

(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2007-505885

(P2007-505885A)

(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)
<b>C O 7 D 207/34 (2006.01)</b>	C O 7 D 207/34 C S P	4 C O 6 9
<b>A 6 1 K 31/40 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/40	4 C O 8 6
<b>A 6 1 P 3/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/06	
<b>A 6 1 P 19/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/10	
<b>A 6 1 P 13/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-526717 (P2006-526717)	(71) 出願人	503181266
(86) (22) 出願日	平成16年9月6日 (2004.9.6)		ワーナー・ランバート カンパニー リミ
(85) 翻訳文提出日	平成18年3月16日 (2006.3.16)		ティド ライアビリティー カンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/IB2004/002919		アメリカ合衆国, ニュージャージー O 7
(87) 国際公開番号	W02005/026116		9 5 0, モリス プレインズ, テイバー
(87) 国際公開日	平成17年3月24日 (2005.3.24)		ロード 2 0 1
(31) 優先権主張番号	60/503, 592	(74) 代理人	100091731
(32) 優先日	平成15年9月17日 (2003.9.17)		弁理士 高木 千嘉
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100127926
			弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】  $[R - (R^*, R^*)] - 2 - (4 - \text{フルオロフェニル}) - \beta, \delta - \text{ジヒドロキシ} - 5 - (1 - \text{メチルエチル}) - 3 - \text{フェニル} - 4 - [(\text{フェニルアミノ}) \text{カルボニル}] - 1 \text{H} - \text{ピロール} - 1$

## (57) 【要約】

X線粉末回折パターン及び固体NMRによって特徴付けられる、形態A及びBと称される  $[R - (R^*, R^*)] - 2 - (4 - \text{フルオロフェニル}) - \beta, \delta - \text{ジヒドロキシ} - 5 - (1 - \text{メチルエチル}) - 3 - \text{フェニル} - 4 - [(\text{フェニルアミノ}) \text{カルボニル}] - 1 \text{H} - \text{ピロール} - 1$  - ヘプタン酸 (アトルバスタチン遊離酸) の新規結晶性形態が記載され、併せて、それらの製造方法、並びに高脂血症、高コレステロール血症、骨粗鬆症、良性前立腺肥大及びアルツハイマー病を治療するための薬剤として有用であるアトルバスタチン遊離酸の医薬組成物、並びにアトルバスタチンの塩を製造する方法が記載される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

結晶性アトルバスタチン遊離酸。

## 【請求項 2】

Cu K 線を用いて測定した以下の 2 値：8.9、20.6、22.5 又は 25.9、を含む X 線粉末回折パターンを有する、結晶性形態 A のアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

## 【請求項 3】

Cu K 線を用いて測定した以下の 2 値：4.7、6.0、8.9、9.1、9.4、13.2、14.1、17.8、18.1、18.9、19.9、20.2、20.6、21.8、22.1、22.5、23.7、25.9 及び 26.7、を含む X 線粉末回折パターンを有する、結晶性形態 A のアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

10

## 【請求項 4】

Cu K 線を用いて測定した以下の 2 値：8.9、20.6、22.5 又は 25.9、を含む X 線粉末回折パターンを有する、結晶性形態 A のアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

## 【請求項 5】

Cu K 線を用いて測定した以下の 2 値：4.7、6.0、8.9、9.1、9.4、13.2、14.1、17.8、18.1、18.9、19.9、20.2、20.6、21.8、22.1、22.5、23.7、25.9 及び 26.7、を含む X 線粉末回折パターンを有する、結晶性形態 A のアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

20

## 【請求項 6】

百万分率 (ppm) で表示した以下の化学シフト：18.1、18.8、20.5 及び 21.2、を有する固体<sup>13</sup>C 核磁気共鳴によって特徴づけられる、結晶性形態 A のアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

## 【請求項 7】

百万分率 (ppm) で表示した以下の化学シフト：161.5、163.6、166.3、167.1、174.3 及び 180.6、を有する固体<sup>13</sup>C 核磁気共鳴によって特徴づけられる、結晶性形態 A のアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

## 【請求項 8】

百万分率 (ppm) で表示した以下の化学シフト：18.1、18.8、20.5、21.2、25.0、25.5、26.2、26.8、37.1、38.9、40.0、40.6、41.8、42.9、43.5、65.3、68.6、69.1、70.0、71.3、112.3、113.7、115.1、116.4、118.4、119.3、121.6、123.3、125.4、128.0、128.8 (肩)、130.0、132.9、134.1、135.2、137.9、140.7、141.8、161.5、163.6、166.3、167.1、174.3 及び 180.6、を有する固体<sup>13</sup>C 核磁気共鳴によって特徴づけられる、結晶性形態 A のアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

30

## 【請求項 9】

百万分率 (ppm) で表示した以下の化学シフト：-114.1、-112.6、-110.6 又は -105.6、を有する固体<sup>19</sup>F 核磁気共鳴によって特徴づけられる、結晶性形態 A のアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

40

## 【請求項 10】

百万分率 (ppm) で表示した以下の化学シフト：-114.1、-112.6、-110.6 又は -105.6 を有する固体<sup>19</sup>F 核磁気共鳴によって特徴づけられる、結晶性形態 A のアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

## 【請求項 11】

Cu K 線を用いて測定した以下の 2 値：8.6、17.4、21.1 又は 21.5 を含む X 線粉末回折パターンを有する結晶性形態 B のアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

50

## 【請求項 1 2】

CuK 線を用いて測定した以下の 2 値：4.6、5.9、8.6、9.3、13.3、14.1、17.4、17.7、18.0、18.8、19.3、19.8、20.2、21.1、21.5、21.9 及び 23.6、を含む X 線粉末回折パターンを有する、結晶性形態 B のアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

## 【請求項 1 3】

CuK 線を用いて測定した以下の 2 値：4.6、5.9、8.6、9.3、13.3、14.1、17.4、17.7、18.0、18.8、19.3、19.8、20.2、21.1、21.5、21.9 及び 23.6 を含む X 線粉末回折パターンを有する、結晶性形態 B のアトルバスタチン遊離酸。

10

## 【請求項 1 4】

少なくとも一つの医薬として許容される賦形剤、希釈剤又は担体を混合した、結晶性アトルバスタチン遊離酸を含む医薬組成物。

## 【請求項 1 5】

単位投与形態で、請求項 1 に記載の化合物の治療有効量を高脂血症、高コレステロール血症、骨粗鬆症、良性前立腺肥大及びアルツハイマー病に罹患した宿主に投与することを含む、高脂血症、高コレステロール血症、骨粗鬆症、良性前立腺肥大及びアルツハイマー病を治療する方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

