(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2007-505879
(P2007-505879A)
(43)公表日　平成19年3月15日(2007.3.15)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 239/42	(2006.01)	C07D 239/42	CSPZ	4C086
A61K 31/505	(2006.01)	A61K 31/505		
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	111	
A61P 3/06	(2006.01)	A61P 3/06		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 18 頁）

(21)出願番号　特願2006-526703 (P2006-526703)
(86)(22)出願日　平成16年9月17日 (2004.9.17)
(85)翻訳文提出日　平成18年4月18日 (2006.4.18)
(86)国際出願番号　PCT/GB2004/004133
(87)国際公開番号　WO2005/028450
(87)国際公開日　平成17年3月31日 (2005.3.31)
(31)優先権主張番号　0321827.8
(32)優先日　平成15年9月18日 (2003.9.18)
(33)優先権主張国　英国 (GB)

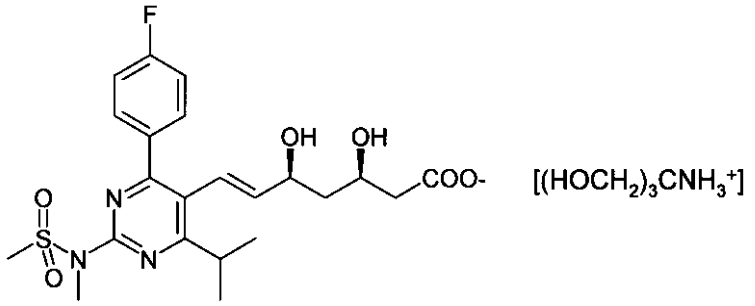
(71)出願人　300022113
アストラゼネカ・ユーケイ・リミテッド
ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ　ＵＫ　Ｌｉｍｉｔｅｄ
イギリス国　ロンドン　ダブリュー１ケイ　１エルエヌ　スタンホープ　ゲート　１５
１５　Ｓｔａｎｈｏｐｅ　Ｇａｔｅ，　Ｌｏｎｄｏｎ　Ｗ１Ｋ　１ＬＮ，　Ｕｎｉｔｅｄ　Ｋｉｎｇｄｏｍ
(74)代理人　100089705
弁理士　社本　一夫
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎

最終頁に続く

(54)【発明の名称】既知の抗高脂血症剤の多形体

(57)【要約】
本発明は、（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸のトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩（１）の２つの新たな多形体、それらの製造方法および、とりわけ、高コレステロール血症、高リポタンパク血症およびアテローム性動脈硬化症の処置において有用な医薬の製造におけるそれらの使用に関する。

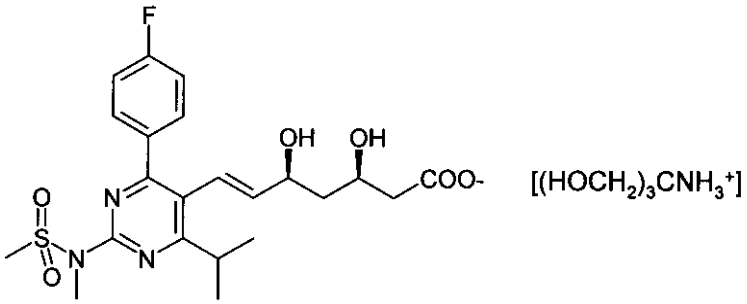
【特許請求の範囲】
【請求項１】
２θ＝３．２、６．３、９．５および１１．０に明確なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する、式（Ｉ）：
【化１】



(I)

の（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸のトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩の化合物の結晶形。
【請求項２】
２θ＝３．２、６．３、９．５、１１．０、１２．０、１２．４、１３．９および２１．５に明確なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する、請求項１に記載の結晶形。
【請求項３】
２θ＝３．２、６．３、９．５、１１．０、１２．０、１２．４、１３．９、１５．８、２１．５、２２．７、２３．６および２４．９に明確なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する、請求項１に記載の結晶形。
【請求項４】
２θ＝６．９および１３．１に明確なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸のトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩の化合物の結晶形。
【請求項５】
２θ＝６．９、１３．１、１４．９および２０．６に明確なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する、請求項４に記載の結晶形。
【請求項６】
２θ＝６．９、８．５、９．０、１３．１、１４．９、１７．２、１８．２、１８．６、１９．０、１９．４、２０．６および２５．４に明確なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する、請求項４に記載の結晶形。
【請求項７】
医薬として許容な担体と共に、請求項１～６のいずれか１項に記載の結晶形を含む医薬組成物。
【請求項８】
医薬として許容な担体と共に請求項１または４のいずれか１項に記載の結晶形を混合することを含む、請求項５に記載の医薬組成物の製造方法。
【請求項９】
医薬の製造における、請求項１または４に記載の結晶形の使用。
【請求項１０】
有効量の請求項１または４に記載の結晶形を温血哺乳類に投与することを含む、ＨＭＧ

