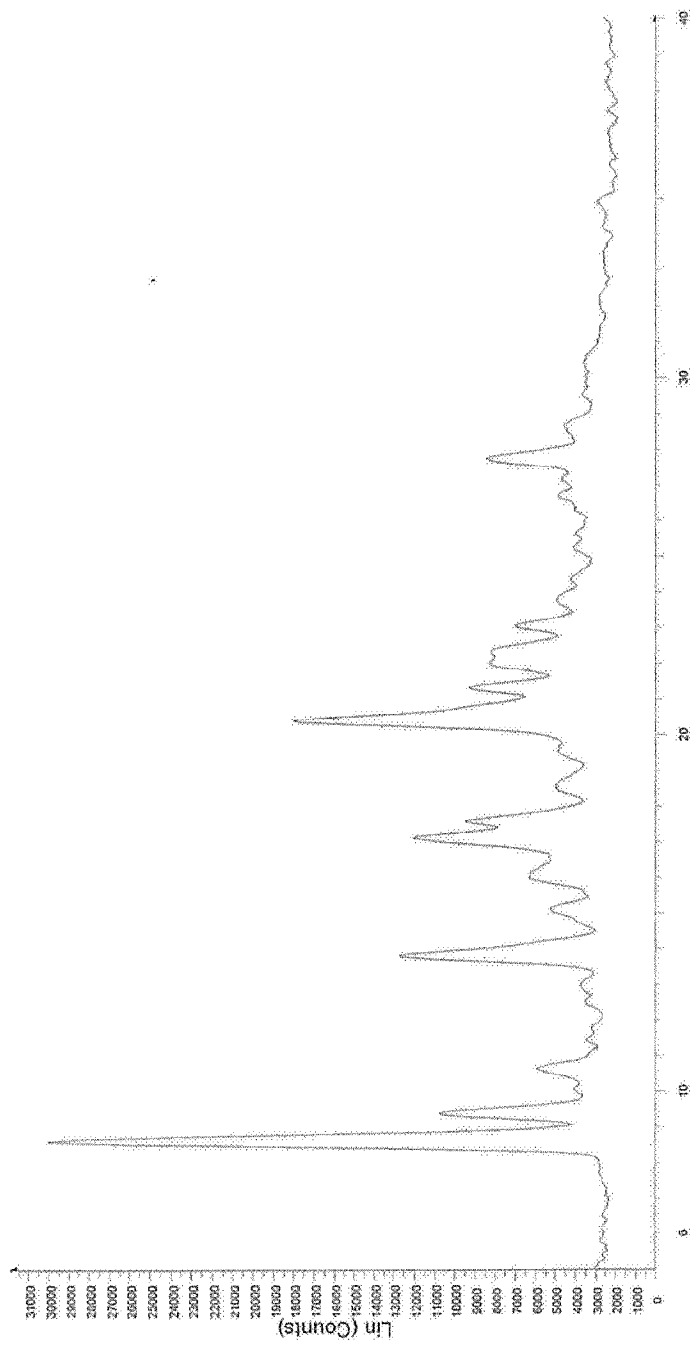
[請求項18] 請求項1乃至17のいずれか1項に記載の結晶を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項19] CuKα放射線を用いた粉末X線回折において、9.9、13.0、13.9、16.4、16.8、19.2、20.5、20.7、22.0、および25.2から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する、結晶形態の5- {8- [(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル} ピリミジン-2-アミンの製造方法であって、
i) 5- {8- [(3R)-4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル]-6-モルホリン-4-イル-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-プリン-2-イル} ピリミジン-2-アミンを酢酸エチル溶液、または酢酸エチルとアセトニトリルの混合液に懸濁させ、

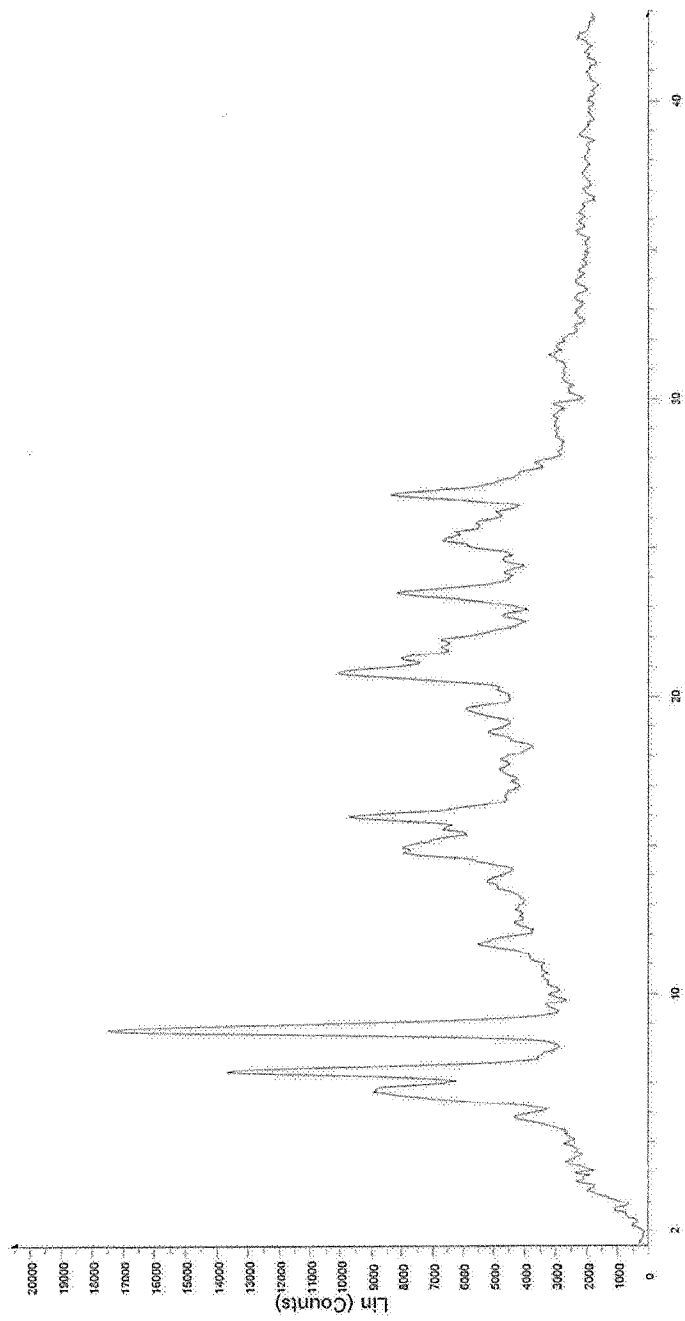
i i) 懸濁液を加温下、攪拌し、
i i i) 析出した結晶を単離する
ことを含む製造方法。

[請求項20] 請求項19に記載の製造方法によって製造された結晶を有効成分として含有する医薬組成物。

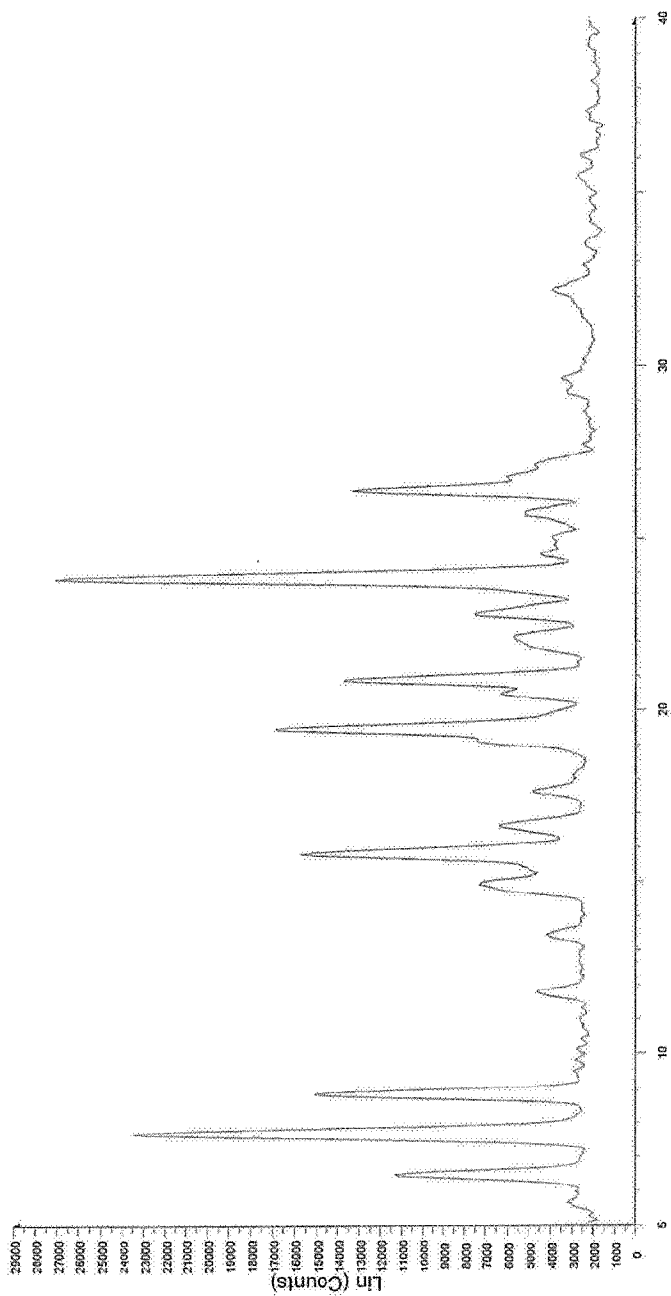
[図1]



