

(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2013-536859

(P2013-536859A)

(43) 公表日 平成25年9月26日 (2013.9.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 223/16 (2006.01)	C O 7 D 223/16 C S P B	4 C O 8 4
A61K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	4 C O 8 6
A61P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 C 2 0 6
A61K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A61K 31/155 (2006.01)	A 6 1 K 31/155	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 82 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2013-527264 (P2013-527264)
 (86) (22) 出願日 平成23年8月31日 (2011.8.31)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年4月25日 (2013.4.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/049960
 (87) 国際公開番号 W02012/030957
 (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 61/402,611
 (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)

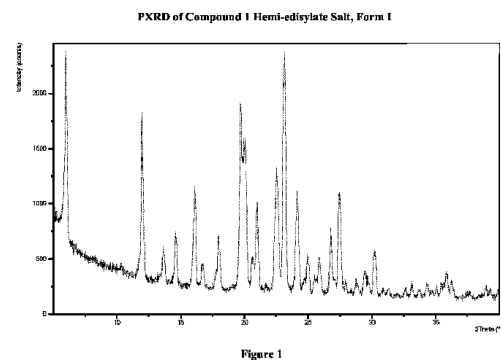
(71) 出願人 500478097
 アリーナ ファーマシューティカルズ,
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 921
 21, サンディエゴ, ナンシー リッ
 ジ ドライブ 6154
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 ブラックバーン, アンソニー シー,
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 921
 28, サンディエゴ, カミニート ロ
 シタ 12633

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 5-HT_{2C}アゴニストの非吸湿性塩

(57) 【要約】

とりわけ、体重管理に有用な、5-HT_{2C}受容体アゴニストである(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンの塩、およびこれらを含む剤形。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-ベンゾアゼピンヘミエジシル酸塩であり、この塩は、2 に関して約23.12°、約6.00°、および約19.70°のピークを含む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 - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンヘミエジシル酸塩;

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

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンクエン酸塩;

(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シュウ酸塩;

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンコハク酸塩; 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 - ベンゾアゼピンオキシグルタル酸塩; ならびに

その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物および水和物から選択される塩。

【請求項 2】

(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エジシル酸塩である、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 3】

2 に関して約 23.12°、約 6.00°、および約 19.70°においてピークを含む X 線粉末回折パターンを有する、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 - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンリン酸塩である、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 6】

2 に関して約 19.27°、約 25.06°、および約 25.77°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 - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンクエン酸塩半水和物である、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 9】

2 に関して約 11.93°、約 18.64°、および約 24.52°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 - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンヘミシュウ酸塩である、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 12】

2 に関して約 6.34°、約 21.69°、および約 31.85°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】

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 - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンコハク酸塩である、請求項 1 に記載の塩。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

2 に関して約 27.62°、約 20.65°、および約 15.64°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 - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンオキシグルタル酸塩である、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 18】

2 に関して約 13.39°、約 23.57°、および約 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、請求項 17 に記載の塩。 10

【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 - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンオキシグルタル酸塩溶媒和物である、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 21】

2 に関して約 26.02°、約 11.53°、および約 22.65°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。 20

【請求項 23】

請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の塩および薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物。

【請求項 24】

請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の塩および薬学的に許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ための方法。

【請求項 25】

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンの薬学的に許容可能な塩、ならびにその薬学的に許容可能な溶媒和物および水和物から選択される治療有効量の塩を含む剤形であって、非吸湿性剤形である剤形。 30

【請求項 26】

前記塩が、

約 90% RH および約 25 で約 2 時間後に約 2 重量%未満の水；
 約 90% RH および約 25 で約 2 時間後に約 1 重量%未満の水；
 約 90% RH および約 25 で約 2 時間後に約 0.6 重量%未満の水；
 約 90% RH および約 25 で約 2 時間後に約 0.5 重量%未満の水；
 約 90% RH および約 25 で約 2 時間後に約 0.4 重量%未満の水；
 約 90% RH および約 25 で約 2 時間後に約 0.3 重量%未満の水；
 約 90% RH および約 25 で約 2 時間後に約 0.2 重量%未満の水；または
 約 90% RH および約 25 で約 2 時間後に約 0.1 重量%未満の水
 を吸収する、請求項 25 に記載の剤形。 40

【請求項 27】

治療有効量の請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の塩を含む剤形。

【請求項 28】

体重管理のための方法であって、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 22 のいずれか一項に記載の塩、請求項 23 に記載の薬学的組成物、または請求項 25 から 27 のいずれか一項に記載の剤形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 50

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】

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 kg/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 kg/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 kg/m^2 を有する過体重の患者であって、該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、過体重の患者から選択される、請求項 28 から 30 のいずれか一項に記載の方法。

10

【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。

20

【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 22 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。

30

【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 kg/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 kg/m^2 を有する過体重の患者；ならびに

40

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 kg/m^2 を有する過体重の患者であって、該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、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。

【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

50

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、該抗糖尿病剤が、メトホルミンである、請求項 36 から 41 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 43】

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 22 のいずれか一項に記載の塩、または請求項 23 に記載の薬学的組成物、または請求項 25 から 27 のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項 44】

体重管理の方法において使用するための、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の塩、または請求項 23 に記載の薬学的組成物、または請求項 25 から 27 のいずれか一項に記載の剤形。

10

【請求項 45】

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、該体重管理の方法において使用するための、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の塩、または請求項 23 に記載の薬学的組成物。

【請求項 46】

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 22 のいずれか一項に記載の塩、または請求項 23 に記載の薬学的組成物、または請求項 25 から 27 のいずれか一項に記載の剤形。

20

【請求項 47】

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であって、該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、過体重の患者
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 22 のいずれか一項に記載の塩、または請求項 23 に記載の薬学的組成物、または請求項 25 から 27 のいずれか一項に記載の剤形。

30

【請求項 48】

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 22 のいずれか一項に記載の塩、または請求項 23 に記載の薬学的組成物、または請求項 25 から 27 のいずれか一項に記載の剤形。

【請求項 49】

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、請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の塩、または請求項 23 に記載の薬学的組成物、または請求項 25 から 27 のいずれか一項に記載の剤形。

40

【請求項 50】

メトホルミンである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請求項 1 から 22 のいずれか一項に記載の塩、または請求項 23 に記載の薬学的組成物、または請求項 25 から 27 のいずれか一項に記載の剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

50

本発明は、とりわけ、体重管理に有用な、5-HT_{2C}受容体アゴニストである(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンの塩、およびこれらを含む剤形に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

肥満症は、II型糖尿病、高血圧症、脳卒中、がんおよび胆嚢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。

【0003】

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。

10

【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(m²)で割ることにより計算される。従って、BMIの単位はkg/m²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/m²の範囲のBMIとして定義され、そして肥満症は、30kg/m²より大きいBMIとして定義される(以下の表を参照のこと)。

20

【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)

30

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。

40

【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。

【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

50

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)。

【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。

【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(ReduxTM)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。

【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、オルリスタット(Orlistat)(XenicalTM)(胆汁リパーゼの阻害により、脂肪の吸収を妨げる薬物)およびシブトラミン(ReductilTM)(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。XenicalTM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。

【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_{2C}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_{2C}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_{2C}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_{2C}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。

【0013】

10

20

30

40

50

5 - H T₂ C 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。

【 0 0 1 4 】

要約すると、5 - H T₂ C 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 - H T₂ C アゴニストが必要とされていることがわかり得る。

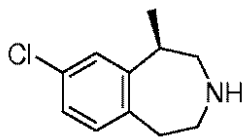
【 0 0 1 5 】

本発明の塩および製剤は、選択的な5 - H T₂ C レセプターアゴニストである (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 (化合物 1) を含有し、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。

10

【 0 0 1 6 】

【 化 1 】



1

20

(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、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 6 1 / 3 9 6 , 7 5 2 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。

【 0 0 1 7 】

(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。

30

【 0 0 1 8 】

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 - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンに関連する：6 1 / 4 0 2 , 5 7 8 ; 6 1 / 4 0 3 , 1 4 3 ; 6 1 / 4 0 2 , 5 8 0 ; 6 1 / 4 0 2 , 6 2 8 ; 6 1 / 4 0 3 , 1 4 9 ; 6 1 / 4 0 2 , 5 8 9 ; 6 1 / 4 0 2 , 6 1 1 ; 6 1 / 4 0 2 , 5 6 5 ; 6 1 / 4 0 3 , 1 8 5 。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。

【 0 0 1 9 】

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 - 1 H - 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 1 7 8 . W O 1 (米国特許仮出願第 6 1 / 4 0 2 , 5 7 8 号および同第 6 1 / 4 0 3 , 1 4 3 号に対する優先権を主張する P C T 出願) ; 代理人参照番号 1 8 1 . W O 1 (米国特許仮出願番号 6 1 / 4 0 2 , 5 8 0 に対する優先権を主張する P C T 出願) ; 代理人参照番号 1 8 6 . W O 1 (米国特許仮出願第 6 1 / 4 0 2 , 6 2 8 号および同第 6 1 / 4 0 3 , 1 4 9 号に対する優先権を主張する P C T 出願) ; 代理人参照番号 1 8 8 . W O 1 (米国特許仮出願第 6 1 / 4 0 2 , 6 1 1 号に対する優先権を主張する P C T 出願) ; ならびに代理人参照番号 1 9 2 . W O 1 (米国特許仮出願第 6 1 / 4 0 2 , 5 6 5 号および同第 6 1 / 4 0 3 , 1 8 5 号に対する優先権を主張する P C T 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。

40

50

【 0 0 2 0 】

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン塩酸塩 (塩酸ロルカセリン) は、 5 - H T ₂ c 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。 2 0 0 9 年 1 2 月に、 A r e n a P h a r m a c e u t i c a l s は、ロルカセリンについての新薬申請 (すなわち、 N D A) を F D A に行った。この N D A 申請は、ロルカセリンの臨床開発プログラム (合計 8 , 5 7 6 人の患者での 1 8 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 , 2 0 0 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 1 0 % の体重減少を達成した。平均すると、患者は、 1 7 ポンド ~ 1 8 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。 2 5 という正常な B M I 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、 3 5 ポンド、すなわち、体重の 1 6 % であった。

10

20

【 0 0 2 1 】

即時放出フィルムコーティングされた 1 0 m g 錠剤は、ロルカセリンの第 3 相臨床試験および商業的参入のために開発されたが、経口使用のための代替製剤が依然として必要とされている。これらには、その適切な流れ特性、錠剤化性、および水分に対する安定性を特徴とする製剤が含まれる。

【 0 0 2 2 】

5 - H T ₂ c 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 - 1 H - 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、非吸湿性であり、かつ多湿条件下で良好な固体状態の安定性を示す (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンの新規の製剤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 】

【 0 0 2 3 】

【 特許文献 1 】 国際出願公開第 2 0 0 3 / 0 8 6 3 0 3 号

【 特許文献 2 】 国際出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 9 1 7 9 号

【 特許文献 3 】 国際出願公開第 2 0 0 6 / 0 6 9 3 6 3 号

【 特許文献 4 】 国際出願公開第 2 0 0 7 / 1 2 0 5 1 7 号

【 特許文献 5 】 国際出願公開第 2 0 0 8 / 0 7 0 1 1 1 号

【 特許文献 6 】 国際出願公開第 2 0 0 9 / 1 1 1 0 0 4 号

【 特許文献 7 】 国際出願公開第 2 0 0 6 / 0 7 1 7 4 0 号

40

【 非特許文献 】

【 0 0 2 4 】

【 非特許文献 1 】 S e i d e l l , S e m i n V a s c M e d , 5 : 3 - 1 4 (2 0 0 5)

【 非特許文献 2 】 P e r r y , I . J . ら , B M J 3 1 0 , 5 6 0 - 5 6 4 (1 9 9 5)

【 発明の概要 】

50

【課題を解決するための手段】

【0025】

(発明の要旨)

演繹的に、特定の薬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。さらに、このような塩の吸湿性は、正確に予測することができず、代わりに経験的に決定しなくてはならない。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対イオン（例えば、B e r g e r、J o u r n a l o f P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s、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-ベンゾアゼピンの酢酸塩、DL-乳酸塩、アスコルビン酸塩、D-グルコン酸塩、ベシル酸塩、ナブシル酸塩、トシル酸塩、イセチオン酸塩、ジクロロ酢酸塩、安息香酸塩、エシル酸塩、ゲンチジン酸塩、馬尿酸塩、ラクトビオン酸塩、キシナホ酸塩、およびセバシン酸塩を調製したが、これらの全てが結晶化しなかった。対照的に、本発明の塩は、（R）-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンの塩であり、これは調製されたときに、結晶性および非吸湿性の両方であることが発見された。水分に対するこれらの安定性によって、これらの塩は、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-ベンゾアゼピンの剤形を調製するのに有用である。

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）の特定の塩、ならびにその薬学的に許容可能な溶媒和物および水和物に関する。

20

【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（化合物1）の特定の塩に関する。

【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-ベンゾアゼピンヘミエジシル酸塩；（R）-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンリン酸塩；（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נקエン酸塩；（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シュウ酸塩；および（R）-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピニコハク酸塩；および（R）-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンオキシグルタル酸塩；ならびにその薬学的に許容可能な溶媒和物および水和物から選択される塩に関する。

30

【0029】

本発明の一態様は、本発明の塩および薬学的に許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、および薬学的に許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ためのプロセスに関する。

40

【0031】

本発明の一態様は、本発明の塩、および薬学的に許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。

【0032】

本発明の一態様は、本発明の塩、および薬学的に許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ためのプロセスに関する。

【0033】

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

50

- 1 H - 3 - ベンゾアゼピンの薬学的に許容可能な塩、ならびにその薬学的に許容可能な溶媒和物および水和物から選択される治療有効量の塩を含む剤形に関し、剤形は、非吸湿性剤形である。

【0034】

本発明の一態様は、治療有効量の本発明の塩を含む剤形に関する。

【0035】

本発明の一態様は、体重管理のための方法に関し、該方法は、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。

【0036】

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。

10

【0037】

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】

【0038】

【図1】化合物1のヘミエジシル酸塩の形態IのPXRD。

【図2】化合物1のヘミエジシル酸塩の形態IのDSCおよびTGA。

【図3】化合物1のヘミエジシル酸塩の形態IのDMS。

【図4】化合物1のリン酸塩の形態IのPXRD。

20

【図5】化合物1のリン酸塩の形態IのDSCおよびTGA。

【図6】化合物1のリン酸塩の形態IのDMS。

【図7】化合物1のクエン酸塩半水和物の形態IのPXRD。

【図8】化合物1のクエン酸塩半水和物の形態IのDSCおよびTGA。

【図9】化合物1のクエン酸塩半水和物の形態IのDMS。

【図10】化合物1のヘミシュウ酸塩の形態IのPXRD。

【図11】化合物1のヘミシュウ酸塩の形態IのDSCおよびTGA。

【図12】化合物1のヘミシュウ酸塩の形態IのDMS。

【図13】化合物1のコハク酸塩の形態IのPXRD。

【図14】化合物1のコハク酸塩の形態IのDSCおよびTGA。

30

【図15】化合物1のコハク酸塩の形態IのDMS。

【図16】化合物1のオキシグルタル酸塩の形態IのPXRD。

【図17】化合物1のオキシグルタル酸塩の形態IのDSCおよびTGA。

【図18】化合物1のオキシグルタル酸塩の形態IのDMS。

【図19】化合物1のオキシグルタル酸塩溶媒和物の形態IのPXRD。

【図20】化合物1のオキシグルタル酸塩溶媒和物の形態IのDSCおよびTGA。

【図21】化合物1のオキシグルタル酸塩溶媒和物の形態IのDMS。

【発明を実施するための形態】

【0039】

(詳細な説明)