ＣｏＡリダクターゼの阻害が有益である疾患状態の処置方法。
【請求項１１】
ａ）周囲温度以下の温度で有機溶媒中にアモルフォスのトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩（１）のサンプルをスラリー化すること；
ｂ）得られた混合物を濾過すること；および
ｃ）必要であれば得られた生成物を乾燥すること
により結晶を形成することを含む、請求項１または４に記載の結晶形の製造方法。
【請求項１２】
有機溶媒がアセトニトリル、酢酸エチルまたはＭＴＢＥ（メチル－ブチルエーテル）である、フォーム２の製造についての請求項９に記載の方法。
【請求項１３】
有機溶媒がイソプロピルエーテルである、フォーム３の製造についての請求項９に記載の結晶形の製造方法。
【請求項１４】
温度が約０℃である、請求項９～１１のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【発明の開示】
【０００１】
この発明は、とりわけ、高コレステロール血症、高リポタンパク血症およびアテローム性動脈硬化症の処置において有用な医薬の製造のために有用である、（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸トリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩（１）（以下に図示）の新たな多形体に関する。
【０００２】
【化１】



1

【０００３】
（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸（以下、化合物（２）と称する）のナトリウム塩およびカルシウム塩は、ヨーロッパ特許０５２１４７１に開示されている。この特許はまた、当該ナトリウム塩を経由しての当該カルシウム塩の合成方法も記載する。
【０００４】
我々の国際特許出願ＷＯ００／４２０２４は、（２）のカルシウム塩の結晶形およびその作成方法を開示する。
我々の国際特許出願ＷＯ０１／６０８０４は、（２）の別の結晶性塩を開示する。これらの塩の１つがトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩（１）である。この出願において、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩の形成について例示されている方法は、アセトニトリルおよび水中の（２）のメチルアミン塩の溶液を酸性化、有機層の分離および乾燥後のトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンの周囲温度での添加

、周囲温度での結晶生成物の回収、およびその後の減圧下３０℃での結晶の乾燥、である。この方法によれば、２θ＝７．９、８．５、１０．２、１６．７、１８．４、１９．３、１９．８、２０．２、２１．５および２４．９°にピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する塩（１）の単一の多形体の針状結晶が得られる。

【０００５】

我々は、本明細書でフォーム２および３と呼ぶ、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩（１）の２つのさらなる結晶多形体を発見した。当該多形体は、異なる溶解度、および／または安定性、および／またはバイオアベイラビリティー、および／または異なる不純物のプロフィール（例えば製造および／または単離の工程により生じる少量の不純物）、および／または扱い、微粉化および／または錠剤への成形が容易である結晶形を有しうる。

【０００６】

本発明の１つの側面によれば、２θ＝３．２、６．３、９．５および１１．０にピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する、（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸のトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩の結晶が提供される。この結晶形を以後フォーム２と称する。

【０００７】

本発明の別の側面によれば、２θ＝３．２、６．３、９．５、１１．０、１２．０、１２．４、１３．９および２１．５にピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有するフォーム２が提供される。

【０００８】

本発明の別の側面によれば、２θ＝３．２、６．３、９．５、１１．０、１２．０、１２．４、１３．９、１５．８、２１．５、２２．７、２３．６および２４．９にピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有するフォーム２が提供される。

【０００９】

本発明の別の側面によれば、図１に示すものと実質的に同様の粉末Ｘ線回折パターンを有するフォーム２が提供される。

フォーム２については既述の、フォーム３については後述の本発明の側面において列記した２θ（２－シータ）値は、それらが必ずしも最も強いピークを代表するものではないが、それらがもっとも明確に１つのフォームを別のものと区別するとの理由で選抜されることは了解されるであろう。

【００１０】

本発明のこの側面のフォーム２多形塩は以下の方法により製造されうる：アモルフォスのトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩（１）のサンプル（これは、塩（１）の水溶液を凍結乾燥することにより調製されうる）を好適な有機溶媒中、周囲温度以下の温度でスラリー化し、得られた混合物を濾過し、必要に応じて得られた生成物を乾燥する。

【００１１】

好適な有機溶媒は当業者により実験的に決定されうる。便宜的には、有機溶媒はアセトニトリル、酢酸エチルまたはＭＴＢＥ（メチルｔ－ブチルエーテル）である。

便宜的には、長期間、例えば２４時間、混合物をスラリー化する。便宜的には、混合物を周囲温度以下の温度、例えば約０℃～１０℃（約０℃～５℃など）、好ましくは約０℃でスラリー化する。