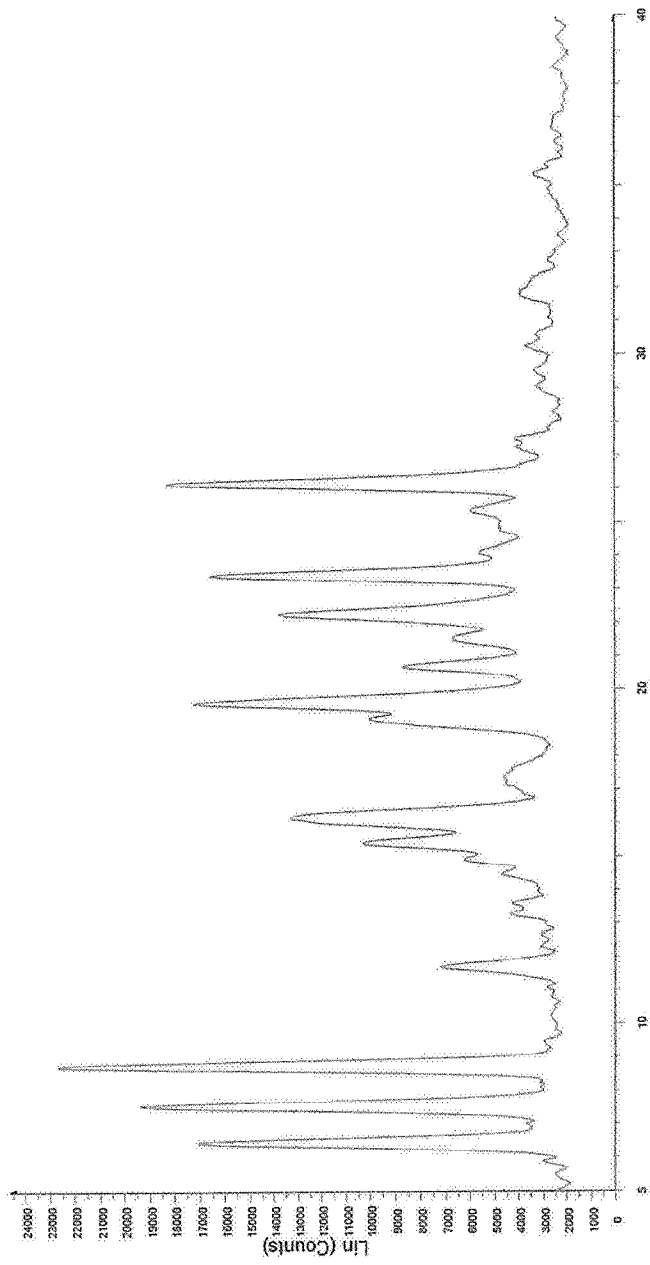
[図2]



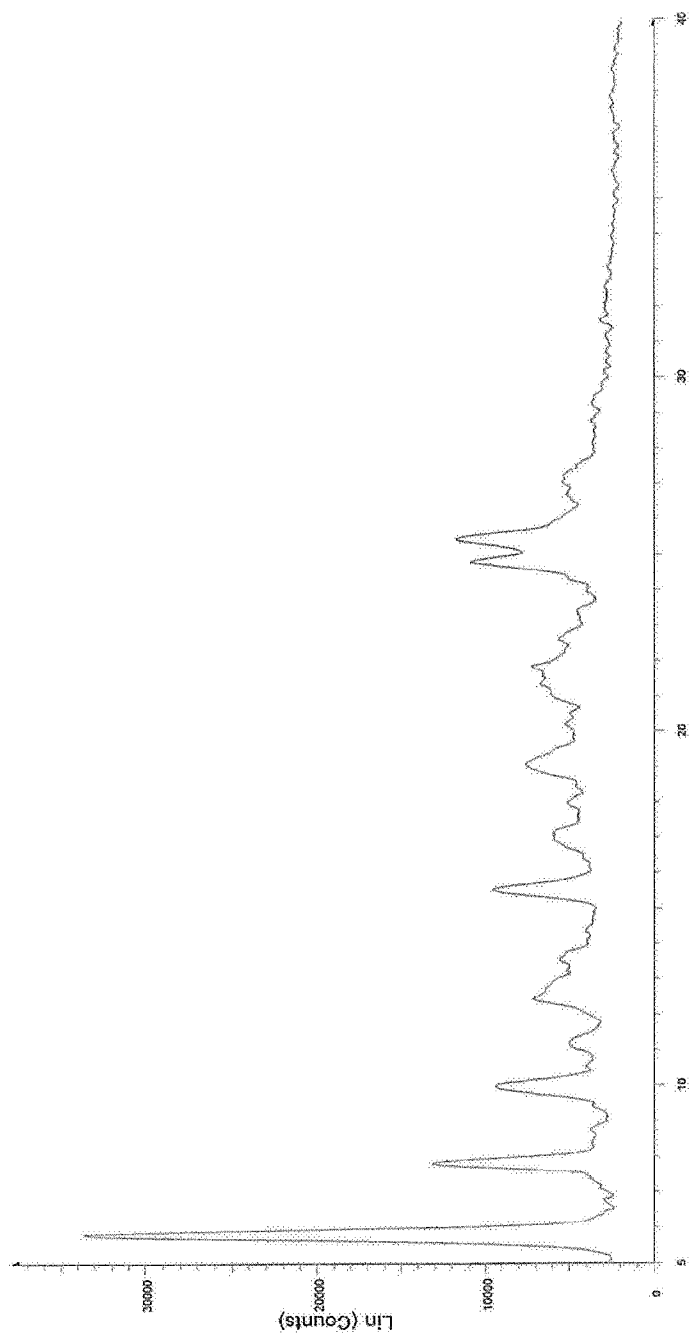
[図3]



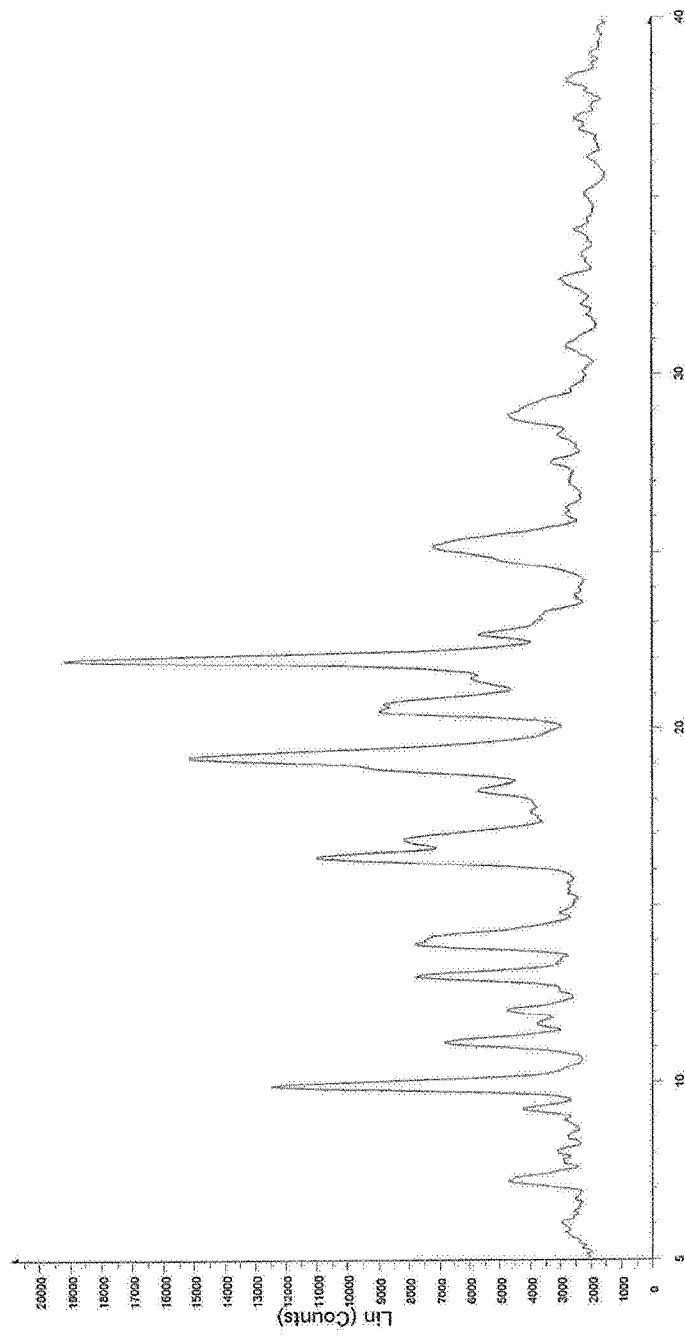
[図4]



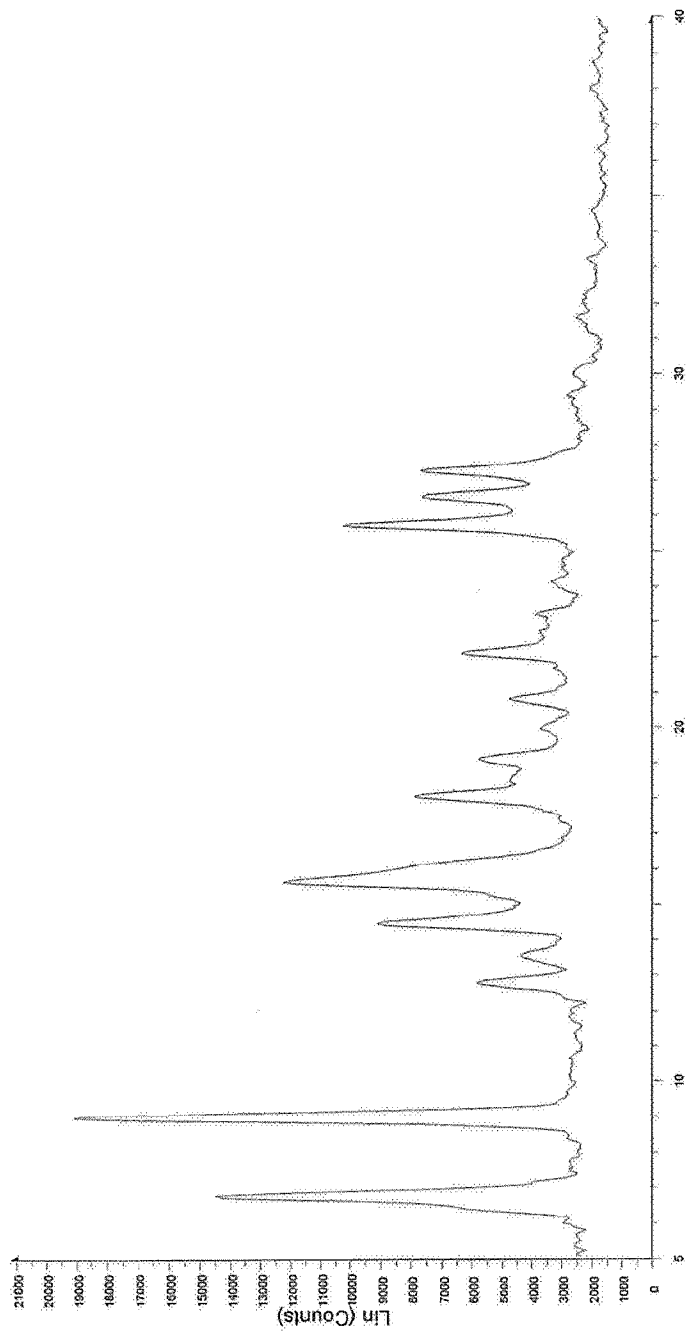
[図5]



