

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-547112
(P2024-547112A)

(43)公表日 令和6年12月26日(2024.12.26)

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/14

C S P 4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全50頁)

(21)出願番号	特願2024-537982(P2024-537982)	(71)出願人	519352757
(86)(22)出願日	令和4年12月23日(2022.12.23)		江▲蘇▼恒瑞医▲薬▼股▲フン▼有限公
(85)翻訳文提出日	令和6年6月21日(2024.6.21)		司
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/141407		J I A N G S U H E N G R U I P H A
(87)国際公開番号	WO2023/116879		R M A C E U T I C A L S C O . , L
(87)国際公開日	令和5年6月29日(2023.6.29)		T D .
(31)優先権主張番号	202111586541.3		中国2 2 2 0 4 7江▲蘇▼省▲リアン▼
(32)優先日	令和3年12月23日(2021.12.23)		云▲港▼市▲経▼▲済▼技▲術▼▲開▼
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		▲発▼区昆▲ルン▼山路7号
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		N O . 7 K U N L U N S H A N R O A D , E C O N O M I C A N D T E C H N O L O G I C A L D E V E L O P M E N T Z O N E , L I A N Y U N G A N G , J I A N G S U 2 2 2 0 4 7 , C H I N A
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 G L P - 1 受容体作動薬の結晶形及びその調製方法

(57)【要約】

G L P - 1 受容体作動薬の結晶形及びその調製方法であり、前記作動薬は、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサソ - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが有意な特徴的なピークを有さず、好ましくは、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが図 1 に示される通りであることを特徴とする、化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸の非晶質。

【請求項 2】

回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが 9.587、10.216、11.812、18.204、23.404 において特徴的なピークを有し、好ましくは、9.587、10.216、11.812、12.645、13.956、15.488、17.541、18.204、19.462、23.404 において特徴的なピークを有し、より好ましくは、7.654、9.587、10.216、11.812、12.645、13.956、15.488、16.503、17.541、18.204、19.462、20.041、20.697、21.477、21.812、22.615、23.404、24.533、26.618、28.168、29.406、31.044 において特徴的なピークを有し、最も好ましくは、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが図 2 に示される通りであることを特徴とする、化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸の A 型結晶。

【請求項 3】

回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが 8.135、8.915、11.259、11.508、19.024、25.271 において特徴的なピークを有し、好ましくは、8.135、8.915、10.507、11.259、11.508、12.223、16.751、19.024、22.736、25.271 において特徴的なピークを有し、より好ましくは、8.135、8.915、10.507、11.259、11.508、12.223、13.632、15.055、16.751、17.836、19.024、20.541、22.205、22.736、25.271、26.849 において特徴的なピークを有し、最も好ましくは、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが図 3 に示される通りであることを特徴とする、化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸の B1 型結晶。

【請求項 4】

回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが 8.182、8.839、10.401、11.168、18.906 において特徴的なピークを有し、好ましくは、8.182、8.839、10.401、11.168、11.679、13.714、18.906、20.245、21.895、25.134 において特徴的なピークを有し、より好ましくは、8.182、8.839、10.401、11.168、11.679、13.714、14.880、16.592、17.660、18.906、20.245、21.895、22.600、25.134 において特徴的なピークを有し、最も好ましくは、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが図 4 に示される通りであることを特徴とする、化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸の B2 型結晶。

【請求項 5】

回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが 10.548、11.496、17.557、19.135、19.751、25.360 において特徴的なピークを有し、好ましくは、10.548、11.269、11.496、17.557、18.103、19.135、19.751、20.605、22.767、25.360 において特徴的なピークを有し、より好ましくは、8.224、8.976、10.548、11.269、11.496、12.264、13.730、14.829、17.557、18.103、19.135、19.751、20.605、22.767、23.522、24.738、25.360、26.556、26.893 において特徴的なピークを有し、最も好ましくは、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが図 5 に示される通りであることを特徴とする、化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸の B 3 型結晶。

10

【請求項 6】

回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが 10.094、11.511、17.378、20.113 において特徴的なピークを有し、好ましくは、10.094、11.511、15.875、17.378、17.763、18.573、20.113、22.925 において特徴的なピークを有し、より好ましくは、5.470、10.094、11.511、12.138、14.975、15.875、17.378、17.763、18.573、19.413、20.113、22.925、23.881、26.177、28.163 において特徴的なピークを有し、最も好ましくは、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが図 6 に示される通りであることを特徴とする、化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸の C 型結晶。

20

【請求項 7】

回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが 10.940、12.216、18.344、19.931、22.979 において特徴的なピークを有し、好ましくは、6.343、10.940、12.216、17.695、18.344、18.973、19.472、19.931、21.753、22.979、24.685 において特徴的なピークを有し、より好ましくは、6.343、10.940、12.216、12.762、14.684、16.167、16.510、17.695、18.344、18.973、19.472、19.931、21.753、22.979、24.306、24.685、25.898 において特徴的なピークを有し、最も好ましくは、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが図 7 に示される通りであることを特徴とする、化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸の D 型結晶。

30

40

【請求項 8】

回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが 11.591、17.645、19.060、20.066、20.667、26.987 において特徴的なピークを有し、好ましくは、9.261、10.735、11.591、13.946、17.645、18.291、19.060、20.066、20.667、26.987 において特徴的なピークを有し、より好ましくは、8.245、8.738、9.261、10.735、11.591、12.056、13.946、14.925、16.922、17.645、18.291、19.060、20.066、20.667、22.474、24.608、26.987 において特徴的なピークを有し、最も好ましくは、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが図 8 に示される通りであることを特徴とする、化合物 2-

50

((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸の E 型結晶。

【請求項 9】

回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが 9 . 5 4 3 、 1 9 . 4 0 5 、 2 2 . 1 5 3 において特徴的なピークを有し、好ましくは、9 . 5 4 3 、 1 1 . 4 2 1 、 1 4 . 5 5 7 、 1 6 . 1 7 5 、 1 7 . 8 8 6 、 1 9 . 4 0 5 、 2 2 . 1 5 3 、 2 5 . 8 2 1 において特徴的なピークを有し、より好ましくは、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが図 9 に示される通りであることを特徴とする、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸の F 型結晶。

10

【請求項 10】

回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが 9 . 0 9 6 、 1 1 . 1 0 7 、 1 7 . 2 3 9 、 1 7 . 7 4 4 において特徴的なピークを有し、好ましくは、6 . 1 2 0 、 9 . 0 9 6 、 1 1 . 1 0 7 、 1 2 . 3 0 2 、 1 3 . 3 8 7 、 1 7 . 2 3 9 、 1 7 . 7 4 4 、 2 2 . 9 8 4 、 2 3 . 9 8 1 、 2 5 . 8 7 9 において特徴的なピークを有し、より好ましくは、6 . 1 2 0 、 9 . 0 9 6 、 9 . 5 1 9 、 1 1 . 1 0 7 、 1 2 . 3 0 2 、 1 3 . 3 8 7 、 1 4 . 8 3 3 、 1 7 . 2 3 9 、 1 7 . 7 4 4 、 2 0 . 3 0 2 、 2 0 . 9 0 5 、 2 2 . 4 1 6 、 2 2 . 9 8 4 、 2 3 . 3 4 2 、 2 3 . 9 8 1 、 2 5 . 8 7 9 、 2 8 . 7 9 1 において特徴的なピークを有し、最も好ましくは、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンは図 10 に示される通りであることを特徴とする、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸の G 型結晶。

20

【請求項 11】

前記 2θ 値の誤差範囲が ± 0.2 であることを特徴とする、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の結晶。

【請求項 12】

30

方法 1 :

(a) 化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を溶媒と混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、

(b) 結晶化させ、

或いは、方法 2 :

(a) 化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を溶媒と混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、

40

(b) 第 2 の溶媒を加え、結晶化させ、

或いは、方法 3 :

(a) 化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を溶媒と混合し、

(b) 攪拌してスラリー化させる、

方法のいずれか一つから選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の A 、 B 1 、 B 2 、 B 3 、 C 、 D 、 E 、 F 又は G 型結晶を調製する方法。

50

【請求項 13】

請求項 1～11 のいずれか一項に記載の結晶又は請求項 12 に記載の方法により調製された結晶と、任意選択の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1～11 のいずれか一項に記載の結晶又は請求項 12 に記載の方法により調製された結晶を薬学的に許容される賦形剤と混合するステップを含む、医薬組成物の調製方法。

【請求項 15】

GLP-1 受容体に関連する疾患を治療又は予防するための医薬の調製における、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の結晶、又は請求項 12 に記載の方法により調製された結晶、又は請求項 13 に記載の組成物の使用。

【請求項 16】

糖尿病を治療又は予防するための医薬の調製における、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の結晶、又は請求項 12 に記載の方法により調製された結晶、又は請求項 13 に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は出願日が 2021 年 12 月 23 日である中国特許出願 2021115865413 の優先権を主張する。本出願は上記の中国特許出願の全文を引用する。

【0002】

(技術分野)

本開示は、医療の分野に属し、GLP-1 受容体作動薬の薬学的に許容される塩、結晶形及びその調製方法に関する。

【背景技術】

【0003】

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、下部消化管の L 細胞によって分泌されるインクレチンホルモンである。GLP-1 は、その遍在する特異的受容体に結合することによって対応する役割を果たし、現在、GLP-1 受容体が明らかに存在する臓器には、膵島細胞、消化管、肺、脳、腎臓、視床下部及び心血管系が含まれ、GLP-1 受容体は肝臓、脂肪組織及び骨格筋にも存在する可能性がある。GLP-1 は β 細胞に作用してインスリン分泌を促進するだけでなく、 α 細胞にも作用してグルカゴンの分泌を阻害する。一般に、正常耐糖能、耐糖能障害、及び II 型糖尿病患者において、血清 GLP-1 レベルに有意差はない。しかし、食後の GLP-1 に対する β 細胞の応答には欠陥があり、特定の条件下では、GLP-1 の持続注入後にこの応答反応が有意に増強される。人体自身の GLP-1 の作用持続時間は非常に短いため (静脈内注射の $t_{1/2} < 1.5$ 分)、人体自身の GLP-1 は糖尿病の臨床治療には適していない。

【0004】

ペプチド型 GLP-1 受容体作動薬 (リラグルチド、エキセナチドなど) は、空腹時及び食後グルコースを低下させ、II 型糖尿病患者の血糖を改善する効果がある。しかし、ペプチド型 GLP-1 は経口バイオアベイラビリティが悪く、服用が不便であるため、経口バイオアベイラビリティが良好な小分子 GLP-1 受容体作動薬が強く望まれている。

【0005】

2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキサン-5-イル) ピペリジン-1-イル) メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル) メチル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボン酸は、新規な GLP-1 受容体作動活性の一種である (構造式は下記の通り、PCT/CN2021/115915)。

10

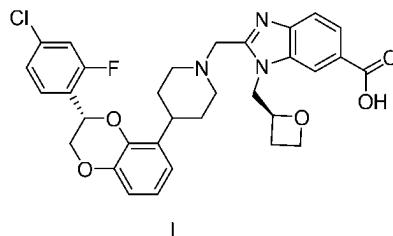
20

30

40

50

【化 1】



【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】PCT/CN2021/115915

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

医薬活性成分の結晶は、しばしば医薬の化学的安定性に影響を及ぼし、結晶化条件や保存条件の違いにより、化合物の結晶構造が変化することがあり、場合によっては他の形態の結晶の生成を伴うことがある。一般に、非晶質医薬品は規則的な結晶構造を持たず、製品の安定性が悪い、結晶が微細である、ろ過が難しい、凝集しやすい、流動性が悪いなどの欠点を抱えていることがよくある。医薬品の多形性には、製品の保管、生産、スケールアップに関するさまざまな要件がある。従って、上記の化合物の結晶を深く研究し、上記の化合物の種々の特性を改善する必要がある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

(発明の概要)

本開示は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが有意な特徴的なピークを有しない、化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸の非晶質を提供する。いくつかの実施形態において、回折角 2θ で表される前記非晶質の粉末 X 線回折パターンは、 $0\sim 40^\circ$ の範囲に明らかな特徴的なピークを有さない。粉末 X 線回折パターンは図 1 に示される通りである。

【0009】

本開示は、化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を水と混合し、攪拌するステップを含む、上記の化合物の非晶質を調製する方法をさらに提供する。

【0010】

特定の実施形態において、本開示に記載の溶媒 1 の使用体積 (μL) は、上記の化合物の質量 (mg) の $1\sim 200$ 倍であってもよく、非限定的な実施形態において、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、又は任意の二つの数値の間の値である。

【0011】

別の態様において、本開示は、化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸の A 型結晶をさらに提供する。

【0012】

いくつかの実施形態において、前記化合物のA型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、9.587、10.216、11.812、18.204、23.404において特徴的なピークを有する。

【0013】

いくつかの実施形態において、前記化合物のA型結晶は、9.587、10.216、11.812、12.645、13.956、15.488、17.541、18.204、19.462、23.404において特徴的なピークを有する。

【0014】

いくつかの実施形態において、前記化合物のA型結晶は、7.654、9.587、10.216、11.812、12.645、13.956、15.488、16.503、17.541、18.204、19.462、20.041、20.697、21.477、21.812、22.615、23.404、24.533、26.618、28.168、29.406、31.044において特徴的なピークを有する。

