

(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2009-523806

(P2009-523806A)

(43) 公表日 平成21年6月25日 (2009.6.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 223/32 (2006.01)	C O 7 D 223/32 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-551369 (P2008-551369)
 (86) (22) 出願日 平成19年1月18日 (2007.1.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年9月5日 (2008.9.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/001291
 (87) 国際公開番号 W02007/084591
 (87) 国際公開日 平成19年7月26日 (2007.7.26)
 (31) 優先権主張番号 60/760,427
 (32) 優先日 平成18年1月20日 (2006.1.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/823,784
 (32) 優先日 平成18年8月29日 (2006.8.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

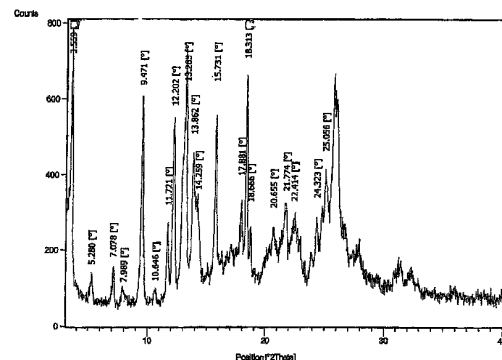
(71) 出願人 390033008
 ジヤンセン・ファーマシューチカ・ナーム
 ローゼ・フエンノートシャツプ
 JANSSEN PHARMACEUTI
 CA NAAMLOZE VENNOOT
 SCHAP
 ベルギー・ビー-2340-ビールセ・ト
 ウルンハウトセベーク30
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 フアング, リアン
 アメリカ合衆国ニュージャージー州079
 20バスキングリッジ・ウエリントンドラ
 イブ1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 (4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロスピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]]シクロペンテン

(57) 【要約】

本発明は、糖尿病性腎症、腎疾患、腎不全およびうつ血性心不全のような症状を処置および/または予防するために有用な(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]]シクロペンテン]-3'-カルボン酸(式(I))の新規な固体形態物に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 1。

【請求項 2】

請求項 1 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 1 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 9 . 4 7 度におけるピークを含む、形態物 1。

10

【請求項 3】

請求項 1 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 1 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 1 3 . 2 6 度におけるピークを含む、形態物 1。

【請求項 4】

請求項 1 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 1 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 9 . 4 7 および約 1 3 . 2 6 度におけるピークを含む、形態物 1。

20

【請求項 5】

請求項 1 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 1 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 2 0 . 6 6 および約 2 2 . 4 1 度におけるピークを含む、形態物 1

30

【請求項 6】

請求項 1 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 1 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 9 . 4 7、約 1 3 . 2 6 および約 2 0 . 6 6 度におけるピークを含む、形態物 1。

【請求項 7】

請求項 1 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 1 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 9 . 4 7、約 1 3 . 2 6、約 2 0 . 6 6 および約 2 2 . 4 1 度におけるピークを含む、形態物 1。

40

【請求項 8】

(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 2。

【請求項 9】

請求項 8 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3

50

- メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 2 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 8 . 3 7 度におけるピークを含む、形態物 2。

【請求項 1 0】

請求項 8 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 2 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 9 . 2 7 度におけるピークを含む、形態物 2。

10

【請求項 1 1】

請求項 8 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 2 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 8 . 3 7 および約 9 . 2 7 度におけるピークを含む、形態物 2。

【請求項 1 2】

請求項 8 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 2 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 8 . 3 7、約 9 . 2 7 および約 1 2 . 1 6 度におけるピークを含む、形態物 2。

20

【請求項 1 3】

請求項 8 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 2 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 8 . 3 7、約 9 . 2 7、約 1 2 . 1 6 および約 1 8 . 5 4 度におけるピークを含む、形態物 2。

30

【請求項 1 4】

(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 3。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 3 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 1 1 . 3 0 度におけるピークを含む、形態物 3。

40

【請求項 1 6】

請求項 1 4 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 3 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 1 8 . 6 3 度におけるピークを含む、形態物 3。

【請求項 1 7】

請求項 1 4 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 3 であって、2

50

角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約11.30および約18.63度におけるピークを含む、形態物3。

【請求項18】

請求項14の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1']-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物3であって、2

角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約11.30、約18.63および約19.58度におけるピークを含む、形態物3。

10

【請求項19】

請求項14の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1']-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物3であって、2

角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約11.30、約18.63、約19.58および約22.71度におけるピークを含む、形態物3。

【請求項20】

(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1']-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物4。

20

【請求項21】

請求項20の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1']-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物4であって、2

角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約6.41度におけるピークを含む、形態物4。

【請求項22】

請求項20の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1']-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物4であって、2

30

角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約6.99度におけるピークを含む、形態物4。

【請求項23】

請求項20の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1']-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物4であって、2

角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約6.41および約6.99度におけるピークを含む、形態物4。

40

【請求項24】

請求項20の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1']-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物4であって、2

角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約6.41、約6.99および約11.35度におけるピークを含む、形態物4。

【請求項25】

請求項20の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1']-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物4であって、2

50

角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約6.41、約6.99、約11.35および約12.87度におけるピークを含む、形態物4。

【請求項26】

(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物5。

【請求項27】

請求項26の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物5であって、2

角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約11.25度におけるピークを含む、形態物5。

【請求項28】

請求項26の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物5であって、2

角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約11.97度におけるピークを含む、形態物5。

【請求項29】

請求項26の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物5であって、2

角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約19.65度におけるピークを含む、形態物5。

【請求項30】

請求項26の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物5であって、2

角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約11.25および約11.97度におけるピークを含む、形態物5。

【請求項31】

請求項26の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物5であって、2

角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約19.65および約23.56度におけるピークを含む、形態物5。

【請求項32】

請求項26の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物5であって、2

角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約11.25、約11.97および約19.65度におけるピークを含む、形態物5。

【請求項33】

請求項26の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物5であって、2

10

20

30

40

50

角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約11.25、約11.97、約19.65および約23.56度におけるピークを含む、形態物5。

【請求項34】

(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物6。

【請求項35】

請求項34の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物6であって、2角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約7.14度におけるピークを含む、形態物6。

10

【請求項36】

請求項34の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物6であって、2角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約12.93度におけるピークを含む、形態物6。

20

【請求項37】

請求項34の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物6であって、2角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約21.63度におけるピークを含む、形態物6。

30

【請求項38】

請求項34の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物6であって、2角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約12.93および約21.63度におけるピークを含む、形態物6。

【請求項39】

請求項34の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物6であって、2角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約11.68および約12.93度におけるピークを含む、形態物6。

40

【請求項40】

請求項34の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物6であって、2角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約12.93、約15.73および約21.63度におけるピークを含む、形態物6。

【請求項41】

請求項34の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物6であって、2

50

角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約7.14、約12.93、約15.73および約18.33度におけるピークを含む、形態物6。

【請求項42】

(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物7。

【請求項43】

請求項42の(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物7であって、2角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約4.86度におけるピークを含む、形態物7。

10

【請求項44】

請求項42の(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物7であって、2角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約10.36度におけるピークを含む、形態物7。

20

【請求項45】

請求項42の(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物7であって、2角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約4.86および約10.36度におけるピークを含む、形態物7。

30

【請求項46】

請求項42の(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物7であって、2角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約4.86、約10.36および約13.19度におけるピークを含む、形態物7。

40

【請求項47】

請求項42の(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物7であって、2角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約4.86、約8.00、約10.36および約13.19度におけるピークを含む、形態物7。

【請求項48】

(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物8。

【請求項49】

請求項48の(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物8であって、2角の用語で表されるピークを含む粉末X線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該X線回折パターンが約8.11度におけるピークを含む、形態物8。

50

【請求項 50】

請求項 48 の (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 8 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 11 . 38 度におけるピークを含む、形態物 8。

【請求項 51】

請求項 48 の (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 8 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 8 . 11 および約 8 . 66 度におけるピークを含む、形態物 8。

10

【請求項 52】

請求項 48 の (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 8 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 8 . 11、約 8 . 66 および約 11 . 38 度におけるピークを含む、形態物 8。

20

【請求項 53】

請求項 48 の (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 8 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 8 . 11、約 8 . 66、約 11 . 38 および約 17 . 18 度におけるピークを含む、形態物 8。

【請求項 54】

(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9。

30

【請求項 55】

請求項 54 の (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 5 . 27 度におけるピークを含む、形態物 9。

【請求項 56】

請求項 54 の (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 9 . 48 度におけるピークを含む、形態物 9。

40

【請求項 57】

請求項 54 の (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 5 . 27 および約 9 . 48 度におけるピークを含む、形態物 9。

【請求項 58】

請求項 54 の (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ -

50

3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 5 . 2 7、約 9 . 4 8 および約 1 3 . 1 6 度におけるピークを含む、形態物 9。

【請求項 5 9】

請求項 5 4 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 であって、2 角の用語で表されるピークを含む粉末 X 線回折パターンによって特徴付けられ、さらに該 X 線回折パターンが約 5 . 2 7、約 9 . 4 8、約 1 3 . 1 6 および約 1 5 . 9 1 度におけるピークを含む、形態物 9。

10

【請求項 6 0】

無定形 (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸。

【請求項 6 1】

請求項 1 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 1 であって、D S C サーマグラムによって特徴付けられ、さらに該 D S C サーマグラムが約 1 8 5 における融点を含む、形態物 1。

20

【請求項 6 2】

請求項 2 6 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 5 であって、D S C サーマグラムによって特徴付けられ、さらに該 D S C サーマグラムが約 1 6 8 における融点を含む、形態物 5。

【請求項 6 3】

請求項 3 4 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 6 であって、D S C サーマグラムによって特徴付けられ、さらに該 D S C サーマグラムが約 2 0 3 - 2 0 4 における融点を含む、形態物 6。

30

【請求項 6 4】

(a) (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸および溶媒を提供し；

(b) 該 (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸を該溶媒と接触させ；そして
(c) 該溶媒を蒸発させて固体を形成すること；

40

を含む、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸の多形相物を作成する方法。

【請求項 6 5】

溶媒が、水、ヘキサソ、メタノール、酢酸エチル、ニトロメタン、エタノール、アセトニトリル、アセトン、ジクロロメタン、イソプロピルアルコール、ブタノール、トルエン、1 , 4 - ジオキサンおよびそれらのいずれかの混合物からなる群から選ばれる、請求項 6 4 の方法。

50

【請求項 6 6】

溶媒の完全な蒸発を促進するために該固体を加熱することをさらに含む、請求項 6 4 の方法。

【請求項 6 7】

該形成された固体が、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 1 である、請求項 6 4 の方法。

【請求項 6 8】

該形成された固体が、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 5 である、請求項 6 4 の方法。