20

## 【0001】

本発明は、アトルバスタチンカルシウムを包含するアトルバスタチンの医薬として許容される塩を製造するための中間体として有用な、及び薬剤として有用な、化学名 [R - (R<sup>\*</sup>, R<sup>\*</sup>)] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - , - ジヒドロキシ - 5 - (1 - メチルエチル) - 3 - フェニル - 4 - [(フェニルアミノ)カルボニル] - 1H - ピロール - 1 - ヘプタン酸によって知られているアトルバスタチン遊離酸の新規結晶性形態、それらの製造及び単離方法、これらの化合物及び医薬として許容される担体を包含する医薬組成物、並びに高脂血症、高コレステロール血症、良性前立腺肥大、骨粗鬆症及びアルツハイマー病に罹患した、ヒトを包含する対象を治療するためにそのような組成物を使用する方法に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

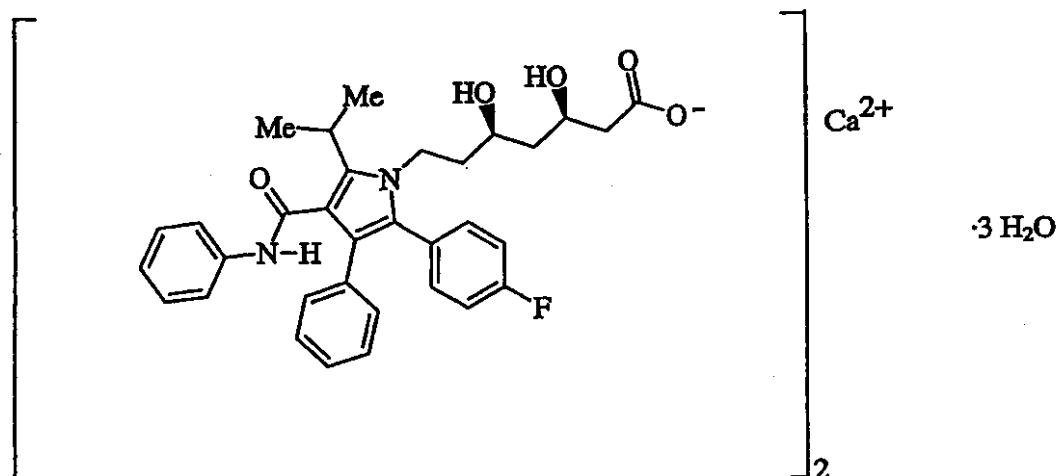
3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル - コエンザイム A (HMG - CoA) のメバロン酸への転換は、コレステロール生合成経路における初期の律速段階である。このステップは、酵素である HMG - CoA 還元酵素によって触媒される。スタチンは、この転換を触媒する HMG - CoA 還元酵素を阻害する。このように、スタチンは、集合的に強力な脂質低下剤である。

## 【0003】

アトルバスタチンカルシウムは、化学名 [R - (R<sup>\*</sup>, R<sup>\*</sup>)] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - , - ジヒドロキシ - 5 - (1 - メチルエチル) - 3 - フェニル - 4 - [(フェニルアミノ)カルボニル] - 1H - ピロール - 1 - ヘプタン酸カルシウム塩 (2 : 1) 三水合物、及び式：

40

## 【化 1】



を有する、リピートル（登録商標）として現在販売されている。

## 【0004】

USAN（米国一般名）によって定められている一般名は、アトルバスタチンカルシウムであり、INN（国際一般名）によって定められている一般名は、アトルバスタチンである。USANの確立した指導指針の下では、塩はその名称の中に包含されているのに対して、INNの指針では、塩の記述はその名称の中に包含されていない。

20

## 【0005】

アトルバスタチン及びその医薬として許容される塩は、HMG-CoA還元酵素の選択的、拮抗阻害剤である。そのようなものとして、アトルバスタチンカルシウムは強力な脂質低下化合物であり、そしてそれ故に、低脂血症剤及び／又は低コレステロール血症剤として、並びに骨粗鬆症、良性前立腺肥大及びアルツハイマー病の治療において有用である。

## 【0006】

多くの特許が、アトルバスタチンカルシウム、アトルバスタチンカルシウムの製剤、並びにアトルバスタチンカルシウムを製造するための方法及び重要中間体を開示して発行されている。それらの特許として、米国特許第4,681,893号；第5,273,995号；第5,003,080号；第5,097,045号；第5,103,024号；第5,124,482号；第5,149,837号；第5,155,251号；第5,216,174号；第5,245,047号；第5,248,793号；第5,280,126号；第5,397,792号；第5,342,952号；第5,298,627号；第5,446,054号；第5,470,981号；第5,489,690号；第5,489,691号；第5,510,488号；第5,686,104号；第5,998,633号；第6,087,511号；第6,126,971号；第6,433,213号；及び第6,476,235号が挙げられ、これらは参照することによって本明細書の一部にとり入れられている。

30

## 【0007】

アトルバスタチンカルシウムは、結晶性、液晶性、非結晶性及びアモルファス形態で存在することができる。

40

## 【0008】

アトルバスタチンカルシウムの結晶性形態は、米国特許第5,969,156号及び第6,121,461号に開示されており、これらは参照することによって本明細書の一部にとり入れられている。更に、結晶性、液晶性、柔粘性結晶性、無秩序形態及び非結晶性形態、並びに中間相は、以下の同時係属出願：公開国際特許出願第03/004470号及び米国特許出願第60/414,737号に開示されており、これらは参照することによって本明細書の一部にとり入れられている。

## 【0009】

更に、多くの公開国際特許出願が、アトルバスタチンカルシウム結晶性形態、及びアモルファスアトルバスタチンカルシウムを製造する方法を開示している。それらとして、公開国際特許出願第00/71116号；第01/28999号；第01/36384号；第01/42209号；第02/41834号；第02/43667号；第02/43732号；第02/051804号；第02/057228号；第02/057229号；第02/057274号；第02/059087号；第02/072073号；第02/083637号；第02/083638号；及び第02/089788号が挙げられる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0010】

アトルバスタチンは、そのカルシウム塩、即ち、 $[R - (R^*, R^*)] - 2 - (4 - \text{フルオロフェニル}) -$ 、 $- \text{ジヒドロキシ} - 5 - (1 - \text{メチルエチル}) - 3 - \text{フェニル} - 4 - [( \text{フェニルアミノ} ) \text{カルボニル}] - 1H - \text{ピロール} - 1 - \text{ヘプタン酸カルシウム塩} (2:1)$ として製造される。カルシウム塩は、経口投与用に、例えば、錠剤、カプセル、トローチ、粉末等として都合よく製剤化することができるので望ましい。

【0011】

米国特許第5,213,995号に開示されているアトルバスタチン遊離酸は、アトルバスタチンのカルシウム塩、及びアトルバスタチンの別の医薬として許容される塩基付加塩を製造するために使用することができる。更に、アトルバスタチン遊離酸は、医薬品として使用することができる。しかしながら、本発明以前には、アトルバスタチン遊離酸は、単離することができたのは油状物のみであった。それ故に、アトルバスタチン塩の製造及びアトルバスタチン遊離酸を含有する医薬組成物の製造を容易にするために、アトルバスタチン遊離酸を固体、好ましくは結晶性の形態で製造することが望まれていた。