【００１２】

便宜的には、多形体の変換のリスクを避けるために好ましくは周囲温度以上の温度の使用を避けて、減圧下での長時間の濾過により生成物を乾燥する。

フォーム２は、例えば、低温での好適な有機溶媒の溶液からの結晶化などの代替の方法により製造されうる。

【００１３】
本発明のさらなる側面によれば、２θ＝６．９および１３．１にピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する、（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸のトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩の結晶が提供される。この結晶形を以後フォーム３と称する。
【００１４】
本発明のさらなる側面によれば、２θ＝６．９、１３．１、１４．９および２０．６にピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有するフォーム３が提供される。
本発明のさらなる側面によれば、２θ＝６．９、８．５、９．０、１３．１、１４．９、１７．２、１８．２、１８．６、１９．０、１９．４、２０．６および２５．４にピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有するフォーム３が提供される。
【００１５】
本発明の別の側面によれば、図２に示すものと実質的に同様の粉末Ｘ線回折パターンを有するフォーム３が提供される。
本発明の上記側面のフォーム３多形塩は以下の方法により製造されうる：アモルフォスのトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩（１）のサンプル（これは、塩（１）の水溶液を凍結乾燥することにより調製されうる）をイソプロパノール中、周囲温度以下の温度でスラリー化し、得られた混合物を濾過し、得られた生成物を乾燥する。
【００１６】
便宜的には、長期間、例えば２４時間、混合物をスラリー化する。便宜的には、混合物を周囲温度以下の温度、例えば約０℃～１０℃（約０℃～５℃など）、好ましくは約０℃でスラリー化する。
【００１７】
便宜的には、多形体の変換のリスクを避けるために好ましくは周囲温度以上の温度の使用を避けて、減圧下での長時間の濾過により生成物を乾燥する。
フォーム３のサンプルの熱重量分析により、当該多形体が溶媒和しており、それは製造方法に起因し水および／またはイソプロパノールであろうことが示される。
【００１８】
フォーム２およびフォーム３はまた、当該技術分野において既知の任意の好適な方法により特徴づけられうる。
粉末Ｘ線回折スペクトルは、Ｓｉｅｍａｎｓシリコン単結晶（ＳＳＣ）ウエハマウント上に結晶形のサンプルを設置し、顕微鏡のスライドを用いてサンプルを広げて薄層にすることにより決定した。サンプルは毎分３０回転させ（計数統計の改善のため）、１．５４０６オングストロームの波長を有し、４０ｋＶおよび４０ｍＡで操作して銅ロング－ファイン焦点管により生じたＸ線を照射した。並行Ｘ線源を、Ｖ２０（路長２０ｍｍ）にセットされた自動可変発散スリットを通過させ、反射した照射線を２ｍｍ散乱防止スリットおよび０．２ｍｍ検出スリットに向けた。サンプルを、シーター－シータの様式で２度から４０度の２－シータの範囲にかけて０．０２度の２θの増加ごとに４秒露光させた（連続スキャンモード）。実行時間は２時間６分４０秒であった。機器は検出器としてシンチレーションカウンターを装備していた。制御とデータの取り込みは、Ｄｉｆｆｒａｃ　ＡＴ（Ｓｏｃａｂｉｍ）ソフトウエアを実行するＤＥＣｐｃ　ＬＰｖ　４３３ｓｘパーソナルコンピューターによった。
【００１９】
粉末Ｘ線結晶回折パターンの２－シータ値は、ある機器と別の機器、またはあるサンプルと別のサンプルでわずかに変化しうるので、引用した値は絶対的であると解釈されるべきではないことは理解されるであろう。ピークの相対強度は試験におけるサンプルの向きにより変化しうるので、本明細書に含まれるＸＲＤトレースの強度は例示であり、絶対的比較のために使用されることを意図しない。
【００２０】

本発明により得られるフォーム２および３は、（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸のトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩のその他の結晶および非結晶形態を実質的に含まない。用語「その他の結晶および非結晶形態を実質的に含まない」は、目的の結晶形（フォーム２およびフォーム３）が５０％未満、好ましくは１０％未満、より好ましくは５％未満の（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸のトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩のその他の形態を含むことを意味すると了解される。

【００２１】

本発明の化合物の利用は、ＥＰ－５２１４７１Ａに記載されたものを含む、標準的試験および臨床研究により示されうる。

本発明のさらなる特徴によれば、ＨＭＧ　ＣｏＡリダクターゼの阻害が有益である疾患状態の処置方法であって、有効量のフォーム２またはフォーム３を温血哺乳類に投与することを含む前記方法が提供される。本発明は、疾患状態における使用のための医薬の製造におけるフォーム２またはフォーム３の使用にも関連する。

【００２２】

本発明の化合物は、ＨＭＧ　ＣｏＡリダクターゼが関連する疾患の処置において必要な際に、慣用の医薬組成物の形態で、温血動物、特にヒトに投与されうる。したがって、本発明の別の側面において、医薬として許容な担体を混合されたフォーム２またはフォーム３を含む医薬組成物が提供される。

【００２３】

当該組成物は、例えば、経口、局所、非経口、口腔内、経鼻、経膣もしくは直腸内投与、または吸入により、処置が望まれる疾患状態のために、標準的な様式で投与されうる。この目的のために、フォーム２またはフォーム３は、例えば、錠剤、カプセル、水性または油性溶液、懸濁液、エマルジョン、クリーム、軟膏、ジェル、鼻腔用スプレー、座薬、吸入用微粉末またはエアロゾル、および非経口的使用（静脈内、筋肉内または注入）のための、無菌の水性または油性溶液または懸濁液または無菌のエマルジョンなどの形態に、当該技術分野において既知の手段により製剤されうる。好ましい投与経路は経口である。フォーム２またはフォーム３は、例えばＥＰ５２１４７１Ａに記載された範囲の日用量でヒトに投与されるであろう。日用量は、必要に応じて分割されてもよく、当該技術分野で知られた原則に沿って、与えられる当該フォームの正確な量および投与経路は、処置される患者の体重、年齢および性別、および処置される具体的な疾患の状態に依存する。