10

【0015】

いくつかの実施形態において、前記化合物のA型結晶の回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンを図2に示される通りである。

【0016】

本開示は、

(a) 化合物2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を溶媒(1)と混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、

20

(b) 結晶化させ、前記溶媒(1)は、n-プロパノール、ニトロメタン、テトラヒドロフラン、イソプロパノール、酢酸イソプロピル、メチルtert-ブチルエーテル、アセトニトリル、酢酸エチル、及びn-ヘキサンのうちの一つ又は複数から選択されることを含む、上記の化合物のA型結晶を調製する方法をさらに提供する。

【0017】

いくつかの実施形態において、前記化合物のA型結晶の結晶化方法は、攪拌結晶化、静的結晶化、冷却結晶化、冷却攪拌結晶化又は揮発結晶化である。

30

【0018】

いくつかの実施形態において、上記の化合物のA型結晶を調製する方法は、化合物2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸をテトラヒドロフランと混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、揮発結晶化させることを含む。

【0019】

特定の実施形態において、本開示に記載の溶媒(1)の使用体積(μL)は、上記の化合物の質量(mg)の1~200倍であってもよく、非限定的な実施形態において、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、又は任意の二つの数値の間の値である。

40

【0020】

特定の実施形態において、本開示に記載の調製方法は、ろ過、洗浄、又は乾燥ステップをさらに含む。

【0021】

本開示は、化合物2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イ

50

ル)メチル)－1－((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－1H－ベンゾ[d]
イミダゾール－6－カルボン酸のB1型結晶をさらに提供する。

【0022】

いくつかの実施形態において、前記化合物のB1型結晶は、回折角2θで表される粉末X線回折パターンが、8.135、8.915、11.259、11.508、19.024、25.271において特徴的なピークを有する。

【0023】

いくつかの実施形態において、前記化合物のB1型結晶は、8.135、8.915、10.507、11.259、11.508、12.223、16.751、19.024、22.736、25.271において特徴的なピークを有する。

10

【0024】

いくつかの実施形態において、前記化合物のB1型結晶は、8.135、8.915、10.507、11.259、11.508、12.223、13.632、15.055、16.751、17.836、19.024、20.541、22.205、22.736、25.271、26.849において特徴的なピークを有する。

【0025】

いくつかの実施形態において、前記化合物のB1型結晶の回折角2θで表される粉末X線回折パターンを図3に示される通りである。

【0026】

本開示は、下記の方法のいずれか一つから選択される、上記の化合物のB1型結晶を調製する方法をさらに提供する。

20

【0027】

方法1:

(a) 化合物2－((4－((S)－3－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2,3－ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン－5－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－1－((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸を溶媒(2)と混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、前記溶媒は、イソプロパノール、イソアミルアルコール、1,2－ジクロロエタン、アセトン、酢酸イソプロピル、プロピレングリコールメチルエーテル、p－キシレンのうちの一つ又は複数から選択され、

30

(b) 結晶化させ、

或いは、方法2:

(a) 化合物2－((4－((S)－3－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2,3－ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン－5－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－1－((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸を溶媒(3)と混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、前記溶媒(3)はテトラヒドロフランであり、

(b) 溶媒(4)を加えて結晶化させ、前記溶媒(4)は水であり、

或いは、方法3:

(a) 化合物2－((4－((S)－3－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2,3－ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン－5－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－1－((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸を溶媒(5)と混合し、前記溶液(5)はジオキサンから選択され、

40

(b) 攪拌してスラリー化させる。

【0028】

いくつかの実施形態において、前記化合物のB1型結晶の結晶化方法は、攪拌結晶化、静的結晶化、冷却結晶化、冷却攪拌結晶化又は揮発結晶化である。

【0029】

いくつかの実施形態において、上記の化合物のB1型結晶を調製する方法は、化合物2

50

ー（（４－（（Ｓ）－３－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロベンゾ〔b〕〔１，４〕ジオキサン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１－（（（Ｓ）－オキセタン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ〔d〕イミダゾール－６－カルボン酸をアセトンと混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、揮発結晶化させることを含む。

【００３０】

特定の実施形態において、本開示に記載の溶媒（２）、（３）、（４）及び（５）の使用体積（μL）は、上記の化合物の質量（mg）の１～２００倍であってもよく、非限定的な実施形態において、１、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１０５、１１０、１１５、１２０、１２５、１３０、１３５、１４０、１４５、１５０、１５５、１６０、１６５、１７０、１７５、１８０、１８５、１９０、２００、又は任意の二つの数値の間の値である。

10

【００３１】

本開示は、化合物２－（（４－（（Ｓ）－３－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロベンゾ〔b〕〔１，４〕ジオキサン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１－（（（Ｓ）－オキセタン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ〔d〕イミダゾール－６－カルボン酸のＢ２型結晶をさらに提供する。

【００３２】

いくつかの実施形態において、前記化合物のＢ２型結晶は、回折角２θで表される粉末Ｘ線回折パターンが、８．１８２、８．８３９、１０．４０１、１１．１６８、１８．９０６において特徴的なピークを有する。

20

【００３３】

いくつかの実施形態において、前記化合物のＢ２型結晶は、８．１８２、８．８３９、１０．４０１、１１．１６８、１１．６７９、１３．７１４、１８．９０６、２０．２４５、２１．８９５、２５．１３４において特徴的なピークを有する。

【００３４】

いくつかの実施形態において、前記化合物のＢ２型結晶は、８．１８２、８．８３９、１０．４０１、１１．１６８、１１．６７９、１３．７１４、１４．８８０、１６．５９２、１７．６６０、１８．９０６、２０．２４５、２１．８９５、２２．６００、２５．１３４において特徴的なピークを有する。

30

【００３５】

いくつかの実施形態において、前記化合物のＢ２型結晶の回折角２θで表される粉末Ｘ線回折パターンを図４に示される通りである。

【００３６】

本開示は、

（a）化合物２－（（４－（（Ｓ）－３－（４－クロロ－２－フルオロフェニル）－２，３－ジヒドロベンゾ〔b〕〔１，４〕ジオキサン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－１－（（（Ｓ）－オキセタン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ〔d〕イミダゾール－６－カルボン酸を溶媒（６）と混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、前記溶媒（６）はメチルイソブチルケトンから選択され、

40

（b）結晶化させることを含む、上記の化合物のＢ２型結晶を調製する方法をさらに提供する。

【００３７】

いくつかの実施形態において、前記化合物のＢ２型結晶の結晶化方法は、攪拌結晶化、静的結晶化、冷却結晶化、冷却攪拌結晶化又は揮発結晶化である。

【００３８】

特定の実施形態において、本開示に記載の溶媒（６）の使用体積（μL）は、上記の化合物の質量（mg）の１～２００倍であってもよく、非限定的な実施形態において、１、５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０

50

、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、又は任意の二つの数値の間の値である。

【0039】

本開示は、化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸の B3 型結晶をさらに提供する。

【0040】

いくつかの実施形態において、前記化合物の B3 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、10.548、11.496、17.557、19.135、19.751、25.360 において特徴的なピークを有する。

10

【0041】

いくつかの実施形態において、前記化合物の B3 型結晶は、10.548、11.269、11.496、17.557、18.103、19.135、19.751、20.605、22.767、25.360 において特徴的なピークを有する。

【0042】

いくつかの実施形態において、前記化合物の B3 型結晶は、8.224、8.976、10.548、11.269、11.496、12.264、13.730、14.829、17.557、18.103、19.135、19.751、20.605、22.767、23.522、24.738、25.360、26.556、26.893 において特徴的なピークを有する。

20

【0043】

いくつかの実施形態において、前記化合物の B3 型結晶の回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンを図 5 に示される通りである。

【0044】

本開示は、

(a) 化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を溶媒(7)と混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、前記溶媒(7)は、酢酸エチル、ジクロロメタン、10%水/アセトンのうちの一つ又は複数から選択され、

30

(b) 結晶化させることを含む、上記の化合物の B3 型結晶を調製する方法をさらに提供する。

【0045】

いくつかの実施形態において、前記化合物の B3 型結晶の結晶化方法は、攪拌結晶化、静的結晶化、冷却結晶化、冷却攪拌結晶化又は揮発結晶化である。

【0046】

特定の実施形態において、本開示に記載の溶媒(7)の使用体積(μL)は、上記の化合物の質量(mg)の1~200倍であってもよく、非限定的な実施形態において、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、又は任意の二つの数値の間の値である。

40

【0047】

本開示は、化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸の C 型結晶をさらに提供する。

50

【0048】

いくつかの実施形態において、前記化合物のC型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、 10.094 、 11.511 、 17.378 、 20.113 において特徴的なピークを有する。

【0049】

いくつかの実施形態において、前記化合物のC型結晶は、 10.094 、 11.511 、 15.875 、 17.378 、 17.763 、 18.573 、 20.113 、 22.925 において特徴的なピークを有する。

【0050】

いくつかの実施形態において、前記化合物のC型結晶は、 5.470 、 10.094 、 11.511 、 12.138 、 14.975 、 15.875 、 17.378 、 17.763 、 18.573 、 19.413 、 20.113 、 22.925 、 23.881 、 26.177 、 28.163 において特徴的なピークを有する。

10

【0051】

いくつかの実施形態において、前記化合物のC型結晶の回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンを図6に示される通りである。

【0052】

本開示は、下記の方法のいずれか一つから選択される、上記の化合物のC型結晶を調製する方法をさらに提供する。

【0053】

20

方法(1)：

(a) 化合物2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を溶媒(8)と混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、前記溶媒(8)はトルエンから選択され、

(b) 結晶化させ、

或いは、方法(2)：

(a) 化合物2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を溶媒(9)と混合し、前記溶媒(9)は酢酸イソプロピルから選択され、

30

(b) 攪拌してスラリー化させる。

【0054】

いくつかの実施形態において、前記化合物のC型結晶の結晶化方法は、攪拌結晶化、静的結晶化、冷却結晶化、冷却攪拌結晶化又は揮発結晶化である。

【0055】

特定の実施形態において、本開示に記載の溶媒(8)及び(9)の使用体積(μL)は、上記の化合物の質量(mg)の1~200倍であってもよく、非限定的な実施形態において、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、又は任意の二つの数値の間の値である。

40

【0056】

本開示は、化合物2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸のD型結晶をさらに提供する。

【0057】

50

いくつかの実施形態において、前記化合物のD型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、 10.940 、 12.216 、 18.344 、 19.931 、 22.979 において特徴的なピークを有する。

【0058】

いくつかの実施形態において、前記化合物のD型結晶は、 6.343 、 10.940 、 12.216 、 17.695 、 18.344 、 18.973 、 19.472 、 19.931 、 21.753 、 22.979 、 24.685 において特徴的なピークを有する。

【0059】

いくつかの実施形態において、前記化合物のD型結晶は、 6.343 、 10.940 、 12.216 、 12.762 、 14.684 、 16.167 、 16.510 、 17.695 、 18.344 、 18.973 、 19.472 、 19.931 、 21.753 、 22.979 、 24.306 、 24.685 、 25.898 において特徴的なピークを有する。

10

【0060】

いくつかの実施形態において、前記化合物のD型結晶の回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンを図7に示される通りである。

【0061】

本開示は、下記の方法のいずれか一つから選択される、上記の化合物のD型結晶を調製する方法をさらに提供する。

【0062】

方法1：

20

(a) 化合物2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を溶媒(10)と混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、前記溶媒(10)は、50%メタノール/水、50%アセトニトリル/メタノールから選択され、
(b) 結晶化させ、

或いは、方法2：

(a) 化合物2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を溶媒(11)と混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、前記溶媒(11)は、テトラヒドロフラン又はクロロホルムから選択され、

30

(b) 溶媒(12)を加えて結晶化させ、前記溶媒(12)はメタノールから選択され、
或いは、方法3：

(a) 化合物2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を溶媒(13)と混合し、前記溶媒(13)はメタノールから選択され、

(b) 攪拌してスラリー化させる。

40

【0063】

いくつかの実施形態において、前記化合物のD型結晶の結晶化方法は、攪拌結晶化、静的結晶化、冷却結晶化、冷却攪拌結晶化又は揮発結晶化である。

【0064】

特定の実施形態において、本開示に記載の溶媒(11)、(12)及び(13)の使用体積(μL)は、上記の化合物の質量(mg)の1~200倍であってもよく、非限定的な実施形態において、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、又は任意の二つの数値の間

50

の値である。

【0065】

本開示は、化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸の E 型結晶をさらに提供する。

【0066】

いくつかの実施形態において、前記化合物の E 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、11.591、17.645、19.060、20.066、20.667、26.987 において特徴的なピークを有する。

10

【0067】

いくつかの実施形態において、前記化合物の E 型結晶は、9.261、10.735、11.591、13.946、17.645、18.291、19.060、20.066、20.667、26.987 において特徴的なピークを有する。

【0068】

いくつかの実施形態において、前記化合物の E 型結晶は、8.245、8.738、9.261、10.735、11.591、12.056、13.946、14.925、16.922、17.645、18.291、19.060、20.066、20.667、22.474、24.608、26.987 において特徴的なピークを有する。

20

【0069】

いくつかの実施形態において、前記化合物の E 型結晶の回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンを図 8 に示される通りである。

