

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-511481

(P2009-511481A)

(43) 公表日 平成21年3月19日(2009.3.19)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|--------------------------------------|----------------------|-------------|
| C07D 401/12 (2006.01) | C O 7 D 401/12 C S P | 4 C O 5 5 |
| A 6 1 K 31/4439 (2006.01) | A 6 1 K 31/4439 | 4 C O 6 3 |
| A 6 1 K 9/20 (2006.01) | A 6 1 K 9/20 | 4 C O 7 6 |
| A 6 1 K 9/48 (2006.01) | A 6 1 K 9/48 | 4 C O 8 4 |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | 4 C O 8 6 |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 118 頁) 最終頁に続く | | |

(21) 出願番号 特願2008-534658 (P2008-534658)
 (86) (22) 出願日 平成18年10月4日 (2006. 10. 4)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年6月6日 (2008. 6. 6)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/038819
 (87) 国際公開番号 W02007/041630
 (87) 国際公開日 平成19年4月12日 (2007. 4. 12)
 (31) 優先権主張番号 60/724, 160
 (32) 優先日 平成17年10月6日 (2005. 10. 6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/741, 316
 (32) 優先日 平成17年12月1日 (2005. 12. 1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

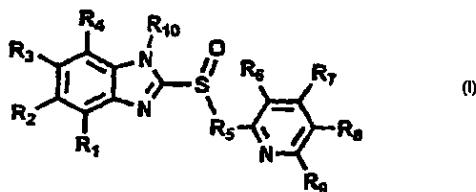
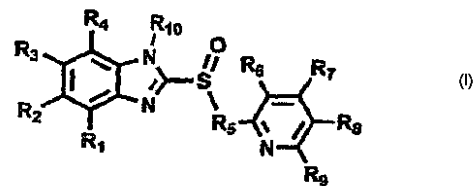
(71) 出願人 508105728
 オースベックス・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
 AUSPEX PHARMACEUTICALS, INC.
 アメリカ合衆国92081-8356カリフォルニア州ビスタ、スウィート・シー、リバティー・ウェイ1261番
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100084146
 弁理士 山崎 宏
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 増強された治療特性を持つ、胃H⁺、K⁺-ATPaseの重水素化阻害剤

(57) 【要約】

十二指腸潰瘍、胸焼け、胃酸の逆流、胃酸分泌および/または乾癬により介在する他の病状の処置および/または管理における、化学式1に示される胃H⁺、K⁺-ATPaseの重水素化阻害材の化学合成および医学的用途が記載される。

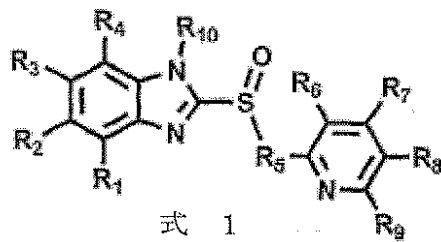


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1

【化 1】



10

[式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 および R_{10} は、各々独立に水素または重水素を表し、 R_2 、 R_3 、 R_6 および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、

R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ 、および $-CD_2-$ から成る群から選択され、

R_7 は、水素、重水素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から選択されるが、

前記式 1 の化合物は、少なくとも 1 つの重水素原子を含むこと、および

前記式 1 の化合物の重水素濃縮は、少なくとも約 1 % とすることを条件とする]

の化合物、またはその単一エナンチオマー、(+) エナンチオマーおよび (-) エナンチオマーの混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

20

【請求項 2】

前記化合物は、前記化合物の (-) エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および前記化合物の (+) エナンチオマーの重量の約 10 % 以下を含有する、請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

前記化合物は、前記化合物の (+) エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および前記化合物の (-) エナンチオマーの重量の約 10 % 以下を含有する、請求項 1 の化合物。

【請求項 4】

前記アルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*s*-[*sec*-]ブチルおよび *tert*-ブチルから成る群から選択される、請求項 1 の化合物。

30

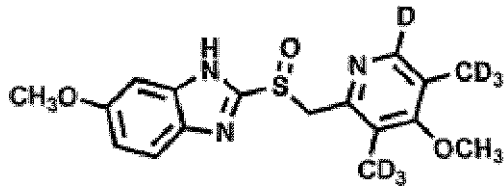
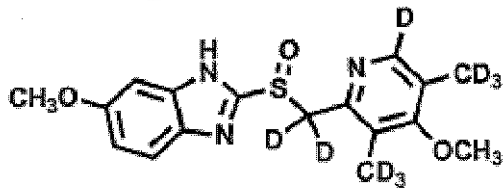
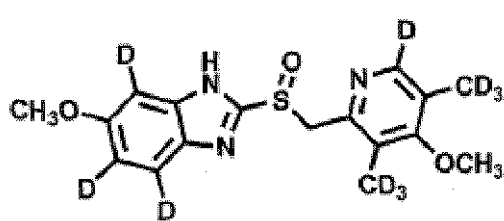
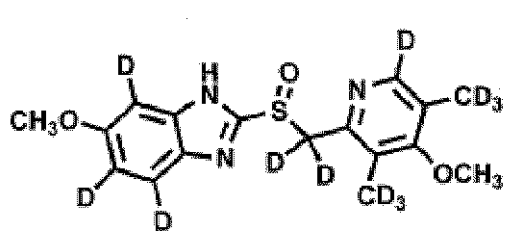
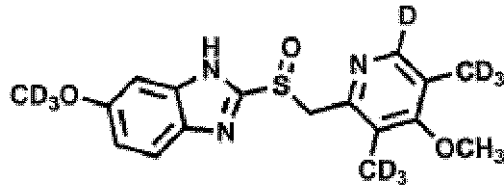
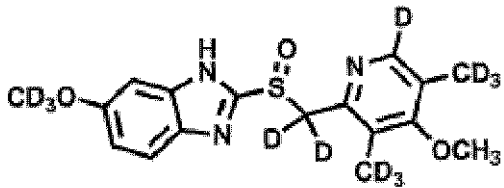
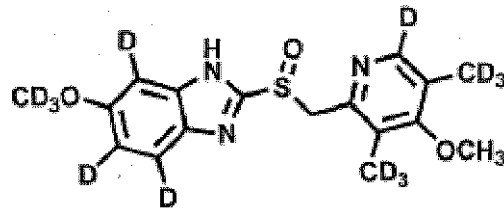
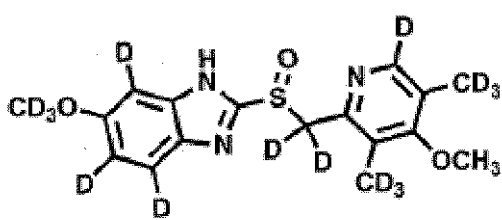
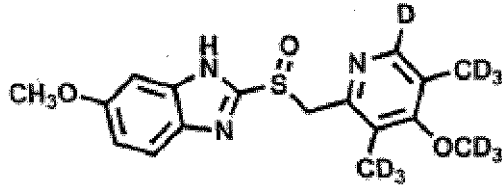
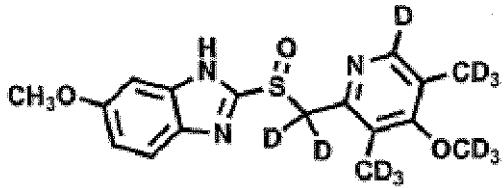
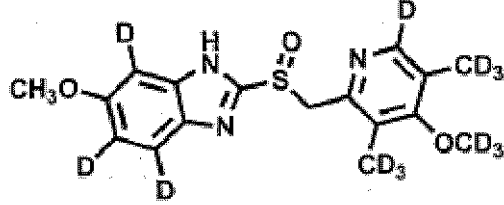
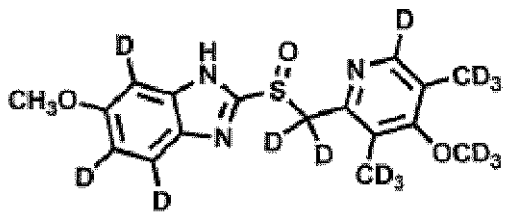
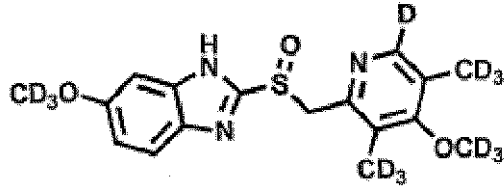
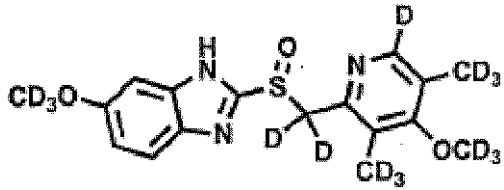
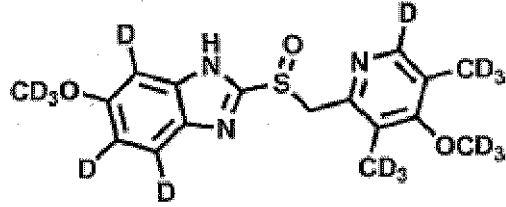
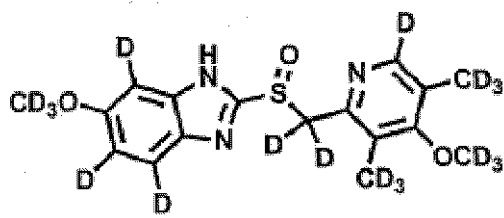
【請求項 5】

前記アルキルオキシは、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、および *tert*-ブトキシから成る群から選択される、請求項 1 の化合物。

【請求項 6】

以下の式

【化 2】



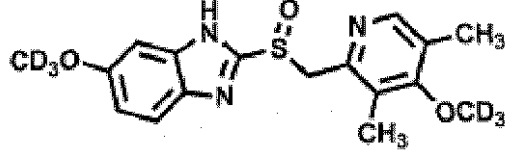
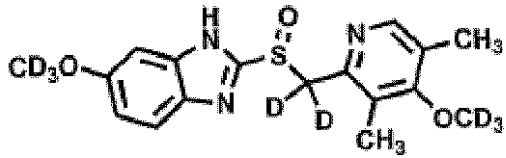
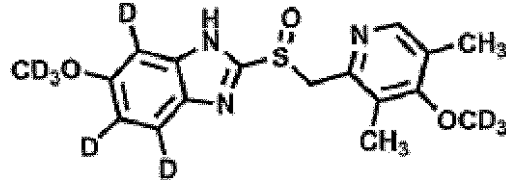
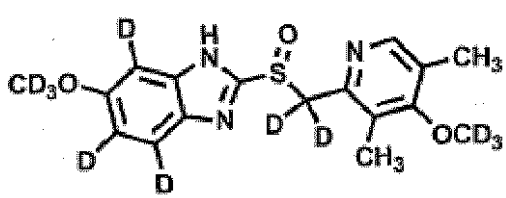
10

20

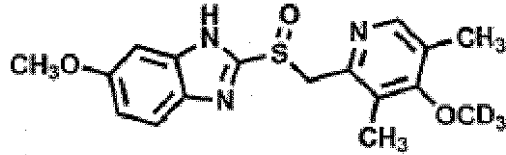
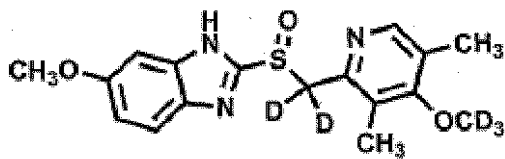
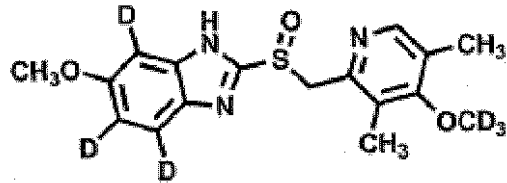
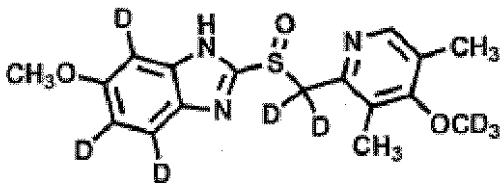
30

40

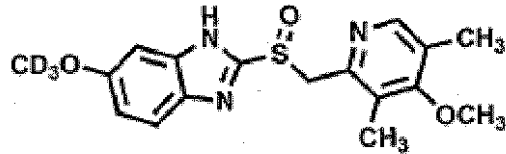
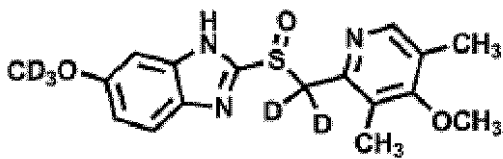
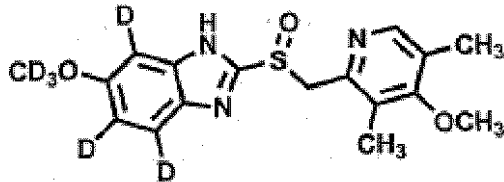
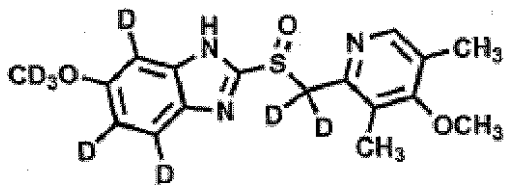
【化 3】



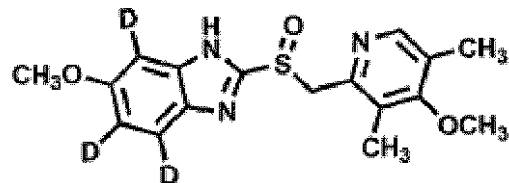
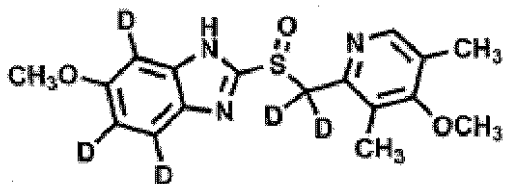
10



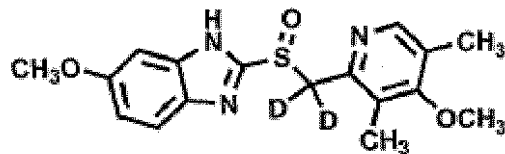
20



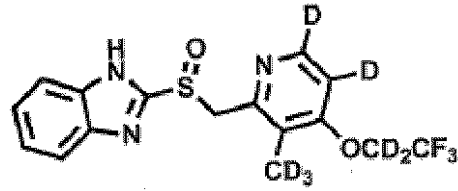
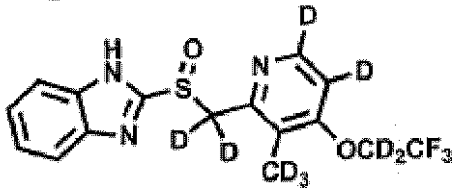
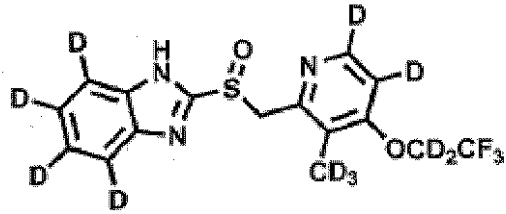
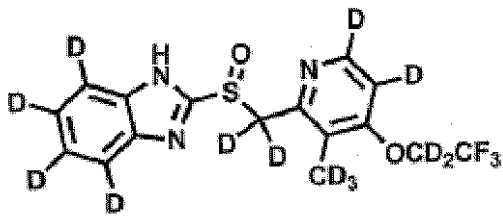
30



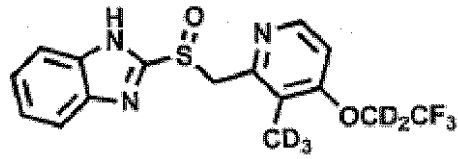
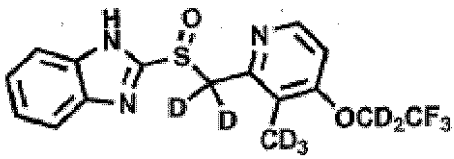
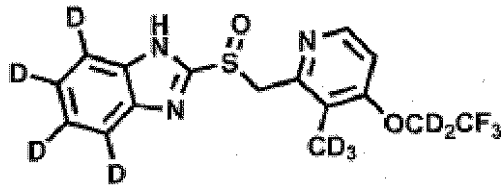
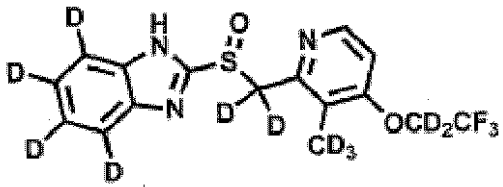
40



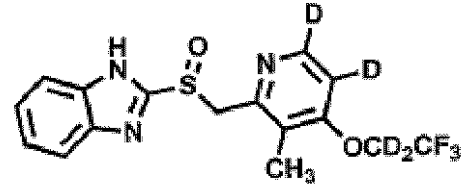
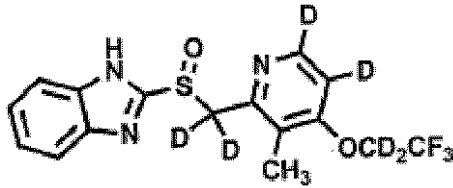
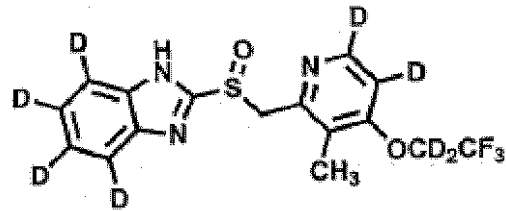
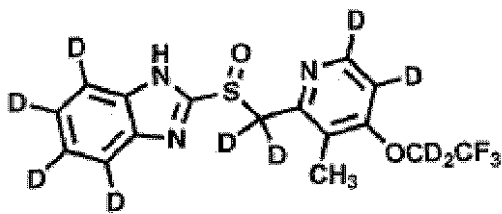
【化 4】



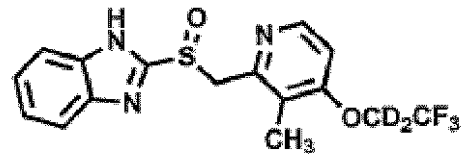
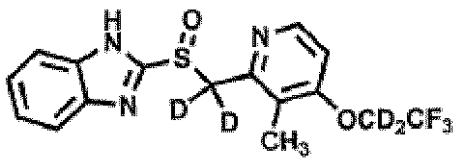
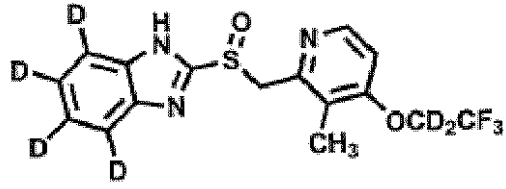
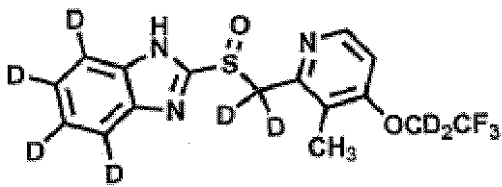
10



20

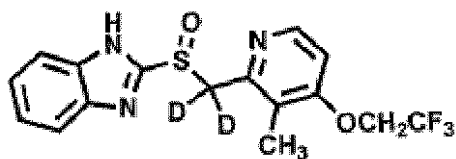
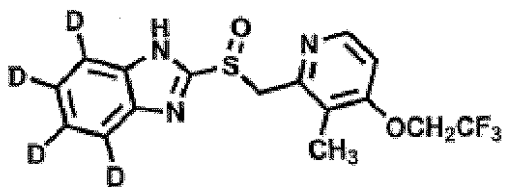
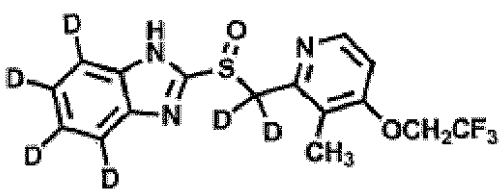
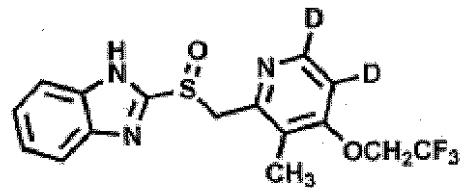
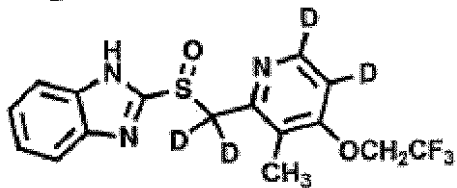
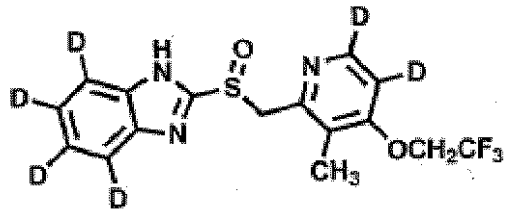
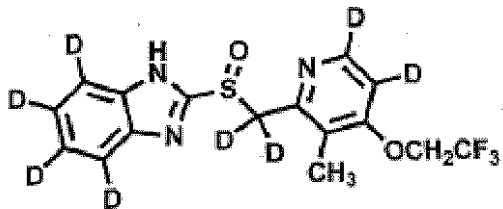
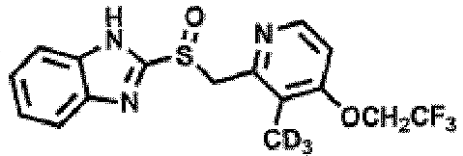
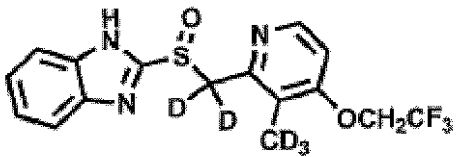
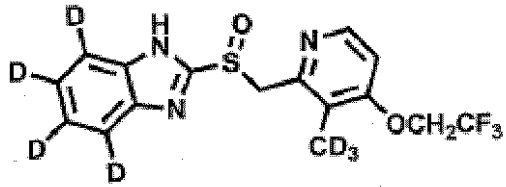
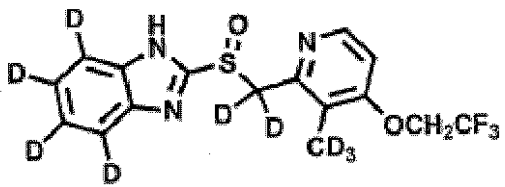
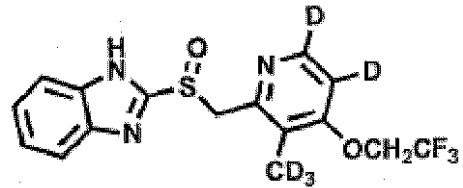
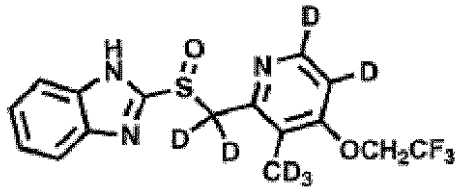
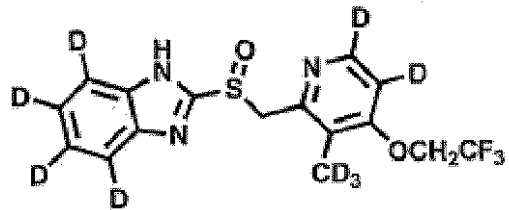
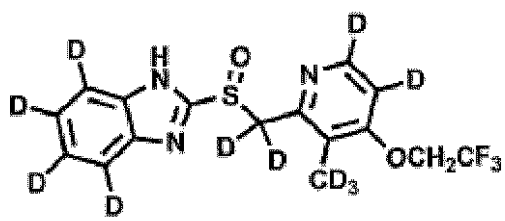


30



40

【化5】



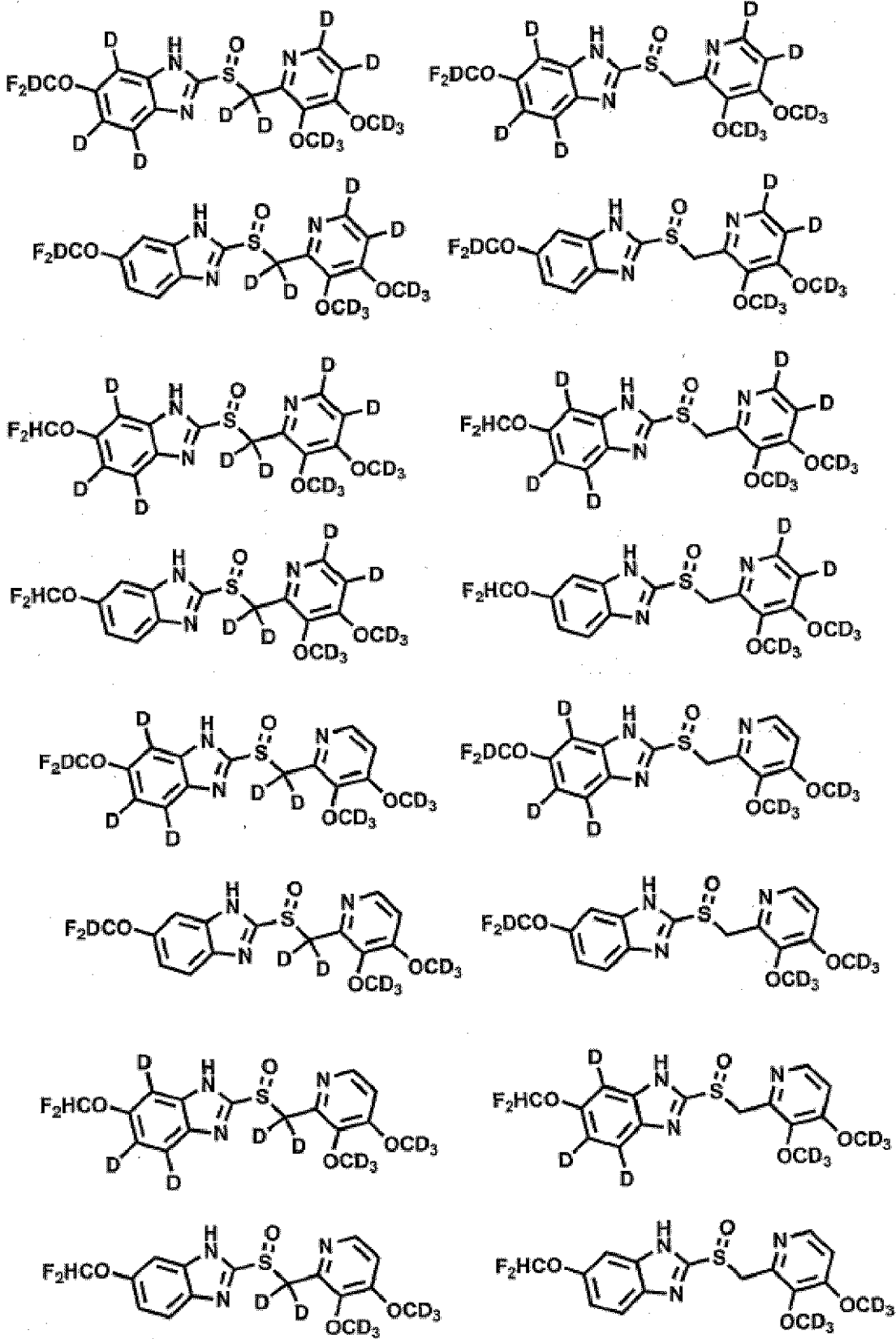
10

20

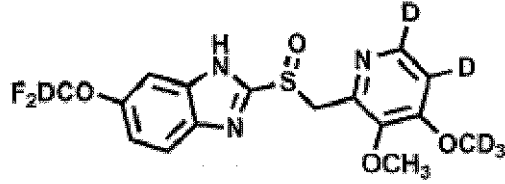
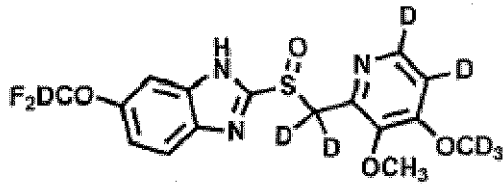
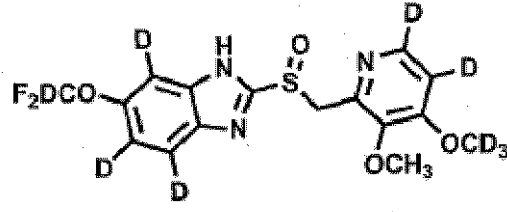
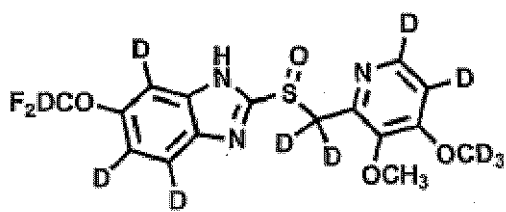
30

40

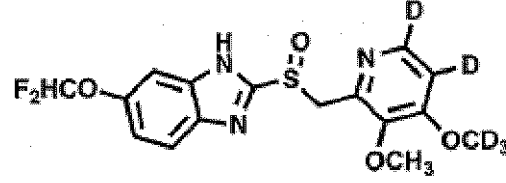
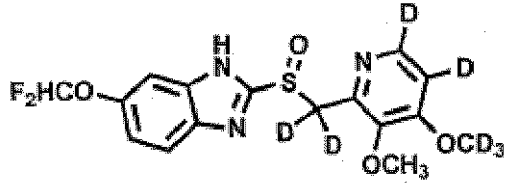
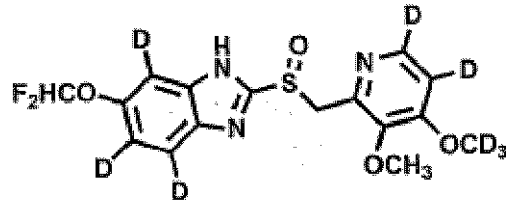
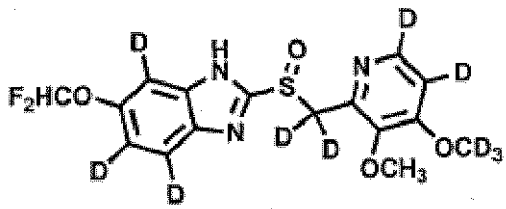
【化6】



