

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-505366

(P2020-505366A)

(43) 公表日 令和2年2月20日 (2020.2.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	C S P 4 C O 6 3
A61K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	4 C O 8 6
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A61P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 57 頁)		

(21) 出願番号 特願2019-539249 (P2019-539249)
 (86) (22) 出願日 平成30年1月22日 (2018.1.22)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年9月19日 (2019.9.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2018/073578
 (87) 国際公開番号 W02018/133856
 (87) 国際公開日 平成30年7月26日 (2018.7.26)
 (31) 優先権主張番号 201710047243.4
 (32) 優先日 平成29年1月22日 (2017.1.22)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
中国 (CN)
 (31) 優先権主張番号 201710570764.8
 (32) 優先日 平成29年7月13日 (2017.7.13)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
中国 (CN)

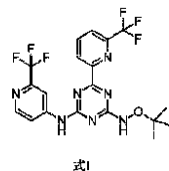
(71) 出願人 517285024
 正大天晴▲薬▼▲業▼集▲団▼股▲フン▼
 有限公司
 中華人民共和国江▲蘇▼省▲連▼▲雲▼港
 市▲海▼州區郁州南路369号
 (71) 出願人 517285035
 ▲連▼▲雲▼港▲潤▼▲衆▼制▲薬▼有▲限
 公司
 中華人民共和国江▲蘇▼省▲連▼▲雲▼港
 市▲連▼▲雲▼港▲経▼▲済▼技▲術▼▲
 開▼▲発▼区大浦工▲業▼区金▲橋▼路1
 6号

最終頁に続く

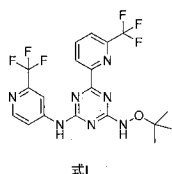
(54) 【発明の名称】 1, 3, 5-トリアジン誘導体の塩およびその結晶、その製造方法、医薬組成物、ならびにそれらの使用

(57) 【要約】

本発明は、1, 3, 5-トリアジン誘導体の塩およびその結晶に関する。具体的には、本発明は、式 I の化合物 4- (tert-ブトキシアミノ) -6- (6- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -N- (2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) -1, 3, 5-トリアジン-2-アミン化合物、式 I の化合物の結晶、式 I の化合物のメシル酸塩およびその結晶、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、ならびに IDH2 突然変異体活性の阻害および癌の治療におけるそれらの使用に関する。



式I



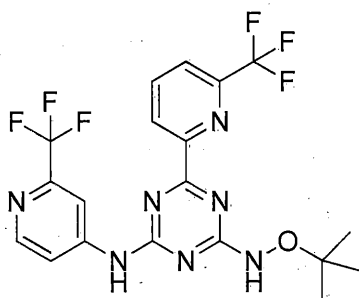
式I

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物の結晶形 A であって、

【化 1】



式I

10

その粉末 X 線回折スペクトルが約 10.1°、16.1°、17.5°、18.9° および 21.7° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物の結晶形 A。

【請求項 2】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 10.1°、16.1°、17.5°、18.9°、21.7°、23.5°、24.4°、および 26.2° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 1 に記載の式 I の化合物の結晶形 A。

20

【請求項 3】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 10.1°、16.1°、17.5°、18.9°、21.7°、22.4°、22.8°、23.5°、24.0°、24.4°、26.2°、および 29.8° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 2 に記載の式 I の化合物の結晶形 A。

【請求項 4】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 10.1°、16.1°、17.5°、18.9°、21.7°、22.4°、22.8°、23.5°、24.0°、24.4°、26.2°、および 29.8° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 3 に記載の式 I の化合物の結晶形 A。

30

【請求項 5】

実質的に図 1 に示されるような粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 1 に記載の式 I の化合物の結晶形 A。

【請求項 6】

示差走査熱量測定パターンが約 224.8°C に吸収ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物の結晶形 A。

【請求項 7】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 A の製造方法であって、式 I の化合物を室温で有機溶媒に溶解し、透明溶液を得た後減圧濃縮して乾燥して式 I の化合物の結晶形 A を得、前記有機溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、および 1,4-ジオキサンのうちの 1 つ、および 2 つ以上の任意割合での混合溶媒からなる群より選ばれ、場合により、前記有機溶媒は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、およびそれらの混合溶媒からなる群より選ばれる、方法。

40

【請求項 8】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 A の製造方法であって、式 I の化合物を有機溶媒中でスラリー化し、濾過し、乾燥させて式 I の化合物の結晶形 A を得、その中で、前記有機溶媒は、ジクロロメタン、エチルエーテル、メチルtert-ブ

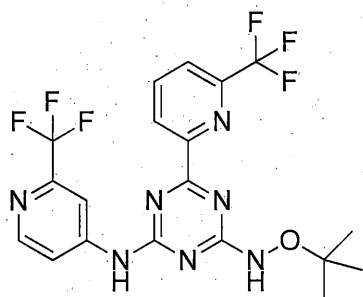
50

チルエ-テル、エチレングリコ-ルジメチルエ-テル、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、および *n*-オクタンの中の 1 種、ならびにそのうちの 2 種以上の任意割合での混合溶媒からなる群より選ばれ、必要に応じて、前記有機溶媒は、ジクロロメタン、メチル *tert*-ブチルエ-テル、*n*-ヘプタン、およびそれらの溶媒の中の 2 種以上の混合溶媒からなる群より選ばれる、方法。

【請求項 9】

式 I の化合物の結晶形 B であって、

【化 2】



式I

その粉末 X 線回折スペクトルが約 10.0°、17.4°、18.8°、24.3° および 26.1° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物の結晶形 B。

【請求項 10】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 10.0°、17.4°、18.8°、21.6°、24.3°、および 26.1° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 9 に記載の式 I の化合物の結晶形 B。

【請求項 11】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 10.0°、15.7°、17.4°、18.8°、19.8°、21.6°、23.4°、24.3° および 26.1° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 10 に記載の式 I の化合物の結晶形 B。

【請求項 12】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 10.0°、12.2°、14.5°、15.7°、17.4°、18.8°、19.8°、21.6°、23.4°、24.3°、26.1°、および 29.7° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 11 に記載の式 I の化合物の結晶形 B。

【請求項 13】

実質的に図 3 に示されるような粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 9 に記載の式 I の化合物の結晶形 B。

【請求項 14】

示差走査熱量測定パターンが約 224.7°C に吸収ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物の結晶形 B。

【請求項 15】

請求項 9～14 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 B の製造方法であって、式 I の化合物を室温で酢酸エチルに溶解し、透明な溶液を得た後、減圧濃縮して乾燥することにより、式 I の化合物の結晶形 B を得る、方法。

【請求項 16】

酸は有機酸および無機酸からなる群より選ばれ、必要に応じて、前記有機酸はメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、酢酸、安息香酸、グルタル酸、D-酒石酸、L-酒石酸およびフマル酸から

10

20

30

40

50

なる群より選ばれ、必要に応じて、前記無機酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸からなる群より選ばれる、式 I の化合物の酸付加塩、または前記酸付加塩の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 17】

前記酸は、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、マレイン酸、塩酸、および硫酸からなる群より選ばれる、請求項 16 に記載の式 I の化合物の酸付加塩、または前記酸付加塩の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 18】

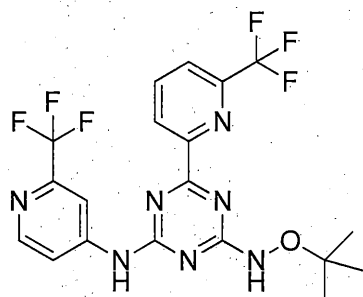
前記酸は、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、および塩酸からなる群より選ばれる、請求項 17 に記載の式 I の化合物の酸付加塩、または前記酸付加塩の水和物もしくは溶媒和物。

【請求項 19】

式 I の化合物を有機溶媒に溶解し、攪拌しながら酸を加え、そして 0.5～2 時間後に反応液から固体を沈殿させ、そして濾過し、乾燥して式 I の化合物の酸付加塩またはその水和物もしくは溶媒和物を得ることを特徴とする、請求項 16～18 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の酸付加塩の製造方法。

【請求項 20】

式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I であって、
【化 3】



式I

粉末 X 線回折スペクトルが約 6.2°、12.1°、20.2° および 25.0° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I。

【請求項 21】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 6.2°、12.1°、18.3°、20.2°、22.7°、24.6°、および 25.0° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 20 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I。

【請求項 22】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 6.2°、12.1°、17.8°、18.3°、20.2°、21.2°、22.7°、23.6°、24.6°、25.0°、および 27.0° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 21 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I。

【請求項 23】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 6.2°、12.1°、13.0°、13.9°、17.8°、18.3°、20.2°、21.2°、22.7°、23.6°、24.6°、25.0°、および 27.0° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 22 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I。

【請求項 24】

実質的に図 5 に示されるような粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 20 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I。

【請求項 25】

示差走査熱量測定パターンが約 147.3 °C に吸収ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I。

【請求項 26】

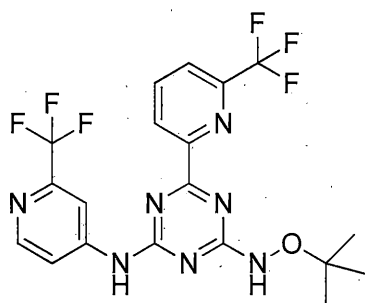
請求項 20～25 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I の製造方法であって、

- (i) 式 I の化合物をメチル tert-ブチルエーテルに溶解するステップと、
- (ii) ステップ (i) の溶液に室温でメタンスルホン酸を滴下するステップと、
- (iii) 固体を沈殿させ、濾過して乾燥させるステップと、を含む特徴とする、方法。

【請求項 27】

式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 II であって、

【化 4】



式I

その粉末 X 線回折スペクトルが約 7.3 °、14.2 °、19.2 °、21.1 °、21.5 °、および 25.3 ° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 II。

【請求項 28】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 7.3 °、9.7 °、10.6 °、14.2 °、19.2 °、19.5 °、19.9 °、20.4 °、21.1 °、21.5 °、22.4 °、および 25.3 ° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 27 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 II。

【請求項 29】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 7.3 °、9.7 °、10.6 °、11.6 °、14.2 °、16.4 °、18.9 °、19.2 °、19.5 °、19.9 °、20.4 °、21.1 °、21.5 °、22.0 °、22.4 °、24.2 °、24.7 °、25.3 ° および 27.5 ° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 28 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 II。

【請求項 30】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 7.3 °、9.7 °、10.6 °、11.6 °、13.2 °、14.2 °、16.4 °、17.2 °、18.9 °、19.2 °、19.5 °、19.9 °、20.4 °、21.1 °、21.5 °、22.0 °、22.4 °、23.0 °、23.2 °、24.2 °、24.7 °、25.3 °、および 27.5 ° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 29 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 II。

【請求項 31】

実質的に図 7 に示されるような粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 27 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 II。

【請求項 32】

示差走査熱量測定パターンが約 192.8 °C に吸収ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 II。

【請求項 33】

請求項 27～32 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I の製造方法であって、

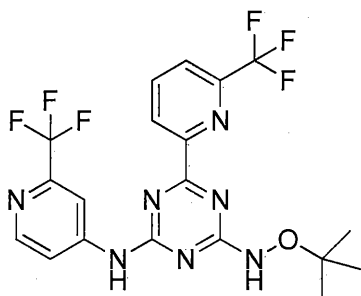
- (i) 式 I の化合物をメチル *tert*-ブチルエ-テルに溶解するステップと、
- (ii) ステップ (i) の溶液にメタンスルホン酸を還流温度で滴下するステップと、
- (iii) ステップ (ii) の溶液を室温に冷却して固体を沈殿させるステップと、
- (iv) 前記固体を濾過して乾燥するステップと、を含む特徴とする、方法。

【請求項 34】

式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I であって、

【化 5】

10



式I

20

その粉末 X 線回折スペクトルが約 8.2°、8.5°、8.7°、8.8°、16.2°、18.1°、18.6°、19.8°、および 22.2° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I。

【請求項 35】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 6.8°、8.2°、8.5°、8.7°、8.8°、16.2°、18.1°、18.6°、19.8°、21.0°、21.4°、および 22.2° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 34 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I。

【請求項 36】

30

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 6.8°、8.2°、8.5°、8.7°、8.8°、16.2°、16.6°、17.0°、18.1°、18.6°、19.8°、20.1°、21.0°、21.4°、22.2°、22.8°、23.6°、および 25.9° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 35 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I。

【請求項 37】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 6.8°、8.2°、8.5°、8.7°、8.8°、16.2°、16.6°、17.0°、17.3°、18.1°、18.6°、18.8°、19.2°、19.8°、20.1°、20.4°、21.0°、21.4°、22.2°、22.8°、23.6°、24.6°、25.9°、および 27.7° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 36 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I。

40

【請求項 38】

実質的に図 9 に示されるような粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 34 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I。

【請求項 39】

示差走査熱量測定パターンが約 110.5°C および 166.0°C に吸収ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I。

【請求項 40】

請求項 34～39 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I の

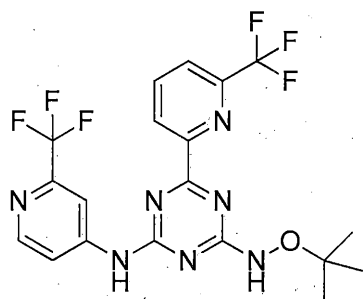
50

製造方法であって、

- (i) 式 I の化合物を酢酸エチルに溶解するステップと、
- (ii) ステップ (i) の溶液に室温でメタンスルホン酸を滴下するステップと、
- (iii) 固体を沈殿させ、濾過して乾燥させるステップと、を含む特徴とする、方法。

【請求項 4 1】

式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V であって、
【化 6】



式I

粉末 X 線回折スペクトルが約 8.0°、8.4°、15.8°、20.2°、21.2°、および 23.7° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、
式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V。

【請求項 4 2】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 8.0°、8.4°、8.8°、15.8°、17.9°、19.8°、20.2°、21.2°、および 23.7° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 4 1 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V。

【請求項 4 3】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 8.0°、8.4°、8.8°、12.0°、15.8°、16.6°、17.9°、19.8°、20.2°、21.2°、23.7°、24.2°、および 25.2° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 4 2 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V。

【請求項 4 4】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 8.0°、8.4°、8.8°、12.0°、13.6°、15.8°、16.6°、17.9°、19.8°、20.2°、21.2°、23.7°、24.2°、25.2°、26.2°、26.7°、および 29.5° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 4 3 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V。

【請求項 4 5】

実質的に図 1 1 に示されるような粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 4 1 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V。

【請求項 4 6】

示差走査熱量測定パターンが約 94.4°C および 166.0°C に吸収ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V。

【請求項 4 7】

請求項 4 1～4 6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V の製造方法であって、

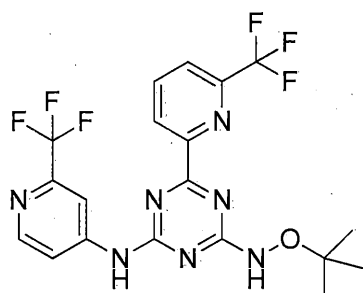
- (i) 式 I の化合物を酢酸エチルに溶解するステップと、
- (ii) ステップ (i) の溶液に室温でメタンスルホン酸を滴下するステップと、
- (iii) 固体を沈殿させ、濾過して乾燥させるステップと、
- (iv) ステップ (iii) の固体を 100～110°C、真空下でさらに乾燥させるステ

ップと、を含む特徴とする、方法。

【請求項 48】

式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V であって、

【化 7】



式I

10

粉末 X 線回折スペクトルが約 8.1°、8.2°、8.5°、8.7°、16.1°、18.5°、および 19.8° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V。

【請求項 49】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 6.8°、8.1°、8.2°、8.5°、8.7°、16.1°、17.3°、18.5°、19.8°、21.0°、および 22.2° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 48 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V。

20

【請求項 50】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 6.8°、8.1°、8.2°、8.5°、8.7°、15.8°、16.1°、17.3°、18.5°、19.8°、20.1°、21.0°、22.2°、23.6°、24.6°、および 27.7° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 49 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V。

【請求項 51】

前記粉末 X 線回折スペクトルが約 6.8°、8.1°、8.2°、8.5°、8.7°、15.8°、16.1°、16.7°、17.3°、18.1°、18.5°、19.8°、20.1°、20.3°、21.0°、21.4°、22.2°、22.8°、23.6°、24.3°、24.6°、および 27.7° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項 50 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V。

30

【請求項 52】

実質的に図 13 に示されるような粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 48 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V。

【請求項 53】

示差走査熱量測定パターンが約 116.6°C および 165.8°C に吸収ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V。

