

(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4月25日(25.04.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/085235 A1

(51) 国際特許分類:

C07K 1/14 (2006.01) C30B 7/04 (2006.01)  
C07K 1/30 (2006.01) C30B 7/06 (2006.01)  
C07K 7/54 (2006.01) C30B 29/54 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2023/037907

(22) 国際出願日: 2023年10月19日(19.10.2023)

(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 2022-168237 2022年10月20日(20.10.2022) 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: 青木 雅英(AOKI Masahide); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 谷田 智嗣(TANIDA Satoshi); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 佐近 彩(SAKON Aya); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 岩田 智哉(IWATA Tomoya); 〒4128513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (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 M Y P L A Z A (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.

(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))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING CYCLIC PEPTIDE CRYSTALS

(54) 発明の名称: 環状ペプチドの結晶の製造方法

(57) Abstract: The present invention discloses a method for producing cyclic peptide crystals, the method comprising bringing a cyclic peptide into contact with a specific solvent.

(57) 要約: 環状ペプチドを特定の溶媒と接触させる工程を含む、環状ペプチドの結晶の製造方法が開示される。



WO 2024/085235 A1

## 明 細 書

発明の名称：環状ペプチドの結晶の製造方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、N-置換アミノ酸残基を含む環状ペプチドの結晶の製造方法、およびそれらの結晶のスクリーニング方法に関する。

### 背景技術

[0002] これまで、経口薬として用いる化合物は、リピンスキーの法則として知られているように、分子量が $500\text{ g/mol}$ 以下であることが望ましいとされてきた（非特許文献1）。近年、分子量が $500\text{ g/mol}$ を超える化合物が、タフターゲットと呼ばれている、従来の低分子化合物では標的とすることが困難であるとされてきたタンパクにおける、タンパク-タンパク相互作用阻害等に寄与しうることが知られるようになってきた。これらの分子は、経口薬として主に用いられてきた分子量が $500\text{ g/mol}$ 以下の低分子でもなく、抗体医薬品のように分子量が $100000\text{ g/mol}$ を超える高分子でもない、中分子化合物（分子量 $500\sim 2000\text{ g/mol}$ ）と呼ばれ、タフターゲットに対する創薬を実現しうる、新たなモダリティとして注目されている（非特許文献2）。

[0003] 高血糖症の治療に用いられているインスリンのように、天然アミノ酸からなるペプチドは、代謝安定性に乏しく、従来はペプチドを経口薬として開発することは困難とされてきた。しかし、ペプチドの環化や、ペプチド中にN-メチルアミノ酸に例示される非天然アミノ酸を用いることにより、ペプチドの代謝安定性や膜透過性が向上することが見出されてきた（非特許文献3、4）。

[0004] 非天然アミノ酸を含む環状ペプチドの中でも、特にN-置換アミノ酸を含む環状ペプチドが、代謝安定性や膜透過性を有しうる、すなわちドラッグライクネスを有しうることが知られるようになってきた（特許文献1）。また、非天然型アミノ酸を含む環状ペプチドが、タンパク-タンパク相互作用の

阻害剤の創生に有用であることが示唆されている（非特許文献5）。

[0005] 中分子化合物としての環状ペプチドに創薬の注目が集まる一方、N-置換アミノ酸を含む環状ペプチドの多くは結晶に関する報告がなされていない。一方、環状ペプチドとして古くから知られるシクロスポリンAに関しては、多様な結晶形態を持つことが報告されている（特許文献2、3、非特許文献6、7、8）。

## 先行技術文献

### 特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2013/100132号  
特許文献2：国際公開第2012/166610号  
特許文献3：特開2017-210488号公報

### 非特許文献

[0007] 非特許文献1：Adv. Drug Del. Rev. 1997, 23, 3-25.  
非特許文献2：Future Med. Chem., 2009, 1, 1289-1310.  
非特許文献3：Acc. Chem. Res., 2008, 41, 1331-1342.  
非特許文献4：Angew. Chem. Int. Ed., 2013, 52, 254-269.  
非特許文献5：Chem. Rev., 2019, 119, 10360-10391.  
非特許文献6：J. Pharm. Sci., 2018, 107, 3070-3079.  
非特許文献7：J. Inclusion Phenomena & Macrocyclic Chem., 2000, 37, 137-153.  
非特許文献8：Zeitschrift fuer Kristallographie, 1996, 211, 313-318.

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0008] 医薬品開発における環状ペプチドの結晶化は、個々の環状ペプチドごとに試行錯誤的に最適な結晶化条件を探索し、見つけ出す必要があった。これらの環状ペプチドを結晶として得るための一般的かつ簡便な技術が求められている。本発明は、このような状況に鑑みてなされたものであり、一局面にお

いて、本発明は、N-置換アミノ酸残基を含む環状ペプチドの結晶を製造する方法を提供することを課題とする。一局面において、本発明は、N-置換アミノ酸残基を含む環状ペプチドの結晶スクリーニング方法を提供することを課題とする。一局面において、本発明は、結晶化方法のスクリーニング方法を提供することを課題とする。さらに一局面において、本発明は、カラムクロマトグラフィーに依らずに目的の環状ペプチド、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を、結晶として単離、精製する方法を提供することを課題とする。

### 課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、環状ペプチドを特定の溶媒と接触させることにより、環状ペプチドを結晶として得るための効率的な結晶スクリーニング方法を見出した。さらに、種々の環状ペプチドに適用できる結晶製造方法として本発明を完成させた。

[0010] すなわち、本発明は、以下を提供する。

[A 1] 環状ペプチドを溶媒と接触させる工程を含む、環状ペプチドの結晶の製造方法であって、前記環状ペプチドは、以下の(Ⅰ)、(ⅠⅠ)および(ⅠⅠⅠ)の特徴：

(Ⅰ) アミノ酸の合計が8～16残基からなる環状部を含み、かつ、アミノ酸の総数が8～20残基である特徴；

(ⅠⅠ) N-置換アミノ酸を少なくとも2残基含む特徴；

(ⅠⅠⅠ) 分子量(g/mol)が、1204以上3000以下である特徴；

を有する環状ペプチドである、方法。

[A 1-1] 前記結晶が、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において1つ以上の回折ピークを有する、または偏光顕微鏡を用いた観察において偏光を有する、[A 1]に記載の方法。

[A 1-2] 前記結晶が、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において1つ以上の回折ピークを有する、[A 1]に記載の方法。

[A 2] 前記溶媒が、以下の(1)、(2)および(3)：

(1) (i) 分子量18以上170以下の溶媒または(ii) 分子量18以上170以下の溶媒2種以上を含む混合溶媒；

(2) 溶媒全量を基準として0.01～30wt/v%の界面活性剤および5～50v/v%の水溶性有機溶媒を含む水；

(3) (i) PEG系溶媒、または(ii) アルコール系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒および水からなる群より選択される1種または複数種と、PEG系溶媒を含む混合溶媒；

からなる群より選択されるいずれかの溶媒である、[A 1]～[A 1-2]のいずれか一つに記載の方法。

[A 3] 前記溶媒が、(i) 分子量18以上170以下の溶媒または(ii) 分子量18以上170以下の溶媒2種以上を含む混合溶媒である、[A 1]～[A 1-2]のいずれか一つに記載の方法。

[A 4] 前記溶媒が、アミド系溶媒、スルホキンド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、ニトリル系溶媒、ケトン系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒および水からなる群より選択される溶媒である、[A 3]に記載の方法。

[A 5] 前記溶媒が、アミド系溶媒、スルホキンド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、ニトリル系溶媒およびケトン系溶媒からなる群より選択される溶媒である、[A 3]に記載の方法。

[A 6] 前記溶媒が、アミド系溶媒、スルホキンド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒およびエステル系溶媒からなる群より選択される溶媒である、[A 3]に記載の方法。

[A 7] 前記溶媒が、アミド系溶媒、スルホキンド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、およびハロゲン系溶媒からなる群より選択される溶媒である、[A 3]に記載の方法。

[A 8] 前記溶媒が、アミド系溶媒、スルホキンド系溶媒および芳香族炭化

水素系溶媒からなる群より選択される溶媒である、[A 3]に記載の方法。

[A 9] 前記溶媒が、分子量 18 以上 170 以下の溶媒 (A)、または分子量 18 以上 170 以下の溶媒 (A) と分子量 18 以上 170 以下の溶媒 (B) との混合溶媒であって、前記溶媒 (A) は、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、ニトリル系溶媒およびケトン系溶媒からなる群より選択される 1 種または複数種であり、前記溶媒 (B) は、脂肪族炭化水素系溶媒、エチレングリコールおよび水からなる群より選択される 1 種または複数種である、[A 1] ~ [A 1-2] のいずれか一つに記載の方法。

[A 10] 前記溶媒が、分子量 18 以上 170 以下の溶媒 (A)、または分子量 18 以上 170 以下の溶媒 (A) と分子量 18 以上 170 以下の溶媒 (B) との混合溶媒であって、前記溶媒 (A) は、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、ニトリル系溶媒およびケトン系溶媒からなる群より選択され、前記溶媒 (B) は、脂肪族炭化水素系溶媒、エチレングリコールおよび水からなる群より選択される、[A 1] ~ [A 1-2] のいずれか一つに記載の方法。

[A 11] 前記溶媒 (A) が、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒およびエステル系溶媒からなる群より選択される 1 種または複数種である、[A 9] に記載の方法。

[A 12] 前記溶媒 (A) が、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、およびハロゲン系溶媒からなる群より選択される 1 種または複数種である、[A 9] に記載の方法。

[A 13] 前記溶媒 (A) が、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒および芳香族炭化水素系溶媒からなる群より選択される 1 種または複数種である、[A 9] に記載の方法。

[A 14] 前記溶媒 (A) が、アミド系溶媒である、[A 9] または [A 10] に記載の方法。

[A 1 5] 前記アミド系溶媒が、ホルムアミド、N-メチルホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、2-ピロリドンおよびN-メチルピロリドンからなる群より選択される1種または複数種である、[A 1 4]に記載の方法。

[A 1 6] 前記アミド系溶媒が、ホルムアミドである、[A 1 4]に記載の方法。

[A 1 7] 前記溶媒(A)が、スルホキシド系溶媒である、[A 9]または[A 1 0]に記載の方法。

[A 1 8] 前記スルホキシド系溶媒が、ジメチルスルホキシド、フェニルメチルスルホキシドおよびジエチルスルホキシドからなる群より選択される1種または複数種である、[A 1 7]に記載の方法。

[A 1 9] 前記スルホキシド系溶媒が、ジメチルスルホキシドである、[A 1 7]に記載の方法。

[A 2 0] 前記溶媒(A)が、芳香族炭化水素系溶媒である、[A 9]または[A 1 0]に記載の方法。

[A 2 1] 前記芳香族炭化水素系溶媒が、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、テトラリンおよびクメンからなる群より選択される1種または複数種である、[A 2 0]に記載の方法。

[A 2 2] 前記芳香族炭化水素系溶媒が、トルエン、テトラリンまたはクメンである、[A 2 0]に記載の方法。

[A 2 3] 前記溶媒(A)が、ハロゲン系溶媒である、[A 9]または[A 1 0]に記載の方法。

[A 2 4] 前記ハロゲン系溶媒が、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ブロモベンゼンおよび四塩化炭素からなる群より選択される1種または複数種である、[A 2 3]に記載の方法。

[A 2 5] 前記ハロゲン系溶媒が、ジクロロメタンまたはクロロベンゼンである、[A 2 3]に記載の方法。

[A 2 6] 前記溶媒(A)が、アルコール系溶媒である、[A 9]または[

A 1 0] に記載の方法。

[A 2 7] 前記アルコール系溶媒が、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、n-ブタノール、1-ペンタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-メチル-1-ブタノール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、2, 2, 2-トリフルオロエタノール、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノールおよびベンジルアルコールからなる群より選択される1種または複数種である、[A 2 6] に記載の方法。

[A 2 8] 前記アルコール系溶媒が、メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノールまたはn-ブタノールである、[A 2 6] に記載の方法。

[A 2 9] 前記溶媒(A)が、エーテル系溶媒である、[A 9] または[A 1 0] に記載の方法。

[A 3 0] 前記エーテル系溶媒が、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、4-メチルテトラヒドロピラン、1, 3-ジオキサラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、アニソールおよびt-ブチルメチルエーテルからなる群より選択される1種または複数種である、[A 2 9] に記載の方法。

[A 3 1] 前記エーテル系溶媒が、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、アニソールまたはt-ブチルメチルエーテルである、[A 2 9] に記載の方法。

[A 3 2] 前記溶媒(A)が、エステル系溶媒である、[A 9] または[A 1 0] に記載の方法。

[A 3 3] 前記エステル系溶媒が、ギ酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、プロピオン酸メチル、n-酢酸ブチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、酢酸ペンチルおよびγ-バレロラクトンからなる群より選択される1種または複数種である、[A 3 2] に記載の方法。



[A 3 4] 前記エステル系溶媒が、酢酸エチル、酢酸イソプロピルまたは  $n$ -酢酸ブチルである、[A 3 2] に記載の方法。

[A 3 5] 前記溶媒 (A) が、ニトリル系溶媒である、[A 9] または [A 1 0] に記載の方法。

[A 3 6] 前記ニトリル系溶媒が、アセトニトリル、ベンゾニトリルおよびプロピオニトリルからなる群より選択される 1 種または複数種である、[A 3 5] に記載の方法。

[A 3 7] 前記ニトリル系溶媒が、アセトニトリルである、[A 3 5] に記載の方法。

[A 3 8] 前記溶媒 (A) が、ケトン系溶媒である、[A 9] または [A 1 0] に記載の方法。

[A 3 9] 前記ケトン系溶媒が、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、メチルブチルケトン、シクロヘキサノン、ジエチルケトン、シクロペンタノン、および 3-アセチルピリジンからなる群より選択される 1 種または複数種である、[A 3 8] に記載の方法。

[A 4 0] 前記ケトン系溶媒が、アセトン、メチルエチルケトンまたはメチルイソブチルケトンである、[A 3 8] に記載の方法。

[A 4 1] 前記溶媒 (B) が、脂肪族炭化水素系溶媒、エチレングリコールおよび水からなる群より選択される 1 種または複数種の溶媒である、[A 9] ~ [A 4 0] のいずれか一つに記載の方法。

[A 4 2] 前記溶媒 (B) が、脂肪族炭化水素系溶媒、エチレングリコールまたは水である、[A 9] ~ [A 4 0] のいずれか一つに記載の方法。

[A 4 3] 前記溶媒 (B) が、脂肪族炭化水素系溶媒である、[A 9] ~ [A 4 0] のいずれか一つに記載の方法。

[A 4 4] 前記脂肪族炭化水素系溶媒が、 $n$ -ペンタン、 $n$ -ヘキサン、 $n$ -ヘプタン、 $n$ -オクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘプタンおよびメチルシクロヘキサンからなる群より選択される 1 種または複数種である、[A 4 3] に記載の方法。

[A 4 5] 前記脂肪族炭化水素系溶媒が、*n*-ヘプタン、シクロヘキサンまたはメチルシクロヘキサンである、[A 4 3] に記載の方法。

[A 4 6] 前記溶媒 (B) が、水である、[A 9] ~ [A 4 0] のいずれか一つに記載の方法。

[A 4 6-1] 前記溶媒 (B) が、エチレングリコールである、[A 9] ~ [A 4 0] のいずれか一つに記載の方法。

[A 4 7] 前記溶媒における前記溶媒 (A) と前記溶媒 (B) との体積比 ( $v/v$ ) が 1 : 0 ~ 1 : 4 0 である、[A 9] ~ [A 4 6] のいずれか一つに記載の方法。

[A 4 8] 前記溶媒における前記溶媒 (A) と前記溶媒 (B) との体積比 ( $v/v$ ) が 1 : 0 ~ 1 : 3 0、1 : 0 ~ 1 : 2 0、1 : 0 ~ 1 : 1 0、1 : 0 ~ 1 : 7、または 1 : 0 ~ 1 : 5 である、[A 9] ~ [A 4 6] のいずれか一つに記載の方法。

[A 4 9] 前記溶媒における前記溶媒 (A) と前記溶媒 (B) との体積比 ( $v/v$ ) が 1 : 0 ~ 1 : 4 である、[A 9] ~ [A 4 6] のいずれか一つに記載の方法。

[A 5 0] 前記溶媒における前記溶媒 (A) と前記溶媒 (B) との体積比 ( $v/v$ ) が 1 0 : 1 ~ 1 : 4 0 である、[A 9] ~ [A 4 6] のいずれか一つに記載の方法。

[A 5 1] 前記溶媒における前記溶媒 (A) と前記溶媒 (B) との体積比 ( $v/v$ ) が 5 : 1 ~ 1 : 3 0、3 : 1 ~ 1 : 2 0、2 : 1 ~ 1 : 1 0、1 : 1 ~ 1 : 7、または 1 : 2 ~ 1 : 5 である、[A 9] ~ [A 4 6] のいずれか一つに記載の方法。

[A 5 2] 前記溶媒における前記溶媒 (A) と前記溶媒 (B) との体積比 ( $v/v$ ) が 1 : 2 ~ 1 : 4 である、[A 9] ~ [A 4 6] のいずれか一つに記載の方法。

[A 5 2-1] 前記溶媒 (A) が、分子量 1 8 以上 1 6 0 以下、分子量 1 8 以上 1 5 0 以下、分子量 1 8 以上 1 4 0 以下、または分子量 3 2 以上 1 3 5

以下の溶媒である、[A 9] ~ [A 5 2] のいずれか一つに記載の方法。

[A 5 2 - 2] 前記溶媒 (A) が、分子量 32 以上 135 以下の溶媒である、[A 9] ~ [A 5 2] のいずれか一つに記載の方法。

[A 5 2 - 3] 前記溶媒 (B) が、分子量 18 以上 160 以下、分子量 18 以上 135 以下、分子量 18 以上 120 以下、または分子量 18 以上 105 以下の溶媒である、[A 9] ~ [A 5 2 - 2] のいずれか一つに記載の方法。

[A 5 2 - 4] 前記溶媒 (B) が、分子量 18 以上 105 以下の溶媒である、[A 9] ~ [A 5 2 - 2] のいずれか一つに記載の方法。

[A 5 3] 前記溶媒 (A) および前記溶媒 (B) の融点が 25°C 以下である、[A 9] ~ [A 5 2 - 4] のいずれか一つに記載の方法。

[A 5 4] 前記溶媒が、溶媒全量を基準として 0.01 ~ 30 wt / v % の界面活性剤および 5 ~ 50 v / v % の水溶性有機溶媒を含む水である、[A 1] ~ [A 1 - 2] のいずれか一つに記載の方法。

[A 5 5] 前記界面活性剤が、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、両性界面活性剤および非イオン性界面活性剤からなる群より選択される 1 種または複数種である、[A 5 4] に記載の方法。

[A 5 6] 前記界面活性剤が、第 1 級アミン塩、アルキルトリメチルアンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩、アルキルポリオキシエチレンアミン、脂肪酸塩、ロジン酸塩、アルキル硫酸塩、アルキルポリオキシエチレン硫酸塩、アルキルナフタレン硫酸塩、リグニン硫酸塩、アルキルリン酸塩、N-アルキルβ-アミノプロピオン酸、N-アルキルスルホベタイン、N-アルキルヒドロキシスルホベタイン、レシチン、アルキルポリオキシエチレンエーテル、アルキルアリーールポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群より選択される 1 種または複数種である、[A 5 4] に記載の方法。

[A 5 7] 前記界面活性剤が、アルキル硫酸塩、アルキルアリアルポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群より選択される1種または複数種である、[A 5 4]に記載の方法。

[A 5 8] 前記界面活性剤が、アルキル硫酸塩、アルキルアリアルポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステルまたはポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである、[A 5 4]に記載の方法。

[A 5 9] 前記界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェニル-ポリエチレングリコール、Polyoxylyl 35 Hydrogenated Castor Oilまたはポリオキシエチレンソルビタンモノラウラートである、[A 5 4]に記載の方法。

[A 5 9-1] 前記界面活性剤が、Polyoxylyl 35 Hydrogenated Castor Oilである、[A 5 4]に記載の方法。

[A 6 0] 前記界面活性剤が、イオン性界面活性剤または非イオン性界面活性剤である、[A 5 4]に記載の方法。

[A 6 1] 前記界面活性剤が、イオン性界面活性剤である、[A 5 4]に記載の方法。

[A 6 2] 前記イオン性界面活性剤が、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤および両性界面活性剤からなる群より選択される1種または複数種である、[A 6 1]に記載の方法。

[A 6 3] 前記イオン性界面活性剤が、第1級アミン塩、アルキルトリメチルアンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩、アルキルポリオキシエチレンアミン、脂肪酸塩、ロジン酸塩、アルキル硫酸塩、アルキルポリオキシエチレン硫酸塩、アルキルナフタレン硫酸塩、リグニン硫酸塩、アルキルリン酸塩、N-アルキルβ-アミノプロピオン酸、N-アルキルスルホベタイン、N-アルキルヒドロキシスルホベタインおよびレシチンからなる群より選択

される1種または複数種である、[A 6 1]に記載の方法。

[A 6 4] 前記イオン性界面活性剤が、アルキル硫酸塩である、[A 6 1]に記載の方法。

[A 6 5] 前記イオン性界面活性剤が、ラウリル硫酸塩である、[A 6 1]に記載の方法。

[A 6 6] 前記イオン性界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウムである、[A 6 1]に記載の方法。

[A 6 7] 前記界面活性剤が、非イオン性界面活性剤である、[A 5 4]に記載の方法。

[A 6 8] 前記非イオン性界面活性剤が、アルキルポリオキシエチレンエーテル、アルキルアリアルポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群より選択される1種または複数種である、[A 6 7]に記載の方法。

[A 6 9] 前記非イオン性界面活性剤が、アルキルアリアルポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群より選択される1種または複数種である、[A 6 7]に記載の方法。

[A 7 0] 前記非イオン性界面活性剤が、4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェニル-ポリエチレングリコール、Polyoxy 35 Hydrogenated Castor Oilおよびポリオキシエチレンソルビタンモノラウラートからなる群より選択される1種または複数種である、[A 6 7]に記載の方法。

[A 7 1] 前記水溶性有機溶媒が、アルコール系溶媒、アミド系溶媒、ニトリル系溶媒またはスルホキッド系溶媒である、[A 5 4]～[A 7 0]のいずれか一つに記載の方法。

[A 7 2] 前記水溶性有機溶媒が、アルコール系溶媒またはスルホキッド系

溶媒である、[A 54]～[A 70]のいずれか一つに記載の方法。

[A 73] 前記水溶性有機溶媒が、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノールまたはジメチルスルホキシドである、[A 54]～[A 70]のいずれか一つに記載の方法。

[A 74] 前記水溶性有機溶媒が、エタノールまたはジメチルスルホキシドである、[A 54]～[A 70]のいずれか一つに記載の方法。

[A 75] 前記界面活性剤の含有量が、溶媒全量を基準として0.02～20 wt/v%、0.05～15 wt/v%、0.1～10 wt/v%、0.12～8 wt/v%、0.15～5 wt/v%または0.18～3 wt/v%であり、前記水溶性有機溶媒の含有量が、溶媒全量を基準として5～40 v/v%、5～30 v/v%、5～25 v/v%、8～20 v/v%または10～15 v/v%である、[A 54]～[A 74]のいずれか一つに記載の方法。

[A 76] 前記界面活性剤の含有量が、溶媒全量を基準として0.1～10 wt/v%であり、前記水溶性有機溶媒の含有量が、溶媒全量を基準として5～25 v/v%である、[A 54]～[A 74]のいずれか一つに記載の方法。

[A 77] 前記溶媒が、(i) PEG系溶媒、または(ii) アルコール系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒および水からなる群より選択される1種または複数種と、PEG系溶媒とを含む混合溶媒である、[A 1]～[A 1-2]のいずれか一つに記載の方法。

[A 78] 前記溶媒が、PEG系溶媒である、[A 1]～[A 1-2]のいずれか一つに記載の方法。

[A 79] 前記溶媒が、アルコール系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒および水からなる群より選択される1種または複数種と、PEG系溶媒との混合溶媒である、[A 1]～[A 1-2]のいずれか一つに記載の方法。

[A 80] 前記PEG系溶媒が、(i)  $R^1(OCHR^3CH_2)_nOR^2$ で表される溶媒であってnが1以上10以下の自然数である溶媒、または(ii)

)  $R^1(OCHR^3CH_2)_nOR^2$ で表される溶媒の混合物であって  $n$  の平均が 3~100 の混合物である溶媒であり、ここで  $R^1$  および  $R^2$  は、それぞれ独立して水素、 $C_1\sim C_4$  アルキルまたは  $-C(=O)R^4$  であり、 $R^3$  は水素または  $C_1\sim C_4$  アルキルであり、 $R^4$  は水酸基で置換されていても良い  $C_1\sim C_{18}$  アルキル、または水酸基で置換されていても良い  $C_1\sim C_{18}$  アルケニルである、[A78] または [A79] に記載の方法。

[A81] 前記 PEG 系溶媒が、(i)  $R^1(OCHR^3CH_2)_nOR^2$  で表される溶媒であって  $n$  が 1、2、3 もしくは 4 の自然数である溶媒、または (ii)  $R^1(OCHR^3CH_2)_nOR^2$  で表される溶媒の混合物であって  $n$  の平均が 3~100 の混合物である溶媒であり、ここで  $R^1$  は水素または  $C_1\sim C_4$  アルキルであり、 $R^2$  は水素、 $C_1\sim C_4$  アルキルまたは  $-C(=O)R^4$  であり、 $R^3$  は水素または  $C_1\sim C_4$  アルキルであり、 $R^4$  は  $C_{10}\sim C_{18}$  アルキルである、[A78] または [A79] に記載の方法。

[A82] 前記 PEG 系溶媒が、(i)  $R^1(OCHR^3CH_2)_nOR^2$  で表される溶媒であって  $n$  が 1、2、3 または 4 の自然数である溶媒、または (ii)  $R^1(OCHR^3CH_2)_nOR^2$  で表される溶媒の混合物であって  $n$  の平均が 3~100 の混合物である溶媒であり、ここで  $R^1$  は水素またはメチルであり、 $R^2$  は水素、メチルまたは  $-C(=O)R^4$  であり、 $R^3$  は水素またはメチルであり、 $R^4$  は  $C_{11}\sim C_{17}$  アルキルである、[A78] または [A79] に記載の方法。

[A83] 前記 PEG 系溶媒が、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルである、[A78] または [A79] に記載の方法。

[A84] 前記 PEG 系溶媒が、ポリエチレングリコールである、[A78] または [A79] に記載の方法。

[A84-2] 前記ポリエチレングリコールの数平均分子量が、150~5

000である、[A84]に記載の方法。

[A84-3] 前記ポリエチレングリコールの数平均分子量が、360~440、540~660、900~1100または1800~2200である、[A84]に記載の方法。

[A85] 前記ポリエチレングリコールが、PEG400、PEG600、PEG1000またはPEG2000である、[A84]に記載の方法。

[A86] 前記PEG系溶媒が、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルである、[A78]または[A79]に記載の方法。

[A87] 前記ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルが、ポリエチレングリコールモノステアレートまたはポリエチレングリコールモノラウレートである、[A86]に記載の方法。

[A88] 前記アルコール系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒および水からなる群より選択される1種または複数種が、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、n-ブタノール、1-ペンタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-メチル-1-ブタノール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、2,2,2-トリフルオロエタノール、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール、ベンジルアルコール、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘプタンおよび水からなる群より選択される1種または複数種である、[A77]または[A79]~[A87]のいずれか一つに記載の方法。

[A89] 前記アルコール系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒および水からなる群より選択される1種または複数種が、2-プロパノール、n-ヘプタンおよび水からなる群より選択される1種または複数種である、[A77]または[A79]~[A87]のいずれか一つに記載の方法。

[B1] 環状ペプチドを溶媒と接触させる工程を含む、環状ペプチドの結晶の製造方法であって、前記環状ペプチドは、以下の(I)および(II)の特徴：



(1) アミノ酸の合計が8～16残基からなる環状部を含み、かつ、アミノ酸の総数が8～20残基である特徴；

(11) N-置換アミノ酸を少なくとも2残基含む特徴；

を有する環状ペプチドであり、前記溶媒が溶媒(A)、または溶媒(A)と溶媒(B)を含む混合溶媒であり、前記溶媒(A)は、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒およびエステル系溶媒からなる群より選択される1種または複数種であり、前記溶媒(B)は、脂肪族炭化水素系溶媒、エチレングリコールおよび水からなる群より選択される1種または複数種である、方法。

[B1-1] 前記結晶が、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において1つ以上の回折ピークを有する、または偏光顕微鏡を用いた観察において偏光を有する、[B1]に記載の方法。

[B1-2] 前記結晶が、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において1つ以上の回折ピークを有する、[B1]に記載の方法。

[B2] 前記溶媒(A)が、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒および芳香族炭化水素系溶媒からなる群より選択される1種または複数種である、[B1]～[B1-2]のいずれか一つに記載の方法。

[B3] 前記溶媒(A)が、アミド系溶媒である、[B1]～[B1-2]のいずれか一つに記載の方法。

[B4] 前記アミド系溶媒が、ホルムアミド、N-メチルホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、2-ピロリドンおよびN-メチルピロリドンからなる群より選択される1種または複数種である、[B3]に記載の方法。

[B5] 前記アミド系溶媒が、ホルムアミドである、[B3]に記載の方法。

[B6] 前記溶媒(A)が、スルホキシド系溶媒である、[B1]～[B1-2]のいずれか一つに記載の方法。

[B7] 前記スルホキシド系溶媒が、ジメチルスルホキシド、フェニルメチ

ルスルホキシドおよびジエチルスルホキシドからなる群より選択される1種または複数種である、[B 6]に記載の方法。

[B 8] 前記スルホキシド系溶媒が、ジメチルスルホキシドである、[B 6]に記載の方法。

[B 9] 前記溶媒(A)が、芳香族炭化水素系溶媒である、[B 1]～[B 1-2]のいずれか一つに記載の方法。

[B 10] 前記芳香族炭化水素系溶媒が、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、テトラリンおよびクメンからなる群より選択される1種または複数種である、[B 9]に記載の方法。

[B 11] 前記芳香族炭化水素系溶媒が、トルエン、テトラリンまたはクメンである、[B 9]に記載の方法。

[B 12] 前記溶媒(A)が、ハロゲン系溶媒である、[B 1]～[B 1-2]のいずれか一つに記載の方法。

[B 13] 前記ハロゲン系溶媒が、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ブromoベンゼンおよび四塩化炭素からなる群より選択される1種または複数種である、[B 12]に記載の方法。

[B 14] 前記ハロゲン系溶媒が、ジクロロメタンまたはクロロベンゼンである、[B 12]に記載の方法。

[B 15] 前記溶媒(A)が、エステル系溶媒である、[B 1]～[B 1-2]のいずれか一つに記載の方法。

[B 16] 前記エステル系溶媒が、ギ酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、プロピオン酸メチル、n-酢酸ブチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、酢酸ペンチルおよび $\gamma$ -バレロラクトンからなる群より選択される1種または複数種である、[B 15]に記載の方法。

[B 17] 前記エステル系溶媒が、酢酸エチル、酢酸イソプロピルまたはn-酢酸ブチルである、[B 15]に記載の方法。

[B 18] 前記溶媒(B)が、脂肪族炭化水素系溶媒である、[B 1]～[B 17]のいずれか一つに記載の方法。

[B 1 9] 前記脂肪族炭化水素系溶媒が、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、*n*-オクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘプタンおよびメチルシクロヘキサンからなる群より選択される1種または複数種である、[B 1 8]に記載の方法。

[B 2 0] 前記脂肪族炭化水素系溶媒が、*n*-ヘプタン、シクロヘキサンまたはメチルシクロヘキサンである、[B 1 8]に記載の方法。

[B 2 1] 前記溶媒 (B) が、水である、[B 1] ~ [B 1 7] のいずれか一つに記載の方法。

[B 2 1-1] 前記溶媒 (B) が、エチレングリコールである、[B 1] ~ [B 1 7] のいずれか一つに記載の方法。

[B 2 2] 前記溶媒における前記溶媒 (A) と前記溶媒 (B) との体積比 ( $v/v$ ) が1:0~1:40である、[B 1] ~ [B 2 1] のいずれか一つに記載の方法。

[B 2 3] 前記溶媒における前記溶媒 (A) と前記溶媒 (B) との体積比 ( $v/v$ ) が1:0~1:30、1:0~1:20、1:0~1:10、1:0~1:7、または1:0~1:5である、[B 1] ~ [B 2 1] のいずれか一つに記載の方法。

[B 2 4] 前記溶媒における前記溶媒 (A) と前記溶媒 (B) との体積比 ( $v/v$ ) が1:0~1:4である、[B 1] ~ [B 2 1] のいずれか一つに記載の方法。

[B 2 5] 前記溶媒における前記溶媒 (A) と前記溶媒 (B) との体積比 ( $v/v$ ) が10:1~1:40である、[B 1] ~ [B 2 1] のいずれか一つに記載の方法。

[B 2 6] 前記溶媒における前記溶媒 (A) と前記溶媒 (B) との体積比 ( $v/v$ ) が5:1~1:30、3:1~1:20、2:1~1:10、1:1~1:7、または1:2~1:5である、[B 1] ~ [B 2 1] のいずれか一つに記載の方法。

[B 2 7] 前記溶媒における前記溶媒 (A) と前記溶媒 (B) との体積比 ( $v/v$ ) が1:1~1:10である、[B 1] ~ [B 2 1] のいずれか一つに記載の方法。

v/v) が 1 : 2 ~ 1 : 4 である、[B 1] ~ [B 2 1] のいずれか一つに記載の方法。

[B 2 8] 前記溶媒 (A) および前記溶媒 (B) の融点が 25℃以下である、[B 1] ~ [B 2 7] のいずれか一つに記載の方法。

[B 2 9] 環状ペプチドを溶媒と接触させる工程を含む、環状ペプチドの結晶の製造方法であって、前記環状ペプチドは、以下の (I) および (I I) の特徴：

(I) アミノ酸の合計が 8 ~ 16 残基からなる環状部を含み、かつ、アミノ酸の総数が 8 ~ 20 残基である特徴；

(I I) N-置換アミノ酸を少なくとも 2 残基含む特徴；

を有する環状ペプチドであり、前記溶媒が溶媒全量を基準として 0.01 ~ 30 wt/v% の界面活性剤および 5 ~ 50 v/v% の水溶性有機溶媒を含む水である、方法。

[B 2 9-1] 前記結晶が、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において 1 つ以上の回折ピークを有する、または偏光顕微鏡を用いた観察において偏光を有する、[B 2 9] に記載の方法。

[B 2 9-2] 前記結晶が、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において 1 つ以上の回折ピークを有する、[B 2 9] に記載の方法。

[B 3 0] 前記界面活性剤が、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、両性界面活性剤および非イオン性界面活性剤からなる群より選択される 1 種または複数種である、[B 2 9] ~ [B 2 9-2] のいずれか一つに記載の方法。

[B 3 1] 前記界面活性剤が、第 1 級アミン塩、アルキルトリメチルアンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩、アルキルポリオキシエチレンアミン、脂肪酸塩、ロジン酸塩、アルキル硫酸塩、アルキルポリオキシエチレン硫酸塩、アルキルナフタレン硫酸塩、リグニン硫酸塩、アルキルリン酸塩、N-アルキル $\beta$ -アミノプロピオン酸、N-アルキルスルホベタイン、N-アルキルヒドロキシスルホベタイン、レシチン、アルキルポリオキシエチレンエ

ーテル、アルキルアリーールポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群より選択される1種または複数種である、[B 2 9] ~ [B 2 9 - 2] のいずれか一つに記載の方法。

[B 3 2] 前記界面活性剤が、アルキル硫酸塩、アルキルアリーールポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群より選択される1種または複数種である、[B 2 9] ~ [B 2 9 - 2] のいずれか一つに記載の方法。

[B 3 3] 前記界面活性剤が、アルキル硫酸塩、アルキルアリーールポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステルまたはポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである、[B 2 9] ~ [B 2 9 - 2] のいずれか一つに記載の方法。

[B 3 4] 前記界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウム、4 - (1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチル)フェニル-ポリエチレングリコール、Polyoxy 35 Hydrogenated Castor Oil またはポリオキシエチレンソルビタンモノラウラートである、[B 2 9] ~ [B 2 9 - 2] のいずれか一つに記載の方法。

[B 3 5] 前記界面活性剤が、イオン性界面活性剤または非イオン性界面活性剤である、[B 2 9] ~ [B 2 9 - 2] のいずれか一つに記載の方法。

[B 3 6] 前記界面活性剤が、イオン性界面活性剤である、[B 2 9] ~ [B 2 9 - 2] のいずれか一つに記載の方法。

[B 3 7] 前記イオン性界面活性剤が、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤および両性界面活性剤からなる群より選択される1種または複数種である、[B 3 6] に記載の方法。

[B 3 8] 前記イオン性界面活性剤が、第1級アミン塩、アルキルトリメチ

ルアンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩、アルキルポリオキシエチレンアミン、脂肪酸塩、ロジン酸塩、アルキル硫酸塩、アルキルポリオキシエチレン硫酸塩、アルキルナフタレン硫酸塩、リグニン硫酸塩、アルキルリン酸塩、N-アルキルβ-アミノプロピオン酸、N-アルキルスルホベタイン、N-アルキルヒドロキシルスルホベタインおよびレシチンからなる群より選択される1種または複数種である、[B 3 6]に記載の方法。

[B 3 9] 前記イオン性界面活性剤が、アルキル硫酸塩である、[B 3 6]に記載の方法。

[B 4 0] 前記イオン性界面活性剤が、ラウリル硫酸塩である、[B 3 6]に記載の方法。

[B 4 1] 前記イオン性界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウムである、[B 3 6]に記載の方法。

[B 4 2] 前記界面活性剤が、非イオン性界面活性剤である、[B 2 9] ~ [B 2 9-2] のいずれか一つに記載の方法。

[B 4 3] 前記非イオン性界面活性剤が、アルキルポリオキシエチレンエーテル、アルキルアリールポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群より選択される1種または複数種である、[B 4 2]に記載の方法。

[B 4 4] 前記非イオン性界面活性剤が、アルキルアリールポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群より選択される1種または複数種である、[B 4 2]に記載の方法。

[B 4 5] 前記非イオン性界面活性剤が、4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェニル-ポリエチレングリコール、Polyoxy 35 Hydrogenated Castor Oilおよびポリオキシエチレンソルビタンモノラウラートからなる群より選択される1種または複数種で

ある、[B 4 2] に記載の方法。

[B 4 6] 前記水溶性有機溶媒が、アルコール系溶媒、アミド系溶媒、ニトリル系溶媒またはスルホキッド系溶媒である、[B 2 9] ~ [B 4 5] のいずれか一つに記載の方法。

[B 4 7] 前記水溶性有機溶媒が、アルコール系溶媒またはスルホキッド系溶媒である、[B 2 9] ~ [B 4 5] のいずれか一つに記載の方法。

[B 4 8] 前記水溶性有機溶媒が、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノールまたはジメチルスルホキッドである、[B 2 9] ~ [B 4 5] のいずれか一つに記載の方法。

[B 4 9] 前記水溶性有機溶媒が、エタノールまたはジメチルスルホキッドである、[B 2 9] ~ [B 4 5] のいずれか一つに記載の方法。

[B 5 0] 前記界面活性剤の含有量が、溶媒全量を基準として0.02~20 wt/v%、0.05~15 wt/v%、0.1~10 wt/v%、0.12~8 wt/v%、0.15~5 wt/v%または0.18~3 wt/v%であり、前記水溶性有機溶媒の含有量が、溶媒全量を基準として5~40 v/v%、5~30 v/v%、5~25 v/v%、8~20 v/v%または10~15 v/v%である、[B 2 9] ~ [B 4 9] のいずれか一つに記載の方法。

[B 5 1] 前記界面活性剤の含有量が、溶媒全量を基準として0.1~10 wt/v%であり、前記水溶性有機溶媒の含有量が、溶媒全量を基準として5~25 v/v%である、[B 2 9] ~ [B 4 9] のいずれか一つに記載の方法。

[B 5 2] 環状ペプチドを溶媒と接触させる工程を含む、環状ペプチドの結晶の製造方法であって、前記環状ペプチドは、以下の(1)および(11)の特徴：

(1) アミノ酸の合計が8~16残基からなる環状部を含み、かつ、アミノ酸の総数が8~20残基である特徴；

(11) N-置換アミノ酸を少なくとも2残基含む特徴；

を有する環状ペプチドであり、前記溶媒が (i) PEG系溶媒、または (ii) アルコール系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒および水からなる群より選択される1種または複数種と、PEG系溶媒を含む混合溶媒である、方法。

[B52-1] 前記結晶が、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において1つ以上の回折ピークを有する、または偏光顕微鏡を用いた観察において偏光を有する、[B52]に記載の方法。

[B52-2] 前記結晶が、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において1つ以上の回折ピークを有する、[B52]に記載の方法。

[B53] 前記溶媒が、PEG系溶媒である、[B52]～[B52-2]のいずれか一つに記載の方法。

[B54] 前記溶媒が、アルコール系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒および水からなる群より選択される1種または複数種と、PEG系溶媒との混合溶媒である、[B52]～[B52-2]のいずれか一つに記載の方法。

[B55] 前記PEG系溶媒が、(i) R<sup>1</sup>(OCHR<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>2</sup>で表される溶媒であってnが1以上10以下の自然数である溶媒、または (ii) R<sup>1</sup>(OCHR<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>2</sup>で表される溶媒の混合物であってnの平均が3～100の混合物である溶媒であり、ここでR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して水素、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルまたは-C(=O)R<sup>4</sup>であり、R<sup>3</sup>は水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sup>4</sup>は水酸基で置換されていても良いC<sub>1</sub>～C<sub>18</sub>アルキル、または水酸基で置換されていても良いC<sub>1</sub>～C<sub>18</sub>アルケニルである、[B53]または[B54]に記載の方法。

[B56] 前記PEG系溶媒が、(i) R<sup>1</sup>(OCHR<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>2</sup>で表される溶媒であってnが1、2、3または4の自然数である溶媒、または (ii) R<sup>1</sup>(OCHR<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>2</sup>で表される溶媒の混合物であってnの平均が3～100の混合物である溶媒であり、ここでR<sup>1</sup>は水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sup>2</sup>は水素、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルまたは-C(=O)R<sup>4</sup>であり、R<sup>3</sup>は水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sup>4</sup>はC<sub>10</sub>～C<sub>18</sub>アルキルである、[B53]または[B54]に記載の方法。



[B 5 7] 前記PEG系溶媒が、(i)  $R^1(OCHR^3CH_2)_nOR^2$ で表される溶媒であってnが1、2、3または4の自然数である溶媒、または(ii)  $R^1(OCHR^3CH_2)_nOR^2$ で表される溶媒の混合物であってnの平均が3~100の混合物である溶媒であり、ここで $R^1$ は水素またはメチルであり、 $R^2$ は水素、メチルまたは $-C(=O)R^4$ であり、 $R^3$ は水素またはメチルであり、 $R^4$ は $C_{11}~C_{17}$ アルキルである、[B 5 3]または[B 5 4]に記載の方法。

[B 5 8] 前記PEG系溶媒が、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルである、[B 5 3]または[B 5 4]に記載の方法。

[B 5 9] 前記PEG系溶媒が、ポリエチレングリコールである、[B 5 3]または[B 5 4]に記載の方法。

[B 5 9-2] 前記ポリエチレングリコールの数平均分子量が、150~5000である、[B 5 9]に記載の方法。

[B 5 9-3] 前記ポリエチレングリコールの数平均分子量が、360~440、540~660、900~1100または1800~2200である、[B 5 9]に記載の方法。

[B 6 0] 前記ポリエチレングリコールが、PEG400、PEG600、PEG1000またはPEG2000である、[B 5 9]に記載の方法。

[B 6 1] 前記PEG系溶媒が、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルである、[B 5 3]または[B 5 4]に記載の方法。

[B 6 2] 前記ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルが、ポリエチレングリコールモノステアレートまたはポリエチレングリコールモノラウレートである、[B 6 1]に記載の方法。

[B 6 3] 前記アルコール系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒および水からなる群より選択される1種または複数種が、メタノール、エタノール、1-プロ

パノール、2-プロパノール、n-ブタノール、1-ペンタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-メチル-1-ブタノール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、2, 2, 2-トリフルオロエタノール、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール、ベンジルアルコール、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘプタンおよび水からなる群より選択される1種または複数種である、[B 5 2] ~ [B 5 2-2] または [B 5 4] ~ [B 6 2] のいずれか一つに記載の方法。

[B 6 4] 前記アルコール系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒および水からなる群より選択される1種または複数種が、2-プロパノール、n-ヘプタンおよび水からなる群より選択される1種または複数種である、[B 5 2] ~ [B 5 2-2] または [B 5 4] ~ [B 6 2] のいずれか一つに記載の方法。

[C 1] 前記環状ペプチドを溶媒と接触させる工程において、環状ペプチドの濃度が、1 mg ~ 2000 mg/mLである、[A 1] ~ [A 8 9] または [B 1] ~ [B 6 4] のいずれか一つに記載の方法。

[C 2] 前記環状ペプチドを溶媒と接触させる工程において、環状ペプチドの濃度が、5 mg ~ 1500 mg/mL、10 mg ~ 1000 mg/mL、10 mg ~ 500 mg/mL、10 mg ~ 100 mg/mL、10 mg ~ 50 mg/mL、100 mg ~ 400 mg/mL、100 mg ~ 200 mg/mL または 500 mg ~ 1000 mg/mL である、[A 1] ~ [A 8 9] または [B 1] ~ [B 6 4] のいずれか一つに記載の方法。

