202504613

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202504613 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：113122470 (22)申請日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 18 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/535 (2006.01)* *A61K31/40 (2006.01)*
*A61K31/35 (2006.01)* *A61K31/397 (2006.01)*
*A61K31/357 (2006.01)* *A61P25/00 (2006.01)*
*A61P11/00 (2006.01)* *A61P13/12 (2006.01)*

(30)優先權：2023/06/19 日本 2023-100075

(71)申請人：日商中外製藥股份有限公司 (日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)
日本

(72)發明人：岩田智哉 IWATA, TOMOYA (JP) ；高田則幸 TAKATA, NORIYUKI (JP) ；河野将人 KONO, MASATO (JP)

(74)代理人：洪澄文；洪茂

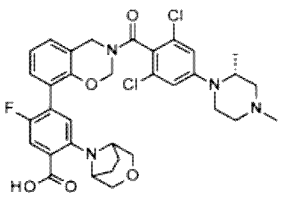
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：36 共 166 頁

(54)名稱

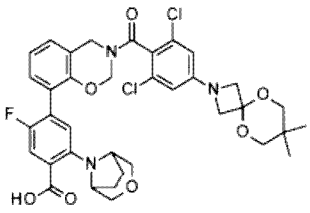
具有 Nrf2 活化作用之含氮雜環化合物的結晶

(57)摘要

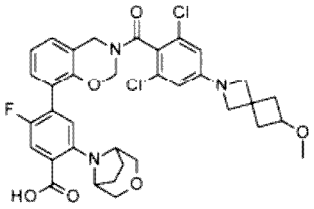
提供一種具有 Nrf2 活化作用之低分子化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶。一種以下述式（1）~（5）表示之化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶。



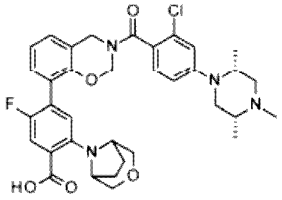
（1）



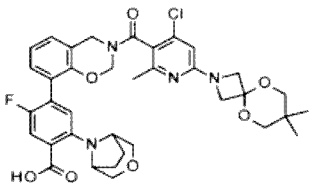
（2）



（3）

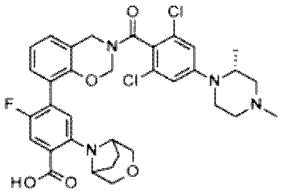


（4）

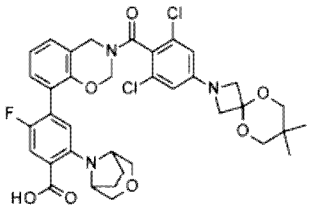


（5）

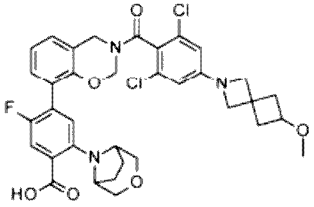
特徵化學式：



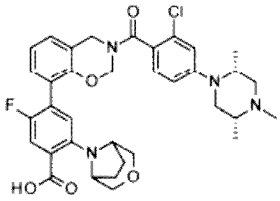
（1）



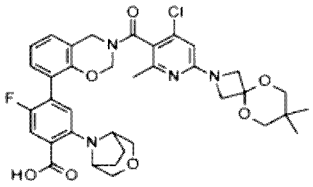
（2）



（3）



（4）



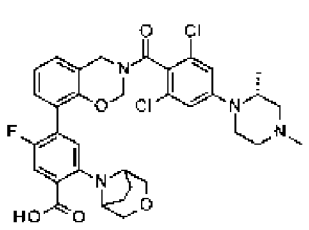
（5）

# 【發明摘要】

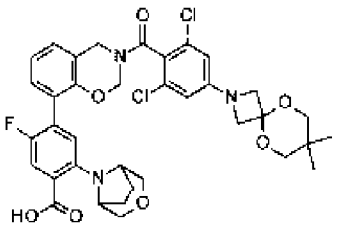
【中文發明名稱】具有Nrf2活化作用之含氮雜環化合物的結晶

【中文】

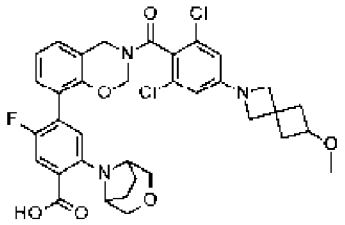
提供一種具有Nrf2活化作用之低分子化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶。一種以下述式（1）~（5）表示之化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶。



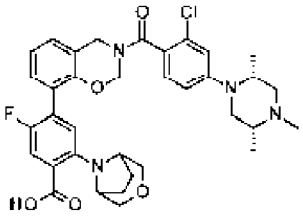
（1）



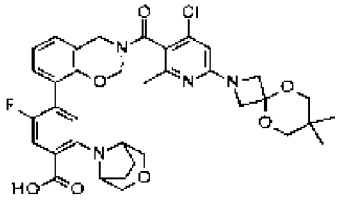
（2）



（3）



（4）

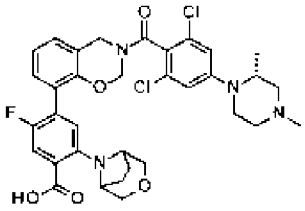


（5）

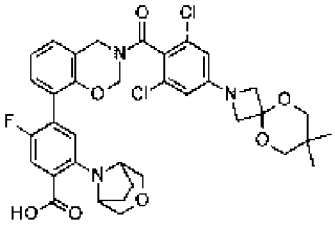
【指定代表圖】無。

【代表圖之符號簡單說明】無。

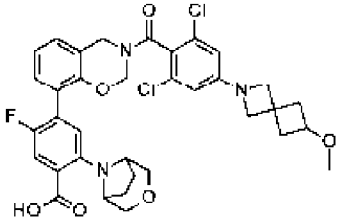
【特徵化學式】



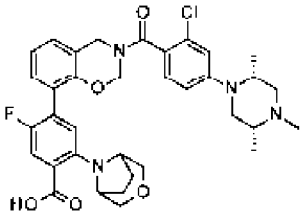
（1）



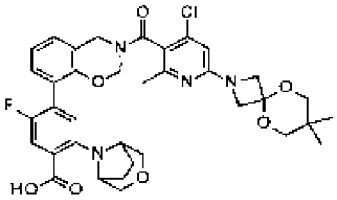
（2）



（3）



（4）



（5）

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】具有Nrf2活化作用之含氮雜環化合物的結晶

## 【技術領域】

【0001】　本發明關於一種具有Nrf2活化作用之含氮雜環化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶。另外，關於一種醫藥及醫藥組成物，其含有該等作為有效成分。

## 【先前技術】

【0002】　Nrf2是與各種生物防禦相關的基因群的控制因子，並且是回應氧化壓力而活化的轉錄因子。在通常狀態下，Nrf2與Keap1結合，而發生泛蛋白化（ubiquitinated）並經由蛋白酶體路徑分解，而在壓力狀況時，從Keap1游離出以避免分解，並移行至細胞核內。之後，Nrf2與小Maf群因子形成異二聚體，並結合至抗氧化反應區域（ARE，antioxidant response elements）以誘導下游分子的轉錄。

【0003】　Nrf2的活化，除了抗氧化作用之外，亦顯示出抗發炎、抗纖維化和抗凋亡作用等廣泛的藥理作用，而被認為對各種疾病具有防護作用。作為具體的疾病例子，可舉出阿茲海默症、帕金森氏症、亨丁頓氏病（Huntington's disease）、Friedreich運動失調症、脊髓側索硬化症的神經退化疾病；自發性肺纖維化（idiopathic pulmonary fibrosis,）、急性呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺病、肺動脈性肺高血壓症、氣喘的肺疾病；慢性腎臟病、急性腎損傷的腎臟疾病；葡萄膜炎、青光眼、老年黃斑部病變的眼科疾病；非酒精性脂肪肝炎的肝

臟疾病；多發性硬化症、類風溼性關節炎、潰瘍性大腸炎的免疫・發炎疾病；等（非專利文獻3~7）。實際上，作為具有Nrf2活化誘導作用之化合物，甲基巴多索隆（bardoxolone methyl）（CDDO-Me，專利文獻1）針對各種慢性腎病為對象進行臨床試驗。另外，RTA-408（omaveloxolone，專利文獻2）是以Friedreich運動失調症等作為對象已獲得FDA批准。富馬酸二甲酯（Dimethyl fumarate）（專利文獻3）作為針對多發性硬化症的治療藥物使用。然而，該等化合物為共價鍵結至Keap1的化合物。據報導，由於甲基巴多索隆的共價鍵結部位與非標的蛋白質交互作用所致的心臟衰竭風險的疑慮（非專利文獻8）。

【0004】　至今，作為Nrf2活化劑，報導有專利文獻4所記載的化合物等。然而，尚未到達臨床開發，因而期望開發一種有望減少與非標的蛋白質的交互作用之非共價鍵結型的Nrf2活化劑（非專利文獻1~3）。

[先行技術文獻]

[專利文獻]

【0005】　[專利文獻1] 國際公開第1999/065478號

[專利文獻2] 國際公開第2014/176415號

[專利文獻3] 國際公開第2016/090154號

[專利文獻4] 國際公開第2020/165776號

[非專利文獻]

【0006】　[非專利文獻1] Med Chem Commun, 2017, 8,286-294.

[非專利文獻2] Medicinal Chemistry Research, 2020,29,846-867.

[非專利文獻3] Nature Reviews Drug Discovery, 2019,18,295-317.

[非專利文獻4] Oxydative Medicine and Cellular Longevity, 2019,

ArticleID9372182,1-20.

[非專利文獻5] Neurodegenr Dis Manag, 2017,7,97-100.

[非專利文獻6] Oxydative Medicine and Cellular Longevity, 2019, ArticleID7090534,1-17.

[非專利文獻7] Oxydative Medicine and Cellular Longevity, 2020, ArticleID9410952, 1-22.

[非專利文獻8] Am J Nephrol, 2014,39,499-508

【發明內容】

[發明所欲解決的問題]

【0007】 本發明的目的在於提供一種具有Nrf2的活化功能，減少共價鍵結性所造成的與非標的蛋白質的交互作用之低分子化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶。另外，提供一種各種疾病，例如神經退化疾病、肺疾病、腎疾病的預防劑或治療劑，其含有該等作為有效成分。

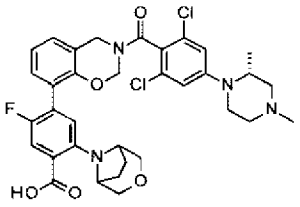
[用以解決問題的手段]

【0008】 本案發明人等為解決上述問題而致力研究，發現與習知的Nrf2活化劑的化學結構非常不同的以式（1）至（5）所表示的化合物或者其鹽或該等的溶媒合物具有優異的Nrf2活化作用、以及以式（1）至（5）所表示的化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶，進而完成本發明。

【0009】 亦即，在本發明的一方面中，提供以下發明。

[A1] 一種以下述式（1）所表示的化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶：

[化1]



（1）

。

[A2] 如[A1]所記載之結晶，其中結晶為以式（1）所表示的化合物的溶媒合物結晶。

[A3] 如[A1]或[A2]所記載之結晶，其中溶媒合物結晶為水合物結晶。

[A4] 如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1A型結晶，其包含選自由6.0°、9.3°、9.7°、10.4°、11.9°、12.9°、15.3°、15.9°、16.4°、以及16.8°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A4-1] 如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1A型結晶，其包含選自由6.0°、9.3°、9.7°、10.4°、11.9°、12.9°、15.3°、15.9°、16.4°、以及16.8°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A4-2] 如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1A型結晶，其包含選自由6.0°、9.3°、9.7°、10.4°、11.9°、12.9°、15.3°、15.9°、16.4°、以及16.8°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A4-3] 如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1A型結晶，其包含選自由6.0°、9.3°、9.7°、10.4°、11.9°、12.9°、15.3°、15.9°、16.4°、以及16.8°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A4-4] 如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1A型結晶，其包含6.0°、9.3°、9.7°、10.4°、11.9°、12.9°、15.3°、15.9°、16.4°、以及16.8°（±0.2°）的波

峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A5] 如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1G型結晶，其具有選自由8.8°、9.2°、10.4°、12.7°、13.4°、15.8°、16.9°、17.3°、18.3°、以及18.9°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A5-1] 如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1G型結晶，其具有選自由8.8°、9.2°、10.4°、12.7°、13.4°、15.8°、16.9°、17.3°、18.3°、以及18.9°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A5-2] 如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1G型結晶，其具有選自由8.8°、9.2°、10.4°、12.7°、13.4°、15.8°、16.9°、17.3°、18.3°、以及18.9°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A5-3] 如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1G型結晶，其具有選自由8.8°、9.2°、10.4°、12.7°、13.4°、15.8°、16.9°、17.3°、18.3°、以及18.9°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A5-4] 如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1G型結晶，其包含8.8°、9.2°、10.4°、12.7°、13.4°、15.8°、16.9°、17.3°、18.3°、以及18.9°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A6]如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1G型結晶，其具有選自由8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、以及19.0°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A6-1] 如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1G型結晶，其具有選自由8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、以及19.0°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A6-2] 如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1G型結晶，其具有選自由8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、以及19.0°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A6-3] 如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1G型結晶，其具有選自由8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、以及19.0°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A6-4] 如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1G型結晶，其包含8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、以及19.0°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A7]如[A6]~[A6-4]中任一項所記載之結晶，其中前述繞射角（2θ值）是在溫度34℃以及60%相對溼度下保存5分鐘的水合物結晶的繞射角（2θ值）。

[A8]如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1J型結晶，其包含選自由9.7°、10.5°、13.1°、15.0°、16.2°、16.6°、17.6°、18.9°、19.3°、以及20.8°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A8-1] 如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1J型結晶，其包含選自由9.7°、10.5°、13.1°、15.0°、16.2°、16.6°、17.6°、18.9°、19.3°、以及20.8°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A8-2] 如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1J型結晶，其包含選自由9.7°、10.5°、13.1°、15.0°、16.2°、16.6°、17.6°、18.9°、19.3°、以及20.8°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A8-3] 如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1J型結晶，其包含選自由9.7°、10.5°、13.1°、15.0°、16.2°、16.6°、17.6°、18.9°、19.3°、以及20.8°（±0.2°）

所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A8-4] 如[A3]所記載之結晶，其中水合物結晶為1J型結晶，其包含9.7°、10.5°、13.1°、15.0°、16.2°、16.6°、17.6°、18.9°、19.3°、以及20.8°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A9]如[A8]~[A8-4]中任一項所記載之結晶，其中前述繞射角（2θ值）是在溫度34℃以及30%相對溼度下保存15分鐘的水合物結晶的繞射角（2θ值）。

[A10]如[A1]所記載之結晶，其中結晶為以式（1）所表示的化合物的非溶媒合物結晶。

[A11] 如[A1]或[A10]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為1H型結晶，其包含選自由12.3°、15.1°、15.9°、16.2°、16.5°、16.9°、17.5°、17.8°、18.5°、以及19.7°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A11-1] 如[A1]或[A10]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為1H型結晶，其包含選自由12.3°、15.1°、15.9°、16.2°、16.5°、16.9°、17.5°、17.8°、18.5°、以及19.7°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A11-2] 如[A1]或[A10]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為1H型結晶，其包含選自由12.3°、15.1°、15.9°、16.2°、16.5°、16.9°、17.5°、17.8°、18.5°、以及19.7°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A11-3] 如[A1]或[A10]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為1H型結晶，其包含選自由12.3°、15.1°、15.9°、16.2°、16.5°、16.9°、17.5°、17.8°、18.5°、以及19.7°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ

值）。

[A11-4] 如[A1]或[A10]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為1H型結晶，其包含12.3°、15.1°、15.9°、16.2°、16.5°、16.9°、17.5°、17.8°、18.5°、以及19.7°（±0.2°）的波峰。

[A12] 如[A11]~[A11-4]中任一項所記載之結晶，其中前述繞射角（2θ值）在溫度34℃以及0%相對溼度下保存60分鐘的非溶媒合物結晶的繞射角（2θ值）。

[A13] 如[A1]或[A2]所記載之結晶，其中結晶為1K型結晶，其包含選自由9.5°、11.3°、16.3°、16.6°、17.6°、18.4°、19.1°、19.9°、21.0°、以及21.9°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A13-1] 如[A1]或[A2]所記載之結晶，其中結晶為1K型結晶，其包含選自由9.5°、11.3°、16.3°、16.6°、17.6°、18.4°、19.1°、19.9°、21.0°、以及21.9°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A13-2] 如[A1]或[A2]所記載之結晶，其中結晶為1K型結晶，其包含選自由9.5°、11.3°、16.3°、16.6°、17.6°、18.4°、19.1°、19.9°、21.0°、以及21.9°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

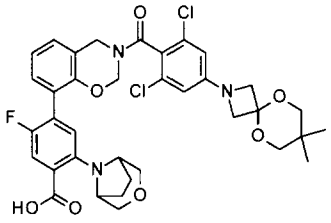
[A13-3] 如[A1]或[A2]所記載之結晶，其中結晶為1K型結晶，其包含選自由9.5°、11.3°、16.3°、16.6°、17.6°、18.4°、19.1°、19.9°、21.0°、以及21.9°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[A13-4] 如[A1]或[A2]所記載之結晶，其中結晶為1K型結晶，其包含9.5°、11.3°、16.3°、16.6°、17.6°、18.4°、19.1°、19.9°、21.0°、以及21.9°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[B1]一種以下述式（2）所表示之化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結

晶：

[化2]



（２）。

[B2] 如[B1]所記載之結晶，其中結晶為以式（2）所表示之化合物的非溶媒合物結晶。

[B3] 如[B1]或[B2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為3A型結晶，其包含選自由10.4°、12.6°、15.1°、15.9°、16.6°、17.1°、18.4°、19.6°、19.9°、以及20.6°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[B3-1] 如[B1]或[B2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為3A型結晶，其包含選自由10.4°、12.6°、15.1°、15.9°、16.6°、17.1°、18.4°、19.6°、19.9°、以及20.6°(±0.2°)所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角(2θ值)。

[B3-2] 如[B1]或[B2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為3A型結晶，其包含選自由10.4°、12.6°、15.1°、15.9°、16.6°、17.1°、18.4°、19.6°、19.9°、以及20.6°(±0.2°)所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角(2θ值)。

[B3-3] 如[B1]或[B2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為3A型結晶，其包含選自由10.4°、12.6°、15.1°、15.9°、16.6°、17.1°、18.4°、19.6°、19.9°、以及20.6°(±0.2°)所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角(2θ值)。

[B3-4] 如[B1]或[B2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為3A型結晶，其包含選自由10.4°、12.6°、15.1°、15.9°、16.6°、17.1°、18.4°、19.6°、19.9°、以及

20.6°（±0.2°）作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[B4] 如[B1]或[B2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為3C型結晶，其包含選自由7.9°、8.5°、8.8°、9.2°、10.4°、11.4°、12.0°、13.1°、15.2°、以及15.7°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[B4-1] 如[B1]或[B2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為3C型結晶，其包含選自由7.9°、8.5°、8.8°、9.2°、10.4°、11.4°、12.0°、13.1°、15.2°、以及15.7°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[B4-2] 如[B1]或[B2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為3C型結晶，其包含選自由7.9°、8.5°、8.8°、9.2°、10.4°、11.4°、12.0°、13.1°、15.2°、以及15.7°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[B4-3] 如[B1]或[B2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為3C型結晶，其包含選自由7.9°、8.5°、8.8°、9.2°、10.4°、11.4°、12.0°、13.1°、15.2°、以及15.7°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[B4-4] 如[B1]或[B2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為3C型結晶，其包含7.9°、8.5°、8.8°、9.2°、10.4°、11.4°、12.0°、13.1°、15.2°、以及15.7°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[B5] 如[B1]所記載之結晶，其中結晶為以式（2）所表示之化合物的溶媒合物結晶。

[B6] 如[B1]或[B5]所記載之結晶，其中結晶為3D型結晶，其包含選自由6.6°、7.3°、10.9°、11.8°、13.9°、17.1°、17.5°、18.3°、19.3°、以及22.0°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[B6-1] 如[B1]或[B5]所記載之結晶，其中結晶為3D型結晶，其包含選自由

6.6°、7.3°、10.9°、11.8°、13.9°、17.1°、17.5°、18.3°、19.3°、以及22.0°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[B6-2] 如[B1]或[B5]所記載之結晶，其中結晶為3D型結晶，其包含選自由6.6°、7.3°、10.9°、11.8°、13.9°、17.1°、17.5°、18.3°、19.3°、以及22.0°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[B6-3] 如[B1]或[B5]所記載之結晶，其中結晶為3D型結晶，其包含選自由6.6°、7.3°、10.9°、11.8°、13.9°、17.1°、17.5°、18.3°、19.3°、以及22.0°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[B6-4] 如[B1]或[B5]所記載之結晶，其中結晶為3D型結晶，其包含6.6°、7.3°、10.9°、11.8°、13.9°、17.1°、17.5°、18.3°、19.3°、以及22.0°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[B7] 如[B1]或[B5]所記載之結晶，其中結晶為3B型結晶，其包含選自由7.4°、14.0°、14.6°、15.5°、17.1°、18.1°、19.8°、21.8°、22.4°、以及24.1°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[B7-1] 如[B1]或[B5]所記載之結晶，其中結晶為3B型結晶，其包含選自由7.4°、14.0°、14.6°、15.5°、17.1°、18.1°、19.8°、21.8°、22.4°、以及24.1°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[B7-2] 如[B1]或[B5]所記載之結晶，其中結晶為3B型結晶，其包含選自由7.4°、14.0°、14.6°、15.5°、17.1°、18.1°、19.8°、21.8°、22.4°、以及24.1°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

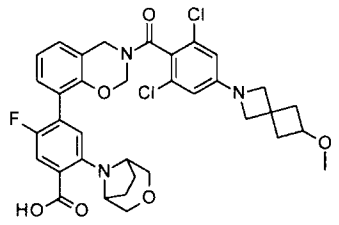
[B7-3] 如[B1]或[B5]所記載之結晶，其中結晶為3B型結晶，其包含選自由7.4°、14.0°、14.6°、15.5°、17.1°、18.1°、19.8°、21.8°、22.4°、以及24.1°（±0.2°）

所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[B7-4] 如[B1]或[B5]所記載之結晶，其中結晶為3B型結晶，其包含7.4°、14.0°、14.6°、15.5°、17.1°、18.1°、19.8°、21.8°、22.4°、以及24.1°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C1]一種以下述式（3）所表示之化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶：

[化3]



（3）。

[C2] 如[C1]所記載之結晶，其中結晶為以式（3）表示之化合物的非溶媒合物結晶。

[C3] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2B型結晶，其包含選自由7.2°、7.6°、13.4°、14.5°、16.0°、16.6°、17.3°、19.9°、20.6°、以及22.4°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C3-1] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2B型結晶，其包含選自由7.2°、7.6°、13.4°、14.5°、16.0°、16.6°、17.3°、19.9°、20.6°、以及22.4°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C3-2] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2B型結晶，其包含選自由7.2°、7.6°、13.4°、14.5°、16.0°、16.6°、17.3°、19.9°、20.6°、以及22.4°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C3-3] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2B型結晶，其包含選自由7.2°、7.6°、13.4°、14.5°、16.0°、16.6°、17.3°、19.9°、20.6°、以及22.4°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C3-4] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2B型結晶，其包含7.2°、7.6°、13.4°、14.5°、16.0°、16.6°、17.3°、19.9°、20.6°、以及22.4°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C4] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2A型結晶，其包含選自由7.5°、10.0°、10.7°、13.7°、14.6°、15.1°、16.8°、17.4°、18.0°、以及18.5°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C4-1] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2A型結晶，其包含選自由7.5°、10.0°、10.7°、13.7°、14.6°、15.1°、16.8°、17.4°、18.0°、以及18.5°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C4-2] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2A型結晶，其包含選自由7.5°、10.0°、10.7°、13.7°、14.6°、15.1°、16.8°、17.4°、18.0°、以及18.5°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C4-3] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2A型結晶，其包含選自由7.5°、10.0°、10.7°、13.7°、14.6°、15.1°、16.8°、17.4°、18.0°、以及18.5°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C4-4] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2A型結晶，其包含7.5°、10.0°、10.7°、13.7°、14.6°、15.1°、16.8°、17.4°、18.0°、以及18.5°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C5] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2C型結晶，其包含

選自由7.2°、9.9°、14.5°、15.3°、15.7°、17.2°、17.6°、18.0°、19.1°、以及19.8°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C5-1] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2C型結晶，其包含選自由7.2°、9.9°、14.5°、15.3°、15.7°、17.2°、17.6°、18.0°、19.1°、以及19.8°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C5-2] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2C型結晶，其包含選自由7.2°、9.9°、14.5°、15.3°、15.7°、17.2°、17.6°、18.0°、19.1°、以及19.8°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C5-3] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2C型結晶，其包含選自由7.2°、9.9°、14.5°、15.3°、15.7°、17.2°、17.6°、18.0°、19.1°、以及19.8°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C5-4] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2C型結晶，其包含7.2°、9.9°、14.5°、15.3°、15.7°、17.2°、17.6°、18.0°、19.1°、以及19.8°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C6] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2F型結晶，其包含選自由7.3°、9.9°、11.4°、14.5°、15.3°、16.4°、16.8°、17.2°、17.7°、以及18.1°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C6-1] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2F型結晶，其包含選自由7.3°、9.9°、11.4°、14.5°、15.3°、16.4°、16.8°、17.2°、17.7°、以及18.1°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C6-2] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2F型結晶，其包含選自由7.3°、9.9°、11.4°、14.5°、15.3°、16.4°、16.8°、17.2°、17.7°、以及18.1°

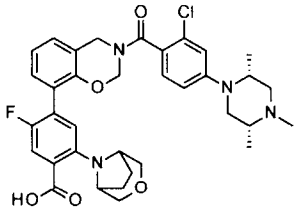
（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C6-3] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2F型結晶，其包含選自由7.3°、9.9°、11.4°、14.5°、15.3°、16.4°、16.8°、17.2°、17.7°、以及18.1°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[C6-4] 如[C1]或[C2]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為2F型結晶，其包含7.3°、9.9°、11.4°、14.5°、15.3°、16.4°、16.8°、17.2°、17.7°、以及18.1°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D1]一種下述式（4）所表示之化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶：

[化4]



（4）。

[D2] 如[D1]所記載之結晶，其中結晶為以式（4）所表示之化合物的溶媒合物結晶。

[D3] 如[D1]或[D2]所記載之結晶，其中溶媒合物結晶為水合物結晶。

[D4] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由7.4°、8.8°、9.5°、10.4°、12.2°、15.5°、16.6°、17.1°、17.5°、以及18.1°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D4-1] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由7.4°、8.8°、9.5°、10.4°、12.2°、15.5°、16.6°、17.1°、17.5°、以及18.1°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D4-2] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由7.4°、8.8°、9.5°、10.4°、12.2°、15.5°、16.6°、17.1°、17.5°、以及18.1°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D4-3] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由7.4°、8.8°、9.5°、10.4°、12.2°、15.5°、16.6°、17.1°、17.5°、以及18.1°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D4-4] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含7.4°、8.8°、9.5°、10.4°、12.2°、15.5°、16.6°、17.1°、17.5°、以及18.1°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D5] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含7.4°、8.8°、以及9.5°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D6] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由7.4°、8.8°、9.5°、10.8°、12.7°、16.0°、16.8°、17.3°、17.9°、以及19.2°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D6-1] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由7.4°、8.8°、9.5°、10.8°、12.7°、16.0°、16.8°、17.3°、17.9°、以及19.2°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D6-2] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由7.4°、8.8°、9.5°、10.8°、12.7°、16.0°、16.8°、17.3°、17.9°、以及19.2°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D6-3] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由7.4°、8.8°、9.5°、10.8°、12.7°、16.0°、16.8°、17.3°、17.9°、以及19.2°（±0.2°）

所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D6-4] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含7.4°、8.8°、9.5°、10.8°、12.7°、16.0°、16.8°、17.3°、17.9°、以及19.2°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D7] 如[D6]～[D6-4]中任一項所記載之結晶，其中前述繞射角（2θ值）為在溫度25℃以及10%相對溼度下保存1小時的水合物結晶的繞射角（2θ值）。

[D8] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.6°、16.6°、17.1°、17.3°、以及17.5°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D8-1] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.6°、16.6°、17.1°、17.3°、以及17.5°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D8-2] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.6°、16.6°、17.1°、17.3°、以及17.5°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D8-3] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.6°、16.6°、17.1°、17.3°、以及17.5°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D8-4] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.6°、16.6°、17.1°、17.3°、以及17.5°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D9] 如[D8]～[D8-4]中任一項所記載之結晶，其中前述繞射角（2θ值）為在

溫度25℃以及20%相對溼度下保存1小時的水合物結晶的繞射角（2θ值）。

[D10] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.5°、16.4°、16.6°、17.1°、以及17.6°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D10-1] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.5°、16.4°、16.6°、17.1°、以及17.6°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D10-2] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.5°、16.4°、16.6°、17.1°、以及17.6°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D10-3] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.5°、16.4°、16.6°、17.1°、以及17.6°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D10-4] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.5°、16.4°、16.6°、17.1°、以及17.6°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D11] 如[D10]～[D10-4]中任一項所記載之結晶，其中前述繞射角（2θ值）為在溫度25℃以及30%相對溼度下保存1小時的水合物結晶的繞射角（2θ值）。

[D12] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由7.4°、8.8°、9.5°、10.3°、12.2°、15.4°、16.3°、16.6°、17.0°、以及17.6°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D12-1] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由

7.4°、8.8°、9.5°、10.3°、12.2°、15.4°、16.3°、16.6°、17.0°、以及17.6°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D12-2] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由7.4°、8.8°、9.5°、10.3°、12.2°、15.4°、16.3°、16.6°、17.0°、以及17.6°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D12-3] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含選自由7.4°、8.8°、9.5°、10.3°、12.2°、15.4°、16.3°、16.6°、17.0°、以及17.6°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D12-4] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5A型結晶，其包含7.4°、8.8°、9.5°、10.3°、12.2°、15.4°、16.3°、16.6°、17.0°、以及17.6°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D13] 如[D12]～[D12-4]中任一項所記載之結晶，其中前述繞射角（2θ值）為在溫度25℃以及60%相對溼度下保存1小時的水合物結晶的繞射角（2θ值）。

[D14] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5E型結晶，其包含選自由9.2°、10.6°、11.9°、13.7°、15.0°、15.8°、16.6°、17.1°、18.5°、以及19.2°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D14-1] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5E型結晶，其包含選自由9.2°、10.6°、11.9°、13.7°、15.0°、15.8°、16.6°、17.1°、18.5°、以及19.2°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D14-2] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5E型結晶，其包含選自由9.2°、10.6°、11.9°、13.7°、15.0°、15.8°、16.6°、17.1°、18.5°、以及19.2°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D14-3] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5E型結晶，其包含選自由9.2°、10.6°、11.9°、13.7°、15.0°、15.8°、16.6°、17.1°、18.5°、以及19.2°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D14-4] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5E型結晶，其包含9.2°、10.6°、11.9°、13.7°、15.0°、15.8°、16.6°、17.1°、18.5°、以及19.2°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D15] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含7.3°、9.0°、9.6°、10.8°、12.2°、15.7°、16.6°、以及17.3°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D16] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含選自由7.3°、9.0°、9.6°、10.9°、12.3°、15.9°、16.6°、17.1°、以及17.5°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D16-1] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含選自由7.3°、9.0°、9.6°、10.9°、12.3°、15.9°、16.6°、17.1°、以及17.5°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D16-2] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含選自由7.3°、9.0°、9.6°、10.9°、12.3°、15.9°、16.6°、17.1°、以及17.5°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D16-3] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含選自由7.3°、9.0°、9.6°、10.9°、12.3°、15.9°、16.6°、17.1°、以及17.5°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D16-4] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含7.3°、

9.0°、9.6°、10.9°、12.3°、15.9°、16.6°、17.1°、以及17.5°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D17] 如[D16]～[D16-4]中任一項所記載之結晶，其中前述繞射角（2θ值）為在溫度25℃以及30%相對溼度保存1小時的水合物結晶的繞射角（2θ值）。

[D18] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含選自由7.3°、8.9°、9.6°、10.8°、12.2°、15.7°、16.3°、16.6°、17.0°以及17.3°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D18-1] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含選自由7.3°、8.9°、9.6°、10.8°、12.2°、15.7°、16.3°、16.6°、17.0°以及17.3°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D18-2] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含選自由7.3°、8.9°、9.6°、10.8°、12.2°、15.7°、16.3°、16.6°、17.0°以及17.3°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D18-3] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含選自由7.3°、8.9°、9.6°、10.8°、12.2°、15.7°、16.3°、16.6°、17.0°以及17.3°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D18-4] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含7.3°、8.9°、9.6°、10.8°、12.2°、15.7°、16.3°、16.6°、17.0°以及17.3°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D19] 如[D18]～[D18-4]中任一項所記載之結晶，其中前述繞射角（2θ值）為在溫度25℃以及40%相對溼度下保存1小時的水合物結晶的繞射角（2θ值）。

[D20] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含選自由

7.3°、8.9°、9.6°、10.7°、12.1°、15.6°、16.2°、16.6°、16.9°以及17.2°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D20-1] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含選自由7.3°、8.9°、9.6°、10.7°、12.1°、15.6°、16.2°、16.6°、16.9°以及17.2°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D20-2] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含選自由7.3°、8.9°、9.6°、10.7°、12.1°、15.6°、16.2°、16.6°、16.9°以及17.2°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D20-3] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含選自由7.3°、8.9°、9.6°、10.7°、12.1°、15.6°、16.2°、16.6°、16.9°以及17.2°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D20-4] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含7.3°、8.9°、9.6°、10.7°、12.1°、15.6°、16.2°、16.6°、16.9°以及17.2°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D21] 如[D20]～[D20-4]中任一項所記載之結晶，其中前述繞射角（2θ值）為在溫度25℃以及50～60%相對溼度下保存1小時的水合物結晶的繞射角（2θ值）。

[D22] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含選自由7.2°、8.9°、9.5°、10.6°、12.0°、15.5°、16.1°、16.6°、以及17.1°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D22-1] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含選自由7.2°、8.9°、9.5°、10.6°、12.0°、15.5°、16.1°、16.6°、以及17.1°（±0.2°）所組

成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D22-2] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含選自由7.2°、8.9°、9.5°、10.6°、12.0°、15.5°、16.1°、16.6°、以及17.1°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D22-3] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含選自由7.2°、8.9°、9.5°、10.6°、12.0°、15.5°、16.1°、16.6°、以及17.1°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D22-4] 如[D3]所記載之結晶，其中水合物結晶為5J型結晶，其包含7.2°、8.9°、9.5°、10.6°、12.0°、15.5°、16.1°、16.6°、以及17.1°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D23] 如[D22]～[D22-4]中任一項所記載之結晶，其中前述繞射角（2θ值）為在溫度25℃以及70%以上的相對溼度保存1小時的水合物結晶的繞射角（2θ值）。

[D24] 如[D1]所記載之結晶，其中結晶為以式（4）所表示之化合物的非溶媒合物結晶。

[D25] 如[D1]或[D24]所記載之結晶，其中結晶為5C型結晶，其包含選自由7.3°、9.7°、12.1°、14.8°、15.2°、15.7°、16.6°、以及17.7°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D25-1] 如[D1]或[D24]所記載之結晶，其中結晶為5C型結晶，其包含選自由7.3°、9.7°、12.1°、14.8°、15.2°、15.7°、16.6°、以及17.7°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D25-2] 如[D1]或[D24]所記載之結晶，其中結晶為5C型結晶，其包含選自由

7.3°、9.7°、12.1°、14.8°、15.2°、15.7°、16.6°、以及17.7°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D25-3] 如[D1]或[D24]所記載之結晶，其中結晶為5C型結晶，其包含選自由7.3°、9.7°、12.1°、14.8°、15.2°、15.7°、16.6°、以及17.7°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D25-4] 如[D1]或[D24]所記載之結晶，其中結晶為5C型結晶，其包含7.3°、9.7°、12.1°、14.8°、15.2°、15.7°、16.6°、以及17.7°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D26] 如[D1]或[D24]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為5D型結晶，其包含選自由11.3°、13.1°、13.8°、14.9°、15.9°、16.1°、16.7°、17.5°、18.1°、以及18.5°(±0.2°)所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角(2θ值)。

[D26-1] 如[D1]或[D24]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為5D型結晶，其包含選自由11.3°、13.1°、13.8°、14.9°、15.9°、16.1°、16.7°、17.5°、18.1°、以及18.5°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D26-2] 如[D1]或[D24]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為5D型結晶，其包含選自由11.3°、13.1°、13.8°、14.9°、15.9°、16.1°、16.7°、17.5°、18.1°、以及18.5°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D26-3] 如[D1]或[D24]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為5D型結晶，其包含選自由11.3°、13.1°、13.8°、14.9°、15.9°、16.1°、16.7°、17.5°、18.1°、以及18.5°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ

值）。

[D26-4] 如[D1]或[D24]所記載之結晶，其中非溶媒合物結晶為5D型結晶，其包含11.3°、13.1°、13.8°、14.9°、15.9°、16.1°、16.7°、17.5°、18.1°、以及18.5°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D27] 如[D1]或[D2]所記載之結晶，其中結晶為5G型結晶，其包含選自由9.4°、11.0°、13.4°、15.0°、16.1°、17.8°、18.1°、19.7°、20.8°、以及22.0°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D27-1] 如[D1]或[D2]所記載之結晶，其中結晶為5G型結晶，其包含選自由9.4°、11.0°、13.4°、15.0°、16.1°、17.8°、18.1°、19.7°、20.8°、以及22.0°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

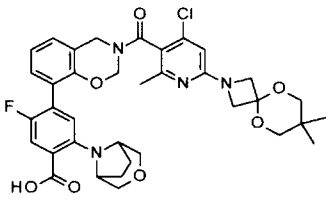
[D27-2] 如[D1]或[D2]所記載之結晶，其中結晶為5G型結晶，其包含選自由9.4°、11.0°、13.4°、15.0°、16.1°、17.8°、18.1°、19.7°、20.8°、以及22.0°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D27-3] 如[D1]或[D2]所記載之結晶，其中結晶為5G型結晶，其包含選自由9.4°、11.0°、13.4°、15.0°、16.1°、17.8°、18.1°、19.7°、20.8°、以及22.0°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[D27-4] 如[D1]或[D2]所記載之結晶，其中結晶為5G型結晶，其包含9.4°、11.0°、13.4°、15.0°、16.1°、17.8°、18.1°、19.7°、20.8°、以及22.0°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[E1]一種以下述式（5）所表示之化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶：

[化5]



（5）。

[E2] 如[E1]所記載之結晶，其中結晶為以式（5）所表示之化合物的溶媒合物結晶。

[E3] 如[E1]或[E2]所記載之結晶，其中溶媒合物結晶為水合物結晶。

[E4] 如[E3]所記載之結晶，其中水合物結晶為4B型結晶，其包含選自由7.7°、13.3°、14.0°、15.4°、16.2°、17.9°、18.2°、18.5°、19.1°、以及20.6°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[E4-1] 如[E3]所記載之結晶，其中水合物結晶為4B型結晶，其包含選自由7.7°、13.3°、14.0°、15.4°、16.2°、17.9°、18.2°、18.5°、19.1°、以及20.6°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[E4-2] 如[E3]所記載之結晶，其中水合物結晶為4B型結晶，其包含選自由7.7°、13.3°、14.0°、15.4°、16.2°、17.9°、18.2°、18.5°、19.1°、以及20.6°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[E4-3] 如[E3]所記載之結晶，其中水合物結晶為4B型結晶，其包含選自由7.7°、13.3°、14.0°、15.4°、16.2°、17.9°、18.2°、18.5°、19.1°、以及20.6°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[E4-4] 如[E3]所記載之結晶，其中水合物結晶為4B型結晶，其包含7.7°、13.3°、14.0°、15.4°、16.2°、17.9°、18.2°、18.5°、19.1°、以及20.6°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[E5] 如[E1]或[E2]所記載之結晶，其中結晶為4A型結晶，其包含選自由

11.5°、11.8°、15.7°、17.2°、17.5°、18.1°、19.5°、20.3°、20.5°、以及21.2°（±0.2°）所組成之群組的至少1個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[E5-1] 如[E1]或[E2]所記載之結晶，其中結晶為4A型結晶，其包含選自由11.5°、11.8°、15.7°、17.2°、17.5°、18.1°、19.5°、20.3°、20.5°、以及21.2°（±0.2°）所組成之群組的至少3個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

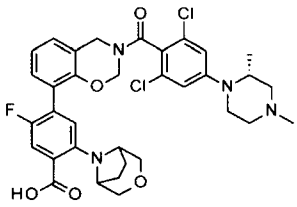
[E5-2] 如[E1]或[E2]所記載之結晶，其中結晶為4A型結晶，其包含選自由11.5°、11.8°、15.7°、17.2°、17.5°、18.1°、19.5°、20.3°、20.5°、以及21.2°（±0.2°）所組成之群組的至少5個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[E5-3] 如[E1]或[E2]所記載之結晶，其中結晶為4A型結晶，其包含選自由11.5°、11.8°、15.7°、17.2°、17.5°、18.1°、19.5°、20.3°、20.5°、以及21.2°（±0.2°）所組成之群組的至少7個波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

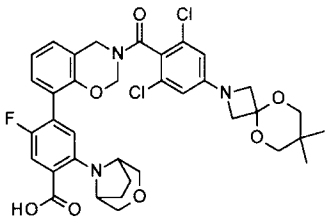
[E5-4] 如[E1]或[E2]所記載之結晶，其中結晶為4A型結晶，其包含11.5°、11.8°、15.7°、17.2°、17.5°、18.1°、19.5°、20.3°、20.5°、以及21.2°（±0.2°）的波峰作為粉末X射線繞射的繞射角（2θ值）。

[F1]一種以下述式（1）~（5）中任一者表示的化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶：

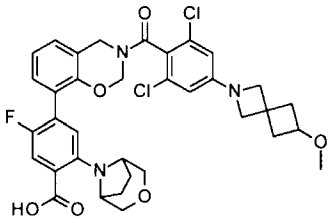
[化6]



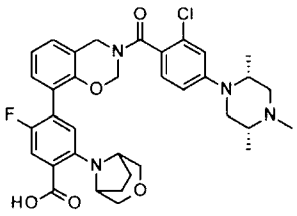
（１）



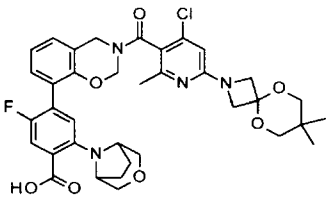
（２）



（３）



（４）



（５）

。

[F2] 如[F1]所記載之結晶，其為如[A1]～[A13-4]、[B1]～[B7-4]、[C1]～[C6-4]、[D1]～[D27-4]、及[E1]～[E5-4]中任一項所記載之化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶。

[G1]一種醫藥組成物，其包含如[A1]～[A13-4]、[B1]～[B7-4]、[C1]～[C6-4]、[D1]～[D27-4]、[E1]～[E5-4]、及[F1]～[F2]中任一項所記載之化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶。

[G2] 如[G1]所記載之醫藥組成物，其用於神經退化疾病、肺疾病、或者腎疾病的預防及/或治療。

[G3]一種神經退化疾病、肺疾病、或者腎疾病的預防及/或治療方法，其包含將有效量的如[A1]～[A13-4]、[B1]～[B7-4]、[C1]～[C6-4]、[D1]～[D27-4]、[E1]～[E5-4]、及[F1]～[F2]中任一項所記載之化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶投予至對象。

[G4]一種用於神經退化疾病、肺疾病、或者腎疾病的預防及/或治療之如[A1]～[A13-4]、[B1]～[B7-4]、[C1]～[C6-4]、[D1]～[D27-4]、[E1]～[E5-4]、及[F1]～[F2]中任一項所記載之化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶。

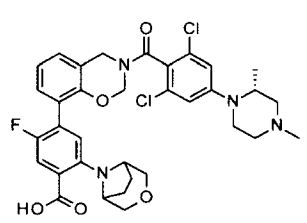
[G5]一種如[A1]～[A13-4]、[B1]～[B7-4]、[C1]～[C6-4]、[D1]～[D27-4]、[E1]～[E5-4]、及[F1]～[F2]中任一項所記載之化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶用於製造預防及/或治療神經退化疾病、肺疾病、或者腎疾病之醫藥組成物的用途。

[G6]一種將如[A1]～[A13-4]、[B1]～[B7-4]、[C1]～[C6-4]、[D1]～[D27-4]、[E1]～[E5-4]、及[F1]～[F2]中任一項所記載之化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶與藥學上容許的載體或媒介混合之醫藥組成物。

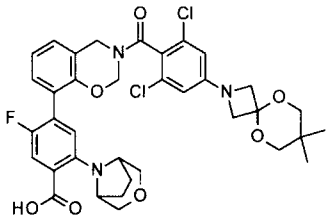
[G7]一種將如[A1]～[A13-4]、[B1]～[B7-4]、[C1]～[C6-4]、[D1]～[D27-4]、[E1]～[E5-4]、及[F1]～[F2]中任一項所記載之化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶溶解至藥學上容許的載體或媒介之醫藥組成物。

[H1] 一種醫藥組成物之製造方法，其含有以下述式（1）~（5）中任一者表示的化合物或者其鹽或該等的溶媒合物作為有效成分：

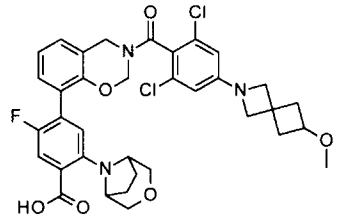
[化7]



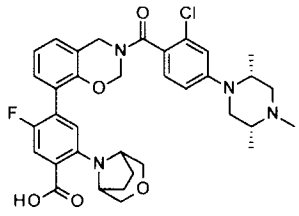
（1）



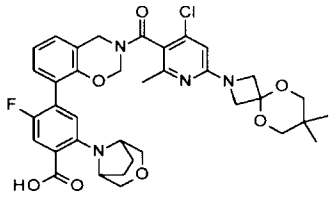
（2）



（3）



（4）



（5）

，

其中前述製造方法包含將如[A1]～[A13-4]、[B1]～[B7-4]、[C1]～[C6-4]、[D1]～[D27-4]、及[E1]～[E5-4]中任一項所記載之化合物或者其鹽或該等的溶媒合物

之結晶與藥學上容許的載體或媒介混合之步驟。

[H2] 如[H1]所記載之方法，其中前述化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶為化合物的溶媒合物結晶。

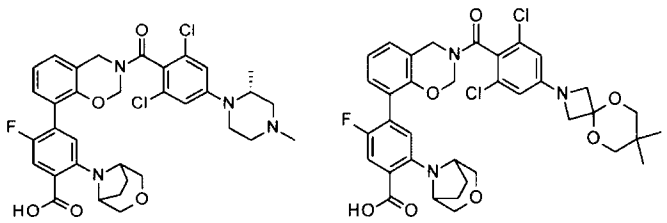
[H3] 如[H2]所記載之方法，其中溶媒合物結晶為水合物結晶。

[H4] 如[H1]所記載之方法，其中前述化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶為化合物的非溶媒合物結晶。

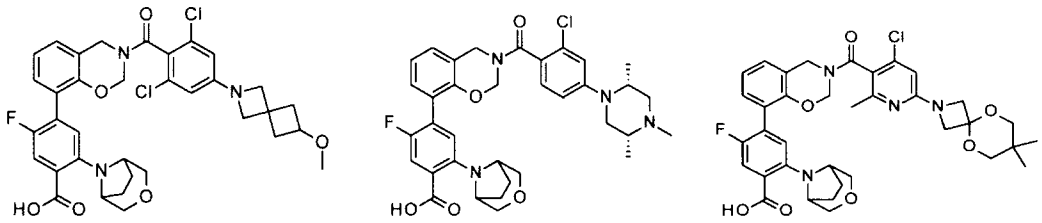
[H5] 如[H1]～[H4]中任一項所記載之方法，其中前述化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶與藥學上容許的載體或媒介混合之步驟是將化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶溶解至藥學上容許的載體或媒介之步驟。

[H6] 一種醫藥組成物之製造方法，其含有以下述式（1）~（5）中任一者表示的化合物或者其鹽或該等的溶媒合物作為有效成分：

[化8]



（1）　（2）



（3）　（4）　（5）

，

其中前述製造方法包含將前述化合物或者其鹽或該等的溶媒合物與藥學上容許的載體或媒介混合之步驟。

[H7] 如[H6]所記載之方法，其中以式（1）~（5）中任一者表示的化合物或

者其鹽或該等的溶媒合物為以式（1）~（5）中任一者表示的化合物的溶媒合物。

[H8] 如[H7]所記載之方法，其中溶媒合物為水合物。

[H9] 如[H6]所記載之方法，其中以式（1）~（5）中任一者表示的化合物或者其鹽或該等的溶媒合物為以式（1）~（5）中任一者表示的化合物的非溶媒合物。

[H10] 如[H6]～[H9]中任一項所記載之方法，其中前述化合物或者其鹽或該等的溶媒合物與藥學上容許的載體或媒介混合之步驟為將化合物或者其鹽或該等的溶媒合物溶解至藥學上容許的載體或媒介之步驟。

在上述編號中，除非另有說明，附屬項所引用的編號包含該編號的子編號。例如，附屬項所引用的[A4]表示包含[A4]、以及其子編號之[A4-1]、[A4-2]、[A4-3]、及[A4-4]。其他編號亦相同。

[發明功效]

【0010】 提供一種具有Nrf2活化作用的化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶，其可被提供為各種疾病，例如神經退化疾病、肺疾病、腎疾病的預防劑或治療劑。

【圖式簡單說明】

【0011】

第1圖示出於實施例2-1-1所得的結晶的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。

第2圖示出於實施例2-1-1所得的結晶TG-DTA測定結果。（A）的縱軸為重量變化，橫軸為溫度。（B）的縱軸為熱流，橫軸為溫度。（B）的圖表上所記

載的+標記及溫度是熔點或其他轉移點。

第3圖示出於實施例2-1-3所得的結晶的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。

第4圖示出於實施例2-1-3所得的結晶TG-DTA測定結果。（A）的縱軸為重量變化，橫軸為溫度。（B）的縱軸為熱流，橫軸為溫度。（B）的圖表上所記載的+標記及溫度是熔點或其他轉移點。

第5圖示出於實施例2-1-4所得的在溼度調整條件下的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。各模式的相對溼度（RH）示於圖中。另外，6.4°附近的寬峰（Broad Peak）源自測定裝置。

第6圖示出於實施例2-1-5所得的結晶的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。

第7圖示出於實施例2-1-6所記載之1G形結晶的結晶結構。

第8圖示出於實施例2-2-2所得的結晶的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。

第9圖示出於實施例2-2-4所得的結晶的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。

第10圖示出於實施例2-2-4所得的結晶TG-DTA測定結果。（A）的縱軸為重量變化，橫軸為溫度。（B）的縱軸為熱流，橫軸為溫度。（B）的圖表上所記載的+標記及溫度是熔點或其他轉移點。

第11圖示出於實施例2-2-5所得的結晶的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。

第12圖示出於實施例2-2-5所得的結晶TG-DTA測定結果。（A）的縱軸為重

量變化，橫軸為溫度。（B）的縱軸為熱流，橫軸為溫度。（B）的圖表上所記載的+標記及溫度是熔點或其他轉移點。

第13圖示出於實施例2-2-6所得的結晶的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。

第14圖示出於實施例2-2-6所得的結晶TG-DTA測定結果。（A）的縱軸為重量變化，橫軸為溫度。（B）的縱軸為熱流，橫軸為溫度。（B）的圖表上所記載的+標記及溫度是熔點或其他轉移點。

第15圖示出於實施例2-3-1所得的真空乾燥前的結晶的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。

第16圖示出於實施例2-3-1所得的真空乾燥後的結晶的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。

第17圖示出於實施例2-3-1所得的結晶TG-DTA測定結果。（A）的縱軸為重量變化，橫軸為溫度。（B）的縱軸為熱流，橫軸為溫度。（B）的圖表上所記載的+標記及溫度是熔點或其他轉移點。

第18圖示出於實施例2-3-2所得的結晶的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。

第19圖示出於實施例2-3-3所得的結晶的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。

第20圖示出於實施例2-3-3所得的結晶TG-DTA測定結果。（A）的縱軸為重量變化，橫軸為溫度。（B）的縱軸為熱流，橫軸為溫度。（B）的圖表上所記載的+標記及溫度是熔點或其他轉移點。

第21圖示出於實施例2-4-1所得的結晶的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為

繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。

第22圖示出於實施例2-4-2所記載的4B形結晶的結晶結構。

第23圖示出於實施例2-4-3所得的結晶的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。

第24圖示出於實施例2-4-3所得的結晶TG-DTA測定結果。（A）的縱軸為重量變化，橫軸為溫度。（B）的縱軸為熱流，橫軸為溫度。（B）的圖表上所記載的+標記及溫度是熔點或其他轉移點。

第25圖示出於實施例2-5-2所得的結晶的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。

第26圖示出於實施例2-5-2所得的結晶TG-DTA測定結果。（A）的縱軸為重量變化，橫軸為溫度。（B）的縱軸為熱流，橫軸為溫度。（B）的圖表上所記載的+標記及溫度是熔點或其他轉移點。

第27圖示出於實施例2-5-3所得的真空乾燥前的結晶的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。

第28圖示出於實施例2-5-3所得的真空乾燥前的結晶TG-DTA測定結果。（A）的縱軸為重量變化，橫軸為溫度。（B）的縱軸為熱流，橫軸為溫度。（B）的圖表上所記載的+標記及溫度是熔點或其他轉移點。

第29圖示出於實施例2-5-3所得的真空乾燥後的結晶的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。

第30圖示出於實施例2-5-4所得的在各溼度條件下的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。各模式的相對溼度（RH）示於圖中。

第31圖示出於實施例2-5-4所得的在相對溼度（RH）60%條件下的粉末X射線繞射測定結果（第1次及第2次）。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。各模式的RH與測定時機示於圖中。另外，6.4°附近的寬峰源自測定裝置。

第32圖示出於實施例2-5-5所得的結晶的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。

第33圖示出於實施例2-5-6所得的結晶的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。

第34圖示出於實施例2-5-6所記載的5A形結晶的結晶結構。

第35圖示出於實施例2-5-8所得的在相對溼度5%條件下的粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。另外，6.4°附近的寬峰源自測定裝置。

第36圖示出於實施例2-5-9所得的各溼度條件下的代表性粉末X射線繞射測定結果。縱軸為繞射強度，橫軸為繞射角2θ（°）。各模式的相對溼度（RH）示於圖中。另外，6.4°附近的寬峰源自測定裝置。

## 【實施方式】

### [用以實施發明的形態]

【0012】　以下，示出本說明書中所記載的標記、用語等的定義、本發明的實施形態等，以詳細說明本發明。

【0013】　在某一態樣中，本發明關於以式（1）~（5）表示之化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶。作為此化合物的結晶，具體而言，可舉出該化合物的非溶媒合物結晶、或溶媒合物結晶、或者該化合物的鹽的非溶媒合

物結晶、或溶媒合物結晶。作為溶媒合物結晶，具體而言，可舉出水合物結晶、丙酮合物結晶、二甲亞碸（DMSO）合物結晶、二甲基甲醯胺（DMF）合物結晶、乙腈合物結晶、四氫呋喃合物結晶、甲基乙基酮合物結晶、甲基異丁基酮合物結晶、乙酸乙酯合物結晶、庚烷合物結晶、聚乙二醇（PEG）合物結晶、2-丙醇合物結晶、甲醇合物結晶、或乙醇合物結晶，較佳可舉出水合物結晶。

【0014】　本說明書所載之化合物可為其鹽或該等的溶媒合物。又，本說明書中，「化合物或者其鹽或該等的溶媒合物」包含化合物、化合物的鹽、化合物的溶媒合物、及化合物的鹽的溶媒合物。化合物的鹽包含，例如鹽酸鹽；氫溴酸鹽；氫碘酸鹽；磷酸鹽（Phosphates）；膦酸鹽（phosphonates）；硫酸鹽；甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽等的磺酸鹽；乙酸鹽、檸檬酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、水楊酸鹽等的羧酸鹽；或者鈉鹽、鉀鹽等的鹼金屬鹽；鎂鹽、鈣鹽等的鹼土類金屬鹽；銨鹽、烷基銨鹽、二烷基鹽、三烷基銨鹽、四烷基銨鹽等的銨鹽等。該等鹽可藉由例如將化合物與酸或鹼接觸而製造。本說明書中的溶媒合物是指化合物與溶媒一起形成一個分子集團而成者，只要藉由可容許伴隨醫藥的投予而攝取的溶媒所形成的溶媒合物則未特別限定。作為此例，不僅可舉出與水合物、醇合物（乙醇合物、甲醇合物、1-丙醇合物、2-丙醇合物等）、二甲亞碸等單獨溶媒的溶媒合物，亦可舉出相對於化合物１分子與複數個溶媒形成溶媒合物，或者相對於化合物１分子與複數種溶媒形成溶媒合物者。溶媒為水，則稱為水合物。作為本發明的化合物的溶媒合物，較佳為水合物，作為此種水合物，具體而言，可舉出1～10水合物，較佳為1～5水合物，更佳為1～3水合物。

【0015】　粉末X射線繞射中的繞射角2θ為使用CuKα、或CuKα1放射線

測定之繞射峰。該等的溶媒合物結晶進一步以粉末X射線繞射中的繞射角2θ特定之結晶亦有稱為以下所示的水合物的「1A型結晶」之情況，亦有僅稱為「1A型」之情況。

【0016】　繞射角2θ的標記中，所列的繞射角2θ的最後記載「（±0.2°）」的情況，表示所列的所有繞射角2θ中，針對所記載的各值容許±0.2°的範圍。

【0017】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

6.0°、9.3°、9.7°、10.4°、11.9°、12.9°、15.3°、15.9°、16.4°、以及16.8°（±0.2°）

【0018】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。

6.0°、9.3°、9.7°、10.4°、11.9°、12.9°、15.3°、15.9°、16.4°、以及16.8°（±0.2°）

【0019】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。

6.0°、9.3°、9.7°、10.4°、11.9°、12.9°、15.3°、15.9°、16.4°、以及16.8°（±0.2°）

【0020】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。

6.0°、9.3°、9.7°、10.4°、11.9°、12.9°、15.3°、15.9°、16.4°、以及16.8°（±0.2°）。

【0021】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下波峰作為繞射角2θ。

6.0°、9.3°、9.7°、10.4°、11.9°、12.9°、15.3°、15.9°、16.4°、以及16.8°（±0.2°）

【0022】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1G型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

8.8°、9.2°、10.4°、12.7°、13.4°、15.8°、16.9°、17.3°、18.3°、以及18.9°（±0.2°）

【0023】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1G型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。

8.8°、9.2°、10.4°、12.7°、13.4°、15.8°、16.9°、17.3°、18.3°、以及18.9°（±0.2°）

【0024】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1G型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。

8.8°、9.2°、10.4°、12.7°、13.4°、15.8°、16.9°、17.3°、18.3°、以及18.9°（±0.2°）

【0025】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1G型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。

8.8°、9.2°、10.4°、12.7°、13.4°、15.8°、16.9°、17.3°、18.3°、以及18.9°（±0.2°）

【0026】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1G型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。

8.8°、9.2°、10.4°、12.7°、13.4°、15.8°、16.9°、17.3°、18.3°、以及18.9°（±0.2°）

【0027】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1G型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）較佳為溫度34℃及60%相對溼度下保存5分鐘的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、以及19.0°（±0.2°）

【0028】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1G型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）較佳為溫度34℃及60%相對溼度下保存5分鐘的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、以及19.0°（±0.2°）

【0029】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1G型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）較佳為溫度34℃及60%相對溼度下保存5分鐘的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、以及19.0°（±0.2°）

【0030】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1G型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）較佳為溫度34℃及60%相對溼度下保存5分鐘的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、以及19.0°（±0.2°）

【0031】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1G型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）較佳為溫度34℃及60%相對溼度下保存5分鐘的水合物結晶之繞射角(2θ值)。

8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、以及19.0°（±0.2°）

【0032】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度34℃及30%相對溼度下保存15分鐘的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

9.7°、10.5°、13.1°、15.0°、16.2°、16.6°、17.6°、18.9°、19.3°、以及20.8°（±0.2°）

【0033】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1J型結晶，

其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度34℃及30%相對溼度下保存15分鐘的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

9.7°、10.5°、13.1°、15.0°、16.2°、16.6°、17.6°、18.9°、19.3°、以及20.8°（±0.2°）

【0034】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度34℃及30%相對溼度下保存15分鐘的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

9.7°、10.5°、13.1°、15.0°、16.2°、16.6°、17.6°、18.9°、19.3°、以及20.8°（±0.2°）

【0035】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度34℃及30%相對溼度下保存15分鐘的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

9.7°、10.5°、13.1°、15.0°、16.2°、16.6°、17.6°、18.9°、19.3°、以及20.8°（±0.2°）

【0036】　在某一態樣中，式（1）的化合物的水合物結晶為1J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度34℃及30%相對溼度下保存15分鐘的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

9.7°、10.5°、13.1°、15.0°、16.2°、16.6°、17.6°、18.9°、19.3°、以及20.8°（±0.2°）

【0037】 在某一態樣中，式（1）的化合物的非溶媒合物結晶為1H型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度34℃及0%相對溼度下保存60分鐘的非溶媒合物結晶之繞射角（2θ值）。

12.3°、15.1°、15.9°、16.2°、16.5°、16.9°、17.5°、17.8°、18.5°、以及19.7°（±0.2°）

【0038】 在某一態樣中，式（1）的化合物的非溶媒合物結晶為1H型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度34℃及0%相對溼度下保存60分鐘的非溶媒合物結晶之繞射角（2θ值）。

12.3°、15.1°、15.9°、16.2°、16.5°、16.9°、17.5°、17.8°、18.5°、以及19.7°（±0.2°）

【0039】 在某一態樣中，式（1）的化合物的非溶媒合物結晶為1H型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度34℃及0%相對溼度下保存60分鐘的非溶媒合物結晶之繞射角（2θ值）。

12.3°、15.1°、15.9°、16.2°、16.5°、16.9°、17.5°、17.8°、18.5°、以及19.7°（±0.2°）

【0040】 在某一態樣中，式（1）的化合物的非溶媒合物結晶為1H型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度34℃及0%相對溼度下保存60分鐘的非溶媒合物結晶之繞射角（2θ值）。

12.3°、15.1°、15.9°、16.2°、16.5°、16.9°、17.5°、17.8°、18.5°、以及19.7°（±0.2°）

【0041】 在某一態樣中，式（1）的化合物的非溶媒合物結晶為1H型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度34℃及0%相對溼度下保存60分鐘的非溶媒合物結晶之繞射角（2θ值）。

12.3°、15.1°、15.9°、16.2°、16.5°、16.9°、17.5°、17.8°、18.5°、以及19.7°（±0.2°）

【0042】 在某一態樣中，式（1）的化合物的結晶為1K型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

9.5°、11.3°、16.3°、16.6°、17.6°、18.4°、19.1°、19.9°、21.0°、以及21.9°（±0.2°）

【0043】 在某一態樣中，式（1）的化合物的結晶為1K型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。

9.5°、11.3°、16.3°、16.6°、17.6°、18.4°、19.1°、19.9°、21.0°、以及21.9°（±0.2°）

【0044】 在某一態樣中，式（1）的化合物的結晶為1K型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。

9.5°、11.3°、16.3°、16.6°、17.6°、18.4°、19.1°、19.9°、21.0°、以及21.9°（±0.2°）

【0045】 在某一態樣中，式（1）的化合物的結晶為1K型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。

9.5°、11.3°、16.3°、16.6°、17.6°、18.4°、19.1°、19.9°、21.0°、以及21.9°（±0.2°）

【0046】 在某一態樣中，式（1）的化合物的結晶為1K型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。

9.5°、11.3°、16.3°、16.6°、17.6°、18.4°、19.1°、19.9°、21.0°、以及21.9°（±0.2°）

【0047】 在某一態樣中，式（2）的化合物的非溶媒合物結晶為3A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

10.4°、12.6°、15.1°、15.9°、16.6°、17.1°、18.4°、19.6°、19.9°、以及20.6°（±0.2°）

【0048】 在某一態樣中，式（2）的化合物的非溶媒合物結晶為3A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。

10.4°、12.6°、15.1°、15.9°、16.6°、17.1°、18.4°、19.6°、19.9°、以及20.6°（±0.2°）

【0049】 在某一態樣中，式（2）的化合物的非溶媒合物結晶為3A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。

10.4°、12.6°、15.1°、15.9°、16.6°、17.1°、18.4°、19.6°、19.9°、以及20.6°（±0.2°）

【0050】 在某一態樣中，式（2）的化合物的非溶媒合物結晶為3A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。

10.4°、12.6°、15.1°、15.9°、16.6°、17.1°、18.4°、19.6°、19.9°、以及20.6°（±0.2°）

【0051】 在某一態樣中，式（2）的化合物的非溶媒合物結晶為3A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。

10.4°、12.6°、15.1°、15.9°、16.6°、17.1°、18.4°、19.6°、19.9°、以及20.6°（±0.2°）

【0052】 在某一態樣中，式（2）的化合物的非溶媒合物結晶為3C型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

7.9°、8.5°、8.8°、9.2°、10.4°、11.4°、12.0°、13.1°、15.2°、以及15.7°（±0.2°）

【0053】 在某一態樣中，式（2）的化合物的非溶媒合物結晶為3C型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。

7.9°、8.5°、8.8°、9.2°、10.4°、11.4°、12.0°、13.1°、15.2°、以及15.7°（±0.2°）

【0054】 在某一態樣中，式（2）的化合物的非溶媒合物結晶為3C型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。

7.9°、8.5°、8.8°、9.2°、10.4°、11.4°、12.0°、13.1°、15.2°、以及15.7°（±0.2°）

【0055】 在某一態樣中，式（2）的化合物的非溶媒合物結晶為3C型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。

7.9°、8.5°、8.8°、9.2°、10.4°、11.4°、12.0°、13.1°、15.2°、以及15.7°（±0.2°）

【0056】 在某一態樣中，式（2）的化合物的非溶媒合物結晶為3C型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。

7.9°、8.5°、8.8°、9.2°、10.4°、11.4°、12.0°、13.1°、15.2°、以及15.7°（±0.2°）

【0057】 在某一態樣中，式（2）的化合物的結晶為3D型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

6.6°、7.3°、10.9°、11.8°、13.9°、17.1°、17.5°、18.3°、19.3°、以及22.0°（±0.2°）

【0058】 在某一態樣中，式（2）的化合物的結晶為3D型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。

6.6°、7.3°、10.9°、11.8°、13.9°、17.1°、17.5°、18.3°、19.3°、以及22.0°（±0.2°）

【0059】 在某一態樣中，式（2）的化合物的結晶為3D型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。

6.6°、7.3°、10.9°、11.8°、13.9°、17.1°、17.5°、18.3°、19.3°、以及22.0°（±0.2°）

【0060】 在某一態樣中，式（2）的化合物的結晶為3D型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。

6.6°、7.3°、10.9°、11.8°、13.9°、17.1°、17.5°、18.3°、19.3°、以及22.0°（±0.2°）

【0061】 在某一態樣中，式（2）的化合物的結晶為3D型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。

6.6°、7.3°、10.9°、11.8°、13.9°、17.1°、17.5°、18.3°、19.3°、以及22.0°（±0.2°）

【0062】 在某一態樣中，式（2）的化合物的結晶為3B型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

7.4°、14.0°、14.6°、15.5°、17.1°、18.1°、19.8°、21.8°、22.4°、以及24.1°（±0.2°）

【0063】 在某一態樣中，式（2）的化合物的結晶為3B型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。

7.4°、14.0°、14.6°、15.5°、17.1°、18.1°、19.8°、21.8°、22.4°、以及24.1°（±0.2°）

【0064】 在某一態樣中，式（2）的化合物的結晶為3B型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。

7.4°、14.0°、14.6°、15.5°、17.1°、18.1°、19.8°、21.8°、22.4°、以及24.1°（±0.2°）

【0065】 在某一態樣中，式（2）的化合物的結晶為3B型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。

7.4°、14.0°、14.6°、15.5°、17.1°、18.1°、19.8°、21.8°、22.4°、以及24.1°（±0.2°）

【0066】 在某一態樣中，式（2）的化合物的結晶為3B型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。

7.4°、14.0°、14.6°、15.5°、17.1°、18.1°、19.8°、21.8°、22.4°、以及24.1°（±0.2°）

【0067】 在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2B型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

7.2°、7.6°、13.4°、14.5°、16.0°、16.6°、17.3°、19.9°、20.6°、以及22.4°（±0.2°）

【0068】 在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2B型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。

7.2°、7.6°、13.4°、14.5°、16.0°、16.6°、17.3°、19.9°、20.6°、以及22.4°（±0.2°）

【0069】 在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2B型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。

7.2°、7.6°、13.4°、14.5°、16.0°、16.6°、17.3°、19.9°、20.6°、以及22.4°（±0.2°）

【0070】 在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2B型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。

7.2°、7.6°、13.4°、14.5°、16.0°、16.6°、17.3°、19.9°、20.6°、以及22.4°（±0.2°）

【0071】 在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2B型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。

7.2°、7.6°、13.4°、14.5°、16.0°、16.6°、17.3°、19.9°、20.6°、以及22.4°（±0.2°）

【0072】 在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

7.5°、10.0°、10.7°、13.7°、14.6°、15.1°、16.8°、17.4°、18.0°、以及18.5°（±0.2°）

【0073】 在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。

7.5°、10.0°、10.7°、13.7°、14.6°、15.1°、16.8°、17.4°、18.0°、以及18.5°（±0.2°）

【0074】 在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。

7.5°、10.0°、10.7°、13.7°、14.6°、15.1°、16.8°、17.4°、18.0°、以及18.5°（±0.2°）

【0075】 在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。

7.5°、10.0°、10.7°、13.7°、14.6°、15.1°、16.8°、17.4°、18.0°、以及18.5°（±0.2°）

【0076】 在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。

7.5°、10.0°、10.7°、13.7°、14.6°、15.1°、16.8°、17.4°、18.0°、以及18.5°

（±0.2°）

【0077】　在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2C型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

7.2°、9.9°、14.5°、15.3°、15.7°、17.2°、17.6°、18.0°、19.1°、以及19.8°（±0.2°）

【0078】　在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2C型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。

7.2°、9.9°、14.5°、15.3°、15.7°、17.2°、17.6°、18.0°、19.1°、以及19.8°（±0.2°）

【0079】　在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2C型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。

7.2°、9.9°、14.5°、15.3°、15.7°、17.2°、17.6°、18.0°、19.1°、以及19.8°（±0.2°）

【0080】　在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2C型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。

7.2°、9.9°、14.5°、15.3°、15.7°、17.2°、17.6°、18.0°、19.1°、以及19.8°（±0.2°）

【0081】　在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2C型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。

7.2°、9.9°、14.5°、15.3°、15.7°、17.2°、17.6°、18.0°、19.1°、以及19.8°（±0.2°）

【0082】　在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2F型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

7.3°、9.9°、11.4°、14.5°、15.3°、16.4°、16.8°、17.2°、17.7°、以及18.1°（±0.2°）

【0083】　在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2F型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。

7.3°、9.9°、11.4°、14.5°、15.3°、16.4°、16.8°、17.2°、17.7°、以及18.1°（±0.2°）

【0084】 在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2F型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。

7.3°、9.9°、11.4°、14.5°、15.3°、16.4°、16.8°、17.2°、17.7°、以及18.1°（±0.2°）

【0085】 在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2F型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。

7.3°、9.9°、11.4°、14.5°、15.3°、16.4°、16.8°、17.2°、17.7°、以及18.1°（±0.2°）

【0086】 在某一態樣中，式（3）的化合物的非溶媒合物結晶為2F型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。

7.3°、9.9°、11.4°、14.5°、15.3°、16.4°、16.8°、17.2°、17.7°、以及18.1°（±0.2°）

【0087】 在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

7.4°、8.8°、9.5°、10.4°、12.2°、15.5°、16.6°、17.1°、17.5°、以及18.1°（±0.2°）

【0088】 在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。

7.4°、8.8°、9.5°、10.4°、12.2°、15.5°、16.6°、17.1°、17.5°、以及18.1°（±0.2°）

【0089】 在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。

7.4°、8.8°、9.5°、10.4°、12.2°、15.5°、16.6°、17.1°、17.5°、以及18.1°（±0.2°）

【0090】 在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。

7.4°、8.8°、9.5°、10.4°、12.2°、15.5°、16.6°、17.1°、17.5°、以及18.1°（±0.2°）

【0091】 在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，

其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。

7.4°、8.8°、9.5°、10.4°、12.2°、15.5°、16.6°、17.1°、17.5°、以及18.1°（±0.2°）

【0092】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。

7.4°、8.8°、以及9.5°（±0.2°）

【0093】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及10%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.8°、12.7°、16.0°、16.8°、17.3°、17.9°、以及19.2°（±0.2°）

【0094】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及10%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.8°、12.7°、16.0°、16.8°、17.3°、17.9°、以及19.2°（±0.2°）

【0095】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及10%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.8°、12.7°、16.0°、16.8°、17.3°、17.9°、以及19.2°（±0.2°）

【0096】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。再者，下述

繞射角（2θ值）可為溫度25℃及10%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.8°、12.7°、16.0°、16.8°、17.3°、17.9°、以及19.2°（±0.2°）