40

【請求項 54】

請求項 48～53 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V の製造方法であって、

(i) 式 I の化合物をアセトンに溶解するステップと、

(ii) ステップ (i) の溶液に室温でメタンスルホン酸を滴下するステップと、

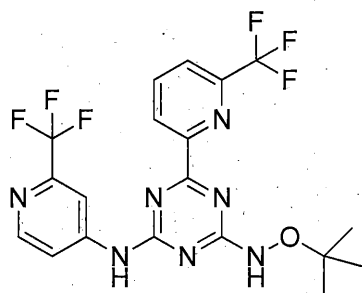
(iii) 固体を沈殿させ、濾過して乾燥させるステップと、を含む特徴とする、方法。

【請求項 55】

式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 VI であって、

50

【化 8】



式I

10

粉末X線回折スペクトルが約 8.5° 、 16.7° 、 18.1° および 22.8° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VI。

【請求項56】

前記粉末X線回折スペクトルが約 6.3° 、 8.5° 、 16.7° 、 18.1° 、 20.1° 、 20.5° 、 21.4° 、 22.8° 、および 25.9° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項55に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VI。

20

【請求項57】

前記粉末X線回折スペクトルが約 6.3° 、 8.5° 、 16.7° 、 17.0° 、 18.1° 、 19.3° 、 20.1° 、 20.5° 、 21.4° 、 22.8° 、 25.9° 、および 26.2° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項56に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VI。

【請求項58】

実質的に図15に示されるような粉末X線回折パターンを有する、請求項55に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VI。

【請求項59】

示差走査熱量測定パターンが約 103.5°C および 154.2°C に吸収ピークを有することを特徴とする、式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VI。

30

【請求項60】

請求項55～59のいずれか1項に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VIの製造方法であって、

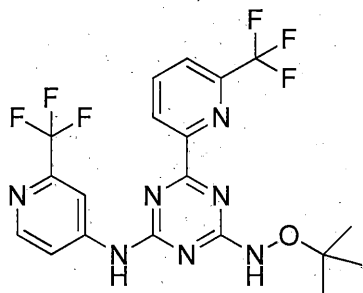
(i) 式Iの化合物をアセトニトリルに溶解するステップと、
 (ii) ステップ(i)の溶液に室温でメタンスルホン酸を滴下するステップと、
 (iii) 固体を沈殿させ、濾過して乾燥させるステップと、を含み、
 式Iの化合物のメタンスルホン酸に対するモル比は、 $1:1\sim 1.5$ 、または $1:1\sim 1.2$ であることを特徴とする、方法。

【請求項61】

式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VIIであって、

40

【化 9】



式I

10

その粉末X線回折スペクトルが約 8.2° 、 16.1° 、 18.5° 、 19.7° および 22.1° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V I I。

【請求項62】

前記粉末X線回折スペクトルが約 6.8° 、 8.2° 、 16.1° 、 18.5° 、 19.7° 、 21.0° 、 22.1° 、 23.6° 、 24.6° 、および 27.6° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項61に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V I I。

20

【請求項63】

前記粉末X線回折スペクトルが約 6.8° 、 8.2° 、 8.7° 、 16.1° 、 17.2° 、 18.1° 、 18.5° 、 18.8° 、 19.7° 、 21.0° 、 22.1° 、 23.6° 、 24.6° 、および 27.6° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項62に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V I I。

【請求項64】

前記粉末X線回折スペクトルが約 6.8° 、 8.2° 、 8.7° 、 16.1° 、 17.2° 、 18.1° 、 18.5° 、 18.8° 、 19.7° 、 21.0° 、 22.1° 、 22.8° 、 23.6° 、 24.3° 、 24.6° 、 27.6° 、および 28.8° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項63に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V I I。

30

【請求項65】

実質的に図17に示されるような粉末X線回折パターンを有する、請求項61に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V I I。

【請求項66】

示差走査熱量測定パターンが約 110.0°C および 166.1°C に吸収ピークを有することを特徴とする、式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V I I。

【請求項67】

請求項61～66のいずれか1項に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V I Iの製造方法であって、

40

(i) 式Iの化合物をアセトニトリルに溶解するステップと、

(ii) ステップ(i)の溶液に室温でメタンスルホン酸を滴下するステップと、

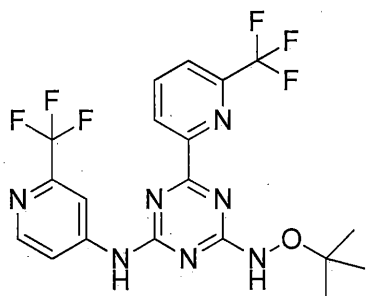
(iii) 固体を沈殿させ、濾過して乾燥させるステップと、を含み、

式Iの化合物のメタンスルホン酸に対するモル比は、 $1:2\sim 3.5$ 、または $1:2\sim 3$ であることを特徴とする、方法。

【請求項68】

式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V I I Iであって、

【化 10】



式I

10

その粉末X線回折スペクトルが約7.12°、14.05°、19.11°、21.02°、21.33°、および25.15°において2θ値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V I I I。

【請求項69】

前記粉末X線回折スペクトルが約7.12°、9.60°、10.46°、14.05°、18.80°、19.11°、19.41°、19.80°、20.24°、21.02°、21.33°、22.32°、24.12°、および25.15°において2θ値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項68に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V I I I。

20

【請求項70】

前記粉末X線回折スペクトルが約7.12°、9.60°、10.46°、13.07°、14.05°、16.20°、17.10°、18.80°、19.11°、19.41°、19.80°、20.24°、21.02°、21.33°、21.92°、22.32°、22.89°、23.11°、24.12°、24.56°、25.15°、27.42°、および30.21°において2θ値で表される回折ピークを有することを特徴とする、請求項69に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V I I I。

【請求項71】

実質的に図19に示されるような粉末X線回折パターンを有する、請求項68に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V I I I。

30

【請求項72】

請求項68～71のいずれか1項に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V I I Iの製造方法であって、

- (i) 式Iの化合物をメチルtert-ブチルエ-テルに溶解するステップと、
- (i i) ステップ(i)の溶液にメタンスルホン酸のメチルtert-ブチルエ-テル溶液を還流温度で滴下するステップと、
- (i i i) ステップ(i i)の溶液を室温に冷却して固体を沈殿させるステップと、
- (i v) 前記固体を濾過して乾燥するステップと、を含む特徴とする、方法。

【請求項73】

請求項1～6のいずれか1項に記載の式Iの化合物の結晶形A、あるいは請求項9～14のいずれか1項に記載の式Iの化合物の結晶形B、あるいは請求項16～18のいずれか1項に記載の式Iの化合物の酸付加塩または前記酸付加塩の水和物もしくは溶媒和物、あるいは請求項20～25のいずれか1項に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形I、あるいは請求項27～32のいずれか1項に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形I I、あるいは請求項34～39のいずれか1項に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形I I I、あるいは請求項41～46のいずれか1項に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形I V、あるいは請求項48～53のいずれか1項に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V、あるいは請求項55～59のいずれか1項に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V I、あるいは、請求項61～66のいずれか1項に記載の式Iの化合

40

50

物のメシル酸塩の結晶形 V I I、あるいは請求項 6 8～7 1 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 7 4】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 A、あるいは請求項 9～1 4 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 B、あるいは請求項 1 6～1 8 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の酸付加塩または前記酸付加塩の水和物もしくは溶媒和物、あるいは請求項 2 0～2 5 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I、あるいは請求項 2 7～3 2 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I、あるいは請求項 3 4～3 9 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I、あるいは請求項 4 1～4 6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V、あるいは請求項 4 8～5 3 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V、あるいは請求項 5 5～5 9 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I、あるいは、請求項 6 1～6 6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I、あるいは請求項 6 8～7 1 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I、あるいは請求項 7 3 に記載の医薬組成物の、I D H 2 変異体の活性を阻害するための医薬の製造における使用。

10

【請求項 7 5】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 A、あるいは請求項 9～1 4 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 B、あるいは請求項 1 6～1 8 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の酸付加塩または前記酸付加塩の水和物もしくは溶媒和物、あるいは請求項 2 0～2 5 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I、あるいは請求項 2 7～3 2 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I、あるいは請求項 3 4～3 9 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I、あるいは請求項 4 1～4 6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V、あるいは請求項 4 8～5 3 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V、あるいは請求項 5 5～5 9 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I、あるいは、請求項 6 1～6 6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I、あるいは請求項 6 8～7 1 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I、あるいは請求項 7 3 に記載の医薬組成物の、I D H 2 突然変異によって誘発された癌を治療するための医薬の製造における使用。

20

30

【請求項 7 6】

I D H 2 変異体の活性を阻害する方法であって、

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 A、あるいは請求項 9～1 4 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 B、あるいは請求項 1 6～1 8 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の酸付加塩または前記酸付加塩の水和物もしくは溶媒和物、あるいは請求項 2 0～2 5 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I、あるいは請求項 2 7～3 2 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I、あるいは請求項 3 4～3 9 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I、あるいは請求項 4 1～4 6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V、あるいは請求項 4 8～5 3 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V、あるいは請求項 5 5～5 9 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I、あるいは、請求項 6 1～6 6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I、あるいは請求項 6 8～7 1 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I、あるいは請求項 7 3 に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与すること、を含む、方法。

40

【請求項 7 7】

I D H 2 突然変異によって誘発された癌を治療する方法であって、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 A、あるいは請求項 9～1 4 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 B、あるいは請求項 1 6～1 8 のいずれか 1 項に記載の式 I の

50

化合物の酸付加塩または前記酸付加塩の水和物もしくは溶媒和物、あるいは請求項 20～25 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I、あるいは請求項 27～32 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I、あるいは請求項 34～39 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I、あるいは請求項 41～46 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V、あるいは請求項 48～53 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V、あるいは請求項 55～59 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I、あるいは、請求項 61～66 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I、あるいは請求項 68～71 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I、あるいは請求項 73 に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与すること、を含む、方法。

10

【請求項 78】

I D H 2 変異体の活性を阻害するために用いられる、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 A、あるいは請求項 9～14 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 B、あるいは請求項 16～18 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の酸付加塩または前記酸付加塩の水和物もしくは溶媒和物、あるいは請求項 20～25 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I、あるいは請求項 27～32 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I、あるいは請求項 34～39 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I、あるいは請求項 41～46 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V、あるいは請求項 48～53 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V、あるいは請求項 55～59 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I、あるいは、請求項 61～66 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I、あるいは請求項 68～71 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I、あるいは請求項 73 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 79】

場合により、I D H 2 突然変異によって誘発された癌は、膠芽腫（神経膠腫）、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性新生物（MPN）、急性骨髄性白血病（AML）、肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、胆管がん、および血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）からなる群より選ばれる、I D H 2 突然変異によって誘発された癌を治療するための、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 A、あるいは請求項 9～14 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 B、あるいは請求項 16～18 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の酸付加塩または前記酸付加塩の水和物もしくは溶媒和物、あるいは請求項 20～25 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I、あるいは請求項 27～32 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I、あるいは請求項 34～39 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I、あるいは請求項 41～46 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V、あるいは請求項 48～53 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V、あるいは請求項 55～59 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I、あるいは、請求項 61～66 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I、あるいは請求項 68～71 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I、あるいは請求項 73 に記載の医薬組成物。

30

40

【請求項 80】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 A、あるいは請求項 9～14 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 B、あるいは請求項 16～18 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の酸付加塩または前記酸付加塩の水和物もしくは溶媒和物、あるいは請求項 20～25 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I、あるいは請求項 27～32 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I、あるいは請求項 34～39 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結

50

晶形 I I I、あるいは請求項 4 1～4 6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V、あるいは請求項 4 8～5 3 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V、あるいは請求項 5 5～5 9 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I、あるいは、請求項 6 1～6 6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I、あるいは請求項 6 8～7 1 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I、あるいは請求項 7 3 に記載の医薬組成物の、I D H 2 変異体の活性を阻害するための使用。

【請求項 8 1】

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 A、あるいは請求項 9～1 4 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の結晶形 B、あるいは請求項 1 6～1 8 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物の酸付加塩または前記酸付加塩の水和物もしくは溶媒和物、あるいは請求項 2 0～2 5 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I、あるいは請求項 2 7～3 2 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I、あるいは請求項 3 4～3 9 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I、あるいは請求項 4 1～4 6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V、あるいは請求項 4 8～5 3 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V、あるいは請求項 5 5～5 9 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I、あるいは、請求項 6 1～6 6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I、あるいは請求項 6 8～7 1 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I、あるいは請求項 7 3 に記載の医薬組成物の、I D H 2 突然変異によって誘発された癌を治療するための使用。

【請求項 8 2】

前記 I D H 2 突然変異によって誘発された癌は、膠芽腫（神経膠腫）、骨髄異形成症候群（M D S）、骨髄増殖性新生物（M P N）、急性骨髄性白血病（A M L）、肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、胆管がん、および血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫（N H L）からなる群より選ばれる、請求項 7 5 または 8 1 に記載の使用、あるいは請求項 7 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

（関連出願の相互参照）

本願は、2 0 1 7 年 1 月 2 2 日および 2 0 1 7 年 7 月 1 3 日にそれぞれ中国国家知的財産局に提出された中国特許出願第 2 0 1 7 1 0 0 4 7 2 4 3 . 4 号および第 2 0 1 7 1 0 5 7 0 7 6 4 . 8 号の優先権および利益を主張し、当該中国特許出願の内容の全てを本願に援用する。

【0 0 0 2】

本発明は、医学化学の分野に属し、1, 3, 5-トリアジン誘導体の塩およびその結晶に関し、より具体的には、4-(tert-ブトキシアミノ)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-アミンの塩およびその結晶に関する。

【0 0 0 3】

また、本発明は、1, 3, 5-トリアジン誘導体の塩およびその結晶を製造するための方法、医薬組成物およびそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 4】

細胞内トリカルボン酸回路における最も重要な鍵となる酵素である I D H（全称：イソクエン酸デヒドロゲナゼ）は、イソクエン酸の酸化的脱炭酸を触媒して 2-オキシグルタル酸（すなわち、α-ケトグルタル酸）を形成することができる。研究により、多くの腫瘍（神経膠腫、肉腫、急性骨髄性白血病など）が触媒中心にあるアルギニン残基（I D H 1/R 1 3 2 H、I D H 2/R 1 4 0 Q、および I D H 2/R 1 7 2 K）に I D H 変異を

持つことは示されている。IDH2突然変異は、急性骨髄性白血病（AML）患者の約15％に発生し、突然変異率は年齢とともに増加する。

【0005】

AgiosとCelgeneによって共同開発された最初のIDH2阻害剤であるエナシデニブ（AG-221）は、再発性および難治性のAMLに対する治療後の全奏効率（ORR）が最高で41％までに達し、完全寛解率（CR）が最高で27％までに達する。有効的な患者の76％が少なくとも6ヶ月間治療を持続し、そしてそれらの44％が安定した状態を持っている。

【0006】

活性成分の化学的安定性、固体安定性、インビボ代謝特性および有効期間は、商業的使用のために同定された活性化合物にとって非常に重要な要素である。したがって、所望の特性を有する適切な形態の薬物を提供することは、薬物の製造および貯蔵にとって非常に重要である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

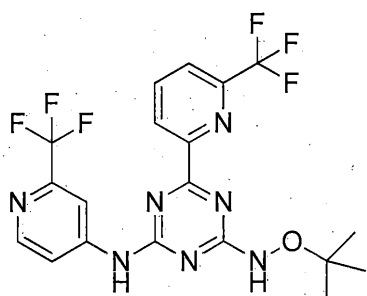
【0007】

本発明は、化学名：4-（tert-ブトキシアミノ）-6-（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-N-（2-（トリフルオロメチル））ピリジン-4-イル）-1,3,5-トリアジン-2-アミンを持つ、式Iで表される1,3,5-トリアジン誘導体を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

【化1】



式I

本発明の目的は、式Iの化合物の結晶、式Iの化合物の塩およびそれらの結晶を提供することである。式Iの化合物の結晶、式Iの化合物の塩およびその結晶は、高い安定性、低い吸湿性、良好なインビボ代謝レベル、および長い半減期を有し、そしてそれらは、IDH2に対して良好な阻害活性を有し、物理的性質、安全性、代謝安定性の面で優れた性質を持ち、医薬品としての価値が高い。

【0009】

本発明は式Iの化合物の結晶に関する。

一態様では、本発明は、粉末X線回折スペクトルが約10.1°、16.1°、17.5°、18.9°および21.7°において2θ値で表される回折ピークを有し、典型的には、粉末X線回折スペクトルが約10.1°、16.1°、17.5°、18.9°、21.7°、23.5°、24.4°および26.2°において2θ値で表される回折ピークを有し、より典型的には、粉末X線回折スペクトルが約10.1°、16.1°、17.5°、18.9°、21.7°、22.4°、22.8°、23.5°、24.0°、24.4°、26.2°、および29.8°において2θ値で表される回折ピークを有し、さらに典型的には、粉末X線回折スペクトルが約10.1°、12.3°、14.3°、14.6°、16.1°、17.5°、18.9°、19.7°、20.1°、21.