20

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明者等は、今や驚くべきことに、そして意外にも、アトルバスタチン遊離酸の新規結晶性形態を見出した。従って、本発明は、形態A及び形態Bと称する新規結晶性形態のアトルバスタチン遊離酸を提供する。アトルバスタチン遊離酸の新規結晶性形態は、公知の非結晶性形態と比較して、より純粋で、より安定であり、そして好都合な性質を有している。

30

【0013】

従って、本発明の第一の態様は、アトルバスタチン遊離酸の結晶性形態及びその水和物を対象とする。

【0014】

第二の態様において、本発明は、CuK $\alpha$ 線でBruker D5000回折計を用いて測定した2 $\theta$ 値、格子面間隔(d-spacing)及び相対強度>20%を有する相対強度で表示された、以下のX線粉末回折パターンによって特徴づけられる、結晶性形態Aのアトルバスタチン遊離酸及びその水和物を対象とする。

【0015】

40

【表 1】

角度 $2\theta$	d (Å)	相対強度* (>20%)
4.7	18.7	49.5
6.0	14.6	25.9
8.9	9.9	46.0
9.1	9.8	63.0
9.4	9.4	100.0
13.2	6.7	20.5
14.1	6.3	29.5
17.8	5.0	55.8
18.1	4.9	98.1
18.9	4.7	63.8
19.9	4.5	23.9
20.2	4.4	29.3
20.6	4.3	32.4
21.8	4.1	50.1
22.1	4.0	57.5
22.5	4.0	28.4
23.7	3.8	57.1
25.9	3.4	21.0
26.7	3.3	20.0

\* 相対強度は、結晶サイズ及び形態によって変化し得る。

## 【0016】

更に、第三の態様において、本発明は、化学シフトが百万分率 (ppm) で表示される以下の固体<sup>13</sup>C核磁気共鳴 (SSNMR) スペクトルによって特徴づけられる、結晶性形態 A のアトルバスタチン遊離酸及びその水和物を対象とする。

## 【0017】

【表 2】

帰属	炭素化学シフト (ppm) *
C 3 9	1 8 0. 6
C 3 9	1 7 4. 3
C 8	1 6 7. 1
C 8	1 6 6. 3
C 2 7	1 6 3. 6
C 2 7	1 6 1. 5
以下の共鳴グループを包含する :	1 4 1. 8
C 1、2、3、4、6、7、9、10、12、	1 4 0. 7
13、17、18、20、21、24、25、	1 3 7. 9
28、29、33、34、36	1 3 5. 2
	1 3 4. 1
	1 3 2. 9
	1 3 0. 0
	1 2 8. 8 (肩)
	1 2 8. 0
	1 2 5. 4
	1 2 3. 3
	1 2 1. 6
	1 1 9. 3
	1 1 8. 4
	1 1 6. 4
	1 1 5. 1
	1 1 3. 7
	1 1 2. 3
以下の共鳴グループを包含する :	7 1. 3
C 2 6、3 5	7 0. 0
	6 9. 1
	6 8. 6
	6 5. 3
以下の共鳴グループを包含する :	4 3. 5
C 1 1、1 9、3 0、3 7	4 2. 9
	4 1. 8
	4 0. 6
	4 0. 0
	3 8. 9
	3 7. 1
以下の共鳴グループを包含する :	2 6. 8
C 1 4、2 2、2 3	2 6. 2
	2 5. 5
	2 5. 0
	2 1. 2
	2 0. 5
	1 8. 8
	1 8. 1
8. 4 ppmのピークはスピニング・サイドバンドである。	

\* テトラメチルシラン (TMS) を 0 ppm とする ppm 値 ; アダマンタンの外部試料を用い、その高磁場側の共鳴を 29. 5 ppm に設定して測定した。

## 【0018】

更に、第四の態様において、本発明は、化学シフトが百万分率 (ppm) で表示される以下の固体<sup>19</sup>F核磁気共鳴スペクトルによって特徴づけられる、結晶性形態Aのアトルバスタチン遊離酸及びその水和物を対象とする。

## 【0019】

【表 3】

帰属	フッ素化学シフト (ppm) *
F	-105.6
	-110.6
	-112.6
	-114.1

\*  $\text{CCl}_3\text{F}$  を 0 ppm とする ppm 値 ; トリフルオロ酢酸 (TFA) -  $\text{H}_2\text{O}$  (1 : 1) の  $^{19}\text{F}$  シグナルを -76.54 ppm に設定して測定した。

10

## 【0020】

第五の態様において、本発明は、CuK 線で Bruker D5000 回折計を用いて測定した 2 値、格子面間隔 (d-spacing) 及び相対強度 > 20 % を有する相対強度で表示された、以下の X 線粉末回折パターンによって特徴づけられる、結晶性形態 B のアトルバスタチン遊離酸及びその水和物を対象とする。

## 【0021】

【表 4】

角度 2θ	d (Å)	相対強度* (> 20 %)
4.6	19.0	48.3
5.9	15.0	32.4
8.6	10.2	46.6
9.3	9.5	100.0
13.3	6.6	33.7
14.1	6.3	33.4
17.4	5.1	46.7
17.7	5.0	43.1
18.0	4.9	77.0
18.8	4.7	66.4
19.3	4.6	21.5
19.8	4.5	23.5
20.2	4.4	21.5
21.1	4.2	36.7
21.5	4.1	38.3
21.9	4.1	31.6
23.6	3.8	44.8

\* 相対強度は、結晶サイズ及び形態によって変化し得る。

20

30

## 【0022】

HMG-CoA 還元酵素の阻害剤として、アトルバスタチン遊離酸の新規結晶性形態は、低脂血症剤及び低コレステロール血症剤として、並びに骨粗鬆症、良性前立腺肥大及びアルツハイマー病の治療において有用である。

## 【0023】

本発明の、なお更なる態様は、上に挙げた治療方法において単位投与形態での結晶性形態 A 又は形態 B のアトルバスタチン遊離酸の有効量を投与するための医薬組成物である。最後に、本発明は、形態 A 及び B のアトルバスタチン遊離酸の製造方法を対象とする。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0024】

本明細書で使用される用語「結晶状」は、原子、イオン又は分子の繰り返し三次元パタ

40

50



ーンによって形成され、そして構成部分間が一定の距離を有している固体を表し、更に、例えばX線回折、固体NMR、ラマン分光法、赤外分光法等のような方法を使って当業者によって同定することができる。本出願において開示される結晶状固体の例としては、結晶性形態A及び結晶性形態Bのアトルバスタチン遊離酸が挙げられる。結晶性形態A及び結晶性形態Bのアトルバスタチン遊離酸は、それらのX線粉末回折パターンによって、及び/又は、それらの固体核磁気共鳴スペクトルによって特徴付けることができる。

