(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7476214号
(P7476214)

(45)発行日　令和6年4月30日(2024.4.30)

(24)登録日　令和6年4月19日(2024.4.19)

(51)国際特許分類

Ｃ０７Ｄ　405/14　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ	405/14	
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
Ａ６１Ｐ　37/06　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ　25/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｋ　31/55　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	31/55	

FＩ

請求項の数　28　（全64頁）

(21)出願番号　特願2021-545281(P2021-545281)
(86)(22)出願日　令和1年10月15日(2019.10.15)
(65)公表番号　特表2022-502516(P2022-502516A)
(43)公表日　令和4年1月11日(2022.1.11)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/056242
(87)国際公開番号　WO2020/081514
(87)国際公開日　令和2年4月23日(2020.4.23)
審査請求日　令和4年10月13日(2022.10.13)
(31)優先権主張番号　62/745,741
(32)優先日　平成30年10月15日(2018.10.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　398050098
バイオジェン・エムエイ・インコーポレイテッド
Ｂｉｏｇｅｎ ＭＡ Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート２２５番
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100187540
弁理士　國枝 由紀子

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤の結晶多形

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｂであって、４．１°、７．０°、８．１°、１２．１°及び１８．３°から選択される２θ角度における少なくとも３または少なくとも４の粉体Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）ピークを特徴とする、前記結晶形態Ｂ。

【請求項２】

請求項１に記載の結晶形態Ｂであって、

（ｉ）４．１°、７．０°、８．１°、１２．１°及び１８．３°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；

（ｉｉ）４．１°、７．０°、８．１°、１２．１°、１３．０°、１４．７°、１７．６°、１８．３°及び２０．７°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；

（ｉｉｉ）示差走査熱量測定（ＤＳＣ）分析によって求められる１５８．５℃±２℃の溶融温度を特徴とする；

（ｉｖ）吸湿性無水物である；または

（ｖ）少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である、

前記結晶形態Ｂ。
【請求項３】
（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｃであって、３．４°、５．５°、６．９°、７．７°、８．８°及び１２．５°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４または少なくとも５のＰＸＲＤピークを特徴とする、前記結晶形態Ｃ。
【請求項４】
請求項３に記載の結晶形態Ｃであって、
（ｉ）３．４°、５．５°、６．９°、７．７°、８．８°及び１２．５°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；
（ｉｉ）３．４°、５．５°、６．９°、７．７°、８．８°、９．８°、１２．５°、１４．２°、１５．６°、１７．６°、１８．６°、２０．２°及び２５．３°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；
（ｉｉｉ）示差走査熱量測定（ＤＳＣ）分析によって求められる１６４．３℃±２℃の溶融温度を有する；
（ｉｖ）水和物である；または
（ｖ）少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である、
前記結晶形態Ｃ。
【請求項５】
（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｄであって、
５．４°、６．３°、８．３°、１０．９°、１２．５°及び１９．１°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４または少なくとも５のＰＸＲＤピークを特徴とする、前記結晶形態Ｄ。
【請求項６】
請求項５に記載の結晶形態Ｄであって、
（ｉ）５．４°、６．３°、８．３°、１０．９°、１２．５°及び１９．１°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；
（ｉｉ）５．４°、６．３°、８．３°、１０．９°、１２．５°、１３．７°、１４．４°、１５．７°、１６．３°、１７．５°、１８．９°、１９．１°、１９．６°、２２．７°、２３．８°、２４．６°、２５．０°、２５．９°、２８．４°、２９．０°及び３０．４°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；
（ｉｉｉ）示差走査熱量測定（ＤＳＣ）分析によって求められる１７３．２℃±２℃の溶融温度を有する；
（ｉｖ）酢酸溶媒和物である；または
（ｖ）少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である、
前記結晶形態Ｄ。
【請求項７】
（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｅであって、４．２°、５．１°、５．９°、７．０°、１２．０°及び１６．９°から選択される２θ角度における少なく

とも３、少なくとも４または少なくとも５のＰＸＲＤピークを特徴とする、前記結晶形態Ｅ。

【請求項８】

請求項７に記載の結晶形態Ｅであって、

（ｉ）４．２°、５．１°、５．９°、７．０°、１２．０°及び１６．９°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；

（ｉｉ）４．２°、５．１°、５．９°、７．０°、８．５°、８．７°、９．８°、１０．２°、１２．０°、１２．４°、１３．７°、１６．９°、１８．１°、１８．７°、２０．７°及び２６．６°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；

（ｉｉｉ）示差走査熱量測定（ＤＳＣ）分析によって求められる１６７．８℃±２℃の溶融温度を有する；

（ｉｖ）無水物である；または

（ｖ）少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である、

前記結晶形態Ｅ。

【請求項９】

（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｆであって、３．６°、４．７°、５．７°、７．３°、８．９°、１２．４°及び１６．８°から選択される２θ角度における少なくとも３、４または５のＰＸＲＤピークを特徴とする、前記結晶形態Ｆ。

【請求項１０】

請求項９に記載の結晶形態Ｆであって、

（ｉ）３．６°、４．７°、５．７°、７．３°、８．９°、１２．４°及び１６．８°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；

（ｉｉ）３．６°、４．７°、５．７°、７．３°、８．９°、９．７°、１２．４°、１３．２°、１４．２°、１４．６°、１６．８°、１８．１°、１９．１°、２０．６°、２２．５°、２３．７°、２４．３°、２５．５°及び２９．１°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；

（ｉｉｉ）示差走査熱量測定（ＤＳＣ）分析によって求められる１７４．７℃±２℃の溶融温度を有する；

（ｉｖ）無水物である；または

（ｖ）少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である、

前記結晶形態Ｆ。

【請求項１１】

（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｈであって、４．６°、６．３°、８．４°、１３．４°及び１８．７°から選択される２θ角度における少なくとも３または４のＰＸＲＤピークを特徴とする、前記結晶形態Ｈ。

【請求項１２】

請求項１１に記載の結晶形態Ｈであって、

（ｉ）４．６°、６．３°、８．４°、１３．４°及び１８．７°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；

（ｉｉ）４．６°、６．３°、８．４°、８．８°、１１．０°、１３．４°、１４．９°、１５．６°、１６．９°、１８．７°、１９．３°、２２．６°、２４．１°、２

５．３°及び２６．８°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；
（ｉｉｉ）示差走査熱量測定（ＤＳＣ）分析によって求められる１６１．１℃±２℃の溶融温度を有する；
（ｉｖ）無水物である；または
（ｖ）少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である、
前記結晶形態Ｈ。
【請求項１３】
（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Jであって、４．０°、７．１°、７．３°、１２．０°、１２．５°から選択される２θ角度における少なくとも３または少なくとも４のＰＸＲＤピークを特徴とする、前記結晶形態Ｊ。
【請求項１４】
請求項１３に記載の結晶形態Jであって、
（ｉ）４．０°、７．１°、７．３°、１２．０°、１２．５°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；
（ｉｉ）４．０°、６．０°、７．１°、７．３°、１０．５°、１２．０°、１２．５°、１５．１°及び１８．１°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；
（ｉｉｉ）示差走査熱量測定（ＤＳＣ）分析によって求められる１５０．２℃±２℃の溶融温度を有する；
（ｉｖ）水和物または吸湿性無水物である；または
（ｖ）少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である、
前記結晶形態Ｊ。
【請求項１５】
（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｋであって、５．７°、８．０°、８．７°、９．７°、１２．０°及び１８．０°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４または少なくとも５のＰＸＲＤピークを特徴とする、前記結晶形態Ｋ。
【請求項１６】
請求項１５に記載の結晶形態Ｋであって、
（ｉ）５．７°、８．０°、８．７°、９．７°、１２．０°及び１８．０°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；
（ｉｉ）５．７°、８．０°、８．７°、９．７°、１２．０°、１２．８°、１３．４°、１４．８°、１６．５°、１７．１°、１８．０°、１８．９°、１９．３°、２０．２°、２０．７°、２１．１°、２２．０°、２２．７°及び２３．４°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；または
（ｉｉｉ）少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である、
前記結晶形態Ｋ。
【請求項１７】
（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２

，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｌであって、７．１°、７．９°、９．１°、１０．０°、１０．４°、１２．８°、１６．１°、１６．８°及び１８．４°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７または少なくとも８のＰＸＲＤピークを特徴とする、前記結晶形態Ｌ。

【請求項１８】

請求項１７に記載の結晶形態Ｌであって、

（ｉ）７．１°、７．９°、９．１°、１０．０°、１０．４°、１２．８°、１６．１°、１６．８°及び１８．４°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；

（ｉｉ）７．１°、７．９°、９．１°、１０．０°、１０．４°、１２．８°、１４．６°、１５．１°、１６．１°、１６．８°、１８．４°、１９．１°、２０．２°、２０．８°、２１．５°、２２．８°、２３．８°、２４．９°及び２６．９°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；または

（ｉｉｉ）少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である、前記結晶形態Ｌ。

【請求項１９】

（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｍであって、３．５°、４．３°、８．０°、８．７°、１２．９°及び１７．４°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４または少なくとも５のＰＸＲＤピークを特徴とする、前記結晶形態Ｍ。

【請求項２０】

請求項１９に記載の結晶形態Ｍであって、

（ｉ）３．５°、４．３°、８．０°、８．７°、１２．９°及び１７．４°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；

（ｉｉ）３．５°、４．３°、６．０°、７．１°、８．０°、８．７°、１０．５°、１１．２°、１２．９°、１４．９°、１６．３°、１７．４°、２０．１°、２０．７°及び２５．８°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；または

（ｉｉｉ）少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である、前記結晶形態Ｍ。

【請求項２１】

（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｎであって、４．８°、７．１°、１０．４°、１１．５°、１５．２°、１７．７°、１９．８°及び２２．８°から選択される２θ角度における少なくとも３、４、５、６または７のＰＸＲＤピークを特徴とする、前記結晶形態Ｎ。

【請求項２２】

請求項２１に記載の結晶形態Ｎであって、

（ｉ）４．８°、７．１°、１０．４°、１１．５°、１５．２°、１７．７°、１９．８°及び２２．８°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；

（ｉｉ）４．８°、７．１°、９．５°、１０．４°、１０．９°、１１．５°、１４．２°、１５．２°、１６．３°、１７．７°、１８．３°、１９．０°、１９．８°、２０．３°、２１．２°、２２．２°、２２．８°、２３．８°、２４．５°、２５．１°、２５．８°、２７．３°、２８．５°及び２９．８°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；

（ｉｉｉ）示差走査熱量測定（ＤＳＣ）分析によって求められる１４６．３℃±２℃の溶融温度を有する；
（ｉｖ）水和物である；または
（ｖ）少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である、
前記結晶形態Ｎ。
【請求項２３】
（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｐであって、５．３°、９．７°、１４．２°、１５．８°、１７．５°及び２４．２°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４または少なくとも５のＰＸＲＤピークを特徴とする、前記結晶形態Ｐ。
【請求項２４】
請求項２３に記載の結晶形態Ｐであって、
（ｉ）５．３°、９．７°、１４．２°、１５．８°、１７．５°及び２４．２°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；
（ｉｉ）５．３°、８．５°、９．７°、１４．２°、１５．８°、１７．５°及び２４．２°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、または少なくとも６のＰＸＲＤピークを特徴とする；
（ｉｉｉ）５．３°、８．５°、９．７°、１４．２°、１５．８°、１７．５°及び２４．２°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；
（ｉｖ）９．７°、１４．２°、１５．８°、１７．５°及び２４．２°から選択される２θ角度における少なくとも３または少なくとも４のＰＸＲＤピークを特徴とする；
（ｖ）９．７°、１４．２°、１５．８°、１７．５°及び２４．２°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；
（ｖｉ）５．３°、９．７°、１０．６°、１１．４°、１４．２°、１５．５°、１５．８°、１６．３°、１７．１°、１７．５°、１７．８°、１８．１°、１９．５°、２０．０°、２０．５°、２１．７°、２２．６°、２３．２°、２４．２°、２４．６°、２５．４°、２６．３°及び２７．５°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；
（ｖｉｉ）９．７°、１０．６°、１１．４°、１４．２°、１５．５°、１５．８°、１６．３°、１７．１°、１７．５°、１７．８°、１８．１°、１９．５°、２０．０°、２０．５°、２１．７°、２２．６°、２３．２°、２４．２°、２４．６°、２５．４°、２６．３°及び２７．５°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；
（ｖｉｉｉ）５．３°、８．５°、９．７°、１０．６°、１１．４°、１４．２°、１５．５°、１５．８°、１６．３°、１７．１°、１７．５°、１７．８°、１８．１°、１９．５°、２０．０°、２０．５°、２１．７°、２２．６°、２３．２°、２４．２°、２４．６°、２５．４°、２６．３°及び２７．５°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；
（ｉｘ）示差走査熱量測定（ＤＳＣ）分析によって求められる２０１．３℃±２℃の溶融温度を有する；
（ｘ）水和物である；
（ｘｉ）無水物である；または
（ｘｉｉ）少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である、
前記結晶形態Ｐ。
【請求項２５】

（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｑであって、５．２°、８．５°、９．６°、１０．５°、１４．０°、１５．７°及び１７．３°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６または少なくとも７のＰＸＲＤピークを特徴とする、前記結晶形態Ｑ。

【請求項２６】

請求項２５に記載の結晶形態Ｑであって、

（ｉ）５．２°、８．５°、９．６°、１０．５°、１４．０°、１５．７°及び１７．３°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；

（ｉｉ）５．２°、８．５°、９．６°、１０．５°、１１．３°、１２．３°、１４．０°、１５．７°、１７．３°、１７．８°、１７．９°、１９．３°、１９．９°、２０．３°、２１．５°、２２．４°、２３．０°、２３．９°、２４．４°、２５．２°、２６．１°及び２７．５°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする；または

（ｉｉｉ）少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である、

前記結晶形態Ｑ。

【請求項２７】

薬学的に許容可能な賦形剤、及び（ｉ）請求項１もしくは２に記載の結晶形態Ｂ、または（ｉｉ）請求項３もしくは４に記載の結晶形態Ｃ、または（ｉｉｉ）請求項５もしくは６に記載の結晶形態Ｄ、または（ｉｖ）請求項７もしくは８に記載の結晶形態Ｅ、または（ｖ）請求項９もしくは１０に記載の結晶形態Ｆ、または（ｖｉ）請求項１１もしくは１２に記載の結晶形態Ｈ、または（ｖｉｉ）請求項１３もしくは１４に記載の結晶形態Ｊ、または（ｖｉｉｉ）請求項１５もしくは１６に記載の結晶形態Ｋ、または（ｉｘ）請求項１７もしくは１８に記載の結晶形態Ｌ、または（ｘ）請求項１９もしくは２０に記載の結晶形態Ｍ、または（ｘｉ）請求項２１もしくは２２に記載の結晶形態Ｎ、（ｘｉｉ）請求項２３もしくは２４に記載の結晶形態Ｐ、または（ｘｉｉｉ）請求項２５もしくは２６に記載の結晶形態Ｑを含む医薬組成物。

【請求項２８】

自己免疫障害を処置することにおける使用のための、請求項１～２６のいずれか一項に記載の（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態を含む医薬組成物または請求項２７に記載の医薬組成物であって、任意選択で、該自己免疫障害が多発性硬化症である、前記医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

この出願は、２０１８年１０月１５日に出願された米国仮特許出願第６２／７４５，７４１号の、米国特許法第１１９条（ｅ）の下での優先権の利益を主張し、その内容全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの新規の結晶多形に関する。これら

の多形は、ブルトン型チロシンキナーゼの阻害に応答する障害を処置するために使用され得る。別の態様において、本発明は、新規の多形の調製のためのプロセスに関する。

【背景技術】

【０００３】

プロテインキナーゼは、腫瘍学、神経学及び免疫学において、多数のヒトの疾患の発症及び処置において重要な役割を果たす５００超のタンパク質からなる大きな多重遺伝子族である。Ｔｅｃキナーゼは、５つのメンバー（Ｔｅｃ（肝細胞癌において発現されるチロシンキナーゼ）、Ｂｔｋ（ブルトン型チロシンキナーゼ）、Ｉｔｋ（インターロイキン－２（ＩＬ－２）誘導性Ｔ細胞キナーゼ；ＥｍｔまたはＴｓｋとしても知られている）、Ｒｌｋ（静止リンパ球キナーゼ；Ｔｘｋとしても知られている）及びＢｍｘ（Ｘ染色体上の骨髄チロシンキナーゼ遺伝子；Ｅｔｋとしても知られている））からなる非受容体チロシンキナーゼであり、造血細胞において主に発現されるが、Ｂｍｘ及びＴｅｃの発現は、内皮細胞及び肝細胞において検出されている。Ｔｅｃキナーゼ（Ｉｔｋ、Ｒｌｋ及びＴｅｃ）は、Ｔ細胞において発現され、全て、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）の下流で活性化される。Ｂｔｋは、Ｂ細胞活性化、増殖、及び分化の調節に関与するＢ細胞受容体（ＢＣＲ）シグナル伝達の下流メディエータである。より具体的には、Ｂｔｋは、ホスファチジルイノシトール（３，４，５）－トリスリン酸（ＰＩＰ３）に結合するＰＨドメインを含有する。ＰＩＰ３結合は、Ｂｔｋを誘導してホスホリパーゼＣ（ＰＬＣｙ）をリン酸化し、次いで、ＰＩＰ２を加水分解して２つの二次メッセンジャー、イノシトール三リン酸（ＩＰ３）及びジアシルグリセロール（ＤＡＧ）を生成し、これらがプロテインキナーゼＰＫＣを活性化し、これが次いでさらなるＢ細胞シグナル伝達を誘導する。Ｂｔｋ酵素活性を無効にする変異は、一次免疫不全であるＸＬＡ症候群（Ｘ連鎖無ガンマグロブリン血症）を引き起こす。ＴｅｃキナーゼがＢ細胞及びＴ細胞の両方のシグナル伝達において果たす重要な役割を考慮すると、Ｔｅｃキナーゼは、自己免疫障害の対象となる標的である。

【０００４】

結果として、当該分野においてＢｔｋの有効な阻害剤の必要性が大きい。

【発明の概要】

【０００５】

本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態（または多形）Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｈ、Ｊ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｎ、Ｐ及びＱに関する。ある特定の実施形態において、本出願の結晶形態は、薬学的用途のために改良された安定性及び適合性を有する。他の利点は、良好な薬物動態特性、単離容易性、プロセス再現性、大規模製造プロセスへの適合性などを含み得る。

【０００６】

本発明はまた、本明細書に記載されている少なくとも１つの多形と、少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物も提供する。

【０００７】

本発明の一態様は、対象においてＢｔｋの阻害に応答する障害を処置する方法であって、有効量の、本明細書に記載されている多形を含む組成物を、上記対象に投与することを含む、上記方法を開示する。

【０００８】

本発明はまた、本明細書に記載されている多形を含む組成物の、Ｂｔｋの阻害に応答する障害の処置のための薬剤の製造のための使用も含む。また、Ｂｔｋの阻害に応答する障害を処置する際の使用のための、本明細書に記載されている多形も提供される。

【図面の簡単な説明】

【０００９】

【図１】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－

ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｂの粉体Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンを示す。

【図２Ａ】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｂの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）及び熱重量分析（ＴＧＡ）プロファイルを示す。

【図２Ｂ】結晶形態Ｂの種々の温度粉体Ｘ線回折（ＶＴ－ＰＸＲＤ）パターンを示す。

【図３】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｃの粉体Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンを示す。

【図４Ａ】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｃの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）及び熱重量分析（ＴＧＡ）プロファイルを示す。

【図４Ｂ】結晶形態ＣのＶＴ－ＰＸＲＤパターンを示す。

【図５】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｄの粉体Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンを示す。

【図６】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｄの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）及び熱重量分析（ＴＧＡ）プロファイルを示す。

【図７】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｄの^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルを示す。

【図８】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｅの粉体Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンを示す。

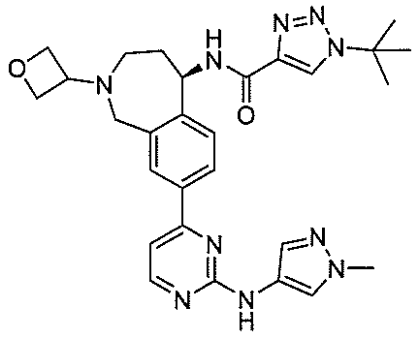
【図９】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｅの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）及び熱重量分析（ＴＧＡ）プロファイルを示す。

【図１０】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｆの粉体Ｘ線回折（ＰＸＲ

Ｄ）パターンを示す。
【図１１】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｆの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）及び熱重量分析（ＴＧＡ）プロファイルを示す。
【図１２】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｈの粉体Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンを示す。
【図１３Ａ】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｈの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）及び熱重量分析（ＴＧＡ）プロファイルを示す。
【図１３Ｂ】加熱前後の形態ＨのＰＸＲＤパターン比較を示す。
【図１４】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｊの粉体Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンを示す。
【図１５】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｊの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）及び熱重量分析（ＴＧＡ）プロファイルを示す。
【図１６】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｋの粉体Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンを示す。
【図１７】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｌの粉体Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンを示す。
【図１８】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｍの粉体Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンを示す。
【図１９】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｎの粉体Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンを示す。
【図２０】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ

－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｎの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）及び熱重量分析（ＴＧＡ）プロファイルを示す。
【図２１】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｐの粉体Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンを示す。
【図２２】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｐの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）及び熱重量分析（ＴＧＡ）プロファイルを示す。
【図２３】０．４重量％の水を含む、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｐの粉体Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンを示す。
【図２４】０．５重量％の水を含む、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｐの粉体Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンを示す。
【図２５】２．９重量％の水を含む、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｐの示差走査熱量測定（ＤＳＣ）及び熱重量分析（ＴＧＡ）プロファイルを示す。
【図２６】２．９重量％の水を含む、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｐと、水において粉砕された形態ＰとのＰＸＲＤパターンの重ね合わせを示す。
【図２７】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｐ無水物、結晶形態Ｐ半水化物及び結晶形態Ｐ一水和物のＰＸＲＤパターンの重ね合わせを示す。
【図２８】（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｑの粉体Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）パターンを示す。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
本明細書において使用されているとき、用語「化合物」は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドまたはその任意の固体形態を指す。化合物の構造を以下に示す：

