(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年12月26日(26.12.2024)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2024/262491 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 498/08 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2024/022040

(22) 国際出願日： 2024年6月18日(18.06.2024)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2023-100075 2023年6月19日(19.06.2023) JP

(71) 出願人:中外製薬株式会社(**CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA**) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 Tokyo (JP).

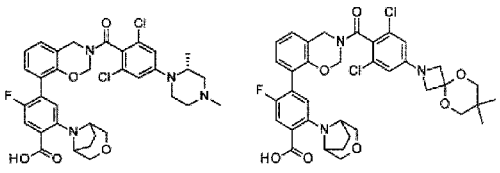
(72) 発明者:岩田 智哉(**IWATA Tomoya**); 〒2448602 神奈川県横浜市戸塚区戸塚町２１６番地 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). ▲高▼田 則幸(**TAKATA Noriyuki**); 〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 河野 将人(**KONO Masato**); 〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人:長谷川 芳樹，外(**HASEGAWA Yoshiki et al.**); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目１番１号 丸の内 ＭＹ ＰＬＡＺＡ（明治安田生命ビル） ９階 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

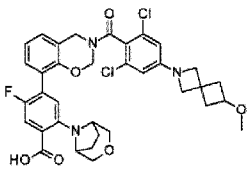
(54) **Title:** CRYSTAL OF NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUND HAVING NRF2 ACTIVATION EFFECT

(54) 発明の名称： Ｎｒｆ２活性化作用を有する含窒素複素環化合物の結晶

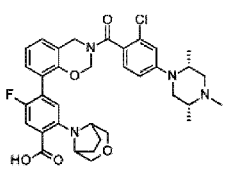


（１）

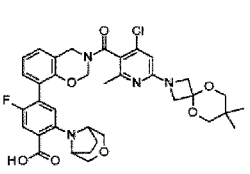
（２）



（３）



（４）



（５）

(57) **Abstract:** The present invention provides a crystal of a low molecular weight compound which has Nrf2 activation effect, a crystal of a salt of the compound, or a crystal of a solvate of the compound or the salt. The present invention specifically provides a crystal of a compound represented by any one of formulae (1) to (5), a crystal of a salt of the compound, or a crystal of a solvate of the compound or the salt.

(57) 要約：Ｎｒｆ２活性化作用を有する低分子化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を提供すること。 下記式（１）～（５）で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶。

［続葉有］

WO 2024/262491 A1

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て:
一 出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則4.17(ii))

添付公開書類:
一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明　細　書

発明の名称 ：

Ｎｒｆ２活性化作用を有する含窒素複素環化合物の結晶

技術分野

[0001]　本発明は、Ｎｒｆ２活性化作用を有する含窒素複素環化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶に関する。また、それらを有効成分として含有する、医薬および医薬組成物に関する。

背景技術

[0002]　Ｎｒｆ２は様々な生体防御に関わる遺伝子群の制御因子であり、酸化的ストレスに応答し活性化する転写因子である。通常状態では、Ｎｒｆ２はＫｅａｐ１と結合し、ユビキチン化を受けプロテアソーム経路により分解されるが、ストレス状況下になるとＫｅａｐ１から遊離することで分解から回避し、核内へと移行する。その後、Ｎｒｆ２は小Ｍａｆ群因子とヘテロ２量体を形成し、抗酸化応答領域（ＡＲＥ，ａｎｔｉｏｘｉｄａｎｔ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ　ｅｌｅｍｅｎｔｓ）に結合することで下流分子の転写を誘導する。

[0003]　Ｎｒｆ２の活性化は抗酸化作用に加え、抗炎症作用、抗線維化作用、抗アポトーシス作用など幅広い薬理作用を示し、様々な疾患に対して防護的に作用すると考えられている。具体的な疾患の例としては、神経変性疾患ではアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、フリードライヒ運動失調症、筋委縮性側索硬化症、肺疾患では突発性肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、肺動脈性肺高血圧症、喘息、腎臓疾患では慢性腎臓病、急性腎障害、眼科疾患ではブドウ膜炎、緑内障、加齢黄斑変性症、肝臓疾患では非アルコール性脂肪肝炎、免疫・炎症性疾患では多発性硬化症、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎等が挙げられる（非特許文献３～７）。実際にＮｒｆ２活性化誘導作用を持つ化合物として、バルドキソロンメチル（ＣＤＤＯ－Ｍｅ，特許文献１）は様々な慢性腎臓病を対象に臨床試験が行われている。また、ＲＴＡ－４０８（ｏｍａｖｅｌｏｘｏｌｏｎｅ，特許文献２）は

フリードライヒ運動失調症等を対象としてＦＤＡにより承認が得られている。Ｄｉｍｅｔｈｙｌ　ｆｕｍａｒａｔｅ（特許文献３）は多発性硬化症に対する治療薬として使用されている。しかしながら、これら化合物はＫｅａｐ１に共有結合する化合物である。バルドキソロンメチルの共有結合部位の非標的タンパク質との相互作用による心不全リスクの懸念が報告されている（非特許文献８）。

[0004] これまでに、Ｎｒｆ２活性化剤として、特許文献４に記載された化合物などが報告されている。しかしながら未だ臨床開発には至っておらず、非標的タンパク質との相互作用が軽減されることが期待される非共有結合型のＮｒｆ２活性化剤の開発が望まれている（非特許文献１～３）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第１９９９／０６５４７８号

特許文献2：国際公開第２０１４／１７６４１５号

特許文献3：国際公開第２０１６／０９０１５４号

特許文献4：国際公開第２０２０／１６５７７６号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Ｍｅｄ　Ｃｈｅｍ　Ｃｏｍｍｕｎ，　２０１７，　８，　２８６－２９４．

非特許文献2：Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２０２０，２９，８４６－８６７．

非特許文献3：Ｎａｔｕｒｅ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ，２０１９，１８，２９５－３１７．

非特許文献4：Ｏｘｙｄａｔｉｖｅ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　ａｎｄ　Ｃｅｌｌｕｌａｒ　Ｌｏｎｇｅｖｉｔｙ，２０１９，ＡｒｔｉｃｌｅＩＤ９３７２１８２，１－２０．

非特許文献5：Ｎｅｕｒｏｄｅｇｅｎｒ　Ｄｉｓ　Ｍａｎａｇ，２０１７，７，９７－１００．

非特許文献6：Ｏｘｙｄａｔｉｖｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ａｎｄ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｌｏｎｇｅｖｉｔｙ，２０１９，ＡｒｔｉｃｌｅＩＤ７０９０５３４，１－１７．

非特許文献7：Ｏｘｙｄａｔｉｖｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ａｎｄ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｌｏｎｇｅｖｉｔｙ，２０２０，ＡｒｔｉｃｌｅＩＤ９４１０９５２，１－２２．

非特許文献8：Ａｍ Ｊ Ｎｅｐｈｒｏｌ，２０１４，３９，４９９－５０８

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、Ｎｒｆ２の活性化能を有し、共有結合性に起因する非標的タンパク質との相互作用を低減した低分子化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を提供することである。また、それらを有効成分として含有する、各種疾患、例えば神経変性疾患、肺疾患、腎疾患の予防剤または治療剤を提供することである。

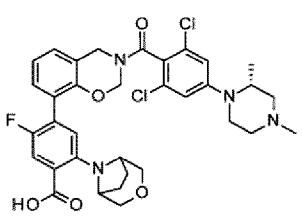
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、かかる課題を解決するために鋭意研究を進めたところ、公知のＮｒｆ２活性化剤と化学構造が大きく異なる、式（１）から（５）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、優れたＮｒｆ２活性化作用を有すること、および式（１）から（５）で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を見出し、本発明を完成させるに至った。

[0009] すなわち、本発明の１つの側面において、以下の発明が提供される。

〔Ａ１〕下記式（１）

[化1]



（１）

で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶。

〔Ａ２〕結晶が、式（１）で表される化合物の溶媒和物結晶である、〔Ａ１〕に記載の結晶。

〔Ａ３〕溶媒和物結晶が、水和物結晶である、〔Ａ１〕又は〔Ａ２〕に記載の結晶。

〔Ａ４〕水和物結晶が、粉末X線回折による回折角（２θ値）として、6.0°、9.3°、9.7°、10.4°、11.9°、12.9°、15.3°、15.9°、16.4°、および16.8°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む１A型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ４－１〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、6.0°、9.3°、9.7°、10.4°、11.9°、12.9°、15.3°、15.9°、16.4°、および16.8°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む１A型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ４－２〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、6.0°、9.3°、9.7°、10.4°、11.9°、12.9°、15.3°、15.9°、16.4°、および16.8°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む１A型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ４－３〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、6.0°、9.3°、9.7°、10.4°、11.9°、12.9°、15.3°、15.9°、16.4°、および16.8°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む１A型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ４－４〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、6.0°、9.3°、9.7°、10.4°、11.9°、12.9°、15.3°、15.9°、16.4°、および16.8°（±0.2°）のピークを含む１A型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ５〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、8.8°、9.2°、10.4°、12.7°、13.4°、15.8°、16.9°、17.3°、18.3°、および18.9°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを

有する１G型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ５－１〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、8.8°、9.2°、10.4°、12.7°、13.4°、15.8°、16.9°、17.3°、18.3°、および18.9°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを有する１G型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ５－２〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、8.8°、9.2°、10.4°、12.7°、13.4°、15.8°、16.9°、17.3°、18.3°、および18.9°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを有する１G型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ５－３〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、8.8°、9.2°、10.4°、12.7°、13.4°、15.8°、16.9°、17.3°、18.3°、および18.9°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを有する１G型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ５－４〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、8.8°、9.2°、10.4°、12.7°、13.4°、15.8°、16.9°、17.3°、18.3°、および18.9°（±0.2°）のピークを含む１G型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ６〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、および19.0°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを有する１G型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ６－１〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、および19.0°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを有する１G型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ６－２〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、および19.0°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピー

クを有する１G型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ６－３〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、および19.0°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを有する１G型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ６－４〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、および19.0°（±0.2°）のピークを含む１G型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ７〕前記回折角（２θ値）が、温度３４℃および６０％相対湿度で５分間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である、〔Ａ６〕～〔Ａ６－４〕のいずれかに記載の結晶。

〔Ａ８〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.7°、10.5°、13.1°、15.0°、16.2°、16.6°、17.6°、18.9°、19.3°、および20.8°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む１J型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ８－１〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.7°、10.5°、13.1°、15.0°、16.2°、16.6°、17.6°、18.9°、19.3°、および20.8°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む１J型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ８－２〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.7°、10.5°、13.1°、15.0°、16.2°、16.6°、17.6°、18.9°、19.3°、および20.8°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む１J型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ８－３〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.7°、10.5°、13.1°、15.0°、16.2°、16.6°、17.6°、18.9°、19.3°、および20.8°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む１J型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ８－４〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.7°、10.5°、13.1°、15.0°、16.2°、16.6°、17.6°、18.9°、19.3°、および20.8°（±0.2°）のピークを含む１J型結晶である、〔Ａ３〕に記載の結晶。

〔Ａ９〕前記回折角（２θ値）が、温度３４℃および３０％相対湿度で１５分間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である、〔Ａ８〕～〔Ａ８－４〕のいずれかに記載の結晶。

〔Ａ１０〕結晶が、式（１）で表される化合物の非溶媒和物結晶である、〔Ａ１〕に記載の結晶。

〔Ａ１１〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、12.3°、15.1°、15.9°、16.2°、16.5°、16.9°、17.5°、17.8°、18.5°、および19.7°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む１H型結晶である、〔Ａ１〕又は〔Ａ１０〕に記載の結晶。

〔Ａ１１－１〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、12.3°、15.1°、15.9°、16.2°、16.5°、16.9°、17.5°、17.8°、18.5°、および19.7°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む１H型結晶である、〔Ａ１〕又は〔Ａ１０〕に記載の結晶。

〔Ａ１１－２〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、12.3°、15.1°、15.9°、16.2°、16.5°、16.9°、17.5°、17.8°、18.5°、および19.7°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む１H型結晶である、〔Ａ１〕又は〔Ａ１０〕に記載の結晶。

〔Ａ１１－３〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、12.3°、15.1°、15.9°、16.2°、16.5°、16.9°、17.5°、17.8°、18.5°、および19.7°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む１H型結晶である、〔Ａ１〕又は〔Ａ１０〕に記載の結晶。

〔Ａ１１－４〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、12.3°、15.1°、15.9°、16.2°、16.5°、16.9°、17.5°、17.8°、18.5°、および19.7°（±0.2°）のピークを含む１H型結晶である、〔Ａ１〕又は〔Ａ１０〕に記載の結晶。

〔Ａ１２〕前記回折角（２θ値）が、温度３４℃および０％相対湿度で６０分間保存した水非溶媒和物結晶の回折角（２θ値）である、〔Ａ１１〕～〔Ａ１１－４〕のいずれかに記載の結晶。

〔Ａ１３〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.5°、11.3°、16.3°、16.6°、17.6°、18.4°、19.1°、19.9°、21.0°、および21.9°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む１K型結晶である、〔Ａ１〕又は〔Ａ２〕に記載の結晶。

〔Ａ１３－１〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.5°、11.3°、16.3°、16.6°、17.6°、18.4°、19.1°、19.9°、21.0°、および21.9°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む１K型結晶である、〔Ａ１〕又は〔Ａ２〕に記載の結晶。

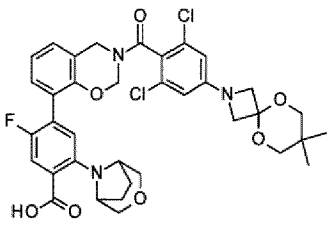
〔Ａ１３－２〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.5°、11.3°、16.3°、16.6°、17.6°、18.4°、19.1°、19.9°、21.0°、および21.9°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む１K型結晶である、〔Ａ１〕又は〔Ａ２〕に記載の結晶。

〔Ａ１３－３〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.5°、11.3°、16.3°、16.6°、17.6°、18.4°、19.1°、19.9°、21.0°、および21.9°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む１K型結晶である、〔Ａ１〕又は〔Ａ２〕に記載の結晶。

〔Ａ１３－４〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.5°、11.3°、16.3°、16.6°、17.6°、18.4°、19.1°、19.9°、21.0°、および21.9°（±0.2°）のピークを含む１K型結晶である、〔Ａ１〕又は〔Ａ２〕に記載の結晶。

〔Ｂ１〕下記式（２）

[化2]



（２）

で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶。

〔Ｂ２〕結晶が、式（２）で表される化合物の非溶媒和物結晶である、〔Ｂ１〕に記載の結晶。

〔Ｂ３〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、10.4°、12.6°、15.1°、15.9°、16.6°、17.1°、18.4°、19.6°、19.9°、および20.6°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む３A型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ２〕に記載の結晶。

〔Ｂ３－１〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、10.4°、12.6°、15.1°、15.9°、16.6°、17.1°、18.4°、19.6°、19.9°、および20.6°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む３A型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ２〕に記載の結晶。

〔Ｂ３－２〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、10.4°、12.6°、15.1°、15.9°、16.6°、17.1°、18.4°、19.6°、19.9°、および20.6°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む３A型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ２〕に記載の結晶。

〔Ｂ３－３〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、10.4°、12.6°、15.1°、15.9°、16.6°、17.1°、18.4°、19.6°、19.9°、および20.6°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む３A型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ２〕に記載の結晶。

〔Ｂ３－４〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、10.4°、12.6°、15.1°、15.9°、16.6°、17.1°、18.4°、19.6°、19.9°、および20.6°（±0.2°）のピークを含む３A型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ２〕に記載の結晶。

〔Ｂ４〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.9°、8.5°、8.8°、9.2°、10.4°、11.4°、12.0°、13.1°、15.2°、および15.7°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む３C型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ２〕に記載の結晶。

〔Ｂ４－１〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.9°、8.5°、8.8°、9.2°、10.4°、11.4°、12.0°、13.1°、15.2°、および15.7°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む３C型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ２〕に記載の結晶。

〔Ｂ４－２〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.9°、8.5°、8.8°、9.2°、10.4°、11.4°、12.0°、13.1°、15.2°、および15.7°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む３C型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ２〕に記載の結晶。

〔Ｂ４－３〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.9°、8.5°、8.8°、9.2°、10.4°、11.4°、12.0°、13.1°、15.2°、および15.7°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む３C型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ２〕に記載の結晶。

〔Ｂ４－４〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.9°、8.5°、8.8°、9.2°、10.4°、11.4°、12.0°、13.1°、15.2°、および15.7°（±0.2°）のピークを含む３C型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ２〕に記載の結晶。

〔Ｂ５〕結晶が、式（２）で表される化合物の溶媒和物結晶である、〔Ｂ１〕に記載の結晶。

〔Ｂ６〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、6.6°、7.3°、10.9°、11.8°、13.9°、17.1°、17.5°、18.3°、19.3°、および22.0°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む３D型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ５〕に記載の結晶。

〔Ｂ６－１〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、6.6°、7.3°、10.9°、11.8°、13.9°、17.1°、17.5°、18.3°、19.3°、および

22.0°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む３D型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ５〕に記載の結晶。

〔Ｂ６－２〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、6.6°、7.3°、10.9°、11.8°、13.9°、17.1°、17.5°、18.3°、19.3°、および22.0°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む３D型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ５〕に記載の結晶。

〔Ｂ６－３〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、6.6°、7.3°、10.9°、11.8°、13.9°、17.1°、17.5°、18.3°、19.3°、および22.0°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む３D型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ５〕に記載の結晶。

〔Ｂ６－４〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、6.6°、7.3°、10.9°、11.8°、13.9°、17.1°、17.5°、18.3°、19.3°、および22.0°（±0.2°）のピークを含む３D型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ５〕に記載の結晶。

〔Ｂ７〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、14.0°、14.6°、15.5°、17.1°、18.1°、19.8°、21.8°、22.4°、および24.1°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む３B型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ５〕に記載の結晶。

〔Ｂ７－１〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、14.0°、14.6°、15.5°、17.1°、18.1°、19.8°、21.8°、22.4°、および24.1°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む３B型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ５〕に記載の結晶。

〔Ｂ７－２〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、14.0°、14.6°、15.5°、17.1°、18.1°、19.8°、21.8°、22.4°、および24.1°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む３B型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ５〕に記載の結晶。

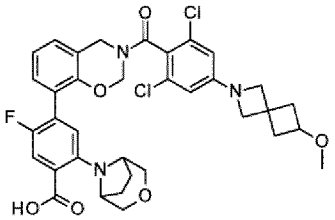
〔Ｂ７－３〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、14.0°、14.6°、15.5°、17.1°、18.1°、19.8°、21.8°、22.4°、およ

び24.1°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む３B型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ５〕に記載の結晶。

〔Ｂ７－４〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として7.4°、14.0°、14.6°、15.5°、17.1°、18.1°、19.8°、21.8°、22.4°、および24.1°（±0.2°）のピークを含む３B型結晶である、〔Ｂ１〕又は〔Ｂ５〕に記載の結晶。

〔Ｃ１〕下記式（３）

[化3]



（３）

で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶。

〔Ｃ２〕結晶が、式（３）で表される化合物の非溶媒和物結晶である、〔Ｃ１〕に記載の結晶。

〔Ｃ３〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.2°、7.6°、13.4°、14.5°、16.0°、16.6°、17.3°、19.9°、20.6°、および22.4°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む２B型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ３－１〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.2°、7.6°、13.4°、14.5°、16.0°、16.6°、17.3°、19.9°、20.6°、および22.4°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む２B型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ３－２〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として7.2°、7.6°、13.4°、14.5°、16.0°、16.6°、17.3°、19.9°、20.6°、および22.4°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む２B型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ３－３〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）とし

て、7.2°、7.6°、13.4°、14.5°、16.0°、16.6°、17.3°、19.9°、20.6°、および22.4°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む２B型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ３－４〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.2°、7.6°、13.4°、14.5°、16.0°、16.6°、17.3°、19.9°、20.6°、および22.4°（±0.2°）のピークを含む２B型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ４〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.5°、10.0°、10.7°、13.7°、14.6°、15.1°、16.8°、17.4°、18.0°、および18.5°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む２A型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ４－１〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.5°、10.0°、10.7°、13.7°、14.6°、15.1°、16.8°、17.4°、18.0°、および18.5°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む２A型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ４－２〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.5°、10.0°、10.7°、13.7°、14.6°、15.1°、16.8°、17.4°、18.0°、および18.5°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む２A型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ４－３〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.5°、10.0°、10.7°、13.7°、14.6°、15.1°、16.8°、17.4°、18.0°、および18.5°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む２A型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ４－４〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.5°、10.0°、10.7°、13.7°、14.6°、15.1°、16.8°、17.4°、18.0°、および18.5°（±0.2°）のピークを含む２A型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ５〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7

.2°、9.9°、14.5°、15.3°、15.7°、17.2°、17.6°、18.0°、19.1°、および19.8°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む２C型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ５－１〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.2°、9.9°、14.5°、15.3°、15.7°、17.2°、17.6°、18.0°、19.1°、および19.8°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む２C型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ５－２〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.2°、9.9°、14.5°、15.3°、15.7°、17.2°、17.6°、18.0°、19.1°、および19.8°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む２C型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ５－３〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.2°、9.9°、14.5°、15.3°、15.7°、17.2°、17.6°、18.0°、19.1°、および19.8°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む２C型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ５－４〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.2°、9.9°、14.5°、15.3°、15.7°、17.2°、17.6°、18.0°、19.1°、および19.8°（±0.2°）のピークを含む２C型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ６〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、9.9°、11.4°、14.5°、15.3°、16.4°、16.8°、17.2°、17.7°、および18.1°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む２F型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ６－１〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、9.9°、11.4°、14.5°、15.3°、16.4°、16.8°、17.2°、17.7°、および18.1°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む２F型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ６－２〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）とし

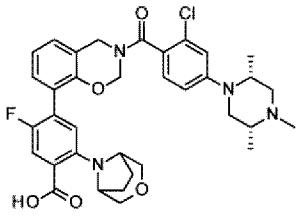
て、7.3°、9.9°、11.4°、14.5°、15.3°、16.4°、16.8°、17.2°、17.7°、および18.1°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む２F型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ６－３〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、9.9°、11.4°、14.5°、15.3°、16.4°、16.8°、17.2°、17.7°、および18.1°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む２F型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｃ６－４〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、9.9°、11.4°、14.5°、15.3°、16.4°、16.8°、17.2°、17.7°、および18.1°（±0.2°）のピークを含む２F型結晶である、〔Ｃ１〕又は〔Ｃ２〕に記載の結晶。

〔Ｄ１〕下記式（４）

[化4]



（４）

で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶。

〔Ｄ２〕結晶が、式（４）で表される化合物の溶媒和物結晶である、〔Ｄ１〕に記載の結晶。

〔Ｄ３〕溶媒和物結晶が、水和物結晶である、〔Ｄ１〕又は〔Ｄ２〕に記載の結晶。

〔Ｄ４〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.4°、12.2°、15.5°、16.6°、17.1°、17.5°、および18.1°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ４－１〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.4°、12.2°、15.5°、16.6°、17.1°、17.5°、

および18.1°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ４－２〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.4°、12.2°、15.5°、16.6°、17.1°、17.5°、および18.1°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ４－３〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.4°、12.2°、15.5°、16.6°、17.1°、17.5°、および18.1°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ４－４〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.4°、12.2°、15.5°、16.6°、17.1°、17.5°、および18.1°（±0.2°）のピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ５〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、および9.5°（±0.2°）のピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ６〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.8°、12.7°、16.0°、16.8°、17.3°、17.9°、および19.2°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ６－１〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.8°、12.7°、16.0°、16.8°、17.3°、17.9°、および19.2°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ６－２〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.8°、12.7°、16.0°、16.8°、17.3°、17.9°、および19.2°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピー

クを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ６－３〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.8°、12.7°、16.0°、16.8°、17.3°、17.9°、および19.2°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ６－４〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.8°、12.7°、16.0°、16.8°、17.3°、17.9°、および19.2°（±0.2°）のピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ７〕前記回折角（２θ値）が、温度２５℃および１０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である、〔Ｄ６〕～〔Ｄ６－４〕のいずれかに記載の結晶。

〔Ｄ８〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.6°、16.6°、17.1°、17.3°、および17.5°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ８－１〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.6°、16.6°、17.1°、17.3°、および17.5°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ８－２〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.6°、16.6°、17.1°、17.3°、および17.5°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ８－３〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.6°、16.6°、17.1°、17.3°、および17.5°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ８－４〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.6°、16.6°、17.1°、17.3°、および17.5°（±0.2°）のピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ９〕前記回折角（２θ値）が、温度２５℃および２０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である、〔Ｄ８〕～〔Ｄ８－４〕のいずれかに記載の結晶。

〔Ｄ１０〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.5°、16.4°、16.6°、17.1°、および17.6°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１０－１〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.5°、16.4°、16.6°、17.1°、および17.6°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１０－２〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.5°、16.4°、16.6°、17.1°、および17.6°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１０－３〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.5°、16.4°、16.6°、17.1°、および17.6°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１０－４〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.5°、16.4°、16.6°、17.1°、および17.6°（±0.2°）のピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１１〕前記回折角（２θ値）が、温度２５℃および３０％相対湿度で１

時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である、〔Ｄ１０〕～〔Ｄ１０－４〕のいずれかに記載の結晶。

〔Ｄ１２〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.３°、12.2°、15.４°、16.３°、16.6°、17.0°、および17.6°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１２－１〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.３°、12.2°、15.４°、16.３°、16.6°、17.0°、および17.6°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１２－２〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.３°、12.2°、15.４°、16.３°、16.6°、17.0°、および17.6°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１２－３〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.３°、12.2°、15.４°、16.３°、16.6°、17.0°、および17.6°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１２－４〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.4°、8.8°、9.5°、10.３°、12.2°、15.４°、16.３°、16.6°、17.0°、および17.6°（±0.2°）のピークを含む５A型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１３〕前記回折角（２θ値）が、温度２５℃および６０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である、〔Ｄ１２〕～〔Ｄ１２－４〕のいずれかに記載の結晶。

〔Ｄ１４〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.2°、10.6°、11.9°、13.7°、15.0°、15.8°、16.6°、17.1°、18.5°、および19.2°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピー

クを含む５E型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１４－１〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.2°、10.6°、11.9°、13.7°、15.0°、15.8°、16.6°、17.1°、18.5°、および19.2°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む５E型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１４－２〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.2°、10.6°、11.9°、13.7°、15.0°、15.8°、16.6°、17.1°、18.5°、および19.2°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む５E型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１４－３〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.2°、10.6°、11.9°、13.7°、15.0°、15.8°、16.6°、17.1°、18.5°、および19.2°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む５E型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１４－４〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.2°、10.6°、11.9°、13.7°、15.0°、15.8°、16.6°、17.1°、18.5°、および19.2°（±0.2°）のピークを含む５E型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１５〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、9.0°、9.6°、10.8°、12.2°、15.7°、16.6°、および17.3°（±0.2°）のピークを含む５J型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１６〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、9.0°、9.6°、10.9°、12.3°、15.9°、16.6°、17.1°、および17.5°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む５J型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１６－１〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、9.0°、9.6°、10.9°、12.3°、15.9°、16.6°、17.1°、および17.5°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む５J型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１６－２〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、9.0°、9.6°、10.9°、12.3°、15.9°、16.6°、17.1°、および17.5°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含むＪ型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１６－３〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、9.0°、9.6°、10.9°、12.3°、15.9°、16.6°、17.1°、および17.5°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含むＪ型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１６－４〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、9.0°、9.6°、10.9°、12.3°、15.9°、16.6°、17.1°、および17.5°（±0.2°）のピークを含むＪ型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１７〕前記回折角（２θ値）が、温度２５℃および３０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である、〔Ｄ１６〕～〔Ｄ１６－４〕のいずれかに記載の結晶。

〔Ｄ１８〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、8.9°、9.6°、10.8°、12.2°、15.7°、16.3°、16.6°、17.0°および17.3°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含むＪ型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１８－１〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、8.9°、9.6°、10.8°、12.2°、15.7°、16.3°、16.6°、17.0°および17.3°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含むＪ型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１８－２〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、8.9°、9.6°、10.8°、12.2°、15.7°、16.3°、16.6°、17.0°および17.3°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含むＪ型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１８－３〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として

、7.3°、8.9°、9.6°、10.8°、12.2°、15.7°、16.3°、16.6°、17.0°および17.3°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む５J型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１８－４〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、8.9°、9.6°、10.8°、12.2°、15.7°、16.3°、16.6°、17.0°および17.3°（±0.2°）のピークを含む５J型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ１９〕前記回折角（２θ値）が、温度２５℃および４０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である、〔Ｄ１８〕～〔Ｄ１８－４〕のいずれかに記載の結晶。

〔Ｄ２０〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、8.9°、9.6°、10.7°、12.1°、15.6°、16.2°、16.6°、16.9°および17.2°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む５J型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ２０－１〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、8.9°、9.6°、10.7°、12.1°、15.6°、16.2°、16.6°、16.9°および17.2°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む５J型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ２０－２〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、8.9°、9.6°、10.7°、12.1°、15.6°、16.2°、16.6°、16.9°および17.2°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む５J型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ２０－３〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、8.9°、9.6°、10.7°、12.1°、15.6°、16.2°、16.6°、16.9°および17.2°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む５J型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ２０－４〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、8.9°、9.6°、10.7°、12.1°、15.6°、16.2°、16.6°、16.9°

および17.2°（±0.2°）のピークを含む５J型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ２１〕前記回折角（２θ値）が、温度２５℃および５０～６０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である、〔Ｄ２０〕～〔Ｄ２０－４〕のいずれかに記載の結晶。

〔Ｄ２２〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.2°、8.9°、9.5°、10.6°、12.0°、15.5°、16.1°、16.6°、および17.1°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む５J型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ２２－１〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.2°、8.9°、9.5°、10.6°、12.0°、15.5°、16.1°、16.6°、および17.1°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む５J型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ２２－２〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.2°、8.9°、9.5°、10.6°、12.0°、15.5°、16.1°、16.6°、および17.1°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む５J型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ２２－３〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.2°、8.9°、9.5°、10.6°、12.0°、15.5°、16.1°、16.6°、および17.1°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む５J型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ２２－４〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として7.2°、8.9°、9.5°、10.6°、12.0°、15.5°、16.1°、16.6°、および17.1°（±0.2°）のピークを含む５J型結晶である、〔Ｄ３〕に記載の結晶。

〔Ｄ２３〕前記回折角（２θ値）が、温度２５℃および７０％以上の相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である、〔Ｄ２２〕～〔Ｄ２２－４〕のいずれかに記載の結晶。

〔Ｄ２４〕結晶が、式（４）で表される化合物の非溶媒和物結晶である、〔

Ｄ１〕に記載の結晶。

〔Ｄ２５〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、9.7°、12.1°、14.8°、15.2°、15.7°、16.6°、および17.7°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む５C型結晶である、〔Ｄ１〕又は〔Ｄ２４〕に記載の結晶。

〔Ｄ２５－１〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、9.7°、12.1°、14.8°、15.2°、15.7°、16.6°、および17.7°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む５C型結晶である、〔Ｄ１〕又は〔Ｄ２４〕に記載の結晶。

〔Ｄ２５－２〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、9.7°、12.1°、14.8°、15.2°、15.7°、16.6°、および17.7°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む５C型結晶である、〔Ｄ１〕又は〔Ｄ２４〕に記載の結晶。

〔Ｄ２５－３〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、9.7°、12.1°、14.8°、15.2°、15.7°、16.6°、および17.7°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む５C型結晶である、〔Ｄ１〕又は〔Ｄ２４〕に記載の結晶。

〔Ｄ２５－４〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.3°、9.7°、12.1°、14.8°、15.2°、15.7°、16.6°、および17.7°（±0.2°）のピークを含む５C型結晶である、〔Ｄ１〕又は〔Ｄ２４〕に記載の結晶。