[C 3] 前記環状ペプチドを溶媒と接触させる工程において使用する環状ペプチドが、凍結乾燥品である、[A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4] または [C 1] ~ [C 2] のいずれか一つに記載の方法。

[C 4] 前記環状ペプチドを溶媒と接触させる工程において使用する環状ペプチドが、ジメチルスルホキシド溶液からの凍結乾燥品である、[A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4] または [C 1] ~ [C 2] のいずれか一つに記載の方法。

[C 5] 前記環状ペプチドを溶媒と接触させる工程において使用する環状ペプチドが、0.5 mg～200 kgである、[A 1]～[A 89]、[B 1]～[B 64]または[C 1]～[C 4]のいずれか一つに記載の方法。

[C 6] 前記環状ペプチドを溶媒と接触させる工程において使用する環状ペプチドが、1 mg～1 gである、[A 1]～[A 89]、[B 1]～[B 64]または[C 1]～[C 4]のいずれか一つに記載の方法。

[C 7] 前記環状ペプチドを溶媒と接触させる工程において使用する環状ペプチドが、0 g～200 kg、100 g～100 kg、0.5 mg～10 g、1 mg～1 g、1 mg～100 mg、1 mg～10 mgまたは1 mg～5 mgである、[A 1]～[A 89]、[B 1]～[B 64]または[C 1]～[C 4]のいずれか一つに記載の方法。

[C 8] 前記環状ペプチドを溶媒と接触させる工程において、種結晶を加えることを含まない、[A 1]～[A 89]、[B 1]～[B 64]または[C 1]～[C 7]のいずれか一つに記載の方法。

[C 9] 前記環状ペプチドを溶媒と接触させる工程において、種結晶を加えることを含む、[A 1]～[A 89]、[B 1]～[B 64]または[C 1]～[C 7]のいずれか一つに記載の方法。

[C 10] 前記環状ペプチドを溶媒と接触させる工程の後に、さらにろ過工程を含む、[A 1]～[A 89]、[B 1]～[B 64]または[C 1]～[C 9]のいずれか一つに記載の方法。

[C 11] 前記環状ペプチドを溶媒と接触させる工程が、 $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $120^{\circ}\text{C}$ の温度で、30分間～12週間行われる、[A 1]～[A 89]、[B 1]～[B 64]または[C 1]～[C 10]のいずれか一つに記載の方法。

[C 12] 前記環状ペプチドを溶媒と接触させる工程が、 $0^{\circ}\text{C}$ ～ $110^{\circ}\text{C}$ 、 $10^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ 、 $15^{\circ}\text{C}$ ～ $90^{\circ}\text{C}$ または $20^{\circ}\text{C}$ ～ $80^{\circ}\text{C}$ における一定の温度で行われるか、または下限温度 $10^{\circ}\text{C}$ 、 $20^{\circ}\text{C}$ 、 $30^{\circ}\text{C}$ 、 $40^{\circ}\text{C}$ 、 $45^{\circ}\text{C}$ 、 $50^{\circ}\text{C}$ または $55^{\circ}\text{C}$ 、上限温度 $100^{\circ}\text{C}$ 、 $90^{\circ}\text{C}$ 、 $85^{\circ}\text{C}$ 、 $80^{\circ}\text{C}$ 、 $75^{\circ}\text{C}$ 、 $70^{\circ}\text{C}$ または $60^{\circ}\text{C}$ の間で、昇温冷却を10回以上、20回以上、また

は30回以上、1000回以下、500回以下または100回以下で繰り返し行われ、1時間～6週間、2時間～4週間、4時間～2週間または6時間～7日間で行われる、[A1]～[A89]、[B1]～[B64]または[C1]～[C10]のいずれか一つに記載の方法。

[C13] 前記環状ペプチドを溶媒と接触させる工程が、20℃～90℃における一定温度で、12時間～7日間行われる、[A1]～[A89]、[B1]～[B64]または[C1]～[C10]のいずれか一つに記載の方法。

[C14] 前記環状ペプチドを溶媒と接触させる工程が、下限温度50℃、上限温度90℃の間で、昇温冷却を30回以上、100回以下で繰り返し行われ、12時間～7日間行われる、[A1]～[A89]、[B1]～[B64]または[C1]～[C10]のいずれか一つに記載の方法。

[D1] 前記環状ペプチドが、アミノ酸の合計が7～15残基、8～14残基、9～13残基、10～13残基、11～13残基、11～12残基または11残基からなる環状部を含み、アミノ酸の総数が9～18残基、10～16残基、10～14残基、11～14残基、11～13残基、11～12残基または11残基である、[A1]～[A89]、[B1]～[B64]または[C1]～[C14]のいずれか一つに記載の方法。

[D2] 前記環状ペプチドが、アミノ酸の合計が11～13残基からなる環状部を含み、アミノ酸の総数が11～14残基である、[A1]～[A89]、[B1]～[B64]または[C1]～[C14]のいずれか一つに記載の方法。

[D2-1] 前記環状ペプチドが、アミノ酸の合計が11残基からなる環状部を含み、アミノ酸の総数が11残基である、[A1]～[A89]、[B1]～[B64]または[C1]～[C14]のいずれか一つに記載の方法。

[D3] 前記環状ペプチドが、N-置換アミノ酸を少なくとも3残基、4残基または5残基含む、[A1]～[A89]、[B1]～[B64]、[C

1] ~ [C 1 4] または [D 1] ~ [D 2] のいずれか一つに記載の方法。  
[D 3 - 1] 前記環状ペプチドが、N-非置換アミノ酸を少なくとも1残基、2残基または3残基含む、[A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4]、[C 1] ~ [C 1 4] または [D 1] ~ [D 3] のいずれか一つに記載の方法。

[D 4] 前記環状ペプチドが、N-置換アミノ酸を少なくとも5残基含む、[A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4]、[C 1] ~ [C 1 4] または [D 1] ~ [D 2] のいずれか一つに記載の方法。

[D 4 - 1] 前記環状ペプチドが、N-非置換アミノ酸を少なくとも3残基含む、[A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4]、[C 1] ~ [C 1 4] または [D 1] ~ [D 4] のいずれか一つに記載の方法。

[D 4 - 2] 前記N-置換アミノ酸が、N-アルキルアミノ酸である、[A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4]、[C 1] ~ [C 1 4] または [D 1] ~ [D 4 - 1] のいずれか一つに記載の方法。

[D 4 - 3] 前記N-置換アミノ酸が、N-メチルアミノ酸、またはN-エチルアミノ酸である、[A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4]、[C 1] ~ [C 1 4] または [D 1] ~ [D 4 - 1] のいずれか一つに記載の方法。

[D 4 - 4] 前記N-置換アミノ酸が、N-メチルアミノ酸である、[A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4]、[C 1] ~ [C 1 4] または [D 1] ~ [D 4 - 1] のいずれか一つに記載の方法。

[D 5] 前記環状ペプチドが、 $\beta$ -アミノ酸骨格を少なくとも1つ含む、[A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4]、[C 1] ~ [C 1 4] または [D 1] ~ [D 4 - 4] のいずれか一つに記載の方法。

[D 6] 前記環状ペプチドの環状部に、 $\beta$ -アミノ酸骨格を少なくとも1つ含む、[A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4]、[C 1] ~ [C 1 4] または [D 1] ~ [D 4 - 4] のいずれか一つに記載の方法。

[D 7] 前記環状ペプチドが、28~55、28~49、31~46、34

～43、34～40、34～37または34員環からなる環状部を含む、[A1]～[A89]、[B1]～[B64]、[C1]～[C14]または[D1]～[D6]のいずれか一つに記載の方法。

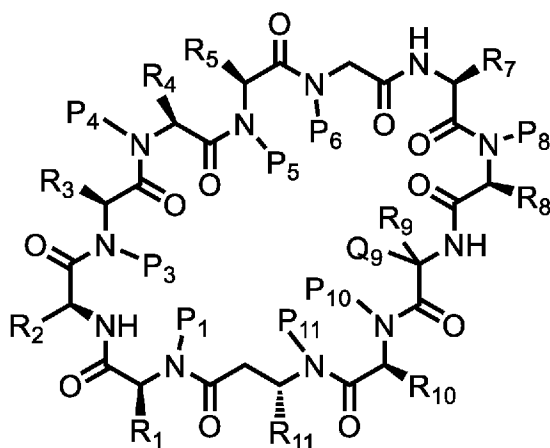
[D8] 前記環状ペプチドが、34～40員環からなる環状部を含む、[A1]～[A89]、[B1]～[B64]、[C1]～[C14]または[D1]～[D6]のいずれか一つに記載の方法。

[D8-1] 前記環状ペプチドが、34員環からなる環状部を含む、[A1]～[A89]、[B1]～[B64]、[C1]～[C14]または[D1]～[D6]のいずれか一つに記載の方法。

[D8-2] 前記34員環からなる環状部が、 $\alpha$ -アミノ酸10残基および $\beta$ -アミノ酸骨格を有するアミノ酸1残基の合計11残基のアミノ酸からなる環状ペプチドである、以下の環状構造を有する、[D8-1]に記載の方法。

[D8-3] 前記環状ペプチドが、以下の構造である、[A1]～[A89]、[B1]～[B64]、[C1]～[C14]または[D1]～[D6]のいずれか一つに記載の方法。

[化1]



[ここで、 $P_1$ 、 $P_3$ 、 $P_5$ 、 $P_6$ 、 $P_{10}$ および $P_{11}$ は $C_1$ ～ $C_6$ アルキルであり、 $P_4$ は $C_1$ ～ $C_6$ アルキルであるか、または $P_4$ は、 $P_4$ が結合している窒素原子、 $R_4$ 、並びに $R_4$ が結合している炭素原子と一緒にあって4～7員飽和複素環を形成し、 $P_8$ は、 $C_1$ ～ $C_6$ アルキルであるか、または $P_8$ は、 $P_8$ が結合し

ている窒素原子、 $R_8$ 、並びに $R_8$ が結合している炭素原子と一緒にあって4～7員飽和複素環を形成し、該4～7員飽和複素環は $C_1\sim C_6$ アルコキシによって置換されていてもよく、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ および $R_{10}$ は水素原子、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルまたは置換基を有しているも良いアルキルであり、 $R_4$ と $P_4$ が4～7員飽和複素環を形成している場合を除き、 $R_4$ は水素原子または $C_1\sim C_6$ アルキルであり、 $R_8$ と $P_8$ が4～7員飽和複素環を形成している場合を除き、 $R_8$ は水素原子または $C_1\sim C_6$ アルキルであり、 $R_9$ は、 $Q_9$ 並びに $R_9$ と $Q_9$ が結合している炭素原子と一緒にあって3～7員飽和炭素環を形成し、 $R_{11}$ は水素原子、 $C_1\sim C_6$ アルキル、ジ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノカルボニルまたは4～8員環状アミノカルボニルである。]

[D 8-4] 前記 $P_1$ 、 $P_3$ 、 $P_5$ 、 $P_6$ 、 $P_{10}$ および $P_{11}$ はメチルまたはエチルである、[D 8-3]に記載の方法。

[D 8-5] 前記 $P_4$ は、メチル、または $P_4$ が結合している窒素原子、 $R_4$ 、並びに $R_4$ が結合している炭素原子と一緒にあって4員飽和複素環を形成している、[D 8-3]または[D 8-4]に記載の方法。

[D 8-6] 前記 $P_8$ は、 $P_8$ が結合している窒素原子、 $R_8$ 、並びに $R_8$ が結合している炭素原子と一緒にあって5員飽和複素環を形成し、該5員飽和複素環は $C_1\sim C_6$ アルコキシによって置換されていてもよい、[D 8-3]～[D 8-5]のいずれか一つに記載の方法。

[D 8-7] 前記 $R_1$ および $R_2$ は $C_1\sim C_6$ アルキルであり、前記 $R_3$ は水素原子または $C_1\sim C_6$ アルキルであり、前記 $R_4$ は、 $R_4$ と $P_4$ が4～7員飽和複素環を形成している場合を除き、水素原子であり、前記 $R_5$ は $C_3\sim C_6$ シクロアルキルまたは置換基を有しているも良いベンジルであり、前記 $R_7$ は置換基を有しているも良いフェニルエチルであり、前記 $R_9$ は、 $Q_9$ 並びに $R_9$ と $Q_9$ が結合している炭素原子と一緒にあって5員飽和炭素環を形成し、前記 $R_{10}$ は $C_1\sim C_6$ アルキルまたは $C_3\sim C_6$ シクロアルキルであり、 $R_{11}$ はメチル、ジ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノカルボニルまたは6員環状アミノカルボニルである

、 [D 8-3] ~ [D 8-6] のいずれか1つに記載の方法。

[D 9] 前記環状ペプチドの分子量 (g/mol) が、1205以上、1206以上、1207以上、1208以上、1210以上、1220以上、1230以上、1250以上または1300以上であり、2800以下、2500以下、2000以下、1900以下、1800以下、1700以下または1600以下、である、[A 1] ~ [A 89]、[B 1] ~ [B 64]、[C 1] ~ [C 14] または [D 1] ~ [D 8-7] のいずれか一つに記載の方法。

[D 10] 前記環状ペプチドの分子量 (g/mol) が、1300以上であり、1600以下である、[A 1] ~ [A 89]、[B 1] ~ [B 64]、[C 1] ~ [C 14] または [D 1] ~ [D 8-7] のいずれか一つに記載の方法。

[D 11] 前記環状ペプチドのClogPが4以上25以下である、[A 1] ~ [A 89]、[B 1] ~ [B 64]、[C 1] ~ [C 14] または [D 1] ~ [D 10] のいずれか一つに記載の方法。

[D 12] 前記環状ペプチドのClogPが5以上、6以上、7以上、8以上または9以上であり、24以下、23以下、22以下、21以下、20以下、19以下または18以下である、[A 1] ~ [A 89]、[B 1] ~ [B 64]、[C 1] ~ [C 14] または [D 1] ~ [D 10] のいずれか一つに記載の方法。

[D 13] 前記環状ペプチドのClogPが、9以上18以下である、[A 1] ~ [A 89]、[B 1] ~ [B 64]、[C 1] ~ [C 14] または [D 1] ~ [D 10] のいずれか一つに記載の方法。

[D 14] 前記環状ペプチドのClogPが、シクロスポリンAのClogPより大きい、[A 1] ~ [A 89]、[B 1] ~ [B 64]、[C 1] ~ [C 14] または [D 1] ~ [D 10] のいずれか一つに記載の方法。

[D 14-1] 前記環状ペプチドのClogP/アミノ酸残基数が、0.3以上2.3以下、0.5以上1.9以下、0.7以上1.8以下、または0.



8以上1.6以下である、[A1]～[A89]、[B1]～[B64]、[C1]～[C14]または[D1]～[D14]のいずれか一つに記載の方法。

[D14-2] 前記環状ペプチドのCl<sub>o</sub>gP/アミノ酸残基数が、0.8以上1.6以下である、[A1]～[A89]、[B1]～[B64]、[C1]～[C14]または[D1]～[D14]のいずれか一つに記載の方法。

[D14-3] 前記環状ペプチドの50mMリン酸緩衝液(pH6.5)への溶解度が、1200mg/mL以下、800mg/mL以下、600mg/mL以下、300mg/mL以下、200mg/mL以下、100mg/mL以下、50mg/mL以下、25mg/mL以下、10mg/mL以下、5.0mg/mL以下、または2.6mg/mL以下である、[A1]～[A89]、[B1]～[B64]、[C1]～[C14]または[D1]～[D14-2]のいずれか一つに記載の方法。

[D14-4] 前記環状ペプチドの50mMリン酸緩衝液(pH6.5)への溶解度が、0.8mg/mL以上である、[A1]～[A89]、[B1]～[B64]、[C1]～[C14]または[D1]～[D14-2]のいずれか一つに記載の方法。

[D14-5] 前記環状ペプチドの50mMリン酸緩衝液(pH6.5)への溶解度が、0.9mg/mL以上、1.0mg/mL以上、または1.1mg/mL以上である、[A1]～[A89]、[B1]～[B64]、[C1]～[C14]または[D1]～[D14-2]のいずれか一つに記載の方法。

[D14-6] 前記環状ペプチドの50mMリン酸緩衝液(pH6.5)への溶解度が、1.1mg/mL以上である、[A1]～[A89]、[B1]～[B64]、[C1]～[C14]または[D1]～[D14-2]のいずれか一つに記載の方法。

[D14-7] CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回折において2つ以上の回折

ピークを有する、[A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4]、[C 1] ~ [C 1 4] または [D 1] ~ [D 1 4 - 2] のいずれか一つに記載の方法。

[D 1 4 - 8] Cu K  $\alpha$  放射を用いた粉末 X 線回折において、3 つ以上の回折ピークを有する、[A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4]、[C 1] ~ [C 1 4] または [D 1] ~ [D 1 4 - 2] のいずれか一つに記載の方法。

[D 1 5] 前記環状ペプチドが、シクロスポリン A を除く環状ペプチドである、[A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4]、[C 1] ~ [C 1 4] または [D 1] ~ [D 1 4 - 4] のいずれか一つに記載の方法。

[D 1 6] 前記環状ペプチドが、(3 s, 9 s, 1 2 s, 1 7 s, 2 0 s, 2 3 s, 2 7 s, 3 0 s, 3 6 s) - 3 0 - シクロペンチル - 3 - [2 - [3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] - 1 0 - エチル - 2 3 - イソブチル - N, N, 7, 1 7, 1 8, 2 4, 2 8, 3 1 - オクタメチル - 2 0 - [(1 s) - 1 - メチルプロピル] - 2, 5, 8, 1 1, 1 6, 1 9, 2 2, 2 5, 2 9, 3 2, 3 5 - ウンデカオキソ - 9 - (p - トリルメチル) スピロ [1, 4, 7, 1 0, 1 5, 1 8, 2 1, 2 4, 2 8, 3 1, 3 4 - ウンデカザトリシクロ [3 4. 3. 0. 0<sup>12, 15</sup>] ノナトリアコンタン - 3 3, 1' - シクロペンタン] - 2 7 - カルボキサミドを除く環状ペプチドである、[A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4]、[C 1] ~ [C 1 4] または [D 1] ~ [D 1 5] のいずれか一つに記載の方法。

[E 1] 環状ペプチドの結晶をスクリーニングする方法であって、以下の工程 (a) および (b) :

(a) [A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4]、[C 1] ~ [C 1 4] または [D 1] ~ [D 1 6] のいずれか一つに記載の方法により環状ペプチドの結晶を製造する工程 ;

(b) 粉末 X 線結晶回折により結晶を分析する工程 ;

を含む、方法。

[E 2] スクリーニング対象となる結晶が、ホルムアミドを含む溶媒を用いて製造された結晶を含む、[E 1] に記載の方法。

[E 3] スクリーニング対象となる結晶が、ホルムアミドを含む溶媒およびジメチルスルホキシドを含む溶媒を用いて製造された結晶を含む、[E 1] に記載の方法。

[E 4] スクリーニング対象となる結晶が、ホルムアミドを含む溶媒、ジメチルスルホキシドを含む溶媒、トルエンを含む溶媒およびジクロロメタンを含む溶媒を用いて製造された結晶を含む、[E 1] に記載の方法。

[E 5] スクリーニング対象となる結晶が、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oilを含む溶媒を用いて製造された結晶を含む、[E 1] に記載の方法。

[E 6] スクリーニング対象となる結晶が、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルを含む溶媒を用いて製造された結晶を含む、[E 1] に記載の方法。

[E 7] スクリーニング対象となる結晶が、ポリエチレングリコールを含む溶媒を用いて製造された結晶を含む、[E 1] に記載の方法。

[E 8] スクリーニング対象となる結晶が、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oilを含む溶媒、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルを含む溶媒およびポリエチレングリコールを含む溶媒を用いて製造された結晶を含む、[E 1] に記載の方法。

[E 9] スクリーニング対象となる結晶が、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oilを含む溶媒を用いて製造された結晶、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルを含む溶媒を用いて製造された結晶およびホルムアミドを含む溶媒を用いて製造された結晶を含む、[E 1] に記載の方法。

[F 1] 環状ペプチドの結晶化方法をスクリーニングする方法であって、以下の工程 (a) および (b) :

(a) [A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4]、[C 1] ~ [C 1 4] または [D 1] ~ [D 1 6] のいずれか一つに記載の方法により環状ペプチドの結晶を製造する工程；

(b) 粉末X線結晶回折により結晶を分析する工程；  
を含む、方法。

[F 2] スクリーニングの対象となる結晶化方法が、ホルムアミドを含む溶媒を用いる結晶化方法を含む、[F 1] に記載の方法。

[F 3] スクリーニングの対象となる結晶化方法が、ホルムアミドを含む溶媒およびジメチルスルホキシドを含む溶媒を用いる結晶化方法を含む、[F 1] に記載の方法。

[F 4] スクリーニングの対象となる結晶化方法が、ホルムアミドを含む溶媒、ジメチルスルホキシドを含む溶媒、トルエンを含む溶媒およびジクロロメタンを含む溶媒を用いる結晶化方法を含む、[F 1] に記載の方法。

[F 5] スクリーニングの対象となる結晶化方法が、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oilを含む溶媒を用いる結晶化方法を含む、[F 1] に記載の方法。

[F 6] スクリーニングの対象となる結晶化方法が、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルを含む溶媒を用いる結晶化方法を含む、[F 1] に記載の方法。

[F 7] スクリーニングの対象となる結晶化方法が、ポリエチレングリコールを含む溶媒を用いる結晶化方法を含む、[F 1] に記載の方法。

[F 8] スクリーニングの対象となる結晶化方法が、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oilを含む溶媒、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルを含む溶媒およびポリエチレングリコールを含む溶媒を用いる結晶化方法を含む、[F 1] に記載の方法。

[F 9] スクリーニングの対象となる結晶化方法が、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oilを含む溶媒、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルを含む溶媒およびホルムアミドを含む

溶媒を用いる結晶化方法を含む、[F 1]に記載の方法。

[F 1 0] 環状ペプチドを溶媒と接触させる工程において、1条件当たりを使用する環状ペプチドが0.5 mg ~ 10 mgである、[E 1] ~ [E 9] または [F 1] ~ [F 9] のいずれか一つに記載の方法。

[F 1 1] スクリーニング対象となる結晶または結晶化方法が、2種類以上、5種類以上、10種類以上、15種類以上または20種類以上である、[E 1] ~ [E 9] または [F 1] ~ [F 1 0] のいずれか一つに記載の方法。

[F 1 2] 環状ペプチドを溶媒と接触させる工程において、種結晶を加えることを含まない、[E 1] ~ [E 9] または [F 1] ~ [F 1 1] のいずれか一つに記載の方法。

[G 1] 環状ペプチドの結晶が生成する確率を高める方法であって、[A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4]、[C 1] ~ [C 1 4] または [D 1] ~ [D 1 6] のいずれか一つに記載の方法により環状ペプチドの結晶を製造する工程を含む、方法。

[H 1] 環状ペプチドの結晶製造における、アミド系溶媒、スルホキッド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、およびポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルからなる群から選択されるいずれかの溶媒の使用。

[H 2] 環状ペプチドの結晶製造における、アミド系溶媒の使用。

[H 3] 環状ペプチドの結晶製造における、ホルムアミドの使用。

[H 4] 環状ペプチドの結晶製造における、スルホキッド系溶媒の使用。

[H 5] 環状ペプチドの結晶製造における、ジメチルスルホキッドの使用。

[H 6] 環状ペプチドの結晶製造における、芳香族炭化水素系溶媒の使用。

[H 7] 環状ペプチドの結晶製造における、トルエン、テトラリンまたはクメンの使用。

[H 8] 環状ペプチドの結晶製造における、Polyoxy 35 Hydrogenated Castor Oilの使用。

[H 9] 環状ペプチドの結晶製造における、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルの使用。

[H 1 0] 環状ペプチドの結晶製造における、ポリエチレングリコールの使用。

[H 1 1] [H 1] ~ [H 1 0] のいずれか一つに記載の使用であって、前記環状ペプチドの結晶が [D 1] ~ [D 1 6] のいずれか一つに記載の方法により製造される、前記使用。

[I 1] 環状ペプチドを精製する方法であって、[A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4]、[C 1] ~ [C 1 4] または [D 1] ~ [D 1 6] のいずれか一つに記載の方法により環状ペプチドの結晶を製造する工程、および固液分離により該結晶を採取する工程、を含む、方法。

[J 1] 環状ペプチドの結晶を製造するスクリーニングキットであって、[H 1] ~ [H 1 1] のいずれか一つに記載の使用により環状ペプチドの結晶を製造する、キット。

[K 1] ホルムアミドを含む環状ペプチドの結晶を製造する工程を含む、環状ペプチドの製造方法。

[K 2] ジメチルスルホキシドを含む環状ペプチドの結晶を製造する工程を含む、環状ペプチドの製造方法。

[K 3] 芳香族炭化水素系溶媒を含む環状ペプチドの結晶を製造する工程を含む、環状ペプチドの製造方法。

[K 4] トルエン、テトラリンまたはクメンを含む環状ペプチドの結晶を製造する工程を含む、環状ペプチドの製造方法。

[K 5] Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oil を含む環状ペプチドの結晶を製造する工程を含む、環状ペプチドの製造方法。

[K 6] ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルを含む環状ペプチドの結晶を製造する工程を含む、環状ペプチドの製造方法。

[K 7] ポリエチレングリコールを含む環状ペプチドの結晶を製造する工程

を含む、環状ペプチドの製造方法。

[K 8] [A 1] ~ [A 8 9]、[B 1] ~ [B 6 4]、[C 1] ~ [C 1 4] または [D 1] ~ [D 1 6] のいずれか一つに記載の方法により環状ペプチドの結晶を製造する、[K 1] ~ [K 7] のいずれか一つに記載の方法。

[L 1] (3 s, 9 s, 12 s, 17 s, 20 s, 23 s, 27 s, 30 s, 36 s) - 30-シクロペンチル-3-[2-[3, 5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-10-エチル-23-イソブチル-N, N, 7, 17, 18, 24, 28, 31-オクタメチル-20-[(1 s)-1-メチルプロピル]-2, 5, 8, 11, 16, 19, 22, 25, 29, 32, 35-ウンデカオキソ-9-(p-トリルメチル)スピロ [1, 4, 7, 10, 15, 18, 21, 24, 28, 31, 34-ウンデカザトリシクロ [34. 3. 0. 0<sup>12, 15</sup>] ノナトリアコンタン-33, 1'-シクロペンタン]-27-カルボキサミドを溶媒と接触させる工程を含む、(3 s, 9 s, 12 s, 17 s, 20 s, 23 s, 27 s, 30 s, 36 s) - 30-シクロペンチル-3-[2-[3, 5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-10-エチル-23-イソブチル-N, N, 7, 17, 18, 24, 28, 31-オクタメチル-20-[(1 s)-1-メチルプロピル]-2, 5, 8, 11, 16, 19, 22, 25, 29, 32, 35-ウンデカオキソ-9-(p-トリルメチル)スピロ [1, 4, 7, 10, 15, 18, 21, 24, 28, 31, 34-ウンデカザトリシクロ [34. 3. 0. 0<sup>12, 15</sup>] ノナトリアコンタン-33, 1'-シクロペンタン]-27-カルボキサミドの結晶の製造方法であって、前記溶媒が溶媒 (A)、または溶媒 (A) と溶媒 (B) を含む混合溶媒であり、前記溶媒 (A) は、アミド系溶媒、スルホキッド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒およびエステル系溶媒からなる群より選択される1種または複数種であり、前記溶媒 (B) は、脂肪族炭化水素系溶媒、エチレングリコールおよび水からなる群より選択される1種または複数種

である、方法。

[L 2] 前記結晶が、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において1つ以上の回折ピークを有する、または偏光顕微鏡を用いた観察において偏光を有する、[L 1]に記載の方法。

[L 3] 前記結晶が、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において1つ以上の回折ピークを有する、[L 1]に記載の方法。

[L 4] 前記溶媒が、トルエンである、[L 1]～[L 3]のいずれか一つに記載の方法。

[L 5] 前記溶媒が、ジメチルスルホキシドである、[L 1]～[L 3]のいずれか一つに記載の方法。

[L 6] 前記溶媒は、エタノールと水の混合溶媒である、[L 1]～[L 3]のいずれか一つに記載の方法。

[L 7] 前記溶媒はアセトニトリルと水の混合溶媒である、[L 1]～[L 3]のいずれか一つに記載の方法。

[L 8] 前記溶媒がクメンである、[L 1]～[L 3]のいずれか一つに記載の方法。

[L 9] 前記溶媒がテトラリンである、[L 1]～[L 3]のいずれか一つに記載の方法。

[L 10] 前記溶媒がホルムアミドである、[L 1]～[L 3]のいずれか一つに記載の方法。

[L 11] 前記溶媒がジイソプロピルエーテルである、[L 1]～[L 3]のいずれか一つに記載の方法。

[L 12] 前記溶媒は、3-アセチルピリジンとエチレングリコールの混合溶媒である、[L 1]～[L 3]のいずれか一つに記載の方法。

[L 13] (3 s, 9 s, 12 s, 17 s, 20 s, 23 s, 27 s, 30 s, 36 s) - 30-シクロペンチル-3-[2-[3, 5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-10-エチル-23-イソブチル-N, N, 7, 17, 18, 24, 28, 31-オクタメチル-2



0-[(1s)-1-メチルプロピル]-2, 5, 8, 11, 16, 19, 22, 25, 29, 32, 35-ウンデカオキソ-9-(p-トリルメチル)スピロ[1, 4, 7, 10, 15, 18, 21, 24, 28, 31, 34-ウンデカザトリシクロ[34.3.0.0<sup>12,15</sup>]ノナトリアコンタン-3, 1'-シクロペンタン]-27-カルボキサミドを溶媒と接触させる工程を含む、(3s, 9s, 12s, 17s, 20s, 23s, 27s, 30s, 36s)-30-シクロペンチル-3-[2-[3, 5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-10-エチル-23-イソブチル-N, N, 7, 17, 18, 24, 28, 31-オクタメチル-20-[(1s)-1-メチルプロピル]-2, 5, 8, 11, 16, 19, 22, 25, 29, 32, 35-ウンデカオキソ-9-(p-トリルメチル)スピロ[1, 4, 7, 10, 15, 18, 21, 24, 28, 31, 34-ウンデカザトリシクロ[34.3.0.0<sup>12,15</sup>]ノナトリアコンタン-3, 1'-シクロペンタン]-27-カルボキサミドの結晶の製造方法であって、前記溶媒が溶媒全量を基準として0.01~30wt/v%の界面活性剤および5~50v/v%の水溶性有機溶媒を含む水である、方法。

[L14] 前記結晶が、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において1つ以上の回折ピークを有する、または偏光顕微鏡を用いた観察において偏光を有する、[L13]に記載の方法。

[L15] 前記結晶が、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において1つ以上の回折ピークを有する、[L13]に記載の方法。

[L16] 前記界面活性剤が、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、両性界面活性剤および非イオン性界面活性剤からなる群より選択される1種または複数種である、[L13]~[L15]のいずれか一つに記載の方法。

[L17] 前記界面活性剤が、4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェニル-ポリエチレングリコールであり、前記水溶性有機溶媒が、エタノールである、[L13]~[L15]に記載の方法。

[L 1 8] 前記界面活性剤が、4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェニル-ポリエチレングリコールであり、前記水溶性有機溶媒が、ジメチルスルホキシドである、[L 1 3] ~ [L 1 5] に記載の方法。

[L 1 9] 前記界面活性剤が、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oilであり、前記水溶性有機溶媒が、エタノールである、[L 1 3] ~ [L 1 5] に記載の方法。

[L 2 0] 前記界面活性剤が、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oilであり、前記水溶性有機溶媒が、ジメチルスルホキシドである、[L 1 3] ~ [L 1 5] に記載の方法。

[L 2 1] 前記界面活性剤が、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(Tween 80)であり、前記水溶性有機溶媒が、エタノールである、[L 1 3] ~ [L 1 5] に記載の方法。

[L 2 2] 前記界面活性剤が、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートであり、前記水溶性有機溶媒が、ジメチルスルホキシドである、[L 1 3] ~ [L 1 5] に記載の方法。

[L 2 3] 前記界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウムであり、前記水溶性有機溶媒が、エタノールである、[L 1 3] ~ [L 1 5] のいずれか一つに記載の方法。

[L 2 4] 前記界面活性剤が、ラウリル硫酸ナトリウムであり、前記水溶性有機溶媒が、ジメチルスルホキシドである、[L 1 3] ~ [L 1 5] のいずれか一つに記載の方法。

[L 2 5] (3 s, 9 s, 1 2 s, 1 7 s, 2 0 s, 2 3 s, 2 7 s, 3 0 s, 3 6 s) - 3 0 - シクロペンチル - 3 - [2 - [3, 5 - ジフルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] - 1 0 - エチル - 2 3 - イソブチル - N, N, 7, 1 7, 1 8, 2 4, 2 8, 3 1 - オクタメチル - 2 0 - [(1 s) - 1 - メチルプロピル] - 2, 5, 8, 1 1, 1 6, 1 9, 2 2, 2 5, 2 9, 3 2, 3 5 - ウンデカオキソ - 9 - (p - トリルメチル) スピロ [1, 4, 7, 1 0, 1 5, 1 8, 2 1, 2 4, 2 8, 3 1, 3 4

ーウンデカザトリシクロ [34. 3. 0. 0<sup>12, 15</sup>] ノナトリアコンタン-3  
3, 1'-シクロペンタン] - 27-カルボキサミドを溶媒と接触させる工  
程を含む、(3 s, 9 s, 12 s, 17 s, 20 s, 23 s, 27 s, 30  
s, 36 s) - 30-シクロペンチル-3- [2- [3, 5-ジフルオロ  
4- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] - 10-エチル-23-イ  
ソブチル-N, N, 7, 17, 18, 24, 28, 31-オクタメチル-2  
0- [(1 s) - 1-メチルプロピル] - 2, 5, 8, 11, 16, 19,  
22, 25, 29, 32, 35-ウンデカオキソ-9- (p-トリルメチル  
) スピロ [1, 4, 7, 10, 15, 18, 21, 24, 28, 31, 34  
-ウンデカザトリシクロ [34. 3. 0. 0<sup>12, 15</sup>] ノナトリアコンタン-3  
3, 1'-シクロペンタン] - 27-カルボキサミドの結晶の製造方法であ  
って、前記溶媒が (i) PEG系溶媒、または (ii) アルコール系溶媒、  
脂肪族炭化水素系溶媒および水からなる群より選択される1種または複数種  
と、PEG系溶媒を含む混合溶媒である、方法。

[L 26] 前記結晶が、Cu K $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において1つ以  
上の回折ピークを有する、または偏光顕微鏡を用いた観察において偏光を有  
する、[L 25] に記載の方法。

[L 27] 前記結晶が、Cu K $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において1つ以  
上の回折ピークを有する、[L 25] に記載の方法。

[L 28] 前記溶媒が、テトラエチレングリコールである、[L 13] ~ [L  
15] のいずれか一つに記載の方法。

[L 29] 前記溶媒が、ポリエチレングリコールである、[L 13] ~ [L  
15] のいずれか一つに記載の方法。

[L 30] 前記溶媒が、トリグリムである、[L 13] ~ [L 15] のい  
ずれか一つに記載の方法。

[L 31] 前記溶媒が、エチレングリコールである、[L 13] ~ [L 15  
] のいずれか一つに記載の方法。

[L 32] 前記溶媒が、PEG 400である、[L 13] ~ [L 15] のい

ずれか一つに記載の方法。

[M1] 前記 [A1] ~ [A89]、[B1] ~ [B64]、[C1] ~ [C14]、[D1] ~ [D16]、[K1] ~ [K7] または [L32] ~ [L32] のいずれか一つに記載の方法により製造された、結晶。

[M2] 前記 [A1] ~ [A89]、[B1] ~ [B64]、[C1] ~ [C14]、[D1] ~ [D16]、[K1] ~ [K7] または [L32] ~ [L32] のいずれか一つに記載の方法により製造された結晶を含む、医薬組成物。

### 発明の効果

[0011] 本発明によれば、N-置換アミノ酸残基を含む環状ペプチドの結晶を製造する方法が提供される。また、本発明によれば、N-置換アミノ酸残基を含む環状ペプチドの結晶スクリーニング方法が提供される。また、本発明によれば、結晶化方法のスクリーニング方法が提供される。また、本発明によれば、カラムクロマトグラフィーに依らずに目的の環状ペプチド、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を、結晶として単離、精製する方法が提供される。

### 図面の簡単な説明

[0012] [図1] (A) 実施例2-1-2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  $2\theta$  (°) である。(B) 実施例2-2-1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  $2\theta$  (°) である。(C) 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  $2\theta$  (°) である。(D) 実施例2-2-3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  $2\theta$  (°) である。(E) 実施例2-3-1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  $2\theta$  (°) である。

[図2] (A) 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  $2\theta$  (°) である。(B) 実施例2-4-2

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  $2\theta$  (°) である。(C) 実施例2-5-1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  $2\theta$  (°) である。(D) 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  $2\theta$  (°) である。(E) 実施例2-5-3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  $2\theta$  (°) である。

[図3] (A) 実施例2-5-4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  $2\theta$  (°) である。(B) 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  $2\theta$  (°) である。(C) 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  $2\theta$  (°) である。(D) 実施例2-5-7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  $2\theta$  (°) である。(E) 実施例2-5-8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  $2\theta$  (°) である。

[図4] 実施例2-5-9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  $2\theta$  (°) である。

[図5] (A) 実施例2-6-1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  $2\theta$  (°) である。(B) 実施例2-7-1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  $2\theta$  (°) である。(C) 実施例2-7-2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  $2\theta$  (°) である。(D) 実施例2-7-3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  $2\theta$  (°) である。(E) 実施例2-7-4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  $2\theta$  (°) である。

[図6] (A) 実施例2-7-8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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(B) 実施例2-7-9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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(C) 実施例2-7-10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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(D) 実施例2-7-12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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(E) 実施例2-7-14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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。

[図7] (A) 実施例2-7-15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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(B) 実施例2-7-16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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(C) 実施例2-7-17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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(D) 実施例2-7-18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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(E) 実施例2-7-19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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。

[図8] (A) 実施例2-7-20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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(B) 実施例2-7-21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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(C) 実施例2-7-22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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(D) 実施例2-7-23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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(E) 実施例2-7-24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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。

[図9] (A) 実施例2-7-25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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(B) 実施例2-7-2

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 $2\theta$  (°)である。(C) 実施例2-7-29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 $2\theta$  (°)である。(D) 実施例2-7-31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 $2\theta$  (°)である。(E) 実施例2-7-32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 $2\theta$  (°)である。

[図10] (A) 実施例2-7-33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 $2\theta$  (°)である。(B) 実施例2-7-34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 $2\theta$  (°)である。(C) 実施例2-8-1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 $2\theta$  (°)である。(D) 実施例2-8-3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 $2\theta$  (°)である。(E) 実施例2-8-5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 $2\theta$  (°)である。

[図11] (A) 実施例2-8-6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 $2\theta$  (°)である。(B) 実施例2-8-10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 $2\theta$  (°)である。(C) 実施例2-8-13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 $2\theta$  (°)である。(D) 実施例2-8-14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 $2\theta$  (°)である。(E) 実施例2-8-15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 $2\theta$  (°)である。

[図12] (A) 実施例2-8-16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 $2\theta$  (°)である。(B) 実施例2-8-17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  $2\theta$  (°) である。(C) 実施例2-8-19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  $2\theta$  (°) である。(D) 実施例2-8-20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  $2\theta$  (°) である。(E) 実施例2-8-21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  $2\theta$  (°) である。

[図13] (A) 実施例2-8-22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  $2\theta$  (°) である。(B) 実施例2-8-23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  $2\theta$  (°) である。(C) 実施例2-8-24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  $2\theta$  (°) である。(D) 実施例2-8-25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  $2\theta$  (°) である。(E) 実施例2-8-26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  $2\theta$  (°) である。

[図14] (A) 実施例2-8-28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  $2\theta$  (°) である。(B) 実施例2-8-30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  $2\theta$  (°) である。(C) 実施例2-8-31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  $2\theta$  (°) である。(D) 実施例2-8-32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  $2\theta$  (°) である。(E) 実施例2-8-33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  $2\theta$  (°) である。

[図15] (A) 実施例2-8-34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  $2\theta$  (°) である。(B) 実施例2-8-35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  $2\theta$  (°) である。(C) 実施例2-8-36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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(D) 実施例2-8-37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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(E) 実施例2-8-38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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。

[図16] (A) 実施例2-8-39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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(B) 実施例2-8-40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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(C) 実施例2-8-41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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(D) 実施例2-8-42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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(E) 実施例2-8-43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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。

[図17] (A) 実施例2-8-44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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(B) 実施例2-8-45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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。

[図18] (A) 実施例3-1-1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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(B) 実施例3-4-1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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(C) 実施例3-5-1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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(D) 実施例3-5-2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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(E) 実施例3-5-3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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。

[図19] (A) 実施例3-5-4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  $2\theta$  (°) である。(B) 実施例3-5-5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  $2\theta$  (°) である。(C) 実施例3-5-6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  $2\theta$  (°) である。(D) 実施例3-5-7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  $2\theta$  (°) である。(E) 実施例3-5-8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  $2\theta$  (°) である。

[図20] (A) 実施例3-5-9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  $2\theta$  (°) である。(B) 実施例3-5-10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  $2\theta$  (°) である。(C) 実施例3-5-11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  $2\theta$  (°) である。(D) 実施例3-5-12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  $2\theta$  (°) である。(E) 実施例3-5-13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  $2\theta$  (°) である。

[図21] (A) 実施例3-5-14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  $2\theta$  (°) である。(B) 実施例3-5-15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  $2\theta$  (°) である。(C) 実施例3-5-16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  $2\theta$  (°) である。(D) 実施例3-5-17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  $2\theta$  (°) である。(E) 実施例3-5-18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  $2\theta$  (°) である。

[図22] (A) 実施例3-5-19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  $2\theta$  (°) である。(B) 実施例3-5-

-20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 $2\theta$  (°)である。(C) 実施例3-5-21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 $2\theta$  (°)である。(D) 実施例3-5-22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 $2\theta$  (°)である。(E) 実施例3-5-23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 $2\theta$  (°)である。

[図23] (A) 実施例3-5-24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 $2\theta$  (°)である。(B) 実施例3-5-25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 $2\theta$  (°)である。(C) 実施例3-5-26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 $2\theta$  (°)である。(D) 実施例3-5-27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 $2\theta$  (°)である。(E) 実施例3-5-28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 $2\theta$  (°)である。

[図24] (A) 実施例3-5-29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 $2\theta$  (°)である。(B) 実施例3-5-30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 $2\theta$  (°)である。(C) 実施例3-7-1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 $2\theta$  (°)である。(D) 実施例3-8-1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 $2\theta$  (°)である。(E) 実施例3-8-2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 $2\theta$  (°)である。

[図25] (A) 実施例3-8-3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 $2\theta$  (°)である。(B) 実施例3-8-4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  $2\theta$  (°) である。(C) 実施例3-8-5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  $2\theta$  (°) である。(D) 実施例3-8-6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  $2\theta$  (°) である。

[図26] (A) 実施例4-1-1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  $2\theta$  (°) である。(B) 実施例4-3-1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  $2\theta$  (°) である。(C) 実施例4-4-1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  $2\theta$  (°) である。(D) 実施例4-4-2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  $2\theta$  (°) である。(E) 実施例4-4-3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  $2\theta$  (°) である。

[図27] (A) 実施例4-4-4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  $2\theta$  (°) である。(B) 実施例4-4-5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  $2\theta$  (°) である。(C) 実施例4-4-6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  $2\theta$  (°) である。PEG2000に由来する  $19.2^\circ$  および  $24.4^\circ$  以外にも、複数の回折ピークが認められる。これらがCPO4の結晶の回折ピークである。(D) PEG2000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  $2\theta$  (°) である。 $19.2^\circ$  および  $24.4^\circ$  に特徴的なピークを有している。

[図28] (A) 実施例4-4-7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  $2\theta$  (°) である。ポリエチレングリコールモノステアレート ( $n$  = 約4) (パルミタート, ステアレート混合物) に由来する  $21.7^\circ$  および  $24.1^\circ$  以外にも、複数の回折ピークが認められる。これらがCPO4の結晶の回折ピークである。(B) ポリエチレ

ングリコールモノステアレート ( $n = \text{約} 4$ ) (パルミタート, ステアレート混合物) 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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。  $21.7^{\circ}$  および  $24.1^{\circ}$  に特徴的なピークを有している。(C) 実施例4-4-8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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(D) 実施例4-4-9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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(E) 実施例4-4-10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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。

[図29] (A) 実施例4-5-1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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(B) 実施例4-5-2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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(C) 実施例4-5-3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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(D) 実施例4-5-4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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(E) 実施例4-5-5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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。

[図30] 実施例4-5-6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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。

[図31] (A) 実施例4-7-1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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(B) 実施例4-7-2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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(C) 実施例4-7-3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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(D) 実施例4-7-4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  $2\theta$  ( $^{\circ}$ ) である。(E) 実施例4-8-1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  $2\theta$  (°) である。

[図32] (A) 実施例4-8-2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  $2\theta$  (°) である。(B) 実施例4-8-3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  $2\theta$  (°) である。(C) 実施例4-8-4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  $2\theta$  (°) である。(D) 実施例4-8-5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  $2\theta$  (°) である。

