

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-509953

(P2008-509953A)

(43) 公表日 平成20年4月3日(2008.4.3)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 475/04 A61K 31/519 A61P 35/00 A61P 31/04 A61P 29/00	(2006.01) (2006.01) (2006.01) (2006.01) (2006.01)	C07D 475/04 A61K 31/519 A61P 35/00 A61P 31/04 A61P 29/00
		C S P
		4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-526360 (P2007-526360)	(71) 出願人	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシェレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 55216 インゲルハイム ビンガー シュトラーセ 173
(86) (22) 出願日	平成17年8月11日 (2005.8.11)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 賢男
(85) 翻訳文提出日	平成19年4月13日 (2007.4.13)	(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫
(86) 國際出願番号	PCT/EP2005/008736	(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤
(87) 國際公開番号	W02006/018222	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 國際公開日	平成18年2月23日 (2006.2.23)		
(31) 優先権主張番号	04019366.6		
(32) 優先日	平成16年8月14日 (2004.8.14)		
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4- [[(7R)-8-シクロペンチル-7-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5-メチル-6-オキソ-2-ブテリジニル]アミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ベンズアミドの新規水和物及び新規多形、その製造方法、並びにその薬物としての使用に関する。

## (57) 【要約】

本発明は、4-[[<sup>7</sup>R]-8-シクロペンチル]-7-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-5-メチル-6-オキソ-2-ブテリジニル]アミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ベンズアミドの新規水和物及び新規多形、その製造方法、並びにその薬物としての使用に関する。

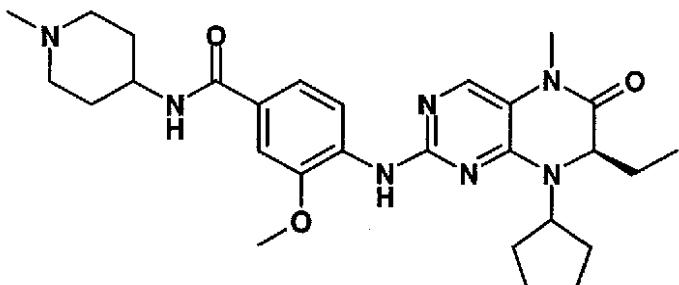
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式(I)の化合物の水和物。

## 【化 1】



(I)

10

## 【請求項 2】

化合物(I)の一水和物であることを特徴とする請求項 1 記載の式(I)の化合物の水和物。

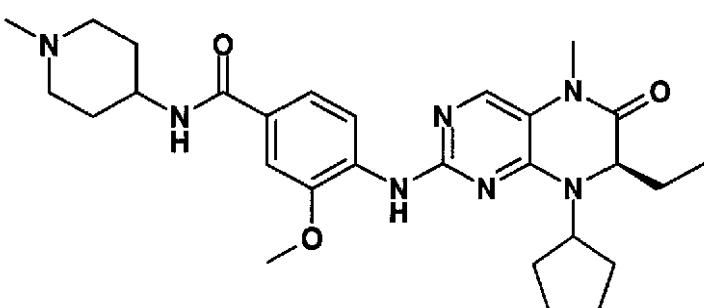
## 【請求項 3】

化合物(I)の三水和物であることを特徴とする請求項 1 記載の式(I)の化合物の水和物。

## 【請求項 4】

下記式(I)の化合物の無水物。

## 【化 2】



(I)

20

30

## 【請求項 5】

式(I)の化合物のI型無水物として存在することを特徴とする請求項 4 記載の無水物。

## 【請求項 6】

式(I)の化合物のII型無水物として存在することを特徴とする請求項 4 記載の無水物。

## 【請求項 7】

式(I)の化合物のIII型無水物として存在することを特徴とする請求項 4 記載の無水物。

## 【請求項 8】

治療的に有効な量の請求項 1 ~ 2 又は 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式(I)の化合物の水和物又は無水物と、1種以上の医薬的に許容しうる賦形剤とを含有することを特徴とする医薬組成物。

40

## 【請求項 9】

抗増殖活性を有する医薬組成物として使用するための、請求項 1 ~ 2 又は 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式(I)の化合物の水和物又は無水物。

## 【請求項 10】

癌、感染症、炎症性疾患及び自己免疫性疾患の治療及び/又は予防用医薬組成物を調製するための、請求項 1 ~ 2 又は 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の式(I)の化合物の水和物又は無水物の使用。

## 【請求項 11】

polo様キナーゼを阻害するための医薬組成物を調製するための、請求項 1 ~ 2 又は 4 ~

50

6のいずれか1項に記載の式(I)の化合物の水和物又は無水物の使用。

**【請求項12】**

前記polo様キナーゼがPLK-1であることを特徴とする請求項11記載の使用。

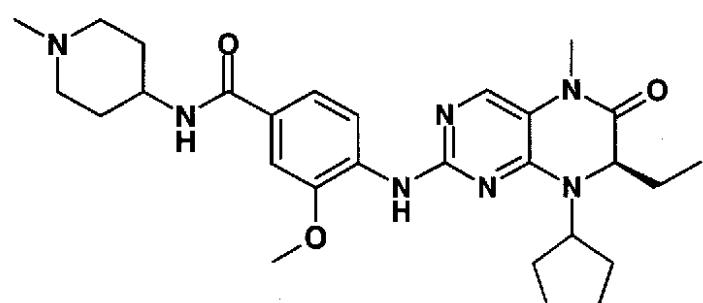
**【請求項13】**

前記活性物質を経口、経腸、静脈内、腹膜投与又は注射によって投与する、請求項10～12のいずれか1項に記載の使用。

**【請求項14】**

下記式(I)：

**【化3】**



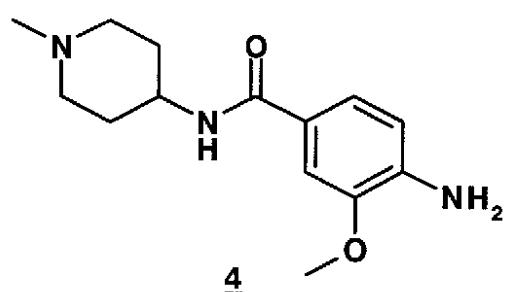
(I)

10

20

の化合物の調製方法であって、下記式4：

**【化4】**

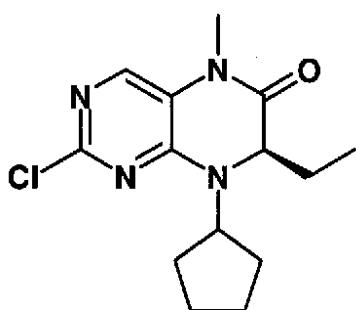


4

30

の化合物を、下記式9：

**【化5】**



9

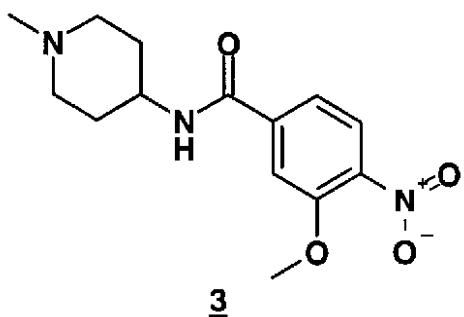
40

の化合物と反応させることを特徴とする方法。

**【請求項15】**

下記式3の化合物。

## 【化6】

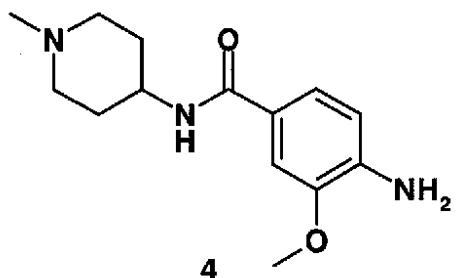
**3**

10

## 【請求項 16】

下記式4の化合物。

## 【化7】

**4**

20

## 【請求項 17】

請求項2記載の式(I)の化合物の一水和物の調製方法であって、以下の工程：

- a ) イソプロパノールと水の溶媒混合物中の式(I)の化合物の溶液を調製する工程；
- b ) 前記溶媒混合物から前記式(I)の化合物の一水和物を結晶化する工程；及び
- c ) 前記式(I)の化合物の一水和物を単離する工程

を含む、前記方法。

## 【請求項 18】

請求項5記載の式(I)の化合物のI型無水物の調製方法であって、以下の工程：

- a ) 酢酸エチルとメチル-tert.-ブチルエーテル中の式(I)の化合物の溶液を調製する工程；
- b ) 前記溶媒混合物から前記式(I)の化合物のI型無水物を結晶化する工程；及び
- c ) 前記式(I)の化合物のI型無水物を単離する工程

を含む、前記方法。

## 【請求項 19】

請求項6記載の式(I)の化合物のII型無水物の調製方法であって、以下の工程：

- a ) 酢酸エチル中の式(I)の化合物の溶液を調製する工程；
- b ) 酢酸エチルから前記式(I)の化合物のII型無水物を結晶化した後、ジエチルエーテルを添加する工程；及び
- c ) 前記式(I)の化合物のII型無水物を単離する工程

40

を含む、前記方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、4-[[*(7R)*-8-シクロペンチル-7-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-5-メチル-6-オキソ-2-ブテリジニル]アミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ベンズアミドの新規水和物及び新規多形、その製造方法、並びにその医薬組成物としての使用に関する。