〔Ｄ２６〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、11.3°、13.1°、13.8°、14.9°、15.9°、16.1°、16.7°、17.5°、18.1°、および18.5°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む５D型結晶である、〔Ｄ１〕又は〔Ｄ２４〕に記載の結晶。

〔Ｄ２６－１〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、11.3°、13.1°、13.8°、14.9°、15.9°、16.1°、16.7°、17.5°、18.1°、および18.5°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも

３つのピークを含む５D型結晶である、〔Ｄ１〕又は〔Ｄ２４〕に記載の結晶。

〔Ｄ２６－２〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、11.3°、13.1°、13.8°、14.9°、15.9°、16.1°、16.7°、17.5°、18.1°、および18.5°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む５D型結晶である、〔Ｄ１〕又は〔Ｄ２４〕に記載の結晶。

〔Ｄ２６－３〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、11.3°、13.1°、13.8°、14.9°、15.9°、16.1°、16.7°、17.5°、18.1°、および18.5°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む５D型結晶である、〔Ｄ１〕又は〔Ｄ２４〕に記載の結晶。

〔Ｄ２６－４〕非溶媒和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、11.3°、13.1°、13.8°、14.9°、15.9°、16.1°、16.7°、17.5°、18.1°、および18.5°（±0.2°）のピークを含む５D型結晶である、〔Ｄ１〕又は〔Ｄ２４〕に記載の結晶。

〔Ｄ２７〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.4°、11.0°、13.4°、15.0°、16.1°、17.8°、18.1°、19.7°、20.8°、および22.0°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む５G型結晶である、〔Ｄ１〕又は〔Ｄ２〕に記載の結晶。

〔Ｄ２７－１〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.4°、11.0°、13.4°、15.0°、16.1°、17.8°、18.1°、19.7°、20.8°、および22.0°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む５G型結晶である、〔Ｄ１〕又は〔Ｄ２〕に記載の結晶。

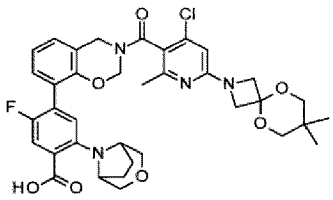
〔Ｄ２７－２〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.4°、11.0°、13.4°、15.0°、16.1°、17.8°、18.1°、19.7°、20.8°、および22.0°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む５G型結晶である、〔Ｄ１〕又は〔Ｄ２〕に記載の結晶。

〔Ｄ２７－３〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.4°、11.0°、13.4°、15.0°、16.1°、17.8°、18.1°、19.7°、20.8°、および22.0°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む５G型結晶である、〔Ｄ１〕又は〔Ｄ２〕に記載の結晶。

〔Ｄ２７－４〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、9.4°、11.0°、13.4°、15.0°、16.1°、17.8°、18.1°、19.7°、20.8°、および22.0°（±0.2°）のピークを含む５G型結晶である、〔Ｄ１〕又は〔Ｄ２〕に記載の結晶。

〔Ｅ１〕下記式（５）

[化5]



（５）

で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶。

〔Ｅ２〕結晶が、式（５）で表される化合物の溶媒和物結晶である、〔Ｅ１〕に記載の結晶。

〔Ｅ３〕溶媒和物結晶が、水和物結晶である、〔Ｅ１〕又は〔Ｅ２〕に記載の結晶。

〔Ｅ４〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.7°、13.3°、14.0°、15.4°、16.2°、17.9°、18.2°、18.5°、19.1°、および20.6°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む４B型結晶である、〔Ｅ３〕に記載の結晶。

〔Ｅ４－１〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.7°、13.3°、14.0°、15.4°、16.2°、17.9°、18.2°、18.5°、19.1°、および20.6°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む４B型結晶である、〔Ｅ３〕に記載の結晶。

〔Ｅ４－２〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7

.7°、13.3°、14.0°、15.4°、16.2°、17.9°、18.2°、18.5°、19.1°、および20.6°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む４B型結晶である、〔Ｅ３〕に記載の結晶。

〔Ｅ４－３〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.7°、13.3°、14.0°、15.4°、16.2°、17.9°、18.2°、18.5°、19.1°、および20.6°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む４B型結晶である、〔Ｅ３〕に記載の結晶。

〔Ｅ４－４〕水和物結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、7.7°、13.3°、14.0°、15.4°、16.2°、17.9°、18.2°、18.5°、19.1°、および20.6°（±0.2°）のピークを含む４B型結晶である、〔Ｅ３〕に記載の結晶。

〔Ｅ５〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、11.5°、11.8°、15.7°、17.2°、17.5°、18.1°、19.5°、20.3°、20.5°、および21.2°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも１つのピークを含む４A型結晶である、〔Ｅ１〕又は〔Ｅ２〕に記載の結晶。

〔Ｅ５－１〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、11.5°、11.8°、15.7°、17.2°、17.5°、18.1°、19.5°、20.3°、20.5°、および21.2°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも３つのピークを含む４A型結晶である、〔Ｅ１〕又は〔Ｅ２〕に記載の結晶。

〔Ｅ５－２〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、11.5°、11.8°、15.7°、17.2°、17.5°、18.1°、19.5°、20.3°、20.5°、および21.2°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも５つのピークを含む４A型結晶である、〔Ｅ１〕又は〔Ｅ２〕に記載の結晶。

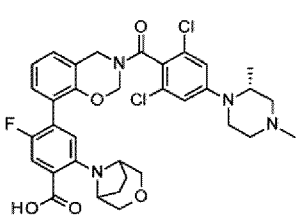
〔Ｅ５－３〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、11.5°、11.8°、15.7°、17.2°、17.5°、18.1°、19.5°、20.3°、20.5°、および21.2°（±0.2°）からなる群から選択される、少なくとも７つのピークを含む４A型結晶である、〔Ｅ１〕又は〔Ｅ２〕に記載の結晶。

〔Ｅ５－４〕結晶が、粉末Ｘ線回折による回折角（２θ値）として、11.5°

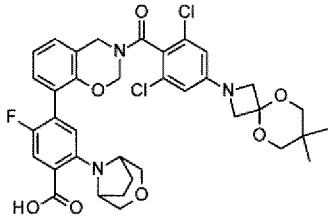
、11.8°、15.7°、17.2°、17.5°、18.1°、19.5°、20.3°、20.5°、および21.2°（±0.2°）のピークを含む４A型結晶である、〔Ｅ１〕又は〔Ｅ２〕に記載の結晶。

〔Ｆ１〕下記式（１）～（５）

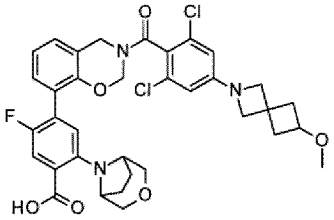
[化6]



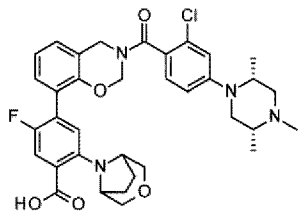
（１）



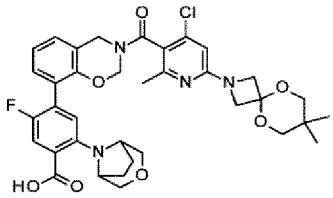
（２）



（３）



（４）



（５）

のいずれかで表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶。

〔Ｆ２〕〔Ａ１〕～〔Ａ１３－４〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ７－４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ６－４〕、〔Ｄ１〕～〔Ｄ２７－４〕、および〔Ｅ１〕～〔Ｅ５－４〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶である、〔Ｆ１〕に記載の結晶。

〔Ｇ１〕〔Ａ１〕～〔Ａ１３－４〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ７－４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ６－４〕、〔Ｄ１〕～〔Ｄ２７－４〕、〔Ｅ１〕～〔Ｅ５－４〕、および〔Ｆ１〕～〔Ｆ２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を含む医薬組成物。

〔Ｇ２〕神経変性疾患、肺疾患、もしくは腎疾患の予防および／または治療のための、〔Ｇ１〕に記載の医薬組成物。

〔Ｇ３〕有効量の〔Ａ１〕～〔Ａ１３－４〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ７－４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ６－４〕、〔Ｄ１〕～〔Ｄ２７－４〕、〔Ｅ１〕～〔Ｅ５－４

〕、および〔Ｆ１〕～〔Ｆ２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を対象に投与することを含む、神経変性疾患、肺疾患、もしくは腎疾患の予防および／または治療方法。

〔Ｇ４〕神経変性疾患、肺疾患、もしくは腎疾患の予防および／または治療に使用するための、〔Ａ１〕～〔Ａ１３－４〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ７－４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ６－４〕、〔Ｄ１〕～〔Ｄ２７－４〕、〔Ｅ１〕～〔Ｅ５－４〕、および〔Ｆ１〕～〔Ｆ２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶。

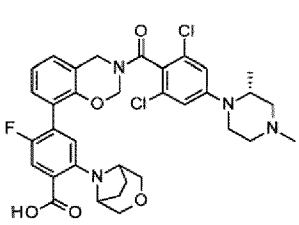
〔Ｇ５〕神経変性疾患、肺疾患、もしくは腎疾患の予防および／または治療のための医薬組成物を製造するための、〔Ａ１〕～〔Ａ１３－４〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ７－４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ６－４〕、〔Ｄ１〕～〔Ｄ２７－４〕、〔Ｅ１〕～〔Ｅ５－４〕、および〔Ｆ１〕～〔Ｆ２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶の使用。

〔Ｇ６〕〔Ａ１〕～〔Ａ１３－４〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ７－４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ６－４〕、〔Ｄ１〕～〔Ｄ２７－４〕、〔Ｅ１〕～〔Ｅ５－４〕、および〔Ｆ１〕～〔Ｆ２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を薬学的に許容される担体もしくは媒体と混合させた医薬組成物。

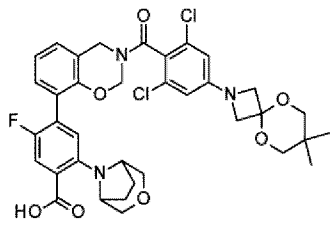
〔Ｇ７〕〔Ａ１〕～〔Ａ１３－４〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ７－４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ６－４〕、〔Ｄ１〕～〔Ｄ２７－４〕、〔Ｅ１〕～〔Ｅ５－４〕、および〔Ｆ１〕～〔Ｆ２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を薬学的に許容される担体もしくは媒体に溶解させた医薬組成物。

〔Ｈ１〕下記式（１）～（５）

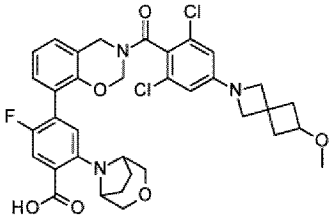
[化7]



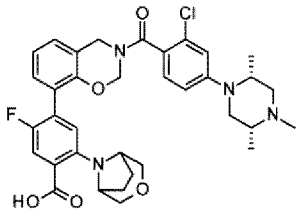
（１）



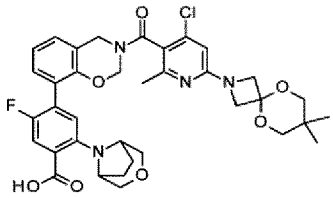
（２）



（３）



（４）



（５）

のいずれかで表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物の製造方法であって、

〔Ａ１〕～〔Ａ１３－４〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ７－４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ６－４〕、〔Ｄ１〕～〔Ｄ２７－４〕、および〔Ｅ１〕～〔Ｅ５－４〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を薬学的に許容される担体もしくは媒体と混合する工程を含む、前記製造方法。

〔Ｈ２〕前記化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶が、化合物の溶媒和物結晶である、〔Ｈ１〕に記載の方法。

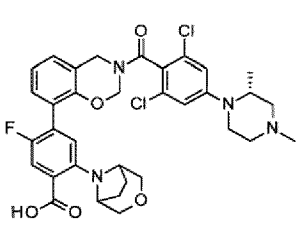
〔Ｈ３〕溶媒和物結晶が水和物結晶である、〔Ｈ２〕に記載の方法。

〔Ｈ４〕前記化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶が、化合物の非溶媒和物結晶である、〔Ｈ１〕に記載の方法。

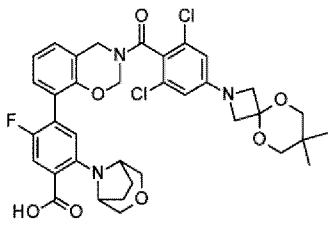
〔Ｈ５〕前記化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を薬学的に許容される担体もしくは媒体と混合する工程が、化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を薬学的に許容される担体もしくは媒体に溶解する工程である、〔Ｈ１〕～〔Ｈ４〕のいずれかに記載の方法。

〔Ｈ６〕下記式（１）～（５）

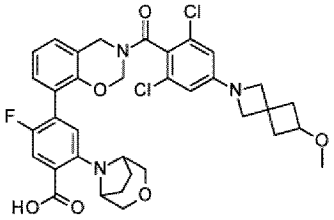
[化8]



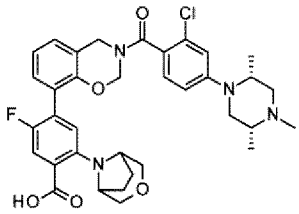
（１）



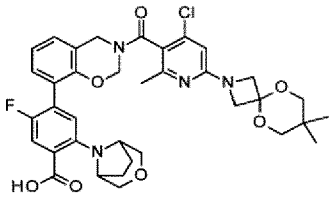
（２）



（３）



（４）



（５）

のいずれかで表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物の製造方法であって、

前記化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を薬学的に許容される担体もしくは媒体と混合する工程を含む、前記製造方法。

〔Ｈ７〕式（１）～（５）のいずれかで表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、式（１）～（５）のいずれかで表される化合物の溶媒和物である、〔Ｈ６〕に記載の方法。

〔Ｈ８〕溶媒和物が水和物である、〔Ｈ７〕に記載の方法。

〔Ｈ９〕式（１）～（５）のいずれかにで表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、式（１）～（５）のいずれかで表される化合物の非溶媒和物である、〔Ｈ６〕に記載の方法。

〔Ｈ１０〕前記化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を薬学的に許容される担体もしくは媒体と混合する工程が、化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を薬学的に許容される担体もしくは媒体に溶解する工程である、〔Ｈ６〕～〔Ｈ９〕のいずれかに記載の方法。

上記番号付けにおいて、従属項が引用する番号は、特に言及がない限りその番号の枝番を含む。例えば、従属項において引用する〔Ａ４〕は、〔Ａ４〕とともに、その枝番である〔Ａ４－１〕、〔Ａ４－２〕、〔Ａ４－３〕、

および〔Ａ４－４〕を含むことを示す。他の番号付けにおいても同様である。

発明の効果

[0010] 各種疾患、例えば神経変性疾患、肺疾患、腎疾患の予防剤または治療剤が提供可能な、Ｎｒｆ２活性化作用を有する化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶が提供される。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]実施例２－１－１で得られた結晶の粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。

[図2]実施例２－１－１で得られた結晶のＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を示す。（Ａ）の縦軸は重量変化であり、横軸は温度である。（Ｂ）の縦軸は熱流であり、横軸は温度である。（Ｂ）のグラフ上に記載した＋印及び温度は融点またはその他の転移点である。

[図3]実施例２－１－３で得られた結晶の粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。

[図4]実施例２－１－３で得られた結晶のＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を示す。（Ａ）の縦軸は重量変化であり、横軸は温度である。（Ｂ）の縦軸は熱流であり、横軸は温度である。（Ｂ）のグラフ上に記載した＋印及び温度は融点またはその他の転移点である。

[図5]実施例２－１－４で得られた湿度調整条件下での粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。各パターンの相対湿度（ＲＨ）は図に示した。また、６．４°付近のブロードピークは測定装置由来である。

[図6]実施例２－１－５で得られた結晶の粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。

[図7]実施例２－１－６に記載した１Ｇ形結晶の結晶構造を示す。

[図8]実施例２－２－２で得られた結晶の粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。

[図9]実施例２－２－４で得られた結晶の粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。

[図10]実施例２－２－４で得られた結晶のＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を示す。（Ａ）の縦軸は重量変化であり、横軸は温度である。（Ｂ）の縦軸は熱流であり、横軸は温度である。（Ｂ）のグラフ上に記載した＋印及び温度は融点またはその他の転移点である。

[図11]実施例２－２－５で得られた結晶の粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。

[図12]実施例２－２－５で得られた結晶のＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を示す。（Ａ）の縦軸は重量変化であり、横軸は温度である。（Ｂ）の縦軸は熱流であり、横軸は温度である。（Ｂ）のグラフ上に記載した＋印及び温度は融点またはその他の転移点である。

[図13]実施例２－２－６で得られた結晶の粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。

[図14]実施例２－２－６で得られた結晶のＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を示す。（Ａ）の縦軸は重量変化であり、横軸は温度である。（Ｂ）の縦軸は熱流であり、横軸は温度である。（Ｂ）のグラフ上に記載した＋印及び温度は融点またはその他の転移点である。

[図15]実施例２－３－１で得られた真空乾燥前の結晶の粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。

[図16]実施例２－３－１で得られた真空乾燥後の結晶の粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。

[図17]実施例２－３－１で得られた結晶のＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を示す。（Ａ）の縦軸は重量変化であり、横軸は温度である。（Ｂ）の縦軸は熱流であり、横軸は温度である。（Ｂ）のグラフ上に記載した＋印及び温度は融点またはその他の転移点である。

[図18]実施例２－３－２で得られた結晶の粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。

[図19]実施例２－３－３で得られた結晶の粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。

[図20]実施例２－３－３で得られた結晶のＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を示す。（Ａ）の縦軸は重量変化であり、横軸は温度である。（Ｂ）の縦軸は熱流であり、横軸は温度である。（Ｂ）のグラフ上に記載した＋印及び温度は融点またはその他の転移点である。

[図21]実施例２－４－１で得られた結晶の粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。

[図22]実施例２－４－２に記載した４Ｂ形結晶の結晶構造を示す。

[図23]実施例２－４－３で得られた結晶の粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。

[図24]実施例２－４－３で得られた結晶のＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を示す。（Ａ）の縦軸は重量変化であり、横軸は温度である。（Ｂ）の縦軸は熱流であり、横軸は温度である。（Ｂ）のグラフ上に記載した＋印及び温度は融点またはその他の転移点である。

[図25]実施例２－５－２で得られた結晶の粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。

[図26]実施例２－５－２で得られた結晶のＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を示す。（Ａ）の縦軸は重量変化であり、横軸は温度である。（Ｂ）の縦軸は熱流であり、横軸は温度である。（Ｂ）のグラフ上に記載した＋印及び温度は融点またはその他の転移点である。

[図27]実施例２－５－３で得られた真空乾燥前の結晶の粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。

[図28]実施例２－５－３で得られた真空乾燥前の結晶のＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を示す。（Ａ）の縦軸は重量変化であり、横軸は温度である。（Ｂ）の縦軸は熱流であり、横軸は温度である。（Ｂ）のグラフ上に記載した＋印及び温度は融点またはその他の転移点である。

[図29]実施例２－５－３で得られた真空乾燥後の結晶の粉末Ｘ線回折測定の

結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。

[図30]実施例２－５－４で得られた各湿度条件下での粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。各パターンの相対湿度（ＲＨ）は図に示した。

[図31]実施例２－５－４で得られた相対湿度（ＲＨ）６０％条件下での粉末Ｘ線回折測定の結果（１回目及び２回目）を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。各パターンのＲＨと測定タイミングは図に示した。また、６．４°付近のブロードピークは測定装置由来である。

[図32]実施例２－５－５で得られた結晶の粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。

[図33]実施例２－５－６で得られた結晶の粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。

[図34]実施例２－５－６に記載した５Ａ形結晶の結晶構造を示す。

[図35]実施例２－５－８で得られた相対湿度５％条件下での粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。また、６．４°付近のブロードピークは測定装置由来である。

[図36]実施例２－５－９で得られた各湿度条件下での代表的な粉末Ｘ線回折測定の結果を示す。縦軸は回折強度であり、横軸は回折角２θ（°）である。各パターンの相対湿度（ＲＨ）は図に示した。また、６．４°付近のブロードピークは測定装置由来である。

発明を実施するための形態

[0012] 以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義、本発明の実施の形態等を示して、本発明を詳細に説明する。

[0013] ある態様において、本発明は、式（１）～（５）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶に関する。この化合物の結晶として、具体的には、この化合物の非溶媒和物結晶、もしくは溶媒和物結晶、またはこの化合物の塩の非溶媒和物結晶、もしくは溶媒和物結晶が挙げられる。溶媒和物結晶として、具体的には、水和物結晶、アセトン和物結晶、ジメチ

ルスルホキシド（ＤＭＳＯ）和物結晶、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）和物結晶、アセトニトリル和物結晶、テトラヒドロフラン和物結晶、メチルエチルケトン和物結晶、メチルイソブチルケトン和物結晶、酢酸エチル和物結晶、ヘプタン和物結晶、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）和物結晶、２－プロパノール和物結晶、メタノール和物結晶、またはエタノール和物結晶が挙げられ、好ましくは水和物結晶が挙げられる。

[0014] 本明細書に記載の化合物は、その塩またはそれらの溶媒和物であることができる。また、本明細書において、「化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物」には、化合物、化合物の塩、化合物の溶媒和物、および化合物の塩の溶媒和物が含まれる。化合物の塩には、例えば、塩酸塩；臭化水素酸塩；ヨウ化水素酸塩；リン酸塩；ホスホン酸塩；硫酸塩；メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩；酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、サリチル酸塩などのカルボン酸塩；または、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などが含まれる。これらの塩は、例えば、化合物と、酸または塩基とを接触させることにより製造される。本明細書において溶媒和物とは、化合物が溶媒とともに、一つの分子集団を形成したものをさし、医薬の投与に付随して摂取が許容される溶媒により形成された溶媒和物であれば特に限定されない。その例としては、水和物、アルコール和物（エタノール和物、メタノール和物、１－プロパノール和物、２－プロパノール和物など）、ジメチルスルホキシドなどの単独の溶媒との溶媒和物だけでなく、化合物１分子に対して複数個の溶媒と溶媒和物を形成したもの、または化合物１分子に対して複数種類の溶媒と溶媒和物を形成したものなどが挙げられる。溶媒が水であれば水和物と言う。本発明の化合物の溶媒和物としては、水和物が好ましく、そのような水和物として具体的には１～１０水和物、好ましくは１～５水和物、さらに好ましくは１～３水

和物が挙げられる。

[0015] 粉末Ｘ線回折における回折角２θは、ＣｕＫα、またはＣｕＫα１放射線を用いて測定した回折ピークである。これらの溶媒和物結晶がさらに粉末Ｘ線回折における回折角２θで特定された結晶を、例えば以下に示す水和物の「１A型結晶」と呼ぶこともあるが、単に「１A型」と呼ぶこともある。

[0016] 回折角２θの表記において、列記された回折角２θの最後に「（±０．２°）」と記載されている場合は、列記された全ての回折角２θにおいて、記載された各値に対して±０．２°の範囲が許容されることを意味する。

[0017] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む１A型結晶である。

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

[0018] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む１A型結晶である。

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

[0019] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む１A型結晶である。

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

[0020] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む１A型結晶である。

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

[0021] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む１A型結晶である。

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

[0022] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む１G型結晶である。

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

[0023] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶では、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む１G型結晶である。

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

[0024] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む１G型結晶である。

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

[0025] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む１G型結晶である。

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

[0026] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む１G型結晶である。

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

[0027] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む１G型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、好ましくは温度３４℃および６０％相対湿度で５分間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である。
8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、および19.0°（±0.2°）

[0028] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む１G型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、好ましくは温度３４℃および６０％相対湿度で５分間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である。
8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、および19.0°（±0.2°）

[0029] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む１G型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、好ましくは温度３４℃および６０％相対湿度で５分間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である。
8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、および19.0°（±0.2°）

[0030] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む１G型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、好ましくは温度３４℃および６０％相対湿度で５分間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である。
8.9°、9.3°、10.5°、12.8°、13.5°、15.9°、17.0°、17.4°、18.4°、および19.0°（±0.2°）

[0031] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む１G型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、好ましくは温度３４℃および６０％相対湿度で５分間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である。

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

[0032] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む１J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度３４℃および３０％相対湿度で１５分間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0033] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む１J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度３４℃および３０％相対湿度で１５分間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0034] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む１J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度３４℃および３０％相対湿度で１５分間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0035] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む１J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度３４℃および３０％相対湿度で１５分間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0036] ある態様において、式（１）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む１J型結晶である。なお、下記

回折角（２θ値）は、温度３４℃および３０％相対湿度で１５分間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0037] ある態様において、式（１）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む１H型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度３４℃および０％相対湿度で６０分間保存した非溶媒和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0038] ある態様において、式（１）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む１H型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度３４℃および０％相対湿度で６０分間保存した非溶媒和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0039] ある態様において、式（１）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む１H型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度３４℃および０％相対湿度で６０分間保存した非溶媒和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0040] ある態様において、式（１）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む１H型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度３４℃および０％相

対湿度で６０分間保存した非溶媒和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0041] ある態様において、式（１）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む１H型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度３４℃および０％相対湿度で６０分間保存した非溶媒和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0042] ある態様において、式（１）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む１K型結晶である。

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

[0043] ある態様において、式（１）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む１K型結晶である。

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

[0044] ある態様において、式（１）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む１K型結晶である。

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

[0045] ある態様において、式（１）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む１K型結晶である。

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

[0046] ある態様において、式（１）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む１K型結晶である。

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

[0047] ある態様において、式（２）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む３A型結晶である。

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

[0048] ある態様において、式（２）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む３A型結晶である。

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

[0049] ある態様において、式（２）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む３A型結晶である。

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

[0050] ある態様において、式（２）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む３A型結晶である。

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

[0051] ある態様において、式（２）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む３A型結晶である。

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

[0052] ある態様において、式（２）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む３C型結晶である。

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

[0053] ある態様において、式（２）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む３C型結晶である。

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

[0054] ある態様において、式（２）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む３C型結晶である。

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

[0055] ある態様において、式（２）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む３C型結晶である。

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

[0056] ある態様において、式（２）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む３C型結晶である。

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

[0057] ある態様において、式（２）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む３D型結晶で

ある。

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

[0058] ある態様において、式（２）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む３D型結晶である。

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

[0059] ある態様において、式（２）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む３D型結晶である。

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

[0060] ある態様において、式（２）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む３D型結晶である。

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

[0061] ある態様において、式（２）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む３D型結晶である。

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

[0062] ある態様において、式（２）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む３B型結晶である。

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

[0063] ある態様において、式（２）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、

回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む３B型結晶である。

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

[0064] ある態様において、式（２）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む３B型結晶である。

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

[0065] ある態様において、式（２）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む３B型結晶である。

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

[0066] ある態様において、式（２）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む３B型結晶である。

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

[0067] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む２B型結晶である。

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

[0068] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む２B型結晶である。

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

[0069] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む２B型結晶である。

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

[0070] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む２B型結晶である。

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

[0071] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む２B型結晶である。

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

[0072] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む２A型結晶である。

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

[0073] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む２A型結晶である。

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

[0074] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む２A型結晶である。

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

、および18.5°（±0.2°）

[0075] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む２A型結晶である。

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

[0076] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む２A型結晶である。

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

[0077] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む２C型結晶である。

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

[0078] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む２C型結晶である。

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

[0079] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む２C型結晶である。

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

[0080] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む２C型結晶である。

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

[0081] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む２C型結晶である。

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

[0082] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む２F型結晶である。

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

[0083] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む２F型結晶である。

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

[0084] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む２F型結晶である。

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

[0085] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む２F型結晶である。

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

[0086] ある態様において、式（３）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む２F型結晶である。

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

[0087] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む５A型結晶である。

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

[0088] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む５A型結晶である。

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

[0089] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む５A型結晶である。

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

[0090] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む５A型結晶である。

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

[0091] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む５A型結晶である。

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

[0092] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む５A型結晶である。

7.4°、8.8°、および9.5°（±0.2°）

[0093] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および１０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0094] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および１０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0095] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および１０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0096] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および１０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0097] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および１０％相対湿度で１時間保存した水

和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0098] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および２０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0099] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および２０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0100] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および２０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0101] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および２０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0102] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折にお

いて、回折角２θとして、下記のピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および２０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0103] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および３０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0104] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および３０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0105] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および３０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0106] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および３０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

7.4°、8.8°、9.5°、10.5°、12.2°、15.5°、16.4°、16.6°、17.1°、

および17.6°（±0.2°）

[0107] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および３０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0108] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および６０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0109] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および６０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0110] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および６０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0111] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および６０％相対

湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0112] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む５A型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および６０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0113] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む５E型結晶である。

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

[0114] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む５E型結晶である。

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

[0115] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む５E型結晶である。

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

[0116] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む５E型結晶である。

9.2°、10.6°、11.9°、13.7°、15.0°、15.8°、16.6°、17.1°、18.5°

、および19.2°（±0.2°）

[0117] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む５E型結晶である。

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

[0118] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む５J型結晶である。

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

[0119] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む５J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および３０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0120] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む５J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および３０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0121] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む５J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および３０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0122] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む５J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および３０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0123] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む５J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および３０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0124] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む５J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および４０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0125] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む５J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、好ましくは温度２５℃および４０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である。

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

[0126] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む５J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、好ましくは温度２５℃および４０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である。

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

[0127] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む５J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、好ましくは温度２５℃および４０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である。

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

[0128] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む５J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、好ましくは温度２５℃および４０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）である。

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

[0129] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む５J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および５０～６０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0130] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む５J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および５０～６０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0131] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含むＪ型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および５０～６０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0132] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含むＪ型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および５０～６０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0133] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含むＪ型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および５０～６０％相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0134] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含むＪ型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および７０％以上の相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0135] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折にお

いて、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む５J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および７０％以上の相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0136] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む５J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および７０％以上の相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0137] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む５J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および７０％以上の相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0138] ある態様において、式（４）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む５J型結晶である。なお、下記回折角（２θ値）は、温度２５℃および７０％以上の相対湿度で１時間保存した水和物結晶の回折角（２θ値）であってもよい。

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

[0139] ある態様において、式（４）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む５C型結晶で

ある。

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

[0140] ある態様において、式（４）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む５C型結晶である。

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

[0141] ある態様において、式（４）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む５C型結晶である。

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

[0142] ある態様において、式（４）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む５C型結晶である。

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

[0143] ある態様において、式（４）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む５C型結晶である。

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

[0144] ある態様において、式（４）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む５D型結晶である。

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

[0145] ある態様において、式（４）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折

において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む５D型結晶である。

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

[0146] ある態様において、式（４）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む５D型結晶である。

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

[0147] ある態様において、式（４）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む５D型結晶である。

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

[0148] ある態様において、式（４）の化合物の非溶媒和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む５D型結晶である。

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

[0149] ある態様において、式（４）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む５G型結晶である。

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

[0150] ある態様において、式（４）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む５G型結晶である。

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

[0151] ある態様において、式（４）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む５G型結晶である。

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

[0152] ある態様において、式（４）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む５G型結晶である。

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

[0153] ある態様において、式（４）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む５G型結晶である。

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

[0154] ある態様において、式（５）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む４B型結晶である。

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

[0155] ある態様において、式（５）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む４B型結晶である。

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

[0156] ある態様において、式（５）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む４B型結晶である。

7.7°、13.3°、14.0°、15.4°、16.2°、17.9°、18.2°、18.5°、19.1°

、および20.6°（±0.2°）

[0157] ある態様において、式（５）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む４B型結晶である。

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

[0158] ある態様において、式（５）の化合物の水和物結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む４B型結晶である。

