

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7030779号

(P7030779)

(45)発行日 令和4年3月7日(2022.3.7)

(24)登録日 令和4年2月25日(2022.2.25)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 239/36 (2006.01)

C 0 7 D 239/36

C S P

A 6 1 K 31/513(2006.01)

A 6 1 K 31/513

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 0 1

請求項の数 12 (全31頁)

(21)出願番号 特願2019-503651(P2019-503651)

(86)(22)出願日 平成29年7月19日(2017.7.19)

(65)公表番号 特表2019-522015(P2019-522015
A)

(43)公表日 令和1年8月8日(2019.8.8)

(86)国際出願番号 PCT/CN2017/093521

(87)国際公開番号 WO2018/019166

(87)国際公開日 平成30年2月1日(2018.2.1)

審査請求日 令和2年6月3日(2020.6.3)

(31)優先権主張番号 201610598745.1

(32)優先日 平成28年7月27日(2016.7.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

前置審査

(73)特許権者 515014990

サンシャイン・レイク・ファーマ・カン
パニー・リミテッドSUNSHINE LAKE PHARM
A CO., LTD.中華人民共和国、523000 カント
ン、ドン Guan、ソンシャン・レイク、
ノーザン・インダストリアル・エリア(Northern Industrial
Area, Songshan Lake
, Dongguan, Guangdong
g 523000, China

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

最終頁に続く

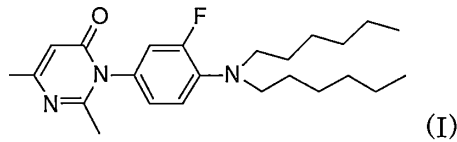
(54)【発明の名称】 2,6-ジメチルピリミドン誘導体の塩及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

化合物(I)

【化1】



の薬学的に許容され得る酸付加塩であって、

前記酸付加塩は塩酸塩結晶 - I であり、 2θ で表して、 $3.68 \pm 0.2^\circ$, $10.88 \pm 0.2^\circ$, $17.30 \pm 0.2^\circ$, $22.20 \pm 0.2^\circ$, $26.67 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる塩酸塩結晶 - I ; 又は、前記酸付加塩は塩酸塩結晶 - II であり、 2θ で表して、 $6.12 \pm 0.2^\circ$, $8.83 \pm 0.2^\circ$, $15.56 \pm 0.2^\circ$, $19.69 \pm 0.2^\circ$, $25.24 \pm 0.2^\circ$, $26.35 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含む X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる塩酸塩結晶 - II ; 又は、

前記酸付加塩はトシル酸塩結晶 - I であり、 2θ で表して、 $6.55 \pm 0.2^\circ$, $13.74 \pm 0.2^\circ$, $20.08 \pm 0.2^\circ$, $21.32 \pm 0.2^\circ$, $22.17 \pm 0.2^\circ$

、 $22.99 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴づけられるトシル酸塩結晶 - I；又は、

前記酸付加塩は、マレイン酸塩結晶 - Iであり、 2 で表して、 $4.10 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.33 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.45 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴づけられるマレイン酸塩結晶 - I、

である、酸付加塩。

【請求項2】

前記酸付加塩は塩酸塩結晶 - Iであり、 2 で表して、 $3.68 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.88 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.53 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.43 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.30 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.65 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.43 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.83 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.20 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.90 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.51 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.67 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴づけられる塩酸塩結晶 - Iである；又は、

前記酸付加塩は塩酸塩結晶 - IIであり、 2 で表して、 $6.12 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.83 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.27 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.97 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.56 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.51 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.24 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.48 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.69 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.68 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.24 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.35 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴づけられる塩酸塩結晶 - IIである；又は、

前記酸付加塩は、トシル酸塩結晶 - Iであり、 2 で表して、 $6.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.74 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.96 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.18 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.44 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.83 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.08 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.31 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.32 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.17 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.83 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴づけられるトシル酸塩結晶 - Iである；又は、

前記酸付加塩は、マレイン酸塩結晶 - Iであり、 2 で表して、 $4.10 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.16 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.33 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.72 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.45 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.58 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.63 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴づけられるマレイン酸塩結晶 - Iである、

請求項1に記載の酸付加塩。

【請求項3】

前記酸付加塩は塩酸塩結晶 - Iであり、 2 で表して、 $3.68 \pm 0.2^\circ$ 、 $7.25 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.88 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.53 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.43 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.74 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.63 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.47 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.77 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.23 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.82 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.30 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.65 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.16 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.43 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.19 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.41 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.83 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.20 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.90 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.28 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.79 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.13 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.64 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.51 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.97 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.67 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.30 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.73 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.86 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.33 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.88 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.02 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.81 \pm 0.2^\circ$ 、 $32.39 \pm 0.2^\circ$ 、 $32.83 \pm 0.2^\circ$ 、 $34.05 \pm 0.2^\circ$ 、 $34.48 \pm 0.2^\circ$ 、 $35.69 \pm 0.2^\circ$ 、 $36.56 \pm 0.2^\circ$ 、 $37.07 \pm 0.2^\circ$ 、 $37.83 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴づけられる塩酸塩結晶 - Iである；又は、

前記酸付加塩は塩酸塩結晶 - IIであり、 2 で表して、 $6.12 \pm 0.2^\circ$ 、 $8.83 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.27 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.54 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.80 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.97 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.56 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.51 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.24 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.48 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.69 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.81 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.68 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.80 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.70 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.24 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.72 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.35 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.66 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.17 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.50 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.12 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.03 \pm 0.2^\circ$ 、 $30.$

$43 \pm 0.2^\circ$, $31.03 \pm 0.2^\circ$, $31.56 \pm 0.2^\circ$, $37.58 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴づけられる塩酸塩結晶 - I I である；又は、

前記酸付加塩は、トシル酸塩結晶 - I であり、 2θ で表して、 $6.55 \pm 0.2^\circ$, $8.18 \pm 0.2^\circ$, $8.68 \pm 0.2^\circ$, $9.37 \pm 0.2^\circ$, $9.60 \pm 0.2^\circ$, $9.97 \pm 0.2^\circ$, $10.80 \pm 0.2^\circ$, $11.05 \pm 0.2^\circ$, $12.80 \pm 0.2^\circ$, $13.18 \pm 0.2^\circ$, $13.74 \pm 0.2^\circ$, $13.96 \pm 0.2^\circ$, $15.48 \pm 0.2^\circ$, $16.41 \pm 0.2^\circ$, $17.18 \pm 0.2^\circ$, $17.44 \pm 0.2^\circ$, $17.87 \pm 0.2^\circ$, $18.18 \pm 0.2^\circ$, $18.97 \pm 0.2^\circ$, $19.83 \pm 0.2^\circ$, $20.08 \pm 0.2^\circ$, $20.31 \pm 0.2^\circ$, $20.95 \pm 0.2^\circ$, $21.32 \pm 0.2^\circ$, $22.17 \pm 0.2^\circ$, $22.47 \pm 0.2^\circ$, $22.99 \pm 0.2^\circ$, $23.79 \pm 0.2^\circ$, $24.02 \pm 0.2^\circ$, $24.86 \pm 0.2^\circ$, $25.44 \pm 0.2^\circ$, $26.27 \pm 0.2^\circ$, $26.83 \pm 0.2^\circ$, $27.32 \pm 0.2^\circ$, $27.65 \pm 0.2^\circ$, $28.10 \pm 0.2^\circ$, $29.06 \pm 0.2^\circ$, $30.39 \pm 0.2^\circ$, $30.87 \pm 0.2^\circ$, $31.57 \pm 0.2^\circ$, $32.04 \pm 0.2^\circ$, $33.18 \pm 0.2^\circ$, $36.87 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴づけられるトシル酸塩結晶 - I である；又は、

10

前記酸付加塩は、マレイン酸塩結晶 - I であり、 2θ で表して、 $4.10 \pm 0.2^\circ$, $8.01 \pm 0.2^\circ$, $8.16 \pm 0.2^\circ$, $12.23 \pm 0.2^\circ$, $13.94 \pm 0.2^\circ$, $14.31 \pm 0.2^\circ$, $15.32 \pm 0.2^\circ$, $16.33 \pm 0.2^\circ$, $16.82 \pm 0.2^\circ$, $17.72 \pm 0.2^\circ$, $18.38 \pm 0.2^\circ$, $18.39 \pm 0.2^\circ$, $19.14 \pm 0.2^\circ$, $19.77 \pm 0.2^\circ$, $20.45 \pm 0.2^\circ$, $20.95 \pm 0.2^\circ$, $21.58 \pm 0.2^\circ$, $22.34 \pm 0.2^\circ$, $23.87 \pm 0.2^\circ$, $24.63 \pm 0.2^\circ$, $25.56 \pm 0.2^\circ$, $26.43 \pm 0.2^\circ$, $27.51 \pm 0.2^\circ$, $28.24 \pm 0.2^\circ$, $28.78 \pm 0.2^\circ$, $29.62 \pm 0.2^\circ$, $30.13 \pm 0.2^\circ$, $30.93 \pm 0.2^\circ$, $33.01 \pm 0.2^\circ$, $35.58 \pm 0.2^\circ$, $37.37 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴づけられるマレイン酸塩結晶 - I である、

20

請求項1に記載の酸付加塩。

【請求項4】

30

前記酸付加塩は塩酸塩結晶 - I であり、 606 , 656 , 721 , 756 , 819 , 878 , 911 , 964 , 981 , 1028 , 1078 , 1101 , 1117 , 1153 , 1166 , 1198 , 1215 , 1265 , 1290 , 1343 , 1366 , 1397 , 1435 , 1455 , 1464 , 1512 , 1538 , 1592 , 1616 , 1633 , 1665 , 1694 , 1738 , 1822 , 1957 , 2342 , 2355 , 2555 , 2724 , 2754 , 2857 , 2930 , 2956 , 3024 , 3046 , 3183 , 3256 , 3324 , 3374 , 3419 , 3432 , 3453 , 3459 , 3479 , 3493 及び 3500 cm^{-1} における吸収ピークを含むフーリエ変換赤外スペクトログラムによって特徴づけられる塩酸塩結晶 - I であるか；又は、

前記酸付加塩は塩酸塩結晶 - I I であり、 667 , 727 , 757 , 882 , 969 , 1026 , 1039 , 1081 , 1109 , 1159 , 1199 , 1291 , 1365 , 1396 , 1439 , 1457 , 1478 , 1509 , 1545 , 1593 , 1611 , 1666 , 1729 , 2524 , 2550 , 2581 , 2684 , 2871 , 2934 , 2955 , 3010 , 3257 及び 3377 cm^{-1} における吸収ピークを含むフーリエ変換赤外スペクトログラムによって特徴づけられる、

40

請求項1に記載の酸付加塩。

【請求項5】

前記酸付加塩は、トシル酸塩結晶 - I であり、 231.51 ± 3 における吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴づけられる；又は、

前記酸付加塩は、マレイン酸塩結晶 - I であり、 116.28 ± 3 における吸熱ピー

50

クを含む示差走査熱量測定サーモグラムによって特徴づけられる、請求項 1 に記載の酸付加塩。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 の何れか 1 項に記載の酸付加塩又はその組み合わせを含み、任意選択により、薬学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント又はその組み合わせを更に含んでいてもよい医薬組成物。

【請求項 7】

組織又は器官線維化障害を予防し、治療し又は軽減するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 5 の何れか 1 項に記載の酸付加塩又はその組み合わせ或いは請求項 6 に記載の医薬組成物の使用。

10

【請求項 8】

前記組織又は器官線維化疾患は、間質性腎臓線維症、糸球体硬化症、肝線維症、肺線維症、特発性肺線維症、腹膜線維症、心筋線維症、皮膚線維症、術後癒着、前立腺肥大症、骨格筋線維症、強皮症、多発性硬化症、膵臓線維症、肝硬変、筋肉腫、神経線維腫、間質性肺線維症、糖尿病性腎症、アルツハイマー病又は血管線維症である、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 9】

組織又は器官線維化障害を予防し、治療し又は軽減するために使用するための請求項 1 ~ 5 の何れか 1 項に記載の酸付加塩若しくはその組み合わせ物。

【請求項 10】

20

前記の組織又は器官線維化疾患は、間質性腎臓線維症、糸球体硬化症、肝線維症、肺線維症、特発性肺線維症、腹膜線維症、心筋線維症、皮膚線維症、術後癒着、前立腺肥大症、骨格筋線維症、強皮症、多発性硬化症、膵臓線維症、肝硬変、筋肉腫、神経線維腫、間質性肺線維症、糖尿病性腎症、アルツハイマー病又は血管線維症である、請求項 9 に記載の酸付加塩若しくはその組み合わせ物。

【請求項 11】

組織又は器官線維化障害を予防し、治療し又は軽減するために使用するための請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記の組織又は器官線維化疾患は、間質性腎臓線維症、糸球体硬化症、肝線維症、肺線維症、特発性肺線維症、腹膜線維症、心筋線維症、皮膚線維症、術後癒着、前立腺肥大症、骨格筋線維症、強皮症、多発性硬化症、膵臓線維症、肝硬変、筋肉腫、神経線維腫、間質性肺線維症、糖尿病性腎症、アルツハイマー病又は血管線維症である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