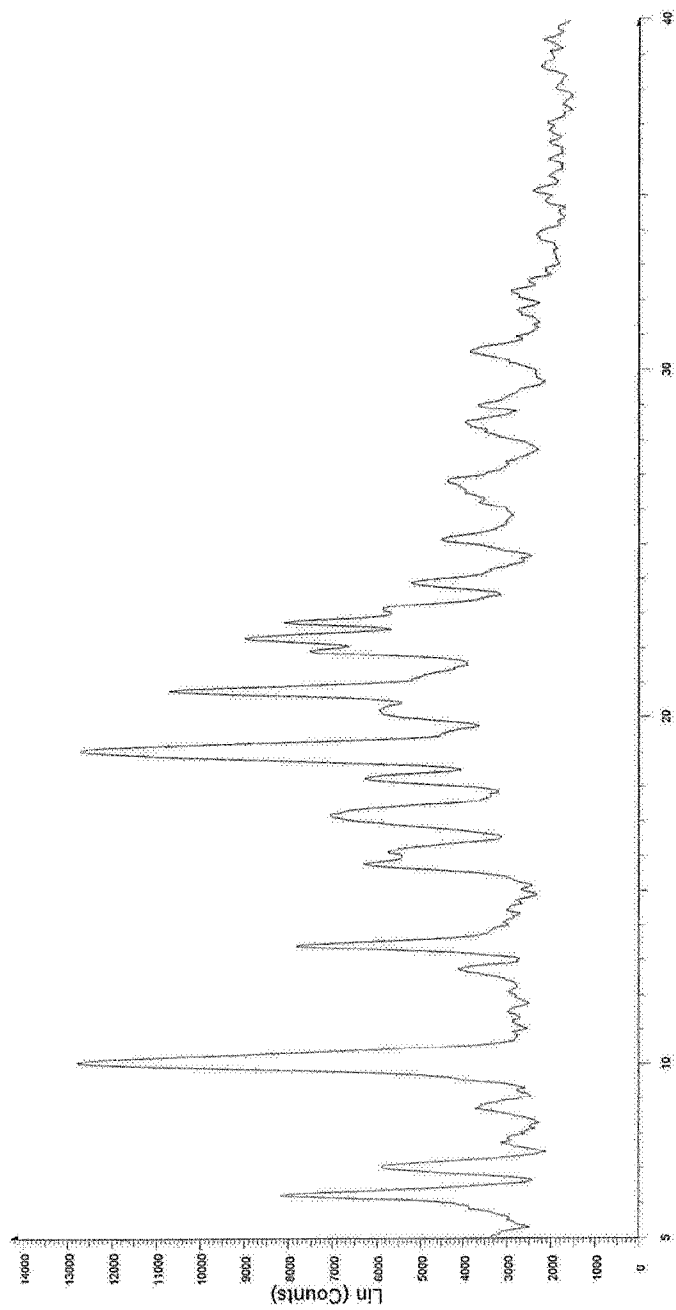
[図6]



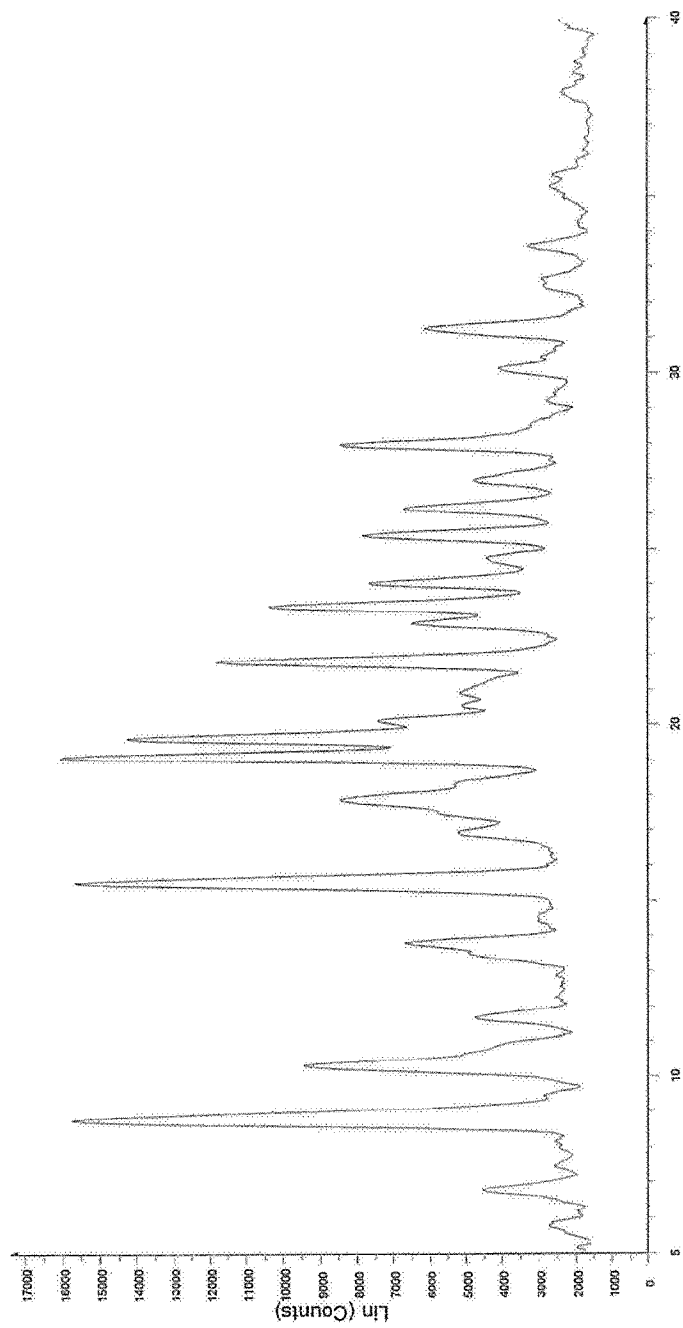
[図7]



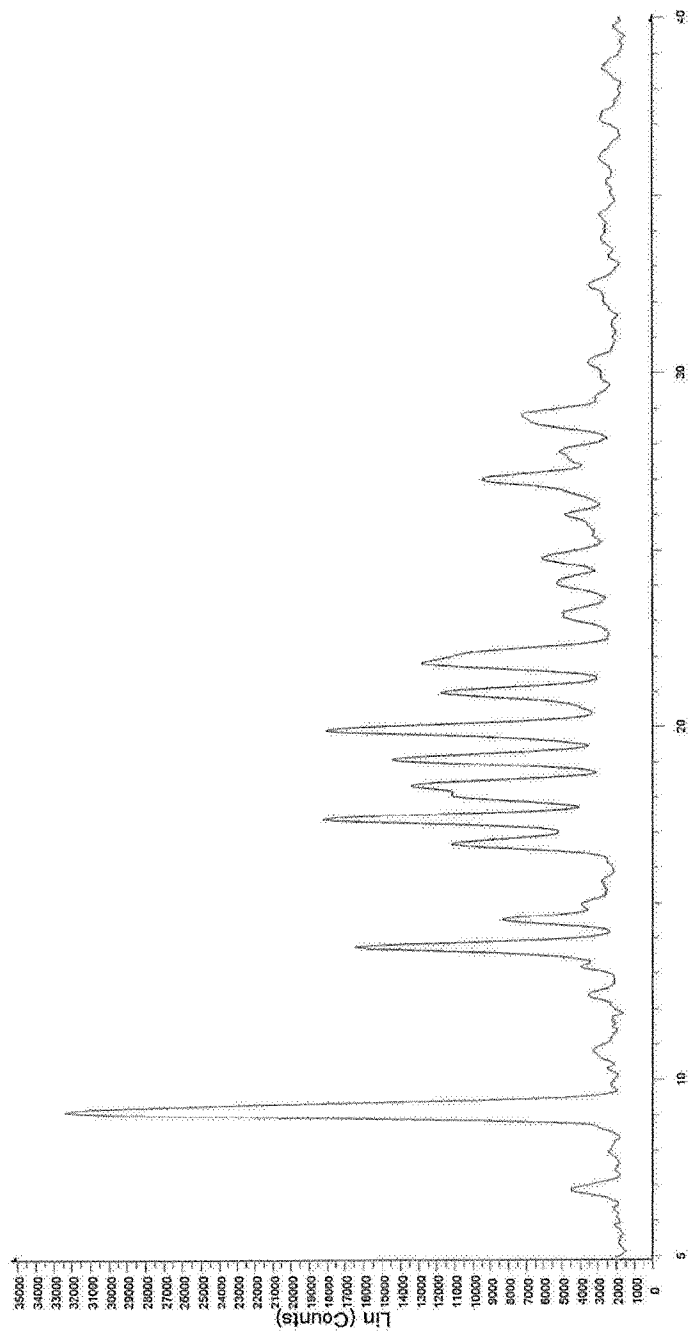
[図8]