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

[0159] ある態様において、式（５）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも１つのピークを含む４A型結晶である。

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

[0160] ある態様において、式（５）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも３つのピークを含む４A型結晶である。

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

[0161] ある態様において、式（５）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも５つのピークを含む４A型結晶である。

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

[0162] ある態様において、式（５）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のうちの少なくとも７つのピークを含む４A型結晶である。

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

[0163] ある態様において、式（５）の化合物の結晶は、粉末Ｘ線回折において、回折角２θとして、下記のピークを含む４A型結晶である。

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

[0164] 本明細書において、数値範囲を示す「～」とはその両端の値を含み、例えば、「Ａ～Ｂ」は、Ａ以上であり、かつＢ以下である数値範囲を意味する。

[0165] 本明細書において、「約」という用語は、数値と組み合わせて使用される場合、その数値の＋１０％および－１０％の値範囲を意味する。

[0166] 本明細書において、「および／または」との用語の意義は、「および」と「または」が適宜組み合わされたあらゆる組合せを含む。具体的には、例えば、「Ａ、Ｂ、および／またはＣ」には、以下の７通りのバリエーションが含まれる；（ｉ）Ａ、（ｉｉ）Ｂ、（ｉｉｉ）Ｃ、（ｉｖ）ＡおよびＢ、（ｖ）ＡおよびＣ、（ｖｉ）ＢおよびＣ、（ｖｉｉ）Ａ、Ｂ、およびＣ。

[0167] 式（１）～（５）で表される化合物は様々な方法により合成することが可能で、当業者に当業者に周知の方法で合成されたものであってもよい。式（１）～（５）で表される化合物は、たとえば後述の実施例１に記載の方法で合成することができる。

[0168] ＜製造方法＞

本発明の化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶は、たとえば以下に示す方法によって製造することができる。

晶析に適した溶媒を化合物に加え、任意で種晶を加えて、必要に応じて攪拌することで、化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を得ることができる。晶析の際に添加される溶媒は、化合物が結晶を形成することができる溶媒であれば特に制限されないが、化合物が溶解した溶液に対し、化合物の溶解度を低下させる操作を行うことができる溶媒が好ましい。例えば貧溶媒の添加や溶液の冷却により化合物の溶解度を低下させて結晶化が

可能な場合は、そのような操作が可能な溶媒が例示される。また、化合物の粗結晶を懸濁液状態下、任意の時間懸濁状態を保つことで化合物の結晶を得ることができる場合は、そのような操作が可能な溶媒を結晶化に用いることができる。晶析の際に添加される溶媒として、具体的には、例えば、アセトン、水、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、酢酸エチル、ヘプタン、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、２－プロパノール、メタノール、またはエタノール、およびこれらの混合溶媒などが挙げられる。

[0169] ＜医薬組成物＞

本発明は、本発明の化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を含有する医薬組成物を提供する。

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶に加えて医薬的に許容し得る担体を導入し、公知の方法で製剤化することが可能である。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、ｐＨ調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

製剤化は、公知の方法により医薬品に用いられる有効成分を使用方法や使用目的に合わせた最適の形状または性状、即ち剤型に加工することができる。通常用いられる剤型として、注射剤、懸濁剤、乳剤、点眼剤なのように液体状の医薬製剤（液剤）や、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、ドライシロップ剤、トローチ剤、坐剤のように固体状の医薬製剤（固形製剤）などが例示されるが、これらに限定されるものではない。

[0170] 例えば、液剤を製造するには、本発明の化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶に、薬学的に許容される担体もしくは媒体、具体的には、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、

香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、結合剤などの、医薬製剤分野で通常用いられる薬学的に許容される添加剤を適宜組み合わせて加えた後、一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態で混和することによって製剤化する。また、液剤用に調製された固体状の製剤を、投与前に適当な溶媒、例えば滅菌水や生理食塩水を加えて要時溶解させた後に、投与に供することもできる。

[0171] このような液剤は、例えば、水もしくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との無菌性溶液、又は懸濁液剤の注射剤の形で非経口的にも使用できる。例えば、薬学的に許容される担体もしくは媒体、具体的には、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、結合剤などと適宜組み合わせて、一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態で混和することによって製剤化することができる。具体的には、軽質無水ケイ酸、乳糖、結晶セルロース、マンニトール、デンプン、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、中鎖脂肪酸トリグリセライド、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、白糖、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を担体として挙げることができる。これら製剤における有効成分量は指示された範囲の適当な容量が得られるようにするものである。

注射のための無菌組成物は注射用蒸留水のようなベヒクルを用いて通常の製剤実施に従って処方することができる。

[0172] 注射用の水溶液としては、例えば生理食塩水やその他の補助薬を含む等張液、例えばＤ－ソルビトール、Ｄ－マンノース、Ｄ－マンニトール、塩化ナトリウムが挙げられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール、具体的にはエタノール、ポリアルコール、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、非イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート８０（登録商標）、ＨＣＯ－５０と併用してもよい。

[0173] 油性液としてはゴマ油、大豆油があげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールと併用してもよい。また、緩衝剤、例えばリン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液、無痛化剤、例えば、塩酸プロカイン、安定剤、例えばベンジルアルコール、フェノール、酸化防止剤と配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンプルに充填させる。

[0174] 例えば、固形製剤を製造するには、本発明の化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶に、賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などの医薬製剤分野で通常用いられる薬学的に許容される添加剤を適宜組み合わせて加えた後、常法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、ドライシロップ剤、トローチ剤、坐剤等とする。

[0175] このような固形製剤に用いられる薬学的に許容される添加剤は、例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；乳糖、乳糖水和物、果糖、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。

[0176] 賦形剤としては、例えば糖類（例えば乳糖、乳糖水和物、果糖、ショ糖など）、糖アルコール（例えば、マンニトールなど）、デンプン（トウモロコ

シデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプンなど）、セルロース（例えば、結晶セルロース）、無機塩（例えば、ケイ酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、沈降炭酸カルシウムなど）などが挙げられる。

[0177] 結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマーなどが挙げられる。

[0178] 崩壊剤としては、例えばクロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、メチルセルロース、結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ポビドン、またはポリソルベート等が挙げられる。

[0179] 滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、ショ糖脂肪酸エステル及びフマル酸ステアリルナトリウム、硬化油等が挙げられる。

[0180] 着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。

[0181] これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明の化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶にｐＨ調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

[0182] 投与は好ましくは非経口投与であるが、投与方法は非経口投与に拘らない。非経口投与としては、具体的には、注射剤型、経鼻投与剤型、経肺投与剤型、経皮投与型などが挙げられる。注射剤型の例としては、例えば、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、皮下注射などにより全身または局部的に投

与することができる。

[0183] また、患者の年齢、症状により適宜投与方法を選択することができる。本発明の方法で製造された本発明の化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を含有する医薬組成物の投与量としては、例えば、一回につき体重1kgあたり0.0001 mgから1000mgの範囲で選ぶことが可能である。あるいは、例えば、患者あたり0.001から100000 mg/bodyの範囲で投与量を選ぶことができるが、これらの数値に必ずしも制限されるものではない。投与量、投与方法は、患者の体重や年齢、症状などにより変動するが、当業者であれば適宜選択することが可能である。

[0184] ある態様において、本発明の化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶は、Ｎｒｆ２活性化をするため、またはＫｅａｐ１阻害とＮｒｆ２活性化をするために用いることができる。

[0185] ある態様において、本発明の医薬組成物は、例えばNature Reviews DrugDiscovery, 2019, 18, p295-317に記載されている対象における疾病、より具体的には、対象におけるアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、フリードライヒ運動失調症、筋委縮性側索硬化症などの神経変性疾患、突発性肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、肺動脈性肺高血圧症、喘息などの肺疾患、慢性腎臓病、急性腎障害などの腎臓疾患、ブドウ膜炎、緑内障、加齢黄斑変性症などの眼科疾患、非アルコール性脂肪肝炎などの肝臓疾患、多発性硬化症、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎等の免疫・炎症性疾患、頭頚部がん（咽頭がん、喉頭がん、舌がんなど）、食道がん、胃がん、大腸がん（盲腸がん、結腸がん、直腸がんなど）、肺がん（小細胞がん、非小細胞がんなど）、甲状腺がん、乳がん、胆のうがん、膵がん、肝臓がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮がん（子宮内膜がん、子宮頸がんなど）、精巣がん、腎細胞がん、膀胱がん、腎盂・尿管がん、悪性黒色腫、皮膚がんなどの固形がん、白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病など）、悪性リンパ腫（ホジキン病、非ホジキンリンパ腫など）、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群などの血液及びリン

パのがんに例示される細胞増殖性疾患などを処置または予防するために用いることができる。

[0186] 本明細書において「対象」には哺乳動物が含まれ、哺乳動物として好ましくはヒトである。

[0187] 本発明は、本発明の化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を薬学的に許容される担体もしくは媒体と混合させた医薬組成物を提供する。また、本発明は、本発明の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を有効成分として含有する医薬組成物の製造方法であって、前記結晶を薬学的に許容される担体もしくは媒体と混合する工程を含む、前記製造方法を提供する。

[0188] 本発明は、本発明の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物の製造方法であって、前記化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を薬学的に許容される担体もしくは媒体と混合する工程を含む、前記製造方法を提供する。

[0189] 本明細書において、「化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を薬学的に許容される担体もしくは媒体と混合する」とは、（ａ）（１）化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶、および（２）薬学的に許容される担体もしくは媒体、のいずれかの成分に他の成分を順次添加する行為、ならびに（ｂ）（１）および（２）を同時に添加する行為、のいずれの態様も含む。また、本明細書において、「化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を薬学的に許容される担体もしくは媒体と混合する」とは、（ａ’）（１’）化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物、および（２’）薬学的に許容される担体もしくは媒体、のいずれかの成分に他の成分を順次添加する行為、ならびに（ｂ’）（１’）および（２’）を同時に添加する行為、のいずれの態様も含む。ここで「混合」とは、（１）および（２）、又は（１’）および（２’）を混合する際に均質な混合物が得られることを必要としない。例えば、「混合」には「溶解」、「懸濁」、又は「乳濁」が含まれる。

実施例

[0190] 本発明の内容を以下の実施例及び参考例でさらに説明する。全ての出発物質および試薬は商業的供給業者から入手、もしくは公知の方法を用いて合成した。室温（ｒｔ）とは、５～３５℃を指す。化合物のＨＰＬＣ精製はＡｕｔｏＰｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ ＨＰＬＣ／ＭＳ Ｓｙｓｔｅｍ（Ｗａｔｅｒｓ製）、Ｔｒｉｌｕｔｉｏｎ（ｇｉｌｓｏｎ製）を用いて行った。^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルは内部標準物質としてＭｅ４Ｓｉを使用しまたは使用せずに、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）、またはＡＶＡＮＣＥ ＮＥＯ ４００ ｉＰｒｏｂｅ（４００ ＭＨｚ，Ｂｒｕｋｅｒ）を用いて測定した（ｓ＝シングレット、ｂｒｓ＝ブロードシングレッド、ｄ＝ダブレット、ｔ＝トリプレット、ｑ＝カルテット、ｄｄ＝ダブルダブレット、ｄｄｄ＝ダブルダブルダブレット、ｄｔ＝ダブルトリプレット、ｔｄ＝トリプルダブレット、ｍ＝マルチプレット）。ＮＭＲデータはｐｐｍ（ｐａｒｔｓ ｐｅｒ ｍｉｌｌｉｏｎ，δ）で示した。質量スペクトルデータは、島津製作所社製超高速液体クロマトグラフィー（Ｎｅｘｅｒａ ＵＣ又はＮｅｘｅｒａ）付きシングル四重極質量分析計（ＬＣＭＳ－２０２０）又はＷａｔｅｒｓ社製Ａｃｑｕｉｔｙ超高速液体クロマトグラフィー（ＵＰＬＣ又はＵＰＬＣ Ｉ－Ｃｌａｓｓ）付きシングル四重極質量分析計（ＳＱＤ又はＳＱＤ２）を用いて得た。保持時間について２つ記載があるものは、其々が回転異性体の保持時間を示している。マイクロ波は、ＩｎｉｔｉａｔｏｒＴＭ（Ｂｉｏｔａｇｅ製）を用いて照射した。

[0191]

[表1]

分析条件	装置	使用カラム	カラム温度	移動相、グラジエント	流速 (mL/min)	検出波長 (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] 〔実施例１〕化合物の合成

＜実施例１－１＞

化合物Ａ

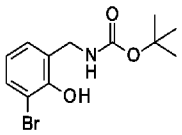
メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

第一工程

化合物Ａ１

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］カルバマート

[化9]



３－ブロモ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（５．００　ｇ、２４．９　ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルカーバメート（８．７４　ｇ、７４．６　ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３５．０　ｍＬ）溶液を０℃に冷却した。反応液にトリエチルシラン（１１．９　ｍＬ、７４．６　ｍｍｏｌ）およびトリフルオロ酢酸（３．８１　ｍＬ、４９．７　ｍｍｏｌ）を加えた。３５℃で５時間撹拌した後、室温まで冷却した。室温で１５時間攪拌した後、反応液に水を加え１時間撹拌した後、水をさらに加え、３０分間撹拌した。反応液をろ過し、アセトニトリル／水（１／２）で洗浄した。さらにヘプタンで洗浄し、減圧下で乾燥させることで標題化合物（８８％、６．６０　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３００［Ｍ－Ｈ］⁻

ＨＰＬＣ保持時間：１．１６分（分析条件Ｆ）

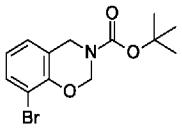
[0193] 第二工程

化合物Ａ２

ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサ

ジン－３－カルボキシラート

[化10]



ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［（３－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）メチル］カルバマート（５．００　ｇ、１６．６　ｍｏｌ）のアセトニトリル（３０．０　ｍＬ）溶液に３６％ホルムアルデヒド水溶液（５．０６　ｍＬ、６６．２　ｍｍｏｌ）およびギ酸（５．０８　ｍＬ、１３２　ｍｍｏｌ）を加え、５６℃で７時間撹拌した。反応液を２５℃まで冷却し、水加え、３０分間撹拌した。さらに水を加え、３０分間撹拌した。反応液をろ過し、アセトニトリル／水（１／２）で洗浄した。減圧下で乾燥させることにより標題化合物（８１％、４．２０　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２１４［Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ］$^{+}$

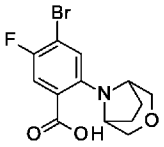
ＨＰＬＣ保持時間：１．３１分（分析条件Ｆ）

[0194] 第三工程

化合物Ａ３

４－ブロモ－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化11]



４－ブロモ－２，５－ジフルオロ安息香酸（３．００　ｇ、１２．７　ｍｍｏｌ）および３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン塩酸塩（２．４６　ｇ、１６．５　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（６．００　ｍＬ）溶液の懸濁液に１Ｍリチウム（ビストリメチルシリル）アミドのテトラヒドロフラン溶液（５０．６　ｍＬ、５０．６　ｍｍｏｌ）を室温で１２分かけて加えた。反応液を室温で５．５時間撹拌した後、室温で１５時間

静置した。反応液に２Ｍ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水層を再度酢酸エチルで抽出し、２つの有機層を合わせて２０％塩化アンモニウム水溶液および１５％塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。洗浄した有機層を濃縮することで標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

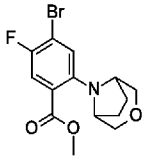
ＨＰＬＣ保持時間：０．６１分（分析条件Ｄ）

[0195] 第四工程

化合物Ａ４

メチル　４－ブロモ－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化12]



４－ブロモ－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸（４．１８　ｇ、１２．７　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２１．０　ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（２．１０　ｇ、１５．２　ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（１．５８　ｍＬ、２５．３　ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応液に２０％塩化アンモニウム水溶液および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を２０％塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、濃縮した。得られた粗生成物にメタノールを加え、６０℃に加熱した後、室温まで冷却し、３０分間攪拌した。水を加え、１時間攪拌した後、さらに水を加えて、３０分間攪拌した。ろ過した後に、得られた固体をメタノール／水（１／１）で洗浄し、減圧下で乾燥することで標題化合物（５５％、２．３８　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３４４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

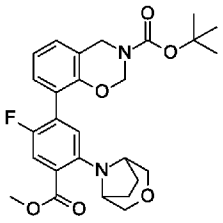
ＨＰＬＣ保持時間：１．１８分（分析条件Ｆ）

[0196] 第五工程

化合物Ａ５

ｔｅｒｔ－ブチル　８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化13]



メチル　４－ブロモ－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１．２１　ｇ、３．５０　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５．３０　ｍＬ）溶液を－１０℃に冷却した。２Ｍイソプロピルマグネシウムクロリド－テトラヒドロフラン溶液（１．９１　ｍＬ、３．８２　ｍｍｏｌ）を加え、１時間攪拌した。反応液に２Ｍ塩化亜鉛（ＩＩ）－２－メチルテトラヒドロフラン溶液（０．９５５　ｍＬ、１．９１　ｍｍｏｌ）を加えた。反応液にｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（１．００　ｇ、３．１８　ｍｍｏｌ）およびＳＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（０．０２５０　ｇ、０．０３２０　ｍｍｏｌ）を加え、４５℃に昇温し、９０分間攪拌した。室温まで冷却し、酢酸エチルおよび塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をＮ－アセチルシステイン水溶液および塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、濃縮することで粗生成物を得た。得られた粗生成物にエタノールを加え、８０℃に昇温して溶解させた。室温まで冷却した。ヘプタンを加え、０℃に冷却した。ろ過して得られた固体をエタノール／ヘプタン（１／２）で洗浄し、減圧下で乾燥させることで標題化合物（７３％、１．１６　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

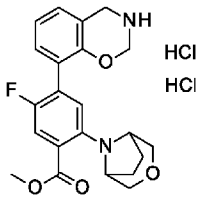
ＨＰＬＣ保持時間：１．４０分（分析条件Ｆ）

[0197] 第六工程

化合物Ａ６

メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　二塩酸塩

[化14]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（１０．０　ｇ、２０．１　ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１００　ｍＬ）に４Ｍ塩酸酢酸エチル溶液（２５．１　ｍＬ、１００　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。ろ過することにより標題化合物（７６％、７．１６　ｇ）を結晶として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

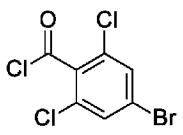
ＨＰＬＣ保持時間：０．７５分（分析条件Ｆ）

[0198] 第七工程

化合物Ａ７

４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル　クロリド

[化15]



４－ブロモ－２，６－ジクロロ安息香酸（４５．５　ｇ、１６９　ｍｍｏｌ）のトルエン（２４１　ｍＬ）溶液に塩化チオニル（２４．５　ｍＬ、３

３７　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．２６１　ｍＬ、３．３７　ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で７時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（９９％、４８．０　ｇ）を得た。

ＨＰＬＣ保持時間：１．４８分（分析条件Ｆ）

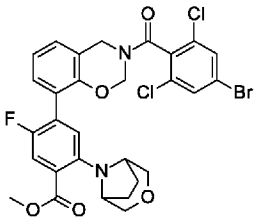
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　７．５６　（ｓ，２Ｈ）

[0199] 第八工程

化合物Ａ

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化16]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　二塩酸塩（９．２２　ｇ、１９．６　ｍｍｏｌ）のトルエン（９２．０　ｍＬ）溶液に４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル　クロリド（７．３３　ｇ、２５．４　ｍｍｏｌ）およびピリジン（１１．１　ｍＬ、１３７　ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で１２時間撹拌した。反応液に酢酸エチルおよび１Ｍ塩酸を加えて抽出し、有機層を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および５０％飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮後、得られた残渣をヘ

キサンでトリチュレーションすることで標題化合物（４８％、６．０６　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６４９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．４２分（分析条件Ｆ）

[0200] ＜実施例１－２＞

化合物Ｂ

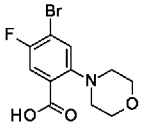
メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

第一工程

化合物Ｂ１

４－ブロモ－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化17]



４－ブロモ－２，５－ジフルオロ安息香酸（９５０　ｍｇ、４．０１　ｍｍｏｌ）にモルホリン（６．９８　ｇ、８０．０　ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で２４時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと塩酸を加え、抽出した後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を濃縮し、標題化合物（９８％、１．２０ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．７７分（分析条件Ｈ）

[0201] 第二工程

化合物Ｂ２

メチル　４－ブロモ－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化18]



４－ブロモ－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸（４００ｍｇ、１．３２　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５．００　ｍＬ）－メタノール（１．００　ｍＬ）溶液に２Ｍトリメチルシリルジアゾメタン－ヘキサン溶液（１．３２　ｍＬ、２．６３ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間撹拌した。反応液に酢酸を加え、反応液を濃縮した後、反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（８１％、３４１　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

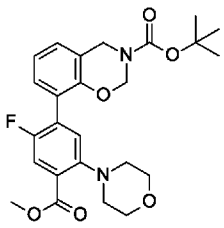
ＨＰＬＣ保持時間：１．１０分（分析条件Ｈ）

[0202] 第三工程

化合物Ｂ３

ｔｅｒｔ－ブチル　８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート

[化19]



メチル　４－ブロモ－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト（２．９５　ｇ、９．２８　ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２．７８　ｇ、１１．０　ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２．４８　ｇ、２５．３　ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（０．３４４

ｇ、０．４２２　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１６．９　ｍＬ）溶液を９０℃で５時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、ｔｅｒｔ－ブチル８－ブロモ－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（２．６５　ｇ、８．４３　ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）二塩化物　ジクロロメタンコンプレックス（０．３４４　ｇ、０．４２２　ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３．５０　ｇ、２５．３　ｍｍｏｌ）、水（４．２２　ｍＬ）を加え、９０℃で３時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、水と酢酸エチルを加え、セライトろ過した。有機層を食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（９１％、３．６３　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

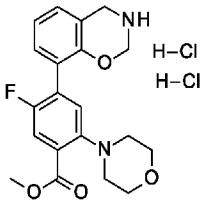
ＨＰＬＣ保持時間：１．３４分（分析条件Ｆ）

[0203] 第四工程

化合物Ｂ４

メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト二塩酸塩

[化20]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－（２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－モルホリン－４－イルフェニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラート（１００　ｍｇ、０．２１２　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．０５８　ｍＬ）溶液に４Ｍ塩酸１，４－ジオキサン溶液（０．７９４　ｍＬ、３．１７　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

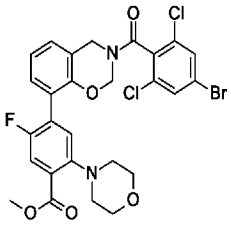
ＨＰＬＣ保持時間：０．４９分（分析条件Ｄ）

[0204] 第五工程

化合物Ｂ

メチル　４－［３－（４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト

[化21]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イルベンゾアト二塩酸塩（１４１　ｍｇ、０．３１７　ｍｍｏｌ）と４－ブロモ－２，６－ジクロロベンゾイル　クロリド（１３７　ｍｇ、０．４７６　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．５８５　ｍＬ）溶液を０℃に冷却した。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１６６　ｍＬ、０．９５１　ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液にエタノールアミンを加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（５６％、１１０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．３７分（分析条件Ｆ）

[0205] ＜実施例１－３＞

化合物１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［

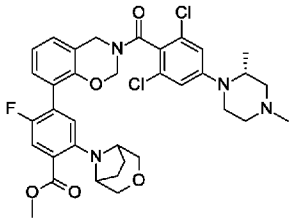
３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物１－１

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化22]



化合物Ａ（２０．２　ｇ、３１．１　ｍｍｏｌ）、（３Ｒ）－１，３－ジメチルピペラジン（４．６１　ｇ、４０．４　ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ　Ｐｄ　Ｇ４（９３８　ｍｇ、０．９３２　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（３０．４　ｇ、９３．０　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０２　ｍＬ）溶液を８０℃で７．５時間撹拌した。（３Ｒ）－１，３－ジメチルピペラジン（２．４８　ｇ、２１．７　ｍｍｏｌ）を追加し、反応液を１００℃で４９時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を１５％塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を濃縮することで得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル／メタノール）で精製し、標題化合物（７５％、１５．９　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：０．８９分（分析条件Ｆ）

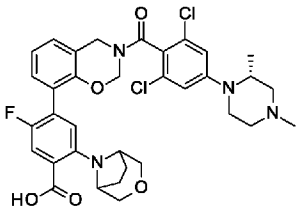
[0206] 第二工程

化合物１

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサ

ジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化23]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［（２Ｒ）－２，４－ジメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１８．６　ｇ、２７．２　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（１８６　ｍＬ）溶液に８Ｍ水酸化カリウム水溶液（１１．９　ｍＬ、９５．０　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で２時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８５％、１５．４　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

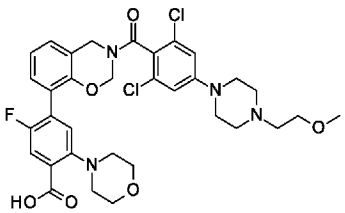
ＨＰＬＣ保持時間：０．９９分、１．０４分（分析条件Ｂ）

[0207] ＜実施例１－４＞

化合物２

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－［４－（２－メトキシエチル）ピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－モルホリン－４－イル安息香酸

[化24]



化合物Ｂ（１．７２　ｇ、２．７６　ｍｍｏｌ）および１－（２－メトキ

シエチル）ピペラジン（０．８１８　ｍｌ、５．５１　ｍｍｏｌ）、［２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（６５．０　ｍｇ、０．０８１０　ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２．６９　ｇ、８．２７　ｍｍｏｌ）のトルエン（１５．０　ｍＬ）溶液を９５℃で２時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を濃縮した。ジメチルスルホキシド（５．００　ｍＬ）、１，４－ジオキサン（５．００　ｍＬ）および５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．７６　ｍＬ、１３．８　ｍｍｏｌ）を加え、９０℃で１時間撹拌した。反応液を濃縮し１，４－ジオキサンを除き、ギ酸を加え、反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（６７％、１．２４　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：０．７７分、０．８２分（分析条件Ａ）

[0208] ＜実施例１－５＞

化合物３

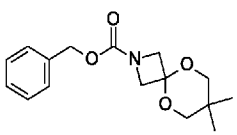
４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物３－１

ベンジル　７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラート

[化25]



ベンジル　３－オキソアゼチジン－１－カルボキシラート（１５．０　ｇ

、７３．１　ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３００　ｍＬ）溶液に２，２－ジメチル－１，３－プロパンジオール（１４．５　ｍｌ、１４６　ｍｍｏｌ）およびトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（６．６０　ｍｌ、３６．５　ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で７時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液および１５％塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、表題化合物（８４％、１７．９　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

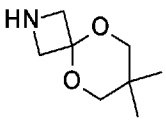
ＨＰＬＣ保持時間：１．１５分（分析条件Ｆ）

[0209] 第二工程

化合物３－２

７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン

[化26]



ベンジル　７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシラート（３．６３　ｇ、１２．５　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３６．３　ｍＬ）溶液に２０％水酸化パラジウム－活性炭素（含水）（３０６　ｍｇ、０．４３６　ｍｍｏｌ）を加え、水素雰囲気下で１４時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、１，４－ジオキサンで洗浄し、濃縮することで標題化合物を１，４－ジオキサン溶液の粗生成物として得た。

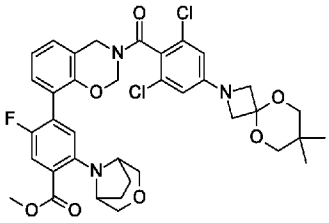
[0210] 第三工程

化合物３－３

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－

２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化27]



化合物Ａ（４．４０　ｇ、６．７７　ｍｍｏｌ）、６．５８　ｗｔ％　７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－１，４－ジオキサン溶液（２１．０　ｇ、８．８０　ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（６．６１　ｇ、２０．３　ｍｍｏｌ）およびｒａｃ－ＢＩＮＡＰ　ＰｄＧ４（２０４　ｍｇ、０．２０３　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（３０．８　ｍＬ）を６０℃で４．５時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を１５％塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後に抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルおよびヘキサンを加え、トリチュレーションすることで標題化合物（４．９６　ｇ）を定量的に得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

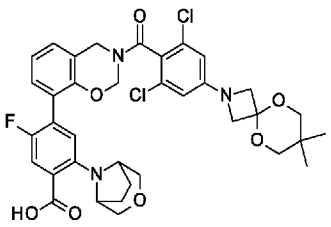
ＨＰＬＣ保持時間：１．４８分（分析条件Ｆ）

[0211] 第四工程

化合物３

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化28]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１２．８　ｇ、１７．６　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３２．０　ｍＬ）およびメタノール（３２．０　ｍＬ）溶液に８Ｍ水酸化カリウム水溶液（６．６１　ｍＬ、５２．８　ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で３時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、１Ｍ塩酸を加え、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を３％Ｎ－アセチルシステイン水溶液および１５％塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣にエタノールを加え、６０℃で加熱した後、水を加えて室温まで冷却した。さらに水を加え、得られた固体をろ取し、エタノール／水（１／６）で洗浄することで、標題化合物（８８％、１１．０　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６８、１．７２分（分析条件Ｂ）

[0212] ＜実施例１－６＞

化合物４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

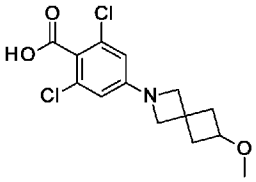
合成法Ａ

第一工程

化合物４－１

２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）安息香酸

[化29]



４－ブロモ－２，６－ジクロロ安息香酸（１．２８　ｇ、４．７４　ｍｍｏｌ）、６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン　塩酸塩（１．５５　ｇ、９．４８　ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（１３７　ｍｇ、０．２３７　ｍｍｏｌ）、アリルパラジウム（ＩＩ）クロリド　（ダイマー）（８７．０　ｍｇ、０．２３７　ｍｍｏｌ）、およびｔｒａｎｓ，ｔｒａｎｓ－１，５－ジフェニル－１，４－ペンタジエン－３－オン（５６．０　ｍｇ、０．２３７　ｍｍｏｌ）の１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（２３．７　ｍＬ）溶液に１Ｍナトリウムビス（トリメチルシリル）アミドテトラヒドロフラン溶液（１９．０　ｍＬ、１９．０　ｍｍｏｌ）を滴下しながら加えた。反応混合物を室温で１７時間撹拌した後、ギ酸水溶液とジメチルスルホキシドを加えて逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（８４％、１．２６　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

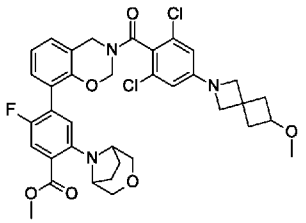
ＨＰＬＣ保持時間：１．０１分（分析条件Ｆ）

[0213] 第二工程

化合物４－２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化30]



２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）安息香酸（６９８　ｍｇ、２．２１　ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１４．０　ｍＬ）溶液にＧｈｏｓｅｚ試薬（０．３５０　ｍＬ、２．６５　ｍｍｏｌ）を加えた。室温で３０分撹拌した。反応混合物に４－メチルモルホリン（１．５４　ｍＬ、１４．１　ｍｍｏｌ）とメチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト　二塩酸塩（９４４　ｍｇ、２．０１　ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５０℃で終夜撹拌した後に溶液を室温に冷却し、０．５Ｍ硫酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、濃縮して標題化合物の粗生成物を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

