

(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2013-539470  
(P2013-539470A)

(43) 公表日 平成25年10月24日(2013.10.24)

| (51) Int.Cl.       | F 1              | テーマコード (参考)   |                  |
|--------------------|------------------|---------------|------------------|
| <b>C07D 223/16</b> | <b>(2006.01)</b> | C 07 D 223/16 | C S P Z 4 C 03 4 |
| <b>A61P 3/04</b>   | <b>(2006.01)</b> | A 61 P 3/04   | 4 C 08 4         |
| <b>A61P 43/00</b>  | <b>(2006.01)</b> | A 61 P 43/00  | 4 C 08 6         |
| <b>A61K 45/00</b>  | <b>(2006.01)</b> | A 61 K 45/00  | 4 C 20 6         |
| <b>A61K 31/55</b>  | <b>(2006.01)</b> | A 61 K 31/55  |                  |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 95 頁) 最終頁に続く

|               |                              |          |   |
|---------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号     | 特願2013-527257 (P2013-527257) | (71) 出願人 | 500478097<br>アーナ ファーマシューティカルズ,<br>インコーポレイテッド<br>アメリカ合衆国 カリフォルニア 921<br>21, サンディエゴ, ナンシー リツ<br>ジ ドライブ 6154 |
| (86) (22) 出願日 | 平成23年8月31日 (2011.8.31)       | (74) 代理人 | 100078282<br>弁理士 山本 秀策  |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成25年4月25日 (2013.4.25)       | (74) 代理人 | 100113413<br>弁理士 森下 夏樹  |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2011/049935            | (72) 発明者 | ブラックバーン, アンソニー シー.<br>アメリカ合衆国 カリフォルニア 921<br>28, サンディエゴ, カミニート ロ<br>シタ 12633                              |
| (87) 国際公開番号   | W02012/030938                |          |   |
| (87) 国際公開日    | 平成24年3月8日 (2012.3.8)         |          |   |
| (31) 優先権主張番号  | 61/402,580                   |          |   |
| (32) 優先日      | 平成22年9月1日 (2010.9.1)         |          |   |
| (33) 優先権主張国   | 米国(US)                       |          |   |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ロルカセリンと光学活性な酸との塩

## (57) 【要約】

とりわけ、体重管理に有用な、光学活性な酸と8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンとの塩、およびこれらを含む薬学的組成物。本発明の一実施形態は、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン(1S)-(+)-10-カンシル酸塩であり、この塩は、2に關して約18.25°、約16.45°、および約18.57°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン(1S)-(+)-10-カンシル酸塩；

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンヘミ-L-リンゴ酸塩；

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンL-グルタミン酸塩；

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンL-アスパラギン酸塩；

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンヘミ粘液酸塩；

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンピログルタミン酸塩；

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピングルクロン酸塩；および

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンジショウノウ酸塩

から選択される塩、ならびにその薬学的に受容可能な溶媒和物および水和物。

## 【請求項 2】

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン(1S)-(+)-10-カンシル酸塩である、請求項1に記載の塩。

## 【請求項 3】

2 に関して約18.25°、約16.45°、および約18.57°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する、請求項2に記載の塩。

## 【請求項 4】

実質的に図1に示すようなX線粉末回折パターンを有する、請求項2に記載の塩。

## 【請求項 5】

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンヘミ-L-リンゴ酸塩である、請求項1に記載の塩。

## 【請求項 6】

2 に関して約10.84°、約11.7932°、および約21.97°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する、請求項5に記載の塩。

## 【請求項 7】

実質的に図4に示すようなX線粉末回折パターンを有する、請求項5に記載の塩。

## 【請求項 8】

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンL-グルタミン酸塩である、請求項1に記載の塩。

## 【請求項 9】

2 に関して約25.59°、約17.63°、および約21.78°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する、請求項8に記載の塩。

## 【請求項 10】

実質的に図7に示すようなX線粉末回折パターンを有する、請求項8に記載の塩。

## 【請求項 11】

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンL-アスパラギン酸塩である、請求項1に記載の塩。

## 【請求項 12】

2 に関して約21.22°、約8.49°、および約13.40°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する、請求項11に記載の塩。

## 【請求項 13】

10

20

30

40

50

実質的に図10に示すようなX線粉末回折パターンを有する、請求項11に記載の塩。

【請求項14】

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンヘミ粘液酸塩である、請求項1に記載の塩。

【請求項15】

2に關して約5.06°、約18.60°、および約20.92°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する、請求項14に記載の塩。

【請求項16】

実質的に図13に示すようなX線粉末回折パターンを有する、請求項14に記載の塩。

【請求項17】

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピングルクロン酸塩である、請求項1に記載の塩。

【請求項18】

2に關して約16.46°、約5.59°、および約18.40°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する、請求項17に記載の塩。

【請求項19】

実質的に図16に示すようなX線粉末回折パターンを有する、請求項17に記載の塩。

【請求項20】

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンピログルタミン酸塩である、請求項1に記載の塩。

【請求項21】

2に關して約6.78°、約18.80°、および約16.95°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する、請求項20に記載の塩。

【請求項22】

実質的に図19に示すようなX線粉末回折パターンを有する、請求項20に記載の塩。

【請求項23】

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンジショウノウ酸塩溶媒和物である、請求項1に記載の塩。

【請求項24】

2に關して約15.70°、約15.58°、および約17.83°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する、請求項23に記載の塩。

【請求項25】

実質的に図22に示すようなX線粉末回折パターンを有する、請求項23に記載の塩。

【請求項26】

請求項1から25のいずれか一項に記載の塩および薬学的に受容可能な担体を含む薬学的組成物。

【請求項27】

請求項1から25のいずれか一項に記載の塩および薬学的に受容可能な担体を混和することを含む、薬学的組成物を調製する方法。

【請求項28】

体重管理のための方法であって、この方法は、それを必要としている個体に、治療有効量の請求項1から25のいずれか一項に記載の塩、または請求項26に記載の薬学的組成物を投与することを含む方法。

【請求項29】

前記体重管理が、体重減少、体重減少の維持、食物消費量の減少、食事に関連する満腹の増加、食事前の空腹感の減少、および食事間の食物摂取量の減少の1つまたは複数を含む、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

規定食および運動の補助としての、請求項28または29に記載の方法。

【請求項31】

10

20

30

40

50

体重管理を必要とする前記個体が、

最初のボディマス指数  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する肥満患者；

少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者；ならびに

少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者

から選択され、前記体重関連共存状態が、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される、請求項 28 から 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

第二の抗肥満剤を前記個体に投与することをさらに含む、請求項 28 から 31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

前記第二の抗肥満剤が、クロルフェンテルミン、クロルテルミン、フェンペンテルミン、およびフェンテルミン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

抗糖尿病剤を前記個体に投与することをさらに含む、請求項 28 から 33 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

前記抗糖尿病剤が、メトホルミンである、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

個体において体重管理のための医薬の製造における、請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載の塩の使用。

【請求項 37】

前記体重管理が、体重減少、体重減少の維持、食物消費量の減少、食事に関連する満腹の増加、食事前の空腹感の減少、および食事間の食物摂取量の減少の 1 つまたは複数を含む、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 38】

前記医薬が、規定食および運動の補助として使用される、請求項 36 または 37 に記載の使用。

【請求項 39】

体重管理を必要とする前記個体が、

最初のボディマス指数  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する肥満患者；

少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者；ならびに

少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者

から選択される、請求項 36 から 38 のいずれか一項に記載の使用であって、前記体重関連共存状態が、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される、使用。

【請求項 40】

前記医薬が、第二の抗肥満剤と組み合わせて使用される、請求項 36 から 39 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 41】

前記第二の抗肥満剤が、クロルフェンテルミン、クロルテルミン、フェンペンテルミン、およびフェンテルミン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される、請求項 40 に記載の使用。

【請求項 42】

前記医薬が、抗糖尿病剤と組み合わせて使用され、前記抗糖尿病剤が、メトホルミンで

10

20

30

40

50

ある、請求項 3 6 から 4 1 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 4 3】

治療によるヒトまたは動物の体の処置方法において使用するための、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の塩、または請求項 5 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 4】

体重管理の方法において使用するための、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の塩、または請求項 2 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 5】

前記体重管理が、体重減少、体重減少の維持、食物消費量の減少、食事に関連する満腹の増加、食事前の空腹感の減少、および食事間の食物摂取量の減少の 1 つまたは複数を含む、体重管理の方法において使用するための、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の塩、または請求項 2 6 に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 4 6】

体重管理のための規定食および運動の補助として使用するための、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の塩、または請求項 2 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 7】

体重管理を必要とする前記個体が、

最初のボディマス指数  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する肥満患者；

少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者；ならびに

少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者

から選択され、前記体重関連共存状態が、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される、体重管理の方法において使用するための、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の塩、または請求項 2 6 に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 4 8】

第二の抗肥満剤と組み合わせて、体重管理の方法において使用するための、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の塩、または請求項 2 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4 9】

クロルフェンテルミン、クロルテルミン、フェンペンテルミン、およびフェンテルミン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される第二の抗肥満剤と組み合わせた、体重管理の方法において使用するための、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の塩、または請求項 2 6 に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 5 0】

メトホルミンである抗糖尿病剤と組み合わせた、体重管理の方法において使用するための、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の塩、または請求項 2 6 に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(発明の分野)

本発明は、とりわけ、体重管理に有用な、光学活性な酸との 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンの塩、およびこれらを含む薬学的組成物に関する。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

(発明の背景)

肥満症は、Ⅰ型糖尿病、高血圧症、脳卒中、がんおよび胆囊疾患などの共存疾患から生じる罹病率および死亡率が増加している、生命を脅かす障害である。

【0 0 0 3】

50

肥満症は現在、西洋世界における主要な健康管理の問題であり、そしていくつかの第三世界の国々において、次第に主要な健康管理の問題になっている。肥満の人々の数の増加は、脂肪含有量が高い食物を次第に好むことに大いに起因するが、ほとんどの人々の人生における活動の減少にもまた起因する。現在、米国の人口のうちの約30%が、肥満であるとみなされている。

【0004】

ある人が過体重または肥満であると分類されるか否かは一般に、その人のボディマス指数（BMI）に基づいて決定される。ボディマス指数は、体重（kg）を身長の二乗（m<sup>2</sup>）で割ることにより計算される。従って、BMIの単位はkg/m<sup>2</sup>であり、そして人生の10年ごとの最低の死亡率に関連するBMI範囲を計算することが可能である。過体重は、25～30kg/m<sup>2</sup>の範囲のBMIとして定義され、そして肥満症は、30kg/m<sup>2</sup>より大きいBMIとして定義される（以下の表を参照のこと）。

10

【0005】

【表1A】

ボディマス指数（BMI）による体重の分類

| BMI       | 分類          |
|-----------|-------------|
| <18.5     | 低体重         |
| 18.5-24.9 | 普通体重        |
| 25.0-29.9 | 過体重         |
| 30.0-34.9 | 肥満（I度）      |
| 35.0-39.9 | 肥満（II度）     |
| >40       | 極度の肥満（III度） |

20

BMIが増大するにつれて、種々の原因による死の危険性が増大し、これは、他の危険因子とは無関係である。肥満症に関連する最も一般的な疾患は、心臓血管疾患（特に、高血圧症）、糖尿病（肥満症は、糖尿病の発症を悪化させる）、胆嚢疾患（特に、がん）および生殖の疾患である。肥満症と特定の状態との間の関連の強度は、様々である。最も強いものの1つは、2型糖尿病との関連である。過剰な体脂肪が、男性の糖尿病の症例のうちの64%、および女性の症例のうちの77%の根底にある（非特許文献1）。研究は、体重の穏やかな減少でさえも、冠状脈心臓病を発症する危険性のかなりの低下に対応し得ることを示している。

30

【0006】

しかし、BMIの定義は、脂肪（脂肪組織）に対する、筋肉であるボディマスの割合を考慮しない点で、BMIの定義には問題がある。これを考慮に入れるために、肥満症はまた、体脂肪率（男性において25%より高い、および女性において30%より高い）に基づいて定義され得る。

40

【0007】

肥満症は、心臓血管疾患も発症させる危険性を、かなり増大させる。冠状動脈不全、アテロームの疾患、および心不全は、肥満症により誘導される心臓血管合併症の、最前線にある。全人口が理想体重を有するならば、冠状動脈不全の危険性は25%低下し、そして心不全および脳血管障害（cerebral vascular accident）の危険性は35%低下すると推定されている。冠状脈疾患の発生数は、30%過体重である50歳未満の被験体において、2倍である。糖尿病患者は、30%減少した寿命に直面する。45歳を過ぎると、糖尿病を罹患する人々は、糖尿病を罹患しない人々よりも、重大な心臓病を約3倍有しやすく、そして発作を最大で5倍有しやすい。これらの知見は、糖尿病および冠状脈心臓病の危険因子と、これらの状態の予防のための統合されたアプローチの潜在値との間の、相互関係を、糖尿病の予防に基づいて強調する（非特許文献2）。

50

## 【0008】

糖尿病はまた、腎疾患、眼疾患および神経系の問題の発症に関連している。腎疾患（腎症とも呼ばれる）は、腎臓の「フィルター機能」が損傷され、そしてタンパク質が尿内に過剰量で漏出し、そして最終的に、この腎臓が不全になる場合に起こる。糖尿病はまた、眼の後方の網膜の損傷の主要な原因であり、そして白内障および緑内障の危険性を増大させる。最後に、糖尿病は、神経損傷に関連しており（特に、脚および足において）、これは、疼痛を感じる能力を妨害し、そして重篤な感染に寄与する。一緒に考慮すると、糖尿病の合併症は、国民の主要な死因の1つである。

## 【0009】

処置の第一線は、食および生活様式の助言（例えば、患者の食の脂肪含有量を減少させること、および患者の身体活動を増加させること）を患者に与えることである。しかし、多くの患者は、このことが困難であることに気付き、そしてこれらの努力からもたらされる結果を維持するために、薬物治療によるさらなる助けを必要とする。

10

## 【0010】

現在市場に出ているほとんどの製品は、効力の欠如、または認容不可能な副作用プロファイルに起因して、糖尿病の処置剤として成功していない。現在までに最も成功している薬物は、間接的に作用する5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT）アゴニストであるd-フェンフルラミン（Redux<sup>TM</sup>）であったが、患者の3分の1に上る心臓弁欠損症の報告により、1998年に、FDAにより撤回された。

20

## 【0011】

さらに、2つの薬物が、米国および欧州において発売された。すなわち、オルリリスト（Orlistat）（Xenical<sup>TM</sup>）（膵性リバーゼの阻害により、脂肪の吸収を妨げる薬物）およびシブトラミン（Reducatil<sup>TM</sup>）（5-HT/ノルアドレナリン再取り込みインヒビター）である。しかし、これらの製品に関連する副作用は、これらの長期間の有用性を制限し得る。Xenical<sup>TM</sup>での処置は、患者によっては胃腸疾患を誘導することが報告されており、一方で、シブトラミンは、患者によっては上昇した血圧に関連付けられている。

20

## 【0012】

セロトニン（5-HT）の神経伝達は、身体的障害と精神医学的障害との両方における、多数の生理学的プロセスにおいて、重要な役割を果たす。5-HTは、摂食挙動の調節に関連している。5-HTは、満腹を感じることを誘導することにより働くと考えられており、その結果、5-HTが増強された患者は、食べることをより早くやめ、そしてより少ないカロリーが消費される。5-HT<sub>2c</sub>レセプターに対する5-HTの刺激作用は、食べることの制御およびd-フェンフルラミンの抗肥満症効果において、重要な役割を果たすことが示されている。5-HT<sub>2c</sub>レセプターは、脳において（辺縁構造、錐体外路、視床および視床下部（すなわち、PVNおよびDMH）において顕著に、そして脈絡叢において優勢に）高密度で発現し、そして末梢組織においては低密度で発現するかまたは存在しないので、選択的な5-HT<sub>2c</sub>レセプターアゴニストは、より効果的かつ安全な抗肥満剤であり得る。また、5-HT<sub>2c</sub>ノックアウトマウスは、過体重であり、認知障害および発作に対する感受性を伴う。

30

## 【0013】

5-HT<sub>2c</sub>レセプターは、強迫性障害、いくつかの形態のうつ病、および癲癇において役割を果たし得ると考えられている。従って、アゴニストは、抗パニック特性、および性機能障害の処置のために有用な特性を有し得る。

40

## 【0014】

要約すると、5-HT<sub>2c</sub>レセプターは、肥満症および精神医学的障害の処置のためのレセプター標的であり、そして食物摂取量および体重を安全に減少させる選択的な5-HT<sub>2c</sub>アゴニストが必要とされていることがわかり得る。

## 【0015】

本発明は、選択的5-HT<sub>2c</sub>受容体アゴニストである8-クロロ-1-メチル-2-

50

3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンゾアゼピンの特定の塩、およびこれらを含む薬学的組成物に関する。多くの薬学的に有用な化合物のように、8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンゾアゼピンは不斉炭素原子を含有し、したがって異なる光学異性体として存在することができる。薬学的に有用な化合物の光学異性体は、有意に異なる生理活性を有することができ、したがって、光学異性体の混合物を分割するのに有用な化合物が必要とされている。1つまたは複数の不斉炭素原子を含有する薬学的に有用な化合物を分割する1つの方法は、ジアステレオマー塩の形成による方法である。このような塩は、分割されると、分割された薬学的に有用な化合物を、別の塩の形態に、または遊離塩基もしくは遊離酸にさらに処理する必要を伴わずに、薬学的組成物を直接調製するのに有用である。

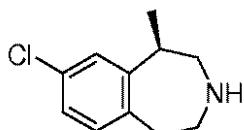
10

## 【0016】

本発明の一態様は、(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンゾアゼピン(化合物1)の光学活性な酸の塩に関しており、そしてとりわけ、体重管理(体重減少および体重減少の維持を含む)のために有用である。化合物1は、特許文献1に開示されており、これは、その全体が本明細書中に参考として援用される。

## 【0017】

## 【化1】



20

1

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンゾアゼピン、その関連する塩、エナンチオマー、結晶形態、および中間体への種々の合成経路が、特許文献2、特許文献3、特許文献4、特許文献5、特許文献6、および米国仮出願61/396,752において報告されており、これらの各々は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

30

## 【0018】

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンゾアゼピンと他の剤(フェンテルミンが挙げられるが、これらに限定されない)との組み合わせ物、および治療におけるこのような組み合わせ物の使用は、特許文献7に記載されており、これは、その全体が本明細書中に参考として援用される。

## 【0019】

以下の米国仮出願は、(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンゾアゼピンに関連する: 61/402, 578; 61/403, 143; 61/402, 580; 61/402, 628; 61/403, 149; 61/402, 589; 61/402, 611; 61/402, 565; 61/403, 185。これらの各々は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

40

## 【0020】

以下の出願は、(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンゾアゼピンに関連し、そして本願と同じ出願日を有する: 代理人参照番号178.WO1(米国特許仮出願第61/402, 578号および同第61/403, 143号に対する優先権を主張するPCT出願); 代理人参照番号186.WO1(米国特許仮出願第61/402, 628号および同第61/403, 149号に対する優先権を主張するPCT出願); 代理人参照番号187.WO1(米国特許仮出願番号61/402, 589に対する優先権を主張するPCT出願); 代理人参照番号188.WO1(米国特許仮出願番号61/402, 611に対する優先権を主張するPCT出願); ならびに

50

代理人参照番号 192.WO1 (米国特許仮出願同第 61/402,565 号および同第 61/403,185 号に対する優先権を主張する PCT 出願)。これらの各々は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

【0021】

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩(塩酸ロルカセリン)は、5-HT<sub>2C</sub>レセプターのアゴニストであり、そして動物モデルおよびヒトにおいて肥満症を減少させることに有効性を示す。2009 年 12 月に、Arena Pharmaceuticals は、ロルカセリンについての新薬申請(すなわち、NDA)を FDA に行った。この NDA 申請は、ロルカセリンの臨床開発プログラム(合計 8,576 人の患者での 18 の臨床試験を含む)からの大規模なデータパッケージに基づく。中枢となる第 3 相臨床試験プログラムは、最大で 2 年間処置されたほぼ 7,200 人の患者を評価し、そしてロルカセリンが、優れた許容性で一貫して有意な体重減少をもたらすことを示した。患者のうちの約 3 分の 2 が、少なくとも 5% の体重減少を達成し、そして 3 分の 1 より多くが、少なくとも 10% の体重減少を達成した。平均すると、患者は、17 ポンド~18 ポンド、すなわち、体重の約 8% を減少させた。二次的なエンドポイント(身体組成、脂質、心臓血管危険因子および血糖パラメータが挙げられる)は、プラシーボと比較して改善された。さらに、心拍数および血圧が低下した。ロルカセリンは、心臓弁形成術の危険性を増大させなかった。ロルカセリンは生活の質を改善させ、そしてうつ病または自殺の観念化の徴候がなかった。5% の率でプラシーボを上回った唯一の有害事象は、一般に穏やかまたは中度の、一過性の頭痛であった。25 という正常な BMI に基づいて、第一の第 3 相試験の患者は、過剰な体重のうちの約 3 分の 1 を減少させた。平均体重減少は、第二の第 3 相試験の患者の上位四分位数について、35 ポンド、すなわち、体重の 16% であった。

10

20

30

【0022】

5-HT<sub>2C</sub>受容体に関連する障害を処置するのに有用な化合物についての高まる需要を考慮して、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンが、重要な新規化合物として出現してきた。したがって、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンの新規の塩および薬学的組成物、ならびにこれらの調製プロセスが必要とされている。本明細書に記載されている塩およびプロセスは、これらおよび他の必要性を満たす助けとなる。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0023】

【特許文献 1】国際出願公開第 2003/086303 号

【特許文献 2】国際出願公開第 2005/019179 号

【特許文献 3】国際出願公開第 2006/069363 号

【特許文献 4】国際出願公開第 2007/120517 号

【特許文献 5】国際出願公開第 2008/070111 号

【特許文献 6】国際出願公開第 2009/111004 号

【特許文献 7】国際出願公開第 2006/071740 号

40

【非特許文献】

【0024】

【非特許文献 1】Seidel, Semin Vasc Med, 5:3-14 (2005)

【非特許文献 2】Perry, I. J.ら, BMJ 310, 560-564 (1995)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0025】

(発明の要旨)

50

演繹的に、特定の化合物のどの塩が固体で、安定で、かつ容易に単離可能であるかについて自信を持って予測することは困難である。光学活性な酸とのキラルアミンの塩も例外でない。安定な固体状態の塩を発見し得るのは熱心な実験を通してのみである。しかしながら、そのような塩を掌中にしたとき、当業者はそのジアステレオ異性体を分割するための素養がある。本発明の塩の調製の過程で、医薬品産業において通常使用される多くの塩形成剤（例えば、Bergeland, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66巻: 1~19頁(1977年)を参照されたい）を調査した。（R）-8-クロロ-1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンのDL-乳酸塩、D-グルコン酸塩、およびD-ラクトビオン酸塩を調製したが、本発明の結晶塩と対照的に、これらは結晶化できなかった。

10

## 【0026】

本発明の一態様は、（R）-8-クロロ-1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン（化合物1）の特定の光学活性な酸の塩、ならびにその薬学的に受容可能な溶媒和物および水和物に関する。

## 【0027】

本発明の一態様は、（R）-8-クロロ-1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンである化合物1の特定の光学活性な酸の塩に関する。

## 【0028】

本発明の一態様は、（R）-8-クロロ-1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン（1S）-（+）-10-カンシル酸塩；（R）-8-クロロ-1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンヘミ-L-リンゴ酸塩；（R）-8-クロロ-1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンL-グルタミン酸塩；（R）-8-クロロ-1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンL-アスパラギン酸塩；（R）-8-クロロ-1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンヘミ粘液酸塩；（R）-8-クロロ-1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンピログルタミン酸塩；（R）-8-クロロ-1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピングルクロン酸塩；および（R）-8-クロロ-1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンジショウノウ酸塩から選択される塩；ならびにその薬学的に受容可能な溶媒和物および水和物に関する。

20

## 【0029】

本発明の一態様は、本発明の塩および薬学的に受容可能な担体を含む薬学的組成物に関する。

## 【0030】

本発明の一態様は、本発明の塩、および薬学的に受容可能な担体を混和することを含む、薬学的組成物を調製するプロセスに関する。

## 【0031】

本発明の一態様は、本発明の塩、および薬学的に受容可能な担体を含む、体重管理のための剤形の製造に適したバルクの薬学的組成物に関する。

30

## 【0032】

本発明の一態様は、本発明の塩、および薬学的に受容可能な担体を混和することを含む、体重管理のための剤形の製造に適したバルクの薬学的組成物を調製するプロセスに関する。

40

## 【0033】

本発明の一態様は、体重管理のための方法に関するあり、この方法は、それを必要としている個体に治療有効量の本発明の塩または薬学的組成物を投与することを含む。

## 【0034】

本発明の一態様は、個体において体重管理のための医薬の製造における本発明の塩の使用に関する。

## 【0035】

50

本発明の一態様は、治療によるヒトまたは動物の体の処置方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩の形態IのPXRD。

【図2】化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩の形態IのDSCおよびTGA。

【図3】化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩の形態IのDMS。

【図4】化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩の形態IのPXRD。

【図5】化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩の形態IのDSCおよびTGA。

【図6】化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩の形態IのDMS。

【図7】化合物1のL-グルタミン酸塩の形態IのPXRD。

【図8】化合物1のL-グルタミン酸塩の形態IのDSCおよびTGA。

【図9】化合物1のL-グルタミン酸塩の形態IのDMS。

【図10】化合物1のL-アスパラギン酸塩の形態IのPXRD。

【図11】化合物1のL-アスパラギン酸塩の形態IのDSCおよびTGA。

【図12】化合物1のL-アスパラギン酸塩の形態IのDMS。

【図13】化合物1のヘミ粘液酸塩の形態IのPXRD。

【図14】化合物1のヘミ粘液酸塩の形態IのDSCおよびTGA。

【図15】化合物1のヘミ粘液酸塩の形態IのDMS。

【図16】化合物1のピログルタミン酸塩の形態IのPXRD。

【図17】化合物1のピログルタミン酸塩の形態IのDSCおよびTGA。

【図18】化合物1のピログルタミン酸塩の形態IのDMS。

【図19】化合物1のグルクロン酸塩の形態IのPXRD。

【図20】化合物1のグルクロン酸塩の形態IのDSCおよびTGA。

【図21】化合物1のグルクロン酸塩の形態IのDMS。

【図22】化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物の形態IのPXRD。

【図23】化合物1のジショウノウ酸塩(Di-camphorate Salt)溶媒和物の形態IのDSCおよびTGA。

【図24】化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物の形態IのDMS。

【発明を実施するための形態】

【0037】

(詳細な説明)

本発明の特定の特徴(これらは、明りょうにするために、別々の実施形態の文脈で記載される)はまた、1つの実施形態において組み合わせて提供され得ることが理解されるべきである。逆に、本発明の種々の特徴(これらは、簡潔さのために、1つの実施形態の文脈で記載される)はまた、別々にか、または任意の適切な部分組み合わせて提供され得る。

【0038】

(定義)

明りょうさおよび一貫性のために、以下の定義が、本特許文献全体にわたって使用される。

【0039】

用語「アゴニスト」とは、レセプター(例えば、5-HT<sub>2C</sub>セロトニンレセプター)と相互作用してそれを活性化させ、そしてこのレセプターに特徴的な生理学的応答または薬理学的応答を開始させる部分をいう。

【0040】

用語「個体」とは、ヒトと非ヒト哺乳動物との両方をいう。非ヒト哺乳動物としては、齧歯類(例えば、マウスおよびラットなど)、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、ならびに非ヒト霊長類(例えば、サルおよび尾なし猿など)が挙げられるが、こ

10

20

30

40

50

れらに限定されない。

【0041】

用語「薬学的組成物」とは、少なくとも1種の活性成分（化合物1ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物が挙げられるが、これらに限定されない）を含有する組成物であって、これによって、この組成物が哺乳動物（例えば、限定されないが、ヒト）における特定の効力のある結果についての調査に耐えられる、組成物をいう。当業者は、ある活性成分が所望の効力のある結果を有するか否かを、技術者の要求に基づいて決定するために適切な技術を理解し、そして評価する。

【0042】

用語「治療有効量」とは、研究者、獣医、内科医師または他の医者もしくは治療奉仕者によって、あるいは個体によって求められる、生物学的応答または医薬応答を、組織、系、動物、個体またはヒトにおいて惹起する、活性化合物または薬剤の量をいう。この生物学的応答または医薬応答は、以下のもののうちの1つ以上を含む：

（1）疾患を予防すること、例えば、疾患、状態または障害に罹患しやすい可能性があるが、その疾患の病理も徴候もまた経験も示しもしていない個体において、疾患、状態または障害を予防すること；

（2）疾患を阻害すること、例えば、疾患、状態または障害の病理または症状を経験しているかまたは示している個体において、疾患、状態または障害を阻害すること（すなわち、その病理および／あるいは症状のさらなる発症を止めること）；ならびに

（3）疾患を改善すること、例えば、疾患、状態または障害の病理または症状を経験しているかまたは示している個体において、疾患、状態または障害を改善すること（すなわち、その病理および／あるいは症状を逆転させること）。

【0043】

用語「処置」とは、本明細書中で使用される場合、以下のもののうちの1つ以上をいう：

（1）疾患の予防、例えば、疾患、状態または障害に罹患しやすい可能性があるが、その疾患の病理も徴候もまた経験も示しもしていない個体における、疾患、状態または障害の予防；