【0097】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及10%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.8°、12.7°、16.0°、16.8°、17.3°、17.9°、以及19.2°（±0.2°）

【0098】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及20%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.6°、16.6°、17.1°、17.3°、以及17.5°（±0.2°）

【0099】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及20%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.6°、16.6°、17.1°、17.3°、以及17.5°（±0.2°）

【0100】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及20%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.6°、16.6°、17.1°、17.3°、以及17.5°（±0.2°）

【0101】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及20%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.6°、16.6°、17.1°、17.3°、以及17.5°（±0.2°）

【0102】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及20%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.6°、16.6°、17.1°、17.3°、以及17.5°（±0.2°）

【0103】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及30%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.5°、16.4°、16.6°、17.1°、以及17.6°（±0.2°）

【0104】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及30%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.5°、16.4°、16.6°、17.1°、以及17.6°（±0.2°）

【0105】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及30%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射

角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.5°、16.4°、16.6°、17.1°、以及17.6°（±0.2°）

【0106】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及30%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.5°、16.4°、16.6°、17.1°、以及17.6°（±0.2°）

【0107】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及30%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.5°、16.4°、16.6°、17.1°、以及17.6°（±0.2°）

【0108】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及60%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.3°、12.2°、15.4°、16.3°、16.6°、17.0°、以及17.6°（±0.2°）

【0109】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及60%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.3°、12.2°、15.4°、16.3°、16.6°、17.0°、以及17.6°（±0.2°）

【0110】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，

其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及60%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.3°、12.2°、15.4°、16.3°、16.6°、17.0°、以及17.6°（±0.2°）

【0111】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及60%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.3°、12.2°、15.4°、16.3°、16.6°、17.0°、以及17.6°（±0.2°）

【0112】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及60%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.4°、8.8°、9.5°、10.3°、12.2°、15.4°、16.3°、16.6°、17.0°、以及17.6°（±0.2°）

【0113】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5E型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

9.2°、10.6°、11.9°、13.7°、15.0°、15.8°、16.6°、17.1°、18.5°、以及19.2°（±0.2°）

【0114】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5E型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。

9.2°、10.6°、11.9°、13.7°、15.0°、15.8°、16.6°、17.1°、18.5°、以及19.2°（±0.2°）

【0115】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5E型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。

9.2°、10.6°、11.9°、13.7°、15.0°、15.8°、16.6°、17.1°、18.5°、以及19.2°（±0.2°）

【0116】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5E型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。

9.2°、10.6°、11.9°、13.7°、15.0°、15.8°、16.6°、17.1°、18.5°、以及19.2°（±0.2°）

【0117】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5E型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。

9.2°、10.6°、11.9°、13.7°、15.0°、15.8°、16.6°、17.1°、18.5°、以及19.2°（±0.2°）

【0118】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

7.3°、9.0°、9.6°、10.8°、12.2°、15.7°、16.6°、以及17.3°（±0.2°）

【0119】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及30%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.3°、9.0°、9.6°、10.9°、12.3°、15.9°、16.6°、17.1°、以及17.5°（±0.2°）

【0120】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及30%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.3°、9.0°、9.6°、10.9°、12.3°、15.9°、16.6°、17.1°、以及17.5°（±0.2°）

【0121】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及30%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射

角（2θ值）。

7.3°、9.0°、9.6°、10.9°、12.3°、15.9°、16.6°、17.1°、以及17.5°（±0.2°）

【0122】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及30%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.3°、9.0°、9.6°、10.9°、12.3°、15.9°、16.6°、17.1°、以及17.5°（±0.2°）

【0123】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及30%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.3°、9.0°、9.6°、10.9°、12.3°、15.9°、16.6°、17.1°、以及17.5°（±0.2°）

【0124】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及40%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.3°、8.9°、9.6°、10.8°、12.2°、15.7°、16.3°、16.6°、17.0°以及17.3°（±0.2°）

【0125】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）較佳為溫度25℃及40%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.3°、8.9°、9.6°、10.8°、12.2°、15.7°、16.3°、16.6°、17.0°以及17.3°（±0.2°）

【0126】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，

其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）較佳為溫度25℃及40%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.3°、8.9°、9.6°、10.8°、12.2°、15.7°、16.3°、16.6°、17.0°以及17.3°（±0.2°）

【0127】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）較佳為溫度25℃及40%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.3°、8.9°、9.6°、10.8°、12.2°、15.7°、16.3°、16.6°、17.0°以及17.3°（±0.2°）

【0128】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）較佳為溫度25℃及40%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角(2θ值)。

7.3°、8.9°、9.6°、10.8°、12.2°、15.7°、16.3°、16.6°、17.0°以及17.3°（±0.2°）

【0129】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及50～60%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.3°、8.9°、9.6°、10.7°、12.1°、15.6°、16.2°、16.6°、16.9°以及17.2°（±0.2°）

【0130】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及50～60%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.3°、8.9°、9.6°、10.7°、12.1°、15.6°、16.2°、16.6°、16.9°以及17.2°（±0.2°）

【0131】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及50～60%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.3°、8.9°、9.6°、10.7°、12.1°、15.6°、16.2°、16.6°、16.9°以及17.2°（±0.2°）

【0132】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及50～60%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.3°、8.9°、9.6°、10.7°、12.1°、15.6°、16.2°、16.6°、16.9°以及17.2°（±0.2°）

【0133】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及50～60%相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.3°、8.9°、9.6°、10.7°、12.1°、15.6°、16.2°、16.6°、16.9°以及17.2°（±0.2°）

【0134】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及70%以上的相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.2°、8.9°、9.5°、10.6°、12.0°、15.5°、16.1°、16.6°、以及17.1°（±0.2°）

【0135】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，

其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及70%以上的相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.2°、8.9°、9.5°、10.6°、12.0°、15.5°、16.1°、16.6°、以及17.1°（±0.2°）

【0136】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及70%以上的相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.2°、8.9°、9.5°、10.6°、12.0°、15.5°、16.1°、16.6°、以及17.1°（±0.2°）

【0137】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及70%以上的相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.2°、8.9°、9.5°、10.6°、12.0°、15.5°、16.1°、16.6°、以及17.1°（±0.2°）

【0138】　在某一態樣中，式（4）的化合物的水合物結晶為5J型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。再者，下述繞射角（2θ值）可為溫度25℃及70%以上的相對溼度下保存1小時的水合物結晶之繞射角（2θ值）。

7.2°、8.9°、9.5°、10.6°、12.0°、15.5°、16.1°、16.6°、以及17.1°（±0.2°）

【0139】　在某一態樣中，式（4）的化合物的結晶為5C型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

7.3°、9.7°、12.1°、14.8°、15.2°、15.7°、16.6°、以及17.7°（±0.2°）

【0140】 在某一態樣中，式（4）的化合物的結晶為5C型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。

7.3°、9.7°、12.1°、14.8°、15.2°、15.7°、16.6°、以及17.7°（±0.2°）

【0141】 在某一態樣中，式（4）的化合物的結晶為5C型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。

7.3°、9.7°、12.1°、14.8°、15.2°、15.7°、16.6°、以及17.7°（±0.2°）

【0142】 在某一態樣中，式（4）的化合物的結晶為5C型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。

7.3°、9.7°、12.1°、14.8°、15.2°、15.7°、16.6°、以及17.7°（±0.2°）

【0143】 在某一態樣中，式（4）的化合物的結晶為5C型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。

7.3°、9.7°、12.1°、14.8°、15.2°、15.7°、16.6°、以及17.7°（±0.2°）

【0144】 在某一態樣中，式（4）的化合物的非溶媒合物結晶為5D型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

11.3°、13.1°、13.8°、14.9°、15.9°、16.1°、16.7°、17.5°、18.1°、以及18.5°（±0.2°）

【0145】 在某一態樣中，式（4）的化合物的非溶媒合物結晶為5D型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。

11.3°、13.1°、13.8°、14.9°、15.9°、16.1°、16.7°、17.5°、18.1°、以及18.5°（±0.2°）

【0146】 在某一態樣中，式（4）的化合物的非溶媒合物結晶為5D型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。

11.3°、13.1°、13.8°、14.9°、15.9°、16.1°、16.7°、17.5°、18.1°、以及18.5°（±0.2°）

【0147】 在某一態樣中，式（4）的化合物的非溶媒合物結晶為5D型

結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。

11.3°、13.1°、13.8°、14.9°、15.9°、16.1°、16.7°、17.5°、18.1°、以及18.5°（±0.2°）

【0148】　在某一態樣中，式（4）的化合物的非溶媒合物結晶為5D型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。

11.3°、13.1°、13.8°、14.9°、15.9°、16.1°、16.7°、17.5°、18.1°、以及18.5°（±0.2°）

【0149】　在某一態樣中，式（4）的化合物的結晶為5G型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

9.4°、11.0°、13.4°、15.0°、16.1°、17.8°、18.1°、19.7°、20.8°、以及22.0°（±0.2°）

【0150】　在某一態樣中，式（4）的化合物的結晶為5G型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。

9.4°、11.0°、13.4°、15.0°、16.1°、17.8°、18.1°、19.7°、20.8°、以及22.0°（±0.2°）

【0151】　在某一態樣中，式（4）的化合物的結晶為5G型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。

9.4°、11.0°、13.4°、15.0°、16.1°、17.8°、18.1°、19.7°、20.8°、以及22.0°（±0.2°）

【0152】　在某一態樣中，式（4）的化合物的結晶為5G型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。

9.4°、11.0°、13.4°、15.0°、16.1°、17.8°、18.1°、19.7°、20.8°、以及22.0°（±0.2°）

【0153】　在某一態樣中，式（4）的化合物的結晶為5G型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。

9.4°、11.0°、13.4°、15.0°、16.1°、17.8°、18.1°、19.7°、20.8°、以及22.0°（±0.2°）

【0154】　在某一態樣中，式（5）的化合物的水合物結晶為4B型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

7.7°、13.3°、14.0°、15.4°、16.2°、17.9°、18.2°、18.5°、19.1°、以及20.6°（±0.2°）

【0155】　在某一態樣中，式（5）的化合物的水合物結晶為4B型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。

7.7°、13.3°、14.0°、15.4°、16.2°、17.9°、18.2°、18.5°、19.1°、以及20.6°（±0.2°）

【0156】　在某一態樣中，式（5）的化合物的水合物結晶為4B型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。

7.7°、13.3°、14.0°、15.4°、16.2°、17.9°、18.2°、18.5°、19.1°、以及20.6°（±0.2°）

【0157】　在某一態樣中，式（5）的化合物的水合物結晶為4B型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。

7.7°、13.3°、14.0°、15.4°、16.2°、17.9°、18.2°、18.5°、19.1°、以及20.6°（±0.2°）

【0158】　在某一態樣中，式（5）的化合物的水合物結晶為4B型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。

7.7°、13.3°、14.0°、15.4°、16.2°、17.9°、18.2°、18.5°、19.1°、以及20.6°（±0.2°）

【0159】　在某一態樣中，式（5）的化合物的結晶為4A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少1個波峰作為繞射角2θ。

11.5°、11.8°、15.7°、17.2°、17.5°、18.1°、19.5°、20.3°、20.5°、以及21.2°（±0.2°）

【0160】　在某一態樣中，式（5）的化合物的結晶為4A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少3個波峰作為繞射角2θ。

11.5°、11.8°、15.7°、17.2°、17.5°、18.1°、19.5°、20.3°、20.5°、以及21.2°（±0.2°）

【0161】　在某一態樣中，式（5）的化合物的結晶為4A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少5個波峰作為繞射角2θ。

11.5°、11.8°、15.7°、17.2°、17.5°、18.1°、19.5°、20.3°、20.5°、以及21.2°（±0.2°）

【0162】　在某一態樣中，式（5）的化合物的結晶為4A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述中的至少7個波峰作為繞射角2θ。

11.5°、11.8°、15.7°、17.2°、17.5°、18.1°、19.5°、20.3°、20.5°、以及21.2°（±0.2°）

【0163】　在某一態樣中，式（5）的化合物的結晶為4A型結晶，其在粉末X射線繞射中，包含下述波峰作為繞射角2θ。

11.5°、11.8°、15.7°、17.2°、17.5°、18.1°、19.5°、20.3°、20.5°、以及21.2°（±0.2°）

【0164】　在本說明書中，所謂表示數值範圍之「～」，包含其兩端的值，例如，「A～B」表示A以上且B以下之數值範圍。

【0165】　在本說明書中，所謂「約」的用語，在與數值組合使用之情形，意指其數值的＋10%及-10%的值範圍。

【0166】　本說明書中的「及/或」的用語意義包含將「及」與「或」適當地進行組合的任何組合。具體而言例如，「A、B、及/或C」包含下述7種的變化：（i）A、（ii）B、（iii）C、（iv）A及B、（v）A及C、（vi）B及C、（vii）A、B、及C。

【0167】　式（1）~（5）所表示之化合物可藉由各種的方法合成，亦可以對於所屬技術領域中具有通常知識者而言所習知的方法合成。式（1）~（5）所表示之化合物可以例如後述的實施例1所載之方法進行合成。

【0168】　＜製造方法＞

本發明之化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶可藉由例如以下所示的方法製造。將適於晶析的溶媒加入至化合物，任意添加種晶，並根據需要進行

攪拌，可獲得化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶。晶析之際添加的溶媒只要為可使化合物形成結晶的溶媒，則未特別限制，相對於溶解有化合物的溶液，以能夠進行使化合物的溶解度降低之操作的溶媒為佳。例如，在可藉由不良溶媒的添加或溶液冷卻使化合物的溶解度降低而結晶化的情況下，例示了可如此操作的溶媒。又，在可使化合物的粗結晶保持在懸浮液狀態下、保持任意時間的懸浮狀態而獲得化合物的結晶之情況下，可將可如此操作的溶媒用於結晶化。作為晶析之際添加的溶媒，具體而言可舉出例如丙酮、水、二甲亞碸（DMSO）、二甲基甲醯胺（DMF）、乙腈、四氫呋喃、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、乙酸乙酯、庚烷、聚乙二醇（PEG）、2-丙醇、甲醇、或乙醇、以及該等的混合溶媒等。

【0169】　＜醫藥組成物＞

本發明提供含有本發明的化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶之醫藥組成物。

本發明的醫藥組成物，除了本發明的化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶，還能導入醫藥上能容許之載體，並以習知的方法進行製劑化。製劑化可使用通常使用之賦形劑、結合劑、潤滑劑、著色劑、矯味矯臭劑，依據需要可使用穩定劑、乳化劑、吸收促進劑、界面活性劑、pH製備劑、防腐劑、抗氧化劑等，並摻合一般被使用作為醫藥品製劑的原料之成分，藉由通常方法而進行製劑化。

製劑化可藉由習知的方法將用於醫藥品的有效成分加工成與使用方法或使用目的配合的最適當形狀或性狀，即劑型。作為通常使用的劑型，例示有注射劑、懸浮劑、乳劑、點眼劑等液狀的醫藥製劑（液劑）、或者錠劑、粉劑、細

粒劑、顆粒劑、被覆錠劑、膠囊劑、乾糖漿劑、口含錠劑、栓劑等固狀的醫藥製劑（固形製劑）等，但不限於此等。

【0170】　例如，在製造液劑上，在對本發明的化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶適當組合並添加藥學上容許的載體或媒介，具體而言，滅菌水或生理食鹽水、植物油、乳化劑、懸浮劑、界面活性劑、穩定劑、香味劑、賦形劑、載劑（vehicle）、防腐劑、結合劑等醫藥製劑領域通常使用的藥學上容許的添加劑之後，藉由一般認為的製藥實施所要求的單位用量型態予以混合而進行製劑化。又，亦可將製備液劑用的固體狀製劑在投予前加入適當的溶媒，例如滅菌水或生理食鹽水而適時溶解之後，供於投予。

【0171】　如此的液劑，例如，可利用與水或者除其以外的藥學上可容許的液體之無菌性溶液或懸浮液劑的注射劑的形式，非經口地使用。例如，藥學上容許的載體或媒介，具體而言，與滅菌水或生理食鹽水、植物油、乳化劑、懸浮劑、界面活性劑、穩定劑、香味劑、賦形劑、載劑、防腐劑、結合劑等進行適當組合，並以一般所認可之製藥實施所要求之單位用量形態進行混合，藉此進行製劑化。具體而言，作為載體，可舉出輕質無水矽酸、乳糖、結晶纖維素、甘露醇、澱粉、羧甲基纖維素鈣（carmellose calcium）、羧甲基纖維素鈉（carmellose sodium）、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯縮醛二乙基胺基乙酸酯、聚乙烯吡咯啶酮、明膠、中鏈脂肪酸三甘油酯、聚氧乙烯硬化蓖麻油60、白糖、羧甲基纖維素（carboxymethyl cellulose）、玉米澱粉、無機鹽類等。在此等製劑中之有效成分量設為能獲得所指示之範圍的適當容量。

用於注射的無菌組合物，可使用如注射用蒸餾水般的載劑並依循通常的製劑實施而調配。

【0172】　作為注射用的水溶液，例如包含生理食鹽水或其他輔助藥之等張液，可舉出例如D-山梨醇、D-甘露糖、D-甘露醇、氯化鈉，也可併用適當的溶解輔助劑，例如醇，具體而言為乙醇、多元醇，例如丙二醇、聚乙二醇、非離子性界面活性劑，例如聚山梨醇酯80（註冊商標）、HCO-50。

【0173】　作為油性液，可列舉芝麻油、大豆油，可作為溶解輔助劑而與苯甲酸苄酯、苯甲醇併用。又，可摻合緩衝劑，例如磷酸鹽緩衝液、乙酸鈉緩衝液；舒緩劑，例如鹽酸普魯卡因（procaine hydrochloride）；穩定劑，例如苯甲醇、酚；抗氧化劑。所製備之注射液通常被填充至適當的安瓿。

【0174】　例如，在製造固形製劑上，在對本發明的化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶適當組合並添加賦形劑，並進一步根據需要添加結合劑、崩散劑、潤滑劑、著色劑、矯味矯臭劑等的醫藥製劑領域通常使用的藥學上可容許的添加劑後，經由通常方法作為錠劑、散劑、細粒劑、顆粒劑、被覆錠劑、膠囊劑、乾糖漿劑、口含錠劑、栓劑等。

【0175】　此種固形製劑中所使用的藥學上可容許的添加劑，可舉出例如大豆油、牛油、合成甘油酯等的動植物油；流動的石蠟、角鯊烷、固形石蠟等的烴；肉荳蔻酸辛基十二烷酯、肉荳蔻酸異丙酯等的酯油；鯨蠟硬脂醇、二十二醇等的高級醇；矽氧樹脂（silicone resin）；矽酮油；聚氧乙烯脂肪酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯硬化蓖麻油、聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物等的界面活性劑；羥乙基纖維素、聚丙烯酸、羧乙烯聚合物、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啶酮、甲基纖維素等的水溶性高分子；乙醇、異丙醇等的低級醇；甘油、丙二醇、二丙二醇、山梨糖醇等的多價醇；乳糖、乳糖水合物、果糖、蔗糖等的糖；無水矽酸（anhydrous silicic

acid）、矽酸鋁鎂、矽酸鋁等的無機粉體、純水等。

【0176】　作為賦形劑，可舉出例如糖類（例如乳糖、乳糖水合物、果糖、蔗糖等）、糖醇（例如、甘露醇等）、澱粉（玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、小麥澱粉、米澱粉、部分預糊化（alpha）澱粉、預糊化澱粉等）、纖維素（例如、結晶纖維素）、無機鹽（例如、矽酸鈣、無水磷酸氫鈣、沈降碳酸鈣等）等。

【0177】　作為結合劑，可舉出例如聚乙烯醇、聚乙烯醚、甲基纖維素、乙基纖維素、阿拉伯膠（gum arabic）、黃芪膠（tragacanth）、明膠、蟲膠（shellac）、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、聚丙二醇·聚氧乙烯·嵌段聚合物等。

【0178】　作為崩散劑，可舉出例如交聯羧甲基纖維素鈉（croscarmellose sodium）、羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、甲基纖維素、結晶纖維素、月桂基硫酸鈉、聚維酮（povidone）、或聚山梨糖醇等。

【0179】　作為潤滑劑，可舉出例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、蔗糖脂肪酸酯及反丁烯二酸硬脂酸鈉（sodium stearyl fumarate）、硬化油等。

【0180】　作為著色劑為可容許添加至醫藥品之物，作為矯味矯臭劑，可使用可可粉、薄荷腦、芳香粉、薄荷油、龍腦、肉桂皮粉末等。

【0181】　此等的錠劑·顆粒劑也可藉由糖衣、或其他需要適當地披覆。再者，製造糖漿劑、注射用製劑等的液劑時，可於本發明之化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶中，加入pH調整劑、溶解劑、等張化劑等，及根據需要加入助溶劑、穩定化劑等，並依照通常方法進行製劑化。

【0182】　投予較佳為非經口投予，但投予方法不拘於非經口投予。作

為非經口投予，具體而言，可舉出注射劑型、經鼻投予劑型、經肺投予劑型、經皮投予型等。作為注射劑型的例子，可藉由例如靜脈內注射、肌肉內注射、腹腔內注射、皮下注射等以全身或局部投予。

【0183】　又，可依據患者的年齡、症狀而適當選擇投予方法。作為由本發明的方法所製造之含有本發明的化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶之醫藥組成物的投予量，例如，能在每一次每1kg體重0.0001mg至1000mg的範圍內選擇。或者，例如，可在每一患者0.001至100000mg/body的範圍內選擇投予量，但不必受限於此等數值。投予量、投予方法係依據患者的體重、年齡、症狀等而變動，但只要為本發明所屬技術領域中具有通常知識者則能適當選擇。

【0184】　在某一態樣中，本發明的化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶能夠使用於用於Nrf2活化、或者用於Keap1抑制與Nrf2活化。

【0185】　在某一態樣中，本發明的醫藥組成物能夠使用於用於處置或預防，例如Nature Reviews DrugDiscovery, 2019, 18, p295-317所記載之對象中的疾病，更具體而言，對象中之阿茲海默症、帕金森症、杭丁頓氏舞蹈症、Friedreich運動失調症、肌肉萎縮性側索硬化症等的神經退化性疾病；突發性肺纖維化、急性呼呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺病、肺動脈性肺高血壓症、氣喘等的肺疾病；慢性腎臟病、急性腎病變等的腎臟疾病；眼色素層炎（uveitis）、青光眼、老年黃斑部病變等的眼科疾病；非酒精性脂肪肝炎等的肝臟疾病；多發性硬化症、關節風溼、潰瘍性大腸炎等的免疫·發炎性疾病；頭頸部癌（咽頭癌、喉頭癌、舌癌等）、食道癌、胃癌、大腸癌（盲腸癌、結腸癌、直腸癌等）、肺癌（小細胞癌、非小細胞癌等）、甲狀腺癌、乳癌、膽囊癌、胰臟癌、肝臟癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮癌（子宮內膜癌、子宮頸癌等）、睪丸癌、腎細胞癌、

膀胱癌、腎盂·輸尿管癌、惡性黑色素瘤、皮膚癌等的固形癌、白血病（急性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴性白血病等）、惡性淋巴瘤（何杰金氏病、非何杰金氏淋巴瘤等）、多發性骨髓瘤、骨髓增生不良症候群（myelodysplastic syndrome）等的血液及淋巴的癌所例示的細胞增殖性疾病等。

【0186】　本說明書中的「對象」包含哺乳動物，作為哺乳動物較佳為人類。

【0187】　本發明提供一種本發明的化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶與藥學上容許的載體或媒介混合之醫藥組成物。又，本發明提供一種含有本發明的化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶作為有效成分之醫藥組成物的製造方法，前述方法包括將前述結晶與藥學上容許的載體或媒介混合之步驟。

【0188】　本發明提供一種含有本發明的化合物或者其鹽或該等的溶媒合物作為有效成分之醫藥組成物的製造方法，前述方法包括前述化合物或者其鹽或該等的溶媒合物與藥學上容許的載體或媒介混合之步驟。

【0189】　本說明書中，「化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶與藥學上容許的載體或媒介混合」亦包含以下的任一態樣：（a）（1）將化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶、及（2）藥學上容許的載體或媒介中的任一成分依序添加至其他成分的行為、以及（b）同時添加（1）及（2）的行為。又，本說明書中，「化合物或者其鹽或該等的溶媒合物與藥學上容許的載體或媒介混合」亦包含以下的任一態樣：（a'）將（1'）化合物或者其鹽或該等的溶媒合物、及（2'）藥學上容許的載體或媒介中的任一成分依序添加至其他成分的行為、

以及（b’）同時添加（1’）及（2’）的行為。在此「混合」不需要在混合（1）及（2）、或者（1’）及（2’）之際獲得均質的混合物。例如，「混合」亦包含「溶解」、「懸浮」、或「乳化」。

[實施例]

【0190】　以下述的實施例及參考例進一步說明本發明的內容。全部的起始物質及試劑由商業的供應商購入，或使用習知的方法合成。室溫（rt）是指5~35℃。化合物的HPLC純化使用AutoPurification HPLC/MS System（Waters製）、Trilution（gilson製）進行。$^{1}$H-NMR光譜使用Me4Si作為內部標準物質、或不使用而使用MR400 OneNMR probe（400 MHz, Agilent technology）、AVANCE III HD 400 SMART-BBFO probe（400 MHz, Bruker）、ECP400 （400 MHz, JEOL）、AVANCE III HD 400 SMART-BBFO probe（400 MHz, Bruker）、MR400 OneNMR probe（400 MHz, Agilent technology）、或AVANCE NEO 400 iProbe（400 MHz, Bruker）進行測定（s=單峰（singlet）、brs=寬單峰（broad singlet）、d=二重峰（doublet）、t=三重峰（triplet）、q=四重峰（quartet）、dd=雙二重峰（double doublet）、ddd=雙雙二重峰（double double doublet）、dt=雙三重峰（double triplet）、td=參二重峰（triple doublet）、m=多重峰（multiplet））。NMR數據以ppm（parts per million,δ）表示。質譜數據使用島津製作所公司製的附超高速液體層析（Nexera UC或Nexera）單重四極桿質譜儀（LCMS-2020）或者Waters公司製的附Acquity超高速液體層析（UPLC或UPLC I-Class）單重四極桿質譜儀（SQD或SQD2）而獲得。關於滯留時間有2個記載之事項，是顯示其轉動異構物的滯留時間。微波使用InitiatorTM（Biotage製）進行照射。

【0191】　[表1]

| 分析條件 | 裝置 | 使用管柱 | 管柱溫度 | 移動相、梯度 | 流速 (ml/min) | 檢測波長 (PDA total) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A | Nexera/2020 | Ascentis Express C18 2.1mmI.D. x 50mmL, 2.7um | 35℃ | A) 0.05%TFA、$CH_3CN$、 B) 0.05% TFA、$H_2O$ A/B：5/95 to 100/0 (1.5 min) > 100/0 (0.5 min) | 1 | 210-400nm |
| B | Nexera UC/2020 | XSelect CSH C18 2.1mmI.D. x 50mmL, 2.5um | 35℃ | A) 0.1%FA、$CH_3CN$、 B) 0.1% FA、$H_2O$ A/B：5/95 to 100/0 (1.75 min) > 100/0 (1.25 min) | 1 | 210-400nm |
| C | Nexera/2020 | Meteoric Core C18 2.1mmI.D. x 50mmL, 2.7um | 35℃ | A) 0.05%TFA、$CH_3CN$、 B) 0.05% TFA、$H_2O$ A/B：5/95 to 100/0 (1.5 min) > 100/0 (0.5 min) | 1 | 210-400nm |
| D | Acquity SQD/SQD2 | Ascentis Express C18 2.1mmI.D. x 50mmL, 2.7um | 35℃ | A) 0.1%FA、$CH_3CN$、 B) 0.1% FA、$H_2O$ A/B：5/95 to 100/0 (1.0 min) > 100/0 (0.4 min) | 1 | 210-400nm |
| E | Acquity SQD/SQD2 | Ascentis Express C18 2.1mmI.D. x 50mmL, 5um | 35℃ | A) MeOH、 B)10 mM AA、$H_2O$ A/B：5/95 to 100/0 (1.0 min) > 100/0 (0.4 min) | 0.9 | 210-400nm |
| F | Nexera/2020 | Ascentis Express C18 2.1mmI.D. x 50mmL, 2.7um | 35℃ | A) 0.1%FA、$CH_3CN$、 B) 0.1% FA、$H_2O$ A/B：5/95 to 100/0 (1.5 min) > 100/0 (0.5 min) | 1 | 210-400nm |
| G | Nexera/2020 | Meteoric Core C18 2.1mmI.D. x 50mmL, 2.7um | 35℃ | A) 0.1%FA、$CH_3CN$、 B) 0.1% FA、$H_2O$ A/B：5/95 to 100/0 (1.5 min) > 100/0 (0.5 min) | 1 | 210-400nm |
| H | Nexera/2020 | Speed Core C18 2.1mmI.D. x 50mmL, 2.7um | 35℃ | A) 0.1%FA、$CH_3CN$、 B) 0.1% FA、$H_2O$ A/B：5/95 to 100/0 (1.5 min) > 100/0 (0.5 min) | 1 | 210-400nm |
| I | Nexera/2020 | Kinetex 1.7u C18 2.1mmI.D. x 50mmL, 1.7um | 35℃ | A) 0.05%TFA、$CH_3CN$、 B) 0.05% TFA、$H_2O$ A/B：5/95 to 0/100 (1.5 min) > 0/100 (0.5 min) | 1 | 210-400nm |
| J | Nexera/2020 | Ascentis Express C18 2.1mmI.D. x 50mmL, 5um | 35℃ | A) 0.1%FA、$CH_3CN$、 B) 0.1% FA、$H_2O$ A/B：5/95 to 100/0 (4.5 min) > 100/0 (0.5 min) | 1 | 210-400nm |
| K | Shimadzu LCMS-2020 | Shim-pack XR-ODS 3mmx5cm | 40℃ | A)0.05%TFA、$CH_3CN$、 B)0.05%TFA、$H_2O$ A/B：5/95 to 100/0 (2.2 min) > 100/0 (1.0 min) | 1 | 220+4nm |
| L | Shimadzu LCMS-2020 | Shim-pack XR-ODS 2.2um 3mmx5cm | 40℃ | A)0.05%TFA、$CH_3CN$、 B)0.05%TFA、$H_2O$ A/B：5/95 to 100/0 (1.2 min) > 100/0 (1.0 min) | 1 | 254+4nm |

〔0192〕 實施例1化合物的合成

＜實施例1-1＞

化合物A

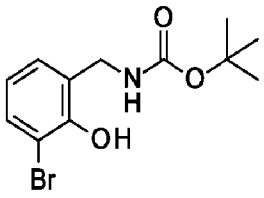
4-[3-（4-溴-2,6-二氯苯甲醯基）-2,4-二氫-1,3-苯并噁吩-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯

第一步驟

化合物A1

N-[（3-溴-2-羥基苯基）甲基]胺甲酸三級丁酯

[化9]



將3-溴-2-羥基苯甲醛（5.00 g、24.9 mmol）及胺甲酸三級丁酯（8.74 g、74.6 mmol）的乙腈（35.0 mL）溶液冷卻至0℃。於反應液加入三乙基矽烷（11.9 mL、74.6 mmol）及三氟乙酸（3.81 mL、49.7 mmol）。在35℃下攪拌5小時之後，冷卻至室溫。在室溫下攪拌15小時之後，於反應液加入水並攪拌1小時之後，進一步加入水，攪拌30分鐘。過濾反應液，以乙腈/水（1/2）清洗。進一步以庚烷清洗，減壓下進行乾燥以獲得標題化合物（88%，6.60 g）。

LCMS: m/z 300[M-H]$^-$

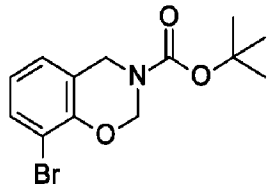
HPLC滯留時間：1.16分（分析條件F）

【0193】　第二步驟

化合物A2

8-溴-2,4-二氫-1,3-苯并噁啡-3-羧酸三級丁酯（tert-butyl 8-bromo-2,4-dihydro-1,3-benzoxazine-3-carboxylate）

[化10]



於N-[（3-溴-2-羥基苯基）甲基]胺甲酸三級丁酯（5.00 g、16.6 mol）的乙腈（30.0 mL）溶液加入36%甲醛水溶液（5.06 mL、66.2 mmol）及甲酸（5.08 mL、132 mmol），於56℃下攪拌7小時。將反應液冷卻至25℃，加入水，攪拌30分鐘。進一步加入水，攪拌30分鐘。過濾反應液，以乙腈/水（1/2）清洗。減壓下進行乾燥以獲得標題化合物（81%，4.20 g）。

LCMS: m/z 214[M-Boc+H]$^+$

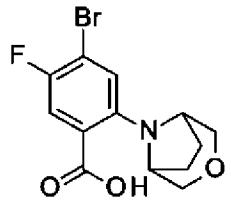
HPLC滯留時間：1.31分（分析條件F）

【0194】　第三步驟

化合物A3

4-溴-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸

[化 11]



於 4-溴-2,5-二氟苯甲酸（3.00 g、12.7 mmol）及 3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽（2.46 g、16.5 mmol）的四氫呋喃（6.00 mL）溶液之懸浮液，在室溫

下歷經 12 分鐘加入 1M（雙三甲基矽基）醯胺化鋰的四氫呋喃溶液（50.6 mL、50.6 mmol）。將反應液在室溫下攪拌 5.5 小時之後，在室溫下靜置 15 小時。於反應液加入 2M 鹽酸，以乙酸乙酯進行萃取。接著以乙酸乙酯萃取水層，合併 2 個有機層並以 20%氯化銨水溶液及 15%氯化鈉水溶液清洗。將經清洗的有機層濃縮以獲得作為粗生成物的標題化合物。

LCMS: m/z 330[M+H]+

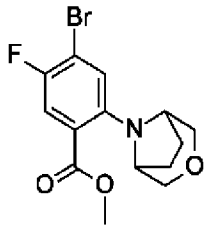
HPLC 滯留時間：0.61 分（分析條件 D）

【0195】　第四步驟

化合物A4

4-溴-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯

[化12]




於4-溴-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸（4.18 g、12.7 mmol）的N,N-二甲基甲醯胺（21.0 mL）溶液加入碳酸鉀（2.10 g、15.2 mmol）及碘甲烷（1.58 mL、25.3 mmol），於室溫下攪拌30分鐘。於反應液加入20%氯化銨水溶液及水，以乙酸乙酯進行萃取。以20%氯化銨水溶液清洗有機層，進行濃縮。於所獲得的粗生成物加入甲醇，加熱至60°C之後，冷卻至室溫，攪拌30分鐘。加入水，並攪拌1小時之後，進一步加入水，攪拌30分鐘。過濾之後，以甲醇/水（1/1）清洗所獲得的固體，減壓下進行乾燥以獲得標題化合物（55%，2.38 g）。

LCMS: m/z 344[M+H]$^+$

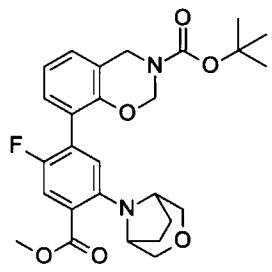
HPLC滯留時間：1.18分（分析條件F）

【0196】　第五步驟

化合物A5

8-[2-氟-4-甲氧基羰基-5-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁吩-3-羧酸三級丁酯

[化13]



將4-溴-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯（1.21 g、3.50 mmol）的四氫呋喃（5.30 mL）溶液冷卻至-10℃。加入2M異丙基氯化鎂-四氫呋喃溶液（1.91 mL、3.82 mmol），攪拌1小時。於反應液加入2M氯化鋅（II）-2-甲基四氫呋喃溶液（0.955 mL、1.91 mmol）。於反應液加入8-溴-2,4-二氫-1,3-苯并噁吩-3-羧酸三級丁酯（1.00 g、3.18 mmol）及SPhos Pd G3（0.0250 g、0.0320 mmol），升溫至45℃，攪拌90分鐘。冷卻至室溫，加入乙酸乙酯及氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。以N-乙醯半胱胺酸水溶液及氯化鈉水溶液清洗有機層，藉由濃縮獲得粗生成物。於所獲得的粗生成物加入乙醇，升溫至80℃並溶解。冷卻至室溫。加入庚烷，冷卻至0℃。過濾並以乙醇/庚烷（1/2）清洗所獲得的固體，減壓下進行乾燥以獲得標題化合物（73%，1.16 g）。

LCMS: m/z 499[M+H]$^+$

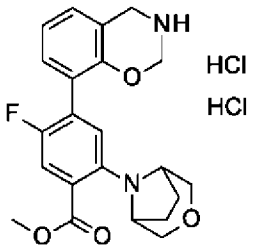
HPLC滯留時間：1.40分（分析條件F）

【0197】　第六步驟

化合物A6

4-（3,4-二氫-2H-1,3-苯并噁呻-8-基）-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯二鹽酸鹽

[化14]