## 【0002】

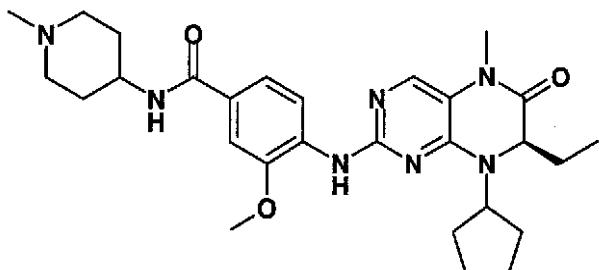
〔発明の背景〕

50

polo様キナーゼ(PLK)としての化合物4-[(7R)-8-シクロペンチル-7-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-5-メチル-6-オキソ-2-ブテリジニル]アミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ベンズアミドは、真核生物細胞周期の調節で重要な役割を果たす。

化合物4-[(7R)-8-シクロペンチル-7-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-5-メチル-6-オキソ-2-ブテリジニル]アミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ベンズアミドは、下記式(I)の構造を有する。

【化1】



(I)

【0003】

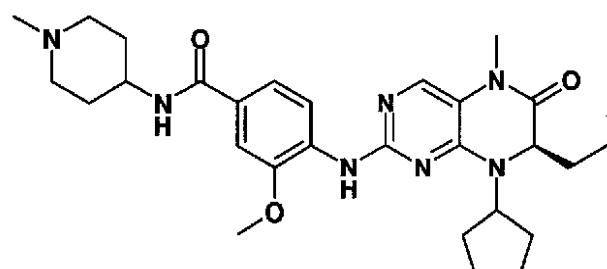
同様のジヒドロブテリジノンがWO 03/020722に開示されている。

〔発明の詳細な説明〕

本発明は、抗増殖活性を有する、上式(I)の化合物の新規水和物及び新規多形型を提供する。

従って、本発明は、下記式(I)の化合物の水和物に関する。

【化2】



(I)

【0004】

一水和物である、式(I)の化合物の水和物が好ましい。

三水和物である、式(I)の化合物の水和物も好ましい。

本発明は、さらに式(I)の化合物の無水物に関する。

I型無水物として存在する、式(I)の化合物の無水物も好ましい。

II型無水物として存在する、式(I)の化合物の無水物も好ましい。

III型無水物として存在する、式(I)の化合物の無水物も好ましい。

本発明は、さらに、治療的に有効な量の、上述した本発明の式(I)の化合物の水和物及び多形型の1種と、1種以上の医薬的に許容しうる賦形剤とを含有する医薬組成物に関する。

本発明は、さらに、抗増殖活性を有する医薬組成物として使うための、本発明の式(I)の化合物の水和物及び多形型に関する。

本発明は、さらに、本発明の式(I)の化合物の水和物及び多形型の、癌、感染症、炎症性疾患及び自己免疫性疾患の治療及び/又は予防用医薬組成物を調製するための使用に関する。

本発明は、さらに、本発明の式(I)の化合物の水和物及び多形型の、polo様キナーゼを

10

20

30

40

50

阻害するための医薬組成物を調製するための使用に関する。

本発明によれば、polo様キナーゼPLK-1を阻害するための医薬組成物を調製するためには式(1)の化合物の水和物及び多形型を使用することが好ましい。

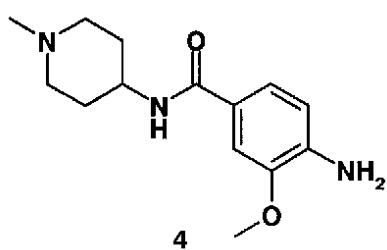
特に、本発明の式(1)の化合物の水和物及び多形型を経口、経腸、静脈内、腹膜投与、又は注射によって投与する、該活性物質の使用が好ましい。

本発明は、さらに、式(1)の化合物の調製方法であって、

下記式4：

【0005】

【化3】



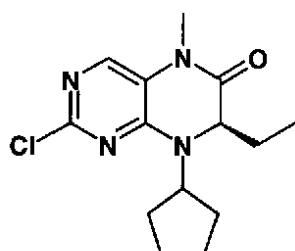
10

の化合物を下記式9：

【0006】

【化4】

20



9

30

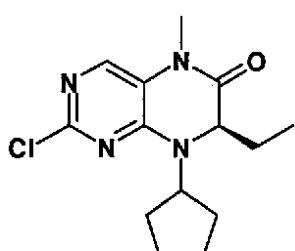
の化合物と反応させることを特徴とする方法に関する。

本発明は、さらに、塩基の存在下、高温(80 ~ 180 )、好ましくは130 にて、炭酸ジメチルによるメチル化によって、下記式9の化合物を調製する方法に関する。

【0007】

【化5】

40

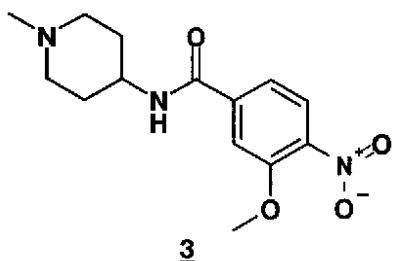


9

本発明は、さらに、下記式3の化合物に関する。

【0008】

## 【化6】

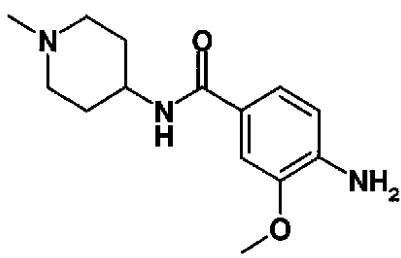


本発明は、さらに、下記式4の化合物に関する。

10

## 【0009】

## 【化7】



20

本発明は、さらに、式(I)の化合物の一水和物の調製方法であって、以下の工程：

- (a) プロパノール/水又はアセトン/水の溶媒混合物中の式(I)の化合物の溶液を調製する工程；
  - (b) 前記溶媒混合物から式(I)の化合物の一水和物を結晶化する工程；
  - (c) 式(I)の化合物の一水和物を単離する工程
- を含む方法に関する。

本発明は、さらに、式(I)の化合物の一水和物を少なくとも70%の相対湿度にさらすことによって、式(I)の化合物の三水和物を調製する方法に関する。

本発明は、さらに、式(I)の化合物のIII型無水物の調製方法であって、

- (a) 式(I)の化合物の一水和物を乾燥窒素でリーンスするか、又は
- (b) 式(I)の化合物の一水和物を約70°、好ましくは70~120°、特に好ましくは70~90°の温度にさらす方法に関する。

30

## 【0010】

本発明は、さらに、式(I)の化合物のIII型無水物を融かしてから該融成物を少なくとも140°、好ましくは140°~160°の温度で結晶化することによって、式(I)の化合物のI型無水物を調製する方法に関する。

本発明は、さらに、式(I)の化合物のI型無水物の調製方法であって、以下の工程：

- a) 酢酸エチルとメチル-tert.-ブチルエーテル、好ましくは3:5(v/v)の比の酢酸エチル/メチル-tert.-ブチルエーテルの溶媒混合物又はメチル-イソブチルケトン/シクロヘキサンの溶媒混合物中の式(I)の化合物の溶液を調製する工程；
  - b) 前記溶媒混合物から式(I)の化合物のI型無水物を結晶化する工程；及び
  - c) 式(I)の化合物のI型無水物を単離する工程
- を含む方法に関する。

40

## 【0011】

本発明は、さらに、式(I)の化合物のII型無水物の調製方法であって、以下の工程：

- a) 酢酸エチル中の式(I)の化合物の溶液を調製する工程；
  - b) 前記酢酸エチルから式(I)の化合物のII型無水物を結晶化した後、ジエチルエーテルを添加する工程；及び
  - c) 式(I)の化合物のII型無水物を単離する工程
- を含む方法に関する。