（2）疾患の阻害、例えば、疾患、状態または障害の病理または症状を経験しているかまたは示している個体における、疾患、状態または障害の阻害（すなわち、その病理および／あるいは症状のさらなる発症を止めること）；ならびに

（3）疾患の改善、例えば、疾患、状態または障害の病理または症状を経験しているかまたは示している個体における、疾患、状態または障害の改善（すなわち、その病理および／あるいは症状を逆転させること）。

【0044】

個体に処置の必要があるか否かは、治療奉仕者（例えば、ヒトの場合にはナースプラクティショナー、医師、医師の助手、看護師など；非ヒト哺乳動物を含めた動物の場合には獣医）によりなされる、その個体または動物が、処置を必要とするか、または処置から利益を得るという判断である。この判断は、治療奉仕者の経験の領域内である種々の要因に基づいてなされるが、化合物1ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物により処置可能な疾患、状態または障害の結果として、その個体または動物が病気であること、または病気になることの知識を含む。従って、化合物1ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物は、保護的もしくは予防的な様式で使用され得るか、または化合物1ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物は、疾患、状態もしくは障害を軽減するか、阻害するか、もしくは改善するために使用され得る。

【0045】

用語「体重管理」とは、本明細書中で使用される場合、体重を制御することをいい、そして本発明の状況において、体重減少および体重減少の維持（本明細書中で体重維持とも呼ばれる）に関する。体重を制御することに加えて、体重管理は、体重に関連するパラメ

10

20

30

40

50

ータ（例えば、B M I、体脂肪率および腰囲）を制御することを包含する。例えば、過体重または肥満である個体のための体重管理は、体重をより健常な範囲に維持することを目的とした、体重の減少を意味し得る。また、例えば、過体重または肥満である個体のための体重管理は、体重の減少ありまたはなしでの、体脂肪または腰囲の減少を包含し得る。

【 0 0 4 6 】

用語「体重減少の維持」または「体重維持」とは、本明細書中で使用される場合、体重減少後の体重増加を予防すること、減少させること、または制御することをいう。体重増加が体重減少後に頻繁に起こることは公知である。体重減少は、例えば、食事療法、運動、疾病、薬物処置、外科手術またはこれら の方法の任意の組み合わせにより起こり得るが、体重を減少させた個体は頻繁に、減少させた体重のうちのいくらかまたは全てを回復する。従って、体重を減少させた個体における体重維持は、体重減少後の体重増加を予防すること、体重減少後に増加する体重の量を減少させること、体重減少後の体重増加を制御すること、または体重減少後の体重増加の速度を遅くすることを包含し得る。

10

【 0 0 4 7 】

「光学活性な酸の塩」という用語は、本明細書において使用する場合、アニオンが光学活性な酸の脱プロトン化から誘導される塩を意味する。下記の表は、光学活性な酸の特定の非限定的例を提供する。

【 0 0 4 8 】

【表 1 B - 1】

| 化学名                             | 構造 |
|---------------------------------|----|
| (1S) - (+) - 10 - ショウノウスルホン酸    |    |
| L-リンゴ酸                          |    |
| L-グルタミン酸                        |    |
| L-アスパラギン酸                       |    |
| 粘液酸                             |    |
| ピログルタミン酸<br>(pyroglutamic acid) |    |
| グルクロン酸                          |    |
| (1R, 3S) - (+) - ショウノウ酸         |    |
| D-グルコン酸                         |    |

【0049】

【表 1 B - 2】

| 化学名                                 | 構造 |
|-------------------------------------|----|
| L-乳酸                                |    |
| L-酒石酸                               |    |
| D-グリセロー-D-グローヘプトン酸                  |    |
| D-ラクトビオン酸                           |    |
| L-マンデル酸                             |    |
| (D) - (+) - パントテン酸                  |    |
| ジベンゾイル-L-酒石酸                        |    |
| ジ-p-トルオイル-L-酒石酸                     |    |
| (S) - 2-フェニルプロピオン酸                  |    |
| L-N-アセチルフェニルアラニン                    |    |
| (1R) - (+) - 3-ブロモ<br>ショウノウ-8-スルホン酸 |    |

【0050】

【表 1 B - 3】

| 化学名                               | 構造 |
|-----------------------------------|----|
| (S)-2,3-イソプロピリデン<br>グリセロールヘミフタレート |    |
| ジアセチル-L-酒石酸                       |    |
| N-トシリ-L-グルタミン酸                    |    |
| (1S)-(-)-カンファン酸                   |    |

10

20

30

40

「ジアステレオマー(の)」という用語は、本明細書において使用する場合、エナンチオマーではない立体異性体の間の関係を意味する。同様に、「ジアステレオマー塩」という用語は、本明細書において使用する場合、キラルアニオンおよびキラルカチオンの両方を含む塩の間の関係を意味し、塩は立体異性体であるが、エナンチオマーではない。

## 【0051】

例えば、1つのキラル中心を有するアニオンおよび1つのキラル中心を有するカチオンからなる塩において、4つの可能性のある塩の立体異性体が存在する。

- A. (R)-アニオン - (R)-カチオン；
- B. (R)-アニオン - (S)-カチオン；
- C. (S)-アニオン - (R)-カチオン；および
- D. (S)-アニオン - (S)-カチオン。

## 【0052】

この例において、各塩は、1種のエナンチオマー塩および2種のジアステレオマー塩を有する。上記の4種の塩の間の様々な関係を、下記の表に示す。

## 【0053】

【表 1 C】

| 塩 | 塩のエナンチオマー | 塩のジアステレオマー |
|---|-----------|------------|
| A | D         | BおよびC      |
| B | C         | AおよびD      |
| C | B         | AおよびD      |
| D | A         | BおよびC      |

さらなる例として、2つのキラル中心を有するアニオンおよび1つのキラル中心を有するカチオンからなる塩において、8つの可能性のある塩の立体異性体が存在する。

- E. (R,R)-アニオン - (R)-カチオン；

50

F . ( R , R ) - アニオン - ( S ) - カチオン ;  
 G . ( R , S ) - アニオン - ( R ) - カチオン ;  
 H . ( R , S ) - アニオン - ( S ) - カチオン ;  
 I . ( S , R ) - アニオン - ( R ) - カチオン ;  
 J . ( S , R ) - アニオン - ( S ) - カチオン ;  
 K . ( S , S ) - アニオン - ( R ) - カチオン ; および  
 L . ( S , S ) - アニオン - ( S ) - カチオン。

## 【0054】

この例において、各塩は、1種のエナンチオマー塩および6種のジアステレオマー塩を有する。上記の8種の塩の間の様々な関係を、下記の表に示す。

10

## 【0055】

## 【表1D】

| 塩 | 塩のエナンチオマー | 塩のジアステレオマー     |
|---|-----------|----------------|
| E | L         | F、G、H、I、J、およびK |
| F | K         | E、G、H、I、J、およびL |
| G | J         | E、F、H、I、K、およびL |
| H | I         | E、F、G、J、K、およびL |
| I | H         | E、F、G、J、K、およびL |
| J | G         | E、F、H、I、K、およびL |
| K | F         | E、G、H、I、J、およびL |
| L | E         | F、G、H、I、J、およびK |

20

## 本発明の塩

本発明は、とりわけ、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンの固体で、安定で、かつ容易に単離可能な塩、ならびにその薬学的に受容可能な溶媒和物および水和物を対象とする。本発明の塩の結晶形態の固体状態の特性を、以下に要約する。

## 【0056】

本発明の一態様は、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン(1S)-(+)-10-カンシル酸塩；(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンヘミ-L-リンゴ酸塩；(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンL-グルタミン酸塩；(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンL-アスパラギン酸塩；(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンヘミ粘液酸塩；(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンピログルタミン酸塩；(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピングルクロン酸塩；および(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンジショウノウ酸塩から選択される塩；ならびにその薬学的に受容可能な溶媒和物および水和物に関する。

30

## 【0057】

本発明の一態様は、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン(1S)-(+)-10-カンシル酸塩；(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンヘミ-L-リンゴ酸塩；(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンL-グルタミン酸塩；(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンL-アスパラギン酸塩；(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンヘミ粘液酸塩；(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンピログルタミン酸塩；および(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピングルクロン酸塩；

40

50

, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピングルクロン酸塩から選択される塩 ; ならびにその薬学的に受容可能な溶媒和物および水和物に関する。

【 0 0 5 8 】

本発明の一態様は、( R ) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン ( 1 S ) - ( + ) - 10 - カンシル酸塩 ; ( R ) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンヘミ - L - リンゴ酸塩 ; ( R ) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン L - グルタミン酸塩 ; ( R ) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン L - アスパラギン酸塩 ; ( R ) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンヘミ粘液酸塩 ; ( R ) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンピログルタミン酸塩 ; ( R ) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピングルクロン酸塩 ; および ( R ) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンジショウノウ酸塩溶媒和物から選択される塩に関する。

10

【 0 0 5 9 】

本発明の一態様は、( R ) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンジショウノウ酸塩溶媒和物に関する。

【 0 0 6 0 】

本発明の一態様は、( R ) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン ( 1 S ) - ( + ) - 10 - カンシル酸塩に関する。

20

【 0 0 6 1 】

本発明の一態様は、( R ) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンヘミ - L - リンゴ酸塩に関する。

【 0 0 6 2 】

本発明の一態様は、( R ) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン L - グルタミン酸塩に関する。

【 0 0 6 3 】

本発明の一態様は、( R ) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン L - アスパラギン酸塩に関する。

30

【 0 0 6 4 】

本発明の一態様は、( R ) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンヘミ粘液酸塩に関する。

【 0 0 6 5 】

本発明の一態様は、( R ) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンピログルタミン酸塩に関する。

【 0 0 6 6 】

本発明の一態様は、( R ) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピングルクロン酸塩に関する。

40

【 0 0 6 7 】

本発明の一態様は、( R ) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンジショウノウ酸塩溶媒和物に関する。

【 0 0 6 8 】

本発明の一態様は、8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン ( 1 S ) - ( + ) - 10 - カンシル酸塩に関する。

【 0 0 6 9 】

本発明の一態様は、8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンヘミ - L - リンゴ酸塩に関する。

【 0 0 7 0 】

本発明の一態様は、8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H -

50

3 - ベンゾアゼピン L - グルタミン酸塩に関する。

【0071】

本発明の一態様は、8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン L - アスパラギン酸塩に関する。

【0072】

本発明の一態様は、8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンヘミ粘液酸塩に関する。

【0073】

本発明の一態様は、8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンピログルタミン酸塩に関する。

10

【0074】

本発明の一態様は、8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピングルクロン酸塩に関する。

【0075】

本発明の一態様は、8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンジショウノウ酸塩溶媒和物に関する。

20

【0076】

本発明の一態様は、(±) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン (1S) - (+) - 10 - カンシル酸塩に関する。

【0077】

本発明の一態様は、(±) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンヘミ - L - リンゴ酸塩に関する。

【0078】

本発明の一態様は、(±) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン L - グルタミン酸塩に関する。

【0079】

本発明の一態様は、(±) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン L - アスパラギン酸塩に関する。

30

【0080】

本発明の一態様は、(±) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンヘミ粘液酸塩に関する。

【0081】

本発明の一態様は、(±) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンピログルタミン酸塩に関する。

【0082】

本発明の一態様は、(±) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピングルクロン酸塩に関する。

【0083】

本発明の一態様は、(±) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンジショウノウ酸塩溶媒和物に関する。

40

【0084】

本発明の一態様は、(S) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン (1S) - (+) - 10 - カンシル酸塩に関する。

【0085】

本発明の一態様は、(S) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンヘミ - L - リンゴ酸塩に関する。

【0086】

本発明の一態様は、(S) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン L - グルタミン酸塩に関する。

【0087】

50

本発明の一態様は、(S)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンL-アスパラギン酸塩に関する。

【0088】

本発明の一態様は、(S)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンヘミ粘液酸塩に関する。

【0089】

本発明の一態様は、(S)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンピログルタミン酸塩に関する。

【0090】

本発明の一態様は、(S)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピングルクロン酸塩に関する。

【0091】

本発明の一態様は、(S)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンジショウノウ酸塩溶媒和物に関する。

【0092】

本発明の一態様は、本発明の塩を含む薬学的組成物に関する。

【0093】

本発明の一態様は、本発明の塩および薬学的に受容可能な担体を混和することを含む、薬学的組成物を調製するプロセスに関する。

【0094】

本発明の一態様は、体重管理のための方法に関する、この方法は、それを必要としている個体に治療有効量の本発明の塩を投与することを含む。

【0095】

本発明の一態様は、個体において体重管理のための医薬の製造における本発明の塩の使用に関する。

【0096】

本発明の一態様は、治療によるヒトまたは動物の体の処置方法において使用するための、本発明の塩に関する。

【0097】

本発明の一態様は、体重管理の方法において使用するための、本発明の塩に関する。

【0098】

本発明の一態様は、体重減少の方法において使用するための、本発明の塩に関する。

【0099】

本発明の一態様は、体重減少を維持する方法において使用するための、本発明の塩に関する。

【0100】

本発明の一態様は、食物消費量を減少させる方法において使用するための、本発明の塩に関する。

【0101】

本発明の一態様は、食事に関連する満腹を増加させる方法において使用するための、本発明の塩に関する。

【0102】

本発明の一態様は、食事前の空腹感を減少させる方法において使用するための、本発明の塩に関する。

【0103】

本発明の一態様は、食事間の食物摂取量を減少させる方法において使用するための、本発明の塩に関する。

【0104】

本発明の一態様は、減カロリー食をさらに含む体重管理の方法において使用するための、本発明の塩に関する。

10

20

30

40

50

## 【0105】

本発明の一態様は、定期的な運動のプログラムをさらに含む体重管理の方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0106】

本発明の一態様は、減カロリー食および定期的な運動のプログラムをさらに含む体重管理の方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0107】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する肥満患者における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0108】

本発明の一態様は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0109】

本発明の一態様は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0110】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0111】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0112】

本発明の一態様は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0113】

本発明の一態様は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0114】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0115】

本発明の一態様は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0116】

本発明の一態様は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0117】

本発明の一態様は、フェンテルミンと組み合わせて体重管理の方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0118】

結晶塩

10

20

30

40

50

多形性とは、結晶格子中で分子の異なる配置および／またはコンホメーションを有する2つ以上の結晶相として存在する物質の能力である。多形は、液体または気体状態において同じ特性を示すが、固体状態で異なって挙動し得る。

#### 【0119】

単一の構成成分の多形に加えて、薬物はまた、塩および他の複数の構成成分の結晶相として存在することができる。例えば、溶媒和物および水和物は、APIホストと、ゲストとして各々、溶媒または水分子とを含有し得る。類似して、ゲスト化合物が室温で固体であるとき、このように得られた形態は、共結晶と称されることが多い。塩、溶媒和物、水和物、および共結晶は、多形をまた示し得る。同じAPIホストを共有するが、これらのゲストに関して異なる結晶相は、互いの擬似多形と称してもよい。

10

#### 【0120】

溶媒和物は、明確な結晶格子中に結晶化の溶媒の分子を含有する。結晶化の溶媒が水である溶媒和物は、水和物と称される。水は大気の構成物であるため、薬物の水和物はむしろ容易に形成され得る。

#### 【0121】

最近、245種の化合物の多形スクリーニングによって、これらの約90%が複数の固体形態を示したことが明らかになった。全体的に、概ね半分の化合物は、1~3つの形態を有することが多い多形であった。化合物の約3分の1は水和物を形成し、約3分の1は溶媒和物を形成した。64種の化合物の共結晶スクリーニングからのデータは、60%が水和物または溶媒和物以外の共結晶を形成したことを示した。(G. P. Stahly, Crystal Growth & Design (2007年)、7巻(6号)、1007~1026頁)。

20

#### 【0122】

本発明は、とりわけ、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンの結晶塩ならびにその水和物および溶媒和物を対象とする。本発明の塩の結晶形態は、例えば、示差走査熱量測定(DSC)、X線粉末回折(PXRD)、および他の固体状態の方法に関して、独特な固体状態の特性によって同定することができる。本発明の結晶塩の水または溶媒含量に関するさらなる特性決定は、下記の方法、例えば、熱重量分析(TGA)、およびDSCなどのいずれかによって計測することができる。DSCについて、観察される温度は、試料の純度、温度変化の速度、ならびに試料調製技術および用いる特定の機器によって決まることが公知である。したがって、DSCサーモグラムに関して本明細書において報告されている値は、約±6℃変わり得る。DSCサーモグラムに関して本明細書において報告されている値はまた、約±20ジュール/グラム変わり得る。PXRDについて、ピークの相対強度は、試料調製技術、試料装着手順および用いる特定の機器によって変化し得る。さらに、機器の変更および他の要因は、2℃値に影響し得ることが多い。したがって、回折パターンのピーク帰属は、約±0.2°2℃変わり得る。報告されたピークの相対強度はまた変わり得る。TGAについて、本明細書において報告する特徴は、約±5℃変わり得る。本明細書において報告するTGA特徴はまた、例えば、試料の変更によって約±2%重量変化で変わり得る。結晶塩の吸湿性に関するさらなる特性決定は、例えば、動的吸湿(DMS)によって計測することができる。本明細書において報告するDMS特徴は、約±5%相対湿度で変わり得る。本明細書において報告するDMS特徴はまた、約±5%重量変化で変わり得る。水分活性計による潮解相対湿度(DRH)測定は、試料の質および量に対し感受性である。本明細書において報告するDRH測定は、約±5%RHで変わり得る。

30

#### 【0123】

化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩

本発明の一態様は、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン(1S)-(+)-10-カンシル酸塩の形態I(化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩の形態I)に関する。化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩の形態Iの物理的特性を、下記の表1に要約する。

40

50

【0124】

【表1】

表1

| 化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩の形態I |   |
|-----------------------------|---|
| PXRD                        | 図1: 9.93、11.58、14.90、15.32、16.45、16.88、18.25、18.57、20.97、23.14、および25.44° 2θでの>20%相対強度のピーク |
| TGA                         | 図2: 約150°Cまでで約0.2%の重量減少   |
| DSC                         | 図2: 補外開始温度:176°C; 融合のエンタルピー92J/g  |
| DMS                         | 図3: 90%RHまでで0.49%の重量増加  |

化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩の形態Iは、残留溶媒または少量の水を保持した。TGAによる小さな重量減少(0.215%)は小さすぎて化学量論的溶媒和物ではない。これは無水溶媒和結晶相の混合物であり得る。DSCによる融解開始は、176 であった。

【0125】

化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩の形態Iは、非吸湿性であって、DMS分析によって25 にて90%まで(90%を含む)のRH保持で約0.49%を捕らえた。DRHは、過剰な固体を有する飽和水溶液の水分活性測定によって25 で99.8%RHであると決定された。

【0126】

化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩の形態Iについての特定のX線粉末回折ピークを、下記の表2に示す。

【0127】

【表2】

表2

| 位置<br>(° 2θ) | 相対強度<br>(%) | 位置<br>(° 2θ) | 相対強度<br>(%) |
|--------------|-------------|--------------|-------------|
| 9.93         | 33.89       | 26.92        | 8.25        |
| 11.58        | 38.89       | 27.56        | 8.59        |
| 13.15        | 2.15        | 28.18        | 6.81        |
| 14.08        | 8.07        | 28.51        | 3.91        |
| 14.43        | 12.50       | 29.06        | 1.78        |
| 14.90        | 24.42       | 29.52        | 0.89        |
| 15.32        | 25.17       | 30.05        | 3.29        |
| 16.45        | 46.36       | 30.86        | 5.09        |
| 16.88        | 26.94       | 31.11        | 3.09        |
| 17.57        | 7.59        | 31.88        | 4.87        |
| 18.25        | 100.00      | 32.02        | 3.96        |
| 18.57        | 44.04       | 32.75        | 5.23        |
| 19.89        | 5.97        | 33.23        | 8.73        |
| 20.97        | 41.20       | 33.29        | 8.45        |
| 21.36        | 5.76        | 34.01        | 2.81        |
| 21.56        | 10.34       | 34.32        | 5.81        |
| 22.54        | 17.03       | 34.79        | 1.47        |
| 23.14        | 25.60       | 35.31        | 5.87        |
| 23.28        | 16.29       | 36.24        | 2.66        |
| 24.58        | 6.00        | 36.93        | 4.84        |
| 24.90        | 10.60       | 37.61        | 5.57        |
| 25.30        | 14.05       | 38.09        | 6.29        |
| 25.44        | 23.97       | 38.76        | 1.26        |
| 25.82        | 8.07        | 39.20        | 1.78        |
| 26.41        | 2.45        |              |             |

10

20

30

40

50

本発明の一態様は、2にに関して約18.25°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2にに関して約16.45°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2にに関して約18.25°および約16.45°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2にに関して約18.25°および約18.57°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2にに関して約18.25°、約16.45°、および約18.57°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2にに関して約18.25°、約16.45°、約18.57°、約20.97°、約11.58°、約9.93°、および約16.88°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2にに関して約18.25°、約16.45°、約18.57°、約20.97°、約11.58°、約9.93°、約16.88°、約23.14°、約15.32°、および約14.08°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。本発明の一態様は、表2に一覧表示する1つまたは複数のピークを含む、X線粉末回折パターンを有する化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、実質的に図1に示すようなX線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告したピークが約±0.2°2変わり得、また報告したピークの相対強度も変わり得

ることを意味する。

【0128】

いくつかの実施形態において、化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩は、約160～約190の補外開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩は、約176の補外開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩は、約92ジュール/グラムの関連した熱流を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩は、実質的に図2に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを有し、「実質的に」とは、報告したDSC特徴が、約±6および約±20ジュール/グラム変わり得ることを意味する。

10

【0129】

いくつかの実施形態において、化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩は、実質的に図2に示すような熱重量分析プロファイルを有し、「実質的に」とは、報告したTGA特徴が約±5および約±2%重量変化で変わり得ることを意味する。

【0130】

いくつかの実施形態において、化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩は、実質的に図3に示すような動的吸湿プロファイルを有し、「実質的に」とは、報告したDMS特徴が、約±5%相対湿度および約±5%重量変化で変わり得ることを意味する。

20

【0131】

化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩の形態Iは、結晶多形を調製するための当技術分野において公知の適切な手順のいずれかによって調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩の形態Iは、実施例1に記載されているように調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩の形態Iは、形態I以外の1種または複数種の結晶形態を含有する結晶化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩をスラリー化することによって調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩の形態Iは、形態I以外の1種または複数種の結晶形態を含有する結晶化合物1の(1S)-(+)-10-カンシル酸塩を再結晶することによって調製することができる。

30

【0132】

化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩(Hemi-L-Malate Salt)

本発明の一態様は、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンヘミ-L-リンゴ酸塩の形態I(化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩の形態I)に関する。化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩の形態Iの物理的特性を、下記の表3に要約する。

【0133】

【表3】

表3

40

| 化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩の形態I |   |
|---------------------|---|
| PXRD                | 図4: 7.18、10.84、11.7932、15.09、19.14、19.36、20.34、20.45、21.26、21.97、および23.25° 2θでの≥25%相対強度のピーク |
| TGA                 | 図5: 約120°Cまでで0.3%未満の重量減少  |
| DSC                 | 図5: 補外開始温度、約156°C; 融合のエンタルピー106J/g  |
| DMS                 | 図6: 80～90%RHで潮解   |

化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩の形態Iは結晶性であり、155～156の開始温

50

度で融解した。これは、D M S 分析によって 8 0 ~ 9 0 % R H の潮解を示した。

【 0 1 3 4 】

化合物 1 のヘミ - L - リンゴ酸塩の形態 I についての特定の X 線粉末回折ピークを、下記の表 4 に示す。

【 0 1 3 5 】

【 表 4 】

表 4

| 位置<br>(° 2θ) | 相対強度<br>(%) | 位置<br>(° 2θ) | 相対強度<br>(%) |
|--------------|-------------|--------------|-------------|
| 7.18         | 33.59       | 23.61        | 23.48       |
| 9.41         | 12.07       | 24.19        | 18.55       |
| 10.84        | 100.00      | 25.16        | 13.20       |
| 11.79        | 88.54       | 25.69        | 9.53        |
| 13.78        | 3.71        | 26.58        | 6.73        |
| 14.34        | 2.76        | 26.92        | 12.21       |
| 15.09        | 31.06       | 27.65        | 7.52        |
| 16.36        | 4.57        | 28.20        | 4.75        |
| 16.77        | 7.82        | 28.81        | 6.71        |
| 18.76        | 21.71       | 29.50        | 3.72        |
| 19.14        | 26.02       | 29.88        | 5.71        |
| 19.36        | 26.41       | 30.43        | 4.91        |
| 19.87        | 11.41       | 32.75        | 6.12        |
| 20.34        | 29.98       | 33.68        | 3.88        |
| 20.45        | 28.55       | 34.02        | 3.72        |
| 20.94        | 19.62       | 35.16        | 6.57        |
| 21.26        | 39.19       | 35.95        | 4.32        |
| 21.64        | 20.60       | 36.85        | 1.25        |
| 21.97        | 42.90       | 37.53        | 1.99        |
| 23.01        | 23.35       | 38.11        | 1.54        |
| 23.25        | 26.66       | 39.1250      | 2.61        |

本発明の一態様は、2 に関して約 10 . 8 4 ° においてピークを含む X 線粉末回折パターンを有する化合物 1 のヘミ - L - リンゴ酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 11 . 7 9 3 2 ° においてピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 10 . 8 4 ° および約 11 . 7 9 3 2 ° においてピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 10 . 8 4 ° および約 21 . 9 7 ° においてピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 10 . 8 4 ° 、約 11 . 7 9 3 2 ° 、および約 21 . 9 7 ° においてピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 10 . 8 4 ° 、約 11 . 7 9 3 2 ° 、約 21 . 9 7 ° 、約 21 . 2 6 ° 、約 7 . 1 8 ° 、約 15 . 0 9 ° 、および約 20 . 3 4 ° においてピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 10 . 8 4 ° 、約 11 . 7 9 3 2 ° 、約 21 . 9 7 ° 、約 21 . 2 6 ° 、約 7 . 1 8 ° 、約 15 . 0 9 ° 、約 20 . 3 4 ° 、約 20 . 4 5 ° 、約 23 . 2 5 ° 、および約 19 . 3 6 ° においてピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。本発明の一態様は、表 4 に一覧表示する 1 つまたは複数のピークを含む、X 線粉末回折パターンを有する化合物 1 のヘミ - L - リンゴ酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、実質的に図 4 に示すような X 線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告したピークが約 ± 0 . 2 ° 2 变わり得、また報告したピークの相対強度も変わり得ることを意味

10

20

30

40

50

する。

【0136】

いくつかの実施形態において、化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩は、約140～約170の補外開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩は、約156の補外開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩は、約106ジュール/グラムの関連した熱流を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩は、実質的に図5に示すような熱重量分析プロファイルを有し、「実質的に」とは、報告したTGA特徴が約±5および約±2%重量変化で変わり得ることを意味する。

10

【0137】

いくつかの実施形態において、化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩は、実質的に図5に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを有し、「実質的に」とは、報告したDSC特徴が、約±6および約±20ジュール/グラム変わり得ることを意味する。

【0138】

いくつかの実施形態において、化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩は、実質的に図6に示すような動的吸湿プロファイルを有する。「実質的に」とは、報告したDMS特徴が、約±5%相対湿度および約±5%重量変化で変わり得ることを意味する。

20

【0139】

化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩の形態Iは、結晶多形を調製するための当技術分野において公知の適切な手順のいずれかによって調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩の形態Iは、実施例2に記載されているように調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩の形態Iは、形態I以外の1種または複数種の結晶形態を含有する結晶化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩をスラリー化することによって調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩の形態Iは、形態I以外の1種または複数種の結晶形態を含有する結晶化合物1のヘミ-L-リンゴ酸塩を再結晶することによって調製することができる。

30

【0140】

化合物1のL-グルタミン酸塩

本発明の一態様は、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンL-グルタミン酸塩(化合物1のL-グルタミン酸塩)に関する。いくつかの実施形態において、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンL-グルタミン酸塩は、形態I(化合物1のL-グルタミン酸塩の形態I)である。化合物1のL-グルタミン酸塩の形態Iの物理的特性を、下記の表5に要約する。

【0141】

【表5】

表5

| 化合物1のL-グルタミン酸塩の形態I |   |
|--------------------|---|
| PXRD               | 図7: 5.79、16.88、17.63、18.06、18.24、20.25、21.27、21.78、22.46、23.73、および25.59° 2θでの≥20%相対強度のピーク |
| TGA                | 図8: 約124°Cまでで約0.25%の重量減少  |
| DSC                | 図8: 補外開始温度、約187°C; 融合のエンタルピー-288J/g   |
| DMS                | 図9: 非吸湿性、90%RHまでで約0.1%の重量増加   |