10

【請求項 6 9】

該形成された固体が、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 6 である、請求項 6 4 の方法。

【請求項 7 0】

(a) (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸および溶媒を提供し ;
(b) 該 (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸を該溶媒と接触させ ; そして
(c) 該溶媒を蒸発させて固体を形成すること ;
を含む、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸の溶媒和物を作成する方法。

20

【請求項 7 1】

該形成された固体が、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 2 である、請求項 7 0 の方法。

30

【請求項 7 2】

該形成された固体が、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 3 である、請求項 7 0 の方法。

【請求項 7 3】

該形成された固体が、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 4 である、請求項 7 0 の方法。

40

【請求項 7 4】

該形成された固体が、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 7 である、請求項 7 0 の方法。

【請求項 7 5】

50

該形成された固体が、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 8 である、請求項 70 の方法。

【請求項 76】

該形成された固体が、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 である、請求項 70 の方法。

【請求項 77】

(a) (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸および溶媒を提供し；

(b) 該 (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸を該溶媒と接触させ；そして

(c) 該溶媒を蒸発させて固体を形成すること；

を含む、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸の無定形形態物を作成する方法。

【請求項 78】

請求項 1 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 1 の有効量を哺乳動物に投与することを含む、内耳障害、攻撃性、不安、強迫性障害、高血圧、月経困難、うっ血性心不全 / 心不全、冠状血管攣縮、肝硬変、腎血管攣縮、腎不全、糖尿病性腎症、低ナトリウム血症、浮腫、虚血症、卒中、血栓症、水貯留 (water retention)、腎炎症候群または中枢神経系傷害を罹患している該哺乳動物を処置するか、または罹患から該哺乳動物を予防する方法。

【請求項 79】

請求項 8 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 2 の有効量を哺乳動物に投与することを含む、内耳障害、攻撃性、不安、強迫性障害、高血圧、月経困難、うっ血性心不全 / 心不全、冠状血管攣縮、肝硬変、腎血管攣縮、腎不全、糖尿病性腎症、低ナトリウム血症、浮腫、虚血症、卒中、血栓症、水貯留、腎炎症候群または中枢神経系傷害を罹患している該哺乳動物を処置するか、または罹患から該哺乳動物を予防する方法。

【請求項 80】

請求項 14 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 3 の有効量を哺乳動物に投与することを含む、内耳障害、攻撃性、不安、強迫性障害、高血圧、月経困難、うっ血性心不全 / 心不全、冠状血管攣縮、肝硬変、腎血管攣縮、腎不全、糖尿病性腎症、低ナトリウム血症、浮腫、虚血症、卒中、血栓症、水貯留、腎炎症候群または中枢神経系傷害を罹患している該哺乳動物を処置するか、または罹患から該哺乳動物を予防する方法。

【請求項 81】

請求項 20 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ -

10

20

30

40

50

3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 4 の有効量を哺乳動物に投与することを含む、内耳障害、攻撃性、不安、強迫性障害、高血圧、月経困難、うっ血性心不全 / 心不全、冠状血管攣縮、肝硬変、腎血管攣縮、腎不全、糖尿病性腎症、低ナトリウム血症、浮腫、虚血症、卒中、血栓症、水貯留、腎炎症候群または中枢神経系傷害を罹患している該哺乳動物を処置するか、または罹患から該哺乳動物を予防する方法。

【請求項 8 2】

請求項 2 6 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 5 の有効量を哺乳動物に投与することを含む、内耳障害、攻撃性、不安、強迫性障害、高血圧、月経困難、うっ血性心不全 / 心不全、冠状血管攣縮、肝硬変、腎血管攣縮、腎不全、糖尿病性腎症、低ナトリウム血症、浮腫、虚血症、卒中、血栓症、水貯留、腎炎症候群または中枢神経系傷害を罹患している該哺乳動物を処置するか、または罹患から該哺乳動物を予防する方法。

10

【請求項 8 3】

請求項 3 4 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 6 の有効量を哺乳動物に投与することを含む、内耳障害、攻撃性、不安、強迫性障害、高血圧、月経困難、うっ血性心不全 / 心不全、冠状血管攣縮、肝硬変、腎血管攣縮、腎不全、糖尿病性腎症、低ナトリウム血症、浮腫、虚血症、卒中、血栓症、水貯留、腎炎症候群または中枢神経系傷害を罹患している該哺乳動物を処置するか、または罹患から該哺乳動物を予防する方法。

20

【請求項 8 4】

請求項 4 2 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 7 の有効量を哺乳動物に投与することを含む、内耳障害、攻撃性、不安、強迫性障害、高血圧、月経困難、うっ血性心不全 / 心不全、冠状血管攣縮、肝硬変、腎血管攣縮、腎不全、糖尿病性腎症、低ナトリウム血症、浮腫、虚血症、卒中、血栓症、水貯留、腎炎症候群または中枢神経系傷害を罹患している該哺乳動物を処置するか、または罹患から該哺乳動物を予防する方法。

30

【請求項 8 5】

請求項 4 8 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 8 の有効量を哺乳動物に投与することを含む、内耳障害、攻撃性、不安、強迫性障害、高血圧、月経困難、うっ血性心不全 / 心不全、冠状血管攣縮、肝硬変、腎血管攣縮、腎不全、糖尿病性腎症、低ナトリウム血症、浮腫、虚血症、卒中、血栓症、水貯留、腎炎症候群または中枢神経系傷害を罹患している該哺乳動物を処置するか、または罹患から該哺乳動物を予防する方法。

40

【請求項 8 6】

請求項 5 4 の (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 の有効量を哺乳動物に投与することを含む、内耳障害、攻撃性、不安、強迫性障害、高血圧、月経困難、うっ血性心不全 / 心不全、冠状血管攣縮、肝硬変、腎血管攣縮、腎不全、糖尿病性腎症、低ナトリウム血症、浮腫、虚血症、卒中、血栓症、水貯留、腎炎症候群または中枢神経

50

系傷害を罹患している該哺乳動物を処置するか、または罹患から該哺乳動物を予防する方法。

【請求項 87】

請求項 60 の無定形 (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸の有効量を哺乳動物に投与することを含む、内耳障害、攻撃性、不安、強迫性障害、高血圧、月経困難、うっ血性心不全 / 心不全、冠状血管攣縮、肝硬変、腎血管攣縮、腎不全、糖尿病性腎症、低ナトリウム血症、浮腫、虚血症、卒中、血栓症、水貯留、腎炎症候群または中枢神経系傷害を罹患している該哺乳動物を処置するか、または罹患から該哺乳動物を予防する方法。

10

【請求項 88】

請求項 34 の (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 6 を含んでなる、製薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸の新規な結晶性および非結晶性形態物、そのような結晶性および非結晶性形態物を含んでなる製薬学的組成物、および同形態物を作製および使用する方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

製薬学的組成物における薬物は、種々の異なる形態物において製造することができる。そのような薬物は、化学的誘導体または塩を含む種々の異なる化学的形態物を有するように製造されてもよい。また、そのような薬物は、異なる物理的形態物を有するように製造されてもよい。例えば、薬物は無定形であってもよく、または異なる結晶性多形を有してもよい。さらに、異なる溶媒和または水和状態の存在も可能である。薬物の形態を変えることによって、その物理的性質を変えることが可能である。例えば、結晶性多形相物は、典型的には互いに異なる溶解度を有し、その結果、より高い熱力学的に安定な多形相物は、より低い熱力学的に安定な多形相物よりも低可溶性である。また、製薬学的多形相物は貯蔵寿命、生物学的利用度、形態、蒸気圧、密度、色彩および圧縮性のような特性においても異なることがある。

30

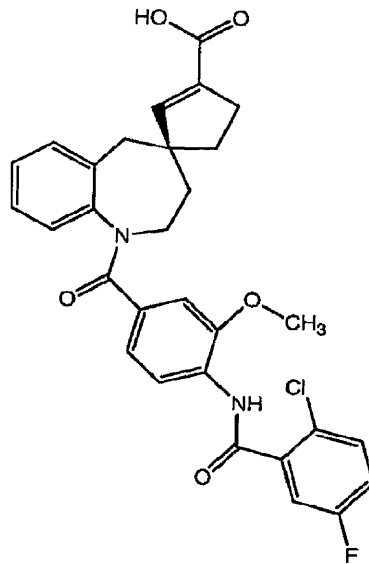
【0003】

特許文献 1 において、Chen らは、非ペプチド置換スピロベンズアゼピンの製造方法を開示している。1 つのそのような置換スピロベンズアゼピンは、構造 (I) :

【0004】

40

【化 1】



10

(I)

20

【0005】

によって表される、(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸である。

【特許文献1】Chen et al., PCT公開WO02/02531

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

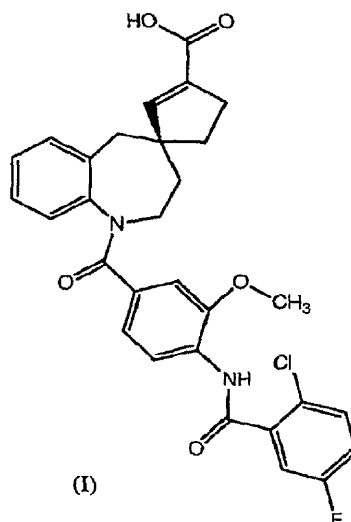
【0006】

本発明は、多形相物、水和物、溶媒和物および無定形形態物を含む、(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸(下記、式(I))、

30

【0007】

【化 2】



40

【0008】

の新規な結晶性形態物に関する。また、本発明は、式(I)の化合物の1種以上の形態物

50

を含んでなる新規な製薬学的組成物、式 (I) の化合物の形態物の作成方法および関連する処置の方法を提供する。

【0009】

本発明の組成物および方法は、内耳 (inner ear) 障害、攻撃性、不安、強迫性障害、高血圧、月経困難、うっ血性心不全 / 心不全、冠状血管攣縮、肝硬変、腎血管攣縮、腎不全、糖尿病性腎症、低ナトリウム血症、浮腫、虚血症、卒中、血栓症、水貯留 (water retention)、腎炎症候群または中枢神経系傷害の処置または予防において有用である。

【0010】

したがって、第1の態様では、本発明は、式 (I) の化合物の次の結晶形態物：

- 式 (I) の化合物の結晶性多形相物 (形態物 1) ；
- 式 (I) の化合物の結晶性トルエン溶媒和物 (形態物 2) ；
- 式 (I) の化合物の結晶性ジクロロメタン溶媒和物 (形態物 3) ；
- 式 (I) の化合物の結晶性メタノール溶媒和物 (形態物 4) ；
- 式 (I) の化合物の結晶性多形相物 (形態物 5) ；
- 式 (I) の化合物の結晶性多形相物 (形態物 6) ；
- 式 (I) の化合物の結晶性アセトニトリル溶媒和物 (形態物 7) ；
- 式 (I) の化合物の結晶性酢酸エチル溶媒和物 (形態物 8) ；
- 式 (I) の化合物の結晶性ニトロメタン溶媒和物 (形態物 9) ；および
- 式 (I) の化合物の無定形形態物 (形態物 10) ；