【化１】



【００１１】
本明細書において使用されているとき、用語「結晶性」、「結晶形態」または「多形」は、結晶形態を有する固体形態を指し、ここで、個々の分子は、高度に均質な規則的な閉じ込められた化学的配置を有する。結晶形態は、分析方法、例えば、粉体Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）、示差走査熱量測定（ＤＳＣ）、熱重量分析（ＴＧＡ）、ＮＭＲなどによって特徴付けられ得る。
【００１２】
本明細書において使用されているとき、「抗溶媒結晶化」方法は、化合物を含む溶液への抗溶媒の添加を含み、これにより、化合物の溶解度を劇的に低減させ、結果として、化合物の析出または結晶化を生じさせる。化合物の析出は、直ちに生じても、経時的にゆっくり生じてもよい。いくつかの実施形態において、抗溶媒の添加後、得られた混合物は、結晶形態の析出を容易にするために低温（例えば、室温未満、０℃～１０℃の間、または０℃～５℃の間）に冷却されてよい。その後、析出物（結晶）は、濾過、デカント、または遠心分離によって容易に分離され得る。
【００１３】
用語「抗溶媒」は、本明細書において使用されているとき、化合物が不溶性であるまたは非常に低い溶解性を有する溶媒を指す。好適な抗溶媒として、限定されないが、水、石油エーテル、ペンタン、ヘキサン（複数可）、ヘプタン、オクタン、イソオクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンを含めた炭化水素、ｎ－ブタノールが挙げられる。
【００１４】
本明細書において使用されているとき、「逆抗溶媒結晶化」方法は、化合物の溶液（化合物を溶媒に溶解させて透明な溶液を形成することによって得られる）を析出物が現れるまで抗溶媒に添加することを含む。代替的に、溶液は、一定の体積の抗溶媒に添加される。所望の結晶形態が、経時的にゆっくり形成または析出されてよい。いくつかの実施形態において、溶媒の添加後、得られた混合物は、結晶形態の析出または結晶化を容易にするために低温（例えば、室温未満、０℃～１０℃の間、または０℃～５℃の間）に冷却されてよい。その後、析出物（結晶）は、濾過、デカント、または遠心分離によって容易に分離され得る。
【００１５】
本明細書において使用されているとき、「スラリー循環結晶化」方法は、溶媒への化合物の懸濁、続いての加熱及び徐冷を含み、ここで、当該加熱工程及び冷却工程は、任意選択的に１～１０回繰り返されて、所望の結晶形態を生じさせることができる。化合物及び溶媒の混合物は、３０℃～１５０℃の間、３０℃～１００℃の間、３０℃～７０℃の間、または４０℃～６０℃の間の温度に加熱され得る。一実施形態において、混合物は、５０℃に加熱され得る。混合物は、所望の温度において、ある期間、例えば、１０分～１０時間の間、１０分～５時間の間、１０分～２時間の間、１０分～１時間の間、２０分～４０分の間の間、または１時間～５時間の間加熱され得る。一実施形態において、混合物は、３０分間加熱される。加熱された混合物は、次いで、室温、または、０℃～１５℃、もし

くは０℃～１０℃の間もしくは０℃～５℃の間の低温にゆっくり冷却され得る。一実施形態において、混合物は、５℃に冷却され得る。冷却は、例えば、０．１～０．５℃／分（例えば、０．１℃／分）の速度で、ゆっくり実施される。

【００１６】

本明細書において使用されているとき、「スラリー変換結晶化」方法は、１の固体形態から別の固体形態に化合物を変換するのに十分な期間にわたって溶媒中の化合物の懸濁液を撹拌することを含む。いくつかの実施形態において、化合物及び溶媒の混合物は、１～５時間、１～１０時間、１時間～１日間、１日間～１０日間、または１日間～５日間撹拌され得る。いくつかの実施形態において、混合物は、１日間、２日間、３日間、４日間または５日間撹拌される。

【００１７】

本明細書において使用されているとき、「液体蒸気拡散結晶化」方法は、揮発性溶媒の蒸気の拡散を含み、ここで、化合物は、化合物を含有する溶液に可溶性でないかまたは低い溶解度を有する。揮発性溶媒の蒸気は、溶液中に拡散して、化合物の全体の溶解度を減少させ、結果として、溶液から化合物を析出させる。いくつかの実施形態において、上記方法は、揮発性溶媒を溶液に添加し、得られた混合物を密閉容器において維持することによって実施される。いくつかの実施形態において、溶液は、室温で蒸発乾固され得る。

【００１８】

本明細書において使用されているとき、「イオン液体誘導結晶化」方法は、イオン液体の存在下で溶媒に化合物を溶解し、溶媒を低速蒸発させて所望の化合物固体形態を生じさせることを含む。例示的なイオン液体として、限定されないが、１，３－ジメチルイミダゾリウムトリフルオロ酢酸（［ｄｍｉｎ］ＣＦ$_3$ＣＯＯＨ）、１，３－ジメチルイミダゾリウム過塩素酸塩（［ｄｍｉｎ］ＣｌＯ$_4$）、１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムヘキサフルオロリン酸塩（［ｂｍｉｍ］ＰＦ$_6$）及び１－エチル－３－メチルイミダゾリウムヘキサフルオロアンチモン酸塩（［ｅｍｉｍ］ＳｂＦ$_6$）が挙げられる。

【００１９】

本明細書において使用されているとき、「ポリマー誘導結晶化」方法は、ポリマー混合物の存在下、溶媒中の化合物の溶液を撹拌して、所望の固体形態を生じさせることを含む。例示的なポリマー混合物として、限定されないが、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリ塩化ビニル（ＰＶＣ）、ポリ酢酸ビニル（ＰＶＡＣ）、ヒプロメロース（ＨＰＭＣ）、及びメチルセルロース（ＭＣ）から選択されるポリマーの混合物が挙げられる。いくつかの実施形態において、ポリマー混合物は、１：１：１：１：１：１の質量比の、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリ塩化ビニル（ＰＶＣ）、ポリ酢酸ビニル（ＰＶＡＣ）、ヒプロメロース（ＨＰＭＣ）、及びメチルセルロース（ＭＣ）の混合物である。

【００２０】

本明細書において使用されているとき、「高速蒸発結晶化」方法は、溶媒に化合物の固体形態を溶解し、続いての溶媒の高速蒸発により所望の結晶形態を生じさせることを含む。高速溶媒蒸発は、例えば、化合物の溶液を室温で空気に曝露して揮発性溶媒を蒸発させることによって達成され得る。代替的に、溶媒は、真空下及び／または高温（例えば、室温より高い）で蒸発され得る。

【００２１】

用語「結晶形態Ｂ」、「結晶形態Ｃ」、「結晶形態Ｄ」、「結晶形態Ｅ」、「結晶形態Ｆ」、「結晶形態Ｈ」、「結晶形態Ｊ」、「結晶形態Ｋ」、「結晶形態Ｌ」、「結晶形態Ｍ」、「結晶形態Ｎ」、「結晶形態Ｐ」または「結晶形態Ｑ」は、以下に定義されているように、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの具体的な結晶形態に関する。

【００２２】

本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの種々の結晶多形、及びこれを調製するためのプロセスに関する。本明細書に記載されている化合物の結晶形態を調製するために、当該分野において公知の任意の好適な結晶化方法が使用されてもよい。例示的な結晶化方法として、限定されないが、抗溶媒結晶化方法、逆抗溶媒結晶化方法、スラリー循環結晶化方法、スラリー変換結晶化方法、液体蒸気拡散結晶化方法、ポリマー誘導結晶化方法、及び高速蒸発結晶化方法が挙げられる。

【００２３】

一態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｂを提供する。

【００２４】

一実施形態において、結晶形態Ｂは、４．１°、７．０°、８．１°、１２．１°及び１８．３°から選択される２θ角度における少なくとも３または少なくとも４の粉体Ｘ線回折（ＰＸＲＤ）ピークを特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｂは、４．１°、７．０°、８．１°、１２．１°及び１８．３°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｂは、４．１°、７．０°、８．１°、１２．１°、１３．０°、１４．７°、１７．６°、１８．３°及び２０．７°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８または９のＰＸＲＤピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｂに関して上記実施形態に記載されているピークは、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも５％、少なくとも１０％、または少なくとも１５％の相対強度を有する。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｂは、図１に示されているＰＸＲＤパターンと実質的に同じであるＰＸＲＤパターンを有する。

【００２５】

本明細書において使用されているとき、用語「相対強度」は、対象ピークのピーク強度対最大ピークのピーク強度の比を指す。

【００２６】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｂは、図２Ａに示されているＤＳＣプロファイルと実質的に同じであるＤＳＣプロファイルを有する。特に、結晶形態Ｂは、上記ＤＳＣプロファイルにおいて１５１．０℃±２℃の開始温度を特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｂは、１５８．５℃±２℃の溶融温度を有する。

【００２７】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｂは、図２Ａに示されているＴＧＡプロファイルと実質的に同じであるＴＧＡプロファイルを有する。特に、上記ＴＧＡプロファイルは、結晶形態Ｂが吸湿性無水物であることを示唆する。図２Ｂに示されているように、形態ＢのＶＴ－ＰＸＲＤパターンは、サンプルがN_2下で１３０℃まで加熱された後に形態変換を示さず、これは、形態Ｂが吸湿性無水物であることを示唆している。

【００２８】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｂは、例えば、ＤＳＣ、ＴＧＡ及びＰＸＲＤによって特徴付けられる。一実施形態において、結晶形態Ｂは、ＰＸＲＤ単独で、または、上記に記載されているＤＳＣ及びＴＧＡの１以上と組み合わせたＰＸＲＤによって特徴付けられる。

【００２９】

「吸湿性」は、本明細書において使用されているとき、結晶形態が、その周囲から水を容易に吸収または吸着し得ることを意味する。

【００３０】
「無水物」または「無水」は、本明細書において使用されているとき、結晶形態が、結晶格子において水を実質的に含まない、例えば、ＴＧＡ分析または他の定量分析などによって求められるとき１重量％未満であることを意味する。
【００３１】
いくつかの実施形態において、結晶形態Ｂは、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である。形態Ｂの純度は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物中の結晶形態Ｂの重量を、組成物中の化合物の合計重量で除算することによって求められる。一実施形態において、本発明は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物であって、組成物中の化合物の重量基準で少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％が、化合物の結晶形態Ｂである、上記組成物を提供する。
【００３２】
一態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｂを調製するための方法を提供する。一実施形態において、上記方法は、本明細書に記載されている抗溶媒または逆抗溶媒結晶化方法である。上記の開示されている方法の特定の実施形態において、結晶形態Ｂは、出発物質としての結晶形態Ａ、溶媒としてのジクロロメタン（ＤＣＭ）、及び抗溶媒としてのトルエンを使用して得られ得る。一実施形態において、結晶形態Ｂは、ジクロロメタンに形態Ａを溶解し、続いて、抗溶媒、例えば、トルエンを添加することによって得られ得る。
【００３３】
別の態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｃを提供する。
【００３４】
一実施形態において、結晶形態Ｃは、３．４°、５．５°、６．９°、７．７°、８．８°及び１２．５°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４または少なくとも５のＰＸＲＤピークを特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｃは、３．４°、５．５°、６．９°、７．７°、８．８°及び１２．５°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｃは、３．４°、５．５°、６．９°、７．７°、８．８°、９．８°、１２．５°、１４．２°、１５．６°、１７．６°、１８．６°、２０．２°及び２５．３°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２または少なくとも１３のＰＸＲＤピークを特徴とする。ある実施形態において、結晶形態Ｃに関して上記実施形態に記載されているピークは、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも５％、少なくとも１０％、または少なくとも１５％の相対強度を有する。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｃは、図３に示されているＰＸＲＤパターンと実質的に

同じであるＰＸＲＤパターンを有する。
【００３５】
別の実施形態において、結晶形態Ｃは、図４Ａに示されているＤＳＣプロファイルと実質的に同じであるＤＳＣプロファイルを有する。特に、結晶形態Ｃは、上記ＤＳＣプロファイルにおいて１５３．３℃±２℃の開始温度を特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｃは、１６４．３℃±２℃の溶融温度を有する。
【００３６】
なお別の実施形態において、結晶形態Ｃは、図４Ａに示されているＴＧＡプロファイルと実質的に同じであるＴＧＡプロファイルを有する。特に、ＴＧＡプロファイルは、結晶形態Ｃが水和物であることを示唆している。また、図４Ｂに示されているように、形態Ｃは、３０℃で２０分間N_2パージすることによる脱水後、新たな結晶形態、形態Ｌに変換する。形態Ｌは、空気への約２．５時間の曝露後、形態Ｃに戻り、水を再吸収する。ＶＴ－ＰＸＲＤパターンは、形態Ｃが水和物であることを示唆している。
【００３７】
いくつかの実施形態において、結晶形態Ｃは、例えば、ＤＳＣ、ＴＧＡ及びＰＸＲＤによって特徴付けられる。一実施形態において、結晶形態Ｃは、ＰＸＲＤ単独で、または、上記に記載されているＤＳＣ及びＴＧＡの１以上と組み合わせたＰＸＲＤによって特徴付けられる。
【００３８】
本明細書において使用されているとき、「水和物」は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドと、結晶構造内に取り込まれた化学量論量または非化学量論量のいずれかの水とを含有する結晶性固体付加物を指す。存在する水の量を求めるための、当該分野において公知である技術として、例えば、ＴＧＡ及びカールフィッシャー（ＫＦ）分析が挙げられる。ある特定の実施形態において、水和物は、一水和物（すなわち、化合物の分子毎に１分子の水）である。ある特定の実施形態において、水和物は、半水化物（すなわち、化合物の２分子毎に１分子の水）である。
【００３９】
いくつかの実施形態において、結晶形態Ｃは、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である。形態Ｃの純度は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物中の結晶形態Ｃの重量を、組成物中の化合物の合計重量で除算することによって求められる。一実施形態において、本発明は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物であって、組成物中の化合物の重量基準で少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％が、化合物の結晶形態Ｃである、上記組成物を提供する。
【００４０】
ある態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｃを調製するための方法を提供する。一実施形態において、上記方法は、本明細書に記載され

ている抗溶媒または逆抗溶媒結晶化方法である。上記の開示されている方法の特定の実施形態において、結晶形態Ｃは、出発物質としての結晶形態Ａ、溶媒としてのジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、及び抗溶媒としてのトルエンを使用して得られ得る。一実施形態において、結晶形態Ｃは、化合物の結晶形態ＡをＤＭＦに溶解し、続いてトルエンを添加することによって得られ得る。別の実施形態において、結晶形態Ｃは、トルエン及び結晶形態Ａを混合し、続いて、ＤＭＦを添加することによって得られ得る。

【００４１】

別の態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｄを提供する。

【００４２】

一実施形態において、結晶形態Ｄは、５．４°、６．３°、８．３°、１０．９°、１２．５°及び１９．１°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４または少なくとも５のＰＸＲＤピークを特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｄは、５．４°、６．３°、８．３°、１０．９°、１２．５°及び１９．１°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｄは、５．４°、６．３°、８．３°、１０．９°、１２．５°、１３．７°、１４．４°、１５．７°、１６．３°、１７．５°、１８．９°、１９．１°、１９．６°、２２．７°、２３．８°、２４．６°、２５．０°、２５．９°、２８．４°、２９．０°及び３０．４°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０または少なくとも２１のＰＸＲＤピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｄに関して上記実施形態に記載されているピークは、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも５％、少なくとも１０％、または少なくとも１５％の相対強度を有する。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｄは、図５に示されているＰＸＲＤパターンと実質的に同じであるＰＸＲＤパターンを有する。

【００４３】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｄは、図６に示されているＤＳＣプロファイルと実質的に同じであるＤＳＣプロファイルを有する。特に、結晶形態Ｄは、上記ＤＳＣプロファイルにおいて１５３．７℃±２℃の開始温度を特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｄは、１７３．２℃±２℃の溶融温度を有する。

【００４４】

一実施形態において、結晶形態Ｄは、図６に示されているＴＧＡプロファイルと実質的に同じであるＴＧＡプロファイルを有する。特に、ＴＧＡプロファイルは、結晶形態Ｄが酢酸溶媒和物であることを示唆している。

【００４５】

別の実施形態において、結晶形態Ｄは、図７に示されている^{1}Ｈ　ＮＭＲを特徴とする。

【００４６】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｄは、例えば、^{1}Ｈ　ＮＭＲ、ＤＳＣ、ＴＧＡ及びＰＸＲＤによって特徴付けられる。一実施形態において、結晶形態Ｆは、ＰＸＲＤ単独で、または、上記に記載されているＤＳＣ、ＴＧＡ及び^{1}Ｈ　ＮＭＲの１以上と組み合わせたＰＸＲＤによって特徴付けられる。

【００４７】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｄは、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である。形態Ｄの純度は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ

－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物中の結晶形態Ｄの重量を、組成物中の化合物の合計重量で除算することによって求められる。一実施形態において、本発明は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物であって、組成物中の化合物の重量基準で少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％が、化合物の結晶形態Ｄである、上記組成物を提供する。

【００４８】

ある態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｄを調製するための方法を提供する。一実施形態において、上記方法は、高速蒸発結晶化方法である。特定の実施形態において、結晶形態Ｄは、出発物質としての結晶形態Ａ及び溶媒としてのメチルエチルケトン（ＭＥＫ）を使用して得られ得る。別の実施形態において、結晶形態Ｄは、結晶形態ＡをＭＥＫに溶解し、続いて、ＭＥＫを室温で蒸発させて結晶形態Ｄを生じさせることによって得られ得る。

【００４９】

なお別の態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｅを提供する。

【００５０】

一実施形態において、結晶形態Ｅは、４．２°、５．１°、５．９°、７．０°、１２．０°及び１６．９°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４または少なくとも５のＰＸＲＤピークを特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｅは、４．２°、５．１°、５．９°、７．０°、１２．０°及び１６．９°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｅは、４．２°、５．１°、５．９°、７．０°、８．５°、８．７°、９．８°、１０．２°、１２．０°、１２．４°、１３．７°、１６．９°、１８．１°、１８．７°、２０．７°及び２６．６°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５または少なくとも１６のＰＸＲＤピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｅに関して上記実施形態に記載されているピークは、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも５％、少なくとも１０％、または少なくとも１５％の相対強度を有する。別の実施形態において、結晶形態Ｅは、図８に示されているＰＸＲＤパターンと実質的に同じであるＰＸＲＤパターンを有する。

【００５１】

なお別の実施形態において、結晶形態Ｅは、図９に示されているＤＳＣプロファイルと実質的に同じであるＤＳＣプロファイルを有する。特に、結晶形態Ｅは、上記ＤＳＣプロファイルにおいて１６１．５℃±２℃の開始温度を特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｅは、１６７．８℃±２℃の溶融温度を有する。

【００５２】

なお別の実施形態において、結晶形態Ｅは、図９に示されているＴＧＡプロファイルと

実質的に同じであるＴＧＡプロファイルを有する。特に、ＴＧＡプロファイルは、結晶形態Ｅが無水物であることを示唆している。

【００５３】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｅは、例えば、ＤＳＣ、ＴＧＡ及びＰＸＲＤによって特徴付けられる。一実施形態において、結晶形態Ｅは、ＰＸＲＤ単独で、または、上記に記載されているＤＳＣ及びＴＧＡの１以上と組み合わせたＰＸＲＤによって特徴付けられる。

【００５４】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｅは、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である。形態Ｅの純度は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物中の結晶形態Ｅの重量を、組成物中の化合物の合計重量で除算することによって求められる。ある実施形態において、本発明は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物であって、組成物中の化合物の重量基準で少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％が、化合物の結晶形態Ｅである、上記組成物を提供する。

【００５５】

ある態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｅを調製するための方法を提供する。一実施形態において、上記方法は、本明細書に記載されているスラリー循環方法、スラリー変換方法、液体蒸気拡散方法及びイオン液体誘導結晶化方法から選択される。具体的な実施形態において、結晶形態Ｅは、結晶形態Ａを溶媒（例えば、メチルエチルケトン（ＭＥＫ））に懸濁し、スラリーを高温に加熱し、徐冷し、加熱工程及び冷却工程を少なくとも１、２、３、４回以上繰り返して結晶形態Ｅを生じさせることによって得られ得る。特定の実施形態において、結晶形態Ａを溶媒（例えば、アセトン／酢酸イソプロピル（ＩＰＡｃ）＝１：９）に懸濁し、次いで、５０℃に３０分間加熱する。得られた混合物を次いで５℃に徐冷する。加熱及び冷却工程を３回以上繰り返して、結晶形態Ｅを生じさせる。別の実施形態において、結晶形態Ｅは、結晶形態Ａを溶媒に懸濁し、スラリーを、ある期間、例えば、３０分～１時間、１時間～５時間、１時間～１日間、１日間～５日間以上撹拌し、続いて、固体を単離することによって得られ得る。なお別の実施形態において、結晶形態Ｅは、結晶形態Ａを溶媒（例えば、$CHCl_3$）に溶解し、揮発性抗溶媒（例えば、ｎ－ヘプタン）を溶液に添加し、抗溶媒を密閉容器において溶液と十分な時間相互作用させて結晶形態Ｅを析出物として生じさせることによって得られ得る。別の実施形態において、結晶形態Ｅは、溶媒（例えば、酢酸メチル（ＭｅＯＡｃ）またはＴＨＦ）中に結晶形態Ａ及びイオン液体（例えば、［ｂｍｉｍ］PF_6または［ｅｍｉｍ］SbF_6）を含有する溶液の低速蒸発によって得られ得る。

【００５６】

一態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｆを提供する。

【００５７】
一実施形態において、結晶形態Ｆは、３．６°、４．７°、５．７°、７．３°、８．９°、１２．４°及び１６．８°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、または少なくとも６のＰＸＲＤピークを特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｆは、３．６°、４．７°、５．７°、７．３°、８．９°、１２．４°及び１６．８°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｆは、３．６°、４．７°、５．７°、７．３°、８．９°、９．７°、１２．４°、１３．２°、１４．２°、１４．６°、１６．８°、１８．１°、１９．１°、２０．６°、２２．５°、２３．７°、２４．３°、２５．５°及び２９．１°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８または少なくとも１９のＰＸＲＤピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｆに関して上記実施形態に記載されているピークは、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも５％、少なくとも１０％、または少なくとも１５％の相対強度を有する。一実施形態において、結晶形態Ｆは、図１０に示されているＰＸＲＤパターンと実質的に同じであるＰＸＲＤパターンを有する。
【００５８】
一実施形態において、結晶形態Ｆは、図１１に示されているＤＳＣプロファイルと実質的に同じであるＤＳＣプロファイルを有する。特に、結晶形態Ｆは、上記ＤＳＣプロファイルにおいて１６９．４℃±２℃の開始温度を特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｆは、１７４．７℃±２℃の溶融温度を有する。
【００５９】
別の実施形態において、結晶形態Ｆは、図１１に示されているＴＧＡプロファイルと実質的に同じであるＴＧＡプロファイルを有する。特に、ＴＧＡプロファイルは、結晶形態Ｆが無水物であることを示唆している。
【００６０】
いくつかの実施形態において、結晶形態Ｆは、例えば、ＤＳＣ、ＴＧＡ及びＰＸＲＤによって特徴付けられる。一実施形態において、結晶形態Ｆは、ＰＸＲＤ単独で、または、上記に記載されているＤＳＣ及びＴＧＡの１以上と組み合わせたＰＸＲＤによって特徴付けられる。
【００６１】
いくつかの実施形態において、結晶形態Ｆは、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である。形態Ｆの純度は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物中の結晶形態Ｅの重量を、組成物中の化合物の合計重量で除算することによって求められる。一実施形態において、本発明は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物であって、組成物中の化合物の重量基準で少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％が、化合物の結晶形態Ｆである、上記組成物を提供する。
【００６２】
ある態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピ

ン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｆを調製するための方法を提供する。一実施形態において、上記方法は、本明細書に記載されているスラリー循環方法、スラリー変換方法及びポリマー誘導結晶化方法から選択される。特定の実施形態において、結晶形態Ｆは、結晶形態Ａを溶媒（例えば、メチルイソブチルケトン（ＭＩＢＫ））に懸濁し、続いて、ある期間（例えば、３０分、１時間、２時間など）にわたって高温（例えば、５０℃）に加熱し、低温（例えば、５℃）に徐冷することによって得られ得る。当該加熱及び冷却が少なくとも１、２、３、４回以上繰り返されて、結晶形態Ｆを生じさせることができる。別の実施形態において、結晶形態Ｆは、結晶形態Ａを溶媒（例えば、ＭＩＢＫ）に懸濁してスラリーを形成し、スラリーをある期間（例えば、３０分～１時間、１時間～５時間、１時間～１日間、１日間～５日間）にわたって撹拌して結晶形態Ａを形態Ｆに変換させることによって得られ得る。なお別の実施形態において、結晶形態Ｆは、溶媒（例えば、ＭｅＯＨ）中の形態Ａと、ポリマー混合物（例えば、１：１：１：１：１：１の質量比での、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリ塩化ビニル（ＰＶＣ）、ポリ酢酸ビニル（ＰＶＡＣ）、ヒプロメロース（ＨＰＭＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）のポリマー混合物）との混合物をある期間にわたって撹拌して、結晶形態Ａを形態Ｆに変換させることによって得られ得る。一実施形態において、混合物は、１～５日間撹拌されてよい。

【００６３】

なお別の態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｈを提供する。

【００６４】

一実施形態において、結晶形態Ｈは、４．６°、６．３°、８．４°、１３．４°及び１８．７°から選択される２θ角度における少なくとも３または少なくとも４のＰＸＲＤピークを特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｈは、４．６°、６．３°、８．４°、１３．４°及び１８．７°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする。なお別の実施形態において、結晶形態Ｈは、４．６°、６．３°、８．４°、８．８°、１１．０°、１３．４°、１４．９°、１５．６°、１６．９°、１８．７°、１９．３°、２２．６°、２４．１°、２５．３°及び２６．８°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４または少なくとも１５のＰＸＲＤピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｈに関して上記実施形態に記載されているピークは、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも５％、少なくとも１０％、または少なくとも１５％の相対強度を有する。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｈは、図１２に示されているＰＸＲＤパターンと実質的に同じであるＰＸＲＤパターンを有する。

【００６５】

別の実施形態において、結晶形態Ｈは、図１３Ａに示されているＤＳＣプロファイルと実質的に同じであるＤＳＣプロファイルを有する。特に、結晶形態Ｈは、上記ＤＳＣプロファイルにおいて１５３．１℃±２℃の開始温度を特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｈは、１６１．１℃±２℃の溶融温度を有する。

【００６６】

なお別の実施形態において、結晶形態Ｈは、図１３Ａに示されているＴＧＡプロファイルと実質的に同じであるＴＧＡプロファイルを有する。特に、ＴＧＡプロファイルは、吸収された水の損失に起因して少量の重量損失（最大１４０℃で１．１％）を示した。これは、結晶形態Ｈが無水物であることを示唆している。また、図１３Ｂに示されているように、形態Ｈのサンプルを１２５℃に加熱したとき、形態変換は観察されなかった。これは、形態Ｈが無水物であることと一致している。

【００６７】
いくつかの実施形態において、結晶形態Ｈは、例えば、ＤＳＣ、ＴＧＡ及びＰＸＲＤによって特徴付けられる。一実施形態において、結晶形態Ｈは、ＰＸＲＤ単独で、または、上記に記載されているＤＳＣ及びＴＧＡの１以上と組み合わせたＰＸＲＤによって特徴付けられる。
【００６８】
いくつかの実施形態において、結晶形態Ｈは、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である。形態Ｈの純度は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物中の結晶形態Ｈの重量を、組成物中の化合物の合計重量で除算することによって求められる。一実施形態において、本発明は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物であって、組成物中の化合物の重量基準で少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％が、化合物の結晶形態Ｈである、上記組成物を提供する。
【００６９】
ある態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｈを調製するための方法を提供する。一実施形態において、上記方法は、本明細書に記載されているスラリー循環結晶化方法である。特定の実施形態において、結晶形態Ｈは、結晶形態Ａを２－メチルテトラヒドロフラン（２－ＭｅＴＨＦ）に懸濁し、続いて加熱及び徐冷することによって得られ得る。当該加熱及び冷却は、少なくとも１、２、３、４、５回以上繰り返されて、結晶形態Ｈを生じさせることができる。具体的な実施形態において、懸濁液は、ある期間（例えば、３０分～１時間または３０分～５時間）にわたって５０℃に加熱され、続いて５℃に徐冷される。より具体的な実施形態において、冷却は、０．１～０．５℃／分（例えば、０．１℃／分）の速度におけるものである。
【００７０】
別の態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｊを提供する。
【００７１】
一実施形態において、結晶形態Ｊは、４．０°、７．１°、７．３°、１２．０°及び１２．５°から選択される２θ角度における少なくとも３または少なくとも４のＰＸＲＤピークを特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｊは、４．０°、７．１°、７．３°、１２．０°及び１２．５°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする。なお別の実施形態において、結晶形態Ｊは、４．０°、６．０°、７．１°、７．３°、１０．５°、１２．０°、１２．５°、１５．１°及び１８．１°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、または少なくとも９のＰＸＲＤピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｊに関して上記実施形態に記載されているピークは、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも５％、少なくとも１０％、または少なくとも１５

％の相対強度を有する。一実施形態において、結晶形態Ｊは、図１４に示されているＰＸＲＤパターンと実質的に同じであるＰＸＲＤパターンを有する。

【００７２】

別の実施形態において、結晶形態Ｊは、図１５に示されているＤＳＣプロファイルと実質的に同じであるＤＳＣプロファイルを有する。特に、結晶形態Ｊは、上記ＤＳＣプロファイルにおいて１４５．２℃±２℃の開始温度を特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｊは、１５０．２℃±２℃の溶融温度を有する。

【００７３】

別の実施形態において、結晶形態Ｊは、図１５に示されているＴＧＡプロファイルと実質的に同じであるＴＧＡプロファイルを有する。特に、ＴＧＡプロファイルは、結晶形態Ｊが水和物または吸湿性無水物であることを示唆している。

【００７４】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｊは、例えば、ＤＳＣ、ＴＧＡ及びＰＸＲＤによって特徴付けられる。一実施形態において、結晶形態Ｊは、ＰＸＲＤ単独で、または、上記に記載されているＤＳＣ及びＴＧＡの１以上と組み合わせたＰＸＲＤによって特徴付けられる。

【００７５】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｊは、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である。形態Ｊの純度は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物中の結晶形態Ｊの重量を、組成物中の化合物の合計重量で除算することによって求められる。一実施形態において、本発明は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物であって、組成物中の化合物の重量基準で少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％が、化合物の結晶形態Ｊである、上記組成物を提供する。

【００７６】

一態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｊを調製するための方法を提供する。一実施形態において、上記方法は、本明細書に記載されている高速蒸発結晶化方法である。具体的な実施形態において、結晶形態Ｊは、結晶形態Ａをアニソールに溶解し、続いて、室温で溶媒を蒸発させて結晶形態Ｊを生じさせることによって得られ得る。

【００７７】

なお別の態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｋを提供する。

【００７８】

一実施形態において、結晶形態Ｋは、５．７°、８．０°、８．７°、９．７°、１２．０°及び１８．０°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４または少なくとも５のＰＸＲＤピークを特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｋは、

５．７°、８．０°、８．７°、９．７°、１２．０°及び１８．０°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする。なお別の実施形態において、結晶形態Ｋは、５．７°、８．０°、８．７°、９．７°、１２．０°、１２．８°、１３．４°、１４．８°、１６．５°、１７．１°、１８．０°、１８．９°、１９．３°、２０．２°、２０．７°、２１．１°、２２．０°、２２．７°及び２３．４°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８または少なくとも１９のＰＸＲＤピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｋに関して上記実施形態に記載されているピークは、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも５％、少なくとも１０％、または少なくとも１５％の相対強度を有する。一実施形態において、結晶形態Ｋは、図１６に示されているＰＸＲＤパターンと実質的に同じであるＰＸＲＤパターンを有する。

【００７９】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｋは、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である。形態Ｋの純度は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物中の結晶形態Ｋの重量を、組成物中の化合物の合計重量で除算することによって求められる。一実施形態において、本発明は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物であって、組成物中の化合物の重量基準で少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％が、化合物の結晶形態Ｋである、上記組成物を提供する。

【００８０】

一態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｋを調製するための方法を提供する。一実施形態において、上記方法は、結晶形態Ａを不活性雰囲気（例えば、N_2）下で１３０℃に加熱することを含む。

【００８１】

なお別の態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｌを提供する。

【００８２】

一実施形態において、結晶形態Ｌは、７．１°、７．９°、９．１°、１０．０°、１０．４°、１２．８°、１６．１°、１６．８°及び１８．４°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７または少なくとも８のＰＸＲＤピークを特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｌは、７．１°、７．９°、９．１°、１０．０°、１０．４°、１２．８°、１６．１°、１６．８°及び１８．４°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする。なお別の実施形態において、結晶形態Ｌは、７．１°、７．９°、９．１°、１０．０°、１０．４°、１２．８°、１４．６°、１５．１°、１６．１°、１６．８°、１８．

４°、１９．１°、２０．２°、２０．８°、２１．５°、２２．８°、２３．８°、２４．９°及び２６．９から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８または少なくとも１９のＰＸＲＤピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｌに関して上記実施形態に記載されているピークは、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも５％、少なくとも１０％、または少なくとも１５％の相対強度を有する。一実施形態において、結晶形態Ｌは、図１７に示されているＰＸＲＤパターンと実質的に同じであるＰＸＲＤパターンを有する。

【００８３】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｌは、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である。形態Ｌの純度は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物中の結晶形態Ｌの重量を、組成物中の化合物の合計重量で除算することによって求められる。一実施形態において、本発明は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物であって、組成物中の化合物の重量基準で少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％が、化合物の結晶形態Ｌである、上記組成物を提供する。

【００８４】

ある態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｌを調製するための方法を提供する。一実施形態において、上記方法は、結晶形態Ｃを不活性雰囲気（例えば、N_2）下で１３０℃に加熱することを含む。

【００８５】

なお別の態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｍを提供する。

【００８６】

一実施形態において、結晶形態Ｍは、３．５°、４．３°、８．０°、８．７°、１２．９°及び１７．４°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４または少なくとも５のＰＸＲＤピークを特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｍは、３．５°、４．３°、８．０°、８．７°、１２．９°及び１７．４°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする。なお別の実施形態において、結晶形態Ｍは、３．５°、４．３°、６．０°、７．１°、８．０°、８．７°、１０．５°、１１．２°、１２．９°、１４．９°、１６．３°、１７．４°、２０．１°、２０．７°及び２５．８°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４または少なくとも１５のＰＸＲＤピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｍに関して上記実施

形態に記載されているピークは、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも５％、少なくとも１０％、または少なくとも１５％の相対強度を有する。一実施形態において、結晶形態Ｍは、図１８に示されているＰＸＲＤパターンと実質的に同じであるＰＸＲＤパターンを有する。

【００８７】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｍは、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である。形態Ｍの純度は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物中の結晶形態Ｍの重量を、組成物中の化合物の合計重量で除算することによって求められる。一実施形態において、本発明は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物であって、組成物中の化合物の重量基準で少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％が、化合物の結晶形態Ｍである、上記組成物を提供する。

【００８８】

一態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｍを調製するための方法を提供する。一実施形態において、上記方法は、スラリー変換結晶化方法である。特定の実施形態において、結晶形態Ｍは、トルエン中、結晶形態Ｆまたは形態Ｈのスラリーを、ある期間（例えば、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、１週間、２週間など）にわたって撹拌して結晶形態Ｍを生じさせることによって得られる。

【００８９】

一態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｎを提供する。

【００９０】

一実施形態において、結晶形態Ｎは、４．８°、７．１°、１０．４°、１１．５°、１５．２°、１７．７°、１９．８°及び２２．８°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６または少なくとも７のＰＸＲＤピークを特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｎは、４．８°、７．１°、１０．４°、１１．５°、１５．２°、１７．７°、１９．８°及び２２．８°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする。なお別の実施形態において、結晶形態Ｎは、４．８°、７．１°、９．５°、１０．４°、１０．９°、１１．５°、１４．２°、１５．２°、１６．３°、１７．７°、１８．３°、１９．０°、１９．８°、２０．３°、２１．２°、２２．２°、２２．８°、２３．８°、２４．５°、２５．１°、２５．８°、２７．３°、２８．５°及び２９．８°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、少なくとも２２、少なくとも２３または少なくとも２４のＰＸＲＤピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶

形態Ｎに関して上記実施形態に記載されているピークは、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも５％、少なくとも１０％、または少なくとも１５％の相対強度を有する。別の実施形態において、結晶形態Ｎは、図１９に示されているＰＸＲＤパターンと実質的に同じであるＰＸＲＤパターンを有する。

【００９１】

一実施形態において、結晶形態Ｎは、図２０に示されているＤＳＣプロファイルと実質的に同じであるＤＳＣプロファイルを有する。特に、結晶形態Ｎは、上記ＤＳＣプロファイルにおいて１４０．８℃±２℃の開始温度を特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｎは、１４８．４℃±２℃の溶融温度を特徴とする。

【００９２】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｎは、例えば、ＤＳＣ及びＰＸＲＤによって特徴付けられる。一実施形態において、結晶形態Ｎは、ＰＸＲＤ単独によって特徴付けられる。

【００９３】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｎは、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である。形態Ｎの純度は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物中の結晶形態Ｎの重量を、組成物中の化合物の合計重量で除算することによって求められる。一実施形態において、本発明は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物であって、組成物中の化合物の重量基準で少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％が、化合物の結晶形態Ｎである、上記組成物を提供する。

【００９４】

ある態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｎを調製するための方法を提供する。一実施形態において、上記方法は、本明細書に記載されている抗溶媒結晶化方法である。特定の実施形態において、使用される抗溶媒は酢酸イソプロピルであり、溶媒はＴＨＦである。

【００９５】

なお別の態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｐを提供する。

【００９６】

一実施形態において、結晶形態Ｐは、５．３°、８．５°、９．７°、１４．２°、１５．８°、１７．５°及び２４．２°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５または少なくとも６のＰＸＲＤピークを特徴とする。一実施形態において、結晶形態Ｐは、５．３°、９．７°、１４．２°、１５．８°、１７．５°及び２４．２°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４または少なくとも５のＰＸＲＤピークを特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｐは、９．７°、１４．２°、１５．８°、１７．５°及び２４．２°から選択される２θ角度におけ

る少なくとも３または少なくとも４のＰＸＲＤピークを特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｐは、５．３°、９．７°、１４．２°、１５．８°、１７．５°及び２４．２°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする。なお別の実施形態において、結晶形態Ｐは、９．７°、１４．２°、１５．８°、１７．５°及び２４．２°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする。なお別の実施形態において、結晶形態Ｐは、５．３°、８．５°、９．７°、１４．２°、１５．８°、１７．５°及び２４．２°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする。なお別の実施形態において、結晶形態Ｐは、５．３°、９．７°、１０．６°、１１．４°、１４．２°、１５．５°、１５．８°、１６．３°、１７．１°、１７．５°、１７．８°、１８．１°、１９．５°、２０．０°、２０．５°、２１．７°、２２．６°、２３．２°、２４．２°、２４．６°、２５．４°、２６．３°及び２７．５から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、少なくとも２２、または少なくとも２３のＰＸＲＤピークを特徴とする。具体的な実施形態において、結晶形態Ｐは、９．７°、１０．６°、１１．４°、１４．２°、１５．５°、１５．８°、１６．３°、１７．１°、１７．５°、１７．８°、１８．１°、１９．５°、２０．０°、２０．５°、２１．７°、２２．６°、２３．２°、２４．２°、２４．６°、２５．４°、２６．３°及び２７．５から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、または少なくとも２２のＰＸＲＤピークを特徴とする。なお別の具体的な実施形態において、結晶形態Ｐは、５．３°、８．５°、９．７°、１０．６°、１１．４°、１４．２°、１５．５°、１５．８°、１６．３°、１７．１°、１７．５°、１７．８°、１８．１°、１９．５°、２０．０°、２０．５°、２１．７°、２２．６°、２３．２°、２４．２°、２４．６°、２５．４°、２６．３°及び２７．５から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１、２２、２３または少なくとも２４のＰＸＲＤピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｐに関して上記実施形態に記載されているピークは、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも５％、少なくとも１０％、または少なくとも１５％の相対強度を有する。上記に列挙したピークの相対強度は、結晶形態Ｐに存在する水の量を基準にして変動し得る。具体的な実施形態において、５．３°及び／または８．５°の２θ角度におけるＰＸＲＤピークは、含水率がより少ない形態Ｐ（例えば、無水物）において、含水率がより高いものよりも高い相対強度を有する。一実施形態において、上記ピークは、結晶形態Ｐの無水物に（例えば、８．５°において）特異的である。なお別の実施形態において、上記ピークは、結晶形態Ｐの水和物に特異的である。一実施形態において、結晶形態Ｐは、図２１に示されているＰＸＲＤパターンと実質的に同じであるＰＸＲＤパターンを有する。別の実施形態において、結晶形態Ｐは、図２３に示されているＰＸＲＤパターンと実質的に同じであるＰＸＲＤパターンを有する。別の実施形態において、結晶形態Ｐは、図２４に示されているＰＸＲＤパターンと実質的に同じであるＰＸＲＤパターンを有する。なお別の実施形態において、結晶形態Ｐは、図２６または図２７に示されているＰＸＲＤパターンと実質的に同じであるＰＸＲＤパターンを有する。

【００９７】

一実施形態において、結晶形態Ｐは、図２２または図２５に示されているＤＳＣプロファイルと実質的に同じであるＤＳＣプロファイルを有する。特に、結晶形態Ｐは、上記Ｄ

ＳＣプロファイルにおいて１９６．９℃±２℃の開始温度を特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｐは、２０１．３℃±２℃の溶融温度を有する。一実施形態において、結晶形態Ｐは、５０℃～１００℃の間、８０℃～９５℃の間または８５℃～９５℃の間の温度において、さらなる広いピークを有する。ＤＳＣプロファイルにおけるさらなる広いピークの存在は、結晶形態Ｐにおける少量の水の存在を示唆している。

【００９８】

一実施形態において、結晶形態Ｐは、無水物、半水化物または一水和物であり得る。具体的な実施形態において、結晶形態Ｐは、無水物である。別の具体的な実施形態において、結晶形態Ｐは、半水化物である。なお別の具体的な実施形態において、結晶形態Ｐは、一水和物である。

【００９９】

別の実施形態において、結晶形態Ｐは、少量の水を含有していてよい。具体的な実施形態において、結晶形態Ｐは、０．１重量％～３．３重量％の間、０．１重量％～１．５重量％の間、０．１重量％～１．０重量％の間、０．２重量％～０．６重量％の間、１．５重量％～３．３重量％の間、２．０重量％～３．３重量％の間、２．５重量％～３．３重量％の間、または２．５重量％～３．０重量％の間の水を有する。別の具体的な実施形態において、結晶形態Ｐは、０．１重量％、０．２重量％、０．３重量％、０．４重量％、０．５重量％、０．６重量％、０．７重量％、０．８重量％、０．９重量％、１．０重量％、１．１重量％、１．２重量％、１．３重量％、１．４重量％、１．５重量％、１．６重量％、１．７重量％、１．８重量％、１．９重量％、２．０重量％、２．１重量％、２．２重量％、２．３重量％、２．４重量％、２．５重量％、２．６重量％、２．７重量％、２．８重量％、２．９重量％、３．０重量％、３．１重量％、３．２重量％、３．３重量％の水を有する。なお別の具体的な実施形態において、結晶形態Ｐは、０．４重量％、０．５重量％、２．６重量％または２．９重量％の水を有する。

【０１００】

本明細書において使用されているとき、「重量％」は、重量基準の百分率を意味する。

【０１０１】

別の実施形態において、結晶形態Ｐは、最大１モル当量の水を有する。具体的な実施形態において、結晶形態Ｐは、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドに対して０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９または１モル当量の水を有する。

【０１０２】

別の実施形態において、結晶形態Ｐは、図２２に示されているＴＧＡプロファイルと実質的に同じであるＴＧＡプロファイルを有する。特に、ＴＧＡプロファイルは、結晶形態Ｐが水和物であることを示唆している。

【０１０３】

なお別の実施形態において、結晶形態Ｐは、図２５に示されているＴＧＡプロファイルと実質的に同じであるＴＧＡプロファイルを有する。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｐは、例えば、ＤＳＣ、ＴＧＡ及びＰＸＲＤによって特徴付けられる。一実施形態において、結晶形態Ｐは、ＰＸＲＤ単独で、または、上記に記載されているＤＳＣ及びＴＧＡの１以上と組み合わせたＰＸＲＤによって特徴付けられる。

【０１０５】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｐは、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である。形態Ｐの純度は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ

－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物中の結晶形態Ｐの重量を、組成物中の化合物の合計重量で除算することによって求められる。一実施形態において、本発明は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物であって、組成物中の化合物の重量基準で少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％が、化合物の結晶形態Ｐである、上記組成物を提供する。

【０１０６】

一態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｐを調製するための方法を提供する。一実施形態において、上記方法は、結晶形態Ａまたは結晶形態Ｅを、ＤＣＭ及び酢酸プロピルの混合物（またはＤＣＭ及び酢酸イソプロピル（ＩＰＡｃ）の混合物もしくはＤＣＭ及び酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）の混合物）中、高温（例えば、５０～９５℃、５５～９０℃、６０～９０℃、８５～９０℃の範囲内または９０℃の温度）で加熱及び撹拌して、結晶形態Ｐを生じさせることを含む。別の実施形態において、上記方法は、結晶形態Ａまたは結晶形態Ｅを、ＤＣＭ及びＩＰＡｃの混合物中、水（例えば、≧２００ｐｐｍ）の存在下、高温（例えば、６５～９０℃、８０～９５℃もしくは８５～９０℃、または８５～８８℃の範囲内）で加熱及び撹拌し、続いて、１０～２５℃または１５～２０℃の範囲内の温度に徐冷することを含む。具体的な実施形態において、上記方法は、混合物を６０～８０℃、６０～７５℃または６５～７０℃の範囲内の温度に冷却し、混合物をある期間（例えば、５～１５時間、５～１０時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１３時間、１４時間または１５時間）にわたって撹拌した後、混合物を１０～２５℃または１５～２０℃の範囲内の温度に冷却することをさらに含む。

