

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-547113

(P2024-547113A)

(43)公表日 令和6年12月26日(2024.12.26)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 K 31/454(2006.01)	A 6 1 K 31/454	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全58頁)

(21)出願番号	特願2024-537986(P2024-537986)	(71)出願人	519352757
(86)(22)出願日	令和4年12月23日(2022.12.23)		江 蘇 恒瑞医 薬 股 フン 有限公 司
(85)翻訳文提出日	令和6年6月21日(2024.6.21)		J I A N G S U H E N G R U I P H A R M A C E U T I C A L S C O . , L T D .
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/141418		中国2 2 2 0 4 7江 蘇 省 リア ン 云 港 市 経 済 技 術 開 発 区 昆 ル ン 山 路 7 号
(87)国際公開番号	WO2023/116882		N O . 7 K U N L U N S H A N R O A D , E C O N O M I C A N D T E C H N O L O G I C A L D E V E L O P M E N T Z O N E , L I A N Y U N G A N G , J I A N G S U 2 2 2 0 4 7 , C H I N A
(87)国際公開日	令和5年6月29日(2023.6.29)		
(31)優先権主張番号	202111584574.4		
(32)優先日	令和3年12月23日(2021.12.23)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		

最終頁に続く

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 G L P - 1 受容体作動薬の薬学的に許容される塩、結晶形及びその調製方法

(57)【要約】

G L P - 1 受容体作動薬の薬学的に許容される塩、結晶形及びその調製方法を提供する。具体的には、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸の薬学的に許容される塩及びその結晶形を提供する

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬学的に許容される塩が、トロメタミン塩、アンモニウム塩、カリウム塩、アルギニン塩、ナトリウム塩、メグルミン塩、エタノールアミン塩、p-トルエンスルホン酸塩、酒石酸塩、硫酸塩、リンゴ酸塩及び塩酸塩から選択される、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸の薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸とアルカリ分子又は酸分子の化学比は 1 : 0 . 5 ~ 1 : 3 であり、好ましくは、1 : 0 . 5、1 : 1、1 : 2 又は 1 : 3 であり、最も好ましくは、1 : 1 又は 1 : 2 である、請求項 1 に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸及び酸で塩を形成するステップ、又は化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸及び塩基で塩を形成するステップを含む、請求項 1 又は 2 に記載の薬学的に許容される塩を調製する方法。

【請求項 4】

塩形成反応に使用される溶媒は、メタノール、2-ブタノン、酢酸エチル、1,4-ジオキサン、メチルイソブチルケトン、メチル tert-ブチルエーテル、ジクロロメタン、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、アセトン、アセトニトリル、トルエン、酢酸イソプロピル及び水のうちの少なくとも一つから選択される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

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

【請求項 6】

回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが 8 . 1 4 4、1 0 . 5 1 1、1 2 . 2 9 0、2 0 . 6 3 2、2 1 . 6 9 9 において特徴的なピークを有し、好ましくは、8 . 1 4 4、1 0 . 5 1 1、1 2 . 2 9 0、1 3 . 9 9 6、1 4 . 6 6 5、2 0 . 6 3 2、2 1 . 6 9 9、2 4 . 7 4 3 において特徴的なピークを有し、より好ましくは、8 . 1 4 4、1

10

20

30

40

50

0.511、12.290、13.996、14.665、15.607、16.520、18.883、20.632、21.699、23.741、24.743、26.055、27.035において特徴的なピークを有し、最も好ましくは、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが図3に示される通りである、化合物2-(4-(5)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(5)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸のトロメタミン塩のB型結晶。

【請求項7】

回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが6.551、9.269、13.175、16.906において特徴的なピークを有し、好ましくは、6.551、9.269、13.175、14.802、15.864、16.906、18.776、20.430、25.496において特徴的なピークを有し、より好ましくは、6.551、8.392、9.269、13.175、14.802、15.864、16.906、18.776、20.430、22.211、22.922、23.574、25.496、26.290において特徴的なピークを有し、最も好ましくは、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが図4に示される通りである、化合物2-(4-(5)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(5)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸のトロメタミン塩のC型結晶。

【請求項8】

回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが5.281、10.292、13.322、21.390において特徴的なピークを有し、好ましくは、5.281、9.912、10.292、10.961、13.322、21.390、22.215、23.979、25.029、25.846において特徴的なピークを有し、より好ましくは、5.281、9.912、10.292、10.961、11.613、13.322、15.351、18.283、19.214、21.390、22.215、23.471、23.979、25.029、25.846、27.918、30.121において特徴的なピークを有し、最も好ましくは、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが図5に示される通りである、化合物2-(4-(5)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(5)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸のトロメタミン塩のD型結晶。

【請求項9】

回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが6.821、10.035、12.653、13.727、14.787において特徴的なピークを有し、好ましくは、6.821、10.035、12.653、13.727、14.787、16.081、16.648、18.571、20.151、22.204において特徴的なピークを有し、より好ましくは、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが図6に示される通りである、化合物2-(4-(5)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(5)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸のトロメタミン塩のE型結晶。

【請求項10】

回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが7.674、10.614、16.400、18.645において特徴的なピークを有し、好ましくは、6.777、7.674、10.614、11.594、14.408、14.882、16.400、18.645において特徴的なピークを有し、より好ましくは、6.777、7.674、10.614、11.594、13.671、14.408、14.882、16.400、1

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

【請求項 1 1】

(a) 化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸、トロメタミン及び溶媒を混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、(b) 結晶化させることを含む、請求項 4 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の A、B、C、D 又は E 型結晶を調製する方法。

10

【請求項 1 2】

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

20

【請求項 1 3】

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

30

【請求項 1 4】

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

40

【請求項 1 5】

回折角 2 で表される粉末 X 線回折パターンが 5 . 4 9 8、1 1 . 0 1 3、1 4 . 6 2 6、1 7 . 9 4 2において特徴的なピークを有し、好ましくは、5 . 4 9 8、8 . 9 0 1、1 1 . 0 1 3、1 4 . 6 2 6、1 7 . 9 4 2、1 9 . 4 5 4、2 2 . 6 6 8、2 5 . 6 9 6において特徴的なピークを有し、より好ましくは、5 . 4 9 8、8 . 3 1 4、8 . 9 0 1、1 1 . 0 1 3、1 1 . 8 9 1、1 2 . 8 1 0、1 4 . 6 2 6、1 5 . 6 8 3、1 5

50

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

【請求項 1 6】

回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが 5 . 4 5 3、5 . 8 8 4、8 . 0 6 3、
1 2 . 9 2 5、1 6 . 0 7 1、1 9 . 7 7 8 において特徴的なピークを有し、好ましくは 10
、5 . 4 5 3、5 . 8 8 4、8 . 0 6 3、1 2 . 9 2 5、1 3 . 8 2 5、1 5 . 3 9 9、
1 6 . 0 7 1、1 8 . 2 3 1、1 9 . 7 7 8、2 1 . 9 1 7 において特徴的なピークを有
し、より好ましくは、5 . 4 5 3、5 . 8 8 4、8 . 0 6 3、1 2 . 9 2 5、1 3 . 8 2
5、1 5 . 3 9 9、1 6 . 0 7 1、1 6 . 5 6 0、1 7 . 0 6 6、1 8 . 2 3 1、1 9 .
7 7 8、2 0 . 8 6 1、2 1 . 9 1 7、2 3 . 8 9 8、2 6 . 7 4 4 において特徴的なピ
ークを有し、最も好ましくは、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが図 1 2 に示
される通りである、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェ
ニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン -
1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ
[d] イミダゾール - 6 - カルボン酸の p - トルエンスルホン酸塩の I 型結晶。 20

【請求項 1 7】

回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが 1 2 . 8 1 0、1 8 . 8 2 4、2 1 . 8
9 0、2 4 . 4 7 2 において特徴的なピークを有し、好ましくは、1 2 . 8 1 0、1 4 .
4 4 8、1 5 . 6 0 4、1 8 . 8 2 4、2 0 . 4 1 0、2 1 . 8 9 0、2 4 . 4 7 2 にお
いて特徴的なピークを有し、より好ましくは、9 . 3 4 2、1 0 . 1 3 2、1 0 . 8 5 8
、1 1 . 2 7 2、1 2 . 8 1 0、1 4 . 4 4 8、1 5 . 6 0 4、1 8 . 8 2 4、2 0 . 4
1 0、2 1 . 8 9 0、2 4 . 4 7 2、2 7 . 8 8 0 において特徴的なピークを有し、最も
好ましくは、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが図 1 3 に示される通りである
、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 -
ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル 30
) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾ
ール - 6 - カルボン酸の酒石酸塩の I 型結晶。

【請求項 1 8】

回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが 1 0 . 0 5 0、1 4 . 5 0 8、1 5 . 6
9 3、1 8 . 9 2 4、2 0 . 2 4 0 において特徴的なピークを有し、好ましくは、1 0 .
0 5 0、1 0 . 8 1 8、1 1 . 2 1 3、1 2 . 8 7 1、1 4 . 5 0 8、1 5 . 6 9 3、1
8 . 9 2 4、2 0 . 2 4 0、2 1 . 8 2 9、2 4 . 3 9 6 において特徴的なピークを有し
、より好ましくは、9 . 3 6 4、1 0 . 0 5 0、1 0 . 8 1 8、1 1 . 2 1 3、1 2 . 8
7 1、1 3 . 7 7 4、1 4 . 5 0 8、1 5 . 6 9 3、1 7 . 7 6 0、1 8 . 9 2 4、2 0
. 2 4 0、2 1 . 8 2 9、2 4 . 3 9 6、2 6 . 2 0 0、2 7 . 9 3 6、2 8 . 1 8 8 40
において特徴的なピークを有し、最も好ましくは、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パ
ターンが図 1 4 に示される通りである、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ -
2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イ
ル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル
) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸のリンゴ酸塩の I 型結晶。

【請求項 1 9】

回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが 9 . 9 3 9、1 4 . 3 3 3、1 4 . 9 3
3、1 7 . 5 2 3、1 8 . 4 8 0、2 0 . 1 3 4 において特徴的なピークを有し、好まし
くは、9 . 9 3 9、1 3 . 1 2 3、1 3 . 6 4 9、1 4 . 3 3 3、1 4 . 9 3 3、1 6 .
6 1 6、1 7 . 5 2 3、1 8 . 4 8 0、1 9 . 3 7 8、2 0 . 1 3 4、2 0 . 9 8 8、2 50

6.399、26.970において特徴的なピークを有し、より好ましくは、9.939、12.267、13.123、13.649、14.333、14.933、16.616、17.523、18.480、19.378、20.134、20.988、22.377、23.002、24.477、25.322、26.399、26.970、27.609、30.822、33.760において特徴的なピークを有し、最も好ましくは、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが図15に示される通りである、化合物2-(4-(5-(3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサソ-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(5-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸の塩酸塩のI型結晶。

10

【請求項20】

前記2θ値の誤差範囲が ± 0.2 であることを特徴とする、請求項5～19のいずれか一項に記載の結晶。

【請求項21】

請求項1又は2に記載の薬学的に許容される塩、又は請求項5～20のいずれか一項に記載の結晶、及び任意選択の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項22】

請求項5～20のいずれか一項に記載の結晶を薬学的に許容される賦形剤と混合するステップを含む、医薬組成物の調製方法。

【請求項23】

GLP-1受容体に関連する疾患を治療又は予防するための医薬の調製における、請求項5～20のいずれか一項に記載の結晶又は請求項21に記載の組成物の使用。

20

【請求項24】

糖尿病を治療又は予防するための医薬の調製における、請求項5～20のいずれか一項に記載の結晶又は請求項21に記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は出願日が2021年12月23日である中国特許出願2021115845744の優先権を主張する。本出願は上記の中国特許出願の全文を引用する。

30

【0002】

(技術分野)

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

【背景技術】

【0003】

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

40

【0004】

ペプチド型GLP-1受容体作動薬(リラグルチド、エキセナチドなど)は、空腹時及び食後グルコースを低下させ、II型糖尿病患者の血糖を改善する効果がある。しかし、

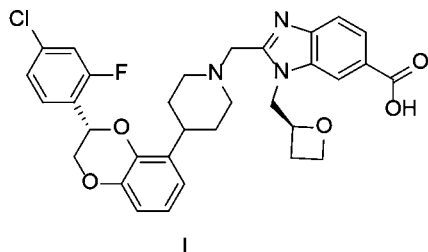
50

ペプチド型 G L P - 1 は経口バイオアベイラビリティが悪く、服用が不便であるため、経口バイオアベイラビリティが良好な小分子 G L P - 1 受容体作動薬が強く望まれている。

【 0 0 0 5 】

2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸は、新規な G L P - 1 受容体作動活性の一種である (構造式は下記の通り、P C T / C N 2 0 2 1 / 1 1 5 9 1 5) 。

【 化 1 】



10

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 6 】

20

【 特許文献 1 】 P C T / C N 2 0 2 1 / 1 1 5 9 1 5

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 7 】

米国食品医薬品局 (F D A) によって承認された新しい分子実体の半分は医薬品塩である。塩類医薬品は、1939年に最初の塩の形態が承認されて以来、継続的な成長軌道を歩んできた。同時に、塩の形成は、医薬のいくつかの望ましくない物理化学的又は生物学的性質を改善する可能性がある。2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸に対して、物理化学的又は薬学的性質の点でより優れた性質を有する塩を開発することは非常に重要である。

30

【 0 0 0 8 】

同時に、臨床治療における固形医薬の結晶及びその安定性の重要性に鑑み、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸の薬学的に許容される塩の結晶多形を深く研究することは、産業生産に適し、且つ良好な生物学的活性を有する医薬の開発にとっても非常に重要である。

【 課題を解決するための手段 】

40

【 0 0 0 9 】

(発明の概要)

本開示は、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸の薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 1 0 】