【0070】

本開示は、下記の方法のいずれか一つから選択される、上記の化合物の E 型結晶を調製する方法をさらに提供する。

【0071】

方法 1:

(a) 化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を溶媒(14)と混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、前記溶媒(14)はアセトニトリルから選択され、

30

(b) 結晶化させ、

或いは、方法 2:

(a) 化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を溶媒(15)と混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、前記溶媒(15)はテトラヒドロフランから選択され、

(b) 溶媒(16)を加えて結晶化させ、前記溶媒(16)はアセトニトリルから選択される。

40

【0072】

いくつかの実施形態において、前記化合物の E 型結晶の結晶化方法は、攪拌結晶化、静的結晶化、冷却結晶化、冷却攪拌結晶化又は揮発結晶化である。

【0073】

特定の実施形態において、本開示に記載の溶媒(14)、(15)及び(16)の使用体積(μL)は、上記の化合物の質量(mg)の1~200倍であってもよく、非限定的な実施形態において、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、

50

165、170、175、180、185、190、200、又は任意の二つの数値の間の値である。

【0074】

本開示は、化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸の F 型結晶をさらに提供する。

【0075】

いくつかの実施形態において、前記化合物の F 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、9.543、19.405、22.153 において特徴的なピークを有する。

10

【0076】

いくつかの実施形態において、前記化合物の F 型結晶は、9.543、11.421、14.557、16.175、17.886、19.405、22.153、25.821 において特徴的なピークを有する。

【0077】

いくつかの実施形態において、前記化合物の F 型結晶の回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンを図 9 に示される通りである。

【0078】

本開示は、下記の方法のいずれか一つから選択される、上記の化合物の F 型結晶を調製する方法をさらに提供する。

20

【0079】

方法 1:

(a) 化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を溶媒(17)と混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、前記溶媒(17)はジメチルスルホキシドから選択され、

(b) 結晶化させ、

或いは、方法 2:

(a) 化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を溶媒(18)と混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、前記溶媒(18)はジメチルスルホキシドから選択され、

(b) 溶媒(19)を加えて結晶化させ、前記溶媒(19)は水から選択される。

30

【0080】

いくつかの実施形態において、前記化合物の F 型結晶の結晶化方法は、攪拌結晶化、静的結晶化、冷却結晶化、冷却攪拌結晶化又は揮発結晶化である。

【0081】

特定の実施形態において、本開示に記載の溶媒(17)、(18)及び(19)の使用体積(μL)は、上記の化合物の質量(mg)の1~200倍であってもよく、非限定的な実施形態において、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、又は任意の二つの数値の間の値である。

40

【0082】

本開示は、化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イ

50

ル)メチル)－1－((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－1H－ベンゾ[d]
イミダゾール－6－カルボン酸のG型結晶をさらに提供する。

【0083】

いくつかの実施形態において、前記化合物のG型結晶は、回折角2θで表される粉末X線回折パターンが、9.096、11.107、17.239、17.744において特徴的なピークを有する。

【0084】

いくつかの実施形態において、前記化合物のG型結晶は、6.120、9.096、11.107、12.302、13.387、17.239、17.744、22.984、23.981、25.879において特徴的なピークを有する。

10

【0085】

いくつかの実施形態において、前記化合物のG型結晶は、6.120、9.096、9.519、11.107、12.302、13.387、14.833、17.239、17.744、20.302、20.905、22.416、22.984、23.342、23.981、25.879、28.791において特徴的なピークを有する。

【0086】

いくつかの実施形態において、前記化合物のG型結晶の回折角2θで表される粉末X線回折パターンを図10に示される通りである。

【0087】

本開示は、

20

(a) 化合物2－((4－((S)－3－(4－クロロ－2－フルオロフェニル)－2,3－ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン－5－イル)ピペリジン－1－イル)メチル)－1－((S)－オキセタン－2－イル)メチル)－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－6－カルボン酸を溶媒(20)と混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、前記溶媒(20)はn－プロパノールから選択され、

(b) 結晶化させることを含む、上記の化合物のG型結晶を調製する方法をさらに提供する。

【0088】

いくつかの実施形態において、前記化合物のG型結晶の結晶化方法は、攪拌結晶化、静的結晶化、冷却結晶化、冷却攪拌結晶化又は揮発結晶化である。

30

【0089】

特定の実施形態において、本開示に記載の溶媒(20)の使用体積(μL)は、上記の化合物の質量(mg)の1～200倍であってもよく、非限定的な実施形態において、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、又は任意の二つの数値の間の値である。

【0090】

加えて、本開示の上記の結晶を調製する方法は、ろ過、洗浄、又は乾燥のうちの一つ又は複数のステップをさらに含む。

40

【0091】

本開示は、上記のA、B1、B2、B3、C、D、E、F若しくはG型結晶、又は上記の方法により調製されたA、B1、B2、B3、C、D、E、F及びG型結晶と、薬学的に許容される賦形剤から任意に選択される医薬補助剤とを含む医薬組成物をさらに提供する。

【0092】

本開示は、上記のA、B1、B2、B3、C、D、E、F若しくはG型結晶、又は上記の方法により調製されたA、B1、B2、B3、C、D、E、F及びG型結晶を薬学的に許容される賦形剤と混合するステップを含む、医薬組成物を調製する方法をさらに提供する。

50

【0093】

本開示は、GLP-1受容体に関連する疾患を治療又は予防するための医薬の調製における、上記のA、B1、B2、B3、C、D、E、F若しくはG型結晶、又は上記の方法により調製されたA、B1、B2、B3、C、D、E、F若しくはG型結晶、又は前記組成物の使用をさらに提供する。

【0094】

本開示は、糖尿病を治療又は予防するための医薬の調製における、上記のA、B1、B2、B3、C、D、E、F若しくはG型結晶、又は上記の方法により調製されたA、B1、B2、B3、C、D、E、F若しくはG型結晶、又は前記組成物の使用をさらに提供する。

10

【0095】

本開示に記載の「 2θ 又は 2θ 角」は回折角を指し、 θ はブラッグ角であり、単位は $^{\circ}$ 又は度であり、各特徴的なピーク 2θ の誤差範囲は ± 0.2 （四捨五入後の小数点以下1桁を超える数値を含む）であり、 -0.20 、 -0.19 、 -0.18 、 -0.17 、 -0.16 、 -0.15 、 -0.14 、 -0.13 、 -0.12 、 -0.11 、 -0.10 、 -0.09 、 -0.08 、 -0.07 、 -0.06 、 -0.05 、 -0.04 、 -0.03 、 -0.02 、 -0.01 、 0.00 、 0.01 、 0.02 、 0.03 、 0.04 、 0.05 、 0.06 、 0.07 、 0.08 、 0.09 、 0.10 、 0.11 、 0.12 、 0.13 、 0.14 、 0.15 、 0.16 、 0.17 、 0.18 、 0.19 、 0.20 であつてもよい。

20

【0096】

「中国薬局方」2015年版、第四部の「9103 医薬品の吸湿性に関するガイドライン」の吸湿性特性の説明及び吸湿性重量増加の定義によると、

潮解：十分な水分を吸収して液体を形成することであり、

極めて吸湿性が高い：吸湿性重量増加が15%以上であり、

吸湿性がある：吸湿性重量増加が15%未満2%以上であり、

わずかに吸湿性がある：吸湿性重量増加が2%未満0.2%以上であり、

吸湿性がない、又はほとんどない：吸湿性重量増加が0.2%未満である。

【0097】

本開示に記載の「示差走査熱量分析又はDSC」は、熱効果に関連するすべての物理的及び化学的变化を特徴付け、試料の相変化情報を得るために、試料の昇温又は恒温のプロセスで試料と参照物質との間の温度差及び熱流差を測定することを指す。

30

【0098】

本開示に記載の乾燥温度は、一般に 25°C ～ 100°C であり、好ましくは 40°C ～ 70°C であり、常圧乾燥させてもよく、減圧乾燥させてもよく、圧力は $<-0.08\text{MPa}$ である。

【0099】

本開示に記載の「賦形剤」には、ヒト又は家畜への使用が許容されるものとして米国食品医薬品局によって承認されている任意のアジュバント、担体、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、染料／着色剤、香味料、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、又は乳化剤が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0100】

本開示に記載の「スラリー化」は、溶媒への物質の溶解性が悪く、溶媒への不純物の溶解性が良好であるという特性を利用して精製する方法を指し、スラリー化精製により、色を除去したり、結晶を変化させたり、少量の不純物を除去したりすることができる。

【0101】

本開示の結晶の調製方法で使用される出発原料は任意の形態の化合物であつてもよく、具体的な形態としては、非晶質、任意の結晶、水和物、溶媒和物などが含まれるが、これらに限定されない。

【0102】

50

本開示における当該物質の含有量などの数値は、測定・計算されたデータであり、ある程度の誤差は避けられない。一般に、±10%は合理的な誤差の範囲内である。使用される文脈によってある程度の誤差変化があり、この誤差変化は±10%を超えず、±9%、±8%、±7%、±6%、±5%、±4%、±3%、±2%又は±1%であってもよく、好ましくは±5%である。

【0103】

本開示における化合物2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(以下、化合物Aと称する)は、PCT/CN2021/115915における方法を参照することによって調製され、その関連内容は説明のために本明細書に引用される。

【図面の簡単な説明】

【0104】

【図1】実施例1で調製された化合物Aの非晶質のXRPDパターンである。

【図2】実施例3で調製された化合物AのA型結晶のXRPDパターンである。

【図3】実施例10で調製された化合物AのB1型結晶のXRPDパターンである。

【図4】実施例15で調製された化合物AのB2型結晶のXRPDパターンである。

【図5】実施例16で調製された化合物AのB3型結晶のXRPDパターンである。

【図6】実施例22で調製された化合物AのC型結晶のXRPDパターンである。

【図7】実施例23で調製された化合物AのD型結晶のXRPDパターンである。

【図8】実施例28で調製された化合物AのE型結晶のXRPDパターンである。

【図9】実施例29で調製された化合物AのF型結晶のXRPDパターンである。

【図10】実施例32で調製された化合物AのG型結晶のXRPDパターンである。

【発明を実施するための形態】

【0105】

以下、実施例又は実験例により本開示の内容をより詳細に説明するが、本開示の実施例又は実験例は、本開示の技術的解決策を説明するためにのみ使用され、本開示の本質及び範囲を限定するものではない。

【0106】

本開示の実験で使用される機器の試験条件：

【0107】

1、示差走査熱量計(Differential Scanning Calorimeter、DSC)

機器モデル：Mettler Toledo DSC 3+STARE System

パージガス：窒素ガス、窒素ガスパージ速度：50mL/min

昇温速度：10.0°C/min

温度範囲：25~350°C又は25~300°C

【0108】

2、粉末X線回折(X-ray Powder Diffraction、XRPD)

機器モデル：BRUKER D8 Discover粉末X線回折装置

光線：単色Cu-K α 線($\lambda=1.5406$)

スキャンモード： $\theta/2\theta$ 、スキャン範囲(2θ 範囲)：3~50°

電圧：40kV、電流：40mA

【0109】

3、熱重量分析(Thermogravimetric Analysis、TGA)

機器モデル：Mettler Toledo TGA2

パージガス：窒素ガス、窒素ガスパージ速度：50mL/min

昇温速度：10.0°C/min

温度範囲：30~350°C

【0110】

4、DVS：動的水蒸気吸着

検出はSurface Measurement Systems advantage 2を使用し、25℃で、湿度が50%～95%～0%～95%～50%RHであり、ステップが10%であり、判定基準は各勾配の質量変化 dM/dT が0.002%未満であり、TMAX 360minで2サイクルを実行する。

【0111】

5、実施例における反応プロセスのモニタリングは薄層クロマトグラフィー（TLC）を採用し、反応に使用される展開剤、化合物の精製に使用されるカラムクロマトグラフィーの溶離剤の系と薄層クロマトグラフィーの展開剤の系は、A：ジクロロメタン／メタノール系、B：n-ヘキサン／酢酸エチル系を含む。薄層クロマトグラフィーシリカゲルプレートは煙台黄海HSGF254又は青島GF254シリカゲルプレートを使用し、薄層クロマトグラフィー（TLC）で使用されるシリカゲルプレートの仕様は0.15mm～0.2mmであり、製品の薄層クロマトグラフィー分離精製で使用される仕様は0.4mm～0.5mmである。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、一般に煙台黄海シリカゲル200～300メッシュシリカゲルを担体として使用する。

10

【0112】

6、化合物の構造は、核磁気共鳴（NMR）又は／及び質量分析（MS）によって決定される。NMRシフト（ δ ）は 10^{-6} （ppm）の単位で示される。

20

【0113】

NMRの測定はBruker AVANCE NEO 500Mを使用し、測定溶媒は重水素化ジメチルスルホキシド（DMSO- d_6 ）、重水素化クロロホルム（CDCl₃）、重水素化メタノール（CD₃OD）であり、内部標準はテトラメチルシラン（TMS）である。

【0114】

MSの測定はAgilent 1200/1290 DAD-6110/6120 Quadrupole MS液体質量分析計（メーカー：Agilent、MSモデル：6110/6120 Quadrupole MS）を使用する。waters ACQuity UPLC-QD/SQD（メーカー：waters、MSモデル：waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector）。THERMO Ultimate 3000-Q Exactive（メーカー：THERMO、MSモデル：THERMO Q Exactive）。