[図33] (A) 実施例2-1-1で得られた化合物C P O 1の結晶の単結晶X線構造解析による結晶構造を示す。

### 発明を実施するための形態

- [0013] 本明細書において「室温」とは約  $20^{\circ}\text{C}$ ～約  $25^{\circ}\text{C}$ の温度を意味する。
- [0014] 本明細書において「1つまたは複数の」とは、1つまたは2つ以上の数を意味する。「1つまたは複数の」が、ある基の置換基に関連する文脈で用いられる場合、この用語は、1つからその基が許容する置換基の最大数までの数を意味する。「1つまたは複数の」として具体的には、たとえば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、および／またはそれより大きい数が挙げられる。
- [0015] 本明細書において、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以下である範囲を意味する。
- [0016] 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。
- [0017] 本発明において、「および／または」との用語の意義は、「および」と「または」が適宜組み合わせら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。
- [0018] 本明細書において「v/v%」は、体積% (volume%) を表し、「

w t / v %」は、重量体積% (w e i g h t / v o l u m e %) を表す。

[0019] 本明細書における「ペプチド」は、2以上のアミノ酸がアミド結合によって連結したものを意味する。デブシペプチドのように主鎖の一部にエステル結合を有するペプチドも、本明細書における「ペプチド」に含まれる。

[0020] 本明細書における「環状ペプチド」は、4以上のアミノ酸残基によって構成される環状構造を有するペプチドである。環状ペプチドの環化の態様として、アミド結合のような炭素-窒素結合による環化、エステル結合やエーテル結合のような炭素-酸素結合による環化、チオエーテル結合のような炭素-硫黄結合による環化、炭素-炭素結合による環化、あるいは複素環構築による環化など、どのような形態であってもよい。これらのうちでは、アミド結合、炭素-硫黄結合または炭素-炭素結合などの共有結合を介した環化が好ましい。アミド結合による環化がより好ましく、環化に用いられるカルボキシル基やアミノ基の位置は、主鎖上のものでも側鎖上のものでもよい。最も好ましくは、側鎖のカルボキシル基とN末端の主鎖のアミノ基によるアミド結合を介した環化である。

[0021] 本明細書における「複素環」は、環を構成する原子中に好ましくは1~5個、より好ましくは1~3個のヘテロ原子を含有する、非芳香族の複素環を意味する。複素環は、環中に二重および/または三重結合を有していてもよく、環中の炭素原子は酸化されてカルボニルを形成してもよく、単環、縮合環、スピロ環でもよい。複素環の環を構成する原子の数は好ましくは3~12 (3~12員複素環) であり、より好ましくは4~10 (4~10員複素環) である。複素環としては具体的には、たとえば、アゼチジン環、オキセタン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピロリジン環、4-オキソピロリジン環、ピペリジン環、4-オキソピペリジン環、ピペラジン環、ピラゾリジン環、イミダゾリジン環、オキサゾリジン環、イソオキサゾリジン環、チアゾリジン環、イソチアゾリジン環、チアジアゾリジン環、オキサゾリドン環、ジオキソラン環、ジオキサン環、チエタン環、オクタヒドロインドール環、6, 7-ジヒドロ-

ピロロ [1, 2-a] イミダゾール環、またはアゾカン環、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン環、アゼパン環、ジオキセパン環、5, 9-ジオキサスピロ [3, 5] ノナン環あるいはこれらの飽和複素環中の1つまたは複数の単結合が二重結合または三重結合に置き換えられた環などが挙げられる。

[0022] ペプチドの「環化」とは、4以上のアミノ酸残基を含む環状部を形成することを意味する。本明細書における環状ペプチドの環状部に含まれるアミノ酸の数は4以上であれば特に限定されないが、4~20残基、5~15残基、6~13残基、9~13残基、11残基が例示され、好ましくは5~15残基、より好ましくは9~13残基、最も好ましくは11残基である。鎖状のペプチドを環状ペプチドに変換する方法は、Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations, 3rd Edition(R. C. Larock著)、またはMarch's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th Edition、(M. B. Smith, J. March著)などに記載の方法により、分子内で結合形成反応を行うことにより実施することができる。結合形成反応の後に、さらに官能基変換反応を行うこともできる。環状ペプチドの環化部位の結合としては、カルボン酸とアミンから形成されるC(O)-N結合、酸素原子を介したC-O-C結合、C(O)-O結合、C(S)-O結合、硫黄原子を介したC(O)-S結合、C(S)-S結合、C-S-S-C結合、C-S-C結合、C-S(O)-C結合、C-S(O<sub>2</sub>)-C結合、窒素原子を介したC-N-C結合、C=N-C結合、N-C(O)-N結合、N-C(S)N結合、C(S)-N結合などが例示される。さらに、鈴木反応、Heck反応、Sonogashira反応等の遷移金属を触媒としたカップリング反応により形成されたC-C結合などが挙げられる。結合形成反応の後に、さらに行う官能基変換反応として、酸化反応または還元反応が例示される。具体的には硫黄原子を酸化して、スルホキシド基やスルホン基に変換する反応が例示される。また、炭素-炭素結合のうち、三重結合や二重結合を還元して、二重結合または単結合に変換する還元反応が例示される。2つのアミノ酸をアミノ酸の主鎖において結合することで、ペプチド結合により閉環構造を形成してもよく、



2つのアミノ酸の側鎖同士、側鎖と主鎖の結合等により、2つのアミノ酸間の共有結合が形成されてもよい。

[0023] 本明細書において、環状ペプチドの「環状部」とは、4以上のアミノ酸残基が連結され、形成されている環状の部分の意味する。

[0024] 本明細書における「環状ペプチドの結晶」は、(i) 環状ペプチドフリー体の結晶、(ii) 環状ペプチドの溶媒和物の結晶および(iii) それらの混合物を含む意味として理解され、そのいずれであってもよい。

[0025] 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）、ホルムアミド、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。なお、Crystal Growth & Design 2012, 12, 2147-2152 に記載されているように、溶媒和物は共結晶と区別される。本明細書において共結晶は、化合物と、25℃にて固体である成分とで構成された結晶と定義される。本明細書における「環状ペプチドの結晶」としては、(i) 環状ペプチドフリー体の結晶、(ii) 環状ペプチドの溶媒和物の結晶および(iii) それらの混合物を含む一方で、環状ペプチドを含有する共結晶、ならびに環状ペプチドを含有する共結晶と上記(i)～(iii)のいずれかの結晶との混合物を含まない。

[0026] 本明細書における「アミノ酸」には、天然アミノ酸、および非天然アミノ酸が含まれる。また本明細書において「アミノ酸」はアミノ酸残基を意味することがある。本明細書における「天然アミノ酸」とは、Gly、Ala、Ser、Thr、Val、Leu、Ile、Phe、Tyr、Trp、His、Glu、Asp、Gln、Asn、Cys、Met、Lys、Arg、Proを指す。非天然アミノ酸は特に限定されないが、 $\beta$ -アミノ酸、D型アミノ酸、N-置換アミノ酸、 $\alpha$ 、 $\alpha$ -ジ置換アミノ酸、側鎖が天然

アミノ酸と異なるアミノ酸、ヒドロキシカルボン酸などが例示される。本明細書におけるアミノ酸としては、任意の立体配置が許容される。アミノ酸の側鎖の選択は特に制限を設けないが、水素原子の他にも例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、ヘテロアリールアルキル基、シクロアルキル基、スピロ結合したシクロアルキル基から自由に選択される。それぞれには置換基が付与されていてもよく、それら置換基も制限されず、例えば、ハロゲン原子、O原子、S原子、N原子、B原子、Si原子、またはP原子を含む任意の置換基の中から独立して1つまたは2つ以上自由に選択されてよい。すなわち、置換されていてもよいアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、シクロアルキル基など、または、オキソ、アミノカルボニル、ハロゲン原子などが例示される。非限定の一態様において、本明細書におけるアミノ酸は、同一分子内にカルボキシル基とアミノ基を有する化合物であってよい。この場合であっても、アミノ基の窒素原子と側鎖の任意の原子が一緒になって環を形成した化合物（例えば、プロリン、ヒドロキシプロリン、アゼチジン-2-カルボン酸など）も本明細書におけるアミノ酸に含まれる。

[0027] 本明細書において「置換されていてもよい」とは、ある基が任意の置換基によって置換されていてもよいことを意味する。さらにこれらそれぞれに置換基が付与されていてもよく、それら置換基も制限されず、例えば、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子、窒素原子、ホウ素原子、ケイ素原子、またはリン原子を含む任意の置換基の中から独立して1つまたは2つ以上自由に選択されてよい。その置換基としては、例えば、アルキル、アルコキシ、フルオロアルキル、フルオロアルコキシ、オキソ、アミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シアノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミルなどが例示される。

- [0028] 本明細書における「ハロゲン」としては、F、Cl、BrまたはIが例示される。
- [0029] 本明細書において「アルキル」とは、脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される1価の基であり、骨格中にヘテロ原子（炭素および水素原子以外の原子をいう。）または不飽和の炭素-炭素結合を含有せず、水素および炭素原子を含有するヒドロカルビルまたは炭化水素基構造の部分集合を有する。アルキルは直鎖状のものだけでなく、分枝鎖状のものも含む。アルキルとして好ましくは、炭素原子数1~20 ( $C_1-C_{20}$ 、以下「 $C_p-C_q$ 」とは炭素原子数がp~q個であることを意味する)のアルキルであり、好ましくは $C_1-C_{10}$ アルキル、より好ましくは $C_1-C_6$ アルキルが挙げられる。アルキルとして、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、イソブチル（2-メチルプロピル）、n-ペンチル、s-ペンチル（1-メチルブチル）、t-ペンチル（1, 1-ジメチルプロピル）、ネオペンチル（2, 2-ジメチルプロピル）、イソペンチル（3-メチルブチル）、3-ペンチル（1-エチルプロピル）、1, 2-ジメチルプロピル、2-メチルブチル、n-ヘキシル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1, 1, 2, 2-テトラメチルプロピル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。
- [0030] 本明細書において「アルキニル」とは、少なくとも1個の三重結合（2個の隣接SP炭素原子）を有する、1価の基である。アルキニルは、直鎖状のものだけでなく、分枝鎖状のものも含む。アルキニルとして好ましくは $C_2-C_{10}$ アルキニル、より好ましくは $C_2-C_6$ アルキニルが挙げられる。具体的には、たとえば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル、3-ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、3-フェニル-2-プロピニル、3-(2'-フルオロフェニル)-2-プロピニル、2-ヒドロキシ-2-プロピニル、3

－（３－フルオロフェニル）－２－プロピニル、３－メチル－（５－フェニル）－４－ペンチニルなどが挙げられる。

[0031] 本明細書において「アルケニル」とは、少なくとも１個の二重結合（２個の隣接SP<sup>2</sup>炭素原子）を有する１価の基である。二重結合および置換分（存在する場合）の配置によって、二重結合の幾何学的形態は、エントゲーゲン（E）またはツザンメン（Z）、シスまたはトランス配置をとることができる。アルケニルは、直鎖状のものだけでなく、分枝鎖状ものも含む。アルケニルとして好ましくはC<sub>2</sub>－C<sub>10</sub>アルケニル、より好ましくはC<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルケニルが挙げられる。具体的には、たとえば、ビニル、アリル、１－プロペニル、２－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル（シス、トランスを含む）、３－ブテニル、ペンテニル、３－メチル－２－ブテニル、ヘキセニルなどが挙げられる。

[0032] 本明細書において「アリール」とは１価の芳香族炭化水素環、および芳香族炭化水素環基を意味する。アリールとして好ましくはC<sub>6</sub>－C<sub>10</sub>アリールが挙げられる。アリールとして具体的には、たとえば、フェニル、ナフチル（たとえば、１－ナフチル、２－ナフチル）などが挙げられる。

[0033] 本明細書において「ヘテロアリール」とは、炭素原子に加えて１～５個のヘテロ原子を含有する、芳香族性の環状の１価の基、および芳香族複素環基を意味する。環は単環でも、他の環との縮合環でもよく、部分的に飽和されていてもよい。ヘテロアリールの環を構成する原子の数は好ましくは５～１０（５～１０員ヘテロアリール）であり、より好ましくは５～７（５～７員ヘテロアリール）である。ヘテロアリールとして具体的には、たとえば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソ

インドリル、インダゾリル、アザインドリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾジオキサリル、インドリジニル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、ピロロピラジニル、フロピリジルなどが挙げられる。

[0034] 本明細書において「アラルキル（アリアルアルキル）」とは、前記定義の「アルキル」の少なくとも一つの水素原子が前記定義の「アリアル」で置換された基を意味する。アラルキルとして、 $C_7-C_{14}$ アラルキルが好ましく、 $C_7-C_{10}$ アラルキルがより好ましい。アラルキルとして具体的には、たとえば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピルなどが挙げられる。

[0035] 本明細書において「ヘテロアリアルアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の少なくとも一つの水素原子が前記定義の「ヘテロアリアル」で置換された基を意味する。ヘテロアリアルアルキルとして、5~10員ヘテロアリアル $C_1-C_6$ アルキルが好ましく、5~10員ヘテロアリアル $C_1-C_2$ アルキルがより好ましい。ヘテロアリアルアルキルとして具体的には、たとえば、3-チエニルメチル、4-チアゾリルメチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル、2-(4-ピリジル)エチル、2-(6-キノリル)エチル、2-(7-キノリル)エチル、2-(6-インドリル)エチル、2-(5-インドリル)エチル、2-(5-ベンゾフラニル)エチルなどが挙げられる。

[0036] 本明細書において「シクロアルキル」とは、飽和または部分的に飽和した環状の1価の脂肪族炭化水素基を意味し、単環、ビスクロ環、スピロ環を含む。シクロアルキルとして好ましくは $C_3-C_8$ シクロアルキルが挙げられる。具体的には、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2, 2, 1]ヘプチル、スピロ[3, 3]ヘプチルなどが挙げられる。

[0037] 本明細書において「アルコキシ」とは、前記定義の「アルキル」が結合したオキシ基を意味する。アルコキシとして、好ましくは $C_1-C_6$ アルコキシ

が挙げられる。アルコキシとして具体的には、たとえば、メトキシ、エトキシ、1-プロポキシ、2-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、3-メチルブトキシなどが挙げられる。

[0038] 本明細書における「アルコキシアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の1つまたは複数の水素が前記定義の「アルコキシ」で置換された基を意味する。アルコキシアルキルとして、 $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_6$ アルキルが好ましく、 $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_2$ アルキルがより好ましい。アルコキシアルキルとして具体的には、たとえば、メトキシメチル、エトキシメチル、1-プロポキシメチル、2-プロポキシメチル、n-ブトキシメチル、i-ブトキシメチル、s-ブトキシメチル、t-ブトキシメチル、ペンチルオキシメチル、3-メチルブトキシメチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチルなどが挙げられる。

[0039] 本明細書において「アミノ」とは、狭義には $-NH_2$ を意味し、広義には $-NRR'$ を意味し、ここでRおよびR'は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択されるか、あるいはRおよびR'はそれらが結合している窒素原子と一緒に環を形成する。アミノとして好ましくは、 $-NH_2$ 、モノ $C_1-C_6$ アルキルアミノ、ジ $C_1-C_6$ アルキルアミノ、4~8員環状アミノなどが挙げられる。

[0040] 本明細書において「モノアルキルアミノ」とは、前記定義の「アミノ」のうち、Rが水素であり、かつR'が前記定義の「アルキル」である基を意味する。モノアルキルアミノとして、好ましくは、モノ $C_1-C_6$ アルキルアミノが挙げられる。モノアルキルアミノとして具体的には、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノなどが挙げられる。

[0041] 本明細書において「ジアルキルアミノ」とは、前記定義の「アミノ」のうち、RおよびR'が独立して前記定義の「アルキル」である基を意味する。

ジアルキルアミノとして、好ましくは、ジC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキルアミノが挙げられる。ジアルキルアミノとして具体的には、たとえば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどが挙げられる。

[0042] 本明細書において「アルキルスルホニルアミノ」とは、前記定義の「アミノ」にスルホニルが結合した基を意味する。好ましくは、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキルスルホニル–NH–、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキルスルホニル–)<sub>2</sub>–N–などが挙げられる。アミノアルキルスルホニルとして具体的には、たとえば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、ビス(メチルスルホニル)アミノ、ビス(エチルスルホニル)アミノ、などが挙げられる。

[0043] 本明細書において「アミノカルボニル」とは、前記定義の「アミノ」が結合したカルボニル基を意味する。アミノカルボニルとして、好ましくは、–CONH<sub>2</sub>、モノC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキルアミノカルボニル、ジC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキルアミノカルボニル、4～8員環状アミノカルボニルが挙げられる。アミノカルボニルとして具体的には、例えば、–CONH<sub>2</sub>、ジメチルアミノカルボニル、1–アゼチジニルカルボニル、1–ピロリジニルカルボニル、1–ピペリジニルカルボニル、1–ピペラジニルカルボニル、4–モルホリニルカルボニル、3–オキサゾリジニルカルボニル、1, 1–ジオキシドチオモルホリニル–4–イルカルボニル、3–オキサ–8–アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン–8–イルカルボニルなどが挙げられる。

[0044] 本明細書においてペプチドを構成する「アミノ酸残基」を単に「アミノ酸」ということがある。

[0045] 本明細書における「アミノ酸の側鎖」とは、 $\alpha$ –アミノ酸の場合、アミノ基とカルボキシル基が結合した炭素( $\alpha$ –炭素)に結合した、アミノ基とカルボキシル基以外の原子団を意味する。例えば、Alaのメチル基はアミノ酸の側鎖である。 $\beta$ –アミノ酸の場合、 $\alpha$ –炭素、および/または $\beta$ –炭素に結合した原子団であって、 $\beta$ –炭素に結合したアミノ基と $\alpha$ –炭素に結合したカルボキシル基以外の原子団がアミノ酸の側鎖となり得る。また $\gamma$ –アミノ酸の場合、 $\alpha$ –炭素、 $\beta$ –炭素、および/または $\gamma$ –炭素に結合した原

子団であって、 $\gamma$ -炭素に結合したアミノ基と $\alpha$ -炭素に結合したカルボキシル基以外の原子団がアミノ酸の側鎖となり得る。

[0046] 本明細書における「アミノ酸の主鎖」とは、 $\alpha$ -アミノ酸の場合は、アミノ基、 $\alpha$ -炭素、およびカルボキシル基から構成される鎖状部分、 $\beta$ -アミノ酸の場合は、アミノ基、 $\beta$ -炭素、 $\alpha$ -炭素、およびカルボキシル基から構成される鎖状部分、および $\gamma$ -アミノ酸の場合は、アミノ基、 $\gamma$ -炭素、 $\beta$ -炭素、 $\alpha$ -炭素、およびカルボキシル基から構成される鎖状部分をそれぞれ意味する。また、「 $\alpha$ -アミノ酸骨格」とは、アミノ基、 $\alpha$ -炭素、およびカルボキシル基から構成される鎖状部分、「 $\beta$ -アミノ酸骨格」とは、アミノ基、 $\beta$ -炭素、 $\alpha$ -炭素、およびカルボキシル基から構成される鎖状部分、「 $\gamma$ -アミノ酸骨格」とは、アミノ基、 $\gamma$ -炭素、 $\beta$ -炭素、 $\alpha$ -炭素、およびカルボキシル基から構成される鎖状部分をそれぞれ意味する。本明細書において、全体又は部分構造として「 $\beta$ -アミノ酸骨格」を有するアミノ酸を「 $\beta$ -アミノ酸骨格を有するアミノ酸」と呼ぶことがある。例えばアスパラギン酸は、アミノ基、 $\beta$ -炭素、 $\alpha$ -炭素、およびカルボキシル基から構成される鎖状部分（ $\beta$ -アミノ酸骨格）を有することから、「 $\beta$ -アミノ酸骨格を有するアミノ酸」に該当する。

[0047] 本明細書における「ペプチドの主鎖」とは、アミノ酸がアミド結合で複数連結した構造を意味する。本明細書における「環状ペプチドの主鎖」および「環状部の主鎖」とは、環状ペプチドの環状部に含まれる、アミノ酸がアミド結合で複数連結した構造を意味する。「ペプチドの主鎖」、「環状ペプチドの主鎖」および「環状部の主鎖」には、一部にアミド結合の代わりにエステル結合などの他の結合が含まれていてもよい。また、「環状ペプチドの主鎖」および「環状部の主鎖」には、環状ペプチドの環化部位の結合として本明細書で例示される結合、または、ペプチドの環化形成反応により形成された結合が含まれていてもよい。

[0048] 本明細書における「N-置換アミノ酸」とは、アミノ酸に含まれるアミノ基が置換されている、すなわち-NHR（Rは置換基を有していてもよいア



ルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、シクロアルキルを示し、これらの基の中の隣接しない1または2個のメチレン基は酸素原子、カルボニル基(−CO−)、またはスルホニル基(−SO<sub>2</sub>−)で置換されていてもよく、またプロリンのようにN原子に結合した炭素鎖とα位の炭素原子とが環を形成していてもよい。)と表されるアミノ酸を意味する。本明細書における「N-置換アミノ酸」としては、N-アルキルアミノ酸であってもよく、好ましくはN-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルアミノ酸が、より好ましくはN-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキルアミノ酸が、最も好ましくはN-エチルアミノ酸、またはN-メチルアミノ酸が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本明細書における「N-置換アミノ酸」としては、「アミノ酸の主鎖」に含まれるアミノ基が置換されているN-置換アミノ酸が好ましく例示される。

[0049] 本明細書における「N-非置換アミノ酸」とは、アミノ酸に含まれるアミノ基が置換されていない、すなわち−NH<sub>2</sub>と表されるアミノ酸を意味する。本明細書における「N-非置換アミノ酸」としては、「アミノ酸の主鎖」に含まれるアミノ基が置換されていないN-非置換アミノ酸が好ましく例示される。

[0050] 本明細書における環状ペプチドを構成するアミノ酸がアスパラギン酸、もしくはアスパラギン酸のα-炭素上水素およびβ-炭素上水素の1つ以上が置換されたアミノ酸、またはそれらの「アミノ酸の主鎖」に含まれるアミノ基が置換されているアミノ酸である場合において、「アミノ酸の主鎖」に含まれるα-炭素に結合したカルボキシ基が「環状ペプチドの主鎖」に含まれていてもよい。他方、「アミノ酸の側鎖」に含まれるβ-炭素に結合したカルボキシ基が「環状ペプチドの主鎖」に含まれていてもよく、その場合、「β-アミノ酸骨格」を「環状ペプチドの主鎖」に含む。

[0051] 本明細書において「アミノ酸の数」および「アミノ酸残基数」とは、ペプチドを構成するアミノ酸残基(アミノ酸ユニット)の数のことであり、アミノ酸を連結しているアミド結合、エステル結合、および環化部の結合を切断

した際に生じるアミノ酸ユニットの数を意味する。例えば、環状部が10個のアミノ酸残基からなり、直鎖部が1アミノ酸残基からなる環状ペプチドのアミノ酸の数およびアミノ酸残基数は11である。

[0052] 本明細書において、「環状ペプチドの環状部にアミノ酸を含む」とは、環状ペプチドの環状部の主鎖が、アミノ酸を部分構造として含むことを意味する。

[0053] 本明細書における「飽和複素環」は、炭素原子に加えて1～5個のヘテロ原子を含有し、環中に二重結合および／または三重結合を含まない、非芳香族の複素環を意味する。飽和複素環は単環でもよく、他の環、例えば、ベンゼン環などの芳香環と縮合環を形成してもよい。飽和複素環として好ましくは4～10員飽和複素環が挙げられる。飽和複素環として具体的には、たとえば、アゼチジン環、オキソアゼチジン環、オキセタン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピロリジン環、2-オキソピロリジン環、4-オキソピロリジン環、ピペリジン環、4-オキソピペリジン環、ピペラジン環、ピラゾリジン環、イミダゾリジン環、オキサゾリジン環、イソオキサゾリジン環、チアゾリジン環、イソチアゾリジン環、チアジアゾリジン環、オキサゾリドン環、ジオキソラン環、ジオキサン環、チエタン環、オクタヒドロインドール環、インドリン環、アゼパン環、ジオキセパン環、5, 9-ジオキサスピロ[3. 5]ノナン環などが挙げられる。

[0054] 本明細書において、環状ペプチドまたは溶媒の分子量は、特別な記載がない限り、g/molで表される。また、環状ペプチドの結晶が環状ペプチドのフリー体の結晶、環状ペプチドの溶媒和物の結晶またはそれらの混合物のいずれの場合においても、「環状ペプチドの分子量」は、環状ペプチドのフリー体の分子量を基準とする。

[0055] 本発明の一実施形態に係る環状ペプチドの分子量 (g/mol) は、1205以上、1206以上、1207以上、1208以上、1210以上、1220以上、1230以上、1250以上または1300以上であってよく

、2800以下、2500以下、2000以下、1900以下、1800以下、1700以下または1600以下であってよい。本発明の環状ペプチドの分子量 (g/mol) は、好ましくは1204以上3000以下であり、より好ましくは1300以上1600以下であり、最も好ましくは1400以上1500以下である。

[0056] 本発明の一実施形態に係る環状ペプチドは、アミノ酸の合計が8~16残基からなる環状部を含み、かつ、アミノ酸の総数が8~20残基であってよい。また、本発明の一実施形態に係る環状ペプチドは、アミノ酸の合計が7~15残基、8~14残基、9~13残基、10~13残基、11~13残基、11~12残基または11残基からなる環状部を含み、アミノ酸の総数が9~18残基、10~16残基、10~14残基、11~14残基、11~13残基、11~12残基または11残基であってもよい。本発明の環状ペプチドは、好ましくは8~16残基からなる環状部を含み、アミノ酸の総数が8~20残基であり、より好ましくは11~13残基からなる環状部を含み、アミノ酸の総数が11~14残基であり、最も好ましくはアミノ酸の合計が11残基からなる環状部を含み、アミノ酸の総数が11残基である。

[0057] 本発明の一実施形態に係る環状ペプチドは、N-置換アミノ酸を少なくとも3残基、4残基または5残基含んでもよく、他の一実施形態においては、N-置換アミノ酸を少なくとも5残基含んでもよい。また、本発明の一実施形態に係る環状ペプチドは、N-非置換アミノ酸を少なくとも1残基、2残基または3残基含んでもよく、他の一実施形態においては、N-非置換アミノ酸を少なくとも3残基含んでもよい。本発明の環状ペプチドは、好ましくはN-置換アミノ酸を少なくとも3残基含み、より好ましくはN-置換アミノ酸を少なくとも5残基含み、最も好ましくはN-置換アミノ酸を少なくとも7残基含む。

[0058] 本発明の一実施形態に係る環状ペプチドに含まれるN-置換アミノ酸は、N-アルキルアミノ酸であってよく、他の一実施形態においては、N-メチルアミノ酸またはN-エチルアミノ酸であってもよく、他の一実施形態にお

いては、N-メチルアミノ酸であってもよい。本発明の環状ペプチドに含まれるN-置換アミノ酸は、好ましくはN-アルキルアミノ酸であり、より好ましくはN-メチルアミノ酸またはN-エチルアミノ酸であり、最も好ましくはN-メチルアミノ酸である。

[0059] 本発明の一実施形態に係る環状ペプチドは、以下の(1)、(11)および(111)の特徴：

(1) アミノ酸の合計が8～16残基からなる環状部を含み、かつ、アミノ酸の総数が8～20残基である特徴；

(11) N-置換アミノ酸を少なくとも2残基含む特徴；

(111) 分子量(g/mol)が、1204以上3000以下である特徴；

を有する環状ペプチドであってもよい。

[0060] 本発明の一実施形態に係る環状ペプチドは、以下の(1)および(11)の特徴：

(1) アミノ酸の合計が8～16残基からなる環状部を含み、かつ、アミノ酸の総数が8～20残基である特徴；

(11) N-置換アミノ酸を少なくとも2残基含む特徴；

を有する環状ペプチドであってもよい。

[0061] 本発明の一実施形態に係る環状ペプチドは、 $\beta$ -アミノ酸骨格を少なくとも1つ含んでもよい。また、本発明の一実施形態に係る環状ペプチドは、環状部に、 $\beta$ -アミノ酸骨格を少なくとも1つ含んでもよい。

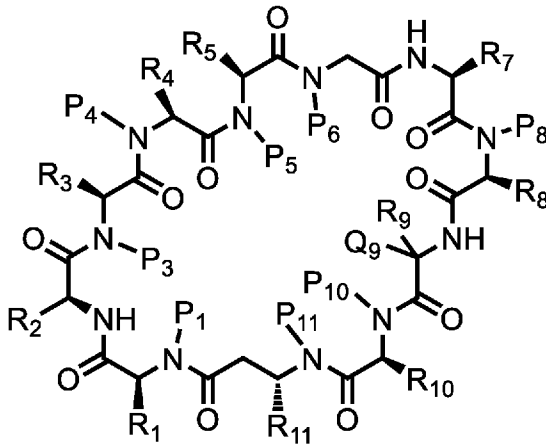
[0062] 本発明の一実施形態に係る環状ペプチドは、28～55、28～49、31～46、34～43、34～40、34～37または34員環からなる環状部を含んでもよい。本発明の一実施形態に係る環状ペプチドは、34～40員環からなる環状部を含んでもよく、他の一実施形態に係る環状ペプチドは、34員環からなる環状部を含んでもよい。

[0063] 本発明の一実施形態に係る環状ペプチドが34員環からなる環状部を含む場合、上記34員環からなる環状部は、 $\alpha$ -アミノ酸10残基および $\beta$ -ア

ミノ酸骨格を有するアミノ酸 1 残基の合計 11 残基のアミノ酸からなる環状ペプチドあってよい。

[0064] 本発明の一実施形態に係る環状ペプチドは、以下の構造であってもよい。

[化2]



[ここで、 $P_1$ 、 $P_3$ 、 $P_5$ 、 $P_6$ 、 $P_{10}$ および $P_{11}$ は $C_1\sim C_6$ アルキルであり、 $P_4$ は $C_1\sim C_6$ アルキルであるか、または $P_4$ は、 $P_4$ が結合している窒素原子、 $R_4$ 、並びに $R_4$ が結合している炭素原子と一緒にあって4～7員飽和複素環を形成し、 $P_8$ は、 $C_1\sim C_6$ アルキルであるか、または $P_8$ は、 $P_8$ が結合している窒素原子、 $R_8$ 、並びに $R_8$ が結合している炭素原子と一緒にあって4～7員飽和複素環を形成し、該4～7員飽和複素環は $C_1\sim C_6$ アルコキシによって置換されていてもよく、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ および $R_{10}$ は水素原子、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルまたは置換基を有しているも良いアルキルであり、 $R_4$ と $P_4$ が4～7員飽和複素環を形成している場合を除き、 $R_4$ は水素原子または $C_1\sim C_6$ アルキルであり、 $R_8$ と $P_8$ が4～7員飽和複素環を形成している場合を除き、 $R_8$ は水素原子または $C_1\sim C_6$ アルキルであり、 $R_9$ は、 $Q_9$ 並びに $R_9$ と $Q_9$ が結合している炭素原子と一緒にあって3～7員飽和炭素環を形成し、 $R_{11}$ は水素原子、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $\beta$ - $C_1\sim C_6$ アルキルアミノカルボニルまたは4～8員環状アミノカルボニルである。]

[0065] 一実施形態において、上記 $P_1$ 、 $P_3$ 、 $P_5$ 、 $P_6$ 、 $P_{10}$ および $P_{11}$ はメチルまたはエチルであってもよい。また、一実施形態において、上記 $P_4$ は、メチ

ル、または $P_4$ が結合している窒素原子、 $R_4$ 、並びに $R_4$ が結合している炭素原子と一緒にあって4員飽和複素環を形成していてもよい。また、一実施形態において、 $P_8$ は、 $P_8$ が結合している窒素原子、 $R_8$ 、並びに $R_8$ が結合している炭素原子と一緒にあって5員飽和複素環を形成していてもよく、該5員飽和複素環は $C_1\sim C_6$ アルコキシによって置換されていてもよい。

[0066] 一実施形態において、上記 $R_1$ および $R_2$ は $C_1\sim C_6$ アルキルであり、上記 $R_3$ は水素原子または $C_1\sim C_6$ アルキルであり、上記 $R_4$ は、 $R_4$ と $P_4$ が4～7員飽和複素環を形成している場合を除き、水素原子であり、上記 $R_5$ は $C_3\sim C_6$ シクロアルキルまたは置換基を有していても良いベンジルであり、上記 $R_7$ は置換基を有していても良いフェニルエチルであり、上記 $R_9$ は、 $Q_9$ 並びに $R_9$ と $Q_9$ が結合している炭素原子と一緒にあって5員飽和炭素環を形成し、上記 $R_{10}$ は $C_1\sim C_6$ アルキルまたは $C_3\sim C_6$ シクロアルキルであり、上記 $R_{11}$ はメチル、ジ $C_1\sim C_6$ アルキルアミノカルボニルまたは6員環状アミノカルボニルであってもよい。

[0067] 本発明の一実施形態に係る環状ペプチドのClogPは、「CLOGP Reference Manual Daylight Version 4.9 (リリース日: 2011年8月1日、<https://www.daylight.com/dayhtml/doc/clogp/>)」に記載の原則に則って求めることができる。ClogPを計算する方法の一例として、Daylight Chemical Information Systems, Inc. のDaylight Version 4.95 (リリース日: 2011年8月1日、ClogPアルゴリズムversion 5.4、データベースversion 28、[https://www.daylight.com/dayhtml/doc/release\\_notes/index.html](https://www.daylight.com/dayhtml/doc/release_notes/index.html)) を用いて計算することが挙げられる。

[0068] 本発明の一実施形態に係る環状ペプチドのClogPは、5以上、6以上、7以上、8以上または9以上であってよく、24以下、23以下、22以下、21以下、20以下、19以下または18以下であってもよい。本発明

の一実施形態に係る環状ペプチドのClogPの範囲として、例えば、5以上23以下、6以上21以下、7以上20以下、8以上19以下、9以上18以下、10以上17以下、11以上16.5以下、11.2以上16.1以下が例示される。また、本発明の一実施形態に係る環状ペプチドのClogPは、4以上25以下であってもよく、他の一実施形態に係る環状ペプチドのClogPは、9以上18以下であってもよい。また、本発明の一実施形態に係る環状ペプチドのClogPは、シクロスポリンA（ClogP：14.36）のClogPより大きくてもよい。本発明の環状ペプチドのClogPは、好ましくは5以上23以下であり、より好ましくは9以上18以下であり、最も好ましくは11.2以上16.1以下である。

[0069] 本発明の一実施形態に係る環状ペプチドは、ClogP／アミノ酸残基数が1.0以上であることが好ましい。ClogP／アミノ酸残基数は、環状ペプチドのClogPを該環状ペプチドに含まれるアミノ酸残基数で除すことにより算出される値である。例えば、環状ペプチドのClogPが14.0で、該環状ペプチドに含まれるアミノ酸残基数が7のとき、該環状ペプチドのClogP／アミノ酸残基数は2.0と計算される。

[0070] 本発明の一実施形態に係る環状ペプチドのClogP／アミノ酸残基数は、0.3以上であることが好ましく、0.5以上であることがより好ましく、0.8以上であることが最も好ましい。本発明の一実施形態に係る環状ペプチドのClogP／アミノ酸残基数の上限は、2.3以下であることが好ましく、1.9以下であることがより好ましく、1.6以下であることが最も好ましい。本発明の一実施形態に係る環状ペプチドのClogP／アミノ酸残基数の範囲として、例えば、0.3以上2.3以下、0.4以上2.3以下、0.5以上1.9以下、0.7以上1.8以下、および0.8以上1.6以下が例示される。一実施形態に係る環状ペプチドのClogP／アミノ酸残基数は、0.8以上1.6以下であってもよい。

[0071] 本発明の一実施形態に係る環状ペプチドの、50mMリン酸緩衝液（pH 6.5）への溶解度は、一般的な方法により測定することができる。例えば

、凍結乾燥した化合物粉末に50mMリン酸緩衝液（PPB：Phosphate buffer、pH6.5）を添加し、振盪（1800rpm、22～24時間）後、フィルター濾過し、LC/MS/MSでろ液の化合物濃度を測定し、測定された化合物濃度から、溶解度（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を算出することができる。なお、「溶解度」は、25℃、1気圧の条件下での溶解度を意味する。本発明の一実施形態に係る環状ペプチドの50mMリン酸緩衝液（pH6.5）への溶解度は、1200mg/mL以下、800mg/mL以下、600mg/mL以下、300mg/mL以下、200mg/mL以下、100mg/mL以下、50mg/mL以下、25mg/mL以下、10mg/mL以下、5.0mg/mL以下、または2.6mg/mL以下であってよく、0.8mg/mL以上、0.9mg/mL以上、1.0mg/mL以上、または1.1mg/mL以上であってよい。一実施形態に係る環状ペプチドの50mMリン酸緩衝液（pH6.5）への溶解度は、0.8mg/mL以上であってよく、他の一実施形態においては、1.1mg/mL以上であってよい。

[0072] 本発明の一実施形態に係る、50mMリン酸緩衝液（pH6.5）への溶解度が10mg/mL以下である環状ペプチドの具体例としては、例えば、シクロスポリンA等を挙げるることができる。

[0073] 本発明の一実施形態に係る環状ペプチドの結晶は、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において1つ以上の回折ピークを有していてもよい。本発明の他の一実施形態に係る環状ペプチドの結晶は、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において2つ以上の回折ピークを有していてもよい。本発明の他の一実施形態に係る環状ペプチドの結晶は、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において3つ以上の回折ピークを有していてもよい。

なお、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析は、例えば、以下のような条件で測定することができる。具体例として、D8 Discover、2D VANTEC-500 solid state detector（Bruker社製）などの粉末X線回析装置を用い、線源としてCuK $\alpha$ を用い



、管電圧／管電流は40kV／40mAまたは50kV／1000 $\mu$ Aなどの条件において、測定範囲5～31 $^{\circ}$ 、露光時間：40～600秒などの条件により測定することができる。

[0074] 本発明の一実施形態に係る環状ペプチドの結晶は、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において1つ以上の回折ピークを有する、または偏光顕微鏡を用いた観察において偏光を有する結晶であってもよい。

[0075] 本発明の一実施形態に係る環状ペプチドは、シクロスポリンAを除く環状ペプチドであってもよく、他の一実施形態に係る環状ペプチドは、(3s, 9s, 12s, 17s, 20s, 23s, 27s, 30s, 36s)–30–シクロペンチル–3–[2–[3, 5–ジフルオロ–4–(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]–10–エチル–23–イソブチル–N, N, 7, 17, 18, 24, 28, 31–オクタメチル–20–[(1s)–1–メチルプロピル]–2, 5, 8, 11, 16, 19, 22, 25, 29, 32, 35–ウンデカオキソ–9–(p–トリルメチル)スピロ[1, 4, 7, 10, 15, 18, 21, 24, 28, 31, 34–ウンデカザトリシクロ[34. 3. 0. 0<sup>12, 15</sup>]ノナトリアコンタン–33, 1′–シクロペンタン]–27–カルボキサミドを除く環状ペプチドであってもよく、他の一実施形態に係る環状ペプチドは、シクロスポリンAおよび(3s, 9s, 12s, 17s, 20s, 23s, 27s, 30s, 36s)–30–シクロペンチル–3–[2–[3, 5–ジフルオロ–4–(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]–10–エチル–23–イソブチル–N, N, 7, 17, 18, 24, 28, 31–オクタメチル–20–[(1s)–1–メチルプロピル]–2, 5, 8, 11, 16, 19, 22, 25, 29, 32, 35–ウンデカオキソ–9–(p–トリルメチル)スピロ[1, 4, 7, 10, 15, 18, 21, 24, 28, 31, 34–ウンデカザトリシクロ[34. 3. 0. 0<sup>12, 15</sup>]ノナトリアコンタン–33, 1′–シクロペンタン]–27–カルボキサミドを除く環状ペプチドであってもよい。本発明の他の一実施形態に係る環状ペプチドは、(3s, 9s, 12s, 17s, 20

s, 23s, 27s, 30s, 36s) - 30-シクロペンチル-3-[2-  
-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]  
-10-エチル-23-イソブチル-N, N, 7, 17, 18, 24, 28,  
31-オクタメチル-20-[(1s)-1-メチルプロピル]-2, 5,  
8, 11, 16, 19, 22, 25, 29, 32, 35-ウンデカオキソ  
-9-(p-トリルメチル)スピロ[1,4,7,10,15,18,21,  
24,28,31,34-ウンデカザトリシクロ[34.3.0.0<sup>12,15</sup>  
]ノナトリアコンタン-33,1'-シクロペンタン]-27-カルボキサ  
ミドであってもよい。

[0076] 本明細書における「アミド系溶媒」は、分子内にアミド結合を含む溶媒を意味する。本明細書における「アミド系溶媒」または「分子量18以上170以下のアミド系溶媒」としては、例えばホルムアミド、N-メチルホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、2-ピロリドンおよびN-メチルピロリドン等を挙げることができる。本発明の一実施形態における「アミド系溶媒」または「分子量18以上170以下のアミド系溶媒」は、ホルムアミド、N-メチルホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、2-ピロリドンおよびN-メチルピロリドンからなる群より選択される1種または複数種であってよく、好ましくはホルムアミド、N-メチルホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、2-ピロリドンまたはN-メチルピロリドンであり、より好ましくはホルムアミドまたはN,N-ジメチルホルムアミドであり、最も好ましくはホルムアミドである。

[0077] 本明細書における「スルホキシド系溶媒」は、スルホキシドに該当する溶媒を意味する。本明細書における「スルホキシド系溶媒」または「分子量18以上170以下のスルホキシド系溶媒」としては、例えばジメチルスルホキシド、フェニルメチルスルホキシドおよびジエチルスルホキシド等を挙げることができる。本発明の一実施形態における「スルホキシド系溶媒」または「分子量18以上170以下のスルホキシド系溶媒」は、ジメチルスルホ

キシドおよびジエチルスルホキシドからなる群より選択される1種または複数種であってよく、好ましくはジメチルスルホキシド、フェニルメチルスルホキシドまたはジエチルスルホキシドであり、より好ましくはジメチルスルホキシドまたはジエチルスルホキシドであり、最も好ましくはジメチルスルホキシドである。

[0078] 本明細書における「炭化水素系溶媒」は、炭素原子および水素原子のみからなる溶媒を意味する。

[0079] 本明細書における「芳香族炭化水素系溶媒」は、分子内に芳香環を1つ以上有する炭化水素系溶媒を意味する。本明細書における「芳香族炭化水素系溶媒」は、好ましくは分子内にベンゼン環を1つ以上有する溶媒であり、より好ましくは分子内にベンゼン環を1つ有する溶媒である。本明細書における「芳香族炭化水素系溶媒」または「分子量18以上分子量170以下の芳香族炭化水素系溶媒」としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、テトラリンおよびクメン等を挙げることができる。本発明の一実施形態における「芳香族炭化水素系溶媒」または「分子量170以下の芳香族炭化水素系溶媒」は、ベンゼン、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、テトラリンおよびクメンからなる群より選択される1種または複数種であってよく、好ましくは、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、テトラリンおよびクメンからなる群より選択される1種または複数種であり、より好ましくは、トルエン、キシレン、テトラリンまたはクメンであり、最も好ましくはトルエン、テトラリンまたはクメンである。

[0080] 本明細書における「ハロゲン系溶媒」は、分子内にハロゲン原子を1つ以上有する溶媒を意味する。本明細書における「ハロゲン系溶媒」は、好ましくは分子内に塩素原子および／または臭素原子を1つ以上有する溶媒であり、より好ましくは分子内に塩素原子を1つ以上有する溶媒である。本明細書における「ハロゲン系溶媒」または「分子量18以上170以下のハロゲン系溶媒」としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ブロモベンゼンおよび四塩化炭素等を挙げることがで

きる。本発明の一実施形態における「ハロゲン系溶媒」または「分子量170以下のハロゲン系溶媒」は、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ブロモベンゼンおよび四塩化炭素からなる群より選択される1種または複数種であってよく、好ましくは、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンおよびクロロベンゼンからなる群より選択される1種または複数種であり、より好ましくはジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンまたはクロロベンゼンであり、最も好ましくはジクロロメタンまたはクロロベンゼンである。

[0081] 本明細書における「アルコール系溶媒」は、分子内に炭素原子に結合した水酸基を1つ以上有する溶媒を意味する。本明細書における「アルコール系溶媒」または「分子量18以上170以下のアルコール系溶媒」としては、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、n-ブタノール、1-ペンタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-メチル-1-ブタノール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、2,2,2-トリフルオロエタノール、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノールおよびベンジルアルコール等を挙げることができる。本発明の一実施形態における「アルコール系溶媒」または「分子量18以上170以下のアルコール系溶媒」は、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、n-ブタノール、1-ペンタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-メチル-1-ブタノール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、2,2,2-トリフルオロエタノール、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノールおよびベンジルアルコールからなる群より選択される1種または複数種であってよく、好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノールおよびn-ブタノールからなる群より選択される1種または複数種であり、より好ましくはメタノール、エタノール、1-プロパノール、イソプロパノールまたはn-ブタノールであり、最も好ましくはエタノールである。

[0082] 本明細書における「エーテル系溶媒」は、分子内にエーテル結合を1つ以

上有する溶媒を意味する。本明細書における「エーテル系溶媒」または「分子量18以上170以下のエーテル系溶媒」としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、4-メチルテトラヒドロピラン、1,3-ジオキソラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、アニソールおよびt-ブチルメチルエーテル等を挙げることができる。本発明の一実施形態における「エーテル系溶媒」または「分子量18以上170以下のエーテル系溶媒」は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、4-メチルテトラヒドロピラン、1,3-ジオキソラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、アニソールおよびt-ブチルメチルエーテルからなる群より選択される1種または複数種であってよく、好ましくは、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、アニソールおよびt-ブチルメチルエーテルからなる群より選択される1種または複数種であり、より好ましくは、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、アニソールまたはt-ブチルメチルエーテルであり、最も好ましくは1,4-ジオキサン、アニソールまたはt-ブチルメチルエーテルである。