いくつかの実施形態において、前記薬学的に許容される塩は、トロメタミン塩、アンモニウム塩、カリウム塩、アルギニン塩、ナトリウム塩、メグルミン塩、エタノールアミン塩、p - トルエンスルホン酸塩、酒石酸塩、硫酸塩、リンゴ酸塩及び塩酸塩から選択され

50

る。

【0011】

他のいくつかの実施形態において、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸とアルカリ分子 (カチオン) の化学比は 1 : 0 . 5 ~ 1 : 3 であり、 1 : 0 . 5 、 1 : 1 、 1 : 2 又は 1 : 3 を含む。

【0012】

いくつかの実施形態において、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸とアルカリ分子の化学比は 1 : 1 又は 1 : 2 である。

10

【0013】

他のいくつかの実施形態において、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸と酸分子 (酸ラジカル) の化学比は 1 : 0 . 5 ~ 1 : 3 であり、 1 : 0 . 5 、 1 : 1 、 1 : 2 又は 1 : 3 を含む。

【0014】

いくつかの実施形態において、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸と酸分子の化学比は 1 : 1 又は 1 : 2 である。

20

【0015】

本開示の別の態様は、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸及び酸で塩を形成するステップ、又は化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸及び塩基で塩を形成するステップを含む、上記の薬学的に許容される塩を調製する方法をさらに提供する。

30

【0016】

いくつかの実施形態において、塩形成反応に使用される溶媒は、メタノール、2 - ブタノン、酢酸エチル、1, 4 - ジオキサン、メチルイソブチルケトン、メチル tert - ブチルエーテル、ジクロロメタン、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、アセトン、アセトニトリル、トルエン、酢酸イソプロピル及び水のうちの少なくとも一つから選択される。

40

【0017】

他のいくつかの実施形態において、塩形成反応に使用される溶媒の体積 (μl) は、上記の化合物の質量 (mg) の 1 ~ 200 倍であってもよく、非限定的な実施形態において、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200 であってもよい。特定の実施形態において、本開示に記載の調製方法は、遠心分離、洗浄又は乾燥ステップをさらに含む。

【0018】

50

本開示の一態様は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが有意な特徴的なピークを有しない、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサソ - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキサソ - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸のトロメタミン塩の非晶質を提供する。

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態において、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサソ - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキサソ - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸のトロメタミン塩の非晶質の回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンは図 1 に示される通りである。

10

【 0 0 2 0 】

本開示の別の態様は、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサソ - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキサソ - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸のトロメタミン塩の A 型結晶をさらに提供する。

【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩の A 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、 6.850 、 13.789 、 16.148 、 22.138 において特徴的なピークを有する。

20

【 0 0 2 2 】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩の A 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、 6.850 、 9.982 、 13.789 、 16.148 、 22.138 において特徴的なピークを有する。

【 0 0 2 3 】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩の A 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、 6.850 、 9.982 、 12.697 、 13.789 、 15.763 、 16.148 、 18.016 、 19.016 、 22.138 において特徴的なピークを有する。

30

【 0 0 2 4 】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩の A 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、 6.850 、 8.051 、 9.982 、 12.697 、 13.789 、 14.704 、 14.990 、 15.763 、 16.148 、 18.016 、 19.016 、 20.109 、 22.138 、 25.712 、 27.909 において特徴的なピークを有する。

【 0 0 2 5 】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩の A 型結晶の回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンは図 2 に示される通りである。

【 0 0 2 6 】

本開示の別の態様は、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサソ - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキサソ - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸のトロメタミン塩の B 型結晶をさらに提供する。

40

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩の B 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、 8.144 、 10.511 、 12.290 、 20.632 、 21.699 において特徴的なピークを有する。

【 0 0 2 8 】

50

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩のB型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、 8.144 、 10.511 、 12.290 、 13.996 、 14.665 、 20.632 、 21.699 、 24.74 において特徴的なピークを有する。

【0029】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩のB型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、 8.144 、 10.511 、 12.290 、 13.996 、 14.665 、 15.607 、 16.520 、 18.883 、 20.632 、 21.699 、 23.741 、 24.743 、 26.055 、 27.035 において特徴的なピークを有する。

10

【0030】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩のB型結晶の回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンは図3に示される通りである。

【0031】

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

【0032】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩のC型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、 6.551 、 9.269 、 13.175 、 16.906 において特徴的なピークを有する。

20

【0033】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩のC型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、 6.551 、 9.269 、 13.175 、 14.802 、 15.864 、 16.906 、 18.776 、 20.430 、 25.496 において特徴的なピークを有する。

【0034】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩のC型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、 6.551 、 8.392 、 9.269 、 13.175 、 14.802 、 15.864 、 16.906 、 18.776 、 20.430 、 22.211 、 22.922 、 23.574 、 25.496 、 26.290 において特徴的なピークを有する。

30

【0035】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩のC型結晶の回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンは図4に示される通りである。

【0036】

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

40

【0037】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩のD型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、 5.281 、 10.292 、 13.322 、 21.390 において特徴的なピークを有する。

【0038】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩のD型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、 5.281 、 9.912 、 10.292 、 10.961 、 1

50

3 . 3 2 2、2 1 . 3 9 0、2 2 . 2 1 5、2 3 . 9 7 9、2 5 . 0 2 9、2 5 . 8 4 6
において特徴的なピークを有する。

【 0 0 3 9 】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩の D 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、5 . 2 8 1、9 . 9 1 2、1 0 . 2 9 2、1 0 . 9 6 1、1 1 . 6 1 3、1 3 . 3 2 2、1 5 . 3 5 1、1 8 . 2 8 3、1 9 . 2 1 4、2 1 . 3 9 0、2 2 . 2 1 5、2 3 . 4 7 1、2 3 . 9 7 9、2 5 . 0 2 9、2 5 . 8 4 6、2 7 . 9 1 8、3 0 . 1 2 1 において特徴的なピークを有する。

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩の D 型結晶の回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンは図 5 に示される通りである。 10

【 0 0 4 1 】

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

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩の E 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、6 . 8 2 1、1 0 . 0 3 5、1 2 . 6 5 3、1 3 . 7 2 7、1 4 . 7 8 7 において特徴的なピークを有する。 20

【 0 0 4 3 】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩の E 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、6 . 8 2 1、1 0 . 0 3 5、1 2 . 6 5 3、1 3 . 7 2 7、1 4 . 7 8 7、1 6 . 0 8 1、1 6 . 6 4 8、1 8 . 5 7 1、2 0 . 1 5 1、2 2 . 2 0 4 において特徴的なピークを有する。

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩の E 型結晶の回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンは図 6 に示される通りである。

【 0 0 4 5 】

本開示の別の態様は、(a) 化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸、トロメタミン及び溶媒を混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、(b) 結晶化させることを含む、上記の A、B、C、D 又は E 型結晶を調製する方法をさらに提供する。 30

【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態において、上記の A 型結晶を調製する方法は、(a) 化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸、トロメタミン及び溶媒 (1) を混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、(b) 結晶化させることを含み、前記溶媒 (1) はエタノール、酢酸エチル、メチル tert - ブチルエーテル又はテトラヒドロフラン、イソプロパノール、メタノール及び水のうちの一つ又は複数から選択される。 40

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態において、上記の B 型結晶を調製する方法は、(a) 化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボ 50

ン酸、トロメタミン及び10%水/アセトン溶媒を混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、(b)結晶化させることを含む。

【0048】

いくつかの実施形態において、上記のC型結晶を調製する方法は、(a)化合物2-(4-(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサソ-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキサソ-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸のトロメタミン塩のA型結晶をエタノール、アセトン、酢酸イソプロピル、ジオキサソ、トルエンのうちの一つ又は複数の溶媒と混合し、(b)結晶化させることを含む。

【0049】

いくつかの実施形態において、上記のD型結晶を調製する方法は、(a)化合物2-(4-(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサソ-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキサソ-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸、トロメタミンをメタノール、イソプロパノールのうちの一つ又は複数の溶媒と混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、(b)結晶化させることを含む。

【0050】

いくつかの実施形態において、上記のE型結晶を調製する方法は、(a)化合物2-(4-(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサソ-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキサソ-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸、トロメタミン及びアセトニトリル溶媒を混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、(b)結晶化させることを含む。

【0051】

本開示の別の態様は、化合物2-(4-(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサソ-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-((S)-オキサソ-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸のトロメタミン塩のF型結晶をさらに提供する。

【0052】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩のF型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、7.674、10.614、16.400、18.645において特徴的なピークを有する。

【0053】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩のF型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、6.777、7.674、10.614、11.594、14.408、14.882、16.400、18.645において特徴的なピークを有する。

【0054】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩のF型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、6.777、7.674、10.614、11.594、13.671、14.408、14.882、16.400、18.645、20.849、21.384、21.731、22.108、24.721、26.169、29.192において特徴的なピークを有する。

【0055】

いくつかの実施形態において、前記トロメタミン塩のF型結晶の回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンは図7に示される通りである。

【0056】

本開示の別の態様は、トロメタミン塩のF型結晶を調製する方法をさらに提供する。いくつかの実施形態において、トロメタミン塩のF型結晶を調製する方法は、(a)化合物

10

20

30

40

50

2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸のトロメタミン塩の A 型結晶を 80 / 0 % R H で 96 時間置くか、又は 167 で乾燥させるステップを含む。

【 0057 】

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

10

【 0058 】

いくつかの実施形態において、前記カリウム塩の 型結晶は、回折角 2 で表される粉末 X 線回折パターンが、9.564、11.515、14.683、19.607、20.391 において特徴的なピークを有する。

【 0059 】

いくつかの実施形態において、前記カリウム塩の 型結晶は、回折角 2 で表される粉末 X 線回折パターンが、9.564、11.515、14.683、16.058、18.859、19.607、20.391、22.592、23.320、25.176 において特徴的なピークを有する。

20

【 0060 】

いくつかの実施形態において、前記カリウム塩の 型結晶は、回折角 2 で表される粉末 X 線回折パターンが、9.564、11.515、14.683、16.058、17.033、18.859、19.607、20.391、21.064、22.592、23.320、24.449、25.176、25.933、27.080、27.708 において特徴的なピークを有する。

【 0061 】

いくつかの実施形態において、前記カリウム塩の 型結晶の回折角 2 で表される粉末 X 線回折パターンは図 8 に示される通りである。

【 0062 】

本開示は、カリウム塩の 型結晶を調製する方法をさらに提供する。いくつかの実施形態において、前記方法は、(a) 化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を溶媒 (2) と混合し、水酸化カリウム溶液を加え、(b) スラリー化させることを含み、前記溶媒 (2) は、酢酸エチル又はメチル tert - ブチルエーテルのうちの一つ又は複数から選択される。

30

【 0063 】

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

40

【 0064 】

いくつかの実施形態において、前記ナトリウム塩の I 型結晶は、回折角 2 で表される粉末 X 線回折パターンが、5.257、5.806、6.795、10.106、12.203、20.693 において特徴的なピークを有する。

【 0065 】

いくつかの実施形態において、前記ナトリウム塩の I 型結晶の回折角 2 で表される粉末 X 線回折パターンは図 9 に示される通りである。

【 0066 】

本開示は、ナトリウム塩の I 型結晶を調製する方法をさらに提供する。いくつかの実施

50

形態において、前記方法は、(a)化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を溶媒 (3) と混合し、水酸化ナトリウム溶液を加え、(b)スラリー化させることを含み、前記溶媒 (3) は、メタノール又は酢酸エチルのうちの一つ又は複数から選択される。

【 0 0 6 7 】

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

10

【 0 0 6 8 】

いくつかの実施形態において、前記ナトリウム塩の I I 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、 9.754 、 11.731 、 19.730 において特徴的なピークを有する。

【 0 0 6 9 】

いくつかの実施形態において、前記ナトリウム塩の I I 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、 5.574 、 9.754 、 11.731 、 14.856 、 16.091 、 19.730 、 22.670 において特徴的なピークを有する。

20

【 0 0 7 0 】

いくつかの実施形態において、前記ナトリウム塩の I I 型結晶の回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンは図 10 に示される通りである。

【 0 0 7 1 】

本開示は、ナトリウム塩の I I 型結晶を調製する方法をさらに提供する。いくつかの実施形態において、前記方法は、(a)化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を溶媒 (4) と混合し、水酸化ナトリウム溶液を加え、(b)結晶化させることを含み、前記溶媒 (4) は、アセトン又はアセトニトリルのうちの一つ又は複数から選択される。

30

【 0 0 7 2 】

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

【 0 0 7 3 】

いくつかの実施形態において、前記メグルミン塩の I 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、 5.498 、 11.013 、 14.626 、 17.942 において特徴的なピークを有する。

40

【 0 0 7 4 】

いくつかの実施形態において、前記メグルミン塩の I 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、 5.498 、 8.901 、 11.013 、 14.626 、 17.942 、 19.454 、 22.668 、 25.696 において特徴的なピークを有する。

【 0 0 7 5 】

いくつかの実施形態において、前記メグルミン塩の I 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、 5.498 、 8.314 、 8.901 、 11.013 、 11.891 、 12.810 、 14.626 、 15.683 、 15.931 、 17.942 、 18.748 、 19.454 、 20.393 、 21.419 、 22.234 、 22.668

50

、 23.391、24.739、25.696において特徴的なピークを有する。

【0076】

いくつかの実施形態において、前記メグルミン塩のI型結晶の回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンは図11に示される通りである。

【0077】

本開示は、メグルミン塩のI型結晶を調製する方法をさらに提供する。いくつかの実施形態において、前記方法は、(a)化合物2-(4-(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸をアセトニトリルと混合し、メグルミンを加え、(b)結晶化させることを含む。

10

【0078】

本開示の別の態様は、化合物2-(4-(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸のp-トルエンスルホン酸塩のI型結晶をさらに提供する。

【0079】

いくつかの実施形態において、前記p-トルエンスルホン酸塩のI型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、5.453、5.884、8.063、12.925、16.071、19.778において特徴的なピークを有する。