7°、22.4°、22.8°、23.5°、24.0°、24.4°、26.2°、および29.8°において2θ値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式Iの化合物の結晶形Aを提供する。

【0010】

本発明の実施形態として、本発明に係る式Iの化合物の結晶形Aの粉末X線回折スペクトルの特徴的ピークのピーク位置および強度は、表1に示される特徴を有する。

【0011】

【表1】

番号	2θ (°)	相対強度 (I/I ₀)
1	10.1	78.9
2	12.3	10.2
3	14.3	8.9
4	14.6	7.7
5	16.1	42.4
6	17.5	51.6
7	18.9	100
8	19.7	10.5
9	20.1	11.8
10	21.7	74.2
11	22.4	14.5
12	22.8	16.5
13	23.5	26.8
14	24.0	15.6
15	24.4	28.1
16	26.2	37.8
17	29.8	13.3

【0012】

本発明のいくつかの実施形態において、式Iの化合物の結晶形Aは、実質的に図1に示されるような粉末X線回折パターンを有する。

限定ではないが、本発明は、式Iの化合物の結晶形Aの示差走査熱量測定(DSC)の測定パターンの典型例を提供し、DSCパターンは、試料(サンプル)からの熱流(heat flow)が温度の関数としてプロットされたものであり、前記温度の変化率は約10°C/分間である。このDSCパターンは、約224.8°Cに吸収ピークを有することを特徴とする。

【0013】

別の態様では、本発明は、式Iの化合物を室温で有機溶媒に溶解し、透明溶液を得た後、減圧下で濃縮し、そして乾燥して式Iの化合物の結晶形Aを得ること、を含む、式Iの化合物の結晶形Aの製造方法を提供する。この方法では、有機溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、および1,4-ジオキサンのうちの1つまたは複数の任意割合での混合物より選ばれる。いくつかの実施形態において、有機溶媒は、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、およびそれらの混合溶媒からなる群より選ばれる。

【0014】

上記製造方法のいくつかの実施形態において、式Iの化合物の有機溶媒に対するモル体積比は、1mmol:5~15mL、または1mmol:5~10mLである。

【0015】

別の態様では、本発明は、有機溶媒中で式Iの化合物をスラリー化して濾過し、および

乾燥して式 I の化合物の結晶形 A を得ること、を含む、式 I の化合物の結晶形 A の別の製造方法を提供する。この方法において、有機溶媒は、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、メチル *tert*-ブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタンおよび *n*-オクタン、ならびに複数の上記溶媒の任意割合での混合溶媒からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態において、有機溶媒は、ジクロロメタン、メチル *tert*-ブチルエーテル、*n*-ヘプタン、およびそれらの複数の任意割合での混合溶媒からなる群より選ばれる。

【0016】

上記の他の製造方法のいくつかの実施形態において、式 I の化合物の有機溶媒に対するモル体積比は 1 mmol : 2 ~ 10 mL、または 1 mmol : 2 ~ 5 mL である。

10

【0017】

上記の他の製造方法のいくつかの実施形態において、式 I の化合物の上記結晶形 A を製造する過程において、0 ~ 50 °C または有機溶媒の還流温度でスラリー-化することができる。いくつかの実施形態において、25 ~ 30 °C または有機溶媒の還流温度でスラリー-化する。

【0018】

さらなる態様では、本発明は、粉末 X 線回折スペクトルが約 10.0 °、17.4 °、18.8 °、24.3 ° および 26.1 ° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 10.0 °、17.4 °、18.8 °、21.6 °、24.3 ° および 26.1 ° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、より典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 10.0 °、15.7 °、17.4 °、18.8 °、19.8 °、21.6 °、23.4 °、24.3 ° および 26.1 ° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、さらに典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 10.0 °、12.2 °、14.5 °、15.7 °、17.4 °、18.8 °、19.8 °、21.6 °、23.4 °、24.3 °、26.1 ° および 29.7 ° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物の結晶形 B を提供する。

20

【0019】

本発明の実施形態として、本発明に係る式 I の化合物の結晶形 B の粉末 X 線回折スペクトルの特徴的ピークのピーク位置および強度は、表 2 に示される特徴を有する。

【0020】

30

【表 2】

番号	2θ (°)	相対強度 (I/I ₀)
1	10.0	100
2	12.2	7.7
3	14.5	5.9
4	15.7	11.9
5	17.4	39.6
6	18.8	39.5
7	19.8	10.5
8	21.6	27.9
9	23.4	16.7
10	24.3	32.8
11	26.1	31.2
12	29.7	7.5

40

【0021】

本発明のいくつかの実施形態において、式 I の化合物の結晶形 B は、実質的に図 3 に示されるような粉末 X 線回折パターンを有する。

50

限定ではないが、本発明は、式 I の化合物の結晶形 B の示差走査熱量測定 (DSC) の測定パターン の典型例を提供し、DSC パターンは、試料からの熱流が温度の関数としてプロットされたものであり、前記温度の変化率は約 10 °C / 分間である。この DSC パターンは、約 224.7 °C に吸収ピークを有することを特徴とする。

【0022】

別の態様では、本発明は、室温で式 I の化合物を酢酸エチル中に溶解し、透明溶液を得た後減圧下で濃縮し、乾燥して式 I の化合物の結晶形 B を得ること、を含む、式 I の化合物の結晶形 B の製造方法を提供する。

【0023】

上記製造方法のいくつかの実施形態において、式 I の化合物の有機溶媒に対するモル体積比は、1 mmol : 2 ~ 10 mL、または 1 mmol : 2 ~ 5 mL である。

【0024】

また、本発明は、式 I の化合物の酸付加塩、ならびに前記酸付加塩の水和物および溶媒和物に関し、その中で、前記酸は有機酸および無機酸からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態において、有機酸は、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、酢酸、安息香酸、グルタル酸、D-酒石酸、L-酒石酸およびフマル酸からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態において、無機酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態において、前記酸は、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、マレイン酸、塩酸、および硫酸からなる群より選ばれ、いくつかの実施形態において、前記酸は、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、および塩酸からなる群より選ばれる。

【0025】

さらなる態様では、本発明は、式 I の化合物のメシル酸塩またはその水和物もしくは溶媒和物を提供する。場合により、式 I の化合物のメシル酸塩またはその水和物もしくは溶媒和物は結晶形または非晶形である。

【0026】

さらなる態様では、本発明は、式 I の化合物の p-トルエンスルホン酸塩またはその水和物もしくは溶媒和物を提供する。場合により、式 I の化合物の p-トルエンスルホン酸塩またはその水和物もしくは溶媒和物は結晶形または非晶形である。

【0027】

さらなる態様では、本発明は、式 I の化合物のマレイン酸塩またはその水和物もしくは溶媒和物を提供する。場合により、式 I の化合物のマレイン酸塩またはその水和物もしくは溶媒和物は結晶形または非晶形である。

【0028】

さらに別の態様では、本発明は式 I の化合物の塩酸塩、またはその水和物もしくは溶媒和物を提供する。場合により、式 I の化合物の塩酸塩またはその水和物もしくは溶媒和物は結晶形または非晶形である。

【0029】

さらに別の態様では、本発明は、化合物 I の硫酸塩またはその水和物もしくは溶媒和物を提供する。場合により、式 I の化合物の硫酸塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物は結晶形または非晶形である。

【0030】

例えば、本発明に係る式 I の化合物のメシル酸塩は結晶形または非晶形であってもよく、本発明に係る式 I の化合物のメタンスルホン酸塩水和物は、結晶形または非晶形であってもよく、また、本発明に係る式 I の化合物のメシル酸塩の溶媒和物は、結晶形または非晶形であってもよい。

【0031】

さらに別の態様では、本発明は、式 I の化合物を有機溶媒に溶解し、攪拌しながら酸を加え、そして 0.5 ~ 2 時間後に反応液から固体を沈殿させて濾過し、乾燥して式 I の化

10

20

30

40

50

化合物の酸付加塩またはその水和物もしくは溶媒和物を得るステップを含む、式 I の化合物の酸付加塩の製造方法を提供する。

【0032】

上記式 I の化合物の酸付加塩の製造方法のいくつかの実施形態において、有機溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノール、酢酸エチル、アセトン、メチルtert-ブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、およびアセトニトリル、およびそれらの複数の任意割合での混合溶媒からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態において、有機溶媒は、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、メチルtert-ブチルエーテル、およびそれらの混合溶媒からなる群より選ばれる。

10

【0033】

上記式 I の化合物の酸付加塩の製造方法のいくつかの実施形態において、式 I の化合物の酸に対するモル比は、1 : 0.9 ~ 5、または 1 : 0.9 ~ 3 である。

【0034】

上記式 I の化合物の酸付加塩の製造プロセスのいくつかの実施形態において、式 I の化合物の有機溶媒に対するモル体積比は、1 mmol : 1 ~ 20 mL、または 1 mmol : 1 ~ 15 mL である。

【0035】

上記式 I の化合物の酸付加塩の製造プロセスのいくつかの実施形態において、式 I の化合物の酸付加塩の製造プロセスにおいて、式 I の化合物を有機溶媒中に入れ、攪拌しながら酸を加えて 0.5 ~ 2 時間反応させる操作は、0 ~ 50 °C で行うことができ、有機溶媒の還流温度で行うこともできる。いくつかの実施形態において、式 I の化合物の酸付加塩の製造プロセスにおいて、式 I の化合物を有機溶媒に溶解し、攪拌しながら酸を加えて 0.5 ~ 2 時間反応させる操作は、20 ~ 30 °C で、または有機溶媒の還流温度で行われる。

20

【0036】

上記式 I の化合物の酸付加塩の製造方法のいくつかの実施形態において、前記酸は、反応系に直接加えてもよく、または溶液に予備配合されてから反応系に加えてもよい。予備配合用の溶媒は、水、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、およびアセトニトリルのうちの 1 つの溶媒、または複数の溶媒の任意割合での混合物を含むが、これらに限定されない。予備配合用の溶媒は、式 I の化合物を溶解するのに使用される有機溶媒と同じでも異なってもよい。予備配合用の溶媒に対する酸のモル体積比は 1 mmol : 0.1 ~ 1 mL、または 1 mmol : 0.3 ~ 1 mL である。

30

【0037】

本発明において、式 I の化合物は、酸の性質および製造条件に基づいて、それぞれ 0.5 分子、1 分子または 2 分子の酸との付加反応によってヘミ-、モノ-またはジ-塩 (hemi-, mono- or di-salt) を形成し得ることに留意すべきである。

【0038】

上記式 I の化合物の酸付加塩の製造方法のいくつかの実施形態において、製造に添加される酸は、遊離酸または酸の水和物の形態であってもよい。

40

【0039】

上記式 I の化合物の酸付加塩の製造プロセスのいくつかの実施形態において、製造プロセスによって得られる式 I の化合物の酸付加塩またはその水和物もしくは溶媒和物は、場合により結晶形または非晶形である。

【0040】

また、本発明は、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶に関する。

【0041】

一態様では、本発明は、粉末 X 線回折スペクトルが約 6.2 °、12.1 °、20.2 ° および 25.0 ° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、典型的には、粉末 X 線

50

回折スペクトルが約 6.2°、12.1°、18.3°、20.2°、22.7°、24.6°、および 25.0° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、より典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 6.2°、12.1°、17.8°、18.3°、20.2°、21.2°、22.7°、23.6°、24.6°、25.0° および 27.0° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、さらに典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 6.2°、12.1°、13.0°、13.9°、17.8°、18.3°、20.2°、21.2°、22.7°、23.6°、24.6°、25.0° および 27.0° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I を提供する。

【0042】

10

S

本発明の実施形態として、本発明に係る式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I の粉末 X 線回折スペクトルの特徴的ピークのピーク位置および強度は、表 3 に示される特徴を有する。

【0043】

【表 3】

番号	2θ (°)	相対強度 (I/I ₀)
1	6.2	100.0
2	12.1	63.2
3	13.0	9.6
4	13.9	9.2
5	17.8	12.6
6	18.3	20.9
7	20.2	96.3
8	21.2	17.4
9	22.7	25.6
10	23.6	19.3
11	24.6	32.3
12	25.0	40.0
13	27.0	18.7

20

30

【0044】

本発明のいくつかの実施形態において、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I は、実質的に図 5 に示されるような粉末 X 線回折パターンを有する。

【0045】

限定ではないが、本発明は、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I の示差走査熱量測定 (DSC) の測定パターンの典型例を提供し、DSC パターンは、試料からの熱流が温度の関数としてプロットされたものであり、前記温度の変化率は約 10°C/分間である。この DSC パターンは、約 147.3°C に吸収ピークを有することを特徴とする。

40

【0046】

別の態様では、本発明は、

(i) 上記式 I の化合物をメチル tert-ブチルエーテルに溶解するステップと、
 (ii) ステップ (i) の溶液に室温でメタンスルホン酸を滴下するステップと、
 (iii) 固体を沈殿させ、濾過して乾燥させるステップと、を含む、上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I の製造方法を提供する。

【0047】

上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I の製造プロセスのいくつかの実施形態において、ステップ (i) におけるメチル tert-ブチルエーテルに対する式 I の化合物のモル

50

体積比は、 $1\text{ mmol} : 10 \sim 20\text{ mL}$ 、または $1\text{ mmol} : 10 \sim 15\text{ mL}$ である。

【0048】

上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I の製造プロセスのいくつかの実施形態において、式 I の化合物のメタンスルホン酸に対するモル比は、 $1 : 1 \sim 1.5$ 、または $1 : 1 \sim 1.2$ である。

【0049】

別の態様では、本発明は、粉末 X 線回折スペクトルが約 7.3° 、 14.2° 、 19.2° 、 21.1° 、 21.5° 、および 25.3° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 7.3° 、 9.7° 、 10.6° 、 14.2° 、 19.2° 、 19.5° 、 19.9° 、 20.4° 、 21.1° 、 21.5° 、 22.4° 、および 25.3° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、より典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 7.3° 、 9.7° 、 10.6° 、 11.6° 、 14.2° 、 16.4° 、 18.9° 、 19.2° 、 19.5° 、 19.9° 、 20.4° 、 21.1° 、 21.5° 、 22.0° 、 22.4° 、 24.2° 、 24.7° 、 25.3° 、および 27.5° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 II を提供する。

【0050】

本発明の実施形態として、本発明に係る式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 II の粉末 X 線回折スペクトルの特徴的ピークのピーク位置および強度は、表 4 に示される特徴を有する。

【0051】

【表 4】

番号	$2\theta (^\circ)$	相対強度 (I/I_0)
1	7.3	100.0
2	9.7	19.2
3	10.6	20.2
4	11.6	3.9
5	13.2	6.8
6	14.2	27.7
7	16.4	8.7
8	17.2	10.5
9	18.9	15.6
10	19.2	58.1
11	19.5	22.6
12	19.9	23.5
13	20.4	25.5
14	21.1	31.9
15	21.5	70.7
16	22.0	11.3
17	22.4	24.6
18	23.0	10.1
19	23.2	8.0
20	24.2	15.4
21	24.7	11.4
22	25.3	45.5
23	27.5	14.8

【0052】

本発明のいくつかの実施形態において、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I は、実質的に図 7 に示されるような粉末 X 線回折パターンを有する。

限定ではないが、本発明は、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I の示差走査熱量測定 (DSC) の測定パターンの典型例を提供し、DSC パターンは、試料からの熱流が温度の関数としてプロットされたものであり、前記温度の変化率は約 10 °C/分間である。この DSC パターンは、約 192.8 °C に吸収ピークを有することを特徴とする。

【0053】

別の態様では、本発明は、

(i) 上記式 I の化合物をメチル tert-ブチルエーテルに溶解するステップと、
(ii) ステップ (i) の溶液にメタンスルホン酸を還流温度で滴下するステップと、
(iii) ステップ (ii) の溶液を室温に冷却して固体を沈殿させるステップと、
(iv) 前記固体を濾過して乾燥するステップと、を含む、上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I の製造方法を提供する。

10

【0054】

上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I の製造プロセスのいくつかの実施形態において、ステップ (i) におけるメチル tert-ブチルエーテルに対する式 I の化合物のモル体積比は、1 mmol : 10 ~ 20 mL、または 1 mmol : 10 ~ 15 mL である。

【0055】

上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I の製造プロセスのいくつかの実施形態において、ステップ (ii) の還流温度は、50 ~ 60 °C、または 55 ~ 60 °C である。

20

【0056】

上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I の製造プロセスのいくつかの実施形態において、式 I の化合物のメタンスルホン酸に対するモル比は、1 : 1 ~ 1.5、または 1 : 1 ~ 1.2 である。