#### 【0025】

##### 粉末X線回折

結晶性形態A及び結晶性形態Bのアトルバスタチン遊離酸は、それらの粉末X線回折パターンによって特徴付けることができる。それ故、形態A及びBのX線回折パターンは、銅放射線（波長1：1.54056）を用いたBruker D5000回折計を用いて測定した。X線管電圧及びアンペア数は、夫々、40kV及び50mAに設定した。発散スリット及び散乱スリットは1mmに設定し、受光スリットは0.6mmに設定した。回折線はKevex PSI検出器によって検出した。-2連続走査を2.4°/分（1秒/0.04°刻み）で、3.0°から40°の2で行った。アルミナ標準品を計器の調整をチェックするために分析した。データは、Bruker axis software Ver. 7.0を使用して収集し解析した。試料は、石英ホルダーに載置して調製した。Bruker InstrumentsはSiemensを買収したので、Bruker D5000装置は、Siemens D5000と本質的に同一である。

#### 【0026】

表1に、結晶性形態A及びBのアトルバスタチン遊離酸の試料における、相対強度>20%を有する全ての線の2及び相対強度を表示する。

#### 【0027】

##### 【表5】

表1 アトルバスタチン遊離酸、形状A及びBにおける回折線の強度及びピーク位置

形状A		形状B	
角度 2θ	相対強度 (>20%)	角度 2θ	相対強度 (>20%)
4.7	49.5	4.6	48.3
6.0	25.9	5.9	32.4
8.9	46.0	8.6	46.6
9.1	63.0	9.3	100.0
9.4	100.0	13.3	33.7
13.2	20.5	14.1	33.4
14.1	29.5	17.4	46.7
17.8	55.8	17.7	43.1
18.1	98.1	18.0	77.0
18.9	63.8	18.8	66.4
19.9	23.9	19.3	21.5
20.2	29.3	19.8	23.5
20.6	32.4	20.2	21.5
21.8	50.1	21.1	36.7
22.1	57.5	21.5	38.3
22.5	28.4	21.9	31.6
23.7	57.1	23.6	44.8
25.9	21.0		
26.7	20.0		

#### 【0028】

アトルバスタチン遊離酸には二つの結晶性形態のみが知られているので、単一X線粉末回折線、回折線の組合せ又は他の形態のX線粉末回折とは異なるパターンのいずれかによって、夫々の形態を他の結晶性形態から区別し、同定することができる。

#### 【0029】

例えば、表2には、結晶性形態A及びBのアトルバスタチン遊離酸についての単一の特徴的な2ピーク、即ち、夫々の形態に特徴的であるX線回折線の組合せを表示している。

#### 【0030】

#### 【表6】

表2 アトルバスタチン遊離酸、形状A及びBに特徴的なピーク及び2θピークの組合せ

形状A 角度 2θ	形状B 角度 2θ
8.9	8.6
20.6	17.4
22.5	21.1
25.9	21.5

10

#### 【0031】

#### 固体核磁気共鳴

形態Aのアトルバスタチン遊離酸は、又、その固体核磁気共鳴スペクトルによって特徴付けることができる。それ故、形態Aの固体核磁気共鳴スペクトルを、Bruker-Biospin Avance DSX 500 MHz NMRスペクトロメーターで測定した。

20

#### 【0032】

#### <sup>19</sup>F SS NMR

試料約15mgを、分析する各試料毎に、2.5mm ZrOスピナーにしっかりとパックした。一次元<sup>19</sup>Fスペクトルを、ワイドボアBruker-Biospin Avance DSX 500 MHz NMRスペクトロメーターに装着したBruker-Biospin 2.5mm BL交差分極-マジック角度回転法(CPMAS)プローブを用いて、295K、常圧にて収集した。試料はマジック角度に位置し、2.5mmスピナーに対して特異的な最大スピニング速度に相当する35.0kHzで回転した。高速スピニング速度は、スピニング・サイドバンドの強度を最小化し、プロトンからの<sup>19</sup>Fシグナルの殆ど完全なデカップリングを与えた。走査回数は、適切な信号対雑音比(S/N比)を得るように、各試料について個々に調節した。典型的には、150回の走査が必要であった。<sup>19</sup>F獲得に先立って、<sup>19</sup>F緩和時間を反転回復法によって測定した。次いで各試料のリサイクル遅延(recycle delay)を、試料の最長の<sup>19</sup>F緩和時間の5倍に調節して、定量的なスペクトルの獲得を確実にした。プローブの共鳴によるバックグラウンドは、<sup>19</sup>Fシグナルのプレサチュレーション(presaturation)後の各々の代替りの走査で差し引いた。スペクトルは、トリフルオロ酢酸(水で50%V/Vに希釈)の外部試料を用いて対照標準とし、その共鳴を-76.54ppmに設定して測定した。

30

40

#### 【0033】

#### <sup>13</sup>C SS NMR

試料約80mgを、分析する各試料毎に、4mm ZrOスピナーにしっかりとパックした。一次元<sup>13</sup>Cスペクトルを、ワイドボアBruker-Biospin Avance DSX 500 MHz NMRスペクトロメーターに装着したBruker 4mm BL CPMASプローブで295Kにて、<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C CPMASを用いて常圧で収集した。試料は、4mmスピナーに対して特異的な最大スピニング速度に相当する15.0kHzで回転した。高速のスピニング速度は、スピニング・サイドバンドの強度を最小化した。シグナル感度を最適化するために、交差分極接触時間を1.5msに調節し、プロトン

50

・デカップリング・パワーを 100 kHz に設定した。走査回数は、適切な S/N 比を得るために各試料毎に個々に調節した。典型的には、5 秒のリサイクル遅延に 1900 走査が必要であった。スペクトルは、アダマンタンの外部試料を用いて対照標準とし、その高磁場側の共鳴を 29.5 ppm に設定して測定した。

【0034】

本発明のアトルバスタチン遊離酸結晶性形態 A 及び B は、無水形としても、水和形及び溶媒和形としても存在することができる。一般的に、水和形は非水和形と同等であり、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。結晶性形態 A は、好ましくは水和物として存在する。好ましくは、形態 A は、水 0.6 モルを含有する。

【0035】

本発明のアトルバスタチン遊離酸結晶性形態 A 及び B は、同等の X 線粉末回折パターン又は SSNMR を示す水和及び / 又は溶媒和の程度に拘わらず、本発明の範囲内である。

【0036】

本明細書に記載されたアトルバスタチン遊離酸の新規結晶性形態は、有利な性質を有している。例えば、形態 A 及び B は、良好な化学的安定性を有している。又、水及びリン酸緩衝生理食塩水を包含する溶媒への形態 A 及び B の溶解性は、形態 I のアトルバスタチンカルシウム（米国特許第 5,969,156 号に開示されている）と比べて遜色ない。

