

(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12月4日(04.12.2014)



(10) 国際公開番号  
WO 2014/192903 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07D 239/47 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)  
A61K 31/505 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/064372
- (22) 国際出願日: 2014年5月30日(30.05.2014)
- (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 2013-115189 2013年5月31日(31.05.2013) JP
- (71) 出願人: 興和株式会社(KOWA COMPANY, LTD.)  
[JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目  
6番29号 Aichi (JP).
- (72) 発明者: 山崎 浩市(YAMAZAKI, Koichi); 〒  
1890022 東京都東村山市野口町2-17-4 3  
興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 松田  
健之介(MATSUDA, Kennosuke); 〒1890022 東京都  
東村山市野口町2-17-4 3 興和株式会社  
東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 日下部 太一(KU-  
SAKABE, Taichi); 〒2760031 千葉県八千代市八千  
代台北1-13-4 ベアーズガーデン205  
Chiba (JP). 扇谷 忠明(OHGIYA, Tadaaki); 〒  
1890022 東京都東村山市野口町2-17-4 3  
興和株式会社東京創薬研究所内 Tokyo (JP). 渋谷  
公幸(SHIBUYA, Kimiyuki); 〒1890022 東京都東村  
山市野口町2-17-4 3 興和株式会社東京  
創薬研究所内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所(THE  
PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT  
OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町  
1丁目3番8号 沢の鶴人形町ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保  
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,  
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,  
IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,  
LS, 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).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: NOVEL FORM OF PYRIMIDINIC COMPOUND HAVING DIBENZYLAMINE STRUCTURE

(54) 発明の名称: ジベンジルアミン構造を有するピリミジン化合物の新規形態

(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a novel form of an (S)-trans-4-[(2-[(1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethyl){5-[2-(methylsulfonyl)ethoxy]pyrimidine-2-yl}amino)methyl]-4-(trifluoromethyl)phenyl}(ethyl)amino)methyl]cyclohexyl}acetic acid which is useful for preventing and/or treating diseases such as dyslipidemia. Provided is an (S)-trans-4-[(2-[(1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethyl){5-[2-(methylsulfonyl)ethoxy]pyrimidine-2-yl}amino)methyl]-4-(trifluoromethyl)phenyl}(ethyl)amino)methyl]cyclohexyl}acetic acid hydrochloride.

(57) 要約: 脂質異常症などの疾患の予防及び/又は治療に有用な (S) -トランス- {4- [ ( {2- [ ( {1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5- [2- (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸の新規形態を提供することを課題とする。 (S) -トランス- {4- [ ( {2- [ ( {1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5- [2- (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩。



WO 2014/192903 A1



プロタンパク質コンバーターゼサブチリシン／ケキシン9型（PCSK9：Proprotein convertase subtilisin/kexin 9）タンパク量低下作用等を有し、脂質異常症などの疾患の予防や治療に有用であることが知られている（特許文献1、2、3）。

ピリミジン化合物（1）については、これまでに特許文献1 実施例45においてそのラセミ体が淡黄色油状物として得られた旨開示されているほか、特許文献2 実施例1や特許文献3 製造例2において白色アモルファスとして得られた旨開示されている。

しかしながら、ピリミジン化合物（1）の結晶については、これまでに報告されていない。

[0005] 一般に、医薬品の有効成分として利用可能な低分子化合物について結晶化手法が確立出来れば、再結晶化により純度を向上させることができるため、高純度の医薬品を提供することが可能となる。また、非晶質や非結晶性固体等の結晶性に劣る形態と比較して結晶は均質性に優れ、溶解性等にバラつきが生じ難いため、均質な医薬品の提供が可能となる。さらに、結晶は通常固体であって取扱いが容易であるため、医薬品製剤の製造時に有利である。

以上のような利点から、一般に、医薬品の有効成分として利用可能な低分子化合物を結晶の形態とすることが望まれる。しかしながら、化合物の結晶形成は予測性が極めて低く、結晶形成の可否・結晶形成の条件等については実際に検討してみなければ全く分からないのが実情である。

## 先行技術文献

## 特許文献

- [0006] 特許文献1：国際公開第2008／129951号  
特許文献2：国際公開第2011／152508号  
特許文献3：国際公開第2012／046681号

## 発明の概要

## 発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、脂質異常症などの疾患の予防及び／又は治療に有用なピリミジン化合物（１）の新規形態を提供することを課題とする。

### 課題を解決するための手段

[0008] 前記課題を解決するため本発明者らはまずピリミジン化合物（１）のフリー体の結晶化を鋭意検討した。しかしながら、ピリミジン化合物（１）をフリー体の状態で結晶化することは困難であり、種々の条件下で検討するも結晶を得ることが出来なかった。

そこで、本発明者らは、ピリミジン化合物（１）を種々の塩とした上で結晶化を更に鋭意検討したところ、ピリミジン化合物（１）の硫酸塩やアルギニン塩等、さらにはハロゲン化水素酸塩の一種である臭化水素酸塩では結晶化できなかつたのに対し、ピリミジン化合物（１）を、同じくハロゲン化水素酸塩の一種である塩酸塩とした場合に特異的に、熱安定性に優れた結晶が得られ、当該結晶を用いれば安定な医薬組成物が提供できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち、本発明は例えば、以下の発明に関する。

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

[2] 1 塩酸塩である、 [1] 記載の塩酸塩。

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

[4] 1 塩酸塩である、 [3] 記載の結晶。

[5] 銅 K  $\alpha$  線の照射で得られる粉末 X 線回折パターンが、  $14.0 \pm 0.$

2° 付近、18.3±0.2° 付近、20.1±0.2° 付近、20.5±0.2° 付近、21.3±0.2° 付近、21.8±0.2° 付近、23.3±0.2° 付近及び24.0±0.2° 付近よりなる群から選ばれる1以上の回折角(2θ)にピークを有する、[3]又は[4]記載の結晶。