40

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で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で提供され得る。

【0040】

(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。

【0041】

50

用語「アゴニスト」とは、レセプター（例えば、 $5\text{-HT}_2\text{C}$ 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的応答を開始させる部分をいう。

【0042】

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、これらに限定されない。

【0043】

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。

【0044】

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）。

【0045】

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）。

【0046】

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

10

20

30

40

50

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。

【0047】

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ータ（例えば、BMI、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。

10

【0048】

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。

20

【0049】

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許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、下記に要約する。

【0050】

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エジシル酸塩；(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンリン酸塩；(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нокエン酸塩；(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シュウ酸塩；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нокハク酸塩；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нокソグルタル酸塩；ならびにその薬学的に許容可能な溶媒和物および水和物から選択される塩に関する。

30

【0051】

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エジシル酸塩；(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンリン酸塩；(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シュウ酸塩；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нокハク酸塩；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нокソグルタル酸塩；ならびにその薬学的に許容可能な溶媒和物および水和物から選択される塩に関する。

40

【0052】

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エジシル酸塩；(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンリン酸塩；(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нокエン酸塩半水

50

和物；(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シュウ酸塩；および(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンコハク酸塩；(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンオキシグルタル酸塩；および(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンオキシグルタル酸塩溶媒和物から選択される塩に関する。

【0053】

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-ベンゾアゼピンクエン酸塩半水和物；および(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンオキシグルタル酸塩溶媒和物に関する。

10

【0054】

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エジシル酸塩に関する。

【0055】

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-ベンゾアゼピンリン酸塩に関する。

【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-ベンゾアゼピンクエン酸塩半水和物に関する。

20

【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-ベンゾアゼピンヘミシュウ酸塩に関する。

【0058】

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-ベンゾアゼピンコハク酸塩に関する。

【0059】

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-ベンゾアゼピンオキシグルタル酸塩に関する。

【0060】

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-ベンゾアゼピンオキシグルタル酸塩溶媒和物に関する。

30

【0061】

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。

【0062】

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ためのプロセスに関する。

【0063】

本発明の一態様は、体重管理のための方法に関し、該方法は、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。

40

【0064】

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。

【0065】

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。

【0066】

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。

【0067】

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。

50

【 0 0 6 8 】

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。

【 0 0 6 9 】

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。

【 0 0 7 0 】

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。

【 0 0 7 1 】

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。

【 0 0 7 2 】

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。

【 0 0 7 3 】

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。

【 0 0 7 4 】

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。

【 0 0 7 5 】

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。

【 0 0 7 6 】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数 30 kg/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。

【 0 0 7 7 】

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 kg/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。

【 0 0 7 8 】

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 kg/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。

【 0 0 7 9 】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数 30 kg/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。

【 0 0 8 0 】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数 27 kg/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。

【 0 0 8 1 】

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 kg/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。

【 0 0 8 2 】

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 kg/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

10

20

30

40

50

発明の塩に関する。

【0083】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数 25 kg/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。

【0084】

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 kg/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。

【0085】

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 kg/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。

10

【0086】

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。

【0087】

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。

【0088】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、体重管理の方法において使用するものである。

20

【0089】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、体重減少の方法において使用するものである。

【0090】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、体重減少を維持する方法において使用するものである。

【0091】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、食物消費量を減少させる方法において使用するものである。

30

【0092】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、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ものである。

【0093】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、食事前の空腹感を減少させる方法において使用するものである。

【0094】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、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ものである。

40

【0095】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、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ものである。

【0096】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、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ものである。

【0097】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、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ものである。

【0098】

50

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、最初のボディマス指数 30 kg/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ものである。

【0099】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、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 kg/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ものである。

【0100】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、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 kg/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ものである。

10

【0101】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、最初のボディマス指数 30 kg/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ものである。

【0102】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、最初のボディマス指数 27 kg/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ものである。

【0103】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、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 kg/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ものである。

20

【0104】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、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 kg/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ものである。

【0105】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、最初のボディマス指数 25 kg/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ものである。

30

【0106】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、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 kg/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ものである。

【0107】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、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 kg/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ものである。

【0108】

いくつかの実施形態において、塩および薬学的組成物は、フェンテルミン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ものである。

40

【0109】

結晶塩

多形とは、ある物質が、結晶格子中の分子の異なる配置および/または配座を有する2つ以上の結晶相として存在する能力である。多形は、液相または気相においては同じ特性を示すが、固相においては異なる挙動をし得る。

【0110】

一成分の多形に加えて、薬物はまた、塩および他の多成分結晶相として存在し得る。例えば、溶媒和物および水和物は、APIホストと、ゲストとしての溶媒分子または水分子

50

をそれぞれ含み得る。同様に、このゲスト化合物が室温で固体である場合、得られる形態はしばしば、共結晶と呼ばれる。塩、溶媒和物、水和物、および共結晶は、同様に多形を示し得る。同じAPIホストを共有するがそのゲストに関して異なる結晶相は、互いの擬似多形と称され得る。

【0111】

溶媒和物は、結晶化の溶媒の分子を、限定された結晶格子内に含む。結晶化の溶媒が水である溶媒和物は、水和物と称される。水は大気の成分であるので、薬物の水和物は、かなり容易に形成され得る。

【0112】

最近、245の化合物の多形スクリーンは、これらのうちの約90%が複数の固体形態を示すことを明らかにした。全体として、これらの化合物のおよそ半分が多形であり、しばしば、1個~3個の形態を有する。これらの化合物のうちの約3分の1が水和物を形成し、そして約3分の1が溶媒和物を形成した。64の化合物の共結晶スクリーンからのデータは、60%が、水和物でも溶媒和物でもない共結晶を形成することを示した(G. P. Stahly, Crystal Growth & Design (2007), 7 (6), 1007-1026)。

10

【0113】

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-ベンゾアゼピンならびにその水和物および溶媒和物の結晶塩に関する。本発明の塩の結晶形態は、例えば、示差走査熱量測定法(DSC)、X線粉末回折(PXRD)、および他の固相方法に関する、独特の固相シグネチャーによって同定され得る。本発明の結晶塩の水または溶媒の含有量に関するさらなる特徴付けは、以下の方法(例えば、熱重量分析(TGA)、およびDSCなど)のいずれかによって、測定され得る。DSCについては、観察される温度は、サンプルの純度、温度変化の速度、ならびにサンプル調製技術および使用される特定の器具に依存することが公知である。従って、DSCサーモグラムに関して本明細書中で報告される値は、約±6 変わり得る。DSCサーモグラムに関して本明細書中で報告される値はまた、1グラムあたり約±20ジュール変わり得る。PXRDについては、ピークの相対強度は、サンプル調製技術、サンプル設置手順および使用される特定の器具に依存して変わり得る。さらに、器具の変更および他の要因がしばしば、2 値に影響を与え得る。従って、回折パターンのピークの帰属は、約±0.2 ° 2 変わり得る。報告されるピークの相対強度もまた変わり得る。TGAについては、本明細書中に報告される特徴は、約±5 変わり得る。本明細書中に報告されるTGAの特徴はまた、例えば、サンプルの変化に起因して、約±2%重量変化だけ変わり得る。結晶塩の吸湿性に関するさらなる特徴付けは、例えば、動的水分吸着(DMS)によって測定され得る。本明細書中に報告されるDMSの特徴は、約±5%相対湿度だけ変わり得る。本明細書中に報告されるDMSの特徴はまた、約±5%重量変化だけ変わり得る。水活性計器による潮解相対湿度(DRH)測定は、サンプルの質および量に感受性である。本明細書中に報告されるDRH測定は、約±5%RHだけ変わり得る。

20

30

【0114】

化合物1のヘミエジシル酸塩。

40

【0115】

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エジシル酸塩の形態I(化合物1のヘミエジシル酸塩の形態I)に関する。化合物1のヘミエジシル酸塩の形態Iの物理的特性を、下記の表1に要約する。

【0116】

【表 1】

表 1

	化合物 1 のヘミエジシル酸塩の形態 I
PXRD	図 1 : 6.00、11.98、16.07、19.70、20.12、20.99、22.39、22.54、23.12、26.77、および 27.44° 2θ での>22%相対強度のピーク
TGA	図 2 : 約 150°C未満で<0.1%の重量減少
DSC	図 2 : 約 298°Cで補外融解開始
DMS	図 3 : 非吸湿性
DRH	25°Cで 99.7%RH

10

化合物 1 のヘミエジシル酸塩の形態 I は、融解開始が約 298 °C である無水結晶性材料であった。これは、DMS 分析によると非吸湿性であり、25 °C にて 95 % まで (95 % を含む) の RH 保持で 0.14 % 重量のみを捕らえた。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 °C で 99.7 % RH であると決定された。

【0117】

化合物 1 のヘミエジシル酸塩の形態 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。

【0118】

【表 2】

20

表 2

位置 (° 2θ)	相対強度 (%)	位置 (° 2θ)	相対強度 (%)
6.00	76.32	26.77	22.17
10.31	5.18	27.44	42.76
11.98	63.17	27.91	6.99
13.65	15.02	28.78	6.82
14.63	21.05	29.44	10.45
16.07	42.02	29.70	6.33
16.79	9.47	30.18	18.52
17.98	21.48	30.85	2.77
19.70	74.89	31.29	3.71
20.12	53.46	32.65	3.88
20.64	14.33	33.12	5.93
20.99	36.94	33.74	3.51
21.72	3.22	34.32	6.72
22.39	32.48	35.06	5.31
22.54	49.14	35.46	6.63
23.12	100.00	35.86	11.13
24.13	42.45	36.23	7.83
24.97	16.43	37.63	2.62
25.51	7.48	38.95	5.33
25.88	15.57	39.27	4.59

30

40

本発明の一態様は、2θ に関して約 23.12 ° 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 のヘミエジシル酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、塩は、2θ に関して約 6.00 ° 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、塩は、2θ に関して約 23.12 ° および約 6.00 ° 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、塩は、2θ に関して約 23.12 ° および約 19.70 ° においてピークを含む X 線粉末回

50

折パターンを有する。いくつかの実施形態において、塩は、2 に関して約 23.12°、約 6.00°、および約 19.70°においてピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、塩は、2 に関して約 23.12°、約 6.00°、約 19.70°、約 11.98°、約 20.12°、約 22.54°、および約 27.44°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、塩は、2 に関して約 23.12°、約 6.00°、約 19.70°、約 11.98°、約 20.12°、約 22.54°、約 27.44°、約 16.07°、約 20.99°、および約 22.39°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 のヘミエジシル酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、塩は、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は変わり得ることを意味する。

10

【0119】

いくつかの実施形態において、化合物 1 のヘミエジシル酸塩は、約 285 ~ 約 315 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 のヘミエジシル酸塩は、約 298 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 のヘミエジシル酸塩は、約 101 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 のヘミエジシル酸塩は、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。

20

【0120】

いくつかの実施形態において、化合物 1 のヘミエジシル酸塩は、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。

【0121】

いくつかの実施形態において、化合物 1 のヘミエジシル酸塩は、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

【0122】

化合物 1 のヘミエジシル酸塩の形態 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 のヘミエジシル酸塩の形態 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 のヘミエジシル酸塩の形態 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 のヘミエジ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 のヘミエジシル酸塩の形態 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 のヘミエジ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。

40

【0123】

化合物 1 のリン酸塩

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 - ベンゾアゼピンリン酸塩の形態 I (化合物 1 のリン酸塩の形態 I) に関する。化合物 1 のリン酸塩の形態 I の物理的特性を、下記の表 3 に要約する。

【0124】

【表 3】

表 3

化合物 1 のリン酸塩の形態 I	
PXRD	図 4 : 7.45、14.87、16.51、18.16、19.27、20.19、21.05、23.19、25.06、25.77、28.61、および 29.96° 2θ での ≥15% 相対強度のピーク
TGA	図 5 : 約 178°C まで <0.03% の重量減少
DSC	図 5 : 補外開始温度、約 208°C ; 融合のエンタルピー約 113J/g
DMS	図 6 : 90%RH で約 0.14% の重量増加
DRH	25°C で 100%RH

10

表題塩は、化学量論の決定に基づいて 1 : 1 の塩であった。DSC による融解開始は、約 208 °C であった。n - プロパノールスラリーの前の結晶性試料についての TGA の結果は、無水塩と一致する。これは、DMS 分析の間に 25 °C にて 90 % まで (90 % を含む) の RH 保持で 0.14 % 重量を捕らえて非吸湿性であった。表題塩は、非潮解性であった。過剰な固体を有する飽和水溶液の水分活性測定による DRH は、25 °C で 100 % RH であった。

【0125】

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

20

【0126】

【表 4】

表 4

位置 (° 2θ)	相対強度 (%)	位置 (° 2θ)	相対強度 (%)
7.45	30.59	28.96	11.18
10.57	1.00	29.96	15.85
12.37	0.89	30.15	10.60
14.87	54.02	30.61	5.36
16.51	16.28	31.09	2.76
18.16	33.52	31.47	4.27
18.48	4.45	31.68	4.57
19.27	100.00	32.22	6.36
20.19	41.74	32.91	11.02
21.05	20.88	33.36	4.31
22.29	8.70	33.65	3.13
22.78	2.99	34.31	5.55
23.19	24.55	34.80	1.85
23.75	4.80	35.34	5.80
24.42	10.14	36.18	5.37
24.78	11.41	36.62	7.62
25.06	74.60	37.64	2.73
25.77	54.32	38.25	2.15
26.79	1.40	38.48	3.15
27.25	5.21	38.99	3.49
28.61	15.30	39.80	2.28

30

40

本発明の一態様は、2θ に関して約 19.27° においてピークを含む X 線粉末回折パ

50

ターンを有する化合物 1 のリン酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、塩は、2 に関して約 25.06 °においてピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、塩は、2 に関して約 19.27 °および約 25.06 °においてピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、塩は、2 に関して約 19.27 °および約 25.77 °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、塩は、2 に関して約 19.27 °、約 25.06 °、および約 25.77 °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、塩は、2 に関して約 19.27 °、約 25.06 °、約 25.77 °、約 14.87 °、約 20.19 °、約 18.16 °、および約 7.45 °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、塩は、2 に関して約 19.27 °、約 25.06 °、約 25.77 °、約 14.87 °、約 20.19 °、約 18.16 °、約 7.45 °、約 23.19 °、約 21.05 °、および約 16.51 °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 のリン酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、塩は、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 $\pm 0.2^\circ$ 2 変わり得、また報告したピークの相対強度は変わり得ることを意味する。

10

20

30

40

50

【0127】

いくつかの実施形態において、化合物 1 のリン酸塩は、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 のリン酸塩は、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 のリン酸塩は、約 113 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 のリン酸塩は、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 $\pm 2\%$ 重量変化で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 のリン酸塩は、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。