を提供する。

【0011】

本発明のより良好な理解のために、その他のおよびさらなる目的とともに、引用が、随伴する図面および詳細な記述に対して作成され、そしてその範囲が、添付された請求項において指摘することができる。

【0012】

図1 - (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物1のPXRDディフラクトグラム (diffractogram)

図2 - (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物2のPXRDディフラクトグラム

図3 - (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物3のPXRDディフラクトグラム

図4 - (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物4のPXRDディフラクトグラム

図5 - (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物5のPXRDディフラクトグラム

図6 - (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物6のPXRDディフラクトグラム

図 7 - (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 7 の P X R D ディフラクトグラム

図 8 - (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 8 の P X R D ディフラクトグラム

図 9 - (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 の P X R D ディフラクトグラム

図 10 - 無定形 (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸 (形態物 10) の P X R D ディフラクトグラム

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明は、増大した血管の抵抗性および心不全のような症状を処置および/または予防するために有用な非ペプチド置換スピロベンズアゼピン誘導体の新規な結晶性および無定形形態物に対向される。

【0014】

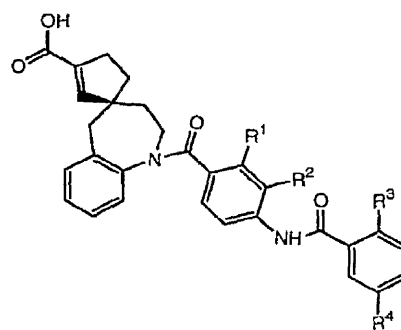
新規な結晶性形態物は、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸の多形相物および溶媒和物を含む。

【0015】

Patelらは、米国特許第20040266752A1号において、そこに記述されるような置換基を有する式(II)の置換スピロベンズアゼピンを記述しており、

【0016】

【化3】



(II)

【0017】

これは、式(I)：

【0018】

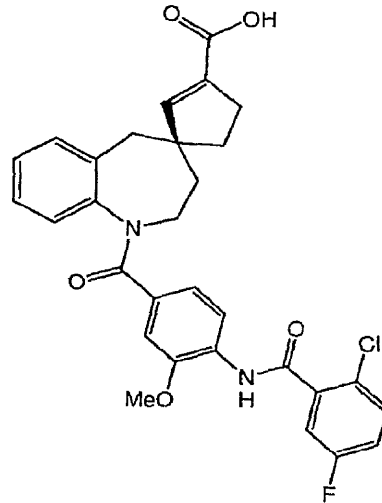
10

20

30

40

【化 4】



(I)

10

【0019】

の化合物を含む。

【0020】

また、Patelらは、式(II)の化合物の治療的または予防的に有効な量を被験者に投与することを含む、パソプレシン受容体活性に関連する症状に罹患している被験者を処置し、そしてその症状の発症または進行を被験者において抑制する方法を記述している。特に、そのような症状は、内耳障害、高血圧、うっ血性心不全、心不全、冠状血管攣縮、心虚血症、肝硬変、腎血管攣縮、腎不全、糖尿病性腎症、低ナトリウム血症、脳浮腫、脳虚血、卒中、血栓症、水貯留(water retention)、攻撃性、強迫性障害、月経困難、腎炎症候群、不安および中枢神経系傷害を含む。

20

【0021】

米国特許公開第20040259857A1号において、Dengらは、非ペプチド置換スピロベンズアゼピン誘導体の製造のための改良方法および式(I)の化合物を含む該誘導体の製造における中間体の製造のための新規方法を開示している。特に、該式(I)の化合物、(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸は、遊離酸としての白色固体であり、これは、例えば、本開示の実施例1-4において略記される方法にしたがって製造することができる。

30

【0022】

第1の実施態様では、本発明は、(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸の多形相物を含む。

40

【0023】

さらなる実施態様では、本発明は、(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物1を含む。その他の実施態様では、本発明は、約9.47度²におけるPXRDディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物1を含む。その他の実施態様では、本発明は、約13.26度²におけるPXRDディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R)-1-[4-(2-クロロ

50

- 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 1 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 22.41 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 1 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 9.47 および約 13.26 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 1 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 9.47 および約 12.20 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 1 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 9.47 および約 20.66 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 1 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 9.47、約 13.26 および約 15.73 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 1 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 9.47、約 13.26 および約 22.41 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 1 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 9.47、約 12.20、約 13.26、約 15.73、約 18.31 および約 22.41 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 1 を含む。その他の実施態様では、本発明は、図 1 に実質的に類似する P X R D ディフラクトグラムを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 1 を含む。

【 0 0 2 4 】

その他の実施態様では、本発明は、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 2 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 3.55 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ

10

20

30

40

50

0
20
40
60

0

20

30

40

50

- (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 3 を含む。その他の実施態様では、本発明は、図 3 に実質的に類似する P X R D ディフラクトグラムを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 3 を含む。

【 0 0 2 6 】

その他の実施態様では、本発明は、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 4 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 6 . 4 1 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 4 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 6 . 9 9 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 4 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 1 1 . 3 5 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 4 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 6 . 9 9 および約 1 1 . 3 5 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 4 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 6 . 4 1 および約 1 1 . 3 5 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 4 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 1 0 . 7 8 および約 1 2 . 8 7 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 4 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 6 . 4 1、約 6 . 9 9 および約 1 1 . 3 5 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 4 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 1 1 . 3 5、約 1 2 . 8 7 および約 1 6 . 6 0 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 4 を含む。その他の実施態様

10

20

30

40

50

では、本発明は、約 6 . 4 1、約 6 . 9 9、約 1 1 . 3 5、約 1 2 . 8 7 および約 1 6 . 6 0 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 4 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 6 . 4 1、約 6 . 9 9、約 1 1 . 3 5、約 1 2 . 8 7、約 1 4 . 0 0、約 1 6 . 6 0 および約 1 9 . 9 0 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 4 を含む。その他の実施態様では、本発明は、図 4 に実質的に類似する P X R D ディフラクトグラムを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 4 を含む。

【 0 0 2 7 】

その他の実施態様では、本発明は、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 5 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 1 1 . 2 5 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 5 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 1 1 . 9 7 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 5 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 1 9 . 6 5 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 5 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 1 1 . 2 5 および約 1 1 . 9 7 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 5 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 1 1 . 2 5 および約 1 9 . 6 5 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 5 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 1 1 . 9 7 および約 1 9 . 6 5 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 5 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 1 1 . 2 5、約 1 1 . 9 7 および約 1 9 . 6 5 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 5 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 1 1 . 2 5、約 1 1 . 9 7 および約 2 0 . 0 1 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2

10

20

30

40

50

- クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 5 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 11.25、約 20.01 および約 23.56 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 5 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 11.25、約 11.97、約 19.65、約 20.01 および約 23.56 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 5 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 11.25、約 11.97、約 14.19、約 19.65、約 20.01、約 22.70 および約 23.56 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 5 を含む。その他の実施態様では、本発明は、図 5 に実質的に類似する P X R D ディフラクトグラムを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 5 を含む。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 8 】

その他の実施態様では、本発明は、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 6 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 7.14 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 6 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 12.93 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 6 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 21.63 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 6 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 7.14 および約 12.93 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 6 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 7.14 および約 21.63 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] -

3' - カルボン酸形態物 6 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 7.14、約 12.93 および約 21.63 度² における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 6 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 7.14、約 12.93 および約 23.88 度² における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 6 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 7.14、約 10.68、約 12.93 および約 21.63 度² における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 6 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 7.14、約 10.68、約 12.93、約 14.30 および約 21.63 度² における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 6 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 7.14、約 10.68、約 12.15、約 12.93、約 14.30、約 15.73 および約 21.63 度² における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 6 を含む。その他の実施態様では、本発明は、図 6 に実質的に類似する P X R D ディフラクトグラムを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 6 を含む。

【0029】

その他の実施態様では、本発明は、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 7 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 4.86 度² における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 7 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 10.36 度² における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 7 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 8.00 度² における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 7 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 4.86 および約 8.00 度² における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 7 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 10.36 および約 19.59 度² における P X R D ディフラクトグラム

10

20

30

40

50

・ピークを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 7 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 4.86 および約 10.36 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 7 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 4.86、約 8.00 および約 9.48 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 7 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 4.86、約 12.16 および約 13.19 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 7 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 4.86、約 8.00、約 9.48、約 10.36 および約 19.59 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 7 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 4.86、約 8.00、約 9.48、約 10.36、約 13.19、約 14.65 および約 19.59 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 7 を含む。その他の実施態様では、本発明は、図 7 に実質的に類似する P X R D ディフラクトグラムを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 7 を含む。

【0030】

その他の実施態様では、本発明は、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 8 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 8.11 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 8 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 11.38 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸形態物 8 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 13.53 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3,

10

20

30

40

50

5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 8 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 8 . 1 1 および約 8 . 6 6 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 8 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 1 1 . 3 8 および約 1 3 . 5 3 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 8 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 8 . 1 1 および約 1 1 . 3 8 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 8 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 8 . 1 1 、約 8 . 6 6 および約 1 1 . 3 8 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 8 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 8 . 1 1 、約 1 3 . 5 3 および約 1 7 . 1 8 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 8 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 8 . 6 6 、約 1 1 . 3 8 および約 1 3 . 5 3 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 8 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 8 . 1 1 、約 8 . 6 6 、約 1 1 . 3 8 、約 1 3 . 5 3 および約 1 7 . 1 8 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 8 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 8 . 1 1 、約 8 . 6 6 、約 1 1 . 3 8 、約 1 3 . 5 3 、約 1 7 . 1 8 、約 1 9 . 2 7 および約 2 1 . 3 3 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 8 を含む。その他の実施態様では、本発明は、図 8 に実質的に類似する P X R D ディフラクトグラムを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 8 を含む。

【 0 0 3 1 】

その他の実施態様では、本発明は、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 5 . 2 7 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カル