【0057】

さらに別の態様では、本発明は、粉末 X 線回折スペクトルが約 8.2 °、8.5 °、8.7 °、8.8 °、16.2 °、18.1 °、18.6 °、19.8 °、および 22.2 ° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 6.8 °、8.2 °、8.5 °、8.7 °、8.8 °、16.2 °、18.1 °、18.6 °、19.8 °、21.0 °、21.4 °、および 22.2 ° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、より典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 6.8 °、8.2 °、8.5 °、8.7 °、8.8 °、16.2 °、16.6 °、17.0 °、18.1 °、18.6 °、19.8 °、20.1 °、21.0 °、21.4 °、22.2 °、22.8 °、23.6 ° および 25.9 ° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、さらに典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 6.8 °、8.2 °、8.5 °、8.7 °、8.8 °、16.2 °、16.6 °、17.0 °、17.3 °、18.1 °、18.6 °、18.8 °、19.2 °、19.8 °、20.1 °、20.4 °、21.0 °、21.4 °、22.2 °、22.8 °、23.6 °、24.6 °、25.9 °、および 27.7 ° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I を提供する。

30

40

【0058】

本発明の実施形態として、本発明に係る式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I の粉末 X 線回折スペクトルの特徴的ピークのピーク位置および強度は、表 5 に示される特徴を有する。

【0059】

【表 5】

番号	2 θ (°)	相対強度 (I/I ₀)
1	6.8	25.2
2	8.2	100.0
3	8.5	73.1
4	8.7	46.0
5	8.8	50.1
6	16.2	30.8
7	16.6	14.6
8	17.0	13.9
9	17.3	12.0
10	18.1	38.4
11	18.6	39.1
12	18.8	18.3
13	19.2	13.4
14	19.8	32.2
15	20.1	21.7
16	20.4	11.4
17	21.0	24.8
18	21.4	31.4
19	22.2	32.9
20	22.8	14.2
21	23.6	14.0
22	24.6	11.2
23	25.9	16.9
24	27.7	12.6

【0060】

本発明のいくつかの実施形態において、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I は、実質的に図 9 に示されるような粉末 X 線回折パターンを有する。

【0061】

限定ではないが、本発明は、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I の示差走査熱量測定 (DSC) の測定パターンの典型例を提供し、DSC パターンは、試料からの熱流が温度の関数としてプロットされたものであり、前記温度の変化率は約 10 °C / 分間である。この DSC パターンは、約 110.5 °C および 166.0 °C に吸収ピークを有することを特徴とする。

【0062】

さらなる態様では、本発明は、

(i) 式 I の化合物を酢酸エチルに溶解するステップと、
 (ii) ステップ (i) の溶液に室温でメタンスルホン酸を滴下するステップと、
 (iii) 固体を沈殿させ、濾過して乾燥させるステップと、を含む、上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I の製造方法を提供する。

【0063】

上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I の製造プロセスのいくつかの実施形態において、ステップ (i) における酢酸エチルに対する式 I の化合物のモル体積比は、1 mmol : 5 ~ 15 mL、または 1 mmol : 5 ~ 10 mL である。

【0064】

上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I の製造プロセスのいくつかの実施形態に

において、式 I の化合物のメタンスルホン酸に対するモル比は、1 : 1 ~ 1.5、または 1 : 1 ~ 1.2 である。

【0065】

さらに別の態様では、本発明は、粉末 X 線回折スペクトルが約 8.0°、8.4°、15.8°、20.2°、21.2°、および 23.7° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 8.0°、8.4°、8.8°、15.8°、17.9°、19.8°、20.2°、21.2°、および 23.7° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、より典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 8.0°、8.4°、8.8°、12.0°、15.8°、16.6°、17.9°、19.8°、20.2°、21.2°、23.7°、24.2°、および 25.2° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、さらに典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 8.0°、8.4°、8.8°、12.0°、13.6°、15.8°、16.6°、17.9°、19.8°、20.2°、21.2°、23.7°、24.2°、25.2°、26.2°、26.7°、および 29.5° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物のメシル酸塩の IV 型結晶を提供する。

【0066】

本発明の実施形態として、本発明に係る式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 IV の粉末 X 線回折スペクトルの特徴的ピークのピーク位置および強度は、表 6 に示される特徴を有する。

【0067】

【表 6】

番号	2θ (°)	相対強度 (I/I ₀)
1	8.0	100.0
2	8.4	29.7
3	8.8	17.1
4	12.0	13.2
5	13.6	8.5
6	15.8	29.8
7	16.6	10.4
8	17.9	18.8
9	19.8	24.4
10	20.2	26.9
11	21.2	33.6
12	23.7	26.7
13	24.2	13.3
14	25.2	11.5
15	26.2	10.7
16	26.7	10.2
17	29.5	9.8

【0068】

本発明のいくつかの実施形態において、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 IV は、実質的に図 11 に示されるような粉末 X 線回折パターンを有する。

限定ではないが、本発明は、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 IV の示差走査熱量測定 (DSC) の測定パターンの典型例を提供し、DSC パターンは、試料からの熱流が温度の関数としてプロットされたものであり、前記温度の変化率は約 10°C/分間である。この DSC パターンは、約 94.4°C および 166.0°C に吸収ピークを有することを特徴とする。

【0069】

別の態様では、本発明は、

(i) 上記式 I の化合物を酢酸エチルに溶解するステップと、

(ii) ステップ (i) の溶液に室温でメタンスルホン酸を滴下するステップと、

(iii) 固体を沈殿させ、濾過して乾燥させるステップと、

(iv) ステップ (iii) の固体を 100～110℃、真空下でさらに乾燥させるステップと、を含む、上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V の製造方法を提供する。

【0070】

上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V の製造プロセスのいくつかの実施形態において、ステップ (i) における酢酸エチルに対する式 I の化合物のモル体積比は、1 mmol : 5～15 mL、または 1 mmol : 5～10 mL である。 10

【0071】

上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V の製造プロセスのいくつかの実施形態において、式 I の化合物のメタンスルホン酸に対するモル比は、1 : 1～3.5、または 1 : 1～3 である。

【0072】

別の態様では、本発明は、粉末 X 線回折スペクトルが約 8.1°、8.2°、8.5°、8.7°、16.1°、18.5°、および 19.8° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 6.8°、8.1°、8.2°、8.5°、8.7°、16.1°、17.3°、18.5°、19.8°、21.0°、および 22.2° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、より典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 6.8°、8.1°、8.2°、8.5°、8.7°、15.8°、16.1°、17.3°、18.5°、19.8°、20.1°、21.0°、22.2°、23.6°、24.6°、および 27.7° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、さらに典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 6.8°、8.1°、8.2°、8.5°、8.7°、15.8°、16.1°、16.7°、17.3°、18.1°、18.5°、19.8°、20.1°、20.3°、21.0°、21.4°、22.2°、22.8°、23.6°、24.3°、24.6°、および 27.7° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物のメシル酸塩の V 型結晶を提供する。 20 30

本発明の実施形態として、本発明に係る式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V の粉末 X 線回折スペクトルの特徴的ピークのピーク位置および強度は、表 7 に示される特徴を有する。

【0073】

【表 7】

番号	2 θ (°)	相対強度 (I / I ₀)
1	6. 8	30. 1
2	8. 1	100. 0
3	8. 2	92. 1
4	8. 5	40. 1
5	8. 7	42. 0
6	15. 8	20. 1
7	16. 1	39. 6
8	16. 7	12. 1
9	17. 3	25. 1
10	18. 1	13. 9
11	18. 5	54. 8
12	19. 8	51. 7
13	20. 1	20. 0
14	20. 3	14. 3
15	21. 0	24. 4
16	21. 4	17. 6
17	22. 2	35. 2
18	22. 8	10. 1
19	23. 6	19. 8
20	24. 3	10. 6
21	24. 6	17. 4
22	27. 7	18. 0

【0074】

本発明のいくつかの実施形態において、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V は、実質的に図 13 に示されるような粉末 X 線回折パターンを有する。

限定ではないが、本発明は、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V の示差走査熱量測定 (DSC) の測定パターンの典型例を提供し、DSC パターンは、試料からの熱流が温度の関数としてプロットされたものであり、前記温度の変化率は約 10 °C / 分間である。この DSC パターンは、約 116. 6 °C および 165. 8 °C に吸収ピークを有することを特徴とする。

【0075】

さらなる態様では、本発明は、

(i) 上記式 I の化合物をアセトンに溶解するステップと、

(ii) ステップ (i) の溶液に室温でメタンスルホン酸を滴下するステップと、

(iii) 固体を沈殿させ、濾過して乾燥させるステップと、を含む、上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V の製造方法を提供する。

【0076】

上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V の製造プロセスのいくつかの実施形態において、ステップ (i) におけるアセトンに対する式 I の化合物のモル体積比は、1 mmol : 5 ~ 15 mL、または 1 mmol : 5 ~ 10 mL である。

【0077】

上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V の製造プロセスのいくつかの実施形態において、式 I の化合物のメタンスルホン酸に対するモル比は、1 : 1 ~ 3. 5、または 1 : 1 ~ 3 である。

【0078】

10

20

30

40

50

さらに別の態様では、本発明は、粉末X線回折スペクトルが約 8.5° 、 16.7° 、 18.1° 、および 22.8° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、典型的には、粉末X線回折スペクトルが約 6.3° 、 8.5° 、 16.7° 、 18.1° 、 20.1° 、 20.5° 、 21.4° 、 22.8° および 25.9° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、より典型的には、粉末X線回折スペクトルが約 6.3° 、 8.5° 、 16.7° 、 17.0° 、 18.1° 、 19.3° 、 20.1° 、 20.5° 、 21.4° 、 22.8° 、 25.9° 、および 26.2° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VIを提供する。

【0079】

本発明の実施形態として、本発明に係る式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VIの粉末X線回折スペクトルの特徴的ピークのピーク位置および強度は、表8に示される特徴を有する。

【0080】

【表8】

番号	2θ ($^\circ$)	相対強度 (I/I_0)
1	6.3	6.8
2	8.5	100.0
3	16.7	25.7
4	17.0	13.4
5	18.1	16.7
6	19.3	9.2
7	20.1	11.6
8	20.5	10.9
9	21.4	15.1
10	22.8	21.5
11	25.9	11.4
12	26.2	9.0

【0081】

本発明のいくつかの実施形態において、式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VIは、実質的に図15に示されるような粉末X線回折パターンを有する。

限定ではないが、本発明は、式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VIの示差走査熱量測定(DSC)の測定パターンの典型例を提供し、DSCパターンは、試料からの熱流が温度の関数としてプロットされたものであり、前記温度の変化率は約 $10^\circ\text{C}/\text{分間}$ である。このDSCパターンは、約 103.5°C および 154.2°C に吸収ピークを有することを特徴とする。

【0082】

さらなる態様では、本発明は、

(i) 上記式Iの化合物をアセトニトリルに溶解するステップと、
 (ii) ステップ(i)の溶液に室温でメタンスルホン酸を滴下するステップと、
 (iii) 固体を沈殿させ、濾過して乾燥させるステップと、を含み、
 式Iの化合物のメタンスルホン酸に対するモル比は、 $1:1 \sim 1.5$ 、または $1:1 \sim 1.2$ である、上記式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VIの製造方法を提供する。

【0083】

上記式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VIの製造プロセスのいくつかの実施形態において、ステップ(i)におけるアセトニトリルに対する式Iの化合物のモル体積比は、 $1\text{ mmol} : 5 \sim 15\text{ mL}$ 、または $1\text{ mmol} : 5 \sim 10\text{ mL}$ である。

【0084】

さらに別の態様では、本発明は、粉末X線回折スペクトルが約8.2°、16.1°、18.5°、19.7°、および22.1°において2θ値で表される回折ピークを有し、典型的には、粉末X線回折スペクトルが約6.8°、8.2°、16.1°、18.5°、19.7°、21.0°、22.1°、23.6°、24.6°、および27.6°において2θ値で表される回折ピークを有し、より典型的には、粉末X線回折スペクトルが約6.8°、8.2°、16.1°、18.5°、19.7°、21.0°、22.1°、23.6°、24.6°、および27.6°において2θ値で表される回折ピークを有し、さらに典型的には、粉末X線回折スペクトルが約6.8°、8.2°、8.7°、16.1°、17.2°、18.1°、18.5°、18.8°、19.7°、21.0°、22.1°、22.8°、23.6°、24.3°、24.6°、27.6°、および28.8°において2θ値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VIIを提供する。

10

【0085】

本発明の実施形態として、本発明に係る式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VIIの粉末X線回折スペクトルの特徴的ピークのピーク位置および強度は、表9に示される特徴を有する。

【0086】

【表9】

番号	2θ (°)	相対強度 (I/I ₀)
1	6.8	25.7
2	8.2	100.0
3	8.7	13.7
4	16.1	46.9
6	17.2	15.9
7	18.1	14.4
8	18.5	57.3
9	18.8	17.3
10	19.7	57.9
11	21.0	28.1
12	22.1	59.1
13	22.8	9.8
14	23.6	26.3
15	24.3	13.6
16	24.6	26.3
17	27.6	28.1
18	28.8	9.7

20

30

【0087】

本発明のいくつかの実施形態において、式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VIIは、実質的に図17に示されるような粉末X線回折パターンを有する。

40

限定ではないが、本発明は、式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VIIの示差走査熱量測定(DSC)の測定パターンの典型例を提供し、DSCパターンは、試料からの熱流が温度の関数としてプロットされたものであり、前記温度の変化率は約10°C/分間である。このDSCパターンは、約110.0°Cおよび166.1°Cに吸収ピークを有することを特徴とする。

【0088】

さらなる態様では、本発明は、

(i) 式Iの化合物をアセトニトリルに溶解するステップと、

(ii) ステップ(i)の溶液に室温でメタンスルホン酸を滴下するステップと、

50

(iii) 固体を沈殿させ、濾過して乾燥させるステップと、を含み、
式 I の化合物のメタンスルホン酸に対するモル比は、1 : 2 ~ 3.5、または 1 : 2 ~ 3
である、上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I の製造方法を提供する。

【0089】

上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I の製造プロセスのいくつかの実施形態に
おいて、ステップ (i) におけるアセトニトリルに対する式 I の化合物のモル体積比は、
1 mmol : 5 ~ 15 mL、または 1 mmol : 5 ~ 10 mL である。

【0090】

さらに別の態様では、本発明は、粉末 X 線回折スペクトルが約 7.12°、14.05°、19.11°、21.02°、21.33° および 25.15° において 2θ 値で表
される回折ピークを有し、典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 7.12°、9.60°、10.46°、14.05°、18.80°、19.11°、19.41°、19.80°、20.24°、21.02°、21.33°、22.32°、24.12° お
よび 25.15° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、より典型的には、粉末 X
線回折スペクトルが約 7.12°、9.60°、10.46°、13.07°、14.05°、16.20°、17.10°、18.80°、19.11°、19.41°、19.80°、20.24°、21.02°、21.33°、21.92°、22.32°、
22.89°、23.11°、24.12°、24.56°、25.15°、27.42°、および 30.21° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする
、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I を提供する。

本発明の実施形態として、本発明に係る式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I の
粉末 X 線回折スペクトルの特徴的ピークのピーク位置および強度は、表 10 に示される特徴
を有する。

【0091】

10

20

【表 10】

番号	2 θ (°)	相対強度 (I/I ₀)
1	7.12	100.0
2	9.60	10.4
3	10.46	12.2
4	13.07	4.5
5	14.05	26.1
6	16.20	6.7
7	17.10	6.1
8	18.80	10.7
9	19.11	33.2
10	19.41	14.0
11	19.80	15.6
12	20.24	13.0
13	21.02	27.9
14	21.33	43.4
15	21.92	7.2
16	22.32	19.2
17	22.89	5.3
18	23.11	5.0
19	24.12	11.2
20	24.56	8.8
21	25.15	31.4
22	27.42	8.8
23	30.21	5.1

【0092】

本発明のいくつかの実施形態において、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I は、実質的に図 19 に示されるような粉末 X 線回折パターンを有する。

さらなる態様では、本発明は、

(i) 式 I の化合物をメチル *tert*-ブチルエ-テルに溶解するステップと、

(ii) ステップ (i) の溶液にメタンスルホン酸のメチル *tert*-ブチルエ-テル溶液を還流温度で滴下するステップと、

(iii) ステップ (ii) の溶液を室温に冷却して固体を沈殿させるステップと、

(iv) 前記固体を濾過して乾燥するステップと、を含む、上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I の製造方法を提供する。

【0093】

上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I の製造プロセスのいくつかの実施形態において、ステップ (i) におけるメチル *tert*-ブチルエ-テルに対する式 I の化合物のモル体積比は、1 mmol : 10 ~ 20 mL、または 1 mmol : 10 ~ 15 mL である。

【0094】

上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I の製造プロセスのいくつかの実施形態において、ステップ (ii) の還流温度は、50 ~ 60 °C、または 55 ~ 60 °C である。