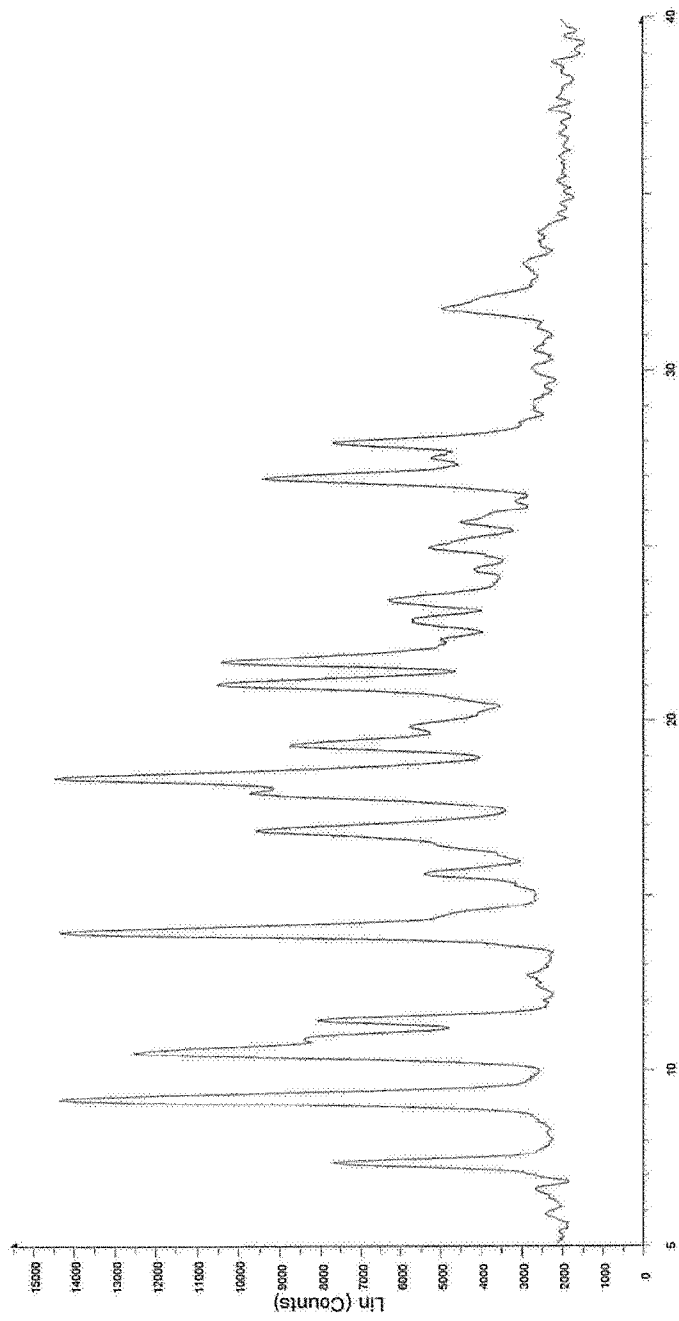
[図9]



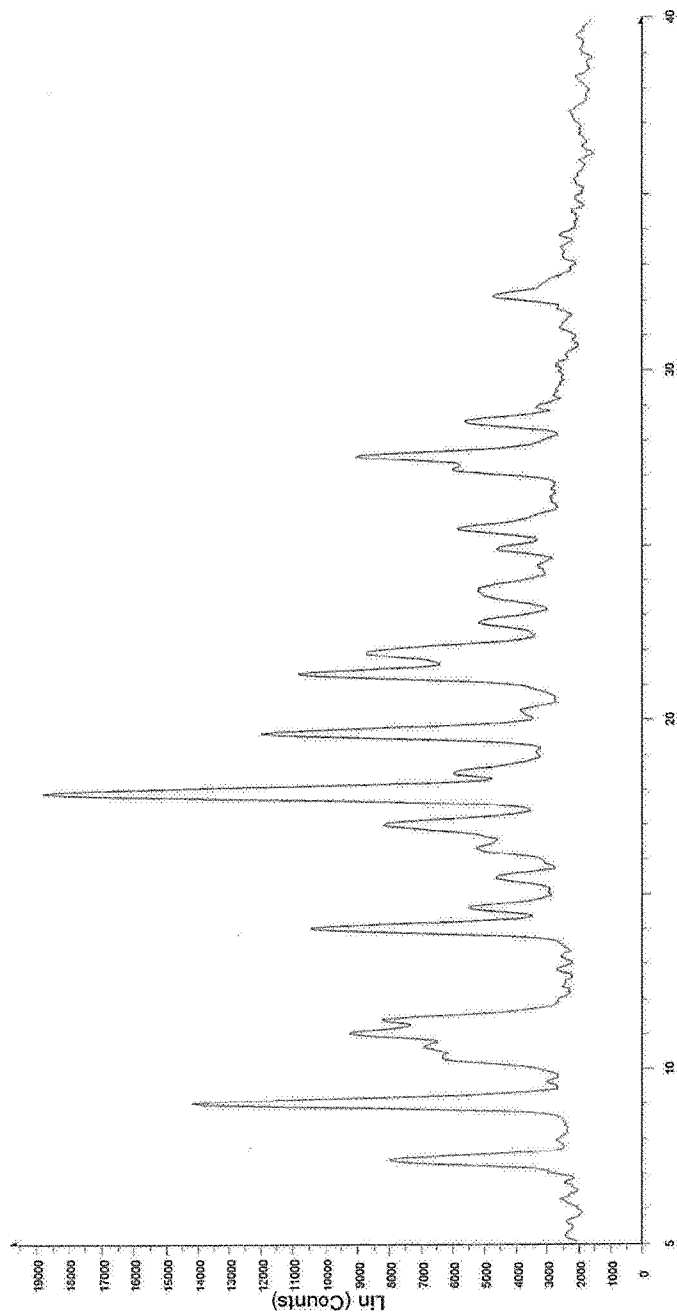
[図10]



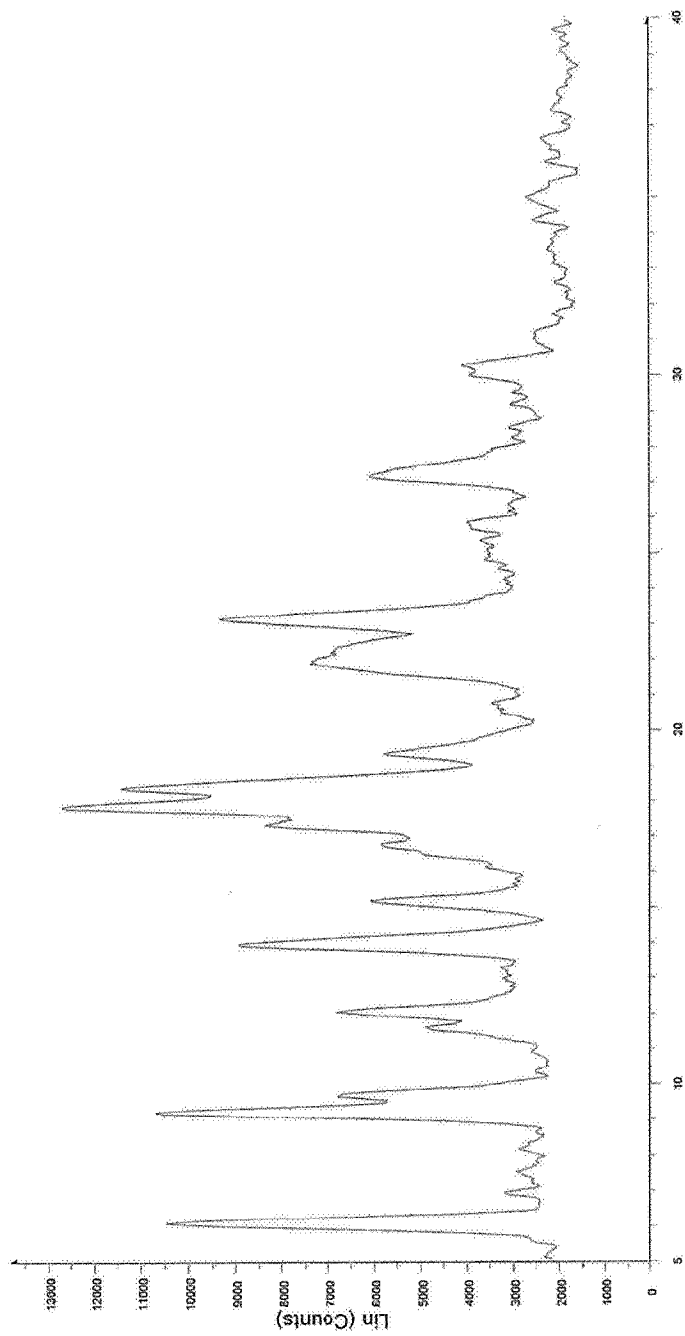
[図11]