化合物1のL-グルタミン酸塩の形態Iは、187で融解を開始する。TGA結果に基づいて、塩、分解物または構成成分の大部分が、融解前に失われた。塩は、無水物であ

50

り、非吸湿性であった。

【0142】

化合物1のL-グルタミン酸塩の形態Iについての特定のX線粉末回折ピークを、下記の表6に示す。

【0143】

【表6】

表6

| 位置<br>(° 2θ) | 相対強度<br>(%) | 位置<br>(° 2θ) | 相対強度<br>(%) |
|--------------|-------------|--------------|-------------|
| 5.79         | 31.50       | 29.2382      | 7.91        |
| 10.61        | 8.24        | 29.5508      | 2.11        |
| 11.59        | 10.80       | 30.2671      | 13.89       |
| 12.83        | 1.38        | 30.6035      | 4.84        |
| 15.22        | 17.13       | 31.20        | 5.22        |
| 16.88        | 24.59       | 31.96        | 2.89        |
| 17.63        | 99.12       | 32.61        | 5.41        |
| 18.06        | 41.01       | 32.94        | 10.36       |
| 18.24        | 29.49       | 33.62        | 1.96        |
| 19.07        | 5.69        | 34.31        | 3.53        |
| 20.25        | 47.15       | 34.93        | 2.03        |
| 21.27        | 34.93       | 35.24        | 7.29        |
| 21.78        | 80.76       | 35.60        | 11.62       |
| 22.46        | 23.35       | 36.66        | 18.40       |
| 22.92        | 13.91       | 37.03        | 10.33       |
| 23.73        | 49.50       | 37.25        | 8.52        |
| 25.59        | 100.00      | 37.54        | 5.74        |
| 26.00        | 19.27       | 38.17        | 4.11        |
| 26.98        | 5.80        | 38.49        | 5.75        |
| 27.36        | 2.03        | 38.76        | 4.61        |
| 28.32        | 13.14       | 39.10        | 3.60        |
| 28.94        | 2.08        |              |             |

本発明の一態様は、2に関して約25.59°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する化合物1のL-グルタミン酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2に関して約17.63°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2に関して約25.59°および約17.63°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2に関して約25.59°および約21.78°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2に関して約25.59°、約17.63°、および約21.78°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2に関して約25.59°、約17.63°、および約21.78°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2に関して約25.59°、約17.63°、約21.78°、約23.73°、約20.25°、約18.06°、および約21.27°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2に関して約25.59°、約17.63°、約21.78°、約23.73°、約20.25°、約18.06°、約21.27°、約5.79°、約18.24°、および約16.88°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。本発明の一態様は、表6に一覧表示する1つまたは複数のピークを含む、X線粉末回折パターンを有する化合物1のL-グルタミン酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、実質的に図7に示すようなX線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告したピークが約±0.2°2変

10

20

30

40

50

わり得、また報告したピークの相対強度も変わり得ることを意味する。

【0144】

いくつかの実施形態において、化合物1のL-グルタミン酸塩は、約170～約200の補外開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のL-グルタミン酸塩は、約187の補外開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のL-グルタミン酸塩は、約288ジュール／グラムの関連した熱流を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のL-グルタミン酸塩は、実質的に図8に示すような熱重量分析プロファイルを有し、「実質的に」とは、報告したTGA特徴が約±5および約±2%重量変化で変わり得ることを意味する。

10

【0145】

いくつかの実施形態において、化合物1のL-グルタミン酸塩は、実質的に図8に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを有し、「実質的に」とは、報告したDSC特徴が、約±6および約±20ジュール／グラム変わり得ることを意味する。

【0146】

いくつかの実施形態において、化合物1のL-グルタミン酸塩は、実質的に図9に示すような動的吸湿プロファイルを有する。「実質的に」とは、報告したDMS特徴が、約±5%相対湿度および約±5%重量変化で変わり得ることを意味する。

20

【0147】

化合物1のL-グルタミン酸塩の形態Iは、結晶多形を調製するための当技術分野において公知の適切な手順のいずれかによって調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物1のL-グルタミン酸塩の形態Iは、実施例3に記載されているように調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物1のL-グルタミン酸塩の形態Iは、形態I以外の1種または複数種の結晶形態を含有する結晶化合物1のL-グルタミン酸塩をスラリー化することによって調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物1のL-グルタミン酸塩の形態Iは、形態I以外の1種または複数種の結晶形態を含有する結晶化合物1のL-グルタミン酸塩を再結晶することによって調製することができる。

30

【0148】

化合物1のL-アスパラギン酸塩

本発明の一態様は、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンL-アスパラギン酸塩の形態I(化合物1のL-アスパラギン酸塩の形態I)に関する。化合物1のL-アスパラギン酸塩の形態Iの物理的特性を、下記の表7に要約する。

【0149】

【表7】

表7

| 化合物1のL-アスパラギン酸塩の形態I |  |
|---------------------|--|
| PXRD                | 図10: 8.49、13.40、15.28、16.43、16.55、19.45、20.80、21.22、22.08、22.38、23.29、および29.85° 2θでの≥25%相対強度のピーク |
| TGA                 | 図11: 約140°Cから約200°Cまで54.9%重量   |
| DSC                 | 図11: 補外開始温度、約174°C   |
| DMS                 | 図12: 70%RHで吸湿性および70%超RHで潮解性  |

40

化合物1のL-アスパラギン酸塩の形態Iは、173.9で融解する無水結晶相であった。これは、塩の分解物または構成成分および融解の同時損失に相当する連続した吸熱的事象を示した。TGAは、大きなステップ転移(重量の損失)を示すので、DSCの吸熱的事象は、試料のいくつかの部分の揮発を伴う。

50

[ 0 1 5 0 ]

D M S は、これが 7 0 % R H で僅かに吸湿性であり、7 0 % を超える R H で潮解性であり、2 5 °C にて 8 0 % R H 保持の間 2 8 % 重量を、9 0 % まで（9 0 % を含む）の R H 保持で、その重量の 4 5 % の水を捕らえることを示した。

[ 0 1 5 1 ]

化合物 1 の L - アスパラギン酸塩の形態 I についての特定の X 線粉末回折ピークを、下記の表 8 に示す。

[ 0 1 5 2 ]

【表8】

表 8

| 位置<br>(° 2θ) | 相對強度<br>(%) | 位置<br>(° 2θ) | 相對強度<br>(%) |
|--------------|-------------|--------------|-------------|
| 5.12         | 1.93        | 26.88        | 21.72       |
| 8.49         | 89.49       | 27.71        | 1.47        |
| 12.75        | 4.03        | 28.27        | 7.21        |
| 13.40        | 71.47       | 28.60        | 13.17       |
| 14.20        | 4.37        | 29.85        | 56.07       |
| 15.28        | 68.22       | 30.49        | 24.42       |
| 16.43        | 35.18       | 31.14        | 9.83        |
| 16.55        | 35.20       | 31.38        | 24.01       |
| 16.96        | 6.96        | 32.29        | 2.26        |
| 17.49        | 5.41        | 33.06        | 11.70       |
| 17.98        | 3.56        | 33.98        | 4.21        |
| 19.45        | 29.32       | 34.23        | 10.10       |
| 20.80        | 64.93       | 34.82        | 10.62       |
| 21.22        | 100.00      | 35.02        | 8.80        |
| 21.69        | 20.38       | 36.40        | 8.61        |
| 22.08        | 45.99       | 36.60        | 8.18        |
| 22.38        | 36.19       | 37.01        | 2.54        |
| 23.29        | 45.28       | 37.35        | 3.76        |
| 23.56        | 7.19        | 37.67        | 2.82        |
| 24.33        | 17.79       | 38.13        | 4.28        |
| 25.18        | 6.08        | 38.43        | 7.61        |
| 25.56        | 7.58        | 38.74        | 4.65        |
| 26.33        | 15.10       | 39.43        | 3.29        |
| 26.66        | 9.03        |              |             |

本発明の一態様は、2 に関して約 21.22°。においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する化合物1のL-アスパラギン酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 8.49°。においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 21.22°。および約 8.49°。においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 21.22°。および約 13.40°。においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 21.22°、約 8.49°、および約 13.40°。においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 21.22°、約 8.49°、約 13.40°、約 15.28°、約 29.85°、約 29.85°、および約 22.08°。においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 21.22°、約

10

20

30

40

50

8 . 4 9 ° 、 約 1 3 . 4 0 ° 、 約 1 5 . 2 8 ° 、 約 2 9 . 8 5 ° 、 約 2 9 . 8 5 ° 、 約 2 2 . 0 8 ° 、 約 2 3 . 2 9 ° 、 約 2 2 . 3 8 ° 、 および 約 1 6 . 5 5 ° において ピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。本発明の一態様は、表 8 に一覧表示する 1 つまたは複数のピークを含む、X 線粉末回折パターンを有する化合物 1 の L - アスパラギン酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、実質的に 図 1 0 に示すような X 線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告したピークが 約  $\pm$  0 . 2 ° 2 变わり得、また報告したピークの相対強度も変わり得ることを意味する。

## 【 0 1 5 3 】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の L - アスパラギン酸塩は、約 1 6 0 ~ 約 1 9 0 の補外開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物 1 の L - アスパラギン酸塩は、約 1 7 4 の補外開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物 1 の L - アスパラギン酸塩は、実質的に 図 1 1 に示すような熱重量分析プロファイルを有し、「実質的に」とは、報告した T G A 特徴が 約  $\pm$  5 および 約  $\pm$  2 % 重量変化で変わり得ることを意味する。

## 【 0 1 5 4 】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の L - アスパラギン酸塩は、実質的に 図 1 1 に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを有し、「実質的に」とは、報告した D S C 特徴が、約  $\pm$  6 および 約  $\pm$  2 0 ジュール / グラム 变わり得ることを意味する。

## 【 0 1 5 5 】

いくつかの実施形態において、化合物 1 の L - アスパラギン酸塩は、実質的に 図 1 2 に示すような動的吸湿プロファイルを有し、「実質的に」とは、報告した D M S 特徴が、約  $\pm$  5 % 相対湿度および 約  $\pm$  5 % 重量変化で変わり得ることを意味する。

## 【 0 1 5 6 】

化合物 1 の L - アスパラギン酸塩の形態 I は、結晶多形を調製するための当技術分野において公知の適切な手順のいずれかによって調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物 1 の L - アスパラギン酸塩の形態 I は、実施例 4 に記載されているように調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物 1 の L - アスパラギン酸塩の形態 I は、形態 I 以外の 1 種または複数種の結晶形態を含有する結晶化合物 1 の L - アスパラギン酸塩をスラリー化することによって調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物 1 の L - アスパラギン酸塩の形態 I は、形態 I 以外の 1 種または複数種の結晶形態を含有する結晶化合物 1 の L - アスパラギン酸塩を再結晶することによって調製することができる。

## 【 0 1 5 7 】

化合物 1 のヘミ粘液酸塩 ( H e m i m u c a t e S a l t )

本発明の一態様は、( R ) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンヘミ粘液酸塩の形態 I ( 化合物 1 のヘミ粘液酸塩の形態 I ) に関する。化合物 1 のヘミ粘液酸塩の形態 I の物理的特性を、下記の表 9 に要約する。

## 【 0 1 5 8 】

## 【 表 9 】

表 9

| 化合物 1 のヘミ粘液酸塩の形態 I |   |
|--------------------|---|
| PXRD               | 図 1 3 : 5.06, 10.06, 14.57, 15.90, 18.60, 18.89, 20.92, 21.46, 21.63, 22.74, 23.0980, および 25.61° 2θ での >4% 相対強度のピーク |
| TGA                | 図 1 4 : 約 175°C から 約 215°C までで 56% の重量減少  |
| DSC                | 図 1 4 : 補外開始温度: 208°C; 融合のエンタルピー: 358J/g  |
| DMS                | 図 1 5 : 90%RH までで 0.255% の重量増加  |

化合物 1 のヘミ粘液酸塩の形態 I は、208 で融解開始を示した。大きな融解熱 ( 3

10

20

30

40

50

57.5 J/g、図14に示す)は、主に試料の半分超の蒸発によるものであったが、これは塩が分解と共に融解することを示す。

## 【0159】

化合物1のヘミ粘液酸塩は本質的に非吸湿性であり、25にて90%まで(90%を含む)のRH保持で、水を0.26%重量しか捕らえなかつた。

## 【0160】

化合物1のヘミ粘液酸塩の形態Iについての特定のX線粉末回折ピークを、下記の表10に示す。

## 【0161】

## 【表10】

10

表10

| 位置<br>(° 2θ) | 相対強度<br>(%) | 位置<br>(° 2θ) | 相対強度<br>(%) |
|--------------|-------------|--------------|-------------|
| 5.06         | 100.00      | 26.44        | 1.12        |
| 10.06        | 9.14        | 26.85        | 1.86        |
| 10.62        | 0.26        | 27.37        | 1.54        |
| 11.67        | 1.51        | 27.88        | 1.72        |
| 12.08        | 0.05        | 28.29        | 0.75        |
| 14.08        | 1.50        | 28.92        | 3.11        |
| 14.57        | 11.53       | 29.28        | 1.36        |
| 15.07        | 0.53        | 30.37        | 2.29        |
| 15.90        | 6.75        | 31.44        | 1.06        |
| 18.01        | 1.55        | 31.60        | 1.04        |
| 18.60        | 28.58       | 32.29        | 0.96        |
| 18.89        | 8.11        | 32.64        | 0.49        |
| 20.12        | 0.24        | 33.30        | 1.90        |
| 20.92        | 13.14       | 34.00        | 0.39        |
| 21.46        | 4.96        | 34.40        | 0.59        |
| 21.63        | 8.25        | 35.18        | 0.40        |
| 22.29        | 2.45        | 35.42        | 0.52        |
| 22.74        | 4.12        | 36.17        | 0.39        |
| 23.10        | 4.24        | 36.78        | 0.21        |
| 23.86        | 0.41        | 37.65        | 1.54        |
| 24.27        | 3.09        | 38.12        | 1.29        |
| 25.22        | 3.81        | 38.51        | 0.37        |
| 25.61        | 4.48        |              |             |

20

30

40

本発明の一態様は、2に関して約5.06°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する化合物1のヘミ粘液酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2に関して約18.60°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2に関して約5.06°および約18.60°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2に関して約5.06°、約18.60°、および約20.92°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2に関して約5.06°、約18.60°、約20.92°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2に関して約5.06°、約18.60°、約20.92°、約14.57°、約10.06°、約21.63°、および約18.89°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2に関して約5.06°、約18.60°。

50

、約20.92°、約14.57°、約10.06°、約21.63°、約18.89°、約15.90°、約21.46°、および約25.61°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。本発明の一態様は、表10に一覧表示する1つまたは複数のピークを含む、X線粉末回折パターンを有する化合物1のヘミ粘液酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、実質的に図13に示すようなX線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告したピークが約±0.2°2°変わり得、また報告したピークの相対強度も変わり得ることを意味する。

#### 【0162】

いくつかの実施形態において、化合物1のヘミ粘液酸塩は、約190～約220の補外開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のヘミ粘液酸塩は、約208の補外開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のヘミ粘液酸塩は、約358ジュール/グラムの関連した熱流を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のヘミ粘液酸塩は、実質的に図14に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを有し、「実質的に」とは、報告したDSC特徴が、約±6および約±20ジュール/グラム変わり得ることを意味する。

10

#### 【0163】

いくつかの実施形態において、化合物1のヘミ粘液酸塩は、実質的に図14に示すような熱重量分析プロファイルを有し、「実質的に」とは、報告したTGA特徴が、約±5および約±2%重量変化で変わり得ることを意味する。

20

#### 【0164】

いくつかの実施形態において、化合物1のヘミ粘液酸塩は、実質的に図15に示すような動的吸湿プロファイルを有し、「実質的に」とは、報告したDMS特徴が、約±5%相対湿度および約±5%重量変化で変わり得ることを意味する。

30

#### 【0165】

化合物1のヘミ粘液酸塩の形態Iは、結晶多形を調製するための当技術分野において公知の適切な手順のいずれかによって調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物1のヘミ粘液酸塩の形態Iは、実施例5に記載されているように調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物1のヘミ粘液酸塩の形態Iは、形態I以外の1種または複数種の結晶形態を含有する結晶化合物1のヘミ粘液酸塩をスラリー化することによって調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物1のヘミ粘液酸塩の形態Iは、形態I以外の1種または複数種の結晶形態を含有する結晶化合物1のヘミ粘液酸塩を再結晶することによって調製することができる。

#### 【0166】

##### 化合物1のグルクロン酸塩

本発明の一態様は、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピングルクロン酸塩の形態I(化合物1のグルクロン酸塩の形態I)に関する。化合物1のグルクロン酸塩の形態Iの物理的特性を、下記の表11に要約する。

40

#### 【0167】

【表11】

表11

| 化合物1のグルクロン酸塩の形態I |   |
|------------------|---|
| PXRD             | 図16: 5.59、12.54、16.46、17.41、18.40、20.48、20.69、22.12、26.66、27.53、27.85、および29.57° 2θでの10%相対強度のピーク |
| TGA              | 図17: 約150°Cから約165°Cまでで約20%の重量減少   |
| DSC              | 図17: 補外開始温度: 164°C; 融合のエンタルピー 124J/g  |
| DMS              | 図18: 90%RHまでで0.16%の重量増加   |

10

化合物1のグルクロン酸塩は、融解開始が約164°である無水結晶性材料であった。融解開始の直前に始まる急速な約20%の重量減少に基づいて、この塩は、分解と共に融解した。DMSによって、それは非吸湿性であり、25°にて90%まで(90%を含む)のRH保持で約0.16%を捕らえた。

【0168】

化合物1のグルクロン酸塩の形態Iについての特定のX線粉末回折ピークを、下記の表12に示す。

【0169】

20

【表12】

表12

| 位置<br>(° 2θ) | 相対強度<br>(%) | 位置<br>(° 2θ) | 相対強度<br>(%) |
|--------------|-------------|--------------|-------------|
| 5.59         | 71.04       | 27.53        | 10.09       |
| 11.10        | 1.23        | 27.85        | 14.59       |
| 12.54        | 55.77       | 28.19        | 7.69        |
| 13.43        | 2.10        | 28.64        | 2.99        |
| 14.79        | 5.71        | 29.39        | 9.66        |
| 16.46        | 100.00      | 29.57        | 12.34       |
| 17.41        | 42.46       | 30.47        | 5.19        |
| 18.09        | 7.55        | 31.42        | 9.83        |
| 18.40        | 58.29       | 31.98        | 5.74        |
| 19.10        | 1.99        | 32.84        | 6.85        |
| 20.48        | 55.27       | 33.55        | 5.41        |
| 20.69        | 30.98       | 34.78        | 3.60        |
| 22.12        | 22.45       | 35.28        | 4.12        |
| 22.90        | 8.02        | 35.68        | 4.57        |
| 23.98        | 3.46        | 37.18        | 5.03        |
| 24.20        | 4.29        | 37.42        | 6.79        |
| 24.68        | 9.76        | 38.44        | 4.53        |
| 25.13        | 6.41        | 38.68        | 4.38        |
| 25.94        | 2.74        | 39.21        | 5.43        |
| 26.66        | 10.40       | 39.58        | 4.06        |
| 27.26        | 5.26        |              |             |

30

40

本発明の一態様は、2°に関して約16.46°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する化合物1のグルクロン酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2°に関して約5.59°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有

50

する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 16.46° および約 5.59° においてピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 16.46° および約 18.40° においてピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 16.46° 、約 5.59° 、および約 18.40° においてピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 16.46° 、約 5.59° 、約 18.40° 、約 12.54° 、約 20.48° 、約 17.41° 、および約 20.69° においてピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 16.46° 、約 5.59° 、約 18.40° 、約 12.54° 、約 20.48° 、約 17.41° 、約 20.69° 、約 22.12° 、約 27.85° 、および約 29.57° においてピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。本発明の一態様は、表 12 に一覧表示する 1 つまたは複数のピークを含む、X 線粉末回折パターンを有する化合物 1 のグルクロン酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、実質的に図 16 に示すような X 線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告したピークが約 ± 0.2° 2 变わり得、また報告したピークの相対強度も変わり得ることを意味する。

## 【 0170 】

いくつかの実施形態において、化合物 1 のグルクロン酸塩は、約 150 ~ 約 180 の補外開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物 1 のグルクロン酸塩は、約 164 の補外開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物 1 のグルクロン酸塩は、約 124 ジュール / グラムの関連した熱流を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物 1 のグルクロン酸塩は、実質的に図 17 に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを有し、「実質的に」とは、報告した DSC 特徴が、約 ± 6 および約 ± 20 ジュール / グラム 变わり得ることを意味する。

## 【 0171 】

いくつかの実施形態において、化合物 1 のグルクロン酸塩は、実質的に図 17 に示すような熱重量分析プロファイルを有し、「実質的に」とは、報告した TGA 特徴が、約 ± 5 および約 ± 2 % 重量変化で変わり得ることを意味する。

## 【 0172 】

いくつかの実施形態において、化合物 1 のグルクロン酸塩は、実質的に図 18 に示すような動的吸湿プロファイルを有し、「実質的に」とは、報告した DMS 特徴が、約 ± 5 % 相対湿度および約 ± 5 % 重量変化で変わり得ることを意味する。

## 【 0173 】

化合物 1 のグルクロン酸塩の形態 I は、結晶多形を調製するための当技術分野において公知の適切な手順のいずれかによって調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物 1 のグルクロン酸塩の形態 I は、実施例 6 に記載されているように調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物 1 のグルクロン酸塩の形態 I は、形態 I 以外の 1 種または複数種の結晶形態を含有する結晶化合物 1 のグルクロン酸塩をスラリ化することによって調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物 1 のグルクロン酸塩の形態 I は、形態 I 以外の 1 種または複数種の結晶形態を含有する結晶化合物 1 のグルクロン酸塩を再結晶することによって調製することができる。

## 【 0174 】

化合物 1 のピログルコン酸塩 (Pyrogluconate Salt)

本発明の一態様は、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンピログルコン酸塩の形態 I (化合物 1 のピログルコン酸塩の形態 I) に関する。化合物 1 のピログルコン酸塩の形態 I の物理的特性を、下記の表 13 に要約する。

## 【 0175 】

10

20

30

40

50

【表13】

表13

| 化合物1のピログルコン酸塩の形態I |  |
|-------------------|--|
| PXRD              | 図19: 6.78、14.69、16.50、16.95、17.61、18.40、18.80、20.66、22.72、22.99、24.47、および27.84° 2θでの>12%相対強度のピーク |
| TGA               | 図20: 融解前に有意な重量減少がない  |
| DSC               | 図20: 補外開始温度:139°C; 融合のエンタルピー 70.8J/g   |
| DMS               | 図21: 70%RHで17~24%の重量増加、90%RHで約50%の重量増加   |

10

化合物1のピログルコン酸塩の形態Iは、139°での開始および70.8J/gの融解熱を伴う融解吸熱の前に小さい広範な吸熱を伴う結晶性固体であった。融解開始の前に、TGAによって最小の重量減少があり、融解によって徐々に完全な重量減少があったが、これは単離した結晶相が溶媒和物ではなかったことを示す。

【0176】

化合物1のピログルタミン酸塩の形態Iは、概ね50%超のRHで吸湿性であり、吸着サイクルの間に25°にて、70%RHでほぼ17%の水、90%まで(90%を含む)のRH保持でほぼ50%の水を捕らえて、90%RHで2時間後に重量をさらに得た。試料は、10%RHにまで下がっても、引き続いて水の大部分を保った。動的吸湿分析器から取り出した後の試料は粘着性の油であり、そのためさらなる分析を行わなかった。

20

【0177】

化合物1のピログルコン酸塩の形態Iについての特定のX線粉末回折ピークを、下記の表14に示す。

【0178】

【表14】

表14

| 位置<br>(° 2θ) | 相対強度<br>(%) | 位置<br>(° 2θ) | 相対強度<br>(%) |
|--------------|-------------|--------------|-------------|
| 6.78         | 100.00      | 26.77        | 9.30        |
| 8.23         | 1.01        | 27.15        | 3.37        |
| 8.81         | 0.12        | 27.84        | 15.61       |
| 9.81         | 1.29        | 27.95        | 9.89        |
| 11.46        | 10.49       | 28.79        | 1.85        |
| 13.52        | 8.13        | 29.39        | 10.02       |
| 14.69        | 12.51       | 29.66        | 2.60        |
| 14.93        | 0.29        | 30.20        | 1.19        |
| 15.64        | 0.69        | 30.72        | 5.02        |
| 16.50        | 13.75       | 31.41        | 4.47        |
| 16.95        | 29.48       | 32.37        | 1.31        |
| 17.61        | 19.64       | 32.47        | 1.18        |
| 18.40        | 28.95       | 32.88        | 1.48        |
| 18.80        | 42.64       | 33.53        | 4.21        |
| 19.34        | 9.09        | 33.93        | 1.51        |
| 19.64        | 4.51        | 34.12        | 3.03        |
| 19.74        | 4.37        | 34.21        | 3.29        |
| 20.31        | 6.19        | 34.77        | 0.82        |
| 20.66        | 25.68       | 35.08        | 0.22        |
| 21.43        | 9.44        | 35.57        | 3.35        |
| 22.20        | 2.03        | 36.30        | 0.45        |
| 22.72        | 21.94       | 36.55        | 1.29        |
| 22.99        | 15.93       | 36.89        | 1.92        |
| 24.47        | 26.51       | 37.49        | 2.67        |
| 24.66        | 6.06        | 38.05        | 1.53        |
| 25.11        | 4.29        | 38.57        | 0.08        |
| 25.65        | 1.49        | 39.05        | 0.39        |
| 25.95        | 2.44        | 39.25        | 0.16        |
| 26.31        | 0.97        | 39.78        | 1.97        |

本発明の一態様は、2にに関して約6.78°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する化合物1のピログルコン酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2にに関して約18.80°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2にに関して約6.78°および約18.80°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2にに関して約6.78°および約16.95°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2にに関して約6.78°および約16.95°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2にに関して約6.78°、約18.80°、および約16.95°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2にに関して約6.78°、約18.80°、約16.95°、約18.40°、約24.47°、約20.66°、および約22.72°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2にに関して約6.78°、約18.80°、約16.95°、約18.40°、約24.47°、約20.66°、約22.72°、約17.61°、約22.99°、および約27.84°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。本発明の一態様は、表14に一覧表示する1つまたは複数

10

20

30

40

50

のピークを含む、X線粉末回折パターンを有する化合物1のピログルコン酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、実質的に図19に示すようなX線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告したピークが約±0.2°2θ変わり得、また報告したピークの相対強度も変わり得ることを意味する。

【0179】

いくつかの実施形態において、化合物1のピログルコン酸塩は、約120～約150の補外開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のピログルコン酸塩は、約139の補外開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のピログルコン酸塩は、約73ジュール/グラムの関連した熱流を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のピログルコン酸塩は、実質的に図20に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを有し、「実質的に」とは、報告したDSC特徴が、約±6および約±20ジュール/グラム変わり得ることを意味する。

10

【0180】

いくつかの実施形態において、化合物1のピログルコン酸塩は、実質的に図20に示すような熱重量分析プロファイルを有し、「実質的に」とは、報告したTGA特徴が、約±5および約±2%重量変化で変わり得ることを意味する。

20

【0181】

いくつかの実施形態において、化合物1のピログルコン酸塩は、実質的に図21に示すような動的吸湿プロファイルを有する。「実質的に」とは、報告したDMS特徴が、約±5%相対湿度および約±5%重量変化で変わり得ることを意味する。

30

【0182】

化合物1のピログルコン酸塩の形態Iは、結晶多形を調製するための当技術分野において公知の適切な手順のいずれかによって調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物1のピログルコン酸塩の形態Iは、実施例7に記載されているように調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物1のピログルコン酸塩の形態Iは、形態I以外の1種または複数種の結晶形態を含有する結晶化合物1のピログルコン酸塩をスラリー化することによって調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物1のピログルコン酸塩の形態Iは、形態I以外の1種または複数種の結晶形態を含有する結晶化合物1のピログルコン酸塩を再結晶することによって調製することができる。

30

【0183】

化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物

本発明の一態様は、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンジショウノウ酸塩溶媒和物の形態I(化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物の形態I)に関する。化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物の形態Iの物理的特性を、下記の表15に要約する。

40

【0184】

【表15】

表15

| 化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物の形態I |   |
|-----------------------|---|
| PXRD                  | 図22: 7.39、7.80、8.91、13.01、15.01、15.20、15.58、15.70、17.83、23.00、および23.25°2θでの>25%相対強度のピーク |
| TGA                   | 図23: 約110°Cまでで4.135%の重量減少   |
| DSC                   | 図23: 補外開始温度:90°C; 融合のエンタルピー55J/g  |
| DMS                   | 図24: 90%RHまで1.8%の重量増加   |

化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物の形態Iは、DSCによって概ね90°で広範な融解開始、および55J/gの融合のエンタルピーを示した。試料は、TGAによって融解/脱溶媒和の間にその重量の概ね4%を失い、融解後に重量を失い続けた。

【0185】

化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物のDMS分析の間に、試料は、25°にて90%まで(90%を含む)のRH保持で、最大1.8%重量の水を得た。ヒステリシスは、脱着等温線上では明らかであった。試料は、25°および10%RHにて脱着相上で1.2%を超える重量を失ったが、これは40°および約1%RHでの乾燥ステップの間に除去されなかった。DMS分析後に、試料は白色の固体のままであり、この材料のPXRDパターンは当初の材料と一致したが、これは結晶相が変化しなかったことを示す。

10

【0186】

化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物の形態Iについての特定のX線粉末回折ピークを、下記の表16に示す。

【0187】

【表16】

表16

| 位置<br>(° 2θ) | 相対強度<br>(%) | 位置<br>(° 2θ) | 相対強度<br>(%) |
|--------------|-------------|--------------|-------------|
| 7.39         | 35.15       | 21.40        | 9.52        |
| 7.80         | 43.69       | 21.75        | 13.25       |
| 8.91         | 27.48       | 22.21        | 5.09        |
| 10.46        | 14.91       | 22.72        | 10.43       |
| 10.86        | 6.49        | 23.00        | 31.07       |
| 12.56        | 13.13       | 23.25        | 26.41       |
| 13.01        | 34.99       | 24.37        | 5.27        |
| 14.61        | 21.92       | 24.70        | 5.87        |
| 15.01        | 29.30       | 25.78        | 14.42       |
| 15.20        | 35.92       | 26.73        | 4.39        |
| 15.58        | 66.15       | 27.73        | 4.76        |
| 15.70        | 100.00      | 28.52        | 3.94        |
| 17.83        | 52.03       | 30.00        | 3.04        |
| 18.60        | 10.25       | 30.43        | 3.17        |
| 19.69        | 16.79       | 32.71        | 2.08        |
| 20.22        | 9.67        | 35.07        | 2.00        |
| 20.95        | 23.04       | 37.30        | 3.13        |