30

【0115】

7、本開示の既知の出発原料は、当技術分野で既知の方法によって合成することができ、又はABCR GmbH & Co. KG、Acros Organics、Aldrich Chemical Company、Accela ChemBio Inc、Shanghai Darui Fine Chemicals Co., Ltd.などの企業から購入することができる。

【0116】

8、HPLCの測定は、Agilent 1260 DAD高速液体クロマトグラフ（ACE Excel C18 150×4.6mm カラム）及びThermo Dionex Ultimate 3000 高圧液体クロマトグラフ（Waters Xbridge C18 150×4.6mm カラム）を使用する。

40

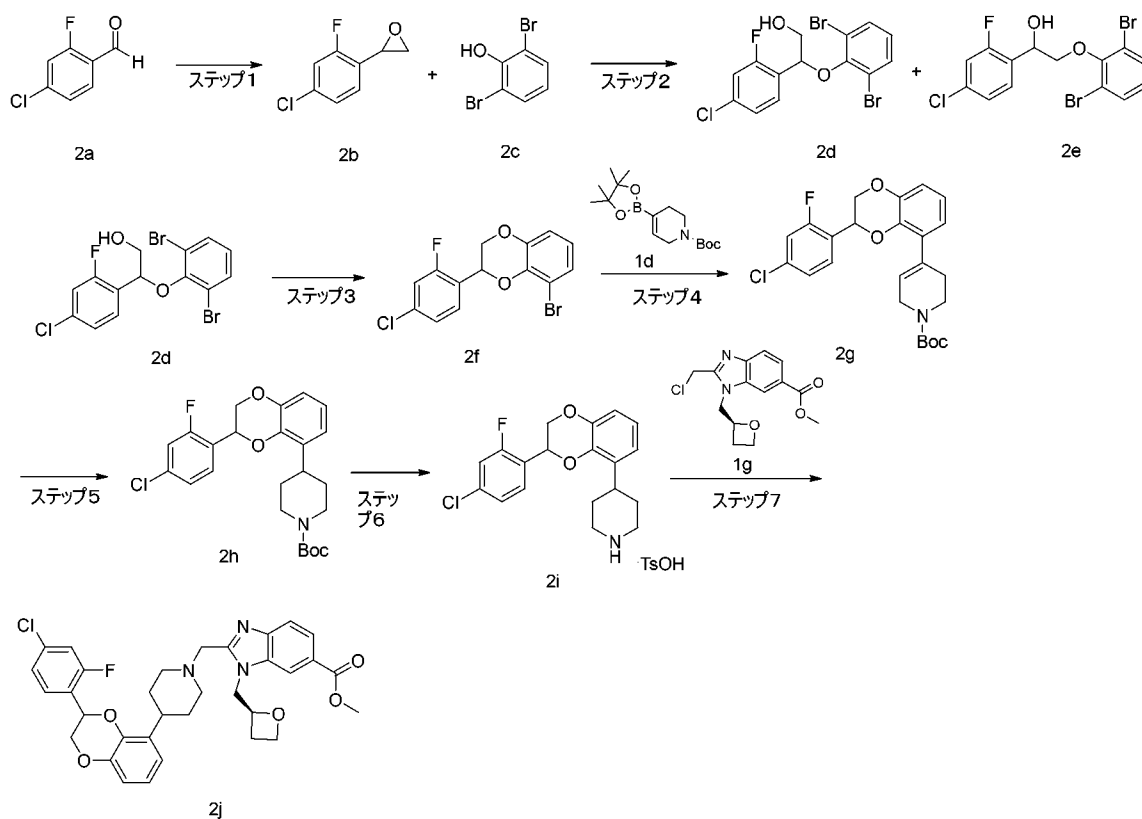
【実施例】

【0117】

実施例 1

50

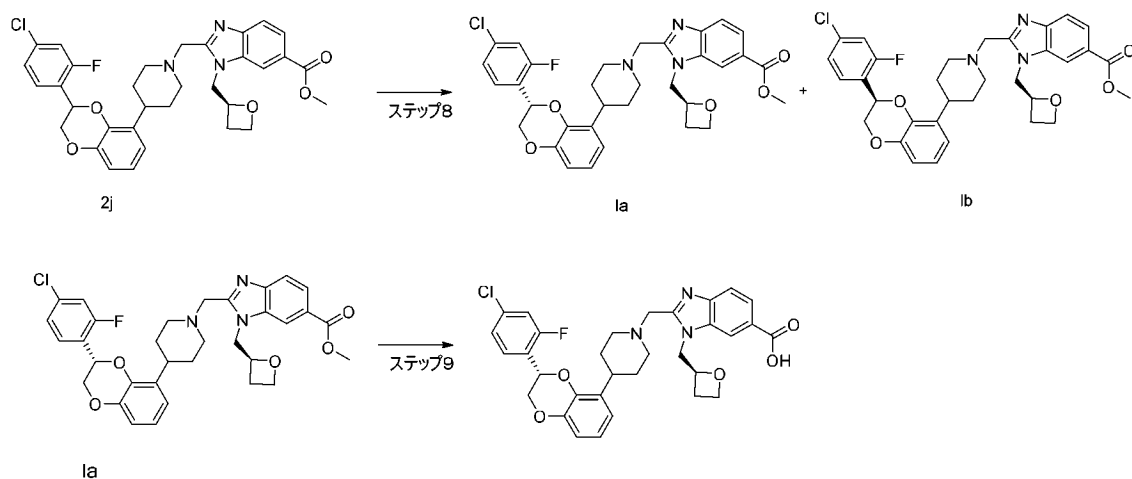
【化 2】



10

20

【化 3】



30

【0118】

ステップ 1

2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)オキシラン 2b

カリウム *tert*-ブトキシド (1.70 g、15.14 mmol、Accela Chembio Co., Ltd.) をテトラヒドロフラン (30 mL) に加え、トリメチルスルホニウムヨード (3.09 g、15.14 mmol、Adamas Reagent Co., Ltd.) を氷浴下で加え、5 分間攪拌した。4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド 2a (2.0 g、12.61 mmol、Accela Chembio Co., Ltd.) を加え、ろ過し、酢酸エチル (80 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL × 2) で洗浄し、飽和食塩水 (30 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して溶媒を除去し、得られた残留物を溶離系 B を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 2b (

40

50

650 mg、収率：29.9%)を得た。

【0119】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.05–7.13 (m, 3 H), 4.01–4.15 (m, 1 H), 3.17 (dd, 1 H), 3.75 (dd, 1 H)。

【0120】

ステップ2

2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2,6-ジブロモフェノキシ)エタノール 2d

1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-(2,6-ジブロモフェノキシ)エタノール 2e

化合物2b (520 mg、3.01 mmol)、2,6-ジブロモフェノール 2c (759 mg、3.01 mmol、TCI (SHANGHAI) Development Co., Ltd.)を混合した後、ナトリウムメトキシド (16 mg、0.30 mmol、Adamas Reagent Co., Ltd.)を加え、130℃で2時間攪拌した。冷却させた後、得られた残留物を溶離系Bを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物2d (210 mg、収率：16.4%)及び化合物2e (140 mg、収率：10.9%)を得た。

【0121】

2d MS m/z (ESI): 422.9 [M-1]。

2d ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.69 (t, 1 H), 7.63 (d, 2 H), 7.40 (dd, 1 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.00 (t, 1 H), 5.59 (t, 1 H), 5.02 (t, 1 H), 3.98–4.03 (m, 1 H), 3.81–3.90 (m, 1 H)。

【0122】

2e ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.64 (d, 2 H), 7.62 (t, 1 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 7.02 (t, 1 H), 5.82–6.01 (m, 1 H), 5.28 (t, 1 H), 4.07–4.12 (m, 1 H), 3.95–4.00 (m, 1 H)。

【0123】

ステップ3

8-ブromo-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキサソ 2f

化合物2d (595 mg、1.40 mmol)を無水トルエン (8 mL)に溶解させ、S-1,1'-ビ-2-ナフトール (159 mg、0.55 mmol、Accela Chembio Co., Ltd.)、ヨウ化第一銅 (52 mg、0.27 mmol、Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.)、炭酸セシウム (912 mg、2.80 mmol、Accela Chembio Co., Ltd.)を順次に加え、還流まで加熱させ、18時間攪拌した。冷却させ、減圧濃縮して溶媒を除去し、得られた残留物を溶離系Bを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物2f (380 mg、収率：78.9%)を得た。

【0124】

MS m/z (ESI): 343.1 [M-1]。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.57 (dd, 1 H), 7.54 (t, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.19 (dd, 1 H), 6.98 (dd, 1 H), 6.85 (t, 1 H), 5.58 (dd, 1 H), 4.51 (dd, 1 H), 4.20 (dd, 1 H)。

【0125】

10

20

30

40

50

ステップ 4

tert-ブチル 4-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート 2g

化合物 2f (354mg、1.03mmol)、化合物 1d (350mg、1.13mmol、Accela ChemBio Co., Ltd.) を 24mL の 1,4-ジオキサン及び水 (V/V=5:1) の混合溶液に溶解させ、炭酸ナトリウム (218mg、2.06mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (119mg、1.03mmol) を加え、窒素ガス保護下で、90℃で4時間攪拌した。室温まで冷却させ、ろ過し、減圧濃縮して溶媒を除去し、得られた残留物を溶離系 B を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 2g (410mg、収率: 89.2%) を得た。

10

【0126】

MS m/z (ESI): 390.1 [M-55]。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (t, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 6.77-6.81 (m, 1H), 5.76-5.91 (m, 1H), 5.32-5.46 (m, 1H), 5.41 (dd, 1H), 3.99-4.08 (m, 2H), 3.97 (dd, 1H), 3.43-3.69 (m, 2H), 2.40-2.63 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

20

【0127】

ステップ 5

tert-ブチル 4-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 2h

化合物 2g (220mg、0.49mmol) を酢酸エチル (10mL) 及び 1,2-ジクロロベンゼン (0.5mL、TCI (SHANGHAI) Development Co., Ltd.) に溶解させ、10%パラジウム炭素 (50mg、0.47mmol) を加え、室温で、1気圧の水素ガス下で1時間水素化し、ろ過し、減圧濃縮して溶媒を除去し、得られた残留物を溶離系 B を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 2h (178mg、収率: 80.5%) を得た。

30

【0128】

MS m/z (ESI): 392.1 [M-55]。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (t, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.76-6.81 (m, 2H), 5.35-5.45 (m, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.09-4.33 (m, 2H), 3.96 (dd, 1H), 2.99-3.11 (m, 1H), 2.67-2.90 (m, 2H), 1.72-1.91 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

40

【0129】

ステップ 6

4-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジンp-トルエンスルホン酸塩 2i

化合物 2h (178mg、0.40mmol) を酢酸エチル (5mL) に溶解させ、p-トルエンスルホン酸-水和物 (189mg、0.99mmol) を加え、60℃で2時間攪拌した。室温まで冷却させ、減圧濃縮して粗標題生成物 2i (206mg) を得、生成物を精製せずに次のステップの反応に直接に使用した。

【0130】

MS m/z (ESI): 348.1 [M+1]。

50

【0131】

ステップ7

メチル 2-((4-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート 2j

化合物1g(175mg、0.59mmol)、2i(206mg、0.59mmol)をアセトニトリル(10mL)に溶解させ、炭酸カリウム(410mg、2.97mmol)を加え、60℃で3時間攪拌した。ろ過し、減圧濃縮して溶媒を除去し、得られた残留物を溶離系Bを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物2j(207mg、収率：57.7%)を得た。

10

【0132】

MS m/z (ESI): 606.2 [M+1]。

【0133】

ステップ8

メチル 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート Ia

メチル 2-((4-((R)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキシレート Ib

20

化合物2j(830mg、1.37mmol)をキラル調製(分離条件: CHIRALPAK IG 250×20mm、5μm(ガードカラム付き); 移動相: ヘキサン/EtOH(0.1%のDEA)=70/30(V/V)、流速: 20mL/min)に供し、対応する成分を収集し、減圧濃縮して、標題生成物(415mg、340mg)を得た。

【0134】

単一配置化合物(より短い保持時間Ia): MS m/z (ESI): 606.0 [M+1]; キラルHPLC分析: 保持時間13.653分。

30

単一配置化合物(より長い保持時間Ib): MS m/z (ESI): 606.0 [M+1]; キラルHPLC分析: 保持時間16.422分。

【0135】

ステップ9

2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸(化合物A)

Ia(415mg、0.68mmol)を36mLのアセトニトリル及び水(V:V=6:1)の混合溶媒に溶解させ、水酸化リチウム-水和物(145mg、3.46mmol)を加え、40℃で18時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却させ、クエン酸水溶液(1M)でpHを5~6に調節し、酢酸エチル(30mL×3)で抽出し、有機相を減圧濃縮した後、高速液体クロマトグラフィー(Gilson 281、クロマトグラフィーカラム: Boston Phlex C18 150×30mm、5μm; 移動相1: 水(10mmol/Lの炭酸水素アンモニウムを含む); 移動相2: アセトニトリル; 15分間勾配: 30%~50%、流速: 30mL/min)により精製して、標題生成物化合物A(310mg、収率: 76.46%)を得た。