【００２４】

本発明のさらなる特徴によれば、医薬として許容な担体とともにフォーム２またはフォーム３を混合することを含む、活性成分としてフォーム２またはフォーム３を含む医薬組成物の製造方法を提供する。

【００２５】

フォーム２およびフォーム３は（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸の代替の塩、例えばナトリウム塩またはカルシウム塩に変換されうるものであり、代替の塩はその後、例えばフォーム２およびフォーム３について本明細書で既に記載したように、医薬組成物として、ＨＭＧ　ＣｏＡリダクターゼが関係する疾患の処置のために使用されうる。

【００２６】

したがって、本発明のさらなる側面によれば、（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸カルシウム塩の製造における中間体としてのフォーム２またはフォーム３の使用が提供される。

【００２７】
フォーム２またはフォーム３などの結晶性塩の単離は、必要であれば再結晶による精製により可能となる。これは、例えば、代替の非結晶性塩が必要な場合に有利となりうる。したがって、結晶性塩の形態は、非結晶性塩の形態、または再結晶による精製が容易ではないような特性の結晶性塩の形態の製造における製造の補助として使用されうる。特に、（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸のカルシウム塩は、特定の条件下で結晶化しない限りは、一般にアモルフォスであることが知られている。

【００２８】
本発明のさらなる側面において、（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸カルシウム塩の製造における製造の補助としてのフォーム２またはフォーム３の使用が提供される。

【００２９】
限定はされないが、本発明を以下の実施例によりさらに説明する。

実施例１

アモルフォスのトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩（１）（１ｇ）（当該塩の水溶液をフリーズドライすることにより調製；当該塩はＷＯ０１／６０８０４に記載された方法に従って調製されうる）をアセトニトリル（１０ｍＬ）に０℃で加え、０℃で２４時間攪拌した。スラリーを減圧下で乾燥するまで濾過して、フォーム２のトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩（１）を得た。

【００３０】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ｄ６－ＤＭＳＯ）δ：１．２２（ｄｄ，６Ｈ），１．３６（ｍ，１Ｈ），１．５２（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｓ，６Ｈ），３．４５（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｓ，３Ｈ），３．７６（ｍ，１Ｈ），４．２１（ｑ，１Ｈ），５．５４（ｄｄ，１Ｈ），６．５１（ｄｄ，１Ｈ），７．２８（ｔ，２Ｈ），７．７２（ｍ，２Ｈ）。

【００３１】
実施例２

アモルフォスのトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩（１）（１ｇ）（当該塩の水溶液をフリーズドライすることにより調製）を酢酸エチル（１０ｍＬ）に０℃で加え、０℃で２４時間攪拌した。スラリーを減圧下で乾燥するまで濾過して、フォーム２のトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩（１）を得た。

【００３２】
実施例３

アモルフォスのトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩（１）（１ｇ）（当該塩の水溶液をフリーズドライすることにより調製）をＭＴＢＥ（１０ｍＬ）に０℃で加え、０℃で２４時間攪拌した。スラリーを減圧下で乾燥するまで濾過して、フォーム２のトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩（１）を得た。

【００３３】
実施例４

アモルフォスのトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩（１）（１ｇ）（当該塩の水溶液をフリーズドライすることにより調製）をイソプロピルアルコール（１０ｍＬ）に０℃で加え、０℃で２４時間攪拌した。スラリーを減圧下で乾燥するまで濾過して、フォーム３のトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩（１）を得た。

【００３４】
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ｄ６－ＤＭＳＯ）δ：１．０４（ｄ，イソプロピルアルコール由来），１．２２（ｄｄ，６Ｈ），１．３６（ｍ，１Ｈ），１．５２（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｓ，６Ｈ），３．４５（ｓ，３Ｈ），３．

５５（ｓ，３Ｈ），３．７６（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｍ，イソプロピルアルコール由来），４．２１（ｑ，１Ｈ），５．５４（ｄｄ，１Ｈ），６．５１（ｄｄ，１Ｈ），７．２８（ｔ，２Ｈ），７．７２（ｍ，２Ｈ）。