50

本発明は、さらに、式(I)の化合物のI型無水物の調製方法であって、以下の工程：

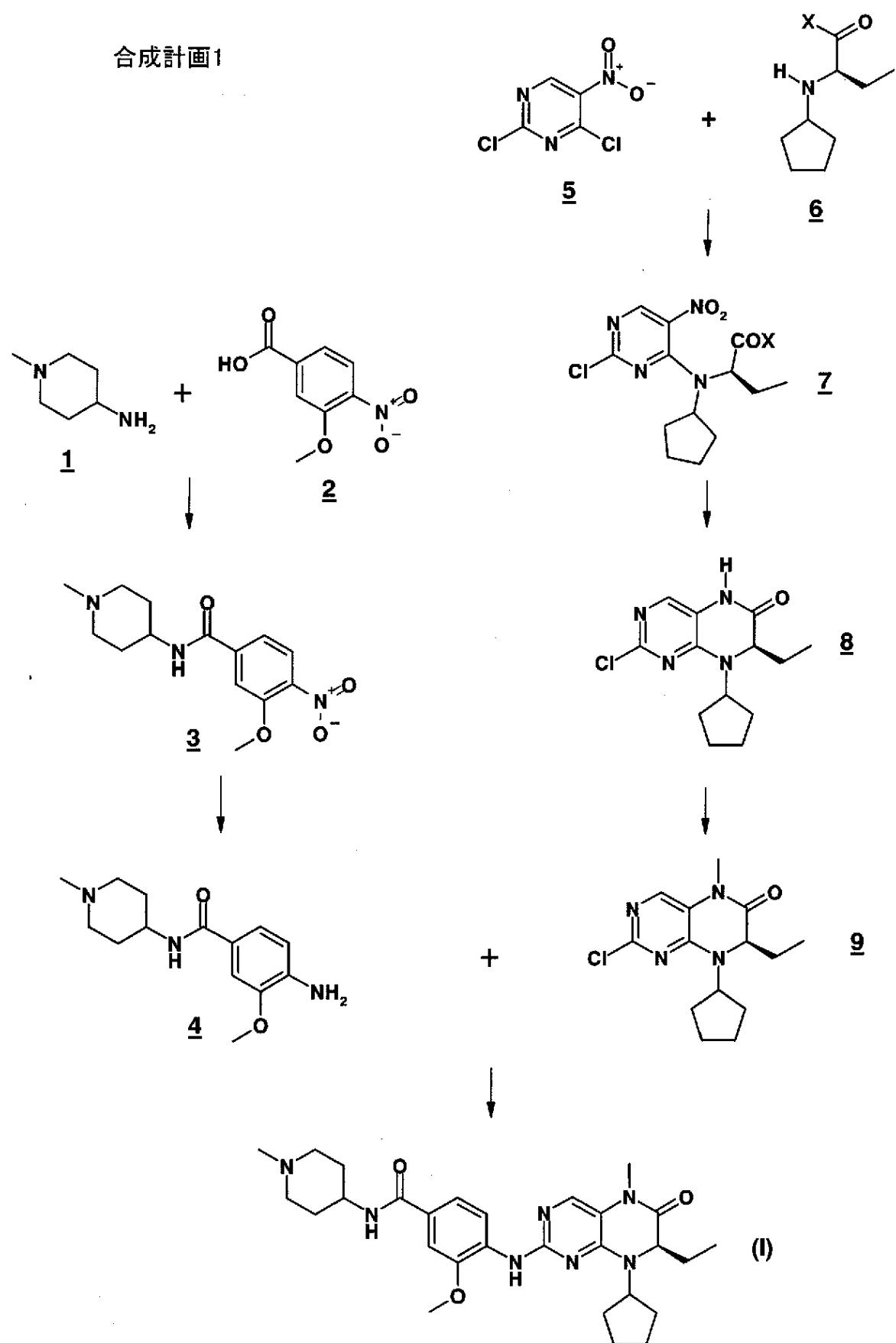
- a)式(I)の化合物のII型無水物を融かす工程；
- b)この融成物を少なくとも185℃、好ましくは185℃～200℃の温度で結晶化する工程を含む方法に関する。

後述する合成方法で式(I)の化合物を調製することができる。該合成をダイアグラム(1)に示すが、これは本発明の例示であり、その内容に本発明を限定するものではない。

【0012】

【化 8】

## 合成計画1



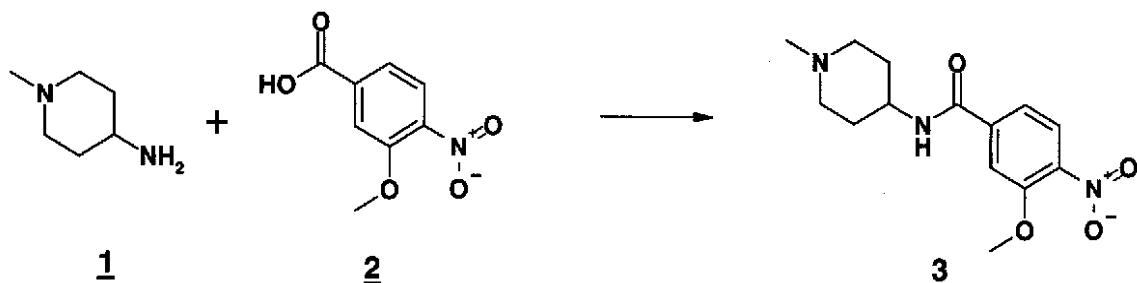
アニリンフラグメント4の調製

【0013】

50

### 化合物 3 の調製：

【化 9】



10

[ 0 0 1 4 ]

变形1A：

1.2Lのジクロロメタン中100g(0.507mol)の3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸2、163g(0.508mol)のO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート及び192mL(1.1mol)のエチルジイソプロピルアミンの懸濁液を25℃で1時間攪拌する。結果溶液に58g(0.508mol)の1-メチル-4-アミノピペリジン1を加え、混合物を20℃で16時間攪拌する。溶液をエバポレートして600mLとし、有機相を80mLの1モル濃度アンモニア溶液で5回洗浄する。エバポレーションにより有機相を濃縮し、ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア(15:1:0.1)を用いて残留物をシリカゲル上でクロマトグラフ処理する。生成物フラクションを混ぜ合わせ、溶媒を蒸発させ、酢酸エチル/メタノールから生成物を結晶させる。123gの生成物3が得られる。

20

【 0 0 1 5 】

### 变形1B：

4.00kg(20.3mol)の3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸2を54Lのトルエンに入れる。16Lのトルエンを常圧下で蒸留して除く。混合物を105℃に冷まして2Lのトルエン中の40mlのジメチルホルムアミドを加える。120℃のジャケット温度で、2.90kg(24.3mol)の塩化チオニルを30分以内で流し込み、混合物を4Lのトルエンですすぐ。反応混合物を還流温度で1時間攪拌する。次に、12Lのトルエンを常圧下で蒸留して除く。反応器の内容物を冷ます。2Lのトルエン中2.55kg(22.3mol)の1-メチル-4-アミノピペリジン1と2Lのトルエン中2.46kg(24.3mol)のトリエチルアミンの溶液を55~65℃で流し込む。混合物を4Lのトルエンですすぐ。懸濁液を1時間攪拌し、20Lの水を流し込み、3.08kg(30.4mol)の濃塩酸(36%)を35~40℃で加える。混合物を2Lの水で洗浄する。35~40℃で2相が形成される。有機相をエバボレートし、生成物を含有する水相を反応器に戻す。これを4Lの水ですすぐ。減圧下、50℃で3.2Lの水を蒸留して除く。残存溶液に40℃で4.87kg(60.9mol)の水酸化ナトリウム溶液(50%)を加える。混合物を4Lの水ですすぐ。生成懸濁液を22℃に冷まし、この温度で30分攪拌する。懸濁液を吸引ろ過してフィルターケークを40Lの水で洗浄する。生成物を真空乾燥カップボード内で40℃にて乾燥させる。5.65kgの生成物が得られる。

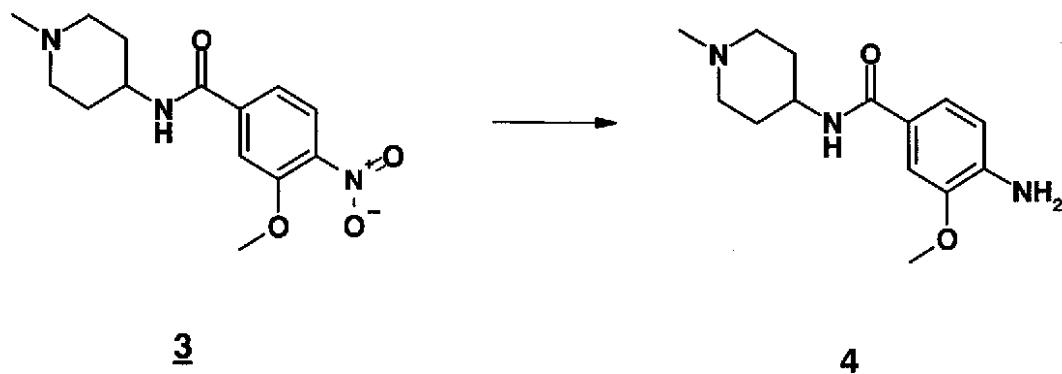
30

[ 0 0 1 6 ]

## 化合物 4 の調製：

40

## 【化10】



10

## 【0017】

変形2A：

2Lのメタノール中145g(0.494mol)の化合物3の溶液を2gのパラジウム(木炭上)(10%)の存在下4バールで水素化する。触媒をろ別し、ろ液をエバボレーションで濃縮する。128gの生成物4が得られる。

変形2B：

25Lの脱塩水を5.00kg(17.0mol)の化合物3と600gの活性炭(工業グレード)に加える。次に、2.05kg(34.1mol)の酢酸を加える。懸濁液を22~25℃で15分攪拌する。3Lの脱塩水に懸濁させた500gのパラジウム(木炭上)(10%)を加え、混合物を2Lの脱塩水ですすぐ。反応器の内容物を40℃に加熱し、この温度で水素の取込みが止むまで混合物を水素化する。反応混合物をろ過し、フィルタークを10Lの脱塩水で洗浄する。

20

結晶化のため、ろ液を反応器中に移し、該輸送容器を5Lの脱塩水ですすぐ。反応器の内容物を50℃に加熱する。5.45kg(68.2mol)の水酸化ナトリウム溶液(50%, 工業グレード)と7Lの脱塩水の混合物を加える。混合物を45~50℃で10分攪拌する。懸濁液を20℃に冷まし、この温度で1~1.5時間攪拌する。生成物を吸引ろ過し、30Lの脱塩水で洗浄し、真空乾燥カップボード内で45℃にて乾燥させる。4.13kgの生成物4が得られる。