【0129】

いくつかの実施形態において、化合物 1 のリン酸塩は、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 $\pm 5\%$ 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。

【0130】

化合物 1 のリン酸塩の形態 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 のリン酸塩の形態 I は、実施例 9 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 のリン酸塩の形態 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 のリ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 のリン酸塩の形態 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 のリ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。

【0131】

化合物 1 のクエン酸塩半水和物

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 - ベンゾアゼピンクエン酸塩半水和物の形態 I (化合物 1 のクエン酸塩半水和物の形態 I) に関する。化合物 1 のクエン酸塩半水和物の形態 I の物理的特性を、下記の表 5 に要約する。

【0132】

【表 5】

表 5

	化合物 1 のクエン酸塩半水和物の形態 I
PXRD	図 7 : 11.93、13.01、17.12、18.64、19.11、19.69、20.73、21.74、24.05、24.52、24.81、26.12、および 26.92° 2θ での ≥10% 相対強度のピーク
TGA	図 8 : 約 110°C まで 2.6% の重量減少
DSC	図 8 : 脱水の開始、約 80°C
DMS	図 9 : 90%RH まで 0.50% の重量増加
DRH	25°C で 100%RH

10

化合物 1 のクエン酸塩半水和物の形態 I についての TGA データは、これが溶媒和していたことを示した。質量減少は、半水和物と密接に適合する（観測値 2.6%、理論値 2.3%）。脱水の開始は、10 / 分の走査速度についてほぼ 80 である。

【0133】

化合物 1 のクエン酸塩半水和物の形態 I は、40 および約 1% RH での 1 時間の乾燥ステップの間に少量のみのその水和水を失った。これは、潮解性ではなく、25 にて 90% まで（90% を含む）の RH 保持で 0.50% のみを捕らえた。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 100% RH であると決定された。

20

【0134】

化合物 1 のクエン酸塩半水和物の形態 I についての特定の X 線粉末回折ピークを、下記の表 6 に示す。

【0135】

【表 6】

表 6

位置 (° 2θ)	相対強度 (%)	位置 (° 2θ)	相対強度 (%)
5.21	0.59	26.92	15.24
7.97	2.63	27.45	2.48
10.42	0.78	27.69	4.21
11.93	100.00	28.45	2.64
13.01	21.60	29.62	5.72
13.39	2.56	30.45	6.04
14.59	0.68	30.86	1.49
15.05	3.43	31.21	3.45
15.82	9.09	31.53	2.29
17.12	14.71	31.86	6.20
18.11	6.66	32.39	4.50
18.25	9.72	32.48	4.06
18.64	48.80	33.12	4.05
19.11	11.23	33.46	1.21
19.69	10.74	33.80	2.09
20.73	10.25	34.56	1.04
20.90	6.24	35.17	0.49
21.21	4.73	35.86	1.23
21.74	10.41	36.20	1.62
22.05	4.67	36.50	2.29
22.61	0.89	36.78	4.52
23.14	9.91	37.31	1.65
24.05	22.56	37.80	4.73
24.52	26.69	38.26	1.86
24.81	22.12	39.08	2.14
25.39	6.32	39.60	0.99
26.12	22.84		

10

20

30

本発明の一態様は、2 に関して約 11.93°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のクエン酸塩半水和物を対象とする。いくつかの実施形態において、塩は、2 に関して約 18.64°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、塩は、2 に関して約 11.93°および約 18.64°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、塩は、2 に関して約 11.93°および約 24.52°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、塩は、2 に関して約 11.93°、約 18.64°、および約 24.52°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、塩は、2 に関して約 11.93°、約 18.64°、約 24.52°、約 26.12°、約 24.05°、約 24.81°、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、塩は、2 に関して約 11.93°、約 18.64°、約 24.52°、約 26.12°、約 24.05°、約 24.81°、約 13.01°、約 26.92°、約 17.12°、および約 19.11°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のクエン酸塩半水和物を対象とする。いくつかの実施形態において、塩は、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」

40

50

とは、報告したピークが約 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 変わり得、また報告したピークの相対強度は変わり得ることを意味する。

【0136】

いくつかの実施形態において、化合物1のクエン酸塩半水和物は、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 $\pm 2\%$ 重量変化で変わり得ることを意味する。

【0137】

いくつかの実施形態において、化合物1のクエン酸塩半水和物は、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。

10

【0138】

いくつかの実施形態において、化合物1のクエン酸塩半水和物は、実質的に図9に示すような動的吸湿プロファイルを有し、「実質的に」とは、報告したDMS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。

【0139】

化合物1のクエン酸塩半水和物の形態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のクエン酸塩半水和物の形態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のクエン酸塩半水和物の形態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のクエン酸塩半水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のクエン酸塩半水和物の形態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のクエン酸塩半水和物を再結晶することによって調製することができる。

20

【0140】

化合物1のヘミシュウ酸塩

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-ベンゾアゼピンヘミシュウ酸塩の形態I（化合物1のヘミシュウ酸塩の形態I）に関する。化合物1のヘミシュウ酸塩の形態Iの物理的特性を、下記の表7に要約する。

30

【0141】

【表7】

表7

化合物1のヘミシュウ酸塩の形態I	
PXRD	図10: 6.34、14.25、14.51、16.49、21.69、22.03、24.06、24.51、24.92、25.37、31.85、33.49、および33.91° 2θでの $\geq 10\%$ 相対強度のピーク
TGA	図11: 約150°Cまで $< 0.3\%$ の重量減少
DSC	図11: 補外開始温度、約212°C
DMS	図12: 25°Cで非吸湿性および非潮解
DRH	25°Cで100%RH

40

化合物1のヘミシュウ酸塩の形態Iは、無水であり、約212の融解開始温度を示し、TGAによって重量減少は融解開始の直前に始まった。これは、25で非吸湿性および非潮解性であると決定された。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100%RHであると決定された。

【0142】

化合物1のヘミシュウ酸塩の形態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。

【0143】

50

【表 8】

表 8

位置 (° 2θ)	相対強度 (%)	位置 (° 2θ)	相対強度 (%)
6.34	100.00	25.37	44.12
10.81	0.92	26.60	8.81
11.45	1.22	27.13	6.17
12.65	5.04	27.45	4.50
14.25	23.10	27.81	5.49
14.51	18.93	28.38	4.45
15.43	3.19	29.12	3.46
16.49	10.86	30.44	3.29
17.14	2.19	30.84	3.95
18.31	2.20	31.85	48.33
18.98	4.57	32.76	1.74
19.82	7.58	33.49	15.33
21.03	2.13	33.91	12.30
21.69	51.81	34.53	5.38
22.03	27.18	35.71	1.00
22.56	3.78	36.50	1.20
23.03	1.90	37.60	2.62
24.06	22.77	38.37	1.52
24.51	13.01	39.39	1.31
24.92	13.18		

10

20

30

40

本発明の一態様は、2 に関して約 6.34° 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 のヘミシュウ酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、塩は、2 に関して約 21.69° 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、塩は、2 に関して約 6.34° および約 21.69° 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、塩は、2 に関して約 6.34° および約 31.85° 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、塩は、2 に関して約 6.34°、約 21.69°、および約 31.85° 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、塩は、2 に関して約 6.34°、約 21.69°、約 31.85°、約 25.37°、約 22.03°、約 14.25°、および約 24.06° においてピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。いくつかの実施形態において、塩は、2 に関して約 6.34°、約 21.69°、約 31.85°、約 25.37°、約 22.03°、約 14.25°、約 24.06°、約 14.51°、約 33.49°、および約 24.92° においてピークを含む X 線粉末回折パターンを有する。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 のヘミシュウ酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、塩は、実質的に図 10 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は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 のヘミシュウ酸塩は、約 195 ~ 約 225 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 のヘミシュウ酸塩は、約 212 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

50

ヘミシュウ酸塩は、実質的に図 11 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。

【0145】

いくつかの実施形態において、化合物 1 のヘミシュウ酸塩は、実質的に図 11 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 のヘミシュウ酸塩は、実質的に図 12 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。

10

【0147】

化合物 1 のヘミシュウ酸塩の形態 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 のヘミシュウ酸塩の形態 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 のヘミシュウ酸塩の形態 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 のヘミシュウ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 のヘミシュウ酸塩の形態 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 のヘミシュウ酸塩を再結晶することによって調製することができる。

20

【0148】

化合物 1 のコハク酸塩

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 - ベンゾアゼピンコハク酸塩の形態 I (化合物 1 のコハク酸塩の形態 I) に関する。化合物 1 のコハク酸塩の形態 I の物理的特性を、下記の表 9 に要約する。

【0149】

【表 9】

表 9

化合物 1 のコハク酸塩の形態 I	
PXRD	図 13 : 12.53、13.63、15.64、17.64、20.65、21.20、24.35、25.11、26.54、27.14、および 27.62° 2θ での ≥ 5% 相対強度のピーク
TGA	図 14 : 約 125°C まで < 0.4% の重量減少
DSC	図 14 : 補外開始温度、約 179°C; 融合のエンタルピー 141J/g
DMS	図 15 : 90%RH で 0.07% の重量増加
DRH	25°C で 100%RH

30

化合物 1 のコハク酸塩の形態 I は、DSC により 179 . 1 の融解開始を示した。TGA は、残留溶媒は示さなかったが、融解開始前にかなりのコハク酸の明らかな減少を示した。これは非吸湿性であり、DMS 分析によって、25 にて 90 % まで (90 % を含む) の RH 保持で 0 . 07 % 重量を捕らえた。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 100 % RH であると決定された。

40

【0150】

化合物 1 のコハク酸塩の形態 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。

【0151】

【表 10】

表 10

位置 (° 2θ)	相対強度 (%)	位置 (° 2θ)	相対強度 (%)
6.84	1.00	26.05	3.56
11.58	2.35	26.54	14.35
12.53	6.13	27.14	7.58
12.71	3.50	27.62	100.00
13.63	7.75	28.44	2.23
15.07	1.31	30.40	1.02
15.64	34.98	31.73	4.21
16.10	3.90	32.34	0.51
16.41	2.86	32.88	0.89
17.64	13.76	33.60	0.24
19.59	0.24	34.36	0.95
20.34	4.78	35.67	1.66
20.65	38.05	36.34	0.96
21.20	5.87	36.91	2.16
21.61	1.36	37.08	1.53
22.18	1.17	38.00	1.19
23.21	2.29	38.61	2.36
24.35	14.11	38.97	0.70
25.11	24.83	39.59	1.01
25.51	4.64		

10

20

30

40

本発明の一態様は、2 に関して約 27.62° 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 のコハク酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、塩は、2 に関して約 20.65° 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、塩は、2 に関して約 27.62° および約 20.65° 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、塩は、2 に関して約 27.62° および約 15.64° 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、塩は、2 に関して約 27.62°、約 20.65°、および約 15.64° 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、塩は、2 に関して約 27.62°、約 20.65°、約 15.64°、約 25.11°、約 25.64°、約 24.35°、および約 17.64° 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、塩は、2 に関して約 27.62°、約 20.65°、約 15.64°、約 25.11°、約 26.54°、約 24.35°、約 17.64°、約 13.63°、約 27.14°、および約 12.53° 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 のコハク酸塩を対象とする。いくつかの実施形態において、塩は、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° 2θ 変わり得、また報告したピークの相対強度は変わり得ることを意味する。

【0152】

いくつかの実施形態において、化合物 1 のコハク酸塩は、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 のコハク酸塩は、約 179 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 のコハク酸

50

塩は、約 141 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 のコハク酸塩は、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 $\pm 2\%$ 重量変化で変わり得ることを意味する。

【0153】

いくつかの実施形態において、化合物 1 のコハク酸塩は、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。

【0154】

いくつかの実施形態において、化合物 1 のコハク酸塩は、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 $\pm 5\%$ 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。

10

【0155】

化合物 1 のコハク酸塩の形態 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 のコハク酸塩の形態 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 のコハク酸塩の形態 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 のコハク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 のコハク酸塩の形態 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 のコハク酸塩を再結晶することによって調製することができる。

20

【0156】

化合物 1 のオキシグルタル酸塩

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-ベンゾアゼピンオキシグルタル酸塩の結晶形態（化合物 1 のオキシグルタル酸塩）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-ベンゾアゼピンオキシグルタル酸塩の結晶形態は、形態 I（化合物 1 のオキシグルタル酸塩の形態 I）である。化合物 1 のオキシグルタル酸塩の形態 I の物理的特性を、下記の表 11 に要約する。

30

【0157】

【表 11】

表 11

	化合物 1 のオキシグルタル酸塩の形態 I
PXRD	図 16 : 7.86、13.39、18.71、19.10、20.06、21.22、22.84、23.18、23.57、24.67、25.37、および 26.81° 2 θ での $\geq 15\%$ 相対強度のピーク
TGA	図 17 : 約 120°C 未満で無視できる重量減少
DSC	図 17 : 補外開始温度、約 115°C; 融合のエントルピー -114J/g
DMS	図 18 : 約 90%RH で約 0.106% の重量増加

40

表題塩は、DSC による融解開始が約 115 であり、TGA によると無水材料であった。これは、DMS によって非吸湿性であった。DMS 分析によって、化合物 1 のオキシグルタル酸塩は 25 にて 90% まで（90% を含む）の RH 保持で約 0.106% を捕らえて非吸湿性であった。

【0158】

化合物 1 のオキシグルタル酸塩の形態 I についての特定の X 線粉末回折ピークを、下記の表 12 に示す。

【0159】

【表 1 2】

表 12

位置 (° 2θ)	相対強度 (%)	位置 (° 2θ)	相対強度 (%)
7.86	41.21	25.37	16.94
10.09	6.35	25.75	12.57
10.65	3.29	26.81	32.66
11.45	4.60	27.39	2.32
13.39	100.00	27.83	3.40
14.30	14.50	28.41	5.39
15.12	1.59	29.43	5.16
15.69	3.23	29.62	5.28
17.40	2.12	30.62	3.15
18.71	31.16	31.63	2.70
19.10	46.89	32.16	2.09
19.37	5.60	32.76	5.80
20.06	38.48	33.64	4.97
21.22	55.23	34.30	3.31
21.93	3.04	34.66	6.12
22.46	8.90	35.50	2.04
22.84	15.51	35.87	3.24
23.18	48.32	36.20	2.67
23.57	58.00	36.71	1.15
23.82	10.53	37.53	2.34
24.29	9.84	38.13	2.72
24.67	48.09	38.54	4.38
25.12	9.56	38.86	4.03

10

20

30

40

本発明の一態様は、2 に関して約 13.39°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のオキソグルタル酸塩の結晶形態を対象とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 23.57°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 に関して約 13.39°および約 23.57°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 に関して約 13.39°および約 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。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 13.39°、約 23.57°、および約 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。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 13.39°、約 23.57°、約 21.22°、約 23.18°、約 24.67°、約 19.10°、および約 7.86°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 13.39°、約 23.57°、約 21.22°、約 23.18°、約 24.67°、約 19.10°、約 7.86°、約 20.06°、約 18.71°、および約 25.37°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のオキソグルタル酸塩の結晶形態を対象とする。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°2θ 変わり得、また報告したピークの相対強度は変わり得ることを意味する。