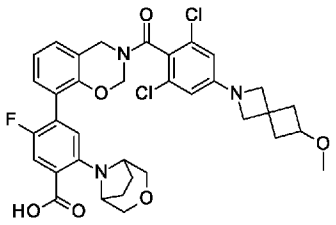
ＨＰＬＣ保持時間：３．２２分（分析条件Ｊ）

[0214] 第三工程

化合物４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３，３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化31]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１９６　ｍｇ、０．２８１　ｍｍｏｌ）および８Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．３５２　ｍＬ、２．８１　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．４７１　ｍＬ）とエタノール（１．５７　ｍＬ）の溶液を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、ギ酸水溶液とジメチルスルホキシドを加えて逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９５％、１８３　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．５８分、１．６１分（分析条件Ｂ）

[0215] ＜実施例１－７＞

化合物４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

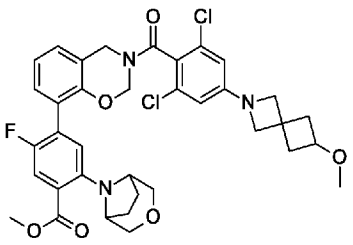
合成法Ｂ

第一工程

化合物４－２

メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化32]



化合物Ａ（１２．０　ｇ、１８．５　ｍｍｏｌ）、６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン　塩酸塩（４．５３　ｇ、２７．７　ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ（１．１５　ｇ、１．８５　ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（８４６　ｍｇ、０．９２３　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（３０．１　ｇ、９２．０　ｍｍｏｌ）の１－メチルピロリジン－２－オン（８４．０　ｍＬ）および水（８．３９　ｍＬ）溶液を１００℃で３時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび水を加え、抽出した。有機層をＮ－アセチルシステイン水溶液および塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させたのちに濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（１２．６　ｇ）を酢酸エチルの混合物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

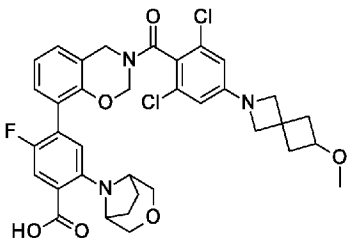
ＨＰＬＣ保持時間：３．２２分（分析条件Ｊ）

[0216] 第二工程

化合物４

４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３，３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化33]



メチル　４－［３－［２，６－ジクロロ－４－（６－メトキシ－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（１２．３　ｇ、１７．６　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２２．０　ｍＬ）／エタノール（２２．０　ｍＬ）溶液に８Ｍ水酸化カリウム水溶液（１１．０　ｍＬ、８８．０　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で２時間半攪拌した。反応液を室温まで冷却し、０．５Ｍ塩酸および水を加え、攪拌した。得られた固体をろ取し、水で洗浄した後、減圧下で乾燥させた。得られた固体にエタノール／水（１／９）溶液を加え、－８０℃のフリーザーで溶液を凍結させた後、凍結乾燥を行うことで標題化合物（９１％、１０．９　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．５８分、１．６１分（分析条件Ｂ）

[0217] ＜実施例１－８＞

化合物５

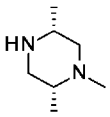
４－［３－［２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物５－１

（２Ｒ，５Ｒ）－１，２，５－トリメチルピペラジン

[化34]



（２Ｒ，５Ｒ）－１，２，５－トリメチルピペラジン２塩酸塩　（１０．３　ｇ、５１．０　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４９．６　ｍＬ）溶液に５０％水酸化カリウム水溶液（１１．４　ｇ、１０２　ｍｍｏｌ）を加え、室温で攪拌した後、ろ過し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を濃縮し、標題化合物のテトラヒドロフラン溶液を得た。

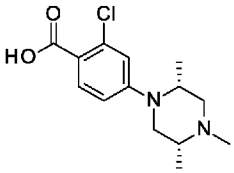
^{1}Ｈ－ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－Ｄ６）　δ：　５．７５　（１Ｈ，　ｓ），　２．７８－２．６８　（２Ｈ，　ｍ），　２．５６　（１Ｈ，　ｄｄ，　Ｊ　＝　１２．０，　４．６　Ｈｚ），　２．３９－２．３６　（１Ｈ，　ｍ），　２．１９　（１Ｈ，　ｄｄ，　Ｊ　＝　１１．０，　３．４　Ｈｚ），　２．１３－２．０９　（４Ｈ，　ｍ），　０．９９　（３Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ），　０．９１　（３Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　６．６　Ｈｚ）．

[0218] 第二工程

化合物５－２

２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］安息香酸

[化35]



（２Ｒ，５Ｒ）－１，２，５－トリメチルピペラジン（１．６３　ｇ、１２．７　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１８．４　ｍＬ）溶液にナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２．７８　ｇ、２８．９　ｍｍｏｌ）を加えた。４－ブロモ－２－クロロ安息香酸（２．００　ｇ、８．４９　ｍｍｏｌ）およびｒａｃ－ＢＩＮＡＰ（０．２６４　ｇ、０．４２５　ｍｍｏｌ）の４

－メチルテトラヒドロピラン（６．００　ｍＬ）溶液を加えた。別容器にアリルパラジウム（ＩＩ）クロリド（ダイマー）（０．０７８０　ｇ、０．２１２　ｍｍｏｌ）およびｒａｃ－ＢＩＮＡＰ（０．２６４　ｇ、０．４２５　ｍｍｏｌ）に４－メチルテトラヒドロピラン（４．００　ｍＬ）を加え、３０分間攪拌した。調製した上記の溶液を加えて、９０℃で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、Ｎ－アセチルシステイン水溶液を加え、４５℃で３時間攪拌した。６Ｍ塩酸および４－メチルテトラヒドロピランを加え、逆抽出を行った。水層に酢酸エチルを加え、８Ｍ水酸化ナトリウム水溶液を加えて逆抽出した。得られた水層に硫酸アンモニウムを加えた後、テトラヒドロフランで抽出した。有機層を濃縮し、トリフルオロエタノールを加え、７５℃に加熱した。アセトニトリルを加え、７５℃で攪拌した。２５℃まで冷却し、得られた固体をろ取し、アセトニトリルで洗浄した後、減圧下で乾燥させることで標題化合物（６０％、１．２２　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

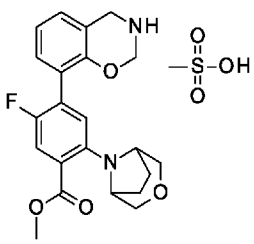
ＨＰＬＣ保持時間：０．３３分（分析条件Ｅ）

[0219] 第三工程

化合物５－３

メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトメタンスルホン酸塩

[化36]



ｔｅｒｔ－ブチル　８－［２－フルオロ－４－メトキシカルボニル－５－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）フェニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－３－カルボキシラ

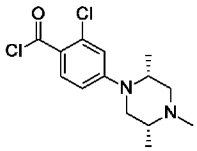
ート（７．０４　ｇ、１４．１　ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２８．１　ｍＬ）溶液にメタンスルホン酸（４．５８　ｍＬ、７０．６　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌することで標題化合物のアセトニトリル溶液を得た。

[0220] 第四工程

化合物５－４

２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル　クロリド

[化37]



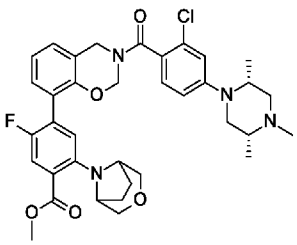
２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］安息香酸（４．９９　ｇ、１６．９　ｍｍｏｌ）および、アセトニトリル（４２．２　ｍＬ）の混合物にＧｈｏｓｅｚ試薬（３．９７　ｍＬ、２８．８　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。メタンスルホン酸（１．１９　ｍＬ、１８．３　ｍｍｏｌ）を加えた。標題化合物のアセトニトリル溶液を得た。

[0221] 第五工程

化合物５－５

メチル　４－［３－［２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化38]



第四工程で得られた２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル　クロリドのアセトニトリル溶液に第三工程で得られたメチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアトメタンスルホン酸塩のアセトニトリル溶液を加えた。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１６．０　ｍＬ、９２．０　ｍｍｏｌ）を加え、２５℃で１時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加えた後、水、１５％塩化ナトリウム水溶液、８Ｍ水酸化ナトリウム水溶液、１Ｍ塩酸を加え、抽出することで得られた有機層を濃縮した。得られた残渣に１Ｍ塩酸および酢酸エチルを加え、逆抽出を行い、得られた水層に８Ｍ水酸化ナトリウム水溶液および２Ｍ塩酸を加え、４－メチルテトラヒドロピランで抽出した。有機層を１５％塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、濃縮し、減圧下で乾燥させることで標題化合物（６９％、８．９９　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

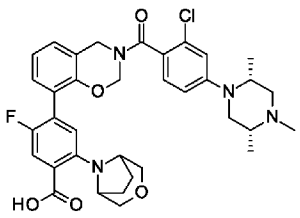
ＨＰＬＣ保持時間：０．８６分（分析条件Ｆ）

[0222] 第六工程

化合物５

４－［３－［２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化39]



メチル　４－［３－［２－クロロ－４－［（２Ｒ，５Ｒ）－２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル］ベンゾイル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（５．７４　ｇ、８．６６　ｍｍｏｌ）にテトラヒドロフラン（２９．３　ｍＬ）、４－メチルテトラヒドロピラン（１．３８　ｍＬ）およびメタノール（８．６１　ｍＬ）を加え、５０％水酸化カリウム水溶液（１．９３　ｍＬ、２６．０　ｍｍｏｌ）を加え、２５℃で３時間攪拌した。反応液に水およびシクロペンチルメチルエーテルを加え、逆抽出を行った。得られた水層に６Ｍ塩酸を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に２－ブタノンおよび８Ｍ水酸化ナトリウムを加え、塩化ナトリウムを加えた。２－ブタノンで抽出し、得られた有機層を濃縮し、ろ過し、２－ブタノンで洗浄した。得られたろ液と洗液を濃縮し、アセトンを加えた。得られた溶液に水を加え、２５℃で攪拌した。得られた固体をろ取し、水で洗浄した。乾燥させることで標題化合物（８３％、４．６７　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６４９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．１３分（分析条件Ｂ）

[0223] ＜実施例１－９＞

化合物６

４－［３－［４－クロロ－６－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－２－メチルピリジン－３－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタ

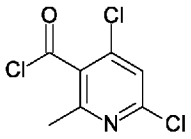
ン－８－イル）安息香酸

第一工程

化合物６－１

４，６－ジクロロ－２－メチルピリジン－３－カルボニル　クロリド

[化40]



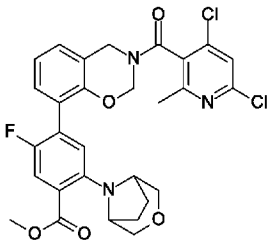
４，６－ジクロロ－２－メチルニコチン酸（１０．０　ｇ、４８．５　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１９４　ｍＬ）懸濁溶液に、塩化オキサリル（５．００　ｍＬ、５８．２　ｍｍｏｌ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．０３８０　ｍＬ、０．４８５　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１７時間攪拌した。反応液に塩化オキサリル（５．００　ｍＬ、５８．２　ｍｍｏｌ）を追加で加え、室温で３時間攪拌した。反応液を濃縮し、標題化合物を粗生成物として得た。

[0224] 第二工程

化合物６－２

メチル　４－［３－（４，６－ジクロロ－２－メチルピリジン－３－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化41]



メチル　４－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル）－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．

１］オクタン－８－イル）ベンゾアト二塩酸塩および４，６－ジクロロ－２－メチルピリジン－３－カルボニル　クロリドを用いて、化合物Ｂ、第五工程と同様の操作により標題化合物を得た。ただし、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンの代わりに４－メチルモルホリンを用いた。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

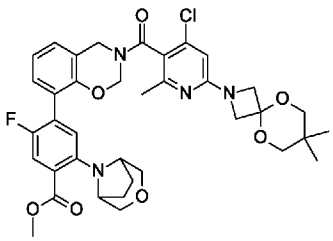
ＨＰＬＣ保持時間：１．３０分（分析条件Ｆ）

[0225] 第三工程

化合物６－３

メチル　４－［３－［４－クロロ－６－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－２－メチルピリジン－３－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト

[化42]



メチル　４－［３－（４，６－ジクロロ－２－メチルピリジン－３－カルボニル）－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（５．００ｇ、７．９３　ｍｍｏｌ）、７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン（１．３１ｇ、８．３３　ｍｍｏｌ）、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（０．３７６ｇ、０．３９６　ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１０．３　ｇ、３１．７　ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５２．９　ｍＬ）溶液の懸濁液を６０℃で終夜撹拌した。反応液を室温まで冷却し、ＸａｎｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（０．３７６　ｇ、０．３９６　ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で８時間攪拌

した。反応液に水を加え、酢酸エチルを用いて抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥しろ過した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（３６％、　２．０１　ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

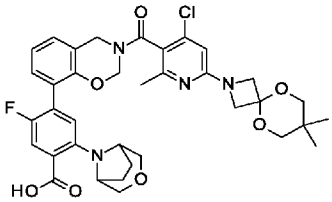
ＨＰＬＣ保持時間：１．３９分（分析条件Ｆ）

[0226] 第四工程

化合物６

４－［３－［４－クロロ－６－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－２－メチルピリジン－３－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）安息香酸

[化43]



メチル　４－［３－［４－クロロ－６－（７，７－ジメチル－５，９－ジオキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－２－メチルピリジン－３－カルボニル］－２，４－ジヒドロ－１，３－ベンゾオキサジン－８－イル］－５－フルオロ－２－（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）ベンゾアト（５．９７　ｇ，　８．４４　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１６．９　ｍＬ）およびメタノール（１６．９　ｍＬ）溶液に８Ｍ水酸化カリウム水溶液（３．１７　ｍＬ、２５．３　ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で１．５時間撹拌した。反応液にギ酸水溶液を加えた後、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９１％、５．３３ｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：１．６２分、１．６５分（分析条件Ｂ）

[0227] ＜実施例１－１０＞

化合物７

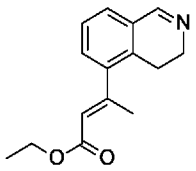
（２Ｓ，３Ｒ）－３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］－２－メチルブタン酸

第一工程

化合物７－１

エチル　（Ｅ）－３－（３，４－ジヒドロイソキノリン－５－イル）ブター２－エノアト

[化44]



５－ブロモ－３，４－ジヒドロイソキノリン（５００　ｍｇ、２．３８　ｍｍｏｌ）、エチル　（Ｅ）－ブター２－エノアト（６７８　ｍｇ、５．９４　ｍｍｏｌ）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（１７５　ｍｇ、０．２５０　ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１．１５　ｇ、８．３２　ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．００　ｍＬ）溶液を１２０℃で１６時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することで得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％ギ酸）で精製し、標題化合物（３５％、２００　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２４４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

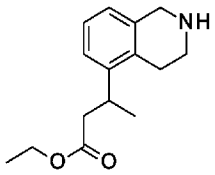
ＨＰＬＣ保持時間：１．２２分（分析条件Ｌ）

[0228] 第二工程

化合物７－２

エチル　３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）ブタノアト

[化45]



エチル　（Ｅ）－３－（３，４－ジヒドロイソキノリン－５－イル）ブタ－２－エノアト（１００　ｍｇ、０．４１０　ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム炭素（２０．０　ｍｇ）のエタノール（１０．０　ｍＬ）溶液を水素雰囲気下で１０日間攪拌した。ろ過し、ろ液を濃縮することで、標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

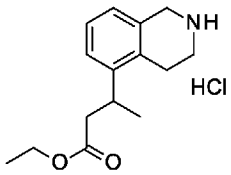
ＨＰＬＣ保持時間：１．３５分（分析条件Ｌ）

[0229] 第三工程

化合物７－３

エチル　３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）ブタノアト塩酸塩

[化46]



エチル　３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）ブタノアト（５００　ｍｇ、２．０２　ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（２０．０　ｍＬ）溶液に塩酸ガスを室温で３０分間バブリングした。得られた固体をろ取し、標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

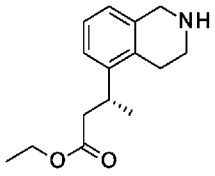
ＨＰＬＣ保持時間：１．３４分（分析条件Ｋ）

[0230] 第四工程

化合物７－４

<u>エチル　（３Ｒ）－３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）ブタノアト</u>

[化47]



エチル　３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）ブタノアト塩酸塩（３００　ｍｇ）をＳＦＣ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＢＺ×２５　ｃｍ、０．００５ｍｍ　ｃｈｉｒａｌ－ＰＣＩＢ、ヘキサン（０．２％　イソプロパノール）／エタノール（０．２％　イソプロパノール））にて両立体異性体を分離し、標題化合物（４７．９　ｍｇ）および異性体（１２１．２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：２４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．３６分（分析条件Ｋ）

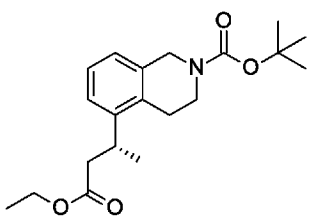
ＳＦＣ保持時間：３．１９分（異性体保持時間：４．９０分）（分析条件：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＢ－３、０．４６×１５ｃｍ、３ｕｍ、ヘキサン（０．２％イソプロパノール）：エタノール＝７０：３０、９．０　ｍｉｎ）、２５℃、２２０ｎｍ）

[0231] 第五工程

化合物７－５

<u>ｔｅｒｔ－ブチル　５－［（２Ｒ）－４－エトキシ－４－オキソブタン－２－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート</u>

[化48]



エチル　（３Ｒ）－３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）ブタノアト（２９．０　ｍｇ、０．１１７　ｍｍｏｌ）、２炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（３０．７　ｍｇ、０．１４１　ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０２４５　ｍＬ、０．１７６　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．３９１　ｍＬ）を室温で３時間攪拌した。反応液を１Ｍ塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターを通した後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標題化合物（７４％、３０．２　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２４８［Ｍ＋Ｈ－ｔＢｕ］$^{+}$

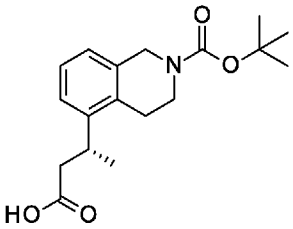
ＨＰＬＣ保持時間：１．４０分（分析条件Ｉ）

[0232] 第六工程

化合物７－６

（Ｒ）－３－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）ブタン酸

[化49]



ｔｅｒｔ－ブチル　５－［（２Ｒ）－４－エトキシ－４－オキソブタン－２－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（４１６　ｍｇ、１．２０　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２．９９　ｍＬ）およびメタノール（２．９９　ｍＬ）溶液に５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．７１８　ｍＬ、１．１３　ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液に塩酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターを通した後、濃縮することで表題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３４２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

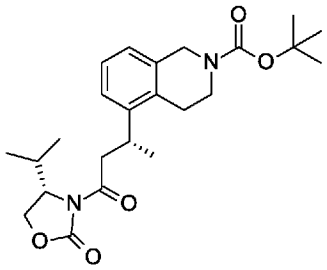
ＨＰＬＣ保持時間：１．１７分（分析条件Ｉ）

[0233] 第七工程

化合物７－７

５－（（Ｒ）－４－（（Ｓ）－４－イソプロピル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－４－オキソブタン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル

[化50]



（Ｒ）－３－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）ブタン酸の粗生成物およびトリエチルアミン（０．４９９　ｍＬ、３．５９　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４．７９　ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、ピバロイルクロリド（０．１６２　ｍＬ、１．３２　ｍｍｏｌ）を加え、０℃で１時間攪拌した。０℃で（Ｓ）－４－イソプロピル－２－オキサゾリジノン（１７０　ｍｇ、１．３２　ｍｍｏｌ）および塩化リチウム（６６．０　ｍｇ、１．５６　ｍｍｏｌ）を加え、室温に昇温しながら１時間攪拌した。反応液に１Ｍ塩酸とメタノールを０℃で加えて濃縮した後、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（９５％、４９０　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４５３［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

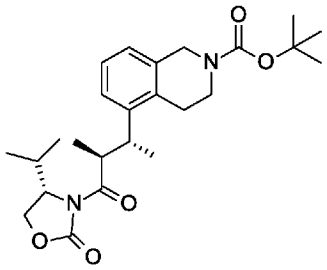
ＨＰＬＣ保持時間：１．４１分（分析条件Ｉ）

[0234] 第八工程

化合物７－８

５－（（２Ｒ，３Ｓ）－４－（（Ｓ）－４－イソプロピル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－３－メチル－４－オキソブタン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル

[化51]



５－（（Ｒ）－４－（（Ｓ）－４－イソプロピル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－４－オキソブタン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（３６５　ｍｇ、０．８４８　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４．２４　ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却し、１Ｍナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（１．１０　ｍＬ、１．１０　ｍｍｏｌ）を滴下で加え１時間攪拌した。ヨードメタン（０．１５８　ｍＬ、２．５４　ｍｍｏｌ）を加え１時間攪拌した後、さらに－４０℃で２時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、フェーズセパレーターを通して濃縮した後、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％　ギ酸）で精製し、標題化合物（７０％、２６３　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４６７［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

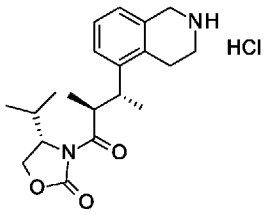
ＨＰＬＣ保持時間：１．５１分（分析条件Ｇ）

[0235] 第九工程

化合物７－９

（４Ｓ）－３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチル－３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）ブタノイル］－４－プロパン－２－イル－１，３－オキサゾリジン－２－オン塩酸塩

[化52]



ｔｅｒｔ－ブチル　５－［（２Ｒ）－４－エトキシ－４－オキソブタン－２－イル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシラート（２２８　ｍｇ、０．５１３　ｍｍｏｌ）に４Ｍ塩酸－１，４－ジオキサン（５．００　ｍｌ、２０．０　ｍｍｏｌ）溶液を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を濃縮し、標題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

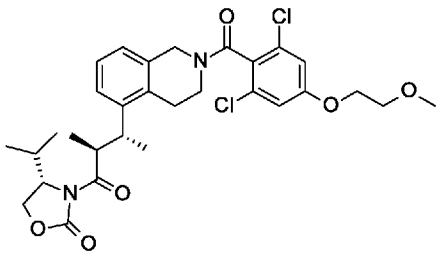
ＨＰＬＣ保持時間：０．７３分（分析条件Ｇ）

[0236] 第十工程

化合物７－１０

<u>（４Ｓ）－３－［（２Ｓ，３Ｒ）－３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］－２－メチルブタノイル］－４－プロパン－２－イル－１，３－オキサゾリジン－２－オン</u>

[化53]



２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）安息香酸（１１９　ｍｇ、０．４４８　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．００　ｍｌ）溶液にオキサリルクロリド（０．０７１０　ｍｌ、０．８１４　ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．００３１５　ｍｌ、０．０４１０　ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を濃縮し、トルエンで共沸し

、２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）ベンゾイルクロリドを粗生成物として得た。（４Ｓ）－３－［（２Ｓ，３Ｒ）－２－メチル－３－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）ブタノイル］－４－プロパン－２－イル－１，３－オキサゾリジン－２－オン塩酸塩（１５５　ｍｇ、０．４０７　ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．００　ｍｌ）溶液を０℃に冷却し、２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）ベンゾイルクロリドおよびトリエチルアミン（０．１７０　ｍｌ、１．２２　ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分攪拌した。反応液を１Ｍ塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、フェーズセパレーターを通した後、濃縮することで表題化合物を粗生成物として得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

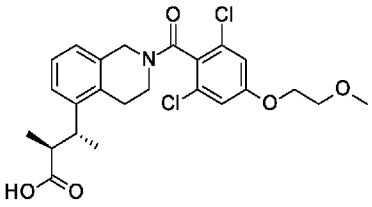
ＨＰＬＣ保持時間：１．３９分（分析条件Ｇ）

[0237] 第十一工程

化合物７

<u>（２Ｓ，３Ｒ）－３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］－２－メチルブタン酸</u>

[化54]



（４Ｓ）－３－［（２Ｓ，３Ｒ）－３－［２－［２，６－ジクロロ－４－（２－メトキシエトキシ）ベンゾイル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－５－イル］－２－メチルブタノイル］－４－プロパン－２－イル－１，３－オキサゾリジン－２－オン（２４１　ｍｇ、０．４０７　ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２．１７　ｍｌ）および水（０．５４３　ｍｌ）

溶液を０℃に冷却し、３４．５％過酸化水素水（０．２８１　ｍｌ、２．８５　ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム一水和物（５１．２　ｍｇ、１．２２　ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液にメタノールおよびギ酸を加え、逆相カラムクロマトグラフィー（アセトニトリル／水、０．１％ギ酸）で精製し、標題化合物（９６％、１８７　ｍｇ）を得た。

ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：１．０７、１．０９分（分析条件Ｃ）

[0238] 〔実施例２〕結晶の製造方法

（実施例２－１－１）

化合物１（２８．９ｍｇ）にテトラヒドロフラン１２０μＬを加え、室温で溶解した。メタノール／水＝９／１（ｖ／ｖ）混合溶液を（４８０μＬ）加え、２０分攪拌した。さらにメタノール／水＝９／１（ｖ／ｖ）混合溶液を（６００μＬ）加え、４時間攪拌し、懸濁液を得た。懸濁液を濾過し、２４時間真空乾燥して１８．８ｍｇの水和物１Ａ型結晶粉末を得た。本粉末の粉末Ｘ線回折測定の結果を図１に示し、代表的なピークを以下の表２に示す。また、ＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を図２に示す。

[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] （実施例２－１－２）

化合物１（１０．８ｍｇ）にエタノール／水＝１／３（ｖ／ｖ）混合溶液を（５０μＬ）加え、２５℃で１３日間振盪し、結晶を得た。得られた結晶が、水和物１Ｇ型結晶であることを粉末Ｘ線回折にて確認した。

[0241] （実施例２－１－３）

化合物１（３０．３ｍｇ）にテトラヒドロフラン１２０μＬを加え、室温で溶解した。水１２０μＬを加え、種結晶として実施例２－１－２で得られた結晶を約０．１ｍｇ加えた。さらに３０分後に水６０μＬを加えた。さらに１３０分後に水６０μＬを加えた。さらに５０分後に水１２０μＬを加えた。さらに１５０分後に水１２０μＬを加えた。さらに８０分後に水２４０μＬを加えた。２０時間後に液を濾過し、室温で２４時間乾燥して２７．８ｍｇの水和物１Ｇ型結晶粉末を得た。本粉末の粉末Ｘ線回折測定の結果を図３に示し、代表的なピークを以下の表３に示す。また、ＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を図４に示す。

[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] （実施例２－１－４）

１Ｇ型結晶を３４℃で相対湿度を６０％で約５分保存し、粉末Ｘ線回折測定を実施した。その後、相対湿度を０％に変化させて約６０分保存し、粉末Ｘ線回折測定を実施した。本結果より相対湿度６０％から０％に変化させると１Ｇ形結晶が非溶媒和物である１Ｈ型結晶へ転移することが確認された。更に相対湿度を３０％に変化させて約１５分保存し、粉末Ｘ線回折測定を実施した。本結果より、相対湿度を０％から３０％に変化させると１Ｈ型結晶がさらに水和物である１Ｊ型結晶へと転移することが確認された。これらの粉末Ｘ線回折測定の結果を図５に示し、以下に各湿度における代表的なピークを以下の表４に示す。

[0244] [表4]

2θ（°）		
相対湿度0%	相対湿度30%	相対湿度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] （実施例２－１－５）

化合物１（５．６ｍｇ）にアセトン（１５μＬ）を加え、攪拌した。５分後にアセトンを（３５μＬ）加えた。懸濁液を濾過し、１Ｋ型結晶を得た。粉末Ｘ線回折の結果を図６に示し、代表的なピークを以下の表５に示す。

[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] （実施例２－１－６）

化合物１（１０．５ｍｇ）にジメチルホルムアミド（４０μＬ）を加え、８０℃で溶解した。水（２０μＬ）を加え、種結晶として１Ｇ型結晶（０．１ｍｇ）を加え、室温へ冷却した。その後８０℃に加熱後、水（１０μＬ）を加え、室温へ冷却した。その後さらに８０℃へ加熱し、室温へ冷却した。さらに８０℃に加熱し、水（５μＬ）を加え、室温へ冷却した。その後さらに８０℃へ加熱し、室温へ冷却した。得られた結晶に対してＸ線結晶構造解析を行った。得られた１Ｇ形結晶の結晶構造を図７に示す。また、本結晶を

特徴づけるパラメーターを以下の表６に示す。

[0248] [表6]

Crystal system	Triclinic
Space group	*P*1
a [Å]	10.5287
b [Å]	12.1052
c [Å]	14.7418
α [°]	72.949
β [°]	69.845
γ [°]	80.445

[0249] （実施例２－２－１）

化合物４（３ｍｇ）に２－プロパノールを（１５μＬ）加え、６日間振盪し、結晶を得た。得られた結晶が、非溶媒和物である２Ａ型結晶であることを粉末Ｘ線回折にて確認した。

[0250] （実施例２－２－２）

化合物４（３ｍｇ）にエタノールを（１５μＬ）加え、６日間振盪し、非溶媒和物である２Ｂ型結晶を得た。粉末Ｘ線回折の結果を図８に示し、代表的なピークを以下の表７に示す。

[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] （実施例２－２－３）

化合物４（約５ｍｇ）にアセトニトリル（１００μＬ）を加え、加熱還流条件下で溶解後、室温まで冷却し、結晶を得た。得られた結晶が、非溶媒和物である２Ｆ型結晶であることを粉末Ｘ線回折にて確認した。

[0253] （実施例２－２－４）

化合物４（１４６．８ｍｇ）にＤＭＳＯ（１ｍＬ）を加え、１２０℃で溶解した。室温に冷却し、２－プロパノール（５ｍＬ）を加え、さらに種結晶として実施例２－２－１で得られた結晶（約０．１ｍｇ）を加えた。さらに２－プロパノール（１０ｍＬ）を加え、１８時間攪拌後濾過し、得られた固体を２－プロパノール（２ｍＬ）で洗浄した。１日真空乾燥し、１２５．３ｍｇの非溶媒和物である２Ａ型結晶を得た。粉末Ｘ線回折測定の結果を図９に示し、代表的なピークを以下の表８に示す。また、ＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を図１０に示す。

[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] （実施例２－２－５）

化合物４（１０５．８ｍｇ）にアセトニトリル（５ｍＬ）を加え、加熱還流下で溶解し、室温に冷却した。この溶液を水（１５ｍＬ）に滴下し、終夜で攪拌し９２．２ｍｇの非溶媒和物である２Ｃ型結晶を得た。粉末Ｘ線回折測定の結果を図１１に示し、代表的なピークを以下の表９に示す。また、ＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を図１２に示す。

[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] （実施例２－２－６）

化合物４（２９．４ｍｇ）にアセトニトリル（９００μＬ）を加え、加熱還流条件下で溶解後、室温まで冷却した。種結晶として実施例２－２－３で得られた結晶（約０．１ｍｇ）を加え、３時間攪拌した。濾過後に得られた粉末を真空乾燥し、１８．９ｍｇの２Ｆ型結晶を得た。粉末Ｘ線回折測定の結果を図１３に示し、代表的なピークを以下の表１０に示す。また、ＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を図１４に示す。

[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] （実施例２－３－１）

化合物３（約３０ｍｇ）に酢酸エチル（３００μＬ）を加えた。３０分後に懸濁液を一部濾過し、３Ｄ型結晶を得た。粉末Ｘ線回折測定の結果を図１５に示す。残りの懸濁液を更に１５分攪拌後に濾過し、得られた固体を終夜真空乾燥し、３Ｂ型結晶を得た。粉末Ｘ線回折測定の結果を図１６に示す。

また、ＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を図１７に示す。また、各粉末Ｘ線回折測定の代表的なピークを以下の表１１に示す。