[0083] 本明細書における「エステル系溶媒」は、分子内にエステル結合を1つ以上有する溶媒を意味する。本明細書における「エステル系溶媒」または「分子量18以上170以下のエステル系溶媒」としては、ギ酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、プロピオン酸メチル、n-酢酸ブチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、酢酸ペンチルおよびγ-バレロラクトン等を挙げることができる。本発明の一実施形態における「エステル系溶媒」または「分子量18以上170以下のエステル系溶媒」は、ギ酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、プロピオン酸メチル、n-酢酸ブチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、酢酸イソブチル、酢酸ペンチルおよびγ-バレロラクトンからなる群より選択される1種または複数種であってよく、好まし

くは、酢酸エチル、酢酸イソプロピルおよびn-酢酸ブチルからなる群より選択される1種または複数種であり、より好ましくは、酢酸エチル、酢酸イソプロピルまたはn-酢酸ブチルであり、最も好ましくは酢酸エチルまたはn-酢酸ブチルである。

[0084] 本明細書における「ニトリル系溶媒」は、分子内に炭素原子に結合したシアノ基を1つ以上有する溶媒を意味する。本明細書における「ニトリル系溶媒」または「分子量18以上170以下のニトリル系溶媒」としては、アセトニトリル、ベンゾニトリルおよびプロピオニトリル等を挙げることができる。本発明の一実施形態における「ニトリル系溶媒」または「分子量18以上170以下のニトリル系溶媒」は、アセトニトリルおよびプロピオニトリルからなる群より選択される1種または複数種であってよく、好ましくはアセトニトリル、ベンゾニトリルおよびプロピオニトリルからなる群より選択される1種または複数種であり、より好ましくはアセトニトリル、ベンゾニトリルまたはプロピオニトリルであり、最も好ましくはアセトニトリルである。

[0085] 本明細書における「ケトン系溶媒」は、 $R_1-C(=O)-R_2$ で表される溶媒であって、 $R_1$ および $R_2$ はそれぞれ独立したアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基であるか、 $R_1$ および $R_2$ が一緒になってアルキレン基を形成する溶媒を意味する。本明細書における「ケトン系溶媒」または「分子量18以上170以下のケトン系溶媒」としては、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、メチルブチルケトン、シクロヘキサノン、ジエチルケトン、シクロペンタノンおよび3-アセチルピリジン等を挙げることができる。本発明の一実施形態における「ケトン系溶媒」または「分子量18以上170以下のケトン系溶媒」は、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、メチルブチルケトン、シクロヘキサノン、ジエチルケトン、シクロペンタノンおよび3-アセチルピリジンからなる群より選択される1種または複数種であってよく、好ましくは、アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン、メチルイソブチルケトンおよび3

ーアセチルピリジンからなる群より選択される1種または複数種であり、より好ましくはアセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノンまたはメチルイソブチルケトンであり、最も好ましくはアセトンまたはメチルエチルケトンである。

[0086] 本明細書における「脂肪族炭化水素系溶媒」は、分子内に芳香環を有しない炭化水素系溶媒を意味する。本明細書における「脂肪族炭化水素系溶媒」または「分子量18以上170以下の脂肪族炭化水素系溶媒」としては、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、*n*-オクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘプタンおよびメチルシクロヘキサン等を挙げることができる。本発明の一実施形態における「脂肪族炭化水素系溶媒」または「分子量18以上170以下の脂肪族炭化水素系溶媒」は、*n*-ペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、*n*-オクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘプタンおよびメチルシクロヘキサンからなる群より選択される1種または複数種であってよく、好ましくは、*n*-ヘプタン、シクロヘキサンおよびメチルシクロヘキサンからなる群より選択される1種または複数種であり、より好ましくは、*n*-ヘプタン、シクロヘキサンまたはメチルシクロヘキサンであり、最も好ましくは、*n*-ヘプタンまたはシクロヘキサンである。

[0087] 本明細書における「水溶性有機溶媒」は、水と任意の割合で混和する有機溶媒を意味する。本明細書における「水溶性有機溶媒」としては、アルコール系溶媒、アミド系溶媒、ニトリル系溶媒およびスルホキシド系溶媒等を挙げることができる。本発明の一実施形態における「水溶性有機溶媒」は、アルコール系溶媒、アミド系溶媒、ニトリル系溶媒またはスルホキシド系溶媒であってよく、好ましくは、アルコール系溶媒またはスルホキシド系溶媒であり、より好ましくは、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノールまたはジメチルスルホキシドであり、最も好ましくは、エタノールまたはジメチルスルホキシドである。

[0088] 本明細書における「PEG系溶媒」は、 $R_1(OCHR_3CH_2)_nOR_2$ で

表される溶媒またはその混合物を意味し、 $n$ は1以上の自然数であり、 $R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立して水素、 $C_1\sim C_4$ アルキルまたは $-C(=O)R^4$ であり、 $R^3$ は水素または $C_1\sim C_4$ アルキルであり、 $R^4$ は水酸基で置換されていても良い $C_1\sim C_{18}$ アルキル、または水酸基で置換されていても良い $C_1\sim C_{18}$ アルケニルである。本発明の一実施形態における「PEG系溶媒」は、(i)  $R^1(OCHR^3CH_2)_nOR^2$ で表される溶媒であって $n$ が1以上10以下の自然数である溶媒、または(ii)  $R^1(OCHR^3CH_2)_nOR^2$ で表される溶媒の混合物であって $n$ の平均が3~100の混合物である溶媒であってよく、ここで $R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立して水素、 $C_1\sim C_4$ アルキルまたは $-C(=O)R^4$ であり、 $R^3$ は水素または $C_1\sim C_4$ アルキルであり、 $R^4$ は水酸基で置換されていても良い $C_1\sim C_{18}$ アルキル、または水酸基で置換されていても良い $C_1\sim C_{18}$ アルケニルである。本発明の好ましい一実施形態における「PEG系溶媒」は、(i)  $R^1(OCHR^3CH_2)_nOR^2$ で表される溶媒であって $n$ が1、2、3もしくは4の自然数である溶媒、または(ii)  $R^1(OCHR^3CH_2)_nOR^2$ で表される溶媒の混合物であって $n$ の平均が3~100の混合物である溶媒であってよく、ここで $R^1$ は水素または $C_1\sim C_4$ アルキルであり、 $R^2$ は水素、 $C_1\sim C_4$ アルキルまたは $-C(=O)R^4$ であり、 $R^3$ は水素または $C_1\sim C_4$ アルキルであり、 $R^4$ は $C_{10}\sim C_{18}$ アルキルである。本発明のより好ましい一実施形態における「PEG系溶媒」は、(i)  $R^1(OCHR^3CH_2)_nOR^2$ で表される溶媒であって $n$ が1、2、3または4の自然数である溶媒、または(ii)  $R^1(OCHR^3CH_2)_nOR^2$ で表される溶媒の混合物であって $n$ の平均が3~100の混合物である溶媒であってよく、ここで $R^1$ は水素またはメチルであり、 $R^2$ は水素、メチルまたは $-C(=O)R^4$ であり、 $R^3$ は水素またはメチルであり、 $R^4$ は $C_{11}\sim C_{17}$ アルキルである。本発明のさらに好ましい一実施形態における「PEG系溶媒」は、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールま



たはポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルであってもよい。本発明のより一層好ましい一実施形態における「PEG系溶媒」は、ポリエチレングリコールであってもよく、この場合のポリエチレングリコールの数平均分子量は150～5000であってもよく、好ましくは360～440、540～660、900～1100または1800～2200であってもよく、また、ポリエチレングリコールは、PEG400、PEG600、PEG1000またはPEG2000であってもよい。本発明の他のより一層好ましい一実施形態における「PEG系溶媒」は、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルであってもよく、この場合のポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルは、ポリエチレングリコールモノステアレートまたはポリエチレングリコールモノラウレートであってもよい。本発明における「PEG系溶媒」として、好ましくはジグリム、トリグリム、テトラグリム、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルであり、より好ましくはポリエチレングリコールまたはポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルであり、最も好ましくはポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルである。

[0089] 本開示の一側面は、環状ペプチドを溶媒と接触させる工程を含む、環状ペプチドの結晶の製造方法である。

[0090] 本開示の一側面の製造方法における溶媒は、以下の(1)、(2)および(3)：

(1) (i) 分子量18以上170以下の溶媒または(ii) 分子量18以上170以下の溶媒2種以上を含む混合溶媒；

(2) 溶媒全量を基準として0.01～30wt/v%の界面活性剤および5～50v/v%の水溶性有機溶媒を含む水；

(3) (i) PEG系溶媒、または(ii) アルコール系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒および水からなる群より選択される1種または複数種と、PEG系溶媒を含む混合溶媒；

からなる群より選択されるいずれかの溶媒であってもよい。

[0091] 本開示の一側面の製造方法における溶媒は、(i) 分子量18以上170以下の溶媒または(ii) 分子量18以上170以下の溶媒2種以上を含む混合溶媒であってよい。

[0092] 本開示の一側面の製造方法における溶媒は、(i) 分子量18以上170以下の溶媒または(ii) 分子量18以上170以下の溶媒2種以上を含む混合溶媒である場合、該溶媒は、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、ニトリル系溶媒、ケトン系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒、エチレングリコールおよび水からなる群より選択される溶媒であってよく、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、ニトリル系溶媒およびケトン系溶媒からなる群より選択される溶媒であってもよく、好ましくはアミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒およびエステル系溶媒からなる群より選択される溶媒であり、より好ましくはアミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、およびハロゲン系溶媒からなる群より選択される溶媒であり、最も好ましくはアミド系溶媒、スルホキシド系溶媒および芳香族炭化水素系溶媒からなる群より選択される溶媒である。

[0093] 本開示の一側面の製造方法における溶媒は、一実施形態において、分子量18以上170以下の溶媒(A)、または分子量18以上170以下の溶媒(A)と分子量18以上170以下の溶媒(B)との混合溶媒であってよく、他の一実施形態において、溶媒(A)、または溶媒(A)と溶媒(B)を含む混合溶媒であってよい。これらの場合において、上記溶媒(A)は、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、ニトリル系溶媒およびケトン系溶媒からなる群より選択される1種または複数種であり、上記溶媒(B)は、脂肪族炭化水素系溶媒、エチレングリコールおよび水からな

る群より選択される1種または複数種であってもよい。また、これらの場合において、上記溶媒（A）は、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、ニトリル系溶媒およびケトン系溶媒からなる群より選択され、上記溶媒（B）は、脂肪族炭化水素系溶媒、エチレングリコールおよび水からなる群より選択されてもよい。

[0094] 上記溶媒（A）は、例えばアミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒およびエステル系溶媒からなる群より選択される1種または複数種であってもよく、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、およびハロゲン系溶媒からなる群より選択される1種または複数種であってもよく、アミド系溶媒、スルホキシド系溶媒および芳香族炭化水素系溶媒からなる群より選択される1種または複数種であってもよく、アミド系溶媒であってもよく、スルホキシド系溶媒であってもよく、芳香族炭化水素系溶媒であってもよく、ハロゲン系溶媒であってもよく、アルコール系溶媒であってもよく、エーテル系溶媒であってもよく、エステル系溶媒であってもよく、ニトリル系溶媒であってもよく、ケトン系溶媒であってもよい。上記溶媒（A）として好ましくはアミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒およびエステル系溶媒からなる群より選択される1種または複数種であり、より好ましくはアミド系溶媒、スルホキシド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、またはハロゲン系溶媒であり、最も好ましくはアミド系溶媒、スルホキシド系溶媒または芳香族炭化水素系溶媒である。

[0095] 上記溶媒（B）は、例えば脂肪族炭化水素系溶媒、エチレングリコールおよび水からなる群より選択される1種または複数種の溶媒であってもよく、脂肪族炭化水素系溶媒、エチレングリコールまたは水であってもよく、脂肪族炭化水素系溶媒であってもよく、水であってもよい。上記溶媒（B）として好ましくは脂肪族炭化水素系溶媒、エチレングリコールおよび水からなる群より選択される1種または複数種の溶媒であり、より好ましくは脂肪族炭化

水素系溶媒、エチレングリコールまたは水であり、最も好ましくはn-ヘプタン、シクロヘキサンまたは水である。

[0096] 本開示の一側面の製造方法に係る溶媒における上記溶媒(A)と上記溶媒(B)との体積比(v/v)は、1:0~1:40であってよく、1:0~1:30、1:0~1:20、1:0~1:10、1:0~1:7、または1:0~1:5であってよく、1:0~1:4であってよく、10:1~1:40であってよく、5:1~1:30、3:1~1:20、2:1~1:10、1:1~1:7、または1:2~1:5であってよく、1:2~1:4であってよい。溶媒における上記溶媒(A)と上記溶媒(B)との体積比(v/v)は、好ましくは1:0~1:4であり、より好ましくは、1:1~1:4であり、最も好ましくは、1:2~1:4である。

[0097] 本開示の一側面の製造方法に係る溶媒における上記溶媒(A)は、分子量18以上170以下の溶媒であればよく、分子量18以上160以下、分子量18以上150以下、分子量18以上140以下、または分子量32以上135以下の溶媒であってよい。上記溶媒(A)は好ましくは分子量18以上150以下であり、より好ましくは分子量18以上140以下であり、最も好ましくは分子量32以上135以下である。

[0098] 本開示の一側面の製造方法に係る溶媒における上記溶媒(B)は、分子量18以上170以下の溶媒であればよく、分子量18以上160以下、分子量18以上135以下、分子量18以上120以下、または分子量18以上105以下の溶媒であってよい。上記溶媒(B)は好ましくは分子量18以上135以下であり、より好ましくは分子量18以上120以下であり、最も好ましくは分子量18以上105以下の溶媒である。

[0099] 本開示の一側面の製造方法に係る溶媒における上記溶媒(A)および上記溶媒(B)の融点は、25℃以下であってよい。

[0100] 本開示の一側面の製造方法における溶媒は、溶媒全量を基準として0.01~30wt/v%の界面活性剤および5~50v/v%の水溶性有機溶媒を含む水であってよい。

[0101] 本開示の一側面の製造方法における溶媒が、溶媒全量を基準として0.01～30wt/v%の界面活性剤および5～50v/v%の水溶性有機溶媒を含む水である場合、上記界面活性剤は、一実施形態においては、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、両性界面活性剤および非イオン性界面活性剤からなる群より選択される1種または複数種であってもよく、他の一実施形態においては、第1級アミン塩、アルキルトリメチルアンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩、アルキルポリオキシエチレンアミン、脂肪酸塩、ロジン酸塩、アルキル硫酸塩、アルキルポリオキシエチレン硫酸塩、アルキルナフタレン硫酸塩、リグニン硫酸塩、アルキルリン酸塩、N-アルキルβ-アミノプロピオン酸、N-アルキルスルホベタイン、N-アルキルヒドロキシスルホベタイン、レシチン、アルキルポリオキシエチレンエーテル、アルキルアリールポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群より選択される1種または複数種であってもよく、さらに他の一実施形態においては、アルキル硫酸塩、アルキルアリールポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群より選択される1種または複数種であってもよく、好ましくは、アルキル硫酸塩、アルキルアリールポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステルまたはポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルであり、より好ましくは、ラウリル硫酸ナトリウム、4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェニル-ポリエチレングリコール (Triton X-100 (登録商標))、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oil (Cremophor EL (登録商標)) またはポリオキシエチレンソルビタンモノラウラート (Tween (登録商標)) であり、最も好ましくは、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oil (Cremophor

EL（登録商標）である。

- [0102] 本開示の一側面の製造方法における溶媒が、溶媒全量を基準として0.01～30wt/v%の界面活性剤および5～50v/v%の水溶性有機溶媒を含む水である場合、上記界面活性剤は、一実施形態においてはイオン性界面活性剤または非イオン性界面活性剤であってよく、他の一実施形態においてはイオン性界面活性剤であってもよく、さらに別の一実施形態においては非イオン性界面活性剤であってもよい。
- [0103] 本発明の一実施形態におけるイオン性界面活性剤は、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤および両性界面活性剤からなる群より選択される1種または複数種であってよく、他の一実施形態においては、第1級アミン塩、アルキルトリメチルアンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩、アルキルポリオキシエチレンアミン、脂肪酸塩、ロジン酸塩、アルキル硫酸塩、アルキルポリオキシエチレン硫酸塩、アルキルナフタレン硫酸塩、リグニン硫酸塩、アルキルリン酸塩、N-アルキルβ-アミノプロピオン酸、N-アルキルスルホベタイン、N-アルキルヒドロキシスルホベタインおよびレシチンからなる群より選択される1種または複数種であってもよく、好ましくは、アルキル硫酸塩であり、より好ましくはラウリル硫酸塩であり、最も好ましくは、ラウリル硫酸ナトリウムである。
- [0104] 本発明の一実施形態における非イオン性界面活性剤は、アルキルポリオキシエチレンエーテル、アルキルアリールポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群より選択される1種または複数種であってよく、好ましくはアルキルアリールポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群より選択される1種または複数種であってもよく、より好ましくは、4-(1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェニル-ポリエチレングリコール (T

riton X-100 (登録商標)、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oil (Cremophor EL (登録商標)) およびポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(Tween (登録商標))からなる群より選択される1種または複数種であり、最も好ましくはPolyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oil (Cremophor EL (登録商標))である。

[0105] 本開示の一側面の製造方法における溶媒が、溶媒全量を基準として0.01~30wt/v%の界面活性剤および5~50v/v%の水溶性有機溶媒を含む水である場合、一実施形態においては、上記界面活性剤の含有量が、溶媒全量を基準として0.02~20wt/v%、0.05~15wt/v%、0.1~10wt/v%、0.12~8wt/v%、0.15~5wt/v%または0.18~3wt/v%であり、上記水溶性有機溶媒の含有量が、溶媒全量を基準として5~40v/v%、5~30v/v%、5~25v/v%、8~20v/v%または10~15v/v%であってもよく、好ましくは、上記界面活性剤の含有量が、溶媒全量を基準として0.01~30wt/v%であり、上記水溶性有機溶媒の含有量が、溶媒全量を基準として5~40v/v%であり、より好ましくは、上記界面活性剤の含有量が、溶媒全量を基準として0.05~15wt/v%であり、上記水溶性有機溶媒の含有量が、溶媒全量を基準として5~30v/v%であり、最も好ましくは、上記界面活性剤の含有量が、溶媒全量を基準として0.1~10wt/v%であり、上記水溶性有機溶媒の含有量が、溶媒全量を基準として5~25v/v%である。

[0106] 本開示の一側面の製造方法における溶媒は、(i)PEG系溶媒、または(ii)アルコール系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒および水からなる群より選択される1種または複数種と、PEG系溶媒とを含む混合溶媒であってよい。

[0107] 本開示の一側面の製造方法における溶媒は、PEG系溶媒であってよい。

[0108] 本開示の一側面の製造方法における溶媒は、アルコール系溶媒、脂肪族炭

化水素系溶媒および水からなる群より選択される1種または複数種と、PEG系溶媒との混合溶媒であってよい。

[0109] 本発明の一実施形態における「アルコール系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒および水からなる群より選択される1種または複数種」は、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、n-ブタノール、1-ペンタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-メチル-1-ブタノール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、2, 2, 2-トリフルオロエタノール、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール、ベンジルアルコール、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘプタンおよび水からなる群より選択される1種または複数種であってよく、好ましくはメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、n-ブタノール、1-ペンタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-メチル-1-ブタノール、2-メトキシエタノール、2-エトキシエタノール、2, 2, 2-トリフルオロエタノール、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール、ベンジルアルコール、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘプタンおよび水からなる群より選択される1種または複数種であり、より好ましくは2-プロパノール、n-ヘプタンおよび水からなる群より選択される1種または複数種であり、最も好ましくは2-プロパノール、n-ヘプタンまたは水である。

[0110] 本開示の一側面の製造方法は、例えば以下の方法により実施することができる。環状ペプチドを溶媒に溶解し、所定の温度条件下で所定時間振とう攪拌して溶媒に接触させることで、環状ペプチドの結晶を製造することができる。

[0111] 本開示の一側面の製造方法に含まれる環状ペプチドを溶媒と接触させる工程において、環状ペプチドの濃度は、1 mg~2000 mg/mLであってよく、5 mg~1500 mg/mL、10 mg~1000 mg/mL、10 mg



～500mg/mL、10mg～100mg/mL、10mg～50mg/mL、100mg～400mg/mL、100mg～200mg/mLまたは500mg～1000mg/mLであってよもよい。

[0112] 本開示の一側面の製造方法に含まれる環状ペプチドを溶媒と接触させる工程において使用する環状ペプチドは、凍結乾燥品であってよく、例えば、ジメチルスルホキシド溶液からの凍結乾燥品であってよもよい。

[0113] 本開示の一側面の製造方法に含まれる環状ペプチドを溶媒と接触させる工程において使用する環状ペプチドは、一実施形態において0.5mg～200kgであってよく、他の一実施形態においては1mg～1gであってよもよく、さらに別の一実施形態においては0g～200kg、100g～100kg、0.5mg～10g、1mg～1g、1mg～100mg、1mg～10mgまたは1mg～5mgであってよもよい。

[0114] 本開示の一側面の製造方法の一実施形態においては、環状ペプチドを溶媒と接触させる工程において、種結晶を加えることを含まない。他の一実施形態においては、環状ペプチドを溶媒と接触させる工程において、種結晶を加えることを含む。該種結晶は、本開示の一側面の製造方法により製造された環状ペプチドの結晶であってよもよく、他の方法により製造された環状ペプチドの結晶であってよもよい。

[0115] 本開示の一側面の製造方法の一実施形態においては、環状ペプチドを溶媒と接触させる工程の後に、さらにろ過工程を含む。ろ過工程は、環状ペプチドの結晶を含む溶媒をろ過して固液分離により該結晶を採取する工程である。ろ過工程は、例えば環状ペプチドの結晶を含む溶媒をろ紙等でろ過して、環状ペプチドの結晶をろ取すること等により行うことができる。

[0116] 本開示の一側面の製造方法に係る環状ペプチドを溶媒と接触させる工程は、一実施形態においては-10℃～120℃の温度で、30分間～12週間行われてよく、好ましい一実施形態においては20℃～90℃における一定温度で、12時間～7日間行われてよもよい。また、本開示の一側面の製造方法に係る環状ペプチドを溶媒と接触させる工程は、一実施形態においては0

℃～110℃、10℃～100℃、15℃～90℃または20℃～80℃における一定の温度で行われるか、または下限温度10℃、20℃、30℃、40℃、45℃、50℃または55℃、上限温度100℃、90℃、85℃、80℃、75℃、70℃または60℃の間で、昇温冷却を10回以上、20回以上、または30回以上、1000回以下、500回以下または100回以下で繰り返し行われ、1時間～6週間、2時間～4週間、4時間～2週間または6時間～7日間で行われてもよく、好ましい一実施形態においては下限温度50℃、上限温度90℃の間で、昇温冷却を30回以上、100回以下で繰り返し行われ、12時間～7日間行われてもよい。

[0117] 本開示の一側面の製造方法により環状ペプチドの結晶が製造されたことは、例えばCuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回折において回折ピークを有することおよび偏光顕微鏡を用いて偏光と外形を観察することにより確認することができる。

[0118] 本開示の他の一側面は、環状ペプチドの結晶をスクリーニングする方法であって、以下の工程（a）および（b）：

（a）本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶の製造方法により環状ペプチドの結晶を製造する工程；

（b）粉末X線結晶回折により結晶を分析する工程；

を含む、方法である。この場合において、スクリーニング対象となる結晶は、一実施形態において、ホルムアミドを含む溶媒を用いて製造された結晶を含んでよく、好ましい一実施形態において、ホルムアミドを含む溶媒およびジメチルスルホキシドを含む溶媒を用いて製造された結晶を含んでもよく、より好ましい一実施形態において、ホルムアミドを含む溶媒、ジメチルスルホキシドを含む溶媒、トルエンを含む溶媒およびジクロロメタンを含む溶媒を用いて製造された結晶を含んでもよい。また、この場合において、スクリーニング対象となる結晶は、一実施形態において、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oil (Cremophor EL (登録商標)) を含む溶媒を用いて製造された結晶を含んでよく、他

の一実施形態において、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルを含む溶媒を用いて製造された結晶を含んでもよく、さらに別の一実施形態において、ポリエチレングリコールを含む溶媒を用いて製造された結晶を含んでもよく、好ましい一実施形態において、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oil (Cremophor EL (登録商標)) を含む溶媒、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルを含む溶媒およびポリエチレングリコールを含む溶媒を用いて製造された結晶を含んでもよく、他の好ましい一実施形態において、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oil (Cremophor EL (登録商標)) を含む溶媒を用いて製造された結晶、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルを含む溶媒を用いて製造された結晶およびホルムアミドを含む溶媒を用いて製造された結晶を含んでもよい。

[0119] 本開示の他の一側面は、環状ペプチドの結晶化方法をスクリーニングする方法であって、以下の工程 (a) および (b) :

(a) 本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶の製造方法により環状ペプチドの結晶を製造する工程 ;

(b) 粉末X線結晶回折により結晶を分析する工程 ;

を含む、方法である。この場合において、スクリーニングの対象となる結晶化方法は、一実施形態において、ホルムアミドを含む溶媒を用いる結晶化方法を含んでもよく、好ましい一実施形態において、ホルムアミドを含む溶媒およびジメチルスルホキシドを含む溶媒を用いる結晶化方法を含んでもよく、より好ましい一実施形態において、ホルムアミドを含む溶媒、ジメチルスルホキシドを含む溶媒、トルエンを含む溶媒およびジクロロメタンを含む溶媒を用いる結晶化方法を含んでもよい。また、この場合において、スクリーニングの対象となる結晶化方法は、一実施形態において、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oil (Cremophor EL (登録商標)) を含む溶媒を用いる結晶化方法を含んでもよく、他の一実施形態において、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルを含む

溶媒を用いる結晶化方法を含んでもよく、さらに別の一実施形態において、ポリエチレングリコールを含む溶媒を用いる結晶化方法を含んでもよく、好ましい一実施形態において、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oil (Cremophor EL (登録商標)) を含む溶媒、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルを含む溶媒およびポリエチレングリコールを含む溶媒を用いる結晶化方法を含んでもよく、他の好ましい一実施形態において、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oil (Cremophor E (登録商標) L) を含む溶媒、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルを含む溶媒およびホルムアミドを含む溶媒を用いる結晶化方法を含んでもよい。

[0120] 上記環状ペプチドの結晶化方法をスクリーニングする方法に含まれる環状ペプチドを溶媒と接触させる工程において1条件当たりを使用する環状ペプチドは、0.5mg~10mgであってもよい。

[0121] 上記環状ペプチドの結晶化方法をスクリーニングする方法におけるスクリーニング対象となる結晶または結晶化方法は、2種類以上、5種類以上、10種類以上、15種類以上または20種類以上であってよい。

[0122] 上記環状ペプチドの結晶化方法をスクリーニングする方法に含まれる環状ペプチドを溶媒と接触させる工程は、一実施形態において、種結晶を加えることを含まなくてもよい。

[0123] 本開示の他の一側面は、環状ペプチドの結晶が生成する確率を高める方法であって、本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶の製造方法により環状ペプチドの結晶を製造する工程を含む、方法である。

[0124] 本開示の他の一側面は、環状ペプチドの結晶製造における溶媒の使用である。一実施形態において、該溶媒は、アミド系溶媒、スルホキッド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、およびポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルからなる群から選択される溶媒であってよい。他の一実施形態において、該溶媒は、アミド系溶媒であってよく、好ましい一実施形態において、該溶媒は、ホル

ムアミドであってもよい。他の一実施形態において、該溶媒は、スルホキシド系溶媒であってもよく、好ましい一実施形態において、該溶媒は、ジメチルスルホキシドであってもよい。他の一実施形態において、該溶媒は、芳香族炭化水素系溶媒であってもよく、好ましい一実施形態において、該溶媒は、トルエン、テトラリンまたはクメンであってもよい。他の好ましい一実施形態において、該溶媒は、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oil (Cremophor EL (登録商標)) であってもよく、さらに別の好ましい一実施形態において、該溶媒は、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルであってもよく、さらに別の好ましい一実施形態において、該溶媒は、ポリエチレングリコールであってもよい。

[0125] 本開示の他の一側面は、環状ペプチドの結晶を製造するスクリーニングキットであって、本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶製造における溶媒の使用により環状ペプチドの結晶を製造する、キットである。

[0126] 本開示の他の一側面は、環状ペプチドを精製する方法であって、本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶の製造方法により環状ペプチドの結晶を製造する工程、および固液分離により該結晶を採取する工程、を含む、方法である。固液分離により該結晶を採取する工程は、例えばろ過工程であってもよい。

[0127] 本開示の他の一側面は、ホルムアミドを含む環状ペプチドの結晶を製造する工程を含む、環状ペプチドの製造方法である。一実施形態において、該製造方法は、本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶の製造方法であってもよい。すなわち、本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶の製造方法により製造される結晶は、環状ペプチドのホルムアミド和物の結晶であってもよい。

[0128] 本開示の他の一側面は、ジメチルスルホキシドを含む環状ペプチドの結晶を製造する工程を含む、環状ペプチドの製造方法である。一実施形態において、該製造方法は、本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶の製造方法であってもよい。すなわち、本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶の製造

方法により製造される結晶は、環状ペプチドのジメチルスルホキシド和物の結晶であってもよい。

[0129] 本開示の他の一側面は、芳香族炭化水素系溶媒を含む環状ペプチドの結晶を製造する工程を含む、環状ペプチドの製造方法である。一実施形態において、該製造方法は、本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶の製造方法であってもよい。すなわち、本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶の製造方法により製造される結晶は、環状ペプチドの芳香族炭化水素系溶媒和物の結晶であってもよい。

[0130] 本開示の他の一側面は、トルエン、テトラリンまたはクメンを含む環状ペプチドの結晶を製造する工程を含む、環状ペプチドの製造方法である。一実施形態において、該製造方法は、本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶の製造方法であってもよい。すなわち、本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶の製造方法により製造される結晶は、環状ペプチドのトルエン和物、テトラリン和物またはクメン和物の結晶であってもよい。

[0131] 本開示の他の一側面は、Polyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oil (Cremophor EL (登録商標)) を含む環状ペプチドの結晶を製造する工程を含む、環状ペプチドの製造方法である。一実施形態において、該製造方法は、本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶の製造方法であってもよい。すなわち、本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶の製造方法により製造される結晶は、環状ペプチドの水和物であってもよく、環状ペプチドのPolyoxyl 35 Hydrogenated Castor Oil (Cremophor EL (登録商標)) 和物の結晶であってもよい。

[0132] 本開示の他の一側面は、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルを含む環状ペプチドの結晶を製造する工程を含む、環状ペプチドの製造方法である。一実施形態において、該製造方法は、本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶の製造方法であってもよい。すなわち、本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶の製造方法により製造される結晶は、環状ペプチドの水和物

であってもよく、環状ペプチドのポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステル和物の結晶であってもよい。

- [0133] 本開示の他の一側面は、ポリエチレングリコールを含む環状ペプチドの結晶を製造する工程を含む、環状ペプチドの製造方法である。一実施形態において、該製造方法は、本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶の製造方法であってもよい。すなわち、本開示の一側面に係る環状ペプチドの結晶の製造方法により製造される結晶は、環状ペプチドの水和物であってもよく、環状ペプチドのポリエチレングリコール和物の結晶であってもよい。

### 実施例

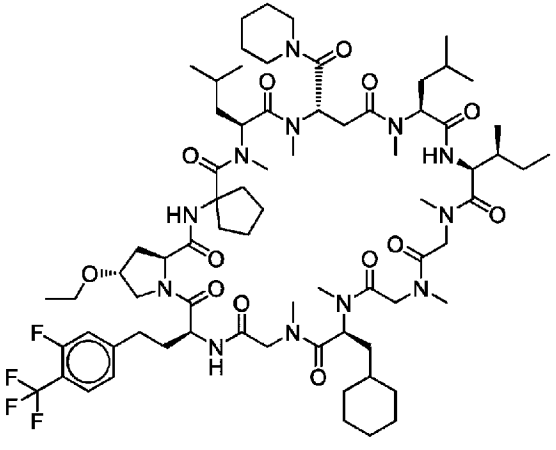
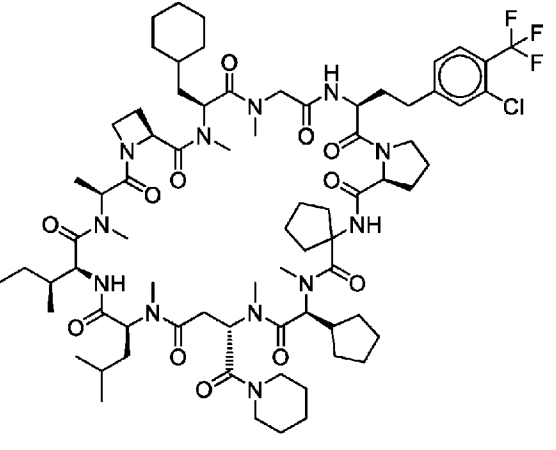
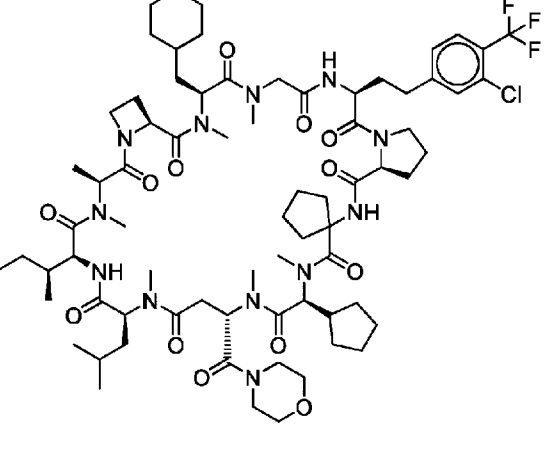
- [0134] 本発明の内容を以下の実施例でさらに説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。特に記載したものを除き、出発物質、出発原料、溶媒、および試薬は商業的供給業者から入手、もしくは公知の方法を用いて合成した。

- [0135] 〔実施例1〕環状ペプチドの合成

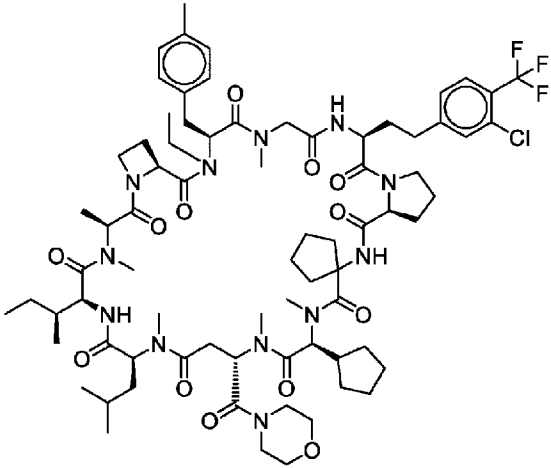
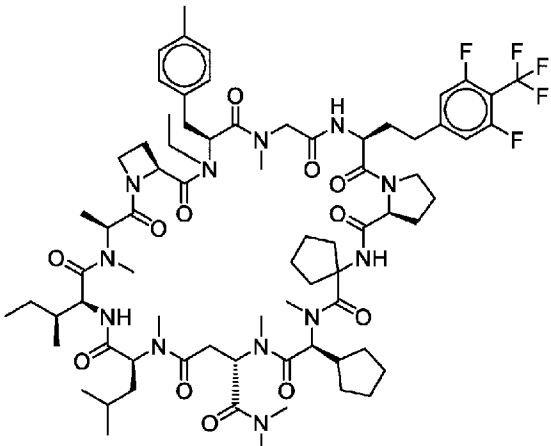
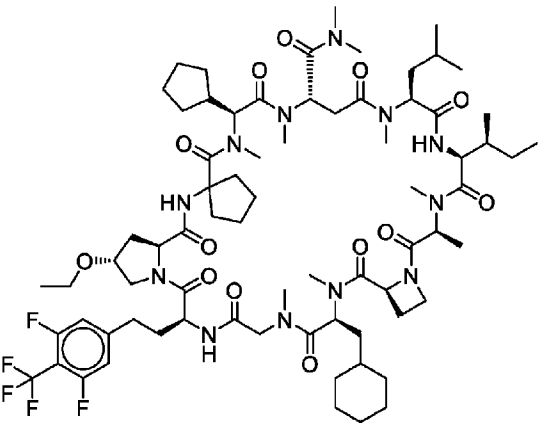
表1に示した環状ペプチドCP01～CP08（単に化合物CP01～CP08ともいう。）は、国際公開第2013/100132号、国際公開第2018/225864号、または国際公開第2021/90855号に記載の方法と同様の方法で合成し、最終物を乾燥物として得た。具体的には、国際公開第2021/90855号における化合物2118が化合物CP01に該当し、化合物1787が化合物CP02に該当し、化合物926が化合物CP03に該当し、化合物1147が化合物CP04に該当し、化合物1217が化合物CP05に該当し、化合物1201が化合物CP06に該当し、化合物301が化合物CP07に該当し、化合物640が化合物CP08に該当する。表1には化合物CP01～CP08の構造式を示した。

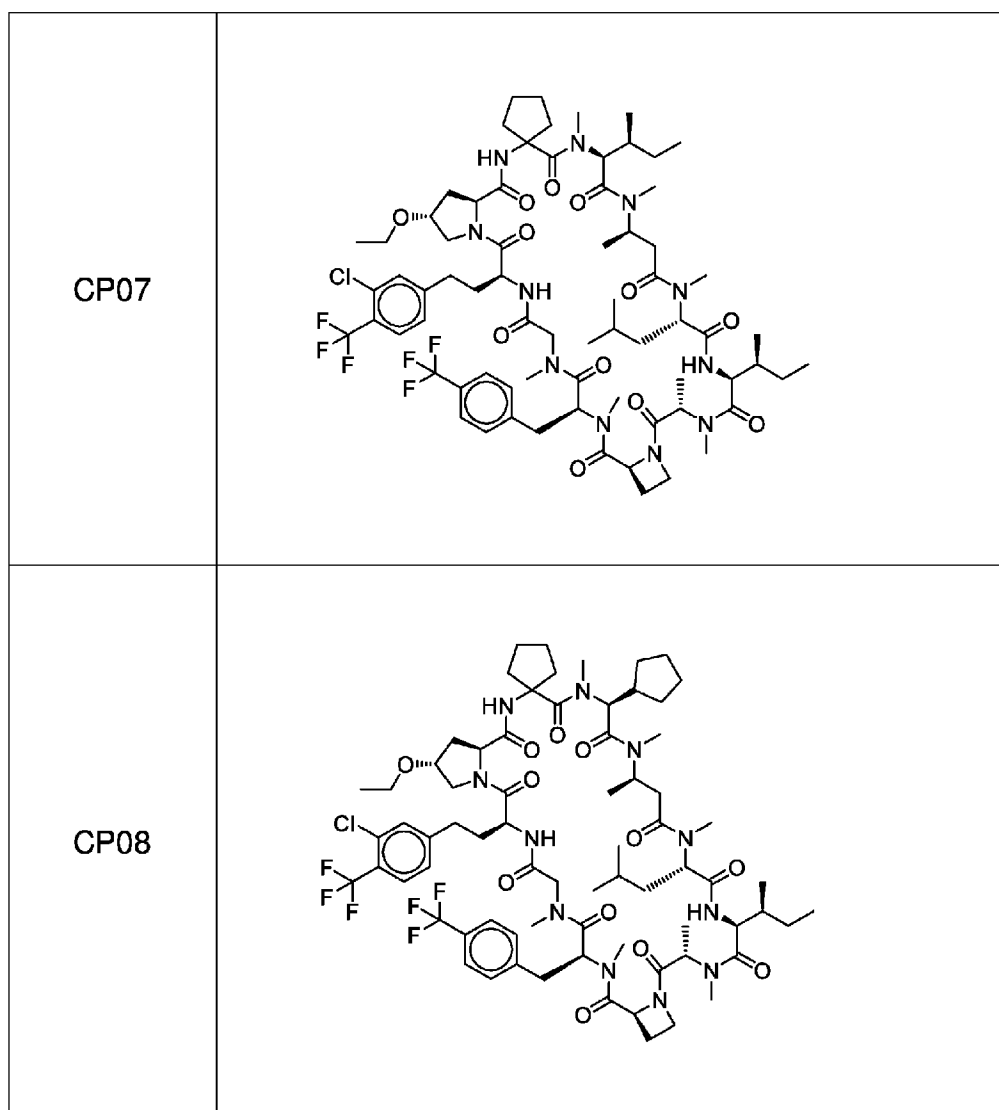
- [0136]

[表1]

化合物番号	構造式
CP01	 <p>The chemical structure of CP01 is a complex molecule featuring a central chain of amide bonds. It includes a piperidine ring at the top, a cyclohexane ring at the bottom, and a fluorinated phenyl ring on the left. The structure is highly branched with various amide linkages and side chains.</p>
CP02	 <p>The chemical structure of CP02 is a complex molecule featuring a central chain of amide bonds. It includes a cyclohexane ring at the top, a fluorinated phenyl ring with a chlorine substituent on the right, and a piperidine ring at the bottom. The structure is highly branched with various amide linkages and side chains.</p>
CP03	 <p>The chemical structure of CP03 is a complex molecule featuring a central chain of amide bonds. It includes a cyclohexane ring at the top, a fluorinated phenyl ring with a chlorine substituent on the right, and a piperidine ring at the bottom. The structure is highly branched with various amide linkages and side chains.</p>



CP04	 <p>Chemical structure CP04 is a complex molecule featuring a central chain of amide linkages. It includes a piperazine ring, a pyrrolidine ring, and a cyclopentane ring. The structure is substituted with a 4-methylphenyl group, a 2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl group, and a 2,4,6-trifluorophenyl group. Stereochemistry is indicated with wedged and dashed bonds.</p>
CP05	 <p>Chemical structure CP05 is similar to CP04, but the 2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl group is replaced by a 2,4,6-trifluorophenyl group. The rest of the structure, including the piperazine, pyrrolidine, and cyclopentane rings and other substituents, remains the same.</p>
CP06	 <p>Chemical structure CP06 is a complex molecule featuring a central chain of amide linkages. It includes a piperazine ring, a pyrrolidine ring, and a cyclohexane ring. The structure is substituted with a 2,4,6-trifluorophenyl group, a 2-methoxy-4-(trifluoromethyl)phenyl group, and a cyclohexane ring. Stereochemistry is indicated with wedged and dashed bonds.</p>



[0137] なお、化合物CP01～CP08の分子量は以下のとおりである。

化合物CP01：1443.8

化合物CP02：1454.2

化合物CP03：1456.2

化合物CP04：1478.2

化合物CP05：1437.7

化合物CP06：1459.7

化合物CP07：1451.1

化合物CP08：1463.1

[0138] また、化合物CP01～CP08のIUPAC名は以下のとおりである。

化合物C P O 1 : (3S, 9S, 18S, 21S, 25S, 28S, 34S, 36R)-9-(シクロヘキシルメチル)-36-エトキシ-3-[2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-21, 28-ジイソブチル-7, 10, 13, 16, 22, 26, 29-ヘプタメチル-18-[(1S)-1-メチルプロピル]-25-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 26, 29, 32-ウンデカザビシクロ[32. 3. 0]ヘプタトリアコンタン-31, 1'-シクロペンタン]-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 27, 30, 33-ウンデカオン

化合物C P O 2 : (3S, 9S, 12S, 17S, 20S, 23S, 27S, 30S, 36S)-3-[2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-9-(シクロヘキシルメチル)-30-シクロペンチル-23-イソブチル-7, 10, 17, 18, 24, 28, 31-ヘプタメチル-20-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-(ピペリジン-1-カルボニル)スピロ[1, 4, 7, 10, 15, 18, 21, 24, 28, 31, 34-ウンデカザトリシクロ[34. 3. 0. 012, 15]ノナトリアコンタン-33, 1'-シクロペンタン]-2, 5, 8, 11, 16, 19, 22, 25, 29, 32, 35-ウンデカオン

化合物C P O 3 : (3S, 9S, 12S, 17S, 20S, 23S, 27S, 30S, 36S)-3-[2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-9-(シクロヘキシルメチル)-30-シクロペンチル-23-イソブチル-7, 10, 17, 18, 24, 28, 31-ヘプタメチル-20-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-(モルホリン-4-カルボニル)スピロ[1, 4, 7, 10, 15, 18, 21, 24, 28, 31, 34-ウンデカザトリシクロ[34. 3. 0. 012, 15]ノナトリアコンタン-33, 1'-シクロペンタン]-2, 5, 8, 11, 16, 19, 22, 25, 29, 32, 35-ウンデカオン

化合物C P O 4 : (3S, 9S, 12S, 17S, 20S, 23S, 27S, 30S, 36S)-3-[2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-30-シクロペンチル-10-エチル-23-イソブチル-7, 17, 18, 24, 28, 31-ヘキサメチル-20-[(1S)-1-メチルプロピル]-27-(モルホリン-4-カルボニル)-9-(p-トリルメチル)スピロ[1, 4, 7, 10, 15, 18, 21, 24, 28, 31, 34-ウンデカザトリシクロ[34. 3. 0. 012, 15]ノナトリアコンタン-33, 1'-シクロペンタン]-2, 5, 8, 11, 16, 19, 22, 25, 29, 32, 35-ウンデカオン