この出願は、2016年7月27日に出願された中国特許出願第201610598745.1号の利益を主張し、その全てが参照により本明細書に援用される。

【発明の分野】

40

【0002】

本発明は、薬剤の分野に属し、2,6-ジメチルピリミドン誘導体の塩及びその使用に関し、具体的には、3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン(化合物I)の塩及びその使用に関し、更に該塩を含む医薬組成物に関する。該塩又は医薬組成物は、組織又は器官線維化障害を治療し及び予防するために使用される。本発明の化合物の塩は、結晶形、部分結晶形、多形又は非晶質であり得る。

【発明の背景】

【0003】

線維化は、器官又は組織中で、修復又は反応のために線維性結合組織を過度に形成するプ

50

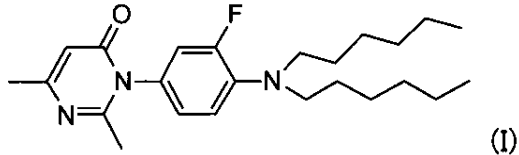
ロセスである。器官又は組織の僅かな線維化は線維症と呼ばれ、重度の線維症は、器官の癒痕を引き起こす組織の損傷の原因となり得る。組織線維化は、肺、肝臓、心臓及び腎臓等の組織内だけでなく、人体の全ての器官及び器官系内にも存在し、世界の約 1 / 3 の人が組織線維化及びそれに起因する器官不全で死亡している。

【 0 0 0 4 】

抗線維化効果を有する窒素複素環誘導体は特許出願 WO 2 0 1 4 0 1 2 3 6 0 及び CN 1 0 3 5 7 0 6 3 0 に開示されており、そこにおいて化合物 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン (化合物 I) は、ヒト又は動物における組織線維化障害を予防し又は治療することができる。

【 0 0 0 5 】

【 化 1 】



【 0 0 0 6 】

薬剤の多形は薬剤の研究で一般的な現象であり、それは薬剤の品質に影響を及ぼす重要な因子である。同じ薬剤の種々の結晶形は、著しく異なる外観、溶解度、融点、分解、生体利用効率等を有し、また、安定性、生体利用効率及び効能等への異なる効果も有する。したがって、薬剤の多形の問題は薬剤の研究において全面的に考慮されるべきである。

【 0 0 0 7 】

非晶質は物質多形現象の一形態であり、それは非晶質状態である。非晶質薬剤の種々の物理化学的性質及び臨床効果特性は、一般的な結晶薬剤のそれとはしばしば異なる。したがって、固形薬剤の多型の研究においては、非晶質物質についての深い議論もまた重要である。

【 発明の概要 】

【 0 0 0 8 】

アミノ化合物 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン (式 I で表される化合物) は淡黄色の油である。本化合物の安定性及び生体利用効率を改善するために、本発明では化合物 (I) の塩及びその結晶形について研究し、その結果として化合物 (I) の薬学的に許容され得る酸付加塩及びその組成物を提供する。本塩及び医薬組成物は、より優れた生体活性、より低い毒性及び非常に優れた安定性を有し、それによってより優れたドラッグビリティを有する。例えば、本塩及び医薬組成物はイヌにおいて優れた薬物動態特性及び / 又は低減した嘔吐の副作用を有する。

【 0 0 0 9 】

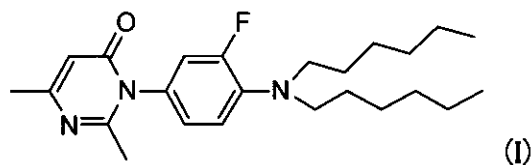
特に、本発明は化合物 (I) の酸付加塩及びその医薬組成物、並びに組織線維化障害を予防し、又は治療するための医薬の製造における本化合物の塩及び医薬組成物の使用に関する。本明細書に開示される酸付加塩は、結晶形、部分結晶形、多形又は非晶質であり得、他の側面において、本明細書に開示される酸付加塩は、水和物等の溶媒和物であり得る。

【 0 0 1 0 】

1 つの側面において、本発明は、化合物 (I)

【 0 0 1 1 】

【 化 2 】



10

20

30

40

50

【 0 0 1 2 】

の酸付加塩を提供する。

【 0 0 1 3 】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、無機酸塩又は有機酸塩である。

【 0 0 1 4 】

幾つかの他の実施形態において、本明細書に提供される無機酸塩は、塩酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、ピロ硫酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、過塩素酸塩、過硫酸塩、ヘミ硫酸塩、重硫酸塩、チオシアン酸塩、リン酸塩、ピロリン酸塩、メタリン酸塩又はその組み合わせである。

10

【 0 0 1 5 】

幾つかの他の実施形態において、本明細書に提供される有機酸塩は、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、安息香酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、ピルビン酸塩、メシル酸塩、エタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、クエン酸塩、4 - ニトロ安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩、リンゴ酸塩、プロピオール酸塩、2 - ブチン酸塩、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸塩、ビニル酢酸塩、酒石酸塩、L - 酒石酸塩、フマル酸塩、ヒドロキシエチレンスルホン酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、パモ酸塩、サリチル酸塩、ガラクトール酸、グルセプト酸塩、マンデル酸塩、1, 2 - エタンジスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、アジピン酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、ブチン - 1, 4 - 二酸塩、ヘキセン - 1, 4 - 二酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、エリソルビン酸塩、アスパラギン酸塩、L - アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、L - グルタミン酸塩、2 - フェノキシ安息香酸塩、2 - (4 - ヒドロキシベンゾイル)安息香酸塩、アセト酢酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ホウ酸塩、クロロ安息香酸塩、樟脳酸塩、イタコン酸塩、樟脳スルホン酸塩、レボ樟脳スルホン酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、スルファミン酸塩、ガラクトロン酸塩、シクロペンチルプロパン酸塩、ドデシル硫酸塩、アクリル酸塩、シピオン酸塩、グリセロリン酸塩、メトキシ安息香酸塩、ジグルコン酸塩、グルコン酸塩、ヘプチル酸塩、ヘキサン酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ピバリン酸塩、グルクロン酸塩、ラウリン酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、ラウリル硫酸塩、2 - アセトキシ安息香酸塩、ニコチン酸塩、桂皮酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ペクチン酸塩、ベンゼンジカルボン酸塩、グルタル酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、3 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、イソ酪酸塩、ピバリン酸塩、ピクリン酸塩、ステアリン酸塩、2, 2 - ジクロロ酢酸塩、アシル化アミノ酸塩、アルギン酸塩、4 - アセトアミドベンゼンスルホン酸塩、デカン酸塩、コール酸塩、カプリル酸塩、ペラルゴン酸塩、シクラミン酸塩、フタル酸塩、塩酸システイン塩、ソルビン酸塩、パモ酸塩、塩酸グリシン酸塩、ナフタレンジスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、二塩酸シスチン塩、ウンデカン酸塩、ポリ(ビニルスルホン酸塩)、スルホサリチル酸塩、フェニル酪酸塩、4 - ヒドロキシ酪酸塩、ポリ(ビニル硫酸塩)、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、吉草酸塩又はその組み合わせである。

20

30

40

【 0 0 1 6 】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)の塩酸塩結晶 - I であり、それは、2 で表して、 $3.68 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.88 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.30 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.20 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.67 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含む X 線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

【 0 0 1 7 】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)の塩酸塩結晶 - I であり、それは、2 で表して、 $3.68 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.88 \pm 0.2^\circ$ 、 $11.53 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.43 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.30 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.65 \pm 0.2^\circ$ 、

50

2° , 19.43 ± 0.2° , 21.83 ± 0.2° , 22.20 ± 0.2° , 22.90 ± 0.2° , 25.51 ± 0.2° , 26.67 ± 0.2° におけるピークを含むX線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

【0018】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)の塩酸塩結晶-Iであり、それは、2 で表して、3.68 ± 0.2° , 7.25 ± 0.2° , 10.88 ± 0.2° , 11.53 ± 0.2° , 12.43 ± 0.2° , 12.74 ± 0.2° , 13.63 ± 0.2° , 14.47 ± 0.2° , 14.77 ± 0.2° , 15.23 ± 0.2° , 16.82 ± 0.2° , 17.30 ± 0.2° , 17.65 ± 0.2° , 18.16 ± 0.2° , 19.43 ± 0.2° , 20.19 ± 0.2° , 21.41 ± 0.2° , 21.83 ± 0.2° , 22.20 ± 0.2° , 22.90 ± 0.2° , 23.28 ± 0.2° , 23.79 ± 0.2° , 24.13 ± 0.2° , 24.64 ± 0.2° , 24.99 ± 0.2° , 25.51 ± 0.2° , 25.97 ± 0.2° , 26.67 ± 0.2° , 27.30 ± 0.2° , 27.73 ± 0.2° , 28.86 ± 0.2° , 29.33 ± 0.2° , 29.88 ± 0.2° , 31.02 ± 0.2° , 31.81 ± 0.2° , 32.39 ± 0.2° , 32.83 ± 0.2° , 34.05 ± 0.2° , 34.48 ± 0.2° , 35.69 ± 0.2° , 36.56 ± 0.2° , 37.07 ± 0.2° , 37.83 ± 0.2° におけるピークを含むX線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

10

【0019】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)の塩酸塩結晶-Iであり、それは、実質的に図1に示すとおりX線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

20

【0020】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)の塩酸塩結晶-Iであり、それは、606, 656, 721, 756, 819, 878, 911, 964, 981, 1028, 1078, 1101, 1117, 1153, 1166, 1198, 1215, 1265, 1290, 1343, 1366, 1397, 1435, 1455, 1464, 1512, 1538, 1592, 1616, 1633, 1665, 1694, 1738, 1822, 1957, 2342, 2355, 2555, 2724, 2754, 2857, 2930, 2956, 3024, 3046, 3183, 3256, 3324, 3374, 3419, 3432, 3453, 3459, 3479, 3493及び3500 cm⁻¹における吸収ピークを含むフーリエ変換赤外スペクトログラムによってキャラクタライズされ、吸収ピークは±2 cm⁻¹の誤差を有する。

30

【0021】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)の塩酸塩結晶-Iであり、それは、実質的に図2に示すとおりフーリエ変換赤外スペクトログラムによってキャラクタライズされる。

【0022】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)の塩酸塩結晶-IIであり、それは、2 で表して、6.12 ± 0.2° , 8.83 ± 0.2° , 15.56 ± 0.2° , 19.69 ± 0.2° , 25.24 ± 0.2° , 26.35 ± 0.2° におけるピークを含むX線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

40

【0023】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)の塩酸塩結晶-IIであり、それは、2 で表して、6.12 ± 0.2° , 8.83 ± 0.2° , 12.27 ± 0.2° , 13.97 ± 0.2° , 15.56 ± 0.2° , 16.51 ± 0.2° , 17.24 ± 0.2° , 18.48 ± 0.2° , 19.69 ± 0.2° , 22.68 ± 0.2° , 25.24 ± 0.2° , 26.35 ± 0.2° におけるピークを含むX線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

50

【0024】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)の塩酸塩結晶-IIであり、それは、 2° で表して、 $6.12 \pm 0.2^\circ$, $8.83 \pm 0.2^\circ$, $12.27 \pm 0.2^\circ$, $13.54 \pm 0.2^\circ$, $13.80 \pm 0.2^\circ$, $13.97 \pm 0.2^\circ$, $15.56 \pm 0.2^\circ$, $16.51 \pm 0.2^\circ$, $17.24 \pm 0.2^\circ$, $18.48 \pm 0.2^\circ$, $19.69 \pm 0.2^\circ$, $21.81 \pm 0.2^\circ$, $22.68 \pm 0.2^\circ$, $23.80 \pm 0.2^\circ$, $24.70 \pm 0.2^\circ$, $25.24 \pm 0.2^\circ$, $25.72 \pm 0.2^\circ$, $26.35 \pm 0.2^\circ$, $26.66 \pm 0.2^\circ$, $27.17 \pm 0.2^\circ$, $27.50 \pm 0.2^\circ$, $28.12 \pm 0.2^\circ$, $29.03 \pm 0.2^\circ$, $30.43 \pm 0.2^\circ$, $31.03 \pm 0.2^\circ$, $31.56 \pm 0.2^\circ$, $37.58 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

10

【0025】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)の塩酸塩結晶-IIであり、それは、実質的に図3に示すとおりX線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

【0026】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)の塩酸塩結晶-IIであり、それは、 667 , 727 , 757 , 882 , 969 , 1026 , 1039 , 1081 , 1109 , 1159 , 1199 , 1291 , 1365 , 1396 , 1439 , 1457 , 1478 , 1509 , 1545 , 1593 , 1611 , 1666 , 1729 , 2524 , 2550 , 2581 , 2684 , 2871 , 2934 , 2955 , 3010 , 3257 及び 3377 cm^{-1} における吸収ピークを含むフーリエ変換赤外スペクトログラムによってキャラクタライズされ、吸収ピークは $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ の誤差を有する。

20

【0027】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)の塩酸塩結晶-IIであり、それは、実質的に図4に示すとおりフーリエ変換赤外スペクトログラムによってキャラクタライズされる。

【0028】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)の塩酸塩結晶-IIIであり、それは、 2° で表して、 $3.46 \pm 0.2^\circ$, $10.25 \pm 0.2^\circ$, $13.62 \pm 0.2^\circ$, $17.26 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