於 8-[2-氟-4-甲氧基羰基-5-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁呻-3-羧酸三級丁酯（10.0 g、20.1 mmol）的乙腈（100 mL）加入 4M 鹽酸乙酸乙酯溶液（25.1 mL、100 mmol），於室溫下攪拌 2 小時。藉由過濾獲得作為結晶的標題化合物（76%、7.16 g）。

LCMS: m/z 399[M+H]$^+$

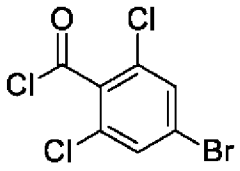
HPLC滯留時間：0.75分（分析條件F）

【0198】　第七步驟

化合物A7

4-溴-2,6-二氯苯甲醯氯

[化15]



於 4-溴-2,6-二氯苯甲酸（45.5 g、169 mmol）的甲苯（241 mL）溶液加入亞硫醯氯（thionyl chloride）（24.5 mL、337 mmol）及 N,N-二甲基甲醯胺（0.261 mL、3.37 mmol），於 70℃下攪拌 7 小時。將反應液冷卻至室溫，濃縮並以矽膠柱層析（己烷/乙酸乙酯）純化所獲得的殘渣，獲得標題化合物（99%，48.0 g）。

HPLC 滯留時間：1.48 分（分析條件 F）

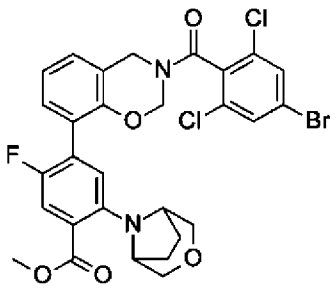
$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (s, 2H)

【0199】　第八步驟

化合物A

4-[3-（4-溴-2,6-二氯苯甲醯基）-2,4-二氫-1,3-苯并噁呯-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯

[化16]



於4-（3,4-二氫-2H-1,3-苯并噁呯-8-基）-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯二鹽酸鹽（9.22 g、19.6 mmol）的甲苯（92.0 mL）溶液加入4-溴-2,6-二氯苯甲醯氯（7.33 g、25.4 mmol）及吡啶（11.1 mL、137 mmol），於70℃下攪拌12小時。於反應液加入乙酸乙酯及1M鹽酸進行萃取，以50%飽和碳酸氫鈉水溶液及50%飽和氯化鈉水溶液清洗有機層，以無水硫酸鎂進行乾燥。濃縮後，以己烷研製所獲得的殘渣而獲得標題化合物（48%，6.06 g）。

LCMS: m/z 649[M+H]$^+$

HPLC滯留時間：1.42分（分析條件F）

【0200】　＜實施例1-2＞

化合物B

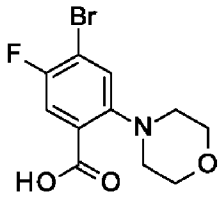
4-[3-（4-溴-2,6-二氯苯甲醯基）-2,4-二氫-1,3-苯并噁吡-8-基]-5-氟-2-嗎福林-4-基苯甲酸甲酯

第一步驟

化合物 B1

4-溴-5-氟-2-嗎福林-4-基苯甲酸

[化 17]




於4-溴-2,5-二氟苯甲酸(950 mg、4.01 mmol)加入嗎福林(6.98 g、80.0 mmol)，於 100℃下攪拌 24 小時。於反應液加入乙酸乙酯與鹽酸，進行萃取之後，以飽和食鹽水清洗。濃縮有機層，獲得標題化合物（98%，1.20 g）。

LCMS: m/z 304$[M+H]^+$

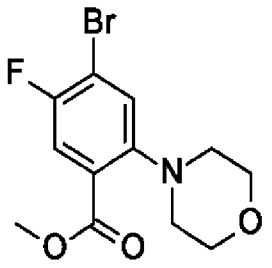
HPLC滯留時間：0.77分（分析條件H）

【0201】　第二步驟

化合物B2

4-溴-5-氟-2-嗎福林-4-基苯甲酸甲酯

[化18]



於4-溴-5-氟-2-嗎福林-4-基苯甲酸（400 mg、1.32 mmol）的二氯甲烷（5.00 mL）-甲醇（1.00 mL）溶液加入2M三甲基矽基重氮甲烷-己烷溶液（1.32 mL、2.63mmol），於室溫下攪拌30分鐘。於反應液加入乙酸，濃縮反應液之後，以矽膠層析（己烷/乙酸乙酯）純化反應混合物，獲得標題化合物（81%，341 mg）。

LCMS: m/z 318[M+H]$^+$

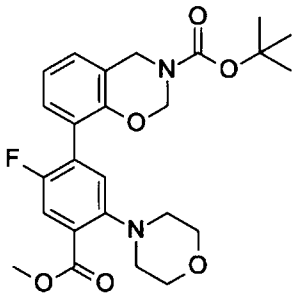
HPLC滯留時間：1.10分（分析條件H）

【0202】　第三步驟

化合物B3

8-（2-氟-4-甲氧基羰基-5-嗎福林-4-基苯基）-2,4-二氫-1,3-苯并噁呯-3-羧酸三級丁酯

[化 19]



將 4-溴-5-氟-2-嗎福林-4-基苯甲酸甲酯（2.95 g、9.28 mmol）、雙聯頻那醇硼酸酯（bis（pinacolato）diboron）（2.78 g、11.0 mmol）、乙酸鉀（2.48 g、25.3 mmol）、1,1'-雙（二苯基膦）二茂鐵-二氯化鈀（II）二氯甲烷複合物（0.344 g、

0.422 mmol）的 1,4-二噁烷（16.9 mL）溶液於 90℃下攪拌 5 小時。將反應液冷卻至室溫，加入 8-溴-2,4-二氫-1,3-苯并噁呯-3-羧酸三級丁酯（2.65 g、8.43 mmol）、1,1'-雙（二苯基膦）二茂鐵-二氯化鈀（II）二氯甲烷複合物（0.344 g、0.422 mmol）、碳酸鉀（3.50 g、25.3 mmol）、水（4.22 mL），於 90℃下攪拌 3 小時。將反應液冷卻至室溫，加入水與乙酸乙酯，以矽藻土過濾。以食鹽水清洗有機層，進行乾燥、濃縮。以矽膠層析（己烷/乙酸乙酯）純化所獲得的殘渣，獲得標題化合物（91%，3.63 g）。

LCMS: m/z 473$[M+H]^+$

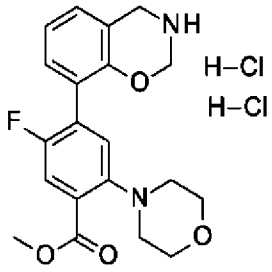
HPLC滯留時間：1.34分（分析條件F）

【0203】　第四步驟

化合物B4

4-（3,4-二氫-2H-1,3-苯并噁呯-8-基）-5-氟-2-嗎福林-4-基苯甲酸甲酯二鹽酸鹽

[化 20]




於 8-（2-氟-4-甲氧基羰基-5-嗎福林-4-基苯基）-2,4-二氫-1,3-苯并噁呯-3-羧酸三級丁酯（100 mg、0.212 mmol）的二氯甲烷（1.058 mL）溶液加入 4M 鹽酸 1,4-二噁烷溶液（0.794 mL、3.17 mmol），於室溫下攪拌 2 小時。濃縮反應液，以獲得作為粗生成物的標題化合物。

LCMS: m/z 373[M+H]$^+$

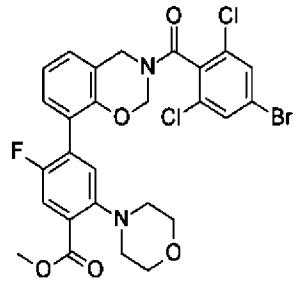
HPLC滯留時間：0.49分（分析條件D）

【0204】　第五步驟

化合物B

4-[3-（4-溴-2,6-二氯苯甲醯基）-2,4-二氫-1,3-苯并噁唄-8-基]-5-氟-2-嗎福林-4-基苯甲酸甲酯

[化21]



將 4-（3,4-二氫-2H-1,3-苯并噁唄-8-基）-5-氟-2-嗎福林-4-基苯甲酸甲酯二鹽酸鹽（141 mg、0.317 mmol）與 4-溴-2,6-二氯苯甲醯氯（137 mg、0.476 mmol）的二氯甲烷（1.585 mL）溶液冷卻至 0°C。加入 N,N-二異丙基乙胺（0.166 mL、0.951 mmol），於室溫下攪拌 3 小時。於反應液加入乙醇胺，以逆相管柱層析（乙腈/水、0.1%甲酸）進行純化，獲得標題化合物（56%，110 mg）。

LCMS: m/z 623[M+H]$^+$

HPLC滯留時間：1.37分（分析條件F）

【0205】　＜實施例1-3＞

化合物1

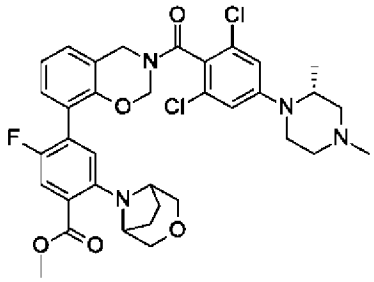
4-[3-[2,6-二氯-4-[（2R）-2,4-二甲基哌唄-1-基]苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁唄-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸

第一步驟

化合物 1-1

4-[3-[2,6-二氯-4-[（2R）-2,4-二甲基哌啡-1-基]苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁啡-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯

[化 22]



將化合物 A（20.2 g、31.1 mmol）、（3R）-1,3-二甲基哌啡（（3R）-1,3-dimethyl piperazine）（4.61 g、40.4 mmol）、rac-BINAP Pd G4（938 mg、0.932 mmol）及碳酸銫（30.4 g、93.0 mmol）的 1,4-二噁烷（202 mL）溶液於 80°C下攪拌 7.5 小時。追加（3R）-1,3-二甲基哌啡（2.48 g、21.7 mmol），將反應液於 100°C下攪拌 49 小時。以矽藻土過濾反應液，以乙酸乙酯清洗。以 15%氯化鈉水溶液清洗濾液，藉由濃縮有機層並以矽膠柱層析（己烷/乙酸乙酯/甲醇）純化所獲得的殘渣，獲得標題化合物（75%，15.9 g）。

LCMS: m/z 683$[M+H]^+$

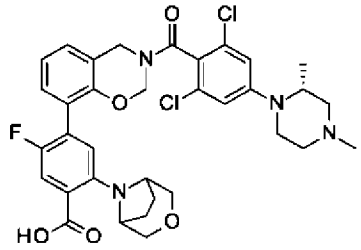
HPLC滯留時間：0.89分（分析條件F）

【0206】　第二步驟

化合物1

4-[3-[2,6-二氯-4-[（2R）-2,4-二甲基哌啡-1-基]苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁啡-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸

[化 23]



於 4-[3-[2,6-二氯-4-[（2R）-2,4-二甲基哌啡-1-基]苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁啡-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯（18.6 g、27.2 mmol）的 1-甲基吡咯啶-2-酮（186 mL）溶液加入 8M 氫氧化鉀水溶液（11.9 mL、95.0 mmol），於 60℃下攪拌 2 小時。於反應液加入甲酸水溶液，以逆相管柱層析（乙腈/水、0.1%甲酸）進行純化，獲得標題化合物（85%，15.4 g）。

LCMS: m/z 669[M+H]$^+$

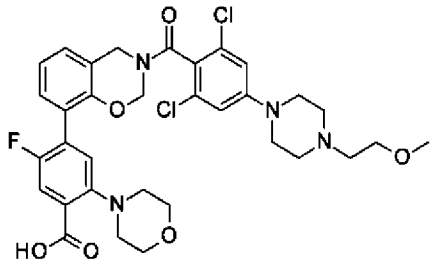
HPLC滯留時間：0.99分、1.04分（分析條件B）

【0207】　＜實施例1-4＞

化合物2

4-[3-[2,6-二氯-4-[4-（2-甲氧基乙基）哌啡-1-基]苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁啡-8-基]-5-氟-2-嗎福林-4-基苯甲酸

[化 24]



將化合物 B（1.72 g、2.76 mmol）及 1-（2-甲氧基乙基）哌啡（0.818 ml、5.51 mmol）、[2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-聯萘]二氯鈀(II)(65.0 mg、0.0810 mmol)、碳酸銫（2.69 g、8.27 mmol）的甲苯（15.0 mL）溶液於 95℃下加熱 2 小時。將

反應液冷卻至室溫，濃縮溶媒。加入二甲亞碸（5.00 mL）、1,4-二噁烷（5.00 mL）及 5M 氫氧化鈉水溶液（2.76 mL、13.8 mmol），於 90°C下攪拌 1 小時。濃縮反應液並去除 1,4-二噁烷，加入甲酸，以逆相管柱層析（乙腈/水、0.1%甲酸）純化反應混合物，獲得標題化合物（67%，1.24 g）。

LCMS: m/z 673[M+H]$^+$

HPLC滯留時間：0.77分、0.82分（分析條件A）

【0208】　＜實施例1-5＞

化合物3

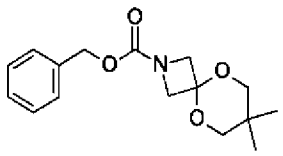
4-[3-[2,6-二氯-4-（7,7-二甲基-5,9-二氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基）苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁吡-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸

第一步驟

化合物 3-1

7,7-二甲基-5,9-二氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸苄酯

[化 25]



於 3-側氧基吖咀-1-羧酸苄酯（15.0 g、73.1 mmol）的乙腈（300 mL）溶液加入 2,2-二甲基-1,3-丙二醇（14.5 ml、146 mmol）及三氟甲磺酸三甲基矽烷基酯（6.60 ml、36.5 mmol），於 70°C下攪拌 7 小時。將反應液冷卻至室溫，進行濃縮。將所獲得的殘渣溶解於乙酸乙酯，以 5%碳酸氫鈉水溶液及 15%氯化鈉水溶

液清洗之後，以硫酸鎂乾燥有機層，進行濃縮。以矽膠柱層析（己烷/乙酸乙酯）純化所獲得的殘渣，獲得標題化合物（84%，17.9 g）。

LCMS: m/z 292[M+H]$^+$

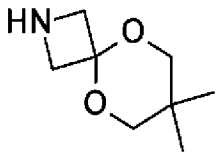
HPLC滯留時間：1．15分（分析條件F）

【0209】　第二步驟

化合物3-2

7,7-二甲基-5,9-二氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷

[化 26]



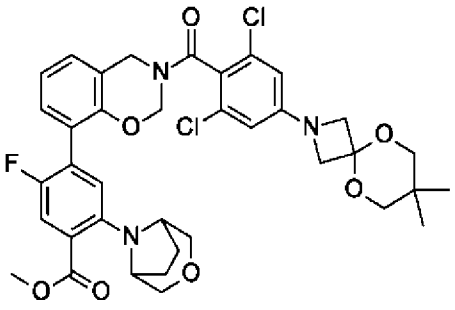
於 7,7-二甲基-5,9-二氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-羧酸苄酯（3.63 g、12.5 mmol）的 1,4-二噁烷（36.3 mL）溶液加入 20%氫氧化鈀（palladium hydroxide）-活性碳（含水）（306 mg、0.436 mmol），在氫氣氣氛下攪拌 14 小時。以矽藻土過濾反應液，以 1,4-二噁烷清洗，進行濃縮以獲得作為 1,4-二噁烷溶液的粗生成物之標題化合物。

【0210】　第三步驟

化合物3-3

4-[3-[2,6-二氯-4-（7,7-二甲基-5,9-二氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基）苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁吡-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯

[化 27]



將化合物 A（4.40 g、6.77 mmol）、6.58 wt% 7,7-二甲基-5,9-二氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-1,4-二噁烷溶液（21.0 g、8.80 mmol）、碳酸銫（6.61 g、20.3 mmol）以及 rac-BINAP Pd G4（204 mg、0.203 mmol）的 1,4-二噁烷溶液（30.8 mL）於 60°C下攪拌 4.5 小時。以矽藻土過濾反應液，以乙酸乙酯清洗。以 15%氯化鈉水溶液清洗濾液之後進行萃取。以硫酸鈉乾燥有機層，進行濃縮。於所獲得的殘渣加入乙酸乙酯及己烷，藉由研製定量獲得標題化合物（4.96 g）。

LCMS: m/z 726[M+H]$^+$

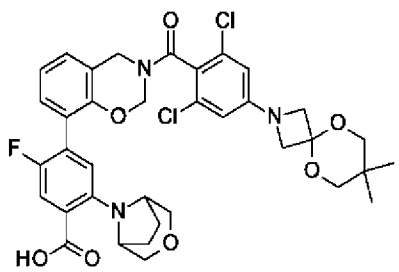
HPLC滯留時間：1.48分（分析條件F）

【0211】　第四步驟

化合物3

4-[3-[2,6-二氯-4-（7,7-二甲基-5,9-二氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基）苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁吡-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸

[化 28]



於 4-[3-[2,6-二氯-4-（7,7-二甲基-5,9-二氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基）苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁吡-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯（12.8 g、17.6 mmol）的四氫呋喃（32.0 mL）及甲醇（32.0 mL）溶液加入 8M 氫氧化鉀水溶液（6.61 mL、52.8 mmol），於 50℃下攪拌 3 小時。將反應液冷卻至室溫，加入 1M 鹽酸，加入水並以乙酸乙酯進行萃取。以 3%N-乙醯半胱胺酸水溶液及 15%氯化鈉水溶液清洗有機層，以硫酸鈉乾燥，進行濃縮。於殘渣加入乙醇，於 60℃下加熱之後，加入水並冷卻至室溫。進一步加入水，濾取所獲得的固體，以乙醇/水（1/6）清洗，獲得標題化合物（88%，11.0 g）。

LCMS: m/z 712[M+H]$^+$

HPLC滯留時間：1.68、1.72分（分析條件B）

【0212】　＜實施例1-6＞

化合物4

4-[3-[2,6-二氯-4-（6-甲氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基）苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁吡-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸

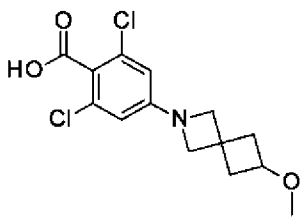
合成法 A

第一步驟

化合物 4-1

2,6-二氯-4-（6-甲氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基）苯甲酸

[化 29]



於 4-溴-2,6-二氯苯甲酸（1.28 g、4.74 mmol）、6-甲氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷鹽酸鹽（1.55 g、9.48 mmol）、Xantphos（137 mg、0.237 mmol）、氯化烯丙基鈀（II）（二聚物）（87.0 mg、0.237 mmol）、及 trans,trans-1,5-二苯基-1,4-戊二烯-3-酮（56.0 mg、0.237 mmol）的 1,3-二甲基-2-咪唑啶酮（23.7 mL）溶液滴加 1M 雙（三甲基矽基）醯胺鈉四氫呋喃溶液（19.0 mL、19.0 mmol）。將反應混合物於室溫下攪拌 17 小時之後，加入甲酸水溶液與二甲亞碸並以逆相管柱層析（乙腈/水、0.1% 甲酸）純化，獲得標題化合物（84%，1.26 g）。

LCMS: m/z 316[M+H]$^+$

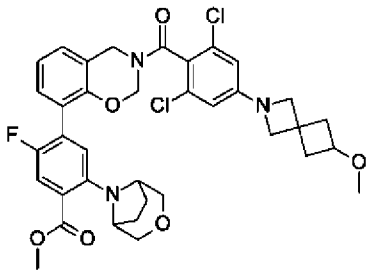
HPLC滯留時間：1.01分（分析條件F）

【0213】　第二步驟

化合物4-2

4-[3-[2,6-二氯-4-（6-甲氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基）苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁吩-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯

[化30]



於 2,6-二氯-4-（6-甲氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基）苯甲酸（698 mg、2.21 mmol）的乙酸乙酯（14.0 mL）溶液加入 Ghosez 試劑（0.350 mL、2.65 mmol）。於室溫下攪拌 30 分鐘。於反應混合物加入 4-甲機嗎福林（1.54 mL、14.1 mmol）與 4-（3,4-二氫-2H-1,3-苯并噁吩-8-基）-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯二鹽酸鹽（944 mg、2.01 mmol）。將反應混合物於 50°C下攪拌

整夜之後，將溶液冷卻至室溫，加入 0.5M 硫酸，以乙酸乙酯進行萃取。以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗有機層，進行濃縮而獲得標題化合物的粗生成物。

LCMS: m/z 696[M+H]$^+$

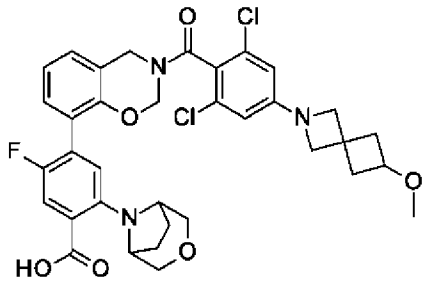
HPLC滯留時間：3.22分（分析條件J）

【0214】　第三步驟

化合物4

4-[3-[2,6-二氯-4-（6-甲氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基）苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁吩-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸

[化31]



將 4-[3-[2,6-二氯-4-（6-甲氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基）苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁吩-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯（196 mg、0.281 mmol）及 8M 氫氧化鉀水溶液（0.352 mL、2.81 mmol）的四氫呋喃（0.471 mL）與乙醇（1.57 mL）的溶液在 60°C下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至室溫之後，加入甲酸水溶液與二甲亞碸並以逆相管柱層析（乙腈/水、0.1%甲酸）純化，獲得標題化合物（95%，183 mg）。

LCMS: m/z 682[M+H]$^+$

HPLC滯留時間：1.58分、1.61分（分析條件B）

【0215】　＜實施例1-7＞

化合物4

4-[3-[2,6-二氯-4-（6-甲氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基）苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁吩-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸

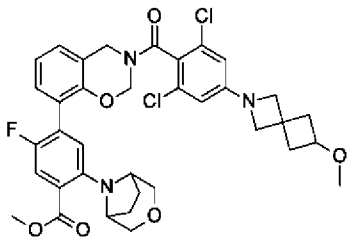
合成法 B

第一步驟

化合物 4-2

4-[3-[2,6-二氯-4-（6-甲氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基）苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁吩-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯

[化 32]



將化合物 A（12.0 g、18.5 mmol）、6-甲氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷 鹽酸鹽（4.53 g、27.7 mmol）、rac-BINAP（1.15 g、1.85 mmol）、參（二亞苄基丙酮）二鈀（0）（Tris（dibenzylideneacetone）dipalladium（0））（846 mg、0.923 mmol）及碳酸銫（30.1 g、92.0 mmol）的 1-甲基吡咯啶-2-酮（84.0 mL）及水（8.39 mL）溶液於 100°C下攪拌 3 小時。將反應液冷卻至室溫，加入乙酸乙酯及水，進行萃取。以 N-乙醯半胱胺酸水溶液及氯化鈉水溶液清洗有機層，以硫酸鎂乾燥時進行濃縮，以矽膠柱層析（己烷/乙酸乙酯）純化所獲得的殘渣，獲得作為乙酸乙酯的混合物之標題化合物（12.6 g）。

LCMS: m/z 696[M+H]$^+$

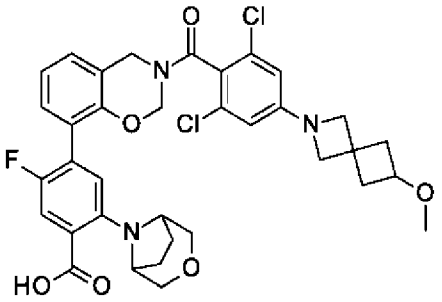
HPLC滯留時間：3.22分（分析條件J）

【0216】　第二步驟

化合物4

4-[3-[2,6-二氯-4-（6-甲氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基）苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁唄-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸

[化 33]



於 4-[3-[2,6-二氯-4-（6-甲氧基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基）苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁唄-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯（12.3 g、17.6 mmol）的四氫呋喃（22.0 mL）/乙醇（22.0 mL）溶液加入 8M 氫氧化鉀水溶液（11.0 mL、88.0 mmol），於 60°C下攪拌 2 小時半。將反應液冷卻至室溫，加入 0.5M 鹽酸及水，進行攪拌。濾取所獲得的固體，以水清洗之後，減壓下進行乾燥。於所獲得的固體加入乙醇/水（1/9）溶液，使用-80°C冷凍庫凍結溶液之後，進行凍乾以獲得標題化合物（91%，10.9 g）。

LCMS: m/z 682[M+H]$^+$

HPLC滯留時間：1.58分、1.61分（分析條件B）

【0217】　＜實施例1-8＞

化合物5

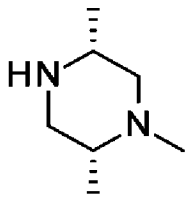
4-[3-[2-氯-4-[（2R,5R）-2,4,5-三甲基哌唄-1-基]苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁唄-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸

第一步驟

化合物 5-1

（2R,5R）-1，2，5-三甲基哌啡

[化 34]



於（2R,5R）-1,2,5-三甲基哌啡二鹽酸鹽（10.3 g、51.0 mmol）的四氫呋喃（49.6 mL）溶液加入50%氫氧化鉀水溶液（11.4 g、102 mmol），於室溫下攪拌之後，進行過濾，以四氫呋喃清洗。濃縮濾液，獲得標題化合物的四氫呋喃溶液。

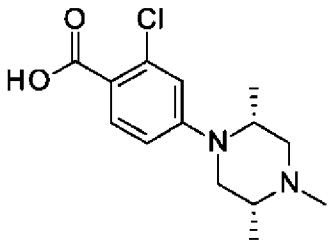
$^{1}$H-NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ: 5.75 (1H, s), 2.78-2.68 (2H, m), 2.56 (1H, dd, J = 12.0, 4.6 Hz), 2.39-2.36 (1H, m), 2.19 (1H, dd, J = 11.0, 3.4 Hz), 2.13-2.09 (4H, m), 0.99 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.91 (3H, d, J = 6.6 Hz).

【0218】　第二步驟

化合物5-2

2-氯-4-[（2R,5R）-2,4,5-三甲基哌啡-1-基]苯甲酸

[化 35]



於（2R,5R）-1,2,5-三甲基哌啡（1.63 g、12.7 mmol）的四氫呋喃（18.4 mL）溶液加入三級丁醇鈉（2.78 g、28.9 mmol）。加入 4-溴-2-氯苯甲酸（2.00 g、8.49

mmol）及 rac-BINAP（0.264 g、0.425 mmol）的 4-甲基四氫哌喃（6.00 mL）溶液。於另一容器中，在氯化烯丙基鈀（II）（二聚物）（0.0780 g、0.212 mmol）及 rac-BINAP（0.264 g、0.425 mmol）加入 4-甲基四氫哌喃（4.00 mL），攪拌 30 分鐘。加入所製備的上述溶液，於 90℃下攪拌 2 小時。將反應液冷卻至室溫之後，加入 N-乙醯半胱胺酸水溶液，於 45℃下攪拌 3 小時。加入 6M 鹽酸及 4-甲基四氫哌喃，進行反萃取。於水層加入乙酸乙酯，加入 8M 氫氧化鈉水溶液進行反萃取。於所獲得的水層加入硫酸銨之後，以四氫呋喃進行萃取。濃縮有機層，加入三氟乙醇，加熱至 75℃。加入乙腈，並於 75℃下攪拌。冷卻至 25℃，濾取所獲得的固體，以乙腈清洗之後，減壓下進行乾燥以獲得標題化合物（60%，1.22 g）。

LCMS: m/z 283[M+H]$^+$

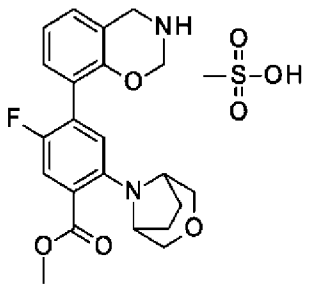
HPLC滯留時間：0.33分（分析條件E）

【0219】　第三步驟

化合物5-3

4-（3,4-二氫-2H-1,3-苯并噁唄-8-基）-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯甲磺酸鹽

[化 36]



於8-[2-氟-4-甲氧基羰基-5-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯基]-2,4-

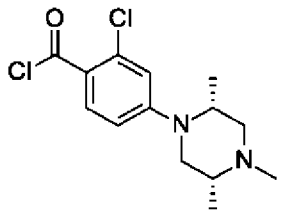
二氫-1,3-苯并噁吡-3-羧酸三級丁酯（7.04 g、14.1 mmol）的乙腈（28.1 mL）溶液加入甲磺酸（4.58 mL、70.6 mmol），於室溫下攪拌2小時以獲得標題化合物的乙腈溶液。

【0220】　第四步驟

化合物5-4

2-氯-4-[（2R,5R）-2,4,5-三甲基哌吡-1-基]苯甲醯基氯

[化 37]



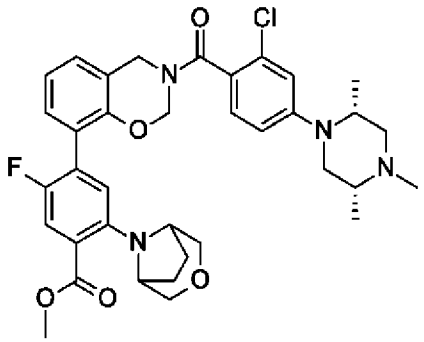
於2-氯-4-[（2R,5R）-2,4,5-三甲基哌吡-1-基]苯甲酸（4.99 g、16.9 mmol）及乙腈（42.2 mL）的混合物加入Ghosez試劑（3.97 mL、28.8 mmol），於室溫下攪拌1小時。加入甲磺酸（1.19 mL、18.3 mmol）。獲得標題化合物的乙腈溶液。

【0221】　第五步驟

化合物5-5

4-[3-[2-氯-4-[（2R,5R）-2,4,5-三甲基哌吡-1-基]苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁吡-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯

[化 38]



第四步驟所獲得的 2-氯-4-[（2R,5R）-2,4,5-三甲基哌啡-1-基]苯甲醯基氯的乙腈溶液加入第三步驟所獲得的 4-（3,4-二氫-2H-1,3-苯并噁啡-8-基）-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯甲磺酸鹽的乙腈溶液。加入 N,N-二異丙基乙胺（16.0 mL、92.0 mmol），於 25℃下攪拌 1 小時。於反應液加入乙酸乙酯與水之後，加入水、15%氯化鈉水溶液、8M 氫氧化鈉水溶液、1M 鹽酸，進行萃取以濃縮所獲得的有機層。於所獲得的殘渣加入 1M 鹽酸及乙酸乙酯，進行反萃取，於所獲得的水層加入 8M 氫氧化鈉水溶液及 2M 鹽酸，以 4-甲基四氫哌喃進行萃取。以 15%氯化鈉水溶液清洗有機層，進行濃縮，減壓下進行乾燥以獲得標題化合物（69%，8.99 g）。

LCMS: m/z 663[M+H]$^+$

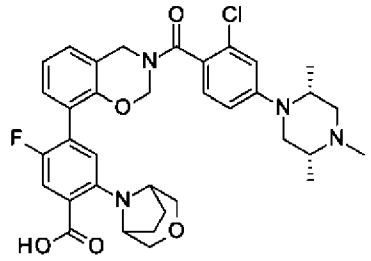
HPLC滯留時間：0.86分（分析條件F）

【0222】　第六步驟

化合物5

4-[3-[2-氯-4-[（2R,5R）-2,4,5-三甲基哌啡-1-基]苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁啡-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸

[化 39]



於 4-[3-[2-氯-4-[（2R,5R）-2,4,5-三甲基哌啡-1-基]苯甲醯基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁啡-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯（5.74 g、8.66 mmol）加入四氫呋喃（29.3 mL）、4-甲基四氫哌嗪（1.38 mL）及甲醇（8.61 mL），加入 50%氫氧化鉀水溶液（1.93 mL、26.0 mmol），於 25℃下攪拌 3 小時。於反應液加入水及環戊基甲醚，進行反萃取。於所獲得的水層加入 6M 鹽酸，以乙酸乙酯清洗。於水層加入 2-丁酮及 8M 氫氧化鈉，加入氯化鈉。以 2-丁酮萃取，濃縮所獲得的有機層，進行過濾，以 2-丁酮清洗。濃縮所獲得的濾液與洗液，加入丙酮。於所獲得的溶液加入水，於 25℃下攪拌。濾取所獲得的固體，以水清洗。藉由乾燥以獲得標題化合物（83%，4.67 g）。

LCMS: m/z 649[M+H]$^+$

HPLC滯留時間：1.13分（分析條件B）

【0223】　＜實施例1-9＞

化合物6

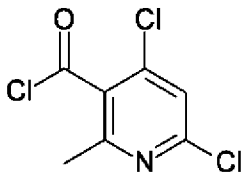
4-[3-[4-氯-6-（7,7-二甲基-5,9-二氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基）-2-甲基吡啶-3-羰基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁啡-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸

第一步驟

化合物 6-1

4,6-二氯-2-甲基吡啶-3-羰醯氯（4,6-dichloro-2-methylpyridine-3-carbonyl chloride）

[化 40]



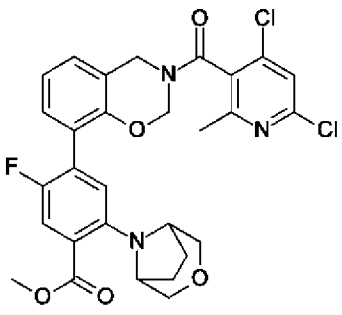
於4,6-二氯-2-甲基菸鹼酸（10.0 g、48.5 mmol）的二氯甲烷（194 mL）懸浮溶液加入草醯氯（5.00 mL、58.2 mmol）與N,N-二甲基甲醯胺（0.0380 mL、0.485 mmol），於室溫下攪拌17小時。於反應液以追加加入草醯氯（5.00 mL、58.2 mmol），於室溫下攪拌3小時。濃縮反應液，以獲得作為粗生成物的標題化合物。

【0224】　第二步驟

化合物6-2

4-[3-（4,6-二氯-2-甲基吡啶-3-羰基）-2,4-二氫-1,3-苯并噁呯-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯

[化 41]



使用 4-（3,4-二氫-2H-1,3-苯并噁呯-8-基）-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯二鹽酸鹽及 4,6-二氯-2-甲基吡啶-3-羰醯氯，藉由與化合

物 B、第五步驟同樣的操作獲得標題化合物。然而，使用 4-甲基嗎福林替代 N,N-二異丙基乙胺。

LCMS: m/z 586[M+H]$^+$

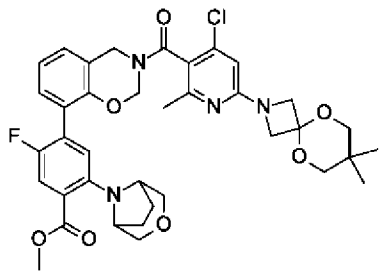
HPLC滯留時間：1.30分（分析條件F）

【0225】　第三步驟

化合物6-3

4-[3-[4-氯-6-（7,7-二甲基-5,9-二氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基）-2-甲基吡啶-3-羰基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁呯-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯

[化 42]



將 4-[3-（4,6-二氯-2-甲基吡啶-3-羰基）-2,4-二氫-1,3-苯并噁呯-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯（5.00g、7.93 mmol）、7,7-二甲基-5,9-二氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷（1.31 g、8.33 mmol）、XantPhos Pd G3（0.376 g、0.396 mmol）及碳酸銫（10.3 g、31.7 mmol）的 1,4-二噁烷（52.9 mL）溶液之懸浮液於 60°C下攪拌整夜。將反應液冷卻至室溫，加入 XantPhos Pd G3（0.376 g、0.396 mmol），於 60°C下攪拌 8 小時。於反應液加入水，使用乙酸乙酯進行萃取，以飽和氯化鈉水溶液清洗有機層，以硫酸鎂乾燥並過濾。以矽膠柱層析（己烷/乙酸乙酯）純化所獲得的殘渣，獲得標題化合物（36%，2.01 g）。

LCMS: m/z 707[M+H]$^+$

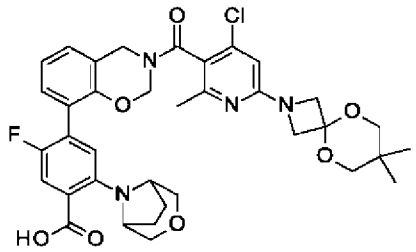
HPLC滯留時間：1.39分（分析條件F）

【0226】　第四步驟

化合物6

4-[3-[4-氯-6-（7,7-二甲基-5,9-二氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基）-2-甲基吡啶-3-羰基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁吩-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸

[化 43]



於 4-[3-[4-氯-6-（7,7-二甲基-5,9-二氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基）-2-甲基吡啶-3-羰基]-2,4-二氫-1,3-苯并噁吩-8-基]-5-氟-2-（3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-基）苯甲酸甲酯（5.97 g, 8.44 mmol）的四氫呋喃（16.9 mL）及甲醇（16.9 mL）溶液加入 8M 氫氧化鉀水溶液（3.17 mL、25.3 mmol），於 50℃下攪拌 1.5 小時。於反應液加入甲酸水溶液之後，以逆相管柱層析（乙腈/水、0.1% 甲酸）純化，獲得標題化合物（91%，5.33g）。