ボン酸形態物 9 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 9 . 4 8 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 1 3 . 1 6 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 5 . 2 7 および約 9 . 4 8 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 1 3 . 1 6 および約 1 3 . 9 9 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 5 . 2 7 および約 1 3 . 1 6 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 5 . 2 7 、約 9 . 4 8 および約 1 3 . 1 6 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 5 . 2 7 、約 1 3 . 1 6 および約 1 3 . 9 9 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 5 . 2 7 、約 8 . 0 3 、約 9 . 4 8 、約 1 3 . 1 6 および約 1 3 . 9 9 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 を含む。その他の実施態様では、本発明は、約 5 . 2 7 、約 8 . 0 3 、約 9 . 4 8 、約 1 0 . 2 9 、約 1 3 . 1 6 、約 1 3 . 9 9 および約 1 6 . 7 2 度 2 における P X R D ディフラクトグラム・ピークを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 を含む。その他の実施態様では、本発明は、図 9 に実質的に類似する P X R D ディフラクトグラムを特徴とする、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物 9 を含む。

【 0 0 3 2 】

10

20

30

40

50

その他の実施態様では、本発明は、無定形形態物における(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸を含む。その他の実施態様では、本発明は、図10に実質的に類似するPXRディフラクトグラムを特徴とする、無定形形態物における(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸を含む。

【0033】

その他の実施態様では、本発明は、(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸の多形相物、ならびに同形態物を作成および使用する方法を含む。その他の実施態様では、本発明は、(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸の溶媒和物または水和物、ならびに同形態物を作成および使用する方法を含む。その他の実施態様では、本発明は、(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸の水和物または溶媒和物、ならびに同形態物を作成および使用する方法を含む。その他の実施態様では、本発明は、(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸の混合結晶(cocrystal)、ならびに同形態物を作成および使用する方法を含む。その他の実施態様では、本発明は、(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸の無定形形態物、ならびに同形態物を作成および使用する方法を含む。

【0034】

その他の実施態様では、本発明は、

(a) (4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸および溶媒を提供し；
(b) 該(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸を該溶媒と接触させ；そして
(c) 該溶媒を蒸発させて固体を形成すること；
を含む、(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸の多形相物を作成する方法を提供する。

【0035】

その他の実施態様では、該溶媒は、水性または有機溶媒、例えば水、ヘキサン、メタノール、酢酸エチル、ニトロメタン、エタノール、アセトニトリル、アセトン、ジクロロメタン、イソプロピルアルコール、ブタノール、トルエンまたは1,4-ジオキサンである。特定の実施態様では、該溶媒は、水、ヘキサン、酢酸エチル、エタノール、アセトニトリル、アセトン、ジクロロメタン、イソプロピルアルコール、ブタノールおよびトルエンからなる群から選ばれる。その他の実施態様では、該溶媒は、2種以上の溶媒の混合物である。

【 0 0 3 6 】

その他の実施態様では、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸の多形相物を作成する方法は、さらに、溶媒の完全な蒸発を促進するために該固体を加熱することを含む。

【 0 0 3 7 】

その他の実施態様では、本発明は、

(a) (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸および溶媒を提供し；

(b) 該 (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸を該溶媒と接触させ；そして

(c) 該溶媒を蒸発させて固体を形成すること；

を含む、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸の溶媒和物を作成する方法を提供する。

【 0 0 3 8 】

その他の実施態様では、該溶媒は、水性または有機溶媒、例えば水、ヘキサン、メタノール、酢酸エチル、ニトロメタン、エタノール、アセトニトリル、アセトン、ジクロロメタン、イソプロピルアルコール、ブタノール、トルエンまたは 1 , 4 - ジオキサンである。特定の実施態様では、該溶媒は、メタノール、酢酸エチル、ニトロメタン、アセトニトリル、ジクロロメタンおよびトルエンからなる群から選ばれる。その他の実施態様では、該溶媒は、2 種以上の溶媒の混合物である。

【 0 0 3 9 】

その他の実施態様では、本発明は、

(a) (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸および溶媒を提供し；

(b) 該 (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸を該溶媒と接触させ；そして

(c) 該溶媒を蒸発させて固体を形成すること；

を含む、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸の無定形形態物を作成する方法を提供する。

【 0 0 4 0 】

その他の実施態様では、該溶媒は、水性または有機溶媒、例えば水、ヘキサン、メタノール、酢酸エチル、ニトロメタン、エタノール、アセトニトリル、アセトン、ジクロロメタン、イソプロピルアルコール、ブタノール、トルエンまたは 1 , 4 - ジオキサンである。特定の実施態様では、該溶媒は 1 , 4 - ジオキサンである。その他の実施態様では、該溶媒は、2 種以上の溶媒の混合物である。

【 0 0 4 1 】

熱力学的にもっとも安定な多形相物 (形態物 6) は、アセトン、ブタノール、エタノールおよびイソプロピルアルコールから結晶化することができる。同定された 6 種の溶媒和物は、アセトニトリル、酢酸エチル、ジクロロメタン、メタノール、ニトロメタンおよびトルエンから得られた。溶媒和物が融解した場合に溶媒が蒸発されたことは熱重量測定装

10

20

30

40

50

置 (T G A) によって観察された。無定形形態物はジオキサンから沈殿されたサンプルから観察された。

【 0 0 4 2 】

本発明のその他の実施態様では、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸の多形相物、溶媒和物または無定形形態物の有効量を哺乳動物に投与することを含む、増大した血管の抵抗性または心不全を罹患している該哺乳動物を処置するか、または罹患から該哺乳動物を予防する方法が提供される。本発明のその他の実施態様では、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸の多形相物、溶媒和物または無定形形態物の有効量を哺乳動物に投与することを含む、内耳障害、攻撃性、不安、強迫性障害、高血圧、月経困難、うっ血性心不全 / 心不全、冠状血管攣縮、肝硬変、腎血管攣縮、腎不全、糖尿病性腎症、低ナトリウム血症、浮腫、虚血症、卒中、血栓症、水貯留 (w a t e r r e t e n t i o n) 、腎炎症候群または中枢神経系傷害を罹患している該哺乳動物を処置するか、または罹患から該哺乳動物を予防する方法が提供される。その他の実施態様では、該哺乳動物はヒトである。

10

【 0 0 4 3 】

その他の実施態様では、本発明は、(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸の多形相物、溶媒和物または無定形形態物を含んでなる薬物の製造を含む。そのような薬物は、そのような処置の必要な哺乳動物における内耳障害、攻撃性、不安、強迫性障害、高血圧、月経困難、うっ血性心不全 / 心不全、冠状血管攣縮、肝硬変、腎血管攣縮、腎不全、糖尿病性腎症、低ナトリウム血症、浮腫、虚血症、卒中、血栓症、水貯留、腎炎症候群または中枢神経系傷害を処置または予防するために使用することができる。その他の実施態様では、該哺乳動物はヒトである。

20

【 0 0 4 4 】

(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸の多形相物、溶媒和物または無定形形態物の製薬学的用量形態物は、限定されるものではないが、経口投与を含む数種の方法において投与することができる。経口製薬学的組成物および用量形態物は、代表的には、用量形態物である。場合によっては、経口用量形態物は、固形用量形態物、例えば錠剤、キャプレット (c a p l e t) 剤、硬ゼラチンカプセル剤、澱粉カプセル剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) カプセル剤、または軟質の柔軟性ゼラチンカプセル剤である。また、懸濁剤、液剤、シロップ剤または乳剤のような限定されるものではない例を含む、液状用量形態物が本発明によって提供されてよい。

30

【 0 0 4 5 】

(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸固体形態物は、制御または遅延放出手段によって投与されてよい。制御放出製薬学的生産物は、一般に、それらの非制御放出対応物によって達する以上の改良薬物療法の共通目標を有する。理想的には、医学的処置における最適に設計された制御放出調製物の使用は、最小量の時間において症状を治癒または制御するように使用されている最小量の製薬学的有効成分 (A c t i v e P h a r m a c e u t i c a l I n g r e d i e n t (A P I)) を特徴とする。制御放出調合物の長所は、一般には、1) A P I の長期活性；2) 投薬頻度の低下；3) 患者のコンプライアンスの増進；4) 比較的少ない総 A P I の使用；5) 局所的または全身的副作用に

40

50

おける低下；6) API蓄積の最小化；7) 血液レベルの変動における低下；8) 処置の効力における改善；9) API活性の強化または損失の低下；および10) 疾病または症状の制御速度における改善：を含む。(Kim, Cherng-ju, Controlled Release Dosage Form Design, 2 Technomic Publishing, Lancaster, Pa.: 2000)。

【0046】

添加物の量および種類と同様、用量形態物における有効成分の量および特定の種類は、限定されるものではないが、それが哺乳動物に投与される経路のようなファクターに応じて異なってもよい。しかしながら、本発明の典型的な用量形態物は、(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸固体形態物を、約0.10mg~約1.00g、約0.2mg~約500.0mg、または約1.0mg~約250.0mgの量において含む。限定されるものではない例は、0.2mg、0.50mg、0.75mg、1.0mg、1.2mg、1.5mg、2.0mg、3.0mg、5.0mg、7.0mg、10.0mg、25.0mg、50.0mg、100.0mg、250.0mgおよび500.0mg用量を含む。特定の実施態様では、そのような組成物における使用のための(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物は、(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物6である。本明細書に記述される投薬量は、(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸の量において表され、そしていかなる水または溶媒分子の重量も含まない。

【0047】

しかしながら、用量は、患者の要件、処置される症状の重篤度および用いられる化合物に応じて変えられてもよい。毎日の投与または一定期間後の投与のいずれの使用が用いられてもよい。

【0048】

投薬量は、単回または分割用量において投与されてもよい。他の実施態様では、本発明は、本明細書に記述される1種以上の症状の処置または予防のために哺乳動物に投与するのに適当な、本明細書に記述される(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物および1種以上の希釈剤、担体、および/または添加物を含んでなる組成物に対向される。

【0049】

また、本発明の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物は、前記の経口用量形態物以外の製薬学的用量形態物、例えば局所的用量形態物、非経口用量形態物、経皮用量形態物および粘膜用量形態物を製造するために使用されてもよい。例えば、そのような形態物は、クリーム剤、ローション剤、液剤、懸濁剤、乳剤、軟膏剤、散剤、パッチ剤、坐剤などを含む。

【0050】

本発明の(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼ

10

20

30

40

50

ピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸形態物は、TGA または DSC データによるか、または PXRD 2 角のピークのいずれか 1、いずれか 2、いずれか 3、いずれか 4、いずれか 5、いずれか 6、いずれか 7、いずれか 8、いずれか 9、いずれか 10 個またはいずれか 1 個の整数によるか、または前記分析技術から得られるデータのすべての組み合わせによって特性決定することができる。

【0051】

より正確な記述を提供するために、本明細書で与えられる若干の量的表現は、用語「約」によっては適格にされない。用語「約」は明白に使用されても、またされなくても、本明細書に与えられるすべての量は、実際に与えられた値を指すことを意味し、そしてそのような与えられた値の実験および / または測定条件による近似値を含む、当業者により合理的に推定できるような与えられた値に対する近似値を指すことが意味される。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0052】