【0160】

50

いくつかの実施形態において、化合物 1 のオキシグルタル酸塩の結晶形態は、約 100 ~ 約 130 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 のオキシグルタル酸塩の結晶形態は、約 115 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 のオキシグルタル酸塩の結晶形態は、約 114 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 のオキシグルタル酸塩の結晶形態は、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 $\pm 2\%$ 重量変化で変わり得ることを意味する。

【0161】

いくつかの実施形態において、化合物 1 のオキシグルタル酸塩の結晶形態は、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 のオキシグルタル酸塩の結晶形態は、実質的に図 18 に示すような動的吸湿プロファイルを有する。「実質的に」とは、報告した DMS 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。

【0163】

化合物 1 のオキシグルタル酸塩の形態 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 のオキシグルタル酸塩の形態 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 のオキシグルタル酸塩の形態 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 のオキシグルタ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 のオキシグルタル酸塩の結晶形態は、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 のオキシグルタ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。

【0164】

化合物 1 のオキシグルタル酸塩溶媒和物

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-ベンゾアゼピンオキシグルタル酸塩溶媒和物の結晶形態（化合物 1 のオキシグルタル酸塩溶媒和物）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-ベンゾアゼピンオキシグルタル酸塩溶媒和物の結晶形態は、形態 I（化合物 1 のオキシグルタル酸塩溶媒和物の形態 I）である。化合物 1 のオキシグルタル酸塩溶媒和物の形態 I の物理的特性を、下記の表 13 に要約する。

【0165】

【表 13】

表 13

	化合物 1 のオキシグルタル酸塩溶媒和物の形態 I
PXRD	図 19 : 6.29、11.53、12.51、12.97、14.76、18.72、22.65、23.34、23.71、24.83、25.16、および 26.02° 2 θ での $\geq 30\%$ 相対強度のピーク
TGA	図 20 : 約 115°C まで約 5.2% の重量減少
DSC	図 20 : 脱溶媒和、補外開始温度、約 91°C; 第二の吸熱、補外開始温度、約 113°C
DMS	図 21 : 約 90%RH で約 1.518% の重量増加

表題塩は、約 91 の脱溶媒和開始、それに続いてすぐに約 113 の別の吸熱（両方とも DSC によって決定）を伴って、溶媒和した結晶性材料であった。化合物 1 のオキシ

グルタル酸塩溶媒和物は、約 110 まで約 5.2%の重量減少（TGAによって約 84 の脱溶媒和開始）を有した。この重量減少は、一水和物についての理論値（5.0%）より僅かに高く、溶媒和物についての理論値（5.7%）より僅かに低かった。脱溶媒和に続いて分解する。

【0166】

表題塩は、25 にて90%まで（90%を含む）のRH保持で約 1.518%を失って、DMS分析によって吸湿性であった。このタイプのヒステリシスは典型的には、水による有機溶媒の置き換えと関連し、形態変化をもたらすことが多い。しかし、PXRD分析によって、結晶形は変化しないようであった。

【0167】

化合物1のオキシグルタル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14に示す。

【0168】

【表14】

表 14

位置 (° 2θ)	相対強度 (%)	位置 (° 2θ)	相対強度 (%)
6.29	43.52	23.34	38.86
7.88	6.60	23.71	32.16
11.53	84.11	24.83	35.84
11.88	24.85	25.16	38.94
12.51	59.10	26.02	100.00
12.97	44.83	26.47	14.65
13.30	20.61	27.089	25.48
14.22	15.76	27.69	7.40
14.76	37.04	28.33	9.36
14.87	28.42	28.88	8.66
15.88	3.79	29.54	14.13
17.41	3.32	29.82	9.78
18.47	21.06	30.66	3.22
18.72	33.99	31.30	2.74
19.08	9.33	31.94	6.36
20.03	8.32	33.01	8.23
20.70	17.34	34.03	2.72
21.21	12.16	34.43	5.46
21.50	17.72	36.75	3.46
22.25	15.99	37.35	3.43
22.65	62.16		

本発明の一態様は、2 に関して約 26.02°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のオキシグルタル酸塩溶媒和物の結晶形態を対象とする。いくつかの実施形態において、結晶形態は、2 に関して約 11.53°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 26.02°および約 11.53°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 26.02°および約 22.65°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 26.02°、約 11.53°、および約 22.65°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 26.02°、約 11.53°、約 22.65°、約 1

2.51°、約12.97°、約6.29°、および約25.16°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に關して約26.02°、約11.53°、約22.65°、約12.51°、約12.97°、約6.29°、約25.16°、約23.34°、約14.76°、および約24.83°においてピークを含むX線粉末回折パターンを有する。本発明の一態様は、表14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のオキシグルタル酸塩溶媒和物の結晶形態を対象とする。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は変わり得ることを意味する。

10

【0169】

いくつかの実施形態において、化合物1のオキシグルタル酸塩溶媒和物の結晶形態は、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のオキシグルタル酸塩溶媒和物の結晶形態は、約91 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のオキシグルタル酸塩溶媒和物の結晶形態は、約100 ~ 約130 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のオキシグルタル酸塩溶媒和物の結晶形態は、約113 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のオキシグルタル酸塩溶媒和物の結晶形態は、約75 ~ 約105 の補外開始温度を伴う吸熱、および約100 ~ 約130 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のオキシグルタル酸塩溶媒和物の結晶形態は、約91 の補外開始温度を伴う吸熱、および約113 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のオキシグルタル酸塩溶媒和物の結晶形態は、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

【0170】

いくつかの実施形態において、化合物1のオキシグルタル酸塩溶媒和物の結晶形態は、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。

30

【0171】

いくつかの実施形態において、化合物1のオキシグルタル酸塩溶媒和物の結晶形態は、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。

【0172】

化合物1のオキシグルタル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のオキシグルタル酸塩溶媒和物の形態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のオキシグルタル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のオキシグルタル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のオキシグルタル酸塩溶媒和物の結晶形態は、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のオキシグルタル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。

40

【0173】

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

50

含む、薬学的組成物を調製するためのプロセスに関する。

【0174】

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ためのプロセスに関する。

【0175】

本発明の一態様は、体重管理のための方法に関し、該方法は、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。

【0176】

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。

【0177】

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。

【0178】

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。

【0179】

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。

【0180】

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。

【0181】

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。

【0182】

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。

【0183】

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。

【0184】

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。

【0185】

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。

【0186】

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。

【0187】

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。

【0188】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数 30 kg/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。

【0189】

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 kg/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。

10

20

30

40

50

【 0 1 9 0 】

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 kg/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。

【 0 1 9 1 】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数 30 kg/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。

【 0 1 9 2 】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数 27 kg/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

【 0 1 9 3 】

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 kg/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。

【 0 1 9 4 】

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 kg/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

【 0 1 9 5 】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数 25 kg/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。

【 0 1 9 6 】

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 kg/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。

【 0 1 9 7 】

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 kg/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。

30

【 0 1 9 8 】

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。

【 0 1 9 9 】

(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。

40

【 0 2 0 0 】

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、

50

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の他にも、当業者に周知である。例えば、Polymorphism in Pharmaceutical Solids, 編者 Harry G. Britain, 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。

【0201】

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-赤外分光法、粉末X線回折（XRPD）、カールフィッシャー滴定、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。

【0202】

（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、 ^1H または ^{12}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、 ^2H もしくは ^3H （ ^1H を置き換える）、または ^{11}C 、 ^{13}C 、もしくは ^{14}C （ ^{12}C を置き換える））での置き換えである。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、 ^2H （ジウテリウム）および ^3H （トリチウム）が挙げられる。炭素の同位体としては、 ^{11}C 、 ^{13}C 、および ^{14}C が挙げられる。窒素の同位体としては、 ^{13}N および ^{15}N が挙げられる。酸素の同位体としては、 ^{15}O 、 ^{17}O 、および ^{18}O が挙げられる。フッ素の同位体としては、 ^{18}F が挙げられる。硫黄の同位体としては、 ^{35}S が挙げられる。塩素の同位体としては、 ^{36}Cl が挙げられる。臭素の同位体としては、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、および ^{82}Br が挙げられる。ヨウ素の同位体としては、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、および ^{131}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）、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に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)。

【0203】

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。

【0204】

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。

【0205】

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、薬学的組成物中の活性成分として、特に、5-HT_{2C}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に、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。

【0206】

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恒例により変わり得、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～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あり得る。

【0207】

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ってだけでなく、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単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态、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

10

20

30

40

50

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。

【0208】

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。

10

【0209】

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。

20

【0210】

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_{2C}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_{2C}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。

【0211】

本発明の一態様は、体重管理のための方法に関し、該方法は、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。

30

【0212】

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。

【0213】

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。

【0214】

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。

40

【0215】

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。

【0216】

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。

【0217】

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、本発明の薬学的組成物に関する。

50

【0218】

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。

【0219】

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。

【0220】

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。

【0221】

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。

【0222】

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。

【0223】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数 30 kg/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。

【0224】

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 kg/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。

【0225】

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 kg/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。

【0226】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数 30 kg/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。

【0227】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数 27 kg/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。

【0228】

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 kg/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。

【0229】

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 kg/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。

【0230】

本発明の一態様は、最初のボディマス指数 25 kg/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。

【0231】

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 kg/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。

【0232】

10

20

30

40

50

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 kg/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。

【0233】

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。

【0234】

吸湿性

多くの化合物および塩は、水蒸気または水分の存在に対して感受性である。化合物および塩が水分と相互作用するとき、これらは、バルクまたは表面吸着、毛管凝縮、化学反応、および極端な場合は、溶液の形成（潮解）によって水を保持する。潮解は、固体が溶解し、その表面上の水の薄膜を飽和させるときに起こる。潮解が特定の臨界相対湿度で起こる程度まで水分が吸収されるとき、固体を取り囲む液膜が飽和されることが示されてきた。このプロセスは、蒸気拡散および熱輸送速度に影響される。（Gibson、Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form、Informa Health Care、2001年；Kontnyら、Pharmaceutical Research、1987年、4巻（2号）、104～12頁）。 10

【0235】

潮解の反対は、結晶が臨界蒸気圧未満で結晶水を失うときに起こる風解である。例えば、GriesserおよびBurger（International Journal of Pharmaceutics、1995年、120巻（1号）、83～93頁）は、カフェイン水和物が、61% RHにおいてさえその結晶水を失うことを見出した。オキシテトラサイクリンの3種の公知の多形は、異なる吸湿性プロファイルを有することがまた観察されてきた。（Burgerら、Acta Pharmaceutica Technologica、1985年、31巻（4号）、230～5頁）。 20

【0236】

水分はまた、候補薬物およびこれらの製剤の安定性に影響を与えることができる重要な要因である。候補薬物（または添加剤）上への水分子の収着は、加水分解をしばしば誘発することができる（例えば、YoshiokaおよびCarstensen、Journal of Pharmaceutical Sciences、1990年、79巻（9号）、799～801頁を参照されたい）。結晶構造、粉体流、圧縮、潤滑性、溶解速度およびポリマー膜の透過性などの他の特性はまた、水分の吸着によって引き起こすことができる。（AhlnockおよびZograf、International Journal of Pharmaceutics、1990年、62巻（2～3号）、87～95頁）。 30

【0237】

水分が安定性に対して持つ影響は、水分がどのように強く結合しているかによって決まり、すなわち、水分が遊離状態または結合状態であるかどうかによって決まる。一般に、分解は遊離水の作用として生じ、これは薬物および添加剤の表面のpHを変化させる遊離水の能力が原因であり得る。（Monkhouse、Drug Development and Industrial Pharmacy、1984年、10巻（8～9号）、1373～412頁）。他方、結合水は、それが結晶水和物であるか、アモルファス構造中で水素結合しているか、アモルファス構造中で収着されているか、またはアモルファス構造中に捕捉されている場合、利用可能ではない。 40

【0238】

吸湿性は、様々なパラメータを使用して定義することができる。例えば、吸湿性は、下記の表に示したように分類され得る。Callahanら（Drug Development 50

ent and Industrial Pharmacy、1982年、8巻(3号)、355～69頁)。

【0239】

【表15】

クラス1：非吸湿性	RH<90%で、 本質的に水分の増加が起こらない
クラス2：僅かに吸湿性	RH<90%で、 本質的に水分の増加が起こらない
クラス3：中程度に吸湿性	RH<60%で、 1週間の貯蔵後に含水率の増加 \leq 5%
クラス4：非常に吸湿性	40～50%程度の低いRHで、 含水率の増加が起こり得る

10

代わりに、吸湿性は、European Pharmacopoeia Technical Guide(1999年、86頁)のパラメータを使用して定義され得、80%RHで24時間の25℃での貯蔵後に、静的方法に基づいて明確な吸湿性を有する。

【0240】

【表16】

分類	25℃および80%RHで 24時間後の質量の増加
僅かに吸湿性	<2%および \geq 0.2%
吸湿性	<15%および \geq 0.2%
非常に吸湿性	\geq 15%
潮解性	液体を形成する

20

吸湿性でも潮解性でもない治療剤の結晶形態を有することが大いに望ましい。安定な非吸湿性塩は、固体薬学的組成物の生成を促進する。活性薬学的成分の吸湿性は、貯蔵性の欠如、ならびに製剤および加工の間の凝集および不適当な流動性を含めたいくつかの下流の問題をもたらし得る。吸湿性製剤は、乏しい打錠性を示し得、これは、経口投与可能な剤形の製造を問題のあるものとし得る。

30

【0241】

本発明の(R)-8-クロロ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピンの塩は、非吸湿性である。水分に対するこれらの安定性に起因して、これらは、活性薬学的成分の貯蔵に、バルクの薬学的組成物の調製に、およびとりわけ、体重管理に有用な経口投与可能な固体剤形の製造に適している。

【0242】

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-ベンゾアゼピンの薬学的に許容可能な塩、ならびにその薬学的に許容可能な溶媒和物および水和物から選択される治療有効量の塩を含む剤形に関し、剤形は、非吸湿性剤形である。

40

【0243】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25℃で約2時間後に約2重量%未満の水を吸収する。

【0244】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25℃で約2時間後に約1重量%未満の水を吸収する。

【0245】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25℃で約2時間後に約0

50

． 6 重量 % 未満の水を吸収する。

【 0 2 4 6 】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.5 重量 % 未満の水を吸収する。

【 0 2 4 7 】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.4 重量 % 未満の水を吸収する。

【 0 2 4 8 】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.3 重量 % 未満の水を吸収する。

【 0 2 4 9 】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.2 重量 % 未満の水を吸収する。

【 0 2 5 0 】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.1 重量 % 未満の水を吸収する。

【 0 2 5 1 】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 2 重量 % 未満の水；約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 1 重量 % 未満の水；約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.6 重量 % 未満の水；約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.5 重量 % 未満の水；約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.4 重量 % 未満の水；約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.3 重量 % 未満の水；約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.2 重量 % 未満の水；または約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.1 重量 % 未満の水を吸収する。

【 0 2 5 2 】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 2 重量 % ～ 約 0.01 重量 % の水を吸収する。

【 0 2 5 3 】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 2 重量 % ～ 約 0.1 重量 % の水を吸収する。

【 0 2 5 4 】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 2 重量 % ～ 約 0.2 重量 % の水を吸収する。

【 0 2 5 5 】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 2 重量 % ～ 約 0.3 重量 % の水を吸収する。

【 0 2 5 6 】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 2 重量 % ～ 約 0.4 重量 % の水を吸収する。