[6] 銅Kα線の照射で得られる粉末X線回折パターンが、20.5±0.2° 付近の回折角(2θ)にピークを有する、[3]又は[4]記載の結晶。

[7] 銅Kα線の照射で得られる粉末X線回折パターンが、18.3±0.2° 付近及び20.5±0.2° 付近の回折角(2θ)にピークを有する、[3]又は[4]記載の結晶。

[8] 銅Kα線の照射で得られる粉末X線回折パターンが、14.0±0.2° 付近、18.3±0.2° 付近、20.1±0.2° 付近、20.5±0.2° 付近、21.3±0.2° 付近、21.8±0.2° 付近、23.3±0.2° 付近及び24.0±0.2° 付近の回折角(2θ)にピークを有する、[3]又は[4]記載の結晶。

[9] 銅Kα線の照射で得られる粉末X線回折パターンが、図1に示されたものと実質的に同一である、[3]又は[4]記載の結晶。

[10] 示差熱分析(DTA)において、162±5.0°C付近に吸熱ピークを有する、[3]～[9]のいずれかに記載の結晶。

[11] 熱分析測定(示差熱分析(DTA)及び熱質量測定(TG))結果が、図2に示されたものと実質的に同一である、[3]～[9]のいずれかに記載の結晶。

[12] 前記[1]～[11]のいずれかに記載の化合物を含有する医薬組成物。

[13] 前記[1]～[11]のいずれかに記載の化合物、及び製薬上許容される担体を含有する医薬組成物。

[14] 前記[1]～[11]のいずれかに記載の化合物を、製薬上許容される担体と混合する工程を含む、医薬組成物の製造方法。

[15] 前記 [1] ~ [11] のいずれかに記載の化合物の、医薬組成物の製造のための使用。

[16] 前記 [1] ~ [11] のいずれかに記載の化合物の、医薬組成物の製造原料としての使用。

[17] 医薬組成物の製造に使用するための、前記 [1] ~ [11] のいずれかに記載の化合物。

[18] 医薬組成物の製造原料として使用するための、前記 [1] ~ [11] のいずれかに記載の化合物。

### 発明の効果

[0010] 本発明に係るピリミジン化合物 (1) の塩酸塩は、結晶化の困難なピリミジン化合物 (1) の結晶形成の原料として利用できる。

また、ピリミジン化合物 (1) 塩酸塩の結晶は、熱安定性が良好であり、品質の良好な医薬品の製造に有用である。

### 図面の簡単な説明

[0011] [図1]実施例 1 中、1-3 で得られたピリミジン化合物 (1) 塩酸塩の結晶の粉末 X 線回折パターンを示す図である。

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

### 発明を実施するための形態

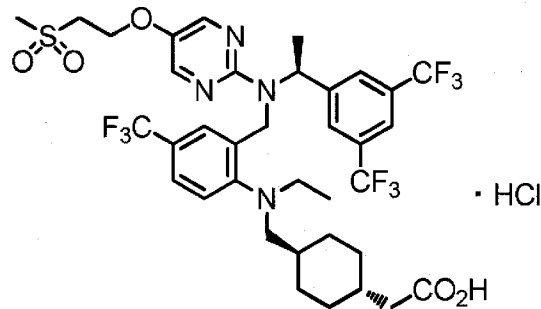
[0012] (S) -トランス- {4- [ ( {2- [ ( {1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5- [2- (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 (ピリミジン化合物 (1)) は、前記式 (1) で表されるものであり、そのフリー体は例えば特許文献 2、特許文献 3 に開示されている。これらの文献の記載は、本明細書において参照により引用する。

[0013] ピリミジン化合物 (1) の塩酸塩において、塩酸の数は特に限定されず、1 塩酸塩、2 塩酸塩、3 塩酸塩及び 4 塩酸塩のいずれでもよく、さらにこれ

らの混合物であってもよいが、安定な酸付加塩として得られる点から1塩酸塩が好ましい。

本発明において、ピリミジン化合物(1)の塩酸塩としては、下記式(2)：

[0014] [化2]



(2)

[0015] で表される、(S)-トランス- {4- [ ( {2- [ ( {1- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] エチル} {5- [2- (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 1塩酸塩が好ましい。

[0016] ピリミジン化合物(1) 塩酸塩の結晶としては、その具体的な結晶形は特に限定されず、異なる結晶形のいずれでもよく、また、これらの混合物であってもよく、さらに、ピリミジン化合物(1) 塩酸塩の非晶質との混合物であってもよい。

ピリミジン化合物(1) 塩酸塩が結晶であるか否かは、例えばX線回折測定(具体的には、粉末X線回折測定等)、熱分析測定(具体的には、示差熱分析法(DTA)、示差走査熱量測定法(DSC)等)、偏光性の確認(具体的には、偏光顕微鏡による観察等)、固体NMR測定など、結晶性を判断する公知の方法により確認できる。例えば、ある固体状のピリミジン化合物(1) 塩酸塩について銅K $\alpha$ 線の照射による粉末X線回折測定を行い、明確なピークが観察される場合には、そのピリミジン化合物(1) 塩酸塩