20

【0080】

いくつかの実施形態において、前記p-トルエンスルホン酸塩のI型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、5.453、5.884、8.063、12.925、13.825、15.399、16.071、18.231、19.778、21.917において特徴的なピークを有する。

【0081】

いくつかの実施形態において、前記p-トルエンスルホン酸塩のI型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、5.453、5.884、8.063、12.925、13.825、15.399、16.071、16.560、17.066、18.231、19.778、20.861、21.917、23.898、26.744において特徴的なピークを有する。

30

【0082】

いくつかの実施形態において、前記p-トルエンスルホン酸塩のI型結晶の回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンは図12に示される通りである。

【0083】

本開示は、p-トルエンスルホン酸塩のI型結晶を調製する方法をさらに提供する。いくつかの実施形態において、前記方法は、(a)化合物2-(4-(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸をアセトニトリルと混合し、p-トルエンスルホン酸を加え、(b)結晶化させることを含む。

40

【0084】

本開示の一態様は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが有意な特徴的なピークを有しない、化合物2-(4-(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸の酒石酸塩の非晶質を提供する。

【0085】

本開示の別の態様は、化合物2-(4-(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロ

50

フェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキサ - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸の酒石酸塩の I 型結晶をさらに提供する。

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態において、前記酒石酸塩の I 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、 12.810 、 18.824 、 21.890 、 24.472 において特徴的なピークを有する。

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態において、前記酒石酸塩の I 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、 12.810 、 14.448 、 15.604 、 18.824 、 20.410 、 21.890 、 24.472 において特徴的なピークを有する。 10

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態において、前記酒石酸塩の I 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、 9.342 、 10.132 、 10.858 、 11.272 、 12.810 、 14.448 、 15.604 、 18.824 、 20.410 、 21.890 、 24.472 、 27.880 において特徴的なピークを有する。

【 0 0 8 9 】

いくつかの実施形態において、前記酒石酸塩の I 型結晶の回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンは図 13 に示される通りである。

【 0 0 9 0 】

本開示は、酒石酸塩の I 型結晶を調製する方法をさらに提供する。いくつかの実施形態において、前記方法は、(a) 化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキサ - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸を溶媒 (5) と混合し、L - 酒石酸を加え、(b) 結晶化させることを含み、前記溶媒 (5) は、エタノール、酢酸エチル、メチル tert - ブチルエーテルのうちの一つ又は複数から選択される。 20

【 0 0 9 1 】

本開示の一態様は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが有意な特徴的なピークを有しない、化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキサ - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸のリンゴ酸塩の非晶質を提供する。 30

【 0 0 9 2 】

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

【 0 0 9 3 】

いくつかの実施形態において、前記リンゴ酸塩の II 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、 10.050 、 14.508 、 15.693 、 18.924 、 20.240 において特徴的なピークを有する。 40

【 0 0 9 4 】

いくつかの実施形態において、前記リンゴ酸塩の II 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、 10.050 、 10.818 、 11.213 、 12.871 、 14.508 、 15.693 、 18.924 、 20.240 、 21.829 、 24.396 において特徴的なピークを有する。

【 0 0 9 5 】

いくつかの実施形態において、前記リンゴ酸塩の II 型結晶は、回折角 2θ で表される粉末 X 線回折パターンが、 9.364 、 10.050 、 10.818 、 11.213 、 12.871 、 14.508 、 15.693 、 18.924 、 20.240 、 21.829 、 24.396 において特徴的なピークを有する。 50

・ 871、13・774、14・508、15・693、17・760、18・924、
20・240、21・829、24・396、26・200、27・936、28・18
8において特徴的なピークを有する。

【0096】

いくつかの実施形態において、前記リンゴ酸塩の型結晶の回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンは図14に示される通りである。

【0097】

本開示は、リンゴ酸塩の型結晶を調製する方法をさらに提供する。いくつかの実施形態において、前記方法は、(a)化合物2-(4-(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を溶媒(6)と混合し、リンゴ酸を加え、(b)結晶化させることを含み、前記溶媒(6)は、酢酸エチル又はメチルtert-ブチルエーテルのうちの一つ又は複数から選択される。

10

【0098】

本開示の一態様は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが有意な特徴的なピークを有しない、化合物2-(4-(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸の塩酸塩の非晶質をさらに提供する。

20

【0099】

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

【0100】

いくつかの実施形態において、前記塩酸塩のI型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、9・939、14・333、14・933、17・523、18・480、20・134において特徴的なピークを有する。

【0101】

いくつかの実施形態において、前記塩酸塩のI型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、9・939、13・123、13・649、14・333、14・933、16・616、17・523、18・480、19・378、20・134、20・988、26・399、26・970において特徴的なピークを有する。

30

【0102】

いくつかの実施形態において、前記塩酸塩のI型結晶は、回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンが、9・939、12・267、13・123、13・649、14・333、14・933、16・616、17・523、18・480、19・378、20・134、20・988、22・377、23・002、24・477、25・322、26・399、26・970、27・609、30・822、33・760において特徴的なピークを有する。

40

【0103】

いくつかの実施形態において、前記塩酸塩のI型結晶の回折角 2θ で表される粉末X線回折パターンは図15に示される通りである。

【0104】

本開示は、塩酸塩のI型結晶を調製する方法をさらに提供する。いくつかの実施形態において、前記方法は、(a)化合物2-(4-(S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸を水と混合し、塩酸を加え、(b)結晶化

50

させることを含む。

【0105】

本開示に記載の溶媒(1)、(2)、(3)、(4)、(5)及び(6)の使用体積(μl)は、上記の化合物の質量(mg)の1~200倍であってもよく、非限定的な実施形態において、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、200、又は任意の二つの数値の間の値である。

【0106】

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

【0107】

本開示は、上記の薬学的に許容される塩又はその結晶と、薬学的に許容される賦形剤から任意に選択される医薬補助剤とを含む医薬組成物をさらに提供する。

【0108】

本開示は、上記の薬学的に許容される塩又はその結晶、及び薬学的に許容される賦形剤を混合するステップを含む、医薬組成物の調製方法をさらに提供する。

【0109】

本開示は、GLP-1受容体に関連する疾患を治療又は予防するための医薬の調製における、上記の薬学的に許容される塩又はその結晶、又は上記の組成物の使用をさらに提供する。

【0110】

本開示は、糖尿病を治療又は予防するための医薬の調製における、上記の薬学的に許容される塩又はその結晶、又は上記の組成物の使用をさらに提供する。

【0111】

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

【0112】

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

潮解：十分な水分を吸収して液体を形成することであり、

極めて吸湿性が高い：吸湿性重量増加が15%以上であり、

吸湿性がある：吸湿性重量増加が15%未満2%以上であり、

わずかに吸湿性がある：吸湿性重量増加が2%未満0.2%以上であり、

吸湿性がない、又はほとんどない：吸湿性重量増加が0.2%未満である。

【0113】

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

【0114】

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

10

20

30

40

50

ある。

【0115】

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

【0116】

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

10

【0117】

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

【0118】

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

20

【0119】

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

【図面の簡単な説明】

【0120】

【図1】トロメタミン塩の非晶質のXRPDパターンである。

30

【図2】トロメタミン塩のA型結晶のXRPDパターンである。

【図3】トロメタミン塩のB型結晶のXRPDパターンである。

【図4】トロメタミン塩のC型結晶のXRPDパターンである。

【図5】トロメタミン塩のD型結晶のXRPDパターンである。

【図6】トロメタミン塩のE型結晶のXRPDパターンである。

【図7】トロメタミン塩のF型結晶のXRPDパターンである。

【図8】カリウム塩の型結晶のXRPDパターンである。

【図9】ナトリウム塩のI型結晶のXRPDパターンである。

【図10】ナトリウム塩のII型結晶のXRPDパターンである。

【図11】メグルミン塩のI型結晶のXRPDパターンである。

40

【図12】p-トルエンスルホン酸塩のI型結晶のXRPDパターンである。

【図13】酒石酸塩のI型結晶のXRPDパターンである。

【図14】リンゴ酸塩の型結晶のXRPDパターンである。

【図15】塩酸塩のI型結晶のXRPDパターンである。

【発明を実施するための形態】

【0121】

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

【0122】

50

本開示で使用される試薬は市販されている。

【0123】

本開示の実験で使用される機器の試験条件：

【0124】

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

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

パージガス：窒素ガス、窒素ガスパージ速度：50 mL/min

昇温速度：10.0 /min

温度範囲：25~350 又は 25~300

10

【0125】

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

機器モデル：BRUKER D8 Discover 粉末X線回折装置

放射線：単色Cu-K 線 ($\lambda = 1.5406$)

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

電圧：40 kV、電流：40 mA

【0126】

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

機器モデル：Mettler Toledo TGA2

パージガス：窒素ガス、窒素ガスパージ速度：50 mL/min

昇温速度：10.0 /min

温度範囲：30~350

20

【0127】

4、DVS：動的水蒸気吸着

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

【0128】

5、実施例における反応プロセスのモニタリングは薄層クロマトグラフィー (TLC) を採用し、反応に使用される展開剤、化合物の精製に使用されるカラムクロマトグラフィーの溶離剤の系と薄層クロマトグラフィーの展開剤の系は、A：ジクロロメタン/メタノール系、B：n-ヘキサン/酢酸エチル系を含む。薄層クロマトグラフィーシリカゲルプレートは煙台黄海 HSGF 254 又は青島 GF 254 シリカゲルプレートを使用し、薄層クロマトグラフィー (TLC) で使用されるシリカゲルプレートの仕様は0.15 mm~0.2 mmであり、製品の薄層クロマトグラフィー分離精製で使用される仕様は0.4 mm~0.5 mmである。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、一般に煙台黄海シリカゲル 200~300メッシュシリカゲルを担体として使用する。

30

【0129】

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

40

【0130】

NMRの測定はBruker AVANCE NEO 500 Mを使用し、測定溶媒は重水素化ジメチルスルホキシド (DMSO-d₆)、重水素化クロロホルム (CDCl₃)、重水素化メタノール (CD₃OD) であり、内部標準はテトラメチルシラン (TMS) である。

【0131】

MSの測定はAgilent 1200/1290 DAD-6110/6120 Quadrupole MS液体質量分析計 (メーカー：Agilent、MSモデル：6110/6120 Quadrupole MS) を使用する。waters ACQU

50

ity UPLC-QD/SQD (メーカー: waters、MSモデル: waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector) 。 THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (メーカー: THERMO、MSモデル: THERMO Q Exactive)

【0132】

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

10

【0133】

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

【実施例】

【0134】

実施例 1 : 化合物 A の調製と活性試験

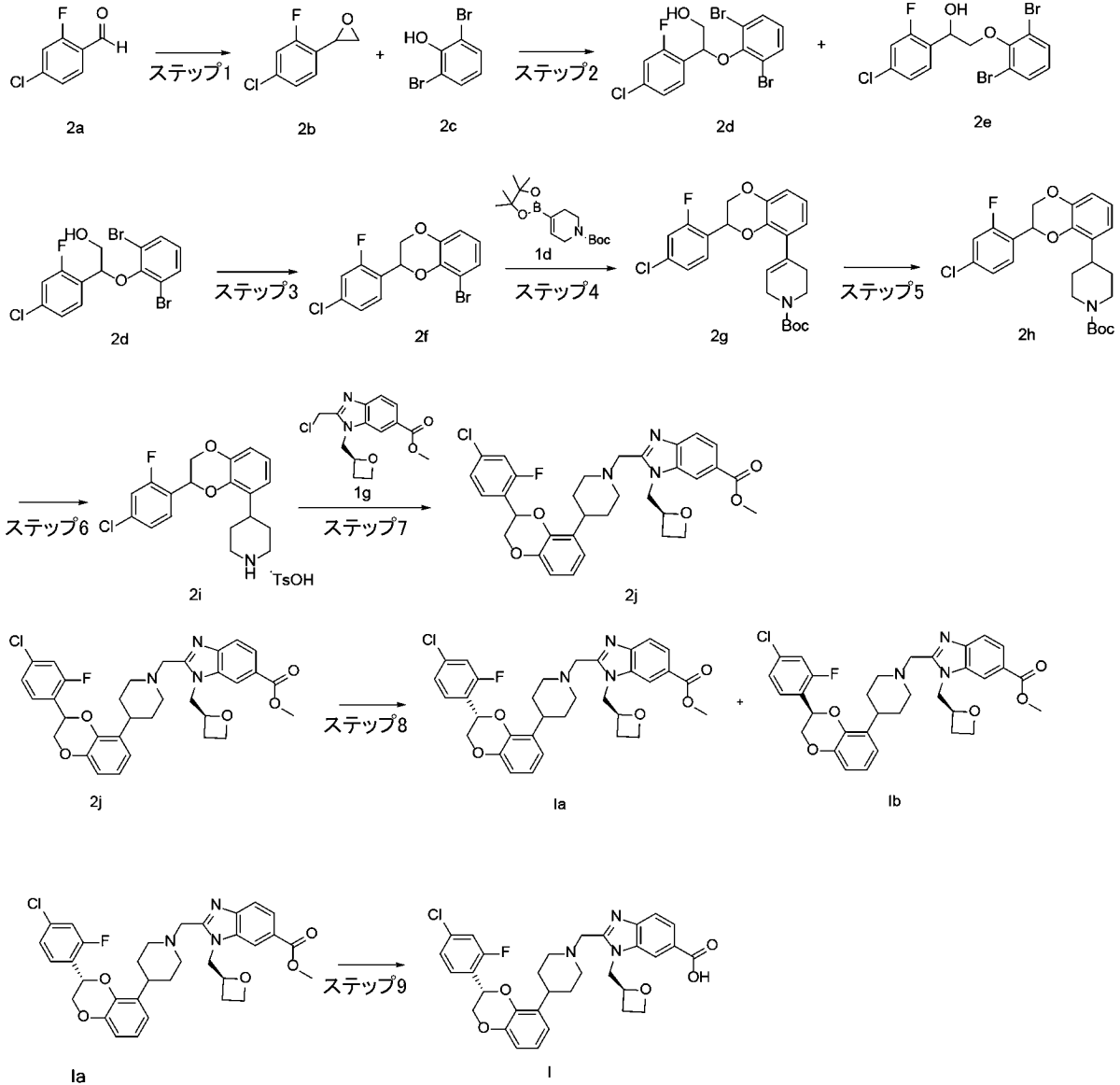
20

30

40

50

【化 2】



【 0 1 3 5 】

ステップ 1

2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) オキシラン 2 b

カリウム tert - ブトキシド (1 . 7 0 g 、 1 5 . 1 4 m m o l 、 A c c e l a C h e m b i o C o . , L t d .) をテトラヒドロフラン (3 0 m L) に加え、トリメチルスルホニウムヨード (3 . 0 9 g 、 1 5 . 1 4 m m o l 、 A d a m a s R e a g e n t C o . , L t d .) を氷浴下で加え、5 分間攪拌した。4 - クロロ - 2 - フルオロベンズアルデヒド 2 a (2 . 0 g 、 1 2 . 6 1 m m o l 、 A c c e l a C h e m b i o C o . , L t d .) を加え、ろ過し、酢酸エチル (8 0 m L) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 0 m L × 2) で洗浄し、飽和食塩水 (3 0 m L × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮して溶媒を除去し、得られた残留物を溶離系 B を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 2 b (6 5 0 m g 、 収率 : 2 9 . 9 %) を得た。