【0037】

本発明は、結晶性形態 A 及び B のアトルバスタチン遊離酸を生じる条件下で、溶媒中の溶液からアトルバスタチン遊離酸を結晶化することを含む、結晶性形態 A 及び B のアトルバスタチン遊離酸を製造する方法を提供する。

【0038】

結晶性形態 A 及び B のアトルバスタチン遊離酸を形成する詳細な条件は、実験に基づいて決定することができ、そうすることによってのみ、実行に適していることが分かっている多くの方法を得ることが可能である。

【0039】

例えば、形態 A は、例えばアセトニトリル等のような溶媒と共に、水中でアトルバスタチンカルシウムをスラリーにすることによって製造することができる。混合物を濾過し、濾液を、例えば塩酸等のような無機酸のような酸で酸性にし、次いで溶媒を除去する。固体を水洗し、乾燥して形態 A を得る。好ましくは、結晶性形態 I のアトルバスタチンカルシウムを、約 80 部の水と 20 部のアセトニトリルの混合物中でスラリーにし、混合物を濾過し、濾液を 1N-HCl で酸性にし、溶媒を除去し、得られた固体を水洗し、ほぼ室温で 24 時間乾燥して形態 A を得る。

【0040】

もう一つの方法として、形態 A は、溶媒抽出によって製造することができる。例えば、アトルバスタチンカルシウムを水でスラリー化して湿潤化し、次いで、例えば、メチルトブチルエーテル (MTBE)、酢酸エチル等のような溶媒を添加する。懸濁液を上を開示したような酸で酸性化し、澄明な二相の混合物が得られるまで攪拌し、有機相を分離し、溶媒を除去し、そして得られた固体を水及びアセトニトリルのような溶媒に溶解し、形態 A を得る。形態 A の結晶種を、形態 A の形成を促進するために、固体を水 - アセトニトリル中に溶解した後に加えることもできる。好ましくは、結晶形態 I のアトルバスタチンカルシウムを、水と MTBE の混合物のスラリーとし、懸濁液を 1N-HCl で酸性にし、二相を分離し、MTBE を除去して、得られた固体を水 - アセトニトリルに溶解し、形態 A の結晶種を添加し、そして形態 A を濾過によって単離する。

【0041】

形態 B は、形態 A を約 45 ° で、減圧下、約 1 日加熱することによって製造される。好ましくは、形態 A は、約 45 ° で、減圧下、約 1 日オープン中で加熱される。もう一つの方法として、形態 A は、低相対湿度に約 72 日間曝されて形態 B を与える。好ましくは、形態 A は、五酸化リンを使用して作成された低相対湿度槽中に約 72 日間貯蔵することにより、形態 B を与える。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 2 】

本発明の化合物は、多種多様な経口及び非経口投与形態に製造し、投与することができる。それ故に、本発明の化合物は、注射、即ち、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内又は腹腔内注射によって投与することができる。又、本発明の化合物は、吸入、例えば、鼻腔内吸入によって投与することができる。更に、本発明の化合物は、経皮的に投与することができる。

## 【 0 0 4 3 】

本発明の化合物から医薬組成物を製造するためには、医薬として許容される担体は、固体又は液体であり得る。固体製剤としては、粉剤、錠剤、丸薬、カプセル、カシエ剤、坐剤及び分散性顆粒が挙げられる。固体担体は、希釈剤、着香料、安定化剤、滑沢剤、懸濁剤、結合剤、保存料、錠剤崩壊剤又はカプセル化材料としても作用し得る、一つ又はそれ以上の物質であってもよい。

10

## 【 0 0 4 4 】

粉剤においては、担体は細かく分割された固体であって、微細に分割された活性成分との混合物になっている。

## 【 0 0 4 5 】

錠剤においては、活性成分は、適切な比率で必要な結合性を有する担体と混合され、所望の形及び大きさに圧縮されている。

## 【 0 0 4 6 】

粉剤及び錠剤は、好ましくは、2又は10%から約70%の活性化合物を含有している。好適な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、蔗糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオバター等である。用語「製剤」は、カプセルを与える担体としてのカプセル化材料と活性化合物との配合を包含することを意図しており、カプセルの中では、活性成分が、他の担体と共に又は他の担体なしで、担体によって周囲を囲まれており、従って、担体と一体になっている。同様に、カシエ剤及びトローチが包含される。錠剤、粉剤、カプセル、丸薬、カシエ剤及びトローチは、経口投与に好適な固体投与形態として使用することができる。

20

## 【 0 0 4 7 】

坐剤を製造するためには、脂肪酸グリセリド又はカカオバターの混合物のような低融点ワックスを最初融解し、そして活性成分を、攪拌によってその中に均一に分散する。次いで、溶融した均一混合物を都合のよい大きさの鑄型に注ぎ、冷却し、それによって固化する。

30

## 【 0 0 4 8 】

液状製剤としては、溶液、懸濁液、停留浣腸及びエマルジョン、例えば、水又は水プロピレングリコール溶液が挙げられる。非経口注射のために、液体製剤を、プロピレングリコール水溶液の溶液として製剤化することができる。

## 【 0 0 4 9 】

経口使用に好適な水溶液は、活性成分を水に溶解し、所望により、好適な着色料、着香料、安定化剤及び増粘剤を加えることによって製造することができる。

40

## 【 0 0 5 0 】

経口使用に好適な水性懸濁液は、微粉化した活性成分を、天然又は合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びその他の公知の懸濁剤のような粘性材料と共に水中に分散することによって作ることができる。

## 【 0 0 5 1 】

更に包含されるものとしては、使用直前に、経口投与用液状製剤に変換することを意図した固形製剤がある。そのような液状形態として、溶液、懸濁液及びエマルジョンが挙げられる。これらの製剤は、活性成分に加えて、着色料、着香料、安定化剤、緩衝剤、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤等を含有してもよい。

## 【 0 0 5 2 】

50

医薬製剤は、好ましくは、単位投与形態をしている。そのような形態においては、製剤は、適量の活性成分を含有する単位量に細分される。単位投与形態は、小包化錠剤、カプセル及びバイアル又はアンプル中の粉剤のような、分離量の製剤を含有する包装であってもよい。又、単位投与形態は、カプセル、錠剤、カシェ剤又はトローチ剤そのものであってもよく、又はそれらのいずれかの適切な数を、包装形態にしたものであってもよい。

#### 【0053】

単位投与量製剤における活性成分の量は、活性成分の特定の適用及び力価によって、0.5 mg から 100 mg、好ましくは 2.5 mg から 80 mg に変化させ、又は調節することができる。組成物は、所望により、その他の適合性のある治療剤を含有することができる。