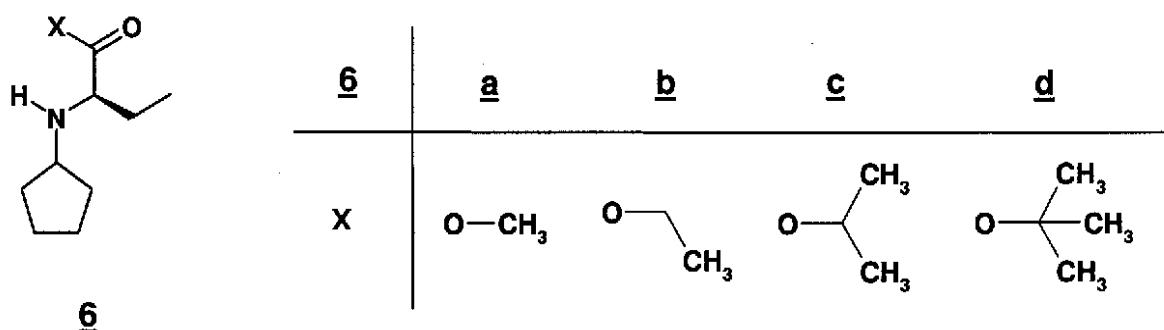
## 【0018】

ジヒドロブテリジノンフラグメント9の調製：

30

アミノ酸エステル6a~6dの調製：

## 【化11】



40

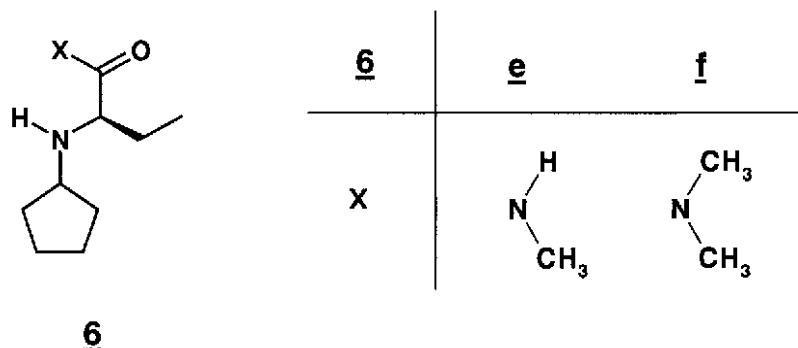
## 【0019】

文献記載の方法、例えばWO 03/020722に従ってメチルエステル6a、エチルエステル6b及び2-プロピルエステル6cを調製する。過塩素酸の存在下、酢酸tert.-ブチルとのエステル交換によってtert.-ブチルエステル6dを調製する(J. Med. Chem., Vol 37, No 20, 1994, 3294-3302)。

アミノ酸は、次の求核置換反応において塩基の形態で又は塩酸塩としてを使用される。

アミノ酸アミド6e、6fの調製：

## 【化12】



10

## 【0020】

周囲温度で40%のメチルアミン水溶液によるメチルエステル6aのアミノ分解によってアミノ酸アミド6eを調製する。

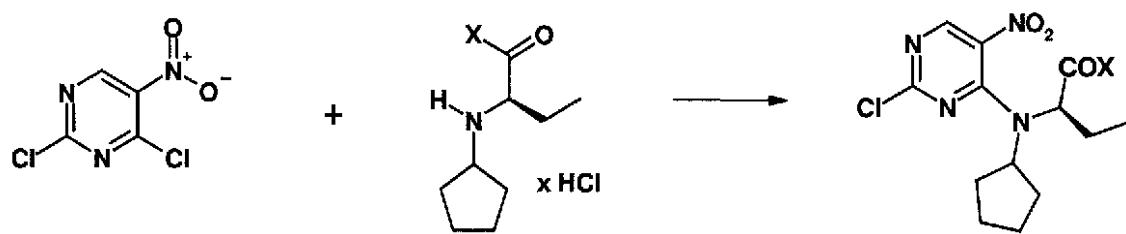
カップリング試薬としてO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートの存在下、5倍過剰の2モル濃度のジメチルアミン溶液(テトラヒドロフラン中)による遊離アミノ酸のアミド形成によってアミノ酸アミド6fを調製する。

化合物7の調製：

## 【0021】

20

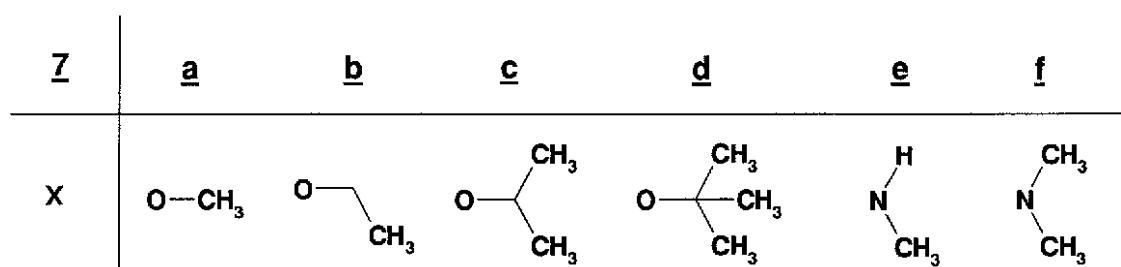
## 【化13】



20

**5****6****7**

30



40

## 【0022】

メチルエステル7aの調製：

10Lのシクロヘキサン中457g(2.06mol)のアミノ酸メチルエステル6aと693g(8.25mol)の粉末化炭酸水素ナトリウムの懸濁液を周囲温度で15分攪拌する。440g(2.27mol)の2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン5と1.5Lのシクロヘキサンを加え、混合物を周囲温度で3日間攪拌する。反応をHPLCでモニターする。晶出したいずれの生成物も再び溶かすため、懸濁液に4Lのジクロロメタンを加える。335gの硫酸マグネシウムの添加後、懸濁液を吸引ろ過し、無機フィルターケークを再びジクロロメタンで洗浄する。ろ液を減圧下でエバボレートして3.1kgとし、得られた懸濁液を還流させる。溶液をゆっくり冷まして10~15℃で1時間攪拌する。懸濁液を吸引ろ過し、フィルターケークをシクロヘキサンで洗浄する。真空

50

乾燥カップボード内で40℃にて生成物を乾燥させる。582gの化合物7a(X = OCH<sub>3</sub>)が暗黄色固体として得られる。

化合物5における求核置換で高い位置選択性を達成するためには、例えばシクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、トルエン及びこれらの混合物のような親油性溶媒が特に好適である。

#### 【0023】

この方法で同様に化合物7b~7fを調製する。アミノ酸アミド7e、7fの反応の際、例えば酢酸エチル又はジクロロメタンのような完全に極性の溶媒を添加して溶解度を高める。

化合物8の調製：

#### 【化14】



**7**

**8**

10

20

#### 【0024】

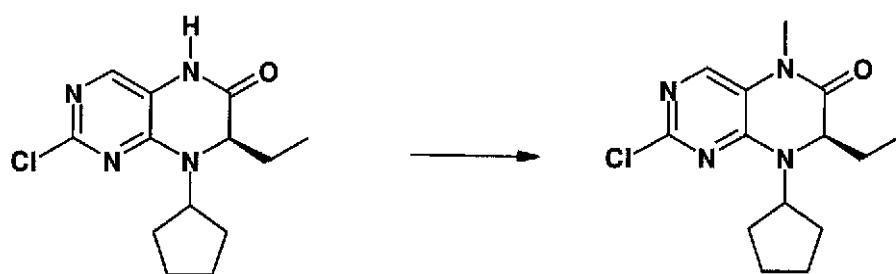
2.8Lの酢酸中560g(1.63mol)の7aと185gのラネーニッケルの調製したての懸濁液を75℃で水素化する。水素の取込み終了後、触媒をろ別し、減圧下で該水素化溶液をエバポレートする。残留物に4Lの脱塩水と4Lの酢酸エチルを加える。生成物を含有する沈殿物が相間に生じる。水相を分別する。2Lの酢酸エチルを有機相に加え、沈殿物をろ過する。該沈殿物を600mLの脱塩水に懸濁させ、周囲温度で1時間攪拌し、吸引ろ過し、脱塩水溶液で洗浄する。110gの湿潤生成物Aが得られる。

ろ液を塩化ナトリウム溶液で3回洗浄する。有機相をエバボレーションで濃縮する。380gの赤色がかった褐色残留物Bが得られ、これを湿潤生成物Aと混ぜ合わせる。混ぜ合わせた粗生成物AとBを還流温度の1.5Lのエタノールに溶かす。溶液をろ過清掃し、フィルターを150mLのエタノールですすぐ。還流温度の該溶液に550mLの脱塩水を加える。混合物を冷まして周囲温度で16時間及び0~5℃で3時間攪拌する。沈殿物を吸引ろ過し、脱塩水/メタノール(1:1)、次いで脱塩水で洗浄する。生成物を真空乾燥カップボード内で50℃にて乾燥させる。266gの生成物8が固体として得られる。

30

化合物9(変形3A)の調製：

#### 【化15】



**8**

**9**

40

#### 【0025】

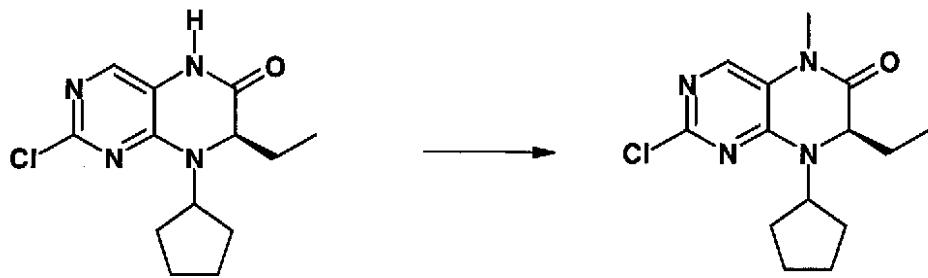
38g(0.95mol)の水素化ナトリウム(鉛油中60%分散系)を、1時間以内で4~10℃にて2Lのジメチルアセトアミド中264g(0.94mol)の化合物8と161g(1.13mol)のヨウ化メチルの溶液にバッヂ形式で添加する。冷浴を除去して混合物を2時間以内で20℃まで上昇させる。こ