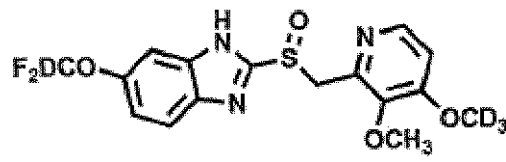
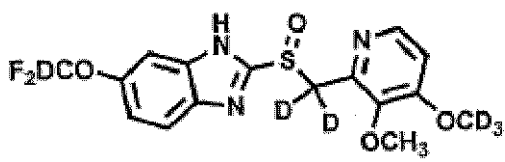
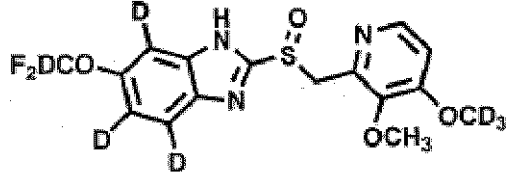
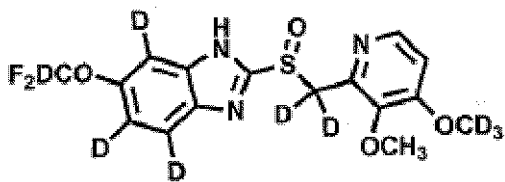
【化 7】



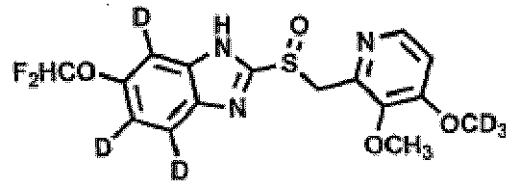
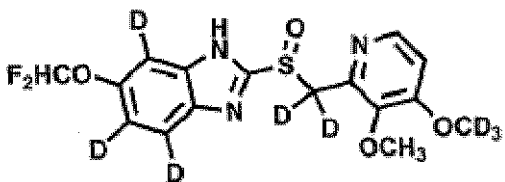
10



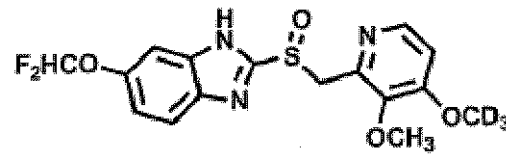
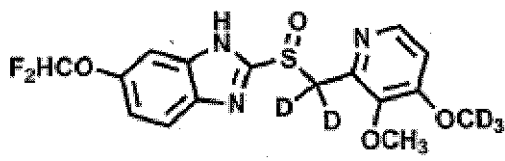
20



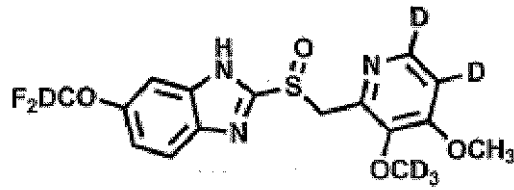
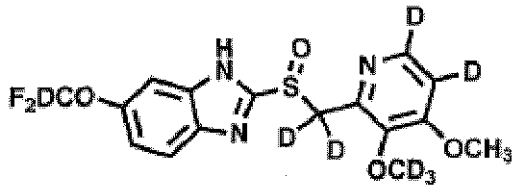
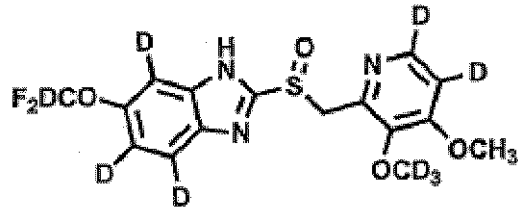
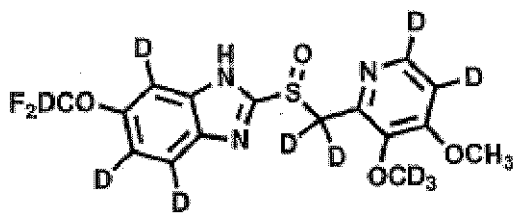
30



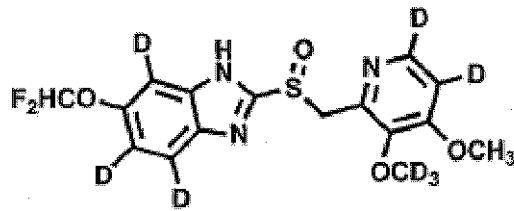
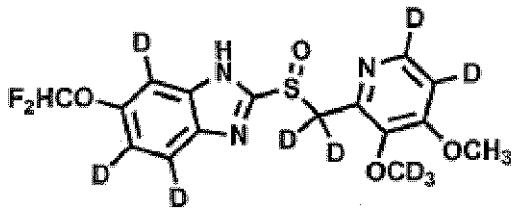
40



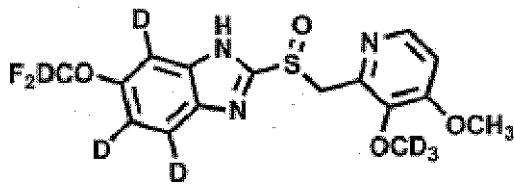
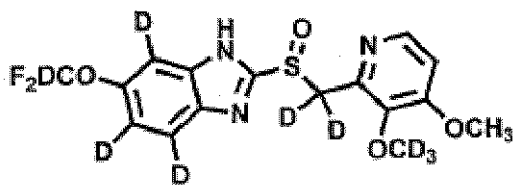
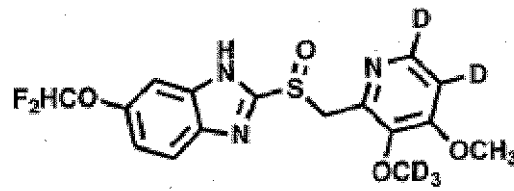
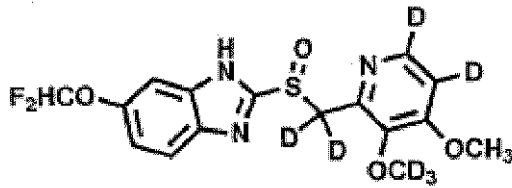
【化 8】



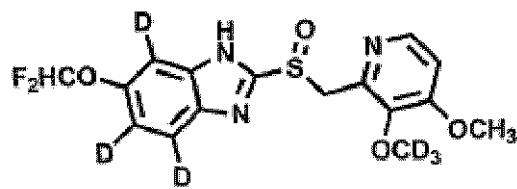
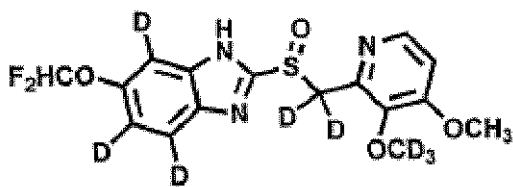
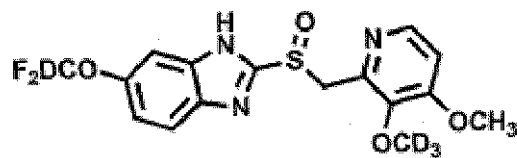
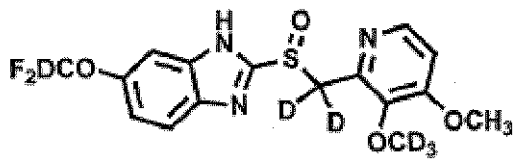
10



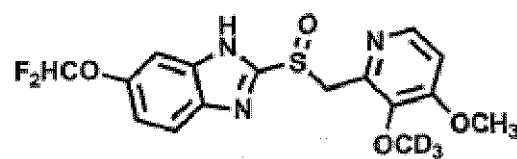
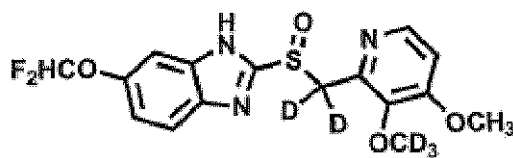
20



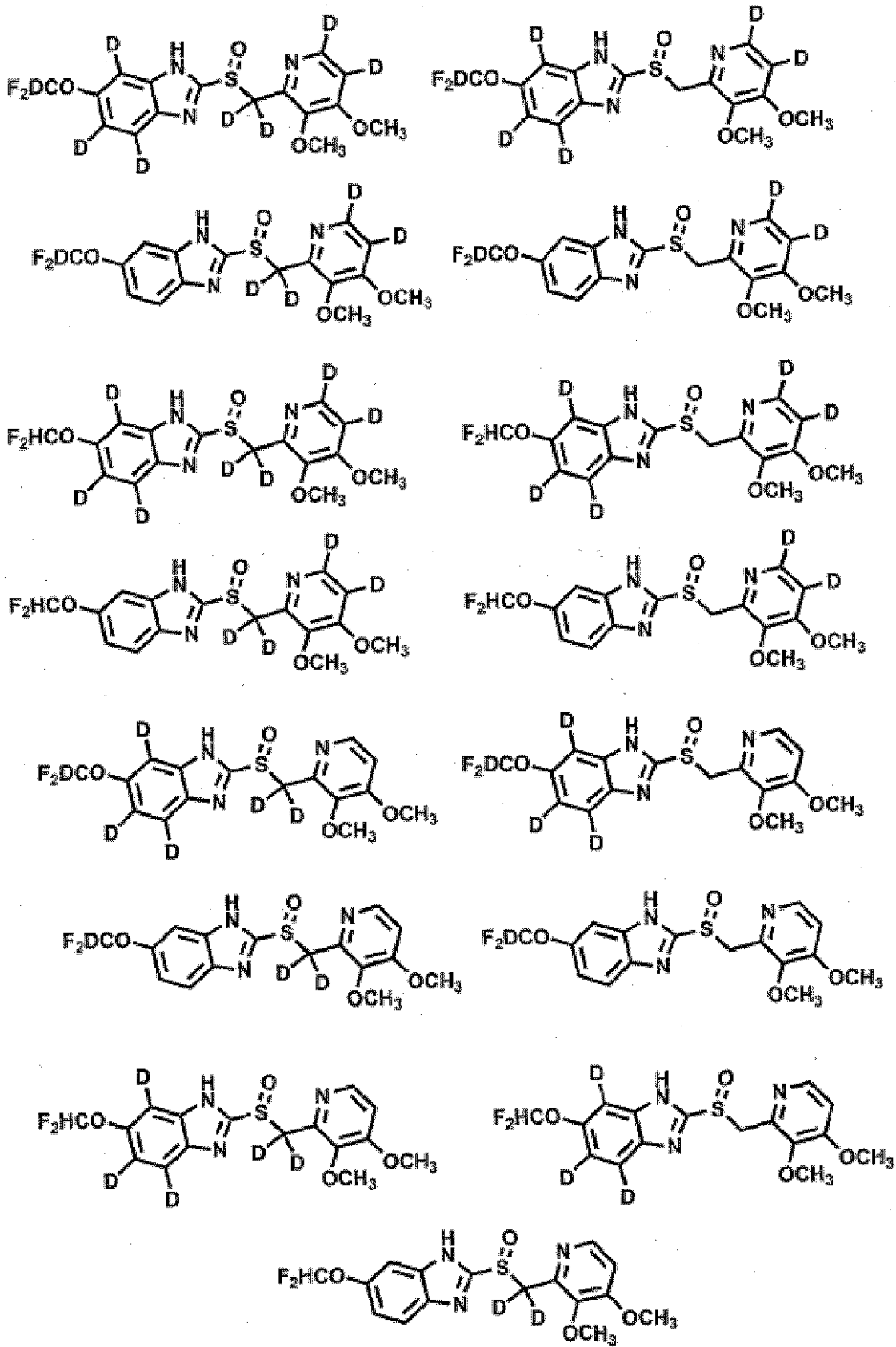
30



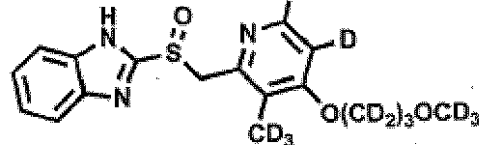
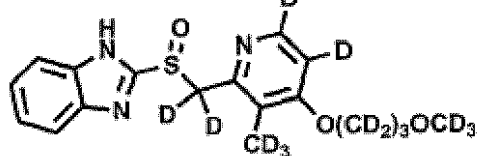
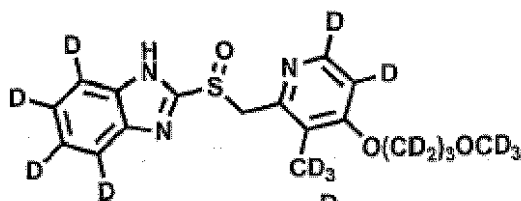
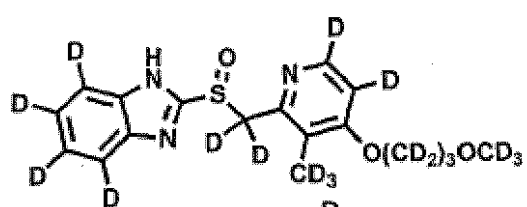
40



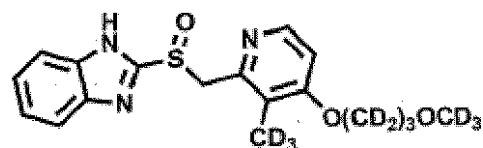
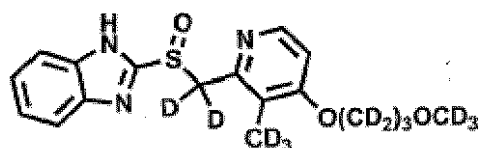
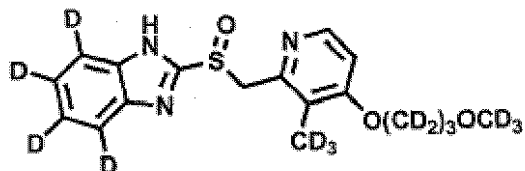
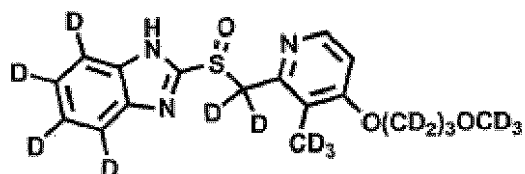
【化 9】



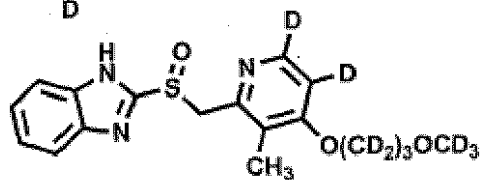
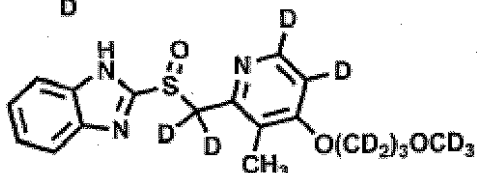
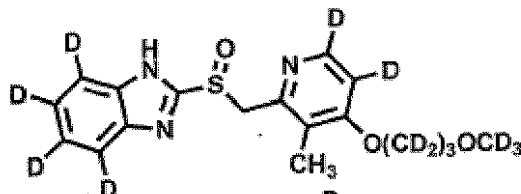
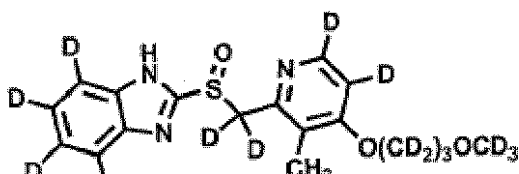
【化 10】



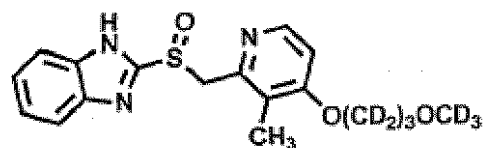
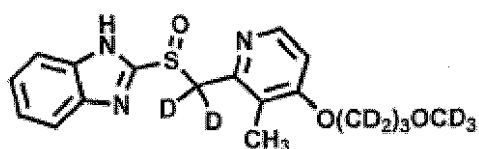
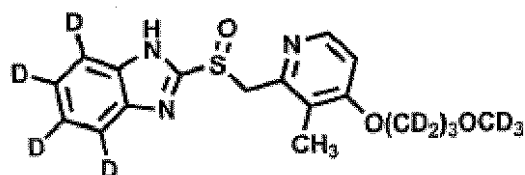
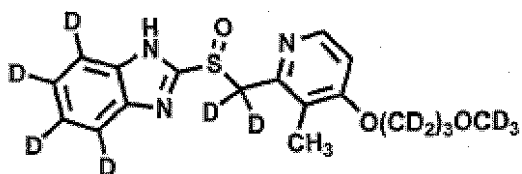
10



20

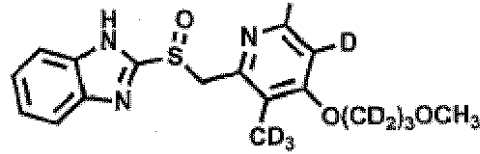
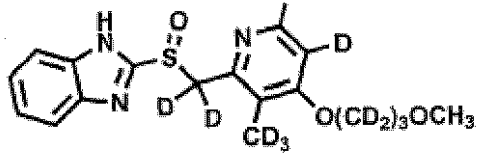
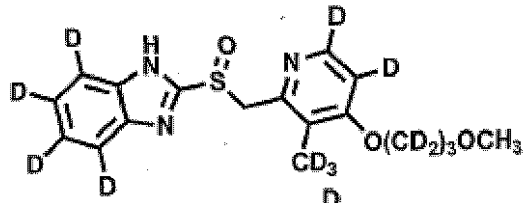
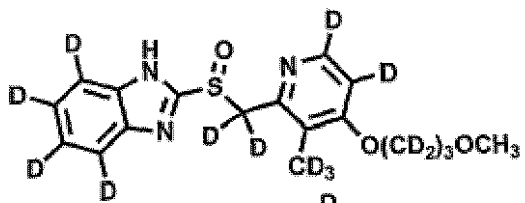


30

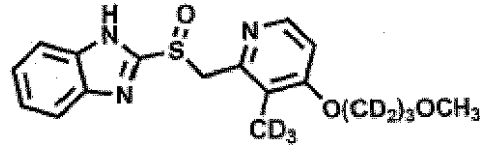
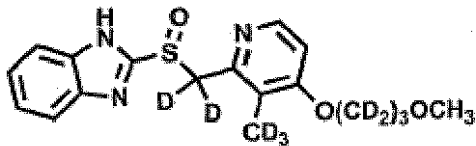
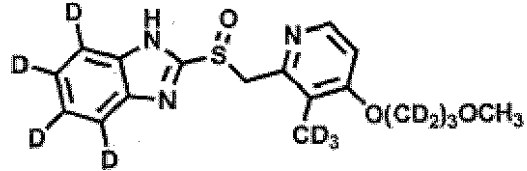
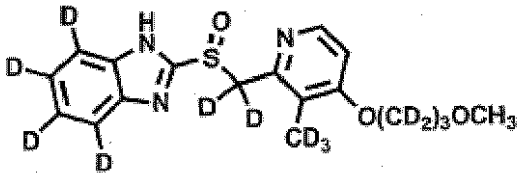


40

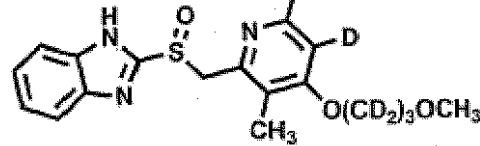
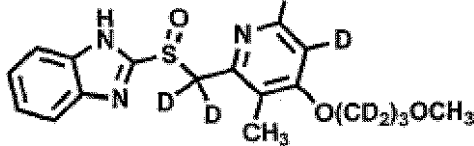
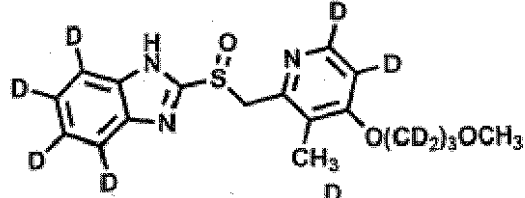
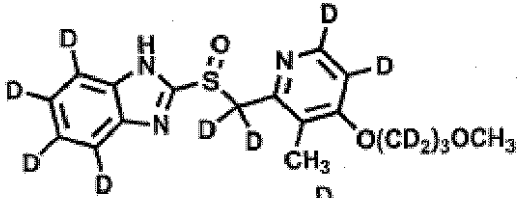
【化 1 1】



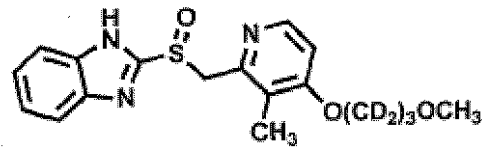
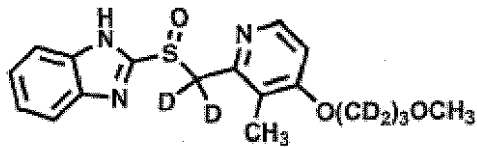
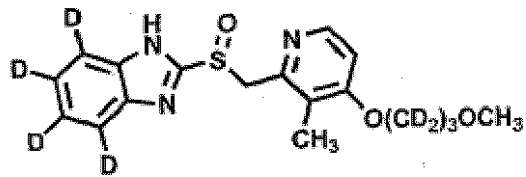
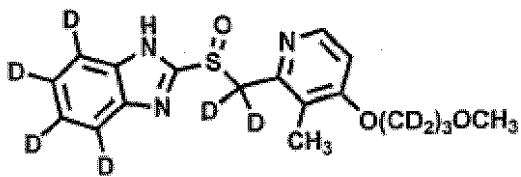
10



20

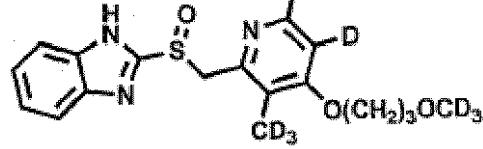
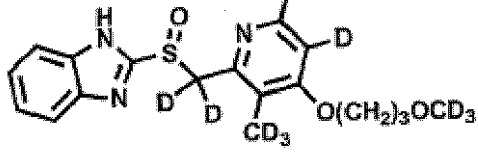
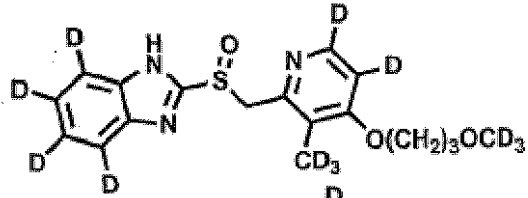
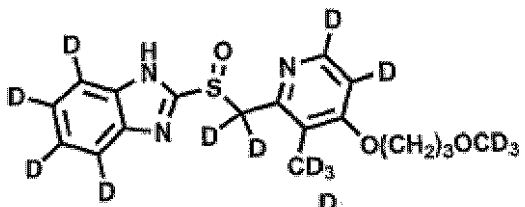


30

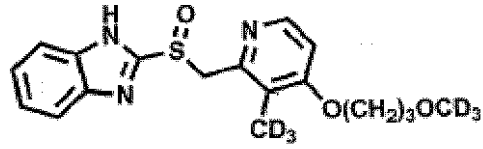
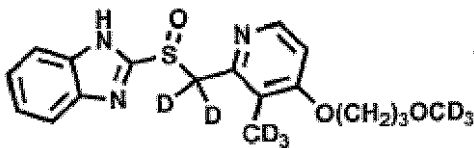
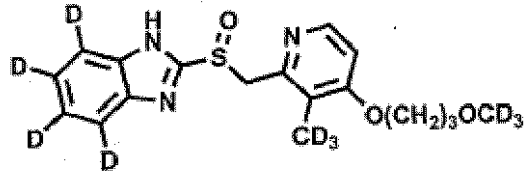
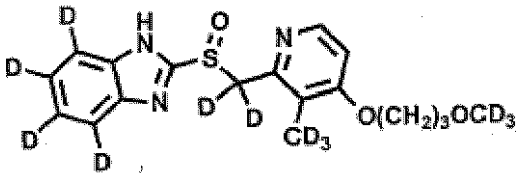


40

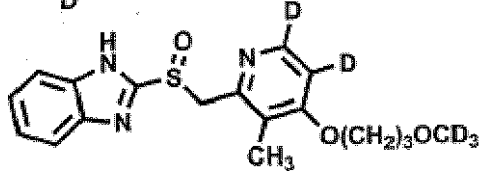
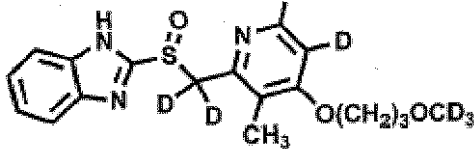
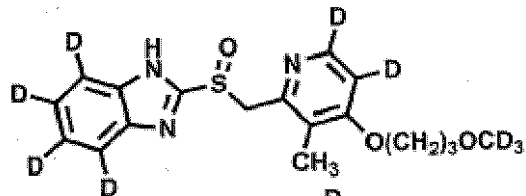
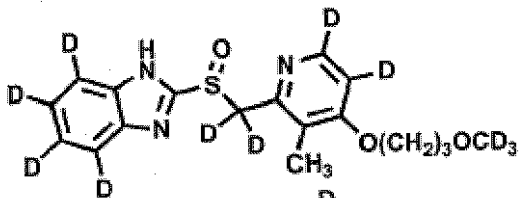
【化 1 2】



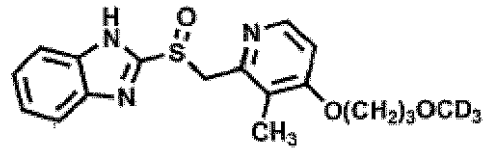
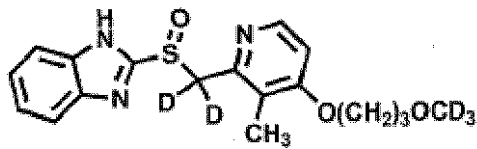
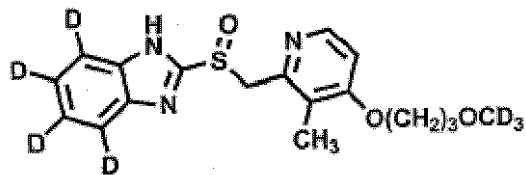
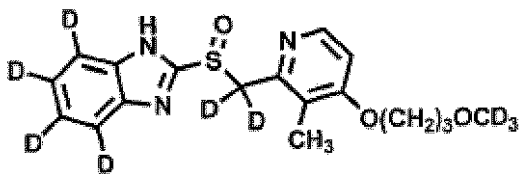
10



20

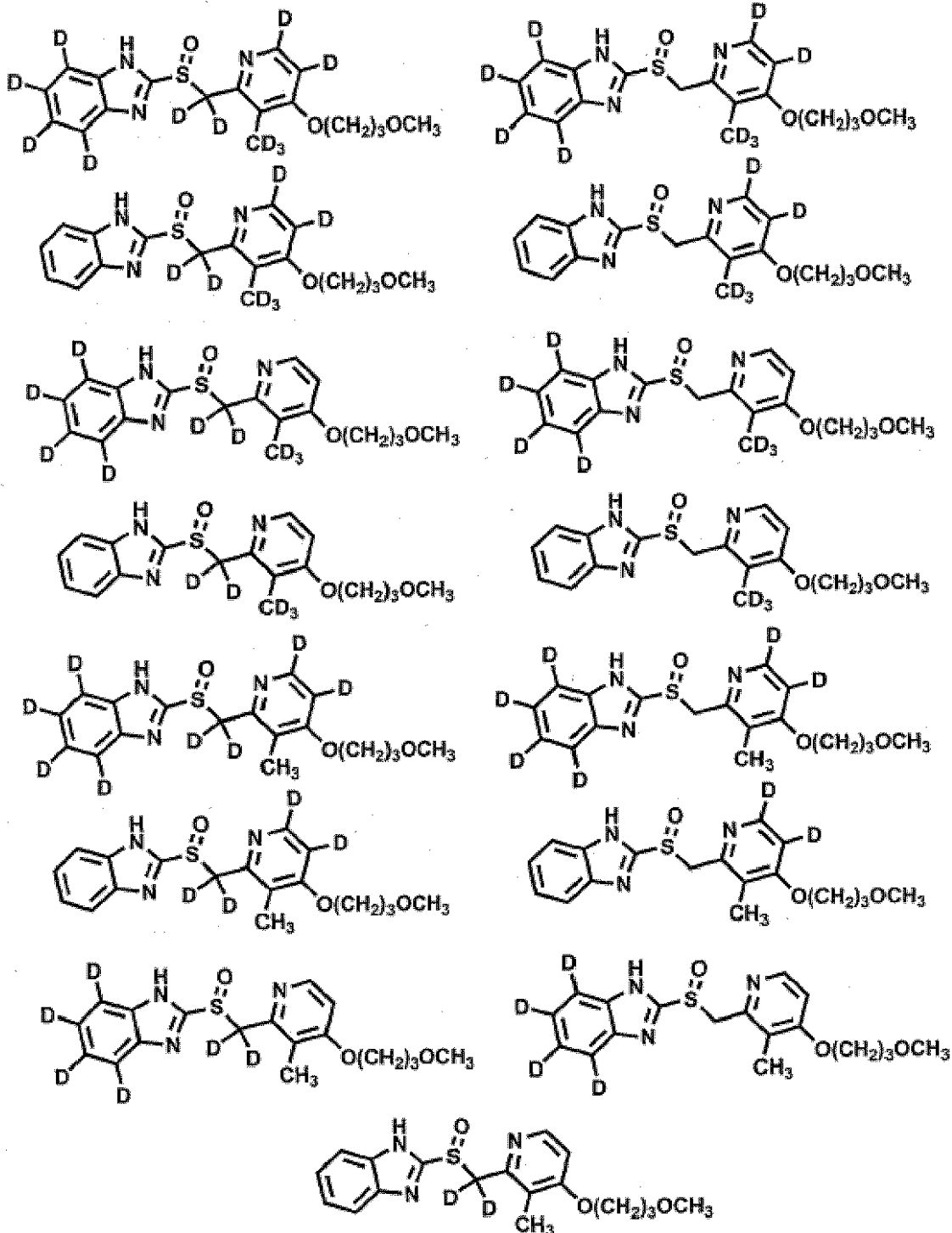


30



40

【化 13】



10

20

30

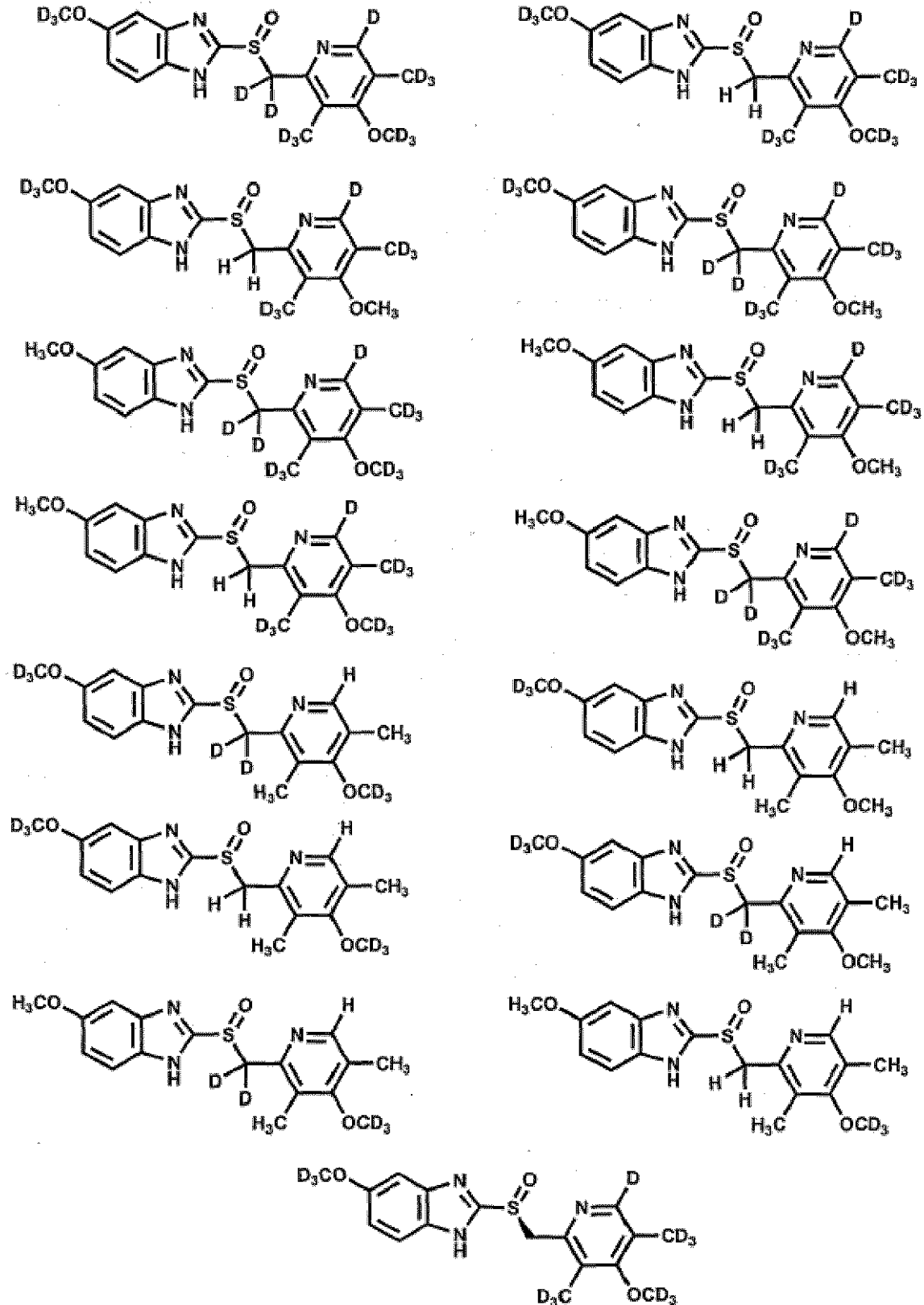
40

または、その単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約90%以上および前記化合物の(+)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約90%以上および前記化合物の(-)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグから成る群から選択される化合物。