方法

示差走査熱量測定

各サンプルの DSC 分析は、Q100 Differential Scanning Calorimeter (TA Instruments, New Castle, DE, U.S.A.) を使用して実施されたが、これは装置を操作するために Thermal AdvantageTM バージョン 4.1.0 を使用する。さらに、使用された分析ソフトウェアは、Windows 2000 / XP のための Universal Analysis 2000、バージョン 4.1D; Build 4.1.0.16 (Copyright 1998 - 2004 TA Instruments - Water LLC) であった。

20

【0053】

DSC 分析のすべてについて、サンプルの一定分量が、標準アルミニウム・パン (Pan part #900786.091; lid part #900779.901) または密封アルミニウム・パン (Pan part #900793.901; lid part #900794.901 (TA Instruments, New Castle DE USA)) のいずれかに秤取された。非溶媒和サンプルは、標準パンに入れられ、そして乾燥サンプルでは縮らせる (crimp) ことによって、または湿潤サンプル (例えばスラリー) では圧縮適合する (press fit) ことによって密封された。溶媒和サンプル (水和物を含む) は、気密パンに入れられ、そして気密密封された。サンプルパンが、オートサンプラーを備えた Q100 Differential Scanning Calorimeter 中に装填され、そしてサーモグラムが、参考として空のアルミニウム・パンを使用して、 T_{min} (典型的には 25) から T_{max} (典型的には 275) まで 10 / 分の速度において、制御ソフトウェアを使用して同じサンプルを個々に加熱することによって得られた。乾燥室素 (圧縮室素、グレード 4.8 (BOC Gases, Murray Hill, NJ USA)) が、サンプルのバージガスとして使用され、そして 50 mL / 分の流速において設定された。熱転移が観察され、そして装置に備えられた分析ソフトウェアを使用して分析された。

30

40

【0054】

熱重量測定分析

サンプルの熱重量測定分析 (TGA) は、Q50 Thermogravimetric Analyser (TA Instruments, New Castle, DE, U.S.A.) を使用して実施されたが、これは装置を操作するために Thermal AdvantageTM バージョン 4.1.0 を使用する。さらに、使用された分析ソフトウェアは、Windows 2000 / XP のための Universal Analysis 2000、バージョン 4.1D; Build 4.1.0.16 (Copyright 1998 - 2004 TA Instruments - Water LLC) であった。

50

【 0 0 5 5 】

T G A 実験では、パージガスは乾燥窒素であり、バランスパージは 1 0 m L / 分 N₂ であり、そしてサンプルパージは 9 0 m L / 分 N₂ であった。

【 0 0 5 6 】

T G A は、白金パン中にサンプルを置くことによってサンプルについて実施された。開始温度は典型的には 2 5 であり、1 0 / 分の加熱速度で実施され、そして最終温度は 2 7 5 であった。

【 0 0 5 7 】

粉末 X 線回折

粉末 X 線回折パターンは、X ' C e l e r a t o r 検出器を備えられた P A N a l y t i c a l (以前には、P h i l i p s A n a l y t i c a l) X ' P e r t P R O X 線回折システムを使用して得られた。全サンプルが受け入れられたままに分析された。サンプルは、慣用の X R D ホルダー中にバック装填されるか、ゼロバックグラウンド・ホルダー上に置かれるかいずれかであった。X - C e l e r a t o r を使用して、全サンプルが、0 . 0 1 6 5 ° 2 の段階サイズと 1 0 . 1 6 秒の段階毎の時間において 3 から 4 0 ° 2 までスキャンされた。効果的なスキャン速度は 0 . 2 0 6 7 ° 2 / s であった。4 5 k V および 4 0 m A の装填電位および電流設定が用いられた (詳細なパラメーターは下記の表に列挙される) 。

【 0 0 5 8 】

【 表 1 】

XRDハードウェア			
装置	製造者	Model#	Serial#
回折計	Philips	X'PERT PRO MPD	DY1410
パーソナルコンピューター	Gateway	ATXSTF FED PRO M1000	0024749373
モニター	Gateway	VX920	M105049937
プリンター	H-P	Desk Jet 990	MX1311S15M
XRDソフトウェア			
Philips X-Pert Data Collector Software, Version 2.0			
Philips X'Pert High Score Software, Version 1.0b			

【 0 0 5 9 】

S a m p l e S p i n n e r プラットフォーム (P W 3 0 6 4 / 0 0) が、主としてこの研究において使用され、これはまた、薬物物質の特性決定のために日常的に用意される。それは、P W 1 8 x x サンプルホルダー中に固定されたサンプルをそれらの軸のまわりに回転するよう設計されている。回転させる目的は、測定における粒子の統計学的 (s t a t i s t i c s) 影響を低下させるために、回折位置中に、より多くのクリスタリットをもたらすことである。ゼロバックグラウンド・ホルダー (Z B H , P W 1 8 1 7 / 3 2) およびキャビティー (c a v i t y) サンプルホルダー (C S H , P W 1 8 1 1 / 1 6) を含む、2 種類のサンプルホルダーが使用されたが、これはまた、最小量の材料により良質のデータを得るために、実験室における日常的測定のために用意されている。Z B H は、3 2 の直径と 2 m m の厚さの寸法をもつ単結晶シリコンから作製される。それはまた、円形サンプルホルダーまたはリング (P W 1 8 1 3 / 3 2) とともに使用される。Z B H は、非常に少量の粉末 (< 1 m g) 、ガラス毛细管およびファイバーを載せるために使用することができる。共通の底板 (P W 1 8 1 1 / 0 0) およびリングとともに組み立

10

20

30

40

50

てられたCSHは、バック装填 (back-loaded) またはフロント装填 (front-loaded) できる粉末サンプルの手動または半自動調製のために設計されている。底板は粉末を支持し、そしてPW3064/00 Sample Spinner中に装填させる。充填されるキャピティーの直径は16mmである。リングは2.4mmの厚さである。薬物化合物の1対の数百ミリグラムの粉末がCSHを満たすのに要求される。ZBHおよびCSHの両ホルダーが、サンプルチェンジャー (PW3065/01) において作動されるが、これは、サンプルステージ上にサンプルを自動的に装填したり、取外したりするために使用され、そして日常的測定のバッチを作動させるために用意されている。サンプルチェンジャーは、15のサンプル位置を含有する取外し可能なマガジンを利用する。サンプルアームは、マガジンからサンプルspinner上にサンプルを装填する。全これらのサンプルについてのデータ収集は、3バッチにおいて完了され、そして数時間かかるだけである。

10

【0060】

操作

結晶性粉末は、粒子が大きすぎる場合には、乳棒またはへらにより静かに粉碎された。サンプルの約10mgがZBHホルダー上に置かれ、そしてサンプルの薄層が、低い外圧による粉末圧縮ブロックまたはピストン (PW1770/10, 粉末サンプル調製キット) か、または平らな表面をもついずれかの種類のブロックを使用して作製された。強い機械的力が、結晶性または多形における減少をもたらすことができる。一般に、サンプルは、3~50°であるように最初にスキャンされた。次いで、サンプルは、標準参考材料 (SRM675) の約10%と徹底的に混合され、そして同じ条件下で再スキャンされた。混合物では、サンプルと同様に薄く詰め込まれる必要はない。サンプルが十分にあれば、サンプルおよびSRM675とのその混合物の両方が、また、同時にサンプルマガジンに装填されて、バッチを作動させることができる。

20

【0061】

生データは、X'Pert HighScoreのアプリケーションソフトウェアを使用して処理された。生データのバックグラウンドは、最初に、自動的に決定され (SonneveldおよびVisser, 1975)、次いで、ピークの検査が、minimum 2nd derivative approachを使用して実施された。内部標準SRM675とのサンプル混合物のピーク位置が、2^θ = 9.98104におけるd₀₀₁の既知の反射から校正された。調節された後、次に、薬物化合物から回折された領域に近い、若干の分離した目立つピークが、参考ピークとして選ばれて、純粋なサンプルからのX線粉末パターンのピーク位置が正された。したがって、サンプルと内部標準の間のピークの重複はこの研究では回避される。

30

【実施例】

【0062】

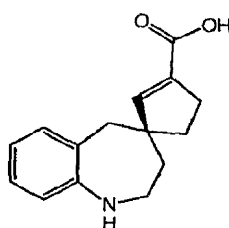
例 1

(4R)-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1'-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸

40

【0063】

【化5】



【0064】

エアポンプ・スターラーを備えた三つ口5L丸底フラスコにおいて、(4R)-2,3

50

, 4, 5 - テトラヒドロベンズアゼピン - 4 - スピロ - 3' - シクロペンタ - 1' - エン - カルボン酸 - (1R, 4S) - 7, 7 - ジメチル - 2 - オキソ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - メタンスルホネート (500 g, 1.05 mol) を H_2O (2 L) 中に懸濁して、約 3 ~ 4 の pH をもつ反応混合液を生成した。添加ルートにより、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を、混合液に pH 6 まで徐々に添加した。次いで、 CH_2Cl_2 (1 L) を添加し、そしてスラリー混合液を 1 時間攪拌した。次いで、混合液中のすべての残っている出発材料を濾別した。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (2 x 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、(4R) - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ[4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2]シクロペンテン] - 3' - カルボン酸を暗灰色固形物として得た。

10

【0065】

残っている出発材料に対して、この方法を再び繰り返して、すべての塩を完全に遊離酸に転換した。粗 (4R) - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ[4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2]シクロペンテン] - 3' - カルボン酸のすべてを合わせ、室温で一夜攪拌しながら $EtOAc$ / ヘキサン (1 : 1) に懸濁し、次いで濾過して (4R) - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ[4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2]シクロペンテン] - 3' - カルボン酸を収率 88% において灰色固体として得た。

【0066】

MS (エレクトロスプレー、ポジティブ・モード) ($M+H$)⁺ 244.1.0.
¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.76 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.17 - 3.14 (m, 1H), 3.07 - 3.05 (m, 1H), 2.82 (dd, $J = 53.3$, 13.64 Hz, 2H), 2.72 - 2.54 (m, 2H), 1.92 - 1.68 (m, 4H).