50

れを10℃に冷却してさらに0.38g(9.5mmol)の水素化ナトリウムを加える。混合物を10~15℃で4時間攪拌する。反応溶液に100mLの酢酸エチルと1kgの氷を加える。結果として生じた懸濁液を3Lの脱塩水で希釈する。この懸濁液を2時間攪拌し、沈殿物を吸引ろ過し、フィルタークークを脱塩水で洗浄する。生成物を真空乾燥カップボード内で50℃にて乾燥させる。無色結晶として273gの生成物9が得られる。

化合物9の調製(変形3B):

【化16】



8

9

10

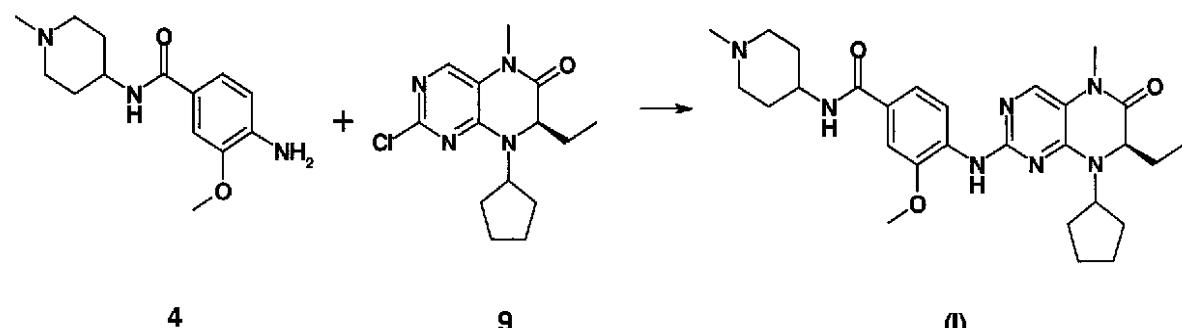
20

【0026】

400mLの炭酸ジメチル中100g(356mmol)の化合物8と73.8g(534mmol)の懸濁液をオートクレーブ内で6時間130℃に加熱する。混合物を冷まして300mLの脱塩水と200mLの酢酸エチルを攪拌しながら加える。水相を不溶塩と一緒に分別する。180mbarの圧力と70℃の加熱浴温度で有機相から500mLの溶媒を蒸留して除く。残留物に600mLの脱塩水を加え、150mbarの圧力と80℃の加熱浴温度で100mLの溶媒を蒸留して除く。350mLのエタノールを懸濁液に加えてから65℃に加熱する。該溶液を冷まして接種する。これを10℃に冷却し、沈殿物を吸引ろ過し、脱塩水とエタノールの混合物(2.5:1)で洗浄する。真空乾燥カップボード内で50℃にて生成物を乾燥させる。95.5gの生成物9が得られる。

式(I)の化合物の調製:

【化17】



4

9

10

30

40

【0027】

800mLの2-メチル-4-ペンタノール中201g(1.06mol)のパラ-トルエンスルホン酸-水和物、209g(706mmol)の化合物9及び183g(695mmol)の化合物4の懸濁液を還流させる。100mLの溶媒を蒸留して除く。混合物を3時間還流させ、200mLの2-メチル-4-ペンタノールを加え、120mLの溶媒を蒸留して除く。還流温度で2時間加熱後、さらに280mLの溶媒を蒸留して除く。混合物を100℃に冷まし、反応混合物に1Lの脱塩水、次いで0.5Lの酢酸エチルを加える。有機相を分別し、水相を再び0.5Lの酢酸エチルで洗浄する。酸性の水相に1.5Lのジクロロメタンと0.5Lの酢酸エチルを添加する。6規定の水酸化ナトリウム溶液260mLで水相のpH値をpH 9.2に調整する。水相を分別し、有機相をそれぞれ1規定の炭酸水素ナトリウム水溶液1Lで3回洗浄する。硫酸ナトリウム上で有機相を乾燥させ、ろ過し、減圧下で溶媒を蒸発させる。406gの粗生成物が得られる。

この粗生成物を1.5Lの酢酸エチルに溶かす。50~55℃の温度で2.5Lのメチル-tert.-ブ

50

チルエーテルを添加する。混合物を45℃で接種し、周囲温度に冷ましながら16時間攪拌する。懸濁液を0~5℃で3.5時間攪拌し、沈殿物を吸引ろ過する。フィルターケークを再びメチル-tert.-ブチルエーテル/酢酸エチル(2:1)とメチル-tert.-ブチルエーテルで洗浄する。生成物を真空乾燥カップボードで50℃にて乾燥させる。式(I)の化合物の236gの結晶生成物がI型無水物として得られる。

#### 【0028】

##### 結晶化：

46.5gの上記結晶I型無水物を310mLの1-プロパノールに溶かし、ろ過清掃する。混合物を70℃に加熱し、620mLの脱塩水を加える。溶液を周囲温度に冷まし、0~10℃に冷却し、種晶を加える。結果の懸濁液を0~10℃で3時間攪拌する。これを吸引ろ過し、冷1-プロパノール/脱塩水(1:2)及び脱塩水で洗浄する。生成物を真空乾燥カップボード内で50℃にて乾燥させる。40.5gの式(I)の化合物の結晶生成物が一水和物として得られる。

1-プロパノール/脱塩水から直接結晶性一水和物として上記反応の粗生成物を結晶させることもできる。

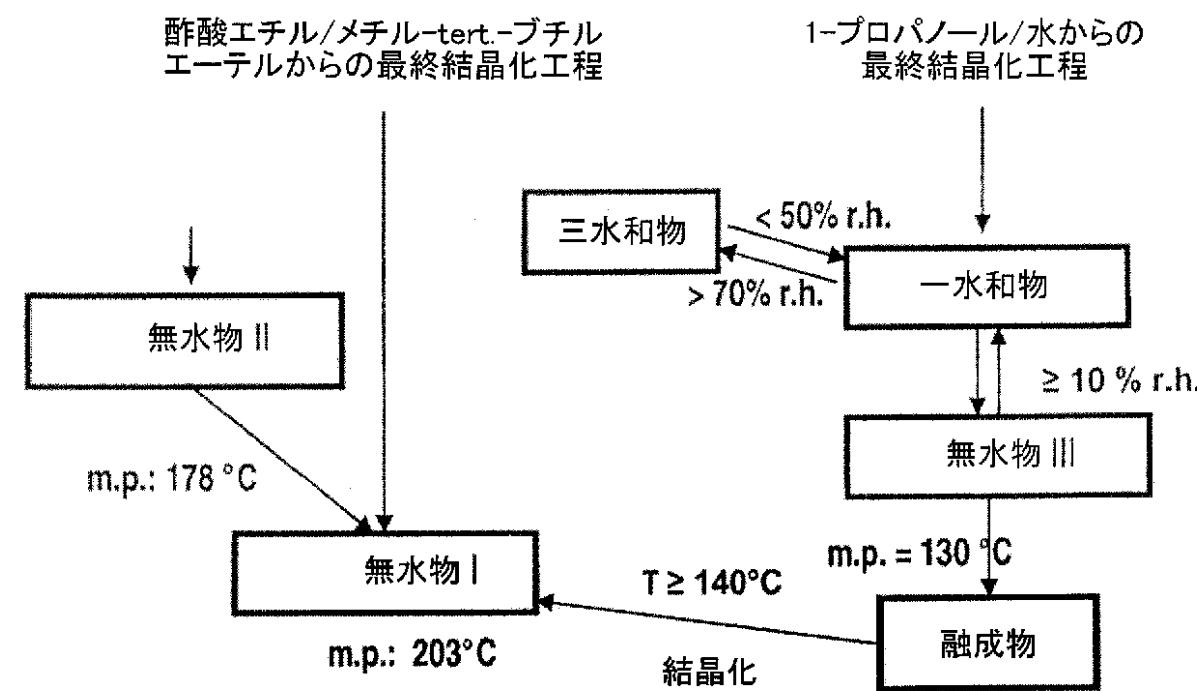
#### 【0029】

以下の方法に従い、式(I)の化合物の水和物及び無水物の調製を行うことができる。これら方法をダイアグラム2に示すが、その内容に本発明を限定することなく、本発明の例示と解釈すべきである。

##### 〔ダイアグラム2〕

##### 式(I)の化合物の多形性

#### 【0030】



#### 【0031】

本発明の水和物及び無水物は、DSC/TG(示差走査熱分析/熱重量分析)及びXRD(X-線粉末回折図)(表1~5、図1a~5a)で特徴づけられる。

すべてのXRD粉末回折図は、X-線粉末回折計(Bruker D8 Advance)を用いて技術上周知の方法で得た。以下の測定条件下で回折図を得た: CuK $\alpha$  照射( $\lambda=1.5418\text{ \AA}$ )、40kV、40mA。

Mettler Toledo社製装置(DSC 821及びTGA 851)を用いてDSC/TG測定を行った。使用した試料は、DSC測定では2~10mg、TG測定では10~30mgだった。加熱速度は10K/分であり、不活性雰囲気下で測定を行った(窒素フラッシング)。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 2 】

表 1 :

式(1)の化合物の一水和物の標準周囲条件下における  
X-線粉末反射とその強度(標準化)