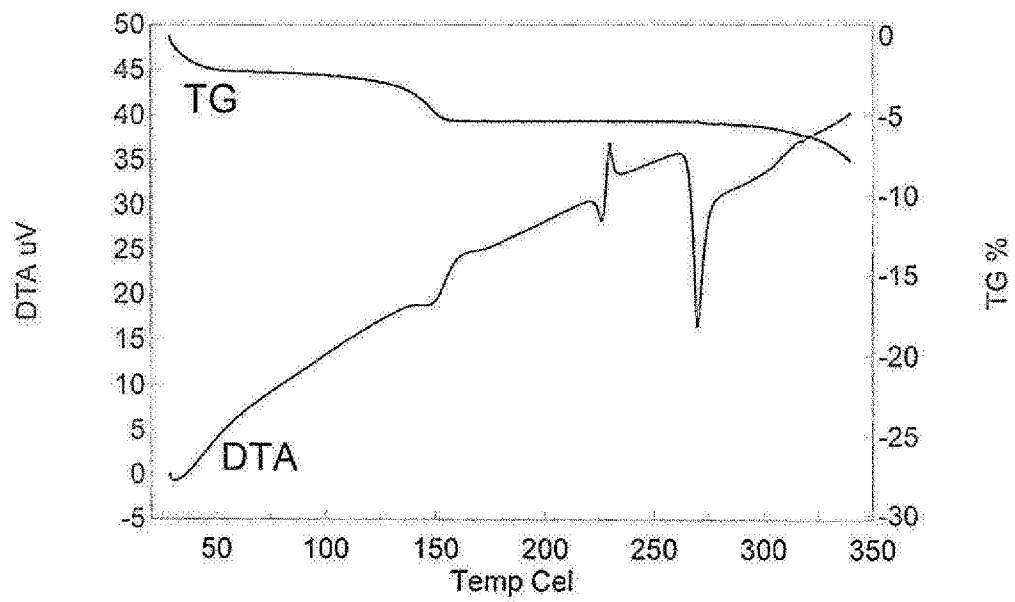
[図12]



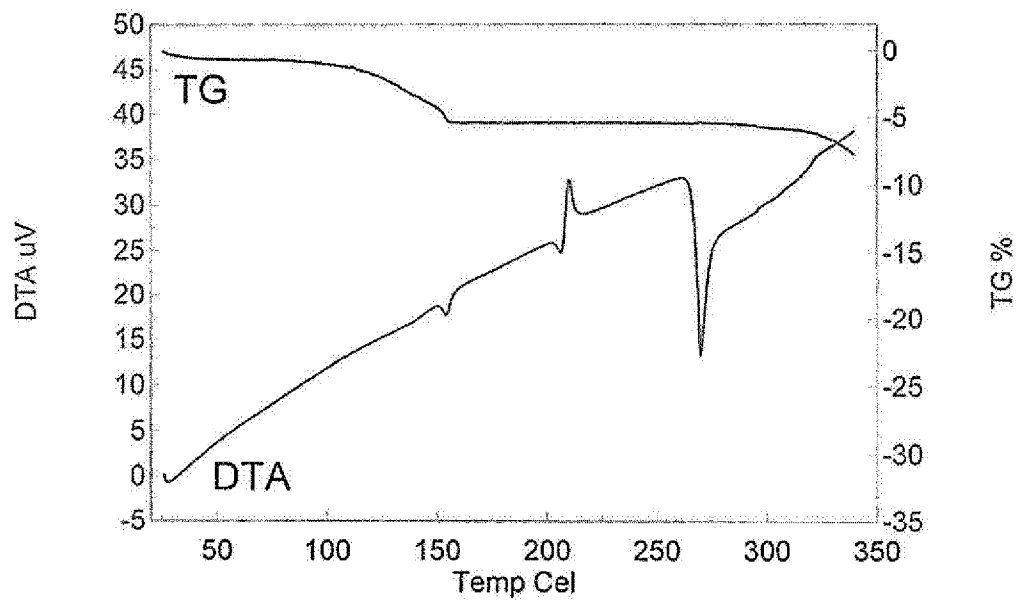
[図13]



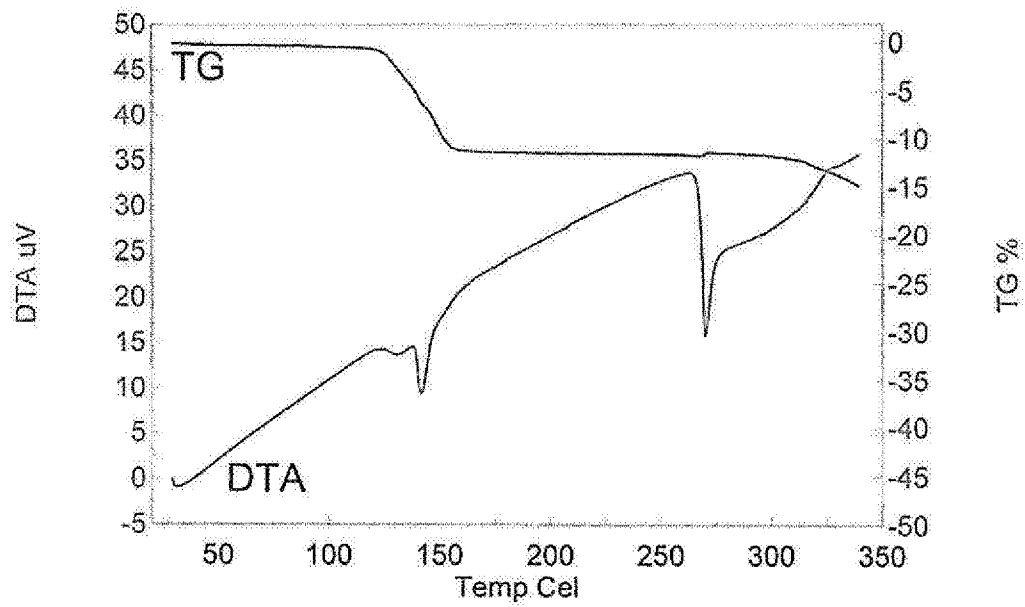
[図14]



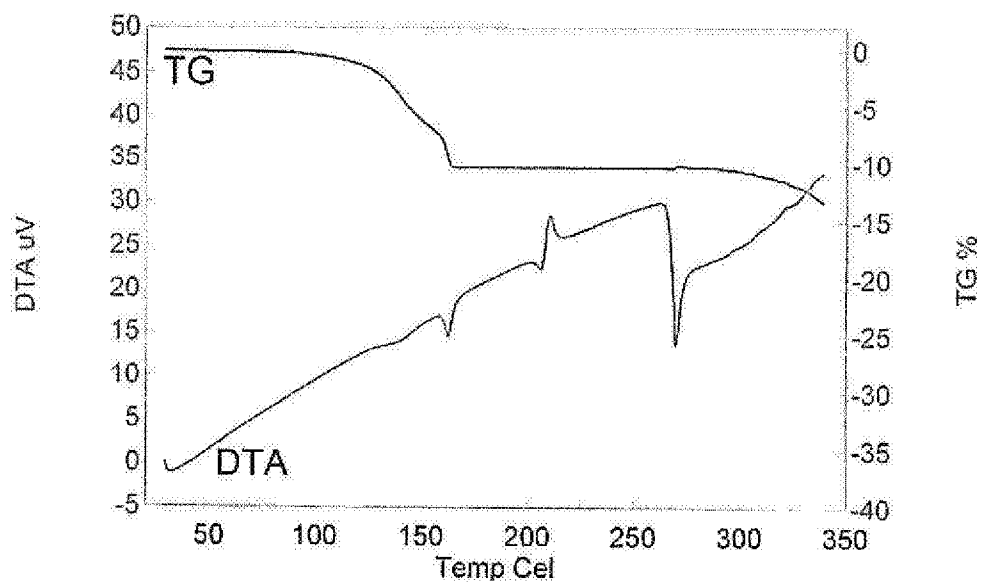
[図15]



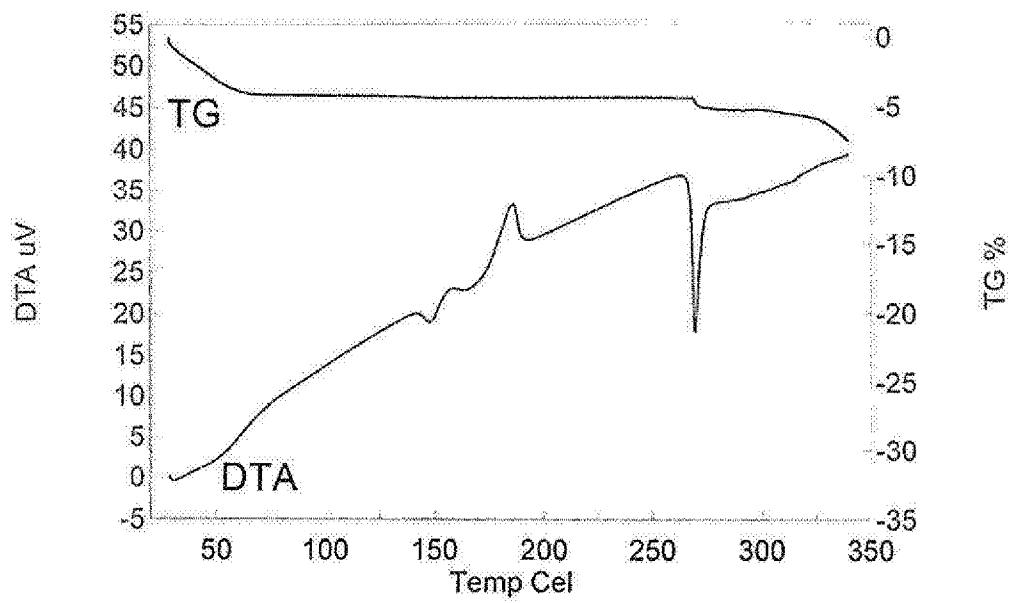
[図16]