【請求項7】

以下の式

【化 1 4】



10

20

30

40

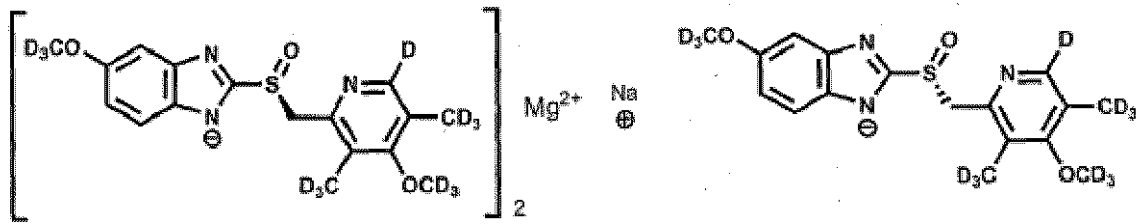
、またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約90%以上および(+)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約90%以上および(-)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグから成る群から選択される化合物。

50

【請求項 8】

以下の式

【化 1 5】



、またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約90%以上および(+)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約90%以上および(-)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグから成る群から選択される、化合物。

10

【請求項 9】

薬学的に許容可能な担体と共に、治療に有効な量で、請求項1記載の化合物、または請求項1記載の化合物の単一エナンチオマー、請求項1記載の化合物の(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、請求項1記載の化合物の(-)エナンチオマーの重量の約90%以上および(+)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、請求項1記載の化合物の(+)エナンチオマーの重量の約90%以上および(-)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、請求項1記載の化合物の単一ジアステレオマー、請求項1記載の化合物のジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを含有する、医薬組成物。

20

【請求項 10】

前記組成物が経口、非経口または静脈内注射の投与に適している、請求項9記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記経口投与が、錠剤またはカプセルの投与を含む、請求項10記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記請求項1の化合物は、一日、0.5ミリグラムから80ミリグラムの投与総量で投与される、請求項9記載の医薬組成物。

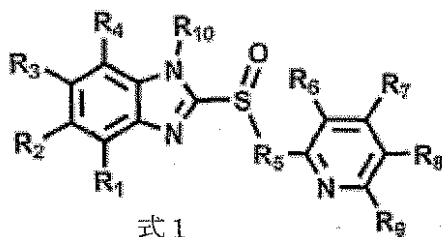
30

【請求項 13】

第一成分および第二成分を含有する発泡剤であって、ここで前記第一成分は、1つ以上の発泡性賦形剤であり、前記第二成分は、式1の化合物、遮断薬および任意に薬剤学的に容認される賦形剤を含む混合物であって、

ここで、前記式1の化合物は、下記構造

【化 1 6】



式 1

40

[式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 および R_{10} は、各々独立に水素または重水素を表し、 R_2 、 R_3 、 R_6 および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、 R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ 、および $-CD_2-$ から成る群から選択され、

50

R₇ は、水素、重水素、-NO₂、C₁-C₆アルキル、およびC₁-C₆アルキルオキシから成る群から選択されるが、

前記式1の化合物は、少なくとも1つの重水素原子を含むこと、および

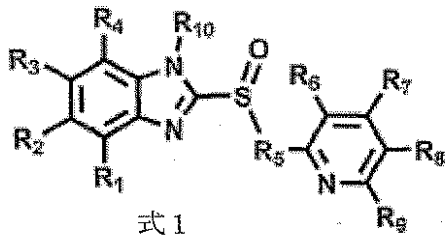
前記式1の化合物の重水素濃縮は、少なくとも約1%とすることを条件とする]を示す化合物、またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約90%以上および(+)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約90%以上および(-)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである、
発泡剤。

10

【請求項14】

第一成分および第二成分を含有する経口複合錠剤であって、ここで前記第一成分は一以上の同じまたは異なる活性を有する抗生物質を含み、前記第二成分は、腸溶コーティングの重合体層で覆われたペレットの形状の式1の化合物であって、ここで式1の化合物は、下記構造

【化17】



20

[式中、R₁、R₄、R₉およびR₁₀は、各々独立に水素または重水素を表し、

R₂、R₃、R₆およびR₈は、水素、重水素、C₁-C₆アルキル、およびC₁-C₆アルキルオキシから成る群から独立して選択され、

R₅は、-CH₂-、-CHD-、および-CD₂-から成る群から選択され、

R₇は、水素、重水素、-NO₂、C₁-C₆アルキル、およびC₁-C₆アルキルオキシから成る群から選択されるが、

30

前記式1の化合物は、少なくとも1つの重水素原子を含むこと、および

前記式1の化合物の重水素濃縮は少なくとも約1%とすることを条件とする]、

またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約90%以上および(+)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約90%以上および(-)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物およびプロドラッグである、
経口複合錠剤。

【請求項15】

前記ペレットは、耐酸性ペレットを含有しており、前記腸溶性ペレットの耐酸性は、錠剤化中で他の錠剤成分と共に前記ペレットの圧縮により有意に影響を受けず、前記第一成分は、前記第二成分を覆う前記腸溶性層により前記第二成分から分離されている、請求項14の組成物。

40

【請求項16】

前記抗生物質は、アモキシシリン、クラリスロマイシン、メトロニダゾール、およびその混合物から成る群から選択される、請求項14の組成物。

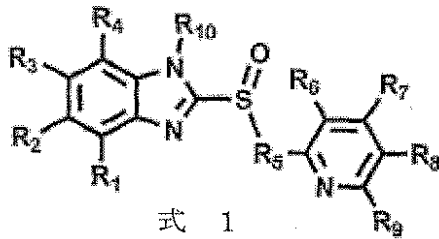
【請求項17】

第一成分、第二成分および任意に第三成分を含有する経口複合錠剤の医薬組成物であって、ここで前記第一成分は、腸溶重合体層で覆われたペレット形状の式1の化合物であり、前記第二成分は、少なくとも1つの非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)を含み、前記

50

任意の第三成分は、薬学的に許容し得る賦形剤を含んでおり、ここで前記第二成分が前記第一成分を覆う前記腸溶層により前記第一成分から分離されている、
前記式 1 の化合物は、下記構造

【化 1 8】



10

[式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 および R_{10} は、各々独立に水素または重水素を表し、
 R_2 、 R_3 、 R_6 および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から独立に選択され、

R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ 、および $-CD_2-$ から成る群から選択され、

R_7 は、水素、重水素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から選択されるが、

前記式 1 の化合物は、少なくとも 1 つの重水素原子を含むこと、および

前記式 1 の化合物の重水素濃縮は少なくとも約 1 % とすることを条件とする]、

またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(+)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(-)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである、
経口複合錠剤の医薬組成物。

20

【請求項 1 8】

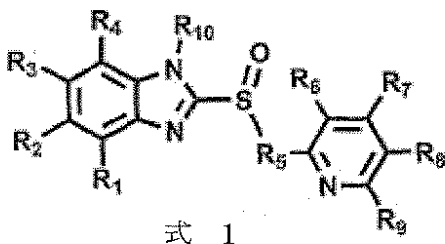
前記ペレットは、耐酸性ペレットを含んでおり、ここで前記腸溶ペレットの前記耐酸性は、錠剤化中に他の錠剤成分と共に前記ペレットの圧縮により有意に影響を受けない、請求項 1 7 の組成物。

30

【請求項 1 9】

式 1 の化合物、親水性または疎水性マトリクス、水溶性分離層、腸溶層、および任意に 1 つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含んでいる持続放出医薬製剤であって、前記式 1 の化合物は、下記構造

【化 1 9】



40

[式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 および R_{10} は、各々独立に水素または重水素を表し、

R_2 、 R_3 、 R_6 および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、

R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ および $-CD_2-$ から成る群から選択され、

R_7 は、水素、重水素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から選択されるが、前記式 1 の化合物は、少なくとも 1 つの重水素原子を含

50

むこと、および前記式 1 の化合物の重水素濃縮は少なくとも約 1 % とすることを条件とする]

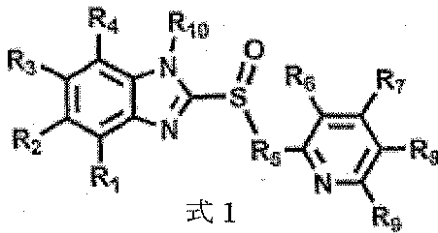
または、その単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(+)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(-)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物およびプロドラッグである、持続放出医薬製剤。

【請求項 20】

式 1 の化合物、分離性半透性の細胞膜および 1 つ以上の膨潤性物質を含む腸溶性医薬製剤であって、ここで前記製剤は、即時性抑制物質放出部分および少なくとも 1 つの遅延性抑制物質放出部分を含んでおり、約 0.1 から約 24 時間内に分離した少なくとも二つの連続パルスの形式において式 1 の化合物の非継続的放出を行う事ができ、ここで前記式 1 の化合物は、下記構造

10

【化 20】



20

[式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 および R_{10} は、各々独立に水素または重水素を表し、 R_2 、 R_3 、 R_6 および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から独立に選択され、

R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ 、および $-CD_2-$ から成る群から選択され、

R_7 は、水素、重水素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から選択されるが、前記式 1 の化合物は、少なくとも 1 つの重水素原子を含むこと、および前記式 1 の化合物の重水素濃縮は少なくとも約 1 % とすることを条件とする]

30

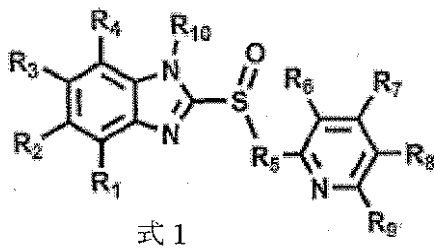
またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(+)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(-)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物およびプロドラッグである、腸溶性医薬製剤。

【請求項 21】

哺乳類の対象に経口投与するための安定性医薬製剤であって、部分的にアルカリで中和され、陽イオン交換能を有する耐胃液性高分子層材を含む中間反応層で包まれた式 1 の化合物と任意に 1 つ以上のアジュバンドおよび耐胃液耐外層を含んでおり、ここで前記式 1 の化合物は、下記構造

40

【化 2 1】



10

[式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 、および R_{10} は、各々独立に水素または重水素を表し、 R_2 、 R_3 、 R_6 および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、

R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ および CD_2- から成る群から選択され、 R_7 は水素、重水素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から選択されるが、前記式 1 の化合物が少なくとも 1 つの重水素原子を含むこと、および前記式 1 の化合物中の重水素濃縮は少なくとも約 1 % とすることを条件とする]、

または、その単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(+)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(-)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物およびプロドラッグである、安定性医薬製剤。

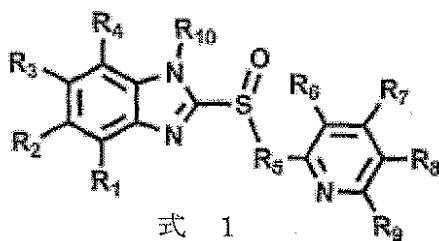
20

【請求項 2 2】

式 1 の化合物を含む治療上有効量の胃 H^+ 、 $K^+ - ATPase$ 阻害剤を、非同位体的に濃縮した化合物と比較し、胃酸関連疾患の治療中に、前記化合物またはその代謝物の血漿中濃度における低下した個人間変動に影響を及ぼすように、治療を必要とする哺乳類の対象に投与することを含む胃酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療する方法であって、前記式 1 の化合物は、下記構造

30

【化 2 2】



[式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 、および R_{10} は、各々独立に水素または重水素を表し、 R_2 、 R_3 、 R_6 および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、

R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ および CD_2- から成る群から選択され、 R_7 は水素、重水素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から選択されるが、前記式 1 の化合物は、少なくとも 1 つの重水素原子を含むこと、および前記式 1 の化合物の重水素濃縮は少なくとも約 1 % とすることを条件とする]、

またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(+)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(-)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混

40

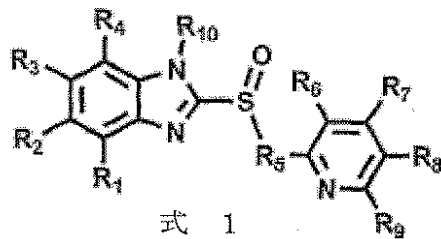
50

合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物およびプロドラッグである、胃酸関連疾患を治療する方法。

【請求項 2 3】

式 1 の化合物を含む治療上有効量の胃 H^+ , K^+ - A T P a s e 阻害剤を、非同位体的に濃縮した化合物と比較し、前記化合物の増加した平均血漿中濃度あるいは、用量当たりの前記化合物の少なくとも 1 つの代謝物の低下した平均血漿中濃度に影響を及ぼすように、治療を必要とする哺乳類の対象に投与することを含む胃酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療する方法であって、ここで前記式 1 の化合物は、下記構造

【化 2 3】



10

[式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 、および R_{10} は、各々独立に水素または重水素を表し、 R_2 、 R_3 、 R_6 および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、

20

R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ および CD_2- から成る群から選択され、

R_7 は、水素、重水素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から選択されるが、

前記式 1 の化合物は、少なくとも 1 つの重水素原子を含むこと、および

前記式 1 の化合物の重水素濃縮は少なくとも約 1 % とすることを条件とする]、

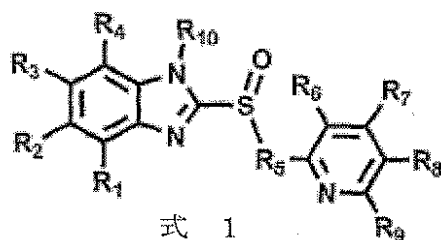
またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(+)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(-)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物およびプロドラッグである、胃酸関連疾患を治療する方法。

30

【請求項 2 4】

式 1 の化合物を含む治療上有効量の胃 H^+ , K^+ - A T P a s e 阻害剤を、治療を必要とする哺乳類の対象に投与することを含む胃酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療する方法であって、ここで非同位体的に濃縮した化合物と比較し、前記胃 H^+ , K^+ - A T P a s e 阻害剤の前記容量は、胃酸関連の疾患の治療中に哺乳類の対象中のガストリン濃度において、あまり著しくない増加に影響を及ぼし、ここで前記式 1 の化合物は、下記構造

【化 2 4】



40

[式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 および R_{10} は、各々独立に水素または重水素を表し、 R_2 、 R_3 、 R_6 および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、

50

R₅ は、-CH₂-、-CHD- および CD₂- から成る群から選択され、R₇ は水素、重水素、-NO₂、C₁-C₆ アルキルおよび C₁-C₆ アルキルオキシから成る群から選択されるが、

前記式 1 の化合物は、少なくとも 1 つの重水素原子を含むこと、および

前記式 1 の化合物の重水素濃縮は少なくとも約 1 % とすることを条件とする]

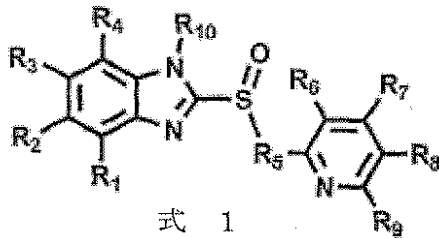
または、その単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(+)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(-)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである、
胃酸関連の疾患を治療する方法。

10

【請求項 25】

式 1 の化合物を含む治療上有効量の胃 H⁺、K⁺-ATPase 阻害剤を、治療を必要とする哺乳類の対象に投与することを含む胃酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療する方法であって、ここで非同位体的に濃縮した化合物と比較し、前記胃 H⁺、K⁺-ATPase 阻害剤の前記容量は、胃酸関連の疾患の治療中に、哺乳類の対象の少なくとも 1 つのシトクロム P₄₅₀ アイソフォームの低下した抑制に影響を及ぼし、ここで前記式 1 の化合物は、下記構造

【化 25】



20

[式中、R₁、R₄、R₉ および R₁₀ は、各々独立に水素または重水素を表し、

R₂、R₃、R₆ および R₈ は、水素、重水素、C₁-C₆ アルキル、および C₁-C₆ アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、

30

R₅ は、-CH₂-、-CHD-、および -CD₂- から成る群から選択され、

R₇ は、水素、重水素、-NO₂、C₁-C₆ アルキル、および C₁-C₆ アルキルオキシから成る群から選択されるが、

前記式 1 の化合物は、少なくとも 1 つの重水素原子を含むこと、および

前記式 1 の化合物の重水素濃縮は少なくとも約 1 % とすることを条件とする]

またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(+)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(-)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである、
胃酸関連の疾患を治療する方法。

40

【請求項 26】

シトクロム P₄₅₀ アイソフォームは、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24

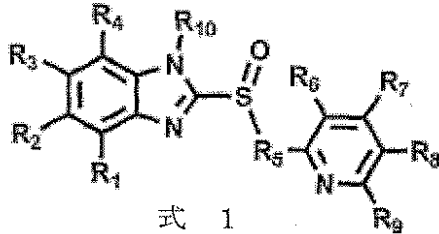
50

、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46、およびCYP51から成る群から選択される、請求項25の方法。

【請求項27】

式1の化合物を含む治療上有効量の胃H⁺、K⁺-ATPase阻害剤を、非同位体的に濃縮した化合物と比較し、胃酸関連の疾患の治療中に、改善した抗分泌効果を誘発するように、治療を必要とする哺乳類の対象に投与することを含む胃酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療する方法であって、ここで、前記式1の化合物は、下記構造

【化26】



10

[式中、R₁、R₄、R₉およびR₁₀は、各々独立に水素または重水素を表し、R₂、R₃、R₆およびR₈は、水素、重水素、C₁-C₆アルキル、およびC₁-C₆アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、

20

R₅は、-CH₂-、-CHD-およびCD₂-から成る群から選択され、

R₇は水素、重水素、-NO₂、C₁-C₆アルキルおよびC₁-C₆アルキルオキシから成る群から選択されるが、

前記式1の化合物は、少なくとも1つの重水素原子を含むこと、および

前記式1の化合物の重水素濃縮は少なくとも約1%とすることを条件とする]

またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約90%以上および(+)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約90%以上および(-)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである、

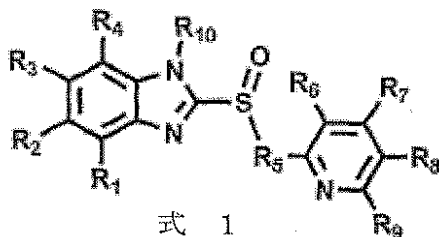
30

胃酸関連疾患を治療する方法。

【請求項28】

式1の化合物を含む治療上有効量の胃H⁺、K⁺-ATPase阻害剤を、治療を必要とする哺乳類の対象に投与することを含む胃酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療する方法であって、ここで前記胃H⁺、K⁺-ATPase阻害剤の容量は、前記非同位体的に濃縮した化合物と比較し、胃酸関連の疾患の治療中に回復の増加率および病状緩和の増加率を含む改善臨床効果を誘起する、ここで前記式1の化合物は、下記構造

【化27】



40

[式中、R₁、R₄、R₉およびR₁₀は、各々独立に水素または重水素を表し、R₂、R₃、R₆およびR₈は、水素、重水素、C₁-C₆アルキル、およびC₁-C₆アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、

R₅は、-CH₂-、-CHD-、および-CD₂-から成る群から選択され、

50

R₇ は、水素、重水素、-NO₂、C₁-C₆アルキルおよびC₁-C₆アルキルオキシから成る群から選択されるが、

前記式1の化合物は、少なくとも1つの重水素原子を含むこと、および

前記式1の化合物の重水素濃縮は少なくとも約1%とすることを条件とする]

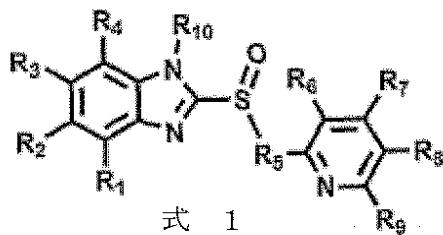
またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約90%以上および(+)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約90%以上および(-)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物およびプロドラッグである、胃酸関連の疾患を治療する方法。

10

【請求項29】

ヘリコバクターピロリ菌により生じるかあるいは介在による細菌感染を治療する方法であって、治療を必要とする哺乳類の対象に、有効量の一酸化窒素放出非ステロイド様抗炎症薬(NSAID)および式1の化合物を投与することを含み、ここで前記式1の化合物は、下記構造

【化28】



20

[式中、R₁、R₄、R₉およびR₁₀は、各々独立に水素または重水素を表し、

R₂、R₃、R₆およびR₈は、水素、重水素、C₁-C₆アルキル、およびC₁-C₆アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、

R₅は、-CH₂-、-CHD-および-CD₂-から成る群から選択され、

R₇は、水素、重水素、-NO₂、C₁-C₆アルキルおよびC₁-C₆アルキルオキシから成る群から選択されるが、

30

前記式1の化合物は、少なくとも1つの重水素原子を含むこと、および

前記式1の化合物の重水素濃縮は少なくとも約1%とすることを条件とする]

またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約90%以上および(+)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約90%以上および(-)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである、細菌感染を治療する方法。

【請求項30】

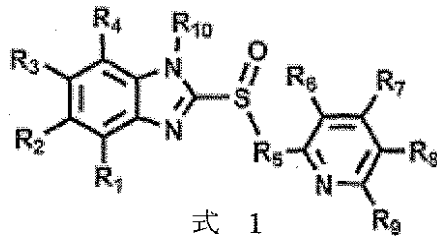
前記NSAIDおよび前記式1の化合物は、同時にまたは個別にまたは連続して投与される、請求項29の方法。

40

【請求項31】

式1の化合物を含む治療上有効量の胃H⁺、K⁺-ATPase阻害剤を、治療を必要とする哺乳類の対象に投与することを含む胃酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療する方法であって、ここで前記式1の化合物は、下記構造

【化 2 9】



10

[式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 および R_{10} は、各々独立に水素または重水素を表し、 R_2 、 R_3 、 R_6 および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、

R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ および $-CD_2-$ から成る群から選択され、

R_7 は、水素、重水素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から選択されるが、

前記式 1 の化合物は、少なくとも 1 つの重水素原子を含むこと、および

前記式 1 の化合物の重水素濃縮は少なくとも約 1 % とすることを条件とする]

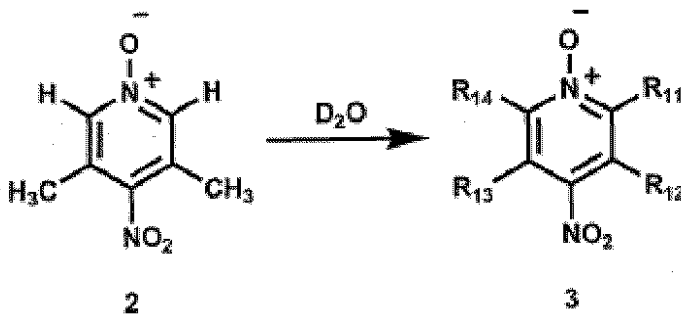
またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(+)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(-)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである、胃酸関連の疾患を治療する方法。

20

【請求項 3 2】

式 3 の化合物

【化 3 0】



30

[式中、 R_{14} および R_{11} は、水素および重水素を含む基より独立して選択され、

R_{12} および R_{13} は、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ および $-CD_3$ からなるグループより独立して選択される]を生成するための条件下で、式 2 の化合物と重水を接触させることを含む式 3 の化合物の製造方法であって、該反応は、重水、1,4-ジオキサン、

40

アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン、ジメチルスルホキシドから成る群から選択される溶媒または溶媒の混合物中で、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび DBU から成る群から選択される触媒の存在下、および約 0 から約 500 までの範囲内の温度で、0.01 時間から 240 時間、約 1 から約 14 までの pH にて、約 1 mBar から約 350 Bar までの圧力で行われる、式 3 の化合物の製造方法。

【請求項 3 3】

反応は、集束マイクロ波放射の存在下で石英反応装置を用いて、約 1 Bar から約 25 Bar の圧力、溶媒 1 リットル当たり約 1 W から溶媒 1 リットル当たり約 900 W の電圧設定、約 0 から約 500 までの温度で、0.01 時間から 5 時間、約 1 から約 14 まで

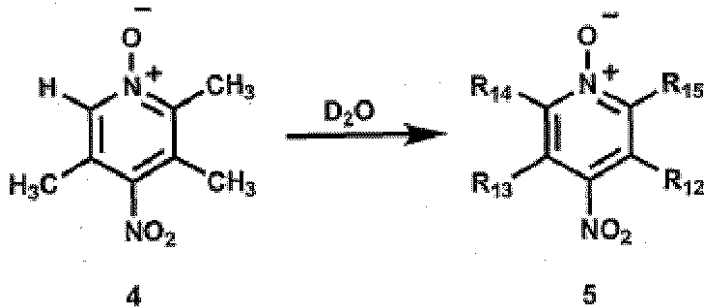
50

の pH で行われる、請求項 3 2 記載の方法。

【請求項 3 4】

式 5 の化合物

【化 3 1】



10

[式中、 R_{14} は、水素および重水素から成る群から選択され、

R_{12} 、 R_{13} および R_{15} は、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、および $-CD_3$ からなる基より独立して選択される]を生成するための条件下で、式 4 の化合物と重水を接触させるステップを含んでおり、該反応は、重水、1,4-ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン、ジメチルスルホキシドから成る群から選択される溶媒または溶媒の混合物中で、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび DBU から成る群から選択される触媒の存在下で、約 0 から約 500 までの範囲内の温度で、0.01 時間から 240 時間、約 1 から約 14 までの pH にて、約 1 mBar から約 350 Bar までの圧力下で行われる、式 5 の化合物の製造方法。

20

【請求項 3 5】

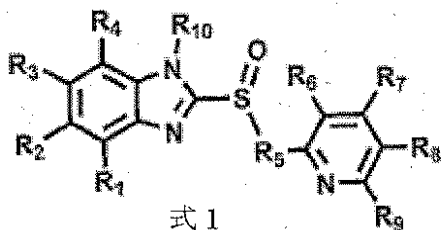
反応が集束マイクロ波放射の存在下で、約 1 Bar から約 25 Bar の圧力、溶媒 1 リットル当たり約 1 W から溶媒 1 リットル当たり約 900 W の電圧設定、約 0 から約 500 までの温度で、約 0.01 時間から 5 時間、約 1 から約 14 までの pH で、石英反応装置を用いて行われる、請求項 3 4 記載の方法。

【請求項 3 6】

式 1 の化合物を含む治療上有効量の胃 H^+ 、 K^+ -ATPase 阻害剤を、非同位体的に濃縮した化合物と比較し、胃酸関連疾患の治療中に、前記化合物またはその代謝物の血漿中濃度において低下した個人間変動に影響を及ぼすように、治療を必要とする哺乳類の対象に投与することを含む胃酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療するための薬剤製造における式 1 の化合物の使用であって、ここで前記式 1 の化合物は、下記構造

30

【化 3 2】



40

[式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 および R_{10} は、各々独立に水素または重水素を表し、

R_2 、 R_3 、 R_6 および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、

R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ および $-CD_2-$ から成る群から選択され、

R_7 は、水素、重水素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から選択されるが、

前記式 1 の化合物は、少なくとも 1 つの重水素原子を含むこと、および

50

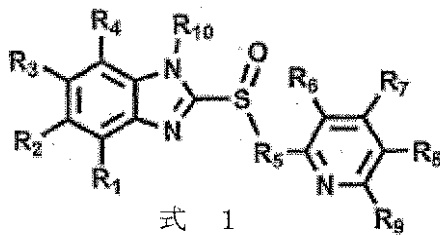
前記式 1 の化合物の重水素濃縮は少なくとも約 1 % とすることを条件とする]
 またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(+)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(-)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物およびプロドラッグである、式 1 の化合物の使用。

【請求項 37】

式 1 の化合物を含む治療上有効量の胃 H^+ 、 K^+ -ATPase 阻害剤を、非同位体的に濃縮した化合物と比較し、前記化合物の増加した平均血漿中濃度、または用量当たり前記化合物の少なくとも 1 つの代謝物の減少した平均血漿中濃度に影響を及ぼすように、治療を必要とする哺乳類の対象に投与することを含む、胃酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療するための薬剤の調製における式 1 の化合物の使用であって、ここで前記式 1 の化合物は、下記構造