化合物C P O 5 : (3S, 9S, 12S, 17S, 20S, 23S, 27S, 30S, 36S)-30-シクロペンチル-3-[2-[3, 5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-10-エチル-23-イソブチル-N, N, 7, 17, 18, 24, 28, 31-オクタメチル-20-[(1S)-1-メチルプロピル]-2, 5, 8, 11, 16, 19, 22, 25, 29, 32, 35-ウンデカオキソ-9-(p-トリルメ

チル)スピロ[1,4,7,10,15,18,21,24,28,31,34-ウンデカザトリシクロ[34.3.0.012,15]ノナトリアコンタン-33,1'-シクロペンタン]-27-カルボキサミド  
化合物C P O 6 : (3S,9S,12S,17S,20S,23S,27S,30S,36S,38R)-9-(シクロヘキシルメチル)-30-シクロペンチル-3-[2-[3,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-38-エトキシ-23-イソブチル-N,N,7,10,17,18,24,28,31-ノナメチル-20-[(1S)-1-メチルプロピル]-2,5,8,11,16,19,22,25,29,32,35-ウンデカオキソ-スピロ[1,4,7,10,15,18,21,24,28,31,34-ウンデカザトリシクロ[34.3.0.012,15]ノナトリアコンタン-33,1'-シクロペンタン]-27-カルボキサミド

化合物C P O 7 : (3S,9S,12S,17S,20S,23S,27R,30S,36S,38R)-3-[2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-38-エトキシ-23-イソブチル-7,10,17,18,24,27,28,31-オクタメチル-20,30-ビス[(1S)-1-メチルプロピル]-9-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,15,18,21,24,28,31,34-ウンデカザトリシクロ[34.3.0.012,15]ノナトリアコンタン-33,1'-シクロペンタン]-2,5,8,11,16,19,22,25,29,32,35-ウンデカオン

化合物C P O 8 : (3S,9S,12S,17S,20S,23S,27R,30S,36S,38R)-3-[2-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-30-シクロペンチル-38-エトキシ-23-イソブチル-7,10,17,18,24,27,28,31-オクタメチル-20-[(1S)-1-メチルプロピル]-9-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]スピロ[1,4,7,10,15,18,21,24,28,31,34-ウンデカザトリシクロ[34.3.0.012,15]ノナトリアコンタン-33,1'-シクロペンタン]-2,5,8,11,16,19,22,25,29,32,35-ウンデカオン

[0139] [実施例2] 分子量18以上170以下の溶媒、またはそれらの2つ以上の混合溶媒を用いた環状ペプチドの結晶の製造

(i) 分子量18以上170以下の溶媒または(ii) 分子量18以上170以下の溶媒2種以上を含む混合溶媒と接触させる工程を含む方法により、環状ペプチドの結晶を製造した。なお、以下の製造における溶媒と接触させる工程においては、種結晶を用いなかった。また、以下の実施例において

、%（パーセント）は、体積%（v/v%）を表す。

- [0140]（実施例2-1-1）化合物C P O 1（136.7mg）をジメチルスルホキシド（0.684mL）に溶解させ、この溶解液（0.015mL）を−20℃で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に水／イソプロパノール混合液（水比率75%、0.015mL）を加え、室温にて5日間振とう攪拌することで化合物C P O 1の結晶を得た。
- [0141]（実施例2-1-2）化合物C P O 1（72.5mg）をジメチルスルホキシド（0.363mL）に溶解させ、この溶解液（0.015mL）を−20℃で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にジクロロメタン／n−ヘプタン混合液（n−ヘプタン比率80%、0.015mL）を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物C P O 1の結晶を得た。
- [0142]（実施例2-2-1）化合物C P O 2（149.2mg）をジメチルスルホキシド（0.746mL）に溶解させ、この溶解液（0.015mL）を−20℃で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にホルムアミド（0.015mL）を加え、室温にて3日間振とう攪拌することで化合物C P O 2の結晶を得た。
- [0143]（実施例2-2-2）化合物C P O 2（72.4mg）をジメチルスルホキシド（0.362mL）に溶解させ、この溶解液（0.015mL）を−20℃で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にホルムアミド／n−ヘプタン混合液（n−ヘプタン比率80%、0.015mL）を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物C P O 2の結晶を得た。
- [0144]（実施例2-2-3）化合物C P O 2（72.4mg）をジメチルスルホキシド（0.362mL）に溶解させ、この溶解液（0.015mL）を−20℃で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にジメチルスルホキシド／t−ブチルメチルエーテル混合液（t−ブチルメチルエーテル比率80%、0.015mL）を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物C P O 2の結晶を得た。
- [0145]（実施例2-3-1）化合物C P O 3（147.4mg）をジメチルスルホキシド

(0.737 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にホルムアミド (0.015 mL) を加え、室温にて3日間振とう攪拌することで化合物C P 0 3の結晶を得た。

[0146] (実施例2-4-1) 化合物C P 0 4 (120.2 mg) をジメチルスルホキシド (0.601 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に *t*-ブチルメチルエーテル (0.015 mL) を加え、室温にて3日間振とう攪拌することで化合物C P 0 4の結晶を得た。

[0147] (実施例2-4-2) 化合物C P 0 4 (120.2 mg) をジメチルスルホキシド (0.601 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にトルエン (0.015 mL) を加え、室温にて3日間振とう攪拌することで化合物C P 0 4の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。

[0148] (実施例2-4-3) 化合物C P 0 4 (120.2 mg) をジメチルスルホキシド (0.601 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に *n*-酢酸ブチル (0.015 mL) を加え、室温にて3日間振とう攪拌後、さらに *n*-ヘプタン (0.015 mL) を加えた。室温にて4日間振とう攪拌することで化合物C P 0 4の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。

[0149] (実施例2-4-4) 化合物C P 0 4 (120.2 mg) をジメチルスルホキシド (0.601 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にクメン (0.015 mL) を加え、室温にて3日間振とう攪拌することで化合物C P 0 4の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。

- [0150] (実施例2-4-5) 化合物C P O 4 (50.3 mg) をジメチルスルホキシド (0.252 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を−20℃で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に酢酸エチル/シクロヘキサン混合液 (シクロヘキサン比率80%, 0.015 mL) を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物C P O 4の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。
- [0151] (実施例2-4-6) 化合物C P O 4 (50.3 mg) をジメチルスルホキシド (0.252 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を−20℃で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にn-酢酸ブチル/シクロヘキサン混合液 (シクロヘキサン比率80%, 0.015 mL) を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物C P O 4の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった微結晶であることを確認した。
- [0152] (実施例2-5-1) 化合物C P O 5 (122.3 mg) をジメチルスルホキシド (0.612 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を−20℃で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にトルエン (0.015 mL) を加え、室温にて3日間振とう攪拌することで化合物C P O 5の結晶を得た。
- [0153] (実施例2-5-2) 化合物C P O 5 (122.3 mg) をジメチルスルホキシド (0.612 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を−20℃で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にジメチルスルホキシド (0.015 mL) を加え、室温にて3日間振とう攪拌することで化合物C P O 5の結晶を得た。
- [0154] (実施例2-5-3) 化合物C P O 5 (122.3 mg) をジメチルスルホキシド (0.612 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を−20℃で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にエタノール/水混合液 (水比率75%, 0.015 mL) を加え、室温にて3日間振とう攪拌することで化合物C P O 5の結晶を得た。
- [0155] (実施例2-5-4) 化合物C P O 5 (122.3 mg) をジメチルスルホキシド

(0.612 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にアセトニトリル/水混合液 (水比率75%, 0.015 mL) を加え、室温にて3日間振とう攪拌することで化合物C P O 5の結晶を得た。

[0156] (実施例2-5-5) 化合物C P O 5 (122.3 mg) をジメチルスルホキシド (0.612 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にクメン (0.015 mL) を加え、室温にて3日間振とう攪拌することで化合物C P O 5の結晶を得た。

[0157] (実施例2-5-6) 化合物C P O 5 (122.3 mg) をジメチルスルホキシド (0.612 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にテトラリン (0.015 mL) を加え、室温にて3日間振とう攪拌することで化合物C P O 5の結晶を得た。

[0158] (実施例2-5-7) 化合物C P O 5 (122.3 mg) をジメチルスルホキシド (0.612 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にホルムアミド (0.015 mL) を加え、室温にて3日間振とう攪拌することで化合物C P O 5の結晶を得た。

[0159] (実施例2-5-8) 化合物C P O 5 (122.3 mg) をジメチルスルホキシド (0.612 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にジイソプロピルエーテル (0.015 mL) を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物C P O 5の結晶を得た。

[0160] (実施例2-5-9) 化合物C P O 5 (148.8 mg) をジメチルスルホキシド (0.744 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に3-アセチルピリジン/エチレングリコール混合液 (3-アセチルピリジン比率50体積%, 0.015 mL) を加え、室温にて11日間振とう攪拌した。更に直径1 mmのジルコ



ニアビーズを10粒程度加え、2日間振とう攪拌した。5日間静置し、更に3日間振とう攪拌することで化合物C P O 5の結晶を得た。

[0161] (実施例2-6-1) 化合物C P O 6 (122.1 mg) をジメチルスルホキシド (0.611 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を $-20^{\circ}\text{C}$ で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にホルムアミド (0.015 mL) を加え、室温にて3日間振とう攪拌することで化合物C P O 6の結晶を得た。

[0162] (実施例2-7-1) 化合物C P O 7 (75.3 mg) を1,4-ジオキサン (0.377 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を $-20^{\circ}\text{C}$ で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にアセトニトリル (0.015 mL) を加え、室温にて6日間振とう攪拌することで化合物C P O 7の結晶を得た。

[0163] (実施例2-7-2) 化合物C P O 7 (75.3 mg) を1,4-ジオキサン (0.377 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を $-20^{\circ}\text{C}$ で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に酢酸エチル (0.015 mL) を加え、室温にて6日間振とう攪拌することで化合物C P O 7の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。

[0164] (実施例2-7-3) 化合物C P O 7 (75.3 mg) を1,4-ジオキサン (0.377 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を $-20^{\circ}\text{C}$ で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にアセトン (0.015 mL) を加え、室温にて6日間振とう攪拌することで化合物C P O 7の結晶を得た。

[0165] (実施例2-7-4) 化合物C P O 7 (75.3 mg) を1,4-ジオキサン (0.377 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を $-20^{\circ}\text{C}$ で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に酢酸プロピル (0.015 mL) を加え、室温にて6日間振とう攪拌することで化合物C P O 7の結晶を得た。

[0166] (実施例2-7-5) 化合物C P O 7 (75.3 mg) を1,4-ジオキサン (0

、 377 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を -20°C で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に n-酢酸ブチル (0.015 mL) を加え、室温にて 6 日間振とう攪拌することで化合物 CP07 の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。

[0167] (実施例2-7-6) 化合物 CP07 (75.3 mg) を 1,4-ジオキサン (0.377 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を -20°C で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にメチルエチルケトン (0.015 mL) を加え、室温にて 6 日間振とう攪拌することで化合物 CP07 の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。

[0168] (実施例2-7-7) 化合物 CP07 (75.3 mg) を 1,4-ジオキサン (0.377 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を -20°C で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にメチルイソブチルケトン (0.015 mL) を加え、室温にて 6 日間振とう攪拌することで化合物 CP07 の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。

[0169] (実施例2-7-8) 化合物 CP07 (75.3 mg) を 1,4-ジオキサン (0.377 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を -20°C で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に t-ブチルメチルエーテル (0.015 mL) を加え、室温にて 6 日間振とう攪拌することで化合物 CP07 の結晶を得た。

[0170] (実施例2-7-9) 化合物 CP07 (75.3 mg) を 1,4-ジオキサン (0.377 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を -20°C で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にジメチルスルホキシド (0.015 mL) を加え、室温にて 6 日間振とう攪拌することで化合物 CP07 の結晶を得た。

[0171] (実施例2-7-10) 化合物 CP07 (75.3 mg) を 1,4-ジオキサン (

0.377 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に水/アセトニトリル混合液 (水比率 75%, 0.015 mL) を加え、室温にて 6 日間振とう攪拌することで化合物 CP07 の結晶を得た。

[0172] (実施例2-7-11) 化合物 CP07 (75.3 mg) を 1,4-ジオキサン (0.377 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にテトラヒドロフラン (0.015 mL) を加え、室温にて 6 日間振とう攪拌後、さらに n-ヘプタン (0.015 mL) を加えた。室温にて 14 日間振とう攪拌することで化合物 CP07 の結晶を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。

[0173] (実施例2-7-12) 化合物 CP07 (75.3 mg) を 1,4-ジオキサン (0.377 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に 1,4-ジオキサン (0.015 mL) を加え、室温にて 6 日間振とう攪拌後、さらに n-ヘプタン (0.015 mL) を加えた。室温にて 14 日間振とう攪拌することで化合物 CP07 の結晶を得た。

[0174] (実施例2-7-13) 化合物 CP07 (75.3 mg) を 1,4-ジオキサン (0.377 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にトルエン (0.015 mL) を加え、室温にて 6 日間振とう攪拌後、さらに n-ヘプタン (0.015 mL) を加えた。室温にて 14 日間振とう攪拌することで化合物 CP07 の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった微結晶であることを確認した。

[0175] (実施例2-7-14) 化合物 CP07 (72.6 mg) をジメチルスルホキシド/1,4-ジオキサン混合液 (1,4-ジオキサン比率 50%, 1.452 mL) に  $70^{\circ}\text{C}$  で溶解させ、この溶解液 (0.06 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で 3 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にエタノール/n-ヘプタン混合液 (

n-ヘプタン比率80%, 0.015 mL)を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物CPO7の結晶を得た。

[0176] (実施例2-7-15) 化合物CPO7 (72.6 mg) をジメチルスルホキシド/1,4-ジオキサン混合液(1,4-ジオキサン比率50%, 1.452 mL)に70°Cで溶解させ、この溶解液(0.06 mL)を-20°Cで3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に2-プロパノール/n-ヘプタン混合液(n-ヘプタン比率80%, 0.015 mL)を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物CPO7の結晶を得た。

[0177] (実施例2-7-16) 化合物CPO7 (72.6 mg) をジメチルスルホキシド/1,4-ジオキサン混合液(1,4-ジオキサン比率50%, 1.452 mL)に70°Cで溶解させ、この溶解液(0.06 mL)を-20°Cで3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にアセトニトリル/t-ブチルメチルエーテル混合液(t-ブチルメチルエーテル比率80%, 0.015 mL)を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物CPO7の結晶を得た。

[0178] (実施例2-7-17) 化合物CPO7 (72.6 mg) をジメチルスルホキシド/1,4-ジオキサン混合液(1,4-ジオキサン比率50%, 1.452 mL)に70°Cで溶解させ、この溶解液(0.06 mL)を-20°Cで3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にn-ブタノール/n-ヘプタン混合液(n-ヘプタン比率80%, 0.015 mL)を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物CPO7の結晶を得た。

[0179] (実施例2-7-18) 化合物CPO7 (72.6 mg) をジメチルスルホキシド/1,4-ジオキサン混合液(1,4-ジオキサン比率50%, 1.452 mL)に70°Cで溶解させ、この溶解液(0.06 mL)を-20°Cで3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にアニソール/n-ヘプタン混合液(n-ヘプタン比率80%, 0.015 mL)を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物CPO7の結晶を得た。

[0180] (実施例2-7-19) 化合物CPO7 (72.6 mg) をジメチルスルホキシド

／1, 4-ジオキサン混合液（1, 4-ジオキサン比率50%, 1.452 mL）に70℃で溶解させ、この溶解液（0.06 mL）を-20℃で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にジメチルスルホキシド／t-ブチルメチルエーテル混合液（t-ブチルメチルエーテル比率80%, 0.015 mL）を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物CPO7の結晶を得た。

[0181]（実施例2-7-20）化合物CPO7（72.6 mg）をジメチルスルホキシド／1, 4-ジオキサン混合液（1, 4-ジオキサン比率50%, 1.452 mL）に70℃で溶解させ、この溶解液（0.06 mL）を-20℃で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にアセトニトリル／水混合液（水比率80%, 0.015 mL）を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物CPO7の結晶を得た。

[0182]（実施例2-7-21）化合物CPO7（50.3 mg）を1, 4-ジオキサン（0.252 mL）に溶解させ、この溶解液（0.015 mL）を-20℃で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にイソプロパノール／シクロヘキサン混合液（シクロヘキサン比率80%, 0.015 mL）を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物CPO7の結晶を得た。

[0183]（実施例2-7-22）化合物CPO7（50.3 mg）を1, 4-ジオキサン（0.252 mL）に溶解させ、この溶解液（0.015 mL）を-20℃で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に1, 4-ジオキサン／シクロヘキサン混合液（シクロヘキサン比率80%, 0.015 mL）を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物CPO7の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。

[0184]（実施例2-7-23）化合物CPO7（50.3 mg）を1, 4-ジオキサン（0.252 mL）に溶解させ、この溶解液（0.015 mL）を-20℃で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に酢酸エチル／シクロヘキサン混合液（シクロヘキサン比率80%, 0.015 mL）を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物CPO7の結晶を得た。

- [0185] (実施例2-7-24) 化合物C P O 7 (50.3 mg) を1,4-ジオキサン (0.252 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を-20℃で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にアセトン/シクロヘキサン混合液 (シクロヘキサン比率80%, 0.015 mL) を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物C P O 7の結晶を得た。
- [0186] (実施例2-7-25) 化合物C P O 7 (50.3 mg) を1,4-ジオキサン (0.252 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を-20℃で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にテトラヒドロフラン/シクロヘキサン混合液 (シクロヘキサン比率80%, 0.015 mL) を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物C P O 7の結晶を得た。
- [0187] (実施例2-7-26) 化合物C P O 7 (50.3 mg) を1,4-ジオキサン (0.252 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を-20℃で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にジクロロメタン/シクロヘキサン混合液 (シクロヘキサン比率80%, 0.015 mL) を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物C P O 7の結晶を得た。
- [0188] (実施例2-7-27) 化合物C P O 7 (50.3 mg) を1,4-ジオキサン (0.252 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を-20℃で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にアニソール/シクロヘキサン混合液 (シクロヘキサン比率80%, 0.015 mL) を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物C P O 7の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。
- [0189] (実施例2-7-28) 化合物C P O 7 (50.3 mg) を1,4-ジオキサン (0.252 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を-20℃で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にn-ブタノール/シクロヘキサン混合液 (シクロヘキサン比率80%, 0.015 mL) を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物C P O 7の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。
- [0190] (実施例2-7-29) 化合物C P O 7 (50.3 mg) を1,4-ジオキサン (

0.252 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にトルエン/シクロヘキサン混合液 (シクロヘキサン比率 80%, 0.015 mL) を加え、室温にて 7 日間振とう攪拌することで化合物 CP07 の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。

[0191] (実施例2-7-30) 化合物 CP07 (50.3 mg) を 1,4-ジオキサン (0.252 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に酢酸プロピル/シクロヘキサン混合液 (シクロヘキサン比率 80%, 0.015 mL) を加え、室温にて 7 日間振とう攪拌することで化合物 CP07 の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった微結晶であることを確認した。

[0192] (実施例2-7-31) 化合物 CP07 (50.3 mg) を 1,4-ジオキサン (0.252 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に n-酢酸ブチル/シクロヘキサン混合液 (シクロヘキサン比率 80%, 0.015 mL) を加え、室温にて 7 日間振とう攪拌することで化合物 CP07 の結晶を得た。

[0193] (実施例2-7-32) 化合物 CP07 (50.3 mg) を 1,4-ジオキサン (0.252 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にメチルエチルケトン/シクロヘキサン混合液 (シクロヘキサン比率 80%, 0.015 mL) を加え、室温にて 7 日間振とう攪拌することで化合物 CP07 の結晶を得た。

[0194] (実施例2-7-33) 化合物 CP07 (50.3 mg) を 1,4-ジオキサン (0.252 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にメチルイソブチルケトン/シクロヘキサン混合液 (シクロヘキサン比率 80%, 0.015 mL) を加え、室温にて 7 日間振とう攪拌することで化合物 CP07 の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。

[0195] (実施例2-7-34) 化合物 CP07 (50.3 mg) を 1,4-ジオキサン (

0.252 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にクロロベンゼン/シクロヘキサン混合液 (シクロヘキサン比率 80%, 0.015 mL) を加え、室温にて 7 日間振とう攪拌することで化合物 CP07 の結晶を得た。

[0196] (実施例2-8-1) 化合物 CP08 (75.3 mg) を 1,4-ジオキサン (0.376 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にアセトニトリル (0.015 mL) を加え、室温にて 6 日間振とう攪拌することで化合物 CP08 の結晶を得た。

[0197] (実施例2-8-2) 化合物 CP08 (75.3 mg) を 1,4-ジオキサン (0.376 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に酢酸エチル (0.015 mL) を加え、室温にて 6 日間振とう攪拌することで化合物 CP08 の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。

[0198] (実施例2-8-3) 化合物 CP08 (75.3 mg) を 1,4-ジオキサン (0.376 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にアセトン (0.015 mL) を加え、室温にて 6 日間振とう攪拌することで化合物 CP08 の結晶を得た。

[0199] (実施例2-8-4) 化合物 CP08 (75.3 mg) を 1,4-ジオキサン (0.376 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に酢酸プロピル (0.015 mL) を加え、室温にて 6 日間振とう攪拌することで化合物 CP08 の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。

[0200] (実施例2-8-5) 化合物 CP08 (75.3 mg) を 1,4-ジオキサン (0.376 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に n-酢酸ブチル (0.015 mL



)を加え、室温にて6日間振とう攪拌することで化合物C P O 8の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった微結晶であることを確認した。

[0201] (実施例2-8-6) 化合物C P O 8 (75.3 mg) を1, 4-ジオキサン (0.376 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を-20°Cで2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にメチルエチルケトン (0.015 mL) を加え、室温にて6日間振とう攪拌することで化合物C P O 8の結晶を得た。

[0202] (実施例2-8-7) 化合物C P O 8 (75.3 mg) を1, 4-ジオキサン (0.376 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を-20°Cで2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にメチルイソブチルケトン (0.015 mL) を加え、室温にて6日間振とう攪拌することで化合物C P O 8の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。

[0203] (実施例2-8-8) 化合物C P O 8 (75.3 mg) を1, 4-ジオキサン (0.376 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を-20°Cで2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にt-ブチルメチルエーテル (0.015 mL) を加え、室温にて6日間振とう攪拌することで化合物C P O 8の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。

[0204] (実施例2-8-9) 化合物C P O 8 (75.3 mg) を1, 4-ジオキサン (0.376 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を-20°Cで2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にトルエン (0.015 mL) を加え、室温にて6日間振とう攪拌することで化合物C P O 8の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった板状結晶であることを確認した。

[0205] (実施例2-8-10) 化合物C P O 8 (75.3 mg) を1, 4-ジオキサン (0.376 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を-20°Cで2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にジメチルスルホキシド (0.0

15 mL) を加え、室温にて6日間振とう攪拌することで化合物C P O 8の結晶を得た。

[0206] (実施例2-8-11) 化合物C P O 8 (75.3 mg) を1,4-ジオキサン (0.376 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を-20°Cで2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に1,4-ジオキサン (0.015 mL) を加え、室温にて6日間振とう攪拌後、さらにn-ヘプタン (0.015 mL) を加えた。室温にて14日間振とう攪拌することで化合物C P O 8の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった針状結晶であることを確認した。

[0207] (実施例2-8-12) 化合物C P O 8 (72.5 mg) をジメチルスルホキシド / 1,4-ジオキサン混合液 (1,4-ジオキサン比率50%, 0.726 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.03 mL) を-20°Cで3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にエタノール / n-ヘプタン混合液 (n-ヘプタン比率80%, 0.015 mL) を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物C P O 8の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった板状結晶であることを確認した。

[0208] (実施例2-8-13) 化合物C P O 8 (72.5 mg) をジメチルスルホキシド / 1,4-ジオキサン混合液 (1,4-ジオキサン比率50%, 0.726 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.03 mL) を-20°Cで3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にイソプロパノール / n-ヘプタン混合液 (n-ヘプタン比率80%, 0.015 mL) を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物C P O 8の結晶を得た。

[0209] (実施例2-8-14) 化合物C P O 8 (72.5 mg) をジメチルスルホキシド / 1,4-ジオキサン混合液 (1,4-ジオキサン比率50%, 0.726 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.03 mL) を-20°Cで3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に酢酸エチル / n-ヘプタン混合液 (n-ヘプタン比率80%, 0.015 mL) を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物C P O 8の結晶を得た。

- [0210] (実施例2-8-15) 化合物C P O 8 (72.5 mg) をジメチルスルホキシド / 1, 4 - ジオキサン混合液 (1, 4 - ジオキサン比率50%, 0.726 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.03 mL) を -20°C で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にアセトン / n - ヘプタン混合液 (n - ヘプタン比率80%, 0.015 mL) を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物C P O 8 の結晶を得た。
- [0211] (実施例2-8-16) 化合物C P O 8 (72.5 mg) をジメチルスルホキシド / 1, 4 - ジオキサン混合液 (1, 4 - ジオキサン比率50%, 0.726 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.03 mL) を -20°C で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にテトラヒドロフラン / n - ヘプタン混合液 (n - ヘプタン比率80%, 0.015 mL) を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物C P O 8 の結晶を得た。
- [0212] (実施例2-8-17) 化合物C P O 8 (72.5 mg) をジメチルスルホキシド / 1, 4 - ジオキサン混合液 (1, 4 - ジオキサン比率50%, 0.726 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.03 mL) を -20°C で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にジクロロメタン / n - ヘプタン混合液 (n - ヘプタン比率80%, 0.015 mL) を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物C P O 8 の結晶を得た。
- [0213] (実施例2-8-18) 化合物C P O 8 (72.5 mg) をジメチルスルホキシド / 1, 4 - ジオキサン混合液 (1, 4 - ジオキサン比率50%, 0.726 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.03 mL) を -20°C で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にホルムアミド / 水混合液 (水比率80%, 0.015 mL) を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物C P O 8 の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった微結晶であることを確認した。
- [0214] (実施例2-8-19) 化合物C P O 8 (72.5 mg) をジメチルスルホキシド / 1, 4 - ジオキサン混合液 (1, 4 - ジオキサン比率50%, 0.726 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.03 mL) を -20°C で3日間凍結乾

燥した。得られた凍結乾燥物にn-ブタノール/n-ヘプタン混合液（n-ヘプタン比率80%、0.015 mL）を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物CPO8の結晶を得た。

[0215]（実施例2-8-20）化合物CPO8（72.5 mg）をジメチルスルホキシド/1,4-ジオキサン混合液（1,4-ジオキサン比率50%、0.726 mL）に溶解させ、この溶解液（0.03 mL）を-20℃で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に酢酸プロピル/n-ヘプタン混合液（n-ヘプタン比率80%、0.015 mL）を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物CPO8の結晶を得た。

[0216]（実施例2-8-21）化合物CPO8（72.5 mg）をジメチルスルホキシド/1,4-ジオキサン混合液（1,4-ジオキサン比率50%、0.726 mL）に溶解させ、この溶解液（0.03 mL）を-20℃で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にn-酢酸ブチル/n-ヘプタン混合液（n-ヘプタン比率80%、0.015 mL）を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物CPO8の結晶を得た。

[0217]（実施例2-8-22）化合物CPO8（72.5 mg）をジメチルスルホキシド/1,4-ジオキサン混合液（1,4-ジオキサン比率50%、0.726 mL）に溶解させ、この溶解液（0.03 mL）を-20℃で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にメチルエチルケトン/n-ヘプタン混合液（n-ヘプタン比率80%、0.015 mL）を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物CPO8の結晶を得た。

[0218]（実施例2-8-23）化合物CPO8（72.5 mg）をジメチルスルホキシド/1,4-ジオキサン混合液（1,4-ジオキサン比率50%、0.726 mL）に溶解させ、この溶解液（0.03 mL）を-20℃で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にメチルイソブチルケトン/n-ヘプタン混合液（n-ヘプタン比率80%、0.015 mL）を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物CPO8の結晶を得た。

[0219]（実施例2-8-24）化合物CPO8（72.5 mg）をジメチルスルホキシド

／1, 4-ジオキサン混合液（1, 4-ジオキサン比率50%, 0.726 mL）に溶解させ、この溶解液（0.03 mL）を−20℃で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にホルムアミド／n-ヘプタン混合液（n-ヘプタン比率80%, 0.015 mL）を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物C P O 8の結晶を得た。

[0220]（実施例2-8-25）化合物C P O 8（72.5 mg）をジメチルスルホキシド／1, 4-ジオキサン混合液（1, 4-ジオキサン比率50%, 0.726 mL）に溶解させ、この溶解液（0.03 mL）を−20℃で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にアニソール／n-ヘプタン混合液（n-ヘプタン比率80%, 0.015 mL）を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物C P O 8の結晶を得た。

[0221]（実施例2-8-26）化合物C P O 8（72.5 mg）をジメチルスルホキシド／1, 4-ジオキサン混合液（1, 4-ジオキサン比率50%, 0.726 mL）に溶解させ、この溶解液（0.03 mL）を−20℃で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に1, 4-ジオキサン／n-ヘプタン混合液（n-ヘプタン比率80%, 0.015 mL）を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物C P O 8の結晶を得た。

[0222]（実施例2-8-27）化合物C P O 8（72.5 mg）をジメチルスルホキシド／1, 4-ジオキサン混合液（1, 4-ジオキサン比率50%, 0.726 mL）に溶解させ、この溶解液（0.03 mL）を−20℃で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にジメチルスルホキシド／t-ブチルメチルエーテル混合液（t-ブチルメチルエーテル比率80%, 0.015 mL）を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物C P O 8の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった微結晶であることを確認した。

[0223]（実施例2-8-28）化合物C P O 8（72.5 mg）をジメチルスルホキシド／1, 4-ジオキサン混合液（1, 4-ジオキサン比率50%, 0.726 mL）に溶解させ、この溶解液（0.03 mL）を−20℃で3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にエタノール／水混合液（水比率80%, 0.

0.15 mL) を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物CPO8の結晶を得た。

[0224] (実施例2-8-29) 化合物CPO8 (72.5 mg) をジメチルスルホキシド/1,4-ジオキサン混合液 (1,4-ジオキサン比率50%, 0.726 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.03 mL) を-20°Cで3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にアセトニトリル/水混合液 (水比率80%, 0.015 mL) を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物CPO8の固体を得た。得られた固体は偏光顕微鏡にて偏光をもった微結晶であることを確認した。

[0225] (実施例2-8-30) 化合物CPO8 (72.5 mg) をジメチルスルホキシド/1,4-ジオキサン混合液 (1,4-ジオキサン比率50%, 0.726 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.03 mL) を-20°Cで3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にクロロベンゼン/n-ヘプタン混合液 (n-ヘプタン比率80%, 0.015 mL) を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物CPO8の結晶を得た。

[0226] (実施例2-8-31) 化合物CPO8 (72.5 mg) をジメチルスルホキシド/1,4-ジオキサン混合液 (1,4-ジオキサン比率50%, 0.726 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.03 mL) を-20°Cで3日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にアセトン/水混合液 (水比率80%, 0.015 mL) を加え、室温にて8日間振とう攪拌することで化合物CPO8の結晶を得た。

[0227] (実施例2-8-32) 化合物CPO8 (50.6 mg) を1,4-ジオキサン (0.253 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を-20°Cで2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にイソプロパノール/シクロヘキサン混合液 (シクロヘキサン比率80%, 0.015 mL) を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物CPO8の結晶を得た。

[0228] (実施例2-8-33) 化合物CPO8 (50.6 mg) を1,4-ジオキサン (0.253 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を-20°Cで

2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に1,4-ジオキサン/シクロヘキサン混合液(シクロヘキサン比率80%, 0.015 mL)を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物CPO8の結晶を得た。

[0229] (実施例2-8-34) 化合物CPO8 (50.6 mg) を1,4-ジオキサン (0.253 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を-20°Cで2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に酢酸エチル/シクロヘキサン混合液(シクロヘキサン比率80%, 0.015 mL)を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物CPO8の結晶を得た。

[0230] (実施例2-8-35) 化合物CPO8 (50.6 mg) を1,4-ジオキサン (0.253 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を-20°Cで2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にアセトン/シクロヘキサン混合液(シクロヘキサン比率80%, 0.015 mL)を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物CPO8の結晶を得た。

[0231] (実施例2-8-36) 化合物CPO8 (50.6 mg) を1,4-ジオキサン (0.253 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を-20°Cで2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にテトラヒドロフラン/シクロヘキサン混合液(シクロヘキサン比率80%, 0.015 mL)を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物CPO8の結晶を得た。

[0232] (実施例2-8-37) 化合物CPO8 (50.6 mg) を1,4-ジオキサン (0.253 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を-20°Cで2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にジクロロメタン/シクロヘキサン混合液(シクロヘキサン比率80%, 0.015 mL)を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物CPO8の結晶を得た。

[0233] (実施例2-8-38) 化合物CPO8 (50.6 mg) を1,4-ジオキサン (0.253 mL) に溶解させ、この溶解液 (0.015 mL) を-20°Cで2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にアニソール/シクロヘキサン混合液(シクロヘキサン比率80%, 0.015 mL)を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物CPO8の結晶を得た。

- [0234] (実施例2-8-39) 化合物C P O 8 ( 5 0 . 6 m g ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 0 . 2 5 3 m L ) に溶解させ、この溶解液 ( 0 . 0 1 5 m L ) を - 2 0 ° C で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にブタノール / シクロヘキサン混合液 ( シクロヘキサン比率 8 0 % , 0 . 0 1 5 m L ) を加え、室温にて 7 日間振とう攪拌することで化合物C P O 8 の結晶を得た。
- [0235] (実施例2-8-40) 化合物C P O 8 ( 5 0 . 6 m g ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 0 . 2 5 3 m L ) に溶解させ、この溶解液 ( 0 . 0 1 5 m L ) を - 2 0 ° C で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にトルエン / シクロヘキサン混合液 ( シクロヘキサン比率 8 0 % , 0 . 0 1 5 m L ) を加え、室温にて 7 日間振とう攪拌することで化合物C P O 8 の結晶を得た。
- [0236] (実施例2-8-41) 化合物C P O 8 ( 5 0 . 6 m g ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 0 . 2 5 3 m L ) に溶解させ、この溶解液 ( 0 . 0 1 5 m L ) を - 2 0 ° C で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に酢酸プロピル / シクロヘキサン混合液 ( シクロヘキサン比率 8 0 % , 0 . 0 1 5 m L ) を加え、室温にて 7 日間振とう攪拌することで化合物C P O 8 の結晶を得た。
- [0237] (実施例2-8-42) 化合物C P O 8 ( 5 0 . 6 m g ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 0 . 2 5 3 m L ) に溶解させ、この溶解液 ( 0 . 0 1 5 m L ) を - 2 0 ° C で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に n - 酢酸ブチル / シクロヘキサン混合液 ( シクロヘキサン比率 8 0 % , 0 . 0 1 5 m L ) を加え、室温にて 7 日間振とう攪拌することで化合物C P O 8 の結晶を得た。
- [0238] (実施例2-8-43) 化合物C P O 8 ( 5 0 . 6 m g ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 0 . 2 5 3 m L ) に溶解させ、この溶解液 ( 0 . 0 1 5 m L ) を - 2 0 ° C で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にメチルエチルケトン / シクロヘキサン混合液 ( シクロヘキサン比率 8 0 % , 0 . 0 1 5 m L ) を加え、室温にて 7 日間振とう攪拌することで化合物C P O 8 の結晶を得た。
- [0239] (実施例2-8-44) 化合物C P O 8 ( 5 0 . 6 m g ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 0 . 2 5 3 m L ) に溶解させ、この溶解液 ( 0 . 0 1 5 m L ) を - 2 0 ° C で 2 日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にメチルイソブチルケトン / シク



ロヘキサン混合液（シクロヘキサン比率80%，0.015 mL）を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物CPO8の結晶を得た。

[0240]（実施例2-8-45）化合物CPO8（50.6 mg）を1,4-ジオキサン（0.253 mL）に溶解させ、この溶解液（0.015 mL）を−20℃で2日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物にクロロベンゼン／シクロヘキサン混合液（シクロヘキサン比率80%，0.015 mL）を加え、室温にて7日間振とう攪拌することで化合物CPO8の結晶を得た。

[0241] 以上の結果から、分子量18以上170以下の溶媒、またはそれらの2つ以上の混合溶媒を用いたいずれかの条件において、8種類の環状ペプチドすべての結晶が得られた。具体的には、溶媒としてホルムアミドを含む溶媒を用いる条件では、8種類の環状ペプチドのうち5種類の結晶が得られた（実施例）。溶媒としてジメチルスルホキシドを含む溶媒を用いる条件では、8種類の環状ペプチドのうち4種類の結晶が得られた（実施例）。溶媒として芳香族炭化水素系溶媒であるトルエン、クメン、またはテトラリンを含む溶媒を用いる条件では、8種類の環状ペプチドのうち4種類の結晶が得られた（実施例）。溶媒としてハロゲン系溶媒であるジクロロメタン、またはクロロベンゼンを含む溶媒を用いる条件では、8種類の環状ペプチドのうち3種類の結晶が得られた（実施例）。溶媒としてアルコール系溶媒を含む溶媒を用いる条件では、8種類の環状ペプチドのうち4種類の結晶が得られた（実施例）。溶媒としてエーテル系溶媒を含む溶媒を用いる条件では、8種類の環状ペプチドのうち4種類の結晶が得られた（実施例）。溶媒としてエステル系溶媒を含む溶媒を用いる条件では、8種類の環状ペプチドのうち3種類の結晶が得られた（実施例）。溶媒としてニトリル系溶媒を含む溶媒を用いる条件では、8種類の環状ペプチドのうち3種類の結晶が得られた（実施例）。溶媒としてケトン系溶媒を含む溶媒を用いる条件では、8種類の環状ペプチドのうち2種類の結晶が得られた（実施例）。

多様な環状ペプチドを結晶化するための溶媒として、ホルムアミド、ジメチルスルホキシド、芳香族炭化水素系溶媒、およびハロゲン系溶媒からなる

群より選択される1種または複数種であることが好ましく、これらの溶媒の少なくとも1種を用いることにより、環状ペプチド8種類のすべてを結晶化することができた。ホルムアミド、またはジメチルスルホキシドを含む溶媒がより好ましく、ホルムアミドを含む溶媒が最も好ましい結果であった。

[0242] [実施例3] 界面活性剤および水溶性有機溶媒を含む水溶液を用いた環状ペプチドの結晶の製造

液体の界面活性剤に関しては溶媒全量を基準として0.01~30wt/v%の界面活性剤および5~50v/v%の水溶性有機溶媒を含む水と接触させる工程を含む方法により、環状ペプチドの結晶を製造した。なお、以下の製造における溶媒と接触させる工程においては、種結晶を用いなかった。

[0243] (実施例3-1-1) 化合物CP01 (19.7mg) をエタノール (0.197 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にCremophor EL/水混合液 (Cremophor EL比率5v/v% (5.25wt/v%)、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50°Cから90°Cの範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物CP01の結晶を得た。

[0244] (実施例3-4-1) 化合物CP04 (19.5mg) をエタノール (0.195 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にCremophor EL/水混合液 (Cremophor EL比率5v/v% (5.25wt/v%)、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50°Cから90°Cの範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物CP04の結晶を得た。

[0245] (実施例3-5-1) 化合物CP05 (19.1mg) をエタノール (0.191 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にCremophor EL/水混合液 (Cremophor EL比率1v/v% (1.05wt/v%)、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50°Cから90°Cの範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物CP05の結晶を得た。

- [0246] (実施例3-5-2) 化合物C P O 5 (19.1mg) をエタノール (0.191 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にC r e m o p h o r E L / 水混合液 (C r e m o p h o r E L 比率5 v / v % (5.25 w t / v % )、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50℃から90℃の範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物C P O 5 の結晶を得た。
- [0247] (実施例3-5-3) 化合物C P O 5 (19.2mg) をジメチルスルホキシド (0.192 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にC r e m o p h o r E L / 水混合液 (C r e m o p h o r E L 比率1 v / v % (1.05 w t / v % )、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50℃から90℃の範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物C P O 5 の結晶を得た。
- [0248] (実施例3-5-4) 化合物C P O 5 (19.2mg) をジメチルスルホキシド (0.192 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にC r e m o p h o r E L / 水混合液 (C r e m o p h o r E L 比率5 v / v % (5.25 w t / v % )、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50℃から90℃の範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物C P O 5 の結晶を得た。
- [0249] (実施例3-5-5) 化合物C P O 5 (19.1mg) をエタノール (0.191 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にT w e e n 80 / 水混合液 (T w e e n 80 比率0.5 v / v % (0.54 w t / v % )、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50℃から90℃の範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物C P O 5 の結晶を得た。
- [0250] (実施例3-5-6) 化合物C P O 5 (19.1mg) をエタノール (0.191 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にT w e e n 80 / 水混合液 (T w e e n 80 比率3 v / v % (3.24 w t / v % )、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50℃から90℃の範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物C P O 5 の結晶を得た。

- [0251] (実施例3-5-7) 化合物CP05 (19.2 mg) をジメチルスルホキシド (0.192 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) に Tween 80/水混合液 (Tween 80 比率 0.5 v/v% (0.54 wt/v%)、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50°Cから90°Cの範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物CP05の結晶を得た。
- [0252] (実施例3-5-8) 化合物CP05 (19.2 mg) をジメチルスルホキシド (0.192 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) に Tween 80/水混合液 (Tween 80 比率 3 v/v% (3.24 wt/v%)、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50°Cから90°Cの範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物CP05の結晶を得た。
- [0253] (実施例3-5-9) 化合物CP05 (19.1 mg) をエタノール (0.191 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) に Triton X-100/水混合液 (Triton X-100 比率 0.5 v/v% (0.54 wt/v%)、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50°Cから90°Cの範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物CP05の結晶を得た。
- [0254] (実施例3-5-10) 化合物CP05 (19.1 mg) をエタノール (0.191 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) に Triton X-100/水混合液 (Triton X-100 比率 3 v/v% (3.21 wt/v%)、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50°Cから90°Cの範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物CP05の結晶を得た。
- [0255] (実施例3-5-11) 化合物CP05 (19.2 mg) をジメチルスルホキシド (0.192 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) に Triton X-100/水混合液 (Triton X-100 比率 0.5 v/v% (0.54 wt/v%)、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50°Cから90°Cの範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物CP05の結晶を得た。

- [0256] (実施例3-5-12) 化合物C P O 5 (19.2 mg) をジメチルスルホキシド (0.192 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) に Triton X-100 / 水混合液 (Triton X-100 比率 3 v / v % (3.21 wt / v %)、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50℃から90℃の範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物C P O 5 の結晶を得た。
- [0257] (実施例3-5-13) 化合物C P O 5 (19.1 mg) をエタノール (0.191 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にラウリル硫酸ナトリウム / 水混合液 (ラウリル硫酸ナトリウム比率 1 wt / v %、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50℃から90℃の範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物C P O 5 の結晶を得た。
- [0258] (実施例3-5-14) 化合物C P O 5 (19.2 mg) をジメチルスルホキシド (0.192 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にラウリル硫酸ナトリウム / 水混合液 (ラウリル硫酸ナトリウム比率 0.2 wt / v %、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50℃から90℃の範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物C P O 5 の結晶を得た。
- [0259] (実施例3-5-15) 化合物C P O 5 (19.2 mg) をジメチルスルホキシド (0.192 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にラウリル硫酸ナトリウム / 水混合液 (ラウリル硫酸ナトリウム比率 1 wt / v %、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50℃から90℃の範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物C P O 5 の結晶を得た。
- [0260] (実施例3-5-16) 化合物C P O 5 (19.1 mg) をエタノール (0.191 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) に Cremophor EL / 水混合液 (Cremophor EL 比率 1 v / v % (1.05 wt / v %)、0.090 mL) を加え、10時間、25℃で攪拌することで化合物C P O 5 の結晶を得た。
- [0261] (実施例3-5-17) 化合物C P O 5 (19.1 mg) をエタノール (0.191 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) に Cremophor

r EL/水混合液 (Cremophor EL比率5 v/v% (5.25 wt/v%)、0.090 mL) を加え、10時間、25°Cで攪拌することで化合物CPO5の結晶を得た。

[0262] (実施例3-5-18) 化合物CPO5 (19.2 mg) をジメチルスルホキシド (0.192 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にCremophor EL/水混合液 (Cremophor EL比率1 v/v% (1.05 wt/v%)、0.090 mL) を加え、10時間、25°Cで攪拌することで化合物CPO5の結晶を得た。

[0263] (実施例3-5-19) 化合物CPO5 (19.2 mg) をジメチルスルホキシド (0.192 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にCremophor EL/水混合液 (Cremophor EL比率5 v/v% (5.25 wt/v%)、0.090 mL) を加え、10時間、25°Cで攪拌することで化合物CPO5の結晶を得た。

[0264] (実施例3-5-20) 化合物CPO5 (19.1 mg) をエタノール (0.191 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にTween 80/水混合液 (Tween 80比率0.5 v/v% (0.54 wt/v%)、0.090 mL) を加え、10時間、25°Cで攪拌することで化合物CPO5の結晶を得た。

[0265] (実施例3-5-21) 化合物CPO5 (19.1 mg) をエタノール (0.191 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にTween 80/水混合液 (Tween 80比率3 v/v% (3.24 wt/v%)、0.090 mL) を加え、10時間、25°Cで攪拌することで化合物CPO5の結晶を得た。

[0266] (実施例3-5-22) 化合物CPO5 (19.2 mg) をジメチルスルホキシド (0.192 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にTween 80/水混合液 (Tween 80比率0.5 v/v% (0.54 wt/v%)、0.090 mL) を加え、10時間、25°Cで攪拌することで化合物CPO5の結晶を得た。