40

【0136】

MS m/z (ESI): 592.2 [M+1]。

50

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.42–12.97 (brs, 1H), 8.20–8.28 (m, 1H), 7.74–7.83 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55–7.58 (m, 1H), 7.48–7.54 (m, 1H), 7.38–7.44 (m, 1H), 6.70–6.90 (m, 3H), 5.40–7.49 (m, 1H), 5.01–5.13 (m, 1H), 4.72–4.84 (m, 1H), 4.59–4.67 (m, 1H), 4.39–4.51 (m, 2H), 4.31–4.38 (m, 1H), 4.04–4.13 (m, 1H), 3.86–3.95 (m, 1H), 3.71–3.79 (m, 1H), 2.91–3.01 (m, 1H), 2.77–2.88 (m, 2H), 2.61–2.72 (m, 1H), 2.33–2.44 (m, 1H), 2.07–2.25 (m, 2H), 1.73–1.81 (m, 1H), 1.63–1.73 (m, 2H), 1.54–1.63 (m, 1H)。

【0137】

試験例1、GLP-1受容体作動活性の評価

【0138】

一、試験の目的

本実験の目的は、GLP-1受容体に対する化合物分子の作動活性を試験し、EC₅₀サイズに基づいて分子の*in vitro*活性を評価することである。本実験では、ONE-GloTMルシフェラーゼアッセイシステム (ONE-GloTM Luciferase Assay System、Promega、E6110) を使用し、化合物分子の作用により、GLP-1R下流シグナル伝達経路が活性化され、cAMPレベルの上昇を引き起こし、cAMPとCREの結合は、CRE下流のルシフェラーゼ遺伝子の転写発現を開始し、ルシフェラーゼはその基質と反応すると蛍光を発し、ONE-GloTM試薬を介して蛍光シグナルを測定することにより、GLP-1受容体に対する化合物の作動活性を反映することができる。

【0139】

二、実験方法

CHO-K1/CRE-luc/GLP-1受容体を安定的にトランスフェクトした細胞株を構築する (GLP-1受容体プラスミド自己構築、CRE-lucプラスミドPromega E8471)。CHO-K1/CRE-luc/GLP-1受容体細胞を消化し、遠心分離して再懸濁させ、単一細胞懸濁液を均一に混合し、細胞培養液 (DME/F-12+10%FBS) で生細胞の密度を 2.5×10^5 cells/mLに調節し、90 μ l/ウェルで96ウェル細胞培養プレート (Corning、#3903) に加える。培養プレートをインキュベーター内で16時間 (37℃、5%のCO₂) 培養する。

【0140】

化合物をDMSOで溶解させ、初期濃度20mMのストック溶液を調製する。小分子化合物の開始濃度は0.2mMであり、3倍に希釈し、10ポイントに希釈し、11ポイント目はDMSOである。別の96ウェルプレートを取り、各ウェルに95 μ lの細胞培養液 (DME/F-12+10%FBS) を加え、次に各ウェルに5 μ lの異なる濃度の試験試料を加え、均一に混合した後、細胞培養プレートに10 μ l/ウェルの異なる濃度の試験試料を加え、各試料に二つの重複ウェルを設定する。培養プレートをインキュベーター内で6時間 (37℃、5%のCO₂) 培養する。96ウェル細胞培養プレートを取り出し、各ウェルに100 μ lのONE-GloTM試薬を加え、室温で10分間培養する。マイクロプレートリーダー (EnVision 2105、PE) を使用して化学発光を測定する。

【0141】

三、データ分析

Microsoft Excel、Graphpad Prism 5を使用してデータを処理・分析した。化合物のEC₅₀値を得た。

10

20

30

40

50

【 0 1 4 2 】

【 表 1 】

化合物	E C ₅₀ (nM)	E m a x %
A	0 . 7 4	1 0 3 . 0 2

【 0 1 4 3 】

実施例 2：化合物 A の非晶質の調製

1 0 m g の化合物 A を秤量し、5 0 0 μ L の水を加え、室温でスラリー化させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、回折角 2 θ で表される粉末 X 線回折パターンには明らかな特徴的なピークがなく、X R P D パターンを図 1 に示し、当該生成物は非晶質であった。

10

【 0 1 4 4 】

実施例 3：化合物 A の A 型結晶の調製

1 0 m g の化合物 A を秤量し、5 0 0 μ L の n - プロパノールを加え、6 0 °C で試料を透明になるまで溶解させ、冷却後に析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、X R P D パターンを図 2 に示し、その特徴的なピーク位置を表 2 に示し、これを A 型結晶と定義した。D S C パターンは、吸熱ピークが 1 9 7 . 6 0 °C であることを示した。T G A パターンは、3 0 ~ 1 5 0 °C で重量減少が 0 . 3 5 % であることを示した。

20

【 0 1 4 5 】

30

40

50

【表 2】

ピーク番号	2θ 値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	7. 6 5 4	1 1. 5 4 1 7 5	2 4. 6
2	9. 5 8 7	9. 2 1 7 7 3	7 6. 5
3	1 0. 2 1 6	8. 6 5 1 4 1	6 4. 3
4	1 1. 8 1 2	7. 4 8 6 0 2	8 5. 1
5	1 2. 6 4 5	6. 9 9 4 9 9	5 3. 0
6	1 3. 9 5 6	6. 3 4 0 4 3	5 9. 5
7	1 5. 4 8 8	5. 7 1 6 6 6	3 2. 9
8	1 6. 5 0 3	5. 3 6 7 3 2	1 4. 0
9	1 7. 5 4 1	5. 0 5 1 7 8	3 4. 1
1 0	1 8. 2 0 4	4. 8 6 9 2 6	1 0 0. 0
1 1	1 9. 4 6 2	4. 5 5 7 4 9	4 8. 1
1 2	2 0. 0 4 1	4. 4 2 7 0 0	3 1. 4
1 3	2 0. 6 9 7	4. 2 8 8 0 5	2 0. 9
1 4	2 1. 4 7 7	4. 1 3 4 1 0	2 5. 3
1 5	2 1. 8 1 2	4. 0 7 1 4 0	1 2. 3
1 6	2 2. 6 1 5	3. 9 2 8 6 1	5. 6
1 7	2 3. 4 0 4	3. 7 9 7 9 2	7 0. 4
1 8	2 4. 5 3 3	3. 6 2 5 7 1	1 2. 0
1 9	2 6. 6 1 8	3. 3 4 6 1 3	1 8. 0
2 0	2 8. 1 6 8	3. 1 6 5 4 9	1 4. 2
2 1	2 9. 4 0 6	3. 0 3 4 9 3	2 0. 6
2 2	3 1. 0 4 4	2. 8 7 8 4 4	6. 1

10

20

30

【0 1 4 6】

実施例 4：化合物 A の A 型結晶の調製

1 0 m g の化合物 A を秤量し、1 0 0 μ L の T H F を加え、5 0 °C ~ 5 °C で昇温冷却を循環させた後、析出はなく、試料を室温で揮発させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、当該生成物は A 型結晶であった。

40

【0 1 4 7】

実施例 5：化合物 A の A 型結晶の調製

1 0 m g の化合物 A を秤量し、5 0 0 μ L のニトロメタンを加え、5 0 °C ~ 5 °C で昇温冷却を循環させた後、固体を析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、当該生成物は A 型結晶であった。

【0 1 4 8】

実施例 6：化合物 A の A 型結晶の調製

50

2 g の化合物 A を秤量し、50 mL の n-プロパノールを加え、65 °C で透明になるまで攪拌して溶解させ、加熱を停止した後、35 °C までゆっくりと冷却させ、5 mg の種結晶を加えて攪拌し、攪拌した後、固体を析出させ、攪拌し続けた後、2 ~ 8 °C に移して一晩攪拌し、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、当該生成物は A 型結晶であった。

【0149】

実施例 7：化合物 A の A 型結晶の調製

30 mg の化合物 A を秤量し、0.3 mL のイソプロパノールに分散させ、溶液は白濁し、室温で3日間スラリー化させ、ろ過し、ケーキを収集し、真空乾燥させ、当該生成物は A 型結晶であった。

10

【0150】

実施例 8：化合物 A の A 型結晶の調製

17 g の粗化合物 A を秤量し、180 mL の酢酸エチルに加え、80 °C まで昇温させ、攪拌し、攪拌プロセス中に固体を徐々に析出させ、90 mL の n-ヘキサンをゆっくりと滴加し、滴加が完了した後、80 °C で30分間攪拌し、自然に室温まで冷却させ、さらに氷浴下で30分間攪拌し、ろ過し、ケーキを収集し、真空乾燥させ、当該生成物は A 型結晶であった。

【0151】

実施例 9：化合物 A の A 型結晶の調製

30 mg の化合物 A を秤量し、0.3 mL の酢酸イソプロピルに分散させ、溶液は白濁し、室温で3日間スラリー化させ、ろ過し、ケーキを収集し、真空乾燥させ、当該生成物は A 型結晶であった。

20

【0152】

実施例 10：化合物 A の B 1 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、500 µL のアセトンを加え、50 °C で試料を透明になるまで溶解させ、50 °C ~ 5 °C で昇温冷却を循環させ、揮発結晶化させた。粉末 X 線回折検出により、XRPD パターンを図 3 に示し、その特徴的なピーク位置を表 3 に示し、これを B 1 型結晶と定義した。DSC パターンは、吸熱ピークが 129.48 °C、140.82 °C であることを示した。TGA パターンは、30 ~ 160 °C で重量減少が 4.62 % であることを示した。

30

【0153】

40

50

【表 3】

ピーク番号	2θ 値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	8. 1 3 5	1 0. 8 5 9 5 8	4 6. 1
2	8. 9 1 5	9. 9 1 0 8 8	4 0. 9
3	1 0. 5 0 7	8. 4 1 3 1 3	3 6. 5
4	1 1. 2 5 9	7. 8 5 2 6 3	7 7. 1
5	1 1. 5 0 8	7. 6 8 3 5 2	6 4. 5
6	1 2. 2 2 3	7. 2 3 5 5 4	3 2. 1
7	1 3. 6 3 2	6. 4 9 0 3 9	2 3. 5
8	1 5. 0 5 5	5. 8 8 0 1 3	2. 5
9	1 6. 7 5 1	5. 2 8 8 2 2	3 0. 1
1 0	1 7. 8 3 6	4. 9 6 9 0 7	2 9. 1
1 1	1 9. 0 2 4	4. 6 6 1 3 7	1 0 0. 0
1 2	1 9. 9 1 4	4. 4 5 4 9 8	1 8. 2
1 3	2 0. 5 4 1	4. 3 2 0 2 5	2 7. 5
1 4	2 2. 2 0 5	4. 0 0 0 2 9	2 3. 2
1 5	2 2. 7 3 6	3. 9 0 8 0 2	3 1. 4
1 6	2 3. 5 1 9	3. 7 7 9 6 7	1 1. 9
1 7	2 4. 1 1 0	3. 6 8 8 3 1	1 5. 3
1 8	2 4. 6 0 8	3. 6 1 4 8 0	1 3. 2
1 9	2 5. 2 7 1	3. 5 2 1 4 1	4 6. 1
2 0	2 6. 8 4 9	3. 3 1 7 9 0	2 6. 9
2 1	3 1. 4 7 9	2. 8 3 9 6 9	1 2. 7
2 2	3 3. 9 7 4	2. 6 3 6 6 3	7. 4

10

20

30

【0 1 5 4】

実施例 1 1：化合物 A の B 1 型結晶の調製

1 0 m g の化合物 A を秤量し、5 0 0 μ L のイソプロパノールを加え、冷却後に固体を析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、当該生成物は B 1 型結晶であった。

40

【0 1 5 5】

実施例 1 2：化合物 A の B 1 型結晶の調製

1 0 m g の化合物 A を秤量し、5 0 0 μ L のイソアミルアルコールを加え、冷却後に固体を析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、当該生成物は B 1 型結晶であった。

【0 1 5 6】

実施例 1 3：化合物 A の B 1 型結晶の調製

50

10 mg の化合物 A を秤量し、150 μ L の THF を加え、透明になるまで溶解させ、水を加えて 600 μ L になるまで固体を析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、当該生成物は B 1 型結晶であった。

【0157】

実施例 14：化合物 A の B 1 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、100 μ L の 1, 2-ジクロロエタンを加え、冷却後に固体を析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、当該生成物は B 1 型結晶であった。

【0158】

実施例 15：化合物 A の B 2 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、100 μ L のメチルイソブチルケトンを加え、冷却後に固体を析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、XRPD パターンを図 4 に示し、その特徴的なピーク位置を表 4 に示し、これを B 2 型結晶と定義した。DSC パターンは、吸熱ピークが 137.59 $^{\circ}$ C であることを示した。TGA パターンは、30～160 $^{\circ}$ C で重量減少が 9.27% であることを示した。

【0159】

【表 4】

ピーク番号	2 θ 値 [$^{\circ}$ 又は度]	d [$\text{\AA}$]	相対強度%
1	8.182	10.79687	26.8
2	8.839	9.99636	23.1
3	10.401	8.49870	27.6
4	11.168	7.91604	38.0
5	11.679	7.57135	19.1
6	13.714	6.45179	21.9
7	14.880	5.94899	11.8
8	16.592	5.33854	16.1
9	17.660	5.01800	5.4
10	18.906	4.69018	100.0
11	20.245	4.38291	28.4
12	21.895	4.05608	22.0
13	22.600	3.93119	18.2
14	23.175	3.83491	2.6
15	23.950	3.71262	8.6
16	25.134	3.54026	23.6
17	26.025	3.42103	0.7
18	28.783	3.09926	1.0