2 $\Theta$ [°]	d <sub>hkl</sub> [Å]	強度 I/I <sub>o</sub> [%]
6. 07	14. 54	62
8. 06	10. 96	15
9. 11	9. 7	100
12. 23	7. 23	24
12. 93	6. 84	50
13. 81	6. 41	13
14. 29	6. 2	76
14. 94	5. 92	18
16. 29	5. 44	18
17. 01	5. 21	15
17. 8	4. 98	8
18. 29	4. 85	69
18. 6	4. 77	32
19. 71	4. 5	18
19. 94	4. 45	13
20. 43	4. 34	7
20. 76	4. 27	17
21. 8	4. 07	5
22. 64	3. 92	65
23. 21	3. 83	29
23. 67	3. 76	22
24. 38	3. 65	7
25. 4	3. 5	14
25. 98	3. 43	2
27. 01	3. 3	3
27. 78	3. 21	27
28. 49	3. 13	11
30. 41	2. 94	9

10

20

30

40

50

【 0 0 3 3 】

表 2 :

式(1)の化合物の三水和物の周囲温度及び90%r.h.における  
X-線粉末反射とその強度(標準化)

2 <sup>Θ</sup> [°]	d <sub>hkl</sub> [Å]	強度 I/I <sub>o</sub> [%]
5.93	14.89	39
6.45	13.68	34
8.69	10.17	100
9.45	9.35	26
11.43	7.74	85
12.5	7.08	8
13.06	6.77	32
13.89	6.37	7
14.57	6.08	19
15.38	5.76	9
16.18	5.47	7
17.04	5.2	25
17.34	5.11	10
18.07	4.91	37
18.59	4.77	21
18.85	4.71	16
19.81	4.48	5
20.52	4.32	15
21.18	4.19	57
22.06	4.03	5
22.96	3.87	15
23.46	3.79	51
24.79	3.59	21
25.74	3.46	7
27.23	3.27	6
28.04	3.18	7
28.8	3.1	15
29.52	3.02	7
29.88	2.99	7
30.58	2.92	5

10

20

30

40

50

【 0 0 3 4 】

表 3 :

式(1)の化合物の無水物Iの標準周囲条件下における  
X-線粉末反射とその強度(標準化)

$2\Theta$ [°]	$d_{hkl}$ [Å]	強度 $I/I_0$ [%]
5.48	16.11	22
6.47	13.65	51
7.88	11.21	31
8.93	9.89	100
9.5	9.31	5
10.74	8.23	22
11.06	7.99	5
13.06	6.78	19
13.81	6.41	9
14.95	5.92	4
15.86	5.58	14
16.71	5.3	10
16.94	5.23	17
18.27	4.85	5
18.65	4.75	20
19.14	4.63	9
20.12	4.41	29
21.32	4.16	5
21.81	4.07	4
22.57	3.94	11
23.44	3.79	4
23.78	3.74	7
24.66	3.61	3
25.28	3.52	7
25.55	3.48	4
27.21	3.27	8
28.03	3.18	2
29.35	3.04	3
30.04	2.97	3

10

20

30

40

50

【 0 0 3 5 】

表 4 :

式(I)の化合物の無水物IIの標準周囲条件下における  
X-線粉末反射とその強度(標準化)

$2\Theta$ [°]	$d_{hkl}$ [Å]	強度 $I/I_0$ [%]
4.76	18.55	50
6.64	13.3	100
7.92	11.15	1
9.03	9.79	3
9.51	9.29	39
11.29	7.83	1
12.39	7.14	37
13.41	6.6	2
14.31	6.18	16
17.1	5.18	1
17.58	5.04	1
18.72	4.74	3
19	4.67	7
19.23	4.61	17
20.04	4.43	5
20.39	4.35	2
21.15	4.2	4
21.57	4.12	2
22.18	4	1
23.07	3.85	4
23.54	3.78	1
24.2	3.67	3
24.65	3.61	1
25.37	3.51	2
26.28	3.39	1
26.74	3.33	1
27.01	3.3	2
27.95	3.19	1
28.13	3.17	1

10

20

30

40

50

## 【0036】

表5：

式(I)の化合物のIII型無水物の100における  
X-線粉末反射とその強度(標準化)

$2\Theta$ [°]	$d_{hkl}$ [Å]	強度 $I/I_0$ [%]
6.49	13.61	41
9.74	9.07	81
10.99	8.04	29
12.56	7.04	21
14.44	6.13	13
14.95	5.92	8
15.72	5.63	59
17.5	5.06	14
17.89	4.95	11
18.8	4.72	29
19.14	4.63	46
19.68	4.51	100
21.58	4.12	50
22.19	4	43
23.09	3.85	40
25.99	3.43	29
27.66	3.22	17
30.74	2.91	12

10

20

30

40

50

## 【0037】

本発明の式(I)の化合物の無水物I、無水物II及び一水和物は、それ単独又は本発明の他の活性物質と共に使用することができ、任意に、他の薬理学的に活性な物質と共に使用することもできる。

好適な製剤として、例えば錠剤、カプセル剤、座剤、溶液、特に注射(s.c., i.v., i.m.)及び注入用溶液、エリキシル剤、エマルジョン又は散剤が挙げられる。医薬的に活性な化合物の比率は、全体として該組成物の0.01~90wt.-%、好ましくは0.1~50wt.-%の範囲、すなわち、以下に指定する薬用量範囲を達成するのに十分な量でなければならない。必要な場合、指定した用量を1日に数回与えてもよい。

例えば、活性物質を既知の賦形剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはラクトースのような不活性な希釗剤、トウモロコシデンプン若しくはアルギニン酸のような崩壊剤、デンプン若しくはゼラチンのような結合剤、ステアリン酸マグネシウム若しくはタルクのような潤沢剤及び/又はカルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、若しくはポリ酢酸ビニルのような遅延放出用薬剤と混合することによって好適な錠剤が得られる。錠剤は数層を含んでもよい。

## 【0038】

錠剤と同様に製造したコアを錠剤コーティングに常用される物質、例えばコリドン若しくはシェラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタン又は糖でコーティングすることによって、コーティング錠を調製することができる。遅延放出を達成するため又は不適合性を阻止するため、コアがいくつかの層から成っていてもよい。同様に、錠剤コーティングがいくつかの層から成り、おそらく錠剤について上述した賦形剤を用いて遅延放出を達成することができる。

本発明の活性物質又はその組合せを含有するシロップ剤又はエリキシル剤は、さらに甘味料、例えばサッカリン、シクラメート、グリセロール若しくは糖及び風味増強剤、例えばバニリン若しくはオレンジエキスのような香料を含んでよい。該シロップ剤又はエリキシル剤は、懸濁アジュバント又は増粘剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、潤滑剤、例えば脂肪アルコールヒエチレンオキシドの縮合生成物、又は保存剤、例えばp-ヒドロキシベンゾエートを含んでもよい。

注射及び注入用溶液は、常法で、例えば、等張剤、p-ヒドロキシルベンゾエートのような保存剤、又はエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩のような安定剤の添加により、任意に、乳化剤及び/又は分散剤を用いて、さらに希釈剤として水を使用する場合、例えば、溶媒和剤若しくは溶解助剤として任意に有機溶媒を用いて調製され、注射バイアル若しくはアンプル又は注入ボトルに移される。

1種以上の活性物質又は活性物質の組合せを含有するカプセル剤は、例えば、活性物質をラクトース又はソルビトールのような不活性な担体と混合し、これをゼラチンカプセルに詰めることによって調製される。

好適な座剤は、例えば、この目的のために提供される担体、例えば中性脂肪又はポリエチレングリコール又はその誘導体と混合することによって調製される。

使用しうる賦形剤として、例えば、水、医薬的に許容しうる有機溶媒、例えばパラフィン(例えば石油留分)、植物油(例えば落花生油若しくはゴマ油)、単官能性若しくは多官能性アルコール(例えばエタノール若しくはグリセロール)、天然鉱物粉(例えばカオリーン、クレー、タルク、チョーク)、合成鉱物粉(例えば高分散ケイ酸及びケイ酸塩)、糖(例えばショ糖、ラクトース及びグルコース)、乳化剤(例えばリグニン、亜硫酸パルプ廃液、メチルセルロース、デンプン及びポリビニルピロリドン)及び潤滑剤(例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム)が挙げられる。

#### 【0039】

製剤は、常法で投与され、好ましくは経口、又は注射若しくは経皮投与される。経口投与では、錠剤は当然上記担体とは別に、デンプン、好ましくはジャガイモデンプン、ゼラチン等の種々の添加剤と共にクエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム及びリン酸二カルシウムデンプンのような添加剤を含んでよい。さらに、錠剤化プロセスと同時にステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルク等の潤滑剤を使用しうる。水性懸濁液の場合、上記賦形剤に加え、活性物質を種々の風味増強剤又は着色剤と併用してよい。

非経口用では、活性物質と適宜の液状担体の溶液を使用しうる。

静脈内用途の薬用量は、1~1000mg/時間、好ましくは5~500mg/時間である。

しかしながら、体重、投与経路、該薬物に対する個体の反応、その製剤の性質及び薬物を投与する時間又は間隔によっては、指定量から外れる必要があることもある。従って、場合によっては、上で与えた最小用量未満の使用で十分なこともあります、他の場合、上限を超えないなければならないこともある。大量に投与する場合、1日にわたっていくつかの小量に分割することが賢明だろう。

#### 【0040】

以下の製剤例は、本発明の範囲を限定せずに本発明を例証する。

##### 〔医薬製剤の例〕

A ) 錠剤	1錠当たり
活性物質	100mg
ラクトース	140mg
トウモロコシデンプン	240mg
ポリビニルピロリドン	15mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg
	500mg

微細に粉碎した活性物質、ラクトース及びいくらかのトウモロコシデンプンと一緒に混合する。混合物を篩ってからポリビニルピロリドン水溶液で湿らせ、混練し、ウェット-顆粒化して乾燥させる。これら顆粒、残りのトウモロコシデンプン及びステアリン酸マグ