- [0267] (実施例3-5-23) 化合物C P O 5 (19.2 mg) をジメチルスルホキシド (0.192 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) に Tween 80 / 水混合液 (Tween 80 比率 3 v / v % (3.24 wt / v %)、0.090 mL) を加え、10 時間、25 °C で攪拌することで化合物C P O 5 の結晶を得た。
- [0268] (実施例3-5-24) 化合物C P O 5 (19.1 mg) をエタノール (0.191 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) に Triton X-100 / 水混合液 (Triton X-100 比率 0.5 v / v % (0.54 wt / v %)、0.090 mL) を加え、10 時間、25 °C で攪拌することで化合物C P O 5 の結晶を得た。
- [0269] (実施例3-5-25) 化合物C P O 5 (19.1 mg) をエタノール (0.191 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) に Triton X-100 / 水混合液 (Triton X-100 比率 3 v / v % (3.21 wt / v %)、0.090 mL) を加え、10 時間、25 °C で攪拌することで化合物C P O 5 の結晶を得た。
- [0270] (実施例3-5-26) 化合物C P O 5 (19.2 mg) をジメチルスルホキシド (0.192 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) に Triton X-100 / 水混合液 (Triton X-100 比率 0.5 v / v % (0.54 wt / v %)、0.090 mL) を加え、10 時間、25 °C で攪拌することで化合物C P O 5 の結晶を得た。
- [0271] (実施例3-5-27) 化合物C P O 5 (19.2 mg) をジメチルスルホキシド (0.192 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) に Triton X-100 / 水混合液 (Triton X-100 比率 3 v / v % (3.21 wt / v %)、0.090 mL) を加え、10 時間、25 °C で攪拌することで化合物C P O 5 の結晶を得た。
- [0272] (実施例3-5-28) 化合物C P O 5 (19.1 mg) をエタノール (0.191 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にラウリル硫酸ナトリウム / 水混合液 (ラウリル硫酸ナトリウム比率 1 wt / v %、0.090

mL) を加え、10時間、25°Cで攪拌することで化合物C P 0 5の結晶を得た。

[0273] (実施例3-5-29) 化合物C P 0 5 (19.2 mg) をジメチルスルホキシド (0.192 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にラウリル硫酸ナトリウム/水混合液 (ラウリル硫酸ナトリウム比率0.2 wt/v%、0.090 mL) を加え、10時間、25°Cで攪拌することで化合物C P 0 5の結晶を得た。

[0274] (実施例3-5-30) 化合物C P 0 5 (19.2 mg) をジメチルスルホキシド (0.192 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にラウリル硫酸ナトリウム/水混合液 (ラウリル硫酸ナトリウム比率1 wt/v%、0.090 mL) を加え、10時間、25°Cで攪拌することで化合物C P 0 5の結晶を得た。

[0275] (実施例3-7-1) 化合物C P 0 7 (19.3 mg) をジメチルスルホキシド (0.193 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にTwee n 80/水混合液 (Twee n 80比率0.5 v/v% (0.54 wt/v%)、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50°Cから90°Cの範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物C P 0 7の結晶を得た。

[0276] (実施例3-8-1) 化合物C P 0 8 (19.5 mg) をエタノール (0.195 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にCremophor EL/水混合液 (Cremophor EL比率5 v/v% (5.25 wt/v%)、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50°Cから90°Cの範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物C P 0 8の結晶を得た。

[0277] (実施例3-8-2) 化合物C P 0 8 (19.5 mg) をエタノール (0.195 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にTriton X-100/水混合液 (Triton X-100比率0.5 v/v% (0.54 wt/v%)、0.090 mL) を加え、10時間、温度を50°Cから90°Cの範囲で36回上下させながら攪拌することで化合物C P 0 8の結晶を



得た。

[0278] (実施例3-8-3) 化合物C P O 8 (19.5 mg) をエタノール (0.195 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にC r e m o p h o r E L / 水混合液 (C r e m o p h o r E L 比率1 v / v % (1.05 w t / v % )、0.090 mL) を加え、10時間、25℃で攪拌することで化合物C P O 8の結晶を得た。

[0279] (実施例3-8-4) 化合物C P O 8 (19.5 mg) をエタノール (0.195 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にT w e e n 80 / 水混合液 (T w e e n 80 比率0.5 v / v % (0.54 w t / v % )、0.090 mL) を加え、10時間、25℃で攪拌することで化合物C P O 8の結晶を得た。

[0280] (実施例3-8-5) 化合物C P O 8 (19.5 mg) をエタノール (0.195 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にT w e e n 80 / 水混合液 (T w e e n 80 比率3 v / v % (3.24 w t / v % )、0.090 mL) を加え、10時間、25℃で攪拌することで化合物C P O 8の結晶を得た。

[0281] (実施例3-8-6) 化合物C P O 8 (19.5 mg) をエタノール (0.195 mL) に溶解させた。この溶解液 (0.010 mL) にT r i t o n X-100 / 水混合液 (T r i t o n X-100 比率3 v / v % (3.21 w t / v % )、0.090 mL) を加え、10時間、25℃で攪拌することで化合物C P O 8の結晶を得た。

[0282] 以上の結果から、界面活性剤および水溶性有機溶媒を含む水溶液を用いた条件では、8種類の環状ペプチドのうち5種類の結晶が得られた。界面活性剤として、C r e m o p h o r E Lを用いた場合、8種類の環状ペプチドのうち4種類の結晶が得られた (実施例)。界面活性剤として、T r i t o n X-100を用いた場合、8種類の環状ペプチドのうち3種類の結晶が得られた (実施例)。

多様な環状ペプチドを結晶化するための条件として、界面活性剤としては

Cremophor EL、Tween 80、またはTriton X-100を用いた条件が好ましく、温度に関しては上下させることが好ましく、水溶性有機溶媒としてはエタノールを用いる条件が好ましい条件であった。より好ましくは、界面活性剤としてはCremophor ELを用いる条件であった。さらに、界面活性剤としてCremophor ELを用い、温度に関しては50℃から90℃の範囲で上下させ、水溶性有機溶媒としてはエタノールを用いる条件が最も好ましい結果であった。

[0283] [実施例4] PEG系溶媒、またはPEG系溶媒を含む混合溶媒を用いた環状ペプチドの結晶の製造

(i) PEG系溶媒、または(ii) アルコール系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒および水からなる群より選択される1種または複数種と、PEG系溶媒を含む混合溶媒と接触させる工程を含む方法により、環状ペプチドの結晶を製造した。なお、以下の製造における溶媒と接触させる工程においては、種結晶を用いなかった。また、以下の実施例において、% (パーセント) は、体積% (v/v%) を表す。

[0284] (実施例4-1-1) 化合物CP01 (4.8 mg) にPEG400 (0.015 mL) を加え、イソプロパノール (0.005 mL) を加え、更に水 (0.005 mL) を加え80℃で攪拌して溶解した。翌日温度を室温に下げ、更に3日間攪拌したところ化合物CP01の結晶が析出した。

[0285] (実施例4-3-1) 化合物CP03 (5.8 mg) にポリエチレングリコールモノラウラート (n=約10) (0.015 mL) を加え、80℃で攪拌して溶解した。この溶液を80℃で更に1日攪拌したところ化合物CP03の結晶が析出した。

[0286] (実施例4-4-1) 化合物CP04 (6.3 mg) にテトラエチレングリコール (0.030 mL) を加え、80℃で1時間攪拌した。室温に冷却し更に1日攪拌し化合物CP04の結晶を得た。

[0287] (実施例4-4-2) 化合物CP04 (5.5 mg) にPEG400 (0.030 mL) を加え、80℃で40分攪拌し化合物CP04の結晶を得た。

- [0288] (実施例4-4-3) 化合物C P O 4 (5.6 mg) に P E G 4 0 0 (0.020 mL) を加え、80℃で30分攪拌し、化合物C P O 4 の結晶を得た。
- [0289] (実施例4-4-4) 化合物C P O 4 (5.4 mg) にポリエチレングリコールモノラウレート (n=約10) (0.020 mL) を加え、80℃で40分攪拌し化合物C P O 4 の結晶を得た。
- [0290] (実施例4-4-5) 化合物C P O 4 (5.6 mg) に60℃に加温して融解した P E G 6 0 0 (0.020 mL) を加え、60℃で10分攪拌した。80℃で更に16時間攪拌した。更に室温で3時間攪拌し化合物C P O 4 の結晶を得た。
- [0291] (実施例4-4-6) 化合物C P O 4 (5.7 mg) に60℃に加温して融解した P E G 2 0 0 0 (0.020 mL) を加え、60℃で30分攪拌した。80℃に加温し更に P E G 2 0 0 0 を (0.080 mL) 加え15時間攪拌した。室温まで冷却し、化合物C P O 4 の結晶と P E G 2 0 0 0 の結晶の混合物を得た。図26 (D) は P E G 2 0 0 0 のX線回折ピークであり、19.2° および24.4° に特徴的なピークを有している。図26 (C) は得られた混合物のX線回折ピークであり、19.2° および24.4° 以外にも複数の回折ピークが認められる。これらがC P O 4 の結晶の回折ピークである。
- [0292] (実施例4-4-7) 化合物C P O 4 (6.1 mg) に60℃に加温して融解したポリエチレングリコールモノステアレート (n=約4) (パルミタート, ステアレート混合物) (0.030 mL) を加え、その後80℃で16時間攪拌した。更に室温で3時間攪拌し、化合物C P O 4 の結晶とポリエチレングリコールモノステアレート (n=約4) (パルミタート, ステアレート混合物) の結晶の混合物を得た。図27 (B) はポリエチレングリコールモノステアレート (n=約4) (パルミタート, ステアレート混合物) のX線回折ピークであり、21.7° および24.1° に特徴的なピークを有している。図27 (A) は得られた混合物のX線回折ピークであり、21.7° および24.1° 以外にも複数の回折ピークが認められる。これらがC P O 4 の

結晶の回折ピークである。

- [0293] (実施例4-4-8) 化合物C P O 4 (5.0 mg) に60℃に加温して融解したポリエチレングリコールモノステアレート (n=約10) (パルミタート, ステアレート混合物) (0.020 mL) を加え、80℃で16時間攪拌した。更に室温で3時間攪拌し、化合物C P O 4の結晶を得た。
- [0294] (実施例4-4-9) 化合物C P O 4 (6.1 mg) にジグリム (0.015 mL) を加え、更にn-ヘプタン (0.015 mL) を加え室温で5日間攪拌し、化合物C P O 4の結晶を得た。
- [0295] (実施例4-4-10) 化合物C P O 4 (5.0 mg) にトリグリム (0.005 mL) を加え、80℃で攪拌して溶解した。この溶液を80℃で更に18時間攪拌したところ、化合物C P O 4の結晶が析出した。
- [0296] (実施例4-5-1) 化合物C P O 5 (約5 mg) にテトラエチレングリコール (0.020 mL) を加え攪拌して溶解した。この溶液を80℃に加熱して1時間攪拌したところ、化合物C P O 5の結晶が析出した。
- [0297] (実施例4-5-2) 化合物C P O 5 (約5 mg) にPEG400 (0.020 mL) を加え攪拌して溶解した。この溶液を80℃に加熱して1時間攪拌したところ、化合物C P O 5の結晶が析出した。
- [0298] (実施例4-5-3) 化合物C P O 5 (約5 mg) にポリプロピレングリコール (平均分子量~425) (0.020 mL) を加え攪拌して溶解した。この溶液を80℃に加熱して1時間攪拌したところ化合物C P O 5の結晶が析出した。
- [0299] (実施例4-5-4) 化合物C P O 5 (約5 mg) にポリエチレングリコールモノラウレート (n=約10) (0.020 mL) を加え攪拌して溶解した。この溶液を80℃に加熱して1時間攪拌したところ化合物C P O 5の結晶が析出した。
- [0300] (実施例4-5-5) 化合物C P O 5 (約5 mg) にトリグリム (0.020 mL) を加え攪拌して溶解した。この溶液を80℃に加熱して1時間攪拌したところ化合物C P O 5の結晶が析出した。

- [0301] (実施例4-5-6) 化合物C P O 5 (5.3 mg) に水/エチレングリコール混合液 (エチレングリコール比率80体積%、0.015 mL) を加え100℃で攪拌して溶解した。この溶液を室温に冷却して3日間攪拌したところ化合物C P O 5の結晶が析出した。
- [0302] (実施例4-7-1) 化合物C P O 7 (4.8 mg) にトリグリム (0.010 mL) を加え、室温で攪拌して溶解した。この溶液を室温で更に35分攪拌したところ化合物C P O 7の結晶が析出した。
- [0303] (実施例4-7-2) 化合物C P O 7 (4.6 mg) にポリエチレングリコールモノラウラート (n=約10) (0.015 mL) を加え、80℃で攪拌して溶解した。この溶液を80℃で更に18時間攪拌したところ化合物C P O 7の結晶が析出した。
- [0304] (実施例4-7-3) 化合物C P O 7 (4.8 mg) にトリグリム (0.010 mL) を加え、室温で15時間攪拌したところ化合物C P O 7の結晶が析出した。
- [0305] (実施例4-7-4) 化合物C P O 7 (10.0 mg) にPEG400 (0.020 mL) を加え、80℃で攪拌して溶解した。この溶液を80℃で更に18時間攪拌したところ化合物C P O 7の結晶が析出した。
- [0306] (実施例4-8-1) 化合物C P O 8 (5.0 mg) にトリグリム (0.010 mL) を加え、室温で20分攪拌したところ化合物C P O 8の結晶が析出した。
- [0307] (実施例4-8-2) 化合物C P O 8 (5.1 mg) にPEG400 (0.015 mL) を加え、80℃で溶解した。80℃で18時間攪拌後、室温に戻し、さらに1日攪拌したところ化合物C P O 8の結晶が析出した。
- [0308] (実施例4-8-3) 化合物C P O 8 (5.3 mg) にポリエチレングリコールモノラウラート (n=約10) (0.015 mL) を加え、80℃で攪拌して溶解した。この溶液を80℃で更に10分攪拌したところ化合物C P O 8の結晶が析出した。
- [0309] (実施例4-8-4) 化合物C P O 8 (5.1 mg) にトリグリム (0.010 mL) を加え、室温で攪拌して溶解した。この溶液を室温で更に35分攪拌したところ化合物C P O 8の結晶が析出した。

L) を加え、室温で攪拌して溶解した。この溶液を室温で更に 15 時間攪拌したところ化合物 CP08 の結晶が析出した。

[0310] (実施例4-8-5) 化合物 CP08 (10.1 mg) に PEG400 (0.020 mL) を加え、80°C で攪拌して溶解した。この溶液を 80°C で更に 5 時間攪拌したところ化合物 CP08 の結晶が析出した。

[0311] 以上の結果から、PEG系溶媒、またはPEG系溶媒を含む混合溶媒を用いた条件では、8種類の環状ペプチドのうち6種類の結晶が得られた。PEG系溶媒として、ポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルを用いた場合、8種類の環状ペプチドのうち5種類の結晶が得られた(実施例)。PEG系溶媒としてポリエチレングリコール(PEG400、PEG600、PEG2000)を含む溶媒を用いた場合、8種類の環状ペプチドのうち5種類の結晶が得られた(実施例)。

多様な環状ペプチドを結晶化するための条件として、PEG系溶媒としてはポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステル、またはポリエチレングリコールを用いた条件が好ましい条件であった。より好ましくは、PEG系溶媒としてポリエチレングリコールモノラウレート、またはPEG400を用い、温度に関しては室温から80°Cの範囲であった。PEG系溶媒としてポリエチレングリコールモノラウレートを用い、温度を80°Cで行う条件が最も好ましい結果であった。

[0312] [実施例5] 環状ペプチドの結晶のX線回折測定

(実施例5-1)

実施例2、実施例3、および実施例4で得られた結晶を、以下の測定方法にてそれぞれ粉末X線回折測定に供した。結果を図1A~図30Dに示す。

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

線源：CuK $\alpha$

管電圧・管電流：40kV・40mAまたは50kV・1000 $\mu$ A

測定範囲：5~31°

露光時間：40～600秒

[0313] (実施例5-2)

実施例2-1-1で得られた結晶について、以下の測定方法にて単結晶X線構造解析を行った。

測定装置：Rigaku R-Axis Rapid-II with a  
VariMax Cu diffractometer (リガク社製)

線源：CuK $\alpha$

管電圧・管電流：40kV・30mA

温度：-180℃

測定：構造解析に十分な回折斑点が得られると考えられるストラテジー、露光時間で測定を行った。

構造解析：初期構造決定は直接法 (SHELXD97、Crystal Structure 4.2.2、Rigaku)で行い、構造精密化はfull-matrix least-squares法 (SHELXL97、Crystal Structure 4.2.2、Rigaku)で行った。全ての温度因子は等方性として精密化した。結果を図31Aに示す。

## 請求の範囲

- [請求項1] 環状ペプチドを溶媒と接触させる工程を含む、環状ペプチドの結晶の製造方法であって、前記環状ペプチドは、以下の(1)、(11)および(111)の特徴：  
(1) アミノ酸の合計が8～16残基からなる環状部を含み、かつ、アミノ酸の総数が8～20残基である特徴；  
(11) N-置換アミノ酸を少なくとも2残基含む特徴；  
(111) 分子量(g/mol)が、1204以上3000以下である特徴；  
を有する環状ペプチドである、方法。
- [請求項2] 前記結晶が、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において1つ以上の回折ピークを有する、または偏光顕微鏡を用いた観察において偏光を有する、請求項1に記載の方法。
- [請求項3] 前記結晶が、CuK $\alpha$ 放射を用いた粉末X線回析において1つ以上の回折ピークを有する、請求項1に記載の方法。
- [請求項4] 前記溶媒が、以下の(1)、(2)および(3)：  
(1) (i) 分子量18以上170以下の溶媒または(ii) 分子量18以上170以下の溶媒2種以上を含む混合溶媒；  
(2) 溶媒全量を基準として0.01～30wt/v%の界面活性剤および5～50v/v%の水溶性有機溶媒を含む水；  
(3) (i) PEG系溶媒、または(ii) アルコール系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒および水からなる群より選択される1種または複数種と、PEG系溶媒を含む混合溶媒；  
からなる群より選択されるいずれかの溶媒である、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。
- [請求項5] 前記溶媒が、分子量18以上170以下の溶媒(A)、または分子量18以上170以下の溶媒(A)と分子量18以上170以下の溶媒(B)との混合溶媒であって、前記溶媒(A)は、アミド系溶媒、



スルホキシド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、ニトリル系溶媒およびケトン系溶媒からなる群より選択される1種または複数種であり、前記溶媒（B）は、脂肪族炭化水素系溶媒、エチレングリコールおよび水からなる群より選択される1種または複数種である、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

[請求項6] 前記溶媒（A）が、ホルムアミドである、請求項5に記載の方法。

[請求項7] 前記溶媒（B）が、脂肪族炭化水素系溶媒、エチレングリコールおよび水からなる群より選択される1種または複数種の溶媒である、請求項5または6に記載の方法。

[請求項8] 前記溶媒における前記溶媒（A）と前記溶媒（B）との体積比（ $v/v$ ）が1：0～1：40である、請求項5～7のいずれか一項に記載の方法。

[請求項9] 前記溶媒（A）および前記溶媒（B）の融点が25℃以下である、請求項5～8のいずれか一項に記載の方法。

[請求項10] 前記溶媒が、溶媒全量を基準として0.01～30wt/v%の界面活性剤および5～50v/v%の水溶性有機溶媒を含む水であって、前記界面活性剤が、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、両性界面活性剤および非イオン性界面活性剤からなる群より選択される1種または複数種である、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

[請求項11] 前記溶媒が、溶媒全量を基準として0.01～30wt/v%の界面活性剤および5～50v/v%の水溶性有機溶媒を含む水であって、前記界面活性剤が、第1級アミン塩、アルキルトリメチルアンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩、アルキルポリオキシエチレンアミン、脂肪酸塩、ロジン酸塩、アルキル硫酸塩、アルキルポリオキシエチレン硫酸塩、アルキルナフタレン硫酸塩、リグニン硫酸塩、アルキルリン酸塩、N-アルキルβ-アミノプロピオン酸、N-アルキルス

ルホベタイン、N-アルキルヒドロキシスルホベタイン、レシチン、アルキルポリオキシエチレンエーテル、アルキルアリアルポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群より選択される1種または複数種である、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

[請求項12] 前記溶媒が、(i) PEG系溶媒、または(ii) アルコール系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒および水からなる群より選択される1種または複数種と、PEG系溶媒とを含む混合溶媒であって、前記PEG系溶媒が、(i)  $R^1(OCHR^3CH_2)_nOR^2$ で表される溶媒であってnが1以上10以下の自然数である溶媒、または(ii)  $R^1(OCHR^3CH_2)_nOR^2$ で表される溶媒の混合物であってnの平均が3～100の混合物である溶媒であり、ここで $R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立して水素、 $C_1\sim C_4$ アルキルまたは $-C(=O)R^4$ であり、 $R^3$ は水素または $C_1\sim C_4$ アルキルであり、 $R^4$ は水酸基で置換されていても良い $C_1\sim C_{18}$ アルキル、または水酸基で置換されていても良い $C_1\sim C_{18}$ アルケニルである、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

[請求項13] 前記溶媒が、(i) PEG系溶媒、または(ii) アルコール系溶媒、脂肪族炭化水素系溶媒および水からなる群より選択される1種または複数種と、PEG系溶媒とを含む混合溶媒であって、前記PEG系溶媒が、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールモノ脂肪酸エステルである、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

[請求項14] 環状ペプチドを溶媒と接触させる工程を含む、環状ペプチドの結晶

の製造方法であって、前記環状ペプチドは、以下の（I）および（II）の特徴：

（I）アミノ酸の合計が8～16残基からなる環状部を含み、かつ、アミノ酸の総数が8～20残基である特徴；

（II）N-置換アミノ酸を少なくとも2残基含む特徴；

を有する環状ペプチドであり、前記溶媒が溶媒（A）、または溶媒（A）と溶媒（B）を含む混合溶媒であり、前記溶媒（A）は、アミド系溶媒、スルホキッド系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、ハロゲン系溶媒およびエステル系溶媒からなる群より選択される1種または複数種であり、前記溶媒（B）は、脂肪族炭化水素系溶媒、エチレングリコールおよび水からなる群より選択される1種または複数種である、方法。

[請求項15] 前記環状ペプチドを溶媒と接触させる工程において、環状ペプチドの濃度が、1 mg～2000 mg/mLである、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

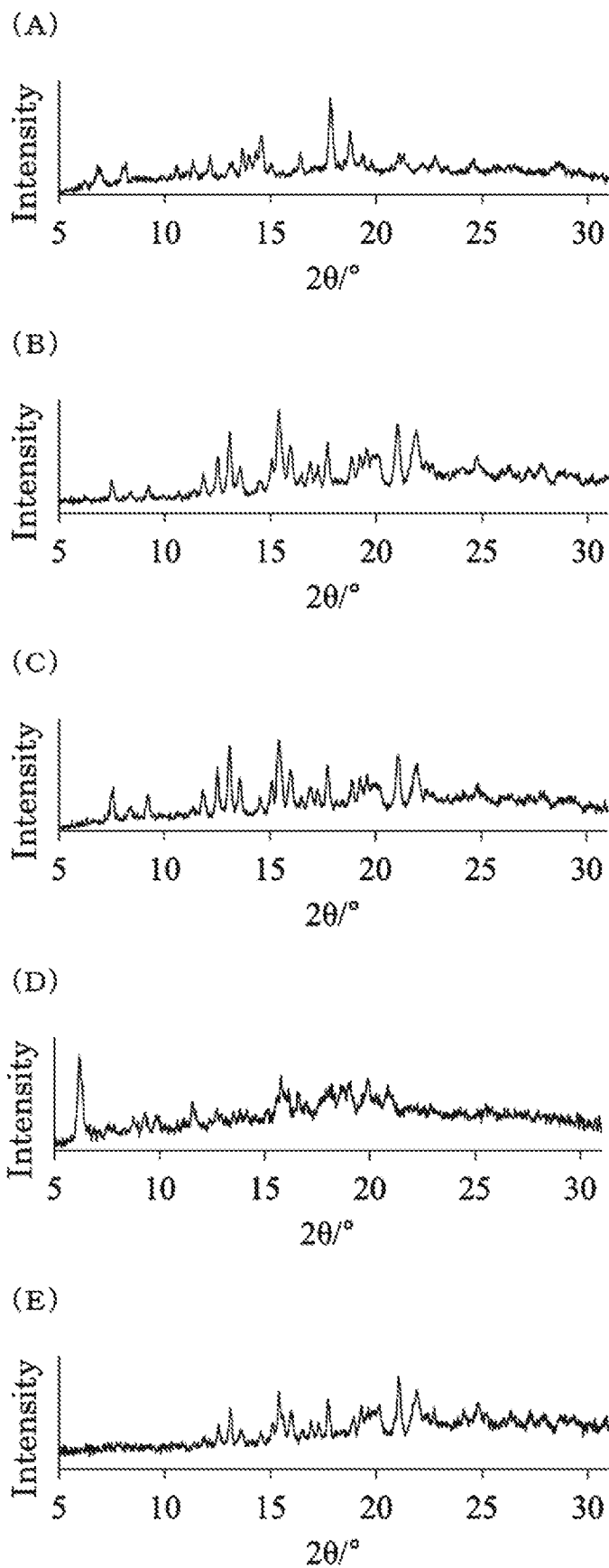
[請求項16] 前記環状ペプチドを溶媒と接触させる工程が、-10℃～120℃の温度で、30分間～12週間行われる、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

[請求項17] 環状ペプチドの結晶化方法をスクリーニングする方法であって、以下の工程（a）および（b）：

（a）請求項1～16のいずれか一項に記載の方法により環状ペプチドの結晶を製造する工程；

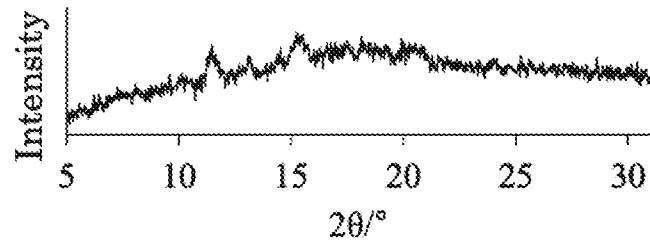
（b）粉末X線結晶回折により結晶を分析する工程；  
を含む、方法。

[圖1]

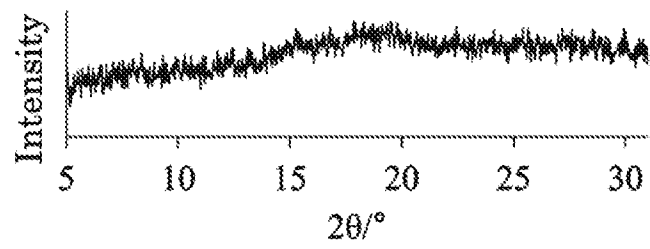


[圖2]

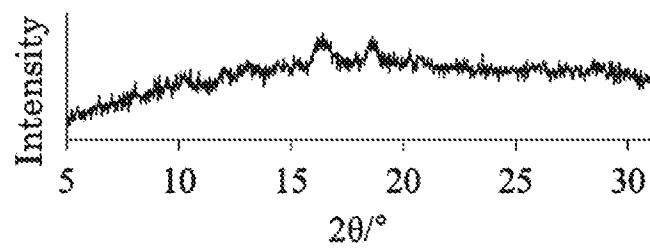
(A)



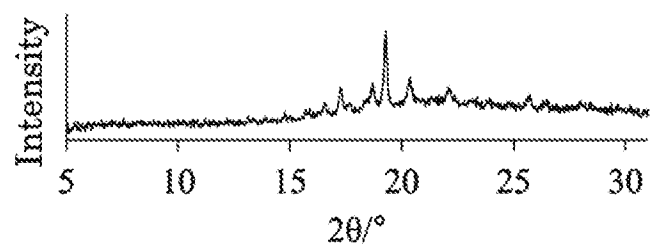
(B)



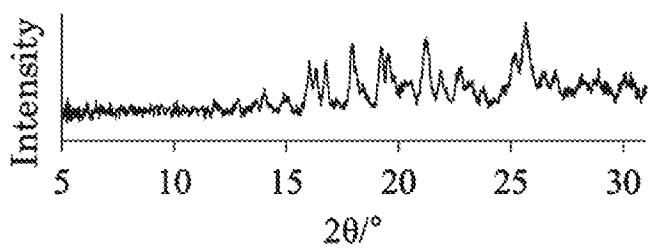
(C)



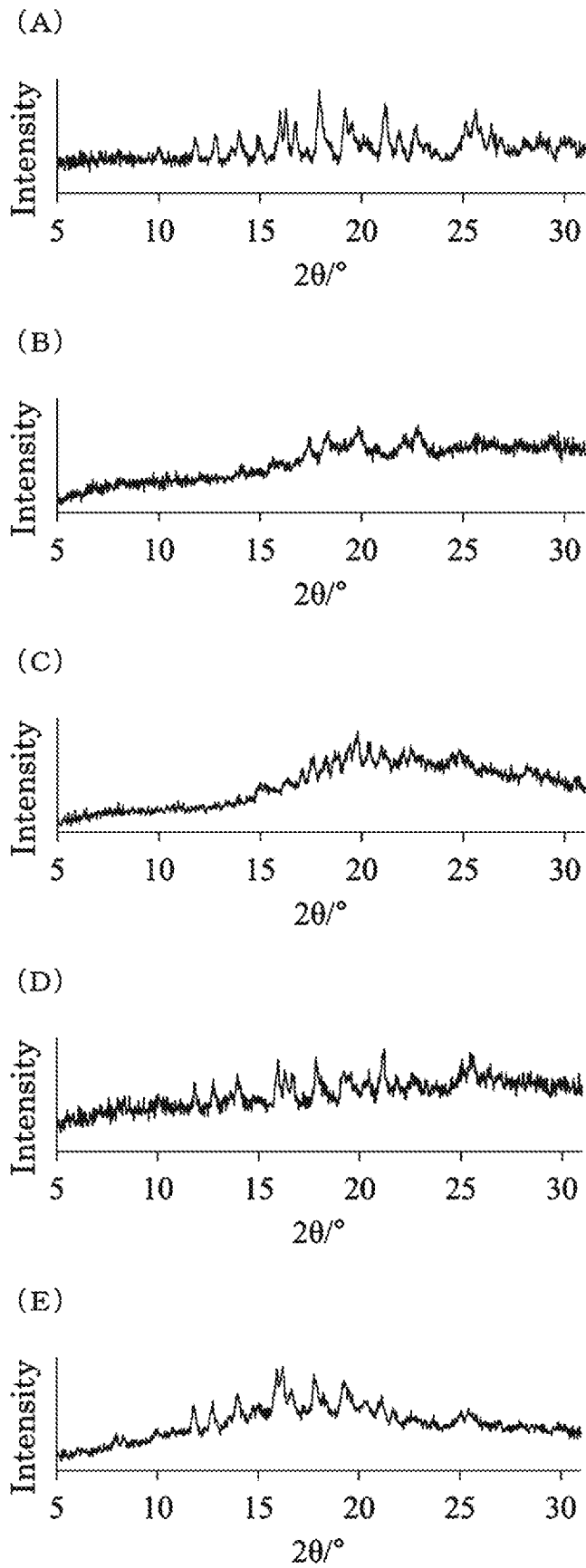
(D)



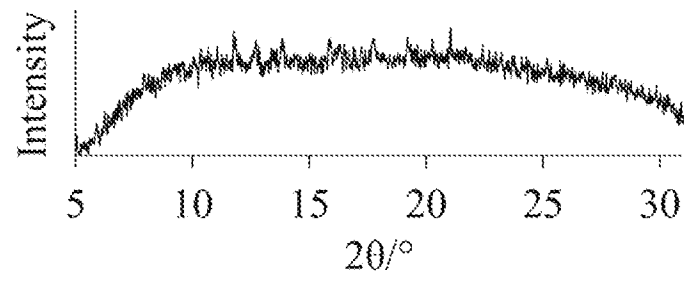
(E)



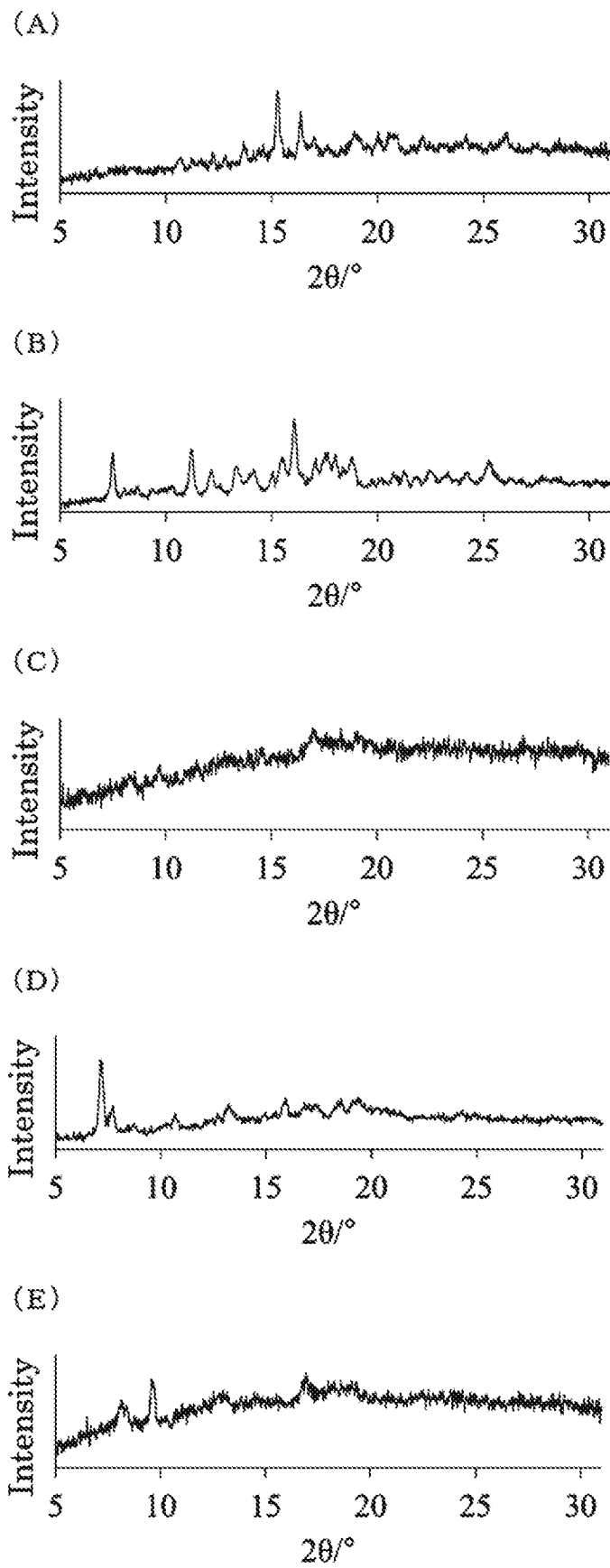
[圖3]



[図4]



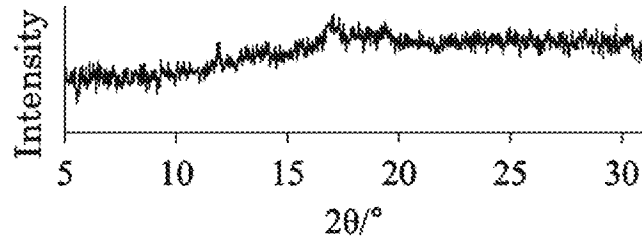
[圖5]



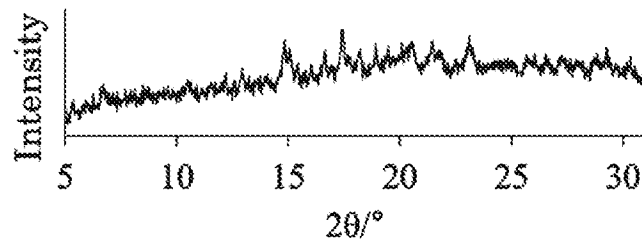


[図6]

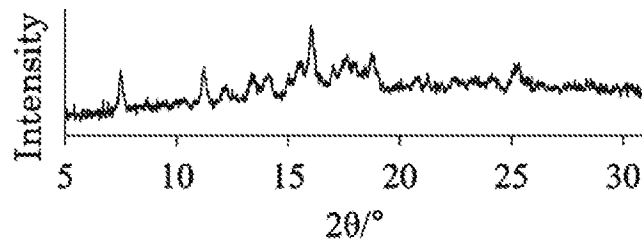
(A)



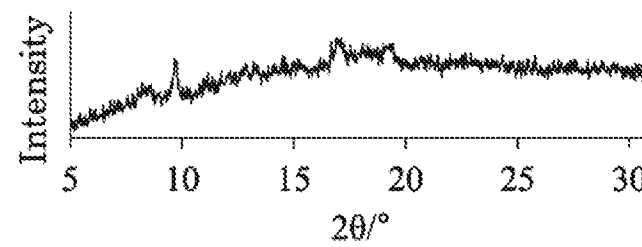
(B)



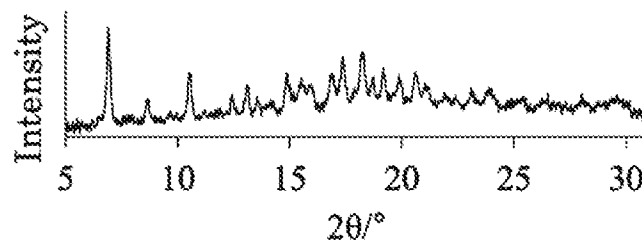
(C)



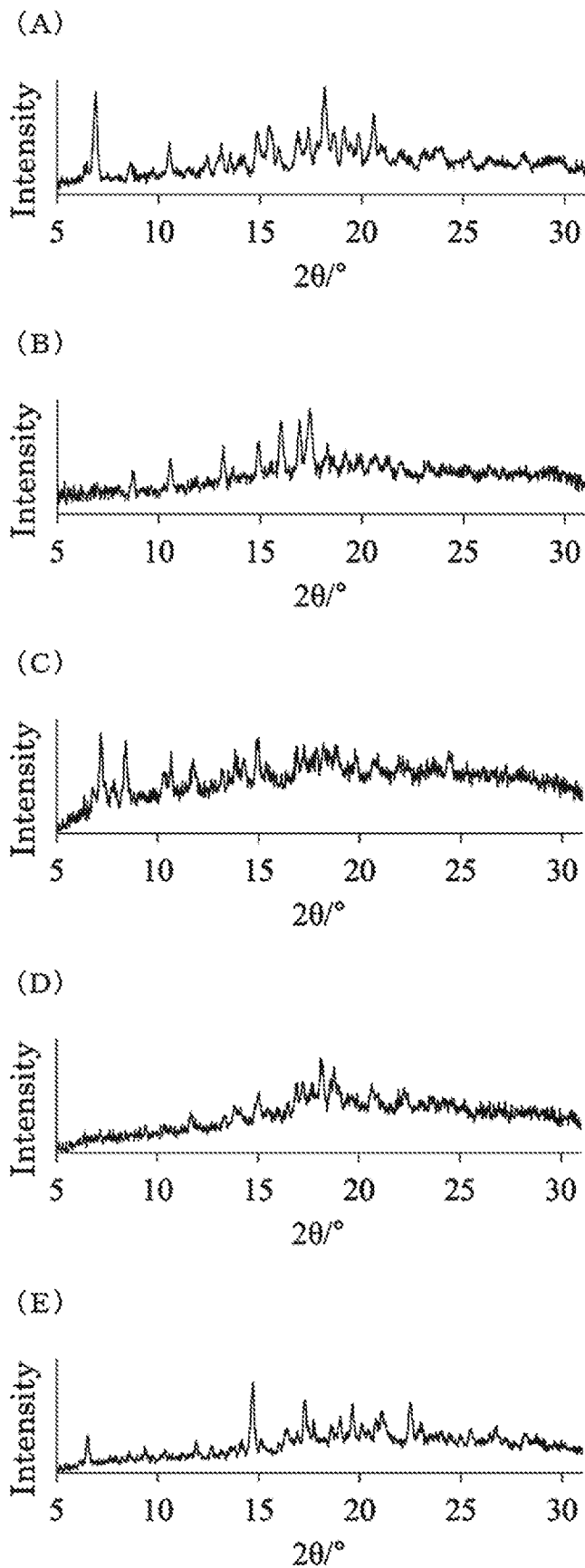
(D)



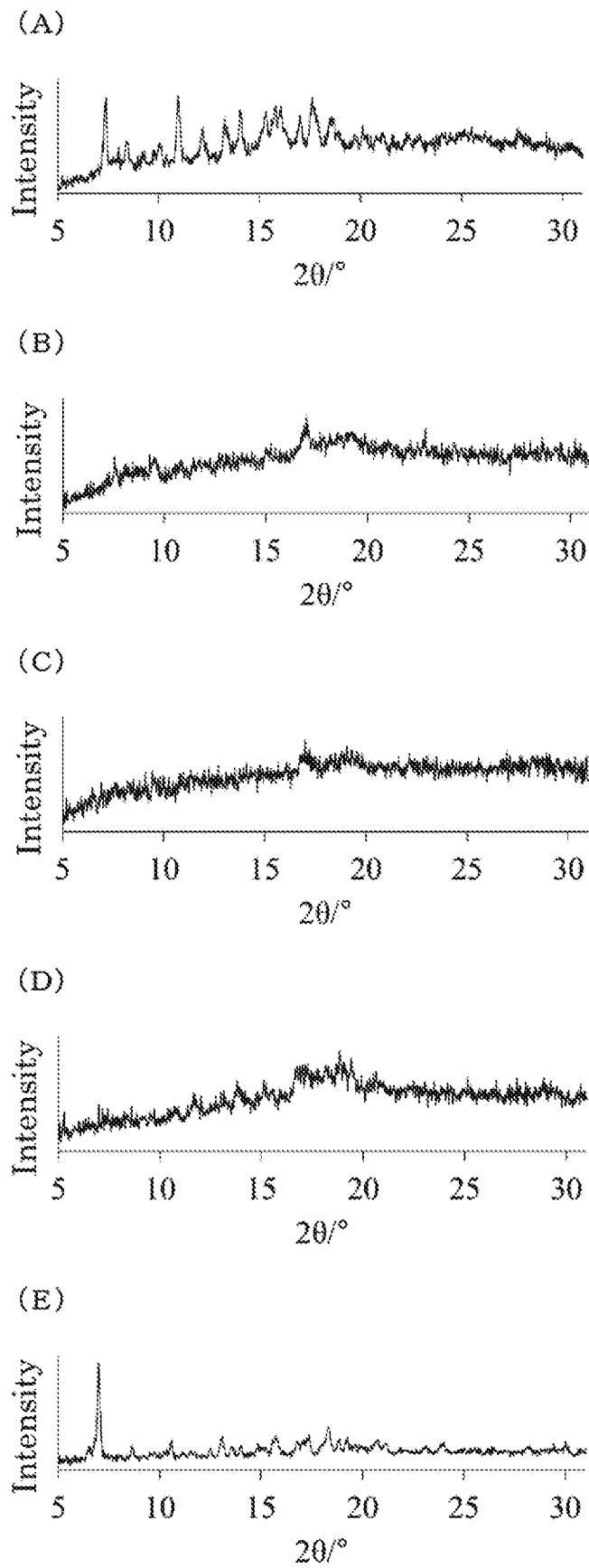
(E)



[Fig. 7]

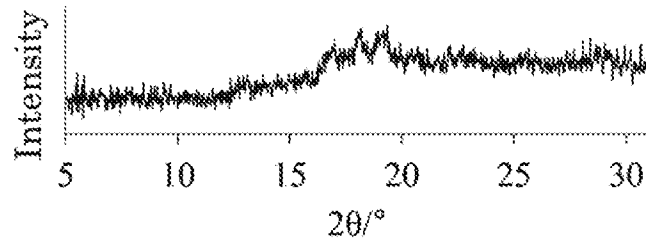


[圖8]

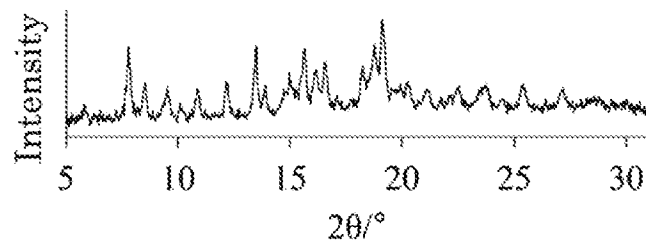


[圖9]

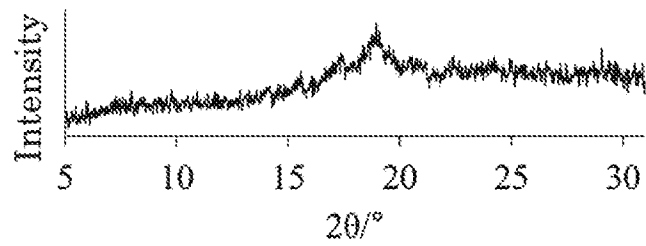
(A)



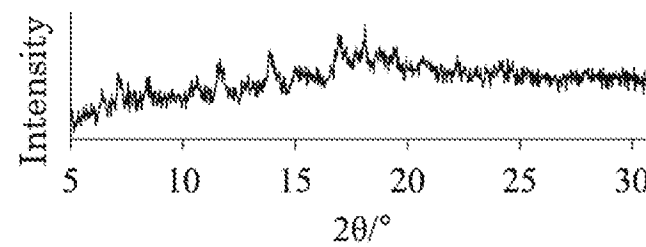
(B)