30

【0029】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)の塩酸塩結晶-IIIであり、それは、 2° で表して、 $3.46 \pm 0.2^\circ$, $10.25 \pm 0.2^\circ$, $13.62 \pm 0.2^\circ$, $17.26 \pm 0.2^\circ$, $20.56 \pm 0.2^\circ$, $24.10 \pm 0.2^\circ$, $26.44 \pm 0.2^\circ$, $26.66 \pm 0.2^\circ$, $27.35 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

【0030】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)の塩酸塩結晶-IIIであり、それは、 2° で表して、 $3.46 \pm 0.2^\circ$, $6.80 \pm 0.2^\circ$, $10.25 \pm 0.2^\circ$, $11.51 \pm 0.2^\circ$, $11.93 \pm 0.2^\circ$, $12.77 \pm 0.2^\circ$, $13.62 \pm 0.2^\circ$, $14.77 \pm 0.2^\circ$, $17.26 \pm 0.2^\circ$, $18.95 \pm 0.2^\circ$, $19.83 \pm 0.2^\circ$, $20.56 \pm 0.2^\circ$, $21.64 \pm 0.2^\circ$, $22.57 \pm 0.2^\circ$, $23.09 \pm 0.2^\circ$, $24.10 \pm 0.2^\circ$, $26.44 \pm 0.2^\circ$, $26.66 \pm 0.2^\circ$, $27.35 \pm 0.2^\circ$, $28.41 \pm 0.2^\circ$, $29.09 \pm 0.2^\circ$, $30.50 \pm 0.2^\circ$, $31.67 \pm 0.2^\circ$, $34.16 \pm 0.2^\circ$, $37.13 \pm 0.2^\circ$, $39.38 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

40

【0031】

50

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物（Ⅰ）の塩酸塩結晶 - III であり、それは、実質的に図 12 に示すとおり X 線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

【0032】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物（Ⅰ）の硫酸塩結晶 - I であり、それは、2 で表して、 $3.35 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.61 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.50 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.43 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含む X 線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

【0033】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物（Ⅰ）の硫酸塩結晶 - I であり、それは、2 で表して、 $3.35 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.61 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.20 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.50 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.03 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.43 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.19 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含む X 線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

10

【0034】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物（Ⅰ）の硫酸塩結晶 - I であり、それは、2 で表して、 $3.35 \pm 0.2^\circ$ 、 $6.61 \pm 0.2^\circ$ 、 $7.89 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.90 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.45 \pm 0.2^\circ$ 、 $12.74 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.20 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.86 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.22 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.50 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.87 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.30 \pm 0.2^\circ$ 、 $18.40 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.03 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.43 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.65 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.56 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.87 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.43 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.74 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.19 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.45 \pm 0.2^\circ$ 、 $23.80 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.60 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.29 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.90 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.07 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.40 \pm 0.2^\circ$ 、 $27.26 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.22 \pm 0.2^\circ$ 、 $28.47 \pm 0.2^\circ$ 、 $30.82 \pm 0.2^\circ$ 、 $31.75 \pm 0.2^\circ$ 、 $33.80 \pm 0.2^\circ$ 、 $34.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $36.77 \pm 0.2^\circ$ 、 $37.30 \pm 0.2^\circ$ 、 $39.02 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含む X 線粉末回折パターンを有することによってキャラクタライズされる。

20

【0035】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物（Ⅰ）の硫酸塩結晶 - I であり、それは、実質的に図 5 に示すとおり X 線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

30

【0036】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物（Ⅰ）の硫酸塩非晶質であり、それは、実質的に図 6 に示すとおり X 線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

【0037】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物（Ⅰ）のトシル酸塩結晶 - I であり、それは、2 で表して、 $6.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.74 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.08 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.32 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.17 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.99 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含む X 線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

40

【0038】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物（Ⅰ）のトシル酸塩結晶 - I であり、それは、2 で表して、 $6.55 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.74 \pm 0.2^\circ$ 、 $13.96 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.18 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.44 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.83 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.08 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.31 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.32 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.17 \pm 0.2^\circ$ 、 $22.99 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.83 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含む X 線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

【0039】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物（Ⅰ）のトシル酸

50

塩結晶 - Iであり、それは、 2° で表して、 $6.55 \pm 0.2^\circ$, $8.18 \pm 0.2^\circ$, $8.68 \pm 0.2^\circ$, $9.37 \pm 0.2^\circ$, $9.60 \pm 0.2^\circ$, $9.97 \pm 0.2^\circ$, $10.80 \pm 0.2^\circ$, $11.05 \pm 0.2^\circ$, $12.80 \pm 0.2^\circ$, $13.18 \pm 0.2^\circ$, $13.74 \pm 0.2^\circ$, $13.96 \pm 0.2^\circ$, $15.48 \pm 0.2^\circ$, $16.41 \pm 0.2^\circ$, $17.18 \pm 0.2^\circ$, $17.44 \pm 0.2^\circ$, $17.87 \pm 0.2^\circ$, $18.18 \pm 0.2^\circ$, $18.97 \pm 0.2^\circ$, $19.83 \pm 0.2^\circ$, $20.08 \pm 0.2^\circ$, $20.31 \pm 0.2^\circ$, $20.95 \pm 0.2^\circ$, $21.32 \pm 0.2^\circ$, $22.17 \pm 0.2^\circ$, $22.47 \pm 0.2^\circ$, $22.99 \pm 0.2^\circ$, $23.79 \pm 0.2^\circ$, $24.02 \pm 0.2^\circ$, $24.86 \pm 0.2^\circ$, $25.44 \pm 0.2^\circ$, $26.27 \pm 0.2^\circ$, $26.83 \pm 0.2^\circ$, $27.32 \pm 0.2^\circ$, $27.65 \pm 0.2^\circ$, $28.10 \pm 0.2^\circ$, $29.06 \pm 0.2^\circ$, $30.39 \pm 0.2^\circ$, $30.87 \pm 0.2^\circ$, $31.57 \pm 0.2^\circ$, $32.04 \pm 0.2^\circ$, $33.18 \pm 0.2^\circ$, $36.87 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

10

【0040】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)のトシル酸塩結晶 - Iであり、それは、実質的に図7に示すとおりのピークを含むX線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

【0041】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)のトシル酸塩結晶 - Iであり、それは、 231.51 ± 3 における吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムによってキャラクタライズされる。

20

【0042】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)のトシル酸塩結晶 - Iであり、実質的に図8に示すと通りの示差走査熱量測定サーモグラムによってキャラクタライズされる。

【0043】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)のトシル酸塩非晶質であり、それは、実質的に図9に示すと通りのX線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

30

【0044】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)のマレイン酸塩結晶 - Iであり、それは、 2° で表して、 $4.10 \pm 0.2^\circ$, $16.33 \pm 0.2^\circ$, $20.45 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

【0045】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)のマレイン酸塩結晶 - Iであり、それは、 2° で表して、 $4.10 \pm 0.2^\circ$, $8.16 \pm 0.2^\circ$, $16.33 \pm 0.2^\circ$, $17.72 \pm 0.2^\circ$, $20.45 \pm 0.2^\circ$, $21.58 \pm 0.2^\circ$, $24.63 \pm 0.2^\circ$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

40

【0046】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)のマレイン酸塩結晶 - Iであり、それは、 2° で表して、 $4.10 \pm 0.2^\circ$, $8.01 \pm 0.2^\circ$, $8.16 \pm 0.2^\circ$, $12.23 \pm 0.2^\circ$, $13.94 \pm 0.2^\circ$, $14.31 \pm 0.2^\circ$, $15.32 \pm 0.2^\circ$, $16.33 \pm 0.2^\circ$, $16.82 \pm 0.2^\circ$, $17.72 \pm 0.2^\circ$, $18.38 \pm 0.2^\circ$, $18.39 \pm 0.2^\circ$, $19.14 \pm 0.2^\circ$, $19.77 \pm 0.2^\circ$, $20.45 \pm 0.2^\circ$, $20.95 \pm 0.2^\circ$, $21.58 \pm 0.2^\circ$, $22.34 \pm 0.2^\circ$, $23.87 \pm 0.2^\circ$, $24.63 \pm 0.2^\circ$, $25.56 \pm 0.2^\circ$, $26.43 \pm 0.2^\circ$, $27.51 \pm 0.2^\circ$, 28.24 ± 0.2

50

$^{\circ}$, $28.78 \pm 0.2^{\circ}$, $29.62 \pm 0.2^{\circ}$, $30.13 \pm 0.2^{\circ}$, $30.93 \pm 0.2^{\circ}$, $33.01 \pm 0.2^{\circ}$, $35.58 \pm 0.2^{\circ}$, $37.37 \pm 0.2^{\circ}$ におけるピークを含むX線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

【0047】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)のマレイン酸塩結晶-Iであり、それは、実質的に図10に示すとおりX線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。

【0048】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)のマレイン酸塩結晶-Iであり、それは、 116.28 ± 3 における吸熱ピークを含む示差走査熱量測定サーモグラムによってキャラクタライズされる。

10

【0049】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される酸付加塩は、化合物(I)のマレイン酸塩結晶-Iであり、それは、実質的に図11に示すとおり示差走査熱量測定サーモグラムによってキャラクタライズされる。

【0050】

1つの側面において、本発明は、化合物(I)の何れか1種の酸付加塩又はその組み合わせを含む医薬組成物も提供する。任意に、医薬組成物は、薬学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント又はその組み合わせを更に含む。幾つかの実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物中の酸付加塩は、何れか1種の結晶形態であり得、具体的には何れかの結晶形、非晶質又はその組み合わせであり得る。幾つかの実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物は、化合物(I)の何れか1種の酸付加塩、又は本明細書に提供される何れか1種の結晶形若しくは非晶質、或いは塩、結晶形又は非晶質の何れか1種の混合物を含む。

20

【0051】

他の側面において、本発明は、医薬の製造における化合物(I)の酸付加塩又はその組み合わせ或いは医薬組成物の使用も提供し、前記医薬は、ヒト又は動物における組織又は器官線維化障害を予防し、治療し又は軽減するために用いられる。更に、前記使用は、本明細書に提供される酸付加塩又は医薬組成物の治療有効量を罹患体又は動物に投与することを含む。

30

【0052】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される組織又は器官線維化障害は、間質性腎臓線維症、糸球体硬化症、肝線維症、肺線維症、腹膜線維症、心筋線維症、皮膚線維症、術後癒着、前立腺肥大症、骨格筋線維症、強皮症、多発性硬化症、膵臓線維症、肝硬変、筋肉腫、神経線維腫、間質性肺線維症、糖尿病性腎症、アルツハイマー病又は血管線維症である。

【0053】

幾つかの他の実施形態において、本明細書に提供される肺線維症は、特発性肺線維症(IPF)を含む。

【0054】

幾つかの他の実施形態において、本明細書に提供される術後癒着は、癒痕治療である。

40

【0055】

本発明は、医薬の製造における化合物(I)の酸付加塩又はその組み合わせ或いは医薬組成物の使用にも関し、前記医薬は、罹患体における糖尿病性腎症又はアルツハイマー病を予防し、治療し又は軽減するために使用される。

【0056】

他の側面において、本発明は、本明細書に提供される酸付加塩又はその組み合わせ或いは医薬組成物の治療有効量を罹患体に投与することを含む、罹患体における組織又は器官線維化障害を予防し、治療し又は軽減する方法に関する。

【0057】

50

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される組織又は器官線維化障害は、間質性腎臓線維症、糸球体硬化症、肝線維症、肺線維症、腹膜線維症、心筋線維症、皮膚線維症、術後癒着、前立腺肥大症、骨格筋線維症、強皮症、多発性硬化症、膵臓線維症、肝硬変、筋肉腫、神経線維腫、間質性肺線維症、糖尿病性腎症、アルツハイマー病又は血管線維症である。

【 0 0 5 8 】

幾つかの他の実施形態において、本明細書に提供される肺線維症は、特発性肺線維症（ I P F ）を含む。

【 0 0 5 9 】

幾つかの他の実施形態において、本明細書に提供される術後癒着は、癒痕治癒である。

10

【 0 0 6 0 】

他の側面における本発明は、組織又は器官線維化障害を予防し、治療し又は軽減することにおける使用のための化合物（ I ）の酸付加塩又はその組み合わせ或いは医薬組成物にも関する。

【 0 0 6 1 】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される組織又は器官線維化疾患は、間質性腎臓線維症、糸球体硬化症、肝線維症、肺線維症、腹膜線維症、心筋線維症、皮膚線維症、術後癒着、前立腺肥大症、骨格筋線維症、強皮症、多発性硬化症、膵臓線維症、肝硬変、筋肉腫、神経線維腫、間質性肺線維症、糖尿病性腎症、アルツハイマー病又は血管線維症である。

20

【 0 0 6 2 】

幾つかの他の実施形態において、本明細書に提供される肺線維症は、特発性肺線維症（ I P F ）を含む。

【 0 0 6 3 】

幾つかの他の実施形態において、本明細書に提供される術後癒着は、癒痕治癒である。

【 0 0 6 4 】

他の側面において、本発明は、本明細書に提供される化合物（ I ）の酸付加塩及びその結晶形を調製する方法にも関する。

【 0 0 6 5 】

本明細書に提供される酸付加塩の結晶形は、幾つかの通常の方法によって調製することが可能であり、幾つかの本明細書に提供される結晶形は結晶転移によっても得ることができる。