20

30

40

本発明の一態様は、2°に関して約15.70°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物を対象とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2°に関して約15.58°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2°に関して約15.70°および約15.58°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2°に関して約15.70°および約17.83°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2°に関して約15.70°、約15.58°、および約17.83°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2°に関して約15.70°、約15.58°、約17.83°、約7.80°、約15.20°、約7.39°、および約13.01°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2°に関して約15.70°、約15.58°、約17.83°、約7.80°、約15.20°、約7.39°、および約13.01°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

50

、約13.01°、約23.00°、約15.01°、および約8.91°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。本発明の一態様は、表16に一覧表示する1つまたは複数のピークを含む、X線粉末回折パターンを有する化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物を対象とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、実質的に図22に示すようなX線粉末回折パターンを有し、「実質的に」とは、報告したピークが約±0.2°変わり得、また報告したピークの相対強度も変わり得ることを意味する。

#### 【0188】

いくつかの実施形態において、化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物は、約75～約105の補外開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物は、約90の補外開始温度を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物は、約55ジュール/グラムの関連した熱流を伴う吸熱を含む示差走査熱量測定サーモグラムを有する。いくつかの実施形態において、化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物は、実質的に図23に示すような示差走査熱量測定サーモグラムを有し、「実質的に」とは、報告したDSC特徴が、約±6および約±20ジュール/グラム変わり得ることを意味する。

#### 【0189】

いくつかの実施形態において、化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物は、実質的に図23に示すような熱重量分析プロファイルを有し、「実質的に」とは、報告したTGA特徴が、約±5および約±2%重量変化で変わり得ることを意味する。

#### 【0190】

いくつかの実施形態において、化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物は、実質的に図24に示すような動的吸湿プロファイルを有する。「実質的に」とは、報告したDMS特徴が、約±5%相対湿度および約±5%重量変化で変わり得ることを意味する。

#### 【0191】

化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物の形態Iは、結晶多形を調製するための当技術分野において公知の適切な手順のいずれかによって調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物の形態Iは、実施例8に記載されているように調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物の形態Iは、形態I以外の1種または複数種の結晶形態を含有する結晶化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物をスラリー化することによって調製することができる。いくつかの実施形態において、化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物の形態Iは、形態I以外の1種または複数種の結晶形態を含有する結晶化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物を再結晶することによって調製することができる。

#### 【0192】

本発明の一態様は、本発明の結晶塩、および薬学的に受容可能な担体を混和することを含む、薬学的組成物を調製するプロセスに関する。

#### 【0193】

本発明の一態様は、本発明の結晶塩、および薬学的に受容可能な担体を混和することを含む、バルクの薬学的組成物を調製するプロセスに関する。

#### 【0194】

本発明の一態様は、体重管理のための方法であって、この方法は、それを必要としている個体に、治療有効量の本発明の結晶塩を投与することを含む、体重管理のための方法に関する。

#### 【0195】

本発明の一態様は、個体において体重管理のための医薬の製造における本発明の結晶塩の使用に関する。

#### 【0196】

本発明の一態様は、治療によるヒトまたは動物の体の処置方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

10

20

30

40

50

## 【0197】

本発明の一態様は、体重管理の方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

## 【0198】

本発明の一態様は、体重減少の方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

## 【0199】

本発明の一態様は、体重減少を維持する方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

## 【0200】

本発明の一態様は、食物消費量を減少させる方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

10

## 【0201】

本発明の一態様は、食事に関連する満腹を増加させる方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

## 【0202】

本発明の一態様は、食事前の空腹感を減少させる方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

20

## 【0203】

本発明の一態様は、食事間の食物摂取量を減少させる方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

## 【0204】

本発明の一態様は、減カロリー食をさらに含む体重管理の方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

## 【0205】

本発明の一態様は、定期的な運動のプログラムをさらに含む体重管理の方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

## 【0206】

本発明の一態様は、減カロリー食および定期的な運動のプログラムをさらに含む体重管理の方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

30

## 【0207】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する肥満患者における体重管理の方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

## 【0208】

本発明の一態様は、少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者における体重管理の方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

## 【0209】

本発明の一態様は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者における体重管理の方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

40

## 【0210】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

## 【0211】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

## 【0212】

本発明の一態様は、少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス

50

指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

【0213】

本発明の一態様は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

【0214】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

10

【0215】

本発明の一態様は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

【0216】

本発明の一態様は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

20

【0217】

本発明の一態様は、フェンテルミンと組み合わせて体重管理の方法において使用するための、本発明の結晶塩に関する。

【0218】

光学分割

産業的および科学的目標を達成するための単一のエナンチオマーの調製のための多数の入念なエナンチオ選択的合成にも関わらず、エナンチオマー（ラセミ化合物の構成成分）の分離および精製がまた必要である。

【0219】

光学異性体を分割する方法には、これらに限定されないが、自然分割、誘導結晶化、ジアステレオ異性体の形成による分割、非共有結合性ジアステレオ異性体の形成による分割、ジアステレオマー塩形成による分割、ジアステレオマー錯体形成による分割、分割の半当量法、結晶化による分離、蒸留による分離、超臨界流体抽出による分離、分割剤の混合物による分割、目的化合物の誘導体による分割、エナンチオ選択的クロマトグラフィー、共有結合性ジアステレオ異性体の形成による分割、基質選択的反応による分割、酵素を伴わない速度論的分割、酵素触媒作用による速度論的分割、加水分解酵素および酸化還元酵素による分割、速度支配および熱力学支配、二次不斉転換と合わせた分割、および部分的に分割した混合物の濃縮が含まれる（Fogassyら、Optical resolution methods, Organic & Biomolecular Chemistry (2006年) 4巻(16号)、3011～3030頁）。

30

【0220】

ジアステレオマー塩形成による分割は、塩基の分割のための一般的な方法である。例えば、ジベンゾイル酒石酸（DBTA）およびジ-p-トルオイル酒石酸（DPTA）は、キラル塩基を分離するために使用されることが多い（Kozmaら、Chirality、1999年、11巻、373頁）。強力な抗がん剤であるフラボピリドール（flavopyridol）の中間体を、（R, R）-DBTAで分割した（Kimら、J. Med. Chem.、2000年、43巻、4126頁）。インジナビルのための中間体であるcis-1-アミノ-2-インダノールを、（S）-2-フェニルプロピオン酸で分割し（SakuraiおよびSakai、Tetrahedron: Asymmetry、2003年、14巻、411頁）、デュロキセチンのための中間体である3-メチルアミノ-1-（2-チエニル）プロパン-1-オールを、（S）-マンデル酸で分割した

40

50

(Sakuraiら、Tetrahedron: Asymmetry、2003年、14巻、3713頁)。DPTAによるN-メチルアンフェタミンの分割のための最適の条件(モル比、溶媒など)が詳しく説明された(Kozmaら、Chirality、1999年、11巻、373頁)。一連のベンゾジアゼピンのための分割剤としてN-アセチル-フェニルアラニンが関与する同様の調査が、最近報告された(Burnoufら、J. Med. Chem.、2000年、43巻、4850頁)。ショウノウスルホン酸は、トルペリゾンの代謝物[1-(3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-2-メチル-3-(1-ビペリジル)-プロパノン]のための分割剤であった(Balintら、Tetrahedron: Asymmetry、2000年、11巻、1323頁)。トルペリゾンエナンチオマーは、異なる生物学的プロファイルを示す。Rエナンチオマーは、気管支拡張剤である一方、Sエナンチオマーは、中枢性筋弛緩剤である。(1R)-(+)-3-プロモショウノウ-8-スルホン酸[(R)-BRC5]はまた、例えば、抗菌剤フルメキンのテトラヒドロキノリン中間体のための効率的な分割剤である(Balintら、Tetrahedron: Asymmetry、1999年、10巻、1079頁)。(S)-2,3-イソプロピリデングリセロールヘミフタレート(isopropylidene glycerol hemiphthalate)による、-不飽和アミン類の分割は、分割剤のキラル中心が、カルボキシル基からの6つの結合によって分離されているという点で注目すべきある(Pallaviciniら、Tetrahedron: Asymmetry、2000年、11巻、4017頁)。

10

20

30

40

50

## 【0221】

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンは、8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンのヘミ-L-酒石酸塩(hemi-L-tartrate salt)の分別結晶分割によって調製することができる(実施例5)。ロルカセリン、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩は、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンヘミ-L-酒石酸塩を、遊離塩基に変換し、次いでHClで処理することによって調製することができる。

## 【0222】

5-HT<sub>2C</sub>受容体と関連する障害の処置において有用な化合物に対して高まる需要を考慮して、ラセミ8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンおよび(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンの、光学活性な対イオンとの新規の塩の形態は、相当する塩酸塩の調製における中間体として必要とされる。(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンの、光学活性な対イオンとの塩の形態はまた、体重減少の処置のための薬学的組成物を直接調製するのに有用である。このような組成物において、APIは、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンの、光学活性な対イオンとの塩の形態である。(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンの、光学活性な対イオンとの塩の形態は、化合物1を光学活性な酸で処理することによって、または当業者には周知の技術を使用して光学活性な対イオンによってラセミ8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンの塩の形態をこれらのジアステレオマーに分割することによって調製することができる。

## 【0223】

(水和物および溶媒和物)

語句「薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物(複数形)」あるいは語句「薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、または水和物(単数形)」が、本明細書中に記載される化合物をいう場合に使用される場合、その用語は、それらの化合物の薬学的に受容可能な溶媒和物および/または水和物、それらの化合物の薬学的に受容可能な塩、ならびにそれらの化合物の薬学的に受容可能な塩の薬学的に受容可能な溶媒和物および/または水和物

を包含することが理解される。語句「薬学的に受容可能な溶媒和物および水和物」あるいは語句「薬学的に受容可能な溶媒和物または水和物」が、塩である本明細書中に記載される化合物をいう場合に使用される場合、その用語は、このような塩の薬学的に受容可能な溶媒和物および / または水和物を包含することもまた、理解される。

【0224】

本明細書中に記載される剤形は、その活性成分として、本明細書中に記載されるような塩またはその結晶形態、あるいはその溶媒和物または水和物のいずれかを含有し得ることが、当業者に明らかである。さらに、本明細書中に記載される塩またはその結晶形態の、種々の水和物および溶媒和物は、薬学的組成物の製造における中間体として有用である。適切な水和物および溶媒和物を作製および同定するための代表的な手順が、本明細書中に記載されるものその他にも、当業者に周知である。例えば、Polymorphism in Pharmaceutical Solids, 編者Harry G. Brittain, 第95巻, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999のK. J. Guillory, 「Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids」の202頁～209頁を参照のこと。

10

【0225】

従って、本発明の1つの局面は、本明細書中に記載される塩またはその結晶形態および / あるいはそれらの薬学的に受容可能な塩の、水和物および溶媒和物を投与する方法に関し、これらの水和物および溶媒和物は、当該分野において公知である方法（例えば、熱重量分析（TGA）、TGA - 質量分析、TGA - 赤外分光学、粉末X線回折（XRPD）、カールフィッシュ滴定、および高分解能X線回折など）によって単離および特徴付けされ得る。溶媒和物および水和物を慣用的なベースで同定するための、迅速かつ効率的なサービスを提供する、数個の商業体が存在する。これらのサービスを与える会社の例としては、Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE)、Avantium Technologies (Amsterdam) および Aptuit (Greenwich, CT) が挙げられる。

20

【0226】

（同位体）

本開示は、本発明の塩およびその結晶形態において存在する原子の全ての同位体を包含する。同位体としては、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有する原子が挙げられる。本発明の1つの局面は、本発明の塩およびその結晶形態における、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有する原子で置き換えられた、1種以上の原子の全ての組み合わせを包含する。1つのこのような例は、1つの本発明の塩およびその結晶形態において見出される、自然界で最も豊富な同位体である異なる原子（例えば、<sup>1</sup>Hまたは<sup>12</sup>C）の、自然界で最も豊富ではない同位体である原子（例えば、<sup>2</sup>Hもしくは<sup>3</sup>H（<sup>1</sup>Hを置き換える）、または<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、もしくは<sup>14</sup>C（<sup>12</sup>Cを置き換える））での置き換える。このような交換が起こっている塩は一般に、同位体標識されていると称される。本発明の塩およびその結晶形態の同位体標識は、当業者に公知である種々の異なる合成方法のうちのいずれか1つを使用して達成され得、そして当業者は、このような同位体標識を行うために必要とされる合成方法および利用可能な試薬を理解していると容易に考えられる。一般例として、限定ではなく、水素の同位体としては、<sup>2</sup>H（ジュウテリウム）および<sup>3</sup>H（トリチウム）が挙げられる。炭素の同位体としては、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、および<sup>14</sup>Cが挙げられる。窒素の同位体としては、<sup>13</sup>Nおよび<sup>15</sup>Nが挙げられる。酸素の同位体としては、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、および<sup>18</sup>Oが挙げられる。フッ素の同位体としては、<sup>18</sup>Fが挙げられる。硫黄の同位体としては、<sup>35</sup>Sが挙げられる。塩素の同位体としては、<sup>36</sup>Clが挙げられる。臭素の同位体としては、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br、<sup>77</sup>Br、および<sup>82</sup>Brが挙げられる。ヨウ素の同位体としては、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>I、および<sup>131</sup>Iが挙げられる。本発明の別の局面は、本発明の塩およびその結晶形態のうちの1種以上を含有する、組成物（例えば、合成中に調製されるもの、予備製剤など）、

30

40

50

および薬学的組成物（例えば、本明細書中に記載される障害のうちの1つ以上の処置のために、哺乳動物における使用を意図されて調製されるもの）であって、ここでこの組成物中の同位体の天然に存在する分布が変動しているものを包含する。本発明の別の局面は、本明細書中に記載されるような塩およびその結晶形態を含有する組成物および薬学的組成物であって、この塩が、1つ以上の位置で、天然で最も豊富な同位体以外の同位体で富化されているものを包含する。数種の方法が、このような同位体の変動または富化を測定するため容易に利用可能であり（例えば、質量分析）、そして放射性同位体である同位体については、さらなる方法が利用可能である（例えば、HPLCまたはGCに関連して使用される放射線検出器）。

### 【0227】

10 薬学的組成物

本発明のさらなる態様は、本明細書において開示されている塩の実施形態のいずれかによる1種または複数種の塩、および1種または複数種の薬学的に受容可能な担体を含む、薬学的組成物に関する。いくつかの実施形態は、本明細書において開示されている塩の実施形態のいずれかによる塩、および薬学的に受容可能な担体を含む、薬学的組成物に関する。いくつかの実施形態は、本明細書において開示されている塩の実施形態のいずれかによる塩の任意の下位組合せを含む、薬学的組成物に関する。

### 【0228】

20 本発明の別の態様は、本明細書において開示されている塩の実施形態のいずれかによる1種または複数種の塩、および1種または複数種の薬学的に受容可能な担体を混和することを含む、薬学的組成物を生成する方法に関する。いくつかの実施形態は、本明細書において開示されている塩の実施形態のいずれかによる塩、および薬学的に受容可能な担体を混和することを含む、薬学的組成物を生成する方法に関する。いくつかの実施形態は、本明細書において開示されている塩の実施形態のいずれかによる塩の任意の下位組合せ、および薬学的に受容可能な担体を混和することを含む、薬学的組成物を生成する方法に関する。

### 【0229】

30 製剤は、任意の適切な方法によって、典型的には活性塩（複数可）を必要とされる割合で液体もしくは微粉化した固体担体、またはその両方と均一に混合し、次いで、必要に応じて、このように得られた混合物を所望の形状に形成することによって調製し得る。

### 【0230】

40 通常の添加剤（結合剤、充填剤、許容される湿潤剤、打錠滑沢剤および分解剤など）を、経口投与のための錠剤およびカプセル剤において使用し得る。経口投与のための液体調製物は、溶液剤、乳剤、水性または油性懸濁剤およびシロップ剤の形態でよい。代わりに、経口調製物は、使用前に水または別の適切な液体ビヒクルと再構成され得る乾燥散剤の形態でよい。さらなる添加物（懸濁化剤または乳化剤、非水性ビヒクル（食用油を含めた）、保存剤および香味剤および着色剤など）を、液体調製物に加えてもよい。非経口剤形は、適切な液体ビヒクルに本発明の塩を溶解させ、適当なバイアルまたはアンプルに充填および密封する前に溶液を濾過滅菌することによって調製し得る。これらは、剤形を調製するための当技術分野で周知の多くの適当な方法のほんの数例である。

### 【0231】

本発明の塩は、当業者に周知の技術を使用して剤形の製造に適した薬学的組成物およびバルクの薬学的組成物に製剤することができる。本明細書において記載されているもの以外の適切な薬学的に受容可能な担体は、当技術分野において公知である。例えば、Remington、The Science and Practice of Pharmacy、第20版、2000年、Lippincott Williams & Wilkins（編：Gennaroら）を参照されたい。

### 【0232】

50 予防または処置における使用のために、本発明の塩は、代替の使用において、未加工または純粋な化学物質として投与し得ることが可能である一方、塩または活性成分を、薬学

的に受容可能な担体をさらに含む薬学的製剤または組成物として与えることが好ましい。

【0233】

薬学的製剤には、経口、直腸、経鼻、局所（口腔および舌下を含めた）、腔もしくは非経口（筋内、皮下および静脈内を含めた）投与に適したもの、または吸入、吹送による、もしくは経皮パッチによる投与に適した形態のものが含まれる。経皮パッチは、薬物の最小の分解を伴って効率的な態様で吸收のための薬物を与えることによって制御された速度で薬物を分配する。典型的には、経皮パッチは、不透過性の裏打ち層、単一の感圧接着剤および除去可能な保護層（剥離ライナーを有する）を含む。当業者は、当業者の必要性に基づいた所望の効果的な経皮パッチを製造するのに適した技術を理解および認識するであろう。

10

【0234】

したがって、本発明の塩は、通常のアジュバント、担体、または希釈剤と一緒に、薬学的製剤およびその単位投与量の形態に入れられてもよく、このような形態で、固体（錠剤もしくは充填カプセル剤など）として使用されても、液体（溶液剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、ゲル剤もしくはこれらを充填したカプセル剤など）として使用されても（全て経口使用目的で）、直腸投与のための坐剤の形態で使用されても、非経口（皮下を含めた）使用のための無菌の注射用溶液剤の形態で使用されてもよい。このような薬学的組成物およびその単位剤形は、さらなる活性化合物もしくは成分を伴って、または伴わずに、通常の割合の通常の成分を含んでもよく、このような単位剤形は、使用される目的の1日投与量範囲に見合った任意の適切な有効量の活性成分を含有し得る。

20

【0235】

経口投与のために、薬学的組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、懸濁剤または液剤の形態でよい。薬学的組成物は好ましくは、特定の量の活性成分を含有する投与単位の形態で作製される。このような投与単位の例は、通常の添加物（ラクトース、マンニトール、トウモロコシデンプンまたはジャガイモデンプンなど）；結合剤（結晶性セルロース、セルロース誘導体、アカシア、トウモロコシデンプンまたはゼラチンなど）；崩壊剤（トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプンまたはカルボキシメチル-セルロースナトリウムなど）；ならびに滑沢剤（タルクまたはステアリン酸マグネシウムなど）を伴う、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤または懸濁剤である。活性成分はまた、組成物として注射によって投与してもよく、例えば、食塩水、デキストロースまたは水を、適切な薬学的に受容可能な担体として使用し得る。

30

【0236】

本発明の塩、またはその溶媒和物、水和物もしくは生理学的機能性誘導体は、薬学的組成物における活性成分として、特に、5-HT<sub>2c</sub>受容体モジュレーターとして使用することができる。「活性成分」という用語は、「薬学的組成物」との関連で定義するよう、薬学的利益を提供しないと一般に認識される「非活性成分」とは対照的に、主要な薬理学的効果を提供する薬学的組成物の構成成分を意味することが意図される。

【0237】

本発明の塩を使用するとき、用量は広範な限度内でかつ慣例の通りに変わり得、医師には公知であり、各々の個々の場合における個々の状態に合わせて作製される。これは、例えば、処置する病気の性質および重症度、患者の状態、用いる塩、または急性もしくは慢性の病態が処置されているかどうか、または予防が行われているかどうか、またはさらなる活性化合物が本発明の塩に加えて投与されるかどうかによって決まる。本発明の代表的な用量には、これらに限定されないが、約0.001mg～約5000mg、約0.001mg～約2500mg、約0.001mg～約1000mg、0.001mg～約500mg、0.001mg～約250mg、約0.001mg～約100mg、約0.001mg～約50mgおよび約0.001mg～約25mgが含まれる。複数回用量は、特に、相対的に多量、例えば、2回、3回または4回の用量が必要であると見なされるとき、日中投与し得る。個体によって、および患者の医師または介護者から適当であると見なされるように、本明細書に記載されている用量から上方または下方に逸脱することが必要で

40

50

あり得る。

【0238】

処置において使用するのに必要とされる活性成分、またはその活性塩もしくは誘導体の量は、選択される特定の塩によるだけでなく、投与経路、処置される状態の性質、ならびに患者の年齢および状態によって変化し、最終的には担当する医師または臨床医の裁量である。一般に、当業者は、モデル系、典型的には動物モデルにおいて得たインビボのデータを、別のもの（ヒトなど）に対してどのように補外するかを理解している。いくつかの状況において、これらの補外は、別のもの（哺乳動物、好ましくはヒトなど）と比較した動物モデルの体重に基づいていてもよいが、しばしばこれらの補外は単純に体重に基づいているのではなく、種々の要因をむしろ組み込む。代表的な要因には、患者のタイプ、年齢、体重、性別、食事および医学的状態、疾患の重症度、投与経路、薬理学的に考慮すべき点（用いる特定の塩の活性、有効性、薬物動態学的および毒物学的プロファイルなど）、薬物送達系が利用されるかどうか、急性もしくは慢性病態が処置されているかどうか、または予防が行われているかどうか、または本発明の塩に加えてさらなる活性化合物が投与されているかどうか、および薬物の組合せの一部として投与されているかどうかが含まれる。疾患状態を本発明の塩および/または組成物で処置するための投与計画は、上で言及したような種々の要因によって選択する。したがって、用いられる実際の投与計画は、広範に変化してよく、したがって好ましい投与計画から逸脱してもよく、これらの典型的範囲の外の投与量および投与計画を試験することができ、適切な場合には、本発明の方法において使用し得ることを当業者であれば認識するであろう。

10

20

30

40

50

【0239】

所望の用量は、単回用量で、または適当な間隔で投与される分割用量として、例えば、1日当たり2回、3回、4回またはそれを超える部分用量として好都合にもたらされ得る。部分用量自体は、例えば、いくつかの分離した密接でない間隔の投与にさらに分割され得る。1日用量は、特に相対的に多量なものが適当であると見なされて投与されるとき、いくつかの、例えば、2回、3回または4回の部分の投与に分割することができる。適当である場合、個々の挙動によって、示した1日用量より多くまたは少なく逸脱することが必要であり得る。

【0240】

本発明の塩は、多種多様の経口および非経口剤形で投与することができる。下記の剤形は、活性構成成分として、本発明の塩、または本発明の塩の溶媒和物もしくは水和物のいずれかを含み得ることは当業者には明らかであろう。

【0241】

本発明の化合物から薬学的組成物を調製するために、適切な薬学的に受容可能な担体の選択は、固体、液体またはその両方の混合でよい。固形調製物には、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤および分散性顆粒剤が含まれる。固体担体は、希釈剤、香味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤、または封入材料としてまた作用し得る1種または複数種の物質でよい。

【0242】

散剤において、担体は、微粉化した活性構成成分との混合物中にある微粉化した固体である。

【0243】

錠剤において、活性構成成分を、適切な割合で必要とされる結合能力を有する担体と混合し、望ましい形状およびサイズに圧縮する。

【0244】

散剤および錠剤は、様々な百分率量の活性塩を含有し得る。散剤または錠剤における代表的な量は、0.5～約90パーセントの活性塩を含有し得る。しかし、当業者であれば、この範囲外の量が必要であるときをわかるであろう。散剤および錠剤のための適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、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、カルボキシル

メチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、およびカカオバターなどである。「調製物」という用語は、担体として封入材料を有する活性塩の製剤を含むことが意図され、これによって活性構成成分（担体を有するまたは有さない）が、担体に囲まれているカプセル剤を提供する（担体は、したがって、活性構成成分と関係している）。同様に、カシェ剤およびロゼンジ剤が含まれる。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤およびロゼンジ剤は、経口投与に適した固体形態として使用することができる。

【0245】

坐剤を調製するために、低融点ワックス（脂肪酸グリセリドまたはカカオバターの混和物など）は、最初に融解し、活性構成成分は攪拌などによってその中に均一に分散させられる。次いで、融解した均一な混合物を好都合なサイズのモールドに注ぎ、冷却し、これによって凝固させる。

10

【0246】

腔投与に適した製剤は、活性成分に加えて、当技術分野において適当であると公知の担体を含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤またはスプレーとして与えられ得る。

【0247】

液体調製物には、溶液剤、懸濁剤および乳剤、例えば、水溶液または水 - プロピレングリコール溶液が含まれる。例えば、非経口注射用液体調製物は、ポリエチレングリコール水溶液中の溶液剤として製剤することができる。注射用調製物、例えば、無菌の注射用水性または油性懸濁剤は、適切な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して公知の技術によって製剤し得る。無菌の注射用調製物はまた、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌の注射用溶液剤または懸濁剤、例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液でよい。用いてもよい許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リングル液および等張食塩液がある。さらに、無菌の不揮発性油は、溶媒または懸濁媒として通常通りに用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含めた任意の無刺激性の不揮発性油を用いてもよい。さらに、脂肪酸（オレイン酸など）は、注射剤の調製において有用である。

20

【0248】

したがって、本発明による化合物は、非経口投与（例えば、注射、例えば、ボーラス注射または持続注入による）のために製剤してもよく、アンプル中の単位用量形態、事前充填したシリンジ、少容量注入、または加えられた保存剤を有する複数用量容器で与えられ得る。薬学的組成物は、油性もしくは水性ビヒクル中の懸濁剤、溶液剤、または乳剤などの形態をとってもよく、製剤化剤（f o r m u l a t o r y a g e n t）（懸濁化剤、安定化剤および/または分散化剤など）を含有し得る。代わりに、活性成分は、使用前に、適切なビヒクル、例えば、無菌の発熱物質を含まない水と構成する目的で、無菌の固体の無菌性単離によって、または溶液からの凍結乾燥によって得た粉末形態でよい。

30

【0249】

経口使用に適した水性製剤は、活性構成成分を水に溶解または懸濁させ、所望のように、適切な着色剤、香料、安定化剤および増粘剤を加えることによって調製することができる。

40

【0250】

経口使用に適した水性懸濁液は、粘稠材料（天然もしくは合成のゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、または他の周知の懸濁化剤など）と共に、微粉化した活性構成成分を水中に分散させることによって作製することができる。

【0251】

また含まれるのは、使用の直前に、経口投与のための液体調製物に変換されることが意図されている固体調製物である。このような液体形態には、溶液剤、懸濁剤および乳剤が含まれる。これらの調製物は、活性構成成分に加えて、着色剤、香料、安定剤、緩衝液、人工および天然甘味剤、分散剤、増粘化剤、可溶化剤などを含有し得る。

50

## 【0252】

表皮への局所投与のために、本発明による塩は、軟膏剤、クリーム剤もしくはローション剤として、または経皮パッチとして製剤し得る。

## 【0253】

軟膏剤およびクリーム剤は、適切な増粘剤および／またはゲル化剤を加えて、例えば、水性または油性の基剤と共に製剤し得る。ローション剤は、水性または油性の基剤と共に製剤してもよく、一般にまた1種もしくは複数の乳化剤、安定化剤、分散化剤、懸濁化剤、増粘剤、または着色剤を含有する。

## 【0254】

口における局所投与に適した製剤には、香味を付けた基剤、通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガント中に活性剤を含むロゼンジ剤；不活性な基剤（ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアなど）中に活性成分を含む香錠；ならびに適切な液体担体中に活性成分を含む洗口剤が含まれる。

10

## 【0255】

溶液剤または懸濁剤は、例えば、ドロッパー、ピペットまたはスプレーという通常の手段によって鼻腔に直接適用される。製剤は、単回用量または複数用量形態で提供し得る。ドロッパーまたはピペットの後者の場合は、これは、適当な所定の容量の溶液剤または懸濁剤を投与される患者によって達成し得る。スプレーの場合は、これは、例えば、計量噴霧式スプレーポンプによって達成し得る。

20

## 【0256】

気道への投与はまた、活性成分が適切な噴射剤を有する加圧したパック中で提供されるエアゾール製剤によって達成され得る。本発明の塩またはこれらを含む薬学的組成物が、エアゾール、例えば、経鼻エアゾールとして、または吸入によって投与される場合、これは、例えば、スプレー、ネブライザー、ポンプネブライザー、吸入装置、計量吸入器または乾燥粉末吸入器を使用して行うことができる。エアゾールとしての本発明の塩の投与のための医薬品形態は、当業者には周知の方法によって調製することができる。これらの調製のために、例えば、水、水／アルコール混合物または適切な食塩溶液中の本発明の塩の溶液または分散液を、通例の添加物、例えば、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティーを増加させるための吸収促進剤、可溶化剤、分散剤およびその他を使用して用いることができ、適当な場合、通例の噴射剤には、例えば、二酸化炭素、CFC（ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、またはジクロロテトラフルオロエタンなど）などが含まれる。エアゾールはまた、界面活性剤（レシチンなど）を好都合に含有し得る。薬物の用量は、計量バルブを設けることによって制御し得る。