[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] （実施例２－３－２）

化合物３（２９．４ｍｇ）にエタノール（３００μＬ）を加え、加熱還流下で溶解した。室温に冷却し、１６時間攪拌後に懸濁液を濾過し、粉末Ｘ線回折測定を実施した。得られた粉末を真空乾燥し、非溶媒和物３Ａ型結晶を得た。粉末Ｘ線回折測定の結果を図１８に示し、代表的なピークを以下の表１２に示す。

[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] （実施例２－３－３）

化合物３（約３０ｍｇ）にメタノール（３００μＬ）を加え、室温で約３０分攪拌した。得られた懸濁液を一部濾過し、粉末Ｘ線回折測定を実施した。残りも濾過し固体を単離して一日真空乾燥し、非溶媒和物３Ｃ型結晶を得

た。粉末Ｘ線回折測定の結果を図１９に示し、代表的なピークを以下の表１３に示す。また、ＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を図２０に示す。

[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] （実施例２－４－１）

化合物６（３ｍｇ）にメチルイソブチルケトン（１５μＬ）を加え、３日間振盪した。さらに、ヘプタン（１５μＬ）を加え、５日間振盪し４Ａ型結晶を得た。粉末Ｘ線回折測定の結果を図２１に示し、代表的なピークを以下の表１４に示す。

[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] （実施例２－４－２）

化合物６（３ｍｇ）に水／アセトニトリル＝３／１（ｖ／ｖ）（１５μＬ）を加え、８日間振盪し水和物である４Ｂ型結晶を得た。単結晶Ｘ線結晶構造解析の結果を図２２に示す。また、本結晶を特徴づけるパラメーターを以下の表１５に示す。

[0268] [表15]

Crystal system	Monoclinic
Space group	$P2_1/n$
a [Å]	13.2678
b [Å]	19.2646
c [Å]	14.3459
α [°]	90
β [°]	111.028
γ [°]	90

[0269] （実施例２－４－３）

化合物６（５０．１ｍｇ）にアセトン（２００μＬ）を加え、６０℃に加熱した。室温に冷却後水（５０μＬ）を加えた。さらに５分後水（１００μＬ）を加えた。さらに１０分後水（２５０μＬ）を加えた。さらに５分後水（４００μＬ）を加えた。さらに５分後水（１２００μＬ）を加えた。１５分後懸濁液を濾過し、粉末Ｘ線回折測定を実施した。室温常圧下１５時間乾燥させ、４Ｂ型結晶を４４．９ｍｇ得た。粉末Ｘ線回折測定の結果を図２３に示し、代表的なピークを以下の表１６に示す。また、ＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を図２４に示す。

[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] （実施例２－５－１）

化合物５（５．４ｍｇ）にＰＥＧ４００（１５μＬ）を加え、８０℃に加熱した。終夜攪拌し、水（５μＬ）を加えた。さらに７時間後室温に冷却し、３日間攪拌して結晶を得た。得られた結晶が、水和物５Ａ型結晶であることを粉末Ｘ線回折にて確認した。

[0272] （実施例２－５－２）

化合物５（３０．６ｍｇ）にアセトン／メチルエチルケトン＝１／２（ｖ／ｖ）（１２０μＬ）を加え溶解した。水（１２０μＬ）を加え、さらに種結晶として実施例２－５－１で得られた結晶（約０．１ｍｇ）を加え、５５分攪拌した。水（１２０μＬ）を加え、２１０分攪拌した。さらに水（１２０μＬ）を加え、７０分攪拌し、水（２４０μＬ）を加えた。さらに１５時間攪拌してから懸濁液を濾過し、室温常圧下で７時間乾燥させて５Ａ型結晶（２６．７ｍｇ）を得た。粉末Ｘ線回折測定の結果を図２５に示し、代表的なピークを以下の表１７に示す。また、ＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を図２６に示す。

[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] （実施例２－５－３）

化合物５（約２５ｍｇ）を１１０℃で１時間加熱した。室温に冷却し、さらに相対湿度１００％の条件で２時間保存し、水和物５Ｅ型結晶を得た。粉末Ｘ線回折測定の結果を図２７に示す。また、ＴＧ－ＤＴＡ測定の結果を図２８に示す。さらに、得られた５Ｅ型結晶を真空乾燥し、非溶媒和物５Ｄ型結晶を得た。粉末Ｘ線回折測定の結果を図２９に示す。また、各粉末Ｘ線回折測定の代表的なピークを以下の表１８に示す。

[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] （実施例２－５－４）

水和物である５Ａ型結晶を２５℃で相対湿度を９５％で１時間保存した。その後相対湿度６０％で１時間保存し、粉末Ｘ線回折測定を実施した（１回目）。さらに相対湿度３０％で１時間保存し、粉末Ｘ線回折測定を実施した。さらに相対湿度２０％で１時間保存し、粉末Ｘ線回折測定を実施した。さらに相対湿度１０％で１時間保存し、粉末Ｘ線回折測定を実施した。これらの粉末Ｘ線回折測定の結果を図３０に示し、以下に各湿度における代表的なピークを以下の表１９に示す。その後相対湿度を５％で１時間保存し、さらにその後相対湿度を６０％で１時間保存し、粉末Ｘ線回折測定を実施したところ（２回目）、図３１に示すように最初に相対湿度６０％で測定したパターンと一致した。このことから５Ａ型結晶は湿度に応答してピーク位置が変動する結晶形態であることが分かった。

[0277]

[表19]

2θ（°）			
相対湿度10%	相対湿度20%	相対湿度30%	相対湿度60%（1回目）
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] （実施例２－５－５）

５Ａ型結晶（５．０ｍｇ）にアセトン（２５μＬ）を加え、ガラスビーズを加えて室温下２０００ｒｐｍで７日間振盪し、５Ｇ型結晶を得た。粉末Ｘ線回折測定の結果を図３２に示し、代表的なピークを以下の表２０に示す。

[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] （実施例２－５－６）

メチルエチルケトン／アセトン＝２／１（ｖ／ｖ）混合溶液を調製した。さらにこの混合溶液と水を６５／３５（ｖ／ｖ）の比率で混ぜ合わせた。この溶液（３０μＬ）と５Ａ型結晶と５Ｇ型結晶と約３ｍｇずつを混合し、ガラスビーズを入れて２０００ｒｐｍで一か月振盪し固体を得た。粉末Ｘ線回折測定の結果を図３３に示す。本測定により得られた固体が５Ａ型結晶であることを確認した。また、２５℃、相対湿度３０％の条件で単結晶Ｘ線構造

解析を実施した。得られた結晶構造を図３４に示す。また、本結晶を特徴づけるパラメーターを以下の表２１に示す。

[0281] [表21]

Crystal system	Triclinic
Space group	*P*1
a [Å]	10.6848
b [Å]	12.3881
c [Å]	14.2402
α [°]	75.183
β [°]	73.343
γ [°]	79.590

[0282] （実施例２－５－７）

化合物５（８５０ｍｇ）のメチルエチルケトン溶液（１．４ｖ／ｗ）にアセトン（１．３ｖ／ｗ、１．１ｍＬ）を加え、メチルエチルケトン（１．２ｖ／ｗ、１．０ｍＬ）を加えた。水（１．６ｍＬ）を加えて、種結晶として５Ａ型結晶（８．５ｍｇ）を加え、さらに水（１．６ｍＬ）を３０分かけて加えて１時間攪拌した。水（３．２ｍＬ）を加え、２１時間攪拌した。水（３．２ｍＬ）を１時間かけて加えて３時間撹拌し、さらに水（３．２ｍＬ）を１時間かけて加えて１７時間３０分撹拌した。水（３．２ｍＬ）を１時間かけて加えて２３時間３０分撹拌し、懸濁液を濾過し、水（６．５ｖ／ｗ、５．５ｍＬ）で洗浄して湿結晶（１．１ｇ）を得た。湿結晶２９７．９ｍｇを窒素気流下で約５時間乾燥させ、乾燥結晶（２６９．４ｍｇ）を得た。乾燥結晶のうち２０６．２ｍｇを窒素気流下でさらに５時間３０分乾燥させ、乾燥結晶（２０３．５ｍｇ）を得た。このうち１１０．４ｍｇをさらに窒素気流下で２８時間乾燥させ、５Ａ型結晶（１１０．３ｍｇ）を得た。

[0283] （実施例２－５－８）

実施例２－５－７に記載した方法で調製した５Ａ型結晶を２５℃で相対湿度５％もしくは１０％で１時間保存し、粉末Ｘ線回折測定を実施した。本結果より相対湿度１０％付近もしくはそれ以下の相対湿度に変化させると水和物である５Ａ型結晶が５Ｃ型結晶へ転移することが確認された。粉末Ｘ線回折測定の結果を図３５に示し、代表的なピークを以下の表２２に示す。

[0284] [表22]

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

[0285] （実施例２－５－９）

実施例２－５－８に記載した方法で調製した５Ｃ型結晶を２５℃で相対湿度３０％付近もしくはそれ以上の相対湿度で１時間保存し、それぞれの相対湿度で粉末Ｘ線回折測定を実施した。本結果より相対湿度３０％付近もしくはそれ以上の相対湿度に変化させると５Ｃ型結晶が水和物である５Ｊ型結晶へ転移することが確認された。また、５Ｊ型結晶は相対湿度により粉末Ｘ線回折パターンのピーク位置がわずかにシフトすることが確認された。粉末Ｘ線回折測定の結果を図３６に示し、代表的なピークを以下の表２３に示す。

[0286] [表23]

2θ（°）			
相対湿度30%付近	相対湿度40%付近	相対湿度50%付近から相対湿度60%付近	相対湿度70%付近もしくはそれ以上の相対湿度
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] 〔結晶の評価〕

実施例２での粉末Ｘ線回折測定は下記のいずれかの条件で実施した。

（測定方法１）

測定装置：ＳｍａｒｔＬａｂ　Ｓｙｓｔｅｍ、Ｄ／Ｔｅｘ　Ｕｌｔｒａ　ｄｅｔｅｃｔｏｒ（リガク製）

線源：ＣｕＫα１管電圧：４５　ｋＶ

管電流：２００　ｍＡ

走査速度：５°／分

サンプリング幅：０．０２°

（測定方法２）

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

線源：ＣｕＫα

管電圧・管電流：４０ｋＶ・４０ｍＡまたは５０ｋＶ・１０００μＡ

測定範囲：５～３１°

露光時間：４０～６００秒

[0288]　温湿度調整下での粉末Ｘ線回折測定は以下のいずれかの条件で測定した。

（測定方法１）

測定装置：Ｘ’ｐｅｒｔ－ｐｒｏ　ＭＰＤ（ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ　社製）

線源：ＣｕＫα管電圧：４５　ｋＶ

管電流：４０　ｍＡ

走査速度：０．３３°／秒

サンプリング幅：０．０２６°

積算回数：３回（上記走査条件で測定を３回繰り返し積算）

（測定方法２）

測定装置：ＳｍａｒｔＬａｂ　Ｓｙｓｔｅｍ、Ｄ／Ｔｅｘ　Ｕｌｔｒａ　ｄｅｔｅｃｔｏｒ、水蒸気発生装置ＨＵＭ－ＳＬ（リガク社製）

線源：ＣｕＫα１

管電圧：４５ｋＶ

管電流：２００ｍＡ

走査速度：２．０°／分

サンプリング幅：０．０２°

[0289] 単結晶Ｘ線構造解析は下記の条件で実施した。

測定装置：ＸｔａＬＡＢ Ｓｙｎｅｒｇｙ Ｃｕｓｔｏｍ ｗｉｔｈ ａ ＶａｒｉＭａｘ Ｃｕ ｄｉｆｆｒａｃｔｏｍｅｔｅｒ または Ｒｉｇａｋｕ Ｒ－ＡＸＩＳ ＲＡＰＩＤ－ＩＩ ｗｉｔｈ ａ ＶａｒｉＭａｘ Ｃｕ ｄｉｆｆｒａｃｔｏｍｅｔｅｒ（リガク社製）

線源：ＣｕＫα

管電圧・管電流：４０ｋＶ・３０ｍＡ

温度：－１８０℃または室温

いずれの装置を用いた場合も測定は構造解析に十分な回折斑点が得られると考えらえるストラテジー、露光時間で測定を行った。

また、構造解析は初期構造決定は直接法（ＳＨＥＬＸＴ２０１４／５もしくはＳＨＥＬＸＴ２０１８／２）で行い、構造精密化はｆｕｌｌ－ｍａｔｒｉｘ ｌｅａｓｔ－ｓｑｕａｒｅｓ法（ＳＨＥＬＸＬ２０１７／１）で行った。

[0290] 実施例２の示差熱・熱重量同時測定（ＴＧ－ＤＴＡ）は下記の条件で実施した。吸熱ピークからオンセット温度を求めて融点とした。

装置：ＳＴＡ７２００ＲＶ（日立ハイテクサイエンス社製）

測定雰囲気：窒素

昇温条件：３０℃から３５０℃まで１０℃／分で昇温した。

[0291]〔実施例３〕ＨｅｐＧ２細胞におけるＡＲＥ依存的レポーターアッセイによるインビトロＮｒｆ２転写活性測定

ｐＧＬ４．３７ベクター（ｐＡＲＥ－Ｌｕｃ、プロメガ）をヒト肝癌由来細胞株ＨｅｐＧ２にトランスフェクションし、５％CO_2含有加湿雰囲気下、３７℃で一晩インキュベーションした。細胞をトリプシン処理によりはがし、被験化合物を添加した３８４ウェルプレートに播種し、３７℃で４時間インキュベーションした。その後、Ｂｒｉｇｈｔ－Ｇｌｏ Ｒｅａｇｅｎｔ（

プロメガ）を添加し、Ｅｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダーにてルシフェラーゼ活性を測定した。

化合物２または化合物７を３．７５μＭの濃度で作用させた際のルシフェラーゼ活性を１００％として、各ウェルのルシフェラーゼ活性を反応率（％）に変換した。各実施例化合物の用量反応曲線を作成し、５０％効果濃度（EC_{50}）を算出した。結果を表２４に示す。これらの結果より、本発明の化合物群は、インビトロにおいてＮｒｆ２活性化作用を有することが示された。

[0292] [表24]

化合物番号	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

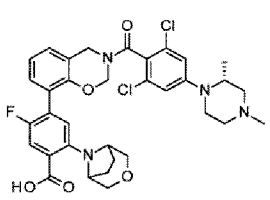
産業上の利用可能性

[0293] 本発明により、Ｎｒｆ２活性化作用を有する低分子化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶が提供される。また、本発明により各種疾患、例えば神経変性疾患、肺疾患、腎疾患の予防および／または治療のための医薬が提供される。

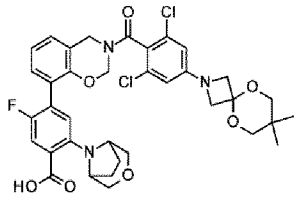
請求の範囲

[請求項1] 下記式（１）～（５）

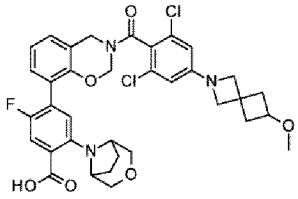
[化1]



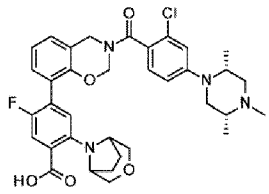
（１）



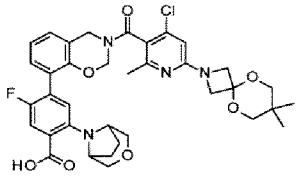
（２）



（３）



（４）



（５）

のいずれかで表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶。

[請求項2] 結晶が、式（１）で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶である、請求項１に記載の結晶。

[請求項3] 結晶が、式（２）で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶である、請求項１に記載の結晶。

[請求項4] 結晶が、式（３）で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶である、請求項１に記載の結晶。

[請求項5] 結晶が、式（４）で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶である、請求項１に記載の結晶。

[請求項6] 結晶が、式（５）で表される化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶である、請求項１に記載の結晶。

[請求項7] 結晶が、化合物の溶媒和物結晶である、請求項１～６のいずれか一項に記載の結晶。

[請求項8] 溶媒和物結晶が、水和物結晶である、請求項７に記載の結晶。

[請求項9] 結晶が、化合物の非溶媒和物結晶である、請求項１～６のいずれか一項に記載の結晶。

[請求項10] 請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を含む医薬組成物。

[請求項11] 神経変性疾患、肺疾患、もしくは腎疾患の予防および／または治療のための、請求項１０に記載の医薬組成物。

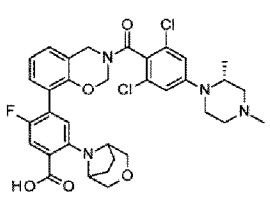
[請求項12] 有効量の請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を対象に投与することを含む、神経変性疾患、肺疾患、もしくは腎疾患の予防および／または治療方法。

[請求項13] 神経変性疾患、肺疾患、もしくは腎疾患の予防および／または治療に使用するための、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶。

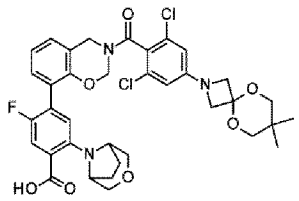
[請求項14] 神経変性疾患、肺疾患、もしくは腎疾患の予防および／または治療のための医薬組成物を製造するための、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶の使用。

[請求項15] 下記式（１）～（５）

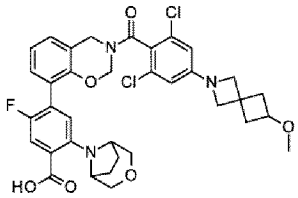
[化2]



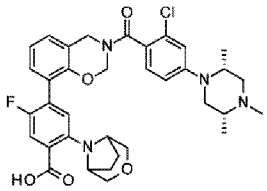
（１）



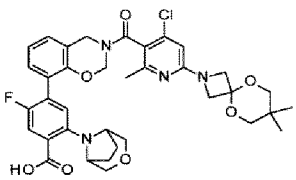
（２）



（３）



（４）



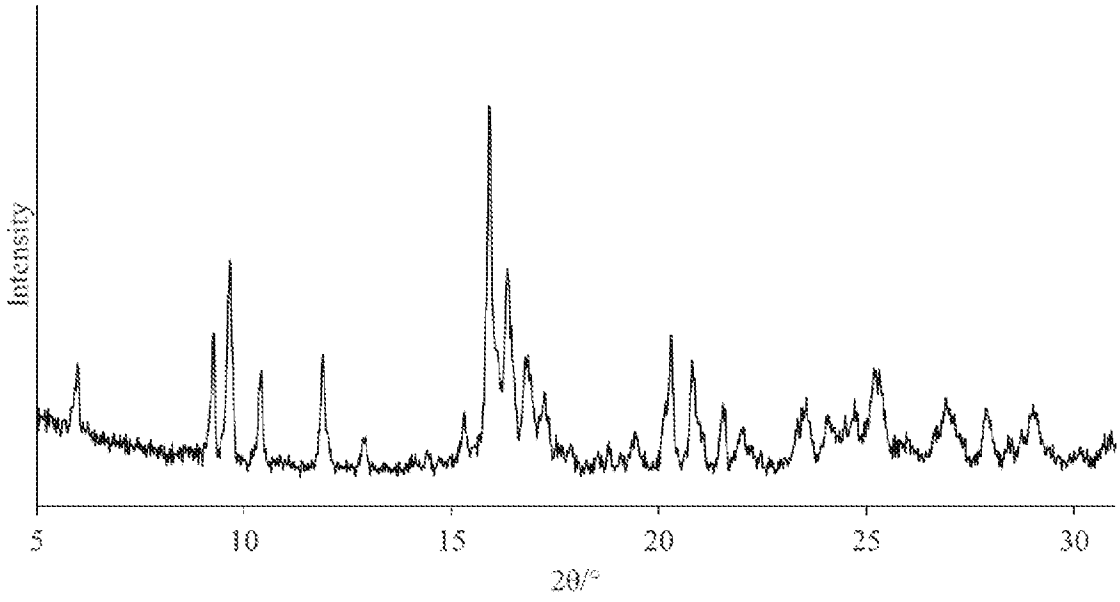
（５）

のいずれかで表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物の製造方法であって、

請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の結晶を薬学的に許容される担体もしくは媒体と混

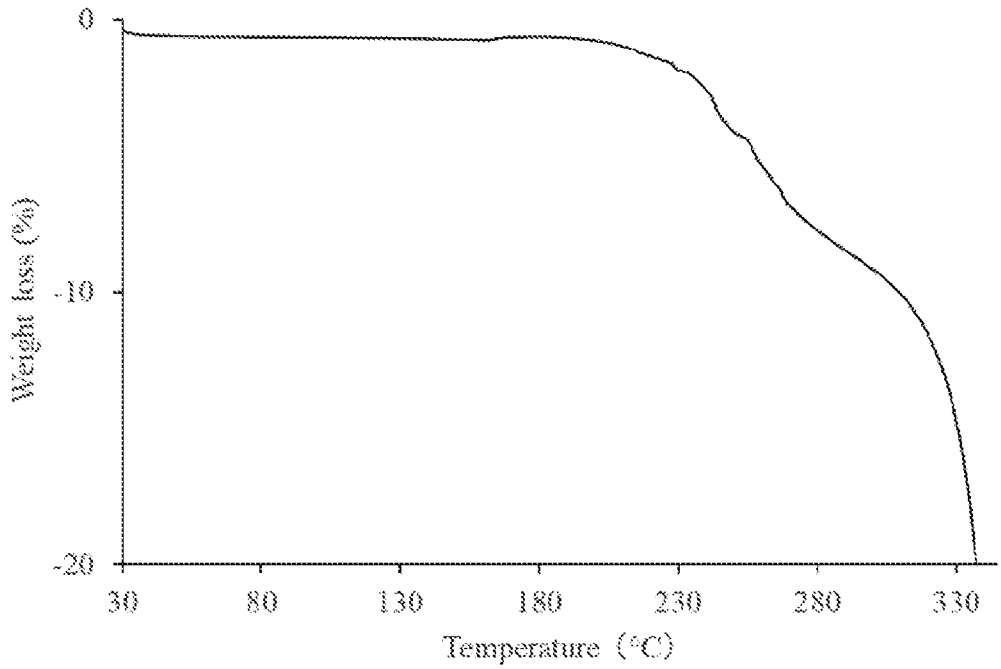
合する工程を含む、前記製造方法。

[図1]

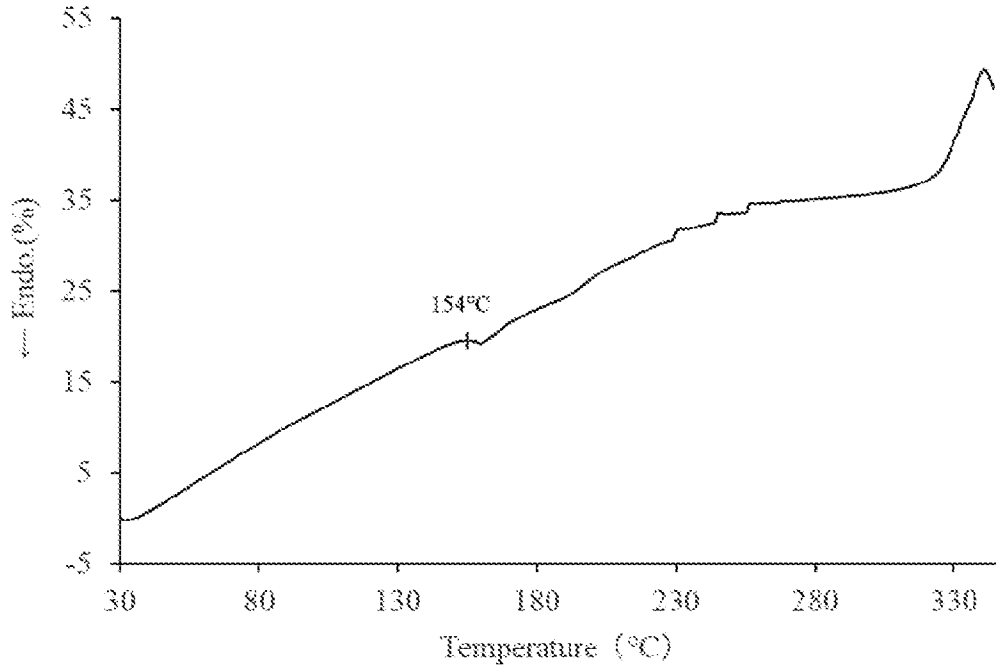


[図2]

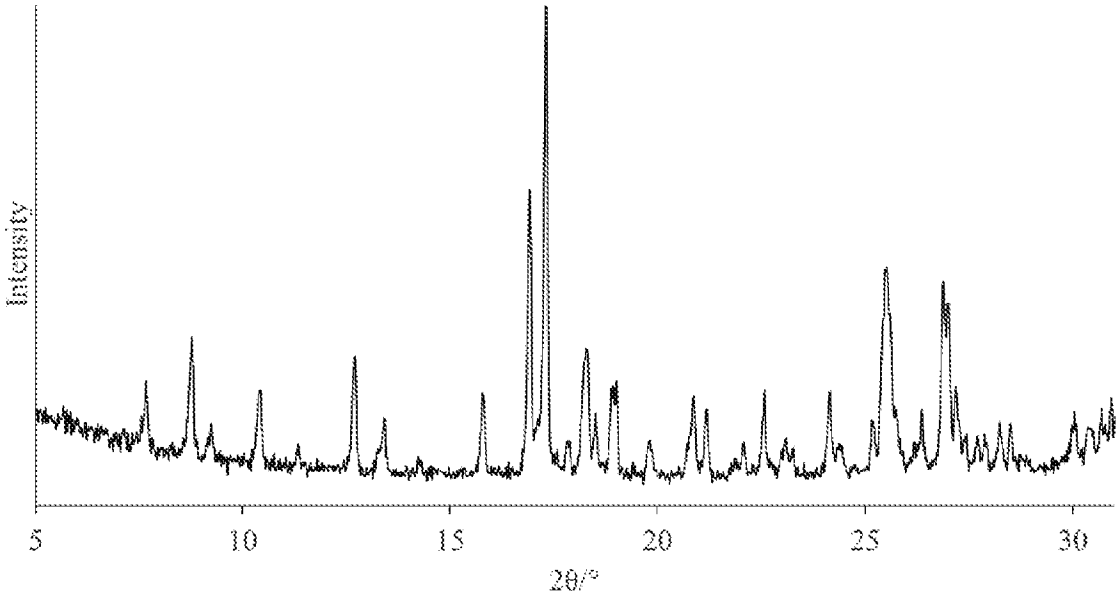
(A)


0
-10
-20
Weight loss (%)
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (°C)

(B)

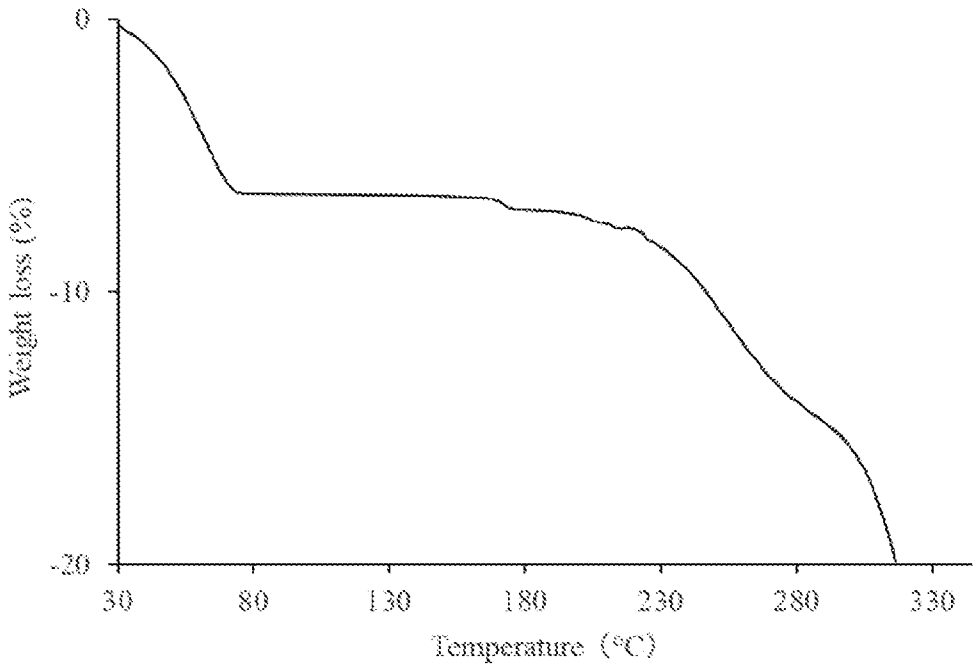

55
45
35
25
15
5
-5
← Endo.(%)
154°C
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (°C)

[図3]

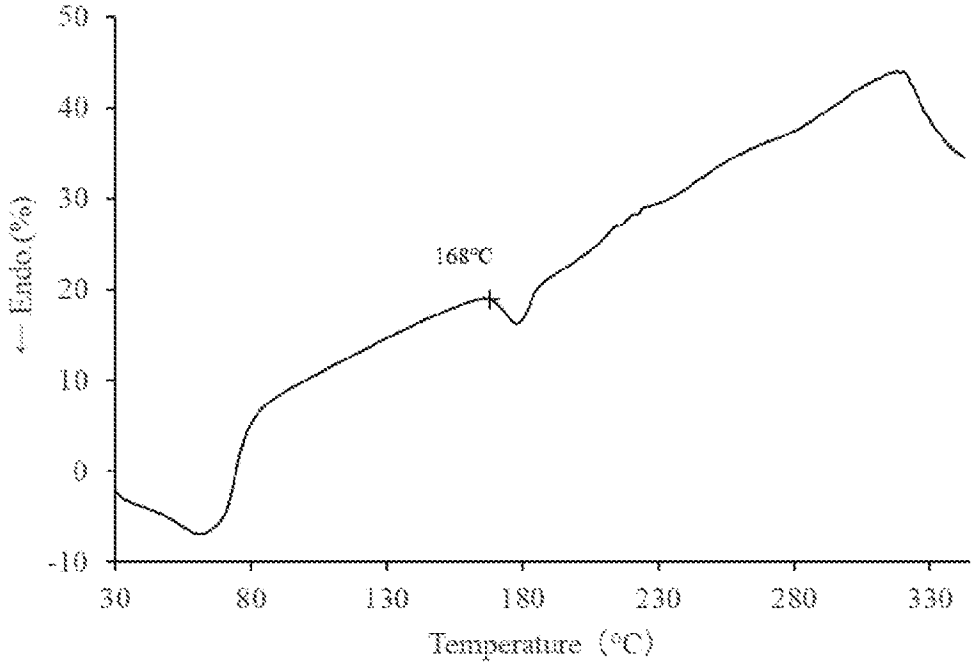


[図4]