は結晶であると確認できる。なお、結晶性を判断する方法（粉末X線回折測定法、熱分析法など）は、日本薬局方、米国薬局方、欧州薬局方等の記載を参考に実施できる。

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

[0017] 本発明において、ピリミジン化合物（1） 塩酸塩の結晶としては、銅K $\alpha$ 線を照射した場合に得られる粉末X線回折パターンが、少なくとも14.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近、18.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近、20.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近、20.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近、21.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近、21.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近、23.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近及び24.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近よりなる群から選ばれる1以上の回折角（2 $\theta$ ）にピークを有する結晶が好ましく、少なくとも20.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近の回折角（2 $\theta$ ）にピークを有する結晶がより好ましく、少なくとも18.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近及び20.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近の回折角（2 $\theta$ ）にピークを有する結晶がさらに好ましく、少なくとも14.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近、18.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近、20.1 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近、20.5 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近、21.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近、21.8 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近、23.3 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近及び24.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$ 付近の回折角（2 $\theta$ ）にピークを有する結晶がさらにより好ましく、図1に示されたものと実質的に同一である結晶が特に好ましい。

[0018] また、別の観点から、本発明において、ピリミジン化合物（1） 塩酸塩の結晶としては、示差熱分析（DTA）において約162 $\pm$ 5 $^\circ$ C付近に吸熱ピークを有する結晶が好ましく、熱分析測定（示差熱分析（DTA）及び熱質量測定（TG））結果が図2に示されたものと実質的に同一である結晶がより好ましい。

[0019] なお、本発明のピリミジン化合物（１）の塩酸塩やその結晶は、水和物などの溶媒和物であってもよく、無水物などの非溶媒和物であってもよいが、無水物であるのが好ましい。

[0020] 本発明において、ピリミジン化合物（１）の塩酸塩及びその結晶は、例えば、それぞれ以下の工程：

（工程１）ピリミジン化合物（１）のフリー体からの、塩酸塩の形成

（工程２）ピリミジン化合物（１）の塩酸塩からの、結晶の形成

により製造することができる。

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

[0021] <工程１：ピリミジン化合物（１）のフリー体からの、塩酸塩の形成>

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

[0022] 本工程において、出発原料となるピリミジン化合物（１）のフリー体は、例えば、特許文献２に記載の方法に従って製造することができる。

[0023] 本工程は、溶媒の存在下で行う。溶媒としては、塩酸塩形成に関与しないものであれば特に制限は無いが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、クロロベンゼン、１，２－ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、１，４－ジオキサン等のエーテル類；酢酸エチル、酢酸n-プロピル、酢酸イソプロピル等の酢酸エステル類；アセトン、２－ブタノン、３－ペンタノン等のケトン類；n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン、n-オクタン、n-デカン等の脂肪族炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類が挙げられ、こ

れらを単独で、または2種以上を組み合わせで使用できる。なお、2種以上の溶媒を用いる場合には、これらを混合した後にピリミジン化合物(1)を溶解させてもよいし、1種の溶媒にピリミジン化合物(1)を溶解させた後に、残りの溶媒を加えてもよい。

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

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

[0024] 塩化水素の供給源は特に制限されず、塩化水素ガスを溶液中に直接吹き込むほか、入手容易な濃塩酸、4M HCl/酢酸エチル溶液、4M HCl/1,4-ジオキサン溶液等を利用できる。

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

[0025] 塩形成の温度は、特に制限は無いが、通常-50~150℃の範囲であり、好ましくは-20~80℃、より好ましくは-10~40℃である。塩形成に要する時間は、特に制限は無いが、通常5分~48時間であり、好ましくは30分~24時間、より好ましくは30分~3時間である。

[0026] 生成したピリミジン化合物(1)の塩酸塩は単離できる。この場合においては、固体として析出した塩を、濾過などの当該技術分野で通常用いられる方法により単離し、さらに必要に応じて当該技術分野で通常用いられる方法で乾燥させればよい。乾燥手段は特に限定されず、加熱及び/又は減圧条件下での乾燥等が挙げられる。乾燥温度は50℃以下が好ましく、40~50℃がより好ましい。乾燥時間は1~24時間が好ましく、6~12時間がよ

り好ましい。

[0027] <工程 2 : ピリミジン化合物 (1) の塩酸塩からの、結晶の形成>

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

[0028] 本工程は、溶媒の存在下で行う。溶媒としては例えば、2-プロパノールとヘプタンの混液、又はメチルエチルケトンとヘプタンの混液が挙げられ、2-プロパノールとヘプタンの混液が好ましい。溶媒の混合比率は特に限定されないが、2-プロパノール又はメチルエチルケトンの容量に対する容量比として、ヘプタンを0.1~2倍量 (V/V)、好ましくは0.2~1倍量 (V/V) 用いればよい。

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

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

[0029] ピリミジン化合物 (1) の塩酸塩を溶媒に溶かす際の温度は、特に制限は無いが、通常40~100℃の範囲で行えばよく、好ましくは50~80℃である。

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

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

[0030] 析出したピリミジン化合物(1) 塩酸塩の結晶は、濾過などの当該技術分野で通常用いられる方法で単離し、さらに必要に応じて当該技術分野で通常用いられる方法で乾燥させればよい。乾燥手段は特に限定されず、加熱及び／又は減圧条件下での乾燥等が挙げられる。乾燥温度は50℃以下が好ましく、40～50℃がより好ましい。乾燥時間は1～24時間が好ましく、6～12時間がより好ましい。

[0031] なお、工程2は、別途製造したピリミジン化合物(1) 塩酸塩の結晶(種晶)の存在下で行ってもよい。この場合、溶媒としては、前記したものに代えて、酢酸イソプロピルを用いてもよい。種晶の量は特に制限は無いが、ピリミジン化合物(1)の塩酸塩に対して、0.00001～0.05質量部、好ましくは0.0001～0.01質量部を用いればよい。