【０１０７】

なお別の態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｑを提供する。

【０１０８】

一実施形態において、結晶形態Ｑは、５．２°、８．５°、９．６°、１０．５°、１４．０°、１５．７°及び１７．３°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６または少なくとも７のＰＸＲＤピークを特徴とする。別の実施形態において、結晶形態Ｑは、５．２°、８．５°、９．６°、１０．５°、１４．０°、１５．７°及び１７．３°から選択される２θ角度におけるＰＸＲＤピークを特徴とする。なお別の実施形態において、結晶形態Ｑは、５．２°、８．５°、９．６°、１０．５°、１１．３°、１２．３°、１４．０°、１５．７°、１７．３°、１７．８°、１７．９°、１９．３°、１９．９°、２０．３°、２１．５°、２２．４°、２３．０°、２３．９°、２４．４°、２５．２°、２６．１°及び２７．５°から選択される２θ角度における少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも１１、少なくとも１２、少なくとも１３、少なくとも１４、少なくとも１５、少なくとも１６、少なくとも１７、少なくとも１８、少なくとも１９、少なくとも２０、少なくとも２１または

少なくとも２２のＰＸＲＤピークを特徴とする。いくつかの実施形態において、結晶形態Ｑに関して上記実施形態に記載されているピークは、少なくとも１％、少なくとも２％、少なくとも５％、少なくとも１０％、または少なくとも１５％の相対強度を有する。一実施形態において、結晶形態Ｑは、図２８に示されているＰＸＲＤパターンと実質的に同じであるＰＸＲＤパターンを有する。

【０１０９】

いくつかの実施形態において、結晶形態Ｑは、少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％純粋である。形態Ｑの純度は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物中の結晶形態Ｑの重量を、組成物中の化合物の合計重量で除算することによって求められる。一実施形態において、本発明は、化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを含む組成物であって、組成物中の化合物の重量基準で少なくとも７０％、８０％、８５％、９０％、９５％、９７％、９９％、９９．５％または９９．９％が、化合物の結晶形態Ｑである、上記組成物を提供する。

【０１１０】

一態様において、本発明は、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの結晶形態Ｑを調製するための方法を提供する。一実施形態において、上記方法は、結晶形態Ｐを１５０℃に加熱することまたはサンプルを５％未満の相対湿度で数時間（例えば、１時間、２時間、５時間、１０時間、１５時間など）乾燥させることを含む。

【０１１１】

結晶形態Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｈ、Ｊ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｎ、ＰまたはＱのＰＸＲＤパターンの２θ値は、機器によって僅かに変動し得ること、及びサンプル調製における変動に左右され得ることが理解されよう。そのため、これらの結晶形態のＰＸＲＤピーク位置は、絶対的であると解釈されるべきではなく、±０．２°変動し得る。

【０１１２】

本明細書において意図されているとき、「図ｘに示されているのと実質的に同じＰＸＲＤパターン」は、比較目的で、図ｘに示されているピークの少なくとも８０％、少なくとも９０％、または少なくとも９５％が存在することを意味する。図ｘは、図１、図３、図５、図８、図１０、図１２、図１４、図１６、図１７、図１８、図１９、図２１、図２３、図２４、図２６、図２７または図２８である。比較目的で、図ｘに示されているものからのピーク位置のいくらかの可変性、例えば、±０．２°が許容されることがさらに理解されるべきである。同様に、比較目的で、本明細書に記載されているＤＳＣ及びＴＧＡプロファイルならびにＮＭＲスペクトルに示されているものからのピーク位置のいくらかの可変性が許容される。例えば、ピーク位置は、図７に示されているものから、例えば、±０．５ｐｐｍ変動し得る。開始温度及び／または溶融温度は、図２Ａ、図４Ａ、図６、図９、図１１、図１３Ａ、図１５、図２０、図２２、または図２５に示されているものから、例えば、±２℃変動し得る。

【０１１３】

一態様において、本発明は、本明細書に記載されている結晶形態、例えば、結晶形態Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｈ、Ｊ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｎ、ＰまたはＱ、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【０１１４】
本発明の別の態様は、対象においてブルトン型チロシンキナーゼの阻害に応答する障害を処置する方法であって、上記対象に、有効量の結晶形態Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｈ、Ｊ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｎ、ＰもしくはＱまたは結晶形態Ｂ、Ｃ、Ｄ、Ｅ、Ｆ、Ｈ、Ｊ、Ｋ、Ｌ、Ｍ、Ｎ、ＰもしくはＱを含む組成物（例えば、医薬組成物）を投与することを含む、上記方法を提供する。
【０１１５】
上記の開示されている態様のいくつかの実施形態において、障害は、自己免疫障害である。上記の開示されている態様のいくつかのさらなる実施形態において、自己免疫障害は、多発性硬化症である。
【０１１６】
用語「自己免疫障害」には、天然抗原に対する不適切な免疫反応が関与する疾患または障害、例えば、急性播種性脳脊髄炎（ＡＤＥＭ）、アジソン病、円形脱毛症、抗リン脂質抗体症候群（ＡＰＳ）、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、水疱性類天疱瘡（ＢＰ）、セリアック病、皮膚筋炎、１型糖尿病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ギランバレー症候群（ＧＢＳ）、橋本病、特発性血小板減少性紫斑病、エリテマトーデス、混合性結合組織疾患、多発性硬化症、重症筋無力症、尋常性天疱瘡、悪性貧血、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、シェーグレン症候群、側頭動脈炎、及びウェゲナー肉芽腫症が含まれる。用語「炎症性疾患」には、急性または慢性炎症が関与する疾患または障害、例えば、アレルギー、ぜんそく、前立腺炎、糸球体腎炎、骨盤内炎症性疾患（ＰＩＤ）、炎症性腸疾患（ＩＢＤ、例えば、クローン病、潰瘍性結腸炎）、再かん流傷害、関節リウマチ、移植片拒絶反応、及び血管炎が含まれる。いくつかの実施形態において、本発明は、関節リウマチまたは紅斑性狼瘡を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、多発性硬化症を処置する方法を提供する。
【０１１７】
用語「がん」には、異常な細胞成長及び／または増殖が関与する疾患または障害、例えば、神経膠腫、甲状腺癌、乳癌、肺癌（例えば、小細胞肺癌、非小細胞肺癌）、胃癌、胃腸間質腫瘍、膵臓癌、胆管癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、腎臓細胞癌、リンパ腫（例えば、未分化大細胞リンパ腫）、白血病（例えば、急性骨髄性白血病、Ｔ細胞白血病、慢性リンパ性白血病）、多発性骨髄腫、悪性中皮腫、悪性黒色腫、及び結腸癌（例えば、マイクロサテライト不安定性が高い大腸癌）が含まれる。いくつかの実施形態において、本発明は、白血病またはリンパ腫を処置する方法を提供する。
【０１１８】
本明細書において使用されているとき、用語「対象」及び「患者」は、互換可能に使用されてよく、処置を必要とする哺乳動物、例えば、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギなど）及び実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）を意味する。典型的には、対象は、処置を必要とするヒトである。
【０１１９】
本明細書において使用されているとき、用語「処置する」または「処置」は、所望の薬理学的及び／または生理学的効果を得ることを指す。当該効果は、治療的であってよく、以下の結果：疾患、障害もしくは症候群の程度を部分的もしくは全体に低減すること；障害に関連する臨床症状もしくは指標を改善もしくは改良すること；または疾患、障害もしくは症候群の進行を遅くする、阻害するもしくはその可能性を減少すること；の１以上を部分的または実質的に達成することを含む。
【０１２０】
対象に投与される、本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容可能な塩の有効用量は、１０μｇ～５００ｍｇであり得る。
【０１２１】
本明細書に記載されている化合物を哺乳動物に投与することは、任意の好適な送達方法

を含む。本明細書に記載されている化合物を哺乳動物に投与することは、哺乳動物に、本明細書に記載されている化合物を、局所的に、腸内に、非経口で、経皮的に、経粘膜的に、吸入を介して、嚢内に、硬膜外に、膣内に、静脈内に、筋肉内に、皮下に、皮内にまたは硝子体内に投与することを含む。本明細書に記載されている化合物を哺乳動物に投与することはまた、哺乳動物の体内でまたは体の表面において本明細書に記載されている化合物に代謝する化合物を、哺乳動物に、局所的に、腸内に、非経口で、経皮的に、経粘膜的に、吸入を介して、嚢内に、硬膜外に、膣内に、静脈内に、筋肉内に、皮下に、皮内にまたは硝子体内に投与することも含む。

【０１２２】

そのため、本明細書に記載されている化合物は、薬学的に許容可能なビヒクル、例えば、不活性希釈剤または同化可能な食用担体と組み合わせて、全身に、例えば、経口で投与されてよい。これらは、硬質もしくは軟質シェルゼラチンカプセルに封入されていてよく、錠剤に圧縮されてよく、または、患者の食餌の食物と共に直接取り込まれてよい。経口治療投与のために、本明細書に記載されている化合物は、１以上の賦形剤と組み合わされて、摂取可能な錠剤、口腔錠、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁剤、シロップ、またはオブラートなどの形態で使用されてよい。かかる組成物及び調製物は、少なくとも約０．１％の活性化合物を含有すべきである。組成物及び調製物の百分率は、当然ながら、変動してよく、好都合には、所与の単位剤形の重量の約２～約６０％であってよい。かかる治療的に有用な組成物における活性化合物の量は、有効な投薬レベルが得られるようにすることができる。

【０１２３】

錠剤、トローチ、丸剤、カプセルなどは、以下：結合剤、例えば、トラガカントゴム、アカシア、コーンスターチもしくはゼラチン；賦形剤、例えば、リン酸二カルシウム；崩壊剤、例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、アルギン酸など；潤沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム；または甘味料、例えば、スクロース、フルクトース、ラクトースもしくはアスパルテームまたは香味料；を含み得る。

【０１２４】

活性化合物はまた、点滴または注射によって静脈内または腹腔内投与されてもよい。活性化合物またはその塩の溶液は、非毒性界面活性剤と任意選択的に混合されて、水中で調製されてよい。

【０１２５】

点滴または注射用の例示的な薬の剤形は、滅菌注射または点滴溶液または分散液の即時調製に適合される活性成分を含む滅菌水溶液または分散液または滅菌粉末を含み得る。全ての場合において、最終的な剤形は、製造及び保存条件下で無菌、流体状かつ安定であるべきである。

【０１２６】

滅菌注射溶液は、適切な溶媒中の所要量での活性化合物を上記に列挙されている種々の他の成分と組み合わせ、必要に応じて、続いて濾過滅菌することによって調製され得る。滅菌注射溶液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥及び凍結乾燥技術であり得、これらは、活性成分の粉末と、先に滅菌濾過された溶液に存在する任意のさらなる所望の成分とを生じさせることができる。

【０１２７】

例示的な固体担体として、微粉化した固体、例えば、タルク、クレイ、微結晶性セルロース、シリカ、アルミナなどを挙げることができる。有用な液体担体として、水、アルコールもしくばグリコールまたは水－アルコール／グリコールブレンドが挙げられ、本明細書に記載されている化合物は、任意選択的に非毒性界面活性剤の助けにより、有効なレベルで溶解または分散され得る。

【０１２８】

本明細書に記載されている化合物の有用な投薬量は、動物モデルにおけるこれらのｉｎ ｖｉｔｒｏ活性及びｉｎ ｖｉｖｏ活性を比較することによって決定され得る。マウス及

び他の動物における有効投薬量をヒトに外挿するための方法が当該分野において公知であり；例えば、全体が参照により組み込まれる米国特許第４，９３８，９４９号を参照されたい。

【０１２９】

処置における使用に必要とされる、本明細書に記載されている化合物の量は、選択される具体的な塩によってだけでなく、投与経路、処置される状態の性質ならびに患者の年齢及び状態によっても変動し得、最終的には、主治医または臨床医の決定により得る。しかし、一般に、用量は、約０．１～約１０ｍｇ／体重ｋｇ／日の範囲内であり得る。

【０１３０】

本明細書に記載されている化合物は、単位剤形で好都合に投与され得；例えば、単位剤形あたり０．０１～１０ｍｇまたは０．０５～１ｍｇの活性成分を含有する。いくつかの実施形態において、５ｍｇ／ｋｇ以下の用量が好適であり得る。

【０１３１】

所望の用量は、好都合には、単回用量で、または、適切な間隔で投与される分割用量として提示されてよい。

【０１３２】

開示されている方法は、本明細書に記載されている化合物と、本明細書に記載されている化合物または本明細書に記載されている化合物を含む組成物を細胞または対象に投与することを説明し得る教材とを含むキットを含み得る。これは、当業者に公知である他の実施形態のキット、例えば、本明細書に記載されている化合物または組成物を細胞または対象に投与する前に本明細書に記載されている化合物または組成物を溶解または懸濁するための（例えば、滅菌）溶媒を含むキットを含むと解釈されるべきである。いくつかの実施形態において、対象はヒトであってよい。

【実施例】

【０１３３】

例証

粉末Ｘ線回折

化合物の結晶化度は、ＣｕＫａ放射線（Ｂｒｕｋｅｒ，Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）を用いるＸＲＤ－Ｄ８Ｘ線粉体回折計を用いて研究した。この機器は、長微細焦点Ｘ線管を備えている。管電圧及びアンペア数をそれぞれ４０ｋＶ及び４０ｍＡに設定した。発散及び散乱スリットを１°に設定し、受け入れスリットを０．１５ｍｍに設定した。回折する放射線をＬｙｎｘｅｙｅ検出器によって検出した。３から４２°の２θまで１．６°／分でθ～２θの連続走査を使用した。サンプルをゼロバックグラウンドプレートに置くことによって分析用に調製した。

【０１３４】

示差走査熱量測定（ＤＳＣ）及び熱重量分析（ＴＧＡ）

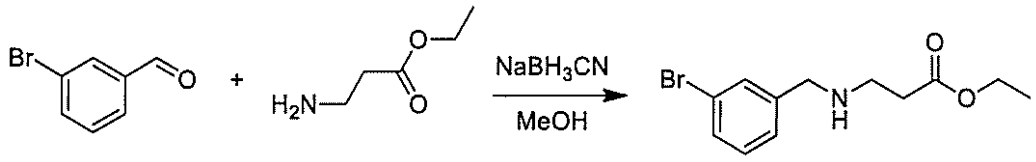
化合物の熱的特性をＤｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｌ Ｓｃａｎｎｉｎｇ Ｃａｌｏｒｉｍｅｔｅｒ（ＤＳＣ）（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）及びＤｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｔｈｅｒｍｏｇｒａｖｉｍｅｔｒｉｃ Ａｎａｌｙｚｅｒ（ＴＧＡ）（ＴＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）を使用して調査した。サンプルを、ＤＳＣ分析用の密閉したアルミニウムＤＳＣパン、及び、ＴＧＡ分析用の開放したアルミニウムパンに入れた。熱分析をＤＳＣ及びＴＧＡの両方の研究について１０℃／分において２５℃から３００℃までの線形勾配で実施した。

【０１３５】

実施例１．結晶形態Ａの調製

１．３－（３－ブロモ－ベンジルアミノ）－プロピオン酸エチルエステルの調製

【化２】

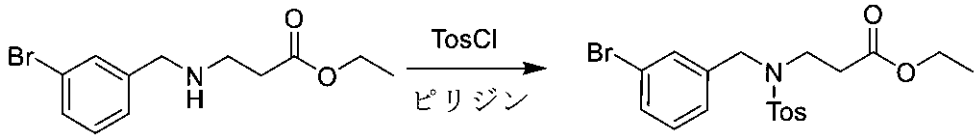


３－アミノプロピオン酸エチル（４６．０ｇ、０．３ｍｏｌ）及び３－ブロモベンスアルデヒド（５５．５ｇ、０．３ｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．２Ｌ）中の溶液にトリエチルアミン（６０．７ｇ、０．６ｍｏｌ）及び$NaCNBH_3$（５６．５ｇ、０．９ｍｏｌ）を少しずつ添加した。得られた混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を水（６００ｍＬ）で希釈した。混合物をＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、３－（３－ブロモ－ベンジルアミノ）－プロピオン酸エチルエステル（４６．５ｇ、収率：５４％）を淡黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＤＭＳＯ－d_6，３００ ＭＨｚ）：δ ７．５２ （ｓ，１Ｈ），７．４０ （ｄ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２５ （ｍ，２Ｈ），４．０４ （ｑ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．６７ （ｓ，２Ｈ），２．６９ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．４２ （ｔ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，２Ｈ），１．１７ （ｔ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１３６】

２．３－［（３－ブロモ－ベンジル）－（トルエン－４－スルホニル）－アミノ］－プロピオン酸エチルエステルの調製

【化３】

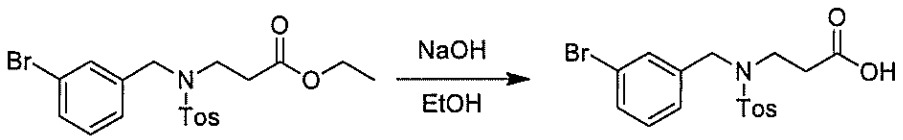


３－（３－ブロモ－ベンジルアミノ）－プロピオン酸エチルエステル（４５．６ｇ、０．１６ｍｏｌ）のピリジン（５００ｍＬ）中の溶液に、ＴｏｓＣｌ（６１．０ｇ、０．３２ｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１～５：１）、３－［（３－ブロモ－ベンジル）－（トルエン－４－スルホニル）－アミノ］－プロピオン酸エチルエステル（６１ｇ、収率：８８％）を淡黄色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＤＭＳＯ－d_6，３００ ＭＨｚ）：δ ７．７４ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．４１ （ｍ，４Ｈ），７．３１ （ｄ，Ｊ ＝ ５．１ Ｈｚ，２Ｈ），４．３３ （ｓ，２Ｈ），３．９３ （ｑ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．３２ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，２Ｈ），２．４１ （ｓ，３Ｈ），２．３６ （ｔ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，２Ｈ），１．１０ （ｔ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１３７】

３．３－［（３－ブロモ－ベンジル）－（トルエン－４－スルホニル）－アミノ］－プロピオン酸の調製

【化４】



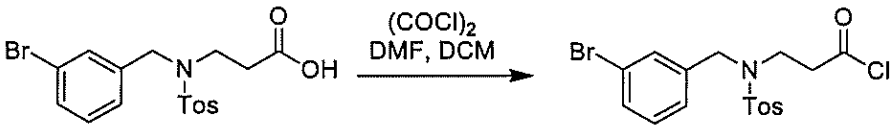
３－［（３－ブロモ－ベンジル）－（トルエン－４－スルホニル）－アミノ］－プロピ

オン酸エチルエステル（６０．０ｇ、０．１４ｍｏｌ）のＥｔＯＨ（６００ｍＬ）及びH_2O（６０ｍＬ）の混合溶媒中の溶液にＮａＯＨ（１１．２ｇ、０．２８ｍｏｌ）を少しずつ添加し、反応溶液を６０℃で４時間撹拌した。反応溶液を０℃に冷却し、濃ＨＣｌによってｐＨ＝５まで酸性化した。溶媒を真空中で濃縮して残渣を得、これを、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4によって乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、３－［（３－ブロモ－ベンジル）－（トルエン－４－スルホニル）－アミノ］－プロピオン酸（４５．２ｇ、収率：７８．６％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，３００ＭＨｚ）：δ １２．２８（ｂｒ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｓ，２Ｈ），３．２９（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）．

【０１３８】

４．塩化３－［（３－ブロモ－ベンジル）－（トルエン－４－スルホニル）－アミノ］－プロピオニルの調製

【化５】

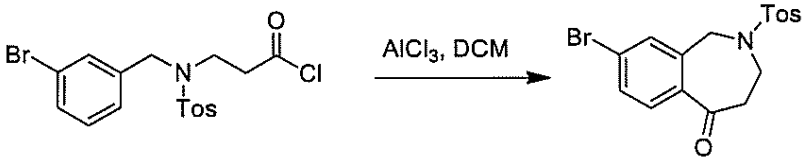


３－［（３－ブロモ－ベンジル）－（トルエン－４－スルホニル）－アミノ］－プロピオン酸（４５．２ｇ、０．１１ｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１０００ｍＬ）中の溶液にＤＭＦ（１ｍＬ）及び塩化オキサリル（２７．９ｇ、０．２２ｍｏｌ）を少しずつ滴加した。反応溶液を５５℃で２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、粗製塩化３－［（３－ブロモ－ベンジル）－（トルエン－４－スルホニル）－アミノ］－プロピオニル（４７．２ｇ、収率：９９％）を黒色油として得、これを、さらに精製することなく次の工程において用いた。

【０１３９】

５．８－ブロモ－２－（トルエン－４－スルホニル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－オンの調製

【化６】

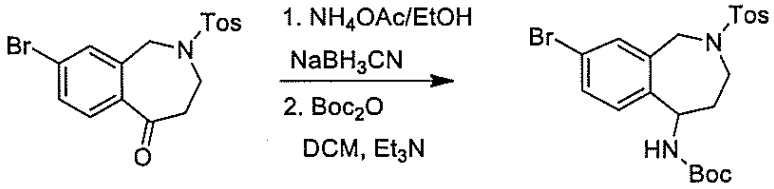


塩化３－［（３－ブロモ－ベンジル）－（トルエン－４－スルホニル）－アミノ］－プロピオニル（４７．０ｇ、０．１１ｍｏｌ）の無水CH_2Cl_2（１２００ｍＬ）中の溶液に$AlCl_3$（２９．３ｇ、０．２２ｍｏｌ）を室温で少しずつ添加した。反応混合物を５５℃で２時間撹拌した。反応混合物を氷水（１．２Ｌ）に注入し、（５００ｍＬ）で抽出した。有機層を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝５：１～２：１）、８－ブロモ－２－（トルエン－４－スルホニル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－オン（３５ｇ、収率：８１％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，３００ＭＨｚ）：δ ７．６５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ），７．６０－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．６８（ｓ，２Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ）．

【０１４０】

６．［８－ブロモ－２－（トルエン－４－スルホニル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルの調製

【化７】

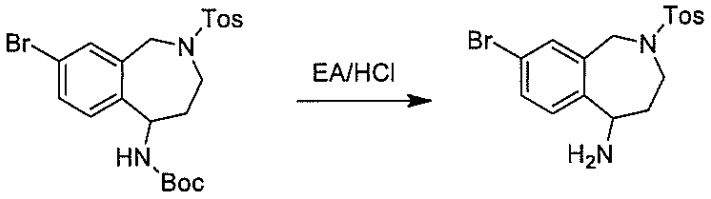


８－ブロモ－２－（トルエン－４－スルホニル）－１，２，３，４－テトラヒドロ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－オン（３２．０ｇ、０．０８ｍｏｌ）のＥｔＯＨ（６００ｍＬ）中の溶液にNH_4OAc（１８．５ｇ、０．２４ｍｏｌ）及び$NaCNBH_3$（１４．９ｇ、０．２４ｍｏｌ）を室温で少しずつ添加した。次いで、反応混合物を９５℃で１６時間撹拌した。混合物を氷水（５００ｍＬ）に注入し、次いで、ＥｔＯＨを真空中で除去した。残渣をCH_2Cl_2（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた溶媒を濃縮した。残渣をCH_2Cl_2（３００ｍＬ）に再溶解し、トリエチルアミン（１２．２ｇ、０．１２ｍｏｌ）及び$(Boc)_2O$（３４．６ｇ、０．１２ｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を室温で４時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製して（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝８：１～２：１）、［８－ブロモ－２－（トルエン－４－スルホニル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１６．７ｇ、収率：４２％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ d_6，３００ＭＨｚ）：δ ７．６２－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３４（ｍ，３Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．８１－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．３０（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｓ，９Ｈ）．