【００３５】

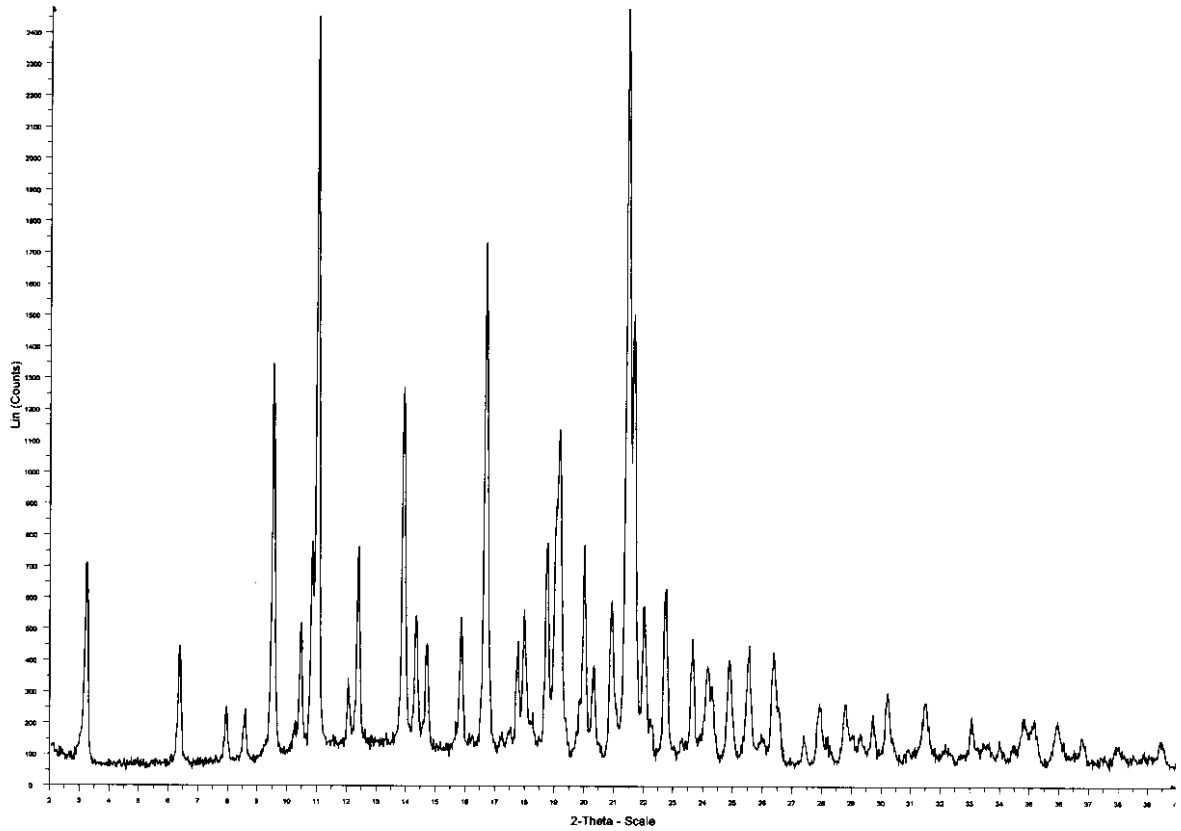
サンプルの同定は^{1}Ｈ－ＮＭＲで確認した。^{1}Ｈ－ＮＭＲは、４００ＭＨｚの磁場強度で操作するＢｒｕｋｅｒ　ＤＰＸ４００を使用して、溶媒としてｄ６－ジメチルスルホキシドを使用して分析した。ケミカルシフトは、テトラメチルシランに対する百万分率で測定した。ピークの多重度は以下のように表現する：ｓ＝シングレット、ｄ＝ダブレット、ｑ＝カルテット、ｔ＝トリプレット、ｍ＝マルチプレット。

【００３６】

図１．（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸のトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩、フォーム２

【００３７】

【化２】



【００３８】

【表１】

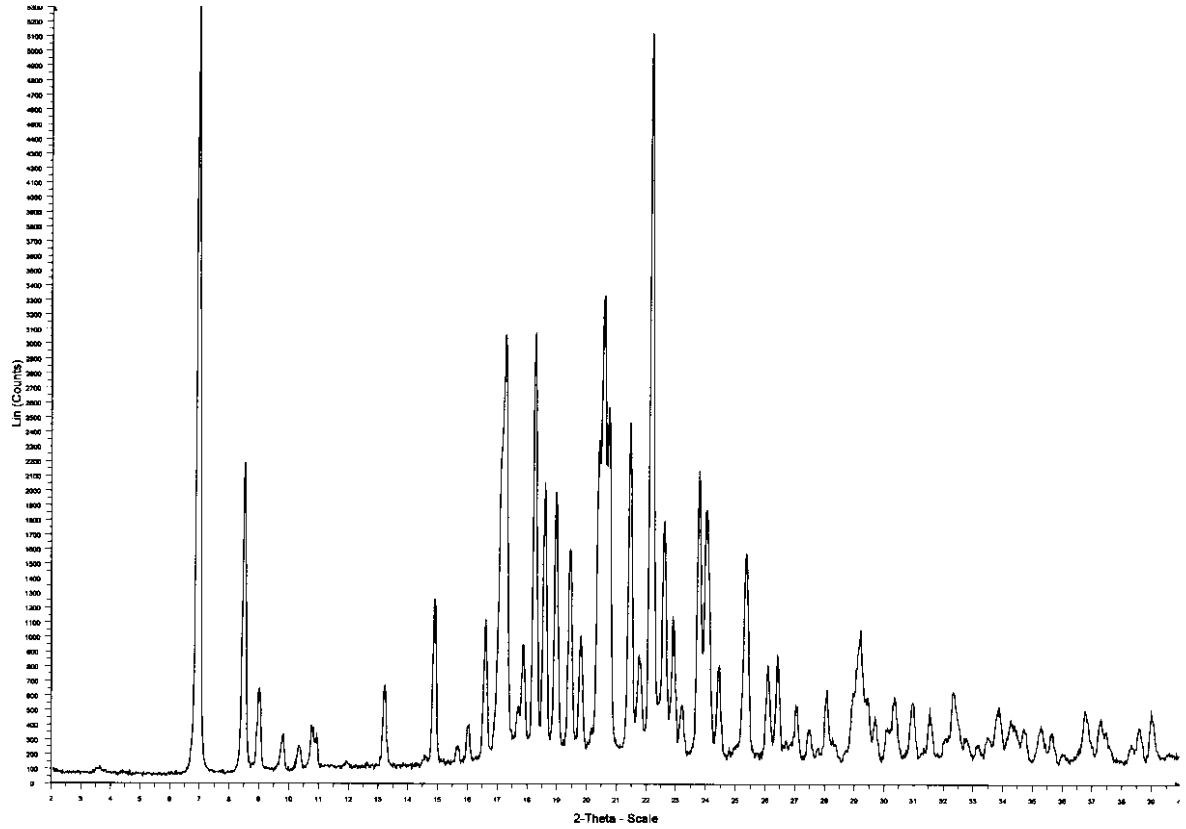
2-シータ	d-スペーシング	相対強度
3.2	27.8	29
6.3	14.0	18
9.5	9.3	54
11.0	8.0	99
12.0	7.4	14
12.4	7.2	31
13.9	6.4	51
15.8	5.6	22
21.5	4.1	100
22.7	3.9	25
23.6	3.8	19
24.9	3.6	16