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

[0032] さらに、本発明のピリミジン化合物(1) 塩酸塩の結晶を製造する場合には、製造工程の簡略化の観点から、ピリミジン化合物(1)の塩酸塩を単離せず工程1と工程2とを連続して行い、ピリミジン化合物(1)のフリー体から溶媒存在下で塩酸塩の結晶を製造できる。この場合、溶媒としては、酢酸イソプロピルが好ましい。

また、工程1において塩形成のための時間を省略して工程2を行うことも可能である。すなわち、ピリミジン化合物(1)のフリー体を溶媒に溶解し、塩化水素を供給した後、加熱等し、その後冷却等して結晶化を行うことも可能である。

その他の各工程の操作等は、前記したものと同様である。

[0033] ピリミジン化合物(1)は、CETP阻害作用、PCSK9タンパク量低下作用等を有する。従って、本発明のピリミジン化合物(1)の塩酸塩やその結晶は、脂質異常症、高LDL血症、低HDL血症などの疾患の予防及び

／又は治療に有用な医薬の成分として利用できる。

[0034] 本発明のピリミジン化合物（１）の塩酸塩の結晶は、後記試験例２から明らかかなように優れた熱安定性を有し、安定な医薬組成物の成分として特に好適に利用できる。

また、本発明のピリミジン化合物（１）の塩酸塩の結晶は優れた熱安定性を有するため、原料として保存する際の安定性も良好であり、医薬組成物の製造原料としても好適に利用できる。斯かる原料としての使用の場合、製造された医薬組成物中において結晶形態が維持されていることは必ずしも要しない。

[0035] 本発明のピリミジン化合物（１）の塩酸塩、あるいはその結晶を含有する医薬を製造する際には、これらを単独で用いてよいが、好ましくは、経口投与用あるいは非経口投与用の医薬組成物として製造すればよい。経口投与用の医薬組成物としては、具体的には例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、経口服液剤、シロップ剤、経口ゼリー剤等の剤形の医薬組成物が挙げられる。また、非経口投与用の医薬組成物としては、具体的には例えば、注射剤、吸入剤、点眼剤、点耳剤、点鼻剤、坐剤、外用固形剤、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤等の剤形の医薬組成物が挙げられる。

[0036] これらの医薬組成物は、製薬上許容される担体（添加物）を加えて製造することができる。こうした添加物としては、例えば、賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被膜剤、希釈剤等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

ピリミジン化合物（１）の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、通常成人の場合、ピリミジン化合物（１）のフリー体に換算して、約０．０１～１０００ｍｇを１日１～４回に分けて投与することができる。好ましくは約０．１～１００ｍｇを１日１～４回に分けて投与することができる。

## 実施例

[0037] 以下、実施例、試験例等により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。以下の実施例、試験例等において、(S) - トランス - {4 - [ ( {2 - [ ( {1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル) {5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸のフリー体 (ピリミジン化合物 (1) のフリー体) は、特許文献 2 に記載の方法によって製造することができる。

なお、下記実施例中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)

d : ダブルレット (doublet)

t : トリプレット (triplet)

q : クアルテット (quartet)

m : マルチプレット (multiplet)

br : ブロード (broad)

J : カップリング定数 (coupling constant)

Hz : ヘルツ (Hertz)

DMSO - d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド

<sup>1</sup>H - NMR : プロトン核磁気共鳴

[0038] [試験例 1] 結晶化条件の検討

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

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

[0039] 各種サンプルを 4 ~ 100 倍量 (V/W) の溶媒 1 に溶解した。得られた

溶液に、当該溶液が濁り始めるまで溶媒 2 を添加した後、所定の操作を行った。その後、溶液の状態を目視により観察し、結晶形成の有無を評価した。

結果を、ピリミジン化合物 (1) のフリー体について表 1 に、塩酸塩について表 2 に、臭化水素酸塩について表 3 に、硫酸塩について表 4 に、D - ( - ) - アルギニン塩について表 5 に、シンコニジン塩について表 6 にそれぞれ示す。

[0040] [表1]

ピリミジン化合物 (1) のフリー体の結晶化検討

溶媒 1	溶媒 2	操作	観察結果
2-プロパノール	水	室温、72時間密栓して静置	油状物
アセトン	水	室温、72時間密栓して静置	2層に分離
ジクロロメタン	ヘプタン	室温、72時間 静置	油状物
エタノール	ヘプタン	室温、72時間 静置	油状物
2-プロパノール	ヘプタン	室温、72時間 静置	油状物
酢酸エチル	ヘプタン	室温、72時間 静置	油状物
メチルエチルケトン	ヘプタン	室温、72時間 静置	油状物
トルエン	ヘプタン	室温、72時間 静置	油状物

[0041] [表2]

ピリミジン化合物 (1) の塩酸塩の結晶化検討

溶媒 1	溶媒 2	操作	観察結果
エタノール	トルエン	室温、96時間密栓して静置	均一溶液
エタノール	水	室温、96時間密栓して静置	2層に分離
2-プロパノール	ヘプタン	室温、96時間密栓して静置	結晶析出
メチルエチルケトン	ヘプタン	室温、96時間密栓して静置	結晶析出
ジクロロメタン	ヘプタン	室温、96時間密栓して静置	油状物
テトラヒドロフラン	トルエン	室温、96時間 静置	油状物
1,4-ジオキサソ	tert-ブチルメチルエーテル	室温、72時間 静置	油状物
ジクロロメタン	tert-ブチルメチルエーテル	室温、72時間 静置	油状物