20

【0067】

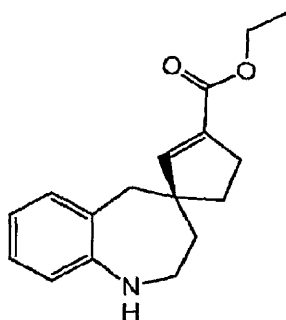
例 2

(4R) - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ[4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2]シクロペンテン] - 3' - カルボン酸エチルエステル

【0068】

【化 6】

30



【0069】

40

入口温度計とエアポンプ・スターラーを備えた三つ口 3 L 丸底フラスコにおいて、(4R) - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ[4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2]シクロペンテン] - 3' - カルボン酸 (225.0 g, .92 mol) を $EtOH$ (1 L) 中でスラリーにした。フラスコを氷浴中で冷却し、そして conc, H_2SO_4 (90 g) を、内部温度を 15 ~ 25 に維持しながら徐々に添加した。添加終了後、氷浴を除去し、そして反応液を室温で一夜攪拌した。反応混合液を 40 でさらに 5 日間加熱した後、反応は 98% 終了した。反応混合液を黒色油状物まで濃縮し、 CH_2Cl_2 (1 L) 中に希釈し、次いで、 H_2O (2 x 500 mL)、飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (1 x 1 L) および飽和 $NaCl$ 溶液 (1 x 1 L) で洗浄した。抽出した有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、(4R) - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ[

50

4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸エチルエステルを黒色油状物として得た。粗 (4 R) - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸エチルエステルを、濾過クロマトグラフィー (シリカゲルカラム : 1 4 c m O D , 8 c m の高さ、および 4 / 1 ヘキサン / E t O A c で溶出) によって精製した。所望のフラクションを合わせて、(4 R) - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸エチルエステルを暗赤色油状物として回収した。濾過クロマトグラフィーを再度繰り返し、生成物を含有するフラクションを合わせて、(4 R) - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸エチルエステルを黄色油状物として得た。

10

【 0 0 7 0 】

M S (エレクトロスプレー、ポジティブ・モード) (M + H) ⁺ 2 7 2 . 1 .
¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 7 . 0 8 - 7 . 0 1 (m , 2 H) , 6 . 8 3 (t , J = 7 . 3 H z , 1 H) , 6 . 7 1 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 6 3 (t , J = 2 . 0 H z , 1 H) , 4 . 1 8 (d d , J = 1 4 . 4 , 7 . 3 H z , 2 H) , 3 . 7 7 (b r s , 1 H) , 3 . 1 9 - 3 . 1 3 (m , 1 H) , 3 . 0 7 - 3 . 0 (m , 1 H) , 2 . 8 1 (d d , J = 5 6 . 6 , 1 3 . 6 H z , 2 H) , 2 . 7 0 - 2 . 5 3 (m , 2 H) , 1 . 9 1 - 1 . 6 5 (m , 4 H) , 1 . 2 9 (t , J = 7 . 1 H z , 3 H) .

20

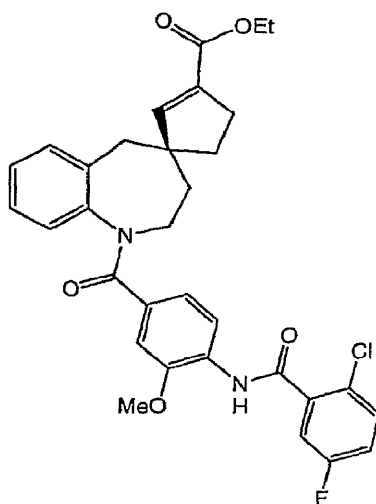
【 0 0 7 1 】

例 3

(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸エチルエステル

【 0 0 7 2 】

【 化 7 】



30

40

【 0 0 7 3 】

エアポンプ・スターラーを備えた乾燥した一口 3 L 丸底フラスコにおいて、エステル (4 R) - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸エチルエステル (1 0 5 g , 0 . 3 9 m o l) および 4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - ベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシ - ベンゾイルクロリド (1 4 6 g , 0 . 4 3 m o l) を C H ₂ C l ₂ (1 L) 中で合わせた。反応混合液 (懸濁液) を氷浴を用いて 0 °C まで冷却し、そしてトリエチルアミン (6 5 m L , 0 . 4 7 m o l , 1 . 2 e q) を、1 5 分間に徐々に添加した。氷浴を除去し、そして反応混合液を室温まで放置加温した。3 0 分後、H P L C 分析は、反応が終了したことを示した。

50

反応混合液を H_2O (500 mL) で反応停止し、そして層を分離した。有機層を飽和 $NaHCO_3$ 溶液 (1 x 500 mL) および飽和 $NaCl$ 溶液 (1 x 500 mL) で洗浄した。抽出した有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過した。粗生成物を含有する濾液を、油状物まで濃縮し、そして濾過クロマトグラフィー (シリカゲルカラム: 14 cm OD, 8 cm の高さ、および 4 / 1 EtOAc / ヘキサンで溶出) によって精製した。所望のフラクションを合わせて、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸エチルエステルを橙色油状物として得た。

【0074】

10

MS (エレクトロスプレー、ネガティブ・モード) ($M+H$)⁺ 577.0.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 8.66 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 3.0$, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.6, 4.5$ Hz, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 3H), 7.0 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.75 - 6.67 (m, 2H), 4.84 (bd, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (dd, $J = 13.4, 4.5$ Hz, 1H), 3.16 - 2.96 (m, 1H), 2.75 - 2.61 (m, 3H), 2.13 - 1.93 (m, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 3H), 1.34 - 1.22 (m, 3H).

20

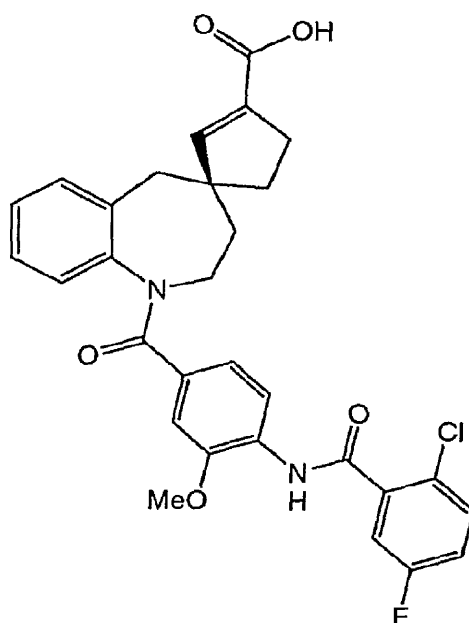
【0075】

例 4

(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸

【0076】

【化 8】



30

40

【0077】

マグネチック・スターラーバーを備えた一口2 L 丸底フラスコにおいて、(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸エチルエステル (220.0 g, .38 mol) を EtOH / THF (350 mL / 350 mL) 中に希釈した。 H_2O (200 mL) 中 LiOH (13.7 g, 0.57 mol) の熱い (約 60 - 70) 溶液を、15 分間かけ

50

て徐々に溶液に滴下した。反応混合液を撈拌し、そして一夜、室温まで放冷した。反応混合液を油状物まで濃縮し、 H_2O (1 L) により処理し、分液ロートに移し、そして $EtOAc$ (1 x 500 mL) で洗浄した。水層を 3 M HCl を用いて pH 1 ~ 2 に酸性化し、次いで $EtOAc$ (2 x 500 mL) により抽出した。抽出した有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして沈殿がフラスコ中に現れるまで減圧濃縮した。沈殿した固形物を Et_2O / ヘキサン (600 mL / 200 mL) で処理し、そして2時間撈拌し、次いで濾過した。濾過した固形物を、60 の *rotovap* において一夜、高真空ポンプ下で乾燥して、表題の化合物 (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸を白色固体として得た。

10

【 0 0 7 8 】

mp 178 - 180

MS (エレクトロスプレー、ネガティブ・モード) ($M^+ + Na$) 571.0.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 8.66 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 3.3$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.23 - 7.1 (m, 3H), 7.0 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.73 - 6.67 (m, 2H), 4.86 (bd, $J = 49.7$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.35 (dd, $J = 13.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.15 - 2.96 (m, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 3H), 2.15 - 2.0 (m, 2H), 1.82 - 1.54 (m, 2H).

20

【 0 0 7 9 】

例 5

(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸の固体形態物

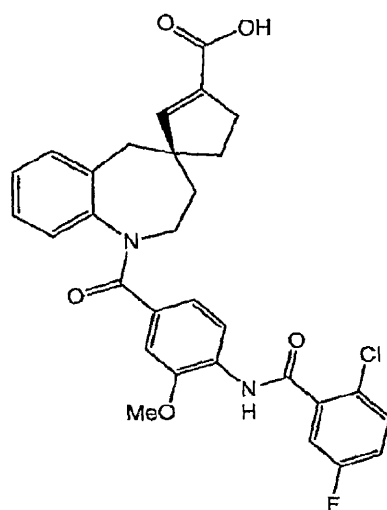
材料

式 (I) の化合物 : (4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸、

30

【 0 0 8 0 】

【 化 9 】



(I)

40

【 0 0 8 1 】

結晶化

(4R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシ

50

ベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸の約 20 mg を、4 ml バイアル中に移した。溶媒をバイアルに添加して、ホットプレート上約 40 ° における溶解度に応じる溶液または懸濁液を作成した。バイアルをホットプレートから除去し、室温に維持した。キャップを密閉せずにかぶせた。全バイアルを徐々に蒸発させるためにフード中に入れた。溶媒が蒸発した後、固体を P X R D、D S C、T G A および顕微鏡を使用して検査した。

【 0 0 8 2 】

【 表 2 】

結晶化溶媒リストおよび観察

溶媒	観察	観察
水	低い湿潤性	懸濁液
ヘキサン	低い溶解性	懸濁液
メタノール	中度の溶解性	溶液
酢酸エチル	良好な溶解性	溶液
ニトロメタン	良好な溶解性	溶液
エタノール	中度の溶解性	溶液
アセトニトリル	良好な溶解性	溶液
アセトン	良好な溶解性	溶液
ジクロロメタン	良好な溶解性	溶液
イソプロピルアルコール	中度の溶解性	溶液
ブタノール	中度の溶解性	溶液
トルエン	溶液は不透明	沈殿
1, 4 - ジオキサン	良好な溶解性	溶液

【 0 0 8 3 】

X 線分析

(4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4, 1' - [2] シクロペンテン] - 3' - カルボン酸結晶化サンプルの物理的状态を、X' C e l e r a t o r 検出器とともに P E R T 粉末 X 線回折計 (P h i l i p s X' P E R T P R O) を使用して評価した。検出器は、高質の粉末ディフラクトグラムがわずかに数分の時間で得られるような、リアルタイム・マルチストリップ X 線検出技術を備えている。サンプルをゼロバックグラウンド X R D ホルダー上に移し、静かに粉碎し、そしてスキャン速度 0 . 0 1 6 7 ° / 秒において 2 ° から 4 0 ° までスキャンした。