【００３９】

図２．（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸のトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩、フォーム３

【００４０】

【化３】

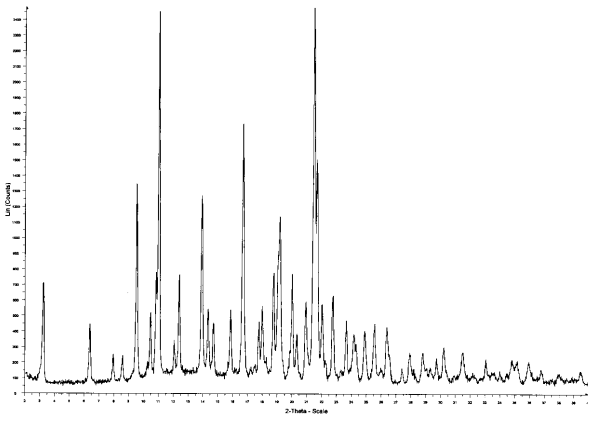


【００４１】

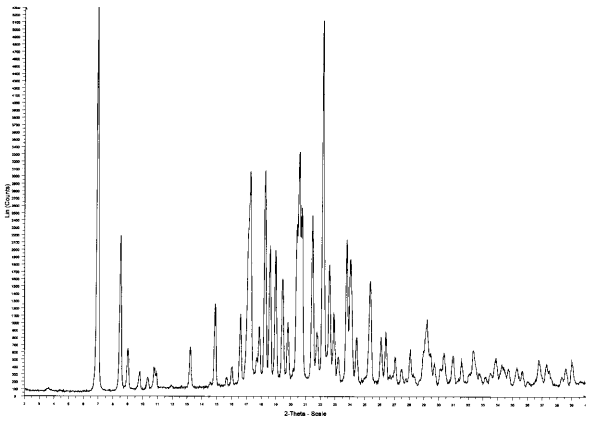
【表２】

2-シータ	d-スペーシング	相対強度
6.9	12.8	100
8.5	10.5	41
9.0	9.9	12
13.1	6.7	13
14.9	6.0	24
17.2	5.1	58
18.2	4.9	58
18.6	4.8	39
19.0	4.7	38
19.4	4.6	30
20.6	4.3	63
25.4	3.5	30

【図１】



【図２】



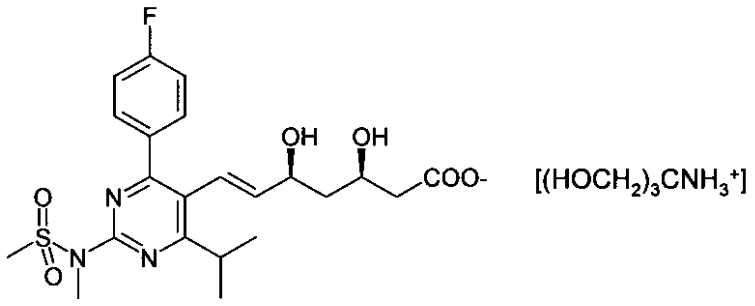
【図１】

2-シータ	d-スペーシング	相対強度
3.2	27.8	29
6.3	14.0	18
9.5	9.3	54
11.0	8.0	99
12.0	7.4	14
12.4	7.2	31
13.9	6.4	51
15.8	5.6	22
21.5	4.1	100
22.7	3.9	25
23.6	3.8	19
24.9	3.6	16