【0095】

上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I の製造プロセスのいくつかの実施形態において、ステップ (ii) におけるメチル *tert*-ブチルエ-テルに対するメタンスルホン酸のモル体積比は、1 mmol : 5 ~ 10 mL であり、または 1 mmol : 8 ~ 10

m Lである。

【0096】

上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I の製造プロセスのいくつかの実施形態において、式 I の化合物のメタンスルホン酸に対するモル比は、1 : 0.5 ~ 1.5、または 1 : 0.5 ~ 1.0 である。

【0097】

上記式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I の製造プロセスのいくつかの実施形態において、還流時間は 0.5 ~ 2 時間、または 1 ~ 1.5 時間である。

【0098】

本発明に係る式 I の化合物の結晶形 A および結晶形 B、式 I の化合物の塩およびその結晶（式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I を含む）は、高い安定性、低い吸湿性、良好なインビボ代謝レベル、および長い半減期を有し、そしてそれらは、I D H 2 に対して良好な阻害活性を有し、物理的性質、安全性、代謝安定性の面で優れた性質を持ち、医薬品としての価値が高い。

【0099】

いくつかの実施形態において、本発明に係る様々な上記の製造方法で得られる式 I の化合物の結晶、式 I の化合物の酸付加塩およびそれらの水和物または溶媒和物、ならびに式 I の化合物のメシル酸塩の結晶は、当分野における通常方法によって乾燥させることができる。いくつかの実施形態において、乾燥方法は、室温での乾燥、減圧下での乾燥、または送風乾燥を含む。いくつかの実施形態において、乾燥方法は減圧下での真空乾燥である。いくつかの実施形態において、乾燥装置は換気フ-ド、真空オ-ブン、または熱風オ-ブンである。いくつかの実施形態において、乾燥温度は 60 °C ~ 100 °C、80 °C ~ 100 °C、または 90 °C ~ 100 °C である。いくつかの実施形態において、乾燥時間は、2 ~ 10 時間、2 ~ 8 時間、または 4 ~ 8 時間である。

【0100】

本発明においては、反応液が固体を析出（沈殿）させるように、溶媒系が自発的に沈殿することができ、あるいは、反応液の温度を下げることにより（特に反応液の初期温度が上昇した場合）、沈殿を誘導することができ、あるいは、溶媒体積を（例えば減圧下で）減少させ、または溶媒を完全に蒸発させて沈殿を誘導することができ、あるいは、抗溶媒（anti-solvent）を加えて沈殿を引き起こすことができ、あるいは、種結晶を加えて沈殿を開始することができる。例えば、式 I の化合物の塩酸塩の製造方法において、反応液が固体を析出させることは、溶媒系が自発的に沈殿物を形成することである。

【0101】

本発明において「結晶」とは、規則性の高い化学構造を有する固体を意味する。本発明における結晶は、少なくとも特定の重量百分率の結晶を有する形態である。具体的な百分率は、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、75 %、80 %、85 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、99.9 %、または 10 % から 99.9 % の間の任意の百分率である。いくつかの実施形態において、具体的な百分率は、50 %、60 %、70 %、75 %、80 %、85 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、99.9 %、または 50 % から 99.9 % の間の任意の百分率である。いくつかの実施形態において、具体的な百分率は、80 %、85 %、87 %、88 %、89 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、99.9 %、または 80 % から 99.9 % の間の任意の百分率である。いくつかの実施形態において、具体的な百分率は、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、99.5 %、99.9 %、または 90 % と 99.9 % の間の任意の百分率である。

【0102】

本発明は、治療上有効量の式 I の化合物の結晶、および薬学的に許容される担体、また

は他の賦形剤、あるいは治療上有効量の式 I の化合物の酸付加塩、またはその水和物もしくは溶媒和物、および薬学的に許容される担体もしくは他の賦形剤、あるいは式 I の化合物のメシル酸塩の結晶、および薬学的に許容される担体または他の賦形剤を含む医薬組成物を提供する。式 I の化合物の結晶は、式 I の化合物の結晶形 A または式 I の化合物の結晶形 B であり、式 I の化合物の酸付加塩は、式 I の化合物のメシル酸塩、式 I の化合物の塩酸塩、式 I の化合物の硫酸塩、式 I の化合物の p-トルエンスルホン酸塩、または式 I の化合物のマレイン酸塩、あるいは上記付加塩の水和物もしくは溶媒和物である。前記酸付加塩もしくは水和物もしくは溶媒和物は、場合により結晶形または非晶形であり、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶は結晶形 I、I I、I I I、I V、V、V I、V I I および V I I I を含む。薬学的に許容される担体は、固体または液体であってもよい。固体担体は、香味剤、潤滑剤、可溶化剤、懸濁剤、充填剤、結合剤、錠剤崩壊剤またはカプセル化材料のうちの 1 つ以上を含んでもよい。適切な固体担体としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、スクロ-ス、ラクト-ス、デキストリン、デンプン、ゼラチン、セルロ-ス、メチルセルロ-ス、カルボキシメチルセルロ-スナトリウムおよびポリビニルピロリドンが挙げられる。液体担体は、液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤などの組成物を製造するために使用される。経口および非経口投与に適した液体担体には、水、アルコール、油などが含まれる。

10

【0103】

上記医薬組成物は特定の剤形にすることができる。投与経路は、経口投与、非経口投与（皮下投与、筋肉内投与、静脈内投与を含む）、直腸投与などが好ましい。例えば、経口投与に適した剤形には、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、粉剤、ロゼンジ剤、シロップ剤、および懸濁剤が含まれる。非経口投与に適した剤形には、注射用の水溶液または非水溶液またはエマルジョンが含まれる。直腸投与に適した剤形には、親水性または疎水性担体を用いた坐剤が含まれる。上記の剤形は、必要に応じて有効成分の急速放出、遅延放出または制御放出に適した剤形にすることができる。

20

【0104】

本発明の別の態様では、本発明に係る式 I の化合物の結晶、式 I の化合物の酸付加塩またはそれらの水和物もしくはその溶媒和物、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶、あるいは本発明に係る医薬組成物を、それを必要とする対象に投与すること、を含む、I D H 2 変異体の活性を阻害する方法を提供する。

30

【0105】

本発明のさらなる別の態様では、本発明に係る式 I の化合物の結晶、式 I の化合物の酸付加塩またはそれらの水和物もしくはその溶媒和物、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶、あるいは本発明に係る医薬組成物を、それを必要とする対象に投与すること、を含む、I D H 2 突然変異によって誘発された癌を治療する方法を提供する。

【0106】

また、本発明の別の態様では、I D H 2 変異体の活性を阻害するために用いられる、本発明に係る式 I の化合物の結晶、式 I の化合物の酸付加塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶、あるいは本発明に係る医薬組成物を提供する。

40

【0107】

さらなる態様では、本発明は、I D H 2 突然変異によって誘発された癌を治療するための、本発明に係る式 I の化合物の結晶、式 I の化合物の酸付加塩またはその水和物もしくは溶媒和物、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶、あるいは医薬組成物を提供する。

【0108】

別の態様では、本発明は、式 I の化合物の結晶、式 I の化合物の酸付加塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶、あるいは上記医薬組成物の、I D H 2 変異体の活性を阻害することにおける使用を提供する。

【0109】

さらに別の態様では、本発明は、式 I の化合物の結晶、式 I の化合物の酸付加塩または

50

それらの水和物もしくは溶媒和物、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶、あるいは上記医薬組成物の、IDH2 突然変異によって誘発された癌を治療することにおける使用を提供する。

【0110】

さらに別の態様では、本発明は、式 I の化合物の結晶、式 I の化合物の酸付加塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶、あるいは上記医薬組成物の、IDH2 変異体の活性を阻害するための医薬の製造における使用を提供する。

【0111】

さらに別の態様では、本発明は、式 I の化合物の結晶、式 I の化合物の酸付加塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶、あるいは上記医薬組成物の、IDH2 突然変異によって誘発された癌を治療するための医薬の製造における使用を提供する。

【0112】

本発明に係る式 I の化合物の結晶、式 I の化合物の酸付加塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶、あるいは上記医薬組成物は、単独でまたは他の医薬と組み合わせて IDH2 突然変異によって誘発された癌を治療するために使用することができる。式 I の化合物の結晶は、式 I の化合物の結晶形 A または式 I の化合物の結晶形 B であり、場合により、式 I の化合物の酸付加塩は、式 I の化合物のメシル酸塩、式 I の化合物の塩酸塩、式 I の化合物の硫酸塩、式 I の化合物の p-トルエンスルホン酸塩、または式 I の化合物のマレイン酸塩、あるいは上記付加塩の水和物もしくは溶媒和物である。また、前記酸付加塩もしくは水和物もしくは溶媒和物は、場合により結晶形または非晶形であり、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶は結晶形 I、II、III、IV、V、VI、VII および VIII を含む。いくつかの実施形態において、IDH2 突然変異によって誘発された癌は、膠芽腫（神経膠腫）、骨髓異形成症候群（MDS）、骨髓増殖性新生物（MPN）、急性骨髓性白血病（AML）、肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、胆管がん、および血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）などからなる群より選ばれる。より具体的な実施形態において、治療される癌は、神経膠腫、骨髓異形成症候群（MDS）、骨髓性増殖性新生物（MPN）、急性骨髓性白血病（AML）、黒色腫、軟骨肉腫、および血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）からなる群より選ばれる。いくつかの実施形態において、癌は急性骨髓性白血病（AML）または肉腫を含む。

【0113】

本出願のいくつかの実施形態において、IDH2 変異は IDH2/R140Q 変異または IDH2/R172K 変異である。

【0114】

「IDH2 変異体」とは、IDH2/R140Q 変異形態または IDH2/R172K 変異形態が生じている IDH2 を意味する。

【0115】

本発明において、試料の粉末 X 線回折スペクトルは、計器：BRUKER D2、試料前処理：直接圧縮、試料トレイ：単結晶シリコン試料トレイ、初期ショットスリット：0.6 nm、2θ 角範囲：5°～40°、検出器スリット：3 mm、Cu ターゲット、管電圧と電流：30 KV、10 mA という条件で測定される。

【0116】

本発明において、DSC スペクトルは、計器：メトラ・トレッド DSC 1、温度範囲：0～300℃、加熱速度：10℃/分間という条件下で測定される。

【0117】

説明すべきであることは、以下の通り、粉末 X 線回折スペクトル（XRD）において、結晶化合物から得られた回折スペクトルは、特定の結晶形に対して特徴的なものである場合が多く、その中で、スペクトル帯（特に低角度において）の相対強度は、結晶条件、粒径、およびその他の測定条件の差異に起因した優位配向効果（preferential

10

20

30

40

50

orientation effects) によって変化する可能性がある。したがって、回折ピークの相対強度は、相応の結晶形に対して特徴的なものではなく、既知の結晶形と同じか否かを判断する際に、ピークの相対強度よりもピークの相対位置に注意を払うべきである。また、任意の所定の結晶形に対して、ピークの位置に少しの誤差が存在する可能性があるのは、結晶学の分野でよく知られていることである。例えば、ピークの位置は、試料を分析する際の温度変化、試料の移動、または計器の較正等に起因してシフトすることができ、 2θ 値の測定誤差は、約 $\pm 0.2^\circ$ になる場合がある。したがって、このような誤差は、各種の結晶構造を決定する際に考慮に入れるべきである。XRD パターンにおいて、通常、 2θ 角または格子面間隔 d でピーク位置を示し、両方の間に簡単な換算関係： $d = \lambda / 2 \sin \theta$ を持っており、式中、 d は格子面間隔を表し、 λ は入射 X 線の波長を表し、 θ は回折角を表す。同種の化合物の同種の結晶形には、それらの XRD パターンのピーク位置が全体的に類似性を有し、相対強度の誤差は比較的大きい可能性がある。特に注意すべきは、混合物の同定において、含有量低下等の要素に起因して一部の回折線の欠失を引き起こし、この際に、高純度試料から観察された全てのスペクトル帯に頼る必要がなく、ひいては、所定の結晶（結晶形）に対して 1 本のスペクトル帯だけでも特徴的なものになる可能性がある。

10

【0118】

DSC では、結晶構造の変化や結晶の熔融によって熱を吸収したり放出したりする際の結晶の転移温度を測定する。同種の化合物の同種の結晶形には、連続的な分析において、熱転移温度および融点の誤差が典型的に $\pm 5^\circ\text{C}$ 程度以内にあり、通常 $\pm 3^\circ\text{C}$ 程度以内にあり、ある化合物がある所定の DSC ピークまたは融点を有すると言われる場合、それは該 DSC ピークまたは融点が $\pm 5^\circ\text{C}$ の範囲内に变化し得ることを意味する。DSC は異なる結晶形を判別するための補助方法を提供する。異なる結晶形は、それらの異なる転移温度の特徴によって識別することができる。混合物については、その DSC ピークまたは融点がより広い範囲に変動している可能性があることを留意すべきである。また、物質溶融の過程において分解に伴うため、溶融温度と昇温速度とが互いに関連している。

20

【0119】

本発明において、「治療有効量」とは、毒性ではないが所望の効果を達成するのに医薬または薬剤の十分な量を意味する。有効量は個々に決定することができ、そして受容体の年齢および一般的状態ならびに特定の活性物質に依存する。特定の場における有効量は、当業者により通常の実験を通じて決定することができる。

30

【0120】

本発明において、「薬学的に許容される担体」とは、活性成分と一緒に投与され、生物に対して有意な刺激を与えず、そして活性化合物の生物学的活性および特性を損なわない担体（キャリア）を意味する。担体に関するその他の情報は、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第 21 版、Lippincott, Williams & Wilkins (2005)」にあり、その内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0121】

本発明において、用語「溶媒和物」とは、本発明の化合物（その結晶形を含む）と 1 つ以上の溶媒分子との物理的会合を意味する。当該物理的会合は水素結合を含む。ある場合には、溶媒和物は、例えば 1 つまたは複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれている際に分離することができる。「溶媒和物」は、液相溶媒和物と分離可能な溶媒和物の両方を含む。代表的な溶媒和物としては、例えば、水和物、またはアセトネートが挙げられる。

40

【0122】

本発明において、用語「水和物」とは、溶媒分子が定義された化学量論量で存在する HAXA8000O である溶媒和物であり、例えば、半水和物、一水和物、二水和物、または三水和物を含んでもよい。

【0123】

50

本発明において、用語「酸付加塩」とは、有機酸または無機酸を遊離塩基と反応させることによって形成された塩を意味する。

【0124】

本発明において、「モル比 (molar ratio)」と「モルの比 (ratio of the moles)」とは同義である。

【0125】

本発明において、用語「室温」とは、20～25℃を意味する。

【0126】

本発明において、用語「減圧濃縮」または「減圧下で濃縮する」とは、真空引きにより減圧して溶媒の沸点を下げ、溶媒を蒸発させて固体を析出させることを意味する。

10

【0127】

本発明において、用語「スラリー-化（叩解）」とは、固体と溶媒とを混合し攪拌して十分に接触させ、溶媒に対する物質の溶解度の差を利用して不純物を溶解させる精製方法を意味する。

【0128】

本発明において、用語「被験体（個体）」とは、ヒトおよび動物、例えば哺乳動物（例えば、霊長類、ウシ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ヒツジおよび鳥類など）を含む。

【0129】

本明細書にある数値範囲が記載されている場合、その範囲はその端点ならびにその範囲内のすべての個々の整数および端数を含み、さらにそれらの端点および内部整数のすべてのさまざまな可能な組み合わせによって形成される狭い範囲のそれぞれを含む。上記範囲のうちの値のより大きいグループのサブグループを形成するようになることは、形成されたより狭い範囲のそれぞれが明示的に列挙されていると同一程度になっているものである。

20

【0130】

用語「任意に (optionally)」または「必要に応じて」とは、その後に記載の1つまたは複数の事象または状況が発生してもしなくてもよいことを意味し、ならびに該記載が前記事象または状況が発生した場合と発生しなかった場合を含むことを意味する。

【0131】

本発明において、PKパラメータは以下のように説明される。PKパラメータにおいて、 T_{max} はピーク（最大濃度）までの時間 (T_{max}) であり、 C_{max} は最大血中濃度 (the maximum plasma concentration) であり、 $MR T(0-t)$ は、時間0から最終採血時点までの平均滞留時間であり、 $T_{1/2}$ は半減期であり、 $AUC(0-t)$ は、時間0から最終採血時点までの血中濃度曲線と時間軸とで囲まれる面積であり、 $AUC(0-\infty)$ は、時間0から無限大の時点までの血中濃度曲線と時間軸とで囲まれる面積である。