## [0042] [表3]

ピリミジン化合物（1）の臭化水素酸塩の結晶化検討

溶媒 1	溶媒 2	操作	観察結果
2-プロパノール	トルエン	室温、96時間 静置	油状物
酢酸エチル	トルエン	室温、96時間 静置	油状物
2-プロパノール	ヘプタン	室温、72時間 静置	油状物
1,4-ジオキサン	ヘプタン	室温、72時間 静置	油状物
メチルエチルケトン	ヘプタン	室温、72時間 静置	油状物
ジクロロメタン	tert-ブチルメチルエーテル	室温、72時間 静置	油状物
1,4-ジオキサン	tert-ブチルメチルエーテル	室温、72時間 静置	油状物
アセトン	tert-ブチルメチルエーテル	室温、72時間 静置	油状物

## [0043] [表4]

ピリミジン化合物（1）の硫酸塩の結晶化検討

溶媒 1	溶媒 2	操作	観察結果
2-プロパノール	トルエン	室温、96時間 静置	油状物
テトラヒドロフラン	トルエン	室温、96時間 静置	油状物
2-プロパノール	ヘプタン	室温、96時間 静置	油状物
メチルエチルケトン	ヘプタン	室温、72時間 静置	油状物
酢酸エチル	ヘプタン	室温、72時間 静置	油状物
1,4-ジオキサン	ヘプタン	室温、72時間 静置	油状物
2-プロパノール	tert-ブチルメチルエーテル	室温、72時間 静置	油状物
アセトニトリル	tert-ブチルメチルエーテル	室温、72時間 静置	油状物

## [0044]

[表5]

ピリミジン化合物（1）のD-（-）-アルギニン塩の結晶化検討

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

[0045] [表6]

ピリミジン化合物（1）のシンコニジン塩の結晶化検討

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

[0046] 以上の検討結果から、ピリミジン化合物（1）は、塩酸塩とした場合に特異的に結晶が析出することが明らかとなった。

[0047] [実施例1] (S)-トランス- {4- [ ( {2- [ ( {1- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エチル} {5- [2- (メチルスルホニル)エトキシ]ピリミジン-2-イル} アミノ)メチル] -4- (トリフ

ルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩の結晶の製造

[0048] 1-1 : ピリミジン化合物 (1) 塩酸塩の結晶の製造 その1  
工程 1

(S) -トランス- {4- [ ( {2- [ ( {1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5- [2- (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸のフリー体 1. 1 kg (1. 35 mol) をアルゴン雰囲気下、tert-ブチルメチルエーテル (15. 3 kg) に溶解し、0℃に冷却した。次いで、得られた溶液に、16. 7%塩酸/1, 4-ジオキサン溶液 503. 9 g (塩酸 2. 31 mol) を0~10℃で滴下した後、同温にて1時間攪拌した。析出した固体をろ取した後、冷却したtert-ブチルメチルエーテル (1. 85 kg) で洗浄し、40~50℃で12時間減圧乾燥し、(S) -トランス- {4- [ ( {2- [ ( {1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5- [2- (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩の非晶質 1. 14 kg (収率100%) を得た。

[0049]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0. 72-0. 92 (7 H, m) , 1. 30 (1H, m) , 1. 50 (3H, d,  $J=6. 6\text{ Hz}$ ) , 1. 62-1. 70 (5H, m) , 2. 02 (2H, d,  $J=6. 8\text{ Hz}$ ) , 2. 71 (1H, m) , 2. 75 (1H, brs) , 2. 90 (3H, brs) , 3. 07 (3H, s) , 3. 62 (2H, t,  $J=5. 5\text{ Hz}$ ) , 4. 40 (2H, t,  $J=5. 7\text{ Hz}$ ) , 4. 67 (1H, d,  $J=17. 6\text{ Hz}$ ) , 4. 80 (1H, d,  $J=17. 8\text{ Hz}$ ) , 6. 24 (1H, q,  $J=6. 8\text{ Hz}$ ) , 7. 10 (1H, s) , 7. 33 (1H, brs) , 7. 47 (1H, d,  $J=8. 3\text{ Hz}$ ) , 7. 84 (2H, s) , 7. 94 (1H, s) , 8. 35 (2H, s) .

## [0050] 工程 2

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

## [0051] 1 - 2 : ピリミジン化合物 (1) 塩酸塩の結晶の製造 その 2

前記 1 - 1 工程 1 記載の方法によって得た (S) - トランス - {4 - [ ( {2 - [ ( {1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル) {5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩の非晶質 1.14 kg (1.35 mol) を酢酸イソプロピル (9.98 kg) に懸濁し、65 ~ 75 °C に加熱し溶解させた。得られた溶液に、同温にて前記 1 - 1 工程 2 記載の方法によって得た (S) - トランス - {4 - [ ( {2 - [ ( {1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル) {5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩の結晶 11 g を種晶として加え 3 時間攪拌した。その後、2 時間かけて 45 ~ 55 °C に冷却し、さらに 3 時間かけて 15 ~ 25 °C に冷却し、同温にてさらに 16 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、酢酸イソプロ

ピル (1720g) で洗浄した後、35~45℃で12時間減圧乾燥し、(S)-トランス- {4- [ ( {2- [ ( {1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5- [2- (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩の結晶1.02kg (収率85%) を得た。

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

[0052] 元素分析結果：

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

実測値 : C 50.79%、H 4.70%、N 6.40%、Cl 3.94%

[0053]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.72-0.92 (7H, m), 1.29 (1H, m), 1.49 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.62-1.70 (5H, m), 2.02 (2H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.71 (1H, m), 2.80-2.90 (3H, m), 3.07 (3H, s), 3.62 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 4.40 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 4.65 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 4.78 (1H, d,  $J=17.1\text{ Hz}$ ), 6.23 (1H, q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, s), 7.29 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.83 (2H, s), 7.94 (1H, s), 8.35 (2H, s).