【 0 2 5 7 】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 2 重量 % ～ 約 0.5 重量 % の水を吸収する。

【 0 2 5 8 】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 2 重量 % ～ 約 0.6 重量 % の水を吸収する。

【 0 2 5 9 】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 2 重量 % ～ 約 1 重量 % の水を吸収する。

【 0 2 6 0 】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 1

10

20

30

40

50

重量%～約0.01重量%の水を吸収する。

【0261】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25で約2時間後に約1重量%～約0.1重量%の水を吸収する。

【0262】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25で約2時間後に約1重量%～約0.2重量%の水を吸収する。

【0263】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25で約2時間後に約1重量%～約0.3重量%の水を吸収する。

10

【0264】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25で約2時間後に約1重量%～約0.4重量%の水を吸収する。

【0265】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25で約2時間後に約1重量%～約0.5重量%の水を吸収する。

【0266】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25で約2時間後に約1重量%～約0.6重量%の水を吸収する。

【0267】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25で約2時間後に約0.6重量%～約0.01重量%の水を吸収する。

20

【0268】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25で約2時間後に約0.6重量%～約0.1重量%の水を吸収する。

【0269】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25で約2時間後に約0.6重量%～約0.2重量%の水を吸収する。

【0270】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25で約2時間後に約0.6重量%～約0.3重量%の水を吸収する。

30

【0271】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25で約2時間後に約0.6重量%～約0.4重量%の水を吸収する。

【0272】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25で約2時間後に約0.6重量%～約0.5重量%の水を吸収する。

【0273】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25で約2時間後に約0.5重量%～約0.01重量%の水を吸収する。

40

【0274】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25で約2時間後に約0.5重量%～約0.1重量%の水を吸収する。

【0275】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25で約2時間後に約0.5重量%～約0.2重量%の水を吸収する。

【0276】

いくつかの実施形態において、塩は、約90%RHおよび約25で約2時間後に約0.5重量%～約0.3重量%の水を吸収する。

【0277】

50

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.5 重量 % ~ 約 0.4 重量 % の水を吸収する。

【0278】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.4 重量 % ~ 約 0.01 重量 % の水を吸収する。

【0279】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.4 重量 % ~ 約 0.1 重量 % の水を吸収する。

【0280】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.4 重量 % ~ 約 0.2 重量 % の水を吸収する。 10

【0281】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.4 重量 % ~ 約 0.3 重量 % の水を吸収する。

【0282】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.3 重量 % ~ 約 0.01 重量 % の水を吸収する。

【0283】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.3 重量 % ~ 約 0.1 重量 % の水を吸収する。 20

【0284】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.3 重量 % ~ 約 0.2 重量 % の水を吸収する。

【0285】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.2 重量 % ~ 約 0.01 重量 % の水を吸収する。

【0286】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.2 重量 % ~ 約 0.1 重量 % の水を吸収する。

【0287】

いくつかの実施形態において、塩は、約 90 % R H および約 2.5 で約 2 時間後に約 0.1 重量 % ~ 約 0.01 重量 % の水を吸収する。 30

【0288】

本発明の一態様は、治療有効量の本発明の塩を含む剤形に関する。

【0289】

本発明の一態様は、治療有効量の (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンヘミエジシル酸塩またはその結晶形態を含む剤形に関する。

【0290】

本発明の一態様は、治療有効量の (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンリン酸塩またはその結晶形態を含む剤形に関する。 40

【0291】

本発明の一態様は、治療有効量の (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンクエン酸塩半水和物またはその結晶形態を含む剤形に関する。

【0292】

本発明の一態様は、治療有効量の (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンヘミシュウ酸塩またはその結晶形態を含む剤形に関する。 50

【 0 2 9 3 】

本発明の一態様は、治療有効量の (R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンコハク酸塩またはその結晶形態を含む剤形に関する。

【 0 2 9 4 】

いくつかの実施形態において、剤形は、1種または複数種の薬学的に受容可能な添加剤をさらに含む。

【 0 2 9 5 】

本発明の一態様は、体重管理を必要としている個体への経口投与のための剤形に関する。

10

【 0 2 9 6 】

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。

【 0 2 9 7 】

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。

【 0 2 9 8 】

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。

【 0 2 9 9 】

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。

【 0 3 0 0 】

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。

20

【 0 3 0 1 】

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。

【 0 3 0 2 】

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。

【 0 3 0 3 】

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。

【 0 3 0 4 】

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。

【 0 3 0 5 】

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。

30

【 0 3 0 6 】

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。

【 0 3 0 7 】

いくつかの実施形態において、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。

【 0 3 0 8 】

いくつかの実施形態において、剤形は、フェンテルミンと組み合わせた投与のための剤形である。

40

【 0 3 0 9 】

(適応症)

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。

【 0 3 1 0 】

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

50

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。

【 0 3 1 1 】

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 (m²) で割ることにより計算される。従って、BMI の単位は kg / m² である。BMI 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 ~ 30 kg / m² の範囲の BMI を有する場合、そのヒトは過体重とみなされる。一方で、30 kg / m² を超える BMI 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 34.9 kg / m² の BMI)、II 度 (約 35 ~ 39.9 kg / m² の BMI) および III 度 (約 40 kg / m² 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。

【 0 3 1 2 】

【表 1 7】

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)

ある個体についての BMI が増大するにつれて、正常な BMI 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 25 kg / m² 以上の BMI) 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。

【 0 3 1 3 】

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。

【0314】

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。

10

【0315】

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、これらのことを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

20

【0316】

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-フェンフルミン（ReduxTM）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。

【0317】

5-HT_{2c} 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、十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。

30

【0318】

(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_{2c} 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、ブ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、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、ブ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。ブラシーボと比較し

40

50

て、インテント・トゥ・トリート ラストオブザベションキャリドフォワード (i n t e n t - t o - t r e a t l a s t o b s e r v a t i o n c a r r i e d f o r w a r d) (I T T - L O C F) 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 ($p < 0.0001$) 。

10

20

30

40

50

【0319】

さらに、5-HT_{2C} 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_{2C} 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_{2C} 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、むちゃ食い障害 (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。

【0320】

5-HT_{2C} 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、悪心、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。

【0321】

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5-HT_{2C} レセプターは、魅力的な標的である。

【0322】

5-HT_{2C} 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 (ED) である。勃起障害とは、性交、射精、または両方のために十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、人生におけるいずれかの時点で、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、ED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。

【0323】

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。

10

【0324】

セロトニン5-HT_{2C}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-HT_{2C}レセプターは、感覚情報のプロセッシングおよび統合、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-HT_{2C}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。

20

【0325】

要約すると、5-HT_{2C}レセプターは、5-HT_{2C}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、妥当な十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-HT_{2C}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。

【0326】

本発明の一態様は、体重管理のための方法に関しており、該方法は、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。

30

【0327】

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。

【0328】

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。

【0329】

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。

【0330】

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。

【0331】

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。

40

【0332】

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。

【0333】

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。

【0334】

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。

【0335】

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。

【0336】

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、最初のボディマス指数 30 kg/m^2 を有する肥満患者である。

【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、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 kg/m^2 を有する過体重の患者である。

【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、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 kg/m^2 を有する過体重の患者である。

10

【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、最初のボディマス指数 30 kg/m^2 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、最初のボディマス指数 27 kg/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、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 kg/m^2 を有する。

20

【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、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 kg/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、最初のボディマス指数 25 kg/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 25 kg/m^2 を有する。

30

【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 25 kg/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 $\text{約 } 20 \text{ kg/m}^2$ 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 $\text{約 } 20 \text{ kg/m}^2$ を有する。

40

【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 $\text{約 } 21 \text{ kg/m}^2$ 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 $\text{約 } 21 \text{ kg/m}^2$ 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

50

重関連共存状態の存在下で、最初のボディマス指数 約 22 kg/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 22 kg/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 23 kg/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 23 kg/m^2 を有する。

10

【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 24 kg/m^2 を有する。

【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 24 kg/m^2 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 25 kg/m^2 を有する。

20

【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 25 kg/m^2 を有する。

【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 26 kg/m^2 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 26 kg/m^2 を有する。

30

【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 27 kg/m^2 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 27 kg/m^2 を有する。

40

【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 28 kg/m^2 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 28 kg/m^2 を有する。

【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 29 kg/m^2 を有する。

50

【 0 3 6 5 】

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 kg/m^2 を有する。

【 0 3 6 6 】

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 kg/m^2 を有する。

【 0 3 6 7 】

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 kg/m^2 を有する。

10

【 0 3 6 8 】

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 kg/m^2 を有する。

【 0 3 6 9 】

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 kg/m^2 を有する。

【 0 3 7 0 】

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 kg/m^2 を有する。

20

【 0 3 7 1 】

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 kg/m^2 を有する。

【 0 3 7 2 】

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 kg/m^2 を有する。

【 0 3 7 3 】

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 kg/m^2 を有する。

30

【 0 3 7 4 】

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 kg/m^2 を有する。

【 0 3 7 5 】

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 kg/m^2 を有する。

【 0 3 7 6 】

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 kg/m^2 を有する。

40

【 0 3 7 7 】

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 35 kg/m^2 を有する。

【 0 3 7 8 】

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 36 kg/m^2 を有する。

【 0 3 7 9 】

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、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 36 kg/m^2 を有する。

【0380】

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 37 kg/m^2 を有する。

【0381】

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 37 kg/m^2 を有する。

10

【0382】

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 38 kg/m^2 を有する。

【0383】

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 38 kg/m^2 を有する。

【0384】

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 39 kg/m^2 を有する。

20

【0385】

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 39 kg/m^2 を有する。

【0386】

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 40 kg/m^2 を有する。

【0387】

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 40 kg/m^2 を有する。

30

【0388】

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。

【0389】

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を処置する方法に関しており、該方法は、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。

【0390】

本発明の一態様は、肥満症を処置する方法に関しており、該方法は、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。

40

【0391】

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。

【0392】

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。

【0393】

本発明の一態様は、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方法に関しており、該方法は、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。

50

【0394】

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方法に関しており、該方法は、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。

【0395】

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方法に関しており、該方法は、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。

【0396】

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、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方法に関しており、該方法は、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。

10

【0397】

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しており、該方法は、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。

【0398】

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しており、該方法は、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。

20

【0399】

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しており、該方法は、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。

【0400】

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しており、該方法は、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。

30

【0401】

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しており、該方法は、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。

【0402】

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しており、該方法は、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。

【0403】

いくつかの実施形態において、障害は、統合失調症である。

40

【0404】

いくつかの実施形態において、障害は、不安である。

【0405】

いくつかの実施形態において、障害は、うつである。

【0406】

いくつかの実施形態において、障害は、精神病である。

【0407】

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。

【0408】

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

50

用に関する。

【0409】

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。

【0410】

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。

【0411】

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。

【0412】

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。

【0413】

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。

【0414】

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。

【0415】

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。

【0416】

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。

【0417】

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。

【0418】

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 kg/m^2 を有する肥満患者である。

【0419】

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 kg/m^2 を有する過体重の患者である。

【0420】

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 kg/m^2 を有する過体重の患者である。

【0421】

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 kg/m^2 を有する。

【0422】

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 kg/m^2 を有する。

【0423】

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 kg/m^2 を有する。

【0424】

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 kg/m^2 を有する。

【0425】

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 kg/m^2 を有する。

【0426】

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 kg/m^2 を有する。

【0427】

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 kg/m^2 を有する。

【0428】

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。

【0429】

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ための医薬の製造における本発明の塩の使用に関する。

【0430】

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。

【0431】

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。

【0432】

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。

【0433】

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。

【0434】

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。

【0435】

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。

【0436】

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。

【0437】

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。

【0438】

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、本発明の塩の使用に関する。

【0439】

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。

【0440】

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。

【0441】

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。

【0442】

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。

【0443】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、障害は、統合失調症である。

【0444】

いくつかの実施形態において、障害は、不安である。

【0445】

いくつかの実施形態において、障害は、うつである。

【0446】

いくつかの実施形態において、障害は、精神病である。

【0447】

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。

【0448】

10

本発明の一態様は、個体において $5 - HT_2C$ 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。

【0449】

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。

【0450】

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。

【0451】

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。

20

【0452】

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、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、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

【0455】

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、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。

【0457】

40

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。

【0458】

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。

【0459】

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、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

【0460】

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

50

の、本発明の塩および薬学的組成物に関する。

【0461】

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。

【0462】

いくつかの実施形態において、障害は、統合失調症である。

【0463】

いくつかの実施形態において、障害は、不安である。

【0464】

いくつかの実施形態において、障害は、うつである。

【0465】

いくつかの実施形態において、障害は、精神病である。

【0466】

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。

【0467】

本発明の一態様は、体重管理のための方法に関し、該方法は、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。

【0468】

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。

【0469】

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。

【0470】

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 kg/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 kg/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（ここで、この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）の存在下で最初のボディマス指数 27 kg/m^2 を有する過体重の患者から選択される。

【0471】

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。

【0472】

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。

【0473】

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。

【0474】

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。

【0475】

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。

【0476】

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。

10

20

30

40

50

【0477】

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。

【0478】

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 kg/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 kg/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（ここで、この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）の存在下で最初のボディマス指数 27 kg/m^2 を有する過体重の患者から選択される。

【0479】

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。

【0480】

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。

【0481】

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。

【0482】

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。

【0483】

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のための、本発明の塩、薬学的組成物および剤形に関する。

【0484】

本発明の一態様は、体重管理の方法において使用するのための、本発明の塩、薬学的組成物および剤形に関する。

【0485】

本発明の一態様は、体重管理の方法において使用するのための、本発明の塩、薬学的組成物および剤形に関し、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。

【0486】

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のための、本発明の塩、薬学的組成物および剤形に関する。

【0487】

本発明の一態様は、体重管理の方法において使用するのための、本発明の塩、薬学的組成物および剤形に関し、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 kg/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 kg/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（ここで、この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）の存在下で最初のボディマス指数 27 kg/m^2 を有する過体重の患者から選択される。

【0488】

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のための、本発明の塩、薬学的組成物および剤形に関する。

【0489】

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のための、本発明の塩、薬学的組成物および剤形に関する。

10

20

30

40

50

【 0 4 9 0 】

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、薬学的組成物および剤形に関し、抗糖尿病剤は、メトホルミンである。

【 0 4 9 1 】

(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。

【 0 4 9 2 】

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、アポリポタンパク - 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、ボ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 (cholecystokinin - 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、MCR - 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。

【 0 4 9 3 】

いくつかの実施形態において、第二の抗肥満剤は、4 - メチルアンフェタミン、5 - HTP、アンフェクロラル、アンフェントレクス、アンフェブラモン、アミノレックス、アンフェタミン、アンフェタミニル (amphetaminil)、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、ププロピオン、カチン、カチノン (cathinone)、セチリストット (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 (dexmethyphenidate)、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、フェンプロボレクス、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 - ドパ、レプチン、レプチンアナログ、レボプロピルヘキセドリン、リスデキサメフェタミン (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] メタンスルホンアミド、マニファキシ (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、オルリストット、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、ピブラドロール、プロリントアン、プロピルヘキセドリン、プソイドエフェドリン、ピロバレロン、ラダファキシ (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

10

20

30

40

50

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、ピロキサジン、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。