10

【化 33】



20

[式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 および R_{10} は、各々独立に水素または重水素を表し、 R_2 、 R_3 、 R_6 および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、 R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ 、および $-CD_2-$ から成る群から選択され、 R_7 は、水素、重水素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から選択されるが、

前記式 1 の化合物は、少なくとも 1 つの重水素原子を含むこと、および

30

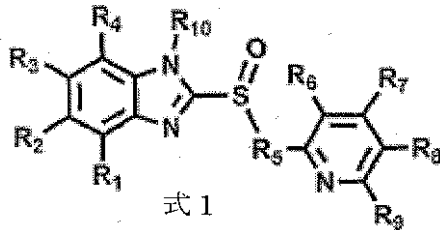
前記式 1 の化合物の重水素濃縮は少なくとも約 1 % とすることを条件とする]、
 またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(+)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(-)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである、式 1 の化合物の使用。

【請求項 38】

式 1 の化合物を含む治療上有効量の胃 H^+ 、 K^+ -ATPase 阻害剤を、治療を必要とする哺乳類の対象に投与することを含む胃酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療するための薬剤製造における式 1 の化合物の使用であって、ここで非同位体的に濃縮した化合物と比較し、前記胃 H^+ 、 K^+ -ATPase 阻害剤の前記投与量は、哺乳類の対象中のガストリン濃度において、あまり著しくない増加に影響を与え、ここで前記式 1 の化合物は、下記構造

40

【化 3 4】



[式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 および R_{10} は、各々独立に水素または重水素を表し、
 R_2 、 R_3 、 R_6 および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、
 R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ 、および $-CD_2-$ から成る群から選択され、
 R_7 は、水素、重水素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から選択されるが、
 前記式 1 の化合物は、少なくとも 1 つの重水素原子を含むこと、および
 前記式 1 の化合物の重水素濃縮は少なくとも約 1 % とすることを条件とする]、
 またはその単一エナンチオマー、(+) エナンチオマーおよび (-) エナンチオマーの混合物、(-) エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および (+) エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、(+) エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および (-) エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである、
 式 1 の化合物の使用。

10

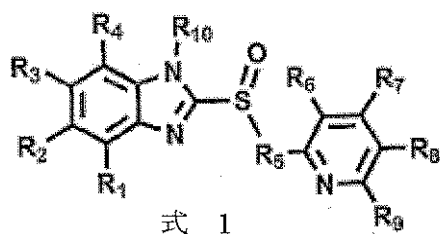
20

30

【請求項 39】

式 1 の化合物を含む治療上有効量の胃 H^+ 、 $K^+ - ATPase$ 阻害剤を、治療を必要とする哺乳類の対象に投与することを含む胃酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療するための薬剤製造における式 1 の化合物の使用であって、ここで非同位体的に濃縮した化合物と比較し、前記胃 H^+ 、 $K^+ - ATPase$ 阻害剤の前記用量は、胃酸関連の疾患の治療中に、哺乳類の対象の少なくとも 1 つのシトクロム P_{450} アイソフォームの減少した抑制に影響を与え、ここで前記式 1 の化合物は、下記構造

【化 3 5】



[式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 および R_{10} は、各々独立に水素または重水素を表し、
 R_2 、 R_3 、 R_6 および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、
 R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ および $-CD_2-$ から成る群から選択され、
 R_7 は、水素、重水素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から選択されるが、
 前記式 1 の化合物は、少なくとも 1 つの重水素原子を含むこと、および
 前記式 1 の化合物の重水素濃縮は少なくとも約 1 % とすることを条件とする]、
 またはその単一エナンチオマー、(+) エナンチオマーおよび (-) エナンチオマーの混合物、(-) エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および (+) エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、(+) エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および (-) エナン

40

50

チオマーの重量の約10%以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである、式1の化合物の使用。

【請求項40】

前記シトクロムP₄₅₀アイソフォームは、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46、およびCYP51から成る群から選択される、請求項39の使用。

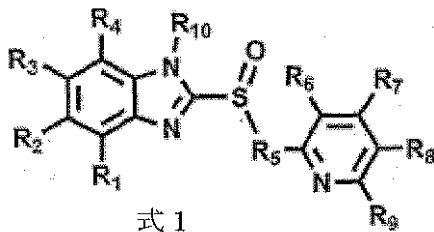
10

【請求項41】

式1の化合物を含む治療上有効量の胃H⁺、K⁺-ATPase阻害剤を、非同位体的に濃縮した化合物と比較し、胃酸関連疾患の治療中に、改善した抗分泌効果を誘起するように、治療を必要とする哺乳類の対象に投与することを含む胃酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療するための薬剤製造における式1の化合物の使用であって、ここで前記式1の化合物は、下記構造

20

【化36】



[式中、R₁、R₄、R₉およびR₁₀は、各々独立に水素または重水素を表し、R₂、R₃、R₆およびR₈は、水素、重水素、C₁-C₆アルキル、およびC₁-C₆アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、

30

R₅は、-CH₂-、-CHD-、および-CD₂-から成る群から選択され、

R₇は、水素、重水素、-NO₂、C₁-C₆アルキル、およびC₁-C₆アルキルオキシから成る群から選択されるが、

前記式1の化合物は、少なくとも1つの重水素原子を含むこと、および

前記式1の化合物の重水素濃縮は少なくとも約1%とすることを条件とする]、

またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約90%以上および(+)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約90%以上および(-)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである、

40

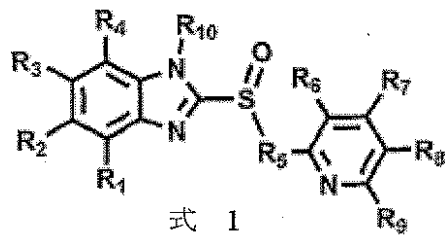
式1の化合物の使用。

【請求項42】

式1の化合物を含む治療上有効量の胃H⁺、K⁺-ATPase阻害剤を、治療を必要とする哺乳類の対象に投与することを含む胃酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療するための薬剤の調製における式1の化合物の使用であって、ここで前記胃H⁺、K⁺-ATPase阻害剤の量は、非同位体的に濃縮した化合物と比較し、胃酸関連の疾患の治療中に、回復の増加率および病状緩和の増加率を含む改善された臨床効果を誘起するものであり、ここで前記式1の化合物は、下記構造

50

【化 3 7】



[式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 および R_{10} は、各々独立に水素または重水素を表し、 R_2 、 R_3 、 R_6 および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、

R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ 、および $-CD_2-$ から成る群から選択され、

R_7 は、水素、重水素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から選択されるが、

前記式 1 の化合物は、少なくとも 1 つの重水素原子を含むこと、および

前記式 1 の化合物の重水素濃縮は少なくとも約 1 % とすることを条件とする]、

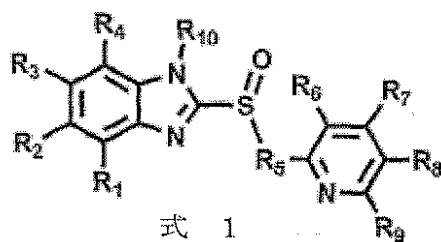
またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(+)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(-)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである、

式 1 の化合物の使用。

【請求項 4 3】

治療を必要とする哺乳類の対象に、有効量の一酸化窒素放出非ステロイド抗炎症薬 (NSAID) および式 1 の化合物を投与することを含むヘリコバクターピロリ菌により生じるかあるいは介在による細菌感染を治療するための薬剤製造における式 1 の化合物の使用であって、ここで前記式 1 の化合物は、下記構造

【化 3 8】



[式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 および R_{10} は、各々独立に水素または重水素を表し、

R_2 、 R_3 、 R_6 および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、

R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ 、および $-CD_2-$ から成る基グループから選択され、

R_7 は、水素、重水素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から選択されるが、

前記式 1 の化合物は、少なくとも 1 つの重水素原子を含むこと、および

前記式 1 の化合物の重水素濃縮は少なくとも約 1 % とすることを条件とする]、

またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(+)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(-)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混

合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである、式 1 の化合物の使用。

【請求項 4 4】

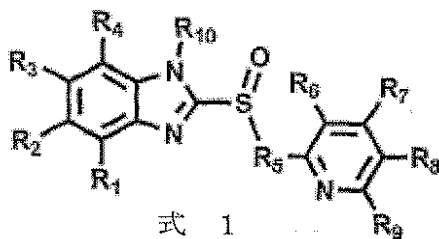
前記 N S A I D および前記式 1 の化合物は、同時にまたは個別に、または連続して投与される、請求項 4 3 の使用。

【請求項 4 5】

式 1 の化合物を含む治療上有効量の胃 H^+ 、 K^+ - A T P a s e 阻害剤を、治療を必要とする哺乳類の対象に投与することを含む胃酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療するための医薬製造における式 I の化合物の使用であって、ここで前記式 1 の化合物は、下記構造

10

【化 3 9】



[式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 および R_{10} は、各々独立に水素または重水素を表し、 R_2 、 R_3 、 R_6 および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から各々独立に選択され、

20

R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ 、および $-CD_2-$ から成る群から選択され、

R_7 は、水素、重水素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から選択されるが、

前記式 1 の化合物は、少なくとも 1 つの重水素原子を含むこと、および

前記式 1 の化合物の重水素濃縮は少なくとも約 1 % とすることを条件とする]、

またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(+)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および(-)エナンチオマーの重量の約 10 % 以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである、式 1 の化合物の使用。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2005年10月6日に出願された、「増強された治療特性を持つ、胃 H^+ 、 K^+ - A T P a s e の阻害剤」と題する、米国仮出願第 60 / 724, 160 号および 2005年12月1日に出願された、「増強された治療特性を持つ、胃 H^+ 、 K^+ - A T P a s e の阻害剤」と題する、第 60 / 741, 316 号の優先権を主張し、両号は、参照することによりその全体が本明細書に援用される。

40

【0002】

発明の背景

発明の分野

本発明は、胃 H^+ 、 K^+ - A T P a s e の阻害剤およびその薬学的に許容可能な塩およびプロドラッグ、その化学合成、および、十二指腸潰瘍、胸焼け、胃酸の逆流、胃酸分泌および/または乾癬により介在する他の病状の治療および/または管理における、そのような化合物の医学的用途を対象とする。

【0003】

50

関連技術の説明

血中に吸収された薬物および栄養素の分解または可溶を助長する試みにおいて、人体は、薬品または栄養素に反応することによって、新規中間体または代謝物を形成する、様々な酵素（例：チトクローム P₄₅₀ 酵素または CYP、エステラーゼ、プロテアーゼ、レダクターゼ、デヒドロゲナーゼなど）を発現する。薬学的化合物の最も一般的な代謝反応には、炭素 - 酸素結合 (C - O) または炭素 - 炭素 (C - C) 結合のいずれかへの炭素 - 水素結合 (C - H) の酸化が関与する。合成代謝物は、生理学的条件下で安定あるいは不安定である場合があり、親化合物に対して実質的に異なる薬物動態、薬物力学、急性および長期毒性プロファイルを有することができる。ほとんどの薬剤では、そのような酸化は基本的に短時間であり、最終的に複数回投与または毎日大量の投与量の投与につながる。したがって、明らかに、また迅速に、そのような薬剤を改善する必要がある。

10

【0004】

反応速度論は、反応速度の研究である。化学における活性化エネルギー E_{act} は、特定の化学過程を開始するためにシステムに供給されるべきエネルギーである。言い換えると、これは特定の化学反応が生じるために必要な最小エネルギーである。反応は、二つの適切に配向された分子が最小限必要なエネルギーを保有する場合に、その分子間で生じる。接近中、各分子の外殻電子は、斥力を誘起する。この斥力の克服には、各分子の並進エネルギー、振動エネルギーおよび回転エネルギーなど、システムの熱から生じるエネルギー（すなわち、活性化エネルギー）の入力が必要となる。十分なエネルギーがある場合、分子は、結合の再配列を引き起こすために必要な接近および配向に達し、新たな物質を形成

20

【0005】

活性化エネルギーおよび反応速度の関係は、エネルギーバリアを克服するために十分なエネルギーを有する分子（少なくとも活性化エネルギー、 E_{act} と同等のエネルギーを有する分子）の割合は、指数関数的に、活性化と熱エネルギーの比率による $k = A e^{-E_{act}/RT}$ とするアレニウスの式により定量化される。この方程式では、 RT は、分子が特定温度 T で有する熱エネルギーの平均値、 R はモル気体定数、 k は反応の速度定数、 A （周波数因子）は、分子が正しい配向で衝突する確率に依存する各反応に特有の定数である。

30

【0006】

反応における遷移状態は、最初の結合が限界まで伸びる間の、反応経路に沿った一時的な状態（約 10^{-14} 秒）である。当然、活性化エネルギー E_{act} は、その反応の遷移状態に達するために必要なエネルギーである。複数のステップを伴う反応は、必然的に多くの遷移状態を有し、その場合、反応の活性化エネルギーは、反応物および最も不安定な遷移状態間のエネルギー差と同等である。遷移状態に達すると、分子は、前の状態へ戻り、最初の反応物を改良するか、あるいは、生成物を生じる新たな結合を結成する。この二分法は、前方および後方の両経路がエネルギーの開放を生じるため、可能である。触媒は、遷移状態を生じる活性化エネルギーを低下することで、反応過程を促進する。酵素は、特定の遷移状態の達成に必要なエネルギーを減少する生物学的触媒の例である。

40

【0007】

炭素 - 水素結合は、本来共有化学結合である。そのような結合は、二つの同様の電気陰性度の原子が、いくつかの価電子を共有し、それにより原子を結合する力を引き起こす際に形成される。この力および結合強度は、定量化され、エネルギーの単位で示される。そして、様々な原子間の共有結合は、結合を分解する、または2つの原子を引き離すために、どれほどのエネルギーが結合に利用されるかにより、分類される。

【0008】

結合強度は、結合の基底振動エネルギーの絶対値に正比例する。ゼロ点振動エネルギーとしても周知の、この振動エネルギーは、結合を形成する原子の塊により決まる。ゼロ点振動エネルギーの絶対値は、結合を起こす1つまたは2つの原子の塊の増大に伴い、増大する。重水素 (D) は、水素 (H) よりも二倍の質量であるため、当然 C - D 結合は、対応

50

する D - H 結合よりも強度があるということになる。C - D 結合の化合物は、H₂O では、高い頻度で無制限に不変であり、同位体研究に広く用いられている。化学反応の律速段階中（すなわち、最高の遷移状態エネルギーの段階）に C - H 結合が破壊されると、重水素が、反応速度において減速できるように水素を置換し、プロセスが減速する。この現象は、重水素速度論的同位体効果（DKIE）として周知であり、1（同位体効果なし）から、50 またはそれ以上など、非常に大きい倍数の範囲であり、重水素が水素を置換する際、反応が 50 倍またはそれ以上遅いことを示唆する。高い DKIE 値は、不確定性原理の結果である、トンネル現象として周知の現象が一部原因である。トンネル現象は、小規模な水素原子のため、そして陽子に伴う遷移状態が、必要な活性化エネルギーが欠落する場合に時々形成されるため、生じる。重水素はより大きく、また、統計的にこの現象を受ける確率がより低い。水素の三重水素の置換は、重水素よりさらに強力な結合になり、数値的により大きな同位体効果を生じる。

10

【0009】

1932年に、ユーリーに発見された重水素（D）は、安定した、水素の非放射性同位体である。それだけを、元素から分離された最初の同位体であり、水素の2倍の重さがあり、地球上の水素の総質量（この場合、全ての同位体をいう）の0.02%を占める。二つの重水素が、1つの水素と結合すると、酸化重水素（D₂O、または「重水」）が形成される。D₂Oは、H₂Oのような外観と味質であるが、異なる物理的特性を有する。101.41で沸騰し、3.79で凍結する。その熱容量、融解熱、気化熱、およびエントロピーは、全てH₂Oより高い。より粘着性があり、H₂Oほど強力な溶媒ではない。

20

【0010】

三重水素（T）は、水素の放射性同位体であり、研究、核融合炉、中性子発生装置、および放射性医薬品に使用される。三重水素をリン光体と混合させると、継続的光源、および腕時計、コンパス、ライフル銃の照準器、および出口標識に一般的に使用される手法が提供される。1934年に、ラザフォード、オリファントおよびハーテックにより発見され、宇宙線がH₂分子に反応すると、上層大気内に自然に生成される。三重水素は、原子核にある二つの中性子から構成される水素原子であり、約3の原子量を有する。非常に低濃度での環境内に自然発生し、一般的に無色無臭の液体であるT₂Oとして発見される。三重水素は、ゆっくりと（半減期 = 12.3年）崩壊し、人間の皮膚の外層に浸透できない、低エネルギーベータ粒子を放出する。内部暴露は、この同位体に伴う主な危険であるが、有意な健康上のリスクを引き起こすには、大量に摂取されなければならない。

30

【0011】

純D₂Oがげっ歯類に与えられると、容易に吸収され、通常、動物に摂取される濃度の約80%である均衡水準に達する。毒性を誘起するために必要とされる重水素量は非常に高い。体内の水分の0から15%に匹敵する量がD₂Oに取り替えられると、動物は健康ではあるが対照群（非処理）と同じ速さで増量することができない。15~20%のD₂Oでは、動物は興奮しやすくなる。20から25%で、動物は非常に興奮しやすくなり、興奮すると、頻繁にけいれんを起こすようになる。皮膚病変、足および鼻口部に潰瘍、尾の壊死が発現する。動物は非常に攻撃的になる。雄は、ほぼ手がつけられなくなる。30%で、動物は食べるのを拒み、昏睡状態に陥る。その動物の体重が、急激に落ち、代謝率は、正常をはるかに下回るほど減少し、30~35%の交換で死に至る。D₂Oにより、以前の体重の30%以上が失われぬ限り、効果は可逆的である。D₂Oの使用は、癌細胞の成長を遅延し、特定の抗癌薬の細胞毒性を強化することが研究により示されている。

40

【0012】

薬物動態（PK）、薬物力学（PD）および毒性プロファイルを向上するための薬剤の重水素は、すでに、いくつかのクラスの薬剤で実証されている。例えば、DKIEは、塩化トリフルオロアセチルなどの反応種の生成を、恐らく制限する事で、ハロタンの肝毒性を低減するために使用されていた。しかし、この方法は、全ての薬剤クラスに適用できるものではない。例えば、重水素結合は、代謝スイッチを引き起こし、さらに、活性第I相酵素（例：シトロクロムP₄₅₀3A4）から、より早いオフ率の酸化中間体を生じる。代

50

謝スイッチの概念は、第Ⅰ相酵素により封鎖された際、異種が一時的に結合し、化学反応（例えば、酸化）前の様々な配座で再結合することができることを確立する。この主張は、多くの第Ⅰ相酵素および多くの代謝反応の広宿主域における、比較的大きい結合ポケットにより裏付けられている。代謝スイッチは、潜在的に、異なる割合の周知の代謝物および完全に新しい代謝物につながる。この新しい代謝プロフィールは、多少の毒性を与える。そのような欠陥は非自明であり、今までいかなる薬剤クラスに対しても十分に予想できなかった。

【0013】

オメプラゾール（プリロゼック（R））は、胃 H^+ , K^+ -ATPaseの阻害剤である。この薬剤クラスには、特に、エソメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、レミノプラゾール、アイラプラゾール、ネパプラゾール、サビプラゾールおよびテナトプラゾールが含まれる。これらの薬剤の作用機序は、広く研究されており、それらは、胃 H^+ , K^+ -ATPase（「胃 H^+ ポンプ」）の重要なシステインに一時的に作用すると仮定されている。オメプラゾールは、体循環からの代謝クリアランスの一部として、不活性および活性の少ない代謝物に分解することが証明されている。この分解は、非常に早いため、オメプラゾール（アストラゼネカ）の生産業者は、それに代わる製品（すなわち、エソメプラゾール（ネキシウム（R））、非常に類似した薬物力学的、薬物動態的、毒物学的プロファイルを有するオメプラゾールのホモキラルアナログの開発と市販に向けた完全な開発/臨床プログラムを行った。唯一、明白な相違点は、ヒトプラズマのエソメプラゾールの半減期が、オメプラゾールのそれより20%長いという事実にある。オメプラゾールに対するエソメプラゾールの臨床的利点は、不明確である。「[エソメプラゾール]は、酸関連の疾患を持つ患者の第一選択治療においてオメプラゾールよりも有意な臨床的利点を提供することが証明されているとする[アストラゼネカの]結論は、データによって裏付けられていない。（医薬品評価センター、エソメプラゾールマグネシウム（ネキシウム）、MEDICAL OFFICER'S REVIEW、セクションX、Summary of Benefits vs Risksの出願番号21-153/21-154）。このクラスの半減期を延長する利点は、この分野における全ての研究者たちによる理論で裏付けられているが、明らかに、20%の向上は、臨床的利点に影響を及ぼすには不十分である。臨床反応の向上につながる、はるかに高い可能性を踏まえた手段が必要である。

【0014】

ヒト臨床試験は同様に以下のことを示した。

エソメプラゾールは、チトクローム P_{450} （CYP）酵素系により、肝臓内で広範囲に代謝されている。エソメプラゾールの代謝物には抗分泌作用が欠乏している。エソメプラゾールの代謝物の大部分は、ヒドロキシ-デスメチル代謝物を生成するCYP2C19アイソザイムに依存している。残量は、スルホン代謝物を生成するCYP3A4に依存する。白人の3%およびアジア人の15~20%は、CYP2C19が欠乏しており、不全代謝者といわれるため、CYP2C19アイソザイムは、エソメプラゾールの代謝物の多形性を示す。定常状態では、不全代謝者における濃度曲線下面積（AUC）と不全代謝者でない者（すなわち、迅速代謝者）におけるAUCの比率は、約2である。

（医薬品評価センター、出願番号21-153/21-154、エソメプラゾールマグネシウム（ネキシウム）の最終版標識、FDAの承認標識2001年2月14日）

【0015】

したがって、胃 H^+ , K^+ -ATPase調整因子の開発を直ちに向上させる必要性がある。

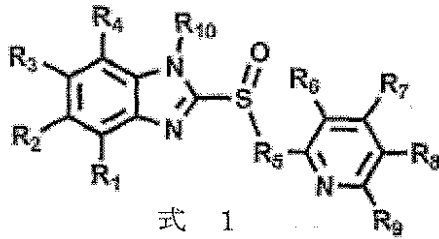
【0016】

発明の開示

本明細書に開示されるのは、式1の化合物であって、

【0017】

【化1】



10

または、単一エナンチオマー、(+) エナンチオマーおよび(-) エナンチオマーの混合物、(-) エナンチオマーの重量の約90%以上および(+) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+) エナンチオマーの重量の約90%以上および(-) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはプロドラッグであって、

式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 および R_{10} は水素および重水素から成る群から各々に独立して選択され、

R_2 、 R_3 、 R_6 、および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から各々に独立して選択され、

20

R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ 、および $-CD_2-$ から成る群から選択され、

R_7 は、水素、重水素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から選択されるが、

式1の化合物は、少なくとも1つの重水素原子を含むことと、

式1の化合物の重水素濃縮は、少なくとも1%とすることを条件とする。

【0018】

また、本明細書に開示されるものは、薬学的に許容可能な担体と共に、式1に基づいた化合物を含む医薬組成物、式1の化合物の単一鏡像異性体、(+) エナンチオマーおよび(-) エナンチオマーの混合物、(-) エナンチオマーの重量の約90%以上および(+) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+) エナンチオマーの重量の約90%以上および(-) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、およびプロドラッグである。

30

【0019】

さらに、本明細書に開示されるものは、胃 H^+ 、 $K^+ - ATPase$ を誘発、調節、および/または制御する方法である。

【0020】

また、本明細書に開示されるものは、十二指腸潰瘍に関連する疾患や病状、胃酸分泌により介在する他の病状、および/または乾癬を有する、有すると疑われる、またはかかりやすい哺乳類を処置および/または管理する方法である。

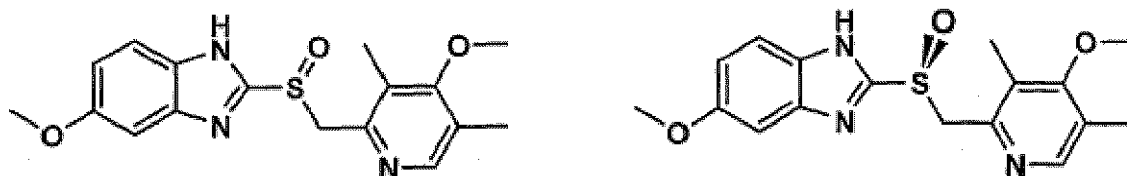
40

【0021】

(発明の詳細な説明)

特定の胃 H^+ 、 $K^+ - ATPase$ 調整因子は、当業者に周知である。周知の調整因子のうちのいくつかの構造は、

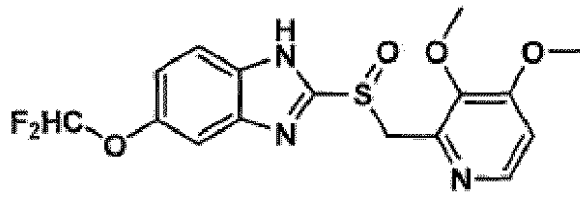
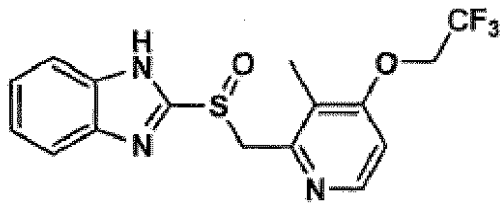
【化2】



50

オメプラゾール（「プリロセック」）
【化3】

エソメプラゾール（「ネキシウム」）



ランソプラゾール（「タケプロン」） パントプラゾール（「プロトニックス」）
である。

【0022】

これらの胃H⁺、K⁺-ATPase調整因子の炭素-水素結合は、水素同位体、つまり¹Hまたはプロチウム（約99.9844%）、²Hまたは重水素（約0.0156%）および³Hまたはトリチウム（10¹⁸プロチウム原子当たり約0.5から67トリチウム原子間）の自然発生の分布を含む。重水素結合の増加は、検知可能な速度論的同位体効果（KIE）を産み、それは、自然発生の重水素レベルを有する化合物に関連する、これらの胃H⁺、K⁺-ATPase調整因子の薬物動態的、薬学的および/または毒物学的パラメーターに影響を及ぼすことができる。本明細書に開示する本発明の特徴は、化学的改良および調整因子の炭素-水素結合の誘導、および/または前記調整因子の合成に使用する化学的前駆体を介し、これらの胃H⁺、K⁺-ATPase調整因子の新たなアナログの設計および合成への新しい取り組みを示す。炭素-重水素結合にする特定の炭素-水素結合の適切な組み換えは、非同位体標識の胃H⁺、K⁺-ATPase調整因子と比較し、薬学的、薬物動態的、および毒学的特性の予想外かつ非自明の改良した新たな胃H⁺、K⁺-ATPase調整因子を生み出すこともある。本発明は、薬物設計への反応速度論の賢明および良好な適応を利用する。本発明の化合物に含まれる重水素結合レベルは、自然発生するレベルより、有意に高く、本明細書に記載されるとおり、少なくとも1つの重要な改善を誘発するのに十分である。

【0023】

胃H⁺、K⁺-ATPase調整因子におけるPKおよびPDの欠陥を解決する上で、重水素の慎重な使用を可能にする情報が明らかになっている。例えば、オメプラゾールの（S）異性体は、ベンズイミダゾールメトキシ基で、ほとんどまたは全く抗分泌作用を持たない代謝物に急速に酸化する。オメプラゾールの（R）異性体は、同様に、ほとんどまたは全く抗分泌作用を持たない5-ヒドロキシメチルピリジル代謝物に急速に酸化する。これらの代謝物の毒性は、明らかになっていない。さらに、これらの酸化は、多様形態で発現されるCYP2C19を介し行われるため、およびCYP2C19の抑制が続いて起きるため、そのような酸化破壊の防止は、患者間の変動性を減少し、薬物相互作用を減少し、T_{1/2}を増加し、必要なC_{max}を減少し、いくつかの他の吸収、分布、代謝、排せつ、および毒物（ADMET）パラメーターを増加させる。これは、以下の多くの合理的戦略を提供する：（S）異性体内の部位を保護するための重水素化、（R）異性体内の部位を保護するための重水素化、またはラセミ物質に適用の際、それぞれの異性体内の部位を保護するための重水素化。さらに、上記に示したものの以外の部位は、メタボリックスイッチングが必要であると決定すると重水素化される。本発明の他の化合物全てに、DKIE適用に関して同様の検討がなされる。

【0024】

本発明の重水素化アナログは、同位体が濃縮されていない薬剤の効果的な特徴を独自に維持する可能性を秘め、さらに、半減期（T_{1/2}）を大幅に伸ばし、最小有効量（MED）の最大血漿中濃度（C_{max}）を減少し、有効量を減少することにより、機序関連でない毒性を減少し、および/または薬物相互作用の確率を減少する。これらの薬剤は、前項で記載した治療線量を減少する可能性を併せた重水素化試薬の入手し易い安価な供給により、商品原価（COG）を減少する強い可能性を有する。

10

20

30

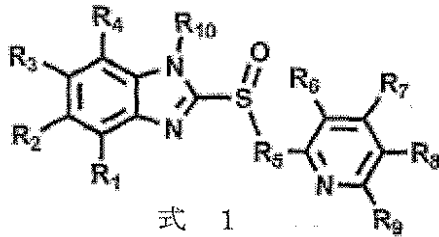
40

50

【0025】

したがって、一側面において、本明細書に記載される化合物は、構造式1

【化4】



10

または単一エナンチオマー、(+) エナンチオマーおよび(-) エナンチオマーの混合物、(-) エナンチオマーの重量の約90%以上および(+) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+) エナンチオマーの重量の約90%以上および(-) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、およびプロドラッグであって、

式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 、および R_{10} は、水素および重水素から成る群から個別に選択され、

20

R_2 、 R_3 、 R_6 、および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から個別に選択され、

R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ 、および $-CD_2-$ から成る群から選択され、

R_7 は、水素、重水素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシ、および $C_1 - C_6$ アルコキシ($C_1 - C_6$)アルキルオキシから成る群から選択されるが、

前記式1の化合物は、少なくとも1つの重水素原子を含むことと、前記式1の化合物の重水素濃縮は少なくとも約1%とすることを条件とする。

【0026】

本発明の化合物は、同位体が濃縮されていない胃 H^+ 、 $K^+ - ATPase$ 調整因子の効果的な特徴を独自に維持する可能性を秘め、さらに、半減期($T_{1/2}$)を実質的に調整し、最小有効量(MED)の最大血漿中濃度(C_{max})を減少し、有効量を減少することにより、機序関連でない毒性を減少し、および/または薬物相互作用の確率を減少する。これらの薬剤は、同位体が濃縮されていない胃 H^+ 、 $K^+ - ATPase$ 調整因子と比較する際の治療線量を減少する可能性により、商品原価(COG)を減少する強い可能性も有する。つまり、同位体が濃縮されていない胃 H^+ 、 $K^+ - ATPase$ 調整因子のADMETの多くの特徴は、本発明により大幅に改善される。