10

#### 【0054】

高脂血症剤及び/又は高コレステロール血症剤、並びに骨粗鬆症、良性前立腺肥大及びアルツハイマー病を治療するための薬剤としての治療的使用において、本発明の薬学的方法において利用される結晶性形態 A 及び B のアトルバスタチン遊離酸は、一日当たり約 2.5 mg から約 80 mg の初期投与量で投与される。約 2.5 mg から約 20 mg の一日投与量の範囲が好ましい。しかしながら、投与量は、患者の必要条件、治療される状態の重症度及び採用される化合物によって変化し得る。特定の状態への適切な投与量の決定は、当業者の裁量の範囲内である。一般的に、治療は、化合物の至適投与量未満である、より少ない投与量で開始される。その後、投与量は、その条件下で至適効果が達成されるまで少しの増分ずつ増加される。便宜のため、一日総投与量は、所望により、一日の間に何回かに分けて投与してもよい。

20

#### 【0055】

以下の非限定的な実施例は、本発明の化合物の製造についての、本発明者等の好ましい方法を説明するものである。

#### 【実施例 1】

#### 【0056】

$[R - (R^1, R^2)] - 2 - (4 - \text{フルオロフェニル}) -$  ,  $- \text{ジヒドロキシ} - 5 - (1 - \text{メチルエチル}) - 3 - \text{フェニル} - 4 - [( \text{フェニルアミノ} ) \text{カルボニル}] - 1H - \text{ピロール} - 1 - \text{ヘプタン酸}$

形態 A のアトルバスタチン遊離酸

30

#### 方法 A

600 ml のビーカー中の 0.5 g の結晶性形態 I のアトルバスタチンカルシウム（米国特許第 5,969,156 号）に、100 ml のアセトニトリル（ACN）及び 400 ml の脱イオン水（ACN：水 = 20：80）を加えて、スラリーを製造した。スラリーを周囲条件下で 15 分間攪拌した。全ての不溶物質を、0.45 µm ナイロン 66 薄膜フィルターを使用して減圧濾過することによって除去した。濾液の pH は 6.5 ~ 7.0 であると検出され、それを 1 N - HCl で pH 2.35 に調節した。濁った沈殿が生じ、PLM によってそれが微細な油滴であることが分かった。攪拌しつつ溶液の上部の空間に窒素ガスを通過させることによって溶媒を蒸発させた（~ 15 分間）結果、重くて、白い沈殿が生じた。スラリーを 0.45 µm ナイロン 66 薄膜フィルターを通して減圧濾過した。次いで、固体を 100 ml の脱イオン水で洗滌し、周囲条件下で 24 時間空気乾燥し、0.3 g の結晶性形態 A のアトルバスタチン遊離酸を得た。

40

#### 【0057】

#### 方法 B

結晶性形態 I のアトルバスタチンカルシウム（米国特許第 5,969,156 号）（10 g）をエルレンマイヤーフラスコ（4 L）内に入れた。水（1 L）をマグネチック・スターラーの棒に沿ってフラスコに加えた。内容物を攪拌し、全ての固体を湿潤させた。攪拌しながら、MTBE（メチル t - ブチルエーテル、1 L）を反応混合物に加え、白色懸濁液を形成した。次いで、塩酸（20 mL、1 N 溶液）を攪拌しながら懸濁液に加えた。内容物を澄明な混合物（2 相）ができるまで（凡そ 5 分間）攪拌した。次いで、混合物を分

50

液漏斗（４Ｌ）に移した。内容物をよく混合し、層を分離した。水層（下相）を分液漏斗に戻し、追加のＭＴＢＥ（１Ｌ）を加えた。内容物をよく混合し、層を分離した。水層を捨て、ＭＴＢＥ層を最初の抽出からのＭＴＢＥ層と併せた。併せたＭＴＢＥ層を漏斗に戻し、水（０．５Ｌ）を加えた。内容物をよく混合し、層を分離した。水層を捨て、ＭＴＢＥ層を丸底フラスコ（３Ｌ）に入れた。ＭＴＢＥをロータリー・エバポレーターにより除去し、薄いフィルム又はアモルファスの固体を生成した。フィルム／固体をアセトニトリル（０．２Ｌ）に溶解し、溶液を形成した。水（０．８Ｌ）を、攪拌しながらマグネチック攪拌棒を用いて溶液に加えた。白色懸濁液が形成され、それは、ＰＬＭ（偏光顕微鏡法）によって油滴のように見えた。形態Ａのアトルバスタチン遊離酸の種結晶を加えた。次いで、内容物を、窒素通気下に約１時間急速に攪拌した。固体を、濾紙（＃２）を載置したブフナー漏斗を使用して減圧濾過することによって単離した。固体を水（０．５Ｌ）でリンスし、結晶化皿に置いた。皿を２５℃のオープン中に置き（凡そ１日）、窒素雰囲気を維持しつつ乾燥した。この処理で、結晶性形態Ａのアトルバスタチン遊離酸を約９２％の収率で得た。