10

20

30

40

40

50

ネシウムを篩って一緒に混合する。混合物を圧縮して適切な形状と大きさの錠剤を製造する。

【0041】

B ) 錠剤	1錠当たり	
活性物質	80mg	
ラクトース	55mg	
トウモロコシデンプン	190mg	
微結晶性セルロース	35mg	
ポリビニルピロリドン	15mg	
ナトリウム-カルボキシメチルデンプン	23mg	
ステアリン酸マグネシウム	2mg	
	400mg	10

微細に粉碎した活性物質、いくらかのトウモロコシデンプン、ラクトース、微結晶性セルロース及びポリビニルピロリドンと一緒に混合し、混合物を篩い、残りのデンプンと水で仕上げて顆粒を形成し、乾燥させて篩う。カルボキシメチルナトリウムデンプン及びステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、混合物を圧縮して適切な大きさの錠剤を形成する。

【0042】

C ) アンプル溶液		
活性物質	50mg	20
塩化ナトリウム	50mg	
注射用水	5ml	

活性物質をそれ自体のpH又は任意にpH 3.5~6.5で水に溶かし、塩化ナトリウムを加えて該溶液を等張にする。結果溶液をろ過して熱源を除去し、ろ液を無菌条件下でアンプルに移してから滅菌及び加熱封止する。アンプルは5mg、25mg及び50mgの活性物質を含む。

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1a】式(I)の化合物の一水和物のDSC/TGダイアグラムを示す。