30

【0027】

本発明の薬剤は、最大0.000005% D_2O (0.00001% DHO として表される場合もある)で患者にさらされる。この数量は、循環している D_2O (または DHO)の自然発生するバックグラウンドレベルの僅かな量である。この極少量の接触は、各薬品に盛り込まれるC-D結合の完全な代謝を必要とするが、しかしこのC-D代謝は、まさに、創造的取込みを介し除去または減少できる現象である。動物における毒性を引き起こすことで知られる D_2O のレベルを思い出してください(上記参照)。したがって、安全因子はこのアプローチにおいて特殊である。

40

【0028】

「重水素濃縮」は、水素原子の代わりに、分子上の特定部位における重水素の取り込みの割合をいう。例えば、重水素濃縮1%とは、特定の試料中の1%の分子において、特定部位が重水素で占められていることを意味する。自然発生する重水素の分布が約0.0156%であるため、濃縮されていない出発物質を用いて合成される化合物の重水素濃縮は、

50

約 0.0156% である。ある実施態様では、本発明の化合物の重水素濃縮は、10% 以上である。別の実施態様では、本発明の化合物の重水素濃縮は、20% 以上である。また別の実施態様では、本発明の化合物の重水素濃縮は、50% 以上である。ある実施態様では、本発明の化合物の重水素濃縮は、70% 以上である。ある実施態様では、本発明の化合物の重水素濃縮は、90% 以上である。

【0029】

「同位体濃縮」は、成分のより一般的な同位体に代わり、分子上の特定部位における成分のより一般的ではない同位体の結合割合をいう。「非同位体で濃縮される」とは、様々な同位体の割合が、自然発生する割合と事実上同じである分子のことをいう。

【0030】

特定の実施態様において、式 1 の化合物は、化合物の (-) エナンチオマーの重量の約 60% 以上、および前記化合物の (+) エナンチオマーの重量の約 40% 以下を有する。ある実施態様において、式 1 の化合物は、化合物の (-) エナンチオマーの重量の約 70% 以上、および前記化合物の (+) エナンチオマーの重量の約 30% 以下を有する。ある実施態様において、式 1 の化合物は、化合物の (-) エナンチオマーの重量の約 80% 以上、および前記化合物の (+) エナンチオマーの重量の約 20% 以下を有する。ある実施態様において、式 1 の化合物は、化合物の (-) エナンチオマーの重量の約 90% 以上、および前記化合物の (+) エナンチオマーの重量の約 10% 以下を有する。ある実施態様において、式 1 の化合物は、化合物の (-) エナンチオマーの重量の約 95% 以上、および前記化合物の (+) エナンチオマーの重量の約 5% 以下を有する。ある実施態様において、式 1 の化合物は、化合物の (-) エナンチオマーの重量の約 99% 以上、および前記化合物の (+) エナンチオマーの重量の約 1% 以下を有する。

10

20

【0031】

特定の別の実施態様において、式 1 の化合物は、化合物の (+) エナンチオマーの重量の約 60% 以上、および前記化合物の (-) エナンチオマーの重量の約 40% 以下を有する。ある実施態様において、式 1 の化合物は、化合物の (+) エナンチオマーの重量の約 70% 以上、および前記化合物の (-) エナンチオマーの重量の約 30% 以下を有する。ある実施態様において、式 1 の化合物は、化合物の (+) エナンチオマーの重量の約 80% 以上、および前記化合物の (-) エナンチオマーの重量の約 20% 以下を有する。ある実施態様において、式 1 の化合物は、化合物の (+) エナンチオマーの重量の約 90% 以上、および前記化合物の (-) エナンチオマーの重量の約 10% 以下を有する。ある実施態様において、式 1 の化合物は、化合物の (+) エナンチオマーの重量の約 95% 以上、および前記化合物の (-) エナンチオマーの重量の約 5% 以下を有する。ある実施態様において、式 1 の化合物は、化合物の (+) エナンチオマーの重量の約 99% 以上、および前記化合物の (-) エナンチオマーの重量の約 1% 以下を有する。

30

【0032】

ある実施態様において、アルキルは、メチル、エチル、n プロピル、イソプロピル、n ブチル、s [sec] ブチル、イソブチルおよび tert ブチルから成る群から選択される。特定の実施態様において、アルキルオキシは、メトキシ、エトキシ、n プロポキシ、イソプロポキシ、n ブトキシ、sec ブトキシ、イソブトキシおよび tert ブトキシから成る群から選択される。

40

【0033】

特定の実施態様において、R₁ は水素である。別の実施態様において、R₂ は水素である。ある実施態様において、R₃ は水素である。別の実施態様において、R₄ は水素である。さらに別の実施態様において、R₆ は水素である。さらに別の実施態様において、R₇ は水素である。さらに別の実施態様において、R₈ は水素である。さらに別の実施態様において、R₉ は水素である。さらに別の実施態様において、R₁₀ は水素である。

【0034】

特定の実施態様において、R₁ は重水素である。別の実施態様において、R₂ は重水素で

50

ある。ある実施態様において、 R_3 は重水素である。別の実施態様において、 R_4 は重水素である。さらに別の実施態様において、 R_6 は重水素である。さらに別の実施態様において、 R_7 は重水素である。さらに別の実施態様において、 R_8 は重水素である。さらに別の実施態様において、 R_9 は重水素である。さらに別の実施態様において、 R_{10} は重水素である。

【0035】

さらなる実施態様において、 R_2 は C_{1-6} アルキルオキシであり、アルコキシ基のいずれか1つあるいはそれ以上の水素原子が、重水素により置換されることを特徴とする。これらのいくつかの実施態様において、 R_2 は、 $-OCH_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCHF_2$ および $-OCDF_2$ から成る群から選択される。別の実施態様において、 R_2 は $-OCD_3$ または $-OCHF_2$ である。

10

【0036】

別の実施態様において、 R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ または $-CD_2-$ である；

【0037】

さらに別の実施態様において、 R_6 は C_{1-6} アルキルオキシであり、アルコキシ基のいずれか1つあるいはそれ以上の水素原子が、重水素により置換されることを特徴とする。これらのいくつかの実施態様において、 R_6 は $-OCH_3$ または $-OCD_3$ である；

【0038】

さらに別の実施態様において、 R_6 は C_{1-6} アルキルであり、アルキル基のいずれか1つあるいはそれ以上の水素原子が、重水素により置換されることを特徴とする。これらのいくつかの実施態様において、 R_6 は $-CH_3$ または $-CD_3$ である；

20

【0039】

さらなる実施態様において、 R_7 は C_{1-6} アルキルオキシであり、アルコキシ基のいずれか1つあるいはそれ以上の水素原子が、重水素により置換されることを特徴とする。これらのいくつかの実施態様において、 R_7 は、 $-OCH_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCD_2CF_3$ 、および $-O(CH_2)_3OCH_3$ から成る群から選択され、 $-O(CH_2)_3OCH_3$ 内のいずれか1つあるいはそれ以上の水素原子が、重水素により置換されることを特徴とする。

【0040】

別の実施態様において、 R_8 は C_{1-6} アルキルであり、アルキル基のいずれか1つあるいはそれ以上の水素原子が、重水素により置換されることを特徴とする。これらのいくつかの実施態様において、 R_8 は $-CH_3$ または $-CD_3$ である；

30

【0041】

さらに別の実施態様において、 R_8 は C_{1-6} アルキルオキシであり、アルコキシ基のいずれか1つあるいはそれ以上の水素原子が、重水素により置換されることを特徴とする。

【0042】

特定の実施態様において、 R_1 は水素ではない。別の実施態様において、 R_2 は水素ではない。ある実施態様において、 R_3 は水素ではない。別の実施態様において、 R_4 は水素ではない。さらに別の実施態様において、 R_6 は水素ではない。さらに別の実施態様において、 R_7 は水素ではない。さらに別の実施態様において、 R_8 は水素ではない。さらに別の実施態様において、 R_9 は水素ではない。さらに別の実施態様において、 R_{10} は水素ではない。

40

【0043】

特定の実施態様において、 R_1 は重水素ではない。別の実施態様において、 R_2 は重水素ではない。ある実施態様において、 R_3 は重水素ではない。別の実施態様において、 R_4 は重水素ではない。さらに別の実施態様において、 R_6 は重水素ではない。さらに別の実施態様において、 R_7 は重水素ではない。さらに別の実施態様において、 R_8 は重水素ではない。さらに別の実施態様において、 R_9 は重水素ではない。さらに別の実施態様において、 R_{10} は重水素ではない。

【0044】

50

さらなる実施態様において、 R_2 は、 C_{1-6} アルキルオキシではない。これらのいくつかの実施態様において、 R_2 は $-OCH_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCHF_2$ または $-OCDF_2$ ではない。別の実施態様において、 R_2 は $-OCD_3$ または $-OCDF_2$ ではない。

【0045】

別の実施態様において、 R_5 は、 $-CH_2$ 、 $-CHD$ または $-CD_2$ ではない；

【0046】

さらなる実施態様において、 R_6 は、 C_{1-6} アルキルオキシではない。これらのいくつかの実施態様において、 R_6 は $-OCH_3$ または $-OCD_3$ ではない；

【0047】

さらに別の実施態様において、 R_6 は、 C_{1-6} アルキルではない。これらのいくつかの実施態様において、 R_6 は $-CH_3$ または $-CD_3$ ではない；

10

【0048】

別の実施態様において、 R_7 は、 C_{1-6} アルキルオキシではない。これらのいくつかの実施態様において、 R_7 は、 $-OCH_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCD_2CF_3$ 、または $-O(CH_2)_3OCH_3$ ではなく、 $-O(CH_2)_3OCH_3$ 内のいずれかの水素原子は、重水素により置換されることを特徴とする。

【0049】

別の実施態様において、 R_8 は、 C_{1-6} アルキル基ではない。これらのいくつかの実施態様において、 R_8 は $-CH_3$ または $-CD_3$ ではない；

【0050】

20

さらに別の実施態様において、 R_8 は、 C_{1-6} アルキルオキシではない。

【0051】

本発明の別の実施態様において、腸内、静脈注射、経口、非経口、局所、または眼球投与用の、薬学的に許容可能な媒体、担体、希釈剤、または賦形剤、またはその混合物内の、少なくとも1つの式1の化合物、式1の化合物の単一エナンチオマー、(+) エナンチオマーおよび(-) エナンチオマーの混合物、式1の化合物の(-) エナンチオマーの重量の約90%以上および(+) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の(+) エナンチオマーの重量の約90%以上および(-) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の個々のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、およびプロドラッグを有する医薬組成物が提供される。

30

【0052】

本発明のさらに別の実施態様において、胃 H^+ 、 K^+ -ATPase、十二指腸潰瘍、胃酸分泌により介在する他の病状または乾癬に伴う病状の治療用の薬学的に許容可能な媒体、担体、希釈剤、または賦形剤、またはその混合物内の、少なくとも1つの式1の化合物、式1の化合物の単一エナンチオマー、(+) エナンチオマーおよび(-) エナンチオマーの混合物、(-) エナンチオマーの重量の約90%以上および(+) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の(+) エナンチオマーの重量の約90%以上および(-) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の個々のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、およびプロドラッグを有する医薬組成物が提供される。

40

【0053】

本発明の別の実施態様において、1つ以上の式1の化合物または組成物、式1の化合物の単一エナンチオマー、(+) エナンチオマーおよび(-) エナンチオマーの混合物、(-) エナンチオマーの重量の約90%以上および(+) エナンチオマーの重量の約10%以下混合物、式1の化合物の(+) エナンチオマーの重量の約90%以上および(-) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の個々のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、およびプロドラッグにより、胃 H^+ 、 K^+ -ATPaseの活性を調節する方法が提供される。

50

【0054】

本発明のさらに別の実施態様において、胃H⁺、K⁺-ATPase、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、食道潰瘍、胃酸分泌により介在する他の病状、または乾癬に伴う疾患または病状を有すると疑われる、あるいはかかりやすい哺乳類、特にヒトを治療する方法が提供される。

【0055】

ある実施態様において、上記の方法における投与ステップは、単一のタブレット、錠剤またはカプセル、または静脈注射用の単一溶剤、または飲用可能な溶剤、または単一糖衣錠製剤またはパッチなどのある組成の本発明の化合物を投与するステップを含み、投与される量は、一日の総量が約0.5ミリグラムから80ミリグラムであることを特徴とする。

10

【0056】

本発明の別の実施態様において、酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療するための方法が提供され、治療を必要とする哺乳類の対象に、治療的に効果のある量の胃H⁺、K⁺-ATPase阻害剤を投与するステップを含み、阻害剤は、少なくとも1つの式1の化合物、式1の化合物の単一エナンチオマー、(+) エナンチオマーおよび(-) エナンチオマーの混合物、(-) エナンチオマーの重量の約90%以上および(+) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の(+) エナンチオマーの重量の約90%以上および(-) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の個々のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬剤学的に許容の塩、溶媒和物、およびプロドラッグであって、薬剤学的に許容の媒体、担体、希釈剤、または賦形剤、またはその混合物内にあり、非同体的に濃縮された化合物と比較し、胃酸関連の疾患の治療中に、前記化合物およびその代謝物の血漿中濃度の低下した個人間変動に影響を及ぼすことができる。

20

【0057】

ある実施態様において、本発明の化合物またはその代謝物の血漿中濃度の個人間変動は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約5%以上減少する。別の実施態様において、本発明の化合物またはその代謝物の血漿中濃度における個人間変動は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約10%以上減少する。別の実施態様において、本発明の化合物またはその代謝物の血漿中濃度における個人間変動は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約20%以上減少する。別の実施態様において、本発明の化合物またはその代謝物の血漿中濃度における個人間変動は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約30%以上減少する。別の実施態様において、本発明の化合物またはその代謝物の血漿中濃度における個人間変動は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約40%以上減少する。別の実施態様において、本発明の化合物またはその代謝物の血漿中濃度における個人間変動は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約50%以上減少する。本発明の化合物またはその代謝物の血漿中濃度は、LiらのRapid Communications in Mass Spectrometry 2005、19(14)、1943-1950の方法により測定され、参照することによりその全体が本明細書に援用される。

30

【0058】

本発明の別の実施態様において、酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療するための方法が提供され、治療を必要とする哺乳類の対象に、治療的に効果のある量の胃H⁺、K⁺-ATPase阻害剤を投与するステップを含み、阻害剤は、少なくとも1つの式1の化合物、式1の化合物の単一エナンチオマー、(+) エナンチオマーおよび(-) エナンチオマーの混合物、(-) エナンチオマーの重量の約90%以上および(+) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の(+) エナンチオマーの重量の約90%以上および(-) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の個々のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬剤学的に許容の塩、溶媒和物、およびプロドラッグであって、薬剤学的に許容の媒体、担体、希釈剤、または賦形剤、またはその混合物であって、非同体的に濃縮された化合物と比較し、前記

40

50

化合物の増加した平均血漿中濃度または投薬当たり前記化合物の少なくとも1つの代謝物の減少した平均血漿中濃度に影響を及ぼすことができる。

【0059】

ある実施態様において、本発明の化合物またはその代謝物の血漿中濃度は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約5%以上増加する。別の実施態様において、本発明の化合物またはその代謝物の血漿中濃度は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約10%以上増加する。別の実施態様において、本発明の化合物またはその代謝物の血漿中濃度は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約20%以上増加する。別の実施態様において、本発明の化合物またはその代謝物の血漿中濃度は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約30%以上増加する。別の実施態様において、本発明の化合物またはその代謝物の血漿中濃度は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約40%以上増加する。別の実施態様において、本発明の化合物またはその代謝物の血漿中濃度は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約50%以上増加する。

10

【0060】

ある実施態様において、本発明の化合物の代謝物の平均血漿中濃度は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約5%以上減少する。別の実施態様において、本発明の化合物の代謝物の平均血漿中濃度は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約10%以上減少する。別の実施態様において、本発明の化合物の代謝物の平均血漿中濃度は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約20%以上減少する。別の実施態様において、本発明の化合物の代謝物の平均血漿中濃度は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約30%以上減少する。別の実施態様において、本発明の化合物の代謝物の平均血漿中濃度は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約40%以上減少する。別の実施態様において、本発明の化合物の代謝物の平均血漿中濃度は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約50%以上減少する。

20

【0061】

本発明の化合物またはその代謝物の血漿中濃度は、Li5のRapid Communications in Mass Spectrometry 2005、19(14)、1943-1950の方法により測定される。

【0062】

本発明の別の実施態様において、酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療するための方法が提供され、治療を必要とする哺乳類の対象に、治療的に効果のある量の胃 H^+ 、 K^+ -ATPase阻害剤を投与するステップを含み、阻害剤は、少なくとも1つの式1の化合物、式1の化合物の単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約90%以上および(+)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の(+)エナンチオマーの重量の約90%以上および(-)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の個々のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬剤学的に許容の塩、溶媒和物、およびプロドラッグであって、薬剤学的に許容の媒体、担体、希釈剤、または賦形剤、またはその混合物であって、非同位体的に濃縮された化合物と比較し、胃酸関連の疾患の治療中に、哺乳類の対象のガストリン濃度におけるあまり著しくない増加に影響を及ぼすことができる。

30

40

【0063】

本発明の別の実施態様において、酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療するための方法が提供され、治療を必要とする哺乳類の対象に、治療的に効果のある量の胃 H^+ 、 K^+ -ATPase阻害剤を投与するステップを含み、阻害剤は、少なくとも1つの式1の化合物、式1の化合物の単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約90%以上および(+)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の(+)エナンチオマーの重量の約90%以上および(-)エナンチオマーの約10%以下の混合物、式1の化合物の個々のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬剤学的に許容の塩、

50

溶媒和物、およびプロドラッグであって、薬剤学的に許容の媒体、担体、希釈剤、または賦形剤、またはその混合物であって、非同体的に濃縮された化合物と比較し、胃酸関連の疾患の治療中に、哺乳類の対象の少なくとも1つのシトクロム P₄₅₀ アイソフォームの減少した抑制に影響を及ぼすことができる。哺乳類対象のシトクロム P₄₅₀ アイソフォームの例には、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A5P1、CYP3A5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46、およびCYP51などが含まれる。

【0064】

ある実施態様において、本発明の化合物によるシトクロム P₄₅₀ アイソフォームの抑制における減少は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約5%以上である。別の実施態様において、本発明の化合物によるシトクロム P₄₅₀ アイソフォームの抑制における減少は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約10%以上である。別の実施態様において、本発明の化合物によるシトクロム P₄₅₀ アイソフォームの抑制における減少は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約20%以上である。別の実施態様において、本発明の化合物によるシトクロム P₄₅₀ アイソフォームの抑制における減少は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約30%以上である。別の実施態様において、本発明の化合物によるシトクロム P₄₅₀ アイソフォームの抑制における減少は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約40%以上である。別の実施態様において、本発明の化合物によるシトクロム P₄₅₀ アイソフォームの抑制における減少は、非同位体的に濃縮された化合物と比較すると、約50%以上である。

【0065】

シトクロム P₄₅₀ アイソフォームの抑制は、KoらのBritish Journal of Clinical Pharmacology 2000、49(4)、343-351の方法により測定され、参照することによりその全体が本明細書に援用される。

【0066】

本発明の別の実施態様において、酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療するための方法が提供され、治療を必要とする哺乳類の対象に、治療的に効果のある量の胃H⁺、K⁺-ATPase阻害剤を投与するステップを含み、阻害剤は、少なくとも1つの式1の化合物、式1の化合物の単一エナンチオマー、(+) エナンチオマーおよび(-) エナンチオマーの混合物、(-) エナンチオマーの重量の約90%以上および(+) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の(+) エナンチオマーの重量の約90%以上および(-) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の個々のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬剤学的に許容の塩、溶媒和物、およびプロドラッグであって、薬剤学的に許容の媒体、担体、希釈剤、または賦形剤、またはその混合物であって、非同体的に濃縮された化合物と比較し、胃酸関連の疾患の治療中に改善した抗分泌に影響を及ぼす事ができる。

【0067】

本発明の別の実施態様において、酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療するための方法が提供され、治療を必要とする哺乳類の対象に、治療的に効果のある量の胃H⁺、K⁺-ATPase阻害剤を投与するステップを含み、阻害剤は、少なくとも1つの式1の化合物、式1の化合物の単一エナンチオマー、(+) エナンチオマーおよび(-) エナンチオマーの混合物、(-) エナンチオマーの重量の約90%以上および(+) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の(+) エナンチオマーの重量

10

20

30

40

50

の約90%以上および(-) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の個々のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容の塩、溶媒和物、およびプロドラッグであって、薬学的に許容の媒体、担体、希釈剤、または賦形剤、またはその混合物であって、非同体的に濃縮された化合物と比較し、胃酸関連の疾患の治療中に、改善臨床効果(例:回復の増加率および症状緩和の増加率)に影響を及ぼすことができる。

【0068】

本発明の別の実施態様において、二つの成分AおよびBを有する経口型複数の錠剤である医薬組成物を提供し、成分Aは、例えば、アモキシシリン、クラリスロマイシン、メトロニダゾール、および同類のもの、およびその組合せなどの、同じまたは異なる活性を有する1つ以上の抗生物質であって、成分Bは、少なくとも1つの式1の化合物、単一エナンチオマー、(+) エナンチオマーおよび(-) エナンチオマーの混合物、(-) エナンチオマーの重量の約90%以上および(+) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+) エナンチオマーの重量の約90%以上および(-) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の個々のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物およびプロドラッグであって、薬学的に許容の媒体、担体、希釈剤、または賦形剤、またはその混合物であって、腸溶重合体層で覆われたペレットの抗酸性は、錠剤化中に、他の錠剤成分を有するペレットの圧縮により有意に影響を受けないなどの機械的特性を有する腸溶重合体層で覆われたペレットの形状であって、成分Aは成分Bを覆う腸溶重合体層により、成分Bから分離することを特徴とする。

10

20

【0069】

本発明のさらに別の実施態様において、二つの成分AおよびBを有する発泡剤形が提供され、成分Aは、1つ以上の発泡賦形剤であり、成分Bは、少なくとも1つの式1の化合物、式1の化合物の単一エナンチオマー、(+) エナンチオマーおよび(-) エナンチオマーの混合物、(-) エナンチオマーの重量の約90%以上および(+) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+) エナンチオマーの重量の約90%以上および(-) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の個々のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、およびプロドラッグを含む混合物から成り、薬学的に許容の媒体、担体、希釈剤、または賦形剤、またはその混合物、アテノロール、メトプロロール、プロプラノロールおよび類似するものなど、のような遮断薬、および任意に1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤に含まれることを特徴とする。

30

【0070】

本発明のさらに別の実施態様において、3つの成分A、BおよびCを有する経口型複数の錠剤である医薬組成物を提供し、成分Aは、腸溶重合体層で覆われたペレットの抗酸性は、錠剤化中に、他の錠剤成分を有するペレットの圧縮により有意に影響を受けないなどの機械的特性を有する腸溶重合体層で覆われたペレット形状である、少なくとも1つの式1の化合物、単一エナンチオマー、(+) エナンチオマーおよび(-) エナンチオマーの混合物、(-) エナンチオマーの重量の約90%以上および(+) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+) エナンチオマーの重量の約90%以上および(-) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の個々のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、およびプロドラッグを有し、成分Bは、例えばナプロキセン(Alleve)、イブプロフェン(Motrin)、インドメタシン(Indocin)、ナブメトン(Relafen)、および類似するもののような、少なくとも1つの非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)を有し、任意の要素Cは、一つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を有し、成分Bは成分Aを覆う腸溶層により成分Aから分離することを特徴とする。

40

【0071】

本発明のさらに別の実施態様において、ヘリコバクターピロリ菌により引き起こされるあ

50

るいは介在による細菌感染の治療の方法が提供され、治療を必要とする哺乳類の対象に、一酸化窒素放出の非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）の効果的な量と、薬学的に許容可能な媒体、担体、希釈剤、または賦形剤、またはその混合物の中の、少なくとも1つの式1の化合物、式1の化合物の単一エナンチオマー、（+）エナンチオマーおよび（-）エナンチオマーの混合物、式1の化合物の（-）エナンチオマーの重量の約90%以上および（+）エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の（+）エナンチオマーの重量の約90%以上および（-）エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の個々のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、およびプロドラッグを同時、個別あるいは連続で投与するステップを含む。

10

【0072】

本発明の別の実施態様において、持続放出医薬製剤を提供し、薬学的に許容可能な媒体、担体、希釈剤、または賦形剤、またはその混合物、親水性または疎水性マトリクス、水溶性分離層、腸溶層、および任意の1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤の中の、少なくとも1つの式1の化合物、式1の化合物の単一エナンチオマー、（+）エナンチオマーおよび（-）エナンチオマーの混合物、式1の化合物の（-）エナンチオマーの重量の約90%以上および（+）エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の（+）エナンチオマーの重量の約90%以上および（-）エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の個々のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、およびプロドラッグを有する。

20

【0073】

本発明のさらに別の実施態様において、腸溶医薬製剤を提供し、少なくとも1つの式1の化合物、式1の化合物の単一エナンチオマー、（+）エナンチオマーおよび（-）エナンチオマーの混合物、式1の化合物の（-）エナンチオマーの重量の約90%以上および（+）エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の（+）エナンチオマーの重量の約90%以上および（-）エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の個々のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、およびプロドラッグを含み、薬学的に許容可能な媒体、担体、希釈剤、または賦形剤、またはその混合物、分離性半透性の細胞膜および1つ以上の膨潤性物質を含み、製剤は、即時性抑制物質放出部分および少なくとも1つの遅延性抑制物質放出部分を有し、約0.1から約24時間までに分離される、少なくとも二つの連続パルス形式であることを特徴とする。

30

【0074】

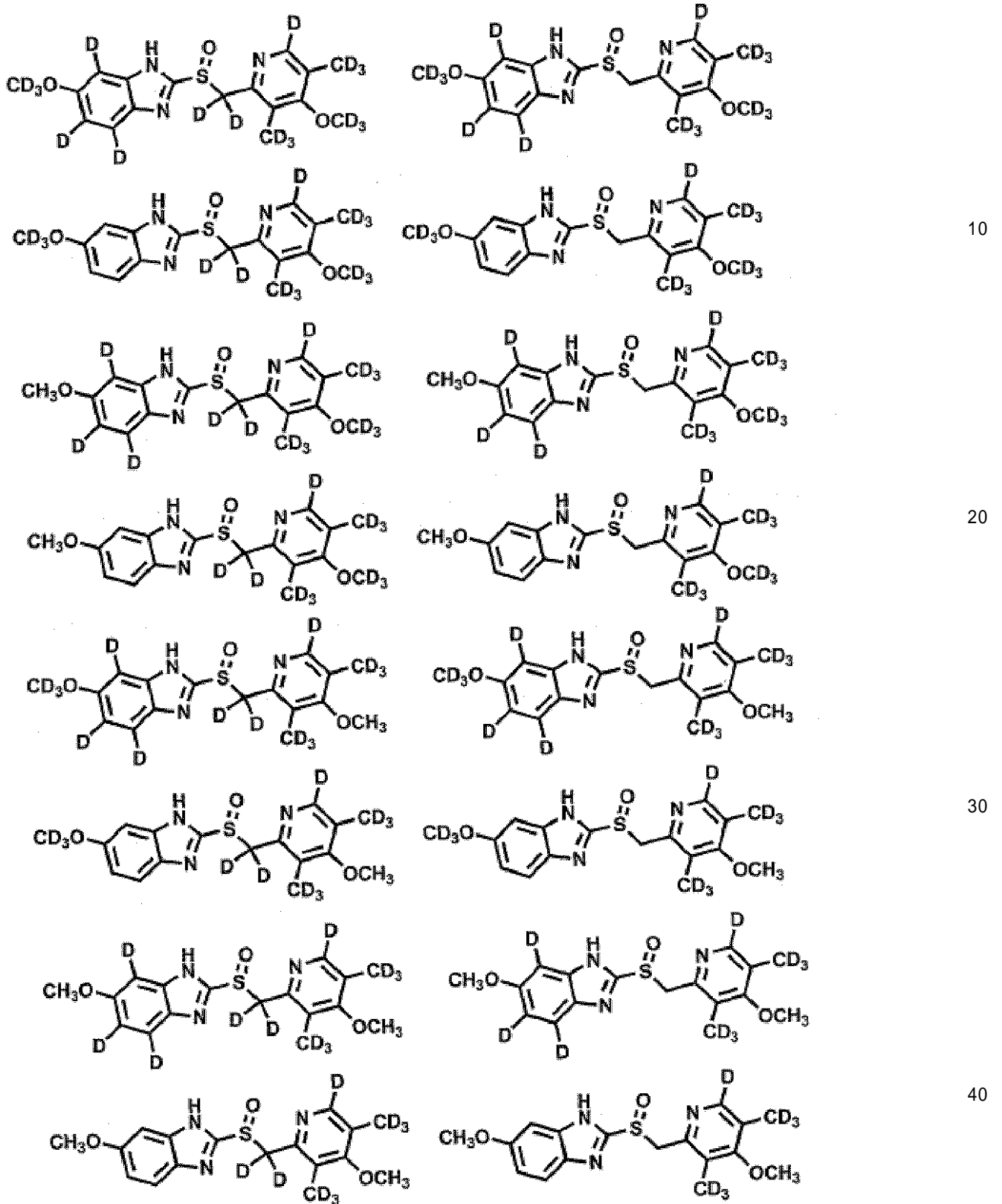
本発明のさらに別の実施態様において、哺乳類の対象に経口投与する安定医薬製剤を提供し、薬学的に許容可能な媒体、担体、希釈剤、または賦形剤、またはその混合物および部分的にアルカリで中和され、陽イオン交換能を有し、耐胃液外層を有する、耐胃液性高分子層の物質を有する中間反応層で包まれた、任意に1つ以上のアジュバンドの中の少なくとも1つの、式1の化合物の単一エナンチオマー、（+）エナンチオマーおよび（-）エナンチオマーの混合物、式1の化合物の（-）エナンチオマーの重量の約90%以上および（+）エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の（+）エナンチオマーの重量の約90%以上および（-）エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、式1の化合物の個々のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、およびプロドラッグを有する。