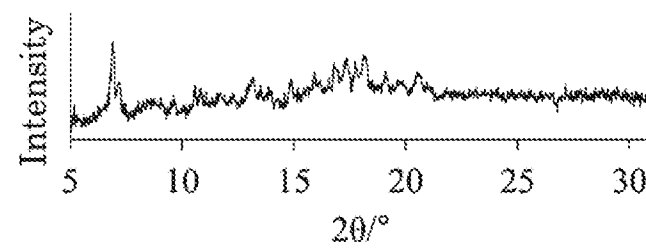
(C)



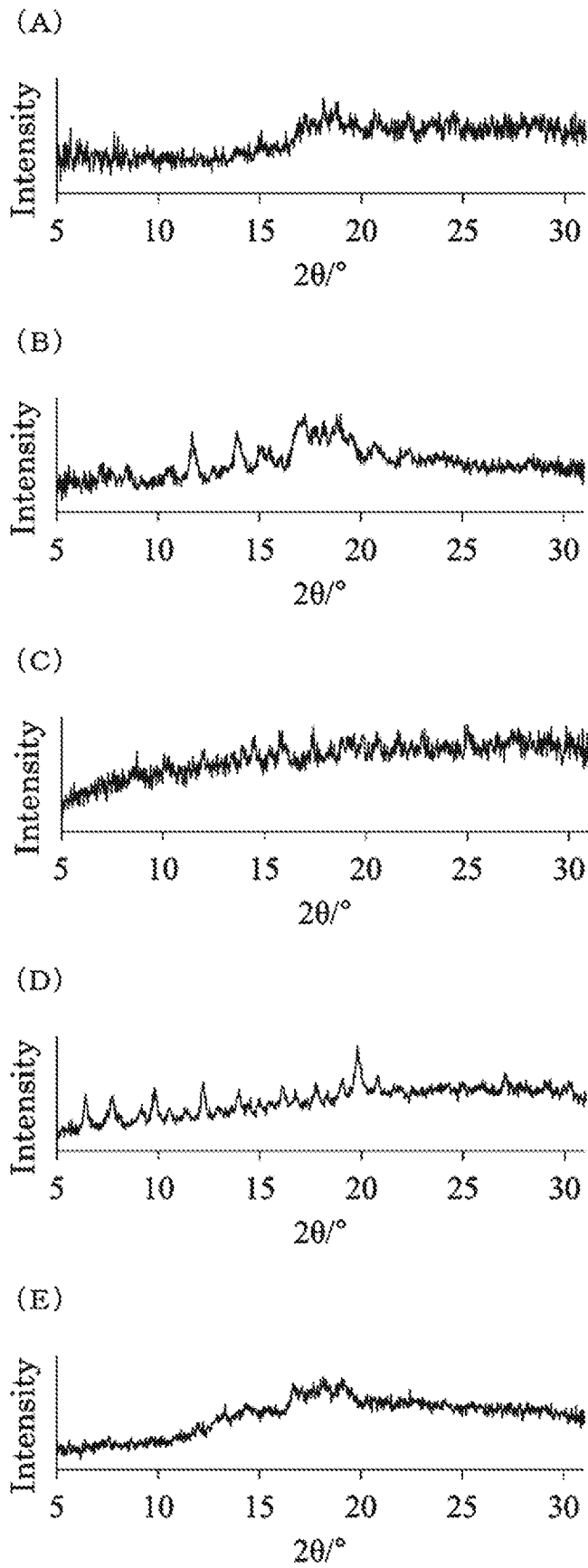
(D)



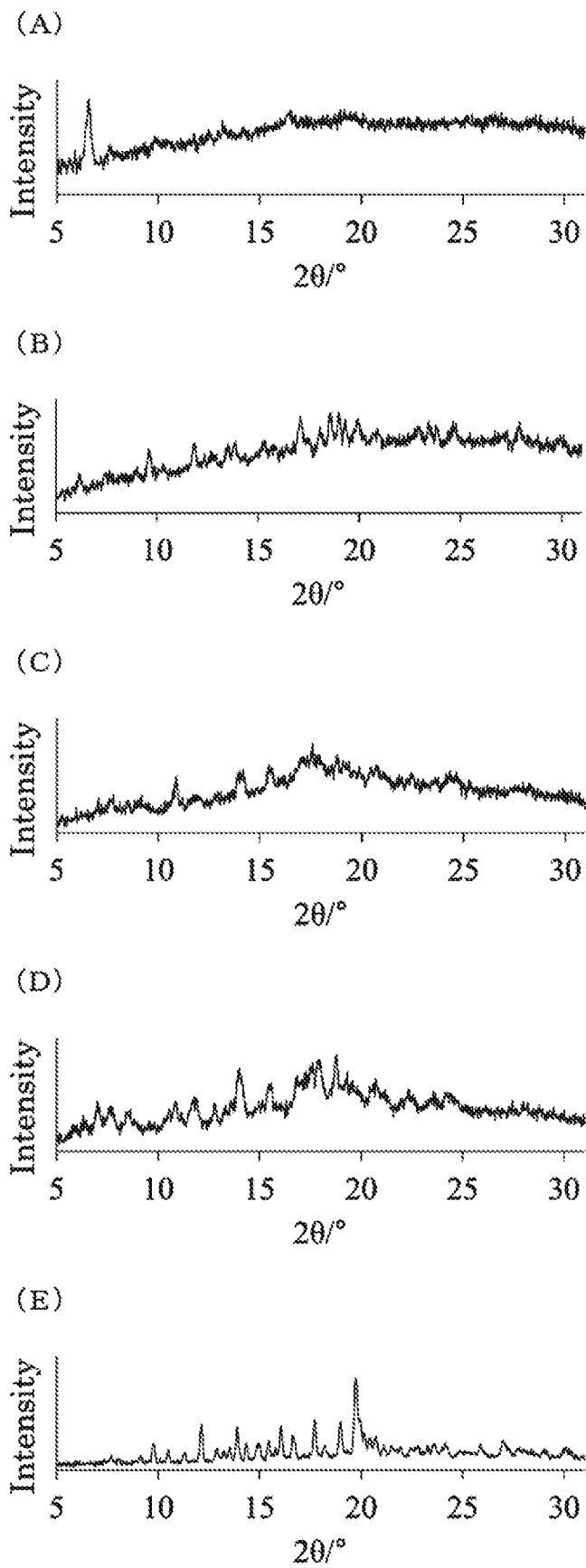
(E)



[図10]

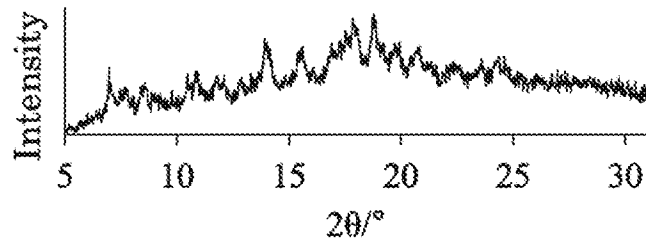


[Fig. 11]

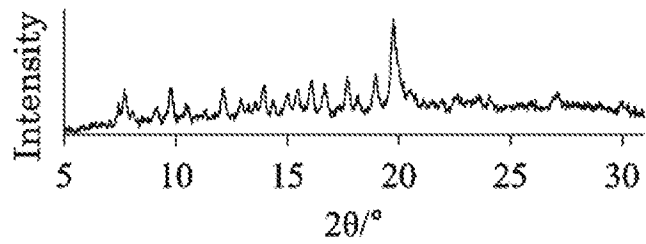


[圖12]

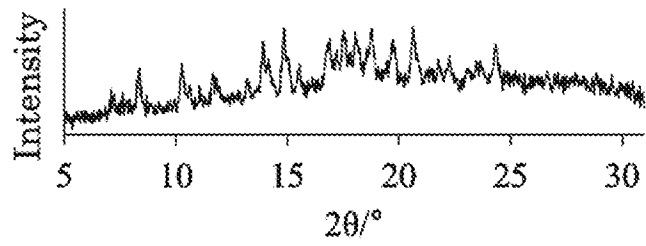
(A)



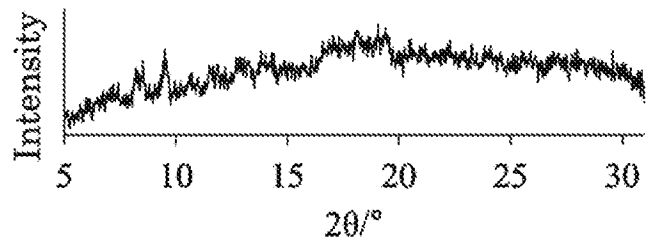
(B)



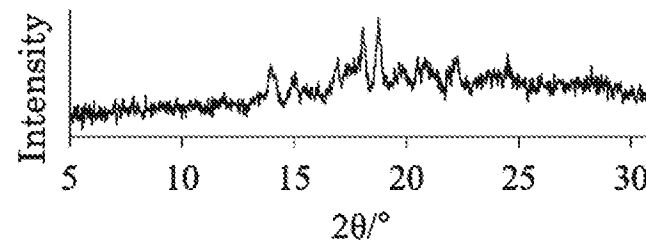
(C)



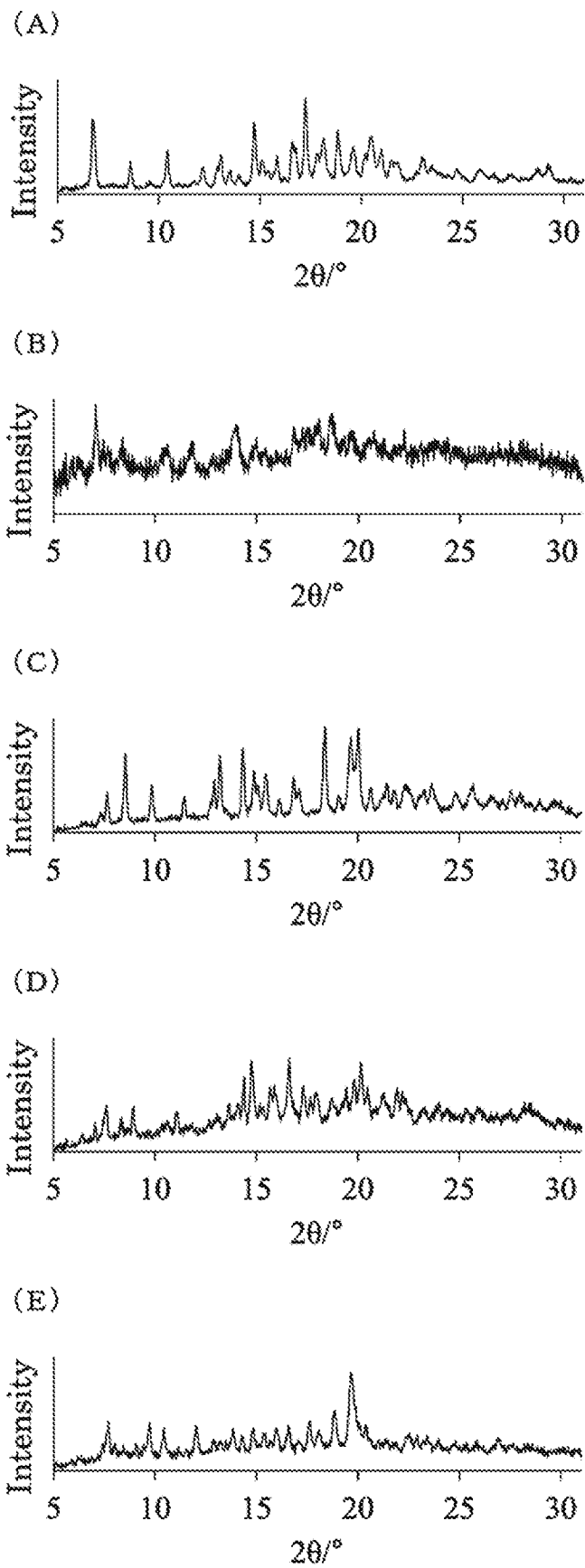
(D)



(E)



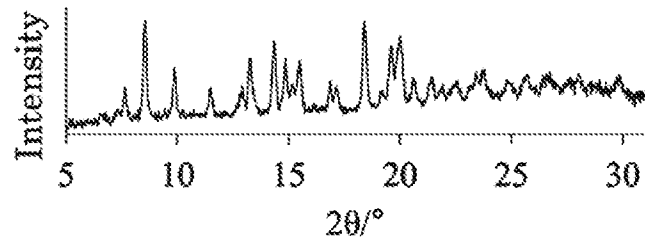
[圖13]



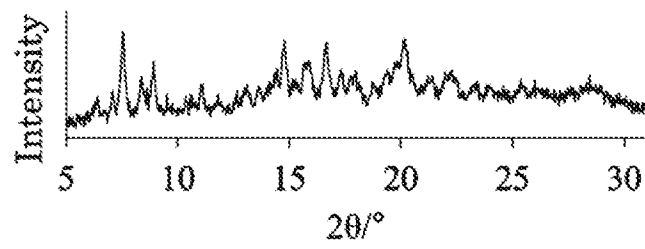


[圖14]

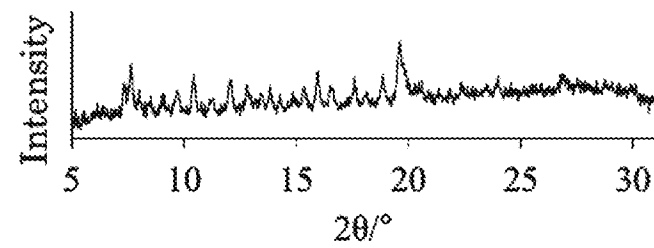
(A)



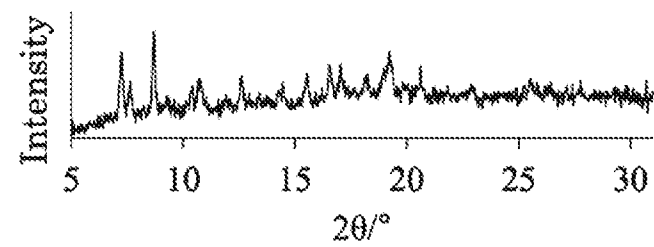
(B)



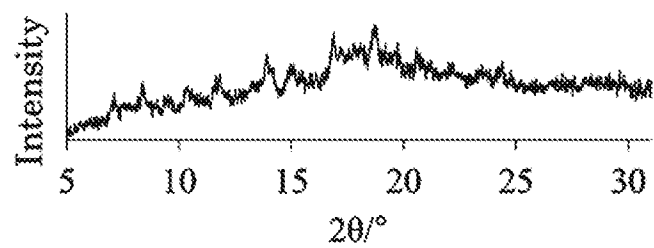
(C)



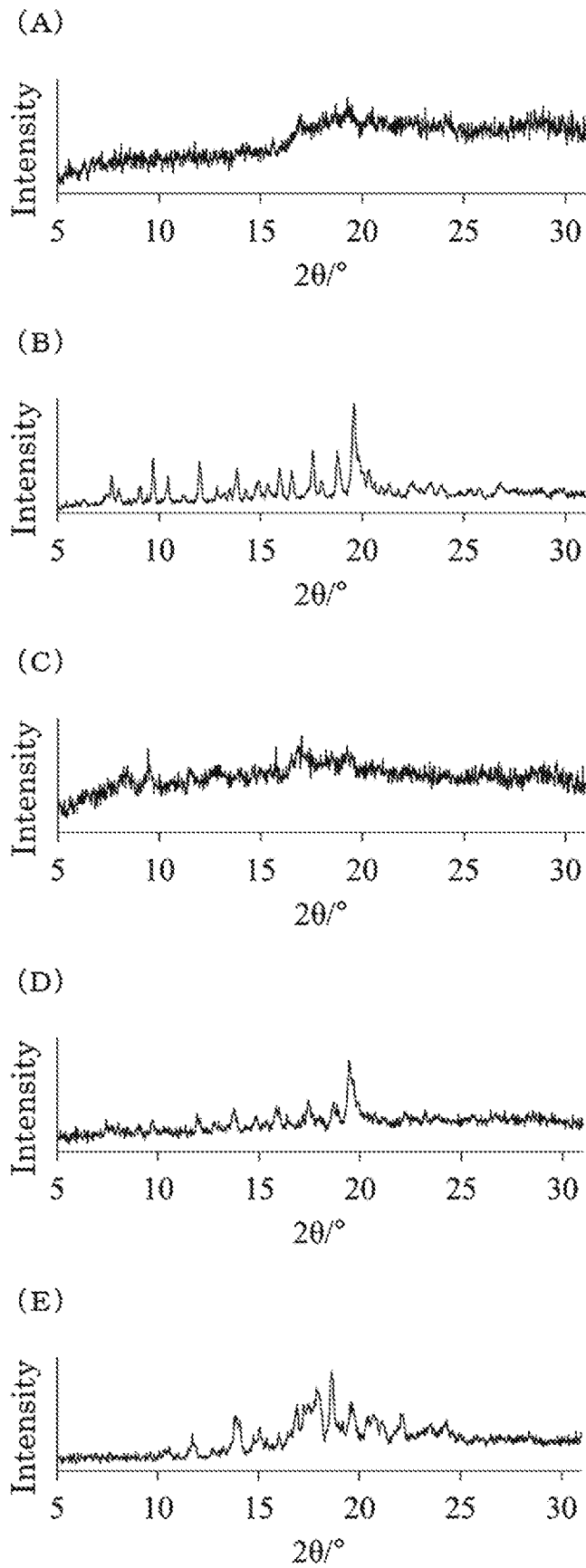
(D)



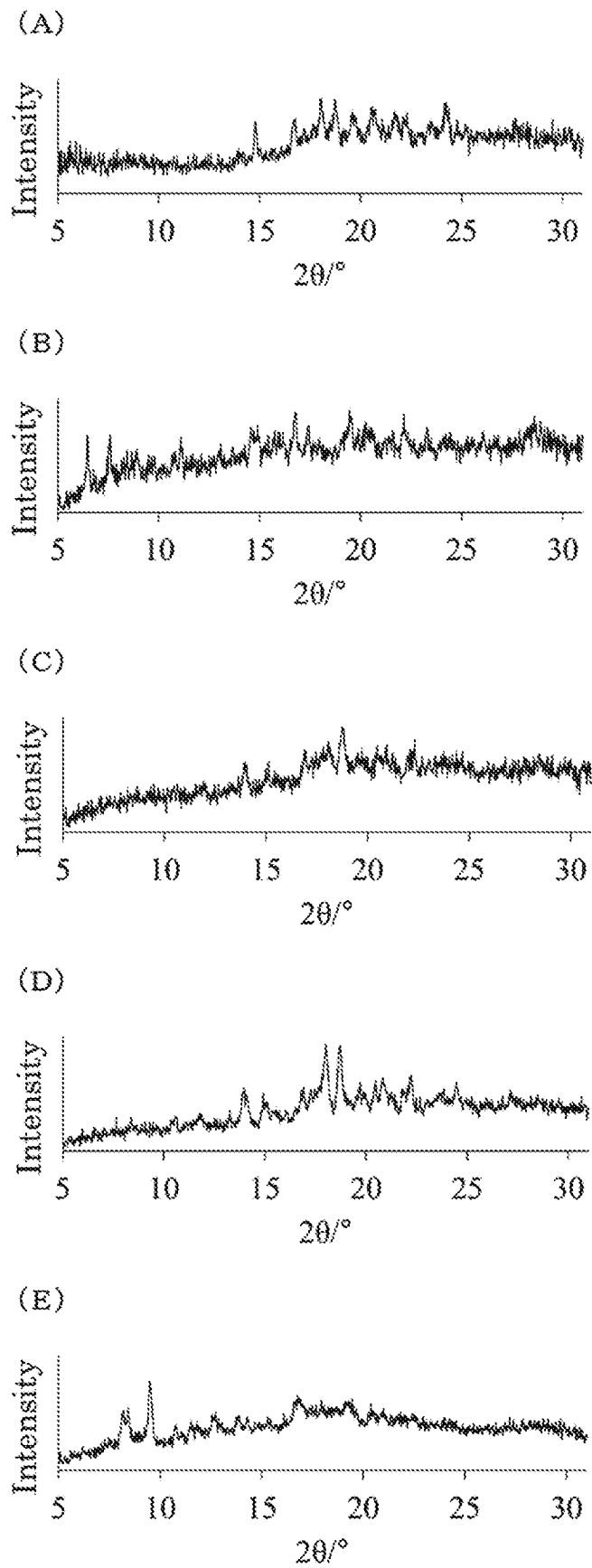
(E)



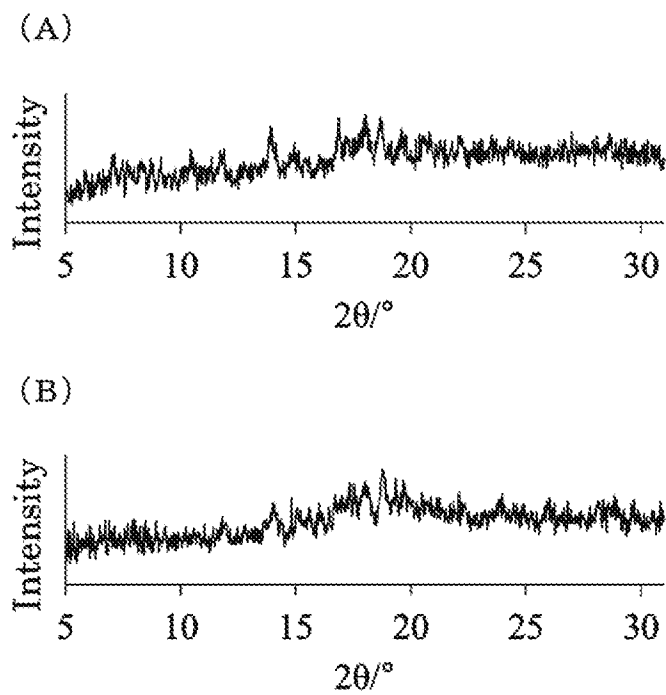
[圖15]



[圖16]

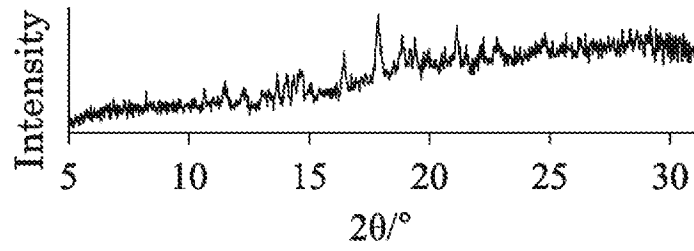


[圖17]

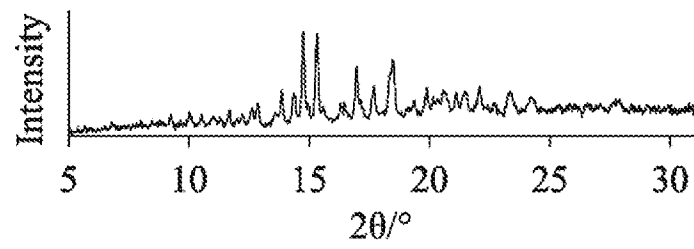


[圖18]

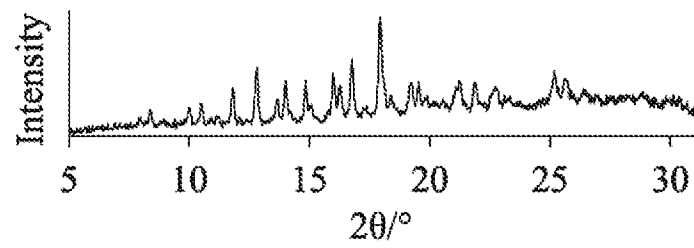
(A)



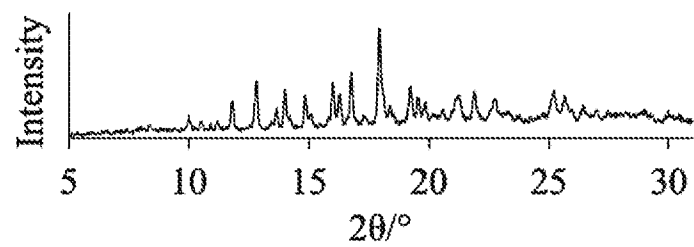
(B)



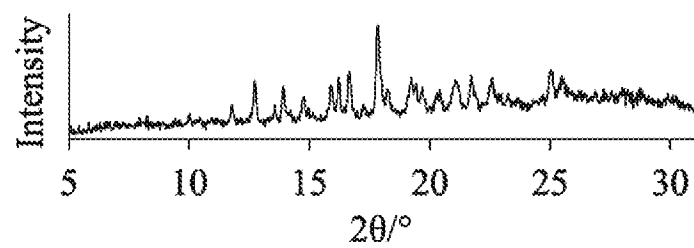
(C)



(D)

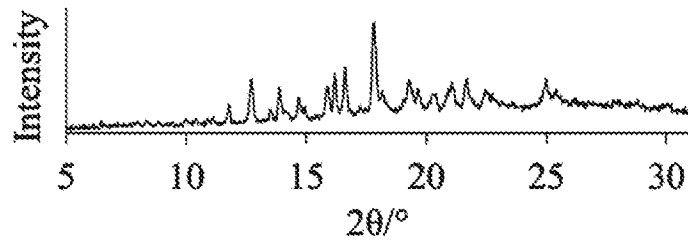


(E)

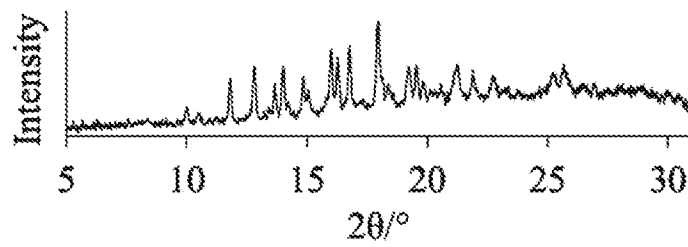


[図19]

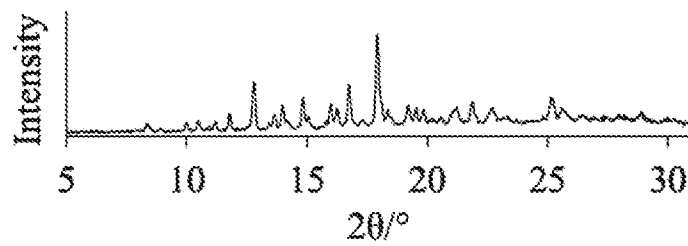
(A)



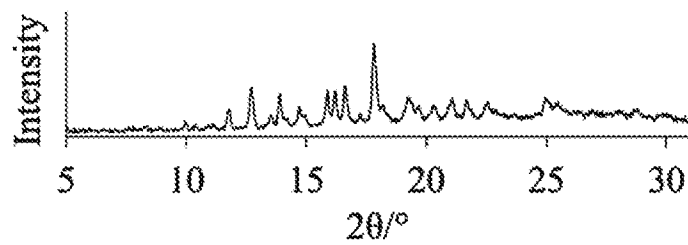
(B)



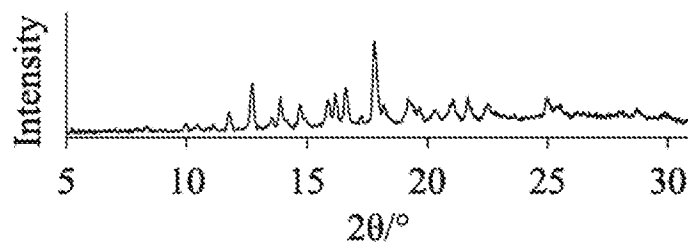
(C)



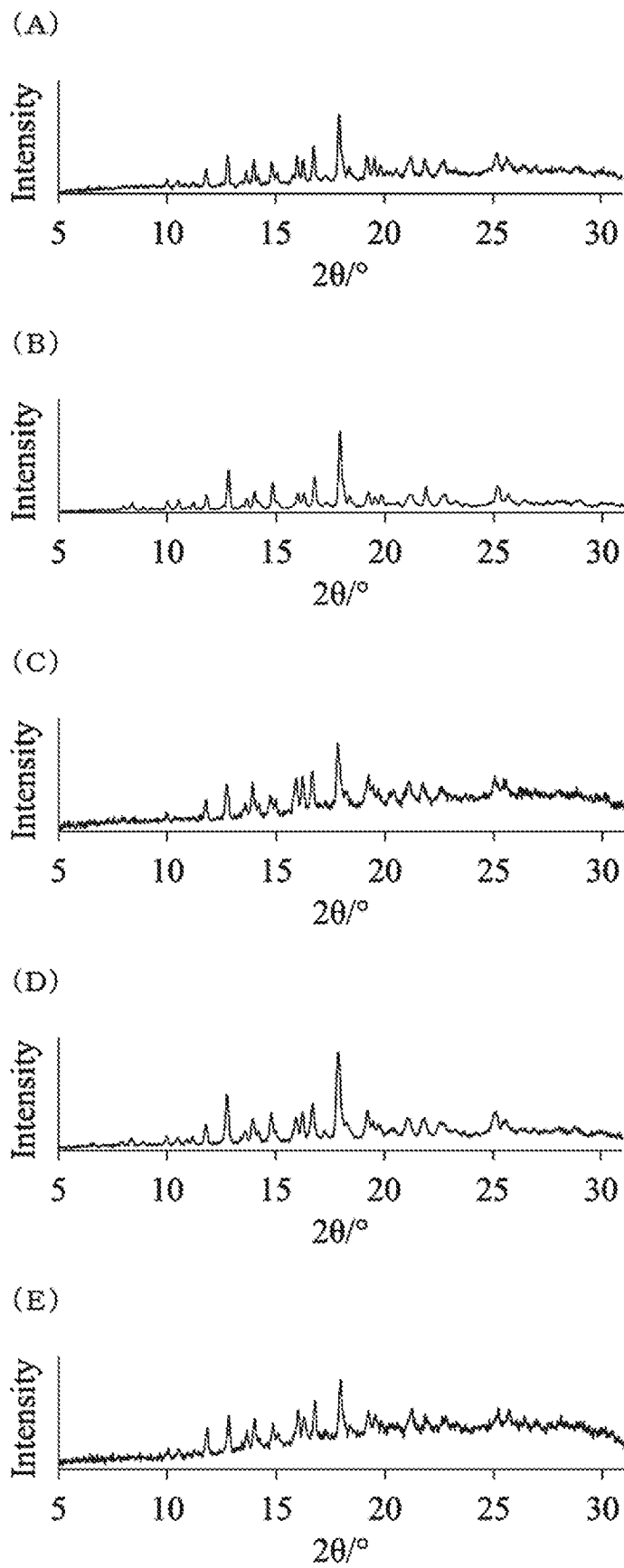
(D)



(E)

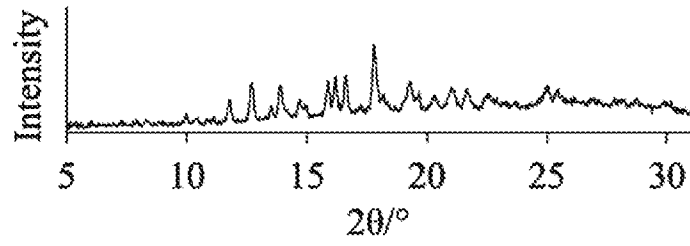


[図20]

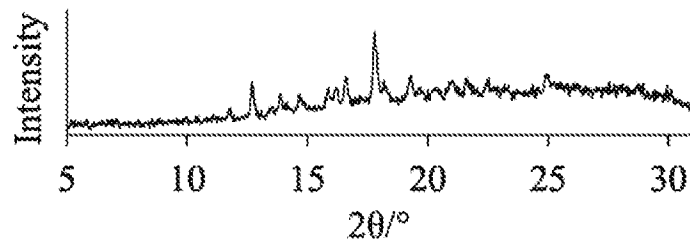


[図21]

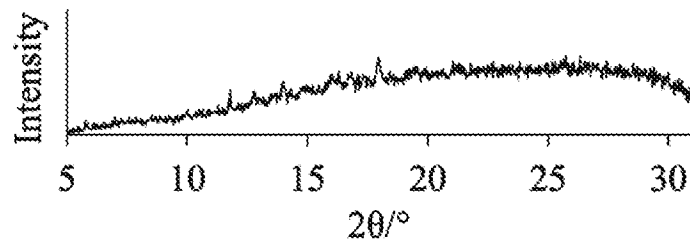
(A)



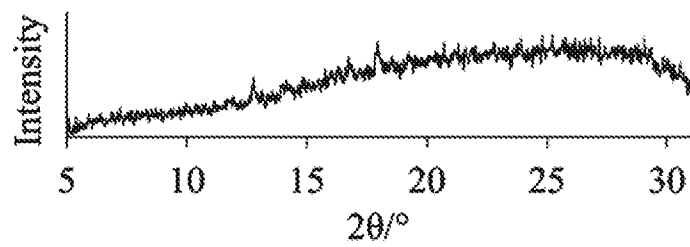
(B)



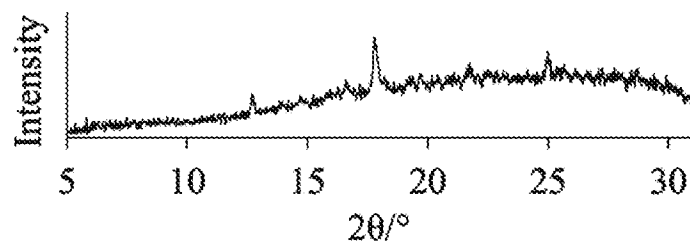
(C)



(D)



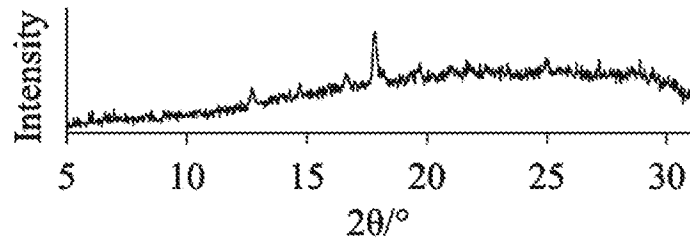
(E)



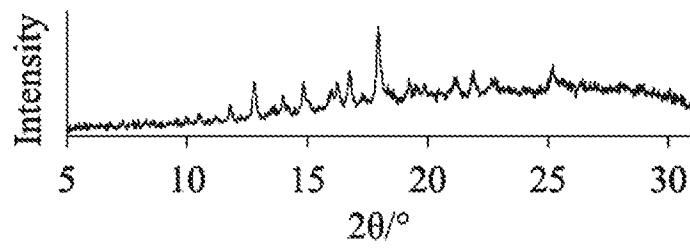


[圖22]

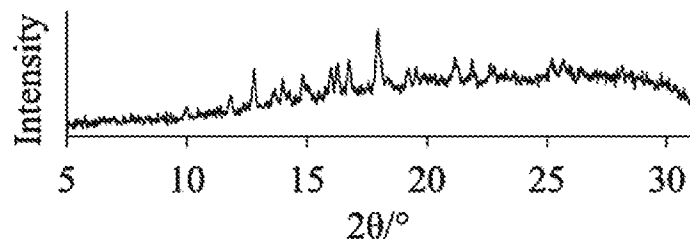
(A)



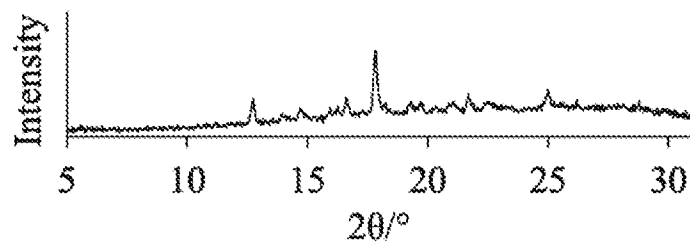
(B)



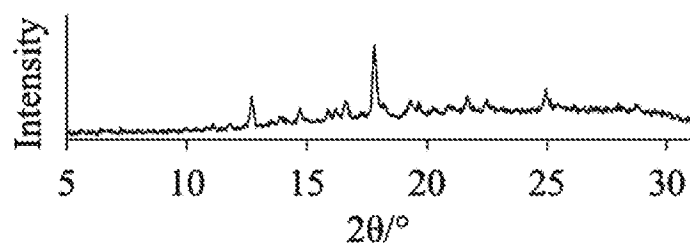
(C)



(D)

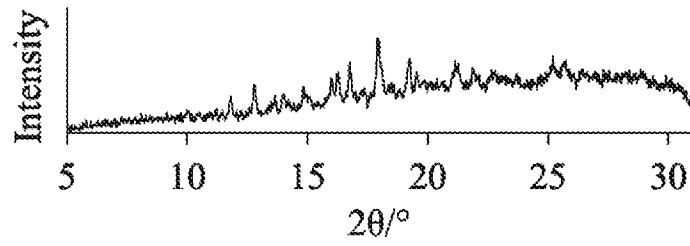


(E)

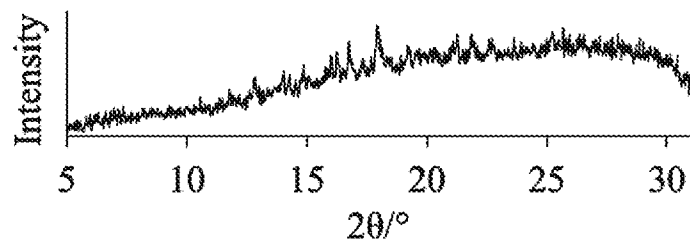


[図23]

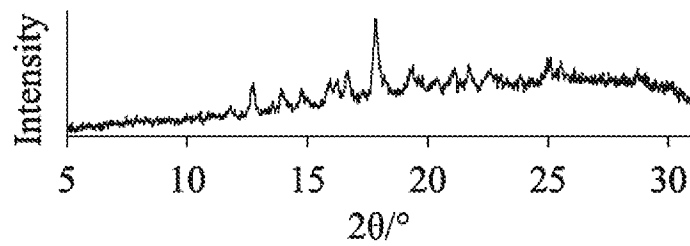
(A)



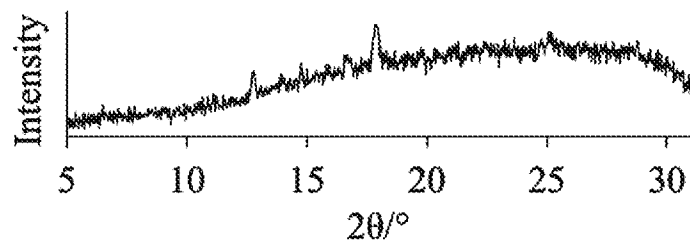
(B)



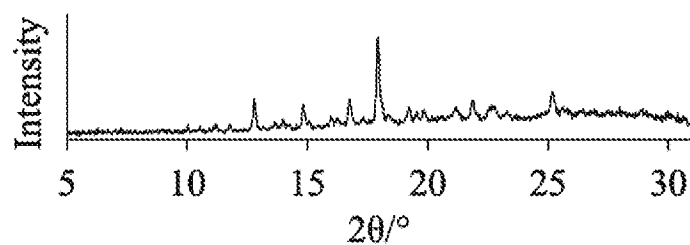
(C)



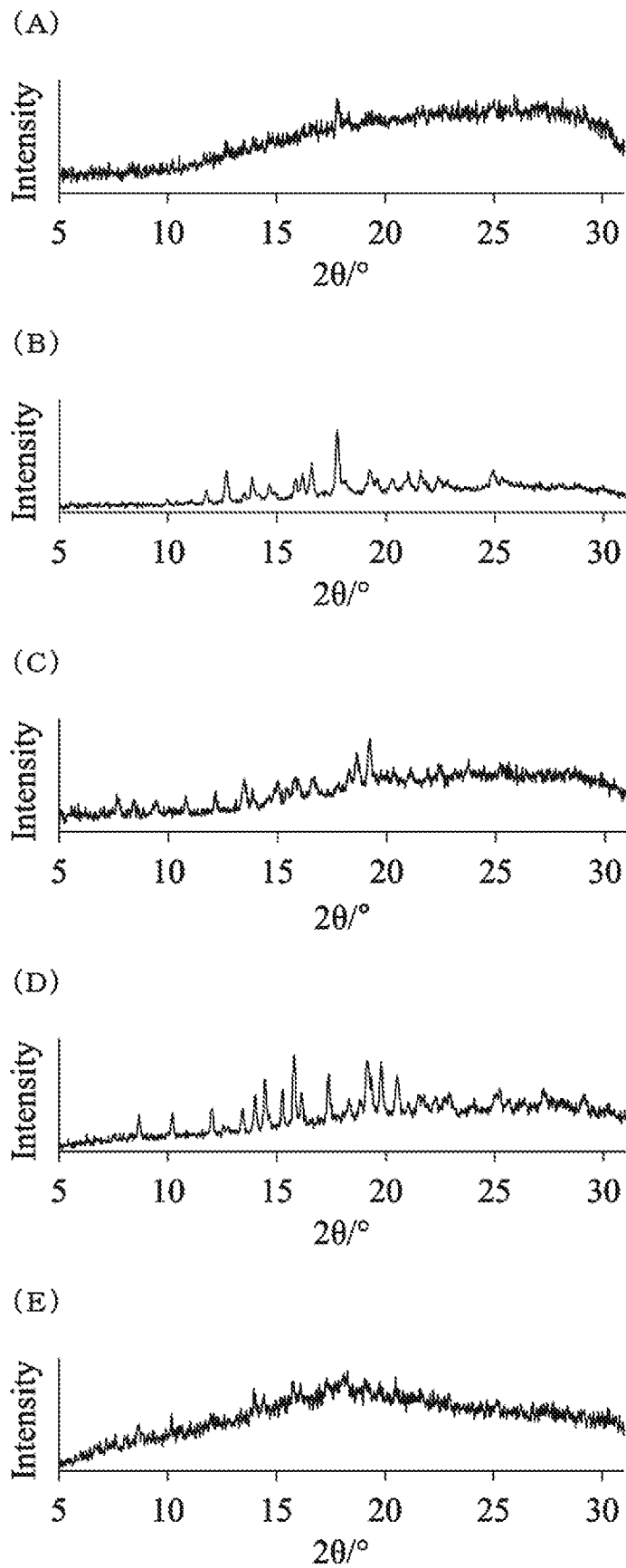
(D)



(E)

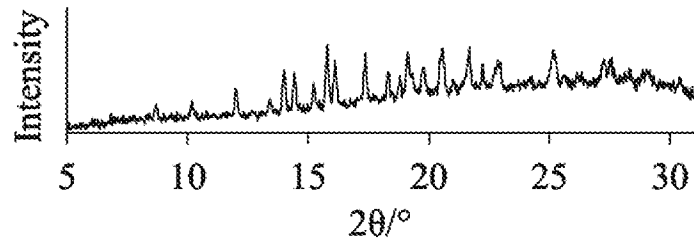


[図24]

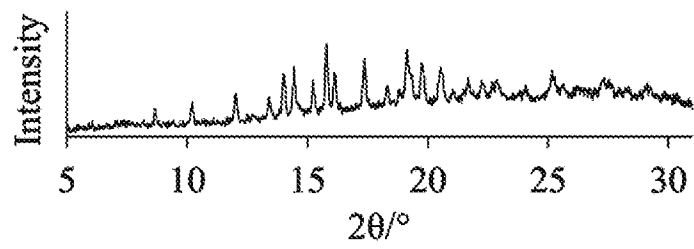


[図25]

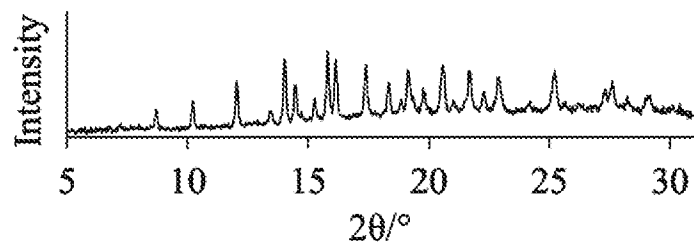
(A)



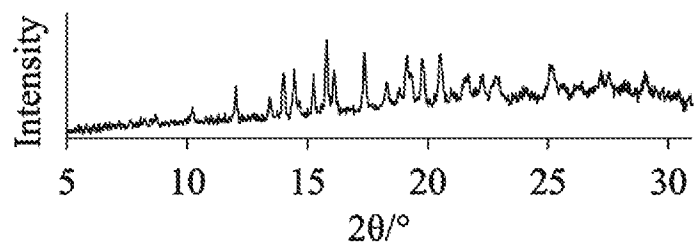
(B)