【0160】

実施例 16：化合物 A の B 3 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、500 μ L の酢酸エチルを加え、透明になるまで溶解させ、攪拌した後に析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、XRPD パターンを図 5 に示し、その特徴的なピーク位置を表 5 に示し、これを B3 型結晶と定義した。DSC パターンは、吸熱ピークが 114.84 $^{\circ}$ C、146.66 $^{\circ}$ C であることを示した。TGA パターンは、30～160 $^{\circ}$ C で重量減少が 2.08 % であることを示した。

【0161】

【表 5】

ピーク番号	2 θ 値 [$^{\circ}$ 又は度]	d [$\text{\AA}$]	相対強度%
1	8.224	10.74250	31.6
2	8.976	9.84452	36.5
3	10.548	8.38013	87.2
4	11.269	7.84568	86.8
5	11.496	7.69111	100.0
6	12.264	7.21142	27.2
7	13.730	6.44439	20.7
8	14.829	5.96916	26.0
9	16.669	5.31414	10.2
10	17.557	5.04732	61.0
11	18.103	4.89643	42.7
12	19.135	4.63460	87.9
13	19.751	4.49135	72.0
14	20.605	4.30700	71.5
15	21.347	4.15897	11.9
16	22.246	3.99299	13.2
17	22.767	3.90268	47.3
18	23.522	3.77909	29.9
19	24.738	3.59607	35.0
20	25.360	3.50931	50.4
21	26.556	3.35389	36.2
22	26.893	3.31261	26.8
23	28.101	3.17286	14.7

【0162】

実施例 17：化合物 A の B3 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、100 μ L のジクロロメタンを加え、透明になるまで溶

解させ、冷却後に固体を析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、当該生成物は B 3 型結晶であった。

【0163】

実施例 18：化合物 A の B 3 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、10 % 水／アセトン溶液 100 μ L を加え、透明になるまで溶解させ、冷却後に固体を析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、当該生成物は B 3 型結晶であった。

【0164】

実施例 19：化合物 A の B 1 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、500 μ L の酢酸イソプロピルを加え、透明になるまで溶解させ、攪拌した後に析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、当該生成物は B 1 型結晶であった。

10

【0165】

実施例 20：化合物 A の B 1 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、100 μ L のプロピレングリコールメチルエーテルを加え、50 $^{\circ}$ C～5 $^{\circ}$ C で昇温冷却を循環させた後、固体を析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、当該生成物は B 1 型結晶であった。

【0166】

実施例 21：化合物 A の B 1 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、100 μ L の p -キシレンを加え、50 $^{\circ}$ C～5 $^{\circ}$ C で昇温冷却を循環させた後、固体を析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、当該生成物は B 1 型結晶であった。

20

【0167】

実施例 22：化合物 A の C 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、500 μ L のトルエンを加え、室温でスラリー化させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、当該生成物は C 型結晶であり、XRPD パターンを図 6 に示し、その特徴的なピーク位置を表 6 に示す。

【0168】

30

40

50

【表 6】

ピーク番号	2 θ 値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	5. 4 7 0	1 6. 1 4 3 1 0	2 0. 3
2	1 0. 0 9 4	8. 7 5 5 9 1	4 9. 5
3	1 1. 5 1 1	7. 6 8 0 9 7	1 0 0. 0
4	1 2. 1 3 8	7. 2 8 5 6 6	2 7. 3
5	1 4. 9 7 5	5. 9 1 1 2 6	2 1. 5
6	1 5. 8 7 5	5. 5 7 7 9 5	3 7. 7
7	1 7. 3 7 8	5. 0 9 8 9 3	4 7. 4
8	1 7. 7 6 3	4. 9 8 9 2 6	3 0. 1
9	1 8. 5 7 3	4. 7 7 3 5 4	3 4. 6
1 0	1 9. 4 1 3	4. 5 6 8 6 9	2 7. 7
1 1	2 0. 1 1 3	4. 4 1 1 2 4	6 3. 2
1 2	2 2. 9 2 5	3. 8 7 6 1 5	3 1. 7
1 3	2 3. 8 8 1	3. 7 2 3 0 6	2 6. 7
1 4	2 4. 2 9 3	3. 6 3 1 5 2	1 0. 2
1 5	2 6. 1 7 7	3. 4 0 1 5 8	1 7. 5
1 6	2 8. 1 6 3	3. 1 6 6 0 6	1 7. 7
1 7	2 8. 7 1 7	3. 1 0 6 1 7	1 0. 5
1 8	3 2. 7 6 2	2. 7 3 1 3 3	3. 2

10

20

30

【0 1 6 9】

実施例 2 3：化合物 A の D 型結晶の調製

1 0 m g の化合物 A を秤量し、5 0 0 μ L のメタノールを加え、室温でスラリー化させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、X R P D パターンを図 7 に示し、その特徴的なピーク位置を表 7 に示し、これを D 型結晶と定義した。D S C パターンは、吸熱ピークが 1 9 0 . 7 2 °C であることを示した。T G A パターンは、3 0 ~ 2 2 0 °C で重量減少が 1 . 8 8 % であることを示した。

【0 1 7 0】

40

50

【表 7】

ピーク番号	2 θ 値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	6. 3 4 3	1 3. 9 2 3 5 8	2 6. 2
2	1 0. 9 4 0	8. 0 8 0 7 6	1 0 0. 0
3	1 2. 2 1 6	7. 2 3 9 2 9	8 1. 2
4	1 2. 7 6 2	6. 9 3 1 0 6	1 1. 3
5	1 4. 1 0 8	6. 2 7 2 3 4	6. 0
6	1 4. 6 8 4	6. 0 2 7 8 4	1 3. 4
7	1 6. 1 6 7	5. 4 7 8 1 4	1 6. 7
8	1 6. 5 1 0	5. 3 6 5 0 8	1 0. 3
9	1 7. 6 9 5	5. 0 0 8 3 6	2 2. 9
1 0	1 8. 3 4 4	4. 8 3 2 4 2	9 8. 7
1 1	1 8. 9 7 3	4. 6 7 3 6 4	2 8. 7
1 2	1 9. 4 7 2	4. 5 5 5 0 0	2 5. 7
1 3	1 9. 9 3 1	4. 4 5 1 2 2	4 0. 8
1 4	2 1. 7 5 3	4. 0 8 2 3 7	3 4. 6
1 5	2 2. 9 7 9	3. 8 6 7 1 6	3 9. 2
1 6	2 3. 4 6 4	3. 7 8 8 3 6	9. 8
1 7	2 4. 0 2 5	3. 7 0 1 1 0	6. 7
1 8	2 4. 3 0 6	3. 6 5 9 0 0	1 1. 2
1 9	2 4. 6 8 5	3. 6 0 3 6 3	3 0. 0
2 0	2 5. 8 9 8	3. 4 3 7 5 1	1 6. 3
2 1	2 6. 5 8 2	3. 3 5 0 5 9	3. 4
2 2	2 7. 2 3 7	3. 2 7 1 4 9	8. 5
2 3	2 9. 0 7 7	3. 0 6 8 5 4	0. 7
2 4	3 0. 8 2 4	2. 8 9 8 5 5	3. 3
2 5	3 3. 0 6 9	2. 7 0 6 6 9	5. 0

10

20

30

40

【0171】

実施例 24：化合物 A の D 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、メタノール：水 = 1：1 の混合溶液 500 μ L を加え、50 °C ~ 5 °C で昇温冷却を循環させた後、固体を析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、当該生成物は D 型結晶であった。

【0172】

実施例 25：化合物 A の D 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、150 μ L の THF を加えて溶解させ、メタノールを加えて 800 μ L になるまで固体を析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X

50

線回折検出により、当該生成物はD型結晶であった。

【0173】

実施例26：化合物AのD型結晶の調製

10mgの化合物Aを秤量し、アセトニトリル：メタノール＝1：1の混合溶液500μLを加え、50℃～5℃で昇温冷却を循環させた後、固体を析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末X線回折検出により、当該生成物はD型結晶であった。

【0174】

実施例27：化合物AのD型結晶の調製

10mgの化合物Aを秤量し、50μLのクロロホルムを加えて溶解させ、メタノールを加えて800μLになるまで固体を析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末X線回折検出により、当該生成物はD型結晶であった。

【0175】

実施例28：化合物AのE型結晶の調製

10mgの化合物Aを秤量し、500μLのアセトニトリル混合溶液を加え、50℃～5℃で昇温冷却を循環させた後、固体を析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末X線回折検出により、XRPDパターンを図8に示し、その特徴的なピーク位置を表8に示す。DSCパターンは、吸熱ピークが118.74℃、125.07℃であることを示し、これをE型結晶と定義した。TGAパターンは、30～170℃で重量減少が3.50%であることを示した。

【0176】

10

20

30

40

50

【表 8】

ピーク番号	2θ 値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	8. 2 4 5	1 0. 7 1 4 7 7	1 1. 5
2	8. 7 3 8	1 0. 1 1 1 4 7	9. 0
3	9. 2 6 1	9. 5 4 2 0 0	1 5. 3
4	1 0. 7 3 5	8. 2 3 4 8 4	2 4. 4
5	1 1. 5 9 1	7. 6 2 8 2 4	3 2. 8
6	1 2. 0 5 6	7. 3 3 5 0 7	8. 6
7	1 3. 9 4 6	6. 3 4 5 1 1	1 2. 0
8	1 4. 9 2 5	5. 9 3 1 1 4	8. 6
9	1 5. 6 1 5	5. 6 7 0 4 4	1. 8
1 0	1 6. 4 8 6	5. 3 7 2 6 7	5. 6
1 1	1 6. 9 2 2	5. 2 3 5 3 3	9. 3
1 2	1 7. 6 4 5	5. 0 2 2 2 2	3 6. 7
1 3	1 8. 2 9 1	4. 8 4 6 4 2	1 6. 8
1 4	1 9. 0 6 0	4. 6 5 2 5 3	5 4. 3
1 5	2 0. 0 6 6	4. 4 2 1 5 1	1 0 0. 0
1 6	2 0. 6 6 7	4. 2 9 4 2 9	3 2. 2
1 7	2 1. 3 4 0	4. 1 6 0 2 7	1. 6
1 8	2 2. 4 7 4	3. 9 5 3 0 1	1 2. 2
1 9	2 3. 5 5 0	3. 7 7 4 7 4	6. 6
2 0	2 4. 6 0 8	3. 6 1 4 8 0	9. 2
2 1	2 5. 6 2 0	3. 4 7 4 1 7	7. 9
2 2	2 6. 9 8 7	3. 3 0 1 2 6	3 7. 7
2 3	2 8. 1 6 7	3. 1 6 5 6 3	7. 4

10

20

30

40

【0 1 7 7】

実施例 29：化合物 A の E 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、150 μL の THF を加えて溶解させ、アセトニトリルを加えて 800 μL になるまで固体を析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、当該生成物は E 型結晶であった。

【0 1 7 8】

実施例 30：化合物 A の F 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、50 μL の DMSO を加えて溶解させ、水を加えて 800 μL になるまで固体を析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、当該生成物は F 型結晶であり、XRPD パターンを図 9 に示し、その特徴的な

50

ピーク位置を表 9 に示す。D S C パターンは、吸熱ピークが 1 1 1 . 8 9 °C であることを示した。T G A パターンは、3 0 ~ 1 5 0 °C で重量減少が 3 . 1 6 % であることを示した。

【 0 1 7 9 】

【表 9】

ピーク番号	2 θ 値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	9 . 5 4 3	9 . 2 6 0 5 4	7 2 . 3
2	1 1 . 4 2 1	7 . 7 4 1 2 4	4 1 . 9
3	1 4 . 5 5 7	6 . 0 8 0 0 8	2 1 . 1
4	1 6 . 1 7 5	5 . 4 7 5 3 2	2 3 . 6
5	1 7 . 8 8 6	4 . 9 5 5 1 0	5 . 4
6	1 9 . 4 0 5	4 . 5 7 0 5 4	1 0 0 . 0
7	2 2 . 1 5 3	4 . 0 0 9 4 0	6 3 . 3
8	2 5 . 8 2 1	3 . 4 4 7 5 9	3 6 . 3

10

20

【 0 1 8 0 】

実施例 3 1 : 化合物 A の F 型結晶の調製

1 0 m g の化合物 A を秤量し、5 0 μ L の D M S O を加え、5 0 °C ~ 5 °C で昇温冷却を循環させた後、析出はなく、試料を室温で揮発させて固体を得た。粉末 X 線回折検出により、当該生成物は F 型結晶であった。

【 0 1 8 1 】

実施例 3 2 : 化合物 A の G 型結晶の調製

2 g の化合物 A を秤量し、5 0 m l の n - プロパノールを加え、6 5 °C で透明になるまで攪拌して溶解させ、ゆっくりと 5 °C まで冷却させて一晩攪拌し、遠心分離し、固体を 6 0 °C で 1 時間真空乾燥させた。粉末 X 線回折検出により、X R P D パターンを図 1 0 に示し、その特徴的なピーク位置を表 1 0 に示し、これを G 型結晶と定義した。D S C パターンは、吸熱ピークが 1 1 5 . 0 6 °C、2 0 0 . 2 4 °C であることを示した。T G A パターンは、3 0 ~ 1 5 0 °C で重量減少が 7 . 3 5 % であることを示した。