LCMS: m/z 693[M+H]$^+$

HPLC滯留時間：1.62分、1.65分（分析條件B）

【0227】　＜實施例1-10＞

化合物7

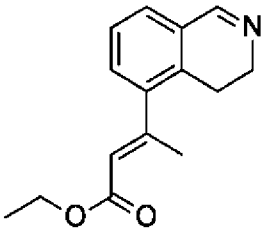
（2S,3R）-3-[2-[2,6-二氯-4-（2-甲氧基乙氧基）苯甲醯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-5-基]-2-甲基丁酸

第一步驟

化合物 7-1

（E）-3-（3,4-二氫異喹啉-5-基）丁-2-烯酸乙酯

[化 44]



將 5-溴-3,4-二氫異喹啉（500 mg、2.38 mmol）、（E）-丁-2-烯酸乙酯（678 mg、5.94 mmol）、二氯雙（三苯基膦）鈀（II）（175 mg、0.250 mmol）及碳酸鉀（1.15 g、8.32 mmol）的 N,N-二甲基甲醯胺（5.00 mL）溶液於 120°C下攪拌 16 小時。以水稀釋反應液，以乙酸乙酯進行萃取。以硫酸鈉乾燥有機層，藉由濃縮，以逆相管柱層析（乙腈/水、0.1%甲酸）純化所獲得的殘渣，獲得標題化合物（35%，200 mg）。

LCMS: m/z 244$[M+H]^+$

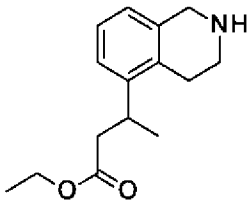
HPLC滯留時間：1.22分（分析條件L）

【0228】　第二步驟

化合物7-2

3-（1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基）丁酸乙酯

[化45]



將（E）-3-（3,4-二氫異喹啉-5-基）丁-2-烯酸乙酯（100 mg、0.410 mmol）及 10%鈀碳（20.0 mg）的乙醇（10.0 mL）溶液在氫氣氣氛下攪拌 10 天。進行過濾，濃縮濾液，以獲得作為粗生成物的標題化合物。

LCMS: m/z 248[M+H]$^+$

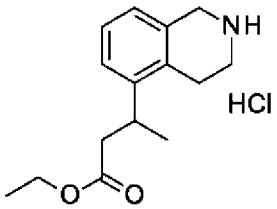
HPLC滯留時間：1.35分（分析條件L）

【0229】　第三步驟

化合物7-3

3-（1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基）丁酸乙酯鹽酸鹽

[化46]



於 3-（1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基）丁酸乙酯（500 mg、2.02 mmol）的乙酸乙酯（20.0 mL）溶液，在室溫下使鹽酸氣體起泡（bubbling）30 分鐘。濾取所獲得的固體，獲得作為粗生成物的標題化合物。

LCMS: m/z 248[M+H]$^+$

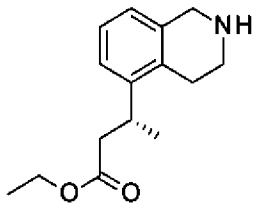
HPLC滯留時間：1.34分（分析條件K）

【0230】　第四步驟

化合物7-4

（3R）-3-（1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基）丁酸乙酯

[化 47]



將 3-（1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基）丁酸乙酯鹽酸鹽（300 mg）以 SFC（Chiralpak IBZ×25 cm、0.005mm chiral-PCIB、己烷（0.2% 異丙醇）/乙醇（0.2% 異丙醇））分離兩立體異構物，獲得標題化合物（47.9 mg）及異構物（121.2 mg）。

LCMS: 248$[M+H]^+$

HPLC 滯留時間：1.36 分（分析條件 K）

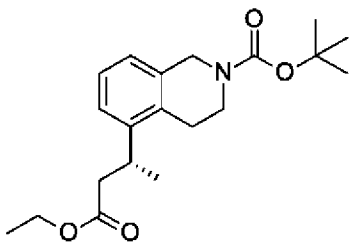
SFC滯留時間：3.19分（異構物滯留時間：4.90分）（分析條件：CHIRALPAK IB-3、0.46×15cm、3um、己烷（0.2%異丙醇）：乙醇=70:30、9.0 min）、25℃、220nm）

【0231】　第五步驟

化合物7-5

5-[（2R）-4-乙氧基-4-側氧基丁烷-2-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸三級丁酯

[化48]



將（3R）-3-（1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基）丁酸乙酯（29.0 mg、0.117 mmol）、2 碳酸二（三級丁酯）（30.7 mg、0.141 mmol）及三乙胺（0.0245 mL、0.176 mmol）的二氯甲烷（0.391 mL）於室溫下攪拌 3 小時。將反應液注入至 1M 鹽酸，以乙酸乙酯進行萃取。以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗有機層，通過相分離器之後，進行濃縮並以矽膠柱層析（己烷/乙酸乙酯）純化所獲得的殘渣，獲得標題化合物（74%，30.2 mg）。

LCMS: m/z 248[M+H-tBu]$^+$

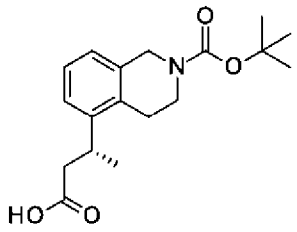
HPLC滯留時間：1.40分（分析條件I）

【0232】　第六步驟

化合物7-6

（R）-3-（2-（三級丁氧基羰基）-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基）丁酸

[化49]



於 5-[（2R）-4-乙氧基-4-側氧基丁烷-2-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸三級丁酯（416 mg、1.20 mmol）的四氫呋喃（2.99 mL）及甲醇（2.99 mL）溶液加入 5M 氫氧化鈉水溶液（0.718 mL、1.13 mmol），於室溫下攪拌 2 小時。於反應液加入鹽酸水溶液並以乙酸乙酯萃取，以飽和氫氧化鈉水溶液清洗有機層，通過相分離器之後，進行濃縮以獲得作為粗生成物的標題化合物。

LCMS: m/z 342[M+Na]$^+$

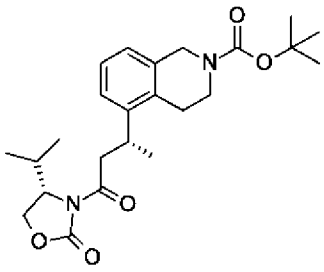
HPLC滯留時間：1.17分（分析條件I）

【0233】　第七步驟

化合物7-7

5-（（R）-4-（（S）-4-異丙基-2-側氧基噁唑啶-3-基）-4-側氧基丁烷-2-基）-3,4-二氫異喹啉-2（1H）-羧酸三級丁酯

[化50]



將（R）-3-（2-（三級丁氧基羰基）-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基）丁酸的粗生成物及三乙胺（0.499 mL、3.59 mmol）的四氫呋喃（4.79 mL）溶液冷卻至 0℃，加入三甲基乙醯氯（Pivaloyl Chloride）（0.162 mL、1.32 mmol），於 0℃下攪拌 1 小時。於 0℃下加入（S）-4-異丙基-2-噁唑啶酮（170 mg、1.32 mmol）及氯化鋰（66.0 mg、1.56 mmol），邊升溫至室溫邊攪拌 1 小時。在 0℃下於反應液加入 1M 鹽酸與甲醇並進行濃縮之後，以逆相管柱層析（乙腈/水、0.1%甲酸）純化，獲得標題化合物（95%，490 mg）。

LCMS: m/z 453[M+Na]$^+$

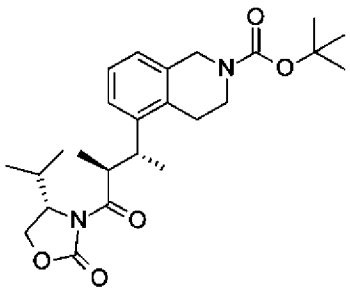
HPLC滯留時間：1.41分（分析條件I）

【0234】　第八步驟

化合物7-8

5-（（2R，3S）-4-（（S）-4-異丙基-2-側氧基噁唑啶-3-基）-3-甲基-4-側氧基丁烷-2-基）-3,4-二氫異喹啉-2（1H）-羧酸三級丁酯

[化 51]



將 5-（（R）-4-（（S）-4-異丙基-2-側氧基噁唑啶-3-基）-4-側氧基丁烷-2-基）-3,4-二氫異喹啉-2（1H）-羧酸三級丁酯（365 mg、0.848 mmol）的四氫呋喃（4.24 mL）溶液冷卻至-78℃，滴加 1M 雙（三甲基矽基）醯胺鈉（1.10 mL、1.10 mmol）攪拌 1 小時。加入碘甲烷（0.158 mL、2.54 mmol）並攪拌 1 小時之後，進一步於-40℃下攪拌 2 小時。於反應液加入飽和氯化銨水溶液並以乙酸乙酯萃取，以飽和碳酸氫鈉水溶液與飽和食鹽水清洗有機層，通過相分離器進行濃縮之後，以逆相管柱層析（乙腈/水、0.1%甲酸）純化，獲得標題化合物（70%，263 mg）。

LCMS: m/z 467[M+Na]$^+$

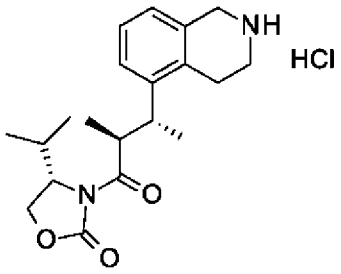
HPLC滯留時間：1.51分（分析條件G）

【0235】　第九步驟

化合物7-9

（4S）-3-[（2S,3R）-2-甲基-3-（1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基）丁醯基（butanoyl）]-4-丙烷-2-基-1,3-噁唑啶-2-酮鹽酸鹽

[化 52]



於 5-[（2R）-4-乙氧基-4-側氧基丁烷-2-基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸三級丁酯（228 mg、0.513 mmol）加入 4M 鹽酸-1,4-二噁烷（5.00 ml、20.0 mmol）溶液，於室溫下攪拌 1 小時。濃縮反應液，獲得作為粗生成物的標題化合物。

LCMS: m/z 345[M+H]$^+$

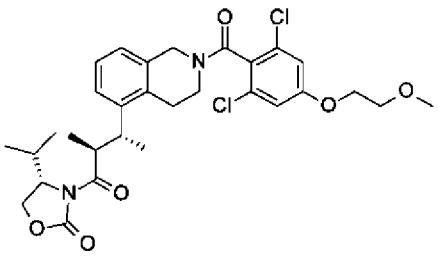
HPLC滯留時間：0.73分（分析條件G）

【0236】　第十步驟

化合物7-10

（4S）-3-[（2S,3R）-3-[2-[2,6-二氯-4-（2-甲氧基乙氧基）苯甲醯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-5-基]-2-甲基丁醯基]-4-丙烷-2-基-1,3-噁唑啶-2-酮

[化 53]



於 2,6-二氯-4-（2-甲氧基乙氧基）苯甲酸（119 mg、0.448 mmol）的二氯甲烷（2.00 ml）溶液加入草醯氯（0.0710 ml、0.814 mmol）及 N,N-二甲基甲醯胺（0.00315 ml、0.0410 mmol），於室溫下攪拌 1 小時。濃縮反應液，以甲苯共沸，獲得作為粗生成物的 2,6-二氯-4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醯氯。將(4S)-3-[(2S,3R)-2-甲基-3-（1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基）丁醯基]-4-丙烷-2-基-1,3-噁唑啶-2-酮鹽酸

鹽（155 mg、0.407 mmol）的二氯甲烷（2.00 ml）溶液冷卻至 0℃，加入 2,6-二氯-4-（2-甲氧基乙氧基）苯甲醯氯及三乙胺（0.170 ml、1.22 mmol），於室溫下攪拌 30 分鐘。將反應液注入至 1M 鹽酸，以乙酸乙酯進行萃取。以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗有機層，通過相分離器之後，藉由濃縮獲得作為粗生成物的標題化合物。

LCMS: m/z 591[M+H]$^+$

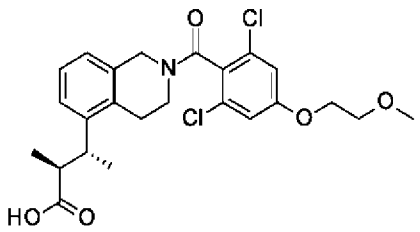
HPLC 滯留時間：1.39 分（分析條件 G）

【0237】　第十一步驟

化合物7

（2S,3R）-3-[2-[2,6-二氯-4-（2-甲氧基乙氧基）苯甲醯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-5-基]-2-甲基丁酸

[化 54]



將（4S）-3-[（2S,3R）-3-[2-[2,6-二氯-4-（2-甲氧基乙氧基）苯甲醯基]-3,4-二氫-1H-異喹啉-5-基]-2-甲基丁醯基]-4-丙烷-2-基-1,3-噁唑啶-2-酮（241 mg、0.407 mmol）的四氫呋喃（2.17 ml）及水（0.543 ml）溶液冷卻至 0℃，加入 34.5%過氧化氫水（0.281 ml、2.85 mmol）及氫氧化鋰一水合物（51.2 mg、1.22 mmol），於室溫下攪拌 3 小時。於反應液加入甲醇及甲酸，以逆相管柱層析（乙腈/水、0.1%甲酸）純化，獲得標題化合物（96%，187 mg）。

LCMS: m/z 480[M+H]$^+$

HPLC滯留時間：1.07、1.09分（分析條件C）

【0238】　[實施例2]結晶的製造方法

（實施例2-1-1）

將化合物1（28.9mg）加入四氫呋喃120μL，於室溫下溶解。加入甲醇/水=9/1（v/v）混合溶液（480μL），攪拌20分鐘。進一步加入甲醇/水=9/1（v/v）混合溶液（600μL），攪拌4小時，獲得懸浮液。過濾懸浮液，真空乾燥24小時獲得18.8mg的水合物1A型結晶粉末。此粉末的粉末X射線繞射測定結果示於第1圖，代表性波峰示於以下表2。又，TG-DTA測定結果示於第2圖。

【0239】　[表2]

| 2θ（°） |
|---|
| 6.0 |
| 9.3 |
| 9.7 |
| 10.4 |
| 11.9 |
| 12.9 |
| 15.3 |
| 15.9 |
| 16.4 |
| 16.8 |

【0240】　（實施例2-1-2）

於化合物1（10.8mg）加入乙醇/水=1/3（v/v）混合溶液（50μL），於25℃下搖動13天，獲得結晶。將所獲得的結晶以粉末X射線繞射卻認為水合物1G型結晶。

【0241】　（實施例2-1-3）

於化合物1（30.3mg）加入四氫呋喃120μL，於室溫下溶解。加入水120μL，加入實施例2-1-2所得的結晶約0.1mg作為種晶。進一步於30分鐘之後加入水60μL。進一步於130分鐘之後加入水60μL。進一步於50分鐘之後加入水120μL。

進一步於150分鐘之後加入水120μL。進一步於80分鐘之後加入水240μL。20小時之後過濾液體，於室溫下乾燥24小時而獲得27.8mg的水合物1G型結晶粉末。此粉末的粉末X射線繞射測定結果示於第3圖，代表性波峰示於以下表3。又，TG-DTA測定結果示於第4圖。

【0242】 [表3]

| 2θ(°) |
|---|
| 8.8 |
| 9.2 |
| 10.4 |
| 12.7 |
| 13.4 |
| 15.8 |
| 16.9 |
| 17.3 |
| 18.3 |
| 18.9 |

【0243】 （實施例2-1-4）

將1G型結晶於34℃且相對溼度60%下保存約5分鐘，實施粉末X射線繞射測定。之後，將相對溼度變更成0%並保存約60分鐘，實施粉末X射線繞射測定。根據此結果確認到自相對溼度60%變更成0%時1G形結晶轉變成非溶媒合物之1H型結晶。進一步將相對溼度變更成30%並保存約15分鐘，實施粉末X射線繞射測定。根據此結果確認到自相對溼度0%變更成30%時1H型結晶進一步轉變成水合物之1J型結晶。該等的粉末X射線繞射測定結果示於第5圖，以下各溼度的代表性波峰示於以下表4。

【0244】 [表4]

| 2θ(°) | | |
|---|---|---|
| 相對溼度0% | 相對溼度30% | 相對溼度60% |
| 12.3 | 9.7 | 8.9 |
| 15.1 | 10.5 | 9.3 |
| 15.9 | 13.1 | 10.5 |
| 16.2 | 15.0 | 12.8 |
| 16.5 | 16.2 | 13.5 |
| 16.9 | 16.6 | 15.9 |
| 17.5 | 17.6 | 17.0 |
| 17.8 | 18.9 | 17.4 |
| 18.5 | 19.3 | 18.4 |
| 19.7 | 20.8 | 19.0 |

【0245】　（實施例2-1-5）

於化合物1（5.6mg）加入丙酮（15μL），進行攪拌。5分鐘後加入丙酮（35μL）。過濾懸浮液，獲得1K型結晶。粉末X射線繞射的結果示於第6圖，代表性波峰示於以下表5。

【0246】　[表5]

| 2θ(°) |
|---|
| 9.5 |
| 11.3 |
| 16.3 |
| 16.6 |
| 17.6 |
| 18.4 |
| 19.1 |
| 19.9 |
| 21.0 |
| 21.9 |

【0247】　（實施例2-1-6）

於化合物1（10.5mg）加入二甲基甲醯胺（40μL），於80℃下溶解。加入水（20μL），加入1G型結晶（0.1mg）作為種晶，並冷卻至室溫。之後加熱至80℃之後，加入水（10μL），冷卻至室溫。之後進一步加熱至80℃，冷卻至室溫。接著加熱至80℃，加入水（5μL），冷卻至室溫。之後接著加熱至80℃，冷卻至室溫。針對所獲得的結晶進行X射線結晶結構解析。所獲得的1G形結晶的結晶

結構示於第7圖。又，特徵化此結晶的參數示於以下表6。

【0248】 [表6]

| | |
|---|---|
| 結晶系統<br>(crystal system) | 三斜(Triclinic) |
| 空間群<br>(Space group) | *P*1 |
| a ［Å］ | 10.5287 |
| b ［Å］ | 12.1052 |
| c ［Å］ | 14.7418 |
| $\alpha$ ［°］ | 72.949 |
| $\beta$ ［°］ | 69.845 |
| $\gamma$ ［°］ | 80.445 |

【0249】 （實施例2-2-1）

於化合物4（3mg）加入2-丙醇（15μL），搖動6天，獲得結晶。以粉末X射線繞射確認所獲得的結晶為非溶媒合物之2A型結晶。

【0250】 （實施例2-2-2）

於化合物4（3mg）加入乙醇（15μL），搖動6天，獲得非溶媒合物之2B型結晶。粉末X射線繞射的結果示於第8圖，代表性波峰示於以下表7。

【0251】 [表7]

| 2θ（°） |
|---|
| 7.2 |
| 7.6 |
| 13.4 |
| 14.5 |
| 16.0 |
| 16.6 |
| 17.3 |
| 19.9 |
| 20.6 |
| 22.4 |

【0252】 （實施例2-2-3）

於化合物4（約5mg）加入乙腈（100μL），並在加熱回流條件下溶解之後，冷卻至室溫，獲得結晶。以粉末X射線繞射確認到所獲得的結晶為非溶媒合物之

2F型結晶。

【0253】　（實施例2-2-4）

於化合物4（146.8mg）加入DMSO（1mL），於120℃下進行溶解。冷卻至室溫，加入2-丙醇（5mL），進一步加入實施例2-2-1所得的結晶（約0.1mg）作為種晶。在次加入2-丙醇（10mL），攪拌18小時候進行過濾，以2-丙醇（2mL）清洗所獲得的固體。真空乾燥1天，獲得125.3mg非溶媒合物之2A型結晶。粉末X射線繞射測定結果示於第9圖，代表性波峰示於以下表8。又，TG-DTA測定結果示於第10圖。

【0254】　[表8]

| 2θ（°） |
|---|
| 7.5 |
| 10.0 |
| 10.7 |
| 13.7 |
| 14.6 |
| 15.1 |
| 16.8 |
| 17.4 |
| 18.0 |
| 18.5 |

【0255】　（實施例2-2-5）

於化合物4（105.8mg）加入乙腈（5mL），在加熱回流下溶解，冷卻至室溫。於此溶液滴入水（15mL），攪拌整夜以獲得92.2mg非溶媒合物之2C型結晶。粉末X射線繞射測定結果示於第11圖，代表性波峰示於以下表9。又，TG-DTA測定結果示於第12圖。

【0256】　[表9]

| 2θ(°) |
|---|
| 7.2 |
| 9.9 |
| 14.5 |
| 15.3 |
| 15.7 |
| 17.2 |
| 17.6 |
| 18.0 |
| 19.1 |
| 19.8 |

【0257】　（實施例2-2-6）

於化合物4（29.4mg）加入乙腈（900μL），於加熱回流條件下溶解之後，冷卻至室溫。加入實施例2-2-3所得的結晶（約0.1mg）作為種晶，攪拌3小時。過濾之後將所獲得的粉末真空乾燥，獲得18.9mg2F型結晶。粉末X射線繞射測定結果示於第13圖，代表性波峰示於以下表10。又，TG-DTA測定結果示於第14圖。

【0258】　[表10]

| 2θ(°) |
|---|
| 7.3 |
| 9.9 |
| 11.4 |
| 14.5 |
| 15.3 |
| 16.4 |
| 16.8 |
| 17.2 |
| 17.7 |
| 18.1 |

【0259】　（實施例2-3-1）

於化合物3（約30mg）加入乙酸乙酯（300μL）。於30分鐘之後過濾一部分的懸浮液，獲得3D型結晶。粉末X射線繞射測定結果示於第15圖。剩餘的懸浮液進一步攪拌15分鐘之後進行過濾，真空乾燥所獲得的固體整夜，獲得3B型結晶。粉末X射線繞射測定結果示於第16圖。又，TG-DTA測定結果示於第17圖。又，各粉末X射線繞射測定的代表性波峰示於以下表11。

【0260】 [表11]

| 2θ(°) | |
|---|---|
| 3D型結晶 | 3B型結晶 |
| 6.6 | 7.4 |
| 7.3 | 14.0 |
| 10.9 | 14.6 |
| 11.8 | 15.5 |
| 13.9 | 17.1 |
| 17.1 | 18.1 |
| 17.5 | 19.8 |
| 18.3 | 21.8 |
| 19.3 | 22.4 |
| 22.0 | 24.1 |

【0261】 （實施例2-3-2）

於化合物3（29.4mg）加入乙醇（300μL），於加熱回流下溶解。冷卻至室溫，攪拌16小時之後過濾懸浮液，實施粉末X射線繞射測定。真空乾燥所獲得的粉末，獲得非溶媒合物3A型結晶。粉末X射線繞射測定結果示於第18圖，代表性波峰示於以下表12。

【0262】 [表12]

| 2θ(°) |
|---|
| 10.4 |
| 12.6 |
| 15.1 |
| 15.9 |
| 16.6 |
| 17.1 |
| 18.4 |
| 19.6 |
| 19.9 |
| 20.6 |

【0263】 （實施例2-3-3）

於化合物3（約30mg）加入甲醇（300μL），於室溫下攪拌約30分鐘。過濾一部分所獲得的懸浮液，實施粉末X射線繞射測定。剩餘亦進行過濾以分離固體並真空乾燥一天，獲得非溶媒合物3C型結晶。粉末X射線繞射測定結果示於第19

圖，代表性波峰示於以下表13。又，TG-DTA測定結果示於第20圖。

【0264】 [表13]

| 2θ（°） |
|---|
| 7.9 |
| 8.5 |
| 8.8 |
| 9.2 |
| 10.4 |
| 11.4 |
| 12.0 |
| 13.1 |
| 15.2 |
| 15.7 |

【0265】 （實施例2-4-1）

於化合物6（3mg）加入甲基異丁基酮（15μL），搖動3天。進一步加入庚烷（15μL），搖動5天而獲得4A型結晶。粉末X射線繞射測定結果示於第21圖，代表性波峰示於以下表14。

【0266】 [表14]

| 2θ（°） |
|---|
| 11.5 |
| 11.8 |
| 15.7 |
| 17.2 |
| 17.5 |
| 18.1 |
| 19.5 |
| 20.3 |
| 20.5 |
| 21.2 |

【0267】 （實施例2-4-2）

於化合物6（3mg）加入水/乙腈=3/1（v/v）（15μL），搖動8天而獲得水合物之4B型結晶。單晶X線結晶結構解析的結果示於第22圖。又，特徵化此結晶特徵化的參數示於以下表15。

【0268】 [表15]

| | |
|---|---|
| 結晶系統 | 單斜<br>(Monoclinic) |
| 空間群 | $P2_1/n$ |
| a［Å］ | 13.2678 |
| b［Å］ | 19.2646 |
| c［Å］ | 14.3459 |
| $\alpha$［°］ | 90 |
| $\beta$［°］ | 111.028 |
| $\gamma$［°］ | 90 |

【0269】　（實施例2-4-3）

於化合物6（50.1mg）加入丙酮（200μL），加熱至60℃。冷卻至室溫之後加入水（50μL）。接著於5分鐘後加入水（100μL）。接著於10分鐘後加入水（250μL）。接著於5分鐘後加入水（400μL）。接著於5分鐘後加入水（1200μL）。在15分鐘之後過濾懸浮液，實施粉末X射線繞射測定。在室溫常壓下乾燥15小時，獲得4B型結晶44.9mg。粉末X射線繞射測定結果示於第23圖，代表性波峰示於以下表16。又，TG-DTA測定結果示於第24圖。

【0270】　[表16]

| 2θ（°） |
|---|
| 7.7 |
| 13.3 |
| 14.0 |
| 15.4 |
| 16.2 |
| 17.9 |
| 18.2 |
| 18.5 |
| 19.1 |
| 20.6 |

【0271】　（實施例2-5-1）

於化合物5（5.4mg）加入PEG400（15μL），加熱至80℃。攪拌整夜，加入水（5μL）。接著7小時之後冷卻至室溫，攪拌3天以獲得結晶。以粉末X射線繞射確認到所獲得的結晶為水合物5A型結晶。

【0272】　（實施例2-5-2）

於化合物5（30.6mg）加入丙酮/甲基乙基酮=1/2（v/v）（120μL）並進行溶解。加入水（120μL），接著加入實施例2-5-1所得的結晶（約0.1mg）作為種晶，攪拌55分鐘。加入水（120μL），攪拌210分鐘。接著加入水（120μL），攪拌70分鐘，加入水（240μL）。接著攪拌15小時之後過濾懸浮液，於室溫常壓下乾燥7小時以獲得5A型結晶（26.7mg）。粉末X射線繞射測定結果示於第25圖，代表性波峰示於以下表17。又，TG-DTA測定結果示於第26圖。

【0273】　[表17]

| 2θ（°） |
|---|
| 7.4 |
| 8.8 |
| 9.5 |
| 10.4 |
| 12.2 |
| 15.5 |
| 16.6 |
| 17.1 |
| 17.5 |
| 18.1 |

【0274】　（實施例2-5-3）

將化合物5（約25mg）在110℃下加熱1小時。冷卻至室溫，接著於相對溼度100%的條件下保存2小時，獲得水合物5E型結晶。粉末X射線繞射測定結果示於第27圖。又，TG-DTA測定結果示於第28圖。接著，真空乾燥所獲得的5E型結晶，獲得非溶媒合物5D型結晶。粉末X射線繞射測定結果示於第29圖。又，各粉末X射線繞射測定的代表性波峰示於以下表18。

【0275】　[表18]

| 2θ（°） | |
|---|---|
| 5E型結晶 | 5D型結晶 |
| 9.2 | 11.3 |
| 10.6 | 13.1 |
| 11.9 | 13.8 |
| 13.7 | 14.9 |
| 15.0 | 15.9 |
| 15.8 | 16.1 |
| 16.6 | 16.7 |
| 17.1 | 17.5 |
| 18.5 | 18.1 |
| 19.2 | 18.5 |

【0276】　（實施例2-5-4）

將水合物之5A型結晶在25℃且相對溼度95%下保存1小時。之後在相對溼度60%下保存1小時，實施粉末X射線繞射測定（第1次）。接著在相對溼度30%下保存1小時，實施粉末X射線繞射測定。接著在相對溼度20%下保存1小時，實施粉末X射線繞射測定。接著在相對溼度10%下保存1小時，實施粉末X射線繞射測定。該等的粉末X射線繞射測定結果示於第30圖，以下各溼度之代表性波峰示於以下表19。之後於相對溼度5%下保存1小時，接著之後在相對溼度60%下保存1小時，實施粉末X射線繞射測定（第2次）時，如第31圖所示，與最初在相對溼度60%下測定的圖案一致。自此可知，5A型結晶為對應溼度而變動波峰位置之結晶形態。

【0277】　[表19]

| 2θ（°） | | | |
|---|---|---|---|
| 相對溼度10% | 相對溼度20% | 相對溼度30% | 相對溼度60%（第一次） |
| 7.4 | 7.4 | 7.4 | 7.4 |
| 8.8 | 8.8 | 8.8 | 8.8 |
| 9.5 | 9.5 | 9.5 | 9.5 |
| 10.8 | 10.5 | 10.5 | 10.3 |
| 12.7 | 12.2 | 12.2 | 12.2 |
| 16.0 | 15.6 | 15.5 | 15.4 |
| 16.8 | 16.6 | 16.4 | 16.3 |
| 17.3 | 17.1 | 16.6 | 16.6 |
| 17.9 | 17.3 | 17.1 | 17.0 |
| 19.2 | 17.5 | 17.6 | 17.6 |

【0278】　（實施例2-5-5）

於5A型結晶（5.0mg）加入丙酮（25μL），加入玻璃珠並於室溫下以2000rpm搖動7天，獲得5G型結晶。粉末X射線繞射測定結果示於第32圖，代表性波峰示於以下表20。

【0279】　[表20]

| 2θ（°） |
|---|
| 9.4 |
| 11.0 |
| 13.4 |
| 15.0 |
| 16.1 |
| 17.8 |
| 18.1 |
| 19.7 |
| 20.8 |
| 22.0 |

【0280】　（實施例2-5-6）

置備甲基乙基酮/丙酮=2/1（v/v）混合溶液。接著將此混合溶液與水以65/35（v/v）的比率混合。此溶液（30μL）與5A型結晶與5G型結晶各約3mg進行混合，加入玻璃珠並以2000rpm搖動一個月獲得固體。粉末X射線繞射測定結果示於第33圖。藉由本測定確認到所獲得的固體為5A型結晶。又，在25℃、相對溼度30%的條件下實施單晶X線結構解析。所獲得的結晶結構示於第34圖。又，特徵化此

結晶特徵化的參數示於以下表21。

【0281】 [表21]

| | |
|---|---|
| 結晶系統 | 三斜 |
| 空間群 | *P*1 |
| a［Å］ | 10.6848 |
| b［Å］ | 12.3881 |
| c［Å］ | 14.2402 |
| *α*［°］ | 75.183 |
| *β*［°］ | 73.343 |
| *γ*［°］ | 79.590 |

【0282】 （實施例2-5-7）

於化合物5（850mg）的甲基乙基酮溶液（1.4v/w）加入丙酮（1.3v/w、1.1mL），加入甲基乙基酮（1.2v/w、1.0mL）。加入水（1.6mL），並加入5A型結晶（8.5mg）作為種晶，接著歷經30分鐘加入水（1.6mL）並攪拌1小時。加入水（3.2mL），攪拌21小時。歷經1小時加入水（3.2mL）並攪拌3小時，接著歷經1小時加入水（3.2mL）並攪拌17小時30分鐘。歷經1小時加入水（3.2mL）並攪拌23小時30分鐘，過濾懸浮液，以水（6.5v/w、5.5mL）清洗並獲得溼結晶（1.1g）。將溼結晶297.9mg在氮氣氣流下乾燥約5小時，獲得乾燥結晶（269.4mg）。將乾燥結晶中的206.2mg在氮氣氣流下進一步乾燥5小時30分鐘，獲得乾燥結晶（203.5mg）。其中110.4mg在氮氣氣流下進一步乾燥28小時，獲得5A型結晶（110.3mg）。

【0283】 （實施例2-5-8）

將以實施例2-5-7所記載之方法製備的5A型結晶在25℃且相對溼度5%或10%下保存1小時，實施粉末X射線繞射測定。根據此結果確認到變動成相對溼度10%附近或其以下的相對溼度時，水合物之5A型結晶轉變成5C型結晶。粉末X射線繞射測定結果示於第35圖，代表性波峰示於以下表22。

【0284】 [表22]

| 2θ(°) |
|---|
| 7.3 |
| 9.7 |
| 12.1 |
| 14.8 |
| 15.2 |
| 15.7 |
| 16.6 |
| 17.7 |

【0285】 （實施例2-5-9）

將以實施例2-5-8所記載之方法製備的5C型結晶在25℃且相對溼度30%附近或其以上的相對溼度保存1小時，在各自的相對溼度下實施粉末X射線繞射測定。根據此結果確認到變動成相對溼度30%附近或其以上的相對溼度時，5C型結晶轉變成水合物之5J型結晶。又，確認到5J型結晶根據相對溼度而粉末X射線繞射圖案的波峰位置稍微位移。粉末X射線繞射測定結果示於第36圖，代表性波峰示於以下表23。

【0286】 [表23]

| 2θ(°) | | | |
|---|---|---|---|
| 相對溼度30%附近 | 相對溼度40%附近 | 相對溼度50%附近至相對溼度60%附近 | 相對溼度70%附近或其以上的相對溼度 |
| 7.3 | 7.3 | 7.3 | 7.2 |
| 9.0 | 8.9 | 8.9 | 8.9 |
| 9.6 | 9.6 | 9.6 | 9.5 |
| 10.9 | 10.8 | 10.7 | 10.6 |
| 12.3 | 12.2 | 12.1 | 12.0 |
| 15.9 | 15.7 | 15.6 | 15.5 |
| — | 16.3 | 16.2 | 16.1 |
| 16.6 | 16.6 | 16.6 | 16.6 |
| 17.1 | 17.0 | 16.9 | — |
| 17.5 | 17.3 | 17.2 | 17.1 |

【0287】 [結晶的評估]

於實施例2的粉末X射線繞射測定以下述任一條件實施。

（測定方法 1）

測定裝置：SmartLab System、D/Tex Ultra detector（Rigaku 製）

光源：CuKα1 管電壓：45 kV

管電流：200 mA

掃瞄速度：5°/分

取樣寬度：0.02°

（測定方法 2）

測定裝置：D8 Discover、2D VÅNTEC-500 solid state detector（Bruker 社製）

光源：CuKα

管電壓・管電流：40kV·40mA 或 50kV·1000μA

測定範圍：5～31°

曝光時間：40～600秒

【0288】　溫溼度調整下的粉末X射線繞射測定以以下任一條件實施。

（測定方法1）

測定裝置：X’pert-pro MPD（PANalytical 社製）

光源：CuKα 管電壓：45kV

管電流：40mA

掃瞄速度：0.33°/秒

取樣寬度：0.026°

累積次數：3 次（以上述掃瞄條件下重複測定 3 次的累積）

（測定方法 2）

測定裝置：SmartLab System、D/Tex Ultra detector、水蒸氣產生裝置 HUM-SL（Rigaku 社製）

光源：CuKα1

管電壓：45kV

管電流：200mA

掃瞄速度：2.0°/分

取樣寬度：0.02°

【0289】　單晶X射線結構解以以下述條件實施。

測定裝置：XtaLAB Synergy Custom with a VariMax Cu diffractometer或Rigaku R-AXIS RAPID-II with a VariMax Cu diffractometer（Rigaku社製）

光源：CuKα

管電壓・管電流：40kV・30mA

溫度：-180℃或室溫

在使用任一裝置的情況下，測定皆以被認為在結構解析上能夠獲得充分的繞射斑點之策略、曝光時間進行測定。

又，結構解析的初期結構確定以直接法（SHELXT2014/5或SHELXT2018/2）進行，結構精密化以full-matrix least-squares法（SHELXL2017/1）進行。

【0290】　實施例2的熱差・熱重量同時測定（TG-DTA）以下述條件實施。自吸熱波峰求得起始（onset）溫度而作為熔點。

裝置：STA7200RV（日立High-Tech社製）

測定氣氛：氮氣

升溫條件：30℃至350℃以10℃/分升溫。

【0291】 [實施例3]HepG2細胞中的ARE依賴性報導分析之體外（In vitro）Nrf2轉錄活性測定

將pGL4.37載體（pARE-Luc，Promega）在轉染至源自人類肝癌細胞株HepG2，在含5%$CO_2$的加溼氣氛下，於37°C培養一晚。將細胞藉由胰蛋白酶處理而剝離，接種至添加有待驗化合物的384孔盤，於37°C培養4小時。之後，添加Bright-Glo Reagent（Promega），以Envision盤分析儀測定螢光素酶活性。