30

【 0 0 6 6 】

本明細書に提供される非晶質は、噴霧乾燥により得ることができる。噴霧乾燥によって得られる非晶質の収率は、装置の吸気温度又は空気吹出口温度、或いは噴霧プロセスの間のシステム圧力等、及び装置のモデルに関連する装置の吸気温度又は空気吹出口温度、或いは噴霧プロセス中のシステム圧力、使用した溶媒及び他の因子等のような幾つかの因子によって影響を受ける。

【 0 0 6 7 】

本明細書に提供される塩を調製するための方法に用いられる溶媒は特に制限されず、ある程度原料を溶解することができ、且つその特性に影響を与えない限り、何れもの溶媒も本発明に含まれる。加えて、本分野における多くの類似の改変、同じものへの置換、又は本明細書に記載の溶媒の同等物、溶媒の組み合わせ及び異なる割合での溶媒の組み合わせの全てが、本発明に含まれるものとみなされる。何れもの反応工程において用いられる最適な溶媒が本明細書に開示される。

40

【 0 0 6 8 】

本明細書に提供される塩の調製試験が例に詳述される。それと同時に、本発明は、塩の活性試験（例えば、薬物動態学試験）、溶解度試験、安定性試験及び吸湿性試験等を提供する。その結果から、本明細書に開示される塩は優れた生物学的活性（例えば、優れた薬物動態学的特性）、優れた溶解度、高い安定性を有し、薬学において好適であることが分か

50

る。

【0069】

ここで、吸湿性の特徴の説明及び吸湿性の重量増加の定義（中国薬局方2015年版 付録9103 薬剤吸湿性の指針、実験条件：25 ± 1 ， 80% ± 2% 相対湿度）は、次の表の通りに記載される。

【表A】

表 A: 吸湿性の特徴の説明及び吸湿性の重量増加の定義

吸湿特性	吸湿による重量増加
潮解	十分な水を吸収して液体を生成する
非常に吸湿性	15%より多い
吸湿性	15%以下、2%より多い
やや吸湿性	2%以下、0.2%より多い
吸湿性なし又はほとんど吸湿性なし	0.2%以下

10

【0070】

本明細書に提供される塩が高湿に影響されて潮解することは容易ではなく、その特性は長期保存に好都合である。

【0071】

本明細書に提供される塩及び医薬組成物は、毒性が少ない。本発明者らは、塩酸塩又はその医薬組成物は、イヌにおいて例えば嘔吐等の毒性が少ないことを見出した。

20

【0072】

定義及び一般的な用語

別段定義しない限り、本明細書で用いられる全ての技術的及び科学的用語は、本発明が属する分野の当業者によって共通に理解されるものと同じ意味を持つ。本明細書で言及された全ての特許及び刊行物は、参照によってその全てが含まれる。本明細書に記載されているものと類似又は同等の何れもの方法及び材料を本発明の実施又は試験に使用することができるが、以下に好ましい方法、設備及び材料を記載する。

【0073】

「薬学的に許容され得る酸付加塩」は、本発明の化合物（I）と、本明細書に記載した種々の有機酸塩及び無機酸塩を含むがそれらに限定されない薬学的に許容され得る無毒の酸とから生成する塩をいう。

30

【0074】

「化合物（I）の酸付加塩」は、化合物（I）（遊離塩基）と、本明細書に記載した塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、マレイン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、メシル酸塩等を含むがこれらに限定されない種々の適切な有機酸塩及び無機酸塩の一つとから生成される塩をいう。ここで、「化合物（I）の酸付加塩」は、非晶質形又は結晶形を含み、溶媒和物（例えば、水和物）を含み、そして塩の多形も含む。例えば、化合物（I）の塩酸塩は、塩の非晶質形、種々の結晶形、種々の溶媒和物、種々の水和物、及び多形も含む。

40

【0075】

「結晶」又は「結晶形」は、高度に規則的な化学構造を有する固体をいい、限定されるものではないが、化合物の単一成分及び多成分結晶、及びノ又は多形体、溶媒和物、水和物、クラスレート、共結晶、塩、塩の溶媒和物、塩の水和物を含む。物質の結晶形は、当技術分野で知られている多くの方法によって得ることが可能である。そのような方法は、限定されるものではないが、熔融結晶化、熔融冷却、溶媒結晶化、例えば、ナノボア又は毛細管内のような限定された空間内での結晶化、例えば、ポリマー上のような表面又は型板上での結晶化、例えば、共結晶カウンター分子のような添加剤の存在下での結晶化、脱溶媒和、脱水、急速な蒸発、急冷、徐冷、蒸気拡散、昇華、反応晶析、逆溶剤の添加、研削

50

及び溶剤滴下研削を含む。

【 0 0 7 6 】

「非晶質」又は「非晶質形」は、三次元空間に非周期的に配置されている粒子（例えば、分子、原子、イオン）によって生成する物質をいい、鋭いピークのない拡散されたX線粉末回折パターンによってキャラクタライズされる。非晶質は固体物質の特殊な物理的形態であり、非晶質の物質の一部における規則的な構造特性は、非晶質の物質と結晶物質との間に無数の結合が存在することを意味する。非晶質の物質は、当該技術分野で知られている多くの方法によって得ることができる。それらの方法は、限定されるものではないが、急速冷凍法、逆溶剤凝集法、ボールミル粉碎法、噴霧乾燥法、凍結乾燥法、湿式造粒法及び固体分散技術等を含む。

10

【 0 0 7 7 】

用語「溶媒」は、物質（典型的には液体）であって、他の物質（典型的には固体）を完全に又は部分的に溶解することができる物質をいう。本明細書で使用される溶媒は、限定されるものではないが、水、酢酸、アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、エタノール、酢酸エチル、ブタノール、tert-ブタノール、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、ホルムアミド、ギ酸、ヘプタン、ヘキサン、イソプロパノール、メタノール、メチルエチルケトン、メシチレン、ニトロメタン、ポリエチレングリコール、プロパノール、ピリジン、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン、その混合物等を含む。

20

【 0 0 7 8 】

用語「逆溶剤」は、生成物（又は生成物の前駆体）の、溶媒からの析出を促進する流体をいう。逆溶剤は、低温ガス、或いは化学反応を介して析出を促進する流体、又は溶媒中の生成物の溶解度を低下させる流体を含み得る。それは、溶媒と同じ液体であるが異なる温度のものであってもよく、又は溶媒とは異なる液体であってもよい。

【 0 0 7 9 】

用語「溶媒和物」は、本明細書で用いられるとき、表面上、格子内、又は表面上及び格子内に、溶媒、例えば、水、酢酸、アセトン、アセトニトリル、ベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、エタノール、酢酸エチル、ブタノール、tert-ブタノール、N,N-ジメチルアセトアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、ホルムアミド、ギ酸、ヘプタン、ヘキサン、イソプロパノール、メタノール、メチルエチルケトン、1-メチル-2-ピロリドン、メシチレン、ニトロメタン、ポリエチレングリコール、プロパノール、ピリジン、テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン及びその混合物等を有することを意味する。溶媒和物の具体的な例は水和物であり、ここでは、表面上、格子内、又は表面上及び格子内の溶媒は水である。水和物は、物質の表面上、格子内、又は表面上及び格子内に水以外の溶媒を有していてもよいし、有していなくてもよい。

30

【 0 0 8 0 】

結晶形又は非晶質は、X線粉末回折(XRPD)、赤外分光法(IR)、融点法、示差走査熱量測定(DSC)、熱重量分析(TGA)、核磁気共鳴法、ラマン分光法、X線単結晶回折、溶液熱量測定、走査型電子顕微鏡(SEM)、定量分析、溶解度、溶解速度等の複数の技術的方法によって同定することができる。

40

【 0 0 8 1 】

結晶形における変化、結晶性、結晶構造状態等のような幾つかの情報は、結晶形を同定するために用いられる通常の方法であるX線粉末回折(XRPD)の検出によって得ることができる。XRPDパターンのピークの位置は主に結晶構造に依存し、実験の詳細に対して比較的無感応であり、相対的なピークの高さは試料の調製及び器具の幾何学的形状に関連する多くの因子に依存する。従って、幾つかの実施形態において、本明細書に開示される結晶形は、特定の位置に幾つかのピークを有するX線粉末回折パターンによりキャラクタライズされ、それは本発明の添付の図面に示されるXRPDパターンと実質的に同じで

50

ある。それと同時にXRPDパターンにおける2θの測定値は、幾らかの実験誤差を有し得、例えば、XRPDパターンにおける2θの測定値は異なる器具及び異なる試料のためにわずかに異なり得る。従って、2θの値は絶対的なものではない。実験用の器具の状態に従うと、回折ピークの2θにおける許容誤差は、±0.2°である。

【0082】

示差走査熱量測定(DSC)は、試料と、不活性な基準化合物(通常はAl₂O₃)との間のエネルギーの差異を温度の関数として測定するために使用される技術であり、それはプログラム制御下での規則的な加熱又は冷却によって実行される。DSCサーモグラムの吸熱ピークの高さは、試料の調製及び器具の幾何学的形状に関連する多くの因子に依存し、ピークの位置は実験の詳細に対して比較的無感応である。従って、幾つかの実施形態において、本明細書に開示される結晶形は特定の位置に幾つかのピークを有するDSCサーモグラムによってキャラクタライズされ、それは本発明の添付の図面に示されるDSCサーモグラムと実質的に同じである。それと同時にDSCサーモグラムは、幾らかの実験誤差を有し得、例えば、DSCサーモグラムのピークの位置及びピーク値は異なる器具及び異なる試料のためにわずかに異なり得る。従って、DSCサーモグラムにおけるピークの位置及びピーク値は絶対的なものではない。本明細書に開示される実験用の器具の状態に従うと、吸熱ピークの許容誤差は±3°である。

10

【0083】

示差走査熱量測定(DSC)は、結晶形において結晶転移又は混粒現象があるかどうかの検出及び分析においても使用される。

20

【0084】

同じ化学組成を有する固体は、通常、異なる熱力学的条件下で、異なる結晶構造を有する多形体(又はバリエーションと呼ばれる)を生成し、この現象は、多形又は多相と呼ばれる。温度及び圧力の条件が変わるとき、バリエーション間での変化があり得、それは結晶転移と呼ばれる。力学、電気学、磁気学等の結晶形の性質は、結晶転移によって大きく変化した。転移温度が測定可能な範囲内である場合、結晶転移の過程は示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムに観察され得、それはこの転移を反映する吸熱ピーク及びそれぞれ転移の前後で異なる結晶形の特徴的な吸熱ピークである2以上の吸熱ピークを有するDSCサーモグラムによってキャラクタライズされる。

【0085】

熱重量分析(TGA)は、プログラム制御下で温度の関数としての物質の量的変化を決定するための技術であり、結晶における溶媒損失又は試料の昇華及び解離の過程を検出するのに適しており、前記検出の結果の分析によって、結晶中に含まれている結晶水及び結晶溶媒の状態を推測することができる。TGA曲線に表される特質変化は、試料の調製及び器具に関連する多くの因子に依存し、TGAによって検出される量的変化は、異なる器具及び異なる試料のためにわずかに異なり得る。本発明の非晶質形は、TGA検出の重量減少が1.75%から4.10%までの範囲であることを特徴とする。本明細書に開示される実験用の器具の状態に従うと、特質変化の許容誤差は±0.1%である。

30

【0086】

ラマン分光法は、1つの系で、分子の振動モード及び回転モード、並びに他の低周波モードを研究するために使用される分光光度法である。同じ分子の異なる空間構造は、異なるラマン活性を有する。従って、ラマン分光法は、結晶形又は非晶質の決定及び同定のために用いられ得る。ラマン分光法のピークの位置は、主に物質の構造に関連し、実験の詳細に対して比較的無感応であり、ピークの強度は試料の調製及び器具のような因子に依存する。従って、本明細書に開示される結晶形又は非晶質は、特定の位置に特徴的なピークを有するラマンスペクトログラムによってキャラクタライズされ、それは本発明の添付の図面に示されるラマンスペクトログラムと実質的に同じである。それと同時にラマンスペクトログラムは、幾らかの実験誤差を有し得、ラマンスペクトログラムのピークの位置及びピーク値は、異なる器具及び異なる試料のためにわずかに異なり得る。従って、ラマンスペクトログラムにおけるピークの位置及びピーク値は絶対的なものではない。本明細書に

40

50

開示される実験用の器具の状態に従うと、吸収ピークの許容誤差は $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ である。

【0087】

同じ分子の異なる空間構造における特定の化学結合の結合長さ及び結合角は異なり、それが分子の振動・回転遷移のエネルギーレベルの相違、及び対応する赤外分光法の、吸収帯の周波数、ピーク形状、ピークの位置、ピーク強度等の主な特徴における相違を引き起こし、それ故、赤外分光法は薬剤の多形の研究に用いられ得る。本明細書に開示される結晶形又は非晶質は、特定の位置に特徴的なピークを有するフーリエ赤外（FT-IR）スペクトログラムによってキャラクタライズされ、それは本発明の添付の図面に示されるフーリエ赤外スペクトログラムと実質的に同じである。それと同時にラマンスペクトログラムは、幾らかの実験誤差を有し得、ラマンスペクトログラムのピークの位置及びピーク値は、異なる器具及び異なる試料のためにわずかに異なり得る。従って、ラマンスペクトログラムにおけるピークの位置及びピーク値は絶対的なものではない。本明細書に開示される実験用の器具の状態に従うと、吸収ピークの許容誤差は $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ である。