30

【 0 1 8 2 】

40

50

【表 10】

ピーク番号	2θ 値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	6. 120	14. 43058	23. 4
2	7. 360	12. 00113	4. 7
3	9. 096	9. 71391	56. 6
4	9. 519	9. 28328	21. 6
5	11. 107	7. 95964	47. 9
6	12. 302	7. 18895	28. 9
7	13. 387	6. 60877	28. 9
8	14. 833	5. 96761	21. 8
9	17. 239	5. 13982	100. 0
10	17. 744	4. 99446	79. 9
11	18. 958	4. 67741	9. 0
12	19. 627	4. 51939	3. 3
13	20. 302	4. 37059	15. 0
14	20. 905	4. 24600	11. 2
15	22. 416	3. 96309	22. 0
16	22. 984	3. 86631	27. 0
17	23. 342	3. 80789	14. 7
18	23. 981	3. 70780	31. 5
19	24. 814	3. 58524	4. 5
20	25. 104	3. 54450	5. 5
21	25. 879	3. 44008	24. 3
22	28. 791	3. 09833	12. 2
23	29. 663	3. 00926	2. 1
24	30. 304	2. 94708	8. 5

10

20

30

40

【0183】

試験例 2：化合物 A の結晶の吸湿性研究

Surface Measurement Systems intrinsic DVS を使用し、25℃で、考察湿度範囲は 0%～95% であり、ステップは 10% であり、判定基準は各勾配の質量変化 dM/dT が 0.002% 未満であり、TMAX 360 min で 2 サイクルを実行した。

【0184】

50

【表 1 1】

試験試料	0. 0 %RH～8 0. 0 %RH	結晶
化合物AのA型結晶	0. 6 5 %	不変
化合物AのD型結晶	1. 9 5 %	不変

【 0 1 8 5 】

試験例 3：化合物 A の結晶の安定性研究

化合物 A の結晶試料を開口で広げて置き、それぞれ光照（4 5 0 0 L u x）、高温（4 0℃、6 0℃）、高湿（RH 7 5 %、RH 9 2. 5 %）条件下での試料の安定性を考察し、サンプリング期間は 3 0 日間であった。

【 0 1 8 6 】

【表 1 2】

A型結晶の安定性データ

条件	時間（日）	純度%	結晶
開始	0	9 8. 7	A
光照（4 5 0 0 L u x）	5	9 8. 7	A
	1 0	9 8. 7	A
	3 0	9 8. 8	A
4 0℃	5	9 8. 8	A
	1 0	9 8. 8	A
	3 0	9 8. 8	A
6 0℃	5	9 8. 8	A
	1 0	9 8. 7	A
	3 0	9 8. 8	A
7 5 %RH	5	9 8. 7	A
	1 0	9 8. 7	A
	3 0	9 8. 7	A
9 2. 5 %RH	5	9 8. 8	A
	1 0	9 8. 7	A
	3 0	9 8. 8	A

【 0 1 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

D型結晶の安定性データ

条件	時間（日）	純度%	結晶
開始	0	9 8 . 5	D
光照（4 5 0 0 L u x）	5	9 8 . 5	D
	1 0	9 8 . 6	D
	3 0	9 8 . 6	D
4 0℃	5	9 8 . 4	D
	1 0	9 8 . 5	D
	3 0	9 8 . 5	D
6 0℃	5	9 8 . 5	D
	1 0	9 8 . 6	D
	3 0	9 8 . 6	D
7 5 %R H	5	9 8 . 5	D
	1 0	9 8 . 6	D
	3 0	9 8 . 5	D
9 2 . 5 %R H	5	9 8 . 6	D
	1 0	9 8 . 6	D
	3 0	9 8 . 5	D

【 0 1 8 8 】

実験結果は、化合物 A の A 型結晶及び D 型結晶が良好な物理的及び化学的安定性を有することを示した。

【 0 1 8 9 】

試験例 4：長期／加速安定性

化合物 A の結晶試料をアルミホイル袋に密封し、2 5℃／6 0 % R H 及び 4 0℃／7 5 % R H の条件下にそれぞれ置き、安定性を調べた結果は下記の通りである。

【 0 1 9 0 】

【表 1 4】

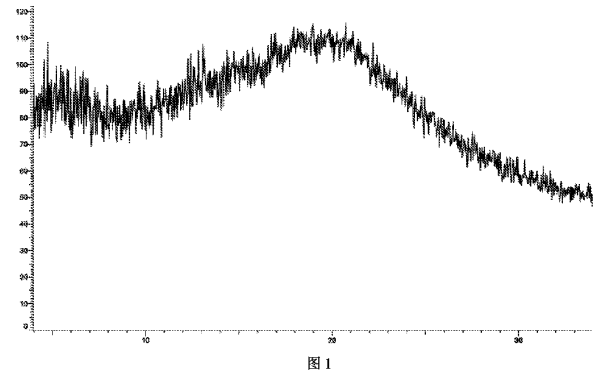
試料	配置条件	純度%				結晶
		開始	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	
A型結晶						／
	25℃／ 60%RH	99.5	99.5	99.5	99.5	不変
	40℃／ 75%RH		99.5	99.5	99.5	不変
D型結晶	配置条件	純度%				結晶
		開始	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	
	25℃／ 60%RH	98.5	98.6	98.6	98.5	不変
	40℃／ 75%RH		98.6	98.4	98.3	不変

【0191】

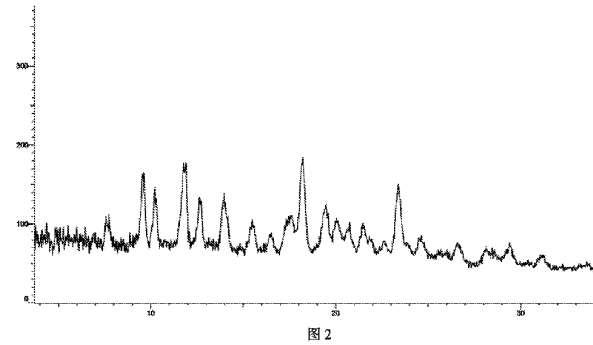
実験結果は、化合物AのA型結晶が6ヶ月間の長期加速条件下に置かれた場合、良好な物理的及び化学的安定性を有することを示した。D型結晶が3ヶ月間の長期加速条件下に置かれた場合、良好な物理的及び化学的安定性を有することを示した。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

【図 3】

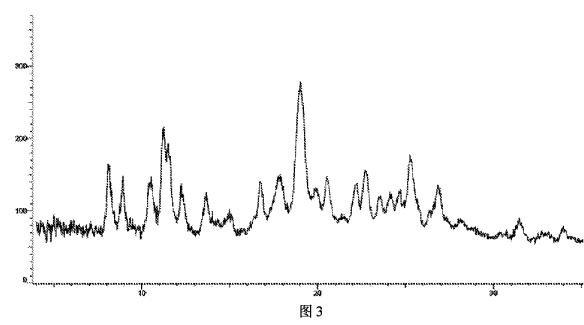


图 3

【図 4】

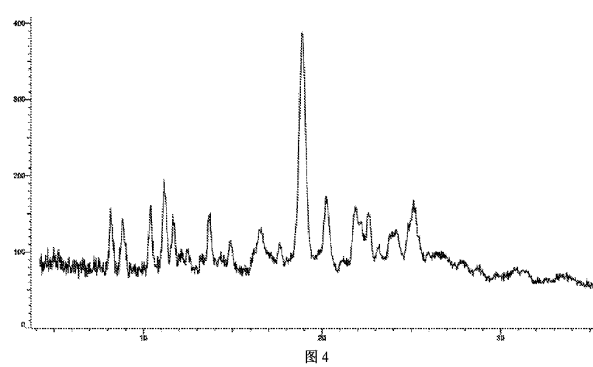


图 4

10

【図 5】

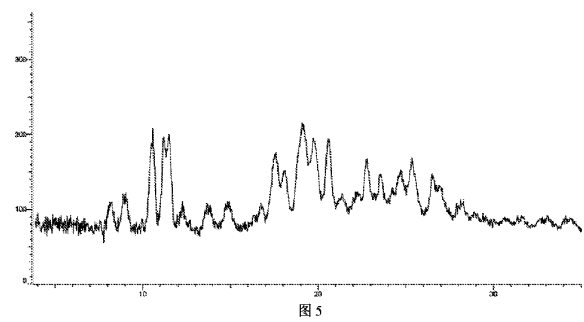


图 5

【図 6】

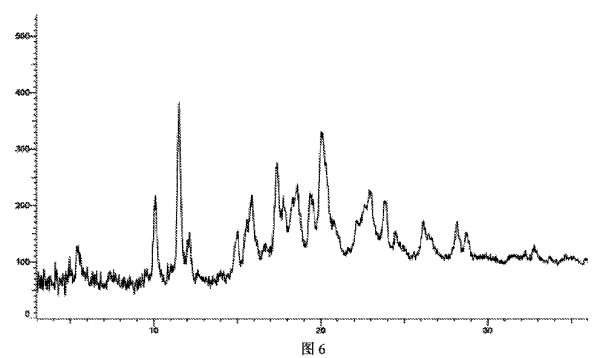


图 6

20

【図 7】

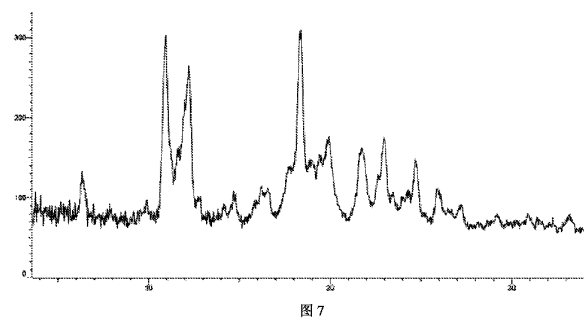


图 7

【図 8】

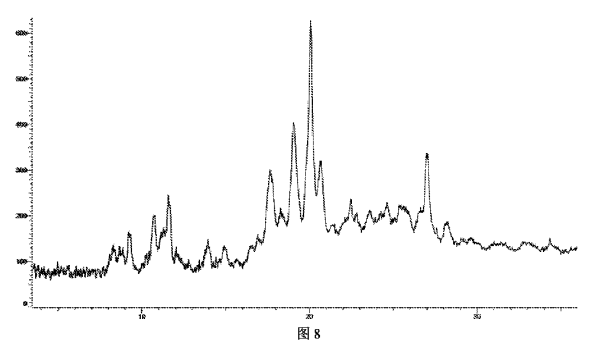


图 8

30

40

50

【図 9】

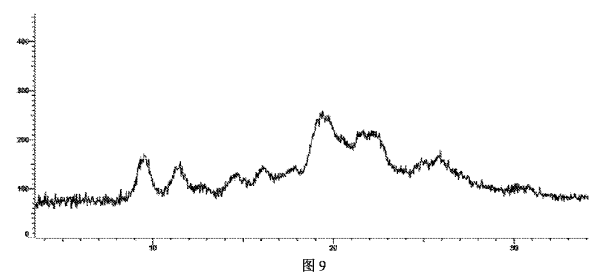


图 9

【図 10】

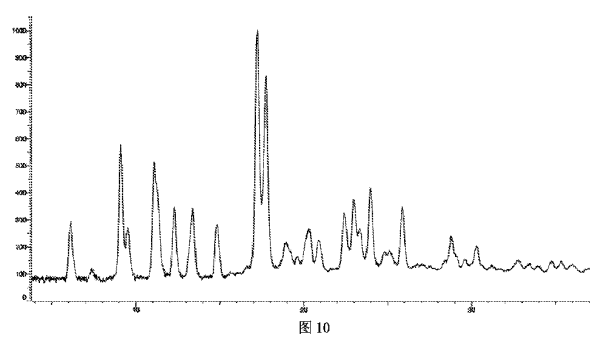


图10

10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和6年6月27日(2024.6.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

化合物2-(4-(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジ
ヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)
-1-(S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール
-6-カルボン酸のA、B1、B2、B3、C、D、E、F又はG型結晶であって、
ここで、

10

(1) 回折角2θで表される前記A型結晶の粉末X線回折パターンが、9.587、10.
216、11.812、18.204、23.404において特徴的なピークを有し、

(2) 回折角2θで表される前記B1型結晶の粉末X線回折パターンが、8.135、8.
915、11.259、11.508、19.024、25.271において特徴的な
ピークを有し、

(3) 回折角2θで表される前記B2型結晶の粉末X線回折パターンが、8.182、8.
839、10.401、11.168、18.906において特徴的なピークを有し、

20

(4) 回折角2θで表される前記B3型結晶の粉末X線回折パターンが、10.548、
11.496、17.557、19.135、19.751、25.360において特徴
的なピークを有し、

(5) 回折角2θで表される前記C型結晶の粉末X線回折パターンが、10.094、1
1.511、17.378、20.113において特徴的なピークを有し、

(6) 回折角2θで表される前記D型結晶の粉末X線回折パターンが、10.940、1
2.216、18.344、19.931、22.979において特徴的なピークを有し