30

## 【0257】

気道への投与を意図した製剤（鼻腔内製剤を含めた）において、塩は一般に、小さな粒径、例えば、約10ミクロン以下の粒径を有する。このような粒径は、当技術分野において公知の手段によって、例えば、微粒子化によって得てもよい。所望であるとき、活性成分の持続放出をもたらすのに適合した製剤を用いてもよい。

40

## 【0258】

代わりに、活性成分は、適切な粉末基剤、例えば、ラクトース、デンプン、デンプン誘導体、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドン（PVP）中の、塩の乾燥粉末、例えば、粉末ミックスの形態で提供され得る。好都合には、粉末担体は、鼻腔中でゲルを形成する。粉末組成物は、単位用量形態で、例えば、ゼラチン、またはプリスター・パックのカプセルまたはカートリッジで提供されてもよく、前記単位用量形態から粉末が吸入器によって投与され得る。

## 【0259】

医薬調製物は、好ましくは単位剤形である。このような形態において、調製物は、適当な量の活性構成成分を含有する単位用量に再分割される。単位剤形は、パッケージ化された調製物でよく、パッケージは、別個の量の調製物（パック入り錠剤、カプセル剤、およ

50

びバイアルまたはアンプル中の散剤)を含有する。また、単位剤形は、カプセル剤、錠剤、カシエ剤、もしくはロゼンジ剤自体でよく、または単位剤形は、適当な数のパッケージ化された形態のこれらのいずれかでよい。

【0260】

経口投与のための錠剤またはカプセル剤、および静脈内投与のための液剤が、好ましい組成物である。

【0261】

本発明のいくつかの実施形態は、本明細書において開示されている塩の実施形態のいずれかによる少なくとも1種の塩を、本明細書に記載の少なくとも1種の公知の薬剤、および薬学的に受容可能な担体と一緒に混和することを含む、「併用療法」のための薬学的組成物を生成する方法を含む。

10

【0262】

本発明の塩が、薬学的組成物における活性成分として利用されるとき、これらはヒトにおける使用のみが意図されているのではなく、他のヒトではない哺乳動物における使用も同様に意図されていることが留意される。実際、動物のヘルスケアの領域における最近の進歩により、愛玩動物(例えば、ネコ、イヌなど)および家畜動物(例えば、ウシ、ニワトリ、魚など)における5-HT<sub>2C</sub>受容体が関連する疾患または障害の処置のための活性剤(5-HT<sub>2C</sub>受容体モジュレーターなど)の使用について考慮することが要求される。当業者は、このような状況におけるこのような塩の利用を理解していると容易に考えられる。

20

【0263】

本発明の一態様は、体重管理のための方法に関するもので、この方法は、それを必要としている個体に、治療有効量の本発明の薬学的組成物を投与することを含む。

【0264】

本発明の一態様は、治療によるヒトまたは動物の体の処置方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関するもの。

【0265】

本発明の一態様は、体重管理の方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関するもの。

30

【0266】

本発明の一態様は、体重減少の方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関するもの。

【0267】

本発明の一態様は、体重減少を維持する方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関するもの。

【0268】

本発明の一態様は、食物消費量を減少させる方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関するもの。

【0269】

本発明の一態様は、食事に関する満腹を増加させる方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関するもの。

40

【0270】

本発明の一態様は、食事前の空腹感を減少させる方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関するもの。

【0271】

本発明の一態様は、食事間の食物摂取量を減少させる方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関するもの。

【0272】

本発明の一態様は、減カロリー食をさらに含む体重管理の方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関するもの。

50

## 【0273】

本発明の一態様は、定期的な運動のプログラムをさらに含む体重管理の方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関する。

## 【0274】

本発明の一態様は、減カロリー食および定期的な運動のプログラムをさらに含む体重管理の方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関する。

## 【0275】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する肥満患者における体重管理の方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関する。

## 【0276】

本発明の一態様は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者における体重管理の方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関する。

## 【0277】

本発明の一態様は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者における体重管理の方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関する。

## 【0278】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関する。

## 【0279】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関する。

## 【0280】

本発明の一態様は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関する。

## 【0281】

本発明の一態様は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関する。

## 【0282】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関する。

## 【0283】

本発明の一態様は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関する。

## 【0284】

本発明の一態様は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関する。

## 【0285】

本発明の一態様は、フェンテルミンと組み合わせて体重管理の方法において使用するための、本発明の薬学的組成物に関する。

## 【0286】

(適応症)

10

20

30

40

50

肥満症は、生命を脅かす障害であり、肥満症において、ⅠⅠ型糖尿病、高血圧症、脳卒中、特定の形態のがんおよび胆嚢疾患などであるがこれらに限定されない共存疾患から生じる、罹病率および死亡率の危険性が増大している。

#### 【0287】

肥満症は、西洋世界における主要な健康管理の問題になっており、そしていくつかの第三世界の国々において、次第に主要な健康管理の問題になっている。肥満の人々の数の増加は、脂肪含有量が高い食物を次第に好むことに大いに起因するが、ほとんどの人々の人生における活動の減少もまた、より重要な要因であり得る。肥満症に結び付けられた健康の懸念事項が次第に認識されているにもかかわらず、過体重または肥満である個体の割合は、増大し続けている。公衆衛生の観点から、最も重大な懸念事項は、過体重である小児が成長して過体重または肥満の成人になり、従って、多数の健康上の問題の危険性がより大きくなることである。従って、過体重または肥満である個体の数は、増大し続けるようである。

10

#### 【0288】

ある人が過体重または肥満であると分類されるか否かは一般に、その人のボディマス指数（B M I）に基づいて決定される。ボディマス指数は、体重（kg）を身長の二乗（m<sup>2</sup>）で割ることにより計算される。従って、B M Iの単位はkg/m<sup>2</sup>である。B M Iは、身長および体重の他のいずれの指標よりも、体脂肪により高度に相関付けられている。あるヒトが25～30kg/m<sup>2</sup>の範囲のB M Iを有する場合、そのヒトは過体重とみなされる。一方で、30kg/m<sup>2</sup>を超えるB M Iを有するヒトは、肥満であると分類される。肥満は、さらに3つのクラス（Ⅰ度（約30～約34.9kg/m<sup>2</sup>のB M I）、ⅠⅠ度（約35～39.9kg/m<sup>2</sup>のB M I）およびⅠⅠⅠ度（約40kg/m<sup>2</sup>以上））に分割される。完全な分類については、以下の表を参照のこと。

20

#### 【0289】

#### 【表17】

ボディマス指数(BMI)による体重の分類

| BMI       | 分類         |
|-----------|------------|
| < 18.5    | 低体重        |
| 18.5-24.9 | 普通体重       |
| 25.0-29.9 | 過体重        |
| 30.0-34.9 | 肥満 (Ⅰ度)    |
| 35.0-39.9 | 肥満 (Ⅱ度)    |
| > 40      | 極度の肥満 (Ⅲ度) |

30

ある個体についてのB M Iが増大するにつれて、正常なB M Iを有する個体に対して、罹病率および死亡率の危険性が増大する。従って、過体重および肥満症の個体（約25kg/m<sup>2</sup>以上のB M I）は、身体の病気（例えば、高い血圧、心臓血管疾患（特に、高血圧症）、高い血液コレステロール、脂質異常症、ⅠⅠ型（インスリン非依存性）糖尿病、インスリン抵抗性、耐糖能低下、高インスリン血症、冠状脈心臓病、狭心症、うつ血性心不全、脳卒中、胆石、胆嚢炎（cholecystitis）および胆石症、痛風、変形性関節症、閉塞性睡眠時無呼吸および呼吸の問題、いくつかの型のがん（例えば、子宮内膜がん、乳がん、前立腺がん、および結腸がん）、妊娠の合併症、女性の生殖の乏しい健康（例えば、月経不順、不妊症、不規則な排卵）、生殖の疾患（例えば、男性と女性との両方の性機能障害（男性の勃起障害を含む））、嚢の制御の問題（例えば、腹圧性失禁）、尿酸腎石症、心理学的障害（例えば、うつ病、摂食障害、歪んだ身体像、および低い自己尊重）が挙げられるが、これらに限定されない）の危険性が増大している。研究は、体重の穏やかな減少でさえも、他の病気（例えば、冠状脈心臓病が挙げられるが、これら

40

50

に限定されない)を発症する危険性のかなりの低下に対応し得ることを示している。

【0290】

上記のように、肥満症は、心臓血管疾患を発症させる危険性を増大させる。冠状動脈不全、アテロームの疾患、および心不全は、肥満症により誘導される心臓血管合併症の、最前線にある。冠状脈疾患の発生数は、30%過体重である50歳未満の被験体において、2倍である。糖尿病患者は、30%減少した寿命に直面する。45歳を過ぎると、糖尿病を罹患する人々は、糖尿病を罹患しない人々よりも、重大な心臓病を約3倍有しやすく、そして発作を最大で5倍有しやすい。これらの知見は、2型糖尿病および冠状脈心臓病の危険因子と、これらの状態の予防のための統合されたアプローチの潜在値との間の、相互関係を、糖尿病の予防に基づいて強調する [Perry, I. J.ら, BMJ 310, 560-564 (1995)]。全人口が理想体重を有するならば、冠状動脈不全の危険性は25%低下し、そして心不全および脳血管障害 (cerebral vascular accident) の危険性は35%低下すると推定されている。

10

【0291】

糖尿病はまた、腎疾患、眼疾患および神経系の問題の発症に関連している。腎疾患(腎症とも呼ばれる)は、腎臓の「フィルター機能」が損傷され、そしてタンパク質が尿内に過剰量で漏出し、そして最終的に、この腎臓が不全になる場合に起こる。糖尿病はまた、網膜の損傷の主要な原因であり、そして白内障および緑内障の危険性を増大させる。最後に、糖尿病は、神経損傷に関連しており(特に、脚および足において)、これは、疼痛を感じる能力を妨害し、そして重篤な感染に寄与する。一緒に考慮すると、糖尿病の合併症は、国民の主要な死因の1つである。

20

【0292】

過体重または肥満である個体に対する処置の第一線は、食および生活様式の助言(例えば、患者の食の脂肪含有量を減少させること、および患者の身体活動を増加させること)を与えることである。しかし、多くの患者は、これらのことの維持することが困難であることに気付き、そしてこれらの努力からもたらされる結果を持続させるために、薬物治療によるさらなる助けを必要とする。

【0293】

現在市場に出ているほとんどの製品は、効力の欠如、または認容不可能な副作用プロフィールに起因して、糖尿病の処置剤として成功していない。今まで最も成功している薬物は、間接的に作用する5-ヒドロキシトリプタミン(5-HT)アゴニストであるd-フェンフルラミン(Redux<sup>TM</sup>)であったが、患者集団の3分の1に上る心臓弁欠損症の報告により、1998年に、FDAにより撤回された。

30

【0294】

5-HT<sub>2c</sub>レセプターは、肥満症、精神医学的障害および他の障害の処置のための、充分に認容されたレセプター標的であると認識されている。例えば、Halfordら, Serotonergic Drugs Effects on Appetite Expression and Use for the Treatment of Obesity, Drugs 2007; 67(1): 27-55; Naughtonら, A Review Of The Role Of Serotonin Receptors In Psychiatric Disorders. Human Psychopharmacology (2000), 15(6), 397-415を参照のこと。

40

【0295】

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩(塩酸ロルカセリン)は、5-HT<sub>2c</sub>レセプターのアゴニストであり、そして動物モデルおよびヒトにおいて肥満症を減少させることに、有効性を示す。ロルカセリンの安全性および体重管理に対する有効性を評価する第3相ヒト臨床試験において、プラシーボで処置された患者に対して、ロルカセリンで処置された患者について、階層で並べられたコプライマリー(co-primary)エンドポイントの3つ全てにおいて

50

、統計学的有意性 ( $p < 0.0001$ ) が達成された。ロルカセリンでの処置は一般に、十二分に許容されている。心エコー図の評価は、米国食品医薬品局 (FDA) により規定された弁形成術の開発に対して、2年間の処置期間にわたり、薬物に関連する明らかな影響を示さなかった。階層で並べられたエンドポイントは、12か月後に5%以上の体重減少を達成した患者の割合、プラシーボと比較した12か月後の平均体重減少の差、および12か月後に10%以上の体重減少を達成した患者の割合であった。プラシーボと比較して、インテント-トゥ-トリート ラストオブザベーションキャリードフォワード (intent-to-treat last observation carried forward) (ITT-LOCF) 分析を使用して、ロルカセリンでの処置は、12か月後のベースラインからの、非常に統計学的に有意な ( $p < 0.0001$ ) 分類上および平均の体重減少に結び付けられた。すなわち、プラシーボ群における20.3%と比較して、ロルカセリン患者のうちの47.5%が、ベースラインから5%以上の体重を減少させた。この結果は、最も最近のFDAドラフトガイダンスにおける効力基準を満たした。プラシーボ群における体重の2.2%、または4.7ポンドと比較して、体重の5.8%、または12.7ポンドの平均体重減少が、ロルカセリン群において達成された。プラシーボからの統計学的分離は、2週間目 (最初のベースライン後測定) までに観察された。プラシーボ群における7.7%と比較して、ロルカセリン患者のうちの22.6%が、ベースラインから、体重の10%以上を減少させた。このプロトコルによる52週間の処置を完了したロルカセリン患者は、プラシーボ群における3.4%または7.3ポンドと比較して、体重の平均8.2%、または17.9ポンドを減少させた ( $p < 0.0001$ ) 。

#### 【0296】

さらに、5-HT<sub>2c</sub> レセプターはまた、他の疾患、状態および障害 (例えば、強迫性障害、いくつかの形態のうつ病、および癲癇) に関与する。従って、5-HT<sub>2c</sub> レセプターアゴニストは、抗パニック特性、および性機能障害の処置のために有用な特性を有し得る。さらに、5-HT<sub>2c</sub> レセプターアゴニストは、摂食障害 (例えば、神経性食欲不振および神経性大食症であるが、これらに限定されない) を有する個体における精神医学的症状および挙動の処置のために有用である。神経性食欲不振を有する個体はしばしば、社会的隔離を示す。食欲不振の個体はしばしば、落胆、不安、脅迫、完全主義の特性、および厳格な認知方法、ならびに性的無関心の症状を示す。他の摂食障害としては、神経性食欲不振、神経性大食症、むちや食い障害 (脅迫摂食) およびED-NOS (すなわち、他に特定されない摂食障害 - 公定診断) が挙げられる。ED-NOSであると診断された個体は、非定型の摂食障害 (個体が特定の診断の条件のうちの数個を除く全てに合う状況を含む) を有する。この個体が食および体重に関して行うことは、正常でも健常でもない。

#### 【0297】

5-HT<sub>2c</sub> レセプターは、アルツハイマー病 (AD) において役割を果たす。アルツハイマー病 (AD) のために現在処方される治療剤は、酵素アセチルコリンエステラーゼを阻害することによって働く、コリン様作用剤である。得られる結果は、上昇したレベルのアセチルコリンであり、これは、ADを有する患者における神経機能および認知を適度に改善する。それにもかかわらず、コリン作用性脳ニューロンの機能不全は、ADの初期症状発現であり、これらの剤を用いてこの疾患の進行を遅くする試みは、穏やかな成功のみを有してきた。このことはおそらく、投与され得る用量が、末梢コリン作用性副作用 (例えば、振せん、恶心、嘔吐、および口内乾燥症) により制限されることに起因する。さらに、ADが進行するにつれて、これらの剤は、継続的なコリン作用性ニューロン損失に起因して、その有効性を失う傾向がある。

#### 【0298】

従って、ADにおいて、特に、認知を改善させ、そして疾患の進行を遅くするかまたは抑止することによって、現在の治療において観察される副作用なしに、症状を軽減する際に、有利な効果を有する剤が必要とされている。従って、専ら脳内で発現するセロトニン

10

20

30

40

50

5 - H T <sub>2</sub> c レセプターは、魅力的な標的である。

【0299】

5 - H T <sub>2</sub> c レセプターの機能に関連付けられ得る別の疾患、障害または状態は、勃起障害（E D）である。勃起障害とは、性交、射精、または両方のために充分に硬い勃起を達成または維持することができないことである。米国において推定2千万～3千万人の男性が、人生におけるいすれかの時点で、この状態を有する。この状態の有病率は、年齢と共に増大する。40歳の男性のうちの5%が、E Dを報告する。この割合は、65歳までに15%～25%に増大し、そして75歳を超える男性においては55%に増大する。

【0300】

勃起障害は、多数の異なる問題から生じ得る。これらとしては、性的要求または性的衝動の喪失、勃起を維持することができないこと、精液早漏、流出の欠如、およびオルガズムに達することができないことが挙げられる。頻繁に、これらの問題のうちの1つより多くが同時に起こる。これらの状態は、他の疾患状態（代表的には慢性状態）に対する二次的なもの、泌尿生殖器系または内分泌系の特定の障害の結果、薬理学的剤（例えば、抗高血圧症薬、抗うつ薬、抗精神病薬など）での処置に対する二次的なもの、あるいは精神医学的問題の結果であり得る。勃起障害は、組織的である場合、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、および高血圧症に関連する脈管の不規則性に主として起因する。

【0301】

セロトニン5 - H T <sub>2</sub> c アゴニストを、男性および女性における性機能障害の処置のために使用することの証拠が存在する。セロトニン5 - H T <sub>2</sub> c レセプターは、感覚情報のプロセシングおよび統合、中枢モノアミン作用系の調節、ならびに神経内分泌応答、不安、食事挙動、および脳脊髄液産生の調節に関与している [Tecott, L. H., et al., Nature 374: 542 - 546 (1995)]。さらに、セロトニン5 - H T <sub>2</sub> c レセプターは、ラット、サル、およびヒトにおける陰茎勃起の仲介に関連付けられている。

【0302】

要約すると、5 - H T <sub>2</sub> c レセプターは、5 - H T <sub>2</sub> c 媒介レセプター疾患および障害（例えば、肥満症、摂食障害、精神医学的障害、アルツハイマー病、性機能障害およびこれらに関連する障害）の予防および/または処置のための、妥当な充分に認容されたレセプター標的である。これらの必要性を安全に満たし得る選択的5 - H T <sub>2</sub> c レセプターアゴニストが必要とされていることがわかる。本発明は、これらおよび他の重要な目的に関する。

【0303】

本発明の一態様は体重管理のための方法に関するもので、この方法は、それを必要としている個体に治療有効量の本発明の塩、薬学的組成物、または剤形を投与することを含む。

【0304】

本発明の一態様は体重管理のための方法に関するもので、この方法は、それを必要としている個体に、治療有効量の本発明の塩または薬学的組成物を投与することを含む。

【0305】

いくつかの実施形態において、体重管理は、体重減少を含む。

【0306】

いくつかの実施形態において、体重管理は、体重減少の維持を含む。

【0307】

いくつかの実施形態において、体重管理は、食物消費量の減少を含む。

【0308】

いくつかの実施形態において、体重管理は、食事に関連する満腹の増加を含む。

【0309】

いくつかの実施形態において、体重管理は、食事前の空腹感の減少を含む。

【0310】

いくつかの実施形態において、体重管理は、食事間の食物摂取量の減少を含む。

10

20

30

40

50

## 【0311】

いくつかの実施形態において、体重管理は、減カロリー食をさらに含む。

## 【0312】

いくつかの実施形態において、体重管理は、定期的な運動のプログラムをさらに含む。

## 【0313】

いくつかの実施形態において、体重管理は、減カロリー食および定期的な運動のプログラムの両方をさらに含む。

## 【0314】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、最初のボディマス指数  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する肥満患者である。

10

## 【0315】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者である。

## 【0316】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者である。

20

## 【0317】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、最初のボディマス指数  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

## 【0318】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

## 【0319】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

## 【0320】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

30

## 【0321】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、最初のボディマス指数  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

## 【0322】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

## 【0323】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

40

## 【0324】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約  $20 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

## 【0325】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも 1 つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約  $20 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

## 【0326】

50

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約21kg/m<sup>2</sup>を有する。

## 【0327】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約21kg/m<sup>2</sup>を有する。

## 【0328】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約22kg/m<sup>2</sup>を有する。

## 【0329】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約22kg/m<sup>2</sup>を有する。

10

## 【0330】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約23kg/m<sup>2</sup>を有する。

## 【0331】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約23kg/m<sup>2</sup>を有する。

20

## 【0332】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約24kg/m<sup>2</sup>を有する。

## 【0333】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約24kg/m<sup>2</sup>を有する。

## 【0334】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約25kg/m<sup>2</sup>を有する。

30

## 【0335】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約25kg/m<sup>2</sup>を有する。

## 【0336】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約26kg/m<sup>2</sup>を有する。

## 【0337】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約26kg/m<sup>2</sup>を有する。

40

## 【0338】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約27kg/m<sup>2</sup>を有する。

## 【0339】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約27kg/m<sup>2</sup>を有する。

## 【0340】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体

50

重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約  $28 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

【0341】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約  $28 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

【0342】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約  $29 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

【0343】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約  $29 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

【0344】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

【0345】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

【0346】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約  $31 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

【0347】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約  $31 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

【0348】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約  $32 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

【0349】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約  $32 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

【0350】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約  $33 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

【0351】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約  $33 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

【0352】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約  $34 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

【0353】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約  $34 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

【0354】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約  $35 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

10

20

30

40

50

## 【0355】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約35kg/m<sup>2</sup>を有する。

## 【0356】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約36kg/m<sup>2</sup>を有する。

## 【0357】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約36kg/m<sup>2</sup>を有する。

10

## 【0358】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約37kg/m<sup>2</sup>を有する。

## 【0359】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約37kg/m<sup>2</sup>を有する。

20

## 【0360】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約38kg/m<sup>2</sup>を有する。

## 【0361】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約38kg/m<sup>2</sup>を有する。

## 【0362】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約39kg/m<sup>2</sup>を有する。

## 【0363】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約39kg/m<sup>2</sup>を有する。

30

## 【0364】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約40kg/m<sup>2</sup>を有する。

## 【0365】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約40kg/m<sup>2</sup>を有する。

40

## 【0366】

いくつかの実施形態において、体重管理のための方法は、フェンテルミンを個体に投与することをさらに含む。

## 【0367】

本発明の一態様は、個体において5-HT<sub>2C</sub>受容体活性と関連する障害を処置する方法に関するあり、この方法は、それを必要としている個体に、治療有効量の本発明の塩または薬学的組成物を投与することを含む。

## 【0368】

本発明の一態様は肥満症を処置する方法に関するあり、この方法は、それを必要としている個体に、治療有効量の本発明の塩または薬学的組成物を投与することを含む。

## 【0369】

50

いくつかの実施形態において、肥満症を処置する方法は、フェンテルミンの投与または処方をさらに含む。

【0370】

いくつかの実施形態において、肥満症を処置する方法は、胃電気刺激をさらに含む。

【0371】

本発明の一態様は、体重減少、B M I の減少、胴囲の減少または体脂肪百分率の減少を誘発する方法に関するもので、この方法は、それを必要としている個体に治療有効量の本発明の塩または薬学的組成物を投与することを含む。

【0372】

本発明の一態様は、個体で肥満外科手術に備えている個体において体重減少、B M I の減少、胴囲の減少または体脂肪百分率の減少を誘発する方法に関するもので、この方法は、それを必要としている個体に治療有効量の本発明の塩または薬学的組成物を投与することを含む。 10

【0373】

本発明の一態様は、個体において体重減少、B M I の減少、胴囲の減少または体脂肪百分率の減少を維持する方法に関するもので、この方法は、それを必要としている個体に治療有効量の本発明の塩または薬学的組成物を投与することを含む。

【0374】

本発明の一態様は、肥満外科手術の後で個体において体重減少、B M I の減少、胴囲の減少または体脂肪百分率の減少を維持する方法に関するもので、この方法は、それを必要としている個体に、治療有効量の本発明の塩または薬学的組成物を投与することを含む。 20

【0375】

本発明の一態様は、個体において満腹を誘発する方法に関するもので、この方法は、それを必要としている個体に、治療有効量の本発明の塩または薬学的組成物を投与することを含む。

【0376】

本発明の一態様は、個体において食物摂取量を減少させる方法に関するもので、この方法は、それを必要としている個体に、治療有効量の本発明の塩または薬学的組成物を投与することを含む。

【0377】

本発明の一態様は、個体において空腹感を減少させる方法に関するもので、この方法は、それを必要としている個体に、治療有効量の本発明の塩または薬学的組成物を投与することを含む。 30

【0378】

本発明の一態様は、個体において食物渴望を減少させる方法に関するもので、この方法は、それを必要としている個体に、治療有効量の本発明の塩または薬学的組成物を投与することを含む。

【0379】

本発明の一態様は、個体において食事間の間隔を増加させる方法に関するもので、この方法は、それを必要としている個体に、治療有効量の本発明の塩または薬学的組成物を投与することを含む。 40

【0380】

本発明の一態様は、統合失調症、不安、うつ、精神病およびアルコール嗜癖から選択される障害を処置する方法に関するもので、この方法は、それを必要としている個体に、治療有効量の本発明の塩または薬学的組成物を投与することを含む。

【0381】

いくつかの実施形態において、障害は、統合失調症である。

【0382】

いくつかの実施形態において、障害は、不安である。

【0383】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、障害は、うつである。

【0384】

いくつかの実施形態において、障害は、精神病である。

【0385】

いくつかの実施形態において、障害は、アルコール嗜癖である。

【0386】

本発明の一態様は、個体において体重管理のための医薬の製造における本発明の塩の使用に関する。

【0387】

いくつかの実施形態において、体重管理は、体重減少を含む。

10

【0388】

いくつかの実施形態において、体重管理は、体重減少の維持を含む。

【0389】

いくつかの実施形態において、体重管理は、食物消費量の減少を含む。

【0390】

いくつかの実施形態において、体重管理は、食事に関連する満腹の増加を含む。

【0391】

いくつかの実施形態において、体重管理は、食事前の空腹感の減少を含む。

【0392】

いくつかの実施形態において、体重管理は、食事間の食物摂取量の減少を含む。

20

【0393】

いくつかの実施形態において、体重管理は、減カロリー食をさらに含む。

【0394】

いくつかの実施形態において、体重管理は、定期的な運動のプログラムをさらに含む。

【0395】

いくつかの実施形態において、体重管理は、減カロリー食および定期的な運動のプログラムの両方をさらに含む。

【0396】

いくつかの実施形態において、個体は、最初のボディマス指数  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する肥満患者である。

30

【0397】

いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者である。

【0398】

いくつかの実施形態において、個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者である。

【0399】

いくつかの実施形態において、個体は、最初のボディマス指数  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

40

【0400】

いくつかの実施形態において、個体は、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

【0401】

いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

【0402】

いくつかの実施形態において、個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

50

## 【0403】

いくつかの実施形態において、個体は、最初のボディマス指数  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

## 【0404】

いくつかの実施形態において、個体は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

## 【0405】

いくつかの実施形態において、個体は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する。

10

## 【0406】

いくつかの実施形態において、体重管理のための医薬は、フェンテルミンと組み合わせて使用される。

## 【0407】

本発明の一態様は、個体において  $5\text{-HT}_{2c}$  受容体活性と関連する障害のための医薬の製造における本発明の塩の使用に関する。

20

## 【0408】

本発明の一態様は、個体において肥満症を処置するための医薬の製造における本発明の塩の使用に関する。

## 【0409】

いくつかの実施形態において、肥満症の処置は、フェンテルミンの投与または処方をさらに含む。

## 【0410】

いくつかの実施形態において、肥満症の処置は、胃電気刺激をさらに含む。

## 【0411】

本発明の一態様は、個体において体重減少、BMIの減少、胴囲の減少または体脂肪百分率の減少を誘発するための医薬の製造における本発明の塩の使用に関する。

30

## 【0412】

本発明の一態様は、個体で肥満外科手術に備えている個体において体重減少、BMIの減少、胴囲の減少または体脂肪百分率の減少を誘発するための医薬の製造における本発明の塩の使用に関する。

## 【0413】

本発明の一態様は、個体において体重減少、BMIの減少、胴囲の減少または体脂肪百分率の減少を維持するための医薬の製造における本発明の塩の使用に関する。

## 【0414】

本発明の一態様は、肥満外科手術の後に個体において体重減少、BMIの減少、胴囲の減少または体脂肪百分率の減少を維持するための医薬の製造における本発明の塩の使用に関する。

## 【0415】

本発明の一態様は、個体において満腹を誘発するための医薬の製造における本発明の塩の使用に関する。

40

## 【0416】

本発明の一態様は、個体において食物摂取量を減少させるための医薬の製造における、本発明の塩、または結晶形態の使用に関する。

## 【0417】

本発明の一態様は、個体において空腹感を減少させるための医薬の製造における本発明の塩の使用に関する。

## 【0418】

本発明の一態様は、個体において食物渴望を減少させるための医薬の製造における本発明の塩の使用に関する。

50

## 【0419】

本発明の一態様は、個体において食事間の間隔を増加させるための医薬の製造における本発明の塩の使用に関する。

## 【0420】

本発明の一態様は、個体において統合失調症、不安、うつ、精神病およびアルコール嗜癖から選択される障害の処置のための医薬の製造における本発明の塩の使用に関する。

## 【0421】

いくつかの実施形態において、障害は、統合失調症である。

## 【0422】

いくつかの実施形態において、障害は、不安である。

10

## 【0423】

いくつかの実施形態において、障害は、うつである。

## 【0424】

いくつかの実施形態において、障害は、精神病である。

## 【0425】

いくつかの実施形態において、障害は、アルコール嗜癖である。

## 【0426】

本発明の一態様は、個体において $5\text{-HT}_{2\text{C}}$ 受容体活性と関連する障害の処置方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0427】