【図２】

2-シータ	d-スペーシング	相対強度
6.9	12.8	100
8.5	10.5	41
9.0	9.9	12
13.1	6.7	13
14.9	6.0	24
17.2	5.1	58
18.2	4.9	58
18.6	4.8	39
19.0	4.7	38
19.4	4.6	30
20.6	4.3	63
25.4	3.5	30

【手続補正書】
【提出日】平成18年5月23日(2006.5.23)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
２θ＝３．２、６．３、９．５および１１．０に明確なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する、式（Ｉ）：
【化１】

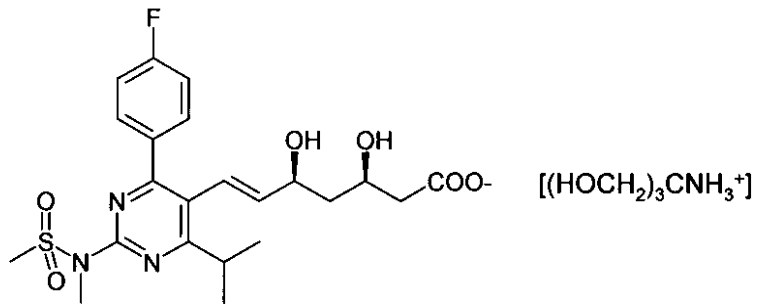


(I)

の（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロ

キシヘプト－６－エン酸のトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩の化合物の結晶形。
【請求項２】
２θ＝３．２、６．３、９．５、１１．０、１２．０、１２．４、１３．９および２１．５に明確なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する、請求項１に記載の結晶形。
【請求項３】
２θ＝３．２、６．３、９．５、１１．０、１２．０、１２．４、１３．９、１５．８、２１．５、２２．７、２３．６および２４．９に明確なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する、請求項１に記載の結晶形。
【請求項４】
２θ＝６．９および１３．１に明確なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸のトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩の化合物の結晶形。
【請求項５】
２θ＝６．９、１３．１、１４．９および２０．６に明確なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する、請求項４に記載の結晶形。
【請求項６】
２θ＝６．９、８．５、９．０、１３．１、１４．９、１７．２、１８．２、１８．６、１９．０、１９．４、２０．６および２５．４に明確なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する、請求項４に記載の結晶形。
【請求項７】
医薬として許容な担体と共に、請求項１～６のいずれか１項に記載の結晶形を含む医薬組成物。
【請求項８】
医薬として許容な担体と共に請求項１または４のいずれか１項に記載の結晶形を混合することを含む、請求項５に記載の医薬組成物の製造方法。
【請求項９】
医薬の製造における、請求項１または４に記載の結晶形の使用。
【請求項１０】
有効量の請求項１または４に記載の結晶形を温血哺乳類に投与することを含む、ＨＭＧＣｏＡリダクターゼの阻害が有益である疾患状態の処置方法。
【請求項１１】
ａ）周囲温度以下の温度で有機溶媒中にアモルフォスのトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩（１）のサンプルをスラリー化すること；
ｂ）得られた混合物を濾過すること；および
ｃ）必要であれば得られた生成物を乾燥すること
により結晶を形成することを含む、請求項１または４に記載の結晶形の製造方法。
【請求項１２】
有機溶媒がアセトニトリル、酢酸エチルまたはＭＴＢＥ（メチル－ブチルエーテル）である、フォーム２の製造についての請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
有機溶媒がイソプロピルエーテルである、フォーム３の製造についての請求項１１に記載の結晶形の製造方法。
【請求項１４】
温度が約０℃である、請求項１１～１３のいずれか１項に記載の方法。
【手続補正書】
【提出日】平成18年5月24日(2006.5.24)
【手続補正１】

【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
２θ＝３．２、６．３、９．５および１１．０に明確なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する、式（Ｉ）：
【化１】



(I)