40

【 0 1 3 6 】

¹H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 0 5 - 7 . 1 3 (m , 3 H) , 4 . 0 1 - 4 . 1 5 (m , 1 H) , 3 . 1 7 (d d , 1 H) , 3 . 7 5 (d d , 1 H) 。

【 0 1 3 7 】

ステップ 2

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

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

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

10

【0138】

2 d MS m/z (ESI): 422.9 [M - 1]。

2 d ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.69 (t, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.00 (t, 1H), 5.59 (t, 1H), 5.02 (t, 1H), 3.98 - 4.03 (m, 1H), 3.81 - 3.90 (m, 1H)。

【0139】

20

2 e ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.64 (d, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.82 - 6.01 (m, 1H), 5.28 (t, 1H), 4.07 - 4.12 (m, 1H), 3.95 - 4.00 (m, 1H)。

【0140】

ステップ 3

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

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

30

【0141】

MS m/z (ESI): 343.1 [M - 1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 7.57 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.85 (t, 1H), 5.58 (dd, 1H), 4.51 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H)。

40

【0142】

ステップ 4

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

化合物 2 f (354 mg、1.03 mmol)、化合物 1 d (350 mg、1.13 mmol、Accela Chembio Co., Ltd.) を24 mL の1, 4 - ジ

50

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

【0143】

MS m/z (ESI) : 390.1 [M - 55]。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.39 (t, 1H), 7.19 - 7.23 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.83 - 6.89 (m, 2H), 6.77 - 6.81 (m, 1H), 5.76 - 5.91 (m, 1H), 5.32 - 5.46 (m, 1H), 5.41 (dd, 1H), 3.99 - 4.08 (m, 2H), 3.97 (dd, 1H), 3.43 - 3.69 (m, 2H), 2.40 - 2.63 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。 10

【0144】

ステップ5

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

化合物 2 g (220 mg、0.49 mmol) を酢酸エチル (10 mL) 及び 1, 2 - ジクロロベンゼン (0.5 mL、TCI (SHANGHAI) Development Co., Ltd.) に溶解させ、10%パラジウム炭素 (50 mg、0.47 mmol) を加え、室温で、1気圧の水素ガス下で1時間水素化し、ろ過し、減圧濃縮して溶媒を除去し、得られた残留物を溶離系 B を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 2 h (178 mg、収率：80.5%) を得た。 20

【0145】

MS m/z (ESI) : 392.1 [M - 55]。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.40 (t, 1H), 7.21 - 7.24 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.82 - 6.88 (m, 1H), 6.76 - 6.81 (m, 2H), 5.35 - 5.45 (m, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.09 - 4.33 (m, 2H), 3.96 (dd, 1H), 2.99 - 3.11 (m, 1H), 2.67 - 2.90 (m, 2H), 1.72 - 1.91 (m, 2H), 1.58 - 1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。 30

【0146】

ステップ6

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

化合物 2 h (178 mg、0.40 mmol) を酢酸エチル (5 mL) に溶解させ、p - トルエンスルホン酸一水和物 (189 mg、0.99 mmol) を加え、60 で2時間攪拌した。室温まで冷却させ、減圧濃縮して粗標題生成物 2 i (206 mg) を得、生成物を精製せずに次のステップの反応に直接に使用した。 40

【0147】

MS m/z (ESI) : 348.1 [M + 1]。

【0148】

ステップ7

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

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

【0149】

MS m/z (ESI) : 606.2 [M+1]。

【0150】

ステップ 8

メチル 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボキシレート I a 10

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

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

【0151】

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

単一配置化合物 (より長い保持時間 I b) : MS m/z (ESI) : 606.0 [M+1]

; キラル HPLC 分析 : 保持時間 16.422 分。

【0152】

ステップ 9

2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキセタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸 I 30

I a (415 mg、0.68 mmol) を 36 mL のアセトニトリル及び水 (V : V = 6 : 1) の混合溶媒に溶解させ、水酸化リチウム一水和物 (145 mg、3.46 mmol) を加え、40 で18時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却させ、クエン酸水溶液 (1 M) で pH を 5 ~ 6 に調節し、酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出し、有機相を減圧濃縮した後、高速液体クロマトグラフィー (Gilson 281、クロマトグラフィーカラム : Boston Phlex C18 150 x 30 mm、5 μm ; 移動相 1 : 水 (10 mmol / L の炭酸水素アンモニウムを含む) ; 移動相 2 : アセトニトリル ; 15 分間勾配 : 30% ~ 50%、流速 : 30 mL / min) により精製して、標題生成物 A (310 mg、収率 : 76.46%) を得た。 40

【0153】

MS m/z (ESI) : 592.2 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) 12.42 - 12.97 (brs, 1H), 8.20 - 8.28 (m, 1H), 7.74 - 7.83 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55 - 7.58 (m, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 1H), 7.38 - 7.44 (m, 1H), 6.70 - 6.90 (m, 3H), 5.40 - 7.49 (m, 1H), 5.01 - 50

5.13 (m, 1H), 4.72 - 4.84 (m, 1H), 4.59 - 4.67 (m, 1H), 4.39 - 4.51 (m, 2H), 4.31 - 4.38 (m, 1H), 4.04 - 4.13 (m, 1H), 3.86 - 3.95 (m, 1H), 3.71 - 3.79 (m, 1H), 2.91 - 3.01 (m, 1H), 2.77 - 2.88 (m, 2H), 2.61 - 2.72 (m, 1H), 2.33 - 2.44 (m, 1H), 2.07 - 2.25 (m, 2H), 1.73 - 1.81 (m, 1H), 1.63 - 1.73 (m, 2H), 1.54 - 1.63 (m, 1H)。

【0154】

試験例1、GLP-1受容体作動活性の評価

10

【0155】

一、試験の目的

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

20

【0156】

二、実験方法

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

30

【0157】

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

40

【0158】

三、データ分析

Microsoft Excel、Graphpad Prism 5を使用してデータを処理・分析した。化合物のEC₅₀値を得、結果は表1に示される。

【0159】

50

【表 1】

化合物	EC ₅₀ (nM)	Emax %
A	0.74	103.02

【0160】

実施例 2：化合物 A のトロメタミン塩の非晶質

15 mg の化合物 A を秤量し、0.3 mL の水を加えて攪拌し、3.38 mg のトロメタミンを加え、50 ~ 5 で 0.8 K/min で昇温と降温を 3 サイクル実行し、遠心分離し、上清をゆっくりと揮発させて固体を得た。粉末 X 線回折検出の結果、当該生成物はトロメタミン塩の非晶質であり、XRPD パターンは図 1 に示された。

10

【0161】

実施例 3：化合物 A のトロメタミン塩の A 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、200 μ l のエタノールを加え、攪拌し、2.23 mg のトロメタミン固体を加え、攪拌し、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出による XRPD パターンは図 2 に示され、その特徴的なピーク位置は表 2 に示され、これをトロメタミン塩の A 型結晶と定義した。DSC パターンは、吸熱ピークが 163.02、174.83 であることを示した。TGA パターンは、30 ~ 190 で重量減少が 2.38 % であることを示した。

20

【0162】

【表 2】

ピーク番号	2 θ 値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	6.850	12.89457	100
2	8.051	10.97333	4.1
3	9.982	8.85433	9.7
4	12.697	6.96639	7.6
5	13.789	6.41715	27.4
6	14.704	6.01968	2.6
7	14.990	5.90531	2.9
8	15.763	5.61761	9.1
9	16.148	5.48451	12.8
10	18.016	4.91975	6.9
11	19.016	4.66326	6.9
12	20.109	4.41207	3.2
13	22.138	4.01217	13.9
14	23.868	3.72507	3.8
15	25.712	3.46204	4.6
16	27.909	3.19426	5.7
17	28.988	3.07781	3.5
18	31.535	2.83478	4.2
19	35.145	2.55140	2.7

30

40

【0163】

実施例 4：化合物 A のトロメタミン塩の A 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、200 μ l の酢酸エチルを加え、攪拌し、2.23 mg のトロメタミン固体を加え、攪拌し、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出の結果、当該生成物はトロメタミン塩の A 型結晶であった。

【0164】

50

実施例 5：化合物 A のトロメタミン塩の A 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、200 μ l のメチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE) を加え、攪拌し、2.23 mg のトロメタミン固体を加え、攪拌し、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出の結果、当該生成物はトロメタミン塩の A 型結晶であった。

【0165】

実施例 6：化合物 A のトロメタミン塩の A 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、テトラヒドロフラン / メチル *tert*-ブチルエーテル (THF : MTBE = 1 : 2) の混合溶液 200 μ l を加え、攪拌し、2.23 mg のトロメタミン固体を加え、攪拌し、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出の結果、当該生成物はトロメタミン塩の A 型結晶であった。

10

【0166】

実施例 7：化合物 A のトロメタミン塩の A 型結晶の調製

150 mg の化合物 A を秤量し、3 mL の無水エタノールを加え、75 まで加熱させ、トロメタミン (33.7 mg、5 mL の無水エタノールに溶解) の濁った溶液を滴加し、透明になるまで溶解させ、少量の A 型結晶の種結晶 (実施例 3 の方法を参照して調製) を加え、攪拌して結晶化させ、室温まで冷却させ、攪拌し、ろ過し、乾燥させた。粉末 X 線回折検出の結果、当該生成物はトロメタミン塩の A 型結晶であった。

【0167】

実施例 8：化合物 A のトロメタミン塩の B 型結晶の調製

15 mg の化合物 A を秤量し、0.4 mL の 10% 水 - アセトンを加え、攪拌し、3.38 mg のトロメタミンを加え、透明になるまで溶解させ、4 に置き、攪拌して析出させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出による XRPD パターンは図 3 に示され、その特徴的なピーク位置は表 3 に示され、これをトロメタミン塩の B 型結晶と定義した。DSC パターンは、吸熱ピークが 128.76、160.93 であることを示した。TGA パターンは、30 ~ 140 で重量減少が 3.39% であることを示した。

20

【0168】

【表 3】

ピーク番号	2 θ 値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	8.144	10.84814	100
2	10.511	8.40946	9.2
3	12.290	7.19601	46.5
4	13.996	6.32238	7.9
5	14.665	6.03564	6.4
6	15.607	5.67317	4.9
7	16.520	5.36188	4.2
8	18.883	4.69583	3.9
9	20.632	4.30140	21.9
10	21.699	4.09225	20.7
11	23.741	3.74475	2.6
12	24.743	3.59538	5.5
13	26.055	3.41725	5.4
14	27.035	3.29553	1.4

30

40

【0169】

実施例 9：化合物 A のトロメタミン塩の C 型結晶の調製

50 mg の化合物のトロメタミン塩の A 型結晶試料を 1 mL のメチル *tert*-ブチル

50

エーテルに秤量し、懸濁液を室温で72時間攪拌し、ろ過し、ケーキを収集し、真空乾燥させて固体を得た。粉末X線回折検出によるXRPDパターンは図4に示され、その特徴的なピーク位置は表4に示され、これをトロメタミン塩のC型結晶と定義した。DSCパターンは、吸熱ピークが158.9であることを示した。TGAパターンは、30~150で重量減少が5.50%であることを示した。

【0170】

【表4】

ピーク番号	2θ値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	6.551	13.48213	100.0
2	8.392	10.52791	12.1
3	9.269	9.53396	53.4
4	13.175	6.71450	58.2
5	14.802	5.98007	27.8
6	15.864	5.58188	20.8
7	16.906	5.24026	42.6
8	18.776	4.72233	39.7
9	20.430	4.34365	38.0
10	22.211	3.99915	12.8
11	22.922	3.87669	16.0
12	23.574	3.77095	10.6
13	25.496	3.49088	19.9
14	26.290	3.38714	9.9
15	26.770	3.32756	5.9
16	28.208	3.16109	4.7
17	29.846	2.99124	7.1
18	31.404	2.84630	5.2

10

20

【0171】

実施例10：化合物Aのトロメタミン塩のC型結晶の調製

50mgの化合物Aのトロメタミン塩のA型結晶を秤量し、1mlのトルエンを加え、懸濁液を室温で72時間攪拌し、ろ過し、ケーキを収集し、真空乾燥させて固体を得た。粉末X線回折検出の結果、当該生成物はトロメタミン塩のC型結晶であった。

【0172】

実施例11：化合物Aのトロメタミン塩のD型結晶の調製

15mgの化合物Aを秤量し、0.3mLのメタノールを加えて攪拌し、3.38mgのトロメタミンを加え、50~5で0.8K/minで昇温と降温を3サイクル実行し、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末X線回折検出によるXRPDパターンは図5に示され、その特徴的なピーク位置は表5に示され、これをトロメタミン塩のD型結晶と定義した。