【 0 0 8 4 】

結果

少なくとも 10 種の形態物が、顕著な P X R D パターンに基づいて見出だされた (すべての転換物 (c o n v e r s i o n s) は D S C を介して生じた ; そのような転換物はまた、周囲条件下でも、より遅いペースにおいて生じることがある) 。

【 0 0 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 3】

溶媒	形態物
水	6(多形相物)
ヘキサン	6(多形相物)
メタノール	4(無定形形態物に転換される溶媒和物)
酢酸エチル	8(形態物1に転換される溶媒和物)
ニトロメタン	9(溶媒和物)
エタノール	6(多形相物)
アセトニトリル	7(形態物1に転換される溶媒和物)
アセトン	6(多形相物)
ジクロロメタン	3(形態物5に転換される溶媒和物)
イソプロピルアルコール	6(多形相物)
ブタノール	6(多形相物)
トルエン	2(形態物6に転換される溶媒和物)
1, 4-ジオキサン	10(無定形形態物)

10

20

【0086】

形態物1(多形相物)

形態物1は、アセトニトリル(形態物7、溶媒和物)および酢酸エチル(形態物8、溶媒和物)から結晶化されたサンプルのDSC(示差走査熱量測定)分析中に最初に観察された。両形態物7および8は、溶媒和物のデソルベーション(desolvation)において形態物1に転換した。形態物1は約185における融解ピークと約60J/gの融解熱を有する。TGAサーモグラムは、形態物1の融点近くの温度範囲において重量損失がないことを示し、これは、形態物1が非溶媒和形態物であることを示している。形態物1は、結晶構造内に溶媒および水分子を含有しない多形相物であることが決定された。多形相物は、分解前の、TGA分析中に非常に小さい重量損失を示した。

30

【0087】

形態物1のPXRD(粉末X線回折)パターンは、DSCにおいて7から130まで加熱し、次いで室温まで冷却することによって分離されたサンプルを使用して得られた。下記のピーク位置は、内部標準により確認された。形態物1は、限定されるものではないが、3.56、5.28、7.08、7.99、9.47、10.65、11.72、12.20、13.26、13.86、14.26、15.73、17.88、18.31、18.67、20.66、21.77、22.41、24.32および25.06度2を含む、図1におけるピークのいずれか1、いずれか2、いずれか3、いずれか4、いずれか5、またはいずれか6個以上によって特性決定することができる。図1は、形態物7から転換されるような形態物1を示す。

40

【0088】

形態物2(トルエン溶媒和物)

トルエンから結晶化されたサンプルは形態物2と命名された。以下に示されるピーク位置は内部標準により確認された。TGAは、形態物2のデソルベーションが約130において生じることを示した。形態物2は、限定されるものではないが、3.55、8.3

50

7、9.27、11.21、11.83、12.16、13.85、14.22、15.73、16.59、16.74、18.31、18.54、19.51、20.08および26.25度2を含む、図2におけるピークのいずれか1、いずれか2、いずれか3、いずれか4、いずれか5、またはいずれか6個以上によって特性決定することができる。

【0089】

形態物3（ジクロロメタン溶媒和物）

形態物3は、ジクロロメタンから結晶化され、そして溶媒和物である。それは、融解ピーク～104においてデソルベートされ、同時にDSCにおいて形態物5に転換した（この形態物5は続いて～168におけるピークを有して融解した）。形態物3のTGA研究は、～0.9%の重量損失と150以下でのデソルベーションを示し、そしてそれは、結晶構造内に溶媒および水分子を含有しない準安定多形相物になった。以下に示したピーク位置は内部標準により確認された。形態物3は、限定されるものではないが、8.12、9.10、11.30、11.93、12.75、14.13、15.23、18.63、19.58、20.80、22.71、23.48、23.98、24.75、26.87、29.52および33.16度2を含む、図3におけるピークのいずれか1、いずれか2、いずれか3、いずれか4、いずれか5、またはいずれか6個以上によって特性決定することができる。

10

【0090】

形態物4（メタノール溶媒和物）

この形態物のサンプルは、メタノールから結晶化され、強い結晶化度を示した。TGA研究は～5%の重量損失を示し、そのデソルベーションは130において起きた。以下に示したピーク位置は内部標準により確認された。形態物4は、限定されるものではないが、6.41、6.99、10.78、11.35、12.87、14.00、14.43、16.60、17.74、19.36、19.90、21.11、21.68、22.82、25.92、26.83および29.23度2を含む、図4におけるピークのいずれか1、いずれか2、いずれか3、いずれか4、いずれか5、またはいずれか6個以上によって特性決定することができる。

20

【0091】

形態物5（多形相物）

形態物5は、ジクロロメタン溶媒和物（形態物3）から加熱により転換され、そして形態物3のTGA（熱重量測定装置）結果に基づきデソルベートであった。形態物5材料は、形態物3を130まで加熱し、そして室温まで冷却することによって回収された。形態物3および5の2つのPXRDパターンは類似しているが、2つの明確な形態物の特性を確定する有意な差異が存在する。形態物5は、約36J/gの融解熱を有し、約168において融解した。形態物5のTGA研究は、非常に小さい重量損失を示した。以下に示されるそのピーク位置は内部標準により確認された。形態物5は、限定されるものではないが、11.25、11.97、14.19、15.29、18.19、18.65、19.65、20.01、20.35、20.83、22.70、23.56、24.75、26.90および29.42度2を含む、図5におけるピークのいずれか1、いずれか2、いずれか3、いずれか4、いずれか5、またはいずれか6個以上によって特性決定することができる。

30

40

【0092】

形態物6（多形相物）

形態物6は、アセトン、ブタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサンおよび水から結晶化された。それは約203～204におけるピークと約75～80J/gの融解熱を有して融解した。形態物6は最高の融解温度と融解熱を有し、このことは、それが熱力学的にもっとも安定な多形相物であったことを示している。この結果は、水スラリー研究によって確認されていた。等量の形態物1、5および6が、水中で76時間以上混合された後では、形態物1および5は形態物6に転換した。TGA研究は重量損失

50

を示さなかった。

【0093】

以下に示されるそのPXR D (度2) ピーク位置は内部標準により確認された。形態物6は、限定されるものではないが、3.59、7.14、10.68、11.68、12.15、12.93、13.86、14.30、15.73、17.88、18.33、18.69、20.38、21.63、23.88、24.30、24.74、25.09、25.79および27.98度2を含む、図6におけるピークのいずれか1、いずれか2、いずれか3、いずれか4、いずれか5、またはいずれか6個以上によって特徴付けられることができる。

【0094】

形態物7 (アセトニトリル溶媒和物)

形態物7は、先に形態物1を記述している項において議論されたようなアセトニトリル溶媒和物である。この溶媒和物は、120においてデソルベートされ、形態物1に転換した。TGA研究は、~1%の重量損失を示し、そしてデソルベーションは123において生じた。デソルベーションにより、それは形態物1に、そして最後には形態物6に転換した。形態物7のピーク位置は内部標準により確認された。形態物7は、限定されるものではないが、3.56、4.86、8.00、9.48、10.36、11.71、12.16、13.19、14.08、14.65、15.71、18.32、19.59、24.56、25.94および29.58度2を含む、図7におけるピークのいずれか1、いずれか2、いずれか3、いずれか4、いずれか5、またはいずれか6個以上によって特徴付けられることができる。

【0095】

形態物8 (酢酸エチル溶媒和物)

形態物8は、~130においてピークを有して融解し、そしてデソルベーションにより形態物1に転換した酢酸エチル溶媒和物である。TGA研究は、~10%の重量損失を示した。以下に示したピーク位置は内部標準により確認された。形態物8は、限定されるものではないが、8.11、8.66、10.29、10.45、11.38、13.53、17.18、19.27、21.33、24.41および27.26度2を含む、図8におけるピークのいずれか1、いずれか2、いずれか3、いずれか4、いずれか5、またはいずれか6個以上によって特徴付けられることができる。

【0096】

形態物9 (ニトロメタン溶媒和物)

形態物9はニトロメタンから結晶化された。形態物9のPXR Dパターンは内部標準により確認された。さらに、TGA研究は非常に小さい重量損失を示した。それは187付近でデソルベートした。

【0097】

形態物9は、限定されるものではないが、5.27、8.03、9.48、10.29、13.16、13.99、15.91、16.72、17.79、20.69、21.28、22.34、24.99、26.60および31.20度2を含む、図9におけるピークのいずれか1、いずれか2、いずれか3、いずれか4、いずれか5、またはいずれか6個以上によって特徴付けられることができる。

【0098】

形態物10 (無定形形態物)

無定形形態物は、1,4-ジオキサンから沈殿されたサンプルより観察された。形態物10のPXR Dディフラクトグラムが図10において示される。

【0099】

前記の明細書は、具体的に説明するために与えられた実施例とともに、本発明の精神を教示しているが、本発明の実行が、次に示す請求項およびそれらの等価物の範囲内に入るような通常の改変物、応用物および/または修飾物のすべてを包含することは理解されるであろう。

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【0100】

【図1】(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1']-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物1のPXRDディフラクトグラム(diffraction pattern)

【図2】(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1']-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物2のPXRDディフラクトグラム

10

【図3】(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1']-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物3のPXRDディフラクトグラム

【図4】(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1']-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物4のPXRDディフラクトグラム

【図5】(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1']-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物5のPXRDディフラクトグラム

20

【図6】(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1']-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物6のPXRDディフラクトグラム

【図7】(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1']-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物7のPXRDディフラクトグラム

30

【図8】(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1']-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物8のPXRDディフラクトグラム

【図9】(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1']-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸形態物9のPXRDディフラクトグラム

【図10】無定形(4R)-1-[4-(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル)アミノ-3-メトキシベンゾイル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-スピロ[4H-1-ベンズアゼピン-4,1']-[2]シクロペンテン]-3'-カルボン酸(形態物10)のPXRDディフラクトグラム