【0494】

いくつかの実施形態において、第二の抗肥満剤は、4-メチルアンフェタミン、アンフェクロラル、アンフェントレクス、アンフェブラモン、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、フェンプロボレクス、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、ピブラドロール、プロリントアン、プロピルヘキセドリン、プ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、ピロキサジン、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。

【0495】

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。

【0496】

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、ビッグアニド、 α -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。

【0497】

いくつかの実施形態において、この抗糖尿病剤は、シタグリブチン (sitagliptin)、ビルダグリブチン (vildagliptin)、サクサグリブチン (saxagliptin)、アログリブチン (alogliptin)、リナグリブチン (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]-ピペリジン-1-カルボン酸イソプロピルエステルから選択される。

【0498】

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

10

20

30

40

50

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 ; (1 S , 3 S , 5 S
) - 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 - 3 - カルボニトリル ; 2 - [6 - [3 (R)
 - アミノピペリジン - 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
 ピペリジン - 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 - [(1 R , 3 S
) - 3 - (1 H - 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 - [(2 S , 3 S , 1 1 b S) -
 2 - アミノ - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 1 1 b - ヘキサヒドロ - 1 H
 - 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 ; (2 S , 4 S) - 2 - シアノ - 4 - フルオロ - 1 - [(2 - ヒドロキ
 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) 1 0 , 1 1 - 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。

【 0 4 9 9 】

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

10

20

30

40

50

である：(2R, 3R, 4R, 5R) - 4 - ((2R, 3R, 4R, 5S, 6R) - 5 - ((2R, 3R, 4S, 5S, 6R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 6 - メチル - 5 - ((1S, 4R, 5S, 6S) - 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 - 2H - 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 - 2H - 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；(2R, 3R, 4R, 5S) - 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 - トリオール；および(1S, 2S, 3R, 4S, 5S) - 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。

10

【0500】

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 - (N - ((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。

20

【0501】

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。

30

【0502】

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。

【0503】

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ッグアニドである：メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミン、およびプロゲアニル。

40

【0504】

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。

【0505】

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。

【0506】

50

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。

【0507】

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。

【0508】

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。

【0509】

本発明の一態様は、塩が本明細書に記載の第二の抗肥満剤と併せて投与されることを特徴とする、本発明の塩に関する。

【0510】

本発明の一態様は、塩が本明細書に記載の抗糖尿病剤と併せて投与されることを特徴とする、本発明の塩に関する。

【0511】

本発明の一態様は、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。

【0512】

本発明の一態様は、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。

【0513】

本発明の一態様は、体重管理の方法に関し、該方法は、それを必要としている個体に本発明の塩および第二の抗肥満剤を投与することを含む、該個体における体重管理の方法であり、塩および第二の抗肥満剤を、該個体に、同時に、別々に、または逐次的に投与する。

【0514】

本発明の一態様は、体重管理および糖尿病の処置の方法に関し、該方法は、それを必要としている個体に本発明の塩および抗糖尿病剤を投与することを含む、該個体における体重管理および糖尿病の処置の方法であり、塩および抗糖尿病剤を、該個体に、同時に、別々に、または逐次的に投与する。

【0515】

本発明の一態様は、体重管理の方法に関し、該方法は、それを必要としている個体における体重管理の方法であり、該個体は、第二の抗肥満剤で処置されてきたかまたは処置されており、この方法は、該個体に治療有効量の本発明の塩を投与することを含む。

【0516】

本発明の一態様は、体重管理および糖尿病の処置の方法に関し、該方法は、それを必要としている個体における体重管理および糖尿病の処置の方法であり、該個体は、抗糖尿病剤で処置されてきたかまたは処置されており、この方法は、該個体に治療有効量の本発明の塩を投与することを含む。

【0517】

本発明の一態様は、抗肥満剤が本発明の塩と併せて投与されることを特徴とする、抗肥満剤に関する。

【0518】

本発明の一態様は、抗糖尿病剤が本発明の塩と併せて投与されることを特徴とする、抗糖尿病剤に関する。

【0519】

本発明の一態様は、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。

【0520】

本発明の一態様は、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。

【0521】

本発明の一態様は、体重管理の方法に関し、該方法は、それを必要としている個体に抗肥満剤および本発明の塩を投与することを含む、該個体における体重管理の方法であり、抗肥満剤および塩を、該個体に、同時に、別々に、または逐次的に投与する。

10

【0522】

本発明の一態様は、体重管理および糖尿病処置の方法に関し、該方法は、それを必要としている個体に抗糖尿病剤および本発明の塩を投与することを含む、該個体における体重管理および糖尿病処置の方法であり、抗糖尿病剤および塩を、該個体に、同時に、別々に、または逐次的に投与する。

【0523】

本発明の一態様は、体重管理の方法に関し、該方法は、それを必要としている個体における体重管理の方法であり、該個体は、本発明の塩で処置されてきたかまたは処置されており、この方法は、該個体に治療有効量の第二の抗肥満剤を投与することを含む。

【0524】

20

本発明の一態様は、体重管理および糖尿病の処置の方法に関し、該方法は、それを必要としている個体における体重管理および糖尿病の処置の方法であり、該個体は、本発明の塩で処置されてきたかまたは処置されており、この方法は、該個体に治療有効量の抗糖尿病剤を投与することを含む。

【0525】

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。

【実施例】

30

【0526】

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。

【0527】

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、45 kVおよび40 mAに設定したCu源、Cu(K α)放射線およびX'Celerator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、そのまま、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砕いてのいずれかで、載せた。データを、5°から40° 2θ 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。

40

【0528】

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

50

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。

【 0 5 2 9 】

熱重量分析 (T G A) を、 T A I n s t r u m e n t s T G A Q 5 0 0 0 (E Q 1 9 8 2) を使用して、加熱速度 1 0 / 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。

【 0 5 3 0 】

動的水分吸着 (D M S) 研究を、動的水分吸着分析器 (V T I C o r p o r a t i o n , S G A - 1 0 0 , 設備番号 0 2 2 8) を使用して実施した。 5 m g ~ 2 0 m g 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 D M S 分析のために調製した。このサンプルを、 V T I 天秤の吊り下げワイヤに載せた。乾燥工程を、代表的に 4 0 0 . 5 ~ 1 % R H で 1 時間 ~ 2 時間実行した。等温温度は 2 5 である。規定された % R H 保持は代表的に、 1 0 % R H から 9 0 % R H または 9 5 % R H までの範囲であり、間隔は 1 0 % R H ~ 2 0 % R H であった。特定の秒数 (代表的に 1 0 ~ 2 0) にわたる、もしくは 2 時間までの 0 . 0 1 0 % 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 % R H 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 % R H 保持において決定した。

10

【 0 5 3 1 】

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 % R H (D R H) に等しい % R H をもたらず。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) 。

20

【 0 5 3 2 】

【 数 1 】

等式 1

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

30

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 D R H を測定した。この研究において使用される器具は、D e c a g o n D e v i c e s A q u a L a b 4 T E 水活性計器、設備番号 2 1 6 9 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 2 5 で測定された a_w 値に 1 0 0 % を掛けて、D R H 値を % R H として得た。

【 0 5 3 3 】

W a t e r s 製の A c q u i t y 超性能液体クロマトグラフィー (U P L C) 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、S Y - E Q 1 8 8 9 である。U P L C に A c q u i t y P D A 検出器を取り付けた。U P L C 移動相の溶媒 A は、D I 水中 0 . 1 % の T F A であり、溶媒 B は、アセトニトリル中 0 . 1 % の T F A であった。移動相の勾配は、以下の表に示すとおりである：

40

【 0 5 3 4 】

【表 18】

時間 (分)	フロー (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

10

カラム温度は 40 ± 5 であつた。Acquity UPLC (登録商標) HSS T 3 1.8 μm , 2.1 \times 50 mm カラムを使用した。

【0535】

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。

【0536】

(実施例 1)

(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エジシル酸塩の形態 I (化合物 1 のヘミエジシル酸塩の形態 I) の調製。

20

【0537】

0.5 当量の 1, 2 - エタンジスルホン酸二水和物水溶液 (約 3.7 M) を、(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン遊離塩基のアセトニトリルまたは酢酸イソプロピル溶液に激しく撹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た。得られた固体をイソプロピルアルコールで洗浄し、フィルター上で乾燥させた。

【0538】

表題塩は、融解開始が約 298 である無水結晶性材料であつた。これは、DMS 分析によれば非吸湿性であり、25 にて 95% まで (95% を含む) の RH 保持でほんの 0.14% 重量だけを捕らえた。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 99.7% RH であると決定されたが、これは表題塩が潮解性ではなかったことを示した。

30

【0539】

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、68.2% であると決定された。これは理論値である 67.3% と良好に一致している。水中での表題塩の溶解度は、UPLC によって 61 mg/mL であると決定した (最終 pH は 6 であつた)。

【0540】

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 (TGA および DSC) を、図 2 に示す。表題塩の DMS 分析を、図 3 に示す。

40

【0541】

(実施例 2)

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

【0542】

オルトリン酸 (85%) (0.5 ~ 1 モル当量) を、(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピン遊離塩基の酢酸イソプロピルまたはアセトニトリル溶液に激しく撹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。全ての実験において直ちに沈殿が観察された。最初にアモルファスである材

50

料を、アセトン中でスラリー化した。最初に結晶性である材料を、*n*-プロパノール中で3日間スラリー化/熟成化した。

【0543】

表題塩は、化学量論の決定に基づいて1:1の塩であった。DSCによる融解開始は、約208であった。*n*-プロパノールスラリー前の結晶性試料についてのTGAの結果は、無水塩と一致する。これは非吸湿性であり、DMS分析の間に25にて90%まで(90%を含む)のRH保持で0.14%重量を捕らえた。表題塩は、非潮解性であった。過剰な固体を有する飽和水溶液の水分活性測定によるDRHは、25で100%RHであった。

【0544】

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64.9%であり、理論量である66.6%より僅かに低い、理論量と良好に一致していた。表題塩の溶解度は、29.4mg/mLであった(最終pHは4.6であった)。

10

【0545】

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(TGAおよびDSC)を、図5に示す。表題塩のDMS分析を、図6に示す。

【0546】

(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-ベンゾアゼピンクエン酸塩半水和物の形態I(化合物1のクエン酸塩半水和物の形態I)の調製。

20

【0547】

熱いMeOH中の1モル当量のクエン酸を、(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。沈殿が自発的に起こった。ヘミクエン酸塩を調製する試みによって、油性生成物がもたらされた。

【0548】

表題塩についてのTGAデータは、これが溶媒和したことを示した。質量減少は、半水和物ときっちり適合する(観測値2.6%、理論値2.3%)。脱水の開始は、10/分の走査速度の場合ほぼ80である。

30

【0549】

表題塩は、40および約1%RHでの1時間の乾燥ステップの間に、ほんの少量のその水和水を失った。これは吸湿性ではなく、25にて90%まで(90%を含む)のRH保持でほんの0.50%だけを捕らえており、また潮解性ではなかった。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100%RHであると決定された。

【0550】

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、53.2%であった。これは、1:1のクエン酸塩半水和物塩についての理論量である49.3%より僅かに高いが、理論量と一応一致している。水溶性は、3.75のpHで33.9mg/mLの塩であることが決定された。

40

【0551】

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。

【0552】

(実施例4)

(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シュウ酸塩の形態I(化合物1のヘミシュウ酸塩の形態I)の調製。

【0553】

1モル当量のシュウ酸を、固体として、またはMeOH溶液(約2.5M)として、(

50

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。いずれの場合にも、同じ結晶形が生成された。

【0554】

表題塩は無水であり、約 212 の融解開始温度を示し、TGA による重量減少が融解開始の直前に始まった。表題塩は、25 で非吸湿性および非潮解性であると決定された。過剰な固体を有する飽和水性試料の水分活性測定によって決定された DRH は、25 で 100% RH (非潮解性) であった。

【0555】

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、74.9% であった。固体をシクロヘキサン中でスラリー化し、次いで 2 度目に分析した。第二の試料中の化合物 1 の量は、82.5% であった。化合物 1 のヘミシュウ酸塩についての理論値は、81.2% である。

10

【0556】

水中での表題塩の溶解度は、UPLC によって 23.3 mg/mL であると決定された (最終 pH は 4.6 であった)。

【0557】

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。

20

【0558】

(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 - ベンゾアゼピニコハク酸塩の形態 I (化合物 1 のコハク酸塩の形態 I) の調製。

【0559】

熱い EtOH 中のコハク酸 (0.5 ~ 1 当量) を、(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンの酢酸イソプロピル溶液に加えることによって、表題塩を調製した。一晚攪拌した後、固体を吸引濾過によって回収し、酢酸イソプロピル中で洗浄した。

【0560】

表題塩は、DSC により 179.1 の融解開始を示した。TGA は残留溶媒を示さなかったが、融解開始の前に塩またはその構成成分の明らかな減少を示した。

30

【0561】

表題塩は、DMS 分析によって非吸湿性であると見出され、25 にて 90% まで (90% を含む) の RH 保持で 0.07% 重量を捕らえた。これは非潮解性であった。DRH は、過剰な固体を有する飽和水溶液の水分活性の決定によって、25 で 100.0% RH であると測定された。

【0562】

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、65 ~ 69% であった。これは、1:1 の塩についての理論値である 62.4% より僅かに高いが、ヘミコハク酸塩についての理論値である 76.8% より非常に低い。表題塩の水溶解度は、27.9 mg/mL であった (最終 pH は 4.7 であった)。

40

【0563】

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 14 に示す。表題塩の DMS 分析を、図 15 に示す。

【0564】

(実施例 6)

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピノキシグルタル酸塩の形態 I (化合物 1 のオキシグルタル酸塩の形態 I) の調製。

【0565】

1 当量の - オキシ - グルタル酸を、(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2 , 3 , 4 ,

50

5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンの酢酸エチル溶液に 60 で加えることによって、表題塩を調製した。酢酸エチル中の - オキシ - グルタル酸を、60 で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、一晚攪拌した。このように得られた固体を、濾過によって回収し、換気フード中で一晚空気乾燥させた。

【0566】

公知の量の化合物 1 のオキシグルタル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、59.7% であると決定された。これは、無水化合物 1 のオキシグルタル酸塩における化合物 1 の理論的な百分率 (57.3%) より僅かに高いが、理論値と良好に一致している。

【0567】

表題塩の水溶解度は、UPLC によって > 65.1 mg/mL であると決定された (最終 pH は 3.19 であった)。

【0568】

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。

【0569】

(実施例 7)

(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピノキシグルタル酸塩溶媒和物の形態 I (化合物 1 のオキシグルタル酸塩溶媒和物の形態 I) の調製。

【0570】

モル当量の - オキシ - グルタル酸を、(R) - 8 - クロロ - 1 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 3 - ベンゾアゼピンのアセトニトリル溶液に 60 で加えることによって、表題塩を調製した。60 でアセトニトリル中の - オキシ - グルタル酸を、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、一晚攪拌した。このように得られた固体を濾過によって回収し、換気フード中で一晚空気乾燥させた。

【0571】

公知の量の化合物 1 のオキシグルタル酸塩溶媒和物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、60.1% であると決定された。これは、化合物 1 のオキシグルタル酸塩の溶媒和物における化合物 1 の理論的な百分率 (54.%) より僅かに高い。