[0054] 1-3 : ピリミジン化合物 (1) 塩酸塩の結晶の製造 その3

(S)-トランス- {4- [ ( {2- [ ( {1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5- [2- (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸のフリー体16.1kg (19.8mol) をアルゴン雰囲気下、酢酸イソプロピル

(124 kg) に溶解し、40～50℃に加熱した。次いで、得られた溶液に、6.3%塩酸/酢酸イソプロピル溶液15.0 kg (塩酸25.98 mol) を滴下した後、65～75℃に昇温した。得られた溶液に、同温にて前記1-1 工程2記載の方法によって得た(S)-トランス- {4- [ ( {2- [ ( {1- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エチル } {5- [2- (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩の結晶25 gを種晶として加え、さらに6.3%塩酸/酢酸イソプロピル溶液7.0 kg (塩酸12.08 mol) を滴下し、7時間攪拌した。その後、3時間かけて45～55℃に冷却し、さらに4時間かけて15～25℃に冷却し、同温にてさらに16時間攪拌した。析出した結晶をろ取した後、酢酸イソプロピル(32.4 kg) で洗浄し、40～50℃で12時間減圧乾燥し、(S)-トランス- {4- [ ( {2- [ ( {1- [3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] エチル } {5- [2- (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン-2-イル} アミノ) メチル] -4- (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩の結晶15.35 kg (収率91%) を得た。

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

[0055] 元素分析結果：

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

実測値：C 50.82%、H 4.98%、N 6.56%、Cl 4.15%

[0056]  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.72-0.92(7H, m), 1.29(1H, m), 1.49(3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.62-1.70(5H, m), 2.02(2H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.71(1H, m), 2

. 80-2.90 (3H, m), 3.07 (3H, s), 3.62 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.40 (2H, t, J=5.7 Hz), 4.65 (1H, d, J=16.4 Hz), 4.78 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.23 (1H, q, J=6.8 Hz), 7.09 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.45 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.83 (2H, s), 7.94 (1H, s), 8.35 (2H, s).

[0057] 1-4 : ピリミジン化合物 (1) 塩酸塩の結晶の物性評価

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

[0058] <粉末 X 線回折測定>

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

粉末 X 線回折測定装置 : R I N T - U l t i m a l V - P r o t e c t u s ( (株) リガク製)

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

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

サンプリング幅 :  $0.02^\circ$

スキャン速度 :  $2.00^\circ / \text{分}$

[0059] 得られた回折パターンを図 1 に示す。なお、図 1 中、縦軸は回折強度 (カウント/秒 (cps)) を、横軸は回折角  $2\theta$  ( $^\circ$ ) を示す。

また、相対強度が 30 以上の主要なピークについて、回折角  $2\theta$ 、半価幅、d 値、強度及び相対強度を表 7 に示す。

図 1 及び表 7 から、 $14.0 \pm 0.2^\circ$  付近、 $18.3 \pm 0.2^\circ$  付近、 $20.1 \pm 0.2^\circ$  付近、 $20.5 \pm 0.2^\circ$  付近、 $21.3 \pm 0.2^\circ$  付近、 $21.8 \pm 0.2^\circ$  付近、 $23.3 \pm 0.2^\circ$  付近及び  $24.0 \pm 0.2^\circ$  付近の回折角 ( $2\theta$ ) に主要なピークを有することが明らかとなった。

また、 $18.3 \pm 0.2^\circ$  付近及び  $20.5 \pm 0.2^\circ$  付近の回折角 ( $2$

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

[0060] [表7]

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

[0061] <熱分析測定>

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

熱分析測定の結果を図 2 に示す。なお、図 2 中、縦軸は、DTA 曲線に対しては熱電対の熱起電力 ( $\mu V$ ) を、TG 曲線に対しては質量変化 (mg) を示し、横軸は温度 ( $^\circ C$ ) を示す。

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

[0062] [試験例 2] 熱安定性試験

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

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

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

[0063] [数1]

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

[0064] なお、試験化合物としては、実施例1-3で得られた結晶（ピリミジン化合物（1）塩酸塩の結晶）及びピリミジン化合物（1）のフリー体を用いた。

結果を表8に示す。

[0065] [表8]