40

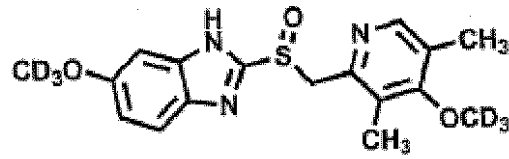
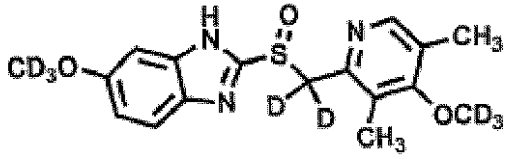
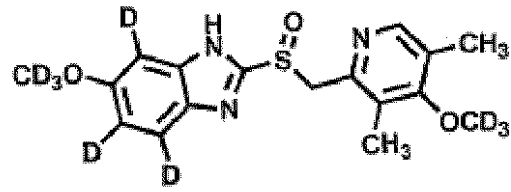
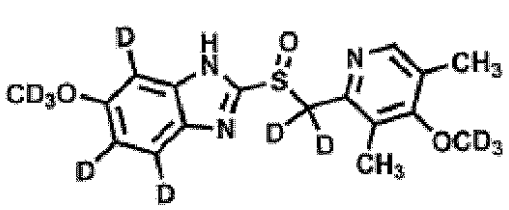
【0075】

本発明のさらに別の実施態様において、式1に従った化合物を提供し、以下のいずれか1つの構造：

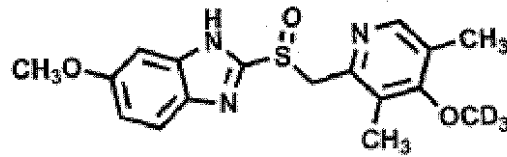
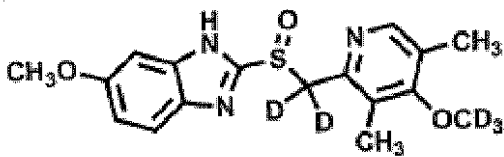
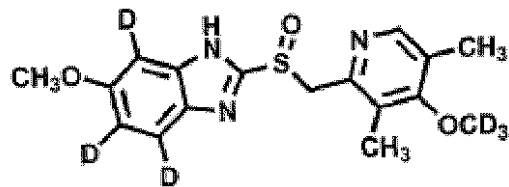
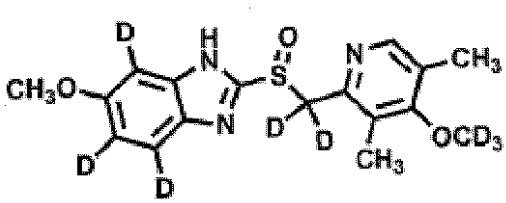
【化5】



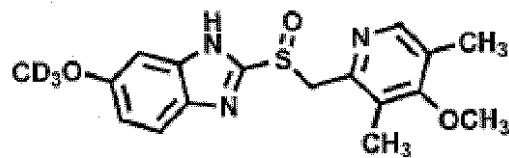
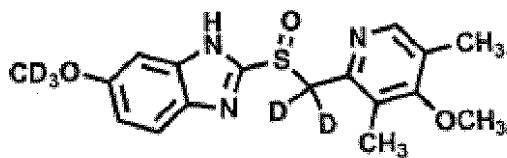
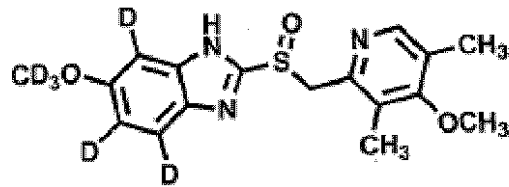
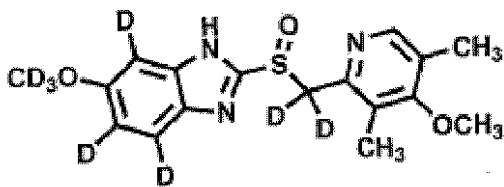
【化6】



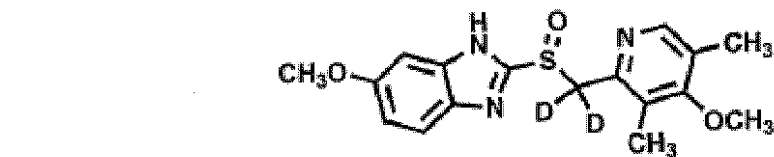
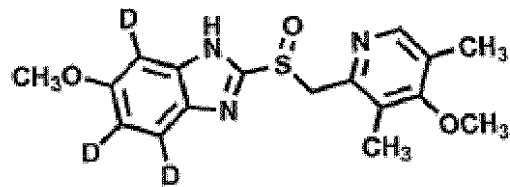
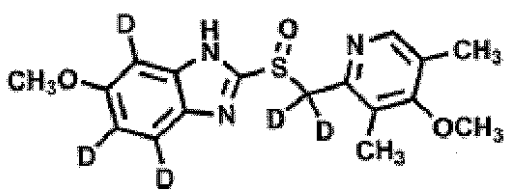
10



20

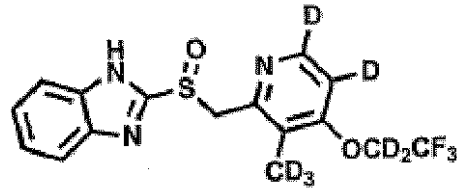
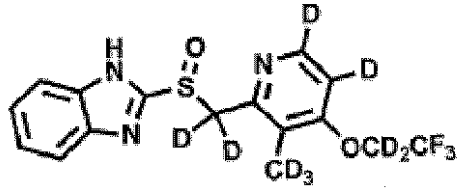
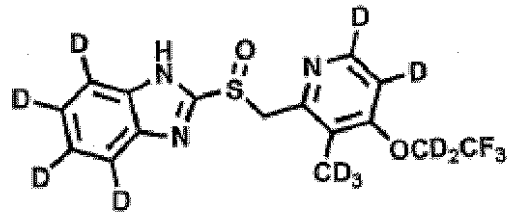
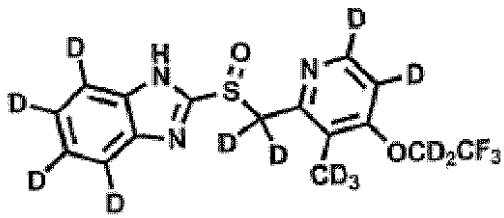


30

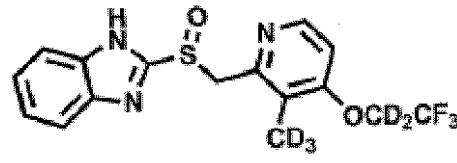
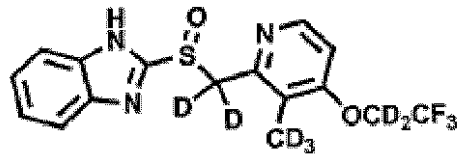
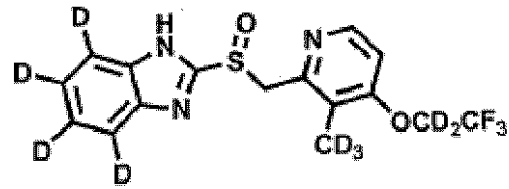
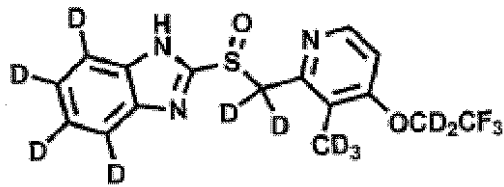


40

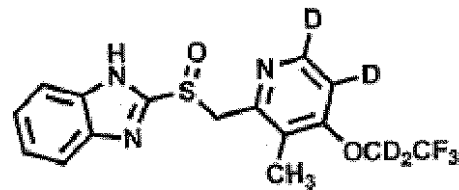
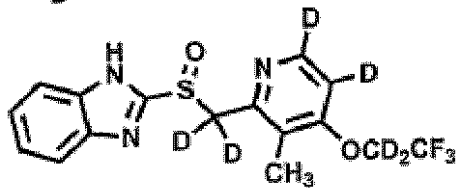
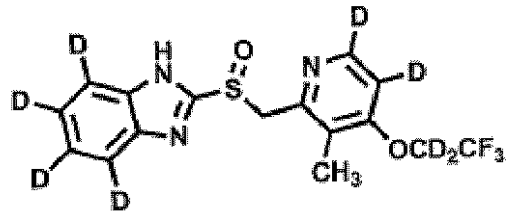
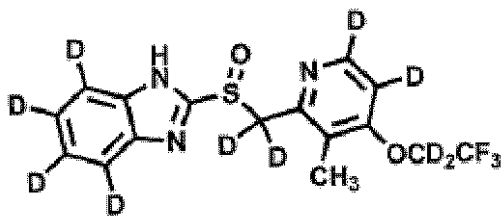
【化 7】



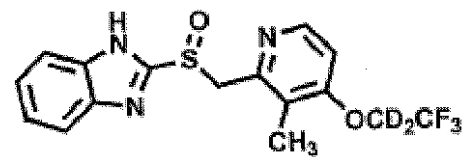
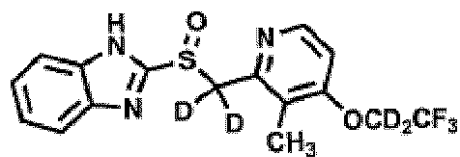
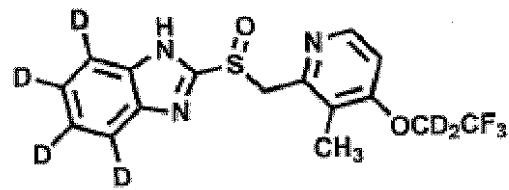
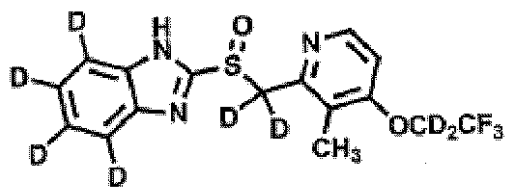
10



20

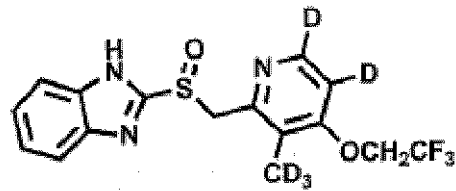
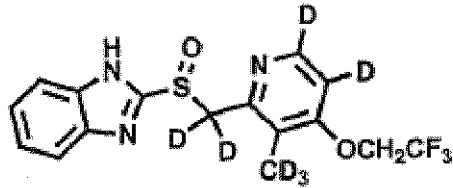
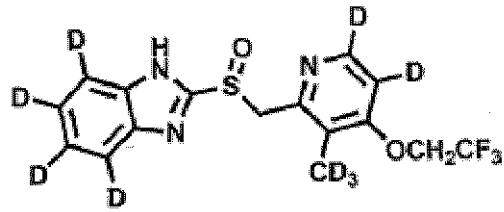
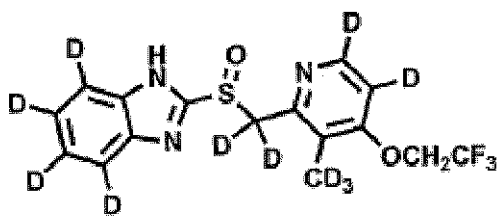


30

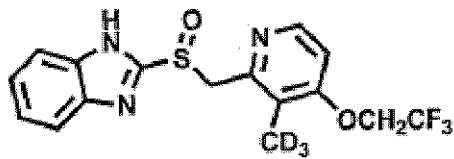
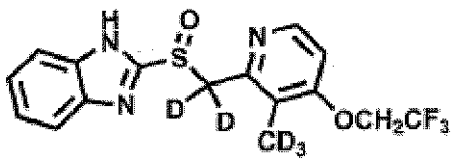
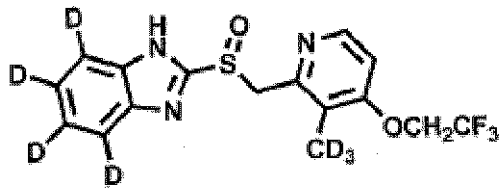
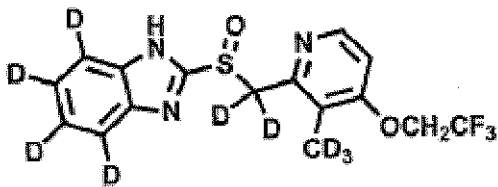


40

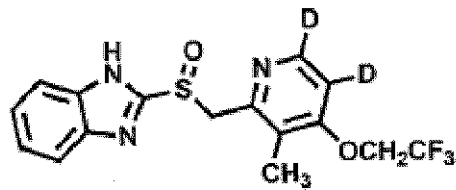
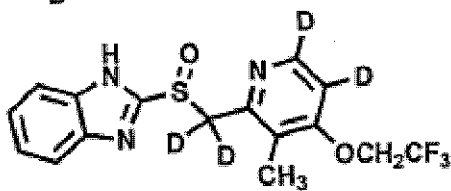
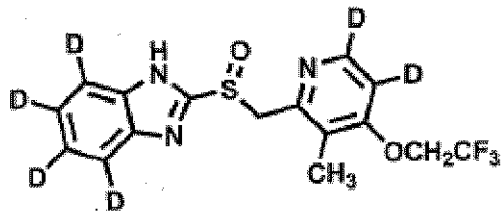
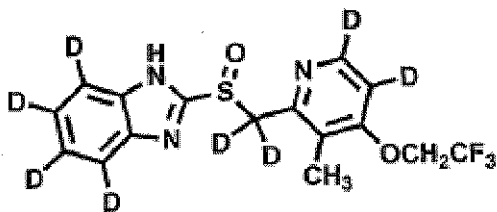
【化 8】



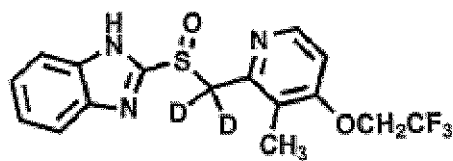
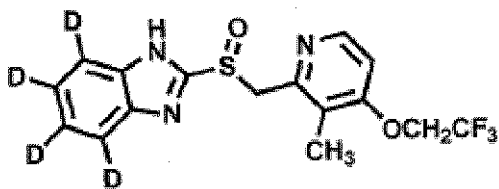
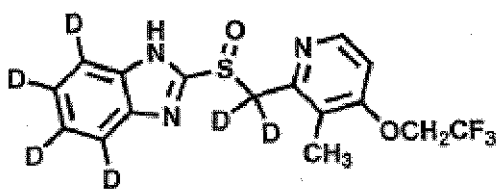
10



20

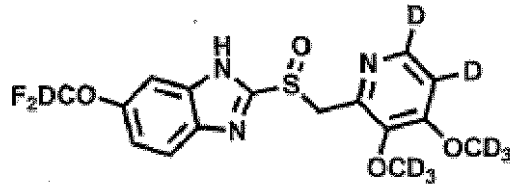
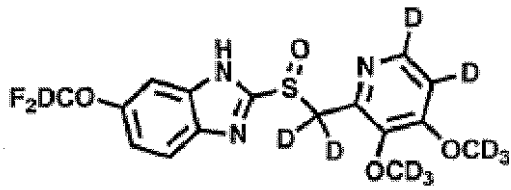
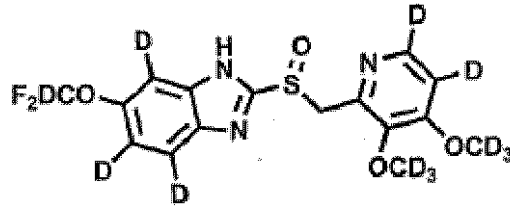
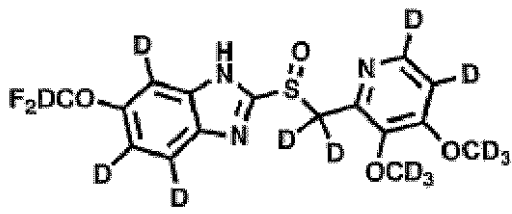


30

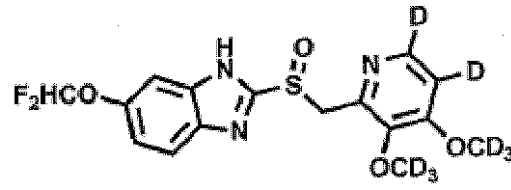
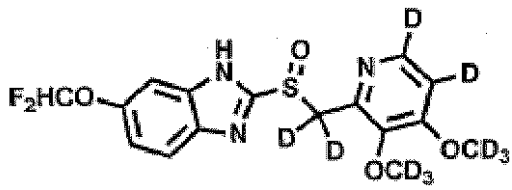
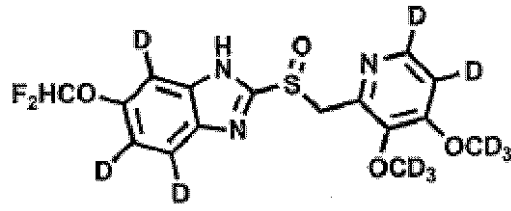
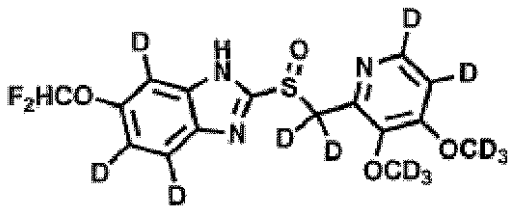


40

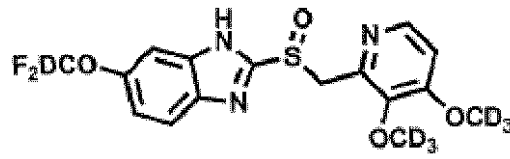
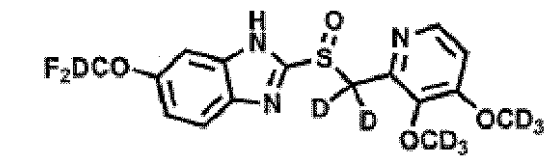
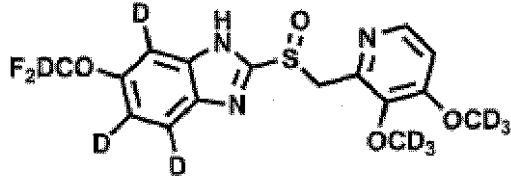
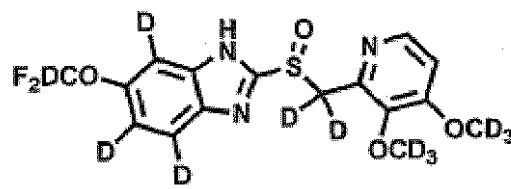
【化9】



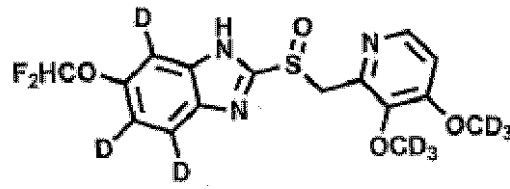
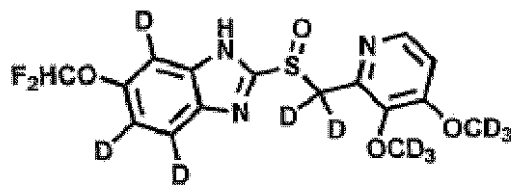
10



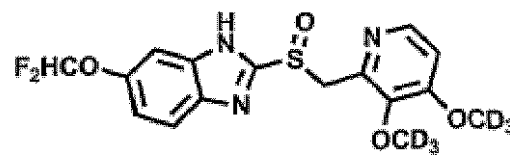
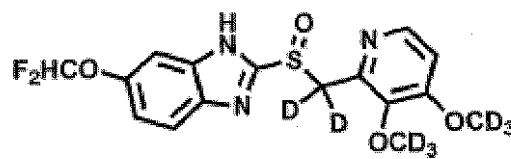
20



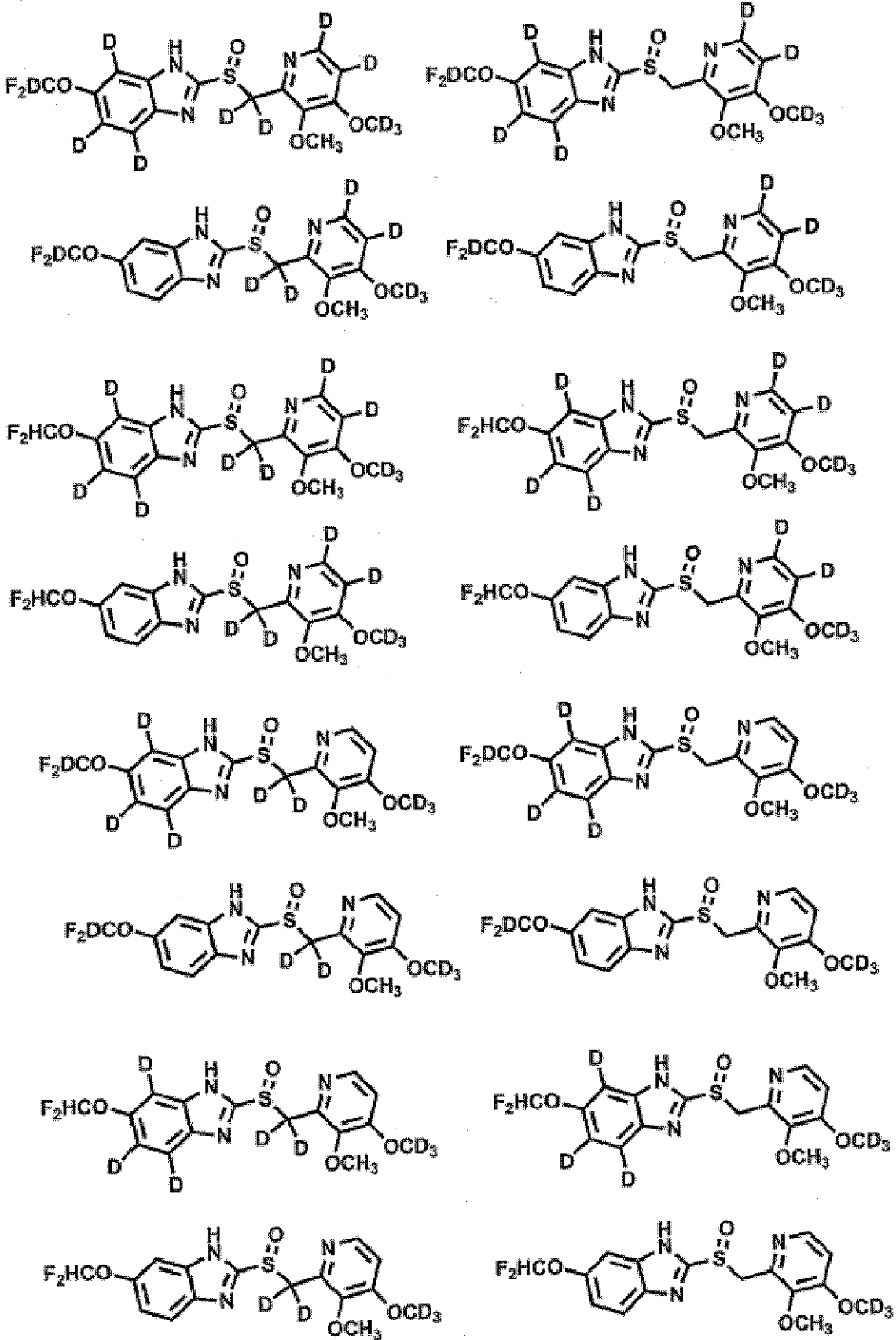
30



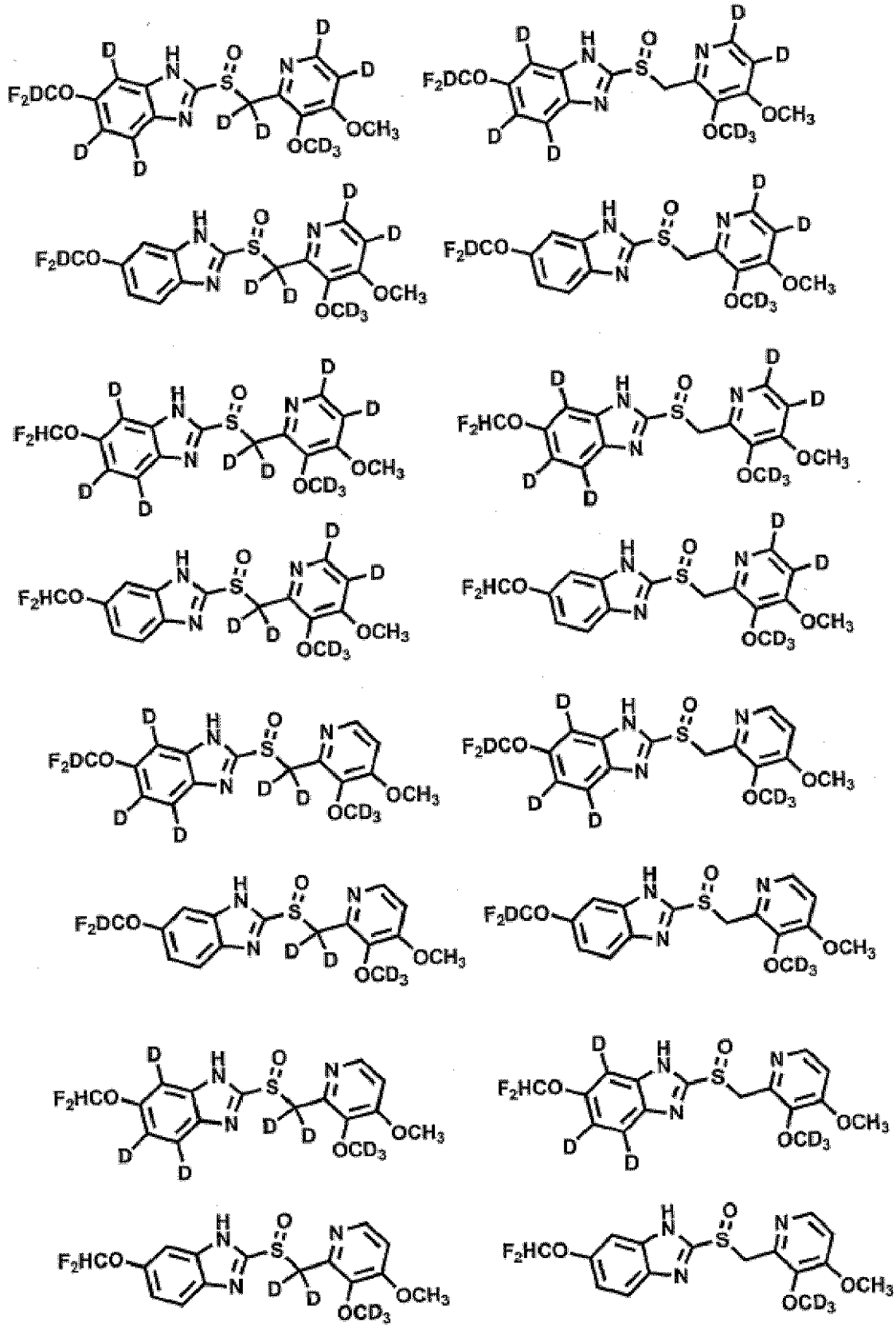
40



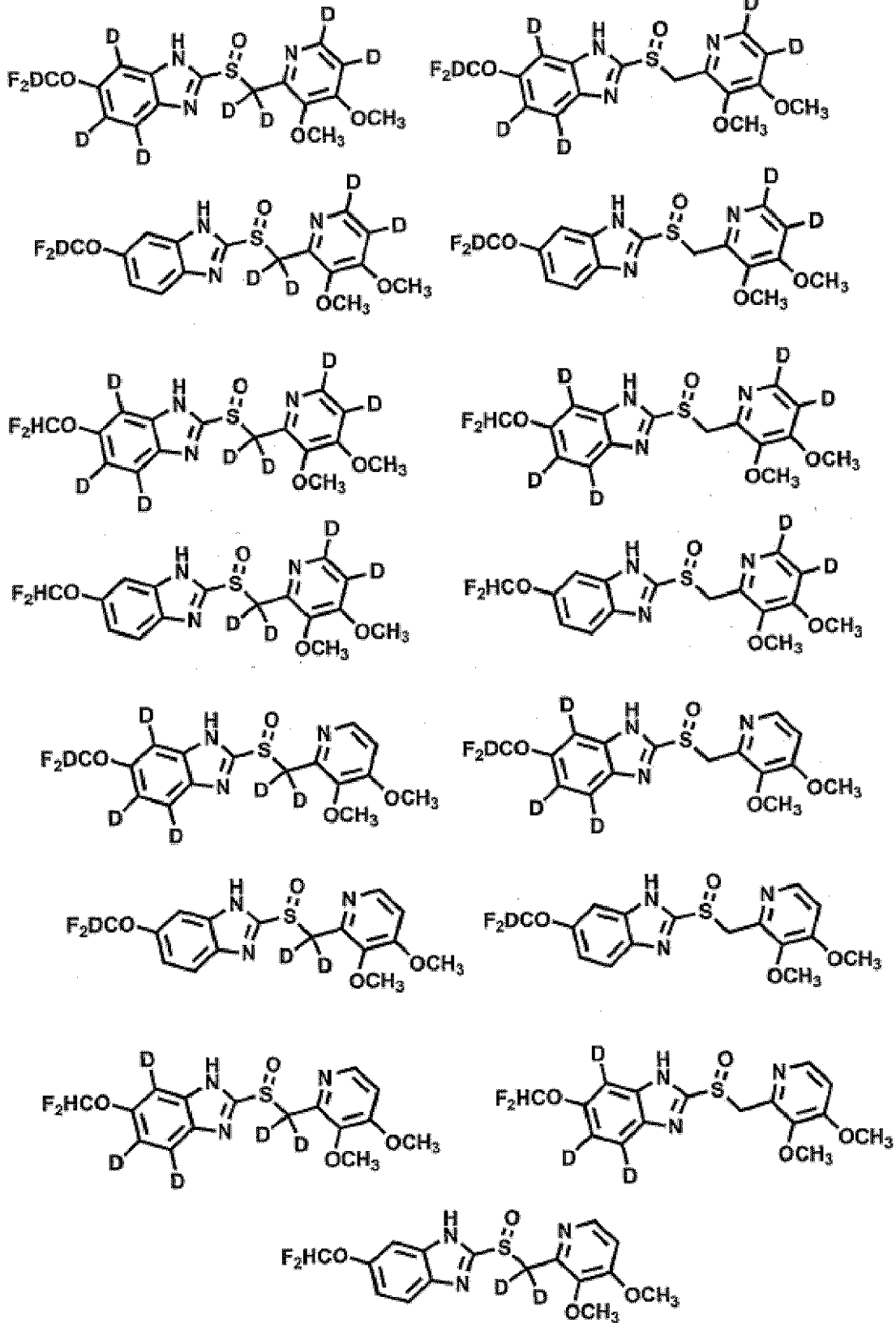
【化10】



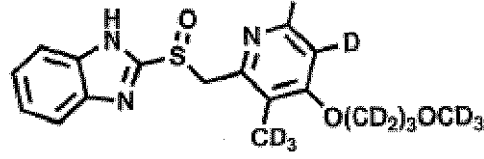
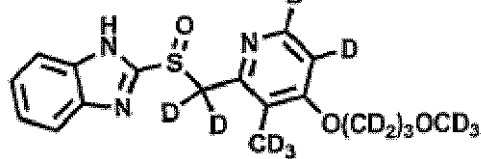
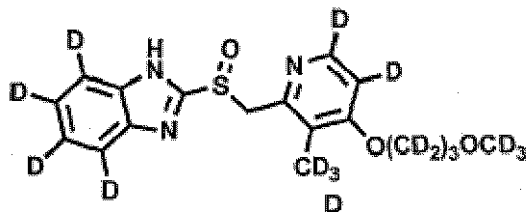
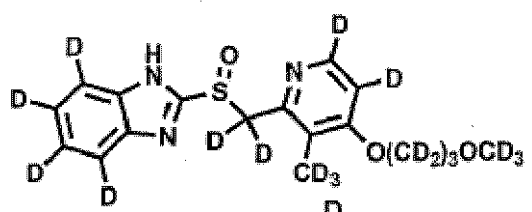
【化 1 1】