10

【００５８】

形態Ｂのアトルバスタチン遊離酸

方法Ａ

結晶性形態Ａのアトルバスタチン遊離酸（実施例１）を、４５℃の減圧オープン（窒素バージ、自家減圧）中に約１日保管し、結晶性形態Ｂのアトルバスタチン遊離酸を得た。

【００５９】

20

方法Ｂ

結晶性形態Ａのアトルバスタチン遊離酸（実施例１）を、低相対湿度の槽（五酸化リンを使用して作成）に約７２日間保管し、結晶性形態Ｂのアトルバスタチン遊離酸を得た。

【００６０】

本発明は、添付の図１から図４を参照して前記の非限定的実施例によって更に説明されるが、その短い明細を以下に示す。

【図面の簡単な説明】

【００６１】

【図１】Ｂｒｕｃｋｅｒ Ｄ５０００回折計で測定された形態Ａのアトルバスタチン遊離酸の回折図である。

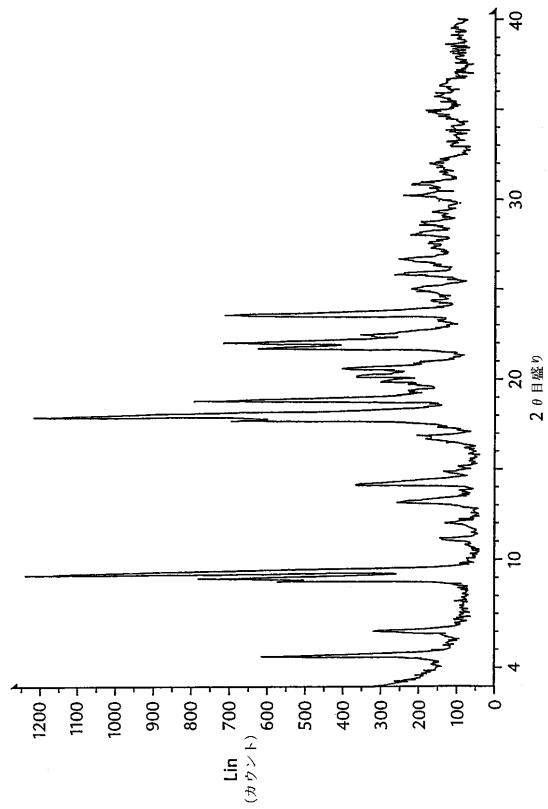
30

【図２】Ｂｒｕｃｋｅｒ Ｄ５０００回折計で測定された形態Ｂのアトルバスタチン遊離酸の回折図である。

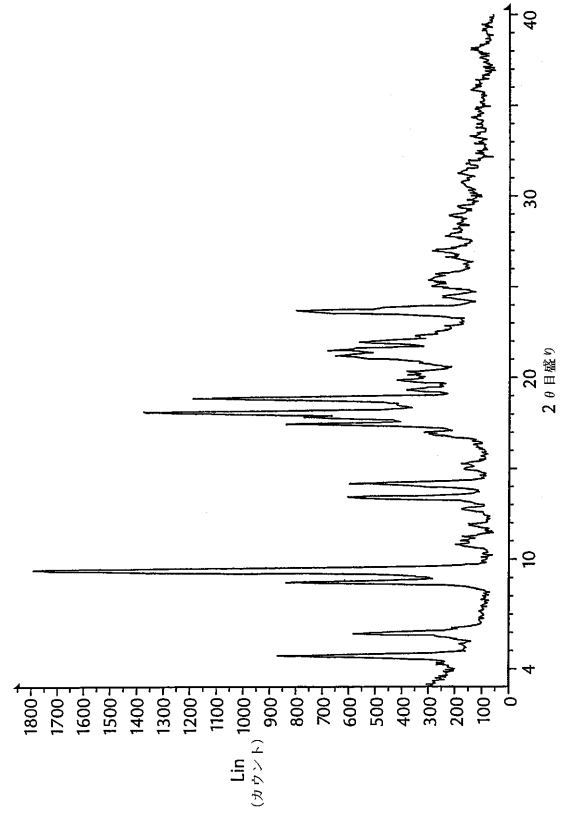
【図３】形態Ａのアトルバスタチン遊離酸の固体<sup>13</sup>C核磁気共鳴スペクトルである。

【図４】形態Ａのアトルバスタチン遊離酸の固体<sup>19</sup>F核磁気共鳴スペクトルである。

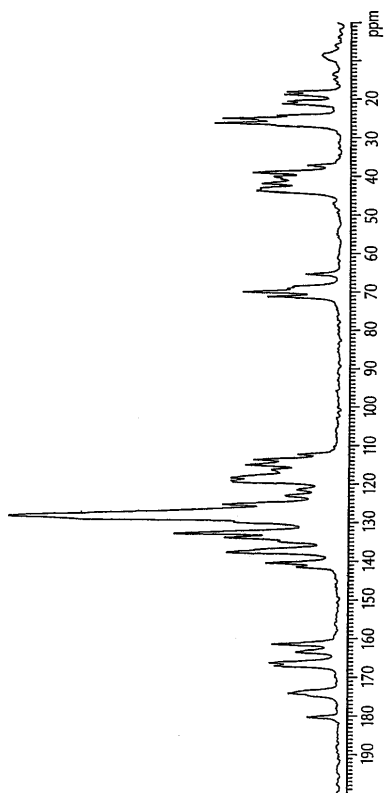
【 図 1 】



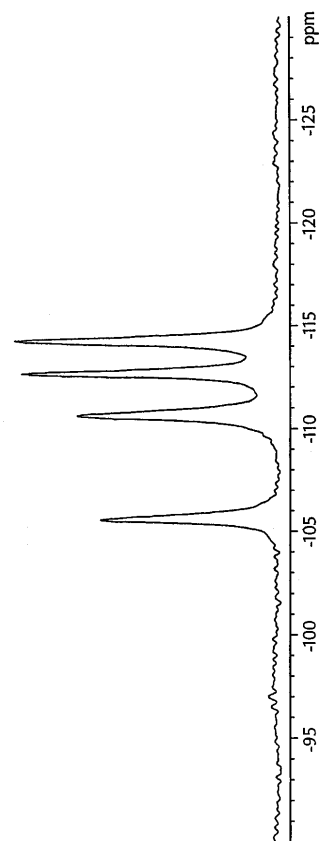
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



## 【手続補正書】

【提出日】平成17年7月13日(2005.7.13)

## 【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】

結晶性アトルバスタチン遊離酸。

【請求項2】

Cu K 線を用いて測定した以下の2値：8.9、20.6、22.5又は25.9、を含むX線粉末回折パターンを有する、結晶性形態Aのアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

【請求項3】

Cu K 線を用いて測定した以下の2値：4.7、6.0、8.9、9.1、9.4、13.2、14.1、17.8、18.1、18.9、19.9、20.2、20.6、21.8、22.1、22.5、23.7、25.9及び26.7、を含むX線粉末回折パターンを有する、結晶性形態Aのアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

【請求項4】

Cu K 線を用いて測定した以下の2値：8.9、20.6、22.5又は25.9、を含むX線粉末回折パターンを有する、結晶性形態Aのアトルバスタチン遊離酸。

【請求項5】

Cu K 線を用いて測定した以下の2値：4.7、6.0、8.9、9.1、9.4、13.2、14.1、17.8、18.1、18.9、19.9、20.2、20.6、21.8、22.1、22.5、23.7、25.9及び26.7、を含むX線粉末回折パターンを有する、結晶性形態Aのアトルバスタチン遊離酸。

【請求項6】

百万分率(ppm)で表示した以下の化学シフト：18.1、18.8、20.5及び21.2、を有する固体<sup>13</sup>C核磁気共鳴によって特徴づけられる、結晶性形態Aのアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

【請求項7】

百万分率(ppm)で表示した以下の化学シフト：161.5、163.6、166.3、167.1、174.3及び180.6、を有する固体<sup>13</sup>C核磁気共鳴によって特徴づけられる、結晶性形態Aのアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

【請求項8】

百万分率(ppm)で表示した以下の化学シフト：18.1、18.8、20.5、21.2、25.0、25.5、26.2、26.8、37.1、38.9、40.0、40.6、41.8、42.9、43.5、65.3、68.6、69.1、70.0、71.3、112.3、113.7、115.1、116.4、118.4、119.3、121.6、123.3、125.4、128.0、128.8(肩)、130.0、132.9、134.1、135.2、137.9、140.7、141.8、161.5、163.6、166.3、167.1、174.3及び180.6、を有する固体<sup>13</sup>C核磁気共鳴によって特徴づけられる、結晶性形態Aのアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