10

【0088】

本明細書で用いられる場合、X線粉末回折パターン 2θ の値は度（°）である。

【0089】

用語「実質的に図に示すとおり」は、図に示されたピークの少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%を有するX線粉末回折（XRPD）パターン、又は示差走査熱量測定（DSC）サーモグラム、又はラマンスペクトログラム、又は赤外スペクトログラムをいう。

20

【0090】

図に提供されたスペクトル及びノ又はデータについて言及する場合には、用語「ピーク」は、当業者が認識するであろう、バックグラウンドノイズに起因しない特徴をいう。

【0091】

本明細書で言及される3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オンの酸付加塩の種々の新規結晶形は、実質的に純粋な結晶形で存在する。

【0092】

本明細書で言及される3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オンの酸付加塩の非晶質は、噴霧乾燥法によって調製される。

30

【0093】

用語「実質的に純粋」は、1種以上の他の結晶形を実質的に含まない結晶形をいい、即ち、前記結晶形は、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約93%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%、少なくとも約99.5%、少なくとも約99.6%、少なくとも約99.7%、少なくとも約99.8%、又は少なくとも約99.9%の純度を有するか、又は前記結晶形は、他の結晶形を含み、前記他の結晶形の総体積又は総重量における割合は、20%未満、10%未満、5%未満、3%未満、1%未満、0.5%未満、0.1%未満、又は0.01%未満である。

40

【0094】

用語「実質的に含まない」は、1種以上の他の結晶形の総体積又は総重量における割合が、20%未満、10%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、1%未満、0.5%未満、0.1%未満、又は0.01%未満であることをいう。

【0095】

XRPDパターンにおける用語「相対強度」（又は「相対高さ」）は、100%とみなされるX線粉末回折（XRPD）パターンにおける最も強いピークの強度に対するピークの強度をいう。

【0096】

50

本発明の文脈において用いられる場合、単語「約」が用いられているかどうかにかかわらず、それは与えられた値又は範囲の10%以内、好ましくは5%以内及び特に1%以内を意味する。或いは、用語「約」は、当業者にとって許容可能な平均の標準誤差の範囲内にあることを意味する。値Nを有する数値が開示される時はいつでも、 $N + / - 1\%$ 、 $N + / - 2\%$ 、 $N + / - 3\%$ 、 $N + / - 5\%$ 、 $N + / - 7\%$ 、 $N + / - 8\%$ 又は $N + / - 10\%$ の範囲内の値を有する何れもの数値が具体的に開示され、ここで、「+ / -」は、プラス又はマイナスをいう。

【0097】

本明細書に記載される場合、「室温」は、約10 から約40 までの温度をいう。幾つかの実施形態において「室温」は、約20 から約30 であり、他の実施形態において、「室温」は、20 、22.5 、25 、27.5 等をいう。

10

【0098】

本発明の化合物の酸付加塩の組成物、調製、投与及び使用

本発明の医薬組成物の特徴は、化合物(I)の酸付加塩と、薬学的に許容され得る担体、アジュバント又は賦形剤とを含む。本発明の医薬組成物中の化合物の酸付加塩の量は、組織又は器官線維化障害を効果的及び検出可能に治療し、又は軽減することができるものである。

【0099】

上に記載したように、本明細書に開示した薬学的に許容され得る組成物は、本明細書で使用されるとき、所望の個々の投与形態に適したあらゆる溶媒、希釈剤、又は他の液状ビヒクル、分散若しくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤若しくは乳化剤、防腐剤、固体結合剤、潤滑剤等を含む、薬学的に許容され得る担体、アジュバント、又は賦形剤を更に含む。次の文献：Remington: Troy et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., 2005, Lippincott Williams & Wilkins, フィラデルフィア、及びSwarbrick et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. 1988-1999, Marcel Dekker, ニューヨーク(これらの両方が参照によってその全てが本明細書に援用される)に記載されているように、薬学的に許容され得る組成物を製剤化する上で使用される種々の担体及びその調製のための知られた技術を開示している。何れかの望ましくない生物学的な影響を生じるか、又は薬学的に許容され得る組成物の何れかの他の成分と有害な方式で相互作用すること等により、何れかの通常の担体媒体が本明細書に開示した化合物と不適合である場合を除いて、その使用が本発明の範囲内であることが企図されている。

20

30

【0100】

薬学的に許容され得る担体として役立つ物質のいくつかの非限定的な例は、イオン交換体；アルミニウム；ステアリン酸アルミニウム；レシチン；血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン；緩衝物質、例えばホスファート；グリシン；ソルピン酸；ソルピン酸カリウム；飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物；水；塩又は電解質、例えばプロタミン硫酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム及び亜鉛塩；コロイダルシリカ；三ケイ酸マグネシウム；ポリビニルピロリドン；ポリアクリレート；ワックス；ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー；羊毛脂；糖、例えばラクトース、グルコース及びスクロース；デンプン、例えばコーンスターチ及びポテトスターチ；セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及びセルロースアセテート；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、ココアバター及び坐薬ワックス；油、例えば落花生油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油；グリコール、例えばプロピレングリコール又はポリエチレングリコール；エステル、例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンガー液；エチルアルコール；及びホスファート緩衝液、並びに他の非毒性相溶性潤滑剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、並びに着色料、放出剤、コーティング剤、甘味料、香料、

40

50

芳香剤、防腐剤及び抗酸化剤を含む。

【0101】

本明細書に開示される組成物は、カプセル、錠剤、丸剤、粉末、顆粒及び水又は溶液中の懸濁物であり得、それは、次の方法：経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸的に、経鼻的に、口腔的に、経腔的に又は移植されたりザーバーを介して投与され得る。

【0102】

経口投与は、次の投与形態：錠剤、ペレット剤、カプセル剤、分配可能な粉末剤、顆粒剤又は懸濁剤、シロップ剤、及びエリキシル剤であり得る。或いは、それは、軟膏、ゲル、薬剤含有ゴム接着剤等の形態で外用によって投与されてもよい。

10

【0103】

本発明の組成物は、滅菌注射溶液又は懸濁液の形態で非経口的に投与され得、また、非経口的に又は腹腔内にも投与され得る。遊離塩基又は薬理的に許容され得る塩としてのこれらの活性化合物の溶液又は懸濁液は、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の界面活性剤と適切に混合されて水中に調製され得る。分散液は、グリセロール、液体、ポリエチレングリコール及びその油中への混合物中にも調製され得る。保管及び使用の通常条件下において、これらの調製物は、微生物の増殖を防止する保存料を含む。

【0104】

注射用の適切な製剤形態は、滅菌水溶液又は分散剤、及び滅菌注射液又は分散剤の即時調製のための滅菌粉末剤を含む。全ての場合において、形態は滅菌されていなければならない、また容易に注射できる能力が存在する程度に流動性でなければならない。それは、製造及び保存の条件下において安定でなければならない、細菌及び菌類のような微生物の汚染作用から保護されていなければならない。担体は、例えば、水、エタノール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール）、その適切な混合物及び植物油を含む溶媒又は分散媒体であり得る。

20

【0105】

本明細書に開示される化合物若しくはその塩又は医薬組成物は、全身的よりもむしろ局所的に投与され得る。例えば、しばしばデポー製剤又は徐放製剤での、化合物の器官への直接的な注射によってである。更に、本発明の化合物を含む医薬組成物は、標的薬剤送達システム、例えば、器官特異的抗体で被覆されたりリボソームで投与され得る。リボソームは、器官を標的として、器官によって選択的に取り込まれるであろう。加えて、本発明の化合物を含む医薬組成物は、速放性製剤の形態で、延長放出製剤の形態で、或いは中間放出製剤の形態で提供され得る。

30

【0106】

吸入による投与に関しては、本発明の化合物又はその塩は、エアロゾル、霧又は粉末としての形態にあり得る。本発明の化合物又はその塩の医薬組成物は、例えば、適切な推進剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適切な気体の使用を伴う加圧パック又はネブライザーからのエアロゾル剤噴霧投与の形態で都合よく送達され得る。加圧エアロゾル剤の場合、投与単位は、計量された量を送達するための弁を設けることによって決定され得る。吸入器又は吹送器における使用のための、単なる例示としてであるが、ゼラチン等のカプセル剤及び薬包は、本化合物及びラクトース又はデンプンのような適切な粉末ベースの粉末混合物を含むように製剤化され得る。

40

【0107】

本発明の化合物又はその塩は、ココアバター又は他のグリセリドのような従来の坐薬ベース、並びにポリビニルピロリドン、PEG等のような合成ポリマーを含む、浣腸剤、直腸ゲル剤、直腸泡剤、直腸エアロゾル剤、坐薬、ゼリー坐薬、又は停留浣腸剤等の直腸用組成物にも製剤化され得る。組成物の坐薬形態において、限定されるものではないが、脂肪酸グリセリドの、任意にココアバターと組み合わせられる混合物のような低融点ワックスがまず融解する。

50

【 0 1 0 8 】

加えて、本化合物又はその塩は、線維化を治療するための他の薬剤とも組み合わせられ得る。他の薬剤は、限定されるものではないが、イヴァカフトル (Ivacaftor)、ロフルミラスト、ピルフェニドン、ニンテダニブ、ミグルスタット、ロサルタン、インターフェロン、アラファ - ストレプトドルナーゼ、ベルドナ、アタルーレン、皮質ホルモン、アメトプテリン、タクロリムス等を含む。

【 0 1 0 9 】

医薬組成物は、活性化合物の薬学的に使用され得る製剤への加工を容易にする、賦形剤及び補助剤を含む 1 種以上の理学的に許容され得る担体を用いる従来の方法で製剤化され得る。適切な製剤は、選択された投与経路に従う。何れものよく知られた技術、担体及び賦形剤が、適切に且つ本分野で理解される通りに使用され得る。本発明の化合物を含む医薬組成物は、慣用の手段、例えば、単なる例示としてあるが、慣用の混合、溶解、顆粒化、糖衣錠化、湿式粉碎、乳化、カプセル化、包括化又は圧縮プロセスの手段により製造され得る。本発明の化合物を含む医薬組成物は、限定されるものではないが、静脈内、経口、直腸、エアロゾル、非経口、眼、肺、経皮、膺、耳、経鼻、及び局所投与を含む、本分野で知られた何れかの慣用の形態及び経路によって、医薬組成物として治療有効量で投与され得る。

10

【 0 1 1 0 】

医薬組成物は、少なくとも 1 種の薬学的に許容され得る担体、希釈剤又は賦形剤と、遊離酸若しくは遊離塩基形態又は薬学的に許容され得る塩の形態の活性成分としての本明細書に開示された化合物又はその塩とを含むであろう。加えて、医薬組成物は、他の医薬又は薬剤、担体、アジュバント、例えば、保存剤、安定化剤、湿潤剤若しくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩類、及び/又は緩衝剤を含み得る。加えて、医薬組成物は、その他の治療上有効な物質も含み得る。

20

【 0 1 1 1 】

本明細書に記載の化合物を含む組成物の調製方法は、化合物を 1 種以上の不活性の薬学的に許容され得る賦形剤又は担体と共に製剤化し、固体、半固体又は液体を生成することを含む。固体の組成物は、限定されるものではないが、粉末剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤、及び坐薬を含む。液体の組成物は、化合物が溶解した溶液、化合物を含むエマルジョン、或いは本明細書に開示した化合物を含むリポソーム、ミセル、又はナノ粒子を含む溶液を含む。半固体の組成物は、限定されるものではないが、ゲル剤、懸濁剤及びクリーム剤を含む。本組成物は、液体の溶液又は懸濁剤、使用前の液体中への溶解又は懸濁に適切な固体形態、或いはエマルジョンであり得る。これらの組成物はまた、湿潤剤又は乳化剤、pH 緩衝剤等の少量の無毒の補助物質を含んでもよい。

30

【 0 1 1 2 】

本明細書に開示した化合物又はその塩は、好ましくは投与の容易さ及び投与量の均一化のために単位投与形態に製剤化される。表現「投与単位形態」は、治療される罹患体に適切な、薬剤の物理的に分離した単位をいう。しかしながら、本明細書に開示される化合物若しくはその塩又は医薬組成物の一日の使用量の合計は、妥当な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されるであろうことが理解されるであろう。何れかの特定の罹患体又は生物のための特定の効果投与量の水準は、治療される障害、障害の重症度、使用される特定の化合物又はその塩の活性、使用される特定の組成物、罹患体の年齢、体重、一般的な健康状態、性別及び食事、投与の時間、投与経路及び使用した特定の化合物の排せつ率、治療期間、使用する特定の化合物と組み合わせられて又は同時に用いられる薬剤、並びに医学の分野においてよく知られている同様の因子を含む多様な因子に従うであろう。

40

【 0 1 1 3 】

使用される有効成分の有効投与量は、使用される化合物又はその塩、投与様式及び治療される疾患の重症度によって変化し得る。しかしながら、本発明の化合物が約 0.25 ~ 1000 mg / kg (動物の体重) の 1 日用量で投与される場合、好ましくは、2 ~ 4 回の分割投与で毎日投与される場合、或いは持続放出の形態で投与される場合、満足のいく結