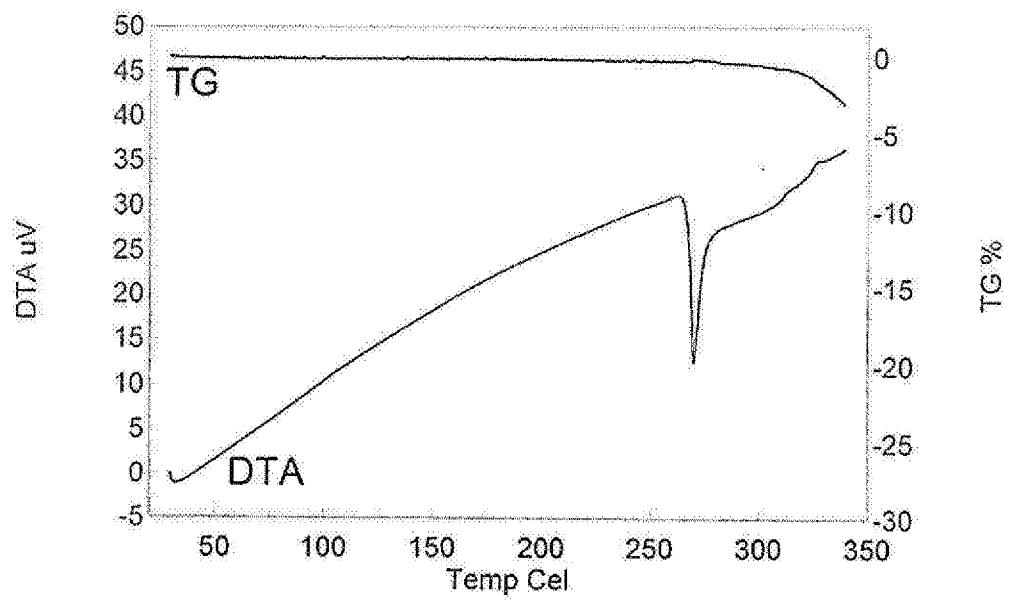
[図17]



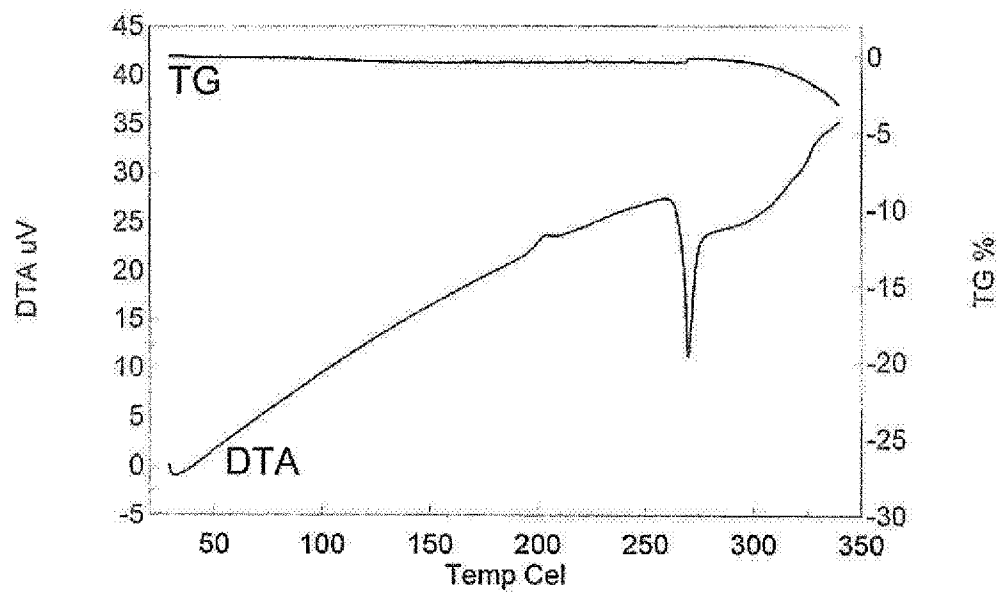
[図18]



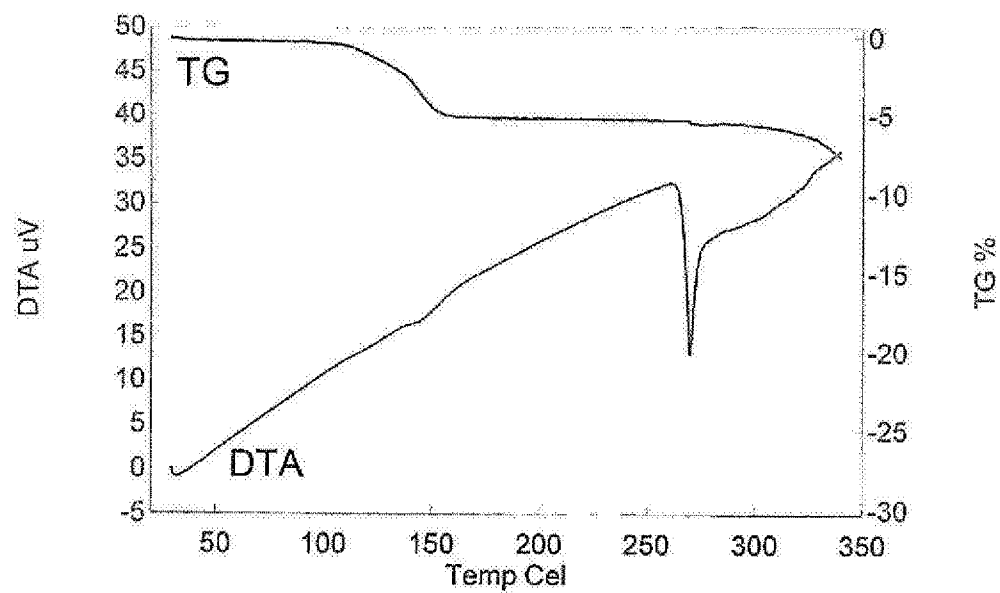
[図19]



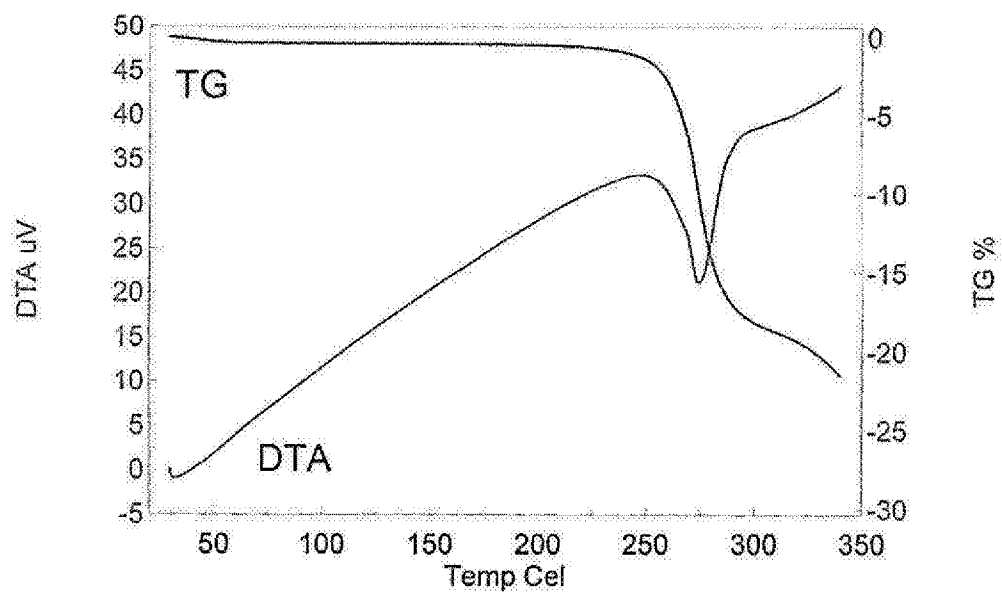
[図20]



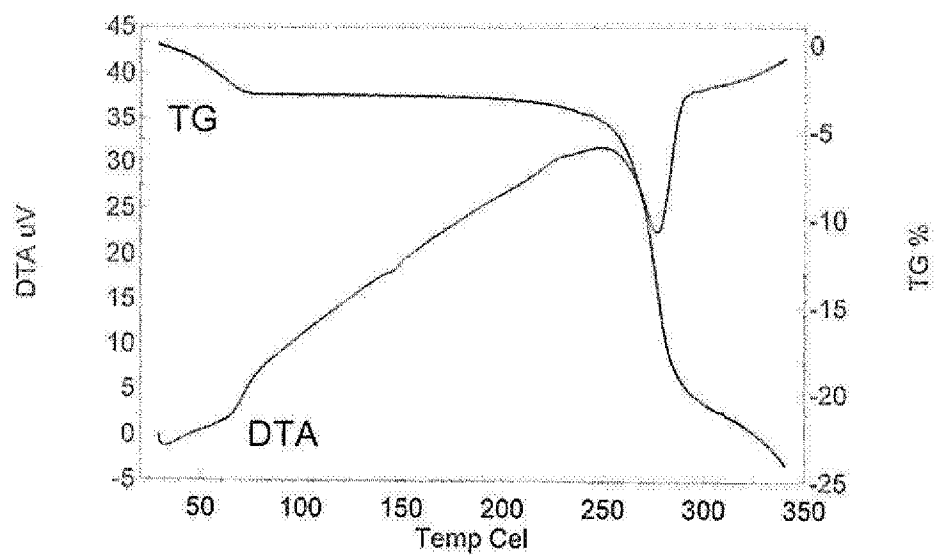
[図21]



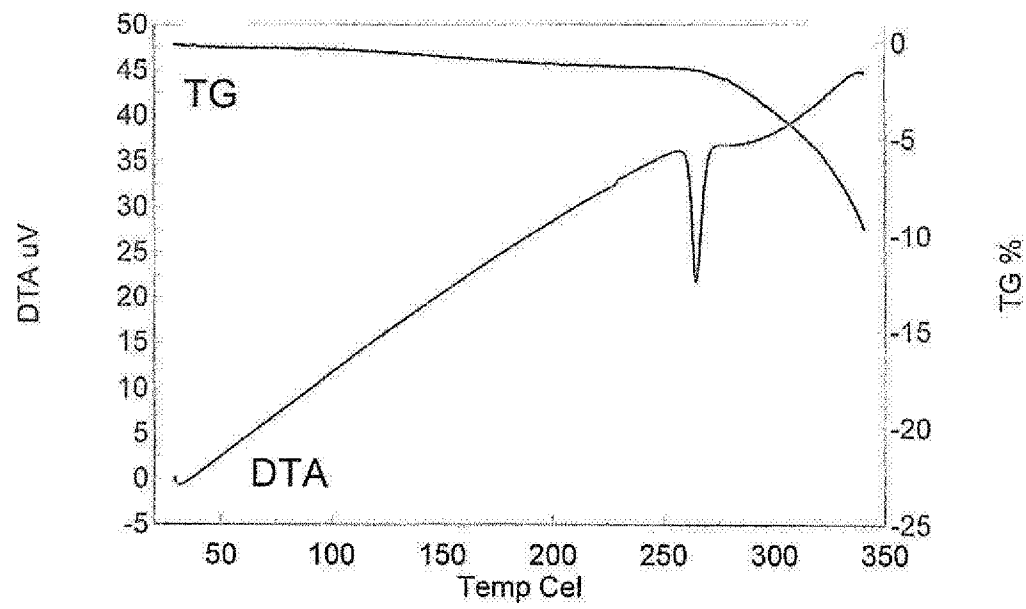
[図22]