【図1b】式(I)の化合物の一水和物のX-線粉末回折を示す。

【図2a】式(I)の化合物の三水和物のX-線粉末回折を示す。

30

【図3a】式(I)の化合物のI型無水物のDSC/TGダイアグラムを示す。

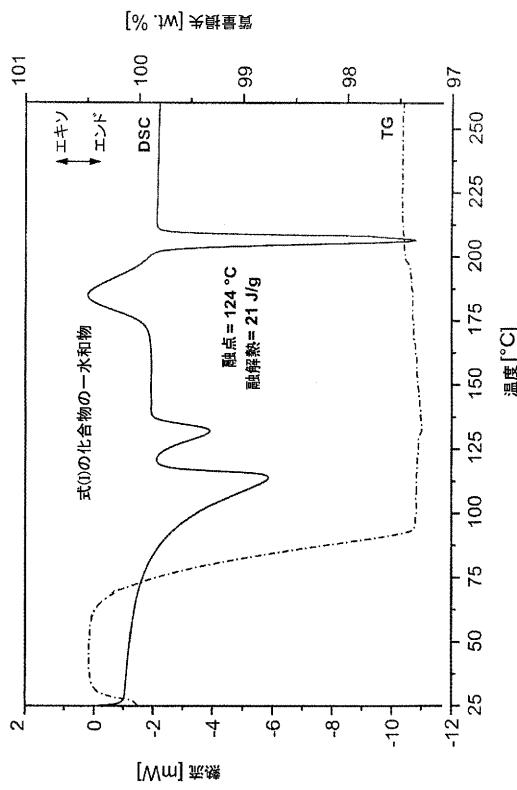
【図3b】式(I)の化合物のI型無水物のX-線粉末回折を示す。

【図4a】式(I)の化合物のII型無水物のDSC/TGダイアグラムを示す。

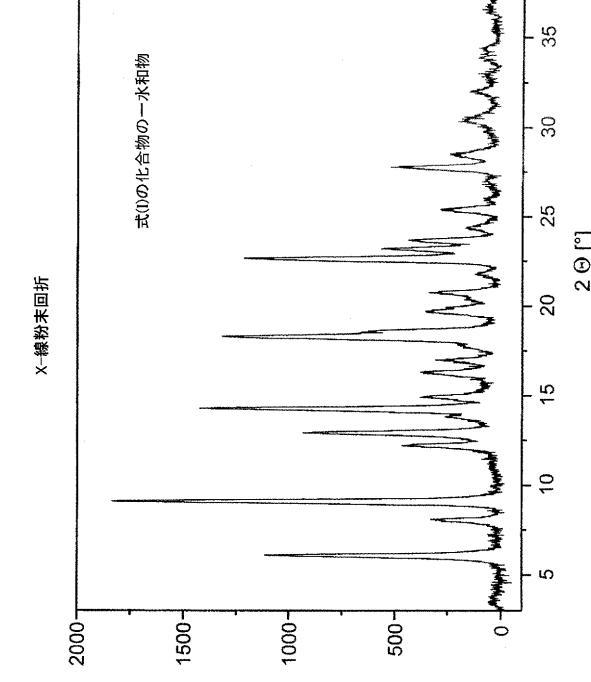
【図4b】式(I)の化合物のII型無水物のX-線粉末回折を示す。

【図5a】式(I)の化合物のIII型無水物のX-線粉末回折を示す。

【図 1 a】

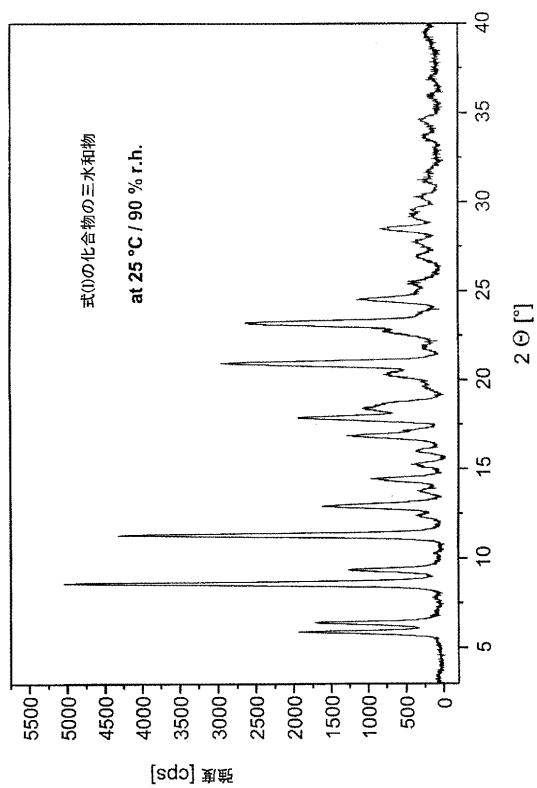
Figure 1a  
DSC/TG図

【図 1 b】

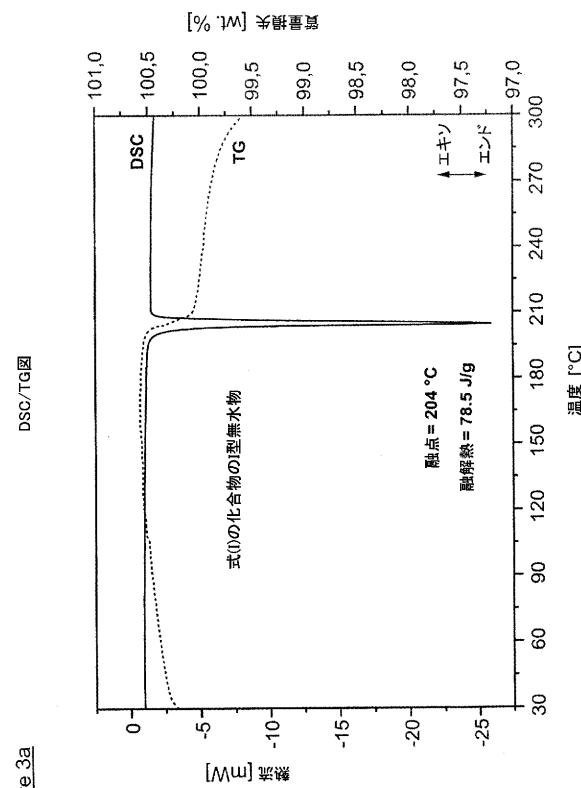


【図 2 a】

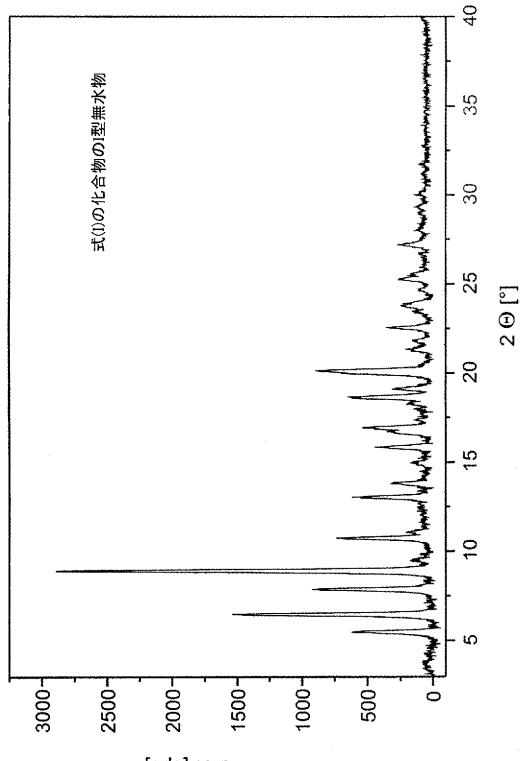
X-線粉末回折



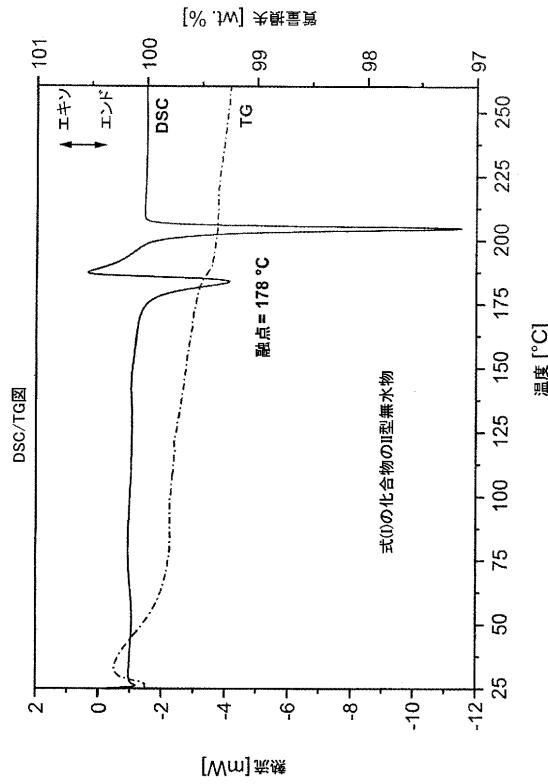
【図 3 a】

Figure 3a  
DSC/TG図

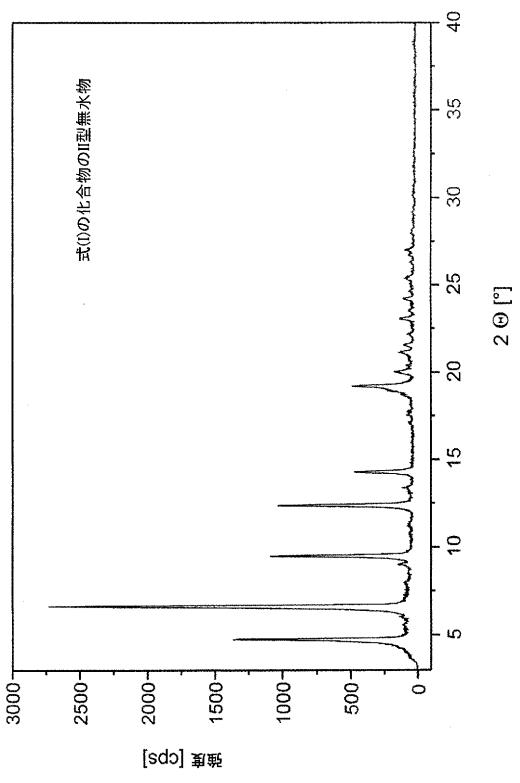
【図 3 b】

Figure 3b  
X-線粉末回折

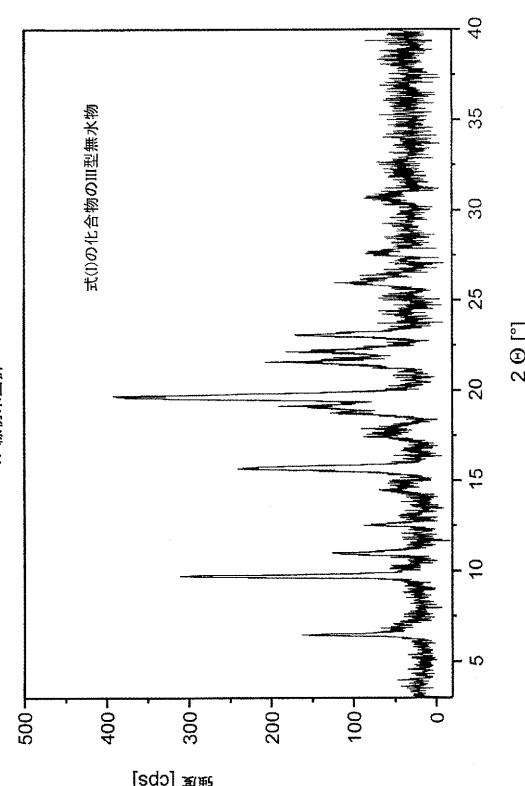
【図 4 a】



【図 4 b】

Figure 4b  
X-線粉末回折

【図 5 a】

Figure 5a  
X-線粉末回折

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internal Application No PCT/EP2005/008736
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D475/00 C07D211/58 A61P35/00 A61K31/519		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/020722 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HOFFMANN, MATTHIAS; GRAUERT, MATTHIAS;) 13 March 2003 (2003-03-13) cited in the application claims 1-4; example 324	1-19
A	WO 01/19825 A (WARNER-LAMBERT COMPANY; DENNY, WILLIAMS, ALEXANDER; DOBRUSIN, ELLEN, M) 22 March 2001 (2001-03-22) the whole document	1-19
P, A	WO 2004/076454 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG; HOFFMANN, MATTHIAS; GRAUERT,) 10 September 2004 (2004-09-10) example 46	1-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document not published on or after the International filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the International search  23 November 2005	Date of mailing of the International search report  30/11/2005	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Grassi, D	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/008736

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03020722	A 13-03-2003	CA 2458699 A1 CN 1551881 A EP 1427730 A1 HR 20040213 A2 HU 0401293 A2 JP 2005501904 T MX PA04002067 A NZ 531928 A ZA 200401365 A		13-03-2003 01-12-2004 16-06-2004 28-02-2005 28-10-2004 20-01-2005 07-06-2004 28-10-2005 27-05-2005
WO 0119825	A 22-03-2001	AU 777468 B2 AU 5629500 A BG 106594 A BR 0013952 A CA 2393896 A1 CN 1373763 A CZ 20020846 A3 EA 5287 B1 EE 200200140 A EP 1409487 A1 HU 0202713 A2 JP 2003509425 T MA 26819 A1 MX PA02001108 A NO 20021239 A NZ 516872 A PL 353269 A1 SK 3542002 A3 ZA 200200896 A		21-10-2004 17-04-2001 29-12-2002 14-05-2002 22-03-2001 09-10-2002 12-02-2003 30-12-2004 15-04-2003 21-04-2004 28-12-2002 11-03-2003 20-12-2004 20-08-2002 13-03-2002 31-10-2003 03-11-2003 01-04-2003 30-04-2003
WO 2004076454	A 10-09-2004	AU 2003215591 A1 CA 2517020 A1		17-09-2004 10-09-2004

**INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2005/008736

<b>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> C07D475/00 C07D211/58 A61P35/00 A61K31/519		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchiert Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/020722 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HOFFMANN, MATTHIAS; GRAUERT, MATTHIAS;) 13. März 2003 (2003-03-13) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-4; Beispiel 324	1-19
A	WO 01/19825 A (WARNER-LAMBERT COMPANY; DENNY, WILLIAMS, ALEXANDER; DOBRUSIN, ELLEN, M) 22. März 2001 (2001-03-22) das ganze Dokument	1-19
P, A	WO 2004/076454 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG; HOFFMANN, MATTHIAS; GRAUERT,) 10. September 2004 (2004-09-10) Beispiel 46	1-19
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Rechenergebnis genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgetragen)</p> <p>'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>'P' Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist</p> <p>*&amp; Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche <b>23. November 2005</b>		Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts <b>30/11/2005</b>
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter <b>Grassi, D</b>

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP2005/008736

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03020722 A	13-03-2003	CA 2458699 A1 CN 1551881 A EP 1427730 A1 HR 20040213 A2 HU 0401293 A2 JP 2005501904 T MX PA04002067 A NZ 531928 A ZA 200401365 A	13-03-2003 01-12-2004 16-06-2004 28-02-2005 28-10-2004 20-01-2005 07-06-2004 28-10-2005 27-05-2005
WO 0119825 A	22-03-2001	AU 777468 B2 AU 5629500 A BG 106594 A BR 0013952 A CA 2393896 A1 CN 1373763 A CZ 20020846 A3 EA 5287 B1 EE 200200140 A EP 1409487 A1 HU 0202713 A2 JP 2003509425 T MA 26819 A1 MX PA02001108 A NO 20021239 A NZ 516872 A PL 353269 A1 SK 3542002 A3 ZA 200200896 A	21-10-2004 17-04-2001 29-12-2002 14-05-2002 22-03-2001 09-10-2002 12-02-2003 30-12-2004 15-04-2003 21-04-2004 28-12-2002 11-03-2003 20-12-2004 20-08-2002 13-03-2002 31-10-2003 03-11-2003 01-04-2003 30-04-2003
WO 2004076454 A	10-09-2004	AU 2003215591 A1 CA 2517020 A1	17-09-2004 10-09-2004

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,L  
S,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,  
,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72) 発明者 リンツ ギュンター

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ エッセンヴェーク 6

(72) 発明者 シーゲル ペーター

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ クリングネッカー 7

(72) 発明者 クレーマー ゲルト エフ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 3 6 エーベルハルツェル アウエンヴェーク 3 8 アー

(72) 発明者 ラール ヴェルナー

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ ベートーヴェンシュトラーセ 3 3

(72) 発明者 ヘルター ロルフ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ ゲオルク シンバイン シュトラーセ 6 2

(72) 発明者 ホフマン マティアス

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 1 ミッテルビベラッハ ゾーネンヴェーク 1 7

(72) 発明者 シュミット ロルフ

ドイツ連邦共和国 8 8 4 8 7 バルトリンゲン タールシュトラーセ 3 7

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB09 MA01 MA04 MA17 MA35 MA52

MA56 MA60 MA66 NA14 ZB07 ZB11 ZB26 ZC20

(54) 【発明の名称】 4 - [ ( 7 R ) - 8 - シクロペンチル - 7 - エチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 4 - 6 - オキソ - 2 - ピペリジニル ] アミノ ] - 3 - メトキシ - N - ( 1 - メチル - 4 - ピペリジニル ) ベンズアミドの水和物及び多形、その製造方法、並びにその薬物としての使用