【０１４１】

７．８－ブロモ－２－（トルエン－４－スルホニル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イルアミンの調製

【化８】



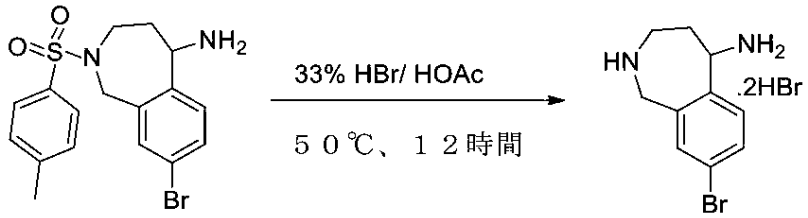
［８－ブロモ－２－（トルエン－４－スルホニル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル］－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１４．８ｇ、０．０３ｍｏｌ）のＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）中の溶液を２５℃で４時間撹拌した。得られた固体を濾過し、ＭｅＯＨ及びEt_2Oで洗浄して、生成物８－ブロモ－２－（トルエン－４－スルホニル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イルアミン（１０．５ｇ、収率：８９％）を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，３００ＭＨｚ）：δ ８．７９（ｂｒ，３Ｈ），７．６４－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７１－４．６１（ｍ，２Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｄ，Ｊ＝

１８．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．７１（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ３９５．０／３９７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０１４２】

８．８－ブロモ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－アミンの合成

【化９】

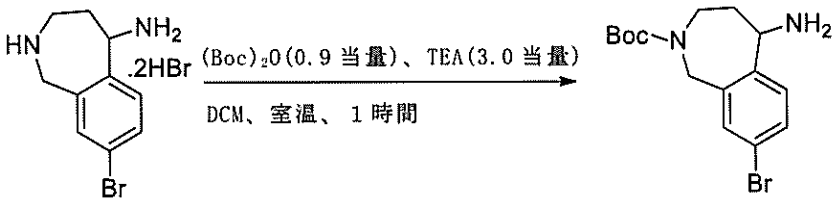


８－ブロモ－２－（トルエン－４－スルホニル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イルアミン（２．００ｇ、５．０６ｍｍｏｌ）のＨＢｒ（酢酸中３３％溶液、２０ｍＬ）中の溶液を５０℃で１２時間加熱した。室温に冷却後、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。白色固体を濾過によって収集し、真空中で乾燥して、粗生成物８－ブロモ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－アミン（１．６６ｇ、収率：８２％）を得、これを次の工程において直接使用した。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$２４１．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ：７．７２－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．４９（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．００（ｍ，１Ｈ）．

【０１４３】

９．５－アミノ－８－ブロモ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－２（３Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化１０】



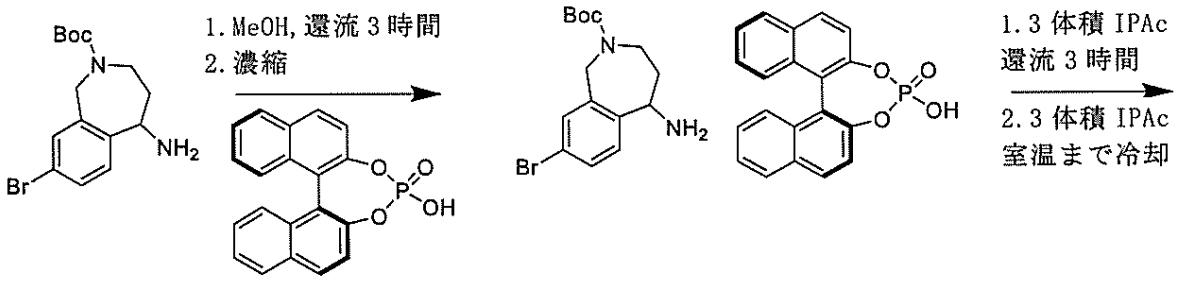
８－ブロモ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－アミン（６４０ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（４９０ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（２０ｍＬ）中の溶液に（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（３１４ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。CH_2Cl_2（１００ｍＬ）で希釈した後、混合物を塩水（２０ｍＬ×２）で洗浄した。有機相を真空中で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して（移動相として０．０５％ $NH_3.H_2O$を用いるCH_3CN／H_2O）、５－アミノ－８－ブロモ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－２（３Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを無色油として得た（３６４ｍｇ、収率：６７％）。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３４１．１。

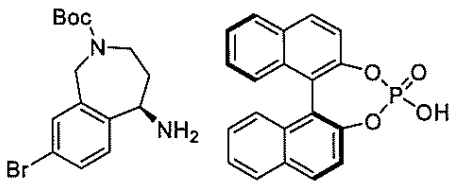
【０１４４】

１０．５－アミノ－８－ブロモ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－２（３Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルのキラル分割により、（Ｒ）－５－アミノ－８－ブロモ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル化合物を（１１ｂＳ）－４－ヒドロキシジナフト［２，１－ｄ：１’，２

’－ｆ］［１，３，２］ジオキサホスフェピン４－オキシド（１：１）と共に得た

【化１１】



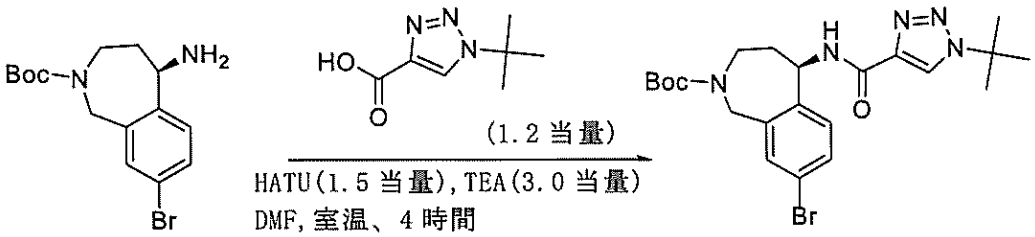


５－アミノ－８－ブロモ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－２（３Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８００ｇ、２．３４ｍｏｌ）にＭｅＯＨ（４．８Ｌ）及びリン酸水素（Ｓ）－（－）－１，１’－ビナフチル－２，２’－ジイル（８１６．６ｇ、２．３４ｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で３０分間撹拌し、黄色スラリーを形成した。スラリーを還流（７０℃）にて撹拌して、黄色溶液を得た。混合物を濃縮乾固し、ＩＰＡｃ（３．４４Ｌ）を添加した。混合物を７０℃に加熱し、この温度で３時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、さらなる部のＩＰＡｃ（３．４４Ｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌し続けた。スラリーを遠心分離機において濾過し、ケーキをそれぞれ７体積のＩＰＡｃで３回洗浄した。湿潤ケーキを簡単に乾燥して、（Ｒ）－５－アミノ－８－ブロモ－１，３，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル化合物を白色固体としての（１１ｂＳ）－４－ヒドロキシジナフト［２，１－ｄ：１’，２’－ｆ］［１，３，２］ジオキサホスフェピン４－オキシドと共に得た（１：１）（５１５ｇ。収率：６４％（［最大回収率５０％とする］、９１．３％ｅｅ）。再結晶プロセスを繰り返してｅｅを９７．２％に増加することができる。

【０１４５】

１１．（Ｒ）－８－ブロモ－５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）－１，３，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化１２】



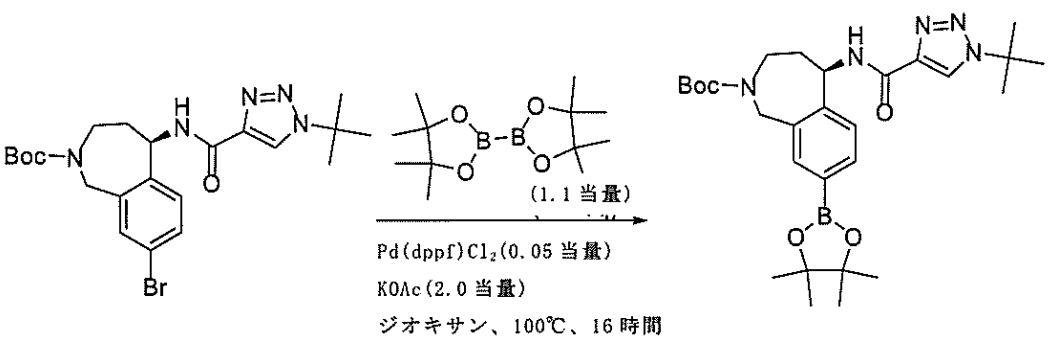
５－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－カルボキシレート（１．２当量）及びＨＡＴＵ（１．５当量）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中の溶液にトリエチルアミン（３．０当量）及び５－アミノ－８－ブロモ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－２（３Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１当量）を添加した。混合物を室温で４時間撹拌した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して（ＥｔＯＡｃ／石油エーテル＝１：２）、（Ｒ）－８－ブロモ－５－（１－（ｔｅｒｔ－

ブチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）－１，３，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを黄色固体として得た（２．３ｇ、収率：９５％）。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４９２．２。

【０１４６】

１２．（Ｒ）－５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）－８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化１３】

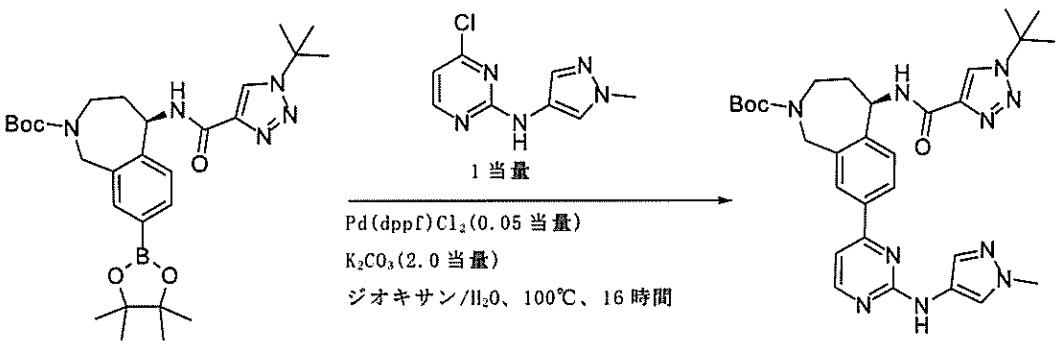


（Ｒ）－８－ブロモ－５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）－１，３，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１当量）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１．１当量）、ＫＯＡｃ（２．０当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＤＣＭ（０．０５当量）の１，４－ジオキサン中の混合物を窒素下１００℃で１６時間撹拌した。室温に冷却後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄し、Na_2SO_4によって乾燥し、濃縮して、（Ｒ）－５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）－８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た。粗生成物を精製することなく次の工程に用いた。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５４０．３。

【０１４７】

１３．（Ｒ）－５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）－８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１，３，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの合成

【化１４】



（Ｒ）－５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）－８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－２－カル

ボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．４ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）のジオキサン／H_2O（１００ｍＬ）中の溶液に４－クロロ－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－アミン（２．１ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）を添加し、K_2CO_3（２．８ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．４ｇ、０．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を窒素下１００℃で１６時間撹拌した。室温に冷却後、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１：３）、（Ｒ）－５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）－８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１，３，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを黄色固体として得た（３．２ｇ、収率：５５％）。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５８６．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ：８．４２（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．０２－７．８７（ｍ，３Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．５４－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６３－５．５８（ｍ，１Ｈ），４．８３－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．４７（ｍ，１Ｈ），４．０２－４．００（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．６２（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．７２（ｓ，９Ｈ），１．４１－１．３８（ｍ，９Ｈ）．

【０１４８】

１４．（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの合成

【化１５】

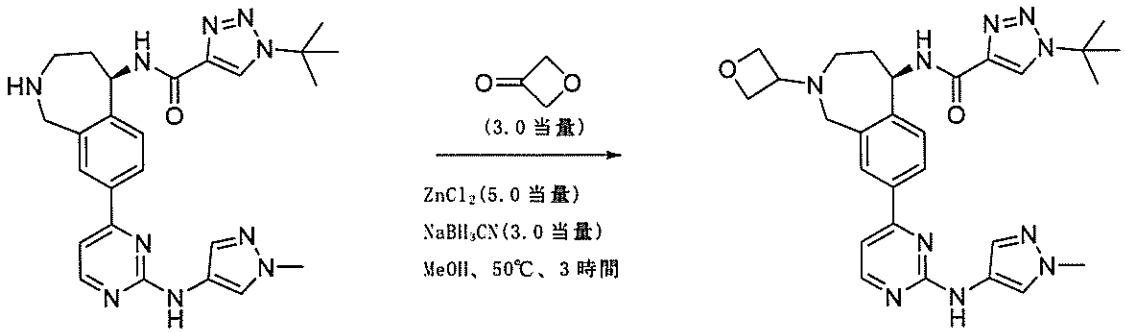


（Ｒ）－５－（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド）－８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１，３，４，５－テトラヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．２ｇ、５．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）中の溶液にＴＦＡ（３０ｍＬ）を添加した。混合物を室温で３時間撹拌した。溶媒を除去した。粗製物をＭｅＯＨ（３０ｍＬ）／水（２０ｍＬ）に溶解した。混合物をNH_4OHによってｐＨ＝８～９に塩基性化し、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濃縮して、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを灰色固体として得た（２．６ｇ、収率：９８％）。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：４８６．７。

【０１４９】

１５．（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドの合成

【化１６】



（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中の溶液にオキセタン－３－オン（２１６ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）、$ZnCl_2$（６８２ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）及び$NaBH_3CN$（１８９ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を５０℃で３時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨが２０：１～１５：１のグレード）、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミドを黄色固体として得た（３０７ｍｇ、収率：５５％）。ＥＳＩ－ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５４２．７。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ：８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０４－７．９８（ｍ，３Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７９－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．６９（ｍ，３Ｈ），４．００－３．８３（ｍ，６Ｈ），３．０９－３．０５（ｍ，１Ｈ），３．９４－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．７５（ｓ，９Ｈ）．

【０１５０】

１６．結晶形態Ａの調製

化合物（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド（１２００ｇ、２．４７ｍｏｌ）を２０Ｌの反応器に室温（２５℃）で添加し、続いて２４Ｌの１，２－ジクロロエタンを２５℃で添加した。この溶液にオキセタン－３－オン（５３４ｇ、２４．７ｍｏｌ）、$NaBH(OAc)_3$（５２３ｇ、２．４７ｍｏｌ）、及びＡｃＯＨ（２４ｍＬ、０．１７当量）を添加した。さらなる量の$NaBH(OAc)_3$（１０４６ｇ、４．９４ｍｏｌ）を反応器に室温で少しずつ添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。氷水（１２ｋｇ）を室温で反応器にゆっくり添加した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで３回（３×１２Ｌ）抽出した。合わせた有機層を塩水（２０Ｌ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ＝２０：１）、（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（８－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（オキセタン－３－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｃ］アゼピン－５－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキサミド（化合物２７）を得た。

【０１５１】

精製した化合物２７（９５０ｇ）及びＥｔＯＨ（５Ｌ）を４時間激しく撹拌し、スラリーを濾過し、１ＬのＥｔＯＨで洗浄した。得られた湿潤ケーキを一定重量に達するまで真空下４５℃で約２４時間乾燥して、結晶形態Ａを得た（９６０ｇ、収率８５．７％、純度９９％）。

【０１５２】

実施例２．結晶形態Ｂの調製

約１５ｍｇの形態Ａを０．２～１．２ｍＬのジクロロメタン（ＤＣＭ）溶媒に溶解して透明な溶液を得、溶液を磁気撹拌し（約８００ｒｐｍ）、続いて、析出物が現れるまたは抗溶媒の合計量が１０．０ｍＬに達するまで工程あたり０．１ｍＬの抗溶媒トルエンを添加し、次いで、混合物を－２０℃で６日間撹拌した。結晶形態Ｂを、ＰＸＲＤ、ＴＧＡ及びＤＳＣを使用して分析した。結晶形態ＢのＰＸＲＤパターンを図１に示し、主要ピークを表１に列挙する。図２Ａに示されているように、１４０℃までで６．６％の重量損失がＴＧＡ曲線において観察された。８７．１℃（ピーク温度）及び１５１．０℃（開始温度）において２つの吸熱を示すＤＳＣプロファイルが図２Ａに示されており、８７．１℃におけるピークは残存溶媒の存在に関連するものである。^{1}Ｈ　ＮＭＲはＤＣＭまたはトルエンを示さなかった。

【０１５３】

【表１】

表１．結晶形態Ｂに関するＰＸＲＤピークリスト

２θ角度	正味強度	相対強度
４．１０	６３０．７６	６５．５８
６．９５	９６１．８５	１００．００
８．０７	１３４．４４	１３．９８
１２．１２	８８．５８	９．２１
１３．０２	５５．１８	５．７４
１４．６８	９４．１３	９．７９
１７．５６	９４．１１	９．７８
１８．２６	１５８．１８	１６．４４
２０．６８	４７．５８	４．９５

【０１５４】

形態Ｂの可変温度粉体Ｘ線回折（ＶＴ－ＰＸＲＤ）を、形態ＢのサンプルをＮ$_2$下１３０℃に加熱し、続いて３０℃に冷却することによって実施した。図２Ｂは、Ｎ$_2$あり及びなしでの３０℃のサンプル、１３０℃のサンプル、ならびに３０℃に冷却後のサンプルのＰＸＲＤパターンの重ね合わせを示す。形態ＢをＮ$_2$下１３０℃（この温度において全ての水を損失させる）に加熱した後、形態変換は観察されなかった。これは、形態Ｂが吸湿性無水物であることを示唆している。

【０１５５】

実施例３．結晶形態Ｃの調製

約１５ｍｇの形態Ａを０．２～１．２ｍＬのジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）溶媒に溶解して透明な溶液を得、溶液を磁気撹拌し（約８００ｒｐｍ）、続いて、析出物が現れるまたは抗溶媒の合計量が１０．０ｍＬに達するまで工程あたり０．１ｍＬの抗溶媒トルエンを添加し、次いで、混合物を－２０℃で２日間撹拌した。結晶形態ＣのＰＸＲＤパターンを図３に示し、主要ピークを表２に列挙する。図４Ａに示されているように、１００℃までで５．９％の重量損失がＴＧＡ曲線において観察された。鋭い溶融（１５３．３℃、開始温度）の前に１０２．５℃（ピーク温度）において吸熱を示すＤＳＣプロファイルを図４Ａに示す。

【０１５６】

【表２】

表２．結晶形態Ｃに関するＰＸＲＤピークリスト

２θ角度	正味強度	相対強度
３．３７	４３．９７	１６．２５
５．４６	１９５．２３	７２．１５
６．９１	１７４．６２	６４．５３
７．６９	１４２．３８	５２．６２
８．８２	１１４．９６	４２．４８
９．７６	１０３．２７	３８．１６
１２．４５	２７０．６１	１００．００
１４．２１	１００．９８	３７．３１
１５．５５	４７．５７	１７．５８
１７．６１	６３．５８	２３．４９
１８．６４	１２８．９５	４７．６５
２０．１７	６４．７２	２３．９２
２５．２７	２４．３１	８．９８

【０１５７】

形態Ｃの可変温度粉体Ｘ線回折（ＶＴ－ＰＸＲＤ）を実施した。形態Ｃのサンプルを、当該サンプルをN_2下３０℃で２０分間パージすることによって脱水し、次いでN_2下１００℃に加熱し、続いて、３０℃に冷却し、空気に２０分間曝露した。図４Ｂは、形態Ｃの参照サンプル、N_2なしでの３０℃の初期サンプル、３０℃にてN_2でパージしたサンプル、１００℃に加熱したサンプル、３０℃に冷却したサンプル、及び１００℃から冷却後に空気に曝露したサンプルについてのＰＸＲＤパターンの重ね合わせを示す。図４Ｂに示されているように、形態Ｃは、N_2によって３０℃で２０分間パージすることによる脱水の後に形態Ｌに変換される。形態Ｌは、約２．５時間の空気への曝露後に形態Ｃに変換して戻り、水を再吸収する。これは、形態Ｃが水和物であることを示唆している。

【０１５８】

実施例４．結晶形態Ｄの調製

約１５ｍｇの形態Ａを、３／５ｍＬのガラスバイアルにおいて０．６～４．０ｍＬのメチルエチルケトン（ＭＥＫ）溶媒に溶解した。溶液を、ＰＴＦＥ膜（細孔径０．４５μｍ）を使用して濾過した。得られた視覚的に透明な溶液を、バイアルのキャップを開けた室温での蒸発に供した。固体を単離し、ＰＸＲＤによって分析した（図５及び表３）。形態Ｄは、図７に示されている^{1}Ｈ　ＮＭＲに基づいて、酢酸溶媒和物であるとされる。ＤＳＣ分析は、形態Ｄが、１５３．７℃の開始温度及び１７３．２℃の溶融温度を有することを示す（図６）。形態ＤのＴＧＡ分析は、１０．１％の重量損失を示しており、形態Ｄが酢酸溶媒和物であることを示唆している（図６）。

【０１５９】

【表３】

表３．結晶形態Ｄに関するＰＸＲＤピークリスト

２θ角度	正味強度	相対強度
５．４２	５７１．１５	６３．４７
６．２６	８８７．８０	９８．６５
８．２８	２４５．９４	２７．３３
１０．８５	３３４．７３	３７．２０
１２．５４	４２６．３０	４７．３７
１３．６６	１５６．２０	１７．３６
１４．３５	１３６．７８	１５．２０
１５．７０	２３８．４０	２６．４９
１６．３１	４６１．０３	５１．２３
１７．４８	２１０．０１	２３．３４
１８．８５	１６２．６１	１８．０７
１９．１２	８９９．９２	１００．００
１９．６３	４２６．７５	４７．４２
２２．７２	６７．３３	７．４８
２３．７７	５１．７９	５．７６
２４．６４	１０７．１６	１１．９１
２５．０２	１５７．４５	１７．５０
２５．９３	３９．１３	４．３５
２８．４１	４２．６６	４．７４
２８．９９	３９．１３	４．３５
３０．３９	１６．６７	１．８５

【０１６０】

実施例５．結晶形態Ｅの調製

約１５ｍｇの形態Ａを、１．５ｍＬのガラスバイアルにおいて、０．３ｍＬのアセトン／ＩＰＡｃ（１：９）に懸濁させた。懸濁液を次いで５０℃に加熱し、３０分間平衡にし、次いで、０．１℃／分の速度で５℃に徐冷した。得られた固体を３回循環させた後５℃で等温を維持した。