【請求項9】

百万分率(ppm)で表示した以下の化学シフト：-114.1、-112.6、-110.6及び-105.6、を有する固体<sup>19</sup>F核磁気共鳴によって特徴づけられる、結晶性形態Aのアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

【請求項10】

百万分率(ppm)で表示した以下の化学シフト：-114.1、-112.6、-11



0.6及び-105.6を有する固体<sup>19</sup>F核磁気共鳴によって特徴づけられる、結晶性形態Aのアトルバスタチン遊離酸。

【請求項11】

CuK線を用いて測定した以下の2値：8.6、17.4、21.1及び21.5を含有するX線粉末回折パターンを有する結晶性形態Bのアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

【請求項12】

CuK線を用いて測定した以下の2値：4.6、5.9、8.6、9.3、13.3、14.1、17.4、17.7、18.0、18.8、19.3、19.8、20.2、21.1、21.5、21.9及び23.6、を含むX線粉末回折パターンを有する、結晶性形態Bのアトルバスタチン遊離酸又はその水和物。

【請求項13】

CuK線を用いて測定した以下の2値：4.6、5.9、8.6、9.3、13.3、14.1、17.4、17.7、18.0、18.8、19.3、19.8、20.2、21.1、21.5、21.9及び23.6を含むX線粉末回折パターンを有する、結晶性形態Bのアトルバスタチン遊離酸。

【請求項14】

少なくとも一つの医薬として許容される賦形剤、希釈剤又は担体を混合した、結晶性アトルバスタチン遊離酸を含む医薬組成物。

【請求項15】

単位投与形態で、請求項1に記載の化合物の治療有効量を高脂血症、高コレステロール血症、骨粗鬆症、良性前立腺肥大及びアルツハイマー病に罹患した宿主に投与することを含む、高脂血症、高コレステロール血症、骨粗鬆症、良性前立腺肥大及びアルツハイマー病を治療する方法。

【請求項16】

結晶性アトルバスタチン遊離酸水和物。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/IB2004/002919

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D207/34 A61K31/40 A61P3/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 583 295 B1 (PFLAUM ZLATKO) 24 June 2003 (2003-06-24) example 22	1-15
A	WO 02/43667 A (ISHAI ETI ; TEVA PHARMA (IL); NIDDAM VALERIE (IL); LIDOR HADAS RAMY (I) 6 June 2002 (2002-06-06) example 1	1-15
A	US 4 681 893 A (ROTH BRUCE D) 21 July 1987 (1987-07-21) column 13, line 50 - line 54 column 1, line 9 - line 20	1-15
<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 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. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
24 November 2004		08/12/2004
Name and mailing address of the ISA 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		Authorized officer Seymour, L

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB2004/002919

**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. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claim 15 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/composition.
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

International Application No.  
PCT/IB2004/002919

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6583295	B1	24-06-2003	SI 20070 A 30-04-2000
			AT 271026 T 15-07-2004
			AU 765373 B2 18-09-2003
			AU 5528599 A 10-04-2000
			CA 2343646 A1 30-03-2000
			DE 69918697 D1 19-08-2004
			EP 1114021 A1 11-07-2001
			JP 2002526467 T 20-08-2002
			NZ 509583 A 31-10-2003
			CN 1318046 T 17-10-2001
			EP 1466886 A2 13-10-2004
			HU 0103007 A2 29-05-2002
			WO 0017150 A1 30-03-2000
			US 2003120086 A1 26-06-2003
WO 0243667	A	06-06-2002	AU 3289102 A 11-06-2002
			CA 2427255 A1 06-06-2002
			CZ 20031595 A3 12-11-2003
			EP 1341785 A2 10-09-2003
			HU 0303555 A2 01-03-2004
			JP 2004514687 T 20-05-2004
			NO 20032200 A 24-06-2003
			SK 7212003 A3 02-03-2004
			WO 0243667 A2 06-06-2002
			US 2002099224 A1 25-07-2002
			AU 1792702 A 11-06-2002
			BR 0115892 A 28-10-2003
			CA 2429590 A1 06-06-2002
			CN 1489463 T 14-04-2004
			CZ 20031766 A3 18-08-2004
			DE 01998348 T1 26-08-2004
			EP 1363621 A1 26-11-2003
			ES 2215495 T1 16-10-2004
			JP 2004514694 T 20-05-2004
			NO 20032425 A 25-07-2003
			SK 8062003 A3 07-07-2004
			TR 200400815 T3 21-07-2004
			WO 0243732 A1 06-06-2002
			US 2003212279 A1 13-11-2003
			US 2002183378 A1 05-12-2002
			LT 2004018 A 27-09-2004
US 4681893	A	21-07-1987	AT 60602 T 15-02-1991
			AU 601981 B2 27-09-1990
			AU 7315987 A 03-12-1987
			CA 1268768 A1 08-05-1990
			DE 3767770 D1 07-03-1991
			DK 171588 B1 10-02-1997
			EP 0247633 A1 02-12-1987
			FI 872365 A ,B, 01-12-1987
			GR 3001415 T3 25-09-1992
			HK 119493 A 12-11-1993
			IE 60014 B1 18-05-1994
			JP 2019432 C 19-02-1996
			JP 7057751 B 21-06-1995
			JP 62289577 A 16-12-1987
			KR 9401006 B1 08-02-1994
			LU 90147 A9 10-12-1997

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/IB2004/002919

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4681893 A		MX 9203095 A1	01-07-1992
		NL 970034 I1	03-11-1997
		NO 872259 A ,B,	01-12-1987
		NZ 220409 A	27-10-1989
		PH 24661 A	07-09-1990
		PH 26330 A	29-04-1992
		PT 84975 A ,B	01-06-1987
		ZA 8703438 A	28-12-1988

## 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 25/28 (2006.01)** A 6 1 P 25/28

(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

(72) 発明者 アントニー・マイケル・カムペタ  
 アメリカ合衆国コネティカット州 0 6 3 4 0 . グロトン . イースタンポイントロード . ファイザー  
 ・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

(72) 発明者 ジョゼフ・フランシス・クシザニアク  
 アメリカ合衆国コネティカット州 0 6 3 4 0 . グロトン . イースタンポイントロード . ファイザー  
 ・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

(72) 発明者 ジェイソン・アルバート・レナード  
 アメリカ合衆国コネティカット州 0 6 3 4 0 . グロトン . イースタンポイントロード . ファイザー  
 ・グローバル・リサーチ・アンド・ディヴェロップメント

F ターム ( 参考 ) 4C069 AC06 BD06  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC05 MA01 MA04 NA14 ZA16 ZA81 ZA97  
 ZC33

(54) 【発明の名称】 [ R - ( R \* , R \* ) ] - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - , - ジヒドロキシ - 5 - ( 1 -  
 メチルエチル ) - 3 - フェニル - 4 - [ ( フェニルアミノ ) カルボニル ] - 1 H - ピロール - 1  
 - ヘプタン酸の結晶性形態