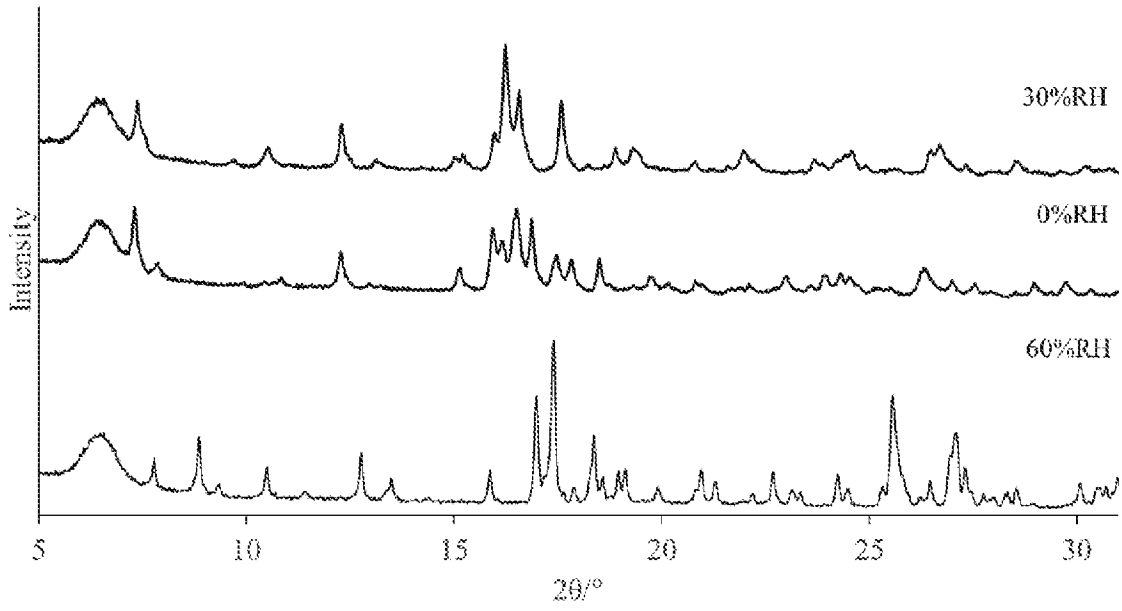
(A)


0
-10
-20
Weight loss (%)
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (°C)

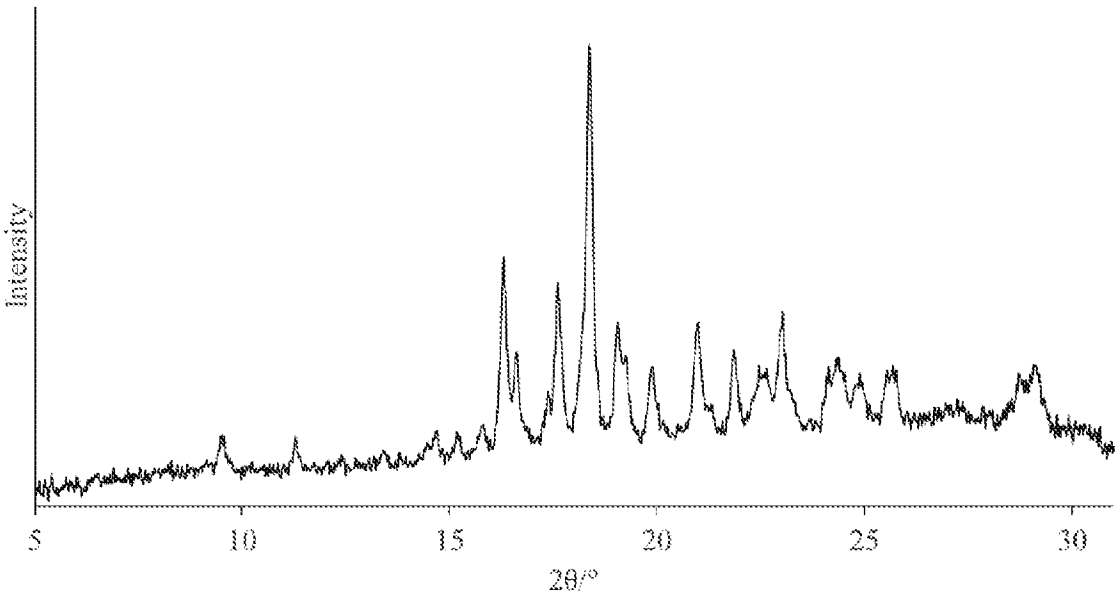
(B)


50
40
30
20
10
0
-10
← Endo (%)
168°C
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (°C)

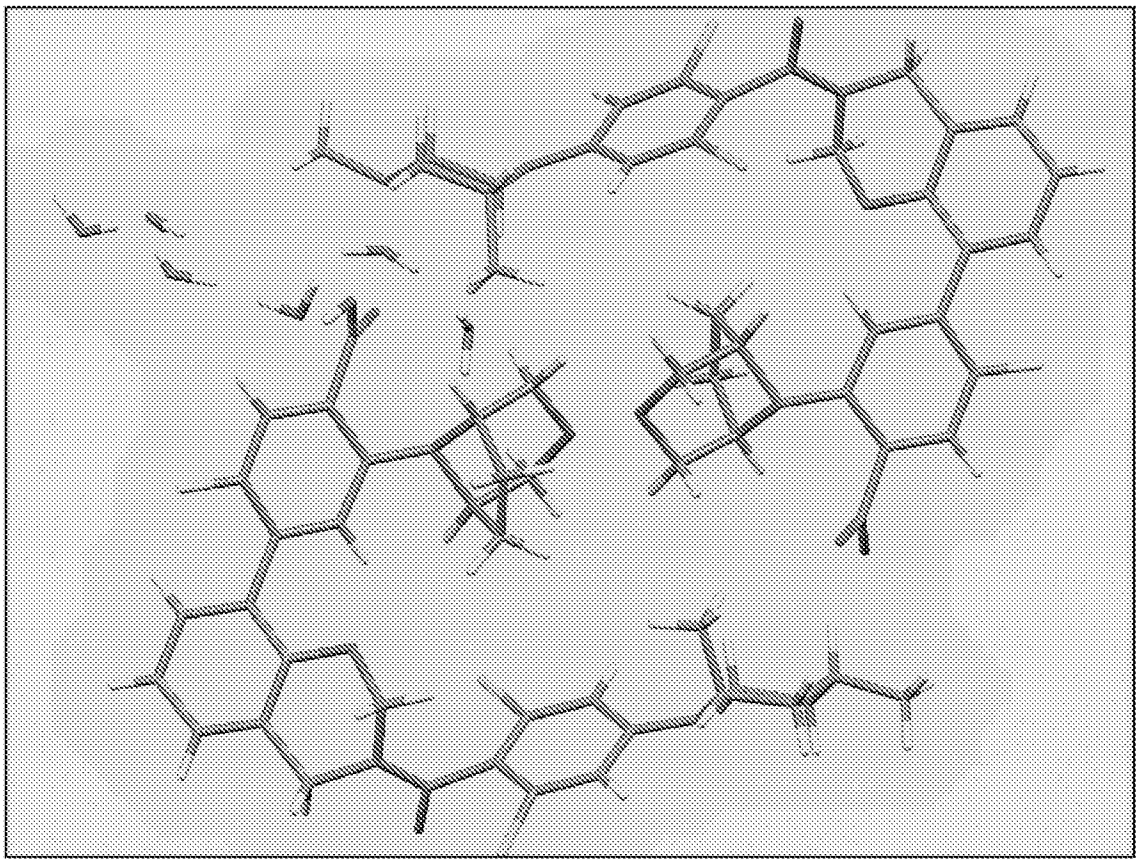
[図5]



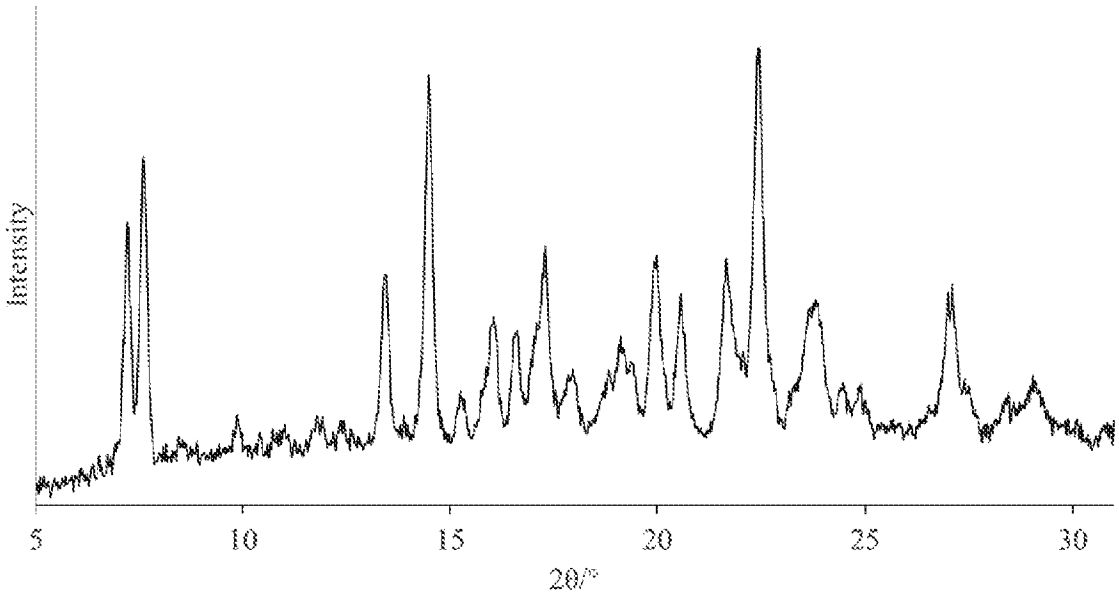
[図6]



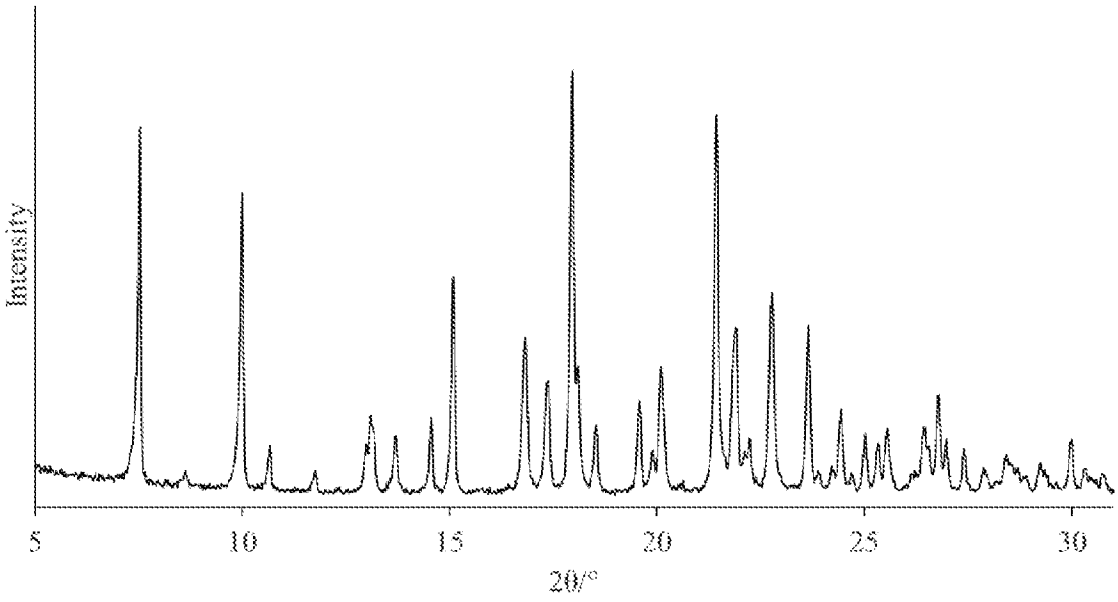
[図7]



[図8]

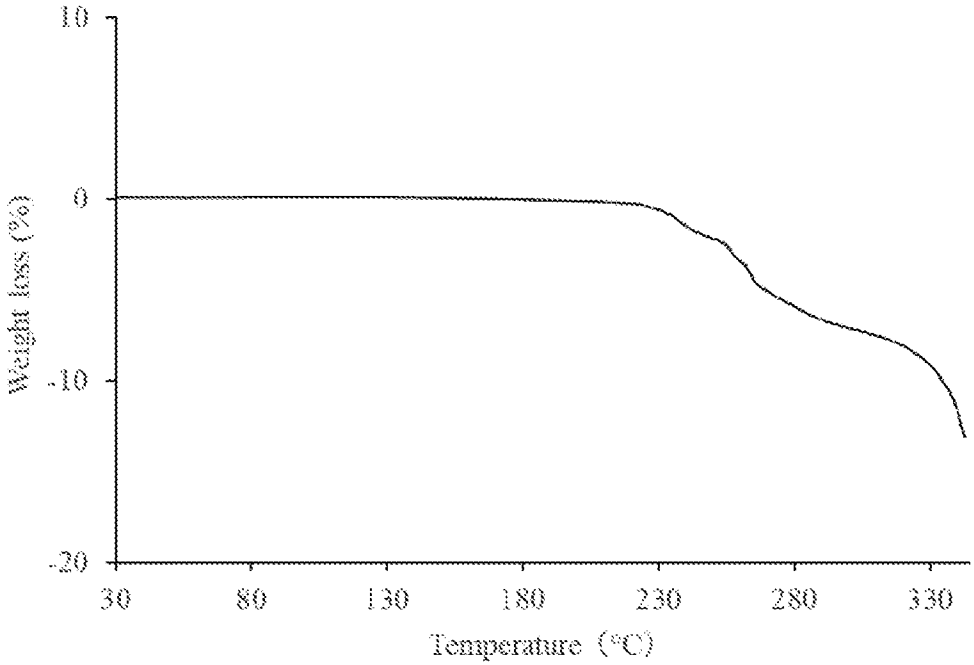


[図9]

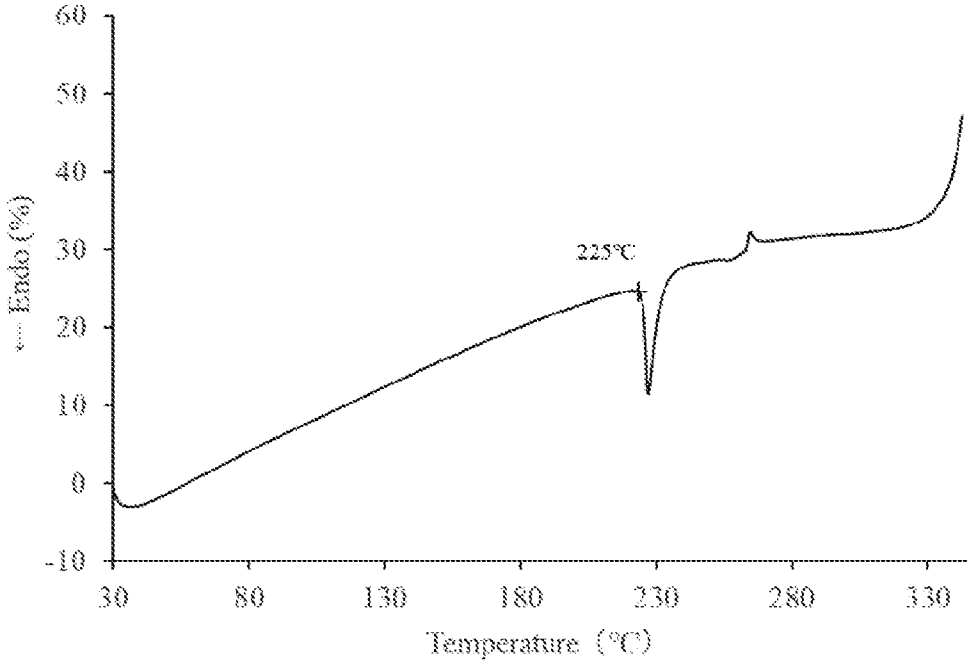


[図10]

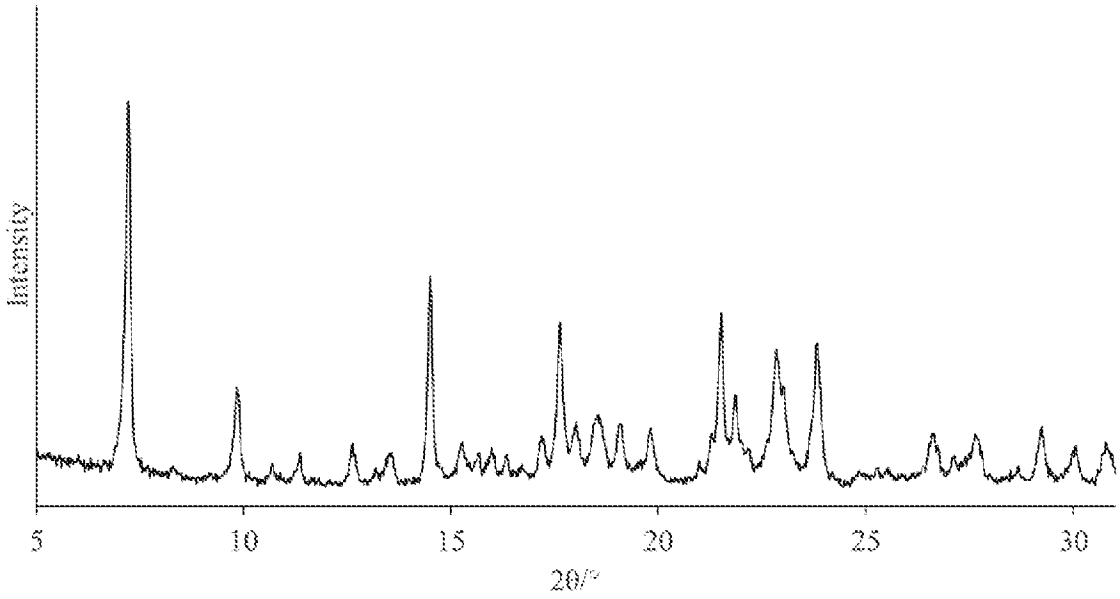
(A)


10
0
-10
-20
Weight loss (%)
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (℃)

(B)

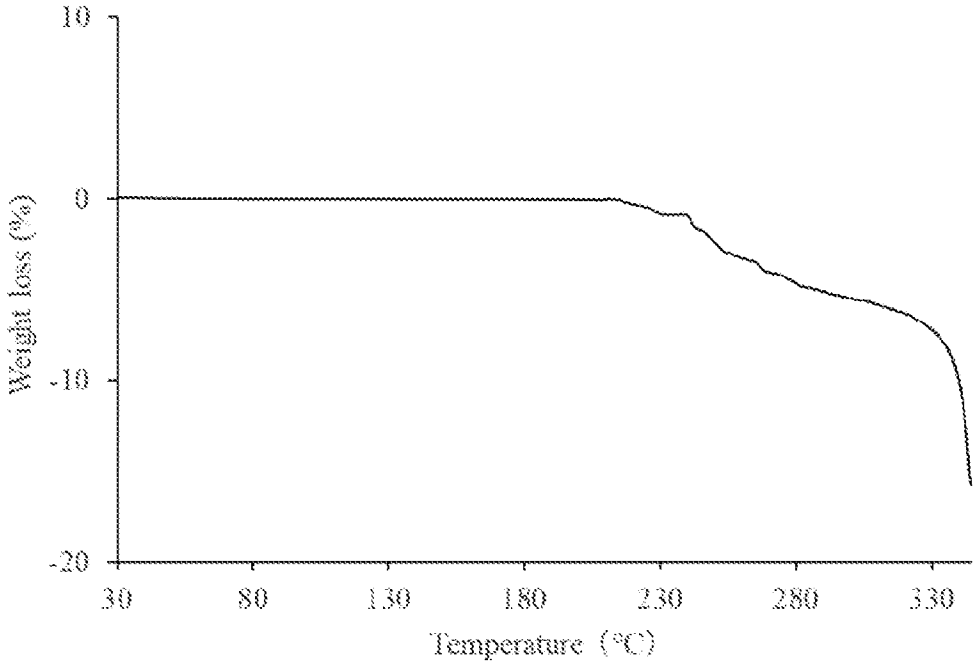

60
50
40
30
20
10
0
-10
↑ Endo (%)
225℃
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (℃)

[図11]

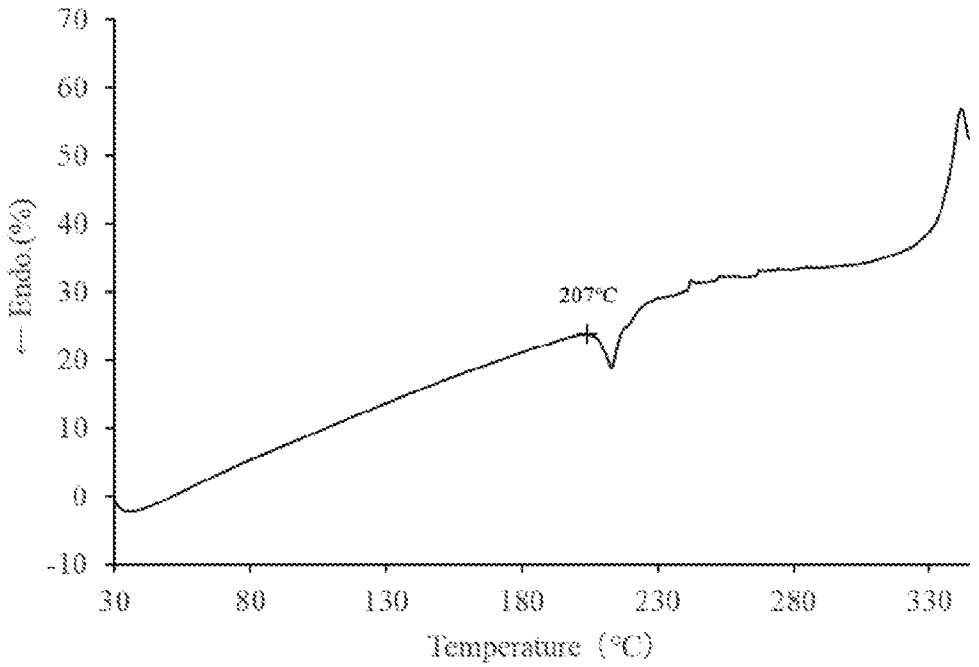


[図12]

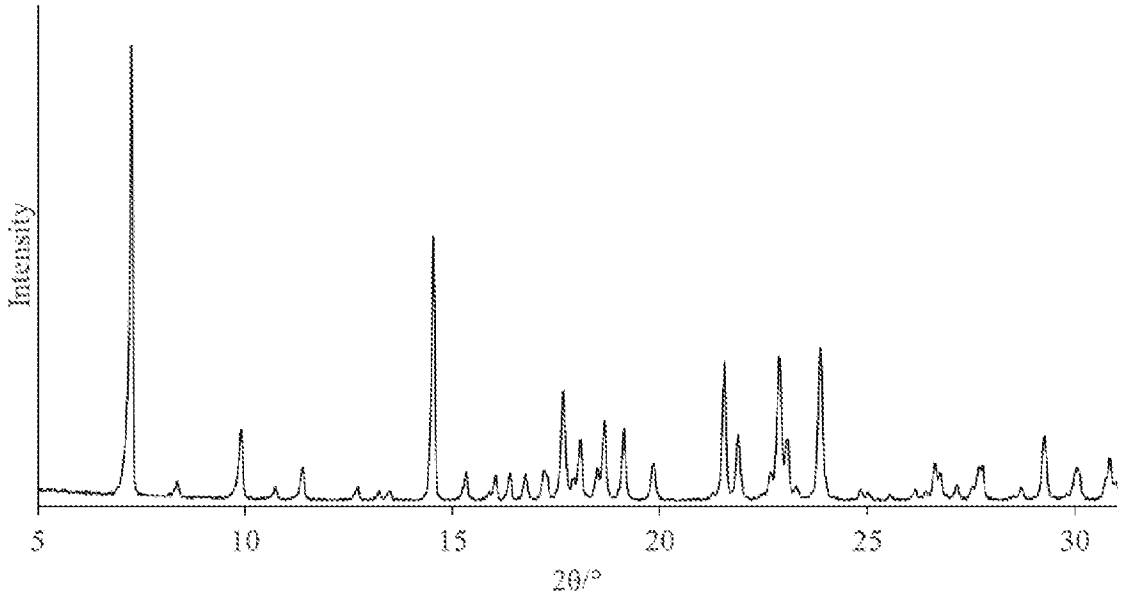
(A)


10
0
-10
-20
Weight loss (%)
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (°C)

(B)

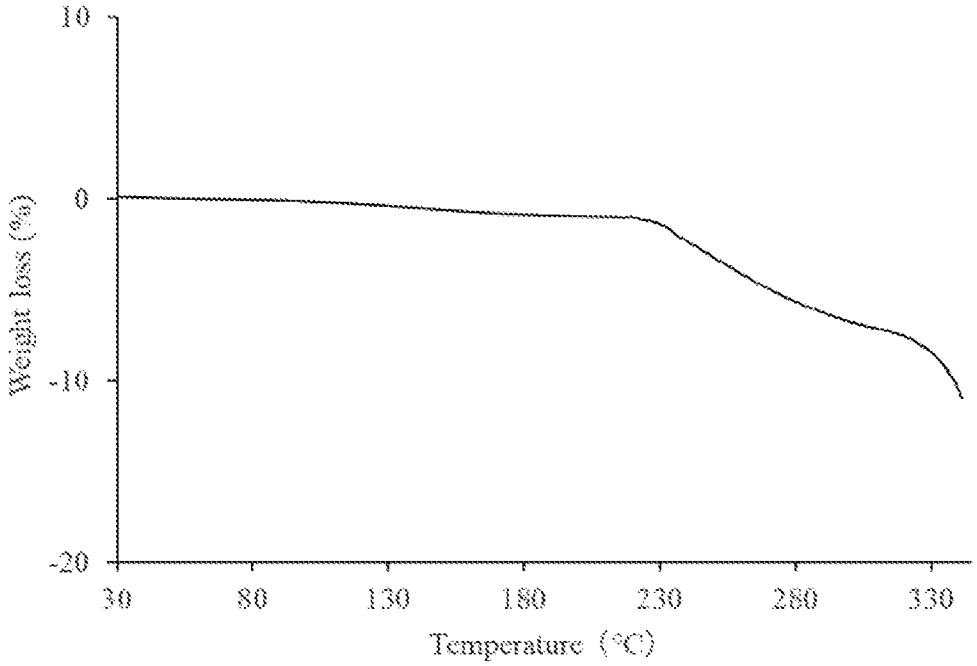

70
60
50
40
30
20
10
0
-10
← Endo (%)
207°C
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (°C)

[図13]

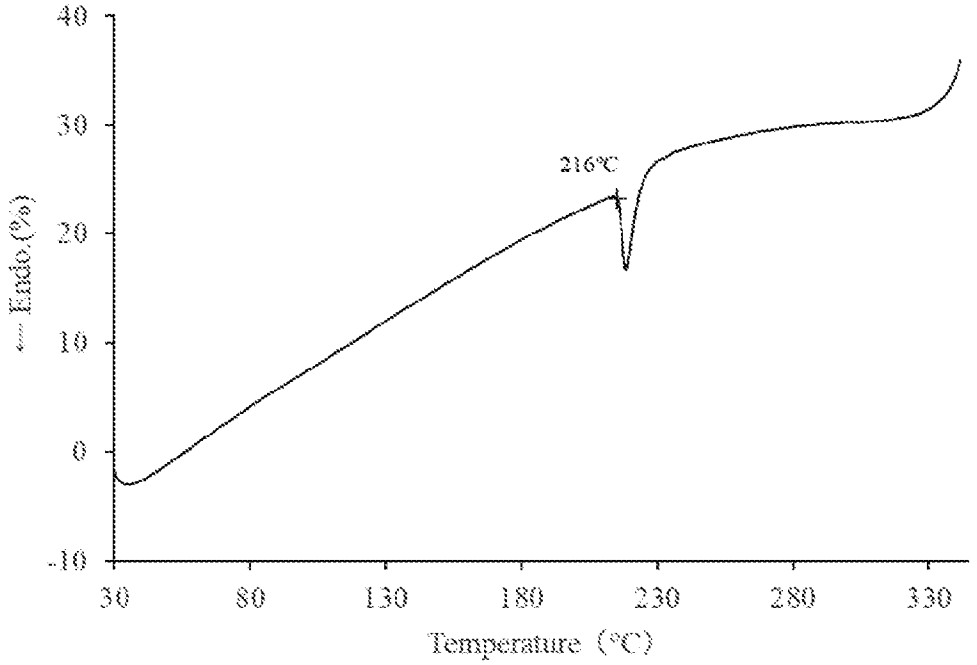


[図14]

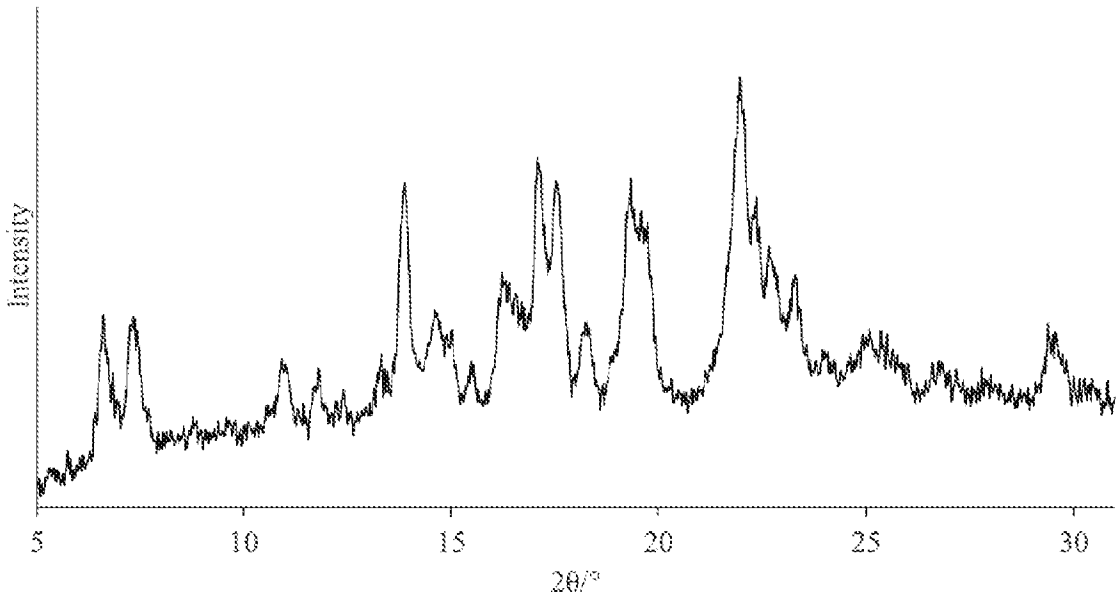
(A)


10
0
-10
-20
Weight loss (%)
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (℃)

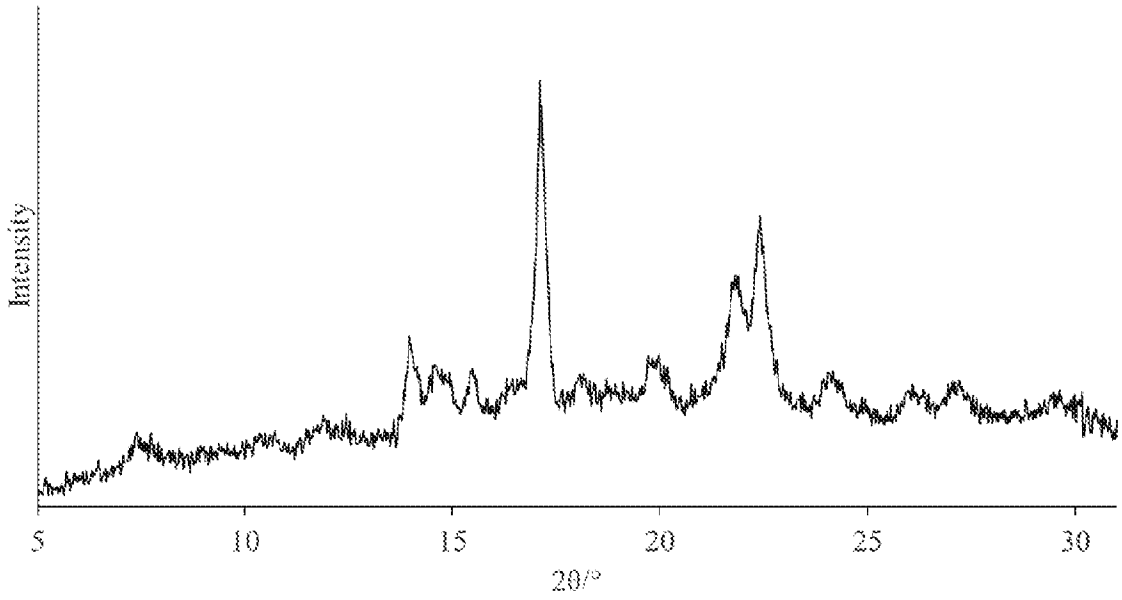
(B)