【０１６１】

代替的に、約１５ｍｇの形態Ａを、１．５ｍＬのガラスバイアルにおいて、０．３ｍＬのＭＥＫ溶媒に懸濁させた。懸濁液を室温で５日間磁気撹拌した後、残存固体を単離した。

【０１６２】

別の実験において、約１５ｍｇの形態Ａを、３ｍＬのバイアルにおいて、０．５ｍＬの$CHCl_3$溶媒に溶解し、必要に応じて濾過して、透明な溶液を得た。この溶液を次いで４ｍＬのｎ－ヘプタンを含む２０ｍＬのバイアルに入れた。２０ｍＬのバイアルをキャップで密閉し、室温で維持して、抗溶媒の蒸気を溶液と十分な時間相互作用させて形態Ｅを析出させた。

【０１６３】

別の実験において、約１５ｍｇの形態Ａ及び２ｍｇのイオン液体［ｂｍｉｍ］PF_6または［ｅｍｉｍ］SbF_6を５ｍＬのバイアルにおいて秤量し、固体を０．６～４．０ｍＬのＭｅＯＡｃまたはＴＨＦに溶解した。バイアルを、低速蒸発のためのいくつかの小さい孔を有するパラフィルムを使用して密閉して、形態Ｅを得た。

【０１６４】

結晶形態ＥのＰＸＲＤパターンを図８に示し、主要ピークを表４に列挙する。ＤＳＣ分

析は、形態Ｅが、１６１．５℃の開始温度及び１６７．８℃の溶融温度を有することを示す（図９）。形態ＥのＴＧＡ分析は、１．６％の重量損失を示しており、形態Ｅが無水であることを示唆している（図９）。

【０１６５】

【表４】

表４．結晶形態Ｅに関するＰＸＲＤピークリスト

２θ角度	正味強度	相対強度
４．２０	６９６．３０	１．００
５．１３	４１８．９１	０．６０
５．９３	７８．７２	０．１１
６．９５	９９．０２	０．１４
８．４５	９５．５４	０．１４
８．７４	１１２．６６	０．１６
９．８２	４９．９８	０．０７
１０．１６	４１．４２	０．０６
１１．９６	１７０．１０	０．２４
１２．４３	６０．７５	０．０９
１３．６８	６４．９４	０．０９
１６．８５	２５０．４３	０．３６
１８．１０	７５．３４	０．１１
１８．７１	１０６．１２	０．１５
２０．６７	４７．９５	０．０７
２６．５６	２５．７１	０．０４

【０１６６】

実施例６．結晶形態Ｆの調製

約１５ｍｇの形態Ａを、１．５ｍＬのガラスバイアルにおいて、０．３ｍＬのＭＩＢＫに懸濁させた。懸濁液を次いで５０℃に加熱し、３０分間平衡にし、次いで、０．１℃／分の速度で５℃に徐冷した。得られた固体を３回循環させた後５℃で等温を維持した。

【０１６７】

代替的に、約１５ｍｇの形態Ａを、１．５ｍＬのガラスバイアルにおいて、０．３ｍＬのＭＩＢＫに懸濁させた。懸濁液を室温で５日間磁気撹拌した後、残存固体を単離した。

【０１６８】

別の実験において、約１５ｍｇの形態Ａを１．５ｍＬのバイアルにおいて０．６～１．４ｍＬのメタノールに懸濁させ、次いで濾過して、約２ｍｇのポリマー混合物Ａ（ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）、ポリ塩化ビニル（ＰＶＣ）、ポリ酢酸ビニル（ＰＶＡＣ）、ヒプロメロース（ＨＰＭＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）の質量比１：１：１：１：１：１の混合物）を含有する新たな３ｍＬのバイアルとした。溶液を室温で約３日間磁気撹拌して（約１０００ｒｐｍ）、形態Ｆを得た。

【０１６９】

結晶形態ＦのＰＸＲＤパターンを図１０に示し、主要ピークを表５に列挙する。ＤＳＣ分析は、形態Ｆが、１６９．４℃の開始温度及び１７４．７℃の溶融温度を有することを示す（図１１）。形態ＦのＴＧＡ分析は、１．９％の重量損失を示しており、形態Ｆが無水であることを示唆している（図１１）。

【０１７０】

【表５】

表５．結晶形態Ｆに関するＰＸＲＤピークリスト

２θ角度	正味強度	相対強度
３．５６	３０２．６９	０．２３
４．７４	１７６．７９	０．１３
５．６５	１３１７．９７	１．００
７．３１	１２６．４５	０．１０
８．６８	２９７．１４	０．２３
９．６６	１１１．２４	０．０８
１２．４０	４１５．０５	０．３１
１３．２１	８５．４０	０．０６
１４．２２	１５４．４８	０．１２
１４．５５	２７．４３	０．０２
１６．８３	４３８．７１	０．３３
１８．０５	４４５．２１	０．３４
１９．０７	１８８．２３	０．１４
２０．５７	１８２．３５	０．１４
２２．５１	１１７．８２	０．０９
２３．６７	１１５．２０	０．０９
２４．３１	１４０．５７	０．１１
２５．４６	１７１．５３	０．１３
２９．１３	４６．１６	０．０４

【０１７１】

実施例７．結晶形態Ｈの調製

約１５ｍｇの形態Ａを、１．５ｍＬのガラスバイアルにおいて、０．３ｍＬの２－メチルテトラヒドロフラン（２－ＭｅＴＨＦ）に懸濁させた。懸濁液を次いで５０℃に加熱し、３０分間平衡にし、次いで、０．１℃／分の速度で５℃に徐冷した。得られた固体を３回循環させた後５℃で等温を維持した。

【０１７２】

結晶形態ＨのＰＸＲＤパターンを図１２に示し、主要ピークを表６に列挙する。結晶形態ＨについてのＤＳＣ分析は、形態Ｈが１５３．１℃の開始温度及び１６１．１℃の溶融温度を有することを示す（図１３Ａ）。形態ＨのＴＧＡ分析は、８．９％の重量損失を示しており、形態Ｈが無水であることを示唆している（図１３Ａ）。

【０１７３】

【表６】

表６．結晶形態Ｈに関するＰＸＲＤピークリスト

２θ角度	正味強度	相対強度
４．５５	４７０．９７	０．５２
６．２６	８９８．７２	１．００
８．４４	１６０．７７	０．１８
８．８２	１０６．３３	０．１２
１０．９７	５６．２７	０．０６
１３．３５	１８７．６７	０．２１
１４．９４	４６．４１	０．０５
１５．６０	４５．７３	０．０５
１６．９４	９２．８４	０．１０
１８．７１	３８９．３３	０．４３
１９．２７	１７２．７４	０．１９
２２．５５	１０８．６５	０．１２
２４．０８	９０．７８	０．１０
２５．３１	１４８．６３	０．１７
２６．７６	５７．０７	０．０６

【０１７４】

形態Ｈのサンプルを１２５℃に加熱し、ＰＸＲＤパターンを加熱前のサンプルのＰＸＲＤパターンと比較した。図１３Ｂは、形態Ｈのサンプルを１２５℃に加熱したとき形態の変換が観察されなかったことを示しており、形態Ｈが無水物であることを示唆している。

【０１７５】

実施例８．結晶形態Ｊの調製

約１５ｍｇの形態Ａを、３／５ｍＬのガラスバイアルにおいて、０．６～４．０ｍＬのアニソールに溶解し、必要に応じてＰＴＦＥ膜（０．４５μｍの細孔径）を使用して濾過して透明な溶液を得た。得られた溶液をバイアルのキャップをせず室温での蒸発に供し、形態Ｊを得た。

【０１７６】

形態Ｊは、^{1}Ｈ　ＮＭＲ、ＤＳＣ、ＴＧＡ及びＰＸＲＤに基づいて、水和物または吸湿性無水物であるとされる。結晶形態ＪのＰＸＲＤパターンを図１４に示し、主要ピークを表７に列挙する。

【０１７７】

【表７】

表７．結晶形態Ｊに関するＰＸＲＤピークリスト

角度	正味強度	相対強度
４．０２	１１００	１．００
５．９８	３８０	０．３５
７．１０	６７０	０．６１
７．３０	３００	０．２７
１０．５０	１４０	０．１３
１２．０１	２２０	０．２０
１２．５０	３２０	０．２９
１５．０５	１３０	０．１２
１８．１０	２３０	０．２１

【０１７８】

結晶形態ＪについてのＤＳＣ分析は、形態Ｊが１４５．２℃の開始温度及び１５０．２℃の溶融温度を有することを示す（図１５）。形態ＪのＴＧＡ分析は、４．６％の重量損失を示しており、形態Ｊが水和物または吸湿性無水物であることを示唆している（図１５）。

【０１７９】

実施例９．結晶形態Ｋの調製

結晶形態Ｋを、形態ＡをN_2保護下１３０℃に加熱することによって作製した。結晶形態ＫのＰＸＲＤパターンを図１６に示し、主要ピークを表８に列挙する。

【０１８０】

【表８】

表８．結晶形態Ｋに関するＰＸＲＤピークリスト

２θ角度	正味強度	相対強度
５．７３	１３７１．４８	４９．２５
８．００	１０２４．５２	３６．７９
８．６６	５８２．８２	２０．９３
９．７０	６８２．１２	２４．５０
１１．９８	８３１．９２	２９．８８
１２．７９	５５４．５１	１９．９１
１３．３８	５８７．８２	２１．１１
１４．８０	４０３．６２	１４．５０
１６．４５	９８０．１２	３５．２０
１７．０７	１０１７．３８	３６．５４
１７．９５	２７８４．５５	１００．００
１８．８６	１７７４．９４	６３．７４
１９．３０	１１３８．３９	４０．８８
２０．２２	１２８３．７９	４６．１０
２０．６６	８５１．２１	３０．５７
２１．１３	１４１５．３３	５０．８３
２１．９８	１５２０．７３	５４．６１
２２．６６	９５８．２０	３４．４１
２３．３６	１０１８．２３	３６．５７

【０１８１】

実施例１０．結晶形態Ｌの調製

結晶形態Ｌを、形態ＣをＮ$_2$保護下１３０℃に加熱することによって作製した。結晶形態ＬのＰＸＲＤパターンを図１７に示し、主要ピークを表９に列挙する。

【０１８２】

【表９】

表９．結晶形態Ｌに関するＰＸＲＤピークリスト

２θ角度	正味強度	相対強度
７．０９	２４３．３０	２５．０３
７．９４	２２６．７５	２３．３３
９．０５	１６０．７０	１６．５３
１０．０１	１６１．４０	１６．６０
１０．３６	２６２．８４	２７．０４
１２．８０	９７２．００	１００．００
１４．６４	１８８．５５	１９．４０
１５．０５	９７．５９	１０．０４
１６．０９	３９８．４１	４０．９９
１６．８０	３９４．７７	４０．６１
１８．３６	７９４．６９	８１．７６
１９．１３	４８３．１７	４９．７１
２０．２２	５７４．９３	５９．１５
２０．８０	３０３．３０	３１．２０
２１．５２	２８７．１９	２９．５５
２２．８０	３７２．９６	３８．３７
２３．８１	３５０．１８	３６．０３
２４．８８	３３５．２２	３４．４９
２６．９１	１５８．９２	１６．３５

【０１８３】

実施例１１．結晶形態Ｍの調製

結晶形態Ｍを、形態Ｆまたは形態Ｈをトルエン中、室温で２週間スラリー化することによって作製した。結晶形態ＭのＰＸＲＤパターンを図１８に示し、主要ピークを表１０に列挙する。

【０１８４】

【表１０】

表１０．結晶形態Ｍに関するＰＸＲＤピークリスト

２θ角度	正味強度	相対強度
３．４９	８６．１０	０．４１
４．３２	１９６．７９	０．９５
５．９８	５９．５２	０．２９
７．０６	２６．０１	０．１３
８．０４	１５３．４３	０．７４
８．６５	１８５．４５	０．８９
１０．５４	５３．８４	０．２６
１１．２３	５０．３７	０．２４
１２．８５	２０８．０３	１．００
１４．８９	５２．６７	０．２５
１６．３１	４４．１７	０．２１
１７．４０	１１７．０５	０．５６
２０．１４	３１．９６	０．１５
２０．７４	５０．００	０．２４
２５．７６	３０．６１	０．１５

【０１８５】

実施例１２．結晶形態Ｎの調製

２．０ｇの形態Ａを、オーバーヘッド及びＤｅａｎ－Ｓｔａｒｋ蒸留トラップを有する５０ｍＬのＥａｓｙＭＡｘ反応器を使用して、２０体積のＴＨＦ中４５℃で撹拌した。Ｔｒ－Ｔｊを－２０℃及び$T_{j最大}$を１１０℃に設定して（T_rは反応温度であり、T_jはジャケット温度である）、溶液を濃縮した。５Ｖの蒸留物を除去した後、反応器に５Ｖの酢酸イソプロピルを戻して仕込むと、析出物が形成し始めた。Ｔｒ－Ｔｊ＝－２０℃での蒸留を継続することで別の１０Ｖの蒸留物を除去し、１０Ｖの酢酸イソプロピルを戻して添加した。反応器の内容物をできるだけ速く２０℃に冷却した。固体をブフナー漏斗において単離し、３時間吹き付けた。

【０１８６】

代替的に、１．０ｍＬのＴＨＦ中の形態Ａのスラリーを５００ｒｐｍでマイクロ撹拌棒を使用して一晩撹拌した。スラリーを、次いで、マイクロ遠心分離機のエッペンドルフ管に移し、５０００ｒｐｍで１分間回転させた。上清をデカントし、湿潤ケーキをＰＸＲＤによって分析して、形態Ｎであることが判った。

【０１８７】

結晶形態ＮのＰＸＲＤパターンを図１９に示し、主要ピークを表１１に列挙する。結晶形態ＮについてのＤＳＣ分析は、形態Ｎが１３２．３℃の開始温度及び１４６．３℃の溶融温度を有することを示す（図２０）。

【０１８８】

【表１１】

表１１．結晶形態Ｎに関するＰＸＲＤピークリスト

２θ角度	正味強度	相対強度
４．８１	７４８．２０	０．５０
７．０９	１４９７．２３	１．００
９．５４	３８３．６４	０．２６
１０．４２	７２０．４８	０．４８
１０．８５	２５２．５１	０．１７
１１．４５	１３４９．６９	０．９０
１４．１８	３０２．４３	０．２０
１５．２１	１０７７．８２	０．７２
１６．２９	３７８．７５	０．２５
１７．７０	１１３２．４９	０．７６
１８．３０	８０８．８１	０．５４
１９．０４	３６６．８３	０．２５
１９．７５	９５２．６４	０．６４
２０．２５	２８３．６４	０．１９
２１．２３	５２１．７６	０．３５
２２．２１	５２５．６３	０．３５
２２．７５	７３１．１２	０．４９
２３．７８	２０７．００	０．１４
２４．４５	６５４．８９	０．４４
２５．１３	４２２．８２	０．２８
２５．８２	２３８．４３	０．１６
２７．２７	１５７．３３	０．１１
２８．５２	２３１．６１	０．１５
２９．７５	１４９．７８	０．１０

【０１８９】

実施例１３．結晶形態Ｐの調製

方法Ａ：

フラスコ中およそ２ｇの形態Ａを３０ｍＬのＤＣＭに添加した。得られた混合物を撹拌して溶液とし、濾過した。フラスコを１０ｍＬのＤＣＭで濯いだ。濾過の際、溶液が受け入れフラスコにおいてゲルになり、漏斗によりいくらかの目詰まりが観察された。ゲルに４０ｍＬの酢酸プロピルを添加し、スパチュラの助けにより混合して、酢酸プロピル中のゲル懸濁液を形成した。混合物を１大気圧でロータリーエバポレータ（真空でない）に置き、加熱浴温度を、２００ｒｐｍで回転しながら、３０分かけて２５～９０℃に増加させた。１時間後、ゲル混合物を、撹拌棒を付加することで混合を改良することによって２８０ｒｐｍで撹拌した。５時間後、スラリー全体を１００ｍｌのボトルに移し、２５０ｒｐｍ（最小N_2流）で９０℃にて一晩撹拌し、形態Ｐを得た。

【０１９０】

結晶形態ＰのＰＸＲＤパターンを図２１に示し、主要ピークを表１２に列挙する。結晶形態ＰについてのＤＳＣ分析は、形態Ｐが１９６．９℃の開始温度及び２０１．３℃の溶融温度を有することを示す（図２２）。形態ＰのＴＧＡ分析は、形態Ｐが２．２～２．６重量％の水を有する水和物であることを示唆している（図２２）。

【０１９１】

【表１２】

表１２．結晶形態Ｐに関するＰＸＲＤピークリスト

２θ角度	正味強度	相対強度
５．２９	１４１．００	０．１１
９．６９	１０２３．９３	０．７８
１０．５６	１５７．６０	０．１２
１１．３５	２１３．１０	０．１６
１１．５８	９８．３４	０．０７
１４．１６	７０７．８６	０．５４
１５．４８	１２３．６６	０．０９
１５．８４	９１５．０２	０．７０
１６．２５	１１９．３２	０．０９
１７．０８	３００．６５	０．２３
１７．４５	１３１５．４３	１．００
１７．８１	１７２．９０	０．１３
１８．０７	３７９．７６	０．２９
１９．４８	１０７．７２	０．０８
１９．９７	２２７．７１	０．１７
２０．５０	４３５．７２	０．３３
２１．７１	１４９．３８	０．１１
２２．５６	２０９．４０	０．１６
２３．２０	２２５．２５	０．１７
２４．１９	８３５．９４	０．６４
２４．６４	１３０．２４	０．１０
２５．４２	８８．９０	０．０７
２６．２７	８８．８６	０．０７
２７．５０	１００．７２	０．０８

【０１９２】

２．９重量％の水を含む結晶形態Ｐを、方法Ａに記載されているものと同様の手順を使用して調製した。ジクロロメタン（１５Ｖ）及び酢酸ｎ－プロピル（３５Ｖ）を溶媒として使用した。ＤＳＣ／ＴＧＡグラフを図２５に示す。２．９重量％の水を含む結晶形態Ｐを、すり鉢及びすりこぎを使用して水中で粉砕し、粘性スラリーを作製した。サンプルを迅速に調製し、Ｋａｐｔｏｎフィルムで覆い、ＰＸＲＤによって分析した。形態Ｐを水中で粉砕した後のＰＸＲＤパターンにおいてピークシフトは観察されなかった。形態Ｐ及び水中で粉砕された形態ＰについてのＰＸＲＤパターンの重ね合わせを図２６に示す。

【０１９３】

方法Ｂ：

清浄な５００Ｌのガラスライニング反応器に２１７ｋｇのジクロロメタン及び２２．０ｋｇの化合物の形態Ａを２５～３０℃で添加した。化合物が完全に溶解するまで混合物を３０～３５℃に加熱した。１９１ｋｇの酢酸イソプロピルを反応器に４５～５０℃で投入した。ペリスタルティックポンプを使用して２Ｌ／分の流量に制御した。混合物を常圧蒸留によって約１５．０Ｖ（体積）まで４５～５０℃で蒸留した。１９１ｋｇの酢酸イソプロピルを反応器に６０～８２℃で投入した。ペリスタルティックポンプを使用して２Ｌ／分の流量に制御した。混合物を常圧蒸留によって約１５Ｖまで６０～８２℃で蒸留した。１９１ｋｇの酢酸イソプロピルを反応器に８２～８９℃で投入した。ペリスタルティックポンプを使用して２Ｌ／分の流量に制御した。混合物を常圧蒸留によって約１５Ｖまで８２～８９℃で蒸留した。１９１ｋｇの酢酸イソプロピルを反応器に８５～８９℃で投入し

た。ペリスタルティックポンプを使用して２Ｌ／分の流量に制御した。混合物を常圧蒸留によって約１５Ｖまで８５～８９℃で蒸留した。１５０ｋｇのH_2Oを反応器に８５～８８℃で投入した。ペリスタルティックポンプを使用して０．５Ｌ／分の流量に制御した。混合物を８５～８８℃で１時間撹拌した。混合物を６５～７０℃に冷却し、混合物を６５～７０℃で８時間撹拌した。次いで混合物を１５℃／時間の速度で１５～２０℃まで３．０時間冷却した。遠心分離機を通して生成物を分離し、真空乾燥オーブンにおいて固体を６５℃で２４時間乾燥して、淡黄色固体（２１．０ｋｇ）を形成した。含水率（０．４０重量％）をカールフィッシャー（ＫＦ）分析によって求めた。結晶形態ＰのＰＸＲＤパターンを図２３に示す。

【０１９４】

方法Ｃ

１）清浄な１００Ｌのジャケット付き反応器に、不活性条件下（窒素）で５．３０ｋｇのジクロロメタン、続いて２．６２３ｋｇの形態Ａを投入した。さらなる４２．０ｋｇのジクロロメタンを反応器に添加し、得られたスラリーをおよそ３０～３５℃に加熱し、化合物が完全に溶解するまで撹拌した。溶液を、不活性雰囲気下、予め清浄化されたドラム容器内に、５インチのＴｅｆｌｏｎ膜カプセルフィルタ（０．２２ミクロン）を通して濾過した。反応器をジクロロメタンで濯ぎ、濯ぎ溶液を、Ｔｅｆｌｏｎフィルタを通してドラムに移した。ドラムからの合わせたジクロロメタン溶液をジャケット付き反応器に戻して投入し、溶液を３０～３５℃に加熱した。

【０１９５】

２）ジャケット付き反応器における溶液が不透明であったとき、３０～３５℃の温度を維持しながら精製水（２６ｋｇ）を反応器に添加した。得られた二相混合物を最低５分間撹拌し、次いで、相を沈降させた。底部の生成物含有有機層を容器にドレインし、頂部の水層を別の容器にドレインした。ジャケット付き反応器を精製水で濯ぎ、水層を含む容器にドレインした。有機層をジャケット付き反応器に戻して投入し、２）に記載されている工程を繰り返した。

【０１９６】

３）ジャケット付き反応器中の有機溶液を、不活性雰囲気下、予め清浄化されたドラム容器内に、５インチのＴｅｆｌｏｎ膜カプセルフィルタ（０．２２ミクロン）を通して濾過した。ジャケット付きを０．２μｍ濾過ジクロロメタン（４．２ｋｇ）で濯ぎ、濯ぎ溶液を、Ｔｅｆｌｏｎフィルタを通してドラムに移した。ドラム容器内の溶液をジャケット付き反応器に投入し、ドラム容器を０．２μｍ濾過ジクロロメタン（４．７ｋｇ）で濯いだ。最終体積がおよそ２６Ｌとなるまでおよそ２０～３０℃のΔＴ（$T_{ジャケット}-T_{バッチ}$）を維持しながら、ジャケット付き反応器における溶液を蒸留によって濃縮した。１７．１ｋｇの０．２μｍ濾過ジクロロメタンを反応器に添加し、溶液をおよそ３０～３５℃に冷却した。溶液の含水率を求め、≦３００ｐｍであった。

【０１９７】

４）６８ｋｇの０．２μｍ濾過酢酸イソプロピルを、不活性雰囲気下、別の容器に添加した。反応器における溶液を、ピストンポンプを使用して酢酸イソプロピルを反応器に同時に投入しながら、常圧蒸留によって濃縮した。濃縮の際、最終体積が約２６Ｌに達するまでおよそ２０～４０℃のΔＴ（$T_{ジャケット}-T_{バッチ}$）を維持した。