40

【図 1】

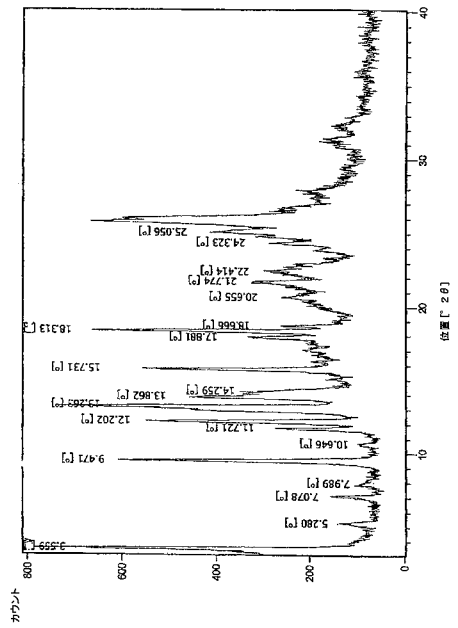


Figure 1

【図 2】

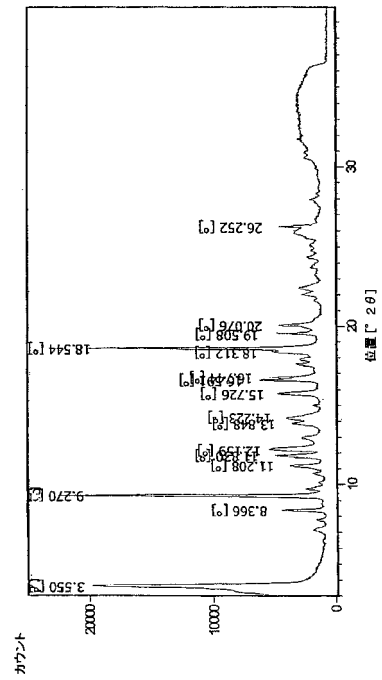


Figure 2

【図 3】

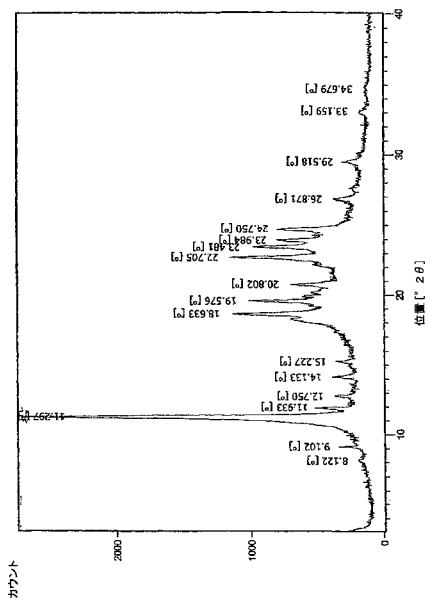


Figure 3

【図 4】

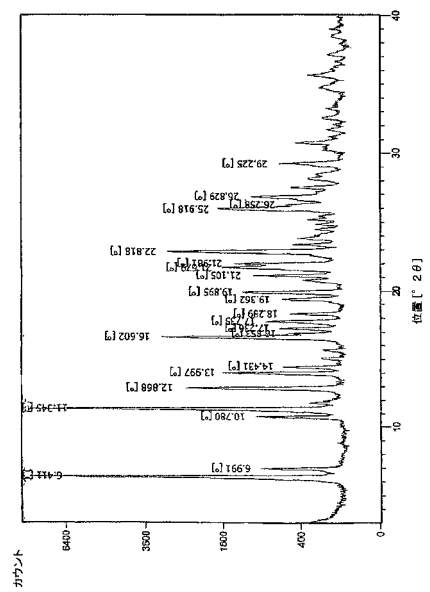
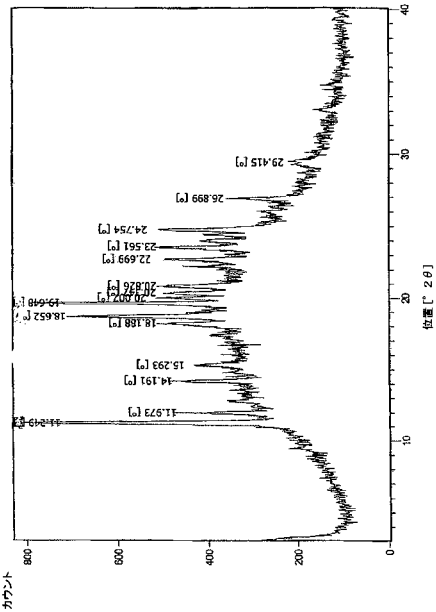
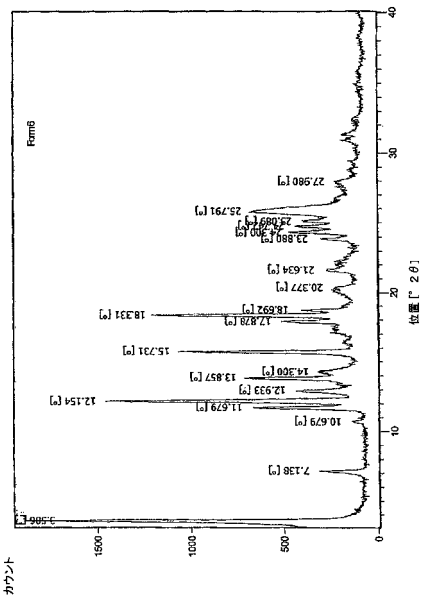


Figure 4

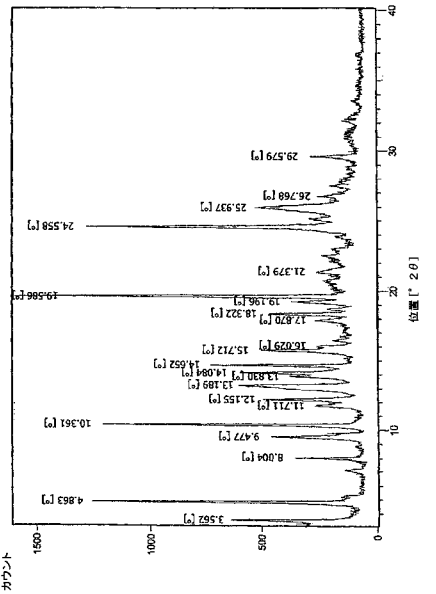
【図 5】



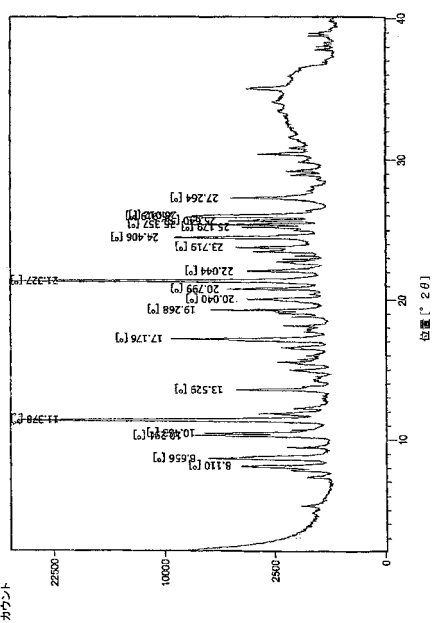
【図 6】



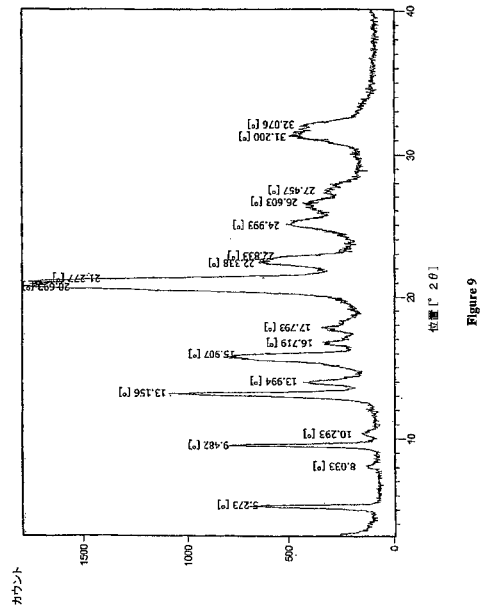
【図 7】



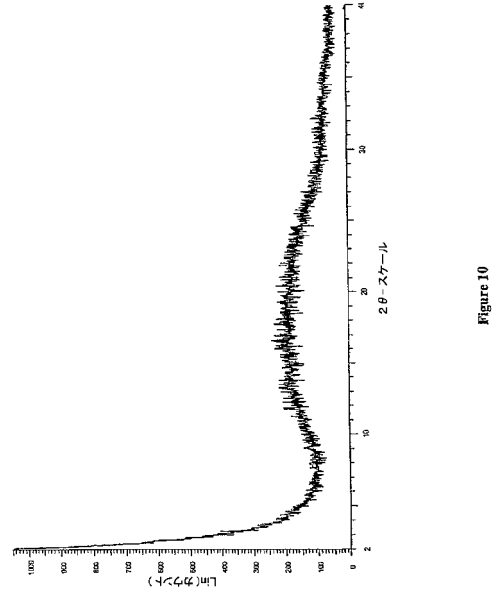
【図 8】



【図 9】



【図 10】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/001291

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D233/32 A61K31/55 A61P3/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/259857 A1 (DENG XIAOHU [US] ET AL) 23 December 2004 (2004-12-23) cited in the application paragraph [0099] - paragraph [0100]; claim 1; examples 19,26-28	1-88
X	US 2004/266752 A1 (PATEL MONA [US] ET AL) 30 December 2004 (2004-12-30) cited in the application claim 1; example 5	1-88
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 September 2007		25/09/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Seelmann, Ingo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/001291**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2007/001291

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-7,61,64-66(part),67,78

subject-matter relating to compounds of form 1

2. claims: 8-25,42-59,70(part),71-76,79-81,84-86

subject-matter relating to compounds of form 2,3,4,7,8,9

3. claims: 26-33,62,64-66(part),68,82

subject-matter relating to compounds of form 5

4. claims: 34-41,63,64-66(part),69,83,88

subject-matter relating to compounds of form 6

5. claims: 60,77,87

subject-matter relating to compounds of form 10

6. claims: 64-66(part)

method for the preparation of polymorphs other than forms
1,5 and 6

7. claim: 70(part)

method for the preparation of solvates other than forms
2,3,4,7,8 and 9.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/001291

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004259857 A1	23-12-2004	NONE	
US 2004266752 A1	30-12-2004	US 2007179128 A1	02-08-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	9/08 (2006.01)	A 6 1 P	9/08
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	3/12 (2006.01)	A 6 1 P	3/12
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/10
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/02
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00

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

(特許庁注 : 以下のものは登録商標)

1 . W I N D O W S

(72)発明者 ウー , ウエンジュ

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 5 4 ピスカタウエイ・バーチビュードライブ 1 5 4

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC32 GA15 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZA05 ZA15 ZA34 ZA36 ZA39 ZA42 ZA54 ZA75 ZA81 ZA83
ZC21 ZC35

(54)【発明の名称】 (4 R) - 1 - [4 - (2 - クロロ - 5 - フルオロベンゾイル) アミノ - 3 - メトキシベンゾイル] - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラヒドロ - スピロ [4 H - 1 - ベンズアゼピン - 4 , 1 ' - [2] シクロペンテン] - 3 ' - カルボン酸の新規固体形態物