50

果が得られ得る。大型哺乳動物のほとんどに関しては、1日の投与量の合計は約1～100 mg/kg、好ましくは約2～80 mg/kgである。経口投与に適した剤形は、固体又は液体の薬学的に許容され得る担体とよく混合した約0.25～500 mgの活性化化合物を含む。投与量は、最適の治療反応が提供されるように調節され得る。加えて、治療状況の緊急の要求に応じて、数回に分割した用量を毎日投与するか、又は用量を比例的に減らすことができる。

【0114】

本化合物又はその塩、医薬組成物は、罹患者における組織又は器官線維化障害を予防し、処置し、治療し又は軽減することにおいて、具体的には、間質性腎臓線維症、糸球体硬化症、肝線維症、肺線維症、特発性肺線維症、腹膜線維症、心筋線維症、皮膚線維症、術後癒着、前立腺肥大症、骨格筋線維症、強皮症、多発性硬化症、膵臓線維症、肝硬変、筋肉腫、神経線維腫、間質性肺線維症、糖尿病性腎症、アルツハイマー病又は血管線維症を効果的に治療するために効果的に使用され得る。

10

【図面の簡単な説明】

【0115】

【図1】図1は、式(I)の化合物の塩酸塩結晶-IのX線粉末回折パターンを示す。

【図2】図2は、式(I)の化合物の塩酸塩結晶-Iのフーリエ変換赤外スペクトログラムを示す。

【図3】図3は、式(I)の化合物の塩酸塩結晶-IIのX線粉末回折パターンを示す。

【図4】図4は、式(I)の化合物の塩酸塩結晶-IIのフーリエ変換赤外スペクトログラムを示す。

20

【図5】図5は、式(I)の化合物の硫酸塩結晶-IのX線粉末回折パターンを示す。

【図6】図6は、式(I)の化合物の硫酸塩非晶質のX線粉末回折パターンを示す。

【図7】図7は、式(I)の化合物のトシル酸塩結晶-IのX線粉末回折パターンを示す。

【図8】図8は、式(I)の化合物のトシル酸塩結晶-Iの示差走査熱量測定サーモグラムを示す。

【図9】図9は、式(I)の化合物のトシル酸塩非晶質のX線粉末回折パターンを示す。

【図10】図10は、式(I)の化合物のマレイン酸塩結晶-IのX線粉末回折パターンを示す。

【図11】図11は、式(I)の化合物のマレイン酸塩結晶-Iの示差走査熱量測定サーモグラムを示す。

30

【図12】図12は、式(I)の化合物の塩酸塩結晶-IIIIのX線粉末回折パターンを示す。

【発明を実施するための形態】

【0116】

例

本発明を以下の例によって更に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0117】

本明細書に開示されるX線粉末回折分析方法は：X線粉末回折図をCu-K線(45KV、40mA)を用いてEmpyrean回折で記録した。粉末試料から薄層を単結晶シリコンサンプルホルダー上に作製し、それを回転式試料ステージ上に置き、0.0168°のステップサイズで3°から40°までの範囲にわたり分析した。データをDataCollectorソフトウェアで収集し、HighScorePlusソフトウェアで処理し、DataViewerソフトウェアで読み取った。

40

【0118】

本明細書に開示される示差走査熱量測定(DSC)分析方法は：示差走査熱量測定サーモグラムを熱分析コントローラを備えるTAQ2000機器で記録した。TA Instruments Thermal Solutionsソフトウェアを用いてデータを処理し、解析した。蓋を有する特別なアルミニウムるつぼに約1～5mgの試料を正確に量り入

50

れ、線形加熱装置を用いて10 /分で加熱し、室温から約300 まで分析した。使用中、DSCキャビン乾燥室素でパージした。

【0119】

開示されるフーリエ変換赤外スペクトル(FT-IR)分析方法は:フーリエ変換赤外スペクトログラムをTENSOR 27 Germanic Bruker赤外分光計で記録した。OPUSソフトウェアによってデータを収集し、分析した。KBrディスクを作製し、走査回数は16回であり、波数範囲は4000 cm⁻¹から400 cm⁻¹までであり、分解能は2 cm⁻¹である。

【0120】

本明細書に開示される溶解度は、Agilent 1200高速液体クロマトグラフVWD 10
検出器によって測定した。クロマトグラフィーカラムモデルは、Waters Xbridge-C18(4.6×150mm、5μm)である。検出波長は266nmであり、流量は1.0mL/分であり、カラム温度は35 であり、移動相Aはアセトニトリル-0.01M酢酸アンモニウム(V:V、10:90)であり、分析方法はアセトニトリル-移動相A=70:30(V:V)であり、実施時間は10minであった。

【0121】

例

化合物(I)、即ち、3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2, 6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オンを特許出願WO2014012360の例2 20
4に開示される合成方法に従って調製した。

【0122】

例1:3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン塩酸塩結晶-I

1. 3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン塩酸塩結晶-Iの調製

方法1:

3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン(5.01g)をメチルtert-ブチルエーテル(200.0mL)に溶解し、この溶液に自己調製した塩酸酢酸エチル溶液(5.0mL、15.55mmol)を滴下した。滴下後、混合物をr.t.で一晩攪拌し、吸引により濾過した。濾過ケーキを50 30
で6.5時間真空下で乾燥し、酢酸エチル(30.0mL)及びエタノール(10.0mL)で24時間すりつぶした。混合物を濾過し、濾過ケーキを50 で一晩真空下で乾燥して白色固体の生成物を得た(3.75g、68.6%)。

【0123】

方法2:

3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン(0.4g)を酢酸エチル(8.0mL)に溶解し、この溶液に自己調製した塩酸酢酸エチル溶液(0.4mL、1.24mmol)を滴下し、次いで酢酸エチル(8.0mL)を添加した。混合物をr.t.で5時間攪拌し、吸引により濾過した。濾過ケーキをr.t.で真空下で乾燥して白色固体の生成物を得た(0.372g、 40
85.27%)。

【0124】

方法3:

3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン(5.24g)をイソプロパノール(40.0mL)に溶解し、この溶液に塩酸塩結晶-Iの種結晶(200mg、合成方法は方法1及び方法2を参照のこと)を添加し、次いで塩酸イソプロパノール溶液(1.9g、15.6mmol)を添加した。混合物をr.t.で一晩攪拌して結晶を析出させ、吸引により濾過した。濾過ケーキをイソプロパノール(5.0mL×2)で洗浄し、一晩真空下で乾燥して白色固体の生成物を得た(5.29g、92.9%)。 50

【0125】

2. 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン塩酸塩結晶 - I の同定

(1) XRPDパターンは、Empyrean X線粉末回折(XRPD)を用いてCu-K線
 線で分析及び同定し、2の度で表して、3.68°, 7.25°, 10.88°, 11.53°, 12.43°, 12.74°, 13.63°, 14.47°, 14.77°, 15.23°, 16.82°, 17.30°, 17.65°, 18.16°, 19.43°, 20.19°, 21.41°, 21.83°, 22.20°, 22.90°, 23.28°, 23.79°, 24.13°, 24.64°, 24.99°, 25.51°, 25.97°, 26.67°, 27.30°, 27.73°, 28.86°, 29.33°, 29.88°, 31.02°, 31.81°, 32.39°, 32.83°, 34.05°, 34.48°, 35.69°, 36.56°, 37.07°及び37.83°
 における特性ピークを有した。特性ピークの2における誤差範囲は、±0.2°である。

10

【0126】

(2) 赤外分光法は、TENSOR 27赤外分光計を使用することによって分析及び同定し、606, 656, 721, 756, 819, 878, 911, 964, 981, 1028, 1078, 1101, 1117, 1153, 1166, 1198, 1215, 1265, 1290, 1343, 1366, 1397, 1435, 1455, 1464, 1512, 1538, 1592, 1616, 1633, 1665, 1694, 1738, 1822, 1957, 2342, 2355, 2555, 2724, 2754, 2857, 2930, 2956, 3024, 3046, 3183, 3256, 3324, 3374, 3419, 3432, 3453, 3459, 3479, 3493及び3500 cm⁻¹における吸収ピークを有した。特性ピークの2における誤差範囲は、±0.2°である。

20

【0127】

例2: 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン塩酸塩結晶 - II

1. 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン塩酸塩結晶 - IIの調製

3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン塩酸塩結晶 - I (10g)を酢酸(40mL)に添加し、混合物を80まで、固体が完全に溶解するまで加熱した。混合物を80で2.0時間維持し、r.t.までゆっくりと冷却し、攪拌して結晶を析出させた。混合物を吸引により濾過し、濾過ケーキを少量の酢酸(2.0mL)で洗浄し、r.tで真空下で乾燥して白色固体の生成物を得た(4.2g、42%)。

30

【0128】

2. 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン塩酸塩結晶 - IIの同定

(1) XRPDパターンは、Empyrean X線粉末回折(XRPD)を用いてCu-K線
 線で分析及び同定し、2の度で表して、6.12°, 8.83°, 12.27°, 13.54°, 13.80°, 13.97°, 15.56°, 16.51°, 17.24°, 18.48°, 19.69°, 21.81°, 22.68°, 23.80°, 24.70°, 25.24°, 25.72°, 26.35°, 26.66°, 27.17°, 27.50°, 28.12°, 29.03°, 30.43°, 31.03°, 31.56°
 及び37.58°における特性ピークを有した。特性ピークの2における誤差範囲は、±0.2°である。

40

(2) 赤外分光法は、TENSOR 27赤外分光計を使用することによって分析及び同定し、667, 727, 757, 882, 969, 1026, 1039, 1081, 1109, 1159, 1199, 1291, 1365, 1396, 1439, 1457, 1478, 1509, 1545, 1593, 1611, 1666, 1729, 2524, 2550, 2581, 2684, 2871, 2934, 2955, 3010, 3257及び33

50

77 cm⁻¹における吸収ピークを有した。特性ピークの2 における誤差範囲は、± 0 . 2 °である。

【0129】

例3：3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン塩酸塩結晶 - I I I

1 . 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン塩酸塩結晶 - I I I の調製

3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン (5 . 2 4 g) を N - メチルピロリドン及び水の混合溶媒 (V : V = 4 : 1 , 2 . 0 m L) に添加し、この溶液を - 1 5 °まで冷却し、塩酸イソプロパノール溶液 (9 0 μ L , W t = 3 0 %) 及び N - メチルピロリドン及び水の混合溶媒 (V : V = 4 : 1 , 0 . 5 m L) を添加した。混合物を吸引により濾過し、濾過ケーキをメチル t e r t - ブチルエーテル (1 . 0 m L × 3) で洗浄し、r . t . で真空下で乾燥し、白色固体の生成物を得た (1 4 2 m g , 6 7 . 4 %) 。

10

【0130】

2 . 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン塩酸塩結晶 - I I I の同定

X R P D パターンは、E m p y r e a n X 線粉末回折 (X R P D) を用いて C u - K 線 で分析及び同定し、2 θ の度で表して、3 . 4 6 ° , 6 . 8 0 ° , 1 0 . 2 5 ° , 1 1 . 5 1 ° , 1 1 . 9 3 ° , 1 2 . 7 7 ° , 1 3 . 6 2 ° , 1 4 . 7 7 ° , 1 7 . 2 6 ° , 1 8 . 9 5 ° , 1 9 . 8 3 ° , 2 0 . 5 6 ° , 2 1 . 6 4 ° , 2 2 . 5 7 ° , 2 3 . 0 9 ° , 2 4 . 1 0 ° , 2 6 . 4 4 ° , 2 6 . 6 6 ° , 2 7 . 3 5 ° , 2 8 . 4 1 ° , 2 9 . 0 9 ° , 3 0 . 5 0 ° , 3 1 . 6 7 ° , 3 4 . 1 6 ° , 3 7 . 1 3 ° 及び 3 9 . 3 8 ° における特性ピークを有した。特性ピークの2 における誤差範囲は、± 0 . 2 °である。

20

【0131】

例4：3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン硫酸塩結晶 - I

1 . 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン硫酸塩結晶 - I の調製

3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 6 0 2 g) を酢酸エチル (8 . 0 m L) に溶解し、この溶液に濃硫酸 (0 . 5 m L) を添加した。混合物を r . t . で一晩攪拌し、吸引により濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、白色固体の生成物を得た (0 . 6 4 g , 8 5 . 4 5 %) 。

30

【0132】

2 . 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン硫酸塩結晶 - I の同定

X R P D パターンは、E m p y r e a n X 線粉末回折 (X R P D) を用いて C u - K 線 で分析及び同定し、2 θ の度で表して、3 . 3 5 ° , 6 . 6 1 ° , 7 . 8 9 ° , 9 . 9 0 ° , 1 0 . 4 5 ° , 1 2 . 7 4 ° , 1 3 . 2 0 ° , 1 4 . 8 6 ° , 1 5 . 2 2 ° , 1 6 . 5 0 ° , 1 6 . 8 7 ° , 1 7 . 3 0 ° , 1 8 . 4 0 ° , 1 9 . 0 3 ° , 1 9 . 4 3 ° , 1 9 . 6 5 ° , 2 0 . 5 6 ° , 2 0 . 8 7 ° , 2 1 . 4 3 ° , 2 1 . 7 4 ° , 2 3 . 1 9 ° , 2 3 . 4 5 ° , 2 3 . 8 0 ° , 2 4 . 6 0 ° , 2 5 . 2 9 ° , 2 5 . 9 0 ° , 2 6 . 0 7 ° , 2 6 . 4 0 ° , 2 7 . 2 6 ° , 2 8 . 2 2 ° , 2 8 . 4 7 ° , 3 0 . 8 2 ° , 3 1 . 7 5 ° , 3 3 . 8 0 ° , 3 4 . 5 5 ° , 3 6 . 7 7 ° , 3 7 . 3 0 ° 及び 3 9 . 0 2 ° における特性ピークを有した。特性ピークの2 における誤差範囲は、± 0 . 2 °である。