40
30
20
10
0
-10
↑ Endo (%)
216℃
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (℃)

[図15]

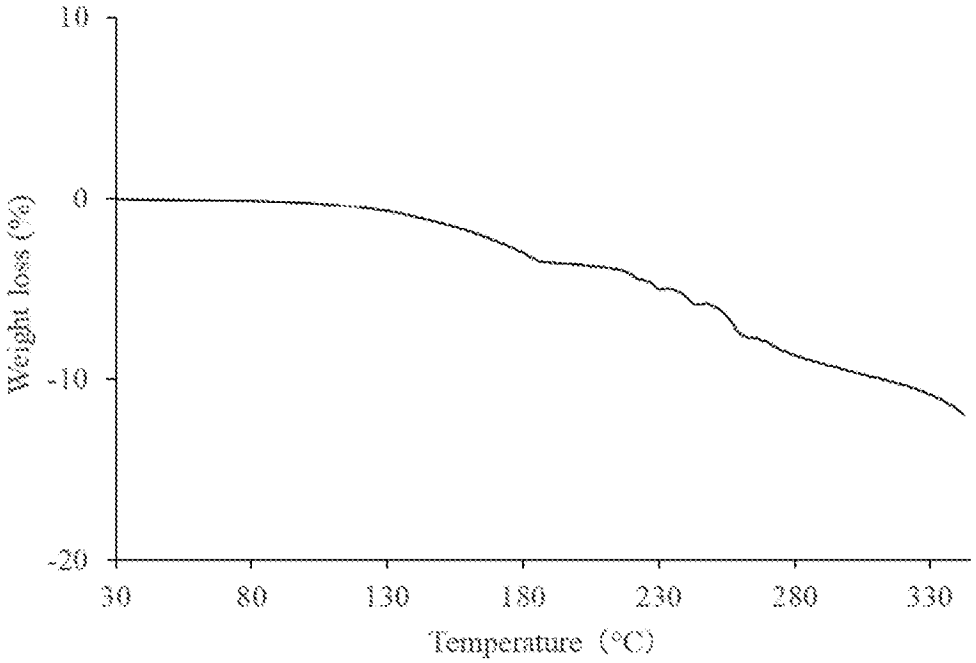


[図16]

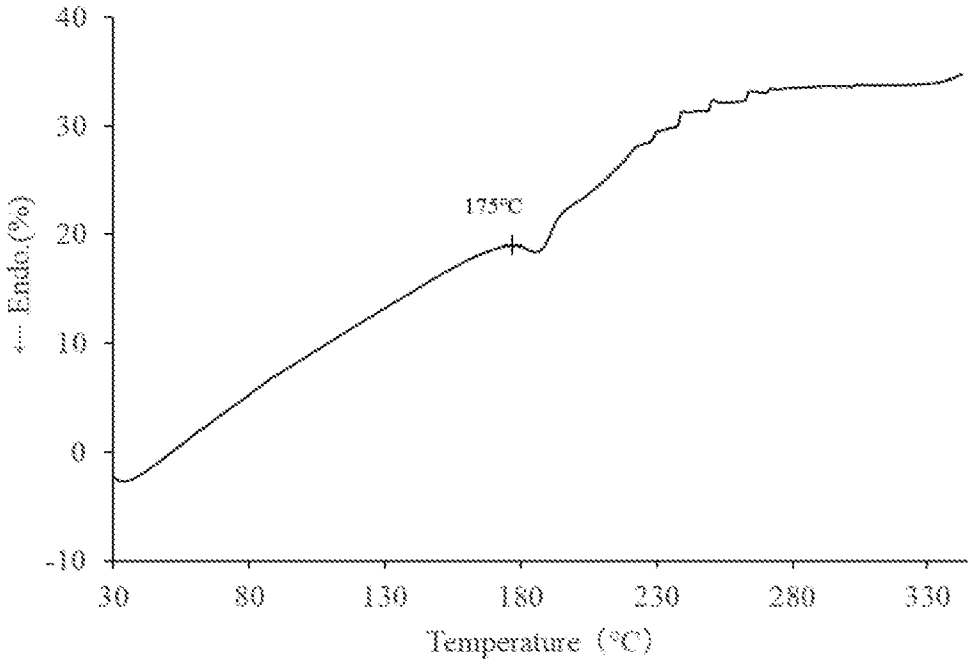


[図17]

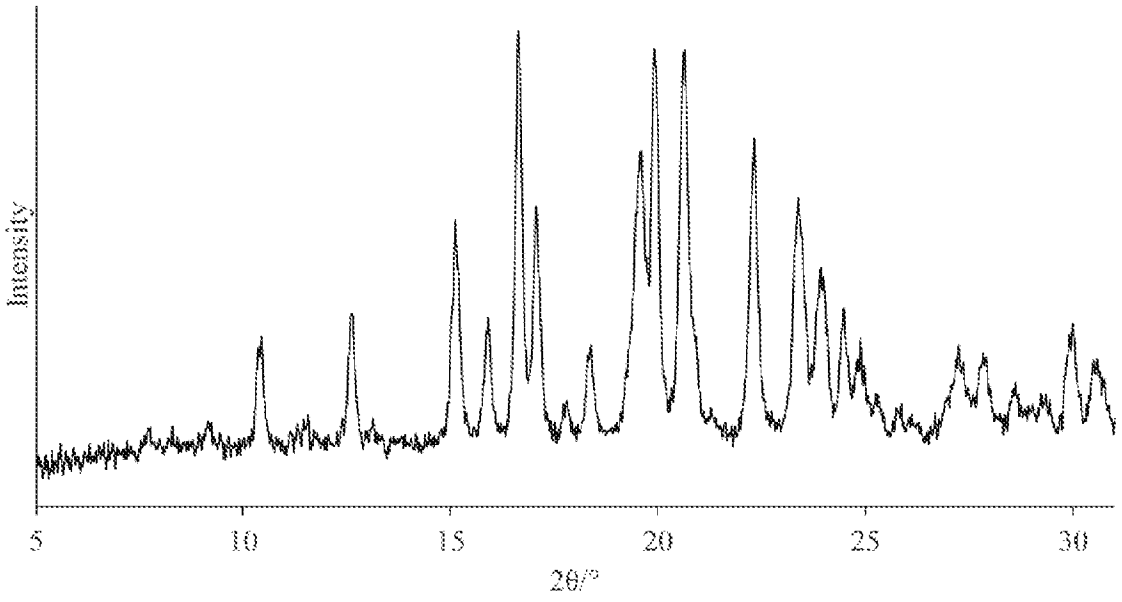
(A)


10
0
-10
-20
Weight loss (%)
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (°C)

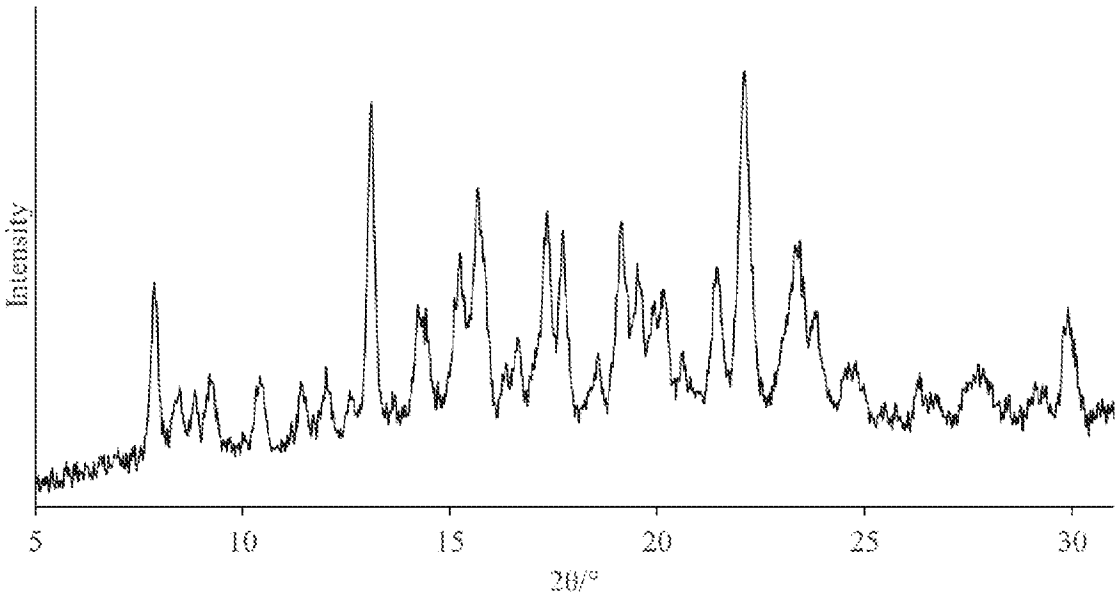
(B)


40
30
20
10
0
-10
↓ Endo (%)
175°C
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (°C)

[図18]

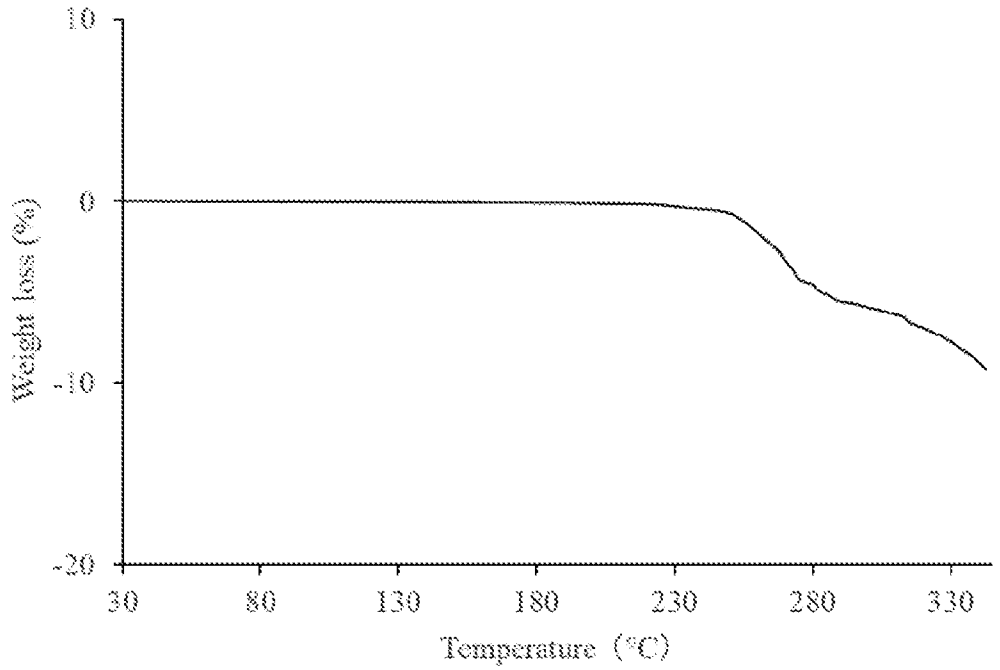


[図19]

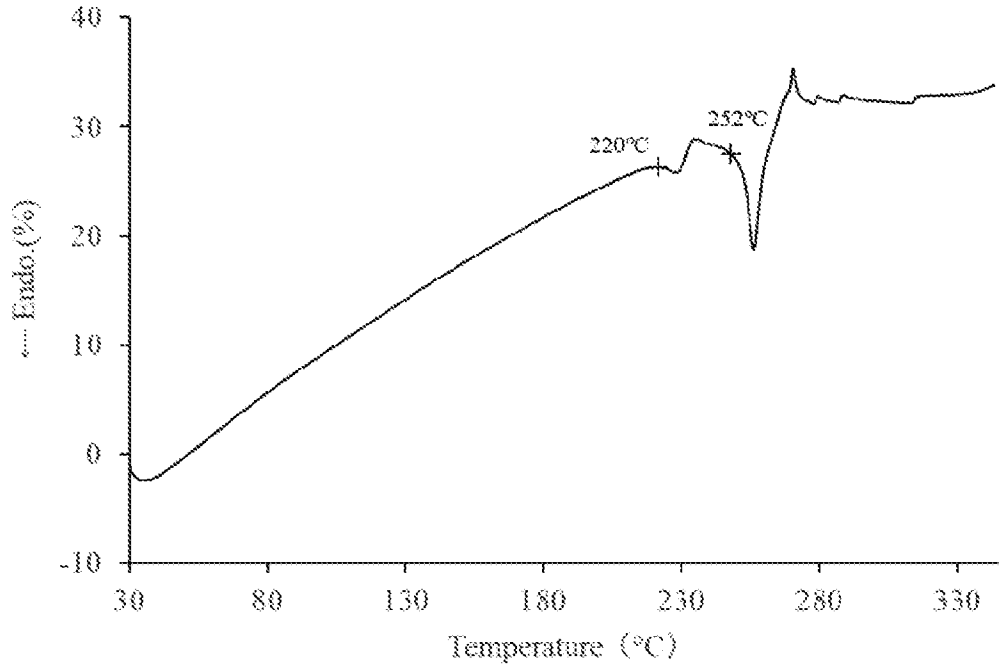


[図20]

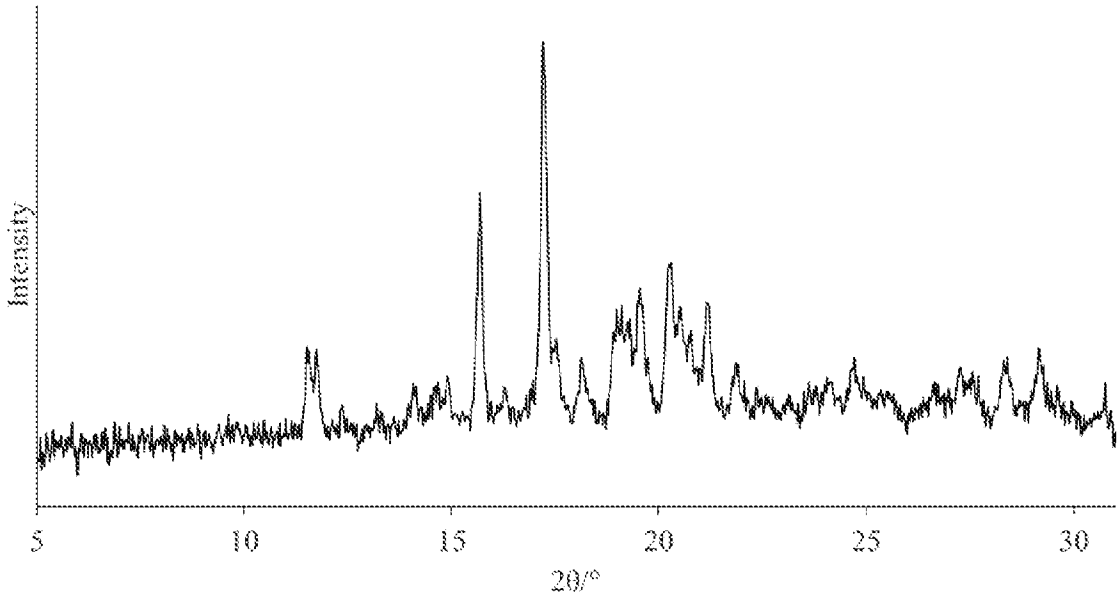
(A)


10
0
-10
-20
Weight loss (%)
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (°C)

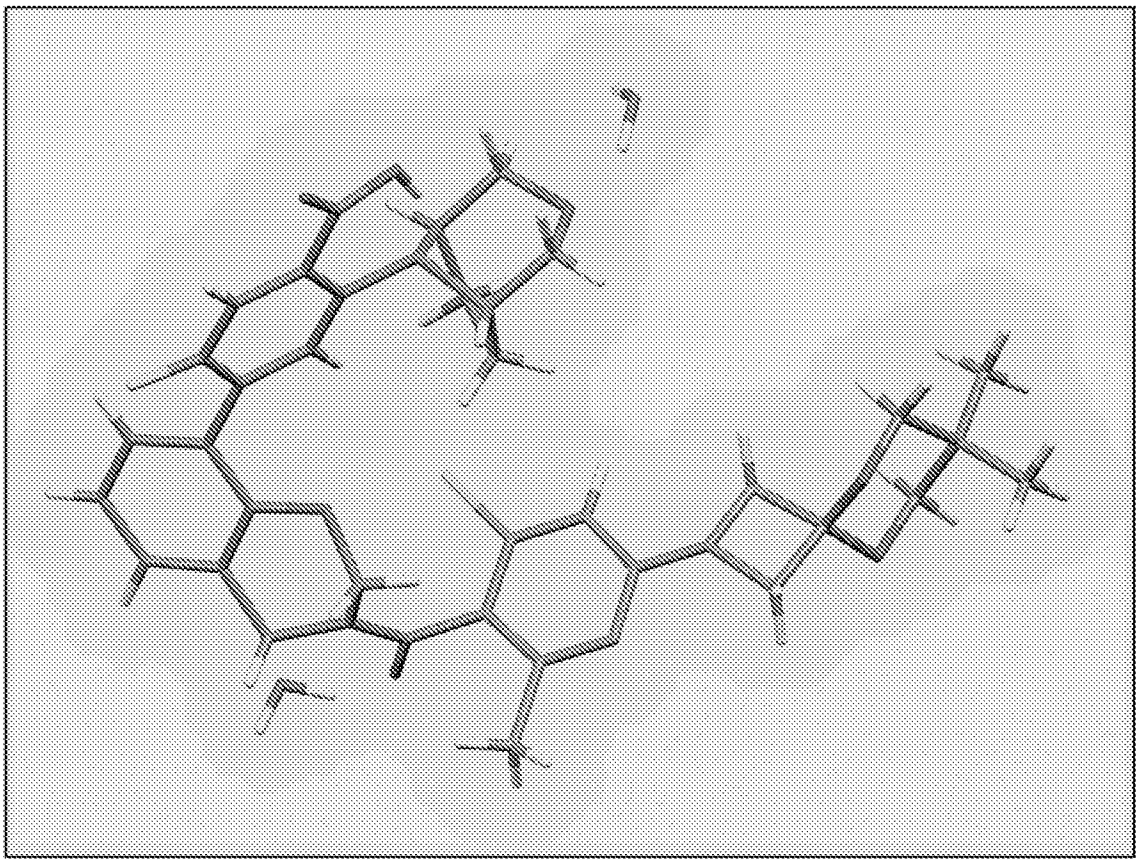
(B)


40
30
20
10
0
-10
↑ Endo.(%)
220°C
252°C
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (°C)

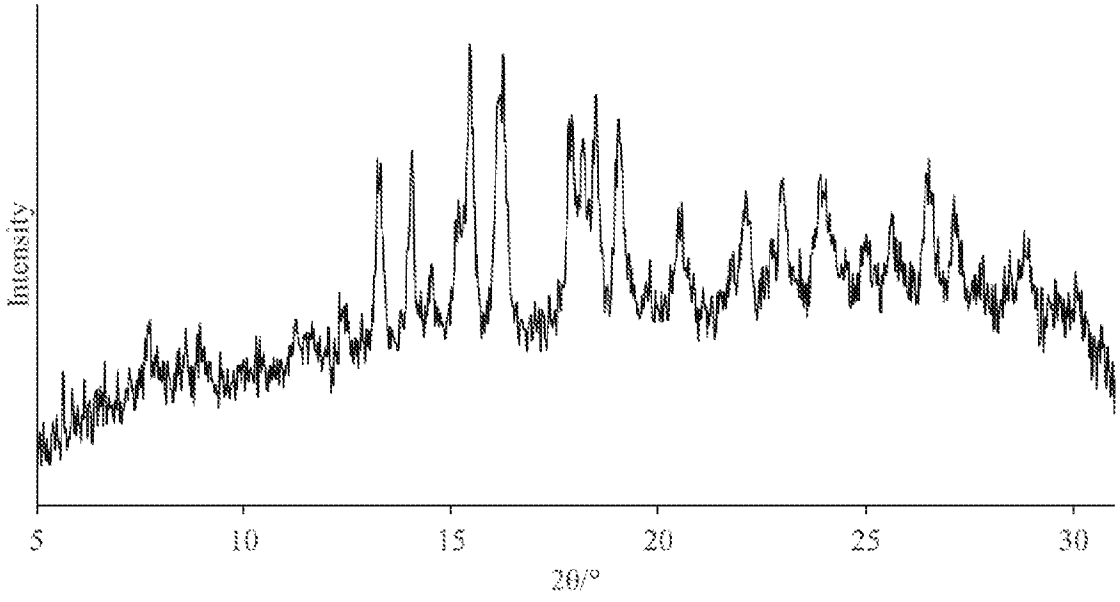
[図21]



[図22]

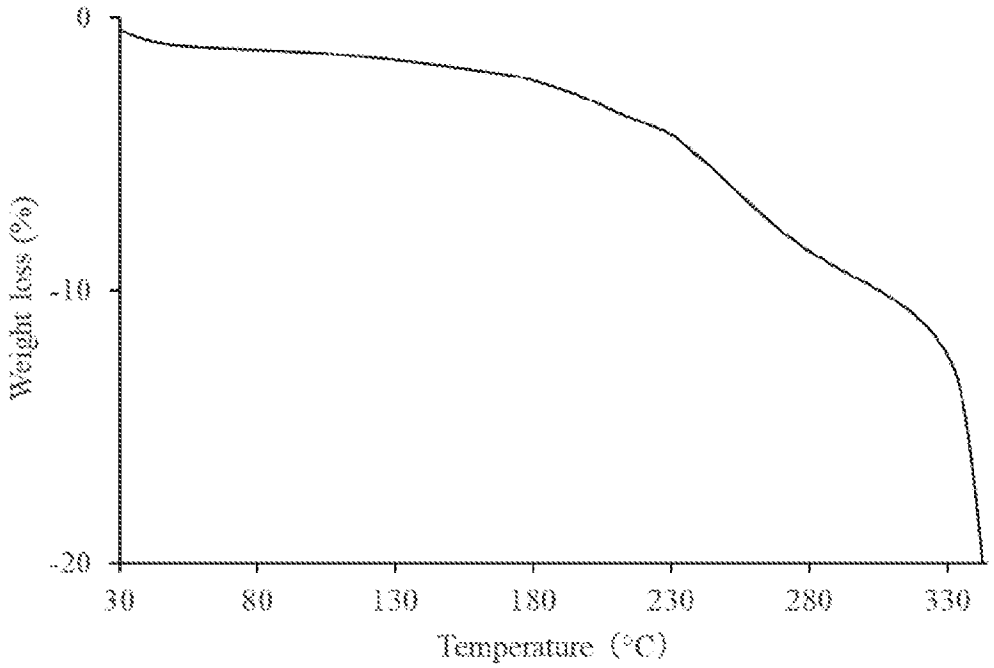


[図23]

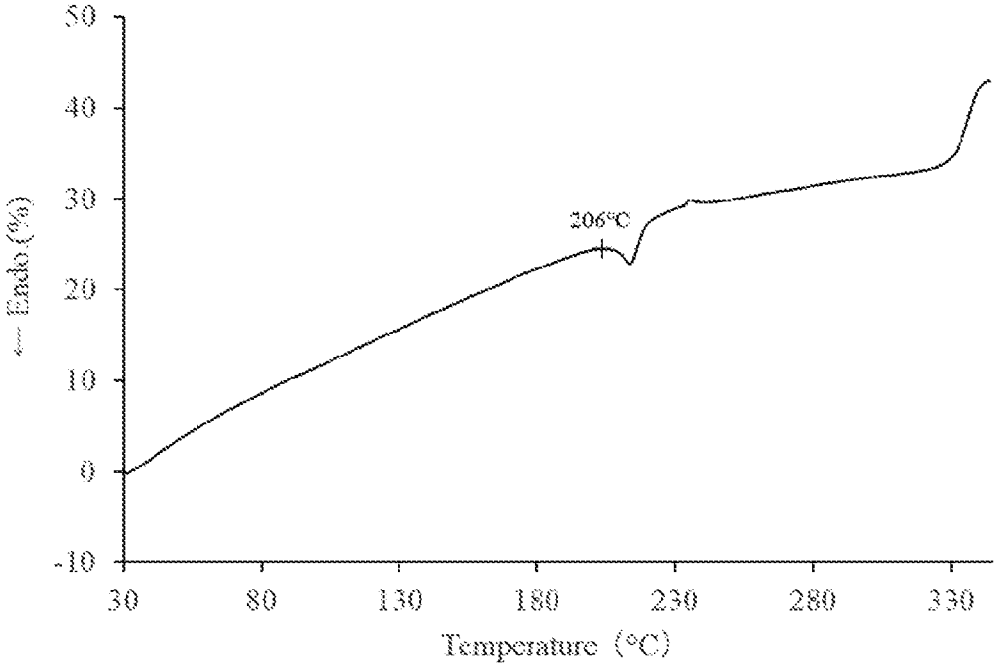


[図24]

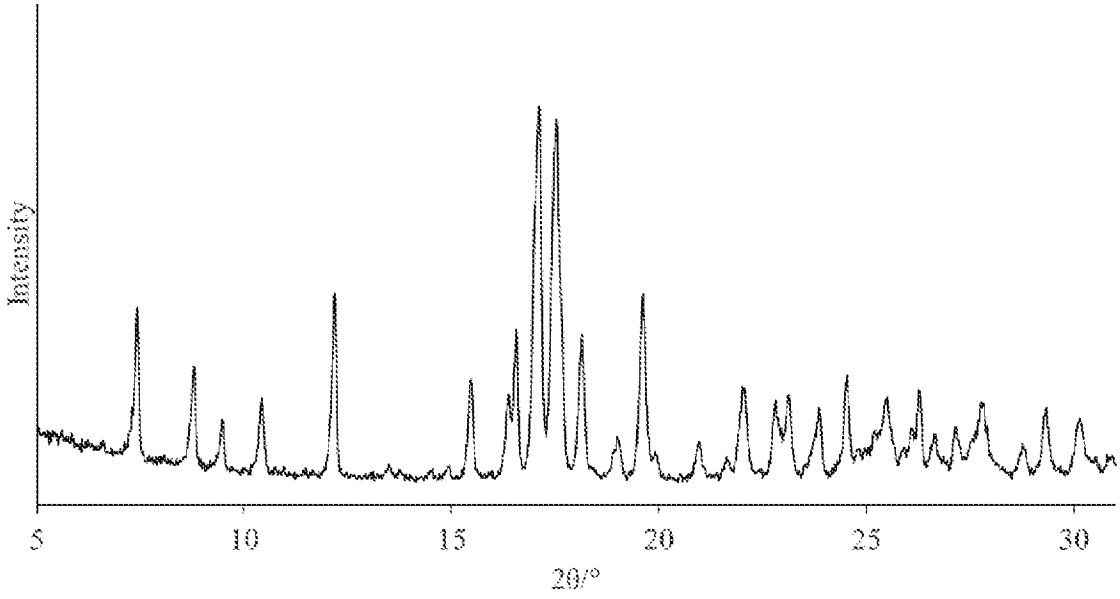
(A)


0
-10
-20
Weight loss (%)
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (°C)

(B)

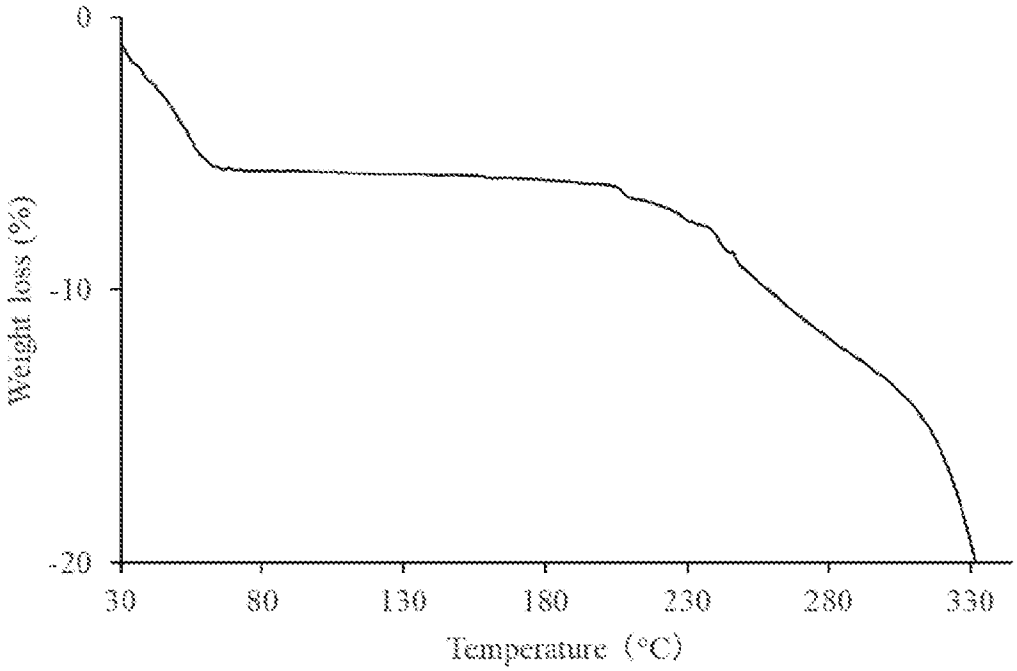

50
40
30
20
10
0
-10
↑ Endo (%)
206°C
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (°C)

[図25]

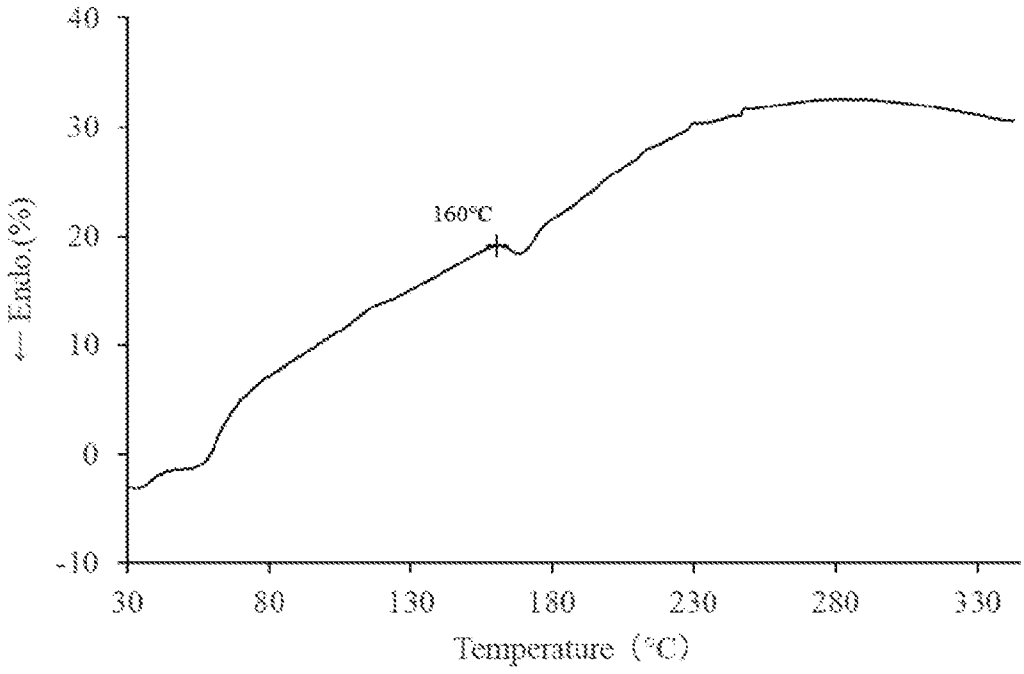


[図26]