30

【図面の簡単な説明】

【0132】

【図1】式Iの化合物の結晶形Aの粉末X線回折パターン (XRPD) を示す図である。

40

【図2】式Iの化合物の結晶形Aの示差走査熱量測定 (DSC) 曲線を示す図である。

【図3】式Iの化合物の結晶形Bの粉末X線回折パターン (XRPD) を示す図である。

【図4】式Iの化合物の結晶形Bの示差走査熱量測定 (DSC) 曲線を示す図である。

【図5】式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形Iの粉末X線回折パターン (XRPD) を示す図である。

【図6】式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形Iの示差走査熱量測定 (DSC) 曲線を示す図である。

【図7】式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形IIの粉末X線回折パターン (XRPD) を示す図である。

【図8】式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形IIの示差走査熱量測定 (DSC) 曲線を示

50

す図である。

【図 9】式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I の粉末 X 線回折パターン (XRPD) を示す図である。

【図 10】式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I I の示差走査熱量測定 (DSC) 曲線を示す図である。

【図 11】式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V の粉末 X 線回折パターン (XRPD) を示す図である。

【図 12】式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I V の示差走査熱量測定 (DSC) 曲線を示す図である。

【図 13】式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V の粉末 X 線回折パターン (XRPD) を示す図である。

10

【図 14】式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V の示差走査熱量測定 (DSC) 曲線を示す図である。

【図 15】式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I の粉末 X 線回折パターン (XRPD) を示す図である。

【図 16】式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I の示差走査熱量測定 (DSC) 曲線を示す図である。

【図 17】式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I の粉末 X 線回折パターン (XRPD) を示す図である。

【図 18】式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I の示差走査熱量測定 (DSC) 曲線を示す図である。

20

【図 19】式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I の粉末 X 線回折パターン (XRPD) を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0133】

以下の特定の実施例は、当業者が本発明をより明確に理解して実施することを可能にするために提供される。それらは本発明の範囲を限定するものではなく、本発明の単なる例示および典型的な代表として解釈されるべきである。当業者は、本発明に係る化合物を製造するために関与する他の合成経路があり、そして以下に提供されるものが非限定的な例であることを理解するであろう。

30

【0134】

酸化または加水分解を受けやすい原料を含むすべての操作は、窒素保護雰囲気下で行われる。特に明記しない限り、本発明で使用される原料は市販されており、さらなる精製なしに直接使用される。本発明で使用される溶媒は市販されており、いかなる特別な処理もなしに直接使用される。

【0135】

カラムクロマトグラフィ-は、青島化工有限公司製造のシリカゲル (200~300メッシュ) を用いて行った。核磁気共鳴クロマトグラフィ- (NMR) は、Varian VNMR S-400 核磁気共鳴計器を用いて測定した。液体クロマトグラフィ-/質量分析 (LC/MS) は、FINNIGAN Thermo LCQ Advantage MAX、Agilent LC 1200 シリ-ズ (カラム: Waters Symmetry C18、Φ4.6 x 50 mm、5 μm、35 °C) および ESI (+) イオンモードを使用した。融点試験機は BUCHI B-545 融点装置である。

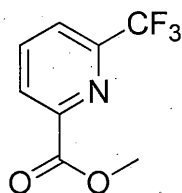
40

【0136】

実施例 1: 式 I の化合物の調製

A: メチル 6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボキシレート

【化 2】



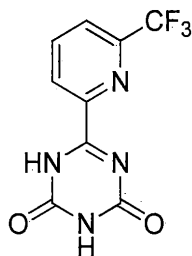
窒素ガスの保護下で、2-ブロモ-6-トリフルオロメチルピリジン（1.48 g、6.5 mmol）のメタノール（50.0 mL）溶液に、酢酸パラジウム（74.0 mg、0.33 mmol）、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（363.0 mg、0.655 mmol）、およびトリエチルアミン（0.92 g、9.1 mmol）を順次加えた。60℃、2大気圧の一酸化炭素雰囲気下で反応液を18時間反応させた。反応終了後、該反応液を室温まで冷却して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物（0.9 g、収率：67.0%）を得た。

なかでも、2-ブロモ-6-トリフルオロメチルピリジンが市販されている。

【0137】

B： 6-（6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル）-1,3,5-トリアジン-2,4（1H、3H）-ジオン

【化 3】



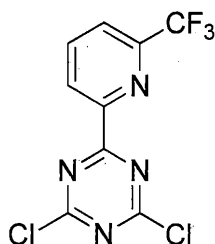
【0138】

窒素ガスの保護下で、ナトリウムエトキシド（11.2 g、165.0 mmol）のエタノール（200 mL）溶液に、6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸メチル（10.0 g、48.7 mmol）およびビウレット（4.2 g、40.7 mmol）を順次加えた。混合物を2時間加熱還流し、次いで室温に冷却した。反応液（反応混合物）を真空減圧下で濃縮した後、得られた残渣を水に注ぎ込み、6N塩酸溶液でpH7に調整した。得られた固体を濾過し、ろ過ケーキを水で洗浄し、次いで乾燥させて表題化合物（5.0 g、収率：47.5%）を得た。

【0139】

C： 2,4-ジクロロ-6-（6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル）-1,3,5-トリアジン

【化 4】



窒素ガスの保護下で、6-（6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル）-1,3,5-ト

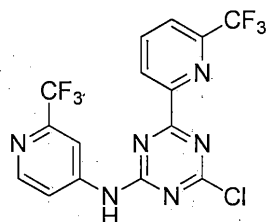
リアジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン (15.0 g、58.1 mmol) とオキシ塩化リンとの混合溶液 (200 mL) を 100 °C で 2 時間反応させた後、室温に冷却した。反応液を減圧下で濃縮した後、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。得られた混合物を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、そして有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで濾過した。濾液を真空下で濃縮して、表題化合物 (10.0 g、収率：58.3%) を得た。

【0140】

D： 4-クロロ-6-(6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン

【化5】

10



2, 4-ジクロロ-6-(6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-1, 3, 5-トリアジン (5.0 g、16.9 mmol) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、4-アミノ-2-トリフルオロメチルピリジン (3.3 g、20.3 mmol) および炭酸水素ナトリウム (2.14 g、25.3 mmol) を加えた。

20

【0141】

混合物を 70 °C で 8 時間反応させ、次いで室温に冷却した。次いで、反応液を真空減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して表題化合物 (6.5 g、収率：91.2%) を得た。

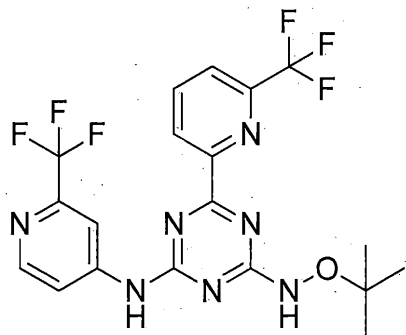
なかでも、4-アミノ-2-トリフルオロメチルピリジンが市販されている。

【0142】

E： 4-(tert-ブトキシアミノ)-6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン (式 I の化合物)

30

【化6】



40

【0143】

4-クロロ-6-(6-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-N-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン (39.7 g、94.5 mmol) のテトラヒドロフラン (400 mL) 溶液に、O-tert-ブチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (17.7 g、140.9 mmol) および炭酸水素ナトリウム (31.7 g、377 mmol) を加えた。

【0144】

50

混合物を70℃で8時間反応させ、次いで室温に冷却した。次いで、反応液を濾過し、濾液を真空減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ-で精製して表題化合物(30.0g、収率：67%)を得た。

融点(Mp)：226.1～228℃。

【0145】

MS m/z [ESI]：474.14 [M+H]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ = 11.00 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 8.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 1.28 (s, 9H). 10

【0146】

実施例2：式Iの化合物の結晶形Aの調製

室温で、実施例1で得られた式Iの化合物(5.0g、10.6mmol)をテトラヒドロフラン(60mL)に加え、攪拌して溶解させて透明な溶液を得た。次に、溶液を減圧下で濃縮し、得られた固体を真空下、80℃で4時間乾燥した。融点：224.6℃～226℃。

【0147】

実施例3：式Iの化合物の結晶形Aの調製

室温で、実施例1で得られた式Iの化合物(5.0g、10.6mmol)を1,4-ジオキサン(100mL)に加え、攪拌して溶解させて透明な溶液を得た。次に、溶液を減圧下で濃縮し、得られた固体を真空下、80℃で4時間乾燥した。融点：224.6℃～226℃。 20

【0148】

実施例4：式Iの化合物の結晶形Aの調製

実施例1で得られた式Iの化合物(5.0g、10.6mmol)にジクロロメタン(50mL)を加え、2時間還流下でスラリー-化した後、反応温度を室温まで下げた。得られた混合物を濾過し、そしてろ過ケ-キを真空下、80℃で4時間乾燥した。融点：224.6℃～226℃。

【0149】

実施例5：式Iの化合物の結晶形Aの調製

実施例1で得られた式Iの化合物(5.0g、10.6mmol)にn-ヘプタン(50mL)を加え、そして室温で2時間スラリー-化(slurried)した。得られた混合物を濾過し、そしてろ過ケ-キを真空下、80℃で4時間乾燥した。融点：224.6℃～226℃。

【0150】

実施例6：式Iの化合物の結晶形Bの調製

室温で、実施例1で得られた式Iの化合物(5.0g、10.6mmol)に、酢酸エチル(50mL)を加え、攪拌して溶解させて透明な溶液を得た。次に、溶液を減圧下で濃縮し、得られた固体を真空下、80℃で4時間乾燥した。融点：226.1℃～228℃。 40

【0151】

実施例7：式Iの化合物の塩酸塩の調製

室温で、実施例1で得られた式Iの化合物(1.0g、2.1mmol)の酢酸エチル(10mL)溶液に、14.6質量%塩化水素(3.2mmol)のエタノ-ル(0.8g)溶液を滴下した。2時間攪拌した後、反応液から固体を沈殿させた後、濾過した。ろ過ケ-キを真空下80℃で乾燥した。融点：177.2～179℃。

【0152】

実施例8：式Iの化合物の硫酸塩の調製

室温で、実施例1で得られた式Iの化合物(1.0g、2.1mmol)の酢酸エチル 50

(10 mL) 溶液に、1.67 mol/L の希硫酸のエタノール溶液 (1.9 mL) を室温で滴下した。2 時間攪拌した後、反応液から固体を沈殿させた後、濾過した。ろ過ケキを真空下 80 °C で乾燥した。融点：181.2 ~ 183 °C。

【0153】

実施例 9：式 I の化合物の p-トルエンスルホン酸塩の調製

p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.6 g、3.1 mmol) を室温でアセトン (2 mL) に溶解した。次いで予備配合された p-トルエンスルホン酸のアセトン溶液を、実施例 1 で得られた式 I の化合物 (1.0 g、2.1 mmol) のアセトン (10 mL) 溶液に滴下した。2 時間攪拌した後、反応液から固体を沈殿させた後、濾過した。ろ過ケキを真空下 80 °C で乾燥した。融点：173.9 ~ 176 °C。

10

【0154】

実施例 10：式 I の化合物のマレイン酸塩の調製

室温でマレイン酸 (0.58 g、5.0 mmol) を、実施例 1 で得られた式 I の化合物 (2.45 g、5.2 mmol) のアセトン (10 mL) 溶液に加えた。2 時間攪拌した後、反応液から固体を沈殿させた後、濾過した。ろ過ケキを真空下 80 °C で乾燥した。融点：171.3 ~ 173 °C。

【0155】

実施例 11：式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I の調製

室温でメタンスルホン酸 (0.61 g、6.3 mmol) を、実施例 1 で得られた式 I の化合物 (3.0 g、6.3 mmol) のメチル tert-ブチルエーテル (90 mL) 溶液に滴下した。1 時間攪拌し、反応液から固体が沈殿した後、濾過した。ろ過ケキを真空下 80 °C で乾燥した。融点：148.2 ~ 150.2 °C。

20

【0156】

実施例 12：式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 II の調製

還流温度でメタンスルホン酸 (0.61 g、6.3 mmol) を、実施例 1 で得られた式 I の化合物 (3.0 g、6.3 mmol) のメチル tert-ブチルエーテル (90 mL) 溶液に滴下した。1 時間攪拌した後、反応温度を室温まで下げ、反応液から固体を沈殿させた後、濾過した。ろ過ケキを真空下 80 °C で乾燥した。融点：187.1 ~ 189.1 °C。

30

【0157】

実施例 13：式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 III の調製

室温でメタンスルホン酸 (1.21 g、12.6 mmol) を、実施例 1 で得られた式 I の化合物 (5.0 g、10.6 mmol) の酢酸エチル (100 mL) 溶液に滴下した。2 時間攪拌した後、反応液から固体を沈殿させた後、濾過した。ろ過ケキを真空下 80 °C で乾燥した。融点：150.9 ~ 152.9 °C。

【0158】

実施例 14：式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 IV の調製

室温でメタンスルホン酸 (3.05 g、31.5 mmol) を、実施例 1 で得られた式 I の化合物 (5.0 g、10.6 mmol) の酢酸エチル (100 mL) 溶液に滴下した。2 時間攪拌した後、反応液から固体を沈殿させた後、濾過した。濾過ケキを真空下 80 °C で 4 時間乾燥し、次いで真空下 100 °C で 4 時間乾燥した。融点：155.0 ~ 157.0 °C。

40

【0159】

実施例 16：式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V の調製

室温でメタンスルホン酸 (3.05 g、31.5 mmol) を、実施例 1 で得られた式 I の化合物 (5.0 g、10.6 mmol) のアセトン (100 mL) 溶液に滴下した。2 時間攪拌した後、反応液から固体を沈殿させた後、濾過した。ろ過ケキを真空下 80 °C で乾燥した。融点：151.8 ~ 153.8 °C。

【0160】

実施例 17：式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 VI の調製

50

室温でメタンスルホン酸（1.21 g、12.6 mmol）を、実施例1で得られた式Iの化合物（5.0 g、10.6 mmol）のアセトニトリル（100 mL）溶液に滴下した。2時間攪拌した後、反応液から固体を沈殿させた後、濾過した。ろ過ケ-キを真空下80℃で乾燥した。融点：145.5～147.5℃。

【0161】

実施例18：式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VIIの調製

室温でメタンスルホン酸（3.05 g、31.5 mmol）を、実施例1で得られた式Iの化合物（5.0 g、10.6 mmol）のアセトニトリル（100 mL）溶液に滴下した。2時間攪拌した後、反応液から固体を沈殿させた後、濾過した。ろ過ケ-キを真空下80℃で乾燥した。融点：140.1～142.1℃。

10

【0162】

実施例19：式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VIIIの調製

式1の化合物（3.0 g、6.3 mmol）をメチルtert-ブチルエ-テル（90 mL）に溶解し、反応液を加熱還流した。次いで、それに、メチルtert-ブチルエ-テル（60 mL）のメチレンスルホン酸（0.61 g、6.3 mmol）溶液を徐々に滴下した。反応液を還流して1時間反応させた後、室温に冷却して濾過した。ろ過ケ-キを真空下90℃で乾燥して白色固体を得た。融点：188.8～191.2℃。

【0163】

実施例20：式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VIIIの調製

式1の化合物（3.0 g、6.3 mmol）をメチルtert-ブチルエ-テル（90 mL）に溶解し、反応液を加熱還流した。次いで、それに、メチルtert-ブチルエ-テル（30 mL）のメチレンスルホン酸（0.31 g、3.1 mmol）溶液を徐々に滴下した。反応液を還流して1時間反応させた後、室温に冷却して濾過した。ろ過ケ-キを真空下90℃で乾燥して白色固体を得た。融点：188.8～191.2℃。

20

【0164】

実施例21：式Iの化合物の種々の塩の吸湿性試験

式Iの化合物の種々の酸付加塩を、それぞれ、中国薬局方2010年版第II部の付録XIX Jに記載されている「薬物吸湿性試験のガイドライン」に従って試験した。試料の吸湿による増加重量をそれぞれ計算した。結果を表11に示す。

【0165】

30

【表11】

吸湿性試験結果

試料名	吸湿による重量増加、 HR=80%±2 (%)
メシル酸塩（実施例12）	1.0
塩酸塩（実施例7）	0.9
硫酸塩（実施例8）	1.3
p-トルエンスルホン酸塩（実施例9）	0.7
マレイン酸塩（実施例10）	2.2
メシル酸塩の結晶形VIII（実施例19）	1.0

40

【0166】

実施例22：式Iの化合物の種々の塩の安定性試験

式Iの化合物の種々の酸付加塩の安定性を、中国薬局方2010年版、第II部、付録XIX Cに記載されている方法に従って試験した。結果を表12に示す。

【0167】

【表 1 2】

安定性試験結果

試料名	試験前の純度	高温高湿試験後の純度
メシル酸塩（実施例 1 2）	98.82%	99.22%
塩酸塩（実施例 7）	98.85%	99.62%
硫酸塩（実施例 8）	99.30%	93.58%
p-トルエンスルホン酸塩（実施例 9）	98.79%	97.63%
メシル酸塩の結晶形 V I I I（実施例 1 9）	98.82%	99.22%