20

本発明の一態様は、個体において肥満症の処置方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0428】

いくつかの実施形態において、肥満症の処置方法は、フェンテルミンの投与または処方をさらに含む。

## 【0429】

いくつかの実施形態において、肥満症の処置方法は、胃電気刺激をさらに含む。

## 【0430】

30

本発明の一態様は、個体において体重減少、B M I の減少、胴囲の減少または体脂肪百分率の減少を誘発する方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0431】

本発明の一態様は、個体で肥満外科手術に備えている個体において体重減少、B M I の減少、胴囲の減少または体脂肪百分率の減少を誘発する方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0432】

本発明の一態様は、個体において体重減少、B M I の減少、胴囲の減少または体脂肪百分率の減少を維持する方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0433】

本発明の一態様は、肥満外科手術の後に、個体において体重減少、B M I の減少、胴囲の減少または体脂肪百分率の減少を維持する方法において使用するための、本発明の塩に関する。

40

## 【0434】

本発明の一態様は、個体において満腹を誘発する方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0435】

本発明の一態様は、個体において食物摂取量を減少させる方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0436】

本発明の一態様は、個体において空腹感を減少させる方法において使用するための、本発明の塩に関する。

50

## 【0437】

本発明の一態様は、個体において食物渴望を減少させる方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0438】

本発明の一態様は、個体において食事間の間隔を増加させる方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0439】

本発明の一態様は、個体において統合失調症、不安、うつ、精神病およびアルコール嗜癖から選択される障害を処置する方法において使用するための、本発明の塩に関する。

## 【0440】

いくつかの実施形態において、障害は、統合失調症である。

10

## 【0441】

いくつかの実施形態において、障害は、不安である。

## 【0442】

いくつかの実施形態において、障害は、うつである。

## 【0443】

いくつかの実施形態において、障害は、精神病である。

## 【0444】

いくつかの実施形態において、障害は、アルコール嗜癖である。

20

## 【0445】

本発明の一態様は、治療によるヒトまたは動物の体の処置方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0446】

本発明の一態様は、体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0447】

本発明の一態様は、体重減少の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0448】

本発明の一態様は、体重減少を維持する方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

30

## 【0449】

本発明の一態様は、食物消費量を減少させる方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0450】

本発明の一態様は、食事に関連する満腹を増加させる方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0451】

本発明の一態様は、食事前の空腹感を減少させる方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

40

## 【0452】

本発明の一態様は、食事間の食物摂取量を減少させる方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0453】

本発明の一態様は、減カロリー食をさらに含む体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0454】

本発明の一態様は、定期的な運動のプログラムをさらに含む体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0455】

50

本発明の一態様は、減カロリー食および定期的な運動のプログラムをさらに含む体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

【0456】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する肥満患者における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

【0457】

本発明の一態様は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

【0458】

本発明の一態様は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

10

【0459】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

【0460】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

20

【0461】

本発明の一態様は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

【0462】

本発明の一態様は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

30

【0463】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

【0464】

本発明の一態様は、少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

【0465】

本発明の一態様は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数  $25 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する個体における体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

40

【0466】

本発明の一態様は、フェンテルミンと組み合わせて、体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

【0467】

本発明の一態様は、個体において  $5\text{-HT}_{2c}$  受容体活性と関連する障害の処置方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

【0468】

本発明の一態様は、個体において肥満症の処置方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

50

## 【0469】

いくつかの実施形態において、肥満症の処置方法は、フェンテルミンの投与または処方をさらに含む。

## 【0470】

いくつかの実施形態において、肥満症の処置方法は、胃電気刺激をさらに含む。

## 【0471】

本発明の一態様は、個体において体重減少、B M I の減少、胴囲の減少または体脂肪百分率の減少を誘発する方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0472】

本発明の一態様は、個体で肥満外科手術に備えている個体において体重減少、B M I の減少、胴囲の減少または体脂肪百分率の減少を誘発する方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0473】

本発明の一態様は、個体において体重減少、B M I の減少、胴囲の減少または体脂肪百分率の減少を維持する方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0474】

本発明の一態様は、肥満外科手術の後に、個体において体重減少、B M I の減少、胴囲の減少または体脂肪百分率の減少を維持する方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0475】

本発明の一態様は、個体において満腹を誘発する方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0476】

本発明の一態様は、個体において食物摂取量を減少させる方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0477】

本発明の一態様は、個体において空腹感を減少させる方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0478】

本発明の一態様は、個体において食物渴求を減少させる方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0479】

本発明の一態様は、個体において食事間の間隔を増加させる方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0480】

本発明の一態様は、個体において統合失調症、不安、うつ、精神病およびアルコール嗜癖から選択される障害を処置する方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0481】

いくつかの実施形態において、障害は、統合失調症である。

## 【0482】

いくつかの実施形態において、障害は、不安である。

## 【0483】

いくつかの実施形態において、障害は、うつである。

## 【0484】

いくつかの実施形態において、障害は、精神病である。

## 【0485】

いくつかの実施形態において、障害は、アルコール嗜癖である。

10

20

30

40

50

## 【0486】

本発明の一態様は、体重管理のための方法に関するものであり、この方法は、それを必要としている個体に治療有効量の本発明の塩または薬学的組成物を投与することを含む。

## 【0487】

いくつかの実施形態において、体重管理は、体重減少、体重減少の維持、食物消費量の減少、食事に関する満腹の増加、食事前の空腹感の減少、および食事間の食物摂取量の減少の1つまたは複数を含む。

## 【0488】

いくつかの実施形態において、体重管理は、規定食および運動の補助として行う。

## 【0489】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、最初のボディマス指数  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する肥満患者；少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者；少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者から選択され、体重関連共存状態は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される。

10

## 【0490】

いくつかの実施形態において、方法は、第二の抗肥満剤を個体に投与することをさらに含む。

## 【0491】

いくつかの実施形態において、第二の抗肥満剤は、クロルフェンテルミン、クロルテルミン、フェンベンテルミン、およびフェンテルミン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される。

20

## 【0492】

いくつかの実施形態において、方法は、抗糖尿病剤を個体に投与することをさらに含む。

## 【0493】

いくつかの実施形態において、抗糖尿病剤は、メトホルミンである。

## 【0494】

本発明の一態様は、個体において体重管理のための医薬の製造における本発明の塩の使用に関するもの。

30

## 【0495】

いくつかの実施形態において、体重管理は、体重減少、体重減少の維持、食物消費量の減少、食事に関する満腹の増加、食事前の空腹感の減少、および食事間の食物摂取量の減少の1つまたは複数を含む。

## 【0496】

いくつかの実施形態において、医薬は、規定食および運動の補助として使用される。

## 【0497】

いくつかの実施形態において、体重管理を必要としている個体は、最初のボディマス指数  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する肥満患者；少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者；および少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者から選択され、体重関連共存状態は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される。

40

## 【0498】

いくつかの実施形態において、医薬は、第二の抗肥満剤と組み合わせて使用される。

## 【0499】

いくつかの実施形態において、第二の抗肥満剤は、クロルフェンテルミン、クロルテルミン、フェンベンテルミン、およびフェンテルミン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される。

50

## 【0500】

いくつかの実施形態において、医薬は、抗糖尿病剤と組み合わせて使用される。

## 【0501】

いくつかの実施形態において、医薬は、抗糖尿病剤と組み合わせて使用され、抗糖尿病剤は、メトホルミンである。

## 【0502】

本発明の一態様は、治療によるヒトまたは動物の体の処置方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0503】

本発明の一態様は、体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。 10

## 【0504】

本発明の一態様は、体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関し、体重管理は、体重減少、体重減少の維持、食物消費量の減少、食事に関する満腹の増加、食事前の空腹感の減少、および食事間の食物摂取量の減少の1つまたは複数を含む。

## 【0505】

本発明の一態様は、体重管理のための規定食および運動の補助として使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0506】

本発明の一態様は、体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関し、体重管理を必要としている個体は、最初のボディマス指数  $30 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する肥満患者；少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者；少なくとも1つの体重関連共存状態の存在下で最初のボディマス指数  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  を有する過体重の患者から選択され、体重関連共存状態は、高血圧症、脂質異常症、心臓血管疾患、耐糖能低下、および睡眠時無呼吸から選択される。 20

## 【0507】

本発明の一態様は、第二の抗肥満剤と組み合わせて、体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。 30

## 【0508】

本発明の一態様は、クロルフェンテルミン、クロルテルミン、フェンペンテルミン、およびフェンテルミン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される第二の抗肥満剤と組み合わせて、体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

## 【0509】

本発明の一態様は、抗糖尿病剤と組み合わせて、体重管理の方法において使用するための、本発明の塩および薬学的組成物に関し、抗糖尿病剤は、メトホルミンである。

## 【0510】

(併用療法)

本発明の塩は、適切な薬剤と組み合わせて使用され得る。 40

## 【0511】

いくつかの実施形態において、本発明の塩は、第二の抗肥満剤と組み合わせて使用され得る。抗肥満剤としては、例えば、アドレナリン作動性再取り込みインヒビター、アボリポタンパク - B 分泌 / ミクロソームトリアシルグリセロール輸送タンパク質インヒビター、3アドレナリン作動性レセプター-アゴニスト、ポンベシンアゴニスト、カンナビノイド1レセプター-アンタゴニスト、コレシストキニン - A (cholescytokinin - A) アゴニスト、毛様体神経栄養因子、ドパミンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、グレリンレセプター-アンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド - 1 レセプター-アゴニスト、糖質コルチコイドレセプター-アゴニストまたはアンタゴニスト、ヒスタミン - 3 レ 50

セプターアンタゴニストまたは逆アゴニスト、ヒトアグーチ関連タンパク質、レプチンレセプターアゴニスト、リパーゼインヒビター、M C R - 4アゴニスト、メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト、メラニン細胞刺激ホルモンレセプターアナログ、モノアミン再取り込みインヒビター、ニューロメジンUレセプターアゴニスト、神経ペプチド-Yアンタゴニスト、オレキシンレセプターアンタゴニスト、興奮剤、交感神経様作用剤、甲状腺模倣剤(*thyromimetic agent*)、およびウロコルチン(*urocortin*)結合タンパク質アンタゴニストが挙げられる。

### 【0512】

いくつかの実施形態において、第二の抗肥満剤は、4-メチルアンフェンタミン、5-HTP、アンフェクロラール、アンフェペントレクス、アンフェプラモン、アミノレックス、アンフェタミン、アンフェタミニル(*amphetamine*)、アトモキセチン(*atomoxetine*)、ベンフルオレクス、ベンズフェタミン、プロモクリプチン、ブプロピオン、カチン、カチノン(*cathinone*)、セチリスタット(*cetilistat*)、クロルフェンテルミン、シクラジンドール、クロベンゾレクス、クロフォレクス、クロミノレクス、クロルテルミン、ダピクレルミン(*dapiclermin*)、デヒドロエピアンドロステロン、デヒドロエピアンドロステロンアナログ、デクスメチルフェニデート(*dexamethylphenidate*)、デキストロアンフェタミン、デキストロメタンフェタミン(*dextromethamphetamine*)、ジフェメトレクス、ジメチルカチノン、ジニトロフェノール、ジフェメトキシジン、マオウ、エフェドリン、エチルアンフェタミン、エトロレクス、フェンブトラザート、フェンカンファミン、フェネチリン、フェンプロポレクス、フルドレクス、フルミノレクス、フルフェノレクス、ガラクトマンナン、グルコマンナン、イビピナバント(*ibipinabant*)、インダノレクス、カート、L-ドバ、レプチン、レプチンアナログ、レボプロピルヘキセドリン、リスデキサンフェタミン(*lisdexamphetamine*)、L-フェニルアラニン、L-トリプトファン、L-チロシン、N-[trans-4-[4,5-ジヒドロ[1]ベンゾチエピノ[5,4-d]チアゾール-2-イル]アミノ]シクロヘキシル]メチル]メタンスルホニアミド、マニファキシン(*manifaxine*)、マチンドール、メフェノレックス、メトホルミン、メタンフェタミン、メチルフェニデート、ナロキソン、ナルトレキソン、オレオイル-エストロン、オルリスタット、オテナバント(*otenabant*)、オキシントモジュリン(*oxyntomodulin*)、P57、ペモリン、ペプチドYY、フェンジメトラジン、フェネチルアミン、フェンメトラジン、フェンペンテルミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、ピプラドロール、プロリンタン、プロピルヘキセドリン、プロソイドエフェドリン、ピロバレロン、ラダファキシン(*radafaxine*)、レボキセチン(*reboxetine*)、リモナバント(*rimonabant*)、セタジンドール、シブトラミン、シモンドシン(*simmondsin*)、ステルキュリア(*sterculia*)、スリナバント(*surinabant*)、シネフリン(*synephrine*)、タラナバント(*taranabant*)、テソフェンシン(*tesofensine*)、トピラマート、ビロキサジン、キシロプロパミン(*xylopropamine*)、ヨヒンビン、ゾニサミド、およびジロフラミン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される。

### 【0513】

いくつかの実施形態において、第二の抗肥満剤は、4-メチルアンフェンタミン、アンフェクロラール、アンフェペントレクス、アンフェプラモン、アミノレックス、アンフェタミン、アンフェタミニル、アトモキセチン、ベンフルオレクス、ベンズフェタミン、ブプロピオン、カチン、カチノン、クロルフェンテルミン、シクラジンドール、クロベンゾレクス、クロフォレクス、クロミノレクス、クロルテルミン、デクスメチルフェニデート、デキストロアンフェタミン、デキストロメタンフェタミン、ジフェメトレクス、ジメチルカチノン、ジフェメトキシジン、マオウ、エフェドリン、エチルアンフェタミン、エトロレクス、フェンブトラザート、フェンカンファミン、フェネチリン、フェンプロポレク

10

20

30

40

50

ス、フルドレクス、フルミノレクス、フルフェノレクス、インダノレクス、カート、レボプロピルヘキセドリン、リスデキサンフェタミン、マニファキシン、マチンドール、メフェノレックス、メタンフェタミン、メチルフェニデート、ペモリン、フェンジメトラジン、フェネチルアミン、フェンメトラジン、フェンベンテルミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、ピプラドロール、プロリンタン、プロピルヘキセドリン、ブソイドエフェドリン、ピロバレロン、ラダファキシン、レボキセチン、セタジンドール、シブトラミン、シネフリン、タラナバント、テソフェンシン、ビロキサジン、キシロプロパミン、およびジロフラミン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される。

## 【0514】

10

いくつかの実施形態において、第二の抗肥満剤は、クロルフェンテルミン、クロルテルミン、フェンベンテルミン、およびフェンテルミン、ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される。

## 【0515】

いくつかの実施形態において、本発明の塩は、抗糖尿病剤と組み合わせて使用され得る。抗糖尿病剤としては、例えば、DPP-IVインヒビター、ビグアナイド、-グルコシダーゼインヒビター、インスリンアナログ、スルホニル尿素、SGLT2インヒビター、メグリチニド、チアゾリジンジオン、抗糖尿病ペプチドアナログ、およびGPR119アゴニストが挙げられる。

## 【0516】

20

いくつかの実施形態において、この抗糖尿病剤は、シタグリプチン (sitagliptin)、ビルダグリプチン (vildagliptin)、サクサグリプチン (saxagliptin)、アログリプチン (alogliptin)、リナグリプチン (linagliptin)、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン、プログアニル、アカルボース、ミグリトール、ボグリボース、トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、クロルプロパミド、グリピジド、グリベンクラミド、グリメピリド、グリクラジド、ダパグリフロジン (dapagliflozin)、レミグリフロジン (remigliflozin)、セルグリフロジン (sergliflozin)、および4-[6-[6-メタンスルホニル-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ]-5-メトキシ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ペペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステルから選択される。

30

## 【0517】

いくつかの実施形態において、この抗糖尿病剤は、以下の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択されるDPP-IVインヒビターである：3(R)-アミノ-1-[3-(トリフルオロメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7-イル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタン-1-オン；1-[2-(3-ヒドロキシアダマンタ-1-イルアミノ)アセチル]ピロリジン-2(S)-カルボニトリル；(1S,3S,5S)-2-[2(S)-アミノ-2-(3-ヒドロキシアダマンタン-1-イル)アセチル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニトリル；2-[6-[3(R)-アミノペペリジン-1-イル]-3-メチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-1-イルメチル]ベンゾニトリル；8-[3(R)-アミノペペリジン-1-イル]-7-(2-ブチニル)-3-メチル-1-(4-メチルキナゾリン-2-イルメチル)キサンチン；1-[N-[3(R)-ピロリジニル]グリシル]ピロリジン-2(R)-イルボロン酸；4(S)-フルオロ-1-[2-[(1R,3S)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)シクロペンチルアミノ]アセチル]ピロリジン-2(S)-カルボニトリル；1-[(2S,3S,11bS)-2-アミノ-9,10-ジメトキシ-2,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[2,1-a]イソキノリン-3-イル]-4(S)-(フルオロメチル)ピロリジン-2-オン；(2S,4S)-2-シアノ-4-フルオロ-1-[(2-ヒドロキ

40

50

シ - 1 , 1 - ジメチル ) エチルアミノ ] アセチルピロリジン ; 8 - ( シス - ヘキサヒドロ - ピロロ [ 3 , 2 - b ] ピロール - 1 - イル ) - 3 - メチル - 7 - ( 3 - メチル - ブタ - 2 - エニル ) - 1 - ( 2 - オキソ - 2 - フェニルエチル ) - 3 , 7 - ジヒドロ - プリン - 2 , 6 - ジオン ; 1 - ( ( 3 S , 4 S ) - 4 - アミノ - 1 - ( 4 - ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ) - 5 , 5 ジフルオロピペリジン - 2 - オン ; ( R ) - 2 - ( ( 6 - ( 3 - アミノピペリジン - 1 - イル ) - 3 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) メチル ) - 4 - フルオロベンゾニトリル ; 5 - { ( S ) - 2 - [ 2 - ( ( S ) - 2 - シアノ - ピロリジン - 1 - イル ) - 2 - オキソ - エチルアミノ ] - プロピル } - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) 10 , 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [ a , d ] シクロヘプテン - 2 , 8 - ジカルボン酸ビス - ジメチルアミド ; ( ( 2 S , 4 S ) - 4 - ( 4 - ( 3 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) ピロリジン - 2 - イル ) ( チアゾリジン - 3 - イル ) メタノン ; ( 2 S , 4 S ) - 1 - [ 2 - [ ( 4 - エトキシカルボニルビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタ - 1 - イル ) アミノ ] アセチル ] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリル ; 6 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル ] - 5 - ( 2 - クロロ - 5 - フルオロ - ベンジル ) - 1 , 3 - ジメチル - 1 , 5 ジヒドロ - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 , 4 - ジオン ; 2 - ( { 6 - [ ( 3 R ) - 3 - アミノ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル ] - 1 , 3 - ジメチル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 5 - イル } メチル ) - 4 - フルオロベンゾニトリル ; ( 2 S ) - 1 - { [ 2 - ( 5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾール - 4 - イル ) - エチルアミノ ] - アセチル } - ピロリジン - 2 - カルボニトリル ; ( 2 S ) - 1 - { [ 1 , 1 - ジメチル - 3 - ( 4 - ピリジン - 3 - イル - イミダゾール - 1 - イル ) - プロピルアミノ ] - アセチル } - ピロリジン - 2 - カルボニトリル ; ( 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) - ( ( 2 S , 4 S ) - 4 - ( 4 - ( ピリミジン - 2 - イル ) ピペラジン - 1 - イル ) ピロリジン - 2 - イル ) メタノン ; ( 2 S , 4 S ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ビス ( 4 - フルオロフェニル ) プロパノイル ] - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボニトリル ; ( 2 S , 5 R ) - 5 - エチニル - 1 - { N - ( 4 - メチル - 1 - ( 4 - カルボキシ - ピリジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) グリシル } ピロリジン - 2 - カルボニトリル ; および ( 1 S , 6 R ) - 3 - { [ 3 - ( トリフルオロメチル ) - 5 , 6 - ジヒドロ [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピラジン - 7 ( 8 H ) - イル ] カルボニル } - 6 - ( 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル ) シクロヘキサ - 3 - エン - 1 - アミン。 30

## 【 0518 】

いくつかの実施形態において、この抗糖尿病剤は、以下の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択される - グルコシダーゼインヒビターである： ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 R ) - 4 - ( ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 S , 6 R ) - 5 - ( ( 2 R , 3 R , 4 S , 5 S , 6 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - メチル - 5 - ( ( 1 S , 4 R , 5 S , 6 S ) - 4 , 5 , 6 - トリヒドロキシ - 3 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキサ - 2 - エニルアミノ ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) - 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロキシヘキサナール ; ( 2 R , 3 R , 4 R , 5 S ) - 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 3 , 4 , 5 - トリアオール ; および ( 1 S , 2 S , 3 R , 4 S , 5 S ) - 5 - ( 1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イルアミノ ) - 1 - ( ヒドロキシメチル ) シクロヘキサン - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラオール。 40

## 【 0519 】

いくつかの実施形態において、この抗糖尿病剤は、以下の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択されるスルホニル尿素である： N - ( 4 - ( N - ( シクロヘキシルカルバモイル ) スルファモイル ) フェネチル ) - 5 - メチルピラジン - 2 - カルボキサミド ) ; 5 - クロロ - N - ( 4 - ( N - ( シクロヘキシルカルバ

10

20

30

40

50

モイル)スルファモイル)フェネチル)-2-メトキシベンズアミド；および3-エチル-4-メチル-N-(4-(1r,4r)-4-メチルシクロヘキシルカルバモイル)スルファモイル)フェネチル)-2-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキサミド。

## 【0520】

いくつかの実施形態において、この抗糖尿病剤は、以下の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択されるSGLT2インヒビターである：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-クロロ-3-(4-エトキシベンジル)フェニル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリオール；エチル((2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(4-(4-イソプロポキシベンジル)-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルオキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチルカーボネート；およびエチル((2R,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(2-(4-メトキシベンジル)フェノキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチルカーボネート。

## 【0521】

いくつかの実施形態において、この抗糖尿病剤は、以下の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択されるメグリチニドである：(S)-2-エトキシ-4-(2-(3-メチル-1-(2-(ピペリジン-1-イル)フェニル)ブチルアミノ)-2-オキソエチル)安息香酸；(R)-2-((1r,4R)-4-イソプロピルシクロヘキサンカルボキサミド)-3-フェニルプロパン酸；および(S)-2-ベンジル-4-((3aR,7aS)-1H-イソインドール-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-イル)-4-オキソブタン酸。

## 【0522】

いくつかの実施形態において、この抗糖尿病剤は、以下の化合物ならびにその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および水和物から選択されるビグアナイドである：メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン、およびプログアニル。

## 【0523】

いくつかの実施形態において、この抗糖尿病剤はメトホルミンである。

## 【0524】

いくつかの実施形態において、この抗糖尿病剤は、以下のPCT出願：WO2006083491、WO2008081204、WO2009123992、WO2010008739、WO2010029089、およびWO2010149684に開示されるGPR119アゴニストから選択される、GPR119アゴニストである。

## 【0525】

いくつかの実施形態において、この抗糖尿病剤は、4-[6-(6-メタンスルホニル-2-メチル-ピリジン-3-イルアミノ)-5-メトキシ-ピリミジン-4-イルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステルである。

## 【0526】

いくつかの実施形態において、この抗糖尿病剤は、5-(4-(4-(3-フルオロ-4-(メチルスルホニル)フェノキシ)ブタン-2-イル)ピペリジン-1-イル)-3-イソプロピル-1,2,4-オキサジアゾールである。

## 【0527】

他の抗肥満剤、および上記剤を含めた抗糖尿病剤は、当業者に周知であるか、または本開示を考慮して当業者に容易に明らかになる。本発明の塩と、他の抗肥満剤との併用療法および抗糖尿病剤との併用療法の範囲は、上に列挙されたものに限定されず、原則的に、過体重、肥満症、および糖尿病の個体の処置に有用な任意の薬剤または薬学的組成物との任意の組み合わせを包含することが理解される。

## 【0528】

本発明の1つの局面は、塩が本明細書中に記載されるような第二の抗肥満剤と一緒に投

10

20

30

40

50

与されることを特徴とする、本発明の塩に関する。

【0529】

本発明の1つの局面は、塩が本明細書中に記載されるような抗糖尿病剤と一緒に投与されることを特徴とする、本発明の塩に関する。

【0530】

本発明の1つの局面は、体重管理において使用するための、第二の抗肥満剤と組み合わせて使用するための本発明の塩に関する。

【0531】

本発明の1つの局面は、体重管理および糖尿病の処置において使用するための、抗糖尿病剤と組み合わせて使用するための本発明の塩に関する。

10

【0532】

本発明の1つの局面は、体重管理を必要とする個体における体重管理の方法に関し、この方法は、この個体に本発明の塩および第二の抗肥満剤を投与する工程を包含し、この塩およびこの第二の抗肥満剤は、この個体に、同時に、別々に、または順番に投与される。

【0533】

本発明の1つの局面は、体重管理および糖尿病の処置を必要とする個体における、体重管理および糖尿病の処置の方法に関し、この方法は、この個体に本発明の塩および抗糖尿病剤を投与する工程を包含し、この塩およびこの抗糖尿病剤は、この個体に、同時に、別々に、または順番に投与される。

20

【0534】

本発明の1つの局面は、体重管理を必要とする個体における体重管理の方法に関し、この個体は、第二の抗肥満剤で処置されたことがあるか、または第二の抗肥満剤で現在処置されており、この方法は、この個体に、治療有効量の本発明の塩を投与する工程を包含する。

【0535】

本発明の1つの局面は、体重管理および糖尿病の処置を必要とする個体における、体重管理および糖尿病の処置の方法に関し、この個体は、抗糖尿病剤で処置されたことがあるか、または抗糖尿病剤で現在処置されており、この方法は、この個体に、治療有効量の本発明の塩を投与する工程を包含する。

30

【0536】

本発明の1つの局面は、抗肥満剤が本発明の塩と一緒に投与されることを特徴とする、抗肥満剤に関する。

【0537】

本発明の1つの局面は、抗糖尿病剤が本発明の塩と一緒に投与されることを特徴とする、抗糖尿病剤に関する。

【0538】

本発明の1つの局面は、体重管理において使用するための、本発明の塩と組み合わせて使用するための抗肥満剤に関する。

【0539】

本発明の1つの局面は、体重管理および糖尿病の処置において使用するための、本発明の塩と組み合わせて使用するための抗糖尿病剤に関する。

40

【0540】

本発明の1つの局面は、体重管理を必要とする個体における体重管理の方法に関し、この方法は、この個体に、抗肥満剤および本発明の塩を投与する工程を包含し、この抗肥満剤およびこの塩は、この個体に、同時に、別々に、または順番に投与される。

【0541】

本発明の1つの局面は、体重管理および糖尿病の処置を必要とする個体における、体重管理および糖尿病の処置の方法に関し、この方法は、この個体に、抗糖尿病剤および本発明の塩を投与する工程を包含し、この抗糖尿病剤およびこの塩は、この個体に、同時に、別々に、または順番に投与される。

50

**【 0 5 4 2 】**

本発明の1つの局面は、体重管理を必要とする個体における体重管理の方法に関し、この個体は、本発明の塩で処置されたことがあるか、または本発明の塩で現在処置されており、この方法は、この個体に、治療有効量の第二の抗肥満剤を投与する工程を包含する。

**【 0 5 4 3 】**

本発明の1つの局面は、体重管理および糖尿病の処置を必要とする個体における、体重管理および糖尿病の処置の方法に関し、この個体は、本発明の塩で処置されたことがあるか、または本発明の塩で現在処置されており、この方法は、この個体に、治療有効量の抗糖尿病剤を投与する工程を包含する。

**【 0 5 4 4 】**

本発明は、具体的な実施例によって、さらに詳細に説明される。以下の実施例は、説明の目的で与えられるのであり、本発明をいかなる方法でも限定することは意図されていない。当業者は、本質的に同じ結果を得るために変更または改変され得る、種々の重要ではないパラメータを容易に認識する。

10

**【 実施例 】****【 0 5 4 5 】**

以下の実施例は、本発明をさらに規定するために提供されるが、本発明をこれらの実施例の特定のものに限定するために提供されるのではない。本明細書中で上記および下記の化合物およびその塩は、CS ChemDraw Ultra Version 7.0 . 1, AutoNom version 2.2、またはCS ChemDraw Ultra Version 9.0.7に従って命名される。特定の例において、一般名が使用され、そしてこれらの一般名は、当業者により認識されることが理解される。

20

**【 0 5 4 6 】**

粉末X線回折(PXRD)研究を、X'Pert PRO MPD粉末回折計(PANalytical, Inc.; EQ0233)を使用して、45kVおよび40mAに設定したCu源、Cu(K)放射線およびX'Celearator検出器を用いて、実施した。サンプルをPXRDサンプルプレートに、そのまで、または大きい粒子もしくは結晶のサイズを減少させるためにわずかに碎いてのいずれかで、載せた。データを、5°から40°2まで回転させたサンプルを用いて収集した。データを、X'Pert Data Viewerソフトウェア、バージョン1.0aにより分析して、結晶化度および/または結晶形態を決定し、そしてX'Pert HighScoreソフトウェア、バージョン1.0bにより分析して、PXRDピークの表を生成した。

30

**【 0 5 4 7 】**

示差走査熱量測定(DSC)研究を、TA Instruments, Q2000(EQ1980)を使用して、加熱速度10/分で実施した。この器具は、インジウム標準物質の融点および融解エンタルピーを使用して、温度およびエネルギーについて、販売者により較正された。