【0173】

30

40

50

【表 5】

ピーク番号	2θ値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	5.281	16.72183	54.0
2	9.912	8.91689	35.8
3	10.292	8.58779	60.4
4	10.961	8.06570	29.8
5	11.613	7.61366	17.0
6	13.322	6.64067	100.0
7	15.351	5.76743	17.7
8	17.586	5.03916	7.6
9	18.283	4.84857	17.7
10	19.214	4.61564	18.0
11	19.890	4.46030	5.8
12	21.390	4.15078	58.6
13	22.215	3.99846	32.3
14	23.471	3.78721	8.4
15	23.979	3.70818	28.7
16	25.029	3.55493	21.1
17	25.846	3.44438	24.3
18	26.741	3.33110	7.4
19	27.232	3.27207	6.6
20	27.918	3.19320	11.2
21	29.536	3.02186	5.9
22	30.121	2.96451	13.0
23	30.550	2.92385	7.1
24	32.240	2.77436	0.7

10

20

【0174】

30

実施例 12：化合物 A のトロメタミン塩の D 型結晶の調製

1.5 g の化合物 A を 18 mL のイソプロパノールに秤量し、75℃まで加熱させ、トロメタミン水溶液（308 mg、0.77 mL の水に溶解）を滴加し、6 mL のイソプロパノール、12 mL のメタノールを加え、75℃で30分間攪拌し、固体を析出させ、ゆっくりと冷却させ、室温で16時間攪拌し、氷浴下で30分間攪拌し、ろ過し、ケーキコアを収集し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出の結果、当該生成物はトロメタミン塩の D 型結晶であった。

【0175】

実施例 13：化合物 A のトロメタミン塩の E 型結晶の調製

60 mg の化合物 A を秤量し、1 mL のアセトニトリルを加え、15.7 mg のトロメタミン固体を加え、攪拌して結晶化させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出による XRPD パターンは図 6 に示され、その特徴的なピーク位置は表 6 に示され、これをトロメタミン塩の E 型結晶と定義した。DSC パターンは、吸熱ピークが 127.83℃、160.76℃であることを示した。TGA パターンは、30～190℃で重量減少が 2.13%であることを示した。

40

【0176】

50

【表 6】

ピーク番号	2θ値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	6.821	12.94824	100.0
2	10.035	8.80744	12.2
3	12.653	6.99062	12.2
4	13.727	6.44565	24.0
5	14.787	5.98596	13.1
6	16.081	5.50705	11.2
7	16.648	5.32081	11.5
8	18.571	4.77389	9.9
9	19.451	4.56002	7.0
10	20.151	4.40308	11.1
11	20.736	4.28024	4.0
12	22.204	4.00035	10.8
13	25.386	3.50570	1.9
14	27.774	3.20945	5.8
15	29.941	2.98196	4.7

10

20

【0177】

実施例 14：化合物 A のトロメタミン塩の F 型結晶の調製

化合物 A のトロメタミン塩の A 型結晶試料を 80 / 0 % RH で 96 時間置くか、又は 167 で乾燥させた。粉末 X 線回折検出による XRPD パターンは図 7 に示され、その特徴的なピーク位置は表 7 に示され、これをトロメタミン塩の F 型結晶と定義した。DSC パターンは、吸熱ピークが 159.88、175.93 であることを示した。TGA パターンは、30 ~ 180 で重量減少が 2.91% であることを示した。

【0178】

【表 7】

ピーク番号	2θ値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	6.777	13.03260	15.1
2	7.674	11.51123	100.0
3	10.614	8.32815	27.1
4	11.594	7.62626	13.1
5	13.671	6.47190	5.5
6	14.408	6.14261	9.7
7	14.882	5.94792	18.4
8	16.400	5.40078	38.0
9	18.645	4.75531	69.7
10	20.849	4.25720	8.1
11	21.384	4.15185	7.6
12	21.731	4.08646	8.9
13	22.108	4.01748	8.0
14	23.021	3.86018	1.7
15	24.721	3.59845	7.3
16	26.169	3.40251	7.7
17	29.192	3.05676	7.9

30

40

50

【 0 1 7 9 】

実施例 15：化合物 A のアミン塩の非晶質の調製

15 mg の化合物 A を秤量し、0.3 mL のアセトンを加えて攪拌し、2 M アンモニア水溶液 28 μ L を加え、50 ~ 5 で 0.8 K/min で昇温と降温を 3 サイクル実行し、遠心分離し、上清をゆっくりと揮発させて固体を得た。粉末 X 線回折検出の結果、粉末 X 線回折パターンには有意な特徴的なピークがなく、当該生成物はアミン塩の非晶質であった。

【 0 1 8 0 】

実施例 16：化合物 A のカリウム塩の非晶質の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、テトラヒドロフラン / tert - ブチルジメチルエーテル (THF : MTBE = 1 : 2) の混合溶液 200 μ L を加え、さらに 2 M の水酸化カリウム水溶液 9.3 μ L を加え、室温でスラリー化させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出の結果、粉末 X 線回折パターンには有意な特徴的なピークがなく、当該生成物はカリウム塩の非晶質であった。

【 0 1 8 1 】

実施例 17：化合物 A のカリウム塩の 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、200 μ L の酢酸エチルを加え、さらに 2 M の水酸化カリウム水溶液 9.3 μ L を加え、室温でスラリー化させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出の結果、当該生成物はカリウム塩の 型結晶であり、XRPD パターンは図 8 に示され、その特徴的なピーク位置は表 8 に示された。DSC パターンは、吸熱ピークが 87.46、159.28、230.06 であることを示した。TGA パターンは、30 ~ 150 で重量減少が 5.17% であることを示した。

【 0 1 8 2 】

【表 8】

ピーク番号	2 θ 値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	9.564	9.23983	100.0
2	11.515	7.67827	65.3
3	14.683	6.02808	36.4
4	16.058	5.51498	26.4
5	17.033	5.20130	14.1
6	17.945	4.93920	4.7
7	18.859	4.70181	17.9
8	19.607	4.52406	59.2
9	20.391	4.35171	40.2
10	21.064	4.21428	11.3
11	22.592	3.93261	28.9
12	23.320	3.81134	16.1
13	24.449	3.63787	12.9
14	25.176	3.53444	19.8
15	25.933	3.43297	13.6
16	27.080	3.29008	12.7
17	27.708	3.21692	13.3

【 0 1 8 3 】

実施例 18：化合物 A のカリウム塩の 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、200 μ L のメチル tert - ブチルエーテルを加え、さらに 2 M の水酸化カリウム水溶液 9.3 μ L を加え、室温でスラリー化させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出の結果、当該生成物はカリウム塩の 型結

晶であった。

【0184】

実施例19：化合物Aのアルギニン塩の非晶質の調製

15 mgの化合物Aを秤量し、0.3 mLのメタノールを加えて攪拌し、9.72 mgのアルギニンを加え、50 ~ 5 で0.8 K/minで昇温と降温を3サイクル実行し、遠心分離し、上清をゆっくりと揮発させて固体を得た。粉末X線回折検出の結果、粉末X線回折パターンには有意な特徴的なピークがなく、当該生成物はアルギニン塩の非晶質であった。

【0185】

実施例20：化合物Aのナトリウム塩の非晶質の調製

10 mgの化合物Aを秤量し、200 µLのメチルtert-ブチルエーテルを加え、さらに2 M水酸化ナトリウム水溶液9.3 µLを加え、室温でスラリー化させ、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末X線回折検出の結果、粉末X線回折パターンには有意な特徴的なピークがなく、当該生成物はナトリウム塩の非晶質であった。

【0186】

実施例21：化合物Aのナトリウム塩のI型結晶の調製

15 mgの化合物Aを秤量し、0.3 mLのメタノールを加え、2 M水酸化ナトリウム水溶液28 µLを加え、攪拌して溶解させ、50 ~ 5 で0.8 K/minで昇温と降温を3サイクル実行し、乾燥させて固体を得た。粉末X線回折検出によるXRPDパターンは図9に示され、その特徴的なピーク位置は表9に示され、これをナトリウム塩のI型結晶と定義した。DSCパターンは、吸熱ピークが77.63、157.96、181.45、232.77であることを示した。TGAパターンは、30 ~ 150 で重量減少が3.05%であることを示した。

【0187】

【表9】

ピーク番号	2θ値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	5.257	16.79552	100.0
2	5.806	15.20931	94.7
3	6.795	12.99734	57.6
4	10.106	8.74583	63.2
5	12.203	7.24689	54.3
6	20.693	4.28891	59.0

【0188】

実施例22：化合物Aのナトリウム塩のI型結晶の調製

10 mgの化合物Aを秤量し、200 µLの酢酸エチルを加え、さらに2 M水酸化ナトリウム水溶液9.3 µLを加え、透明になるまで溶解させない場合、室温で一晩攪拌し、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末X線回折検出の結果、当該生成物はナトリウム塩のI型結晶であった。

【0189】

実施例23：化合物Aのナトリウム塩のII型結晶の調製

15 mgの化合物Aを秤量し、0.3 mLのアセトンを加え、2 M水酸化ナトリウム水溶液28 µLを加え、攪拌して溶解させ、50 ~ 5 で0.8 K/minで昇温と降温を3サイクル実行し、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末X線回折検出によるXRPDパターンは図10に示され、その特徴的なピーク位置は表10に示され、これをナトリウム塩のII型結晶と定義した。DSCパターンは、吸熱ピークが118.67、235.34であることを示した。TGAパターンは、30 ~ 150 で重量減少が2.85%であることを示した。

【0190】

10

20

30

40

50

【表 10】

ピーク番号	2θ 値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	5.574	15.84162	65.2
2	9.754	9.06033	100.0
3	11.731	7.53794	85.6
4	14.856	5.95832	12.4
5	16.091	5.50357	12.0
6	19.730	4.49609	82.6
7	22.670	3.91923	5.7

10

【0191】

実施例 24：化合物 A のナトリウム塩の I I 型結晶の調製

15 mg の化合物 A を秤量し、0.3 mL のアセトニトリルを加え、攪拌しても溶解させない場合、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 14 μL を加え、溶解させ、50 ~ 5 で 0.8 K/min で昇温と降温を 3 サイクル実行し、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出の結果、当該生成物はナトリウム塩の I I 型結晶であった。

【0192】

実施例 25：化合物 A のメグルミン塩の非晶質の調製

15 mg の化合物 A を秤量し、0.3 mL のメタノールを加えて攪拌し、11.0 mg のメグルミンを加え、50 ~ 5 で 0.8 K/min で昇温と降温を 3 サイクル実行し、遠心分離し、上清をゆっくりと揮発させて固体を得た。粉末 X 線回折検出の結果、粉末 X 線回折パターンには有意な特徴的なピークがなく、当該生成物はメグルミン塩の非晶質であった。

20

【0193】

実施例 26：化合物 A のメグルミン塩の I 型結晶の調製

15 mg の化合物 A を秤量し、0.3 mL のアセトニトリルを加えて攪拌し、5.5 mg のメグルミンを加え、50 ~ 5 で 0.8 K/min で昇温と降温を 3 サイクル実行し、遠心分離し、上清をゆっくりと揮発させて固体を得た。粉末 X 線回折検出による X R P D パターンは図 11 に示され、その特徴的なピーク位置は表 11 に示され、これをメグルミン塩の I 型結晶と定義した。D S C パターンは、吸熱ピークが 60.00、104.48 であることを示した。T G A パターンは、30 ~ 110 で重量減少が 0.18 % であることを示した。

30

【0194】

40

50

【表 1 1】

ピーク番号	2θ値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	5.498	16.06202	100.0
2	8.314	10.62603	6.1
3	8.901	9.92698	11.4
4	11.013	8.02776	23.2
5	11.891	7.43643	6.3
6	12.810	6.90505	7.4
7	14.626	6.05172	22.3
8	15.683	5.64601	6.7
9	15.931	5.55878	9.0
10	17.942	4.93981	20.1
11	18.748	4.72941	4.5
12	19.454	4.55917	12.9
13	20.393	4.35126	9.6
14	21.419	4.14519	8.3
15	22.234	3.99506	7.5
16	22.668	3.91953	13.7
17	23.391	3.79994	8.0
18	23.936	3.71469	2.8
19	24.739	3.59590	7.5
20	25.696	3.46406	11.9
21	26.682	3.33824	4.7
22	33.209	2.69554	7.0

10

20

【0195】

実施例 27：化合物 A のエタノールアミン塩の非晶質の調製

15 mg の化合物 A を秤量し、0.3 mL のメタノールを加えて攪拌し、2 M エタノールアミン水溶液 28 μL を加え、50 ~ 5 で 0.8 K/min で昇温と降温を 3 サイクル実行し、遠心分離し、上清をゆっくりと揮発させて固体を得た。粉末 X 線回折検出の結果、粉末 X 線回折パターンには有意な特徴的なピークがなく、当該生成物はエタノールアミン塩の非晶質であった。

30

【0196】

実施例 28：化合物 A の p - トルエンスルホン酸塩の I 型結晶の調製

15 mg の化合物 A を秤量し、0.3 mL のアセトニトリルを加え、攪拌しても溶解させない場合、9.61 mg の p - トルエンスルホン酸を加え、溶解させ、50 ~ 5 で 0.8 K/min で昇温と降温を 3 サイクル実行し、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出による XRPD パターンは図 12 に示され、その特徴的なピーク位置は表 12 に示され、これを p - トルエンスルホン酸塩の I 型結晶と定義した。DSC パターンは、吸熱ピークが 191.14 であることを示した。TGA パターンは、30 ~ 150 で重量減少が 0.93% であることを示した。