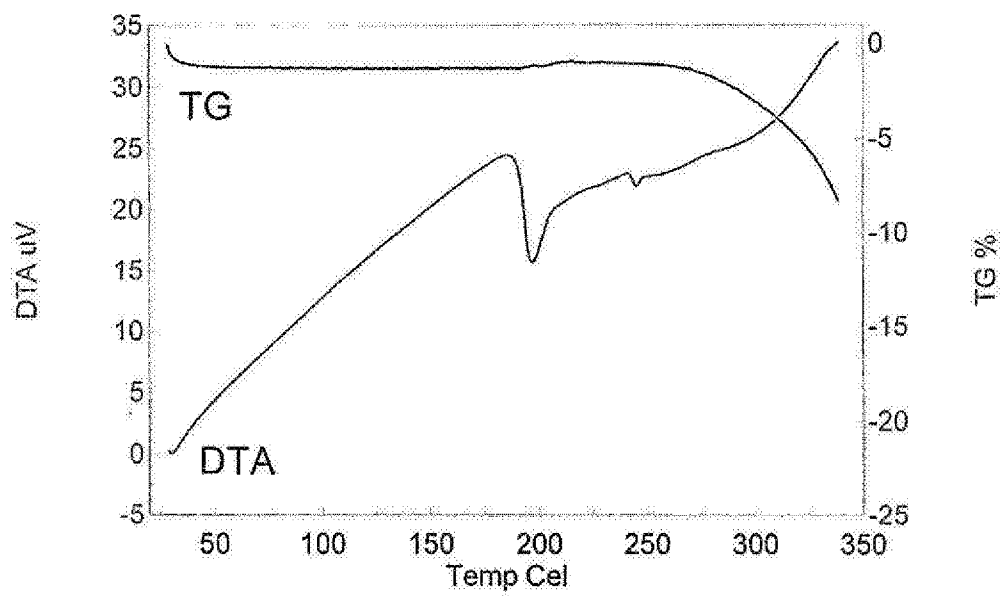
[図23]



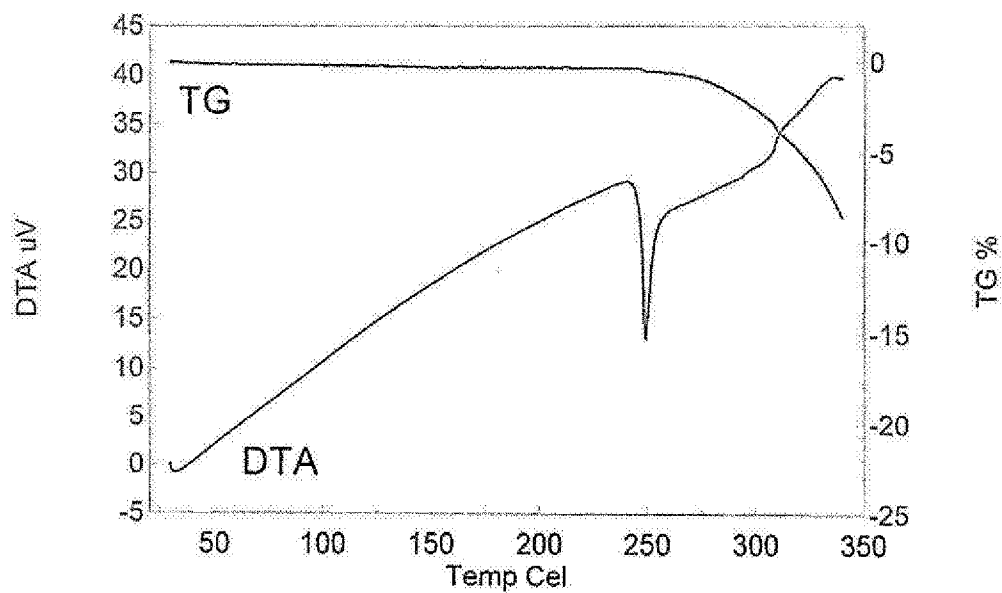
[図24]



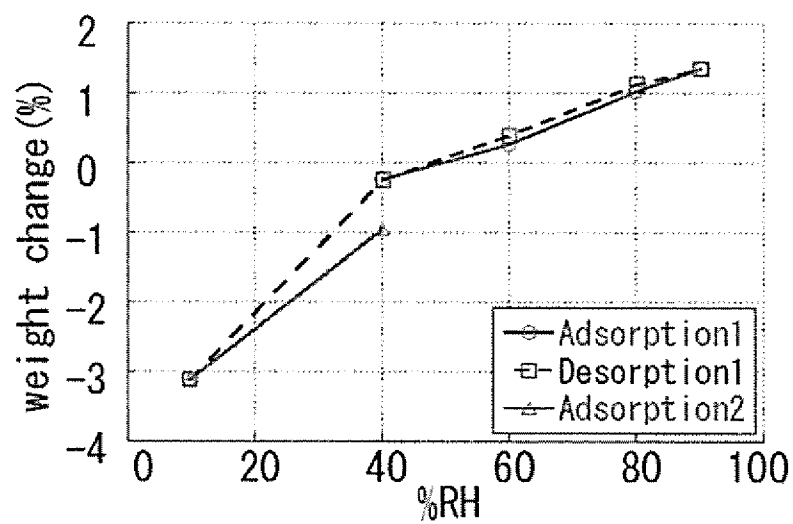
[図25]



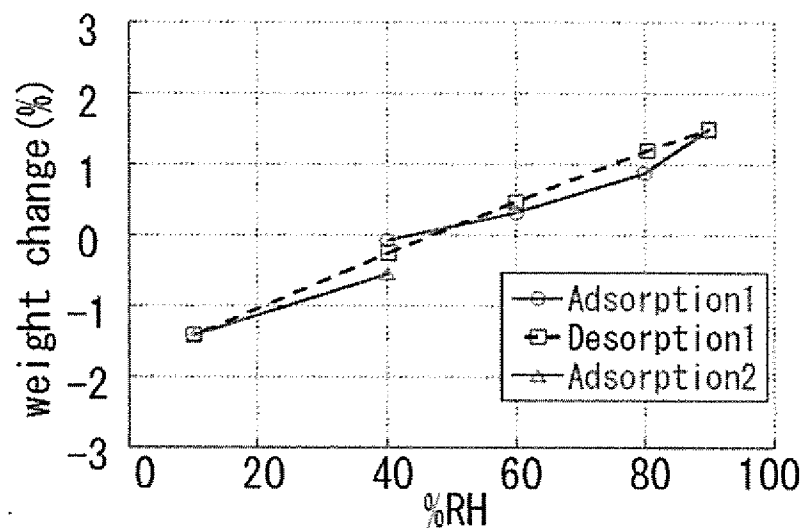
[図26]



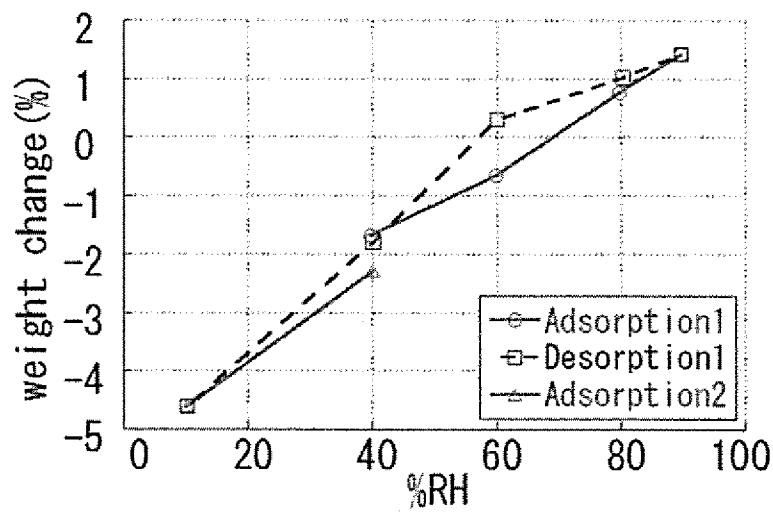
[図27]



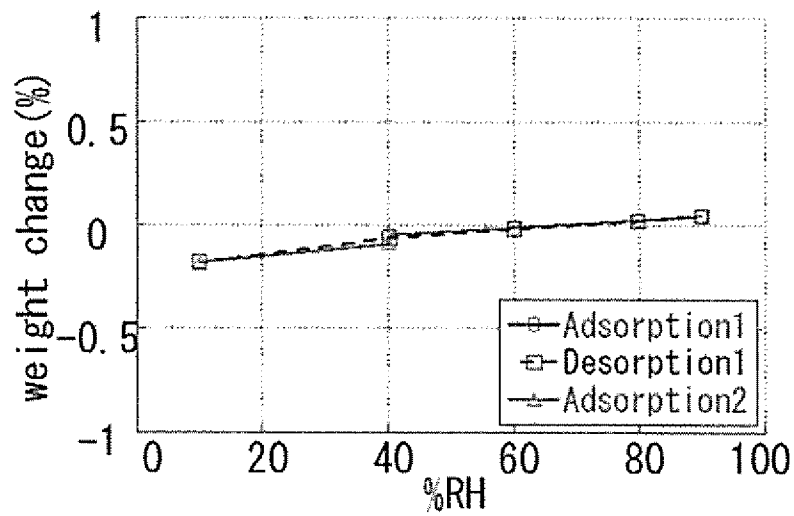
[図28]