30

**【 0 5 4 8 】**

熱重量分析(TGA)を、TA Instruments TGA Q5000(EQ1982)を使用して、加熱速度10/分で実施した。この器具は、炉のためのアルメルキュリー点およびニッケルキュリー点、ならびに天秤の標準分銅を使用して、販売者により較正された。

40

**【 0 5 4 9 】**

動的水分吸着(DMS)研究を、動的水分吸着分析器(VTI Corporation, SGA-100, 設備番号0228)を使用して実施した。5mg~20mgのサンプルを風袋を差し引いたサンプルホルダに入れることによって、サンプルをDMS分析のために調製した。このサンプルを、VTI天秤の吊り下げワイヤに載せた。乾燥工程を、代表的に40°0.5~1%RHで1時間~2時間実行した。等温温度は25°である。規定された%RH保持は代表的に、10%RHから90%RHまたは95%RHまでの範囲であり、間隔は10%RH~20%RHであった。特定の秒数(代表的に10~20

50

)にわたる、もしくは2時間までの0.010%より小さい重量変化%は、どちらが最初に起ころうとも、次の%RH保持に続ける前に必要とされる。上記のように平衡状態にしたサンプルの含水量を、各%RH保持において決定した。

【0550】

過剰な固体で水中を飽和させている場合、閉じた系内で所定の温度で平衡状態にある、潮解する化合物またはその塩は、その閉じた系内で、その温度でその化合物またはその塩が潮解する%RH(DRH)に等しい%RHをもたらす。部分相対湿度は、閉じた系内で平衡状態にあるその蒸気相における水活性( $a_w$ )に等しく、水溶液中の $a_w$ は、この溶液の上にある蒸気相中の $a_w$ に等しい(等式1を参照のこと)。

【0551】

【数1】

等式1

$$\frac{DRH}{100\%} = \frac{\%RH}{100\%} \text{ (平衡状態にある閉じ込められた飽和水溶液の上)} = a_w \text{ (蒸気)} = a_w \text{ (液体)}$$

水活性計器を使用して、本明細書中に記載される選択された塩についてのDRHを測定した。この研究において使用される器具は、Decagon Devices Aqua Lab 4TE水活性計器、設備番号2169である。この器具は、温度制御器を備え、そして溶液相と蒸気相との間の平衡が迅速に確立されるように、閉じ込められたサンプル上に小さいヘッドスペースを有するように設計される。過剰な固体で水を飽和させている化合物1の塩のサンプルについて25で測定された $a_w$ 値に100%を掛けて、DRH値を%RHとして得た。

【0552】

Waters製のAcuity超性能液体クロマトグラフィー(UPLC)を、溶解度および化学量論の決定のために使用した。器具番号は、SY-EQ 1889である。UPLCにAcuity PDA検出器を取り付けた。UPLC移動相の溶媒Aは、DI水中0.1%のTFAであり、溶媒Bは、アセトニトリル中0.1%のTFAであった。移動相の勾配は、以下の表に示すとおりである:

【0553】

【表18】

| 時間<br>(分) | フロー<br>(mL/分) | %A   | %B   | 曲線 |
|-----------|---------------|------|------|----|
|           | 0.600         | 95.0 | 5.0  |    |
| 2.00      | 0.600         | 5.0  | 95.0 | 6  |
| 2.50      | 0.600         | 5.0  | 95.0 | 6  |
| 2.75      | 0.600         | 95.0 | 5.0  | 1  |
| 5.00      | 0.000         | 95.0 | 5.0  | 11 |

カラム温度は40±5であった。Acuity UPLC(登録商標)HSS T3 1.8 μm, 2.1×50 mmカラムを使用した。

【0554】

既知量のサンプルを水に溶解させ、そしてUPLCにより分析した。その塩サンプル中の化合物1の重量%を、そのUVシグナルを標準物質である化合物1の塩酸塩半水和物または化合物1の遊離塩基のUVシグナルと比較することによって、決定した。決定した化合物1の百分率または対イオンの百分率を、理論値と比較して、化学量論を確立した。

【0555】

(実施例1)

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾア

10

20

30

40

50

ゼピン (1S) - (+) - 10 - カンシリ酸塩の形態 I (化合物 1 の (1S) - (+) - 10 - カンシリ酸塩の形態 I ) の調製。

【0556】

1モル当量の水性 (1S) - (+) - 10 - ショウノウスルホン酸 (約 3.6M) を、 (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンゾアゼピンのアセトニトリル溶液に激しく攪拌しながら滴下で添加することによって、表題塩を調製した。直ちに沈殿が観察され、固体を濾過によって集め、イソプロピルアルコールで洗浄した。

【0557】

表題塩の D R H は、 25 での過剰な固体を有する飽和水溶液の水分活性測定によって 10 99.8% R H であると決定されたが、これは表題塩が潮解性でなかったことを示す。

【0558】

公知の量の表題塩を水に溶解させ、 U P L C によって分析した。塩試料中の化合物 1 の量は、 39.7% であると決定された。これは理論値である 45.7% より僅かに低い。水中での表題塩の溶解度は、 U P L C によって 20 mg / mL であると決定した (最終 pH 7)。

【0559】

表題塩の粉末 X 線回折パターンを、図 1 に示す。表題塩の熱分析 (T G A および D S C ) を、図 2 に示す。表題塩の D M S 分析を、図 3 に示す。

【0560】

(実施例 2)

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンゾアゼピンヘミ - L - リンゴ酸塩の形態 I (化合物 1 のヘミ - L - リンゴ酸塩の形態 I ) の調製。

【0561】

L - リンゴ酸 (0.5 当量) (熱い MeOH 中の溶液または固体として) を、 (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンゾアゼピンの酢酸イソプロピル溶液に滴下で添加することによって、表題塩を調製した。混合物を約 60 に加熱し、この温度で約 1 時間維持した。次いで、混合物を室温に冷却し、 1 ~ 3 日間攪拌した。固体生成物を真空濾過によって単離し、フィルター上または 40 にて乾燥器中で乾燥させた。1 : 1 の塩を作製するという試みによって、モノ - L - リンゴ酸塩およびヘミ - L - リンゴ酸塩の混合物が生成した。

【0562】

表題塩の D R H は、過剰な固体を有する飽和水溶液についての水分活性の決定によって測定し、 25 で 89.9% R H であった。

【0563】

公知の量の表題塩を水に溶解させ、 U P L C によって分析した。試料中の化合物 1 の量は、 76.5% であった。これは、化合物 1 のヘミ - L - リンゴ酸塩についての理論的な量である 74.5% との許容可能な一致である。表題塩の水溶解度は、 486.3 mg / mL であった (最終 pH 6.0)。

【0564】

表題塩の粉末 X 線回折パターンを、図 4 に示す。表題塩の熱分析 (T G A および D S C ) を、図 5 に示す。表題塩の D M S 分析を、図 6 に示す。

【0565】

(実施例 3)

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 3 - ベンゾアゼピン L - グルタミン酸塩の形態 I (化合物 1 の L - グルタミン酸塩の形態 I ) の調製。

【0566】

方法 1

熱い EtOH / H<sub>2</sub>O (約 2 : 1) 中の L - グルタミン酸 (0.5 ~ 1 当量) を、 (R)

10

20

30

40

50

) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンの酢酸イソプロピル溶液に加え、続いて溶媒を一晩蒸発させて、固体を生成させることによって表題塩を調製した。固体を酢酸イソプロピル中でスラリー化し、次いで濾過によって単離した。

## 【0567】

## 方法 2

L - グルタミン酸（1当量）の熱いH<sub>2</sub>O溶液を、(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンの溶液に加えることによって、表題塩を調製した。生成物を、蒸発または溶媒を必要とすることなしに結晶化した。

## 【0568】

両方の方法の生成物は、本質的に同じPXRDパターンを有する結晶性固体を生成した。

## 【0569】

表題塩のDRHは、過剰な固体を有する飽和水溶液についての水分活性の決定によって測定し、25で98.3%RHであった。

## 【0570】

公知の量の表題塩を水に溶解させ、UPLCによって分析した。試料中の化合物1の量は、59~60%であった。これは、計算量である57.1%との許容可能な一致である。表題塩の水溶解度は、176.2mg/mLであった（最終pH5.5）。

## 【0571】

表題塩の粉末X線回折パターンを、図7に示す。表題塩の熱分析（TGAおよびDSC）を、図8に示す。表題塩のDMS分析を、図9に示す。

## 【0572】

## （実施例4）

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン L - アスパラギン酸塩の形態I（化合物1のL - アスパラギン酸塩の形態I）の調製。

## 【0573】

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンのアセトンまたはアセトニトリル溶液を、1当量のアスパラギン酸固体に加えることによって、表題塩を調製した。混合物を50に加熱し、次いでゆっくり冷却し一晩攪拌した。

## 【0574】

公知の量の表題塩を水に溶解させ、UPLCによって分析した。試料中の化合物1の量は、59.5%であった。これは、理論値である61.7%に良好に一致している。表題塩の水溶解度は、42mg/mLであった。この塩のほぼ飽和溶液の最終pHは、4.82であった。

## 【0575】

表題塩の粉末X線回折パターンを、図10に示す。表題塩の熱分析（TGAおよびDSC）を、図11に示す。表題塩のDMS分析を、図12に示す。

## 【0576】

## （実施例5）

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンヘミ粘液酸の形態I（化合物1のヘミ粘液酸塩の形態I）の調製。

## 【0577】

表題化合物を、4%の水を有するTHF、アセトンまたはIPA中の(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン（2当量）および粘液酸（1当量）（約10mg/mL）から合成した。

## 【0578】

公知の量の化合物1のヘミ粘液酸塩をメタノールに溶解させ、UPLCによって分析し

10

20

30

40

50

た。塩試料中の化合物1の百分率は、64.4%であると決定された。これは、1:0.5の化合物1のヘミ粘液酸塩における化合物1の理論的な百分率(65.1%)に近い。

【0579】

化合物1のヘミ粘液酸塩の水溶解度は、1.48のpHで0.85mg/mLであると決定された。

【0580】

表題塩の粉末X線回折パターンを、図13に示す。表題塩の熱分析(TGAおよびDSC)を、図13に示す。表題塩のDMS分析を、図15に示す。

【0581】

(実施例6)

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピングルクロン酸塩の形態I(化合物1のグルクロン酸塩の形態I)の調製。

【0582】

モル当量のD-グルクロン酸を、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンのイソプロパノール、アセトニトリル、酢酸エチル、またはアセトン溶液に60で加えることによって、表題塩を調製した。対応する溶媒に60で溶解させたD-グルクロン酸を、激しく攪拌しながら滴下で添加した。沈殿が直ちに起こり、懸濁液を冷却し、一晩攪拌した。このように得られた固体を、濾過によって回収し、換気フード中で一晩乾燥させた。

【0583】

公知の量の化合物1のグルクロン酸塩をメタノールに溶解させ、UPLCによって分析した。塩試料中の化合物1の百分率は、56.9%であると決定された。これは、無水化合物1のグルクロン酸塩における化合物1の理論的な百分率(50.2%)より僅かに高い。

【0584】

水中での化合物1のグルクロン酸塩の溶解度は、UPLCによって2.5mg/mLであると決定された(最終pH6.80)。

【0585】

表題塩の粉末X線回折パターンを、図16に示す。表題塩の熱分析(TGAおよびDSC)を、図17に示す。表題塩のDMS分析を、図18に示す。

【0586】

(実施例7)

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンピログルタミン酸塩の形態I(化合物1のピログルタミン酸塩の形態I)の調製。

【0587】

1当量のピログルタミン酸と、酢酸エチル中の(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンとを60で合わせ、次いでゆっくり冷却し、一晩攪拌することによって、表題塩を調製した。このように得られた白色の固体を濾過によって単離し、乾燥させた。

【0588】

公知の量の化合物1のピログルタミン酸塩をメタノールに溶解させ、UPLCによって分析した。塩試料中の化合物1の百分率は、61.1%であると決定された。これは、1:1の化合物1のピログルタミン酸塩における化合物1の理論的な百分率(60.3%)に近い。

【0589】

化合物1のピログルタミン酸塩の水溶解度は、pH3.94で>161.5mg/mLであると決定された。

【0590】

表題塩の粉末X線回折パターンを、図19に示す。表題塩の熱分析(TGAおよびDSC)を、図20に示す。表題塩のDMS分析を、図21に示す。

10

20

30

40

50

## 【0591】

(実施例8)

(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンジショウノウ酸塩溶媒和物の形態I(化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物の形態I)の調製。

## 【0592】

4%の水を有する酢酸エチル中で等モル量の(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンおよび(1R,3S)-(+)-ショウノウ酸を合わせることによって、表題塩を調製した。溶液を50℃に加熱し、次いでゆっくりと冷却した。冷却したとき、試料は透明な溶液であり、MTBEを加えた後に変化しなかった。試料を蒸発させて透明な油とし、これは室温で静置した後、白色の固体を形成した。

## 【0593】

公知の量の化合物1のジショウノウ酸塩(溶媒和したもの)をメタノールに溶解させ、UPLCによって分析した。塩試料中の化合物1の百分率は、28.9%であると決定された。これは、化合物1のジショウノウ酸塩水和物における化合物1の理論的なパーセント(31.9%)に近い。

## 【0594】

化合物1のジショウノウ酸塩溶媒和物の水溶解度は、5.2のpHで38.6mg/mL(12.3mg/mLの遊離塩基)であることが決定された。

## 【0595】

表題塩の粉末X線回折パターンを、図22に示す。表題塩の熱分析(TGAおよびDSC)を、図23に示す。表題塩のDMS分析を、図24に示す。

## 【0596】

(実施例9:(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩半水和物の形態IIIの調製)

工程A:8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンの調製。

## 【0597】

オーバーヘッド攪拌機、ジャケット温度制御器、窒素入口、および苛性スクラバーべントを備える反応器に、特定された順序で、2-クロロ-N-(4-クロロフェネチル)プロパン-1-アミン塩酸塩(1.00kg, 3.72mol)、塩化アルミニウム(0.745kg, 5.58mol)、および1,2-ジクロロベンゼン(2.88kg)を入れた。攪拌している反応器の内容物を125～130℃まで加熱し、そして攪拌をこの温度で14時間～18時間続けた。60～70℃で、暗色の溶液が得られた。反応の完了(HPLCピーク面積により1.0%未満の出発材料)が確認された後に、攪拌している反応器の内容物を30～35℃まで冷却した。苛性スクラバーに排気する第二の反応器に、精製水(1.60L)およびシリカゲル(0.160kg)を入れた。このFriedel-Crafts反応混合物を、第二の反応器の攪拌している内容物を60℃未満に維持するために充分にゆっくりと、第一の反応器から第二の反応器に移した。この移動が完了した後に、保持期間を全く設けずに次の工程を実施し得る。このシリカゲルを、中程度～粗めのフィルター要素で55～60℃で濾過し、そして濾過した固体を引き続き、50～60℃に予熱した精製水(800mL)で洗浄した。合わせた母液および洗浄液濾液を激しく攪拌しながら20～25℃まで冷却した。次いで、攪拌を止め、そして相を20～25℃で分離させた。(プロセスの体積はこの時点で5.68Lの最大になった)。3つの相が、1時間～2時間の静置後に分離した。最下層を廃棄物処理のために排液した。この暗色の層は、pH3～4でほとんどが1,2-ジクロロベンゼン(1.64kg, 1.33L)からなった。生成物の約1%が、この層に失われた。残りの二相を攪拌せずにさらに2時間～4時間静置した。その下層を排液し、取っておいた(層A)。この淡色の相(2.64kg, 2.00L, pH2～3)は、約90%の8-クロロ-1

10

20

30

40

50

-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンを含んだ。その上層(2.24kgのpH0~1の濁った水相)は、約1%~4%の8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンを含み、逆抽出のために反応器に残される。この反応器にシクロヘキサン(1.10kg)を入れ、次いで30%水性NaOH(2.44kg, 18.3mol)を入れた。得られた混合物(5.60L)を室温で30分間激しく攪拌した。攪拌を止め、そして相を25分間~40分間分離させた。下(水)相のpHが13以上である場合、これを廃棄物処理のために排液した。そうでなければ、さらなる30%水性NaOHを添加し、そしてこの抽出を繰り返した。pH14において、この水相は0.1%未満の8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン遊離塩基を含む。この反応器からの残った上(有機)相を排液して取っておいた(層B)。この反応器を精製水ですすぎ、続いて適切な有機溶媒ですすいで、残留する塩を除去した。下の淡色の生成物相(元の三相の中間相、層A)および上相(有機物、層B)を反応器に戻した。攪拌している反応器の内容物に、30%水性NaOH(1.60kg, 12.0mol)を添加した。この反応器の内容物を0.5時間激しく攪拌した。攪拌をやめ、そして15分間~30分間かけて相を分離させた。その下(水)層を廃棄物処理のために排液した。反応器に残っているその上(有機)相に、精製水(2.40kg)を添加した。この反応器の内容物を60~65で0.5時間激しく攪拌した。攪拌をやめ、そして相を60~65で1.5時間~2時間かけて分離させた。その下(水)層を廃棄物処理のために排液した。反応器ジャケット温度を55~60にして、上(有機)層からの溶媒を、115torr~152torrで開始して40torrまで低下する圧力での減圧蒸留により、除去した。粗製生成物である8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンを、遊離塩基として、黄色~褐色の油状物蒸留残渣として得た。

10

20

30

40

## 【0598】

工程B：(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンヘミ酒石酸塩の調製。

## 【0599】

工程Aからの蒸留残渣(遊離塩基としての粗製8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン)をアセトン(0.400kg)に溶解させた。得られた溶液を排液し、そして秤量して、8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンの含有量をHPLCによりアッセイした。このアッセイの結果を使用して、アセトン、L-酒石酸、および水の分量を計算した。以下に示される量は、本目的を達成するための代表的なものである[種結晶の添加前の、8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン：アセトン：L-酒石酸：水のモル比が1.00：9.6：0.25：3.6]。さらなるアセトン(1.415kg)をこの反応器に添加し、そして攪拌している反応器の内容物を、47~52まで加熱した。得られた溶液に、L-酒石酸(0.1223kg, 0.815mol)の精製水(0.211kg)中の溶液を、一定速度で5分間~15分間かけて添加した。薄い懸濁物が添加中に形成されたが、この混合物の温度を50に回復させると、再度溶解した。ヘミ酒石酸塩の種結晶(0.80g)をこの50の溶液に添加して曇らせ、そして核形成を開始させた。47~52で攪拌しながら、核形成を2時間~3時間続けさせた。攪拌している反応器の内容物を50に維持しながら、アセトン(0.473kg)をこの反応器に添加した。得られた懸濁物を0~5まで、3時間~5時間かけてゆっくりと冷却した。攪拌を0でさらに1時間~3時間続けた。得られた白色沈殿物を、中程度~微細なフィルター要素上に集め、次いで、アセトン(0.900kg)と精製水(0.054kg)との混合物で洗浄した。この湿潤ケーキのエナンチオマー過剰率(ee)を決定した。

## 【0600】

eeが98%未満であった場合、その湿潤ケーキを反応器に戻し、そしてアセトン(1.90kg)と精製水(0.400kg)との混合物中で、55~60で0.5時間

50

~ 1 時間再度スラリー化した。1 時間後に溶解が達成されなかった場合、透明な溶液が達成されるまで、水(およそ 0.160 kg)を添加した。次いで、得られた混合物を 0 ~ 5 まで、2 時間~3 時間かけてゆっくりと冷却した。0 での搅拌をさらに 3 時間~5 時間続けた。得られた白色沈殿物を、中程度~微細なフィルター要素上に集め、次いでアセトン(0.400 kg)で 0 ~ 4 で洗浄した。

#### 【0601】

洗浄した固体生成物(296 g、湿潤)を、完全真空下 60 ~ 65 で 15 時間~20 時間乾燥させた。(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンヘミ酒石酸塩の収量(約 99.7% の ee および 7.5 重量% の含水量を有する)は、295 g であった(ラセミ体 2-クロロ-N-(4-クロロフェニル)プロパン-1-アミン塩酸塩に基づき、生成物の含水量を考慮して、27.1%)。

10

#### 【0602】

工程 C: (R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩半水和物の形態 III の調製。

#### 【0603】

オーバーヘッド搅拌機および窒素入口を備える反応器に、特定された順序で、(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンヘミ酒石酸塩(7.5 重量% の水を含めて 1.00 kg, 1.71 mol)、炭酸カリウム(0.508 kg, 3.68 モル)、酢酸エチル(2.68 kg)、および精製水(2.68 kg)を入れた。得られた混合物を 20 ~ 25 で 30 分間~40 分間搅拌し、次いで 0.5 時間~1 時間かけて相を分離させた。その下(水)相を廃棄物処理のために排液した。精製水(2.68 kg)をこの反応器に添加し、そして得られた混合物を 10 分間~20 分間激しく搅拌した。その相を、1 時間~1.5 時間かけて分離させた。その下(水)相を廃棄物処理のために排液した。反応器の内容物を 40 ~ 45 の温度にして、その溶媒を、153 torr から 46 torr に低下する圧力での減圧蒸留により除去した。その残渣を 20 ~ 25 まで冷却した。酢酸エチル(3.81 kg)をこの反応器に入れ、そしてその蒸留残渣を搅拌により溶解させた。得られた溶液の含水量を、Karl Fischer 分析により、0.8 重量% 未満であると確認した。この溶液をポリッシングフィルターで濾過した。この反応器を、酢酸エチル(2.33 kg) (Karl Fischer 分析により 0.05 重量% 未満の含水量を有することを予め確認した) でこのフィルターに通してすすいだ。溶液とすすぎ濾液との両方を反応器に戻した。精製水(39.9 g)をこの反応器に添加した。搅拌している反応器の内容物を 0 ~ 5 まで冷却し、次いで HCl ガス(19.0 g, 0.521 mol)を、搅拌している反応器の内容物を 0 ~ 5 に維持しながら添加した。(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン半水和物塩酸塩の種結晶(1.33 g)をこの搅拌している反応器の内容物に、0 ~ 5 で添加して、核形成を開始させた。残りの HCl ガス(107.6 g, 2.95 mol)を、搅拌している反応器の内容物を 0 ~ 5 に維持しながら、少なくとも 1.5 時間~2 時間かけて一定速度でこの反応器に入れた。得られた懸濁物を 0 ~ 5 で 2 時間搅拌した。得られた白色沈殿物を、中程度~微細なフィルター要素上に集めた。この反応器、次いで濾過した固体生成物を、酢酸エチル(1.33 kg)で洗浄した。この湿潤ケーキ(約 867 g)を完全真空で 33 ~ 37 で、20 時間、またはこのケーキの温度が 4 時間安定するまでの、いずれかの先に起こったほうで乾燥させた。得られた(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン塩酸塩半水和物(3.7 重量% の含水量, 14.7% の塩化物含有量, 0.01% 未満の ROI, 99.6% を超える ee, 9.9% を超える HPLC 純度, および 0.1% 未満の他方の異性体含有量)を、約 741 g(89.9%) の収量で得た。