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

[0066] 表8記載の試験結果から、ピリミジン化合物（1）塩酸塩の結晶は熱安定性に優れることが明らかとなった。

### 産業上の利用可能性

[0067] 本発明によれば、脂質異常症などの疾患の予防及び／又は治療に有用なピリミジン化合物（1）を、高純度かつ均質で、品質に優れる医薬品の製造に

適した形態で提供できるため、例えば医薬品産業等において利用できる。

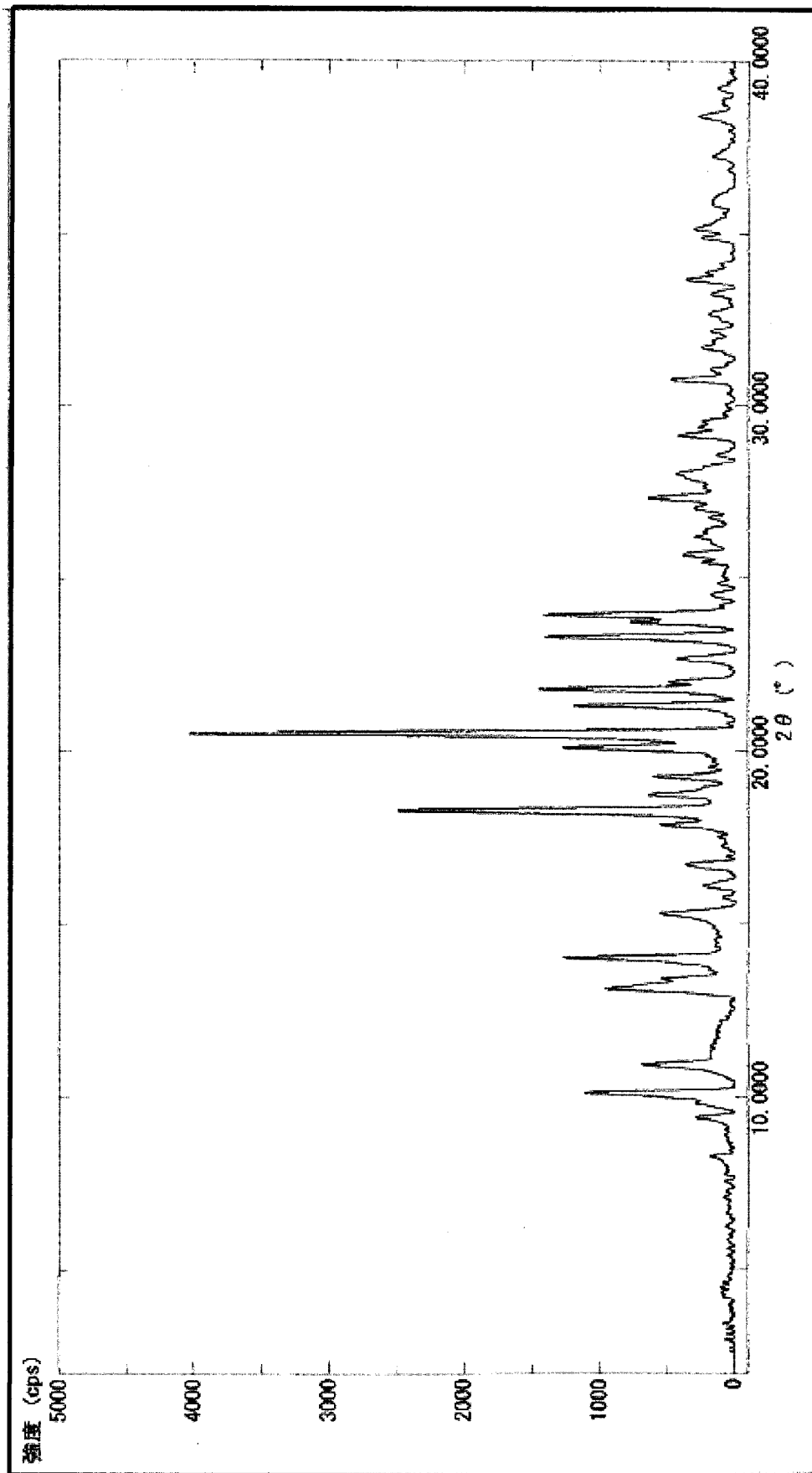
## 請求の範囲

- [請求項1] (S) -トランス- {4 - [ ( {2 - [ ( {1 - [3, 5 -ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩。
- [請求項2] 塩酸塩が1 塩酸塩である、請求項1 記載の塩。
- [請求項3] (S) -トランス- {4 - [ ( {2 - [ ( {1 - [3, 5 -ビス (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} {5 - [2 - (メチルスルホニル) エトキシ] ピリミジン - 2 - イル} アミノ) メチル] - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル} (エチル) アミノ) メチル] シクロヘキシル} 酢酸 塩酸塩の結晶。
- [請求項4] 塩酸塩が1 塩酸塩である、請求項3 記載の結晶。
- [請求項5] 銅K  $\alpha$  線の照射で得られる粉末X線回折パターンが、 $14.0 \pm 0.2^\circ$  付近、 $18.3 \pm 0.2^\circ$  付近、 $20.1 \pm 0.2^\circ$  付近、 $20.5 \pm 0.2^\circ$  付近、 $21.3 \pm 0.2^\circ$  付近、 $21.8 \pm 0.2^\circ$  付近、 $23.3 \pm 0.2^\circ$  付近及び $24.0 \pm 0.2^\circ$  付近よりなる群から選ばれる1 以上の回折角 ( $2\theta$ ) にピークを有する、請求項3 又は4 記載の結晶。
- [請求項6] 請求項1 ~ 5 のいずれか1 項に記載の化合物、及び製薬上許容される担体を含有する医薬組成物。
- [請求項7] 請求項1 ~ 5 のいずれか1 項に記載の化合物を、製薬上許容される担体と混合する工程を含む、医薬組成物の製造方法。
- [請求項8] 請求項1 ~ 5 のいずれか1 項に記載の化合物の、医薬組成物の製造のための使用。
- [請求項9] 請求項1 ~ 5 のいずれか1 項に記載の化合物の、医薬組成物の製造原料としての使用。
- [請求項10] 医薬組成物の製造に使用するための、請求項1 ~ 5 のいずれか1 項