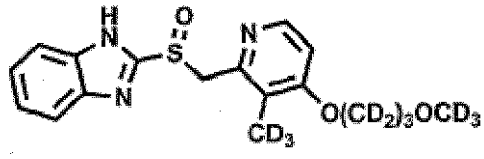
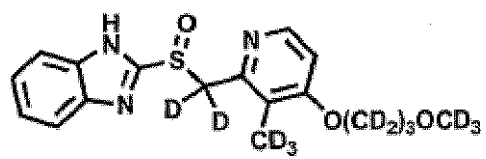
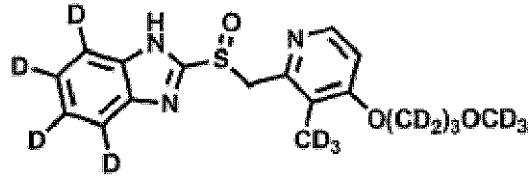
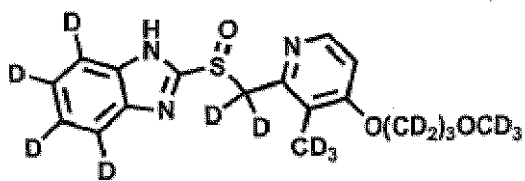
【化 1 2】



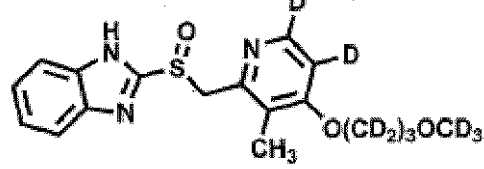
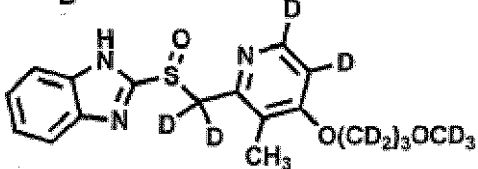
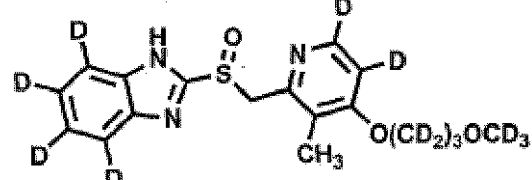
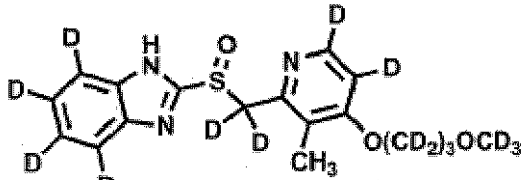
【化 1 3】



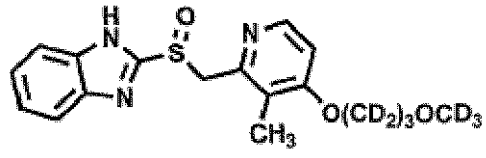
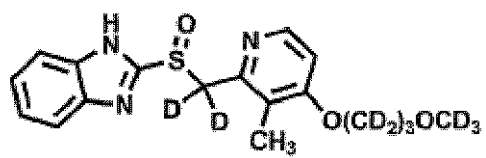
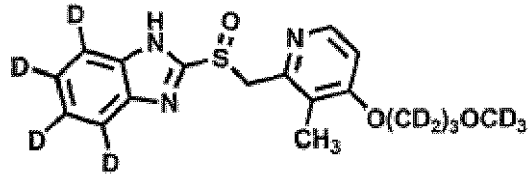
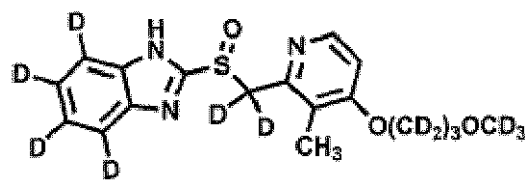
10



20

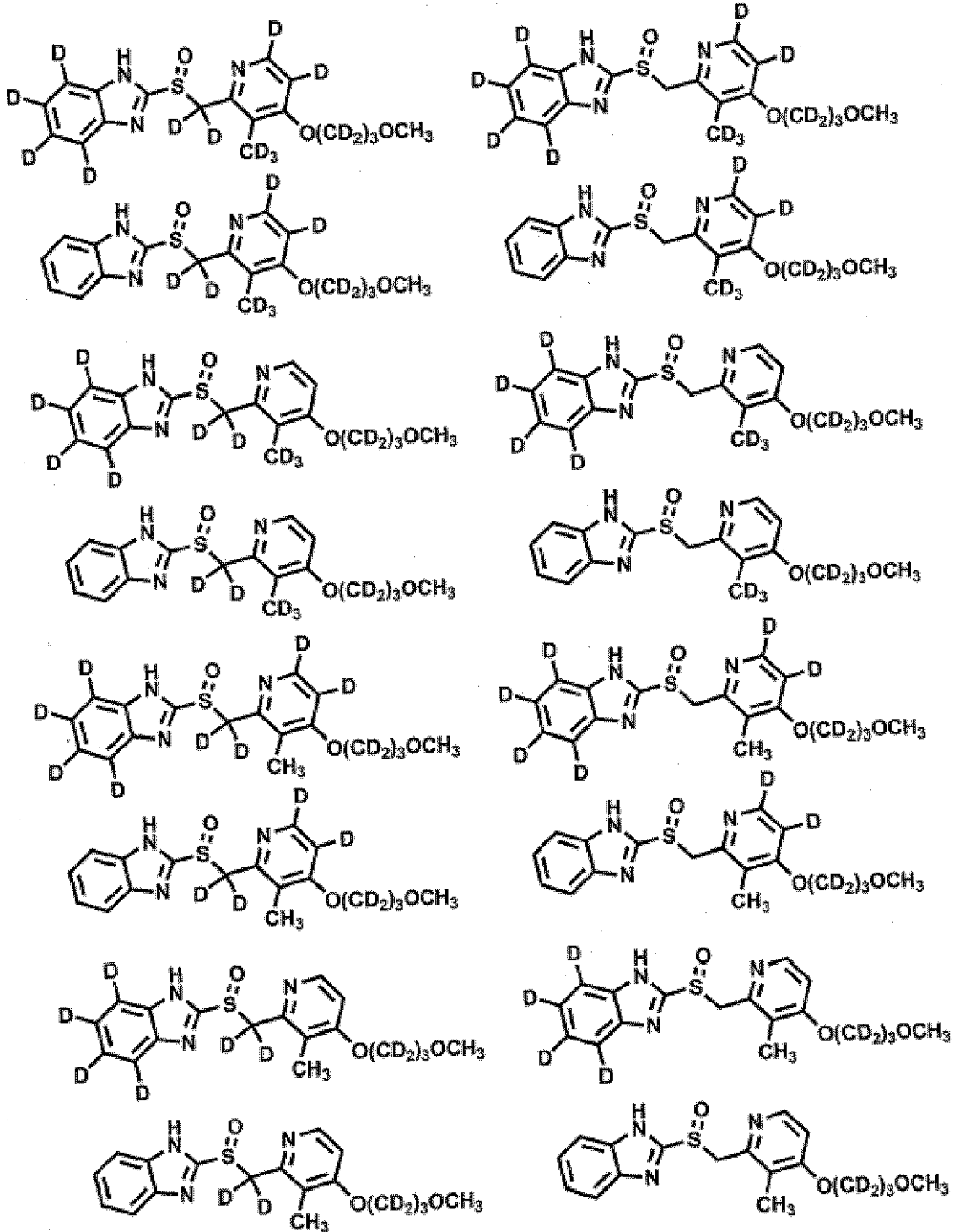


30

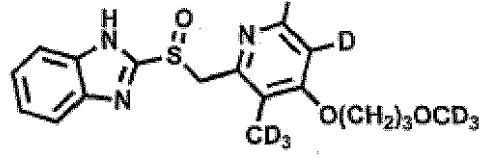
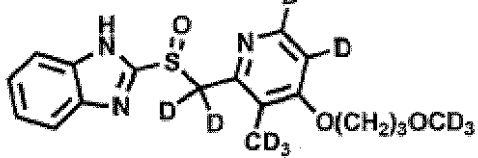
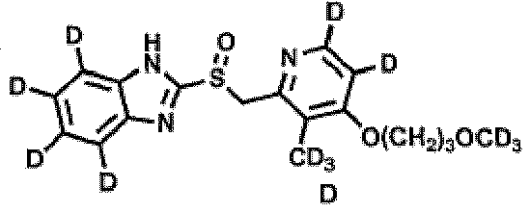
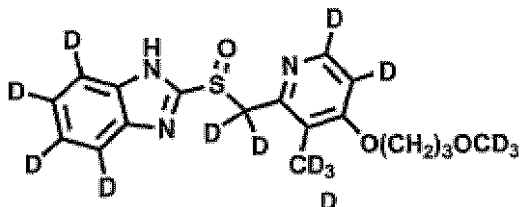


40

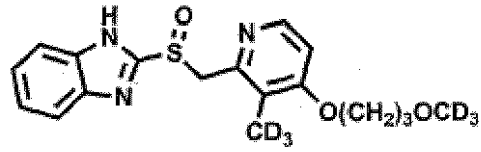
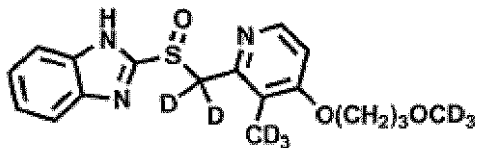
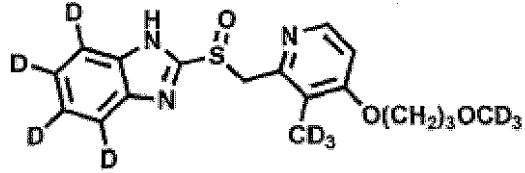
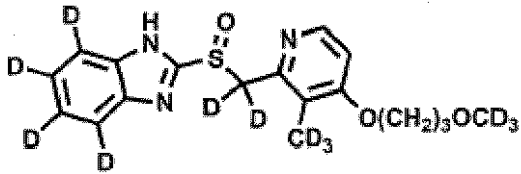
【化 1 4】



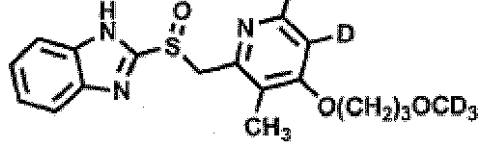
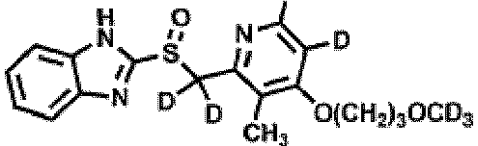
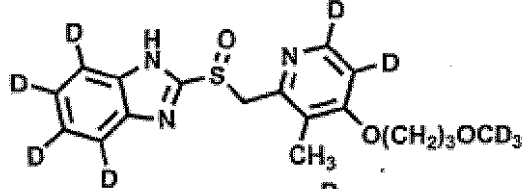
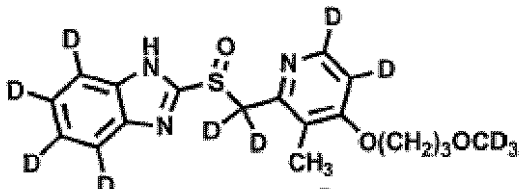
【化 15】



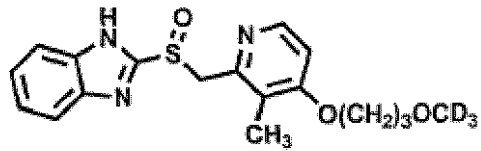
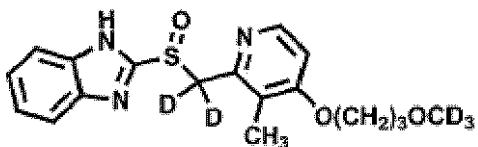
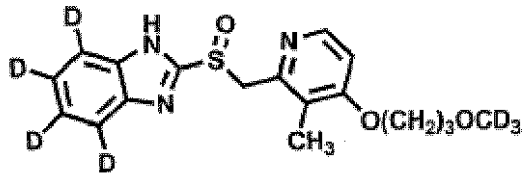
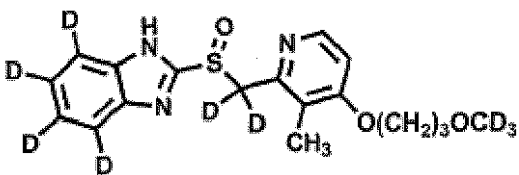
10



20

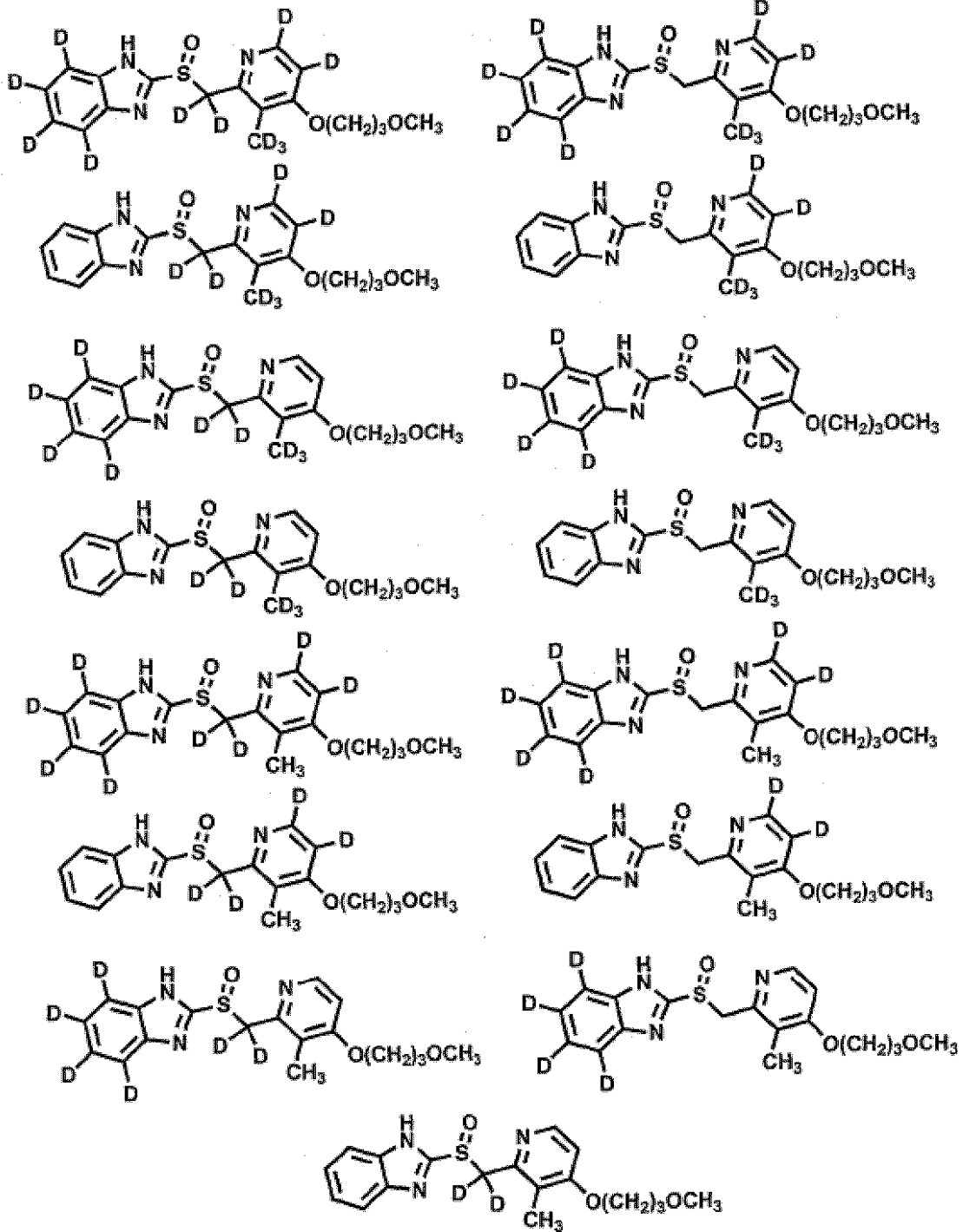


30



40

【化 16】

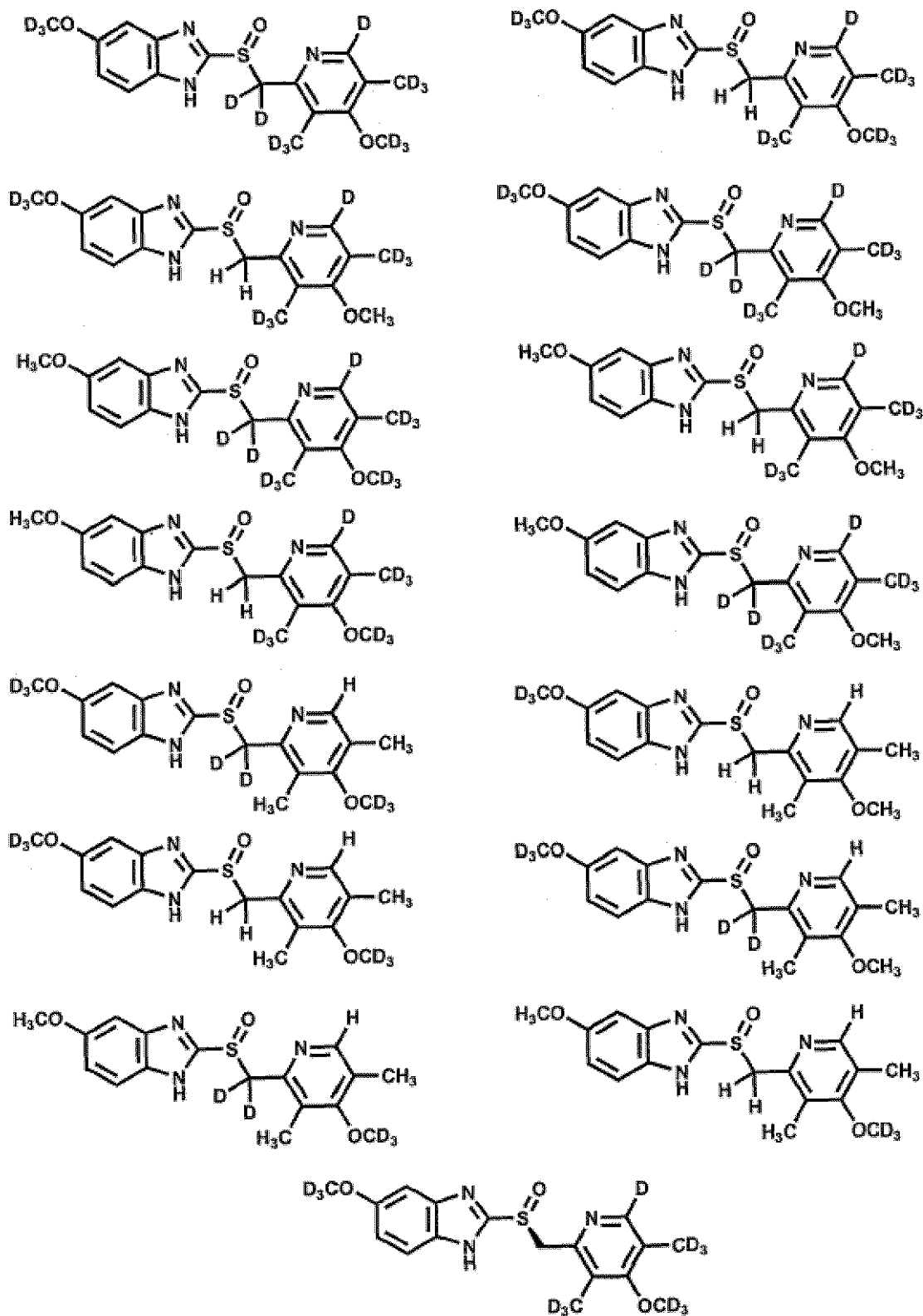


10

20

30

【化 17】



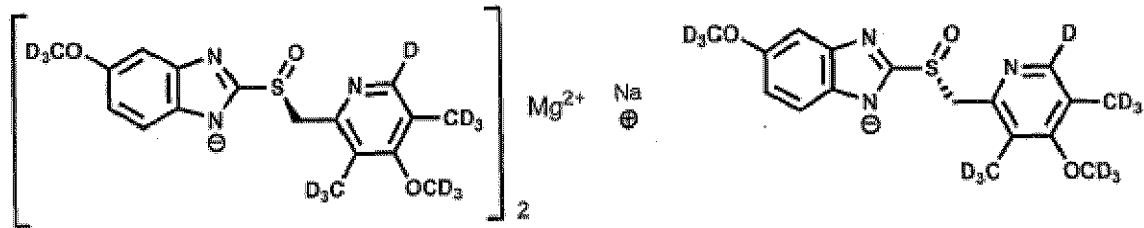
10

20

30

40

【化 18】



または単一エナンチオマー、(+) エナンチオマーおよび(-) エナンチオマーの混合物、(-) エナンチオマーの重量の約90%以上および(+) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+) エナンチオマーの重量の約90%以上および(-) エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、個々のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、または、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを含む。

10

【0076】

本発明は、本発明の化合物内で生じる全ての原子の同位体全てを含むことを意図する。同位体は、同じ原子番号であるが、異なる質量数を有する原子を含む。一般例として、水素の同位体は、重水素(D)および三重水素(T)を含むがそれらに限定されない。炭素同位体は、 ^{13}C および ^{14}C を含む。硫黄同位体は、 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、および ^{36}S を含む。窒素同位体は、 ^{14}N および ^{15}N を含む。酸素同位体は、 ^{16}O 、 ^{17}O 、および ^{18}O を含む。

20

【0077】

水素同位体は、重水素剤を使用する合成法を用いて有機分子に取り込まれ、それにより取り込み率が定められるおよび/または、取り込み率が均衡条件により決定され、反応状態によりおそらく非常に変動しやすいことを特徴とする交換方法により取り込まれる。三重水素または重水素が、周知の同位体含有の三重水素化剤または重水素化剤により、直接および具体的に挿入される合成手法は、三重水素または重水素の高い存在量を生じるが、必要な化学物質により制限される。さらに、標識された分子は、用いられた合成反応の程度により変化する。一方、交換手法は、分子の多くの部位に分散される同位体によって、より低い三重水素または重水素の結合をもたらすが、別々の合成ステップを必要とせず、標識される分子構造を崩壊する可能性が低いという利点がある。

30

【0078】

特に注記のない限り、置換基が「任意に置換された」と認める場合、置換基は、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロ、カルボニル、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、ニトロ、シリル、トリハロメタンスルホニル、およびモノおよびジ置換アミノ基を含むアミノ、およびその保護誘導体から成る群から、個別に独立に選択される1つ以上の基により置換される基であることを意味する。上記置換基の保護誘導体を形成する保護基は、当業者に周知であり、それらの例は、Greene and Wuts, Protective Group in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons, ニューヨーク市、ニューヨーク州、1999などの参考資料から入手することができ、参照するところによりその全体が本明細書に援用される。

40

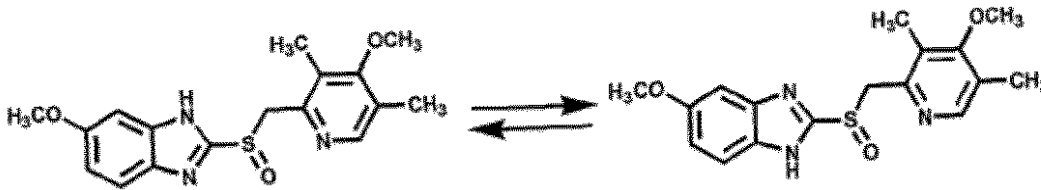
【0079】

本発明による化合物は、当業者に認識されるいかなる合理的な互変体同様、または互変体の混合物として生じる。「互変体」または「互変異性」の用語は、平衡に存在し、1つの異性体から別の異性体へ容易に変化できる二つ以上の構造異性体のうちの1つをいう。例として、アセトン/プロペン-2-オール、および類似するものなどのケト-エノール互

50

変体、グルコース / 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシ - ヘキサナールおよび類似するものなどのリング・チェーン互変異性体が含まれる。本明細書に記載の化合物は、1つ以上の互変体を有し、したがって、様々な異性体を含む。これらの化合物のそのような異性体の全ては、本発明に明白に含まれる。互変体の以下の例は、参考資料としてご覧ください。

【化19】



10

【0080】

本発明による化合物は、1つ以上の不斉原子を含み、したがって、ラセミ酸塩およびラセミ混合物、単一エナンチオマー、ジアステレオマー混合物または個々のジアステレオマーとして生じる場合もある。「立体異性体」の用語は、同じ分子量、化学組成、および別のものとして構造を有するが、原子が異なってグループ化された化合物をいう。つまり、特定の同質化学部分は、空間において異なる配向であり、したがって、純粋な場合は、偏光面を回転する能力を備える。しかし、いくつかの純粋な立体異性体は、非常に僅かな旋光度を有することもあり、現在の装置では検出不可能である。本明細書に記載の化合物は、1つ以上の不斉原子を有し、したがって、様々な異性体を含む。これらの化合物のそのような異性体の全てが本発明に明白に含まれる。

20

【0081】

各立体の炭素または硫黄はR体またはS体のものである。本出願で例示される特定の化合物は、特定の構造において叙述されているが、ある不斉中心における対照的な立体化学を有する化合物またはその混合物も、叙述される。不斉中心が、本発明の誘導体で見られる場合、本発明は全て可能な立体異性体を含むと理解されるものとする。

【0082】

用語「光学的純粋化合物」または「光学的純粋異性体」は、前記化合物の構造にかかわらず、不斉化合物の単一の立体異性体をいう。

30

【0083】

用語「実質的に均質」は、少なくとも約80%、望ましくは、少なくとも約90%、さらに望ましくは、少なくとも約95%の分子が、単一化合物またはその単一立体異性体である分子集合、あるいは、少なくとも約80%、望ましくは、少なくとも約90%、さらに望ましくは少なくとも約95%の分子が、記載の配置で完全に置換された(例: 重水素化された)分子集合をいう。

【0084】

本明細書に使用される通り、用語「付着」は、当業者に明らかである特定の所望の付着点である、安定な共有結合を表す。

【0085】

用語「任意」または「任意に」は、後に記載の事象または状況の発現または非発現をいい、説明には、前記事象または状況が発現する例、およびそれが発現しない例が含まれる。例えば、「任意に置換されたアルキル基」という文章は、アルキル基が置換されるまたはされないことを意味し、説明には、置換されたアルキル基と置換されないアルキル基が共に含まれる。

40

【0086】

化合物の「効果的な量」の用語は、所望の効果を提供するが、毒性を持たない、あるいは許容範囲の毒性を持つ、化合物の十分な量をいう。この量は、対象の種類、年齢、および健康状態、治療されている疾患の重症度、使用される特定の化合物、投与方法などにより、対象ごとに異なる。適切な効果量は当業者によって決定される。

50

【0087】

「薬学的に許容可能な」は、生物学的にまたはその他の方法で望ましくない、化合物、添加物または組成物をいう。例えば、添加物または組成物は、いかなる望ましくない生物学的作用を引き起こさず、含まれる医薬組成物の他のいかなる成分と不必要に相互作用せずに、本発明の化合物と共に対象に投与される。

【0088】

「薬学的に許容可能な塩」の用語は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、フッ化水素塩、硫酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、ニコチン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、マロン酸塩、サリチル酸塩、フェニル酢酸塩、ステアリン酸塩、ピリジン塩、アンモニウム塩、ペペラジン塩、ジエチルアミン塩、ニコチンアミド塩、ギ酸塩、尿素塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、リチウム塩、桂皮酸塩、メチルアミノ酸塩、メタンスルホン酸塩、ピクリン酸塩、酒石酸塩、トリエチルアミノ酸塩、ジメチルアミノ酸塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン酸塩などを含む。さらに薬学的に許容可能な塩は当業者に周知である。

10

【0089】

本発明の化合物と併用される場合、活性を「誘発する」、「誘発」、「調整因子」、「調節する」、「調節」、「調節剤」、「規制する」および「規制」は、阻害剤または、特定の酵素または受容体の拮抗薬、例えば、胃 H^+ , K^+ -ATPaseなどとして作用する化合物をいう。

20

【0090】

「薬物」「治療薬」および「化学療法薬」は、疾患または病状の治療における予防または治療薬として、哺乳類の対象に投与される、化合物およびその薬学的に許容可能な組成物をいう。そのような化合物は、経口製剤、吸入剤、目薬、桂皮製剤、または注射により対象に投与される。

20

【0091】

「対象」は、治療、観察または実験の対象である動物、望ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトをいう。哺乳類は、マウス、ラット、ハムスター、アレチネズミ、ウサギ、モルモット、豚、犬、羊、ヤギ、牛、馬、キリン、カモノハシ、サル、チンパンジー、および類人猿などのような霊長類、およびヒトから成る群から選択される。

30

【0092】

「治療的効果量」は、示される生物学的または医学的応答を誘発する活性化合物、または医薬品の量を表すために用いられる。この応答は、研究者、獣医、医師または別の臨床医に求められる組織系(ヒトを含む動物)で生じる。

30

【0093】

「処置する」、「処置」、「治療の」または「療法」は、必ずしも完全な痛覚喪失を意味するのではない。少しでも、胃 H^+ , K^+ -ATPaseの阻害剤、十二指腸潰瘍、および胃酸分泌により介在する他の病状、またはこれの病状の一部などの疾患の、いかなる望ましくない兆候または症状のいかなる緩和は、処置または治療と見なされる。さらに、治療には、患者の健康または外見に対する全体的な意識を悪化させる行為も含まれる。