20

#### 【0604】

当業者は、本明細書中に記載された例示的実施例に対する種々の改変、付加、代用、お

30

40

50

および変更が、本発明の趣旨から逸脱することなくなされ得ること、ならびに従って、本発明の範囲内であるとみなされることを、認識する。

【図1】

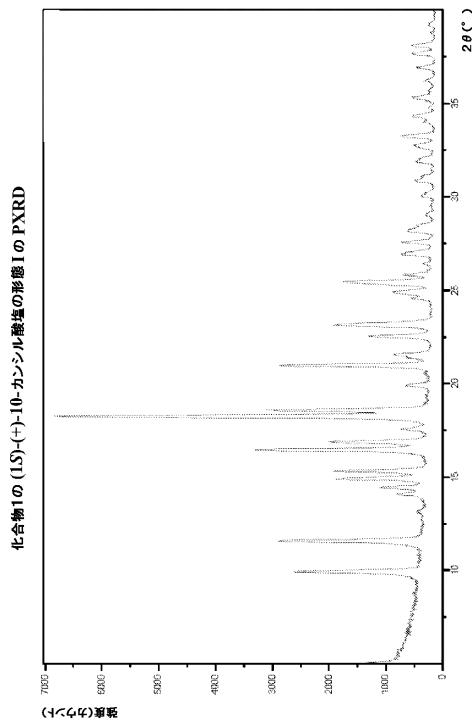


Figure 1

【図2】

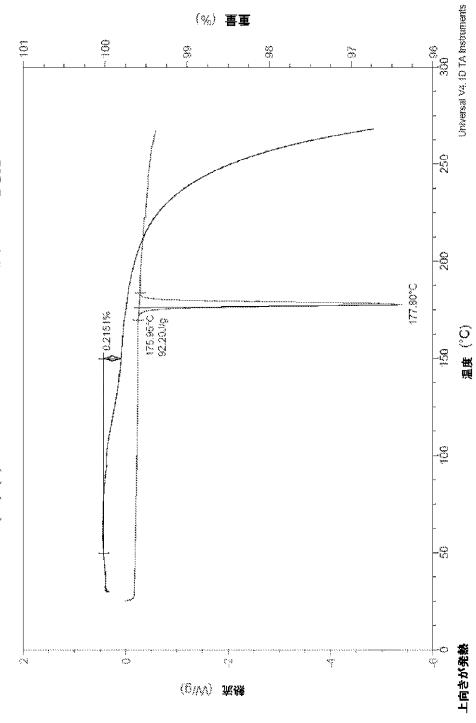


Figure 2

【図3】

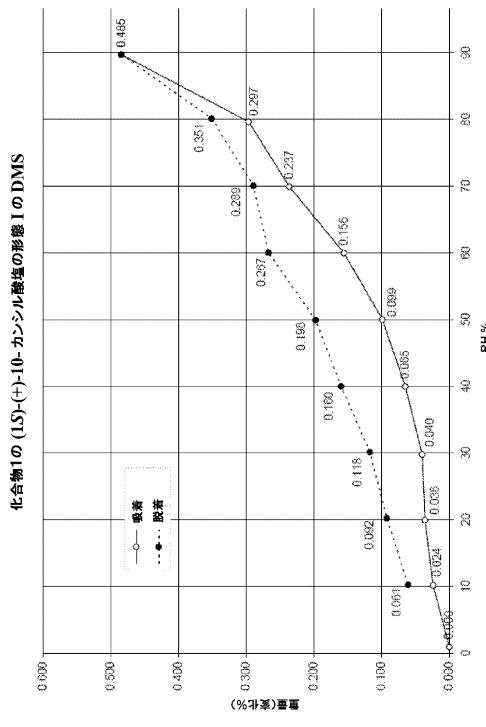


Figure 3

【図4】

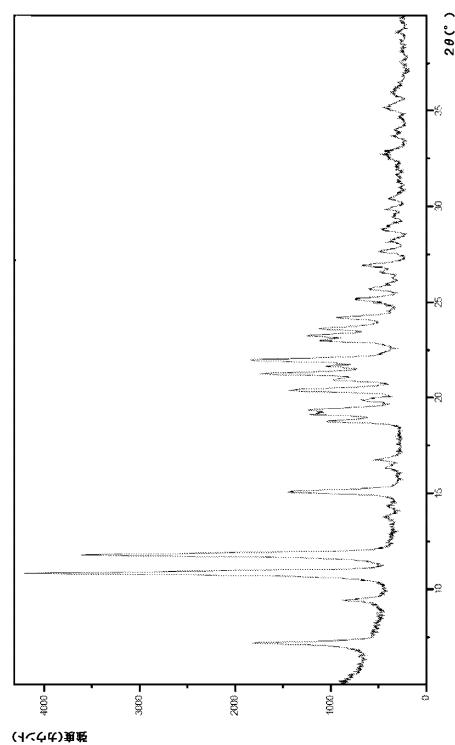


Figure 4

【図5】

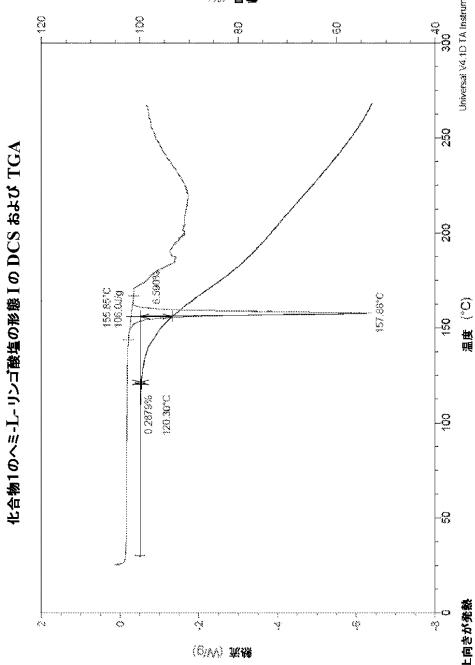


Figure 5

【図6】

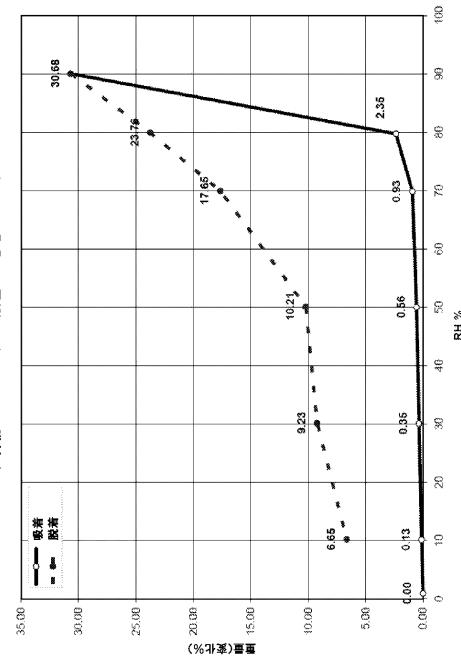


Figure 6

【図7】

化合物1のL-グルタミン酸塩の形態IのPXRD

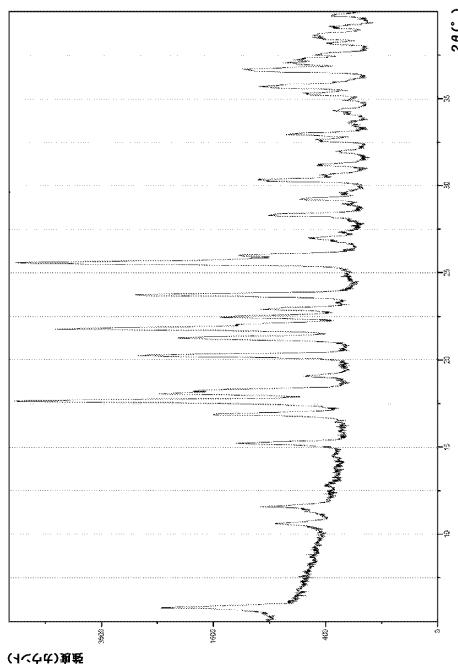


Figure 7

【図8】

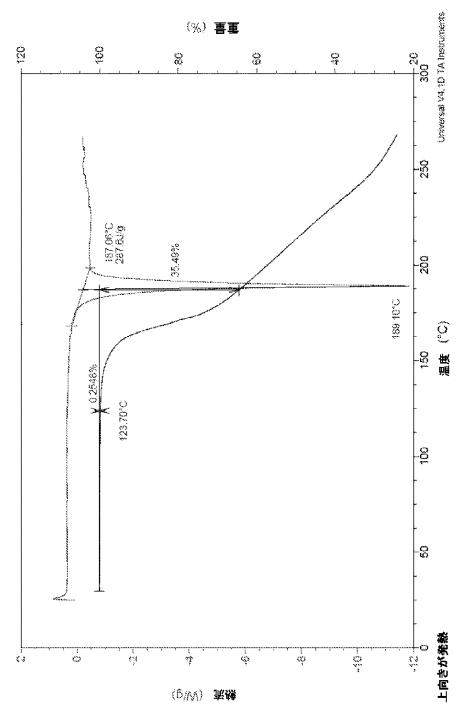


Figure 8

【図9】

化合物1のL-グルタミン酸塩の形態IのDMS

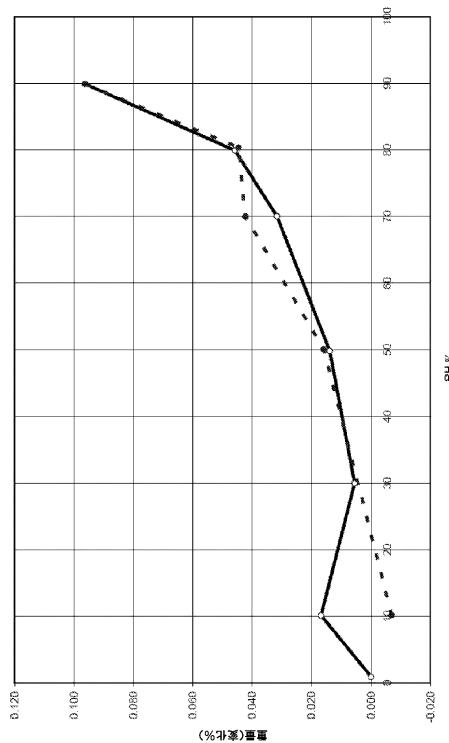


Figure 9

【図10】

化合物1のL-アスパラギン酸塩の形態IのPXRD

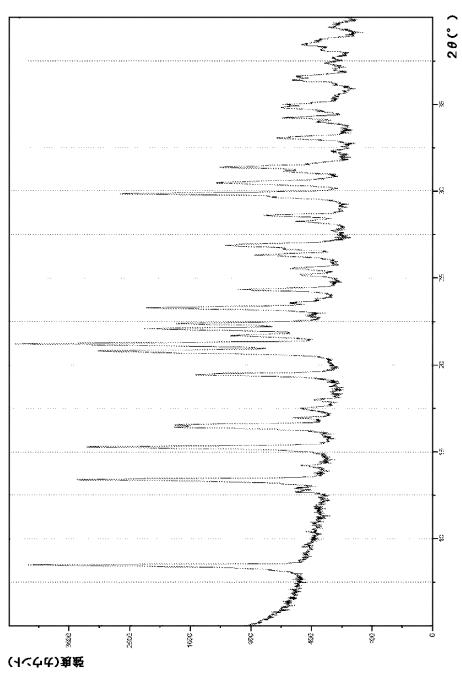


Figure 10

【図 1 1】

化合物1のL-アスパラギン酸塩の形態IのDCSおよびTGA

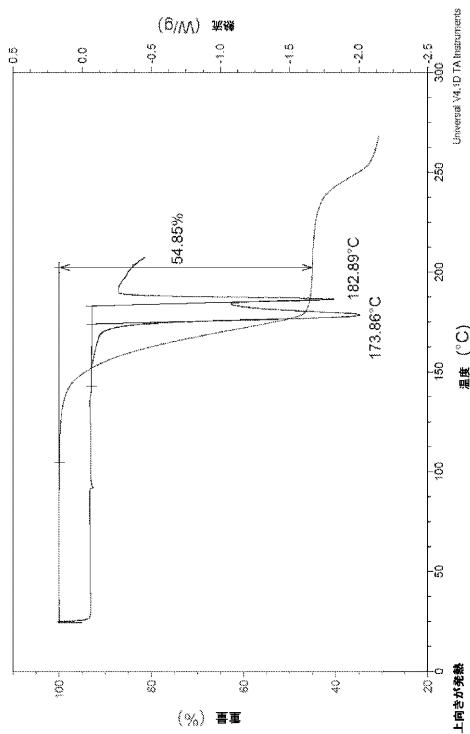


Figure 11

【図 1 2】

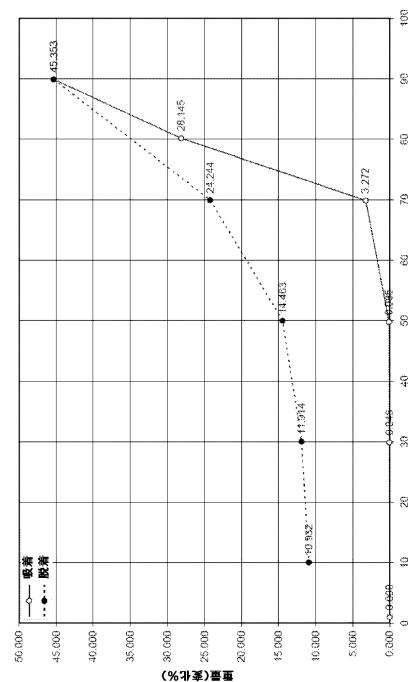
化合物1のL-アスパラギン酸塩の形態IのDMS  
吸着/脱着等温線

Figure 12

【図 1 3】

化合物1のヘミ粘液塩の形態IのPXRD

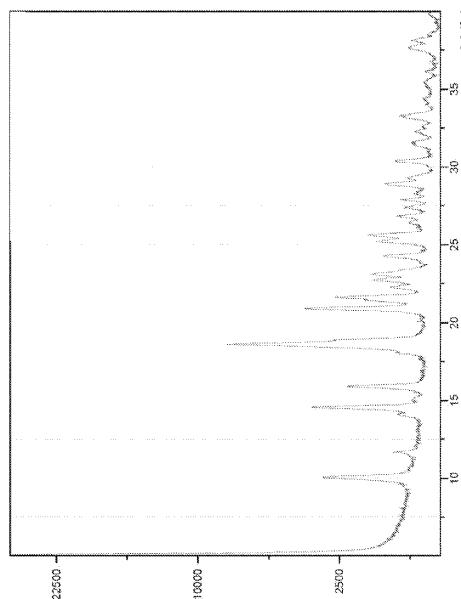


Figure 13

【図 1 4】

化合物1のヘミ粘液塩の形態IのDCSおよびTGA

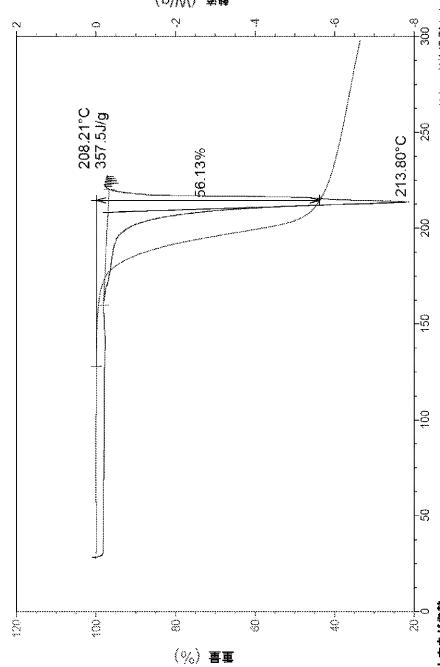


Figure 14

【図 15】

## 化合物1のヘミ粘液酸塩の形態IのDMS

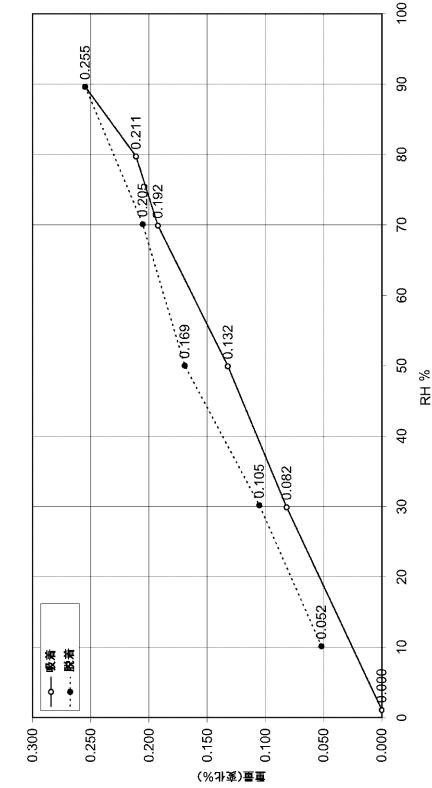


Figure 15

【図 16】

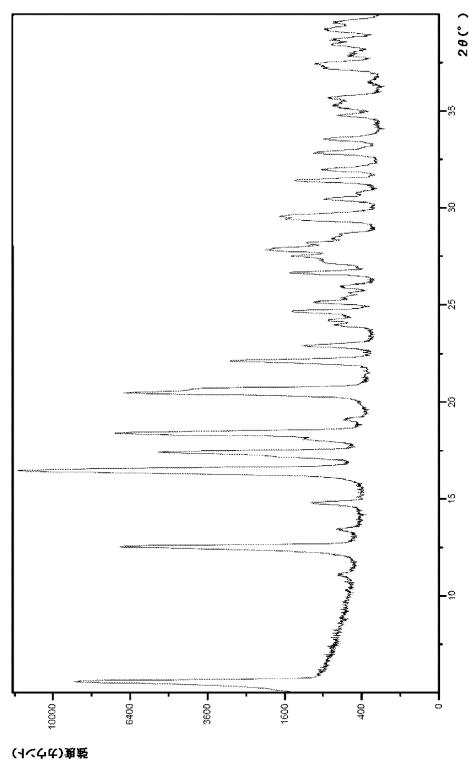


Figure 16

【図 17】

## 化合物1のグルクロン酸塩の形態IのDCS および TGA

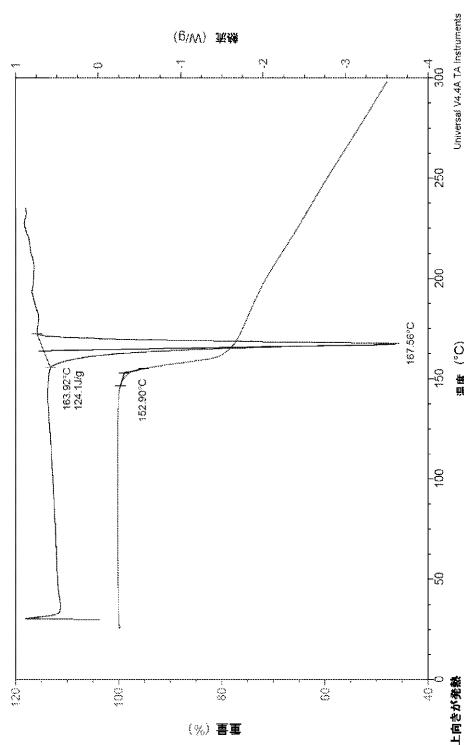


Figure 17

【図 18】

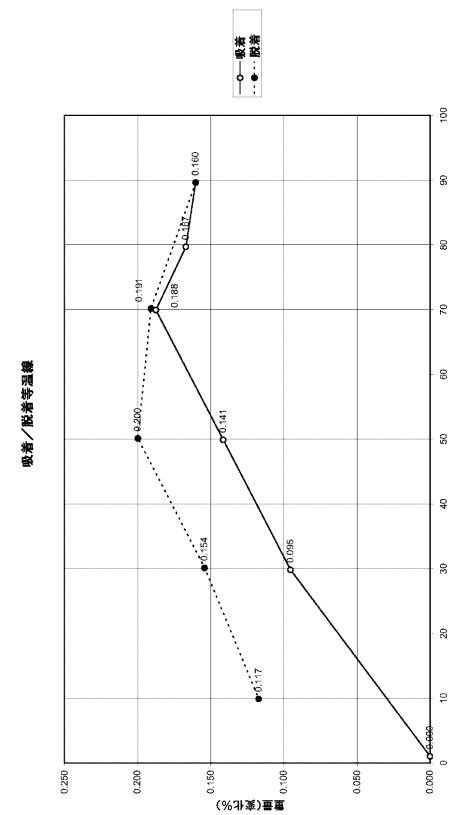


Figure 18

【図 19】

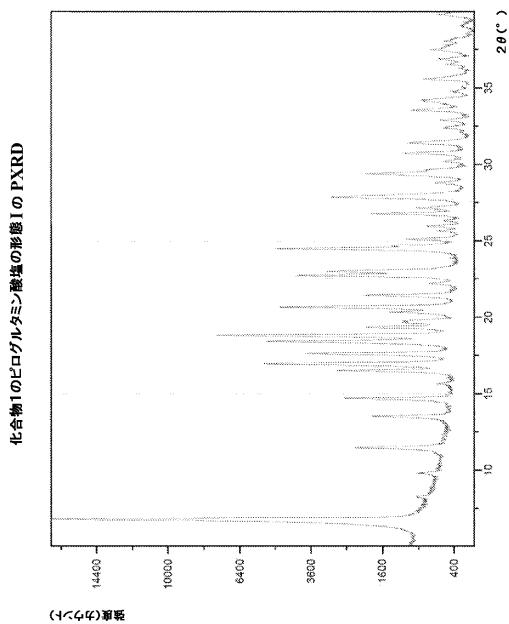


Figure 19

【図 20】

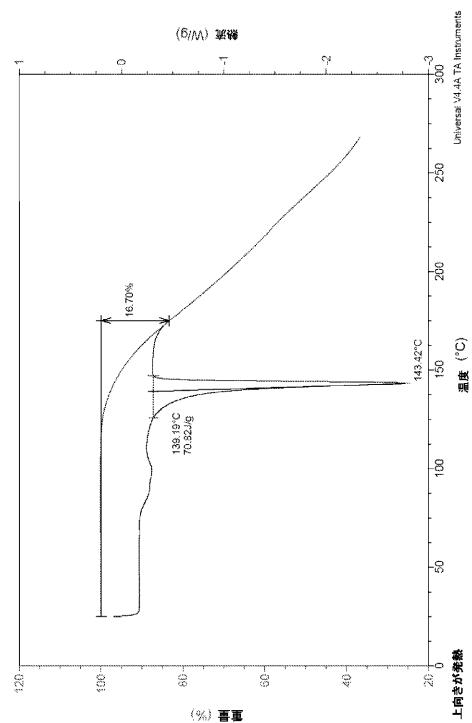


Figure 20

【図 21】

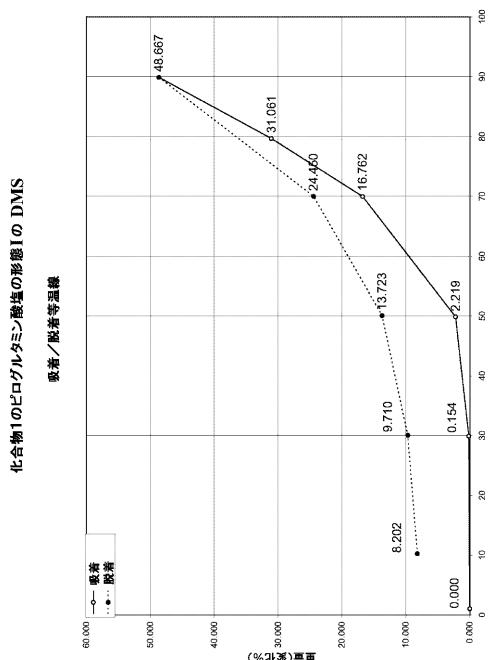


Figure 21

【図 22】

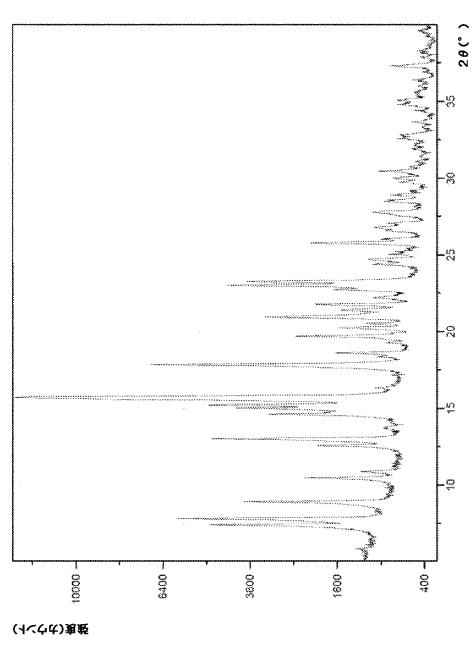


Figure 22

【 図 2 3 】

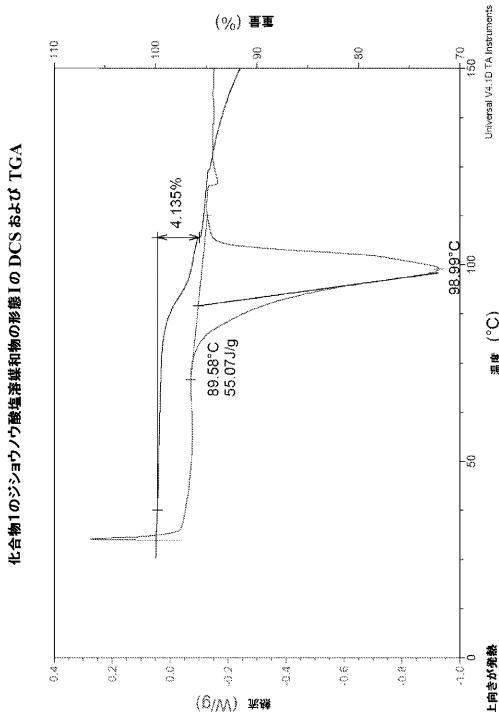


Figure 23

【 図 2 4 】

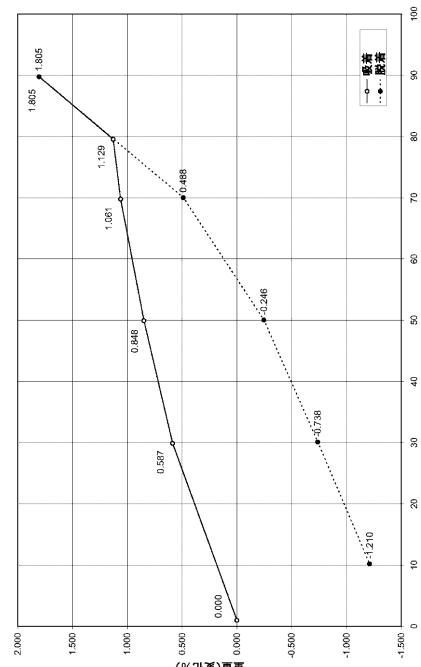


Figure 24

## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT   |  | International application No<br>PCT/US2011/049935            |
|---|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER<br>INV. C07D223/16 A61K31/55 A61P3/04<br>ADD.   |  |  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |  |  |
| B. FIELDS SEARCHED<br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>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)<br>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.  |
| Y   | WO 2005/003096 A1 (ARENA PHARM INC [US]; SMITH BRIAN [US]; GILSON CHARLES III [US]; SCHUL) 13 January 2005 (2005-01-13)<br>cited in the application<br>step 4 of example 3.7<br>-----        | 1-50   |
| Y   | WO 2007/120517 A2 (ARENA PHARM INC [US]; WEIGL ULRICH [DE]; PORSTMANN FRANK [CH]; STRAESS) 25 October 2007 (2007-10-25)<br>cited in the application<br>page 26 - page 27; example 3<br>----- | 1-50   |
| Y   | WO 2008/070111 A2 (ARENA PHARM INC [US]; GHARBAOUI TAWFIK [US]; TANDEL SAGUN K [US]; MA Y) 12 June 2008 (2008-06-12)<br>cited in the application<br>example 8<br>-----<br>-/-                | 1-50   |
| <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 document 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<br><br>14 November 2011   | Date of mailing of the international search report<br><br>22/11/2011   |  |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016  | Authorized officer<br><br>Brandstetter, T  |  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2011/049935

## Box No. 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:
  
  
  
  
  
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 No. 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:

see additional sheet

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 fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2011/ 049935

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 2-4, 23-25(completely); 1, 26-50(partially)

Salts of bicyclic acids with lorcaserin (camsylate and camphorate)

---

2. claims: 5-7(completely); 1, 26-50(partially)

Malate salt of lorcaserin

---

3. claims: 8-13, 20-22(completely); 1, 26-50(partially)

Amino acid salts of lorcaserin (glutamate, aspartate, and pyroglutamate)

---

4. claims: 14-19(completely); 1, 26-50(partially)

C6-hydroxy acid salts of lorcaserin (hemimucate and glucuronate)

---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|                              |
|------------------------------|
| International application No |
| PCT/US2011/049935            |

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |  |
|--|---|--|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.                        |
| Y  | WO 2005/019179 A2 (ARENA PHARM INC [US]; BURBAUM BEVERLY W [US]; GILSON CHARLES A III [US] 3 March 2005 (2005-03-03) cited in the application example 13<br>-----<br>WO 03/086306 A2 (ARENA PHARM INC [US]; SMITH JEFFREY [US]; SMITH BRIAN [US] ARENA PHARM) 23 October 2003 (2003-10-23) cited in the application page 22, line 21 - line 30 table 1 claims 27, 33-37<br>-----<br>SERAJUDDIN ET AL: "Salt formation to improve drug solubility", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 59, no. 7, 24 August 2007 (2007-08-24), pages 603-616, XP022211982, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2007.05.010 the whole document<br>-----<br>BYRN S ET AL: "PHARMACEUTICAL SOLIDS: A STRATEGIC APPROACH TO REGULATORY CONSIDERATIONS", PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 12, no. 7, 1 July 1995 (1995-07-01), pages 945-954, XP000996386, ISSN: 0724-8741, DOI: 10.1023/A:1016241927429 the whole document<br>-----<br>CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954, ISSN: 0340-1022, DOI: 10.1007/3-540-69178-2_5 ISBN: 978-3-540-36760-4 the whole document<br>----- | 1-50<br>1-50<br>1-50<br>1-50<br>1-50<br>1-50 |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2011/049935

| Patent document cited in search report |    | Publication date | Patent family member(s)  | Publication date   |
|--|----|------------------|--|--|
| WO 2005003096                          | A1 | 13-01-2005       | AU 2004253888 A1<br>BR PI0411470 A<br>CA 2529320 A1<br>CN 1805938 A<br>CN 1805939 A<br>CN 101274911 A<br>CN 101792417 A<br>EP 1633720 A1<br>EP 2332920 A2<br>JP 4782003 B2<br>JP 2007516941 A<br>JP 2011162564 A<br>KR 20060023156 A<br>MX PA05013366 A<br>NZ 578503 A<br>US 2007142357 A1<br>US 2010173894 A1<br>WO 2005003096 A1<br>ZA 200510194 A<br>ZA 200510255 A | 13-01-2005<br>11-07-2006<br>13-01-2005<br>19-07-2006<br>19-07-2006<br>01-10-2008<br>04-08-2010<br>15-03-2006<br>15-06-2011<br>28-09-2011<br>28-06-2007<br>25-08-2011<br>13-03-2006<br>05-04-2006<br>25-02-2011<br>21-06-2007<br>08-07-2010<br>13-01-2005<br>28-02-2007<br>27-12-2006 |
| WO 2007120517                          | A2 | 25-10-2007       | CA 2646044 A1<br>CN 101466684 A<br>EP 2001852 A2<br>JP 2009532470 A<br>US 2009143576 A1<br>WO 2007120517 A2  | 25-10-2007<br>24-06-2009<br>17-12-2008<br>10-09-2009<br>04-06-2009<br>25-10-2007   |
| WO 2008070111                          | A2 | 12-06-2008       | CA 2670285 A1<br>CN 101547892 A<br>EP 2099743 A2<br>JP 2010511711 A<br>US 2010305316 A1<br>WO 2008070111 A2  | 12-06-2008<br>30-09-2009<br>16-09-2009<br>15-04-2010<br>02-12-2010<br>12-06-2008   |
| WO 2005019179                          | A2 | 03-03-2005       | AU 2004267016 A1<br>BR PI0411613 A<br>CA 2529401 A1<br>EP 1636191 A2<br>EP 2189448 A1<br>EP 2332919 A2<br>EP 2332921 A1<br>JP 2007521269 A<br>JP 2011116780 A<br>KR 20060023163 A<br>MX PA05013364 A<br>US 2008045502 A1<br>WO 2005019179 A2   | 03-03-2005<br>08-08-2006<br>03-03-2005<br>22-03-2006<br>26-05-2010<br>15-06-2011<br>15-06-2011<br>02-08-2007<br>16-06-2011<br>13-03-2006<br>17-03-2006<br>21-02-2008<br>03-03-2005   |
| WO 03086306                            | A2 | 23-10-2003       | AT 294781 T<br>AU 2003221866 A1<br>BR 0309303 A<br>CA 2481723 A1<br>CN 1646493 A<br>CR 7503 A<br>DE 60300610 D1<br>DE 60300610 T2<br>DK 1411881 T3   | 15-05-2005<br>27-10-2003<br>26-04-2005<br>23-10-2003<br>27-07-2005<br>27-04-2005<br>09-06-2005<br>14-06-2006<br>29-08-2005   |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2011/049935

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| EP                                     | 1411881          | A2                      | 28-04-2004       |
| EP                                     | 1557409          | A1                      | 27-07-2005       |
| EP                                     | 2363394          | A1                      | 07-09-2011       |
| EP                                     | 2374796          | A1                      | 12-10-2011       |
| ES                                     | 2242165          | T3                      | 01-11-2005       |
| HK                                     | 1064095          | A1                      | 16-09-2005       |
| IS                                     | 7490             | A                       | 06-10-2004       |
| JP                                     | 4155926          | B2                      | 24-09-2008       |
| JP                                     | 4191741          | B2                      | 03-12-2008       |
| JP                                     | 2005527579       | A                       | 15-09-2005       |
| JP                                     | 2006143751       | A                       | 08-06-2006       |
| JP                                     | 2009001584       | A                       | 08-01-2009       |
| KR                                     | 20080009340      | A                       | 28-01-2008       |
| KR                                     | 20090007651      | A                       | 19-01-2009       |
| MX                                     | PA04009965       | A                       | 30-09-2005       |
| NO                                     | 323528           | B1                      | 04-06-2007       |
| NZ                                     | 535381           | A                       | 28-07-2006       |
| PT                                     | 1411881          | E                       | 30-09-2005       |
| SI                                     | 1411881          | T1                      | 31-10-2005       |
| US                                     | 2003225057       | A1                      | 04-12-2003       |
| US                                     | 2005020573       | A1                      | 27-01-2005       |
| US                                     | 2007060568       | A1                      | 15-03-2007       |
| WO                                     | 03086306         | A2                      | 23-10-2003       |

## 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 K 31/137 (2006.01) | A 6 1 K 31/137 |            |
| A 6 1 K 31/155 (2006.01) | A 6 1 K 31/155 |            |

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA

(72) 発明者 ベツ, ウィリアム ルーカス ザ サード  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92115, サンディエゴ, パトリア ドライブ 451  
8

(72) 発明者 ルーター, ジェイミー カリン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92129, サンディエゴ, ウエストベール ロード 9  
022

(72) 発明者 シャン, ユン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130, サンディエゴ, ハニー リッジ 11429

(72) 発明者 シフリナ, アナ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92131, サンディエゴ, ミロ サークル 11957

(72) 発明者 スティルン, スコット  
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92128, サンディエゴ, カーメル リッジ ロード  
14710

F ターム(参考) 4C034 DQ01  
 4C084 AA19 AA23 MA02 NA05 ZA701 ZA702 ZC352 ZC751  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC32 GA14 GA15 MA01 MA02 MA03 MA04  
 NA05 NA14 ZA70 ZC75  
 4C206 AA01 AA02 FA08 HA31 MA02 MA03 MA04 NA05 ZA70 ZC35  
 ZC75