40

【0133】

例5：3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン硫酸塩非晶質

1 . 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピ

50

リミジン - 4 (3H) - オン硫酸塩非晶質の調製

3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン (0.42 g) を酢酸エチル (3.0 mL) に溶解し、この溶液に濃硫酸 (0.1 mL) を添加した。混合物を r. t. で一晩攪拌し、吸引により濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、r. t. で真空下で乾燥して白色固体の生成物を得た (0.428 g, 81.92%)。

【0134】

2. 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン硫酸塩非晶質の同定

XRPDパターンは、Empyrean X線粉末回折 (XRPD) を用いて分析及び同定し、実質的に図6に示される通りであった。

10

【0135】

例6: 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オントシル酸塩結晶 - I

1. 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オントシル酸塩結晶 - I の調製

3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オン (0.201 g) をブタノン (5.0 mL) に溶解し、この溶液に p - トルエンスルホン酸一水和物 (0.238 g) を添加した。混合物を r. t. で一晩攪拌し、吸引により濾過した。濾過ケーキを n - ヘプタンで洗浄して白色固体の生成物を得た (0.23 g, 61.6%)。

20

【0136】

2. 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オントシル酸塩結晶 - I の同定

(1) XRPDパターンは、Empyrean X線粉末回折 (XRPD) を用いて Cu - K 線で分析及び同定し、2 の度で表して、6.55°, 8.18°, 8.68°, 9.37°, 9.60°, 9.97°, 10.80°, 11.05°, 12.80°, 13.18°, 13.74°, 13.96°, 15.48°, 16.41°, 17.18°, 17.44°, 17.87°, 18.18°, 18.97°, 19.83°, 20.08°, 20.31°, 20.95°, 21.32°, 22.17°, 22.47°, 22.99°, 23.79°, 24.02°, 24.86°, 25.44°, 26.27°, 26.83°, 27.32°, 27.65°, 28.10°, 29.06°, 30.39°, 30.87°, 31.57°, 32.04°, 33.18° 及び 36.87° における特性ピークを有した。特性ピークの 2 における誤差範囲は、±0.2° である。

30

【0137】

DSCサーモグラムは、走査速度 10 /分 で TA Q2000 示差走査熱量測定 (DSC) を用いて分析及び同定し、231.51 における吸熱ピークを含んでいた。吸熱ピークの誤差範囲は ±3 であった。

【0138】

例7: 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オントシル酸塩非晶質

40

1. 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オントシル酸塩非晶質の調製

3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オントシル酸塩結晶 - I (3.0 g) を無水メタノール (30 mL) に溶解し、混合物を加熱して溶解した。該溶液を噴霧乾燥器によって噴霧して白色の粉末の生成物を得た。

【0139】

2. 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2, 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3H) - オントシル酸塩非晶質の同定

50

XRPDパターンは、Empyrean X線粉末回折(XRPD)を用いて分析及び同定し、実質的に図9に示される通りであった。

【0140】

例8：3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オンマレイン酸塩結晶-I

1. 3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オンマレイン酸塩結晶-Iの調製

3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン(407mg)を酢酸エチル(1.5mL)に溶解し、この溶液にマレイン酸(129mg)を添加した。混合物をr.t.で一晩攪拌し、真空濃縮した。残分をn-ヘプタン(6.0mL)で2.5時間すりつぶし、吸引により濾過した。濾過ケーキをn-ヘプタンで洗浄し、r.t.で真空下で乾燥して白色固体の生成物を得た(0.45g、85.79%)。

10

【0141】

2. 3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オンマレイン酸塩結晶-Iの同定

(1) XRPDパターンは、Empyrean X線粉末回折(XRPD)を用いてCu-K線で分析及び同定し、2 θ の度で表して、4.10 $^{\circ}$ 、8.01 $^{\circ}$ 、8.16 $^{\circ}$ 、12.23 $^{\circ}$ 、13.94 $^{\circ}$ 、14.31 $^{\circ}$ 、15.32 $^{\circ}$ 、16.33 $^{\circ}$ 、16.82 $^{\circ}$ 、17.72 $^{\circ}$ 、18.38 $^{\circ}$ 、18.39 $^{\circ}$ 、19.14 $^{\circ}$ 、19.77 $^{\circ}$ 、20.45 $^{\circ}$ 、20.95 $^{\circ}$ 、21.58 $^{\circ}$ 、22.34 $^{\circ}$ 、23.87 $^{\circ}$ 、24.63 $^{\circ}$ 、25.56 $^{\circ}$ 、26.43 $^{\circ}$ 、27.51 $^{\circ}$ 、28.24 $^{\circ}$ 、28.78 $^{\circ}$ 、29.62 $^{\circ}$ 、30.13 $^{\circ}$ 、30.93 $^{\circ}$ 、33.01 $^{\circ}$ 、35.58 $^{\circ}$ 及び37.37 $^{\circ}$ における特性ピークを有した。特性ピークの2 θ における誤差範囲は、 $\pm 0.2^{\circ}$ である。

20

【0142】

(2) DSCサーモグラムは、走査速度10 /分 でTA Q2000示差走査熱量測定(DSC)を用いて分析及び同定し、116.28における吸熱ピークを含んでいた。吸熱ピークの誤差範囲は ± 3 であった。

【0143】

例9：本発明の塩の薬物動態学試験

本明細書に開示される化合物(I)、即ち、(3-(4-(ジヘキシルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2,6-ジメチルピリミジン-4(3H)-オン)の種々の塩の結晶形をカプセルに充填し、経口的に投与した。

30

【0144】

オスのビーグル犬(6~10kg)をランダムに群に分け、各群は3匹の構成員を有し、5mg/kgの用量で、1つのグループには化合物(I)を投与し、他の群には種々の塩を投与した。血液試料を投与後0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12及び24時間の時点で採集した。適切な範囲の試料の濃度に基づいて標準曲線をプロットし、血漿試料における試験化合物の濃度をアジレント6430LC-MS/MSを用いてMRMモード下で決定し、定量分析を行った。薬剤濃度-時間曲線に従って、WinNonLin6.3ソフトウェアにより非コンパートメント法を用いて薬物動態パラメータを計算した。結果は、表1に示すとおりである。

40

【0145】

【表 1】

表 1: 本発明の塩の薬物動態実験データ

試験試料	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{last} (h*ng/ml)	AUC _{INF} (h*ng/ml)	T _{1/2} (h)	MRT _{INF} (h)
化合物(I)	1.17	244	1730	2320	13.8	23.3
例1	2.33	364	4470	6310	34.5	41.9
例2	8.83	485	2940	2820	9.54	9.43
例6	2	329	2720	3010	17.5	17.5
例8	2	588	5859.22	38337.53	110.28	155.21

【0146】

結論：

表 1 から、化合物 (I) の塩が、遊離 3 - (4 - (ジヘキシルアミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 2 , 6 - ジメチルピリミジン - 4 (3 H) - オン (即ち、化合物 (I)) と比較してより高い曝露を有し、例 1 (塩酸塩結晶 - I)、例 2 (塩酸塩結晶 - II)、例 6 (トシル酸塩結晶 - I) 及び例 8 (マレイン酸塩結晶 - I) は相対的に高い曝露を有することが分かる。

【0147】

例 10 : 本発明の塩の安定性試験

高温試験：適切な量の試料を、60 の温度下で 10 日間、5 mm の薄い層の形態で秤量瓶に入れた。試料を 5 日目及び 10 日目に採取し、外観を観察し、HPLC により純度を検出した。結果は、表 2 に示すとおりである。

【0148】

【表 2】

表 2: 本発明の塩の高温試験

試験試料		例1	例2	例6	例8
外観	0d	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色固体
	5d	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色から淡黄色の固体
	10d	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色から淡黄色の固体
純度/%	0d	99.81	99.85	99.83	99.53
	5d	99.80	99.86	99.81	99.49
	10d	99.79	99.83	99.81	99.05

【0149】

高湿試験：適切な量の試料を、25 の温度且つ RH 90 % ± 5 % の下で 10 日間、5 mm の薄い層の形態で秤量瓶に入れた。試料を 5 日目及び 10 日目に採取し、外観を観察し、HPLC により純度を検出した。結果は、表 3 に示すとおりである。

【0150】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3: 本発明の塩の高湿試験

試験試料		例1	例2	例6	例8
外観	0d	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色固体
	5d	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色固体
	10d	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色固体
純度/%	0d	99.81	99.85	99.83	99.53
	5d	99.79	99.86	99.80	99.51
	10d	99.80	99.82	99.83	99.49

10

【0151】

結論：

表 2 及び 3 から、本発明の塩の外観及び純度は、高温（60）及び高湿（25、RH 90% ± 5%）において有意な変化がないこと、そして本発明の塩が優れた安定性を有し、薬剤の調製に適していることが分かる。

【0152】

例 1 1：本発明の塩の吸湿性試験

動的吸湿装置で適切な量の試料の吸湿性を検出した。結果は本明細書に提供される塩が高湿に影響されて潮解することは容易ではないことを示した。

20

【0153】

上記の内容は、本発明の思想に基づく単なる基本的な説明にすぎず、本発明の技術的スキームに基づく何れもの同等の変更も、全て本発明の特許請求の範囲内にある。

【0154】

本明細書を通して、「ある実施形態」、「幾つかの実施形態」、「一つの実施形態」、「他の例」、「ある例」、「特定の例」又は「幾つかの例」は、その実施形態又は例に関連して説明される特定の特徵、構造、材料又は特性が、本開示の少なくとも一つの実施形態又は例に含まれることを意味する。したがって、本明細書の様々な箇所における「幾つかの実施形態において」、「一つの実施形態において」、「ある実施形態において」、「他の例において」、「ある例において」、「特定の例において」、又は「幾つかの例において」のような語句の出現は、必ずしも本開示の同じ実施形態又は例を指しているとは限らない。さらに、特定の特徵、構造、材料又は特性は、1つ以上の実施形態又は例において何れかの適切な方法で組み合わせることができる。

30

【0155】

例示的な実施形態を示し、説明したが、上記実施形態は本開示を限定するものと解釈されるべきではなく、本開示の精神、原理、及び範囲から逸脱することなく、実施形態で変更、代替及び修飾ができることが、当業者によって理解されるであろう。