10

【0 1 6 8】

実施例 2 3：I D H 2 に対する阻害活性試験

本発明は、I D H 2 に対する本出願の化合物の阻害活性（R 1 7 2 K、4 0 - e n d）を決定するために以下の方法を使用する。前記阻害活性は、I C₅₀ 値、すなわち I D H 2 活性が 5 0 % 阻害された際に必要な化合物の濃度として表されている。

【0 1 6 9】

材料および方法：

I D H 2（R 1 7 2 K、4 0 - e n d）に対する化合物の阻害活性は、ヘルパ-因子 N A D P H（還元型補酵素 I I）の減少によって決定された。試験化合物を酵素および N A D P H とともにプレインキュベートした後、α-K G を加えて反応を開始させ、線形条件下で 1 2 0 分間反応させた。次いで、ジアホラ-ゼ（リボアミドデヒドロゲナ-ゼ）および対応する基質レサズリンを加えることにより反応を停止させた。ジアホラ-ゼは、利用可能なヘルパ-因子 N A D P H を減少させることによって I D H 2 m 反応を停止させ、N A D P H を N A D P（酸化型補酵素 I I）に酸化し、レサズリンを高蛍光性レゾルフィンに還元した。特定の反応時間後に残っているヘルパ-因子 N A D P H の量を、容易に検出可能な蛍光団を介して定量した。

20

【0 1 7 0】

具体的には、3 倍勾配希釈試験化合物 2.5 μ L を 3 8 4 ウェルプレートに加え、次いで 8 0 n M の I D H 2（R 1 7 2 K、4 0 - e n d）および 4 0 μ M の N A D P H を含有する反応緩衝液（2 0 m M T r i s - H C l、P H 7.5。1 5 0 m M N a C l、1 0 m M M g C l₂、1 0 m M M n C l₂、0.4 m g / m L B S A および 2 m M D T T）5 μ L を加えた。次いで、得られた試験混合物を 2 3 °C で 1 2 0 分間インキュベートし、その後 4 m M の α-K G を含有する 2.5 μ L の反応緩衝液を加えて反応を開始させた。室温で 1 2 0 分間インキュベートした後、反応緩衝液を用いて調製した 5 μ L の停止混合物（0.4 U / m L ジアホラ-ゼおよび 4 0 μ M レサズリン）を加えて、レサズリンをレゾルフィンに変換して、残りの N A D P H を測定した。2 3 °C の温度で 1 0 分間インキュベートした後、蛍光値を F l e x s t a t i o n 3 により E x 5 3 5 / E m 5 9 5 で測定した。結果を表 1 3 に示し、その中で、式 I の化合物は A G - 2 2 1 よりも優れた阻害活性を有する。

30

40

【0 1 7 1】

【表 1 3】

I D H 2 に対する阻害活性

試料名	I C ₅₀ (nM)
式 I の化合物	3 2
A G - 2 2 1	6 8

50

【0172】

実施例24：薬物動態学的試験

健康な雄性成体ラット（7～9週齢）を用い、各群の動物（雄性ラット3匹）に5mg/kgの単回投与量で1回胃内投与した。この試験の前に、胃内投与群の動物を一晩絶食させた。絶食期間は投与前10時間から投与後4時間であった。

【0173】

投与後0.25、0.5、1、2、4、6、8および24時間に血液試料を採取した。小動物麻酔器を用いて動物をイソフルランで麻酔した後、眼底静脈叢から全血試料0.3mLを採取した。血液試料をヘパリン抗凝固チューブに入れて4℃、4000rpmで5分間遠心した。得られた血漿試料を遠心分離管に移して分析まで-80℃で保存した。

10

【0174】

検証された液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて血漿試料を分析した。個々の動物の血漿中濃度-時間データを、ソフトウェアWinNonlin（Professional Edition、バージョン6.3、Pharsight Company）を用いて分析した。濃度分析のために非コンパートメントモデルを導入した。化合物の薬物動態学的パラメータ（PKパラメータ）を計算した。結果を表14に示す。式Iの化合物は、良好なインビボ代謝レベルおよび長い半減期を有し、その血漿中薬物濃度は、同じ投与量の場合AG-221より高い。

【0175】

【表14】

20

式Iの化合物およびAG-221のPKパラメータ

PKパラメータ	式Iの化合物	AG-221
投与量 (mg/kg)	5	5
T _{1/2} (h)	12.0	3.73
T _{max} (h)	5.0	4.00
C _{max} (ng/mL)	589	479
AUC (0-∞) (ng*h/mL)	10838	5385

30

【0176】

実施例25：薬物動態学的試験

1. 試験材料

種：SDラット。

レベル：SPF。

数および性別：20、雄。

体重：200～220g。

ソース：上海Xipuer Bikai実験動物有限公司（Shanghai Xipuer Bikai Experimental Animal Co., Ltd.）SCXK（上海）2013-0016。

40

【0177】

2. 試験方法

20匹の雄性SPF SDラットを無作為に4つの群に分け、一晩絶食させ（水に自由に摂取し）、そしてそれぞれ（塩基性基で）50mg/kgの式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形I（実施例11）、50mg/kgの式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形II（実施例12）、50mg/kgの式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形VII（実施例19）、および50mg/kgの式Iの化合物の塩酸塩（実施例7）を胃内投与した。血液試料（0.2～0.3mL）を、投与後0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、10時間、24時間、30時間および48時間の採血時点でラットの眼窩から採取した。次いで、集めた全血をEDTA-K2遠心分離管に入れ

50

、4℃で保存し、0.5時間以内に、4℃で4000rpmで10分間遠心分離して血漿を分離した。全ての血漿を収集した後1時間以内に、-20℃で保存した。薬物動態学的パラメータ（PKパラメータ）は、ノンコンパートメント統計モメント理論に従ってソフトウェアDAS 3.2.1を用いて計算した。結果を表15に示す。

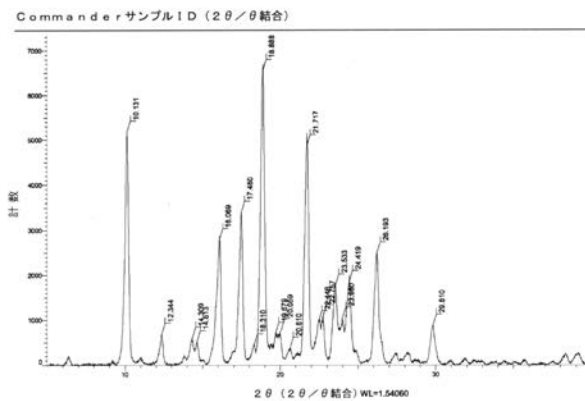
【0178】

【表15】

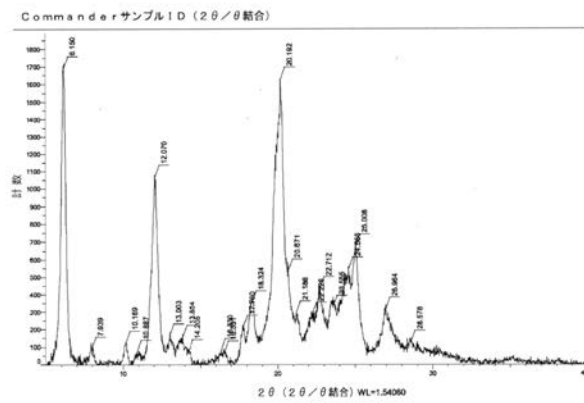
SDラットにおける化合物（遊離塩基で）50mg/kgの胃内投与後のPKパラメーター

PKパラメータ	式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形I	式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形II	式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V II	式Iの化合物の塩酸塩
Tmax (h)	6.60	8.80	8.80	10.6
Cmax (ng/mL)	1728	2102	2102	1642
MRT (0-t) (h)	16.5	15.0	15.0	18.02
T _{1/2} (h)	10.4	9.53	9.53	13.67
AUC (0-t) (ng*h/mL)	43925	42249	42249	48570.9
AUC (0-∞) (ng*h/mL)	47369	43976	43976	55252.1

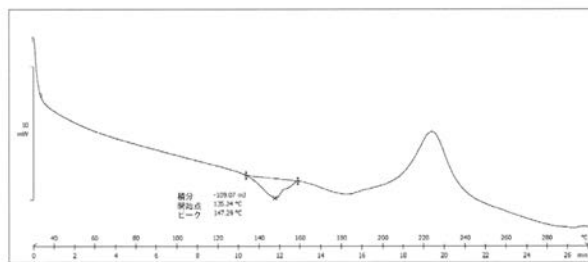
【図1】



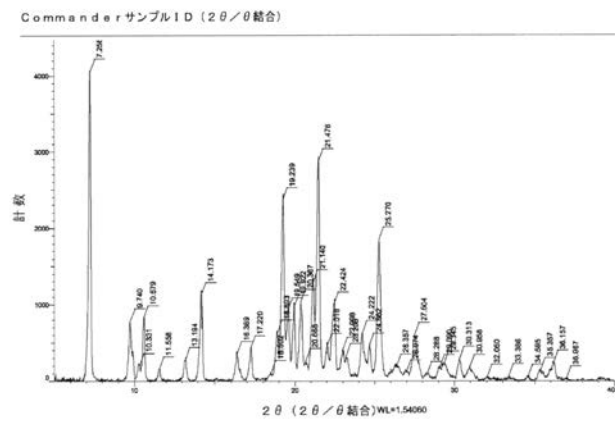
【図 5】



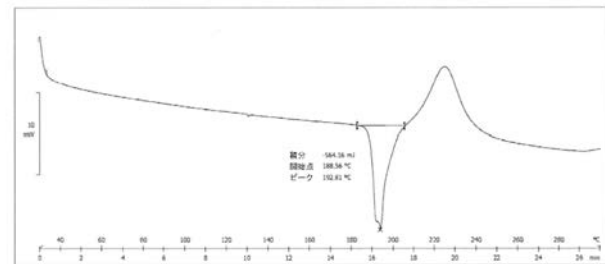
【図 6】



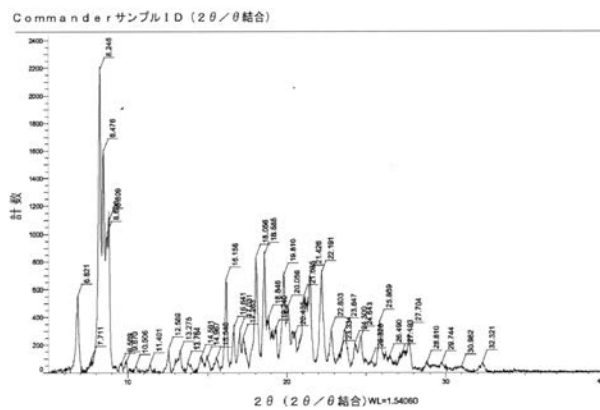
【図 7】



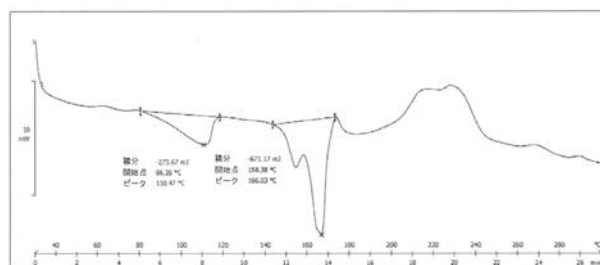
【図 8】



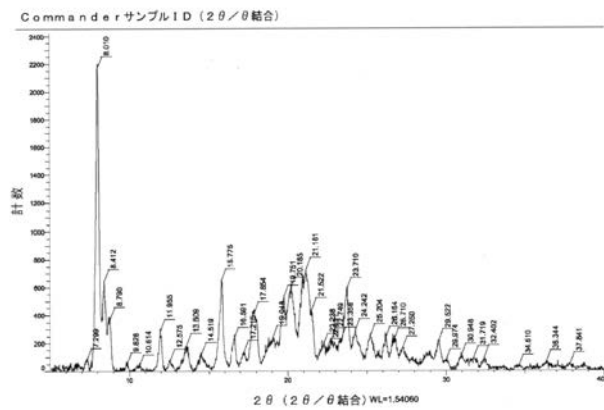
【図 9】



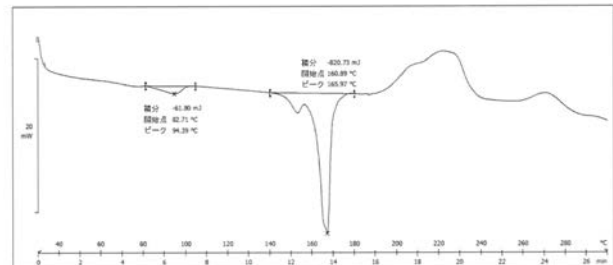
【図 10】



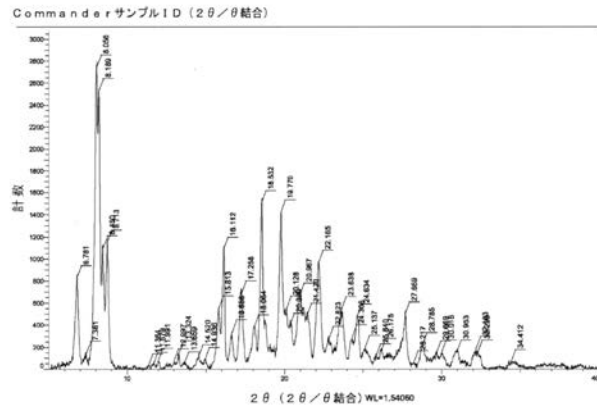
【図 11】



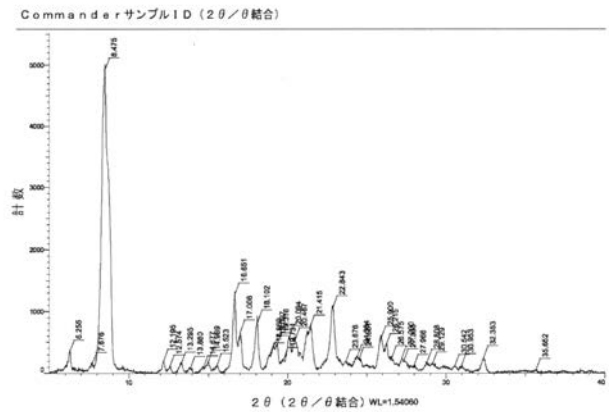
【図 12】



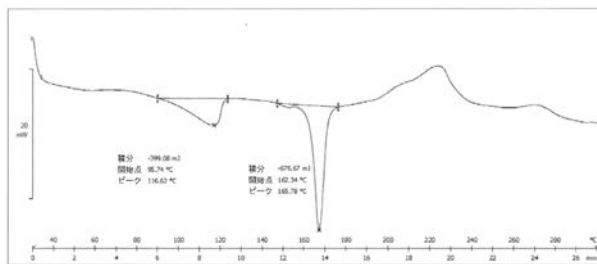
【図 13】



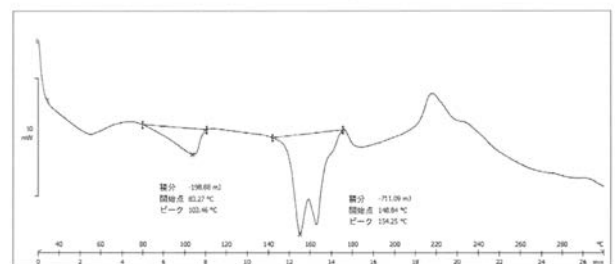
【図 15】



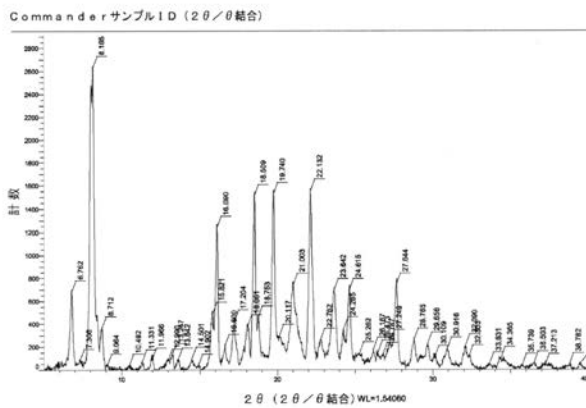
【図 14】



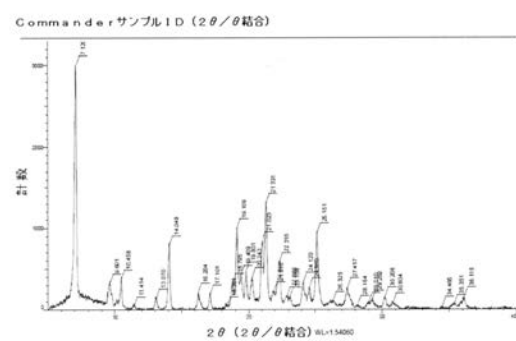
【図 16】



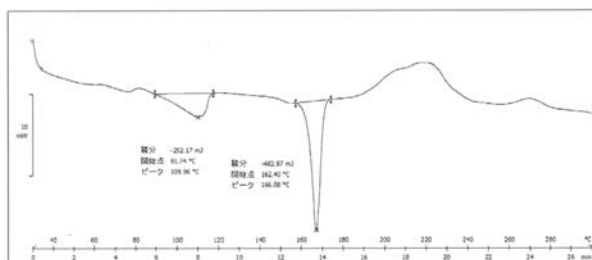
【図 17】



【図 19】



【図 18】



【手続補正書】

【提出日】 令和1年9月20日 (2019.9.20)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】 特許請求の範囲