40

【0197】

50

【表 1 2】

ピーク番号	2θ値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	5.453	16.19243	97.8
2	5.884	15.00779	66.0
3	8.063	10.95652	67.8
4	12.925	6.84366	61.8
5	13.825	6.40024	41.8
6	15.399	5.74960	45.5
7	16.071	5.51041	59.5
8	16.560	5.34900	39.4
9	17.066	5.19150	25.2
10	18.231	4.86231	47.5
11	19.778	4.48533	100.0
12	20.861	4.25472	33.0
13	21.917	4.05212	54.6
14	23.898	3.72055	31.2
15	24.467	3.63525	12.8
16	26.744	3.33064	36.5
17	28.136	3.16898	22.4

10

20

【0198】

実施例 29：化合物 A の酒石酸塩の I 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、200 μL のエタノールを加え、透明になるまで溶解させない場合、さらに 2 M の L - 酒石酸水溶液 9.3 μL を加え、攪拌し、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出の結果、XRPD パターンは図 13 に示され、その特徴的なピーク位置は表 13 に示され、これを酒石酸塩の I 型結晶と定義した。DSC パターンは、吸熱ピークが 115.94、138.28 であることを示した。TGA パターンは、30 ~ 110 で重量減少が 2.60% であることを示した。

30

【0199】

【表 1 3】

ピーク番号	2θ値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	9.342	9.45908	12.3
2	10.132	8.72312	12.8
3	10.858	8.14155	13.7
4	11.272	7.84361	15.1
5	12.810	6.90483	44.8
6	14.448	6.12567	29.5
7	15.604	5.67430	28.0
8	18.824	4.71037	100.0
9	20.410	4.34785	29.1
10	21.890	4.05711	36.9
11	24.472	3.63456	39.4
12	27.880	3.19747	15.9

40

【0200】

実施例 30：化合物 A の酒石酸塩の I 型結晶の調製

50

10 mg の化合物 A を秤量し、200 μ L の酢酸エチルを加え、さらに 2 M の L - 酒石酸水溶液 9.3 μ L を加え、攪拌し、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出の結果、当該生成物は酒石酸塩の I 型結晶であった。

【0201】

実施例 31：化合物 A の酒石酸塩の I 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、200 μ L のメチル tert - ブチルエーテルを加え、さらに 2 M の L - 酒石酸水溶液 9.3 μ L を加え、攪拌し、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出の結果、当該生成物は酒石酸塩の I 型結晶であった。

【0202】

実施例 32：化合物 A の硫酸塩の非晶質の調製

15 mg の化合物 A を秤量し、0.3 mL のアセトニトリルを加えて攪拌し、2 M の硫酸 28 μ L を加え、50 ~ 5 で 0.8 K/min で昇温と降温を 3 サイクル実行し、遠心分離し、上清をゆっくりと揮発させて固体を得た。粉末 X 線回折検出の結果、粉末 X 線回折パターンには有意な特徴的なピークがなく、当該生成物は硫酸塩の非晶質であった。

10

【0203】

実施例 33：化合物 A のリンゴ酸塩の 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、200 μ L の酢酸エチルを加え、透明になるまで溶解させない場合、さらに 2 M の L - リンゴ酸水溶液 9.3 μ L を加え、攪拌し、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出の結果、XRPD パターンは図 14 に示され、その特徴的なピーク位置は表 15 に示され、これをリンゴ酸塩の 型結晶と定義した。DSC パターンは、吸熱ピークが 56.15、98.97、126.79 であることを示した。TGA パターンは、30 ~ 130 で重量減少が 1.75% であることを示した。

20

【0204】

【表 14】

ピーク番号	2 θ 値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	9.364	9.43652	10.9
2	10.050	8.79438	48.7
3	10.818	8.17138	36.2
4	11.213	7.88494	38.3
5	12.871	6.87232	27.2
6	13.774	6.42394	17.4
7	14.508	6.10037	46.1
8	15.693	5.64245	46.3
9	17.760	4.99004	11.9
10	18.924	4.68576	100.0
11	20.240	4.38383	53.9
12	21.829	4.06820	39.9
13	24.396	3.64574	18.5
14	25.100	3.54504	4.8
15	26.200	3.39860	12.3
16	27.936	3.19122	12.1
17	28.188	3.16326	10.4
18	30.508	2.92776	4.8
19	30.983	2.88400	5.6

30

40

【0205】

50

実施例 34 : 化合物 A のリンゴ酸塩の I 型結晶の調製

10 mg の化合物 A を秤量し、200 μ L の MTBE を加え、さらに 2 M の L - リンゴ酸水溶液 9.3 μ L を加え、攪拌し、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出の結果、当該生成物はリンゴ酸塩の I 型結晶であった。

【0206】

実施例 35 : 化合物 A の塩酸塩の I 型結晶の調製

100 mg の化合物 A を秤量し、0.12 M の塩酸水溶液 1545 μ L を加え、懸濁液を室温で一晩攪拌し、遠心分離し、乾燥させて固体を得た。粉末 X 線回折検出による XRPD パターンは図 15 に示され、その特徴的なピーク位置は表 15 に示され、これを塩酸塩の I 型結晶と定義した。DSC パターンは、吸熱ピークが 163.16 であることを示した。TGA パターンは、30 ~ 170 で重量減少が 2.50 % であることを示した。

10

【0207】

【表 15】

ピーク番号	2 θ 値 [° 又は度]	d [Å]	相対強度%
1	9.939	8.89213	72.0
2	12.267	7.20959	16.9
3	13.123	6.74112	32.2
4	13.649	6.48262	33.9
5	14.333	6.17479	74.2
6	14.933	5.92798	93.6
7	16.616	5.33109	30.7
8	17.523	5.05706	90.9
9	18.480	4.79725	100.0
10	19.378	4.57689	39.7
11	20.134	4.40665	60.8
12	20.988	4.22925	34.1
13	22.377	3.96978	24.6
14	23.002	3.86339	30.5
15	24.477	3.63378	29.8
16	25.322	3.51441	30.5
17	26.399	3.37349	58.0
18	26.970	3.30335	47.7
19	27.609	3.22828	17.3
20	30.822	2.89865	23.3
21	32.119	2.78450	6.4
22	33.760	2.65286	17.7
23	25.541	2.52388	7.1

20

30

【0208】

試験例 2 : 化合物 A の塩の結晶の吸湿性研究

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

40

【0209】

50

【表 1 6】

試験試料	0.0%RH~80.0%RH	結晶
トロメタミン塩のA型結晶	5.02%	不変
トロメタミン塩のD型結晶	2.45%	不変
トロメタミン塩のE型結晶	7.27%	不変
酒石酸塩のI型結晶	1.44%	不変
リンゴ酸塩のα型結晶	2.45%	不変

10

【0210】

試験例3：化合物Aの塩の結晶の安定性研究

化合物Aの塩型試料を開口で広げて置き、それぞれ光照(4500Lux)、高温(40、60)、高湿(RH75%、RH92.5%)条件下での試料の安定性を考察し、サンプリング期間は30日間であった。

【0211】

【表 1 7】

トロメタミン塩のA型結晶の安定性データ

条件	時間 (日)	純度%	結晶
開始	0	99.5	トロメタミン塩のA型結晶
光照 (4500Lux)	7	98.9	不変
	14	97.6	不変
	30	90.8	不変
40℃	7	96.1	不変
	14	91.7	不変
	30	87.4	不変
60℃	7	93.5	不変
	14	88.6	不変
75%RH	7	99.4	不変
	14	99.4	不変
	30	99.3	不変
92.5%RH	7	99.3	不変
	14	99.0	不変
	30	98.6	不変

20

30

40

【0212】

50

【表 18】

トロメタミン塩のD型結晶の安定性データ

条件	時間 (日)	純度%	結晶
開始	0	99.7	トロメタミン塩のD型結晶
光照 (4500Lux)	7	99.6	不変
	14	99.6	不変
	30	99.6	不変
40℃	7	99.5	不変
	14	99.3	不変
	30	99.3	不変
60℃	7	99.4	不変
	14	99.1	不変
	30	99.0	不変
75%RH	7	99.7	不変
	14	99.6	不変
	30	99.6	不変
92.5%RH	7	99.5	不変
	14	99.4	不変
	30	99.0	不変

10

20

【0213】

【表 19】

トロメタミン塩のE型結晶の安定性データ

条件	時間 (日)	純度%	結晶
開始	0	98.3	トロメタミン塩のE型結晶
光照 (4500Lux)	7	98.1	不変
	14	97.9	不変
	30	95.5	不変
40℃	7	96.0	不変
	14	93.6	不変
	30	85.0	不変
60℃	7	94.8	不変
	30	81.8	非晶質
75%RH	7	98.3	不変
	14	98.4	不変
	30	98.3	不変
92.5%RH	7	98.2	不変
	14	98.2	不変
	30	98.1	非晶質

30

40

50

【 0 2 1 4 】

【 表 2 0 】

塩酸塩の I 型結晶の安定性データ

条件	時間 (日)	純度%	結晶
開始	0	98.0	塩酸塩の I 型結晶
光照 (4500 Lux)	5	97.9	不変
	10	98.1	不変
	30	98.0	不変
40℃	5	98.0	不変
	10	98.1	不変
	30	97.8	不変
60℃	5	97.6	不変
	10	97.7	不変
	30	97.7	不変
75%RH	5	98.1	不変
	10	98.0	不変
	30	98.1	不変
92.5%RH	5	98.1	不変
	10	97.4	不変
	30	96.9	不変

10

20

30

40

50

【 0 2 1 5 】

【表 2 1】

リンゴ酸塩の α 型結晶の安定性データ

条件	時間 (日)	純度%	結晶
開始	0	99.0	リンゴ酸塩の α 型結晶
光照 (4500Lux)	5	98.9	不変
	10	98.8	不変
	30	98.7	不変
40℃	5	98.7	不変
	10	98.6	不変
	30	97.2	不変
60℃	5	97.9	不変
	10	97.7	不変
	30	97.2	不変
75%RH	5	98.9	不変
	10	98.9	不変
	30	98.7	不変
92.5%RH	5	99.0	不変
	10	98.9	不変
	30	98.8	不変

10

20

30

40

50

【0216】

【表 2 2】

酒石酸塩の I 型結晶の安定性データ

条件	時間 (日)	純度%	結晶
開始	0	98.8	酒石酸塩の I 型結晶
光照 (4500Lux)	5	98.7	不変
	10	98.6	不変
	30	98.3	不変
40℃	5	98.4	不変
	10	98.1	不変
	30	97.6	不変
60℃	5	97.9	不変
	10	97.2	不変
	30	96.4	不変
75%RH	5	98.6	不変
	10	98.6	不変
	30	98.4	不変
92.5%RH	5	98.7	不変
	10	98.6	不変
	30	98.3	不変

10

20

【0217】

結論：トロメタミン塩の D 型結晶、塩酸塩の I 型結晶、リンゴ酸塩の 型結晶及び酒石酸塩の I 型結晶は、影響因子の条件下に 30 日間置いた場合に物理的及び化学的安定性が良好であり、トロメタミン塩の A 型結晶の物理的性質は安定であり、トロメタミン塩の E 型結晶は高温高湿条件下での物理的安定性がわずかに悪く、トロメタミン塩の A 型結晶及び E 型結晶は高温条件下での化学的安定性がわずかに悪かったが、いずれも後期の創薬の基本的な安定性要件を満たすことができた。

30

【0218】

試験例 4：化合物 A の塩の結晶の長期 / 加速安定性

塩型試料をアルミホイル袋に密封し、25 / 60%RH 及び 40 / 75%RH の条件下にそれぞれ置き、安定性を調べた。

【0219】

40

50

【表 2 3】

	配置条件	純度%				結晶
		開始	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	
トロメタミン塩のA型結晶	25℃/60%RH	99.8	99.7	99.8	99.8	不変
	40℃/75%RH		99.6	99.6	99.6	不変
トロメタミン塩のD型結晶	25℃/60%RH	99.7	99.7	/	99.7	不変
	40℃/75%RH		99.5	/	99.1	不変
トロメタミン塩のE型結晶	25℃/60%RH	98.3	98.2	98.3	98.1	不変
	40℃/75%RH		97.7	97.7	97.2	不変
塩酸塩のI型結晶	25℃/60%RH	98.0	98.1	97.9	/	不変
	40℃/75%RH		97.8	97.8	/	不変
リンゴ酸塩のα型結晶	25℃/60%RH	99.0	98.8	/	98.7	不変
	40℃/75%RH		98.3	/	97.1	不変
酒石酸塩のI型結晶	25℃/60%RH	98.8	98.4	/	98.2	不変
	40℃/75%RH		97.4	/	96.4	不変

10

20

30

40

【0220】

結論：長期/加速安定性実験により、トロメタミン塩のA型結晶、D型結晶及び塩酸塩のI型結晶は長期加速条件下での物理的及び化学的安定性が良好であり、トロメタミン塩のE型結晶及び酒石酸塩のI型結晶は長期加速条件下での物理的及び化学的安定性が良好であった。