【０１９８】

５）３３ｋｇの０．２μｍ濾過酢酸イソプロピルを不活性雰囲気下で反応器に添加した。得られた溶液を、最終体積が４０Ｌに達するまでおよそ２０～３０℃のΔＴ（$T_{ジャケット}-T_{バッチ}$）を維持しながら、常圧蒸留によって濃縮した。

【０１９９】

６）溶液を６５～９０℃に冷却し、溶液を、不活性雰囲気下、最低１２時間撹拌した。

【０２００】

７）溶液をおよそ２０～２５℃に冷却し、反応器の内容物を、０．２μｍ濾過酢酸イソプロピルによって予め清浄化したフィルタ漏斗上に濾過した。フィルタ漏斗上の固体を窒

素及び／または真空下で最低６時間乾燥し、０．５重量％の水を含む１９６０．９ｇの結晶形態Ｐを得た。ＰＸＲＤパターンを図２４に示す。

【０２０１】

実施例１４．結晶形態Ｑの調製

結晶形態Ｑを、形態Ｐを１５０℃に加熱すること、または、サンプルを５％未満の相対湿度で１時間を超えて乾燥することによって作製した。結晶形態ＱのＰＸＲＤパターンを図２８に示し、主要ピークを表１３に列挙する。

【０２０２】

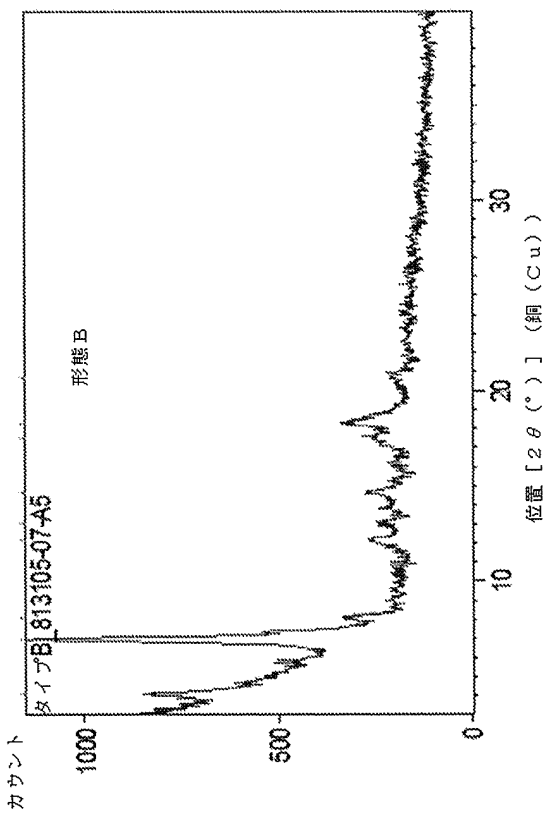
【表１３】

表１３．結晶形態Ｑに関するＰＸＲＤピークリスト

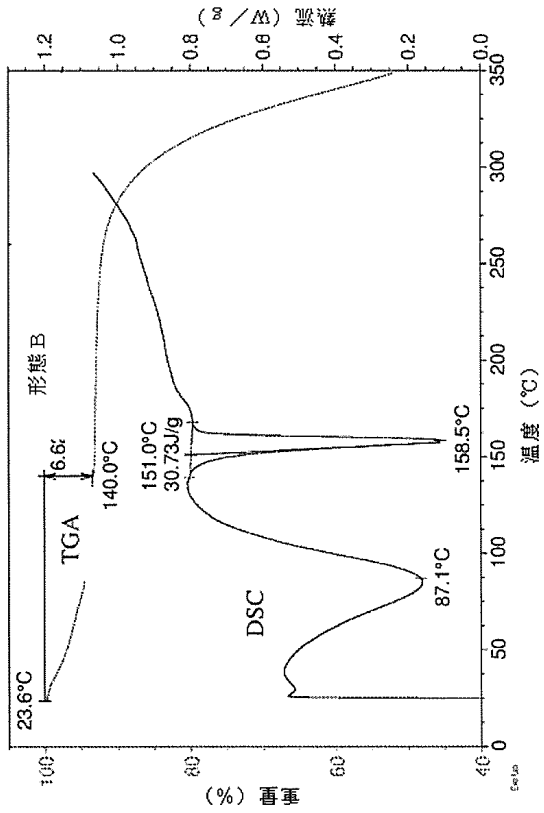
２θ角度	正味強度	相対強度
５．２１	１９８６	０．５３
８．４９	１８８	０．０５
９．６３	１９０４	０．５１
１０．４５	９３５	０．２５
１１．３３	７３	０．０２
１２．３２	１３０	０．０３
１４．０１	１３２５	０．３５
１５．７	３７４６	１．００
１７．２５	２５８８	０．６９
１７．７５	２８８	０．０８
１７．９２	３２０	０．０９
１９．２７	４８９	０．１３
１９．９	１９２	０．０５
２０．２８	３２３	０．０９
２１．４７	４８０	０．１３
２２．３５	５６２	０．１５
２２．９６	２９１	０．０８
２３．８９	７５９	０．２０
２４．４	１６０	０．０４
２５．２	１８５	０．０５
２６．０５	１３１	０．０３
２７．４６	１２９	０．０３

【図面】

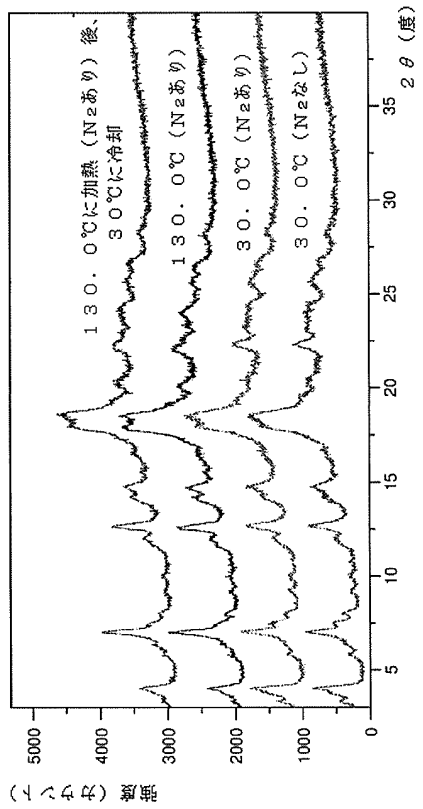
【図１】



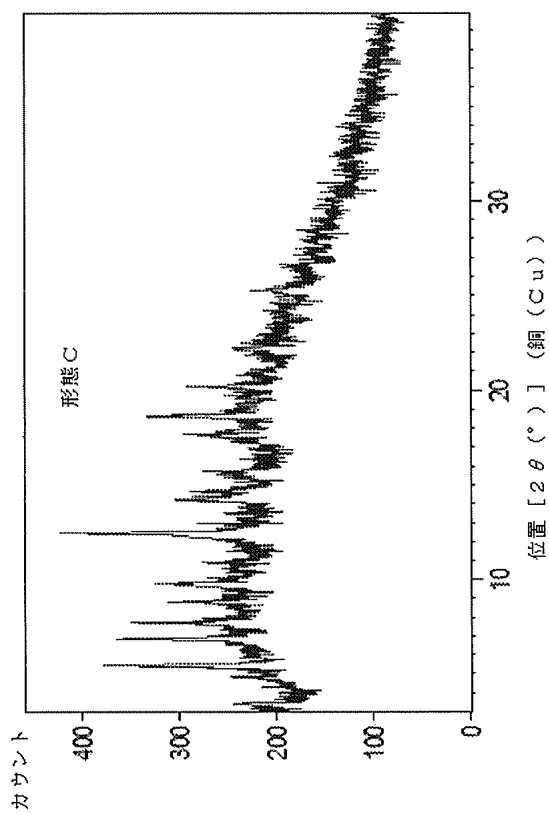
【図２Ａ】



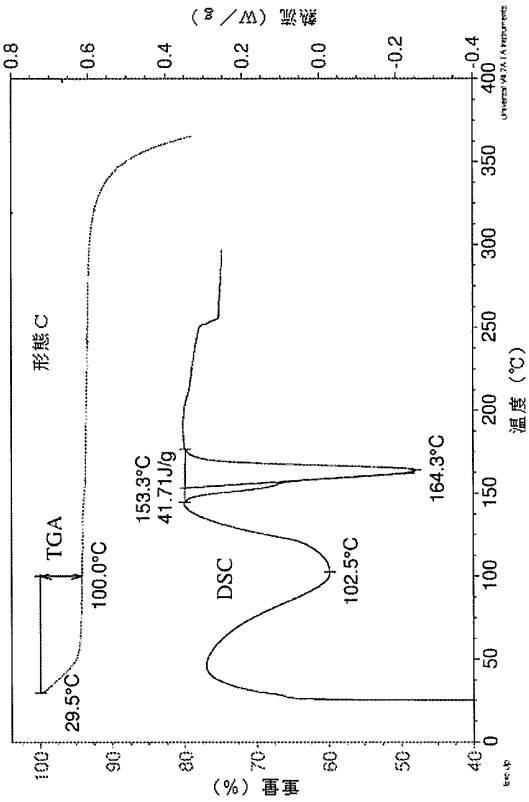
【図２Ｂ】



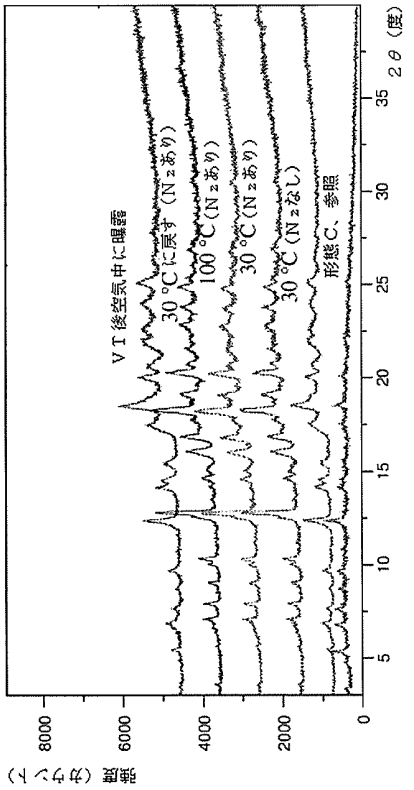
【図３】



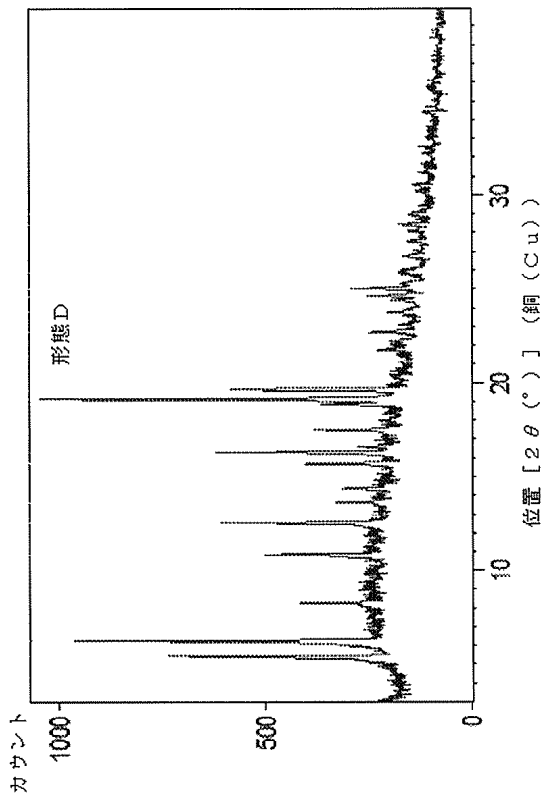
【図４Ａ】


形態Ｃ
TGA
100.0°C
29.5°C
DSC
153.3°C
41.71J/g
102.5°C
164.3°C
重量（%）
温度（℃）
熱流（W／g）

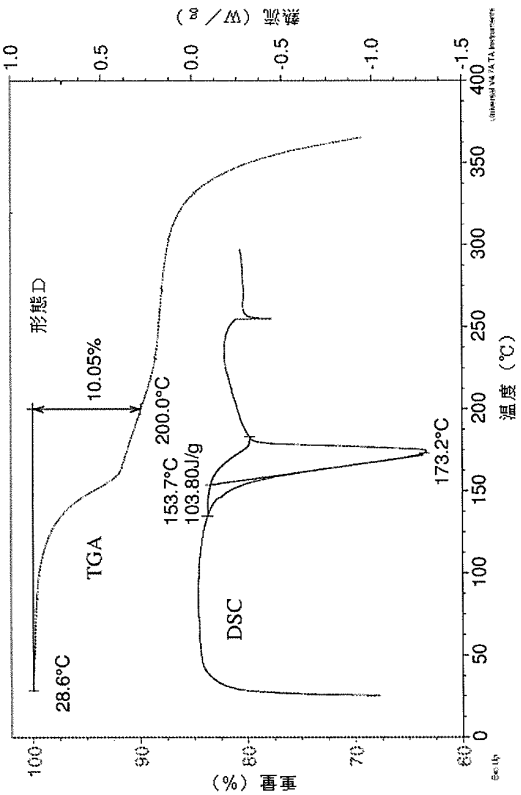
【図４Ｂ】


ＶＴ後空気中に曝露
30 °Cに戻す（N₂あり）
100 °C（N₂あり）
30 °C（N₂あり）
30 °C（N₂なし）
形態Ｃ、参照
強度（カウント）
2θ（度）

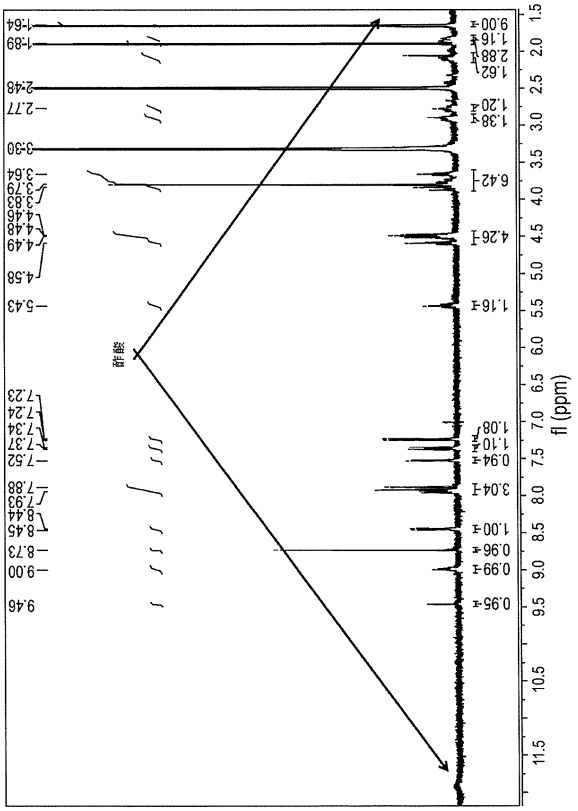
【図５】


形態Ｄ
カウント
位置［2θ（°）］（銅（Ｃｕ））

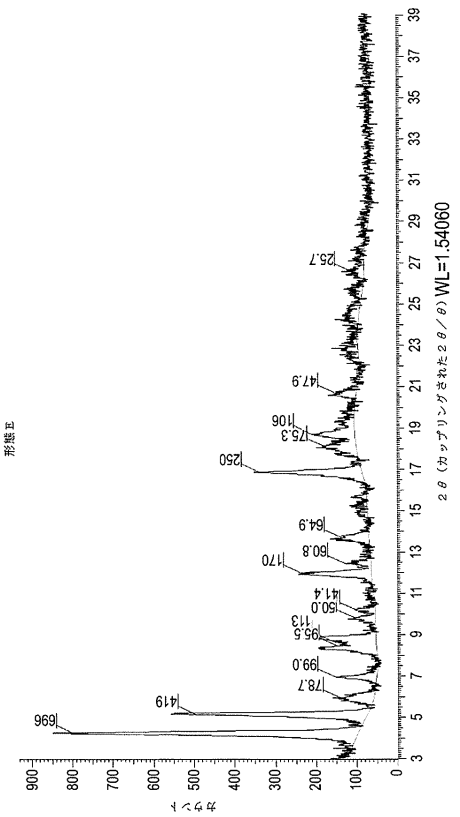
【図６】


形態Ｄ
10.05%
200.0°C
TGA
28.6°C
153.7°C
103.80J/g
DSC
173.2°C
重量（%）
温度（℃）
熱流（W／g）

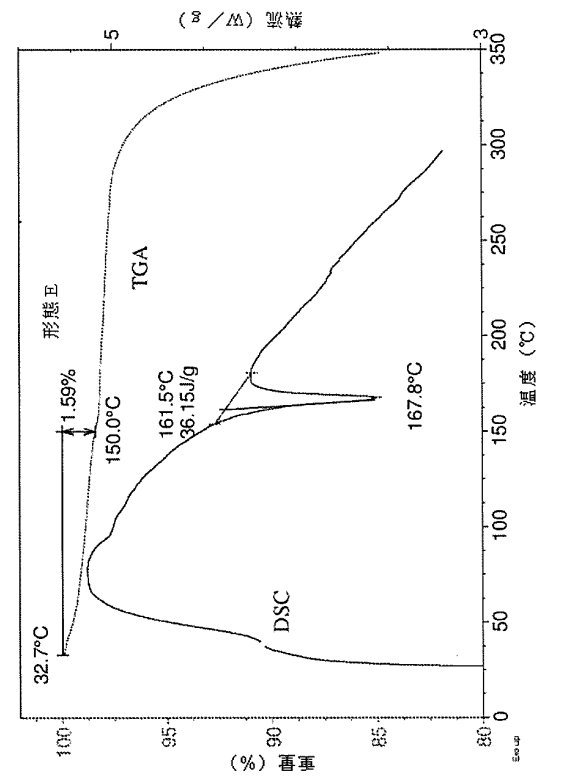
【図７】


9.46
9.00
8.73
8.45
8.44
7.93
7.88
7.52
7.37
7.34
7.24
7.23
5.43
4.58
4.49
4.48
4.46
3.83
3.79
3.64
3.30
2.77
2.48
1.89
1.64
9.00
1.16
2.88
1.62
1.20
1.38
6.42
4.26
1.16
1.08
1.10
0.94
3.04
1.00
0.96
0.99
0.95
酢酸
fl (ppm)

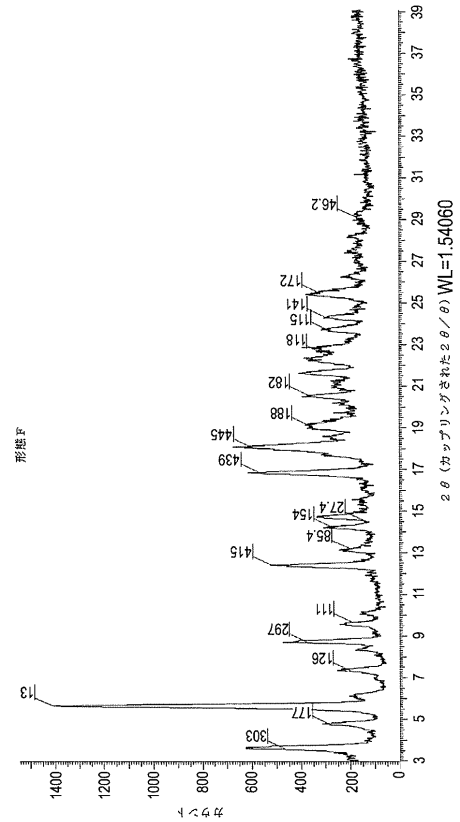
【図８】


形態Ⅱ
696
419
78.7
99.0
95.5
113
150.0
141
170
60.8
64.9
250
106
175.3
47.9
25.7
2θ（カップリングされた2θ/θ）WL=1.54060

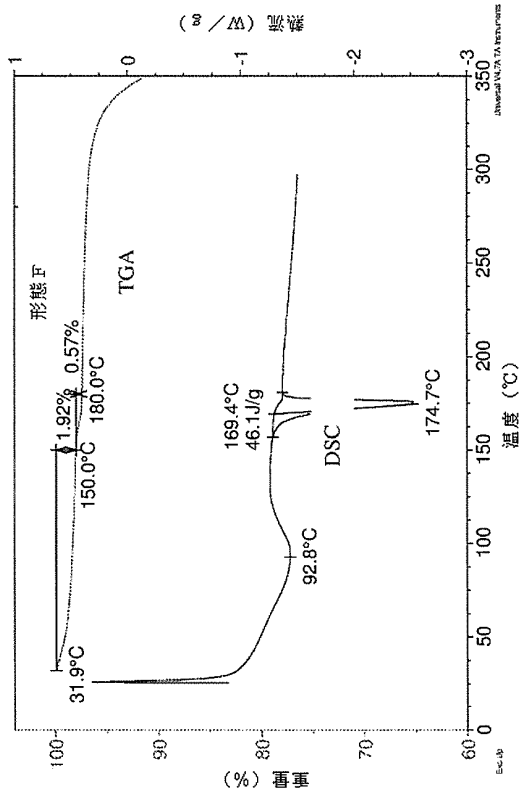
【図９】


熱流（W/g）
形態Ⅱ
TGA
1.59%
150.0°C
161.5°C
36.15J/g
167.8°C
DSC
32.7°C
温度（°C）
重量（%）

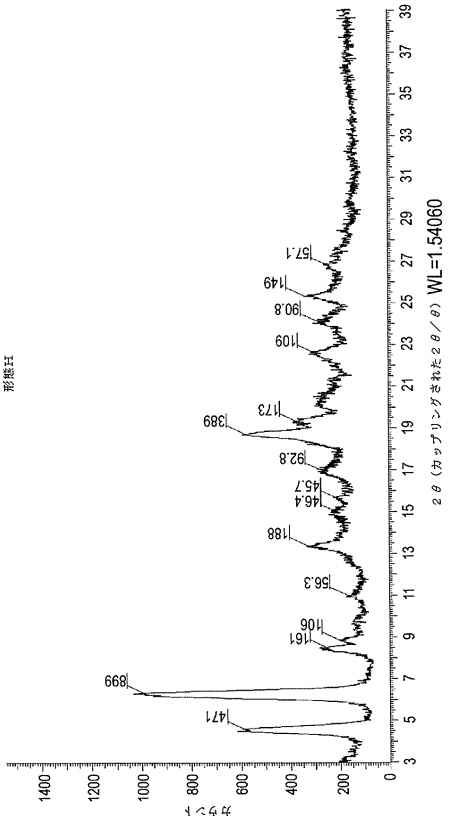
【図１０】


形態Ⅰ
13
303
177
126
297
111
415
85.4
154
27.4
439
445
188
182
118
115
141
172
46.2
2θ（カップリングされた2θ/θ）WL=1.54060