【補正対象項目名】 全文

【補正方法】 変更

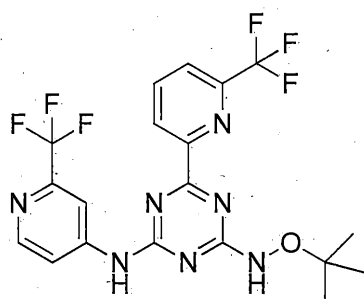
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物の結晶形 A であって、

【化 1】



式I

その粉末 X 線回折スペクトルが約 10.1° 、 16.1° 、 17.5° 、 18.9° および 21.7° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 10.1° 、 16.1° 、 17.5° 、 18.9° 、 21.7° 、 23.5° 、 24.4° および 26.2° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、より典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 10.1° 、 16.1° 、 17.5° 、 18.9° 、 21.7° 、 22.4° 、 22.8° 、 23.5° 、 24.0° 、 24.4° 、 26.2° 、および 29.8° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、さらに典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 10.1° 、 12.3° 、 14.3° 、 14.6° 、 16.1° 、 17.5° 、 18.9° 、 19.7° 、 20.1° 、 21.7° 、 22.4° 、 22.8° 、 23.5° 、 24.0° 、 24.4° 、 26.2° 、および 29.8° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物の結晶形 A。

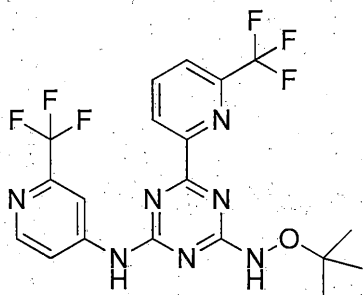
【請求項 2】

実質的に図 1 に示されるような粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 1 に記載の式 I の化合物の結晶形 A。

【請求項 3】

式 I の化合物の結晶形 B であって、

【化 2】



式I

その粉末X線回折スペクトルが約10.0°、17.4°、18.8°、24.3°および26.1°において2θ値で表される回折ピークを有し、典型的には、粉末X線回折スペクトルが約10.0°、17.4°、18.8°、21.6°、24.3°および26.1°において2θ値で表される回折ピークを有し、より典型的には、粉末X線回折スペクトルが約10.0°、15.7°、17.4°、18.8°、19.8°、21.6°、23.4°、24.3°および26.1°において2θ値で表される回折ピークを有し、さらに典型的には、粉末X線回折スペクトルが約10.0°、12.2°、14.5°、15.7°、17.4°、18.8°、19.8°、21.6°、23.4°、24.3°、26.1°および29.7°において2θ値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式Iの化合物の結晶形B。

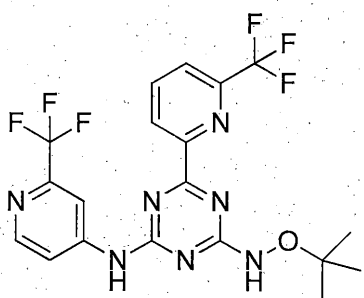
【請求項4】

実質的に図3に示されるような粉末X線回折パターンを有する、請求項3に記載の式Iの化合物の結晶形B。

【請求項5】

式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形Iであって、

【化 3】



式I

粉末X線回折スペクトルが約6.2°、12.1°、20.2°および25.0°において2θ値で表される回折ピークを有し、典型的には、粉末X線回折スペクトルが約6.2°、12.1°、18.3°、20.2°、22.7°、24.6°および25.0°において2θ値で表される回折ピークを有し、より典型的には、粉末X線回折スペクトルが約6.2°、12.1°、17.8°、18.3°、20.2°、21.2°、22.7°、23.6°、24.6°、25.0°、および27.0°において2θ値で表される回折ピークを有し、さらに典型的には、粉末X線回折スペクトルが約6.2°、12.1°、13.0°、13.9°、17.8°、18.3°、20.2°、21.2°、22.7°、23.6°、24.6°、25.0°、および27.0°において2θ値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形I。

【請求項6】

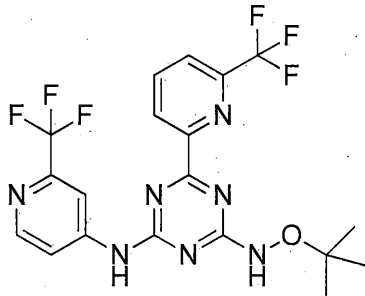
実質的に図 5 に示されるような粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 5 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I。

【請求項 7】

請求項 5 または 6 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I の製造方法であって、
 (i) 式 I の化合物をメチル t e r t -ブチルエーテルに溶解するステップと、
 (i i) ステップ (i) の溶液に室温でメタンスルホン酸を滴下するステップと、
 (i i i) 固体を沈殿させ、濾過して乾燥させるステップと、を含む特徴とする、方法。

【請求項 8】

式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I であって、
 【化 4】



式I

その粉末 X 線回折スペクトルが約 7.3°、14.2°、19.2°、21.1°、21.5°、および 25.3° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 7.3°、9.7°、10.6°、14.2°、19.2°、19.5°、19.9°、20.4°、21.1°、21.5°、22.4°、および 25.3° において 2θ 値で表される回折ピークを有し、より典型的には、粉末 X 線回折スペクトルが約 7.3°、9.7°、10.6°、11.6°、14.2°、16.4°、18.9°、19.2°、19.5°、19.9°、20.4°、21.1°、21.5°、22.0°、22.4°、24.2°、24.7°、25.3°、および 27.5° において 2θ 値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I。

【請求項 9】

実質的に図 7 に示されるような粉末 X 線回折パターンを有する、請求項 8 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I。

【請求項 10】

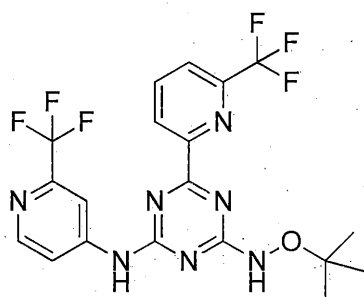
請求項 8 または 9 に記載の式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 I I の製造方法であって、

(i) 式 I の化合物をメチル t e r t -ブチルエーテルに溶解するステップと、
 (i i) ステップ (i) の溶液にメタンスルホン酸を還流温度で滴下するステップと、
 (i i i) ステップ (i i) の溶液を室温に冷却して固体を沈殿させるステップと、
 (i v) 前記固体を濾過して乾燥するステップと、を含む特徴とする、方法。

【請求項 11】

式 I の化合物のメシル酸塩の結晶形 V I I I であって、

【化 5】



式I

その粉末X線回折スペクトルが約7.12°、14.05°、19.11°、21.02°、21.33°、および25.15°において2θ値で表される回折ピークを有し、典型的には、粉末X線回折スペクトルが約7.12°、9.60°、10.46°、14.05°、18.80°、19.11°、19.41°、19.80°、20.24°、21.02°、21.33°、22.32°、24.12°および25.15°において2θ値で表される回折ピークを有し、より典型的には、粉末X線回折スペクトルが約7.12°、9.60°、10.46°、13.07°、14.05°、16.20°、17.10°、18.80°、19.11°、19.41°、19.80°、20.24°、21.02°、21.33°、21.92°、22.32°、22.89°、23.11°、24.12°、24.56°、25.15°、27.42°、および30.21°において2θ値で表される回折ピークを有することを特徴とする、式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V I I I。

【請求項12】

実質的に図19に示されるような粉末X線回折パターンを有する、請求項11に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V I I I。

【請求項13】

請求項1または2に記載の式Iの化合物の結晶形A、あるいは請求項3または4に記載の式Iの化合物の結晶形B、あるいは請求項5または6に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形I、あるいは請求項8または9に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形I I、あるいは請求項11または12に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V I I I、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項14】

場合により、IDH2突然変異によって誘発された癌は、膠芽腫（神経膠腫）、骨髓異形成症候群（MDS）、骨髓増殖性新生物（MPN）、急性骨髓性白血病（AML）、肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌、軟骨肉腫、胆管がん、および血管免疫芽細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）からなる群より選ばれる、IDH2突然変異によって誘発された癌を治療するための、請求項1または2に記載の式Iの化合物の結晶形A、あるいは請求項3または4に記載の式Iの化合物の結晶形B、あるいは請求項5または6に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形I、あるいは請求項8または9に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形I I、あるいは請求項11または12に記載の式Iの化合物のメシル酸塩の結晶形V I I I、あるいは請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

IDH2突然変異がIDH2/R140Q突然変異またはIDH2/R172K突然変異である、請求項14に記載の結晶形または医薬組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/073578

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 76, 77, 80, 81, 82 (partly)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] The methods or the uses of claims 76, 77, 80, 81, and 82 (partly) relate to a treatment of disease (PCT Rule 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv)). However a search was made on the modified corresponding pharmaceutical use claims.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/073578

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104114543 A	22 October 2014	EP 2800743 A4	26 August 2015
		CO 7030962 A2	21 August 2014
		TW 201329054 A	16 July 2013
		NZ 722582 A	23 February 2018
		AU 2013207289 A2	31 July 2014
		JP 2015503571 A	02 February 2015
		US 2017298045 A1	19 October 2017
		JP 2017075193 A	20 April 2017
		CR 20140377 A	13 November 2014
		AR 090411 A1	12 November 2014
		AU 2013207289 A1	31 July 2014
		WO 2013102431 A1	11 July 2013
		MX 2014008350 A	06 October 2014
		KR 20140113712 A	24 September 2014
		EA 201491330 A1	30 April 2015
		US 2016318903 A1	03 November 2016
		CA 2860623 A1	11 July 2013
		AU 2013207289 B2	21 September 2017
		CN 107417667 A	01 December 2017
		US 9732062 B2	15 August 2017
		US 9656999 B2	23 May 2017
		US 9512107 B2	06 December 2016
		US 2017044139 A1	16 February 2017
		IL 233503 D0	31 August 2014
		PE 20982014 A1	08 January 2015
		AU 2017265096 A1	14 December 2017
		HK 1203942 A1	06 November 2015
		PH 12014501561 A1	08 October 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/073578

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		EP 2800743 A1	12 November 2014
		CL 2014001793 A1	07 November 2014
		NZ 627096 A	24 February 2017
		SG 10201602862R A	30 May 2016
		SG 11201403878Q A	28 August 2014
		US 2013190287 A1	25 July 2013
WO 2017016513 A1	02 February 2017	TW 201704224 A	01 February 2017
		CA 2993687 A1	02 February 2017
		AU 2016299092 A1	22 February 2018
CN 107641114 A	30 January 2018	WO 2018014852 A1	25 January 2018

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2018/073578
A. 主题的分类 C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNMED; CPRSABS; CNTXT; CNABS; CNKI; 读秀; VEN; EPDOC; WOTXT; USTXT; STN: 三嗪, 三氟甲基, 吡啶, 叔丁氧氨基, 异柠檬酸脱氢酶, tert, butoxyamino, trifluoromethyl, pyridin?, trizaine		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 104114643 A (安吉奥医药品有限公司) 2014年 10月 22日 (2014 - 10 - 22) 说明书第[0011]-[0012]段, 第[0221]-[0223]段, 第[0225]段, 第[0241]段, 第[0253]段, 第[0603]段, 第[2008]段	1-82
PX	WO 2017016513 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO LTD ET AL) 2017年 2月 2日 (2017 - 02 - 02) 权利要求1, 7-8, 15-17	1-19, 73-82
E	CN 107641114 A (南京圣和药业股份有限公司) 2018年 1月 30日 (2018 - 01 - 30) 说明书第1页第[0005]-[0006]段, 第14-15页第[0099]段, 第16页第[0110]段, 第17页第[0114]段, 第33页第[0267]段实施例28, 第45页表1	1-14, 73-82
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2018年 4月 3日		国际检索报告邮寄日期 2018年 4月 26日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 雷耀龙 电话号码 (86-10)62412194

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/073578

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 76-77, 80-81, 82(部分)
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求76-77, 80-81, 82(部分)所要求保护的方法或用途为治疗疾病的方法（条约第17(2)(a)(i)和细则第39.1(iv) PCT），但是针对其修改为相应的制药用途权利要求时进行了检索。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/073578

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	104114543	A	2014年 10月 22日	EP 2800743 A4	2015年 8月 26日
				CO 7030962 A2	2014年 8月 21日
				TW 201329054 A	2013年 7月 16日
				NZ 722582 A	2018年 2月 23日
				AU 2013207289 A2	2014年 7月 31日
				JP 2015503571 A	2015年 2月 2日
				US 2017298045 A1	2017年 10月 19日
				JP 2017075193 A	2017年 4月 20日
				CR 20140377 A	2014年 11月 13日
				AR 090411 A1	2014年 11月 12日
				AU 2013207289 A1	2014年 7月 31日
				WO 2013102431 A1	2013年 7月 11日
				MX 2014008350 A	2014年 10月 6日
				KR 20140113712 A	2014年 9月 24日
				EA 201491330 A1	2015年 4月 30日
				US 2016318903 A1	2016年 11月 3日
				CA 2860623 A1	2013年 7月 11日
				AU 2013207289 B2	2017年 9月 21日
				CN 107417667 A	2017年 12月 1日
				US 9732062 B2	2017年 8月 15日
				US 9656999 B2	2017年 5月 23日
				US 9512107 B2	2016年 12月 6日
				US 2017044139 A1	2017年 2月 16日
				IL 233503 D0	2014年 8月 31日
				PE 20982014 A1	2015年 1月 8日
				AU 2017265096 A1	2017年 12月 14日
				HK 1203942 A1	2015年 11月 6日
				PH 12014501561 A1	2014年 10月 8日
				EP 2800743 A1	2014年 11月 12日
				CL 2014001793 A1	2014年 11月 7日
				NZ 627096 A	2017年 2月 24日
				SG 10201602862R A	2016年 5月 30日
				SG 11201403878Q A	2014年 8月 28日
				US 2013190287 A1	2013年 7月 25日
WO	2017016513	A1	2017年 2月 2日	TW 201704224 A	2017年 2月 1日
				CA 2993687 A1	2017年 2月 2日
				AU 2016299092 A1	2018年 2月 22日
CN	107641114	A	2018年 1月 30日	WO 2018014852 A1	2018年 1月 25日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(71)出願人 516333687

北京▲賽▼林泰医▲藥▼技▲術▼有限公司

CENTAURUS BIOPHARMA CO., LTD.

中華人民共和国100195北京市▲海▼淀区▲閔▼庄路3号16号楼

Building #16, Minzhuang Road #3, Haidian District, Beijing 100195, CHINA

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 黄 体▲聰▼

中華人民共和国222062江▲蘇▼省▲連▼▲雲▼港市郁州南路369号

(72)発明者 肖 慧▲豐▼

中華人民共和国222062江▲蘇▼省▲連▼▲雲▼港市郁州南路369号

(72)発明者 ▲趙▼ ▲銳▼

中華人民共和国222062江▲蘇▼省▲連▼▲雲▼港市郁州南路369号

(72)発明者 ▲劉▼ ▲飛▼

中華人民共和国222062江▲蘇▼省▲連▼▲雲▼港市郁州南路369号

(72)発明者 魏 ▲ウェイ▼

中華人民共和国222062江▲蘇▼省▲連▼▲雲▼港市郁州南路369号

(72)発明者 徐 宏江

中華人民共和国222062江▲蘇▼省▲連▼▲雲▼港市郁州南路369号

(72)発明者 王 ▲曉▼金

中華人民共和国222062江▲蘇▼省▲連▼▲雲▼港市郁州南路369号

(72)発明者 武 静▲麗▼

中華人民共和国222062江▲蘇▼省▲連▼▲雲▼港市郁州南路369号

Fターム(参考) 4C063 AA03 BB09 CC43 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC64 GA07 GA08 GA14 GA15 MA01 MA04

NA03 NA11 ZB26 ZB27 ZC20