【0572】

化合物 1 のオキシグルタル酸塩溶媒和物の水溶解度は、UPLC によって > 68.9 mg/mL であると決定された (最終 pH は 3.21 であった)。

【0573】

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。

【0574】

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

10

20

30

40

【図 1】

化合物1のヘミエジル酸塩の形態IのPXRD

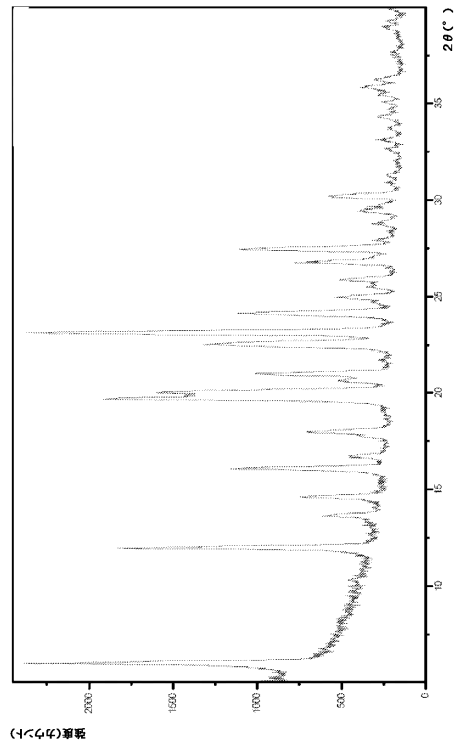


Figure 1

【図 2】

化合物1のヘミエジル酸塩の形態IのDSCおよびTGA

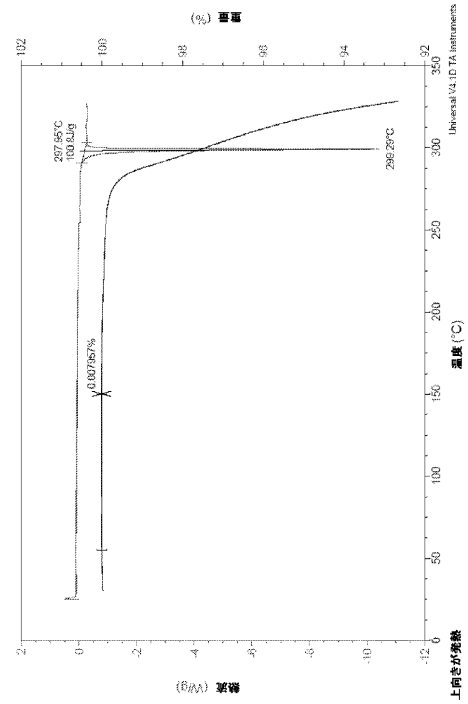


Figure 2

【図 3】

化合物1のヘミエジル酸塩の形態IのDMS

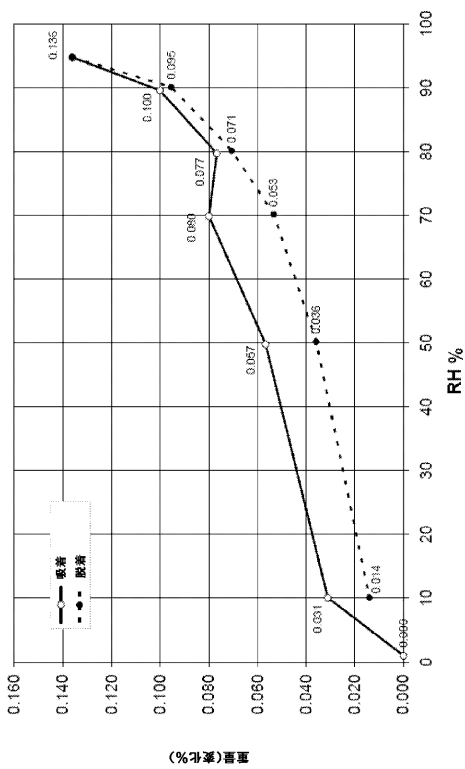


Figure 3

【図 4】

化合物1のリン酸塩の形態IのPXRD

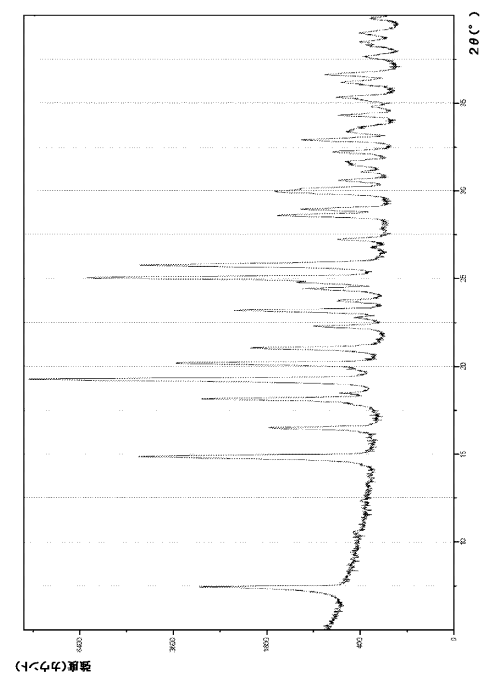
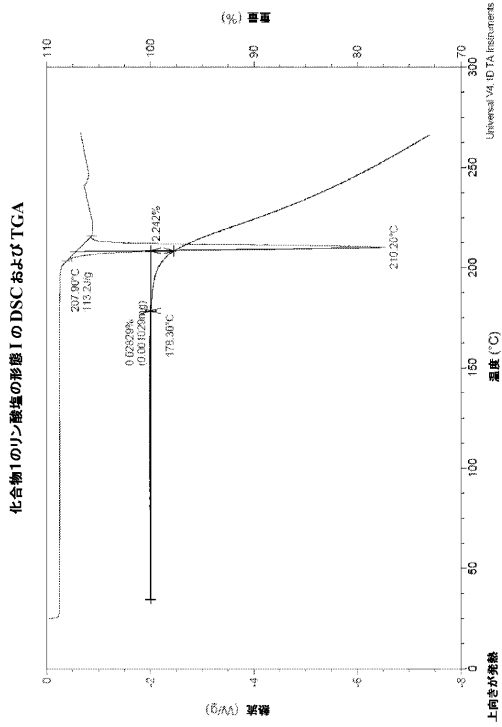
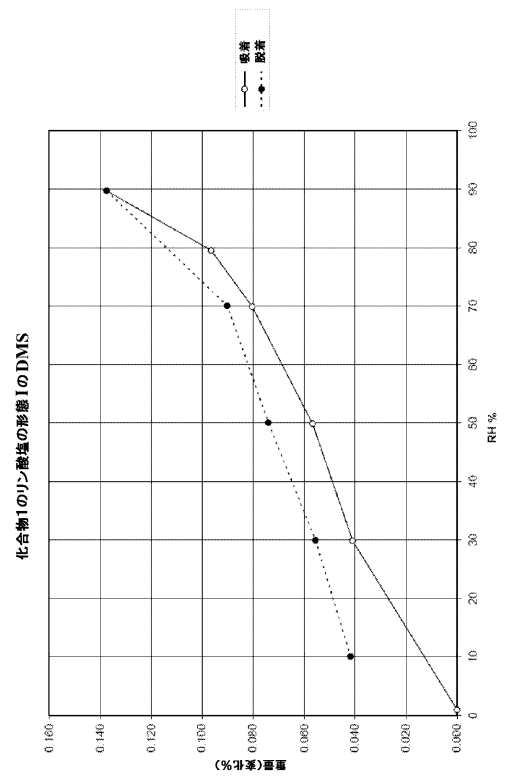