50

【 面 】

【 1 】

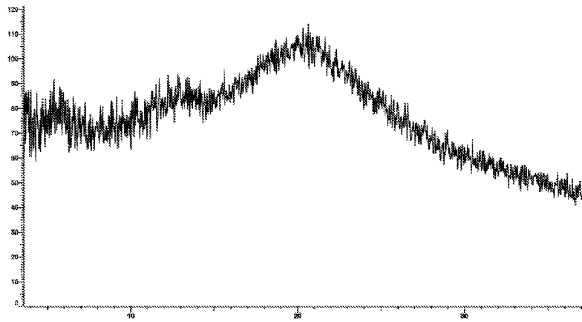


图 1

【 2 】

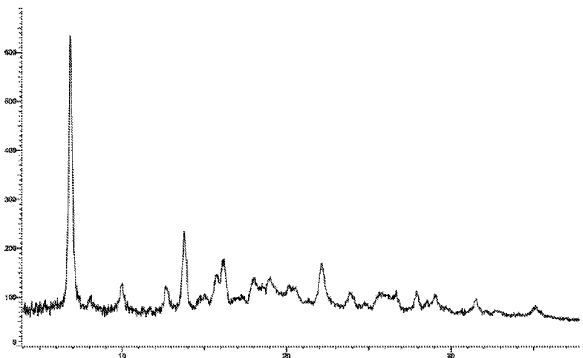


图 2

10

【 3 】

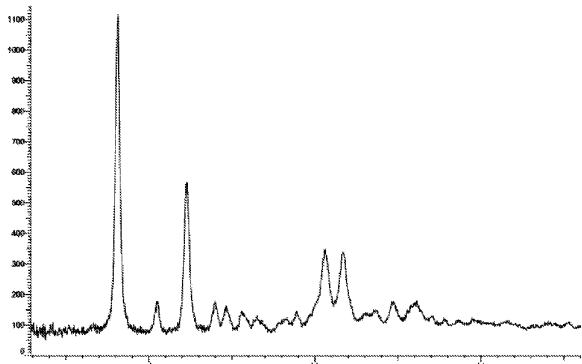


图 3

【 4 】

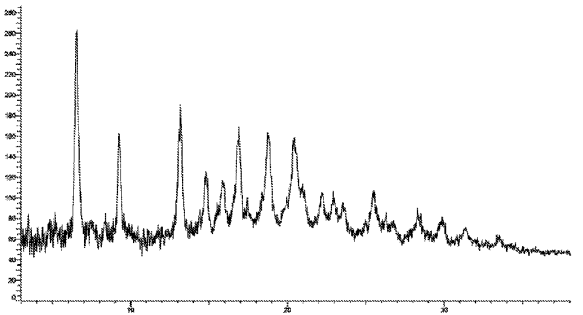


图 4

20

30

40

50

【 5 】

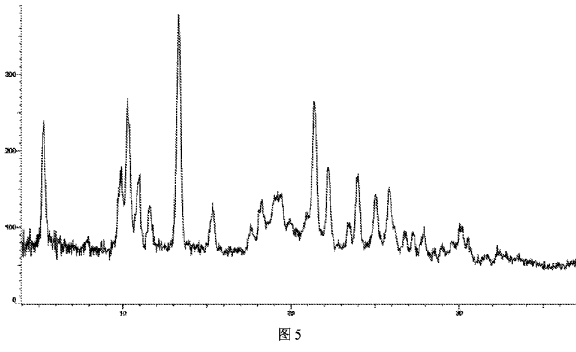


图5

【 6 】

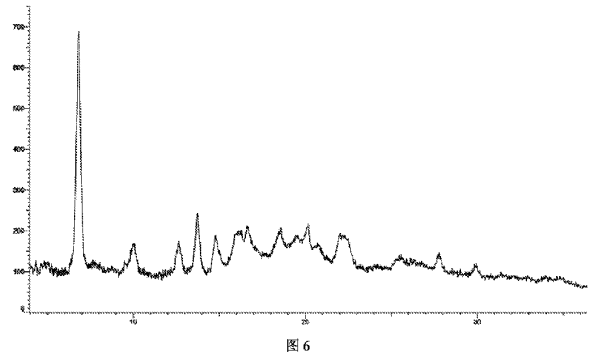


图6

10

【 7 】

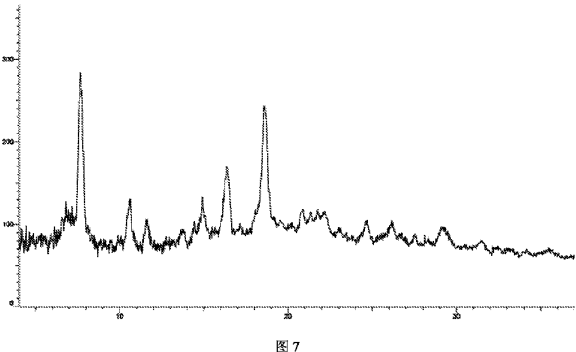


图7

【 8 】

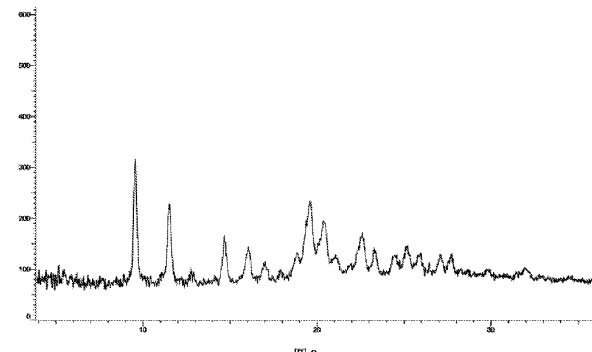


图8

20

【 9 】

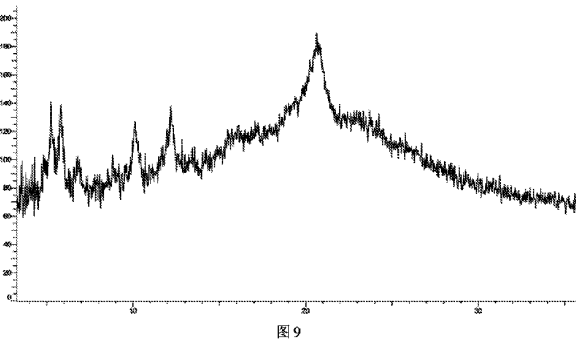


图9

【 10 】

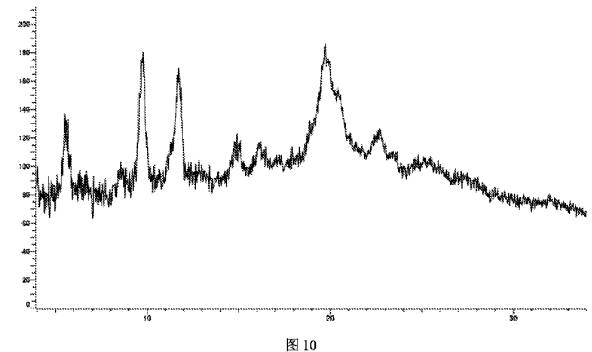


图10

30

40

50

【 1 1 】

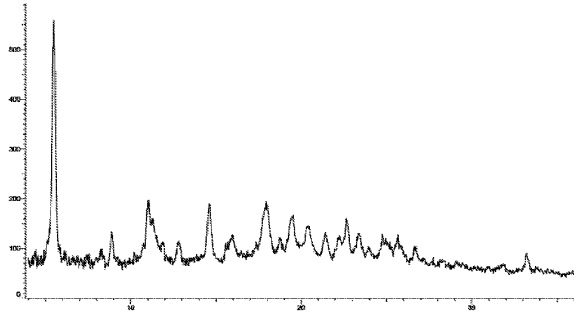


图 11

【 1 2 】

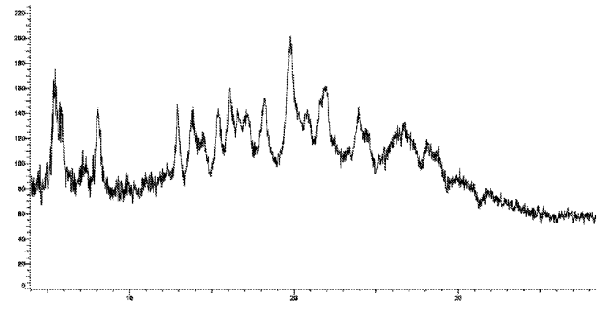


图 12

10

【 1 3 】

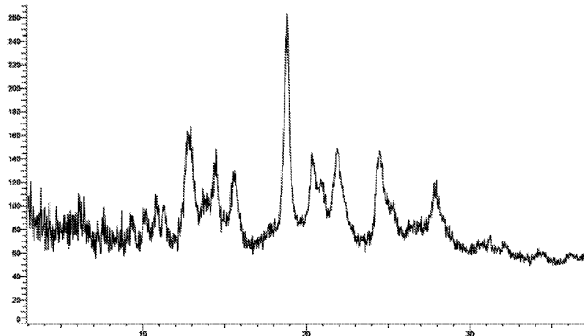


图 13

【 1 4 】

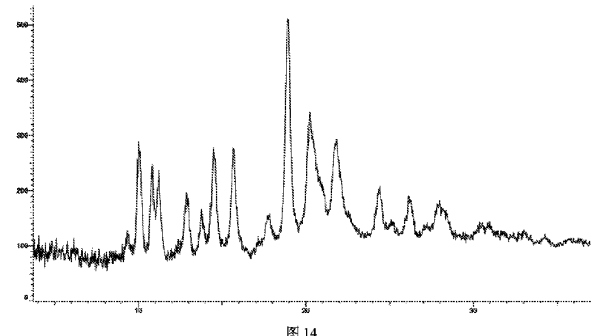


图 14

20

【 1 5 】

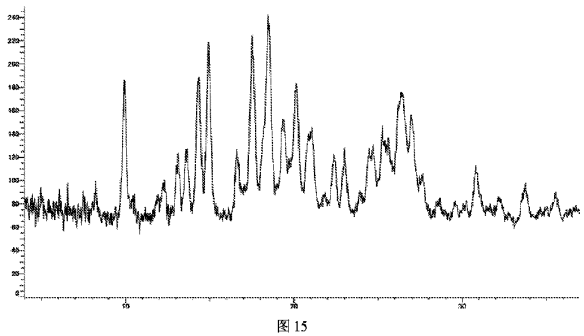


图 15

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和6年6月27日(2024.6.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

薬学的に許容される塩が、トロメタミン塩、アンモニウム塩、カリウム塩、アルギニン塩、ナトリウム塩、メグルミン塩、エタノールアミン塩、p-トルエンスルホン酸塩、酒石酸塩、硫酸塩、リンゴ酸塩及び塩酸塩から選択される、化合物2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b] [1, 4] ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸の薬学的に許容される塩。

【請求項2】

化合物2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b] [1, 4] ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸とアルカリ分子又は酸分子の化学比は1:0.5~1:3であり、好ましくは、1:0.5、1:1、1:2又は1:3であり、最も好ましくは、1:1又は1:2である、請求項1に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項3】

化合物2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b] [1, 4] ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸及び酸で塩を形成するステップ、又は化合物2-((4-((S)-3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b] [1, 4] ジオキサン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-1-(((S)-オキセタン-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボン酸及びアルカリで塩を形成するステップを含む、請求項1又は2に記載の薬学的に許容される塩を調製する方法。

【請求項4】

塩形成反応に使用される溶媒は、メタノール、2-ブタノン、酢酸エチル、1,4-ジオキサン、メチルイソブチルケトン、メチルtert-ブチルエーテル、ジクロロメタン、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、アセトン、アセトニトリル、トルエン、酢酸イソプロピル及び水のうちの少なくとも一つから選択される、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

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

(1) 回折角 2θ で表される前記A型結晶の粉末X線回折パターンが6.850、9.982、13.789、16.148、22.138において特徴的なピークを有し、好ましくは、6.850、9.982、12.697、13.789、15.763、16.148、18.016、19.016、22.138において特徴的なピークを有し、より好ましくは、6.850、8.051、9.982、12.697、13.789、1

10

20

30

40

50

4.704、14.990、15.763、16.148、18.016、19.016、20.109、22.138、25.712、27.909において特徴的なピークを有し、

(2) 回折角 2θ で表される前記B型結晶の粉末X線回折パターンが8.144、10.511、12.290、20.632、21.699において特徴的なピークを有し、好ましくは、8.144、10.511、12.290、13.996、14.665、20.632、21.699、24.743において特徴的なピークを有し、より好ましくは、8.144、10.511、12.290、13.996、14.665、15.607、16.520、18.883、20.632、21.699、23.741、24.743、26.055、27.035において特徴的なピークを有し、

(3) 回折角 2θ で表される前記C型結晶の粉末X線回折パターンが6.551、9.269、13.175、16.906において特徴的なピークを有し、好ましくは、6.551、9.269、13.175、14.802、15.864、16.906、18.776、20.430、25.496において特徴的なピークを有し、より好ましくは、6.551、8.392、9.269、13.175、14.802、15.864、16.906、18.776、20.430、22.211、22.922、23.574、25.496、26.290において特徴的なピークを有し、

(4) 回折角 2θ で表される前記D型結晶の粉末X線回折パターンが5.281、10.292、13.322、21.390において特徴的なピークを有し、好ましくは、5.281、9.912、10.292、10.961、13.322、21.390、22.215、23.979、25.029、25.846において特徴的なピークを有し、より好ましくは、5.281、9.912、10.292、10.961、11.613、13.322、15.351、18.283、19.214、21.390、22.215、23.471、23.979、25.029、25.846、27.918、30.121において特徴的なピークを有し、

(5) 回折角 2θ で表される前記E型結晶の粉末X線回折パターンが6.821、10.035、12.653、13.727、14.787において特徴的なピークを有し、好ましくは、6.821、10.035、12.653、13.727、14.787、16.081、16.648、18.571、20.151、22.204において特徴的なピークを有し、

(6) 回折角 2θ で表される前記F型結晶の粉末X線回折パターンが7.674、10.614、16.400、18.645において特徴的なピークを有し、好ましくは、6.777、7.674、10.614、11.594、14.408、14.882、16.400、18.645において特徴的なピークを有し、より好ましくは、6.777、7.674、10.614、11.594、13.671、14.408、14.882、16.400、18.645、20.849、21.384、21.731、22.108、24.721、26.169、29.192において特徴的なピークを有する、

化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサソ - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキサタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸のトロメタミン塩の A、B、C、D、E 又は F 型結晶。

【請求項 6】

(a) 化合物 2 - ((4 - ((S) - 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキサソ - 5 - イル) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - (((S) - オキサタン - 2 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボン酸、トロメタミン及び溶媒を混合し、攪拌又は加熱して溶解させ、(b) 結晶化させることを含む、請求項 5 に記載の A、B、C、D 又は E 型結晶を調製する方法。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の薬学的に許容される塩の結晶であって、