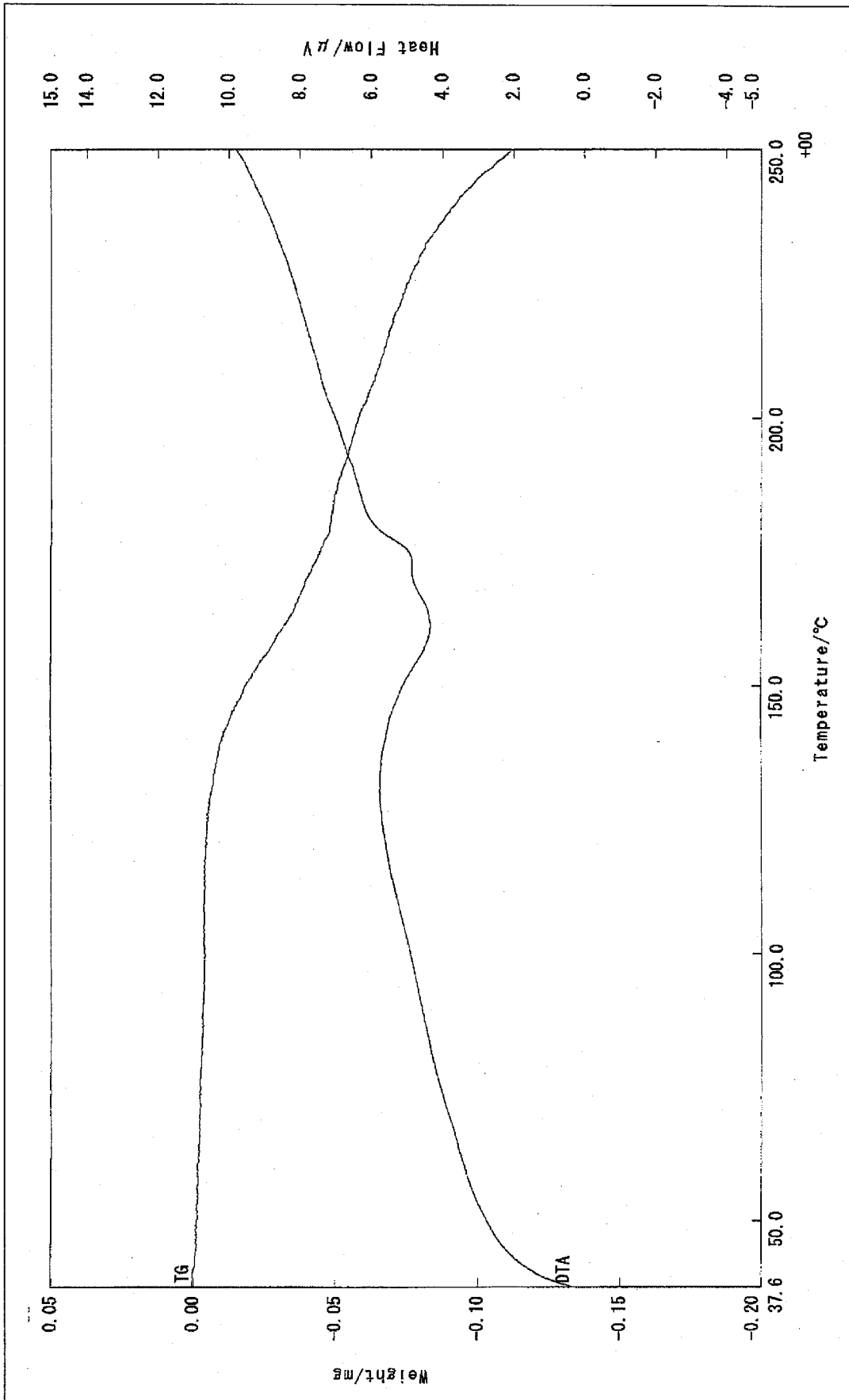
に記載の化合物。

[請求項11] 医薬組成物の製造原料として使用するための、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

[図1]



[圖2]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2014/064372

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
C07D239/47(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61P3/06(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)  
C07D239/47, A61K31/505, A61P3/06

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)  
CAplus/REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2011/152508 A1 (Kowa Co., Ltd.), 08 December 2011 (08.12.2011), particularly, paragraphs [0048], [0109], [0135] & US 2013/0225814 A1 & EP 2578574 A1 & AU 2011259929 A & CA 2801417 A & CN 102933559 A & MX 2012014149 A & EA 201291447 A & KR 10-2013-0111512 A & TW 201208688 A & IL 223377 D	1, 2, 6-11 3-5
Y	BYRN, S. et al., Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations, Pharmaceutical Research, 1995, 12(7), pp.945-954	3-5
Y	BAVIN, M., Polymorphism in Process Development, Chemistry & Industry, 1989.08.21, (16), pp.527- 529	3-5

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 07 July, 2014 (07.07.14)	Date of mailing of the international search report 15 July, 2014 (15.07.14)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2014/064372

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2013/081087 A1 (Kowa Co., Ltd.), 06 June 2013 (06.06.2013), a whole article & TW 201335109 A	1-11
P,A	JP 2013-136572 A (Kowa Co., Ltd.), 11 July 2013 (11.07.2013), a whole article (Family: none)	1-11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D239/47(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D239/47, A61K31/505, A61P3/06		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2014年 日本国実用新案登録公報 1996-2014年 日本国登録実用新案公報 1994-2014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) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	WO 2011/152508 A1 (興和株式会社) 2011.12.08, 特に、段落 [0048], 同 [0109], 同 [0135] & US 2013/0225814 A1 & EP 2578574 A1 & AU 2011259929 A & CA 2801417 A & CN 102933559 A & MX 2012014149 A & EA 201291447 A & KR 10-2013-0111512 A & TW 201208688 A & IL 223377 D	1, 2, 6-11 3-5
Y	BYRN, S. et al., Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations, Pharmaceutical Research, 1995, 12(7), pp.945-954	3-5
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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、一般的な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 07.07.2014	国際調査報告の発送日 15.07.2014	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 伊藤 幸司 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 9450

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	BAVIN, M., Polymorphism in Process Development, Chemistry & Industry, 1989.08.21, (16), pp.527-529	3-5
P, A	WO 2013/081087 A1 (興和株式会社) 2013.06.06, 全体 & TW 201335109 A	1-11
P, A	JP 2013-136572 A (興和株式会社) 2013.07.11, 全体 (ファミリーなし)	1-11