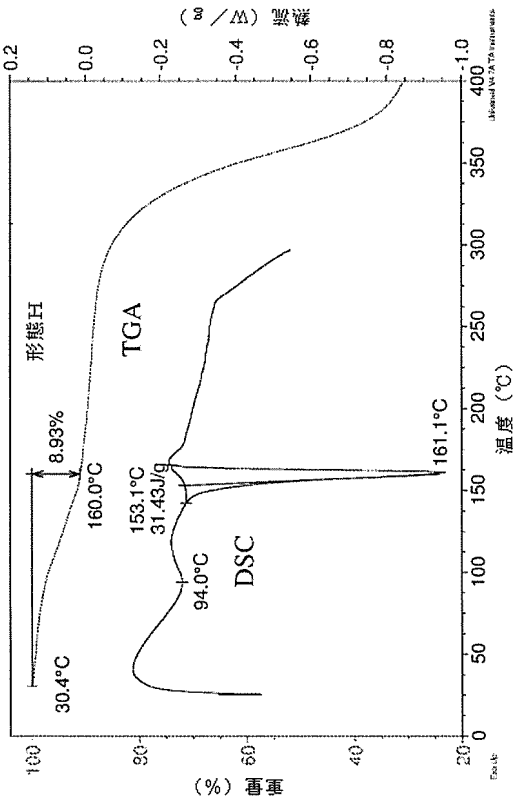
【図１１】



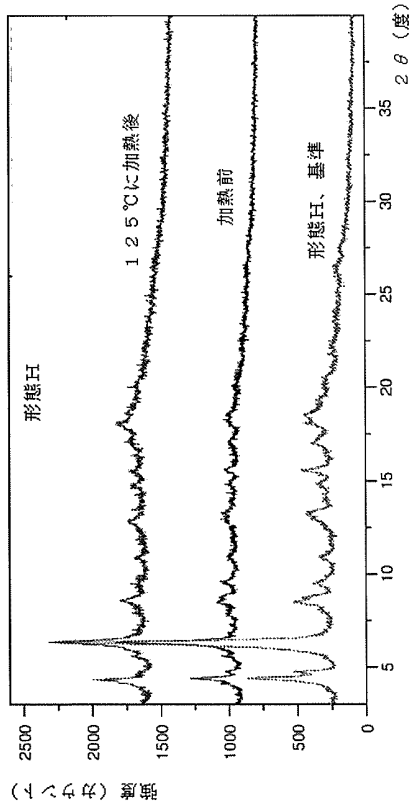
【図１２】



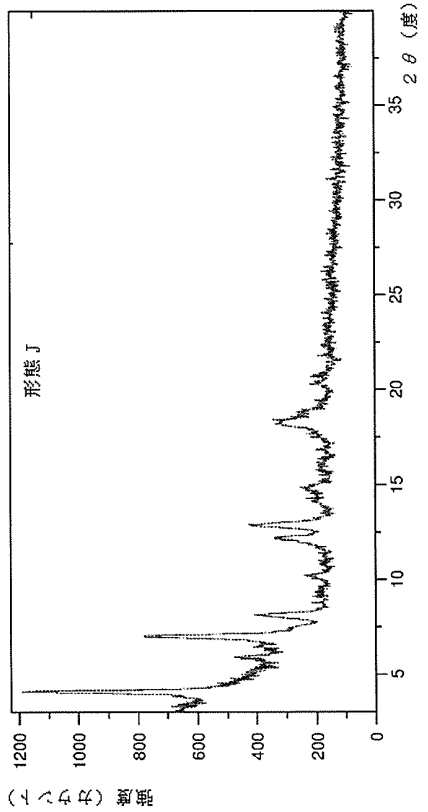
【図１３Ａ】



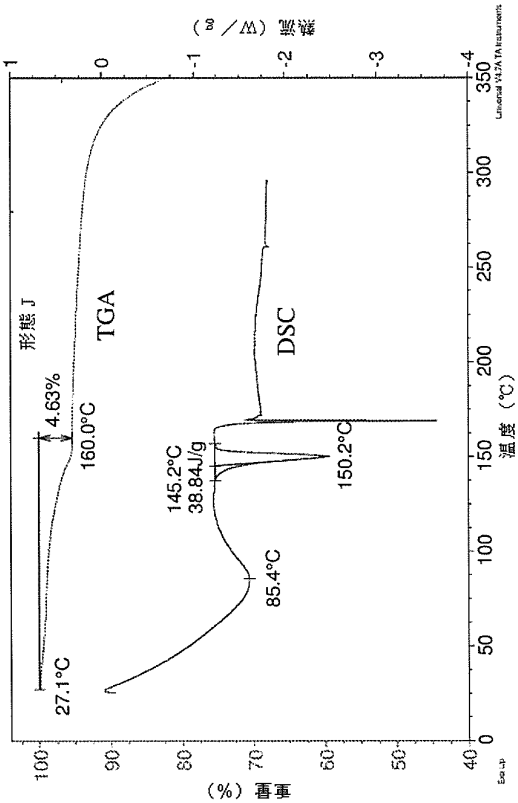
【図１３Ｂ】



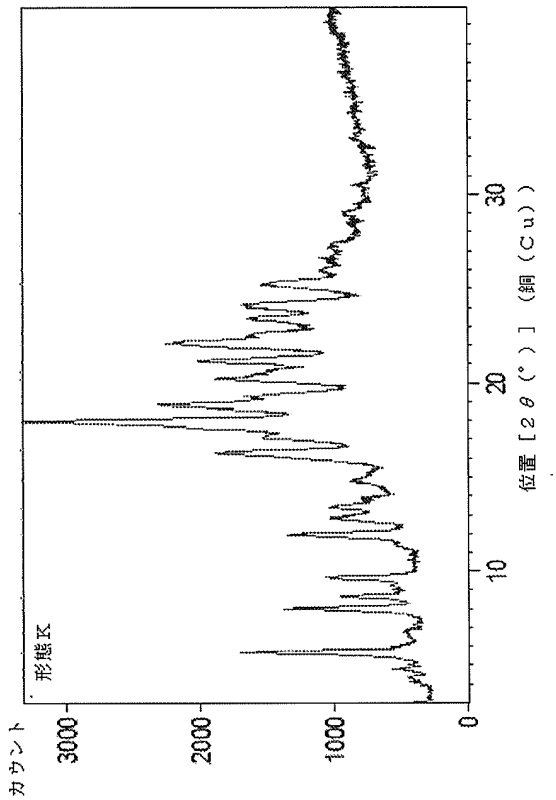
【図１４】



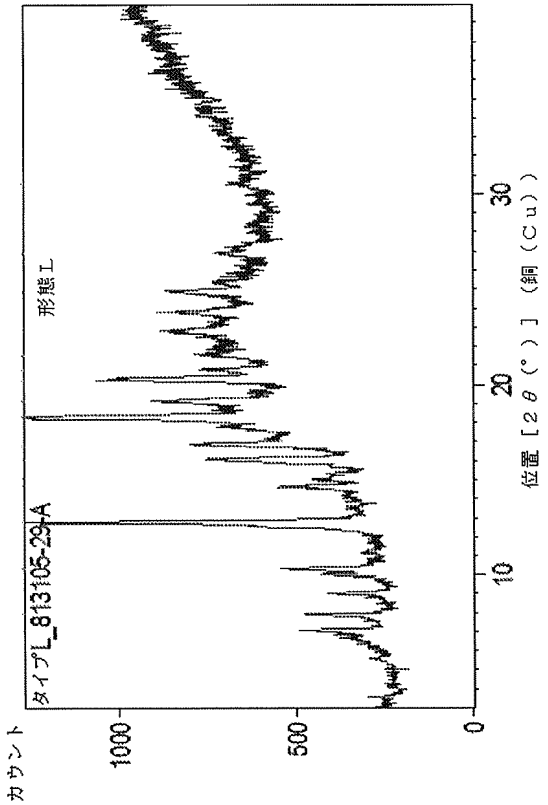
【図１５】



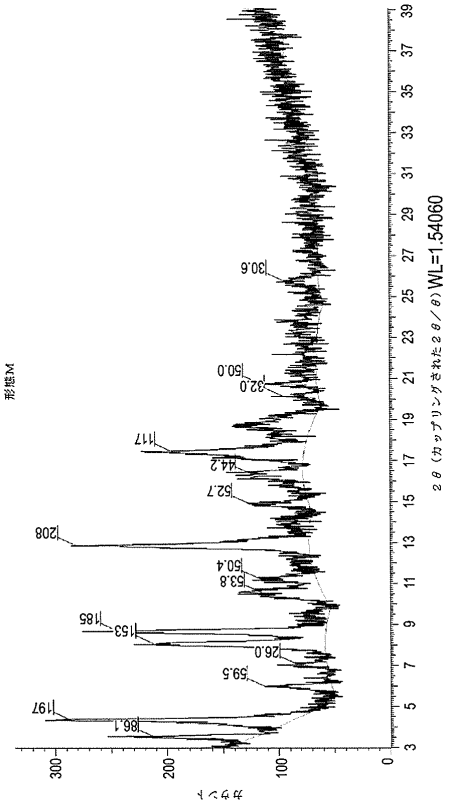
【図１６】



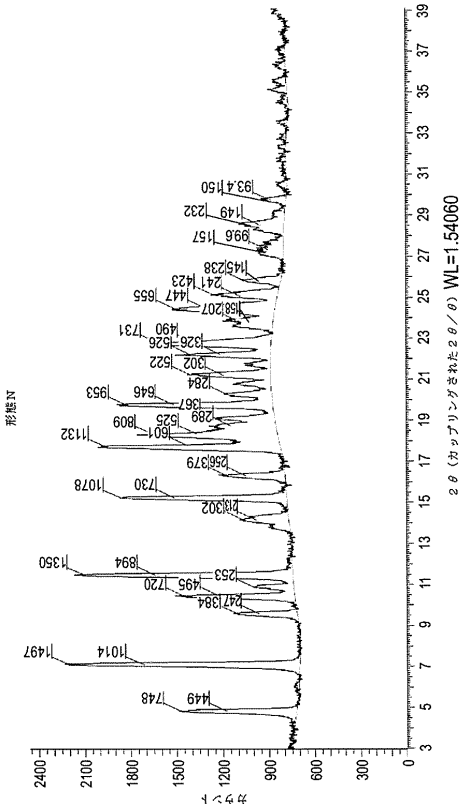
【図１７】



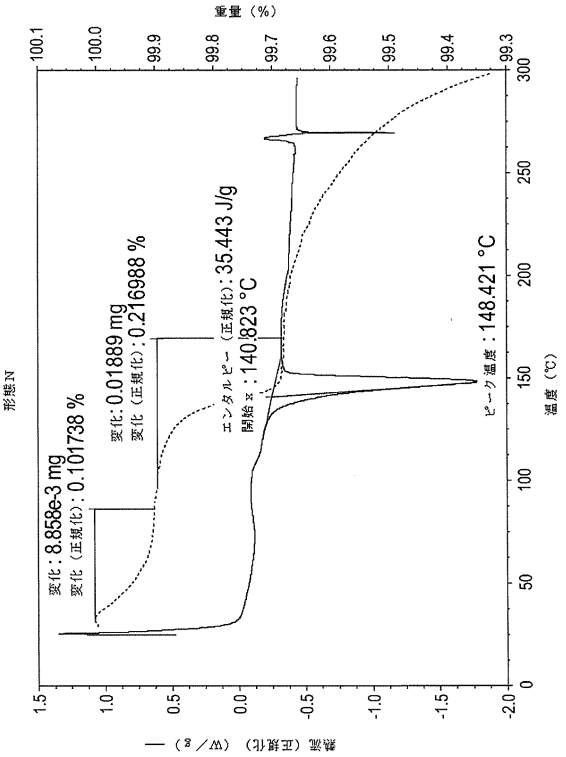
【図１８】



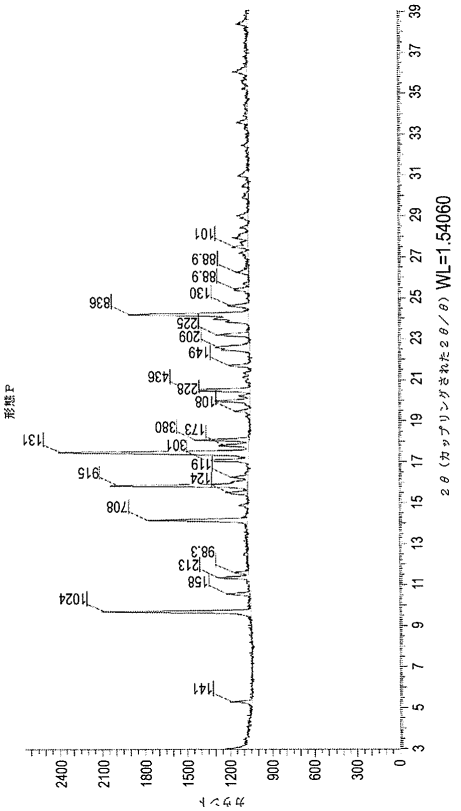
【図１９】



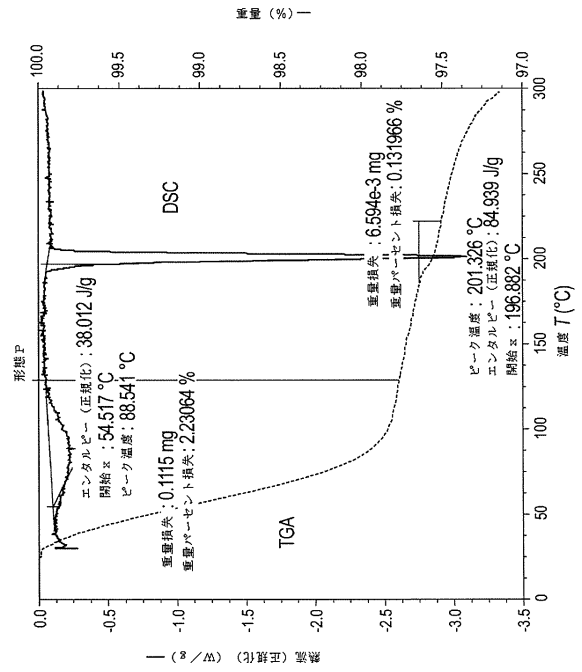
【図２０】



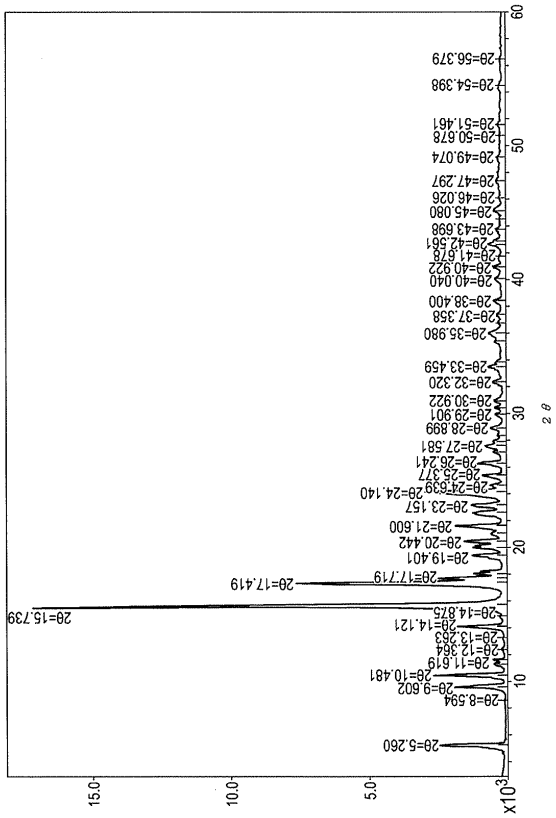
【図２１】



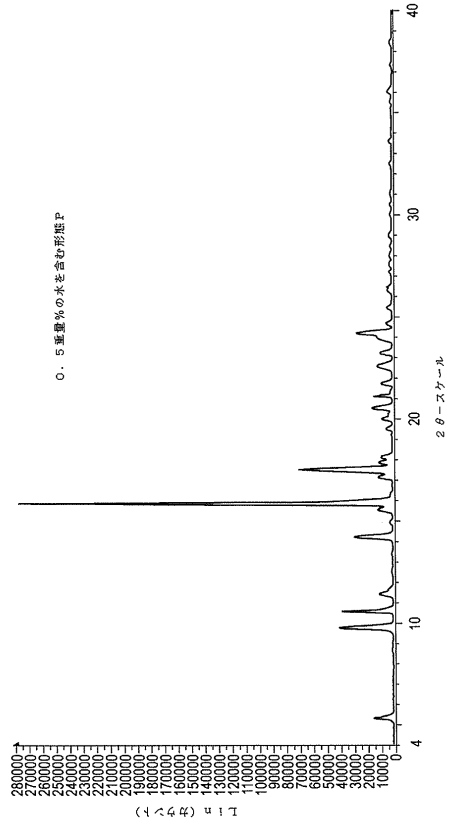
【図２２】



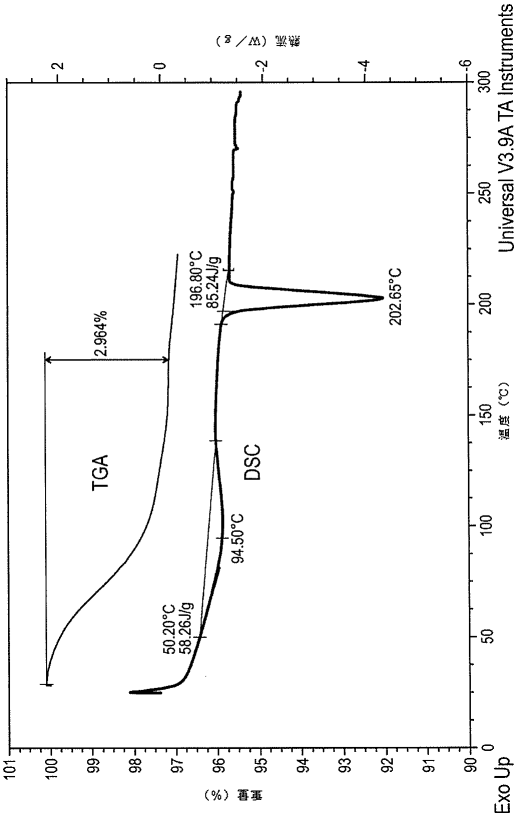
【図２３】



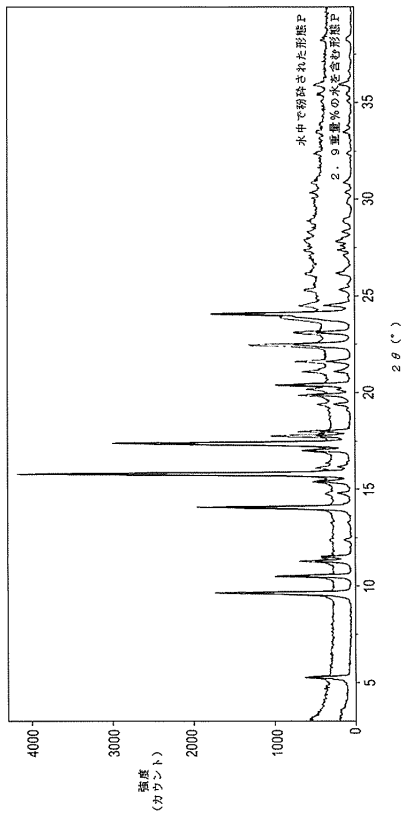
【図２４】



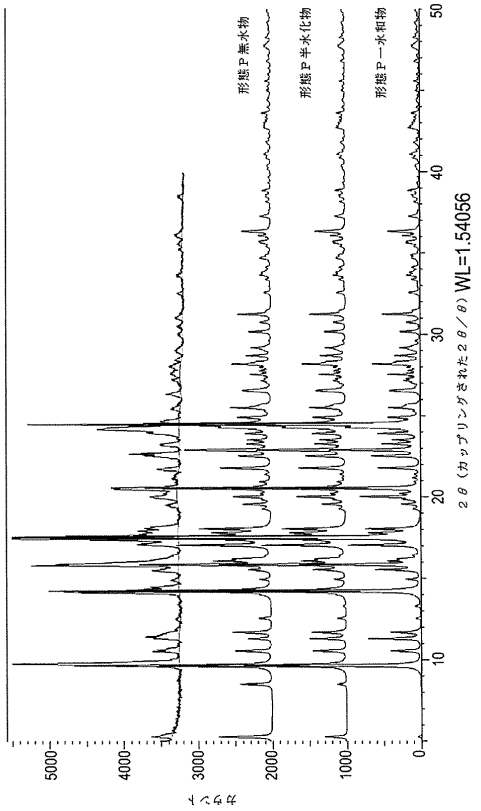
【図２５】



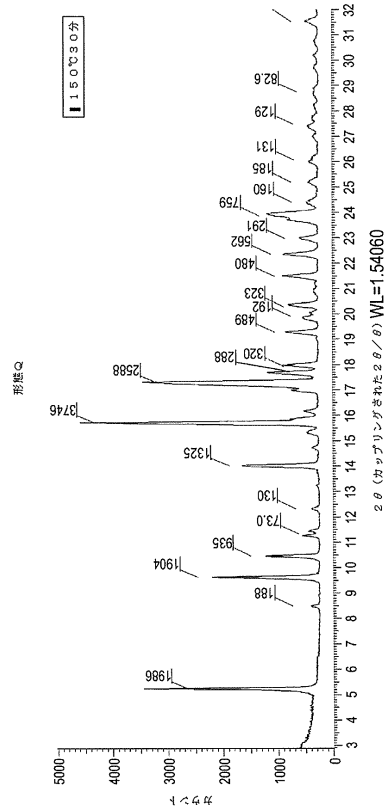
【図２６】


水中で粉砕された形態P
２．９重量％の水を含む形態P
強度
（カウント）
２θ（°）

【図２７】


形態P無水物
形態P半水化物
形態P一水和物
２θ（カップリングされた２θ／θ）WL=1.54056

【図２８】


形態Q
１５０℃３０分
２θ（カップリングされた２θ／θ）WL=1.54060

フロントページの続き

(72)発明者　ジョン，フオンメイ
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２，ケンブリッジ，ビニー・ストリート ２２５
(72)発明者　ピーターソン，アントン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２，ケンブリッジ，ビニー・ストリート ２２５
(72)発明者　バスデバン，カルヤン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２，ケンブリッジ，ビニー・ストリート ２２５
(72)発明者　リー，チャオミン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２，ケンブリッジ，ビニー・ストリート ２２５
(72)発明者　ペイシェンス，ダニエル・ビー
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２，ケンブリッジ，ビニー・ストリート ２２５
(72)発明者　リン，イーチン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２，ケンブリッジ，ビニー・ストリート ２２５

審査官　高橋 直子
(56)参考文献　特許第７１４５８７４（ＪＰ，Ｂ２）
特表２０２１－５２３２０６（ＪＰ，Ａ）
特表２０１６－５３９９９６（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１６／２０１２８０（WO，Ａ１）
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ ４０５／１４
Ａ６１Ｐ　４３／００
Ａ６１Ｐ　３７／０６
Ａ６１Ｐ　２５／００
Ａ６１Ｋ　３１／５５
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）