(7) 回折角2θで表される前記E型結晶の粉末X線回折パターンが、11.591、1
7.645、19.060、20.066、20.667、26.987において特徴的
なピークを有し、

30

(8) 回折角2θで表される前記F型結晶の粉末X線回折パターンが、9.543、19
.405、22.153において特徴的なピークを有し、

(9) 回折角2θで表される前記G型結晶の粉末X線回折パターンが、9.096、11
.107、17.239、17.744において特徴的なピークを有する、化合物2-(
(4-(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ
[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(S)-
オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボ
ン酸のA、B1、B2、B3、C、D、E、F又はG型結晶。

40

【請求項2】

(1) 回折角2θで表される前記A型結晶の粉末X線回折パターンが、9.587、10
.216、11.812、12.645、13.956、15.488、17.541、
18.204、19.462、23.404において特徴的なピークを有し、

(2) 回折角2θで表される前記B1型結晶の粉末X線回折パターンが、8.135、8
.915、10.507、11.259、11.508、12.223、16.751、
19.024、22.736、25.271において特徴的なピークを有し、

(3) 回折角2θで表される前記B2型結晶の粉末X線回折パターンが、8.182、8
.839、10.401、11.168、11.679、13.714、18.906、
20.245、21.895、25.134において特徴的なピークを有し、

50

(4) 回折角 2θ で表される前記 B 3 型結晶の粉末 X 線回折パターンが、10.548、11.269、11.496、17.557、18.103、19.135、19.751、20.605、22.767、25.360 において特徴的なピークを有し、

(5) 回折角 2θ で表される前記 C 型結晶の粉末 X 線回折パターンが、10.094、11.511、15.875、17.378、17.763、18.573、20.113、22.925 において特徴的なピークを有し、

(6) 回折角 2θ で表される前記 D 型結晶の粉末 X 線回折パターンが、6.343、10.940、12.216、17.695、18.344、18.973、19.472、19.931、21.753、22.979、24.685 において特徴的なピークを有し、

(7) 回折角 2θ で表される前記 E 型結晶の粉末 X 線回折パターンが、9.261、10.735、11.591、13.946、17.645、18.291、19.060、20.066、20.667、26.987 において特徴的なピークを有し、

(8) 回折角 2θ で表される前記 F 型結晶の粉末 X 線回折パターンが、9.543、11.421、14.557、16.175、17.886、19.405、22.153、25.821 において特徴的なピークを有し、

(9) 回折角 2θ で表される前記 G 型結晶の粉末 X 線回折パターンが、6.120、9.096、11.107、12.302、13.387、17.239、17.744、22.984、23.981、25.879 において特徴的なピークを有する、

請求項 1 に記載の化合物 2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸の A、B1、B2、B3、C、D、E、F 又は G 型結晶。

【請求項 3】

(1) 回折角 2θ で表される前記 A 型結晶の粉末 X 線回折パターンが、7.654、9.587、10.216、11.812、12.645、13.956、15.488、16.503、17.541、18.204、19.462、20.041、20.697、21.477、21.812、22.615、23.404、24.533、26.618、28.168、29.406、31.044 において特徴的なピークを有し、

(2) 回折角 2θ で表される前記 B1 型結晶の粉末 X 線回折パターンが、8.135、8.915、10.507、11.259、11.508、12.223、13.632、15.055、16.751、17.836、19.024、20.541、22.205、22.736、25.271、26.849 において特徴的なピークを有し、

(3) 回折角 2θ で表される前記 B2 型結晶の粉末 X 線回折パターンが、8.182、8.839、10.401、11.168、11.679、13.714、14.880、16.592、17.660、18.906、20.245、21.895、22.600、25.134 において特徴的なピークを有し、

(4) 回折角 2θ で表される前記 B3 型結晶の粉末 X 線回折パターンが、8.224、8.976、10.548、11.269、11.496、12.264、13.730、14.829、17.557、18.103、19.135、19.751、20.605、22.767、23.522、24.738、25.360、26.556、26.893 において特徴的なピークを有し、

(5) 回折角 2θ で表される前記 C 型結晶の粉末 X 線回折パターンが、5.470、10.094、11.511、12.138、14.975、15.875、17.378、17.763、18.573、19.413、20.113、22.925、23.881、26.177、28.163 において特徴的なピークを有し、

(6) 回折角 2θ で表される前記 D 型結晶の粉末 X 線回折パターンが、6.343、10.940、12.216、12.762、14.684、16.167、16.510、17.695、18.344、18.973、19.472、19.931、21.75

10

20

30

40

50

3、22.979、24.306、24.685、25.898において特徴的なピークを有し、

(7) 回折角 2θ で表される前記 E 型結晶の粉末 X 線回折パターンが、8.245、8.738、9.261、10.735、11.591、12.056、13.946、14.925、16.922、17.645、18.291、19.060、20.066、20.667、22.474、24.608、26.987において特徴的なピークを有し、

(8) 回折角 2θ で表される前記 F 型結晶の粉末 X 線回折パターンが、図 9 に示される通りであり、

(9) 回折角 2θ で表される前記 G 型結晶の粉末 X 線回折パターンが、6.120、9.096、9.519、11.107、12.302、13.387、14.833、17.239、17.744、20.302、20.905、22.416、22.984、23.342、23.981、25.879、28.791において特徴的なピークを有する、

請求項 2 に記載の化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸の A、B 1、B 2、B 3、C、D、E、F 又は G 型結晶。

【請求項 4】

前記 2θ 値の誤差範囲が ± 0.2 であることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の結晶。

【請求項 5】

方法 1:

(a) 化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を溶媒と混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、

(b) 結晶化させ、

或いは、方法 2:

(a) 化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を溶媒と混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、

(b) 第 2 の溶媒を加え、結晶化させ、

或いは、方法 3:

(a) 化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を溶媒と混合し、

(b) 攪拌してスラリー化させる、

方法のいずれか一つから選択される、請求項 1 に記載の A、B 1、B 2、B 3、C、D、E、F 又は G 型結晶を調製する方法。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の結晶と、任意選択の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の結晶を薬学的に許容される賦形剤と混合するステップを含む、医薬組成物の調製方法。

【請求項 8】

G L P - 1 受容体に関連する疾患を治療又は予防するための医薬の調製における、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の結晶の使用。

【請求項 9】

糖尿病を治療又は予防するための医薬の調製における、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の結晶の使用。

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/141407

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D405/14(2006.01);A61K31/454(2006.01);A61P3/10(2006.01);A61P3/00(2006.01); According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D, A61K, A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN (REGISTRY, CAPLUS), WPI, CNPAT, CNKI, 胰高血糖素样肽, 糖尿病, 晶体, 结晶, GLP, crystal, STN中的结构式检索, structural formula search in STN		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 112533674 A (PFIZER INC.) 19 March 2021 (2021-03-19) abstract, claims 7-39, and description, pages 80-81	1-16
A	WO 2021196949 A1 (HANGZHOU ZHONGMEIHUADONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 07 October 2021 (2021-10-07) abstract, and claims 1-5	1-16
A	WO 2021242817 A1 (QILU REGOR THERAPEUTICS INC. et al.) 02 December 2021 (2021-12-02) abstract, and claims 1-37	1-16
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 March 2023		Date of mailing of the international search report 13 March 2023
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/141407

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	112533674	A	19 March 2021	SG	11202011465	QA	30 December 2020
				US	2021163455	A1	03 June 2021
				CO	2020015305	A2	08 March 2021
				EP	3806955	A1	21 April 2021
				IL	279300	A	31 January 2021
				CU	20200099	A7	06 August 2021
				PH	12020552069	A1	31 May 2021
				UA	124371	C2	01 September 2021
				KR	20210019529	A	22 February 2021
				CR	20200612	A	20 January 2021
				US	2019382387	A1	19 December 2019
				US	10683281	B2	16 June 2020
				US	2019382388	A1	19 December 2019
				US	10676465	B2	09 June 2020
				JP	6916968	B1	11 August 2021
				JP	2021521265	A	26 August 2021
				RU	2769715	C1	05 April 2022
				ECSP	20078651	A	29 January 2021
				US	2019382384	A1	19 December 2019
				US	10934279	B2	02 March 2021
				AU	2019285491	A1	17 December 2020
				AU	2019285491	B2	11 November 2021
				NI	202000091	A	23 March 2021
				UY	38261	A	31 January 2020
				BR	112020024470	A2	02 March 2021
				WO	2019239319	A1	19 December 2019
				CL	2020003222	A1	30 April 2021
				TW	202015679	A	01 May 2020
				TWI	707683	B	21 October 2020
				MA	52882	A	21 April 2021
				PE	20211601	A1	18 August 2021
				CA	3045644	A1	13 December 2019
WO	2021196949	A1	07 October 2021	EP	4130005	A1	08 February 2023
				TW	202200594	A	01 January 2022
WO	2021242817	A1	02 December 2021	AU	2021281237	A1	19 January 2023
				TW	202210473	A	16 March 2022

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2022/141407
A. 主题的分类 C07D405/14(2006.01)i;A61K31/454(2006.01)i;A61P3/10(2006.01)i;A61P3/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D, A61K, A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) STN (REGISTRY, CAPLUS), WPI, CNPAT, CNKI, 胰高血糖素样肽, 糖尿病, 晶体, 结晶, GLP, crystal, STN中的结构式检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 112533674 A (辉瑞公司) 2021年3月19日 (2021 - 03 - 19) 摘要, 权利要求7-39, 说明书第80-81页	1-16
A	WO 2021196949 A1 (HANGZHOU ZHONGMEIHUADONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2021年10月7日 (2021 - 10 - 07) 摘要, 权利要求1-5	1-16
A	WO 2021242817 A1 (QILU REGOR THERAPEUTICS INC., 等) 2021年12月2日 (2021 - 12 - 02) 摘要, 权利要求1-37	1-16
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。 * 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2023年3月6日		国际检索报告邮寄日期 2023年3月13日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 原悦 电话号码 (+86) 010-53962235

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

10

20

30

40

50

国际检索报告 关于同族专利的信息				国际申请号 PCT/CN2022/141407			
检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利	
CN	112533674	A	2021年3月19日	SG	11202011465	QA	2020年12月30日
				US	2021163455	A1	2021年6月3日
				CO	2020015305	A2	2021年3月8日
				EP	3806955	A1	2021年4月21日
				IL	279300	A	2021年1月31日
				CU	20200099	A7	2021年8月6日
				PH	12020552069	A1	2021年5月31日
				UA	124371	C2	2021年9月1日
				KR	20210019529	A	2021年2月22日
				CR	20200612	A	2021年1月20日
				US	2019382387	A1	2019年12月19日
				US	10683281	B2	2020年6月16日
				US	2019382388	A1	2019年12月19日
				US	10676465	B2	2020年6月9日
				JP	6916968	B1	2021年8月11日
				JP	2021521265	A	2021年8月26日
				RU	2769715	C1	2022年4月5日
				ECSP	20078651	A	2021年1月29日
				US	2019382384	A1	2019年12月19日
				US	10934279	B2	2021年3月2日
				AU	2019285491	A1	2020年12月17日
				AU	2019285491	B2	2021年11月11日
				NI	202000091	A	2021年3月23日
				UY	38261	A	2020年1月31日
				BR	112020024470	A2	2021年3月2日
				WO	2019239319	A1	2019年12月19日
				CL	2020003222	A1	2021年4月30日
				TW	202015679	A	2020年5月1日
				TWI	707683	B	2020年10月21日
				MA	52882	A	2021年4月21日
				PE	20211601	A1	2021年8月18日
				CA	3045644	A1	2019年12月13日
WO	2021196949	A1	2021年10月7日	EP	4130005	A1	2023年2月8日
				TW	202200594	A	2022年1月1日
WO	2021242817	A1	2021年12月2日	AU	2021281237	A1	2023年1月19日
				TW	202210473	A	2022年3月16日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I
T,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,
MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(71)出願人 516174208

上海恒瑞医薬有限公司

SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD

中華人民共和国 200245 上海市閔行区文井路 279 号

NO. 279 WENJING ROAD, MINHANG DISTRICT, SHANGHAI 200245, CHINA

(74)代理人 110001818

弁理士法人 R & C

(72)発明者 徐 谷▲軍▼

中国 222047 江▲蘇▼省▲リアン▼云▲港▼市▲経▼▲済▼技▲術▼▲開▼▲発▼区昆▲ルン▼山路 7 号

(72)発明者 ▲陸▼ ▲偉▼▲棟▼

中国 200245 上海市▲閔▼行区▲閔▼行▲経▼▲済▼技▲術▼▲開▼▲発▼区文井路 279 号

(72)発明者 ▲楊▼ 俊然

中国 222047 江▲蘇▼省▲リアン▼云▲港▼市▲経▼▲済▼技▲術▼▲開▼▲発▼区昆▲ルン▼山路 7 号

(72)発明者 杜 振▲興▼

中国 222047 江▲蘇▼省▲リアン▼云▲港▼市▲経▼▲済▼技▲術▼▲開▼▲発▼区昆▲ルン▼山路 7 号

(72)発明者 邵 ▲啓▼云

中国 200245 上海市▲閔▼行区▲閔▼行▲経▼▲済▼技▲術▼▲開▼▲発▼区文井路 279 号

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC39 GA02 GA06 GA15 GA16 MA01 MA04

NA03 NA11 ZC35 ZC41