の（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸のトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩の化合物の結晶形。
【請求項２】
２θ＝３．２、６．３、９．５、１１．０、１２．０、１２．４、１３．９および２１．５に明確なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する、請求項１に記載の結晶形。
【請求項３】
２θ＝３．２、６．３、９．５、１１．０、１２．０、１２．４、１３．９、１５．８、２１．５、２２．７、２３．６および２４．９に明確なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する、請求項１に記載の結晶形。
【請求項４】
２θ＝６．９および１３．１に明確なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する（Ｅ）－７－［４－（４－フルオロフェニル）－６－イソプロピル－２－［メチル（メチルスルホニル）アミノ］ピリミジン－５－イル］－（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシヘプト－６－エン酸のトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩の化合物の結晶形。
【請求項５】
２θ＝６．９、１３．１、１４．９および２０．６に明確なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する、請求項４に記載の結晶形。
【請求項６】
２θ＝６．９、８．５、９．０、１３．１、１４．９、１７．２、１８．２、１８．６、１９．０、１９．４、２０．６および２５．４に明確なピークを有する粉末Ｘ線回折パターンを有する、請求項４に記載の結晶形。
【請求項７】
医薬として許容な担体と共に、請求項１～６のいずれか１項に記載の結晶形を含む医薬組成物。
【請求項８】
医薬として許容な担体と共に請求項１または４のいずれか１項に記載の結晶形を混合することを含む、請求項７に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項９】
医薬の製造における、請求項１または４に記載の結晶形の使用。
【請求項１０】
有効量の請求項１または４に記載の結晶形を温血哺乳類に投与することを含む、ＨＭＧＣｏＡリダクターゼの阻害が有益である疾患状態の処置方法。
【請求項１１】
ａ）周囲温度以下の温度で有機溶媒中にアモルフォスのトリス（ヒドロキシメチル）メチルアンモニウム塩（１）のサンプルをスラリー化すること；
ｂ）得られた混合物を濾過すること；および
ｃ）必要であれば得られた生成物を乾燥すること
により結晶を形成することを含む、請求項１または４に記載の結晶形の製造方法。
【請求項１２】
有機溶媒がアセトニトリル、酢酸エチルまたはＭＴＢＥ（メチル－ブチルエーテル）である、フォーム２の製造についての請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
有機溶媒がイソプロピルエーテルである、フォーム３の製造についての請求項１１に記載の結晶形の製造方法。
【請求項１４】
温度が約０℃である、請求項１１～１３のいずれか１項に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2004/004133

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D239/42 A61K31/505 A61P3/06

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)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI 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 01/60804 A (TAYLOR NIGEL PHILIP ; ASTRAZENECA UK LTD (GB); SHIONOGI & CO (JP); OKA) 23 August 2001 (2001-08-23) page 3, line 6 - page 5, line 24; example 2	1-12
A	EP 0 521 471 A (SHIONOGI & CO) 7 January 1993 (1993-01-07) page 2, line 9 - page 2, line 29	1-12
P,X	WO 2004/014872 A (TAYLOR NIGEL PHILIP ; HORBURY JOHN (GB); ASTRAZENECA UK LTD (GB)) 19 February 2004 (2004-02-19) page 2, line 18 - page 2, line 30; example 4	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ 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 but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 November 2004	02/12/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Usuelli, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2004/004133

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 8 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

on patent family members

PCT/GB2004/004133

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0160804 A	23-08-2001	AU 775569 B2	05-08-2004
		AU 3208401 A	27-08-2001
		BG 106969 A	30-04-2003
		BR 0108378 A	11-03-2003
		CA 2397450 A1	23-08-2001
		CN 1418198 T	14-05-2003
		CZ 20022754 A3	13-11-2002
		EE 200200445 A	15-12-2003
		EP 1263739 A1	11-12-2002
		WO 0160804 A1	23-08-2001
		HU 0204051 A2	28-05-2003
		JP 2003523334 T	05-08-2003
		NO 20023853 A	14-08-2002
		NZ 520032 A	26-03-2004
		PL 356472 A1	28-06-2004
		SK 11742002 A3	04-02-2003
		US 2003045718 A1	06-03-2003
		ZA 200205331 A	03-10-2003
EP 0521471 A	07-01-1993	AT 197149 T	15-11-2000
		CA 2072945 A1	02-01-1993
		CY 2226 A	18-04-2003
		DE 69231530 D1	30-11-2000
		DE 69231530 T2	13-06-2001
		DK 521471 T3	05-02-2001
		EP 0521471 A1	07-01-1993
		ES 2153824 T3	16-03-2001
		GR 3035189 T3	30-04-2001
		HK 1011986 A1	13-07-2001
		HU 220624 B1	28-03-2002
		HU 61531 A2	28-01-1993
		JP 2648897 B2	03-09-1997
		JP 5178841 A	20-07-1993
		KR 9605951 B1	06-05-1996
		LU 91042 A9	24-11-2003
		NL 300125 I1	01-07-2003
		PT 521471 T	30-04-2001
		US RE37314 E1	07-08-2001
		US 5260440 A	09-11-1993
WO 2004014872 A	19-02-2004	WO 2004014872 A1	19-02-2004

フロントページの続き

(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,IT,LU,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,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100075270
弁理士 小林 泰
(74)代理人 100080137
弁理士 千葉 昭男
(74)代理人 100096013
弁理士 富田 博行
(74)代理人 100122644
弁理士 寺地 拓己
(72)発明者 ブラック，サイモン・ニコラス
イギリス国チェシャー エスケイ１０・２エヌエイ，マックルズフィールド，チャーター・ウェイ，アストラゼネカ
(72)発明者 オーウェンズ，リアンヌ
イギリス国チェシャー エスケイ１０・２エヌエイ，マックルズフィールド，チャーター・ウェイ，アストラゼネカ
(72)発明者 テイラー，ナイジェル・フィリップ
イギリス国チェシャー エスケイ１０・２エヌエイ，マックルズフィールド，チャーター・ウェイ，アストラゼネカ
(72)発明者 ウォーレン，ケネス・エドウィン・ハーバート
イギリス国チェシャー エスケイ１０・４ティージー，マックルズフィールド，オルダリー・パーク，アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

Ｆターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC42 GA14 GA15 MA01 MA04 NA14
ZC20 ZC33