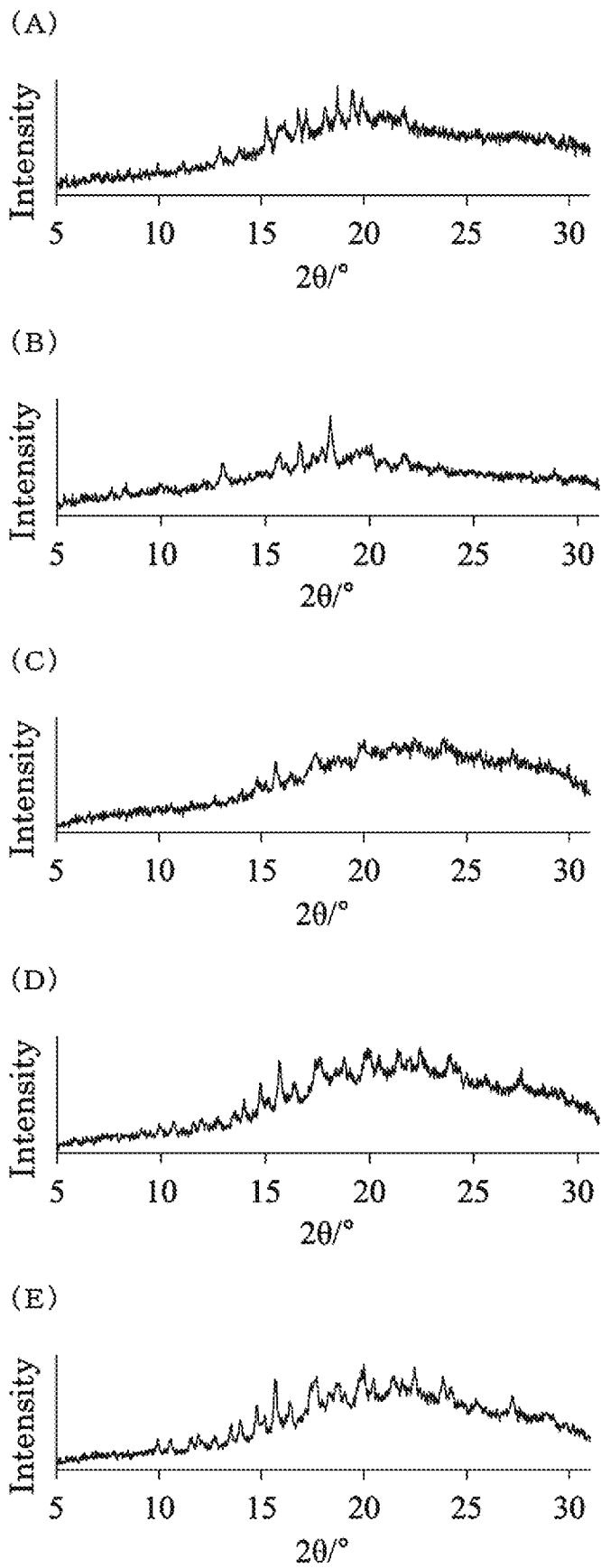
(C)



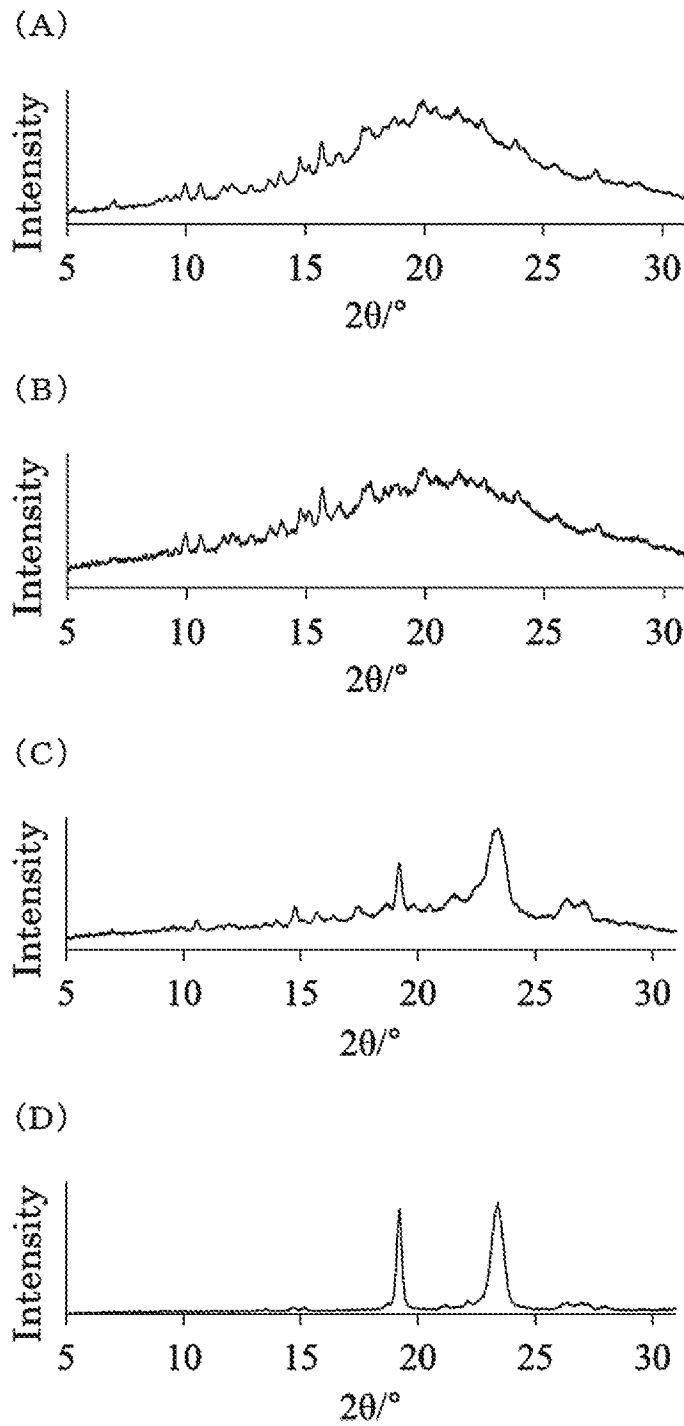
(D)



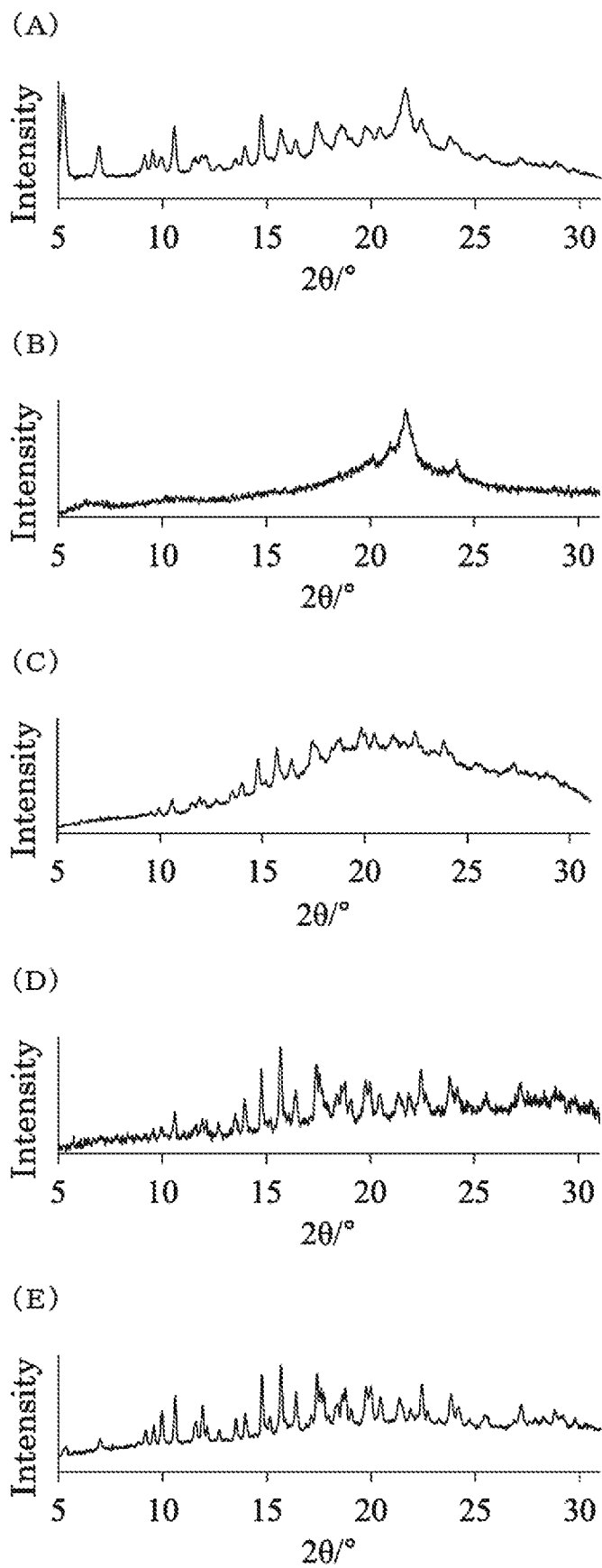
[図26]



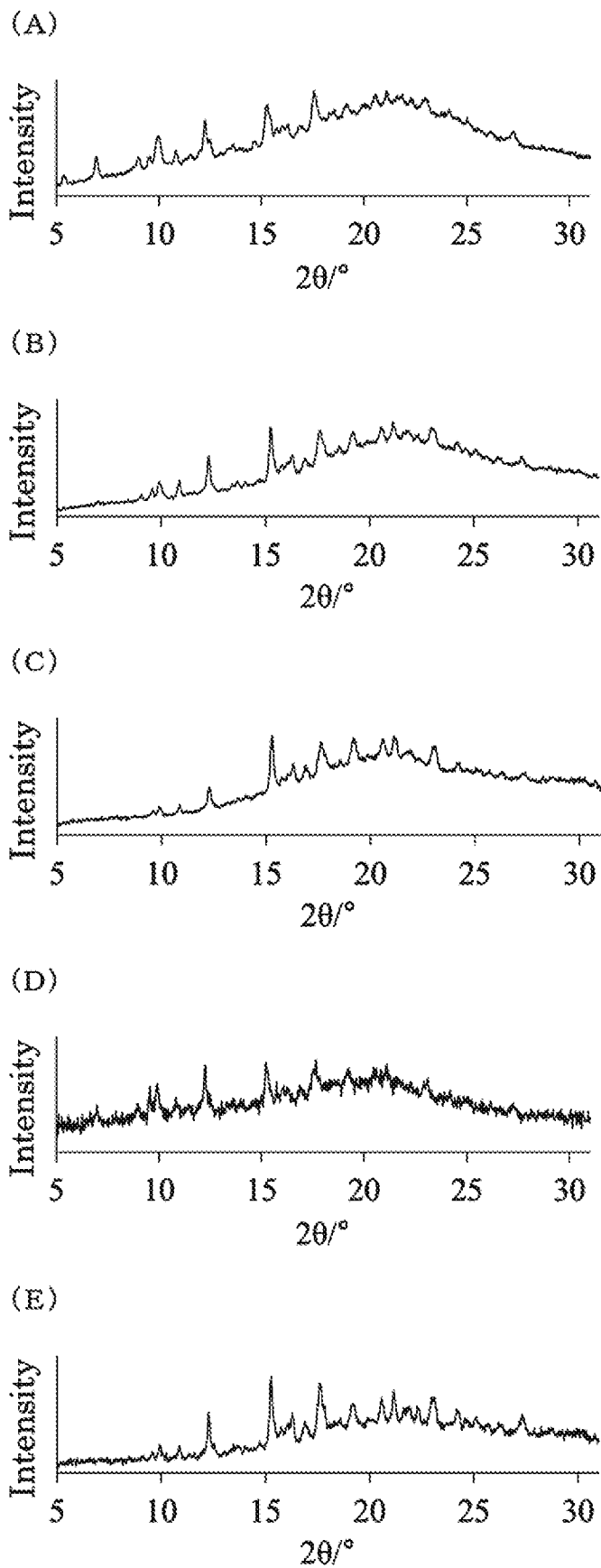
[圖27]



[図28]

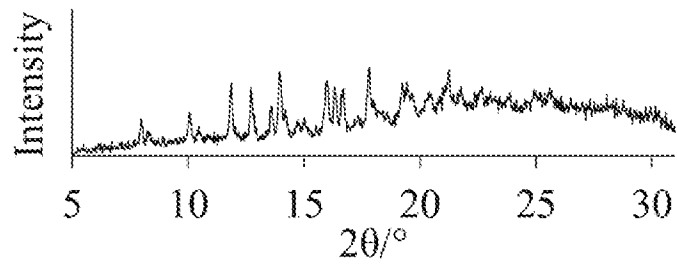


[図29]

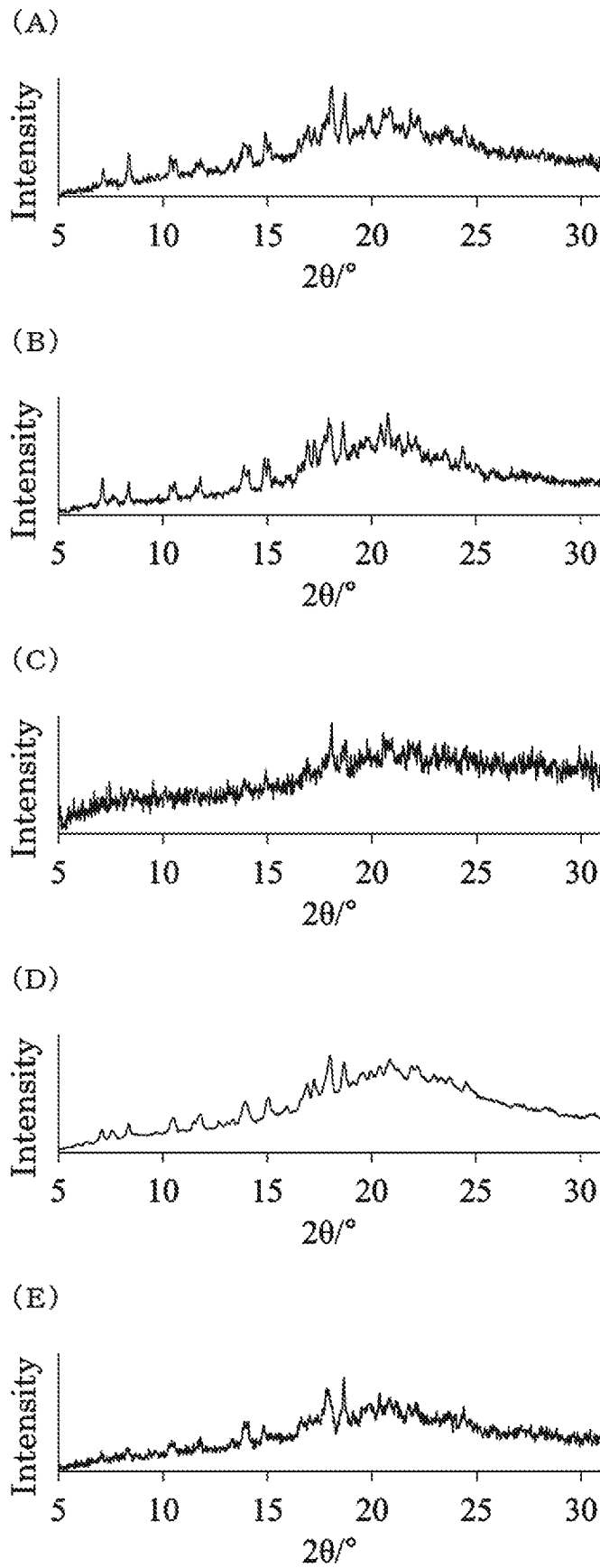




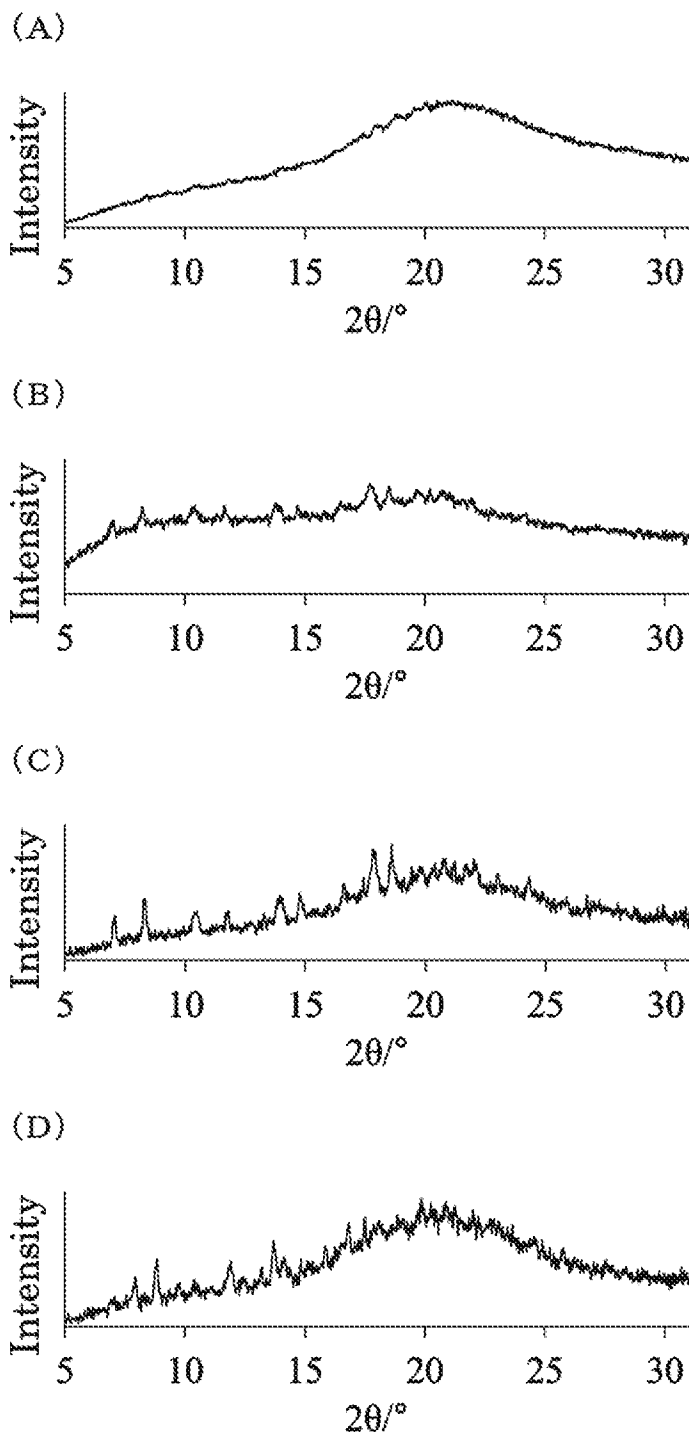
[図30]



[図31]

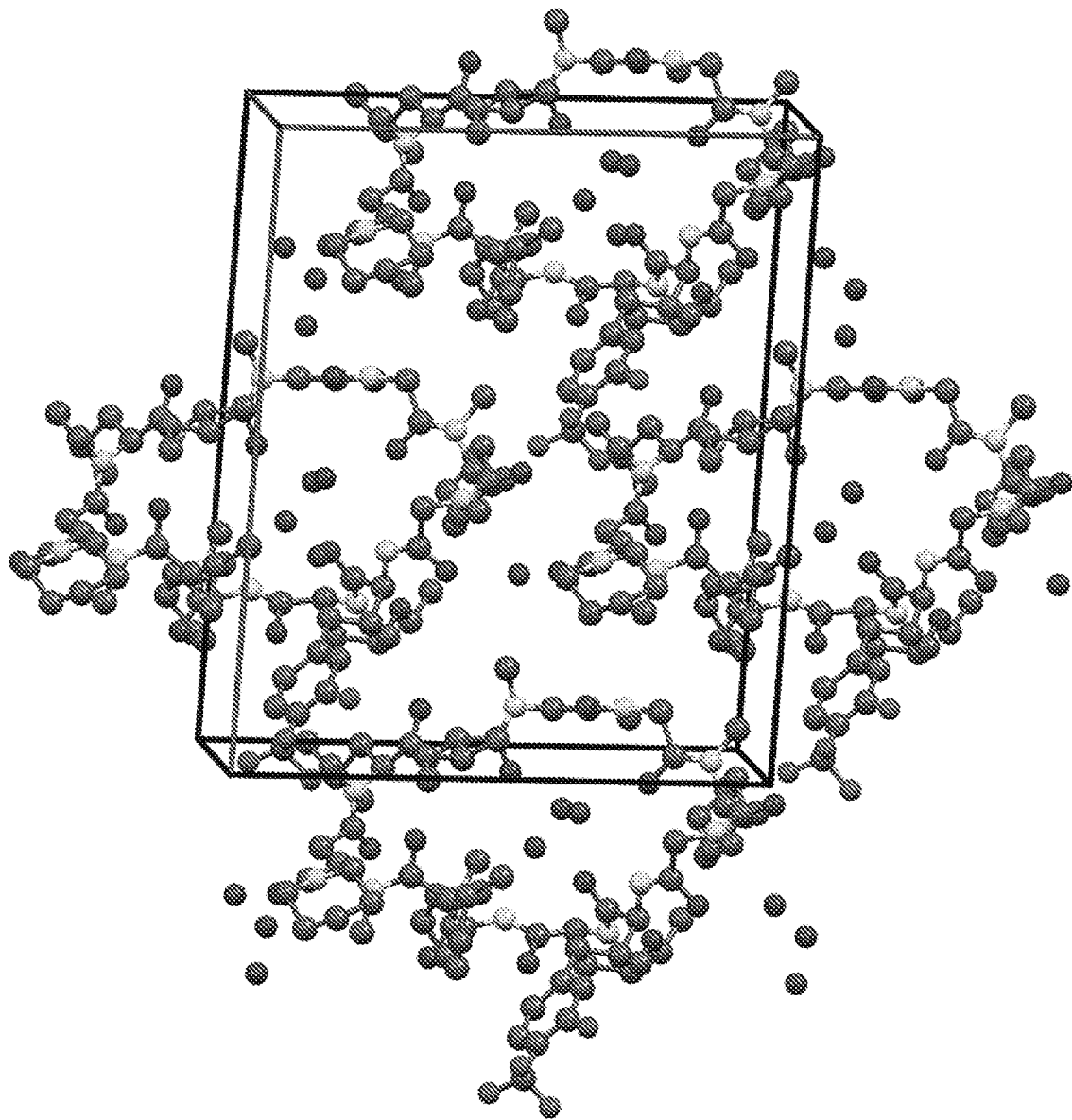


[図32]



[図33]

(A)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/037907

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<p><i>C07K 1/14</i>(2006.01)i; <i>C07K 1/30</i>(2006.01)i; <i>C07K 7/54</i>(2006.01)i; <i>C30B 7/04</i>(2006.01)i; <i>C30B 7/06</i>(2006.01)i;  <i>C30B 29/54</i>(2006.01)i  FI: C07K1/14; C07K7/54; C30B29/54; C30B7/04; C30B7/06; C07K1/30</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K1/14; C07K1/30; C07K7/54; C30B7/04; C30B7/06; C30B29/54		
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 1971-2023 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/090855 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 14 May 2021 (2021-05-14) claims, examples, in particular, 1-3-5, Purification method of cyclic peptides	1-5, 14-17
Y		6-17
X	WO 2021/090856 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 14 May 2021 (2021-05-14) claims, examples, in particular, examples 3-1, 3-2	1-5, 14-17
Y		6-17
X	WO 2018/225851 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 13 December 2018 (2018-12-13) claims, examples, in particular, examples 1, 7	1-5, 14-17
Y		6-17
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search <b>15 December 2023</b>		Date of mailing of the international search report <b>26 December 2023</b>
Name and mailing address of the ISA/JP <b>Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan</b>		Authorized officer  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/037907

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022/138891 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 30 June 2022 (2022-06-30) claims, examples, in particular, example 3	1-5, 14-17
Y		6-17
X	JP 2022-3092 A (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 11 January 2022 (2022-01-11) claims, examples, in particular, example 26	1-5, 14-17
Y		6-17
Y	JP 5-239090 A (MERCK & CO INC) 17 September 1993 (1993-09-17) claims, examples 2-4	1-17
Y	JP 2005-53782 A (FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD) 03 March 2005 (2005-03-03) claims, examples	1-17
Y	JP 2017-519043 A (SHANGHAI TECHWELL BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD.) 13 July 2017 (2017-07-13) claims, examples	1-17
Y	US 2021/0355165 A1 (CIDARA THERAPEUTICS, INC.) 18 November 2021 (2021-11-18) claims, example 4, table 1	1-17
Y	KARLE, Isabella L. Water structure in [Phe4Val6] antamanide · 12H <sub>2</sub> O crystallized from dioxane. Int. J. Peptide Protein Res. 1986, vol. 28, pp. 6-14 title, abstract, table 1	1-17
Y	LANGS, David A. et al. Crystal structure of valinomycin-monohydrate cage complexes crystallized from dioxane. Int. J. Peptide Protein Res. 1992, vol. 39, pp. 291-299 title, abstract, table 1	1-17
Y	SHAW, A. R. et al. Solvent influence on the conformation of cyclosporin. An FT-IR study. CAN. J. CHEM. 1993, vol. 71, pp. 1334-1339 title, abstract, fig. 1-2	1-17
Y	KARLE, Isabella L. [Phe4,Val6]Antamanide Crystallized from Methyl Acetate/n-Hexane. Conformation and Packing. Journal of the American Chemical Society. 20 July 1977, vol. 99, no. 15, pp. 5152-5157 title, abstract, table I	1-17
Y	HOSSAIN, Bilayet M. et al. Crystal and molecular structure of didemnin A, an antiviral depsipeptide. INTERNATIONAL JOURNAL OF PEPTIDE & PROTEIN RESEARCH. 1996, vol. 47, pp. 20-27 title, abstract, experimental procedures, table 1	1-17
Y	US 2012/0157658 A1 (JOHNSON, Thomas E.) 21 June 2012 (2012-06-21) claims, paragraph [0082]	1-17
Y	JP 2003-508492 A (ELAN PHARMA INTERNATIONAL. LTD.) 04 March 2003 (2003-03-04) claims, example 1, table 1	1-17
Y	KOPPITZ, Marcus et al. Structure Investigation of Amphiphilic Cyclopeptides in Isotropic and Anisotropic Environments -A Model Study Simulationg Peptide -Membrane Interactions. Journal of Peptide Science. 1999, vol. 5, pp. 507-518 abstract, table 1	1-17
Y	JP 2020-530456 A (FERRING B.V.) 22 October 2020 (2020-10-22) claims, examples	1-17
Y	JP 2014-515372 A (ALLERGAN, INCORPORATED) 30 June 2014 (2014-06-30) claims, examples	1-17
Y	JP 2017-210488 A (ALLERGAN, INCORPORATED) 30 November 2017 (2017-11-30) claims, examples	1-17
Y	JP 1-211598 A (SANDOZ AG) 24 August 1989 (1989-08-24) claims, example 1	1-17

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/037907

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2004-525108 A (CUBIST PHARMACEUTICALS, INC.) 19 August 2004 (2004-08-19) claims, examples	1-17
Y	WO 2021/226460 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 11 November 2021 (2021-11-11) claim 1	1-17
Y	WO 2021/141684 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 15 July 2021 (2021-07-15) claim 1	1-17
P, X	WO 2022/234850 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 10 November 2022 (2022-11-10) claims, examples	1-5, 14-17
P, X	WO 2022/234851 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 10 November 2022 (2022-11-10) claims, examples	1-5, 14-17
P, X	WO 2022/234852 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 10 November 2022 (2022-11-10) claims, examples	1-5, 14-17
P, X	WO 2022/234853 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 10 November 2022 (2022-11-10) claims, examples	1-5, 14-17
P, X	WO 2022/234639 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 10 November 2022 (2022-11-10) claims, examples	1-5, 14, 17
P, X	WO 2022/234864 A1 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 10 November 2022 (2022-11-10) claims, examples	1-5, 14-17

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/JP2023/037907**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2021/090855	A1	14 May 2021	US 2023/0151060 claims, examples 1-3-5	A1
				EP 4043478	A1
				KR 10-2021-0064234	A
				CN 114729006	A
				AU 2020379411	A1
				CA 3159931	A1
				JP 2021-119176	A
WO	2021/090856	A1	14 May 2021	US 2023/0026641 claims, examples 3-1, 3-2	A1
				EP 4056580	A1
				CN 114630835	A
				KR 10-2022-0092912	A
WO	2018/225851	A1	13 December 2018	US 2023/0138226 claims, examples 1, 7	A1
				EP 3636656	A1
				CN 110799520	A
				KR 10-2020-0016941	A
				JP 2023-053290	A
WO	2022/138891	A1	30 June 2022	EP 4269422 claims, example 3	A1
				TW 202235429	A
JP	2022-3092	A	11 January 2022	US 2015/0080549 claims, example 26	A1
				WO 2013/100132	A1
				EP 2813512	A1
				TW 201333029	A
				DK 2813512	T3
				HU E054006	T2
JP	5-239090	A	17 September 1993	US 5336756 claims, examples 2-4	A
				EP 511866	A2
				CA 2067294	A1
JP	2005-53782	A	03 March 2005	WO 2003/018615 claims, examples	A1
				AR 36317	A1
JP	2017-519043	A	13 July 2017	US 2017/0198012 claims, examples	A1
				WO 2015/180682	A1
				EP 3150623	A1
				CN 104861044	A
US	2021/0355165	A1	18 November 2021	WO 2020/086931	A1
US	2012/0157658	A1	21 June 2012	JP 2008-504225	A
				WO 2006/025859	A2
				EP 1716153	A2
				CA 2557582	A1
				NO 20063745	L
				KR 10-2007-0009574	A
				CN 1946656	A
				IL 177500	A
				AU 2005280639	A1



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/JP2023/037907**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				MX PA06009440	A
JP	2003-508492	A	04 March 2003	US 6656504	B1
				claims, example 1, table 1	
				WO 2001/017546	A1
				EP 1210104	A1
				DE 60027171	T2
				AU 7119500	A
				CA 2384670	A1
JP	2020-530456	A	22 October 2020	US 2021/0309699	A1
				claims, examples	
				WO 2019/030412	A1
				EP 3665183	A1
				CN 110997697	A
				KR 10-2020-0039750	A
				AU 2018312956	A1
				CA 3070262	A1
				BR 112020001832	A2
				RU 2020107687	A
JP	2014-515372	A	30 June 2014	US 2013/0023482	A1
				claims, examples	
				WO 2012/166610	A1
				EP 2714720	A1
				TW 201311730	A
				AU 2012262513	A1
				CA 2836946	A1
				IL 290158	A
				AR 86586	A1
				CN 103649108	A
				KR 10-2014-0047054	A
				MX 2013013855	A
JP	2017-210488	A	30 November 2017	US 2013/0123193	A1
				claims, examples	
				WO 2013/074608	A1
				EP 3067363	A1
				AU 2012339693	A1
				CA 2856034	A1
				CN 104039813	A
				KR 10-2014-0101790	A
				HK 1202124	A1
				RU 2014123468	A
JP	1-211598	A	24 August 1989	GB 2211848	A
				claims, example 1	
				DE 3843054	A1
				FR 2624863	A1
				BE 1002665	A4
				CH 677926	A5
				NL 8803125	A
				AT A309588	A
				NO 177228	B
				NZ 227384	A
				AU 2705588	A

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/JP2023/037907**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2004-525108	A	19 August 2004	US 2003/0045678 claims, examples	A1
				US 2003/0045484	A1
				WO 2002/056829	A2
				EP 1343811	A1
				CA 2432187	A1
				IL 156394	A
				CN 1592753	A
				KR 10-2003-0081353	A
				NZ 554405	A
				AU 2002246688	A1
WO	2021/226460	A1	11 November 2021	JP 2023-524813	A
				US 2023/0242585	A1
				EP 4146670	A1
				KR 10-2023-0008790	A
				CN 115916340	A
WO	2021/141684	A1	15 July 2021	JP 2023-510737	A
				US 2023/0065827	A1
				EP 4087857	A1
				CN 114929728	A
				KR 10-2022-0122752	A
WO	2022/234850	A1	10 November 2022	AU 2022270498 claims, examples	A1
				TW 202308679	A
				KR 10-2023-0020548	A
				JP 2023015334	A
				CA 3219090	A1
WO	2022/234851	A1	10 November 2022	CN 117177987	A
WO	2022/234852	A1	10 November 2022	AU 2022270499 claims, examples	A1
				KR 10-2023-0017916	A
				TW 202309064	A
				JP 2023-1389	A
				CA 3219415	A1
WO	2022/234853	A1	10 November 2022	CA 3218182 claims, examples	A1
				TW 202309063	A
				CO 2023014807	A2
				IL 307605	A
				AR 125796	A1
WO	2022/234639	A1	10 November 2022	CN 117177987	A
WO	2022/234864	A1	10 November 2022	US 2022/0411462 claims, examples	A1
				EP 4086272	A1
				KR 10-2023-0003614	A
				TW 202309065	A
				JP 2022-186851	A

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>C07K 1/14(2006.01)i; C07K 1/30(2006.01)i; C07K 7/54(2006.01)i; C30B 7/04(2006.01)i; C30B 7/06(2006.01)i; C30B 29/54(2006.01)i FI: C07K1/14; C07K7/54; C30B29/54; C30B7/04; C30B7/06; C07K1/30</p>																													
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>C07K1/14; C07K1/30; C07K7/54; C30B7/04; C30B7/06; C30B29/54</p> <p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2023年</td> </tr> </table> <p>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）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2023年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2023年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2023年																			
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																												
日本国公開実用新案公報	1971 - 2023年																												
日本国実用新案登録公報	1996 - 2023年																												
日本国登録実用新案公報	1994 - 2023年																												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2021/090855 A1 (中外製薬株式会社) 14.05.2021 (2021 - 05 - 14) 請求の範囲、実施例、特に1-3-5、環状ペプチドの精製法</td> <td>1-5, 14-17</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>6-17</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2021/090856 A1 (中外製薬株式会社) 14.05.2021 (2021 - 05 - 14) 請求の範囲、実施例、特に実施例3-1、3-2</td> <td>1-5, 14-17</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>6-17</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2018/225851 A1 (中外製薬株式会社) 13.12.2018 (2018 - 12 - 13) 請求の範囲、実施例、特に実施例1、7</td> <td>1-5, 14-17</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>6-17</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2022/138891 A1 (中外製薬株式会社) 30.06.2022 (2022 - 06 - 30) 請求の範囲、実施例、特に、実施例3</td> <td>1-5, 14-17</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>6-17</td> </tr> </tbody> </table>			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	X	WO 2021/090855 A1 (中外製薬株式会社) 14.05.2021 (2021 - 05 - 14) 請求の範囲、実施例、特に1-3-5、環状ペプチドの精製法	1-5, 14-17	Y		6-17	X	WO 2021/090856 A1 (中外製薬株式会社) 14.05.2021 (2021 - 05 - 14) 請求の範囲、実施例、特に実施例3-1、3-2	1-5, 14-17	Y		6-17	X	WO 2018/225851 A1 (中外製薬株式会社) 13.12.2018 (2018 - 12 - 13) 請求の範囲、実施例、特に実施例1、7	1-5, 14-17	Y		6-17	X	WO 2022/138891 A1 (中外製薬株式会社) 30.06.2022 (2022 - 06 - 30) 請求の範囲、実施例、特に、実施例3	1-5, 14-17	Y		6-17
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																											
X	WO 2021/090855 A1 (中外製薬株式会社) 14.05.2021 (2021 - 05 - 14) 請求の範囲、実施例、特に1-3-5、環状ペプチドの精製法	1-5, 14-17																											
Y		6-17																											
X	WO 2021/090856 A1 (中外製薬株式会社) 14.05.2021 (2021 - 05 - 14) 請求の範囲、実施例、特に実施例3-1、3-2	1-5, 14-17																											
Y		6-17																											
X	WO 2018/225851 A1 (中外製薬株式会社) 13.12.2018 (2018 - 12 - 13) 請求の範囲、実施例、特に実施例1、7	1-5, 14-17																											
Y		6-17																											
X	WO 2022/138891 A1 (中外製薬株式会社) 30.06.2022 (2022 - 06 - 30) 請求の範囲、実施例、特に、実施例3	1-5, 14-17																											
Y		6-17																											
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																													
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</p> <p>“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</p> <p>“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）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” 同一パテントファミリー文献</p>																													
<p>国際調査を完了した日</p> <p>15. 12. 2023</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>26. 12. 2023</p>																												
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>〒100-8915</p> <p>日本国</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>牧野 晃久 4B 4438</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3448</p>																												

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
X	JP 2022-3092 A (中外製薬株式会社) 11.01.2022 (2022 - 01 - 11) 請求の範囲、実施例、特に実施例 2 6	1-5,14-17
Y		6-17
Y	JP 5-239090 A (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド) 17.09.1993 (1993 - 09 - 17) 特許請求の範囲、実施例 2 ~ 4	1-17
Y	JP 2005-53782 A (藤沢薬品工業株式会社) 03.03.2005 (2005 - 03 - 03) 特許請求の範囲、実施例	1-17
Y	JP 2017-519043 A (ジャンハイ テックウェル バイオファーマシューティカル カン パニー リミテッド) 13.07.2017 (2017 - 07 - 13) 特許請求の範囲、実施例	1-17
Y	US 2021/0355165 A1 (CIDARA THERAPEUTICS, INC.) 18.11.2021 (2021 - 11 - 18) Claims, Example4, Table1	1-17
Y	KARLE L. Isabella, Water structure in [Phe4Val6] antamanide · 12H <sub>2</sub> O crystallized from dioxane, Int. J. Peptide Protein Res., 1986, Vol.28, p.6-14 Title, Abstract, Table1	1-17
Y	LANGS A. David et al., Crystal structure of valinomycin-monohydrate cage complexes crystallized from dioxane, Int. J. Peptide Protein Res., 1992, Vol.39, p.291-299 Title, Abstract, Table1	1-17
Y	SHAW A. R. et al., Solvent influence on the conformation of cyclosporin. An FT-IR study, CAN. J. CHEM., 1993, Vol.71, p.1334-1339 Title, Abstract, Figs.1-2	1-17
Y	KARLE L. Isabella, [Phe4,Val6]Antamanide Crystallized from Methyl Acetate/n- Hexane. Conformation and Packing, Journal of the American Chemical Society, 1977.07.20, Vol.99, No.15, p.5152-5157 Title, Abstract, Table1	1-17
Y	HOSSAIN M. Bilayet et al., Crystal and molecular structure of didemnin A, an antiviral depsipeptide, INTERNATIONAL JOURNAL OF PEPTIDE & PROTEIN RESEARCH, 1996, Vol.47, p.20-27 Title, Abstract, Experimental Procedures, Table1	1-17
Y	US 2012/0157658 A1 (JOHNSON THOMAS E.) 21.06.2012 (2012 - 06 - 21) Claims, Paragraph [0082]	1-17
Y	JP 2003-508492 A (エラン ファーマ インターナショナル, リミテッド) 04.03.2003 (2003 - 03 - 04) 特許請求の範囲、例 1、表 1	1-17
Y	KOPPITZ Marcus et al., Structure Investigation of Amphiphilic Cyclopeptides in Isotropic and Anisotropic Environments -A Model Study Simulating Peptide -Membrane Interactions, Journal of Peptide Science, 1999, Vol.5, p.507-518 Abstract, Table1	1-17
Y	JP 2020-530456 A (フェリング ベスローテン フェンノートシャップ) 22.10.2020 (2020 - 10 - 22) 特許請求の範囲、実施例	1-17
Y	JP 2014-515372 A (アラーガン、インコーポレイテッド) 30.06.2014 (2014 - 06 - 30) 特許請求の範囲、実施例	1-17
Y	JP 2017-210488 A (アラーガン、インコーポレイテッド) 30.11.2017 (2017 - 11 - 30) 特許請求の範囲、実施例	1-17

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	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
Y	JP 1-211598 A (サンド・アクチエンゲゼルシャフト) 24.08.1989 (1989 - 08 - 24) 特許請求の範囲、実施例 1	1-17
Y	JP 2004-525108 A (キュービスト ファーマスーティカルズ インコーポレイテッド) 19.08.2004 (2004 - 08 - 19) 特許請求の範囲、実施例	1-17
Y	WO 2021/226460 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 11.11.2021 (2021 - 11 - 11) Claim1	1-17
Y	WO 2021/141684 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 15.07.2021 (2021 - 07 - 15) Claim1	1-17
P, X	WO 2022/234850 A1 (中外製薬株式会社) 10.11.2022 (2022 - 11 - 10) 請求の範囲、実施例	1-5, 14-17
P, X	WO 2022/234851 A1 (中外製薬株式会社) 10.11.2022 (2022 - 11 - 10) 請求の範囲、実施例	1-5, 14-17
P, X	WO 2022/234852 A1 (中外製薬株式会社) 10.11.2022 (2022 - 11 - 10) 請求の範囲、実施例	1-5, 14-17
P, X	WO 2022/234853 A1 (中外製薬株式会社) 10.11.2022 (2022 - 11 - 10) 特許請求の範囲、実施例	1-5, 14-17
P, X	WO 2022/234639 A1 (中外製薬株式会社) 10.11.2022 (2022 - 11 - 10) 請求の範囲、実施例	1-5, 14, 17
P, X	WO 2022/234864 A1 (中外製薬株式会社) 10.11.2022 (2022 - 11 - 10) 請求の範囲、実施例	1-5, 14-17

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/JP2023/037907

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2021/090855 A1	14.05.2021	US 2023/0151060 A1 Claims, Example 1-3-5 EP 4043478 A1 KR 10-2021-0064234 A CN 114729006 A AU 2020379411 A1 CA 3159931 A1 JP 2021-119176 A	
WO 2021/090856 A1	14.05.2021	US 2023/0026641 A1 Claims, Examples 3-1, 3-2 EP 4056580 A1 CN 114630835 A KR 10-2022-0092912 A	
WO 2018/225851 A1	13.12.2018	US 2023/0138226 A1 Claims, Examples 1,7 EP 3636656 A1 CN 110799520 A KR 10-2020-0016941 A JP 2023-053290 A	
WO 2022/138891 A1	30.06.2022	EP 4269422 A1 Claims, Example3 TW 202235429 A	
JP 2022-3092 A	11.01.2022	US 2015/0080549 A1 Claims, Example26 WO 2013/100132 A1 EP 2813512 A1 TW 201333029 A DK 2813512 T3 HU E054006 T2	
JP 5-239090 A	17.09.1993	US 5336756 A Claims, Examples2-4 EP 511866 A2 CA 2067294 A1	
JP 2005-53782 A	03.03.2005	WO 2003/018615 A1 Claims, Examples AR 36317 A1	
JP 2017-519043 A	13.07.2017	US 2017/0198012 A1 Claims, Examples WO 2015/180682 A1 EP 3150623 A1 CN 104861044 A	
US 2021/0355165 A1	18.11.2021	WO 2020/086931 A1	
US 2012/0157658 A1	21.06.2012	JP 2008-504225 A WO 2006/025859 A2 EP 1716153 A2 CA 2557582 A1 NO 20063745 L KR 10-2007-0009574 A CN 1946656 A IL 177500 A	

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/JP2023/037907

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
		AU 2005280639 A1	
		MX PA06009440 A	
JP 2003-508492 A	04.03.2003	US 6656504 B1	
		Claims, Example1, Table1	
		WO 2001/017546 A1	
		EP 1210104 A1	
		DE 60027171 T2	
		AU 7119500 A	
		CA 2384670 A1	
JP 2020-530456 A	22.10.2020	US 2021/0309699 A1	
		Claims, Examples	
		WO 2019/030412 A1	
		EP 3665183 A1	
		CN 110997697 A	
		KR 10-2020-0039750 A	
		AU 2018312956 A1	
		CA 3070262 A1	
		BR 112020001832 A2	
		RU 2020107687 A	
JP 2014-515372 A	30.06.2014	US 2013/0023482 A1	
		Claims, Examples	
		WO 2012/166610 A1	
		EP 2714720 A1	
		TW 201311730 A	
		AU 2012262513 A1	
		CA 2836946 A1	
		IL 290158 A	
		AR 86586 A1	
		CN 103649108 A	
		KR 10-2014-0047054 A	
		MX 2013013855 A	
JP 2017-210488 A	30.11.2017	US 2013/0123193 A1	
		Claims, Examples	
		WO 2013/074608 A1	
		EP 3067363 A1	
		AU 2012339693 A1	
		CA 2856034 A1	
		CN 104039813 A	
		KR 10-2014-0101790 A	
		HK 1202124 A1	
		RU 2014123468 A	
JP 1-211598 A	24.08.1989	GB 2211848 A	
		Claims, Example1	
		DE 3843054 A1	
		FR 2624863 A1	
		BE 1002665 A4	
		CH 677926 A5	
		NL 8803125 A	
		AT A309588 A	
		NO 177228 B	

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/JP2023/037907

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
		NZ 227384 A	
		AU 2705588 A	
JP 2004-525108 A	19.08.2004	US 2003/0045678 A1	
		Claims, Examples	
		US 2003/0045484 A1	
		WO 2002/056829 A2	
		EP 1343811 A1	
		CA 2432187 A1	
		IL 156394 A	
		CN 1592753 A	
		KR 10-2003-0081353 A	
		NZ 554405 A	
		AU 2002246688 A1	
WO 2021/226460 A1	11.11.2021	JP 2023-524813 A	
		US 2023/0242585 A1	
		EP 4146670 A1	
		KR 10-2023-0008790 A	
		CN 115916340 A	
WO 2021/141684 A1	15.07.2021	JP 2023-510737 A	
		US 2023/0065827 A1	
		EP 4087857 A1	
		CN 114929728 A	
		KR 10-2022-0122752 A	
WO 2022/234850 A1	10.11.2022	AU 2022270498 A1	
		Claims, Examples	
		TW 202308679 A	
		KR 10-2023-0020548 A	
		JP 2023015334 A	
		CA 3219090 A1	
WO 2022/234851 A1	10.11.2022	CN 117177987 A	
WO 2022/234852 A1	10.11.2022	AU 2022270499 A1	
		Claims, Examples	
		KR 10-2023-0017916 A	
		TW 202309064 A	
		JP 2023-1389 A	
		CA 3219415 A1	
WO 2022/234853 A1	10.11.2022	CA 3218182 A1	
		Claims, Examples	
		TW 202309063 A	
		CO 2023014807 A2	
		IL 307605 A	
		AR 125796 A1	
WO 2022/234639 A1	10.11.2022	CN 117177987 A	
WO 2022/234864 A1	10.11.2022	US 2022/0411462 A1	
		Claims, Examples	
		EP 4086272 A1	
		KR 10-2023-0003614 A	
		TW 202309065 A	
		JP 2022-186851 A	