40

50

【図面】

【図 1】

図 1

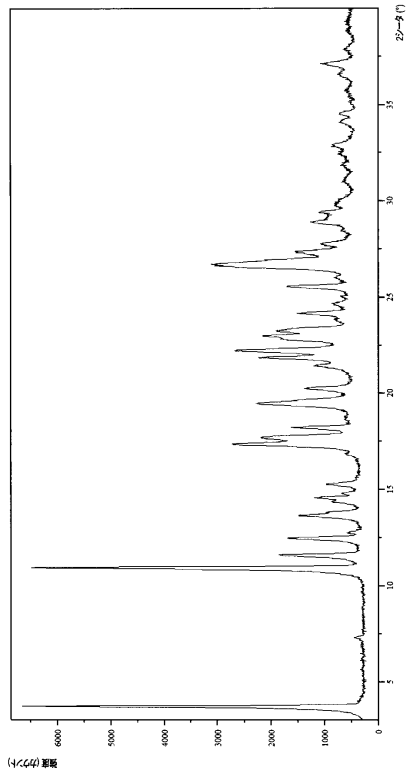


Figure 1

【図 2】

図 2

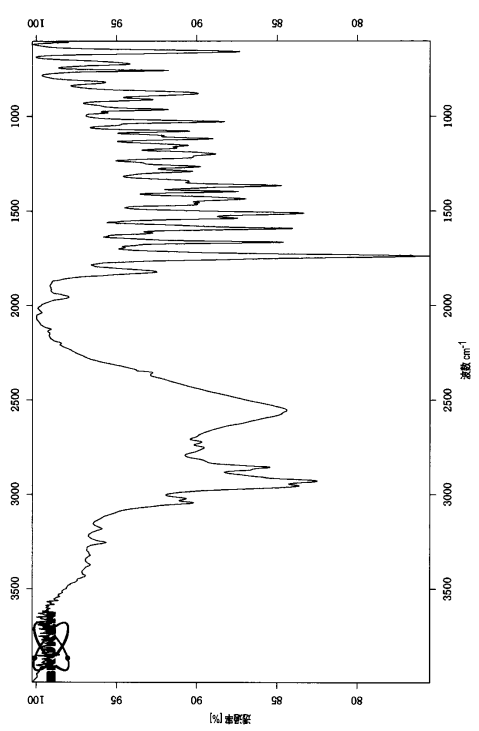


Figure 2

10

20

【図 3】

図 3

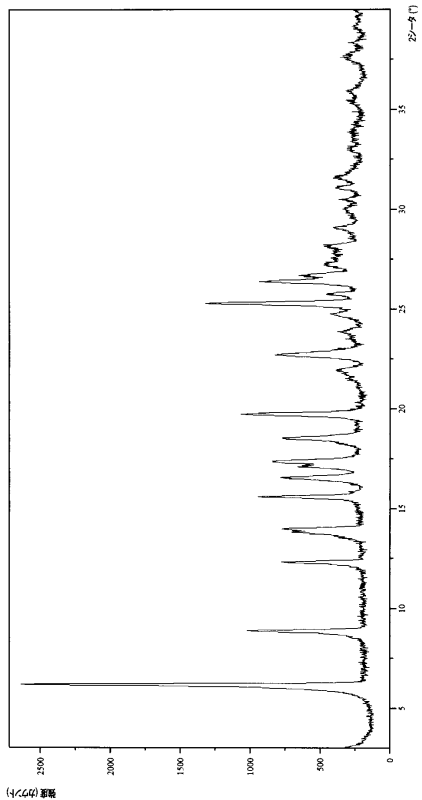


Figure 3

【図 4】

図 4

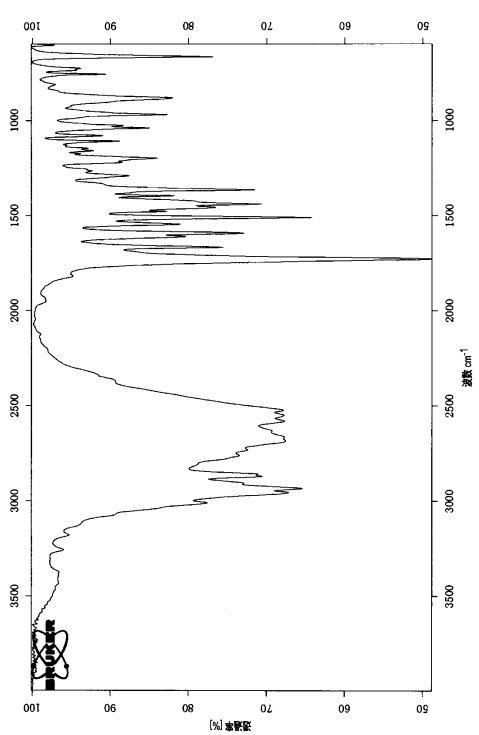


Figure 4

30

40

50

【 図 5 】

図 5

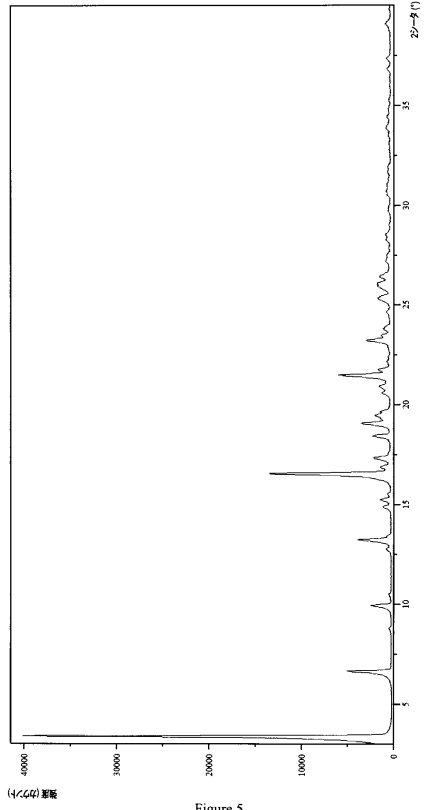


Figure 5

【 図 6 】

図 6

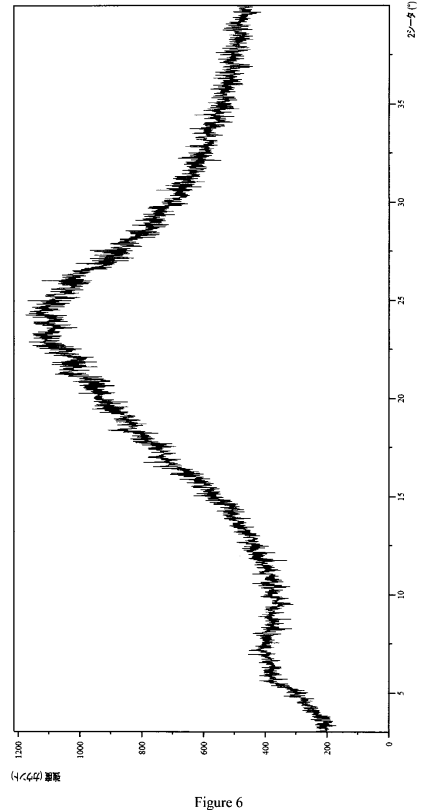


Figure 6

【 図 7 】

図 7

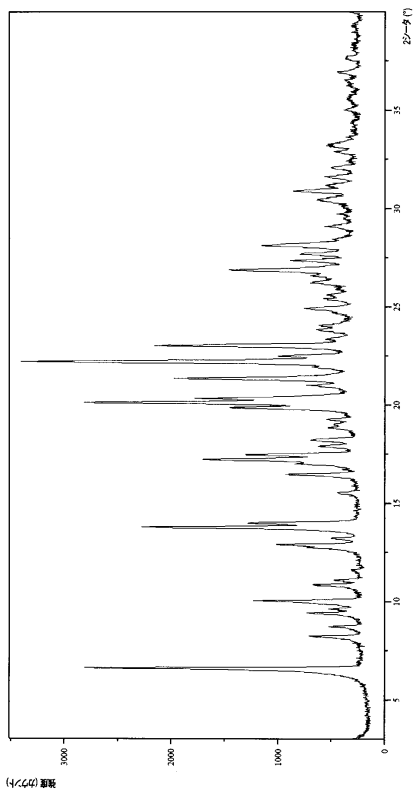


Figure 7

【 図 8 】

図 8

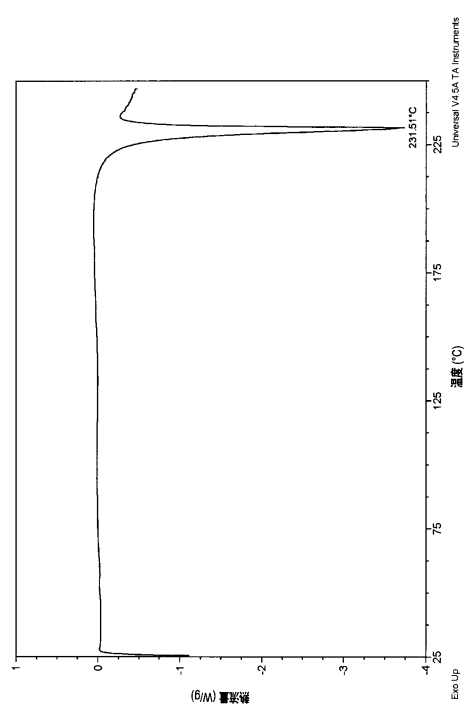


Figure 8

10

20

30

40

50

【 図 9 】

図 9

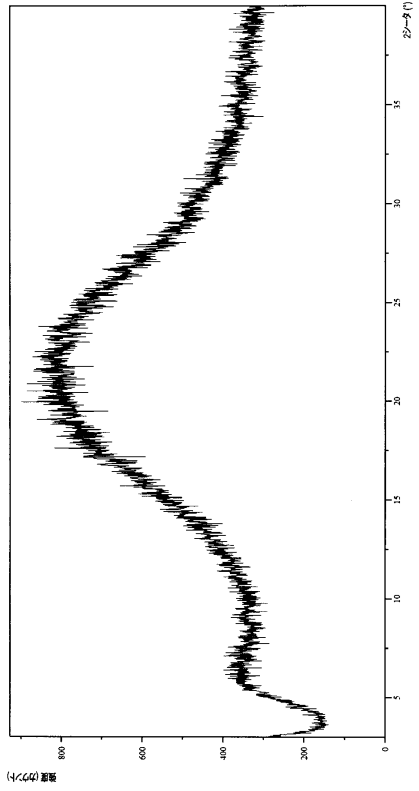


Figure 9

【 図 10 】

図 10

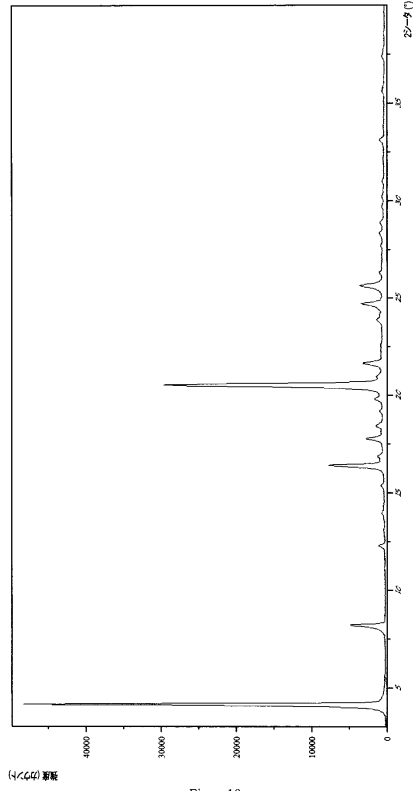


Figure 10

【 図 11 】

図 11

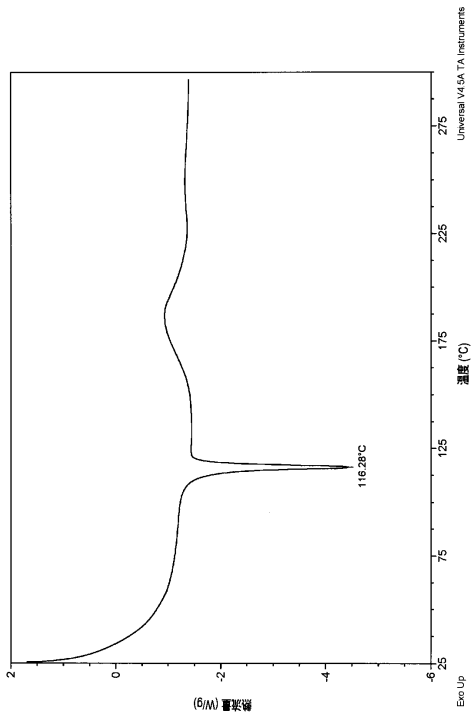


Figure 11

【 図 12 】

図 12

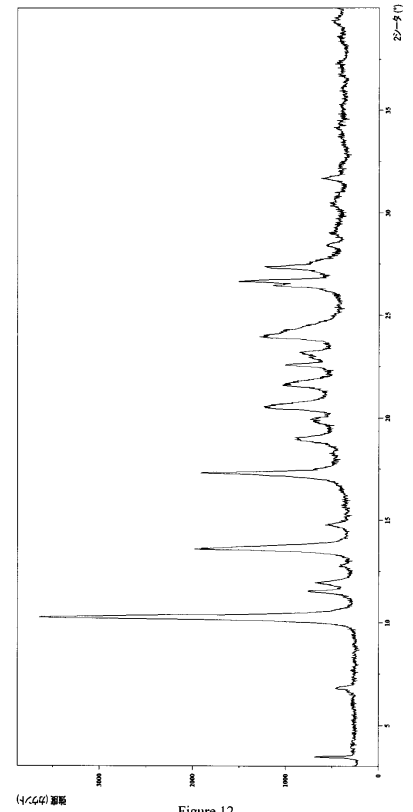


Figure 12

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (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 リン、ルンフェン
中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、ハン・シャ、ジ
エン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク (番地なし)
- (72)発明者 チェン、リャン
中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、ハン・シャ、ジ
エン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク (番地なし)
- (72)発明者 ワン、シャオジュン
中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、ハン・シャ、ジ
エン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク (番地なし)
- (72)発明者 ジャン、インジュン
中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、ハン・シャ、ジ
エン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク (番地なし)
- (72)発明者 ジャン、ジャンクン
中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、ハン・シャ、ジ
エン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク (番地なし)
- 審査官 二星 陽帥
- (56)参考文献 特表 2 0 1 5 - 5 2 6 4 1 1 (J P , A)
特表 2 0 1 1 - 5 2 2 0 5 6 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 0 0 3 8 6 4 (U S , A 1)
平山令明編, 有機化合物結晶作製ハンドブック - 原理とノウハウ -, 丸善株式会社, 200
8年07月25日, p.57-84
高田則幸, 創薬段階における原薬Formスクリーニングと選択, PHARM STAGE, Vol.6, No.
10, 2007年01月15日, p.20-25
小嶋隆史, 医薬品開発における結晶性選択の効率化を目指して, 薬剤学, 2008年09月01日
, Vol.68, No.5, p.344-349
GOULD, Philip L., Salt selection for basic drugs, International Journal of Pharmaceutics,
1986年, Vol. 33, pp. 201-217, ISSN 0378-5173, 特にp. 202, TABLE 1
Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977年, Vol.66, No.1, p.1-19
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)
C 0 7 D 2 3 9 / 3 6
A 6 1 K 3 1 / 5 1 3
A 6 1 P 4 3 / 0 0
A 6 1 P 1 1 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)