將化合物2或化合物7以3.75μM濃度下作用時的螢光素酶活性作為100%，將各孔的螢光素酶活性轉換成反應率(%)。作成各實施例化合物的用量反應曲線，計算出50%效果濃度（$EC_{50}$）。結果示於表24。根據此等結果，本發明的化合物群在體外顯示具有Nrf2活化作用。

【0292】 [表24]

| 化合物編號 | EC50 （nM） |
|---|---|
| 化合物1 | 1.9 |
| 化合物3□ | 1.7 |
| 化合物4□ | 0.95 |
| 化合物5 | 2.3 |
| 化合物6□ | 1.4 |

[產業上的可利用性]

【0293】 根據本發明，提供一種具有Nrf2活化作用之低分子化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶。又，根據本發明，提供一種用於各種疾病，例如神經退化疾病、肺疾病、腎疾病的預防及/或治療之醫藥。

【符號說明】

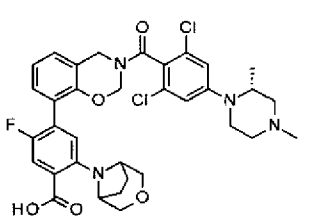
無

【生物材料寄存】

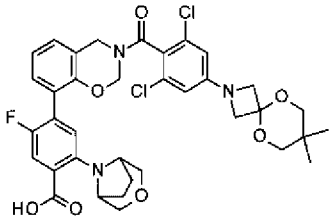
無

# 【發明申請專利範圍】

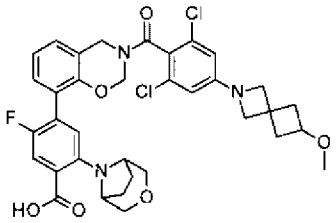
【請求項1】一種以下述式（1）~（5）中任一者表示的化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶：



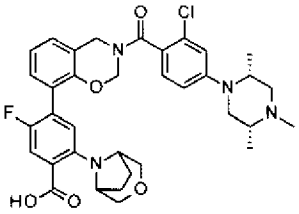
（1）



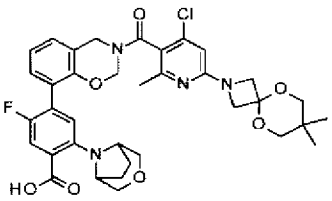
（2）



（3）



（4）



（5）

。

【請求項2】如請求項1所記載之結晶，其中結晶為以式（1）表示的化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶。

【請求項3】如請求項1所記載之結晶，其中結晶為以式（2）表示的化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶。

【請求項4】如請求項1所記載之結晶，其中結晶為以式（3）表示的化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶。

【請求項5】如請求項1所記載之結晶，其中結晶為以式（4）表示的化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶。

【請求項6】如請求項1所記載之結晶，其中結晶為以式（5）表示的化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶。

【請求項7】如請求項1至6中任一項所記載之結晶，其中結晶為化合物的溶媒合物結晶。

【請求項8】如請求項7所記載之結晶，其中溶媒合物結晶為水合物結晶。

【請求項9】如請求項1至6中任一項所記載之結晶，其中結晶為化合物的非溶媒合物結晶。

【請求項10】一種醫藥組成物，其包含如請求項1至9中任一項所記載之化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶。

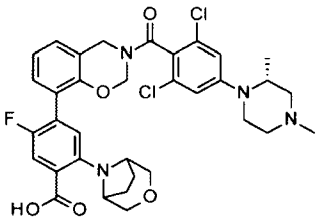
【請求項11】如請求項10所記載之醫藥組成物，其用於神經退化疾病、肺疾病、或腎疾病之預防及/或治療。

【請求項12】一種神經退化疾病、肺疾病、或腎疾病之預防及/或治療方法，其包括將有效量之如請求項1至9中任一項所記載之化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶投予至對象。

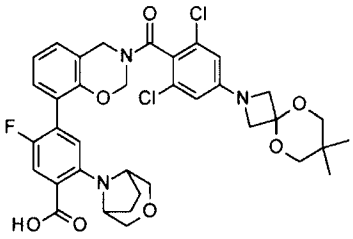
【請求項13】一種如請求項1至9中任一項所記載之化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶，其用於神經退化疾病、肺疾病、或腎疾病之預防及/或治療。

【請求項14】一種如請求項1至9中任一項所記載之化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶用於製造預防及/或治療神經退化疾病、肺疾病、或腎疾病的醫藥組成物之用途。

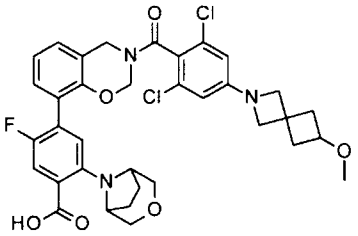
【請求項15】一種醫藥組成物之製造方法，其含有以下述式（1）~（5）中任一者表示的化合物、或者其鹽或該等的溶媒合物作為有效成分：



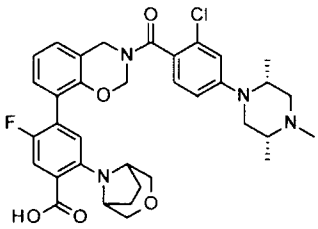
（１）



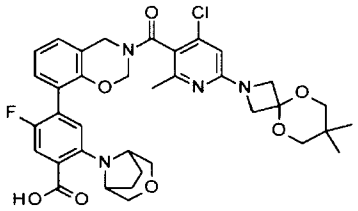
（２）



（３）



（４）

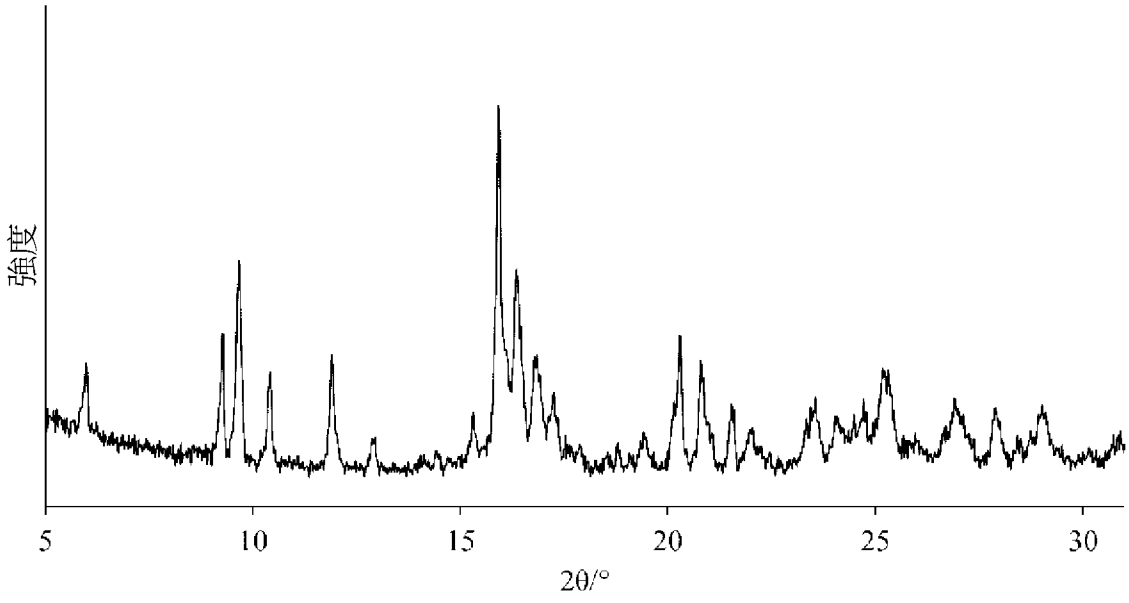


（５）

，

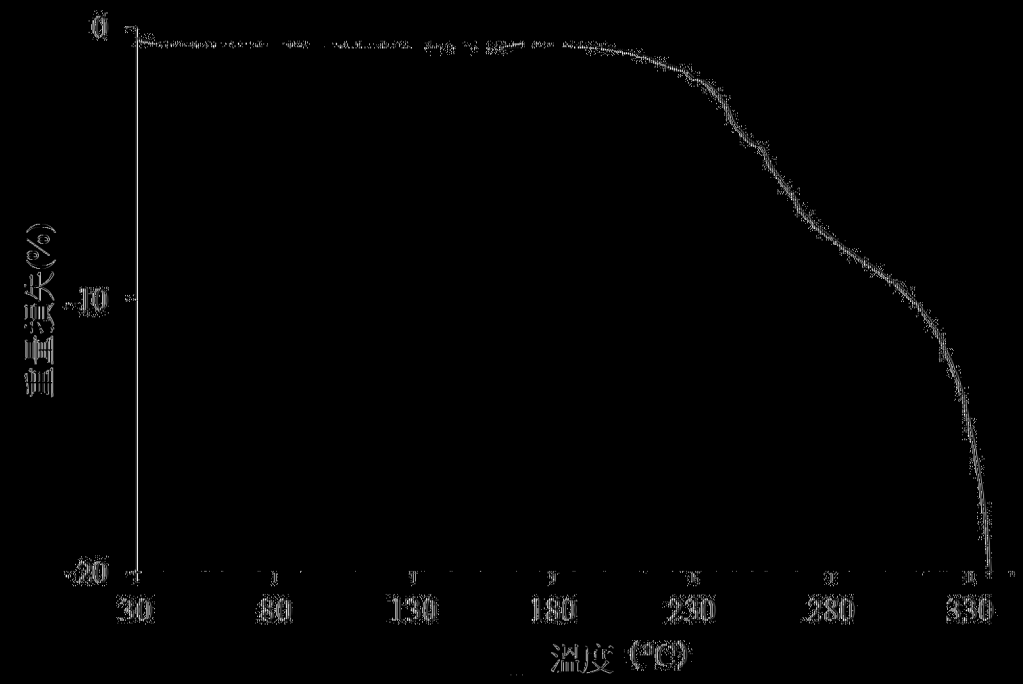
前述製造方法包含：將如請求項1至9中任一項所記載之化合物或者其鹽或該等的溶媒合物之結晶與藥學上容許的載體或媒介混合之步驟。

# 【發明圖式】

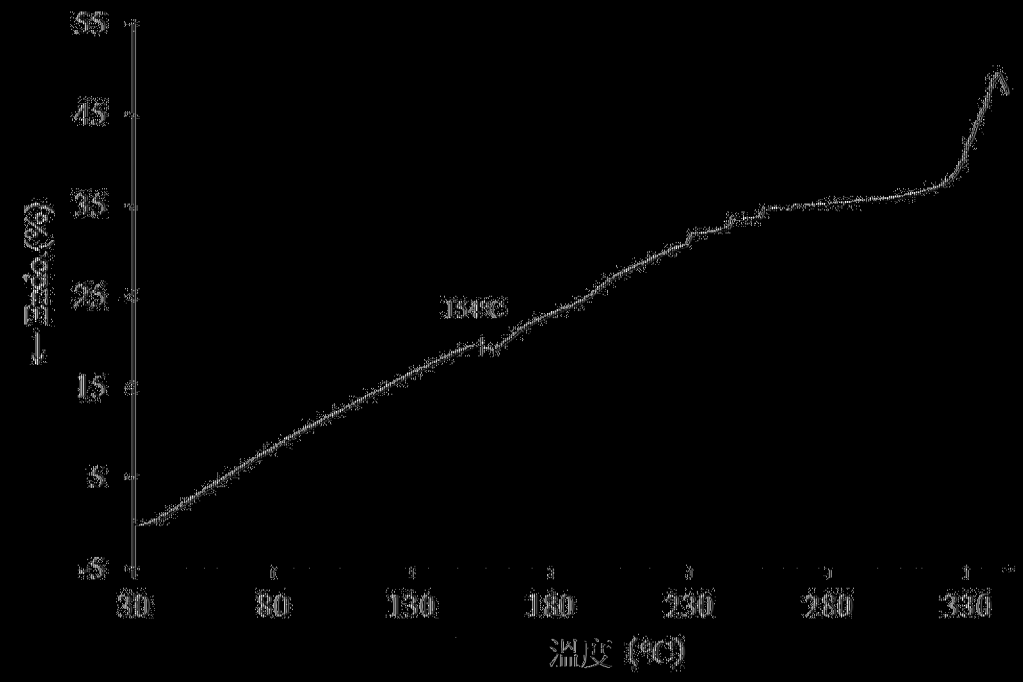



第 1 圖

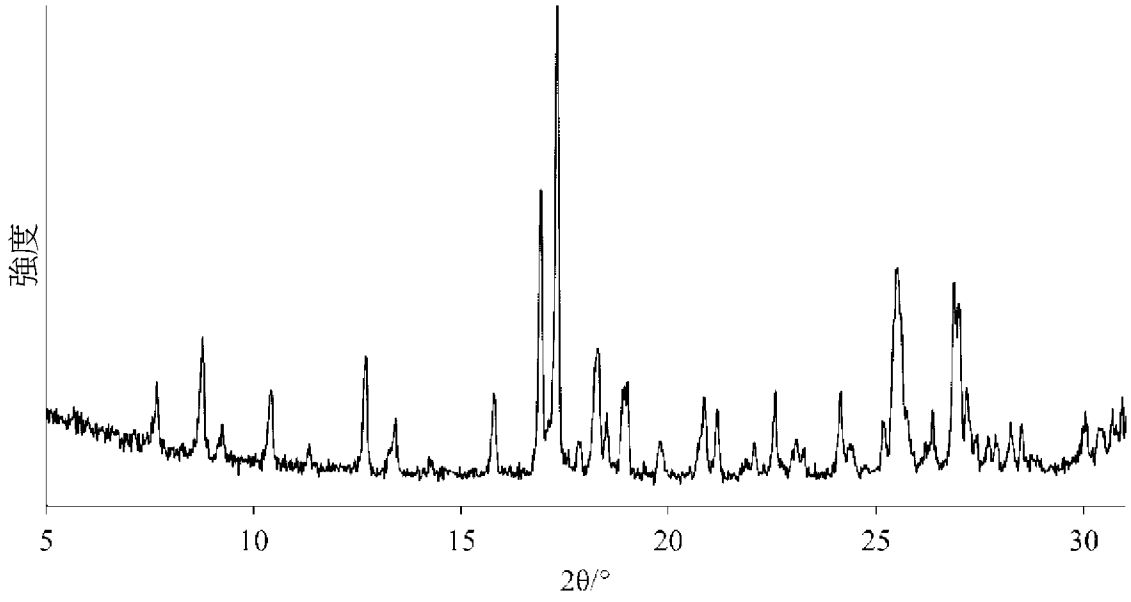
(A)


0
-10
-20
重量損失(%)
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)

(B)

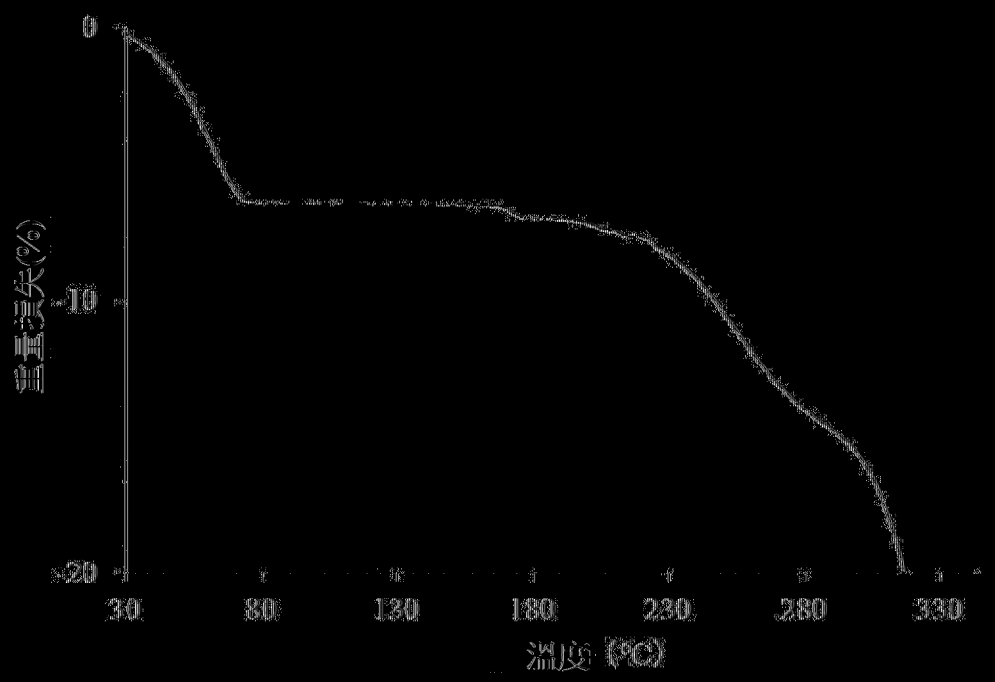

55
45
35
25
15
5
-5
1st Deriv. (%/°C)
154°C
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)

第 2 圖

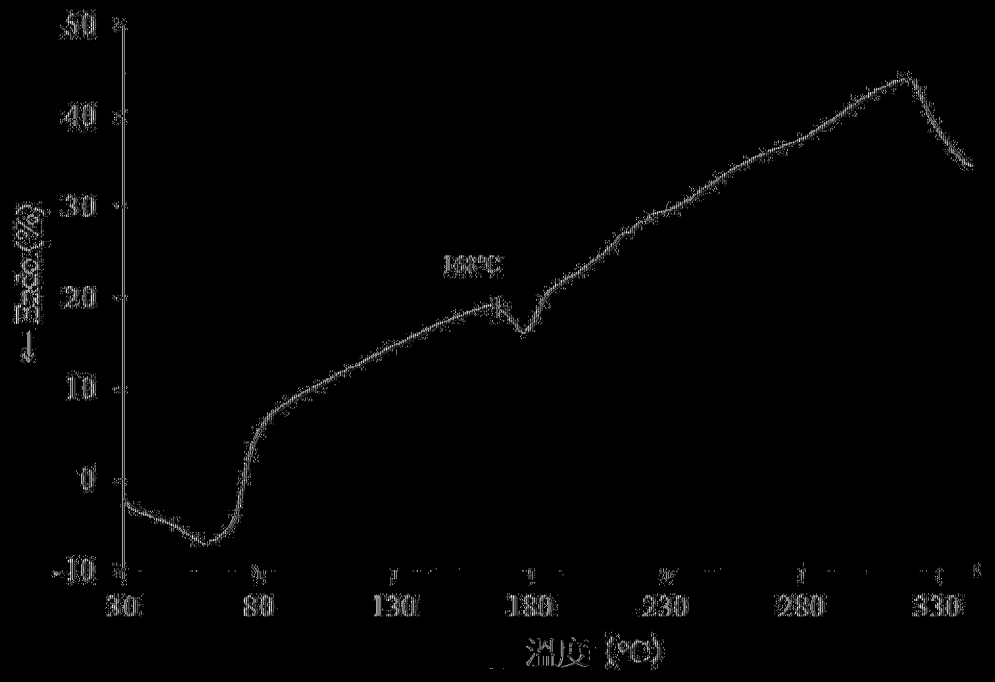



第 3 圖

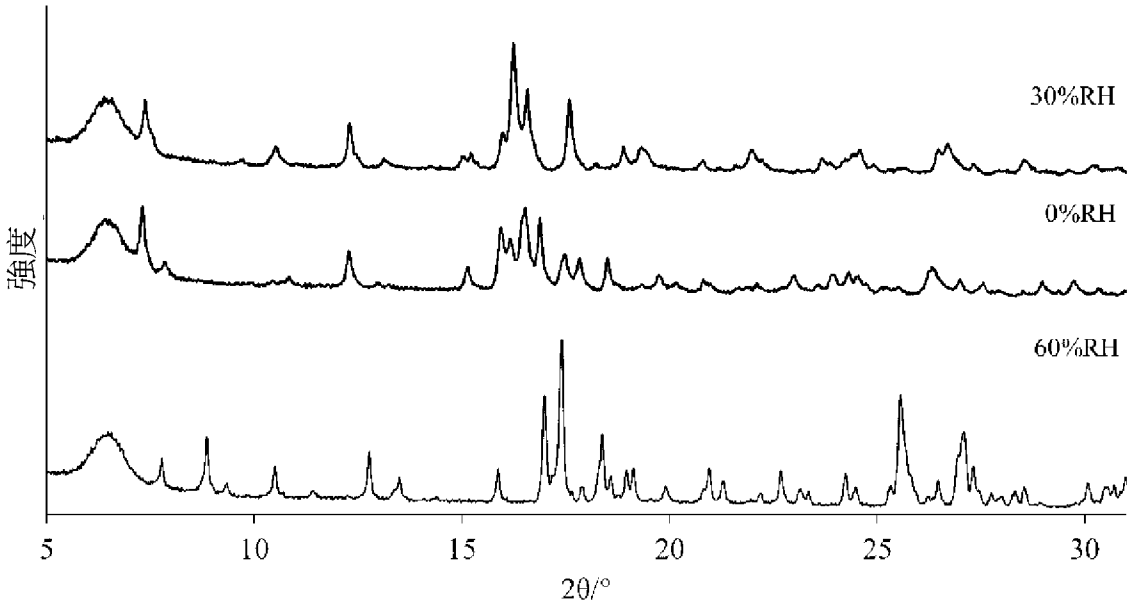
(A)


0
-10
-20
重量損失(%)
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)

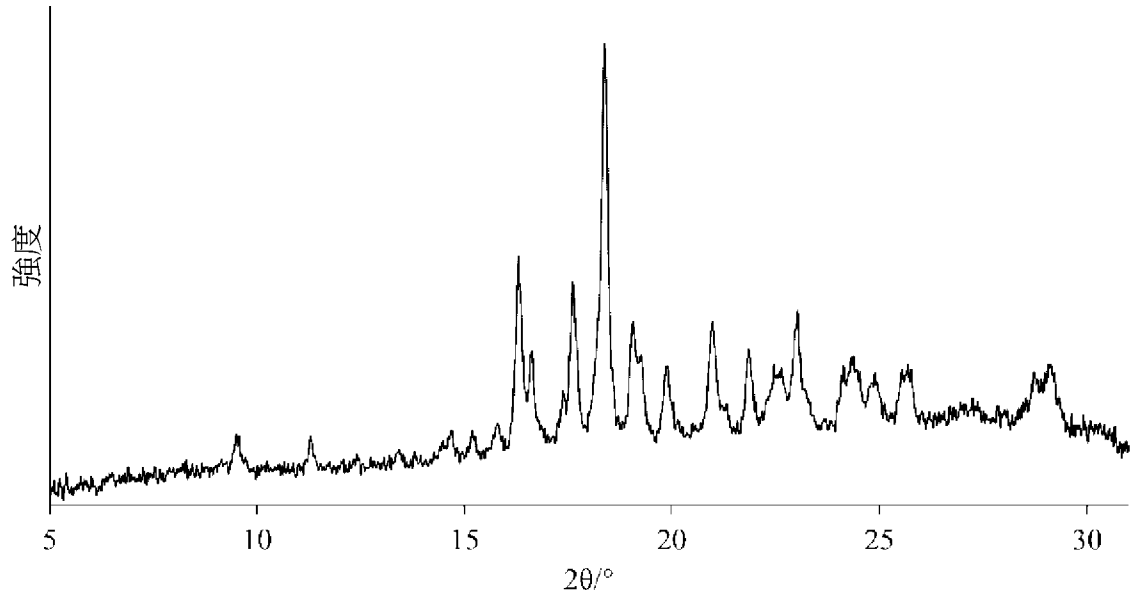
(B)


50
40
30
20
10
0
-10
DTG (%/°C)
↓
吸熱
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)

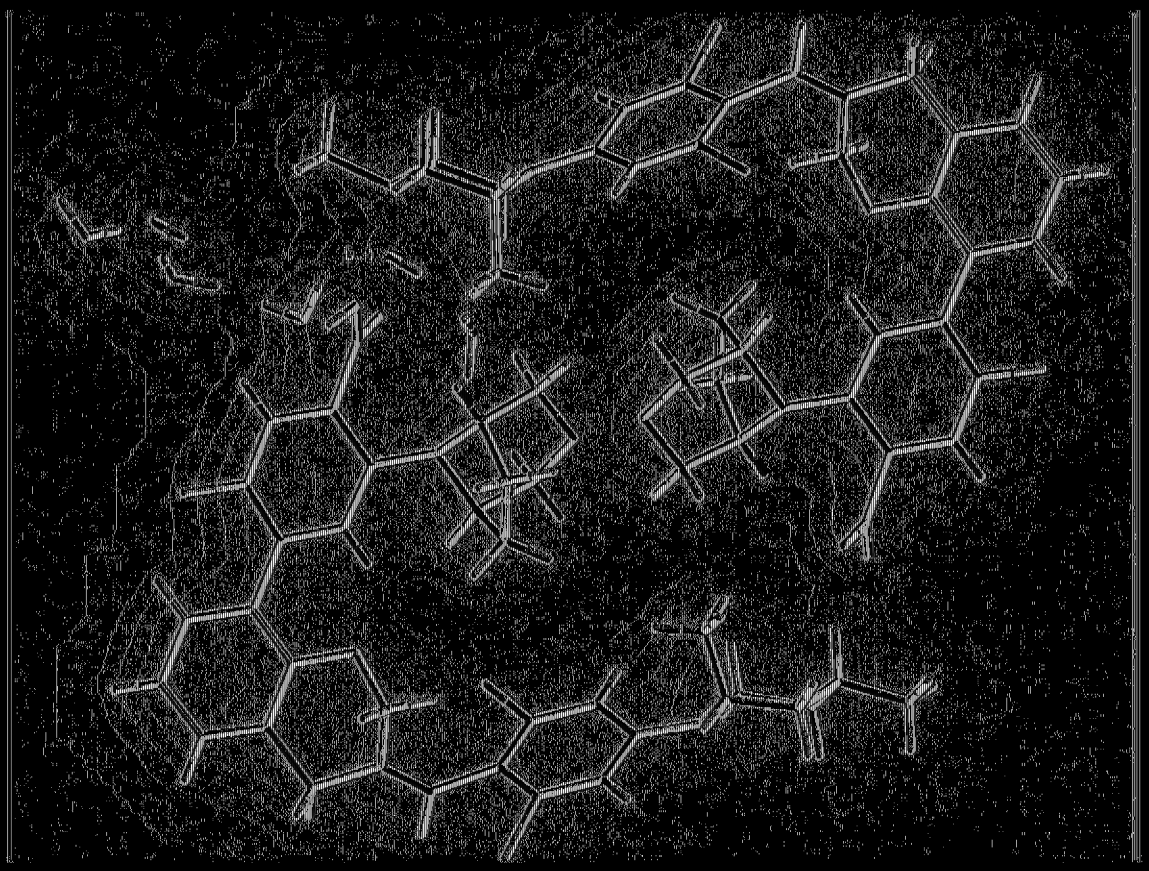
第4圖



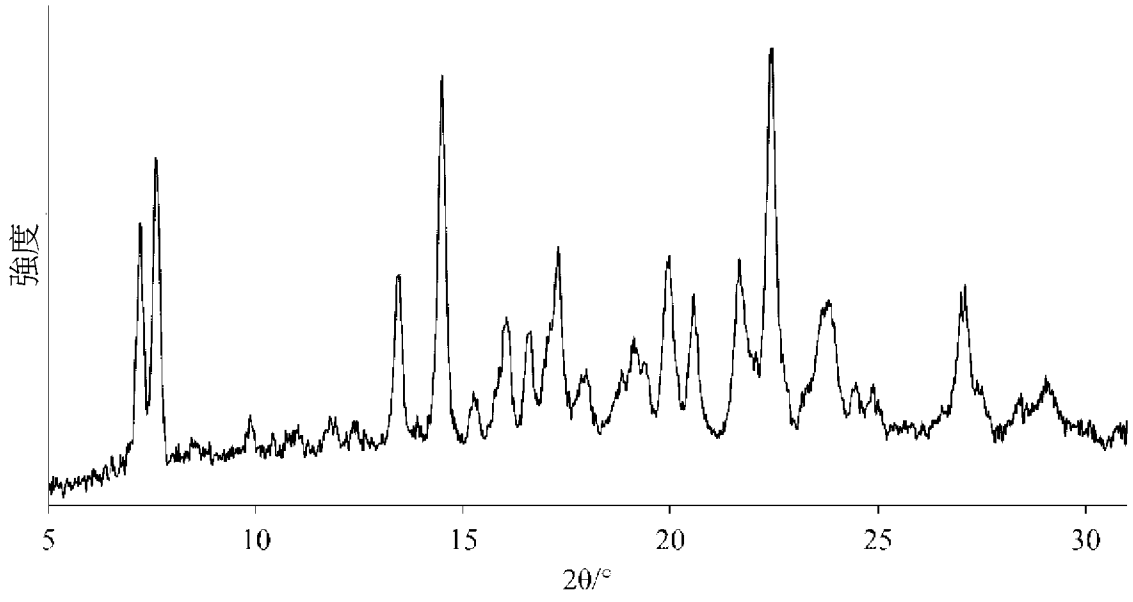

第 5 圖



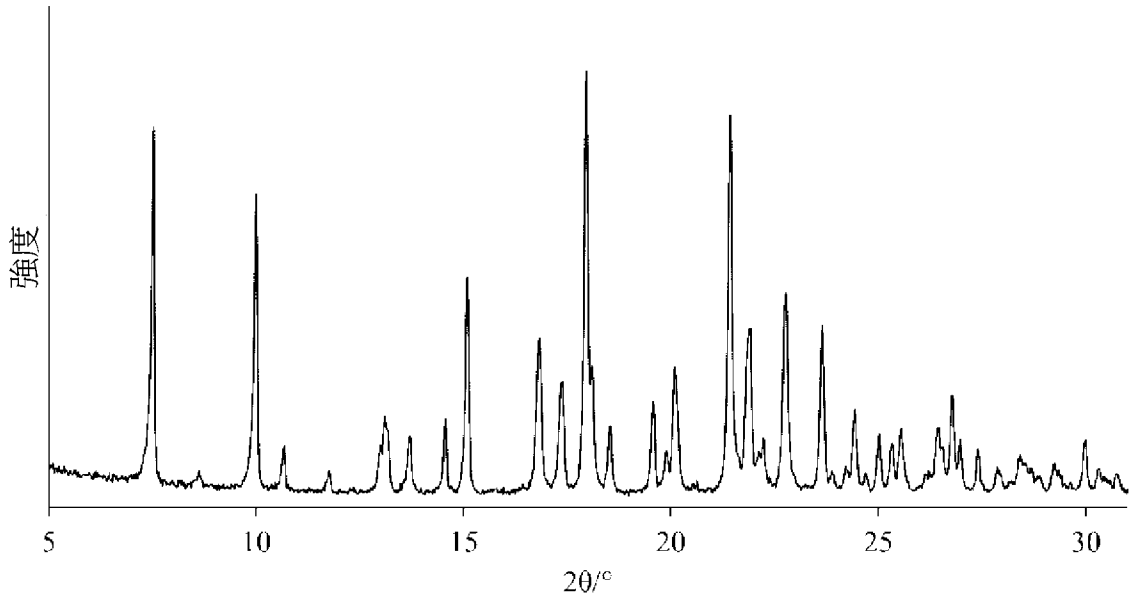

第 6 圖



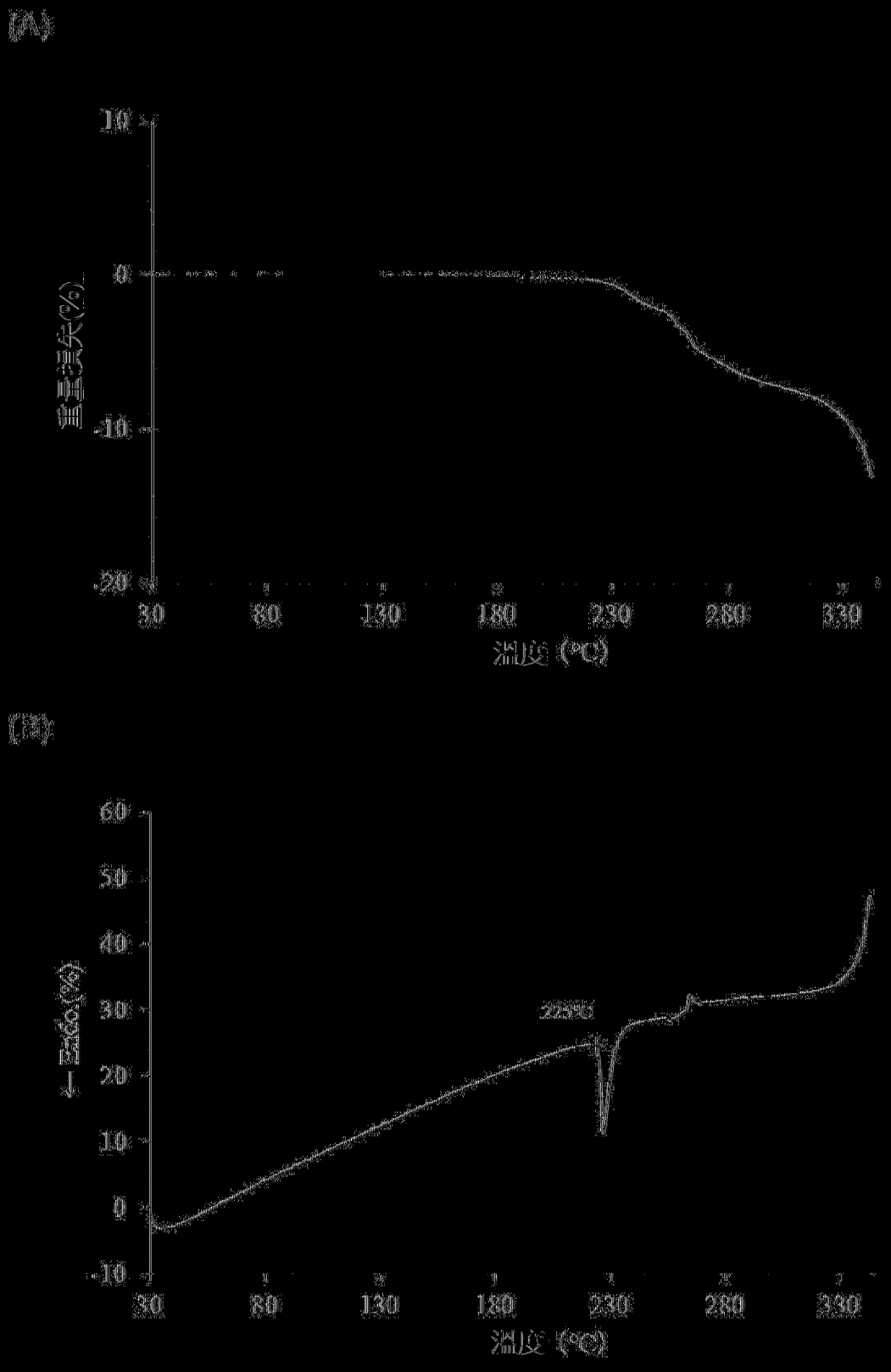
第 7 圖



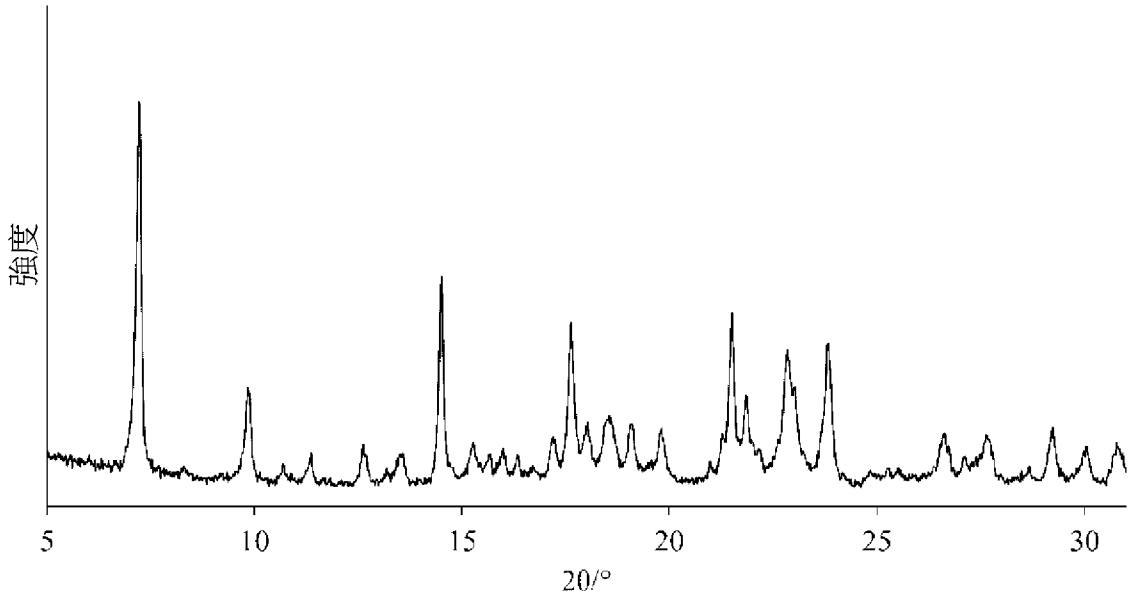

第 8 圖




第 9 圖

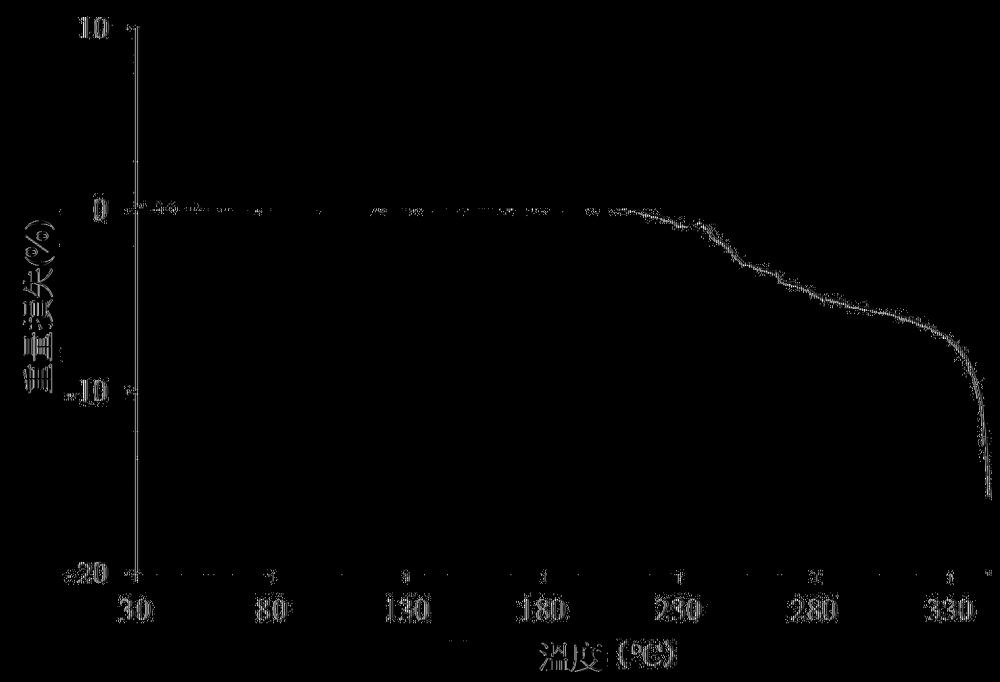

(A)
10
0
-10
-20
重量損失(%)
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)
(B)
60
50
40
30
20
10
0
-10
↓ Endo (W/g)
235°C
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)