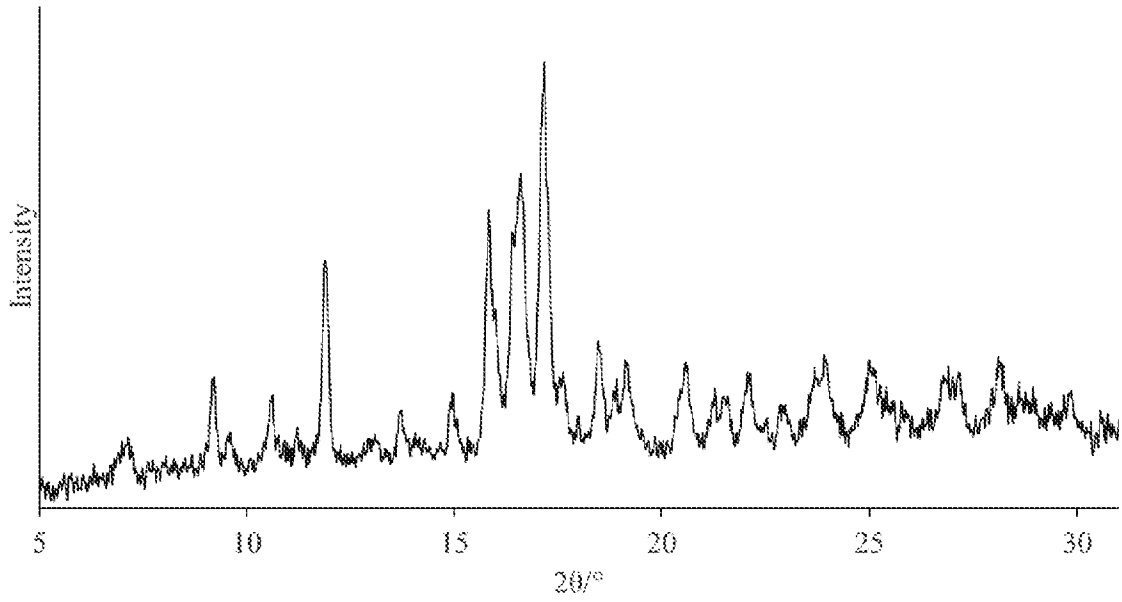
(A)


0
-10
-20
Weight loss (%)
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (°C)

(B)

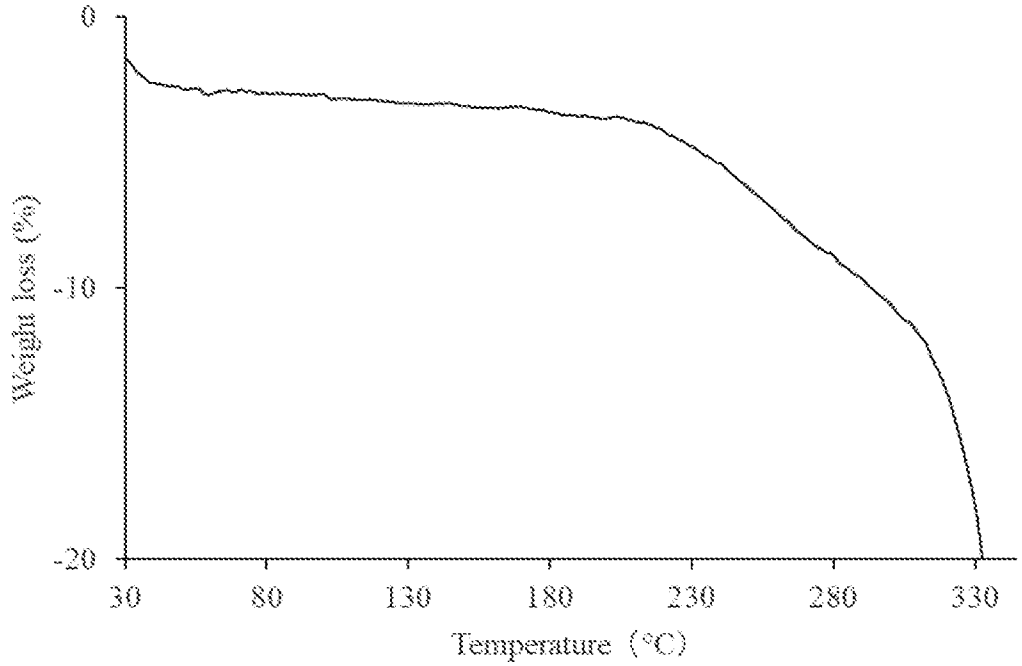

40
30
20
10
0
-10
← Endo (%)
160°C
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (°C)

[図27]

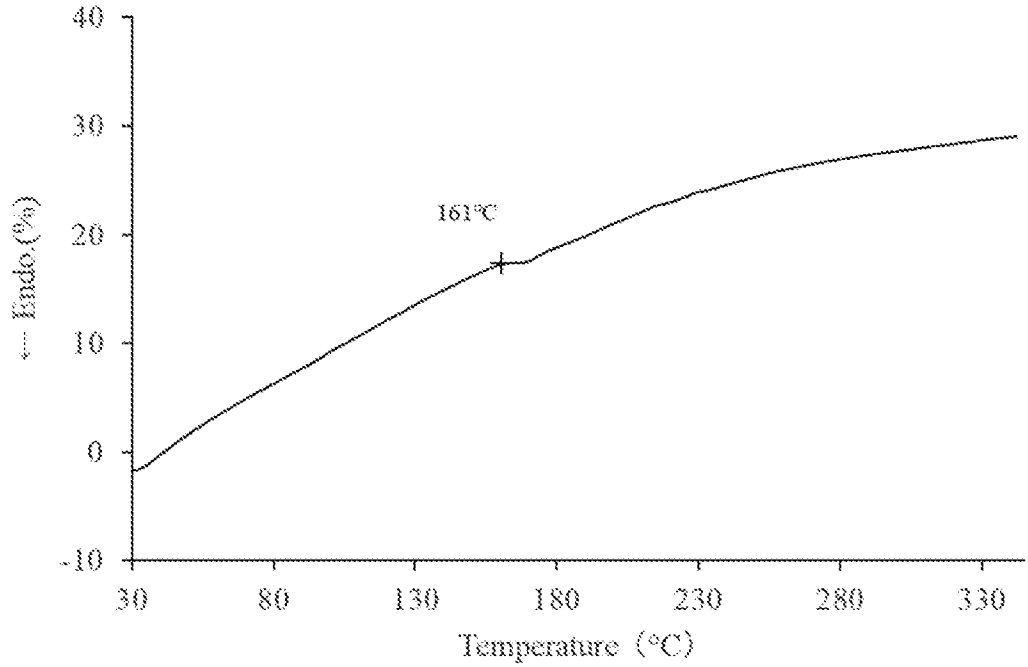


[図28]

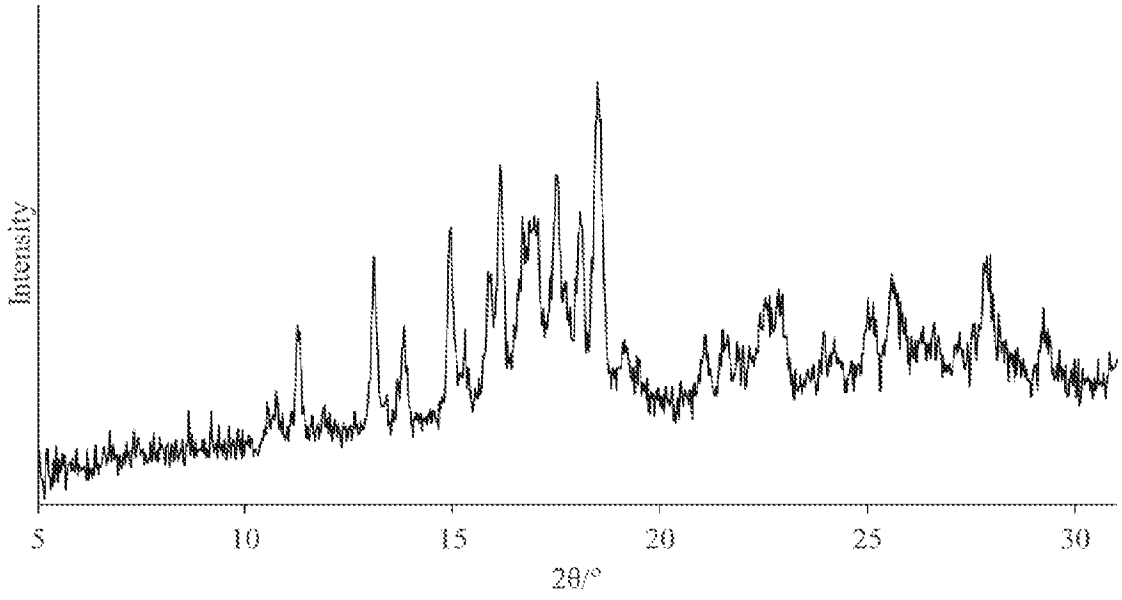
(A)


0
-10
-20
Weight loss (%)
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (°C)

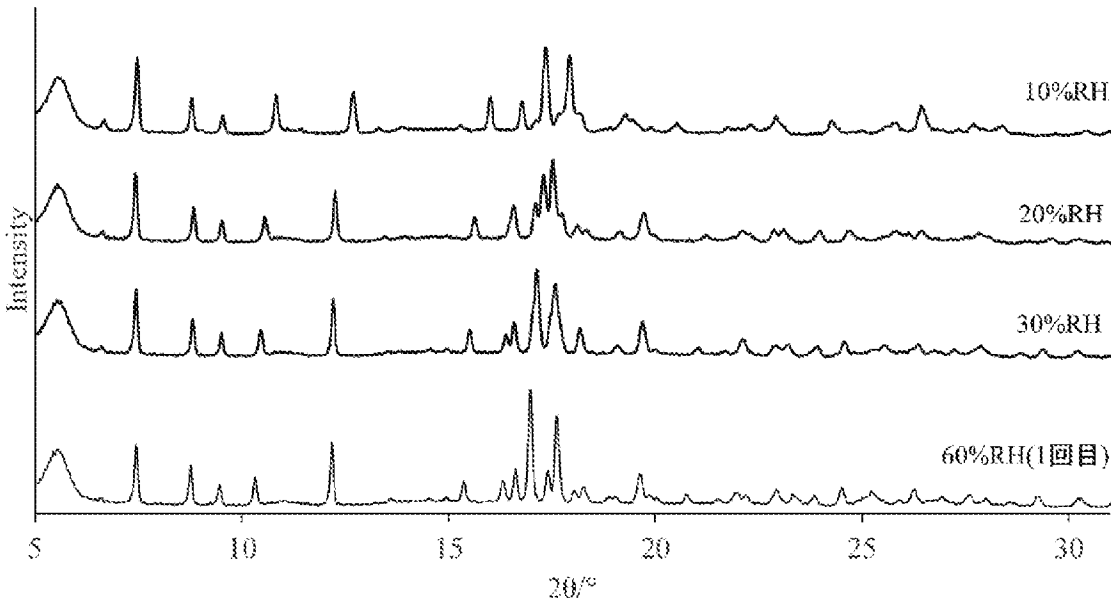
(B)


40
30
20
10
0
-10
↑ Endo.(%)
161°C
30
80
130
180
230
280
330
Temperature (°C)

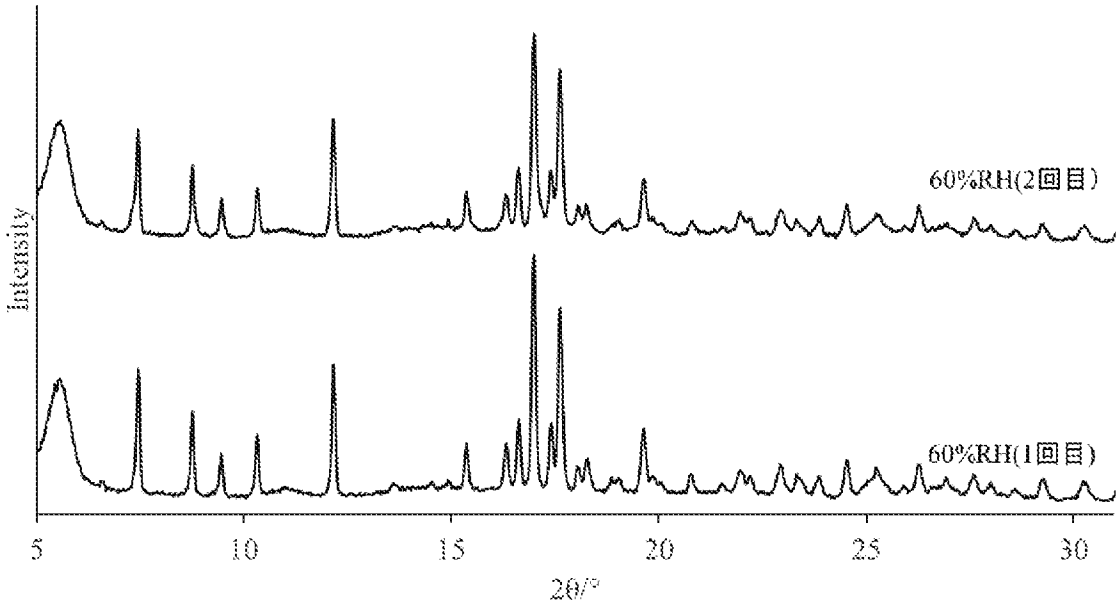
[図29]



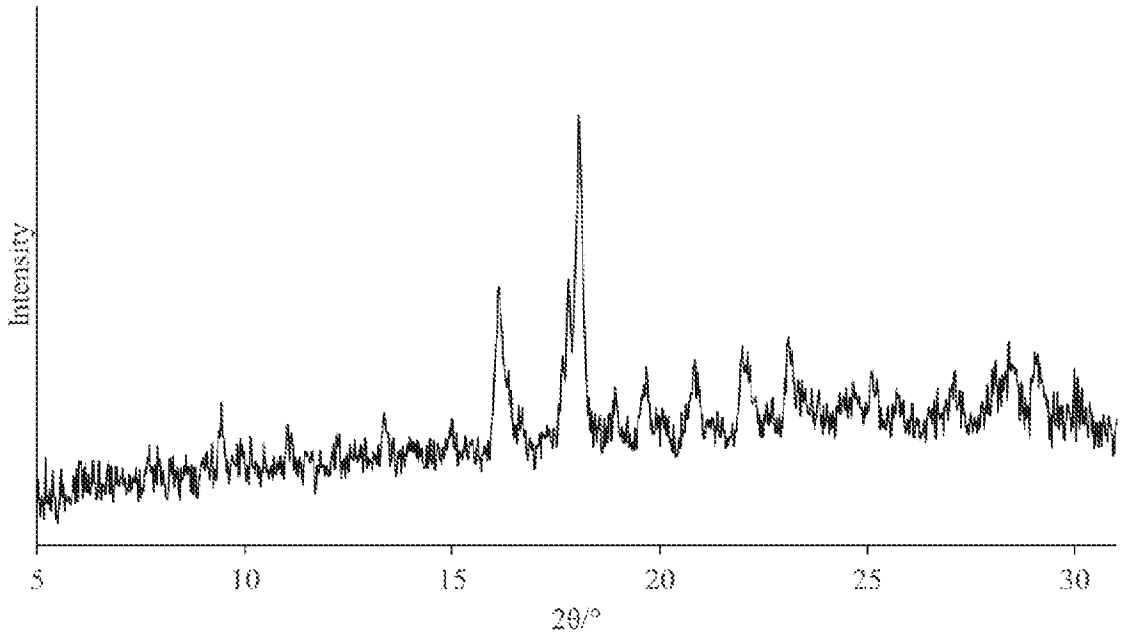
[図30]



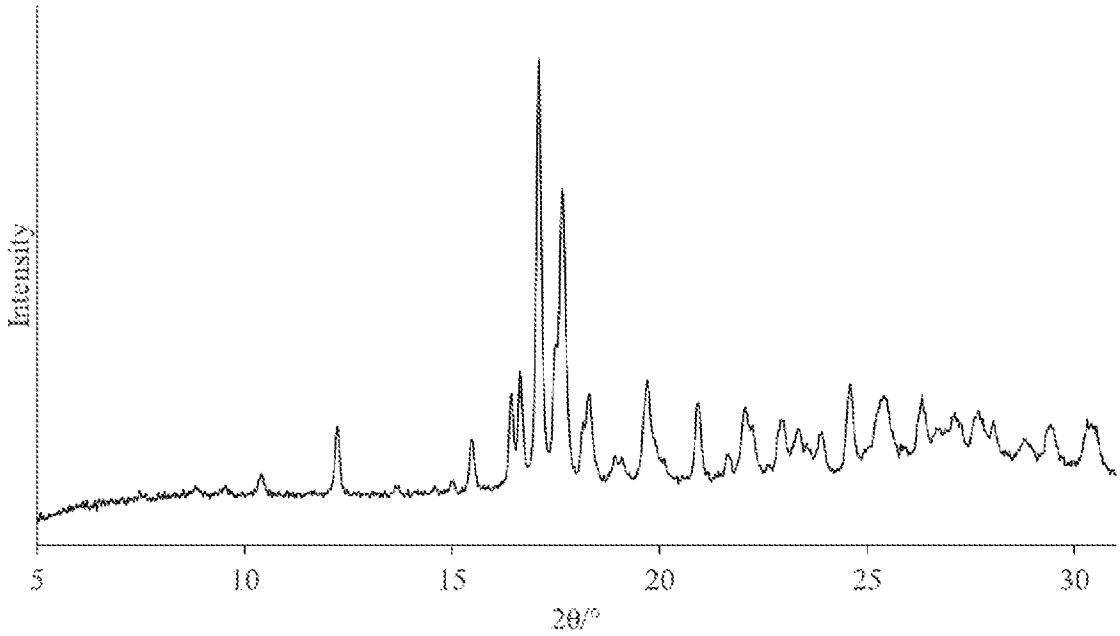
[図31]



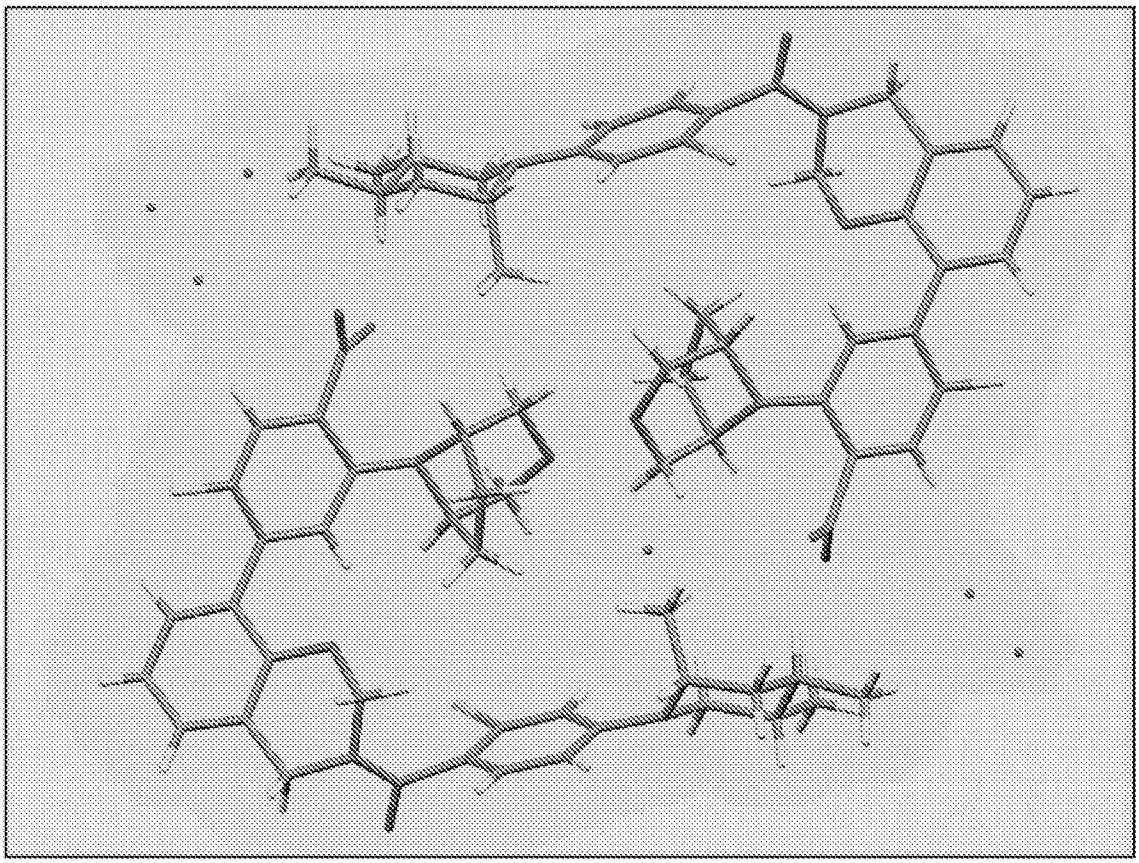
[図32]



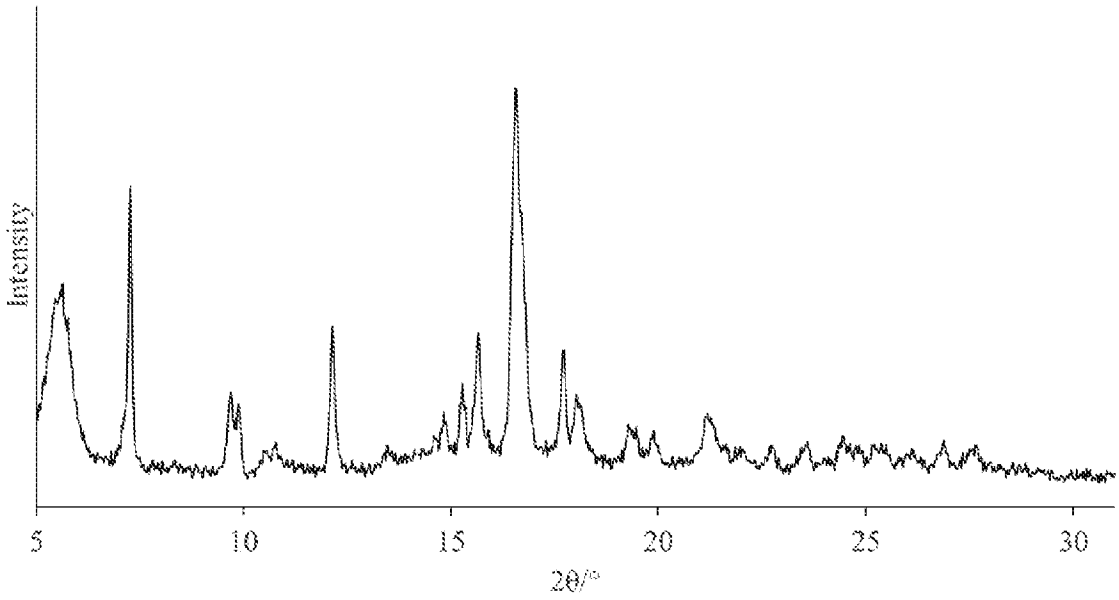
[図33]



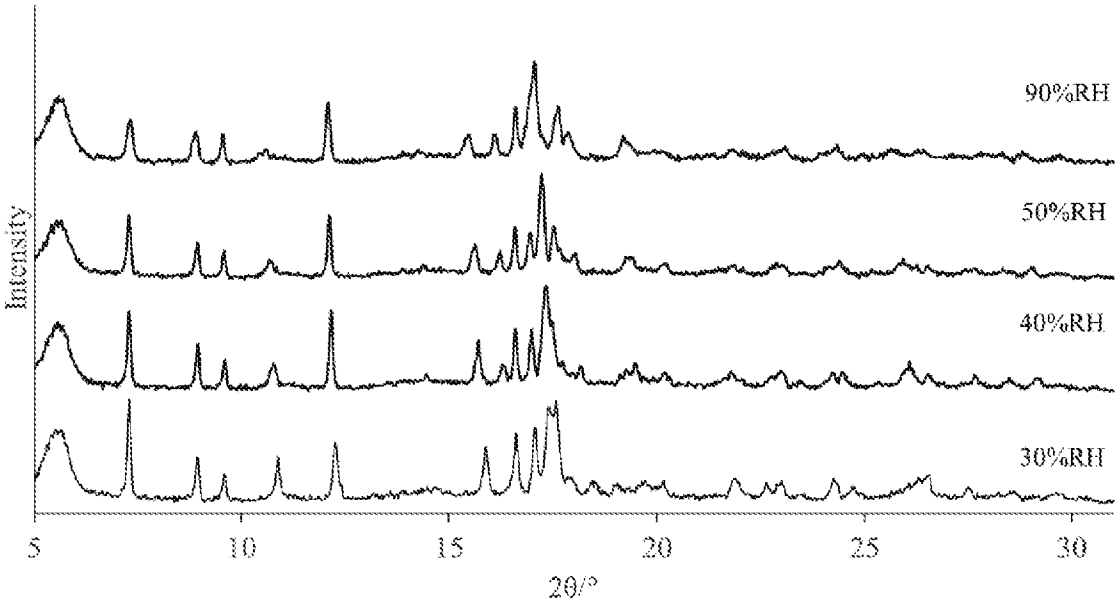
[図34]



[図35]



[図36]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/022040

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 498/08(2006.01)i; ***A61K 31/5386***(2006.01)i; ***A61P 11/00***(2006.01)i; ***A61P 13/12***(2006.01)i; ***A61P 25/00***(2006.01)i; ***A61P 43/00***(2006.01)i; ***C07D 519/00***(2006.01)i
FI: C07D498/08 CSP; C07D519/00; A61K31/5386; A61P13/12; A61P11/00; A61P25/00; A61P43/00 111

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D498/08; A61K31/5386; A61P11/00; A61P13/12; A61P25/00; A61P43/00; C07D519/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 114507181 A (INSTITUTE OF MEDICINE OF CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) 17 May 2022 (2022-05-17) entire text, all drawings	1-15
A	WO 2018/181345 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.) 04 October 2018 (2018-10-04) entire text, all drawings	1-15
A	JP 2022-520442 A (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 30 March 2022 (2022-03-30) entire text, all drawings	1-15
A	JP 2023-524207 A (C4X DISCOVERY LIMITED) 09 June 2023 (2023-06-09) entire text, all drawings	1-15
A	WO 2020/241853 A1 (UBE INDUSTRIES, LTD.) 03 December 2020 (2020-12-03) entire text, all drawings	1-15

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
09 July 2024	**23 July 2024**

Name and mailing address of the ISA/JP	Authorized officer
Japan Patent Office (ISA/JP) **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/022040

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2023-038270 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 16 March 2023 (2023-03-16) entire text, all drawings	1-15
A	NARAYANAN, Dilip et al. Development of Noncovalent Small-Molecule Keap1-Nrf2 Inhibitors by Fragment-Based Drug Discovery. J. Med. Chem. 2022, 65, 14481-14526 entire text, all drawings	1-15
P, A	WO 2023/132369 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 13 July 2023 (2023-07-13) entire text, all drawings, in particular, claim 21, specification, columns 1-33, 5-9, 13-16, 13-21, 19-5	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/022040

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 114507181 A	17 May 2022	(Family: none)	
WO 2018/181345 A1	04 October 2018	JP 2020-97526 A	
JP 2022-520442 A	30 March 2022	WO 2020/165776 A1	
		CN 113474349 A	
		KR 10-2021-0126676 A	
		EP 3924356 A1	
		US 2022/0204526 A1	
JP 2023-524207 A	09 June 2023	US 2023/0159511 A1	
		WO 2021/214472 A1	
		EP 4139295 A1	
		KR 10-2023-0004722 A	
		CN 115667242 A	
WO 2020/241853 A1	03 December 2020	KR 10-2022-0016124 A	
		CN 114174289 A	
		EP 3978073 A1	
		US 2022/0259223 A1	
JP 2023-038270 A	16 March 2023	US 2020/0055874 A1	
		WO 2020/041169 A2	
		KR 10-2021-0047895 A	
		CN 112930347 A	
		EP 3833662 B1	
WO 2023/132369 A1	13 July 2023	TW 202340204 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/022040

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D 498/08(2006.01)i; A61K 31/5386(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i
FI: C07D498/08 CSP; C07D519/00; A61K31/5386; A61P13/12; A61P11/00; A61P25/00; A61P43/00 111

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D498/08; A61K31/5386; A61P11/00; A61P13/12; A61P25/00; A61P43/00; C07D519/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２４年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	CN 114507181 A (INSTITUTE OF MEDICINE OF CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES) 17.05.2022 (2022-05-17) 全文,全図	1-15
A	WO 2018/181345 A1 (武田薬品工業株式会社) 04.10.2018 (2018-10-04) 全文,全図	1-15
A	JP 2022-520442 A (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 30.03.2022 (2022-03-30) 全文,全図	1-15
A	JP 2023-524207 A (C4X DISCOVERY LIMITED) 09.06.2023 (2023-06-09) 全文,全図	1-15
A	WO 2020/241853 A1 (宇部興産株式会社) 03.12.2020 (2020-12-03) 全文,全図	1-15

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
"D" 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
"&" 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
09.07.2024	23.07.2024

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
宮田　透 4P 4863

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 2023-038270 A (ヤンセン ファーマシューティカ エヌ. ベー.) 16.03.2023 (2023-03-16) 全文,全図	1-15
A	NARAYANAN, Dilip et al., Development of Noncovalent Small-Molecule Keap1-Nrf2 Inhibitors by Fragment-Based Drug Discovery, J. Med. Chem., 2022, 65, 14481-14526 全文,全図	1-15
P, A	WO 2023/132369 A1 (中外製薬株式会社) 13.07.2023 (2023-07-13) 全文,全図、特に請求項21,明細書の化合物1-33,化合物5-9,化合物13-16,化合物13-21,化合物19-5	1-15

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2024/022040

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
CN 114507181 A	17.05.2022	（ファミリーなし）	
WO 2018/181345 A1	04.10.2018	JP 2020-97526 A	
JP 2022-520442 A	30.03.2022	WO 2020/165776 A1	
		CN 113474349 A	
		KR 10-2021-0126676 A	
		EP 3924356 A1	
		US 2022/0204526 A1	
JP 2023-524207 A	09.06.2023	US 2023/0159511 A1	
		WO 2021/214472 A1	
		EP 4139295 A1	
		KR 10-2023-0004722 A	
		CN 115667242 A	
WO 2020/241853 A1	03.12.2020	KR 10-2022-0016124 A	
		CN 114174289 A	
		EP 3978073 A1	
		US 2022/0259223 A1	
JP 2023-038270 A	16.03.2023	US 2020/0055874 A1	
		WO 2020/041169 A2	
		KR 10-2021-0047895 A	
		CN 112930347 A	
		EP 3833662 B1	
WO 2023/132369 A1	13.07.2023	TW 202340204 A	