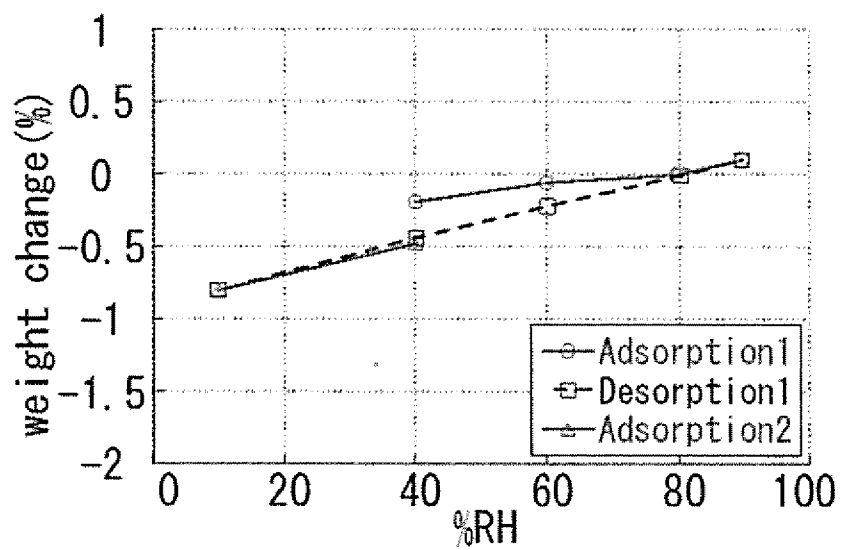
[図29]



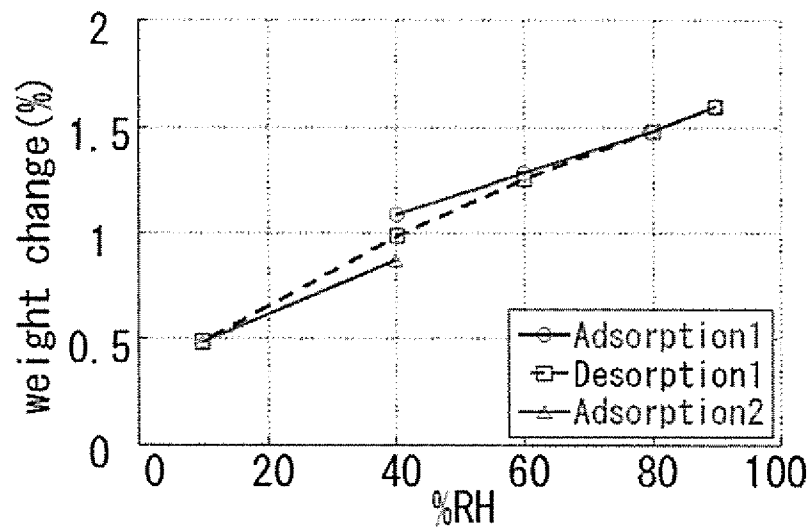
[図30]



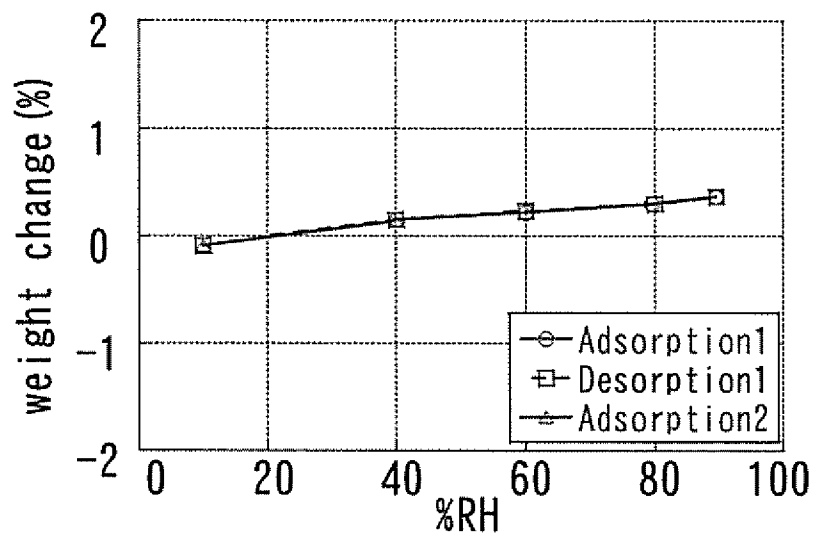
[図31]



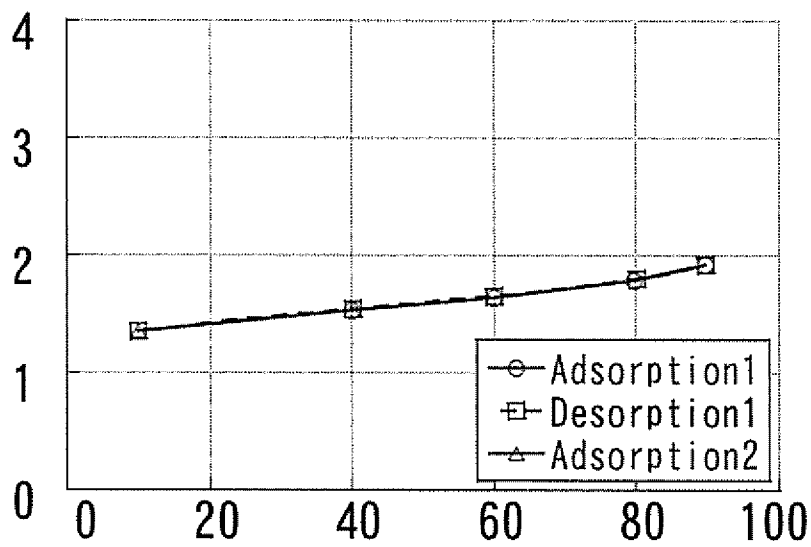
[図32]



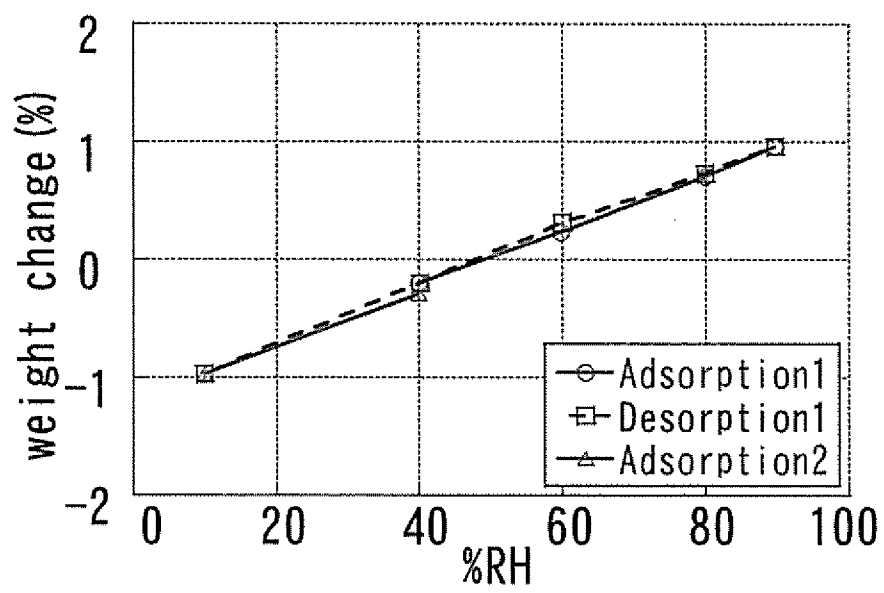
[図33]



[図34]



[図35]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/062558

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D473/34(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P35/00(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)

C07D473/34, A61K31/5377, A61P35/00, A61P43/00

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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2010/044401 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 22 April 2010 (22.04.2010), claims; paragraphs [0068], [0124]; example 60 & CN 102245607 A & EP 2336132 A1 & JP 2011-1339 A & KR 10-2011-0067038 A & US 2010/0130492 A1 & US 2012/0071476 A1	1-20
Y	JP 2011-236198 A (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 24 November 2011 (24.11.2011), claims; paragraphs [0147], [0222]; example 60 (Family: none)	1-20
Y	Noriaki HIRAYAMA, Yuki Kagobutsu Kessho Sakusei Handbook -Genri to Know-how-, Maruzen Co., Ltd., 25 July 2008 (25.07.2008), pages 17 to 20, 37 to 39, 45 to 51, 57 to 65	1-20

☐ 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
09 July, 2014 (09.07.14)

Date of mailing of the international search report
05 August, 2014 (05.08.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D473/34(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P35/00(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（I P C））

Int.Cl. C07D473/34, A61K31/5377, A61P35/00, A61P43/00

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 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）

REGISTRY (STN)
CAplus (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
Y	WO 2010/044401 A1（第一三共株式会社）2010.04.22, 請求の範囲、段落[0068]、[0124]、実施例 60 & CN 102245607 A & EP 2336132 A1 & JP 2011-1339 A & KR 10-2011-0067038 A & US 2010/0130492 A1 & US 2012/0071476 A1	1-20
Y	JP 2011-236198 A（第一三共株式会社）2011.11.24, 特許請求の範囲、段落[0147]、[0222]、実施例 60 (ファミリーなし)	1-20

☒ 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

0 9 . 0 7 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

0 5 . 0 8 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
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）

江間 正起

4 P

4 0 4 8

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

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
Y	平山令明, 有機化合物結晶作製ハンドブックー原理とノウハウー, 丸善株式会社, 2008. 07. 25, 第 17-20 頁, 第 37-39 頁, 第 45-51 頁, 第 57-65 頁	1-20