第 10 圖

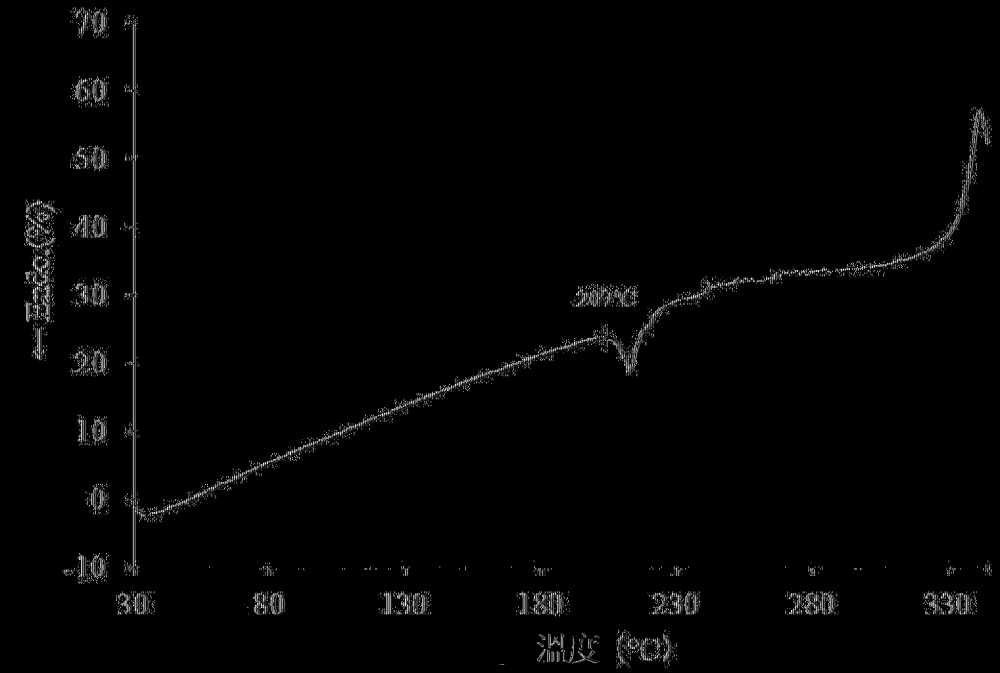



第 11 圖

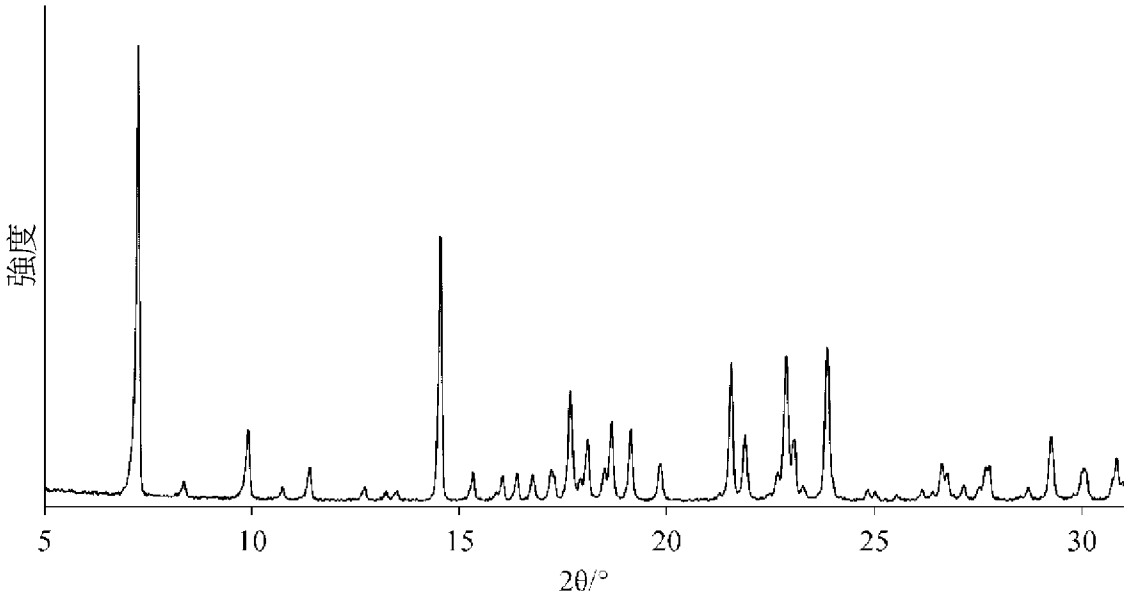
(A)


10
0
-10
-20
重量減少(%)
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)

(B)

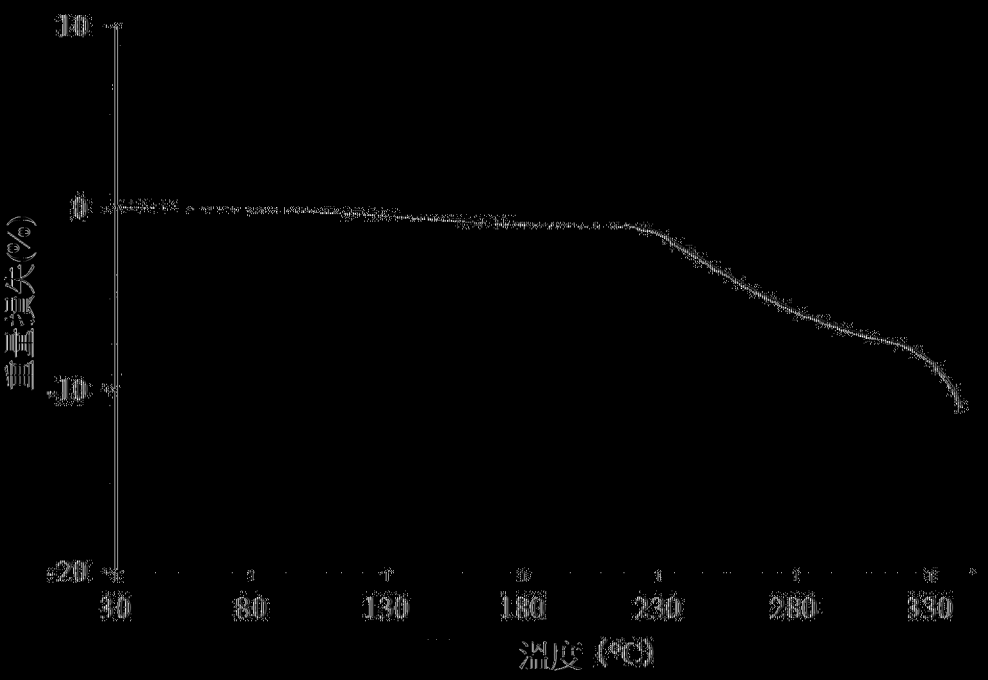

70
60
50
40
30
20
10
0
-10
重量增加(%)
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)

第 12 圖

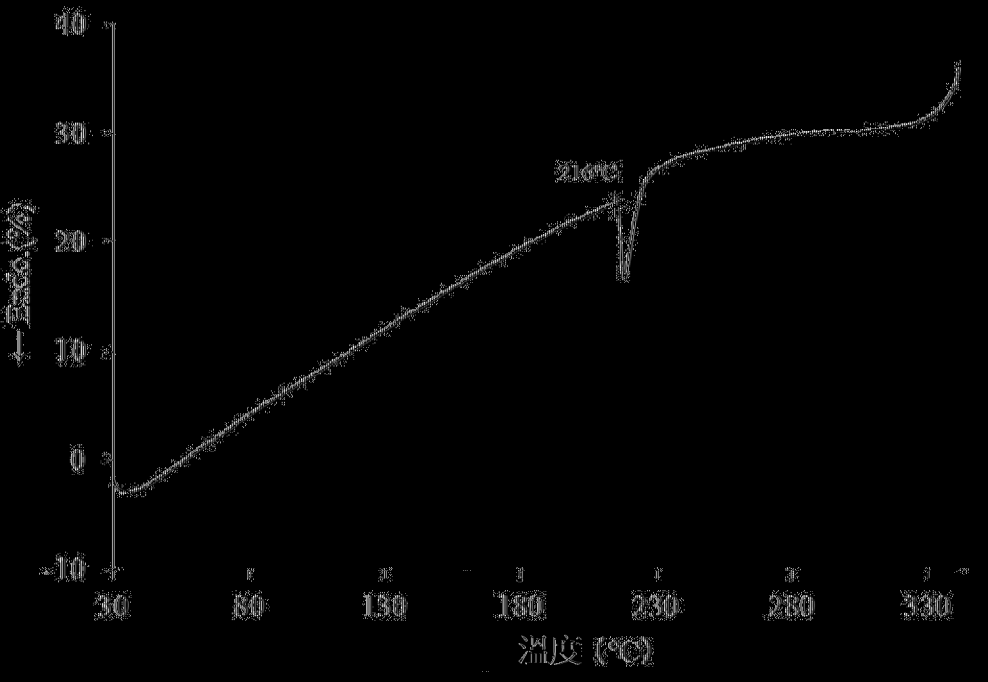



第 13 圖

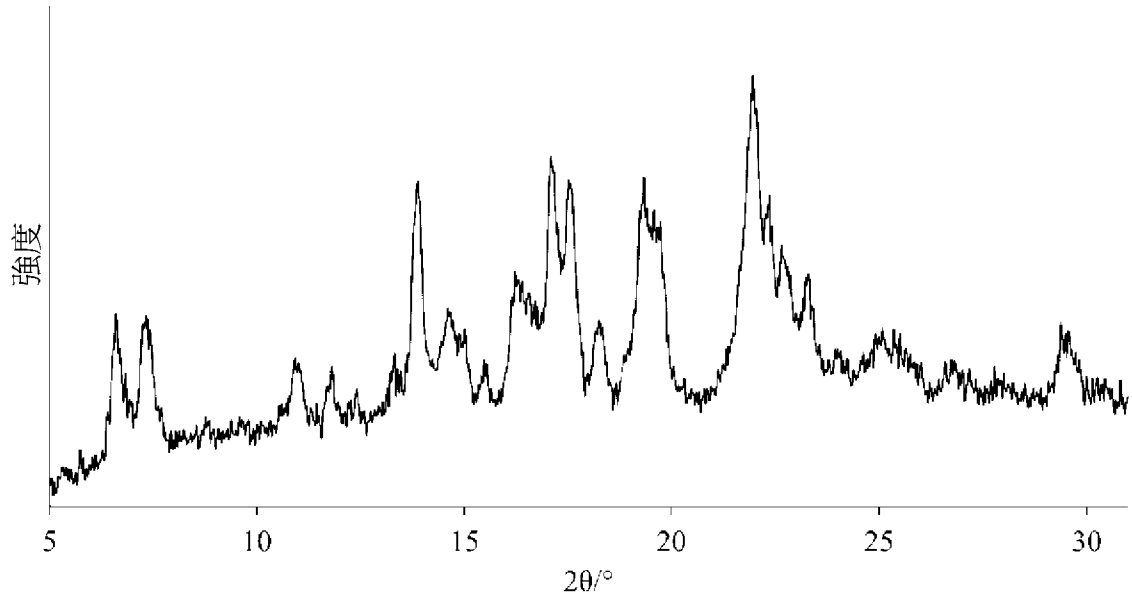
(A)


10
0
-10
-20
重量減少(%)
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)

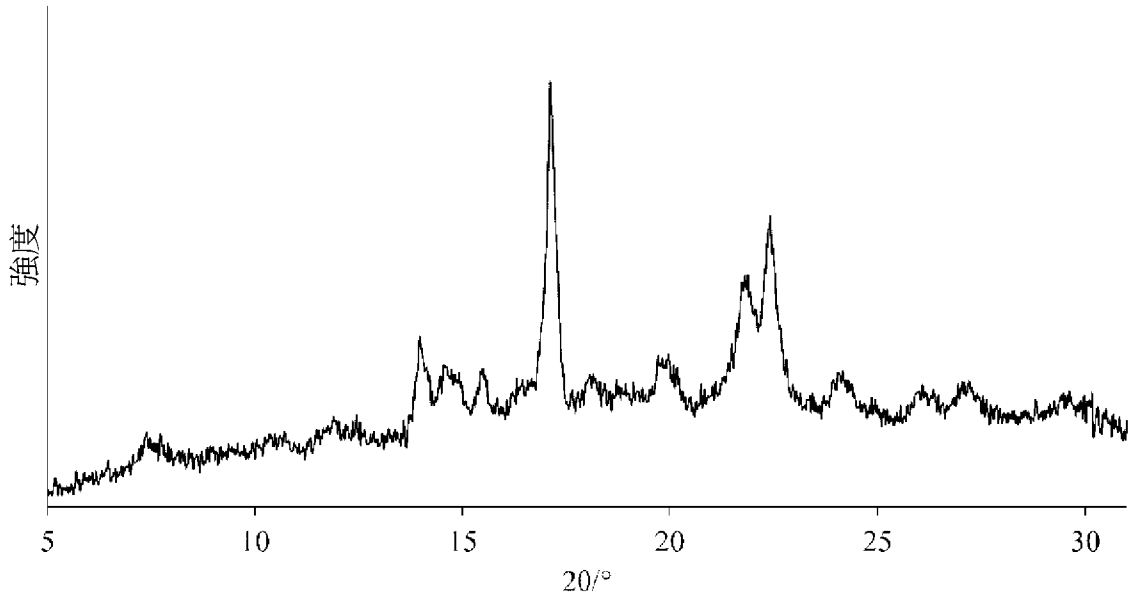
(B)


40
30
20
10
0
-10
重量增加(%)
216°C
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)

第 14 圖

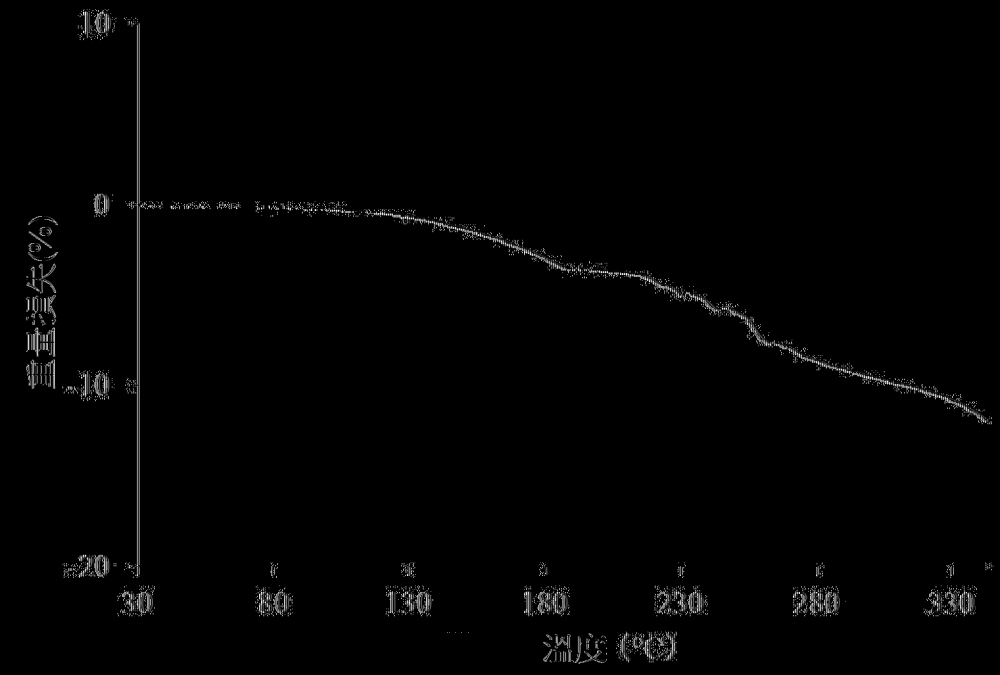



第 15 圖

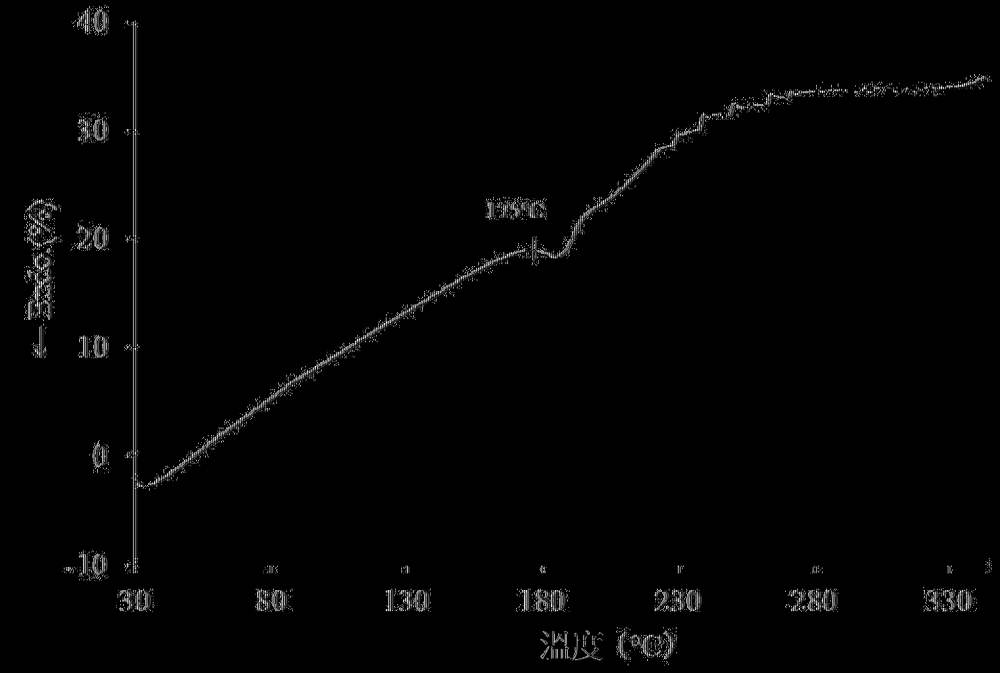



第 16 圖

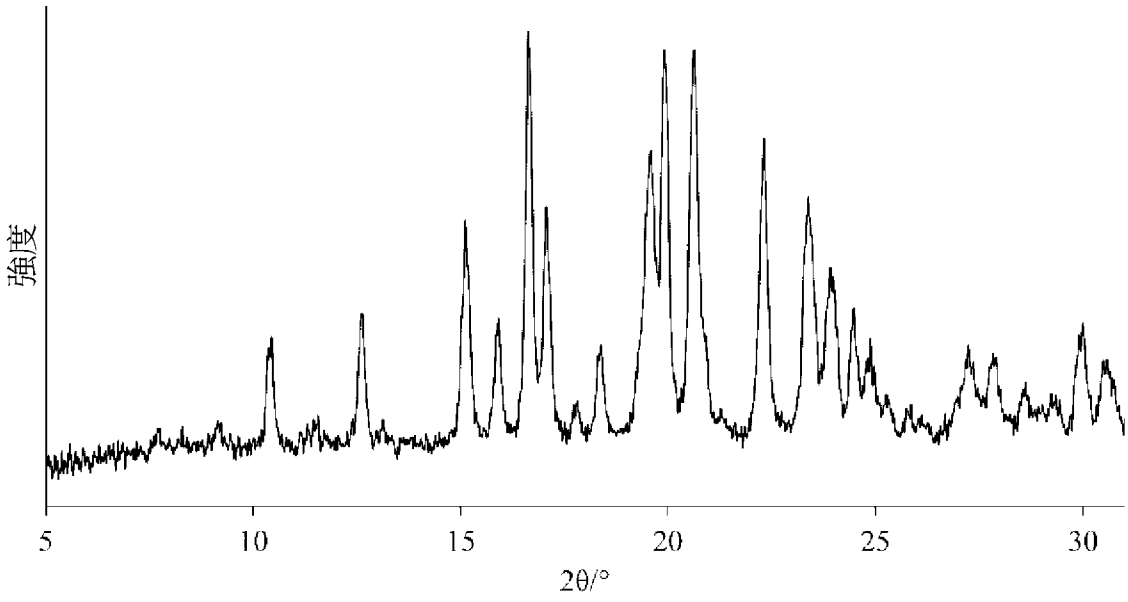
(A)


10
0
-10
-20
重量減少(%)
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)

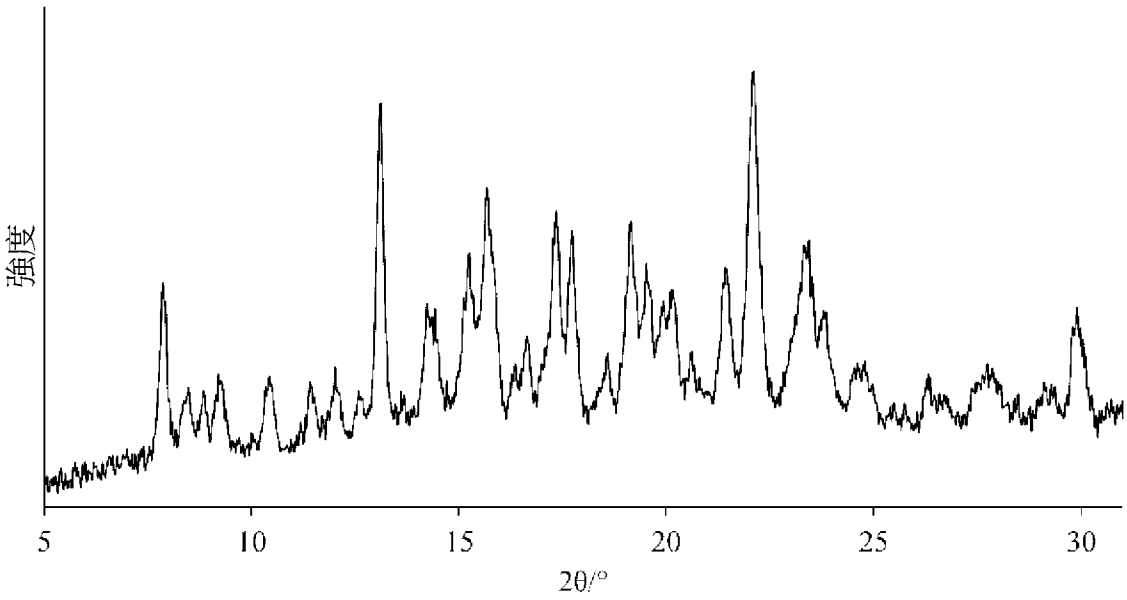
(B)


40
30
20
10
0
-10
重量增加(%)
1956
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)

第 17 圖

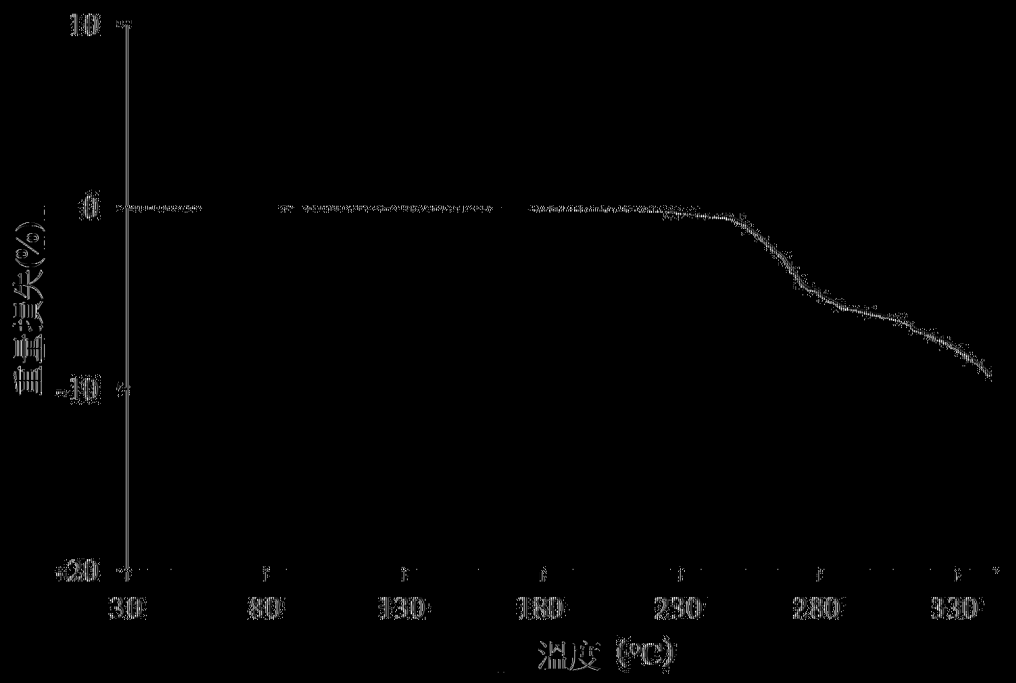



第 18 圖

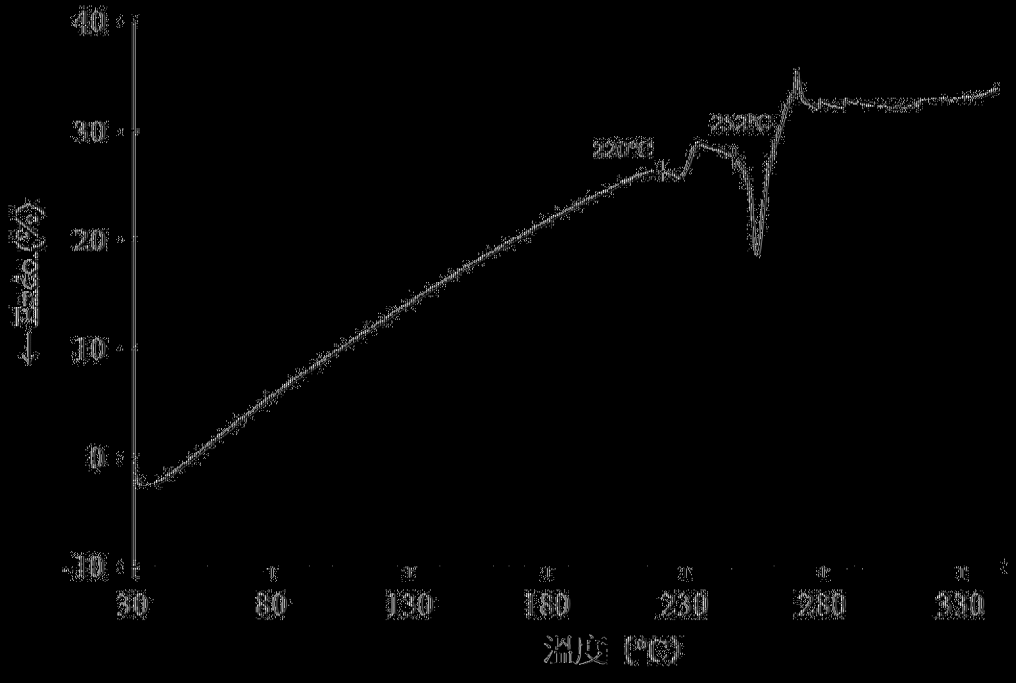



第 19 圖

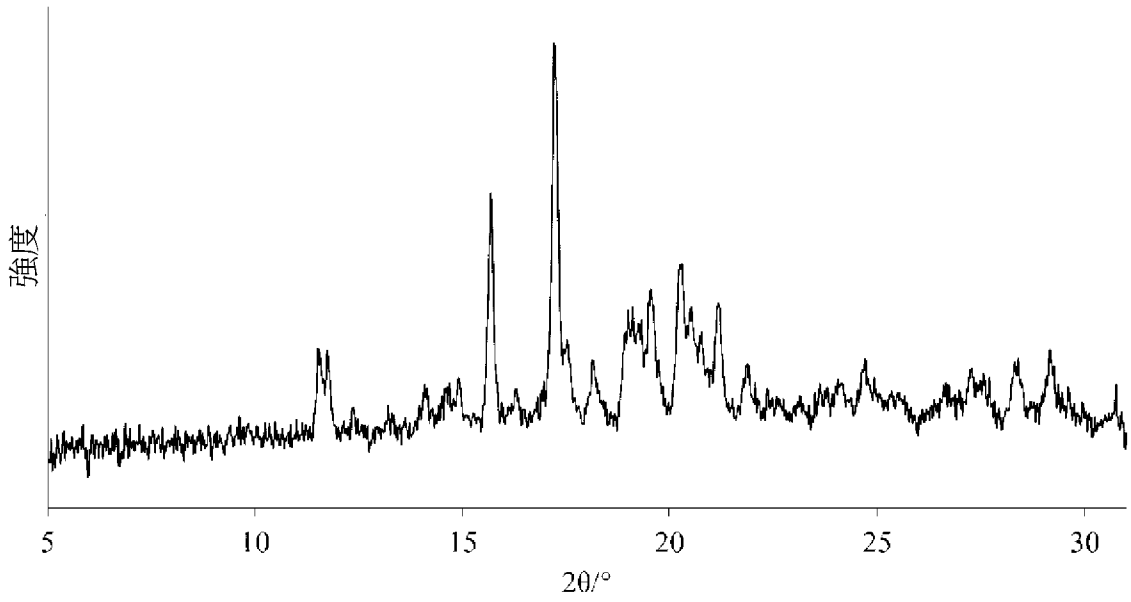
(A)


10
0
-10
-20
重量損失(%)
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)

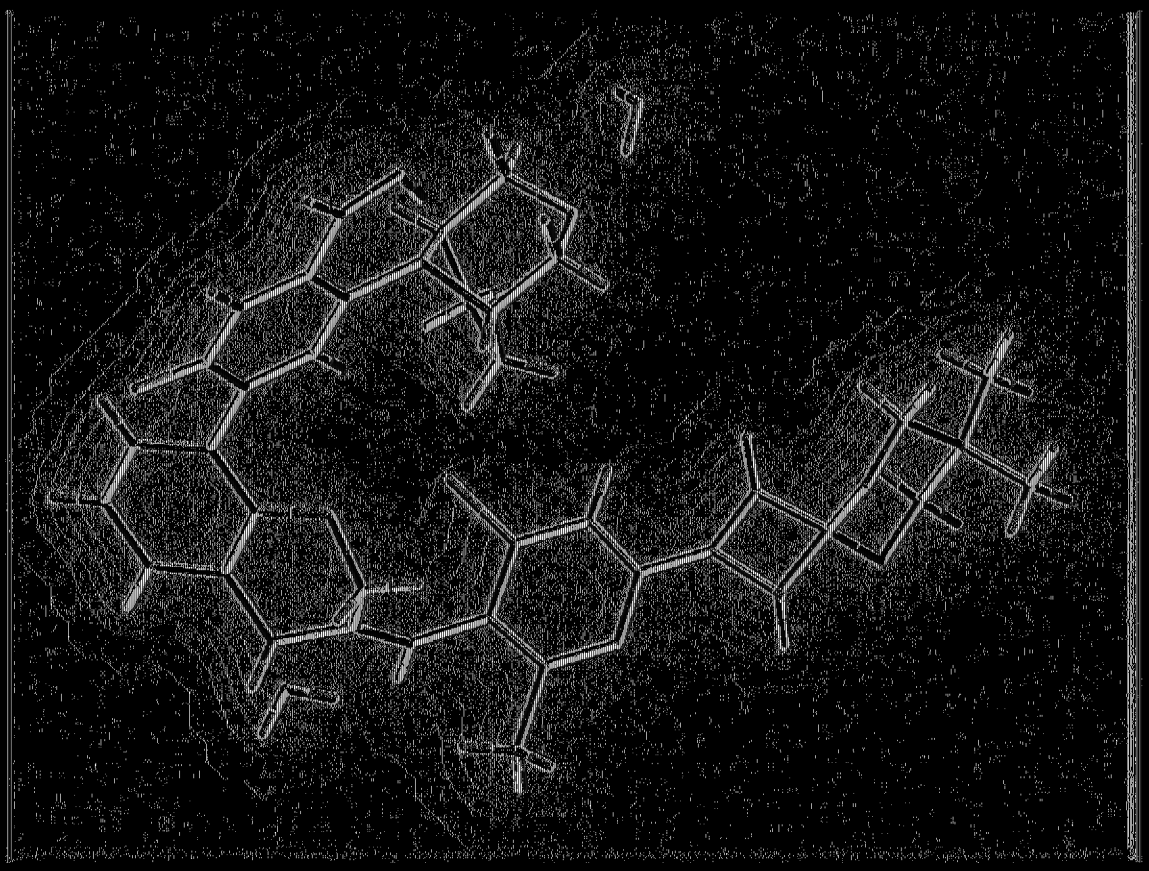
(B)


40
30
20
10
0
-10
DTG (%/°C)
220°C
250°C
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)