10

20

30

40

50

ここで、

(1) 回折角 2θ で表される前記カリウム塩のⅠ型結晶の粉末X線回折パターンが 9.564 、 11.515 、 14.683 、 19.607 、 20.391 において特徴的なピークを有し、好ましくは、 9.564 、 11.515 、 14.683 、 16.058 、 18.859 、 19.607 、 20.391 、 22.592 、 23.320 、 25.176 において特徴的なピークを有し、より好ましくは、 9.564 、 11.515 、 14.683 、 16.058 、 17.033 、 18.859 、 19.607 、 20.391 、 21.064 、 22.592 、 23.320 、 24.449 、 25.176 、 25.933 、 27.080 、 27.708 において特徴的なピークを有し、

(2) 回折角 2θ で表される前記ナトリウム塩のⅠ型結晶の粉末X線回折パターンが 5.257 、 5.806 、 6.795 、 10.106 、 12.203 、 20.693 において特徴的なピークを有し、

(3) 回折角 2θ で表される前記ナトリウム塩のⅠⅠ型結晶の粉末X線回折パターンが 9.754 、 11.731 、 19.730 において特徴的なピークを有し、より好ましくは、 5.574 、 9.754 、 11.731 、 14.856 、 16.091 、 19.730 、 22.670 において特徴的なピークを有し、

(4) 回折角 2θ で表される前記メグルミン塩のⅠ型結晶の粉末X線回折パターンが 5.498 、 11.013 、 14.626 、 17.942 において特徴的なピークを有し、好ましくは、 5.498 、 8.901 、 11.013 、 14.626 、 17.942 、 19.454 、 22.668 、 25.696 において特徴的なピークを有し、より好ましくは、 5.498 、 8.314 、 8.901 、 11.013 、 11.891 、 12.810 、 14.626 、 15.683 、 15.931 、 17.942 、 18.748 、 19.454 、 20.393 、 21.419 、 22.234 、 22.668 、 23.391 、 24.739 、 25.696 において特徴的なピークを有し、

(5) 回折角 2θ で表される前記 p - トルエンスルホン酸塩のⅠ型結晶の粉末X線回折パターンが 5.453 、 5.884 、 8.063 、 12.925 、 16.071 、 19.778 において特徴的なピークを有し、好ましくは、 5.453 、 5.884 、 8.063 、 12.925 、 13.825 、 15.399 、 16.071 、 18.231 、 19.778 、 21.917 において特徴的なピークを有し、より好ましくは、 5.453 、 5.884 、 8.063 、 12.925 、 13.825 、 15.399 、 16.071 、 16.560 、 17.066 、 18.231 、 19.778 、 20.861 、 21.917 、 23.898 、 26.744 において特徴的なピークを有し、

(6) 回折角 2θ で表される前記酒石酸塩のⅠ型結晶の粉末X線回折パターンが 12.810 、 18.824 、 21.890 、 24.472 において特徴的なピークを有し、好ましくは、 12.810 、 14.448 、 15.604 、 18.824 、 20.410 、 21.890 、 24.472 において特徴的なピークを有し、より好ましくは、 9.342 、 10.132 、 10.858 、 11.272 、 12.810 、 14.448 、 15.604 、 18.824 、 20.410 、 21.890 、 24.472 、 27.880 において特徴的なピークを有し、

(7) 回折角 2θ で表される前記リンゴ酸塩のⅠ型結晶の粉末X線回折パターンが 10.050 、 14.508 、 15.693 、 18.924 、 20.240 において特徴的なピークを有し、好ましくは、 10.050 、 10.818 、 11.213 、 12.871 、 14.508 、 15.693 、 18.924 、 20.240 、 21.829 、 24.396 において特徴的なピークを有し、より好ましくは、 9.364 、 10.050 、 10.818 、 11.213 、 12.871 、 13.774 、 14.508 、 15.693 、 17.760 、 18.924 、 20.240 、 21.829 、 24.396 、 26.200 、 27.936 、 28.188 において特徴的なピークを有し、

(8) 回折角 2θ で表される前記塩酸塩のⅠ型結晶の粉末X線回折パターンが 9.939 、 14.333 、 14.933 、 17.523 、 18.480 、 20.134 において特徴的なピークを有し、好ましくは、 9.939 、 13.123 、 13.649 、 14.3

10

20

30

40

50

33、14.933、16.616、17.523、18.480、19.378、20.134、20.988、26.399、26.970において特徴的なピークを有し、より好ましくは、9.939、12.267、13.123、13.649、14.333、14.933、16.616、17.523、18.480、19.378、20.134、20.988、22.377、23.002、24.477、25.322、26.399、26.970、27.609、30.822、33.760において特徴的なピークを有する、請求項1に記載の薬学的に許容される塩の結晶。

【請求項8】

前記2 値の誤差範囲が ± 0.2 であることを特徴とする、請求項5又は7に記載の結晶。

10

【請求項9】

請求項1又は2に記載の薬学的に許容される塩、又は請求項5又は7に記載の結晶、及び任意選択の薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項10】

請求項5又は7に記載の結晶、及び、薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項11】

請求項5又は7に記載の結晶を薬学的に許容される賦形剤と混合するステップを含む、医薬組成物の調製方法。

【請求項12】

GLP-1受容体に関連する疾患を治療又は予防するための医薬の調製における、請求項5又は7に記載の結晶の使用。

20

【請求項13】

糖尿病を治療又は予防するための医薬の調製における、請求項5又は7に記載の結晶の使用。

30

40

50

【 國際調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2022/141418
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D405/14(2006.01)i; C07D413/14(2006.01)i;A61K 31/497(2006.01)i;A61P 3/10(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D, A61K, A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, CNPAT, CNKI, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN); 恒瑞, GLP-1, 受体, 激动剂, 氧杂环丁烷, 哌啶, 二氧杂环己烷, 糖尿病, 晶体, 晶型, receptor, agonist, oxetane, piperidine, dioxane, diabetes, crystal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 113227068 A (SHANGHAI QILU RUIGE PHARMACEUTICAL R & D CO., LTD.) 06 August 2021 (2021-08-06) description, pages 3-11, 20-21, and 54-202	1-24
A	CN 112533674 A (PFIZER INC.) 19 March 2021 (2021-03-19) description, pages 1-4 and 11-15	1-24
A	WO 2021249492 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 16 December 2021 (2021-12-16) description, pages 2-3 and 24-37	1-24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 04 February 2023		Date of mailing of the international search report 16 February 2023
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/141418

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	113227068	A	06 August 2021	SG	11202105241	YA	29 June 2021
				CU	20210042	A7	13 January 2022
				TW	202039458	A	01 November 2020
				BR	112021009877	A2	17 August 2021
				AU	2019382642	A1	10 June 2021
				JP	2022508203	A	19 January 2022
				WO	2020103815	A1	28 May 2020
				CR	20210341	A	25 November 2021
				US	2022024901	A1	27 January 2022
				KR	20210106447	A	30 August 2021
				US	2020283424	A1	10 September 2020
				US	10844049	B2	24 November 2020
				PH	12021551165	A1	25 October 2021
				MA	54555	A	29 September 2021
				IL	283322	A	29 July 2021
				EP	3883928	A1	29 September 2021
				EP	3883928	A4	29 June 2022
				CA	3120499	A1	28 May 2020
				PE	20211871	A1	21 September 2021
				EA	202191432	A1	14 October 2021
CO	2021008089	A2	09 September 2021				
CL	2021001332	A1	05 November 2021				
CN	112533674	A	19 March 2021	US	2021163455	A1	03 June 2021
				SG	11202011465	QA	30 December 2020
				EP	3806955	A1	21 April 2021
				CO	2020015305	A2	08 March 2021
				IL	279300	A	31 January 2021
				CU	20200099	A7	06 August 2021
				PH	12020552069	A1	31 May 2021
				KR	20210019529	A	22 February 2021
				UA	124371	C2	01 September 2021
				US	2019382387	A1	19 December 2019
				US	10683281	B2	16 June 2020
				CR	20200612	A	20 January 2021
				US	2019382388	A1	19 December 2019
				US	10676465	B2	09 June 2020
				JP	6916968	B1	11 August 2021
				JP	2021521265	A	26 August 2021
				RU	2769715	C1	05 April 2022
				US	2019382384	A1	19 December 2019
				US	10934279	B2	02 March 2021
				ECSP	20078651	A	29 January 2021
AU	2019285491	A1	17 December 2020				
AU	2019285491	B2	11 November 2021				
NI	202000091	A	23 March 2021				
WO	2019239319	A1	19 December 2019				
BR	112020024470	A2	02 March 2021				
UY	38261	A	31 January 2020				
MA	52882	A	21 April 2021				
CL	2020003222	A1	30 April 2021				

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/141418

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		TW 202015679 A	01 May 2020
		TWI 707683 B	21 October 2020
		CA 3045644 A1	13 December 2019
		PE 20211601 A1	18 August 2021
WO 2021249492 A1	16 December 2021	None	

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/141418

A. 主题的分类 C07D405/14(2006.01)i; C07D413/14(2006.01)i;A61K 31/497(2006.01)i;A61P 3/10(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D, A61K, A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) WPI, CNPAT, CNKI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN); 恒瑞, GLP-1, 受体, 激动剂, 氧杂环丁烷, 哌啶, 二氧杂环己烷, 糖尿病, 晶体, 晶型, receptor, agonist, oxetane, piperidine, dioxane, diabetes, crystal		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 113227068 A (上海齐鲁锐格医药研发有限公司) 2021年8月6日 (2021 - 08 - 06) 说明书第3-11, 20-21, 54-202页	1-24
A	CN 112533674 A (辉瑞公司) 2021年3月19日 (2021 - 03 - 19) 说明书第1-4, 11-15页	1-24
A	WO 2021249492 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2021年12月16日 (2021 - 12 - 16) 说明书第2-3, 24-37页	1-24
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "D" 申请人在国际申请中引证的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2023年2月4日	国际检索报告邮寄日期 2023年2月16日	
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 郭晓赞 电话号码 (+86) 010-53962336	

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/141418

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	113227068	A	2021年8月6日	SG	11202105241	YA	2021年6月29日
				CU	20210042	A7	2022年1月13日
				TW	202039458	A	2020年11月1日
				BR	112021009877	A2	2021年8月17日
				AU	2019382642	A1	2021年6月10日
				JP	2022508203	A	2022年1月19日
				WO	2020103815	A1	2020年5月28日
				CR	20210341	A	2021年11月25日
				US	2022024901	A1	2022年1月27日
				KR	20210106447	A	2021年8月30日
				US	2020283424	A1	2020年9月10日
				US	10844049	B2	2020年11月24日
				PH	12021551165	A1	2021年10月25日
				MA	54555	A	2021年9月29日
				IL	283322	A	2021年7月29日
				EP	3883928	A1	2021年9月29日
				EP	3883928	A4	2022年6月29日
				CA	3120499	A1	2020年5月28日
				PE	20211871	A1	2021年9月21日
				EA	202191432	A1	2021年10月14日
CO	2021008089	A2	2021年9月9日				
CL	2021001332	A1	2021年11月5日				
CN	112533674	A	2021年3月19日	US	2021163455	A1	2021年6月3日
				SG	11202011465	QA	2020年12月30日
				EP	3806955	A1	2021年4月21日
				CO	2020015305	A2	2021年3月8日
				IL	279300	A	2021年1月31日
				CU	20200099	A7	2021年8月6日
				PH	12020552069	A1	2021年5月31日
				KR	20210019529	A	2021年2月22日
				UA	124371	C2	2021年9月1日
				US	2019382387	A1	2019年12月19日
				US	10683281	B2	2020年6月16日
				CR	20200612	A	2021年1月20日
				US	2019382388	A1	2019年12月19日
				US	10676465	B2	2020年6月9日
				JP	6916968	B1	2021年8月11日
				JP	2021521265	A	2021年8月26日
				RU	2769715	C1	2022年4月5日
				US	2019382384	A1	2019年12月19日
				US	10934279	B2	2021年3月2日
				ECSP	20078651	A	2021年1月29日
AU	2019285491	A1	2020年12月17日				
AU	2019285491	B2	2021年11月11日				
NI	202000091	A	2021年3月23日				
WO	2019239319	A1	2019年12月19日				
BR	112020024470	A2	2021年3月2日				
UY	38261	A	2020年1月31日				
MA	52882	A	2021年4月21日				
CL	2020003222	A1	2021年4月30日				

10

20

30

40

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/141418

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		TW 202015679 A	2020年5月1日
		TWI 707683 B	2020年10月21日
		CA 3045644 A1	2019年12月13日
		PE 20211601 A1	2021年8月18日
WO 2021249492 A1	2021年12月16日	无	

10

20

30

40

50

フロントページの続き

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

- (71)出願人 516174208
上海恒瑞医薬有限公司
SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD
中華人民共和国 200245 上海市閔行区文井路 279 号
NO. 279 WENJING ROAD, MINHANG DISTRICT, SHANGHAI 200245, CHINA
- (74)代理人 110001818
弁理士法人 R & C
- (72)発明者 陸 偉 棟
中国 200245 上海市 閔行区 閔行 經濟 技術 開 発 区文井路 279 号
- (72)発明者 徐 谷 軍
中国 222047 江 蘇 省 リアン 云 港 市 經 濟 技 術 開 発 区昆 崙 山路 7 号
- (72)発明者 楊 俊 然
中国 222047 江 蘇 省 リアン 云 港 市 經 濟 技 術 開 発 区昆 崙 山路 7 号
- (72)発明者 邵 啓 云
中国 200245 上海市 閔行区 閔行 經濟 技術 開 発 区文井路 279 号
- (72)発明者 杜 振 興
中国 222047 江 蘇 省 リアン 云 港 市 經 濟 技 術 開 発 区昆 崙 山路 7 号
- (72)発明者 馮 君
中国 200245 上海市 閔行区 閔行 經濟 技術 開 発 区文井路 279 号
- (72)発明者 賀 峰
中国 200245 上海市 閔行区 閔行 經濟 技術 開 発 区文井路 279 号
- F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 GA02 GA07 GA15 GA16 MA01 MA04
NA03 NA05 NA11 ZC35 ZC41