Figure 4

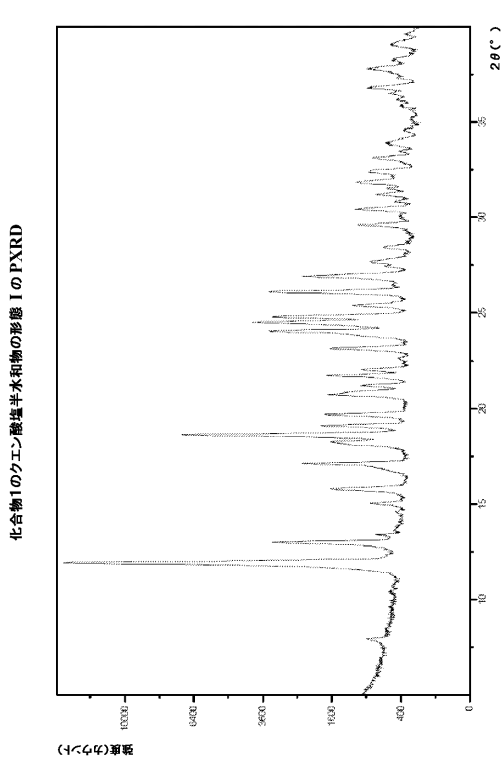
【図 5】



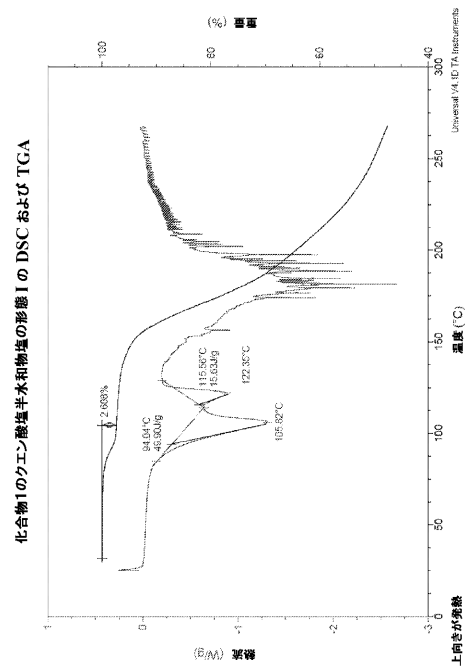
【図 6】



【図 7】



【図 8】



【図 9】

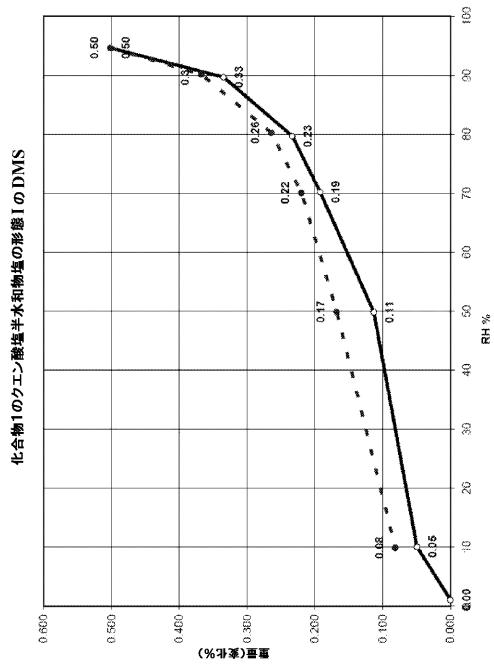


Figure 9

【図 10】

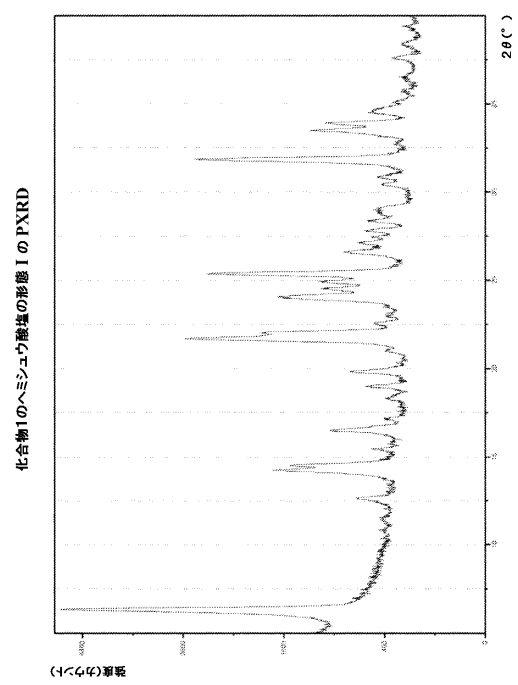


Figure 10

【図 11】

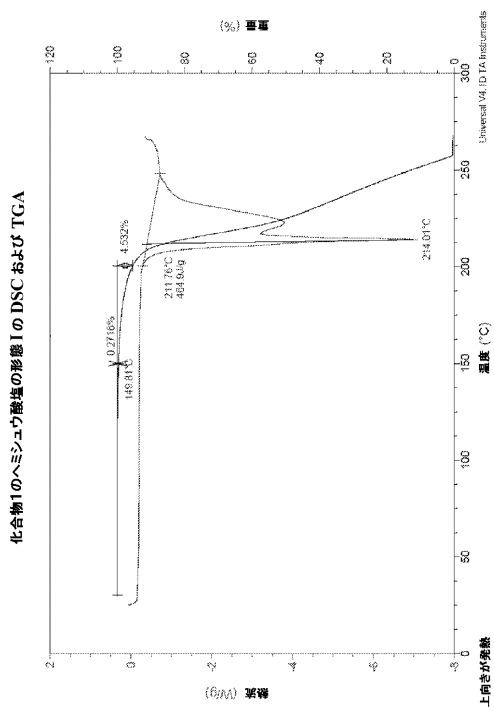


Figure 11

【図 12】

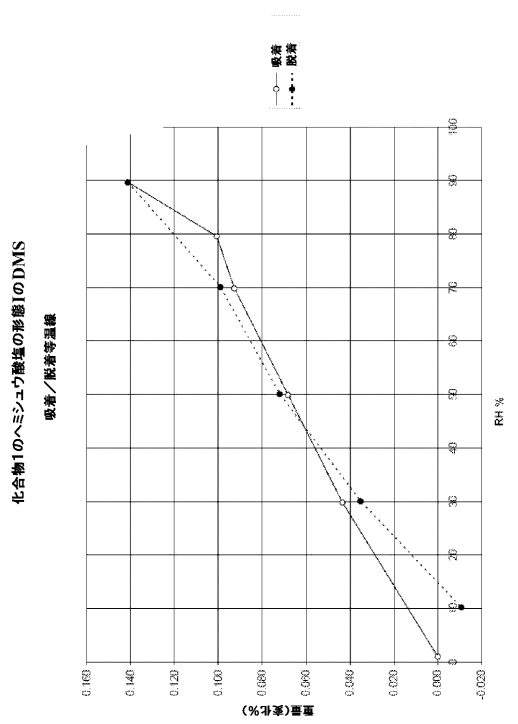


Figure 12

【図 13】

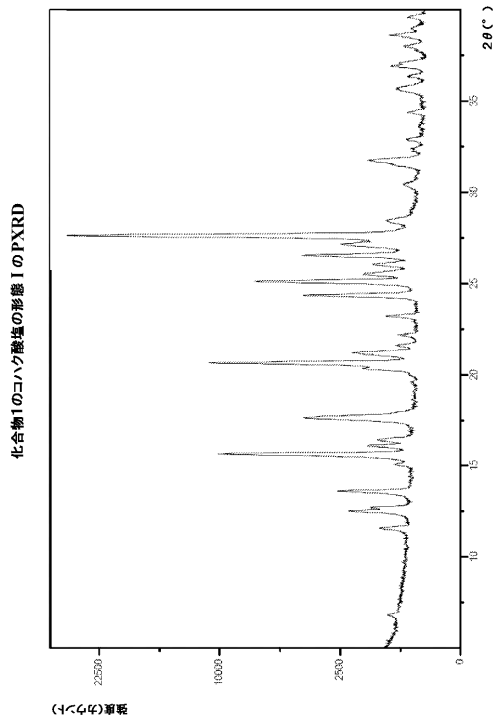


Figure 13

【図 14】

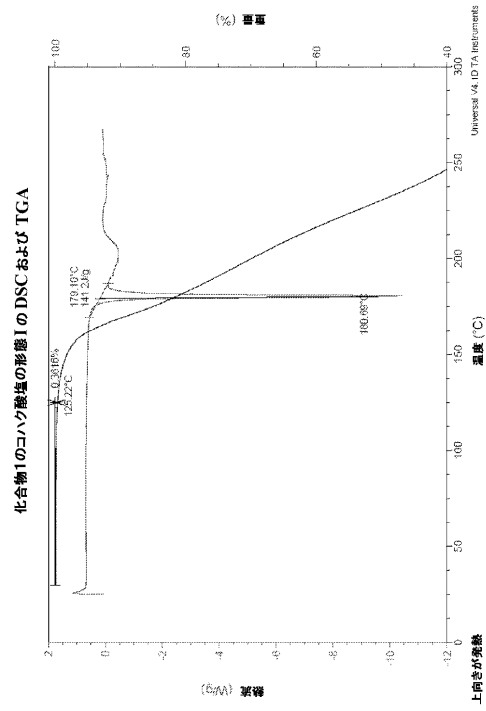


Figure 14

【図 15】

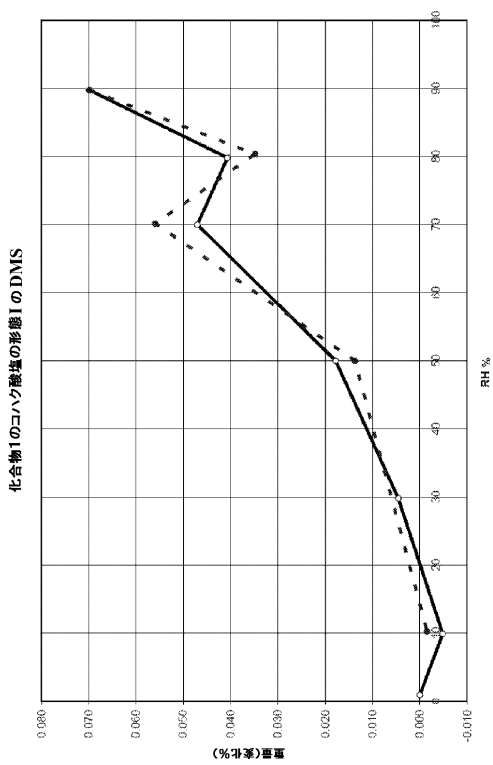


Figure 15

【図 16】

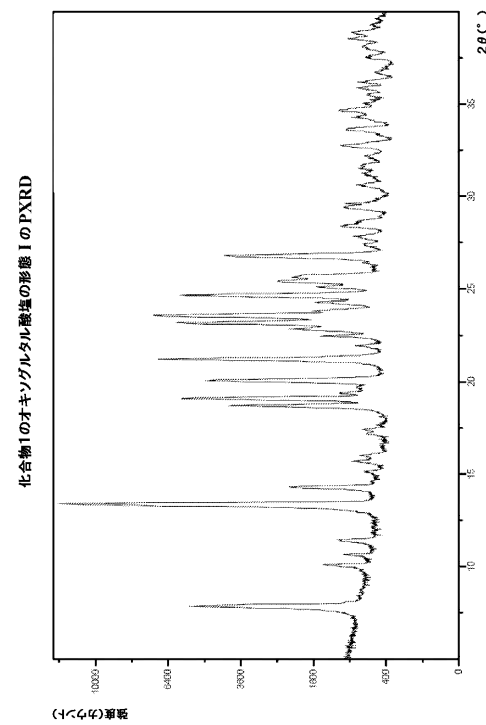


Figure 16

【図 17】

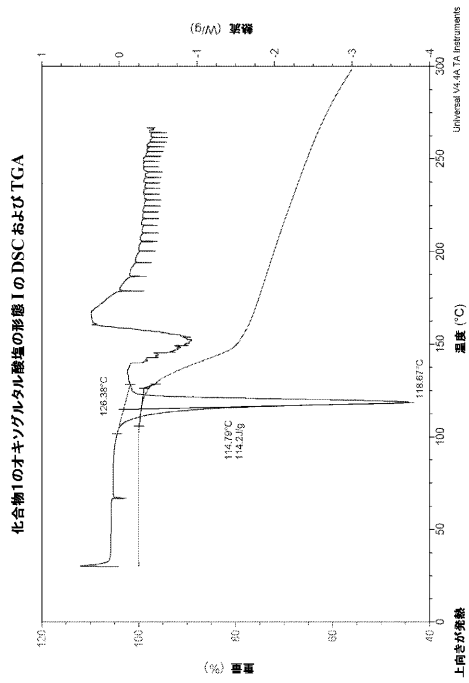


Figure 17

【図 18】

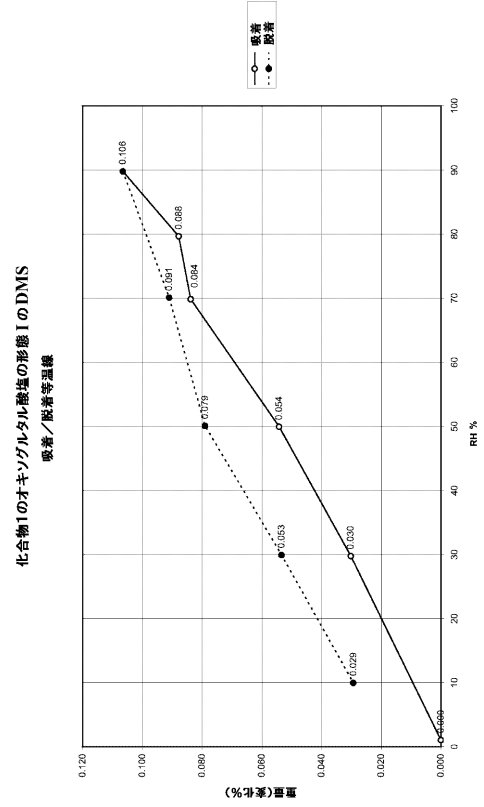


Figure 18

【図 19】

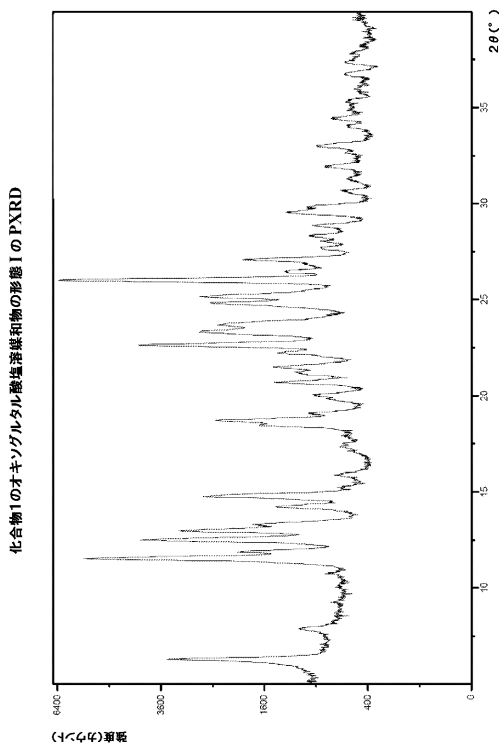


Figure 19

【図 20】

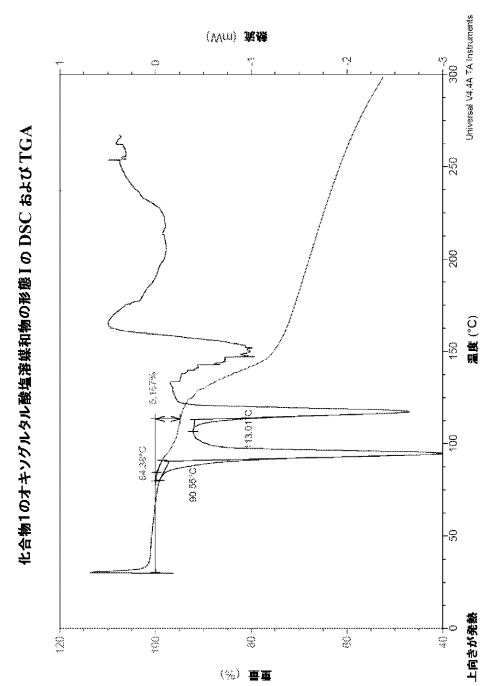


Figure 20

【図 21】

化合物1のオキソグルタル酸塩溶液結晶の形態IのDMS

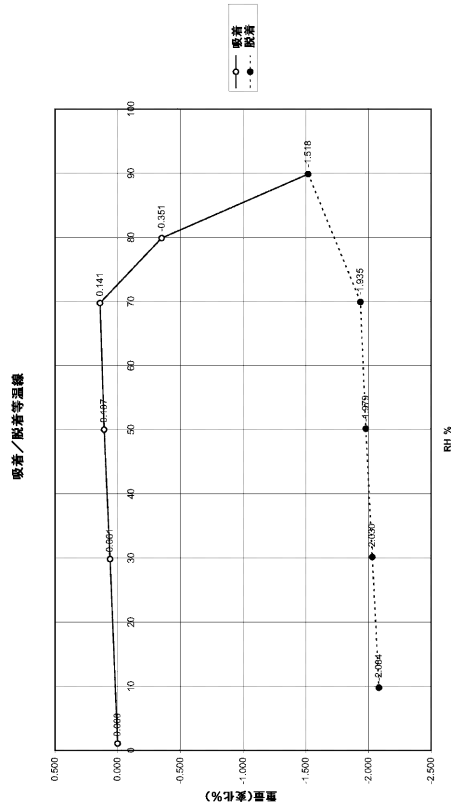


Figure 21

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/049960

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D223/16 A61K31/133 A61P3/04
ADD.

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 A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/069363 A2 (ARENA PHARM INC [US]; AGARWAL RAJESH KUMAR [US]; BETTS III WILLIAM L []) 29 June 2006 (2006-06-29) cited in the application *Form III*claims; examples; table 1 -----	1-50
Y	WO 2006/071740 A2 (ARENA PHARM INC [US]; BEHAN DOMINIC P [US]; SMITH BRIAN M [US]; BJENNI) 6 July 2006 (2006-07-06) cited in the application page 20; claims; example 26; table 2 ----- -/-	1-50

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 March 2012

Date of mailing of the international search report

13/03/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Härtinger, Stefan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/US2011/049960

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 fee, 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 SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/049960

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>BERGE S M ET AL: "PHARMACEUTICAL SALTS", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, WASHINGTON, US, vol. 66, no. 1, 1 January 1977 (1977-01-01), pages 1-19, XP002552191, ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/JPS.2600660104 cited in the application page 1 - page 10; table 1 -----</p>	1-50
A	<p>MORISSETTE SHERRY L ET AL: "HIGH-THROUGHPUT CRYSTALLIZATION: POLYMORPHS, SALTS, CO-CRYSTALS AND SOLCATES OF PHARMACEUTICAL SOLIDS", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL, vol. 56, no. 3, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 275-300, XP009072233, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2003.10.020 page 285, right-hand column, last paragraph - page 287 -----</p>	1-50

International Application No. PCT/ US2011/ 049960

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(completely); 1, 23, 24, 27-50(partially)

compound 1 hemi-edisylate

2. claims: 5-7(completely); 1, 23, 24, 27-50(partially)

compound 1 phosphate

3. claims: 8-10(completely); 1, 23, 24, 27-50(partially)

compound 1 citrate

4. claims: 11-13(completely); 1, 23, 24, 27-50(partially)

compound 1 hemi-oxalate

5. claims: 14-16(completely); 1, 23, 24, 27-50(partially)

compound 1 succinate

6. claims: 17-22(completely); 1, 23, 24, 27-50(partially)

compound 1 oxoglutarate

7. claims: 25, 26

non-hygroscopic dosage form comprising any non-hygroscopic salt of the compound 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/049960

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006069363 A2	29-06-2006	AT 442359 T	15-09-2009
		AU 2005318959 A1	29-06-2006
		BR P10519726 A2	10-03-2009
		CA 2589988 A1	29-06-2006
		CN 101084193 A	05-12-2007
		CN 102321023 A	18-01-2012
		CU 20070138 A7	22-01-2010
		DK 1838677 T3	11-01-2010
		EA 200701358 A1	28-12-2007
		EP 1838677 A2	03-10-2007
		EP 2149562 A1	03-02-2010
		EP 2327698 A1	01-06-2011
		ES 2332009 T3	22-01-2010
		HK 1102812 A1	31-12-2009
		HR 20090640 T1	31-01-2010
		JP 2008524262 A	10-07-2008
		KR 20070098870 A	05-10-2007
		MA 29147 B1	02-01-2008
		NI 200700160 A	21-04-2008
		NZ 555981 A	28-01-2011
		PT 1838677 E	16-11-2009
		SI 1838677 T1	29-01-2010
		US 2010004223 A1	07-01-2010
		WO 2006069363 A2	29-06-2006
		ZA 200705123 A	30-12-2009
WO 2006071740 A2	06-07-2006	AT 442135 T	15-09-2009
		AU 2005322183 A1	06-07-2006
		BR P10515862 A2	11-10-2011
		CA 2588941 A1	06-07-2006
		CN 101123955 A	13-02-2008
		DK 1833473 T3	11-01-2010
		EA 200701357 A1	28-12-2007
		EA 201100129 A1	31-10-2011
		EP 1833473 A2	19-09-2007
		EP 2111859 A1	28-10-2009
		EP 2322162 A1	18-05-2011
		ES 2331656 T3	12-01-2010
		HK 1102766 A1	13-11-2009
		HR 20090641 T1	31-01-2010
		JP 2008525480 A	17-07-2008
		KR 20070091030 A	06-09-2007
		NZ 555482 A	28-01-2011
		PT 1833473 E	17-12-2009
		SG 158168 A1	29-01-2010
		SI 1833473 T1	29-01-2010
		US 2009197868 A1	06-08-2009
		WO 2006071740 A2	06-07-2006
		ZA 200705165 A	28-01-2009

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 P 3/04 (2006.01)		A 6 1 P 3/04		

(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, T M), 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, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, I D, 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, RU, 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 シャン, ユン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0 , サンディエゴ, ハニー リッジ 1 1 4 2 9

(72)発明者 シフリナ, アナ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 1 , サンディエゴ, ミロ サークル 1 1 9 5 7

(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 9 2 1 2 8 , サンディエゴ, カーメル リッジ ロード
1 4 7 1 0

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 ZA702 ZC352

4C086 AA01 AA02 AA03 BC32 MA01 MA02 MA04 NA13 ZA70 ZC35

4C206 AA01 AA02 FA08 FA09 HA31 MA02 MA04 NA05 ZA70 ZC35