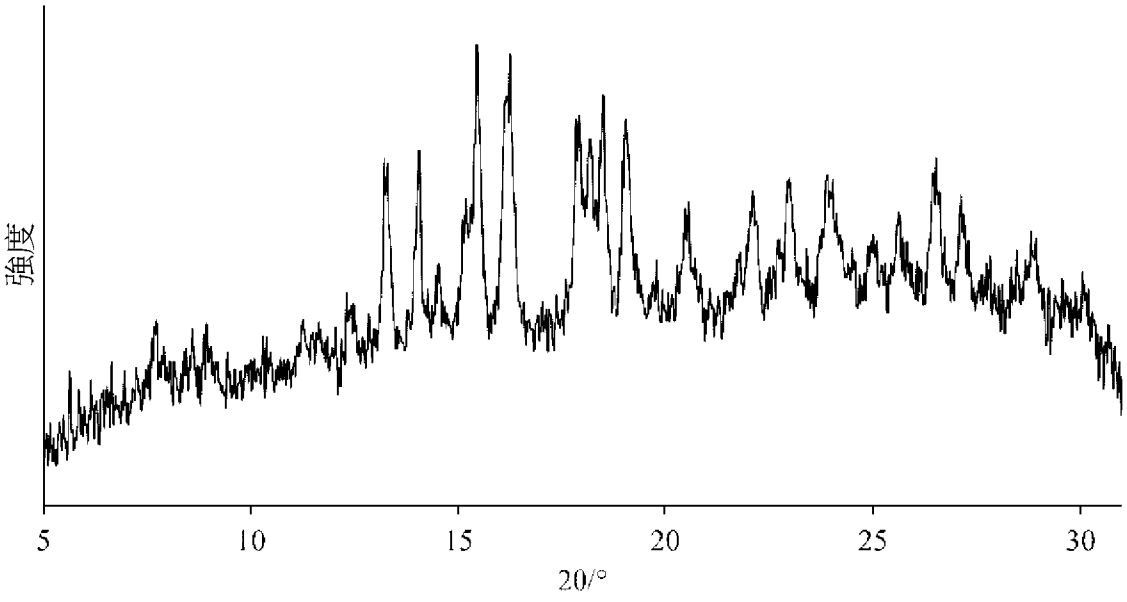
第 20 圖




第 21 圖

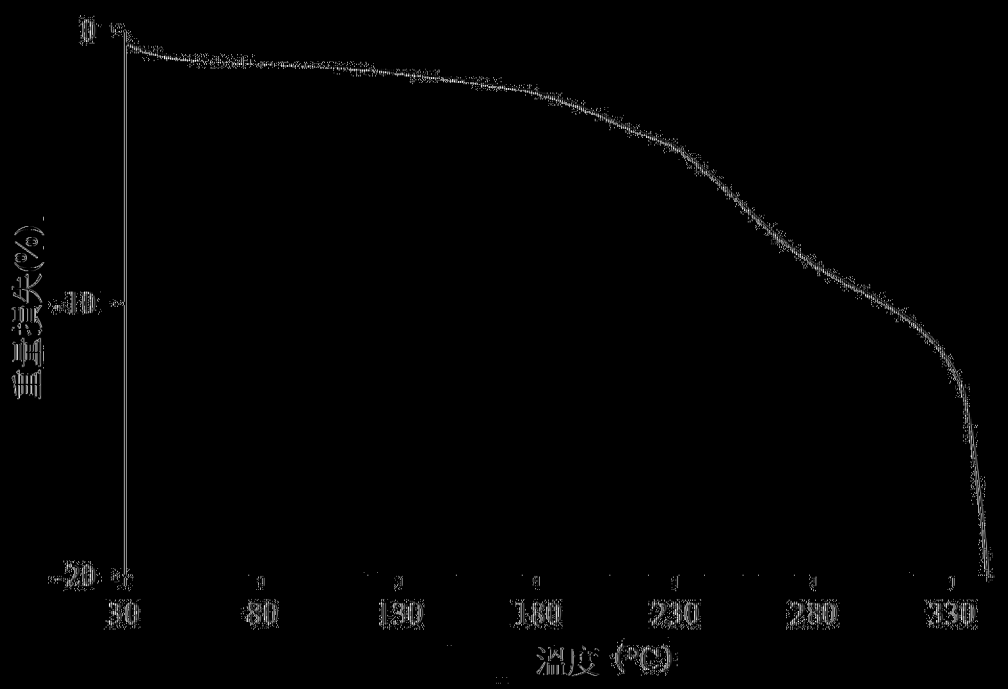


第 22 圖

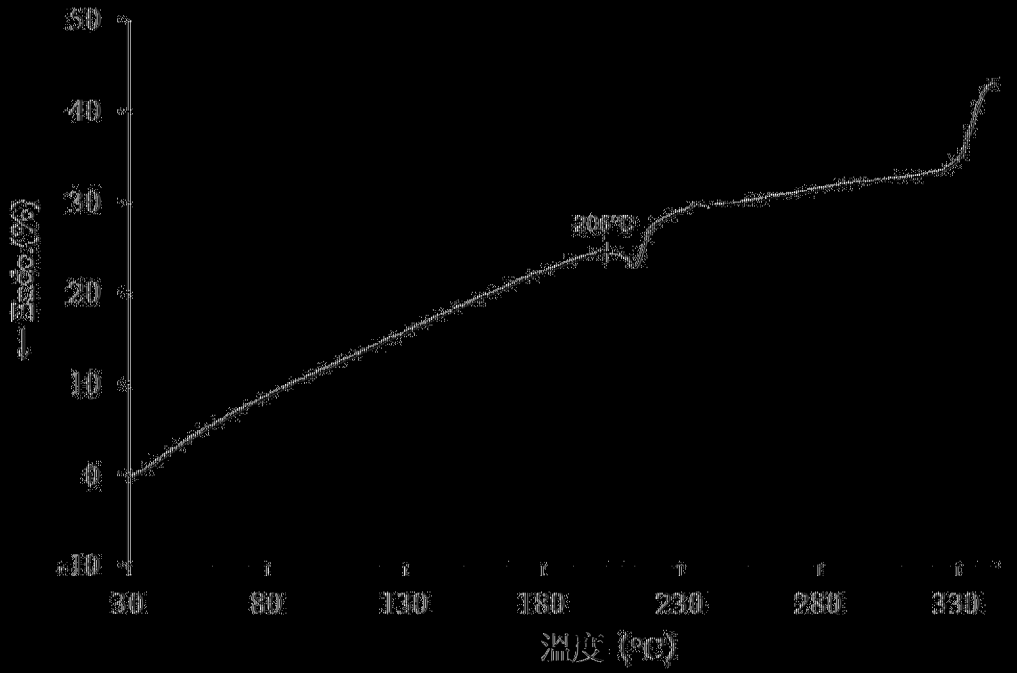



第 23 圖

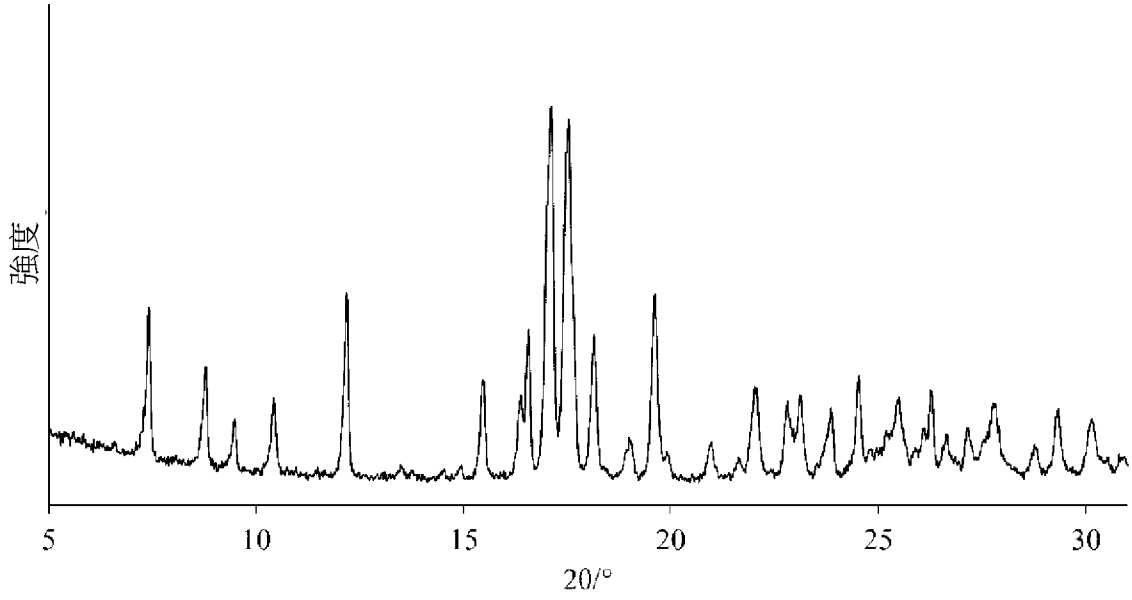
(A)


0
-10
-20
重量損失(%)
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)

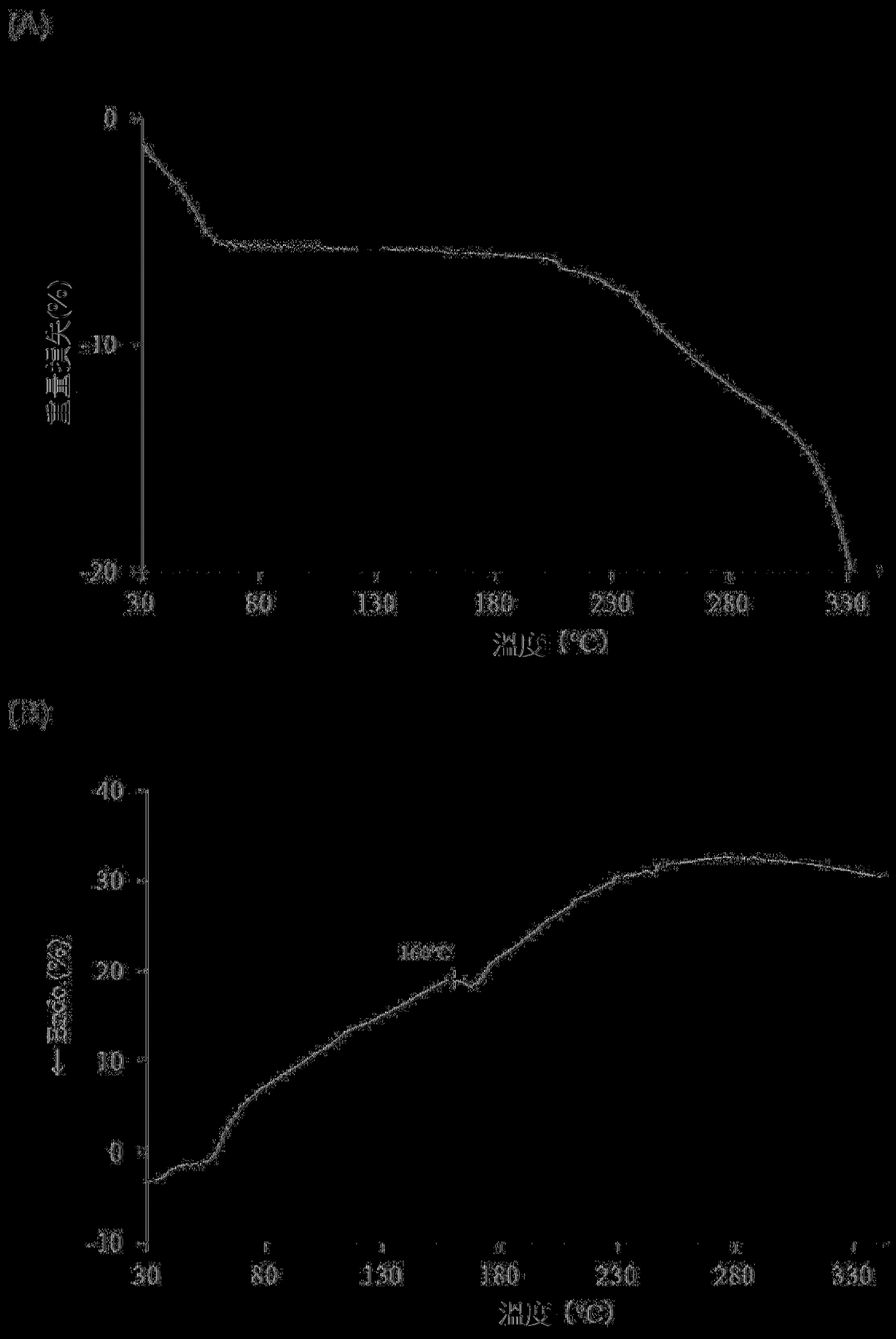
(B)


50
40
30
20
10
0
-10
重量損失(%)
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)

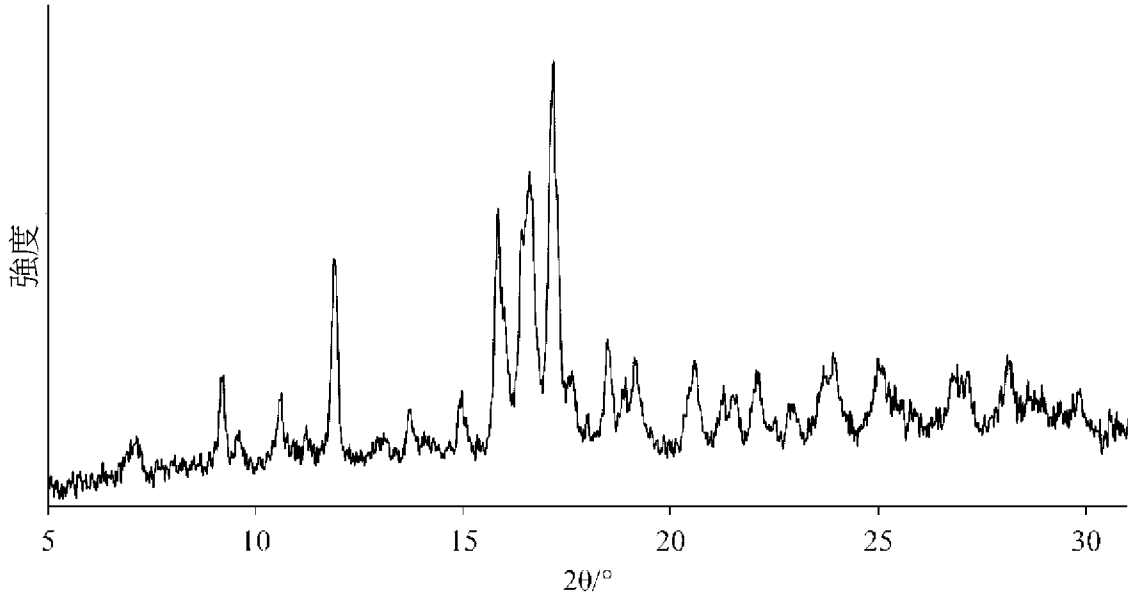
第 24 圖




第 25 圖

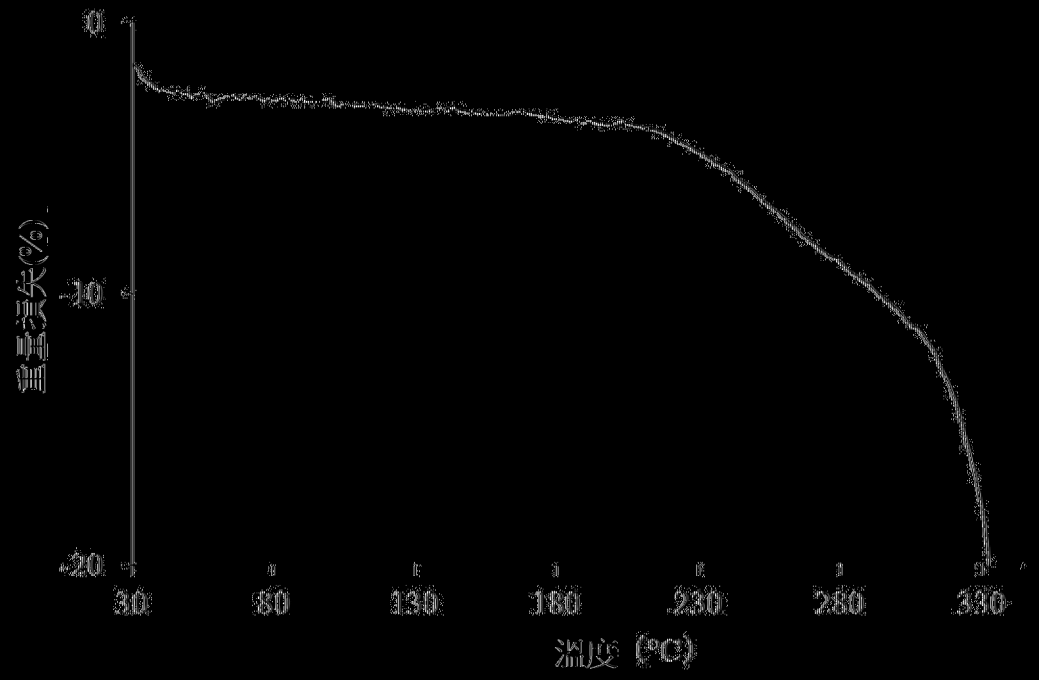

(A)
0
-10
-20
重量損失(%)
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)
(B)
40
30
20
10
0
-10
↓ Endo (%)
160°C
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)

第 26 圖

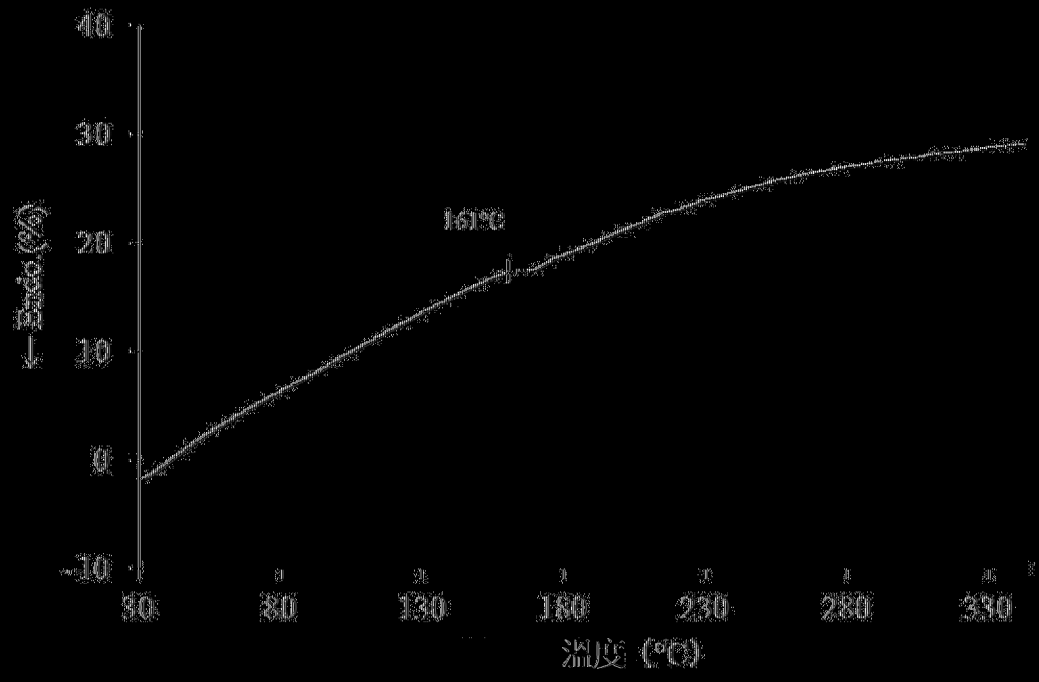



第 27 圖

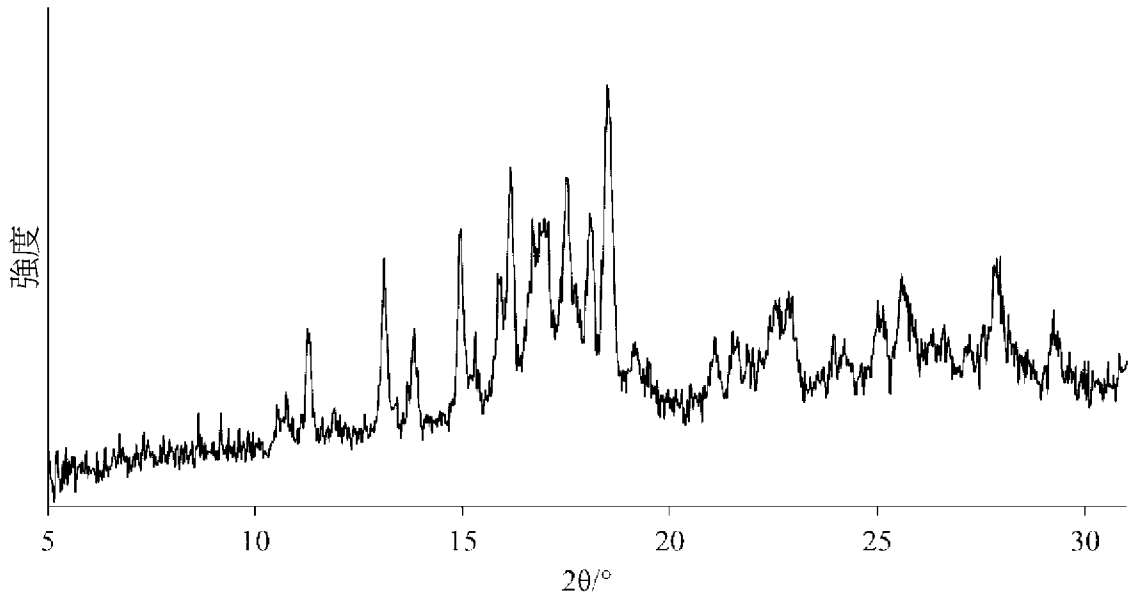
(A)


0
-10
-20
重量損失(%)
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)

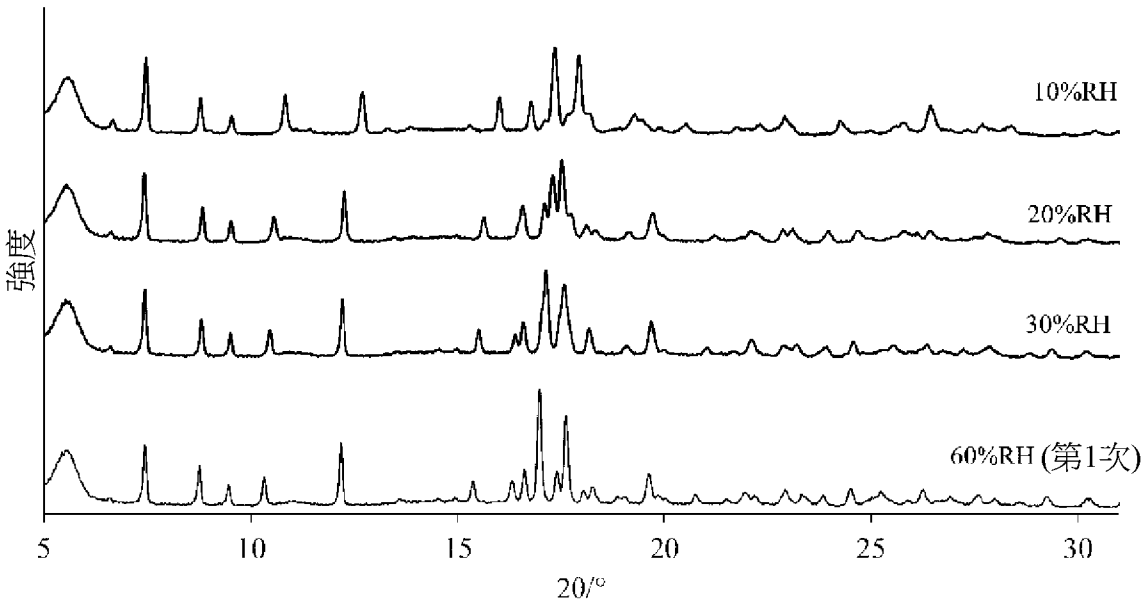
(B)


40
30
20
10
0
-10
重量變化率(%/°C)
161°C
30
80
130
180
230
280
330
溫度 (°C)

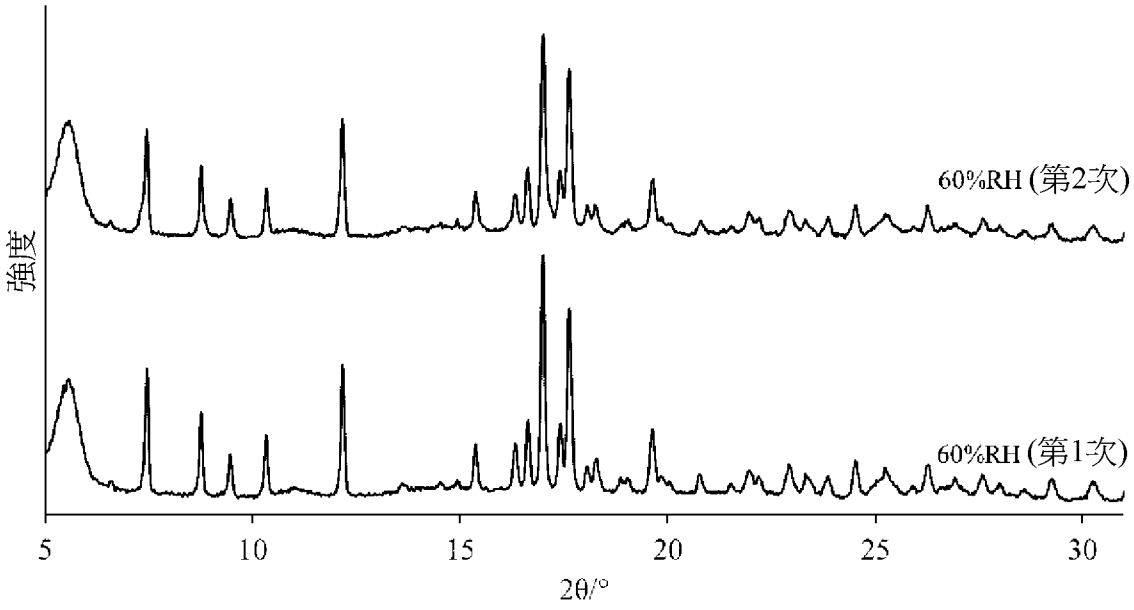
第 28 圖



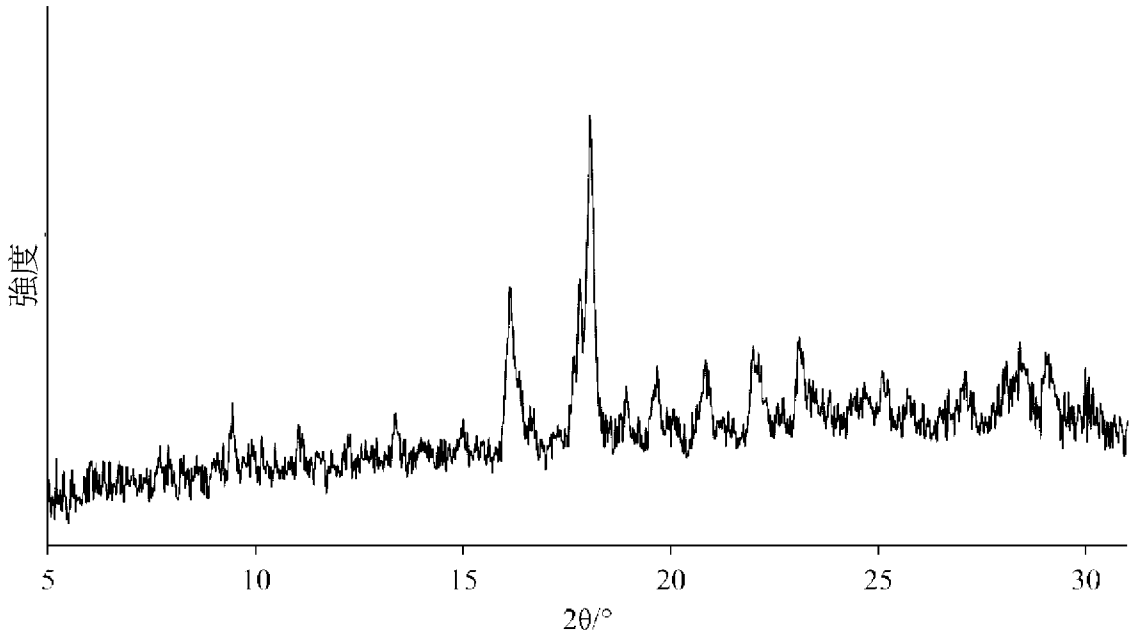

第 29 圖



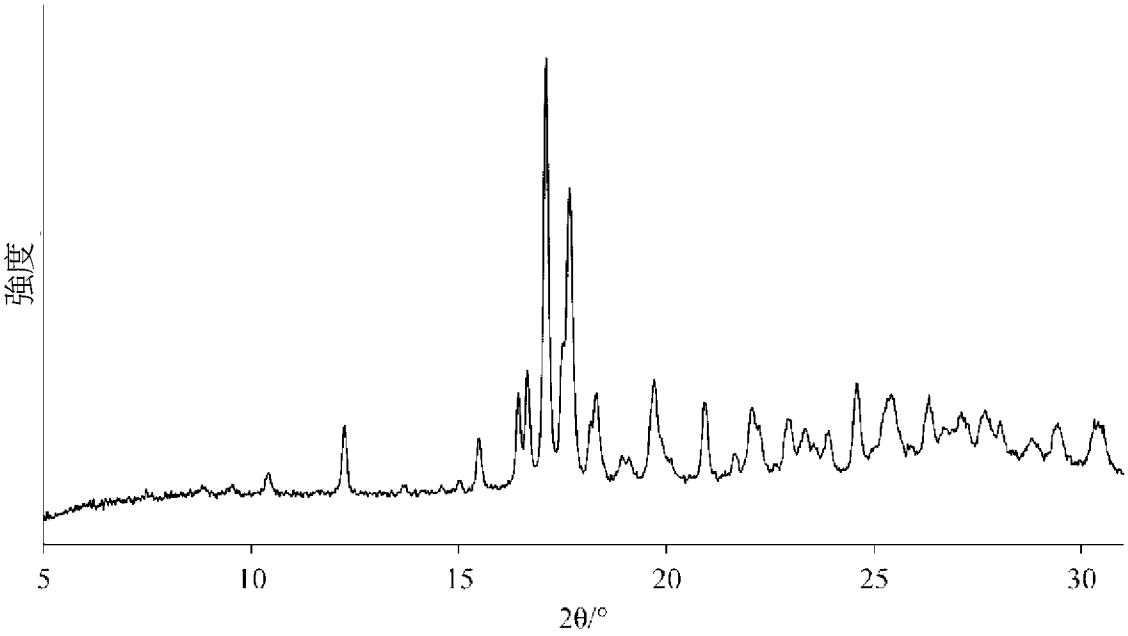

第 30 圖



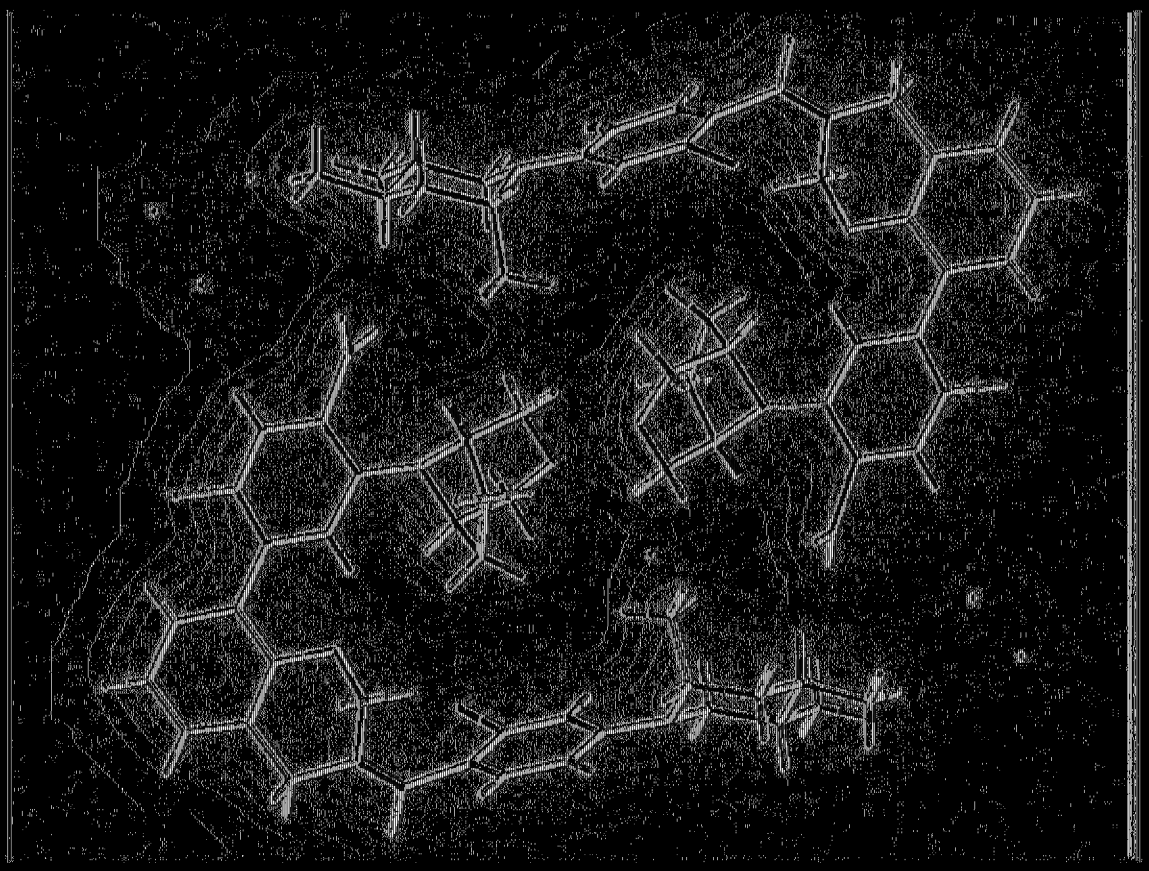

第 31 圖



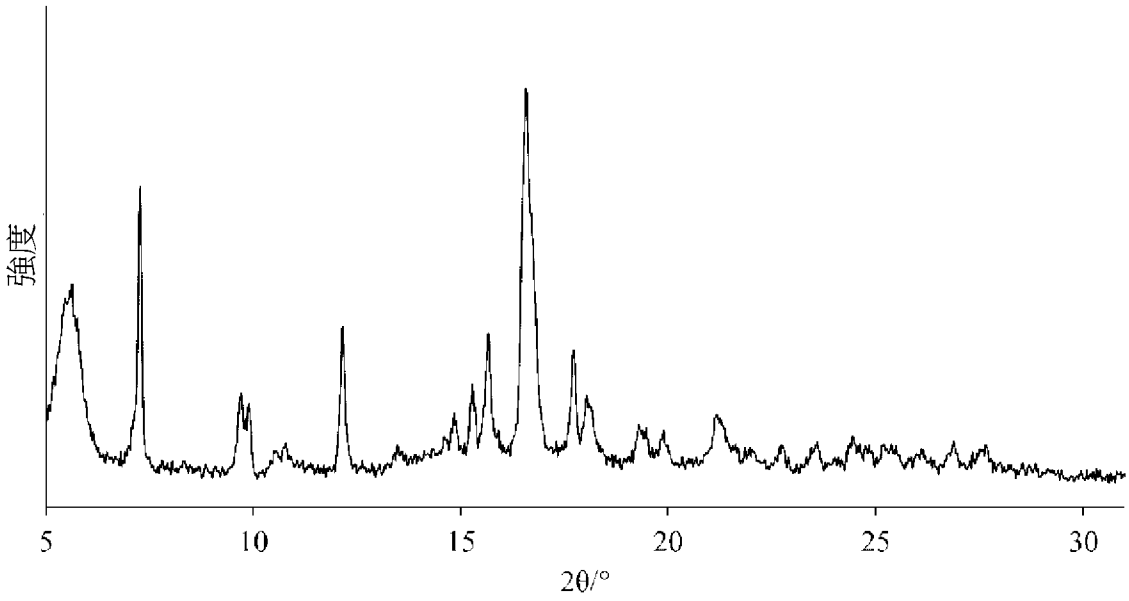

第 32 圖



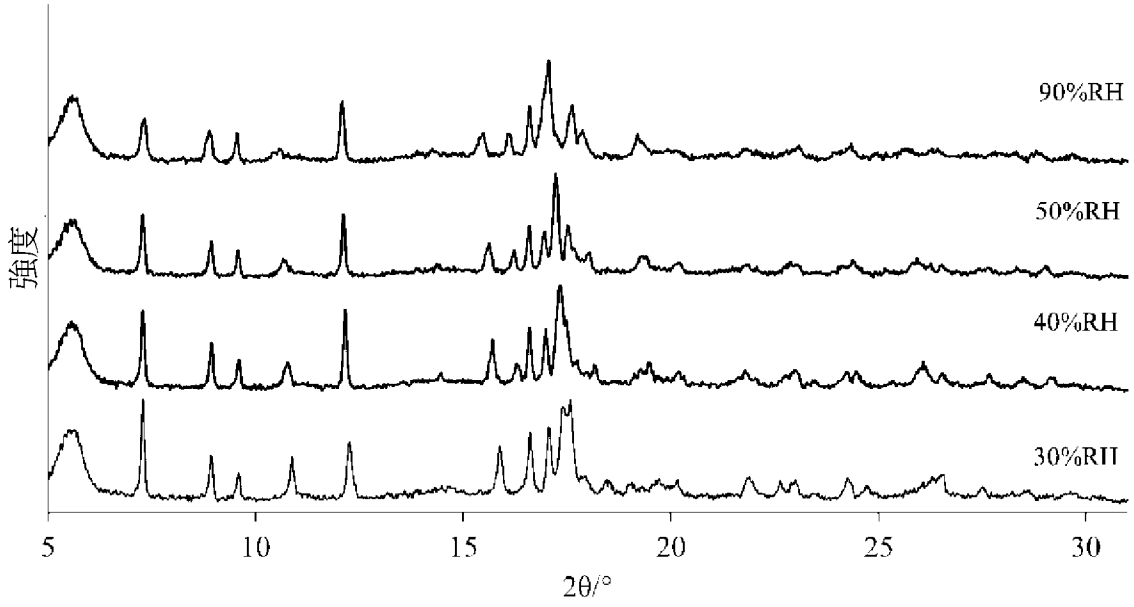

第 33 圖



第 34 圖




第 35 圖




第 36 圖