40

【0094】

「ルイス酸」は、非共有電子対を受け入れる分子をいい、当業者に明らかである。「ルイス酸」の定義は、以下を含むがそれらに限定されない：三フッ化ホウ素、三フッ化ホウ素エーテル、三フッ化ホウ素テトラヒドロフラン錯体、三フッ化ホウ素tert-ブチル-メチルエーテル錯体、三フッ化ホウ素ジブチルエーテル錯体、三フッ化ホウ素二水和物、三フッ化ホウ素ジ酢酸錯体、三フッ化ホウ素ジメチル硫化物錯体、三塩化ホウ素、三塩化ホウ素ジメチル硫化物錯体、三臭化ホウ素、三臭化ホウ素ジメチル硫化物錯体、三ヨウ化ホウ素、トリメトキシボラン、トリエトキシボラン、トリメチルアルミニウム、トリエチルアルミニウム、酸塩化アルミニウム、酸塩化アルミニウムテトラヒドロフラン錯体、三臭化アルミニウム、四塩化チタン、四臭化チタン、ヨウ化チタン、チタンテトラエトキシド、チタンテトライソプロポキシド、スカンジウム(III)トリフルオロメタンスル

50

ホン酸、イットリウム (I I I) トリフルオロメタンスルホン酸、イッテルビウム (I I I) トリフルオロメタンスルホン酸、ランタン (I I I) トリフルオロメタンスルホン酸、塩化亜鉛 (I I)、臭化亜鉛 (I I)、ヨウ化亜鉛 (I I)、トリフルオロメタンスルホン酸亜鉛 (I I)、硫酸亜鉛 (I I)、硫酸マグネシウム、過塩素酸リチウム、トリフルオロメタンスルホン酸銅 (I I)、テトラフルオロホウ酸銅 (I I) および類似体。特定のルイス酸は、Corey, E. J. *Angewandte Chemie*, 国際版 (2002), 41 (10), 1650 - 1667; Aspinall, H. C. *Chemical Review* (米国、ワシントン DC) (2002), 102 (6), 1807 - 1850; Groger, H. *Chemistry - A European Journal* (2001), 7 (24), 5246 - 5251; Davies, H. M. L. *Chemtracts* (2001), 14 (11), 642 - 645; Wan, Y. *Chemtracts* (2001), 14 (11), 610 - 615; Kim, Y. H. *Accounts of Chemical Research* (2001), 34 (12), 955 - 962; Seebach, D. *Angewandte Chemie*, 国際版 (2001), 40 (1), 92 - 138; Blaster, H. U. *Applied Catalysis, A: General* (2001), 221 (1 - 2), 119 - 143; Yet, L. *Angewandte Chemie*, 国際版 (2001), 40 (5), 875 - 877; Jorgensen, K. A. *Angewandte Chemie*, 国際版 (2000), 39 (20), 3558 - 3588; Dias, L. C. *Current Organic Chemistry* (2000), 4 (3), 305 - 342; Spindler, F. *Enantiomer* (1999), 4 (6), 557 - 568; Fodor, K. *Enantiomer* (1999), 4 (6), 497 - 511; Shimizu, K. D. ; *Comprehensive Asymmetric Catalysis I - III* (1999), 3, 1389 - 1399; Kagan, H. B. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I - III* (1999), 1, 9 - 30; Mikami, K. *Lewis Acid Reagents* (1999), 93 - 136 および、本明細書に引用される全ての参考文献に記載の通り、電子受容体原子に付着する光学的に純粋なリガンドを有する。そのようなルイス酸は、アキラルな出発物質から光学的に純粋な化合物を生成するために、当業者により使用される。

【 0095 】

「アシル化剤」は、アルキルカルボニル、置換されたアルキルカルボニル、またはアリールカルボニル基を別の分子に転移できる分子をいう。「アシル化剤」の定義には、酢酸エチル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、酪酸ブチル、酢酸イソプロペニル、1 - エトキシ (基) 酢酸ビニル、酪酸トリクロエチル、酪酸トリフルオロエチル、ラウリン酸トリフルオロエチル、S - エチルチオオクタン酸、酢酸ピアセチルモノオキシム、無水酢酸、塩化アセチル、無水コハク酸、ジケテン、ジアリル炭酸塩、炭酸 but 3 エニルエステルシアノメチルエステル、アミノ酸および類似体が含まれるがそれらに限定されない。

【 0096 】

「求核剤」または「求核試薬」は、非共有電子対を有する、負に帯電した分子または中性分子をいい、それ自体は当業者に明らかである。「求核剤」の定義は以下を含むがそれらに限定されない：水、アルキルヒドロキシ、アルコキシアニオン、アリールヒドロキシ、アリールオキシアニオン、アルキルチオール、アルキルチオアニオン、アリールチオール、アリールチオアニオン、アンモニア、アルキルアミン、アリールアミン、アルキルアミンアニオン、アリールアミンアニオン、ヒドラジン、アルキルヒドラジン、アリールヒドラジン、アルキルカルボニルヒドラジン、アリールカルボニルヒドラジン、ヒドラジンアニオン、アルキルヒドラジンアニオン、アリールヒドラジンアニオン、アルキルカルボニルヒドラジンアニオン、アリールカルボニルヒドラジンアニオン、シアン化物、アジド、ヒドリド、アルキルアニオン、アリールアニオンなど。

【 0097 】

「求電子剤」または「求電子試薬」は、原子価開殻または電子が豊富な反応物の誘引を有する、正に帯電した分子または中性分子をいい、それ自体は当業者に明らかである。「求電子剤」の定義は以下を含むがそれらに限定されない：ヒドロニウムイオン、アシリウム、例えば三フッ素ホウ素などのルイス酸、例えば Br_2 などのハロゲン、例えば、tert-ブチルカチオンなどのカルボカチオン、ジアゾメタン、トリメチルシリルディアゾメタン、例えば、ヨウ化メチル、トリデューテロヨウ化メチル (CD_3I)、臭化物ベンジルなどのアルキルハロゲン、例えば、メチルトリフラートなどのアルキルトリフラート、例えば、トルエンスルホン酸エチル、メタンスルホン酸ブチル、硫酸ジメチル、ヘキサデューテロ硫酸ジメチル ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}_4$) などのスルホン酸アルキル、例えば、塩化アセチル、臭化ベンゾイルなどのハロゲン化アシル、例えば、無水酢酸、無水コハク酸、無水マレイン酸などの無水酸、例えば、イソシアン酸メチル、イソシアン酸フェニルなどのイソシアン酸塩、例えば、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸ベンジルなどクロロギ酸エステル、例えば、塩化メタンスルホニル、塩化P-トルエンスルホニルなどのハロゲン化スルホニル、例えば、塩化トリメチルシリル、塩化tert-ブチルジメチルシリルなどのハロゲン化シリル、例えば、ジメチルリン酸クロロなどのハロゲン化ホスホリル、例えば、アクロレイン、メチルビニルケトン、桂皮アルデヒドなどのアルファ-ベータ-不飽和カルボニル化合物。

10

【0098】

「離脱基」(LG)は、求核試薬により置換された後のアニオンまたは中性型において安定する、いかなる原子(または原子団)をいい、それ自体は、当業者に明らかである。「基脱基」の定義には、以下を含むがそれらに限定されない：水、メタノール、エタノール、塩素、臭化物、ヨウ化物、メタンスルホン酸塩、トリルスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、トリクロロ酢酸、安息香酸など。

20

【0099】

「酸化剤」は、出発物質内の、例えば水素、炭素、窒素、硫黄、リンなどの原子の酸化状態を、その原子に酸素を加える、あるいは、この原子から電子を取り除くことにより増加させる試薬をいい、それ自体は当業者に明らかである。「酸化剤」の定義は、以下を含むがそれらに限定されない：四酸化オスミウム、四酸化ルテニウム、三塩化ルテニウム、過マンガン酸カリウム、メタ-クロロ過安息香酸、過酸化水素、ジメチルジオキシランなど。

30

【0100】

「金属リガンド」は、非共有電子対を有し、金属原子と結合できる分子をいい、当業者に明らかである。「金属リガンド」の定義は、以下を含むがそれらに限定されない：水、アルコキシアニオン、アルキルチオアニオン、アンモニア、トリアルキルアミン、トリアリールアミン、トリアルキルホスフィン、トリアリールホスフィン、シアン化物、アジドなど。

【0101】

「還元試薬」は、出発物質の原子の酸化状態を、この原子に水素を加える、あるいはこの原子に電子を加える、あるいは、この原子から酸素を取り除くことにより、低減させる試薬をいい、それ自体は、当業者に明らかである。「還元試薬」の定義は、以下を含むがそれらに限定されない：ボラン-ジメチル硫化物錯体、9-ボラビシクロ[3.3.1.]ノナン(9-BBN)、カテコールボラン、水素化ホウ素リチウム、重水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、重水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム-メタノール錯体、水素化ホウ素ポタシウム、水素化ヒドロキシホウ素ナトリウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化n-ブチルホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、重水素化シアノボト素ナトリウム、水素化ホウ素カルシウム(II)、水素化リチウムアルミニウム、重水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化n-ブチル-ジイソブチルアルミニウム、水素化ナトリウムビス-メトキシアルミニウム、トリエトキシシラン、ジエトキシメチルシラン、水素化リチウム、リチウム、ナトリウム、水素Ni/Bなど。特定の酸性およびルイス酸性の試薬は、還元試薬の活性

40

50

を高める。そのような酸性試薬の例には、以下が含まれる：酢酸、メタンスルホン酸、塩酸など。そのようなルイス酸性試薬の例には、以下が含まれる：トリメトキシボラン、トリエトキシボラン、三塩化アルミニウム、塩化リチウム、三塩化バナジウム、二塩化ジシクロペンタジエニルチタン、フッ化セシウム、フッ化ポタシウム、塩化亜鉛（I I）、臭化亜鉛（I I）、ヨウ化亜鉛（I I）など。

【0102】

「カップリング試薬」は、カルボン酸のカルボニルを活性化し、エステルまたはアミド結合の形成を促進させる試薬をいう。「カップリング試薬」の定義は、以下を含むがそれらに限定されない：塩化アセチル、クロロギ酸エチル、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（EDCI）、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、N-ヒドロキシスクシンイミド（HOSu）、4-ニトロフェノール、ペンタフルオロフェノール、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-yl)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸（TBTU）、O-ベンゾトリアゾール-N,N,N'-N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（HBTU）、ベンゾトリアゾール-1-yl-オキシ-トリス-(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート（BOP）、ベンゾトリアゾール-1-yl-オキシ-トリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート、プロモ-トリスピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスファート、2-(5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシミド)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩（TNTU）、O-(N-サクシンミジル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩（TSTU）、テトラメチルフルオロホルムアミジウムヘキサフルオロホスファートなど。

10

20

【0103】

「除去可能な保護基」または「保護基」は、ヒドロキシルの酸素原子、またはカルボキシル基、またはアミノ基の窒素原子などの官能基に結合した場合に、これらの官能基で生じる反応を抑制し、その保護基は、官能基を再構築する従来の化学または酵素によるステップにより除去することができる基をいう。使用される特定の除去可能な保護基は、いずれにしてもよい。

【0104】

「ヒドロキシル保護基」の定義は、以下を含むがそれらに限定されない：

a) メチル、tert-ブチル、アリル、プロパルギル、p-クロロフェニル、p-メトキシフェニル、p-ニトロフェニル、2,4-ジニトロフェニル、2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル、メトキシメチル、メチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、p-メトキシベンジルオキシメチル、p-ニトロベンジルオキシメチル、O-ニトロベンジルオキシメチル、(4-メトキシフェノキシ)メチル、グアヤコールメチル、tert-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル、tert-ブチルジメチルシロキシメチル、テキシルジメチルシロキシメチル、tert-ブチルジフェニルシロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、メントキシメチル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]エチル、1-メチル-1-エトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、1-メチル-1-フェノキシエチル、2,2,2-トリクロロエチル、1-ジアニシル-2,2,2-トリクロロエチル、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-フェニルイソプロピル、2-トリメチルシリルエチル、2-(ベンジルチオ)エチル、2-(フェニルセレニル)エチル、テトラヒドロピラニル、3-プロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロピラニルS,S-二酸化物、1-[(2-クロ

30

40

50

ロ - 4 - メチル)フェニル] - 4 - メトキシピペリジン - 4 - y 1、1 - (2 - フルロフェニルフェニル) - 4 - メトキシピペリジン - 4 - y 1、1、4 - ジオキサン - 2 - y 1、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニルなど；と

b) ベンジル、2 - ニトロベンジル、2 - トリフルオロメチルベンジル、4 - メトキシベンジル、4 - ニトロベンジル、4 - クロロベンジル、4 - プロモベンジル、4 - シアノベンジル、4 - フェニルベンジル、4 - アシルアミノベンジル、4 - アジドベンジル、4 - (メチルスルフィニル)ベンジル、2、4 - ジメトキシベンジル、4 - アジド - 3 - クロロベンジル、3、4 - ジメトキシベンジル、2、6 - ジクロロベンジル、2、6 - ジフロロベンジル、1 - ピレニルメチル、ジフェニルメチル、4、4' - ジニトロベンズヒドリル、5 - ベンゾスベリル、トリフェニルメチル(トリチル)、
- ナフチルジフェニルメチル、(4 - メトキシフェニル) - ジフェニル - メチル、ジ - (p - メトキシフェニル) - フェニルニエチル、トリ - (p - メトキシフェニル)メチル、4 - (4' - プロモフェンアシルオキシ) - フェニルジフェニルメチル、4、4'、4'' - トリス(4、5 - ジクロロフタルイミドプリエニル)メチル、4、4'、4'' - トリス(レプリノオリオキシフェニル)メチル、4、4' - ジメトキシ - 3'' - [N - (イミダゾリルメチル)]トリチル、4、4' - ジメトキシ - 3'' - [N - (イミダゾリルエチル)カルバモイル]トリチル、1、1 - ビス(4 - メトキシフェニル) - 1' - ピレニルメチル、4 - (17 - テトラベンゾ[a, c, g, I]フルオレニルメチル) - 4、4' - ジメトキシトリチル、9 - アントリル、9 - (9 - フェニル)キサンエニル、9 - (9 - フェニル - 10 - オキソ)アントリルなど；と

c) トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、ジメチルヘキシルシリル、tert - ブチルジメチルシリル、tert - ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリ - p - シキリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル、ジ - tert - ブチルメチルシリル、トリス(トリメチルシリル)シリル、(2 - ヒドロキシスチリル)ジメチルシリル、(2 - ヒドロキシスチリル)ジイソプロピルシリル、tert - ブチルメトキシフェニルシリル、tert - ブトキシジフェニルシリルなど；と

d) - C(O)R₂₀であって、R₂₀は、アルキル、置換アルキル、アリル、さらに具体的にいうと、R₂₀ = 水素、メチル、エチル、tert - ブチル、アダマンチル、クロチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、トリフェニルメトキシメチル、フェノキシメチル、4 - クロロフェノキシメチル、フェニルメチル、ジフェニルメチル、4 - メトキシクロチル、3 - フェニルプロピル、4 - ペンテニル、4 - オキソペンチル、4、4 - (エチレンジチオ)ペンチル、5 - [3 - ビス(4 - メトキシフェニル)ヒドロキシメチルフェノキシ] - 4 - オキソペンチル、フェニル、4 - メチルフェニル、4 - ニトロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - クロロフェニル、4 - メトキシフェニル、4 - フェニルフェニル、2、4、6 - トリメチルフェニル、
- ナフチル、ベンゾイルなどから成る群から選択される；

e) - C(O)OR₂₀であって、R₂₀は、アルキル、置換アルキル、アリル、さらに具体的には、R₂₀ = メチル、メトキシメチル、9 - フルオレニルメチル、エチル、2、2、2 - トリクロロメチル、1、1 - ジメチル - 2、2、2 - トリクロロエチル、2 - (トリメチルシリル)エチル、2 - (フェニルスルフォニル)エチル、イソブチル、tert - ブチル、ビニル、アリル、4 - ニトロフェニル、ベンジル、2 - ニトロベンジル、4 - ニトロベンジル、4 - メトキシベンジル、2、4 - ジメトキシベンジル、3、4 - ジメトキシベンジル、2 - (メチルチオメトキシ)エチル、2 - ダンシルエチル、2 - (4 - ニトロフェニル)エチル、2 - (2、4 - ジニトロフェニル)エチル、2 - シアノ - 1 - フェニルエチル、チオベンジル、4 - エトキシ - 1 - ナフチルなどから成る群から選択される。ヒドロキシル保護基の別の例は、上記の Greene and Wuttsに記載される。

【0105】

「アミノ保護基」の定義は、以下を含むがそれらに限定されない：

10

20

30

40

50

- a) 2 - メチルチオエチル、2 - メチルスルフォニルエチル、2 - (p - トルエンシルホニル) エチル、[2 - (1, 3 - ジチアニル)] メチル、4 - メチルチオフェニル、2, 4 - ジメチルチオフェニル、2 - フォスフォニオエチル、1 - メチル - 1 - (トリフェニルフォスフォニオ) エチル、1, 1 - ジメチル - 2 - チアノエチル、2 - ダンシルエチル、2 - (4 - ニトロフェニル) エチル、4 - フェニルアセトキシベンジル、4 - アジドベンジル、4 - アジドメトキシベンジル、m - クロロ - p - アシロキシベンジル、p - (ジヒドロキシボリル) ベンジル、5 - ベンゾオキサゾリルメチル、2 - (トリフロロメチル) - 6 - クロモニルメチル、m - ニトロフェニル、3, 5 - ジメトキシベンジル、1 - メチル - 1 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) エチル、o - ニトロベンジル、- メチルニトロピペロニル、3, 4 - ジメトキシ - 6 - ニトロベンジル、N - ベンゼンスルフェニル、N - o - ニトロベンゼンスルフェニル、N - 2, 4 - ジニトロベンゼンスルフェニル、N - ベンタクロロベンゼンスルフェニル、N - 2 - ニトロ - 4 - メトキシベンゼンスルフェニル、N - トリフェニルメチルスルフェニル、N - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジフェニル) エチルスルフェニル、N - 3 - ニトロ - 2 - ピリジンスルフェニル、N - p - トルエンシルホニル、N - ベンゼンスルフォニル、N - 2, 3, 6 - トリメチル - 4 - メトキシベンゼンスルフォニル、N - 2, 4, 6 - トリメトキシベンゼン - スルホニル、N - 2, 6 - ジメチル - 4 - メトキシベンゼンスルフォニル、N - ペンタメチルベンゼンスルフォニル、N - 2, 3, 5, 6 - テトラメチル - 4 - メトキシベンゼンスルフォニルなど ; と
- b) - C (O) O R ₂₀ であって、R ₂₀ は、アルキル、置換アルキル、アリールから成る群から選択され、さらに、具体的には、R ₂₀ = メチル、エチル、9 - フルオレニルメチル、9 - (2 - スルホ) フルオレニル 9 - (2, 7 - ジブromo) フルオレニルメチル、17 - テトラベンゾ [a, c, g, i] フルオレニルメチル 2 - クロロ - 3 - インデニルメチル、ベンズ [f] インデン - 3 - イルメチル、2, 7 - ジ - t - ブチル - [9 - (10, 10 - ジオキソ - 10, 10, 10, 10 - テトラヒドロチルオキサチル)] メチル、1, 1 - ジオキソベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルメチル、2, 2, 2 - トリクロロエチル、2 - トリメチルシリルエチル、2 - フェニルエチル、1 - (1 - アダマンチル) - 1 - メチルエチル、2 - クロロエチル、1, 1 - ジメチル - 2 - ハロエチル、1, 1 - ジメチル - 2, 2 - ジブromoエチル、1, 1 - ジメチル - 2, 2, 2 - トリクロロエチル、1 - メチル - 1 - (4 - ピフェニル) エチル、1 - (3, 5 - ジ - t e r t - ブチルフェニル) - 1 - メチルエチル、2 - (2' - ピリジル) エチル、2 - (4' - ピリジル) エチル、2, 2 - ビス (4' - ニトロフェニル) エチル、N - (2 - ピバロイルアミノ) - 1, 1 - ジメチルエチル、2 - [(2 - ニトロフェニル) ジチオ] - 1 - フェニルエチル、t e r t - ブチル、1 - アダマンチル、2 - アダマンチル、ビニル、アリル、1 - イソプロピルアリル、4 - ニトロシナミル、3 - (3 - ピリジル) プロップ - 2 - エニル、8 - キノル、N - ヒドロキシピペリジニル、アルキルジチオ、ベンジル、p - メトキシベンジル、p - ニトロベンジル、p - プロモベンジル、p - クロロベンジル、2, 4 - ジクロロベンジル、4 - メチルスルフィニルベンジル、9 - アントリルメチル、ジフェニルメチル、t e r t - アミル、S - ベンジルチオカーバメート、ブチニル、p - シアノベンジル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル、p - デシルオキシベンジル、ジイソプロピルメチル、2, 2 - ジメトキシカルボニルビニル、o (N, N' - ジメチルカルボキシアミド) ベンジル、1, 1 - ジメチル - 3 - (N, N' - ジメチルカルボキシアミド) プロピル、1, 1 - ジメチルプロピニル、ジ (2 - プリジル) メチル、2 - フラニルメチル、2 - ロドエチル、イソボルニル、イソブチル、イソニコチニル、p - (P' - メトキシフェニルアゾ) ベンジル、1 - メチルシクロブチル、1 - メチルシクロヘキシル、1 - メチル - 1 - シクロプロピルメチル、1 - メチル - 1 - (p - フェニルアゾフェニル) エチル、1 - メチル - 1 - フェニルエチル、1 - メチル - 1 - 4' - ピリジルエチル、フェニル、p - (フェニルアゾ) ベンジル、2, 4, 6 - トリメチルフェニル、4 - (トリメチルアンモニウム) ベンジル、2, 4, 6 - トリメチルベンジルなどである。アミノ保護基の別の例は、上記の G r e e n e a n d W u

t t s に記載されている。

【 0 1 0 6 】

「カルボキシル保護基」の定義は、以下を含むがそれらに限定されない。

2 - N - (モルホリノ)エチル、コリン、メチル、メトキシエチル、9 - フルオレニルメチル、メトキシメチル、メチルチオメチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、メトキシエトキシメチル、2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル、ベンジルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、フェニルアセトキシメチル、トリイソプロピルシリルメチル、シアノメチル、アセトル、p - プロモフェナシル、 - メチルフェナシル、p - メトキシフェナシル、デシル、カルボキシアミドメチル、p - アゾベンゼンカルボキシアミド - メチル、N - フタルイミドメチル、(メトキシエトキシ)エチル、2, 2, 2 - トリクロエチル、2 - フルオロエチル、2 - クロロエチル、2 - プロモエチル、2 - ヨードエチル、4 - クロロブチル、5 - クロロペンチル、2 - (トリメチルシリル)エチル、2 - メチルチオエチル、1, 3 - ジチアニル - 2 - メチル、2 - (p - ニトロフェニルスルフェニル)エチル、2 - (p - トルエンシルホニル)エチル、2 - (2' - ピリジル)エチル、2 - (p - メトキシフェニル)エチル、2 - (ジフェニルホスフィノ)エチル、1 - メチル - 1 - フェニルエチル、2 - (4 - アセチル - 2 - ニトロフェニル)エチル、2 - シアノエチル、ヘプチル、tert - ブチル、3 - メチル - 3 - ペンチル、ジシクロプロピルメチル、2, 4 - ジメチル - 3 - ペンチル、チクロペンチル、チクロヘキシル、アリル、メタリル、2 - メチルブタ - 3 - エン - 2 - イル、3 - メチルブタ - 2 - (プレニル)、3 - ブテン - 1 - yl、4 - (トリメチルシリル) - 2 - ブテン - 1 - yl、シンナミル、 - メチルシンナミル、プロパルギル、フェニル、2, 6 - ジメチルフェニル、2, 6 - ジイソプロピルフェニル、2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルフェニル、2, 6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メトキシフェニル、p - (メチルチオ)フェニル、ペンタフルオロフェニル、ベンジル、トリフェニルメチル、ジフェニルメチル、ビス(o - ニトロフェニル)メチル、9 - アントリルメチル、2 - (9, 10 - ジオキソ)アントリルメチル、5 - ジベンゾスベリル、1 - ピレニルメチル、2 - (トリフルオロメチル) - 6 - クロモニルメチル、2, 4, 6 - トリメチルベンジル、p - プロモベンジル、o - ニトロベンジル、p - ニトロベンジル、p - メトキシベンジル、2, 6 - ジメトキシベンジル、4 - (メチルスルフィニル)ベンジル、4 - スルホベンジル、4 - アジドメトキシベンジル、4 - { a / - [1 - (4, 4 - ジメチル - 2, 6 - ジオキソチクロヘキシリデン) - 3 - メチルブチル] アミノ } ベンジル、ピペロニル、4 - ピコリル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、tert - ブチルジメチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、フェニルジメチルシリル、ジ - tert - ブチルメチルシリル、トリイソプロピルシリルなど。カルボキシル保護基の別の例は、上記の Greene and Wutts に記載されている。

【 0 1 0 7 】

「チオール保護基」の定義は、以下を含むがそれらに限定されない。

a) アルキル、ベンジル、4 - メトキシベンジル、2 - ヒドロキシベンジル、4 - ヒドロキシベンジル、2 - アセトキシベンジル、4 - アセトキシベンジル、4 - ニトロベンジル、2, 4, 6 - トリメチルベンジル、2, 4, 6 - トリメトキシベンジル、4 - ピコリル、2 - キノリニルメチル、2 - ピコリル n - オキシド、9 - アントリルメチル、9 - フルオルエチルメチル、キサニル、フェロセンメチルなど；と

b) ジフェニルメチル、ビス(4 - メトキシフェニル)メチル、5 - ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、ジフェニル - 4 - ピリジルメチル、フェニル、2, 4 - ジニトロフェニル、tert - ブチル、1 - アダマンチルなど；と

c) メソキシメチル、イソプトキシメチル、ベンジルオキシメチル、2 - テトラヒドロピラニル、ベンジルチオメチル、フェニルチオメチル、アセタミドメチル、トリメチルアセタミドメチル、ベンザミドメチル、アリルオキシカルボニルアミノメチル、フェニルアセタミドメチル、フタリミドメチル、アセチル、カルボキシ - 、シアノメチルなど；と

d) (2 - ニトロ - 1フェニル)エチル、2 - (2, 4 - ジニトロフェニル)エチル、2

- (4'-ピリジル)エチル、2-チアノエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2, 2-ビス(カルボエトキシ)エチル、1-(3-ニトロフェニル)-2-ベンゾイル-エチル、2-フェニルスルフォニルエチル、1-(4-メチルフェニルスルフォニル)-2-メチルプロパ-2-イルなど；と

e) トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、ジメチルヘキシルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、トリ-p-シキリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル、ジ-tert-ブチルメチルシリル、トリス(トリメチルシリル)シリル、(2-ヒドロキシスチリル)ジメチルシリル、(2-ヒドロキシスチリル)ジイソプロピルシリル、tert-ブチルメトキシフェニルシリル、tert-ブトキシジフェニルシリルなど；と

f) ベンゾイル、トリフルオロアセチル、N-[[(4-ビフェニルイル)イソプロポキシ]カルボニル]-N-メチル- -アミノチオブチラート、N-(t-ブトキシカルボニル)N-メチル- -アミノチオブチラートなど；と

g) 2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニルなど；と

h) N-(エチルアミノ)カルボニル、N-(メトキシメチルアミノ)カルボニルなど；と

i) エチルチオ、tert-ブチルチオ、フェニルチオ、置換フェニルチオなど；と

j) (ジメチルホスフィノ)チオール、(ジフェニルホスフィノ)チオールなど；と

k) スルホン酸、アルキルオキシカルボニルチオ、ベンジルオキシカルボニルチオ、3-ニトロ-2-ピリジンチオなど；と、

l) トリカルボニル[1, 2, 3, 4, 5-]-2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル]-鉄(1+)など。チオール保護基の別の例は、上記の Greene and Wuts に記載されている。

【0108】

「アミノ酸」は、自然発生のアミノ酸全ておよび合成類似化合物とその誘導体をいう。アルファ-アミノ酸は、アミノ基、カルボキシ基、水素原子、および「側鎖」と呼ばれる独特の基に結合する炭素原子が含まれる。自然発生のアミノ酸の側鎖は、当業者に周知であり、例えば、水素(例：グリシンにみられる)、アルキル(例：アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリンにみられる)、置換アルキル(例：トレオニン、セリン、メチオニン、システイン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、アルギニンおよびリジンにみられる)、アリルアルキル(例：フェニルアラニンにみられる)置換アリルアルキル(例：チロシンにみられる)、ヘテロアリーラルキル(例：トリプトファン、ヒスチジンに見られる)などが含まれる。当業者は、「アミノ酸」がベータ-、ガンマ-、デルタ-、オメガ-アミノ酸なども含むことを理解する。非天然アミノ酸もまた、当業者に周知であり、以下に記述される、Natchus, M. G. Organic Synthesis: Theory and Applications (2001)、5、89-196; Ager, D. J. Current Opinion in Drug Development (2001)、4(6)、800; Reginato, G. Recent Research Developments in Organic Chemistry (2000)、4(Pt. 1)、351-359; Dougherty, D. A. Current Opinion in Chemical Biology (2000)、4(6)、645-652; Lesley, S. A. Drugs and the Pharmaceutical Sciences (2000)、101(Peptide and Protein Drug Analysis)、191-205; Pojitzkov, A. E. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic (2000)、10(1-3)、47-55; Ager, D. J. Speciality Chemicals (1999)、19(1)、10-12 および、本明細書に引用される全ての参考文献。20個のコンベ

10

20

30

40

50

ンショナルアミノ酸、アルファなどの非自然アミノ酸、アルファ置換アミノ酸、および他コンベンショナルアミノ酸の立体異性体（例：D - アミノ酸）は、本発明の化合物に適した成分でもある。非コンベンショナルアミノ酸の例は、以下を含む：4 - ヒドロキシプロリン、3 - メチルヒスチジン、5 - ヒドロキシシルシン、および他の類似アミノ酸とイミノ酸（例：4 - ヒドロキシプロリン）。

【0109】

「N - 保護アミノ酸」は、アミノ官能性の窒素に結合した保護基を有するいかなるアミノ酸をいう。この保護基はアミノ官能基で生じる反応を抑制し、アミノ官能基を再構築する従来の化学または合成ステップにより除去することができる。

【0110】

「O - 保護アミノ酸」は、カルボキシル官能性の酸素に結合した保護基を有するアミノ酸全てをいう。この保護基はカルボキシル官能基で生じる反応を抑制し、カルボキシル官能基を再構築する従来の化学または合成ステップにより除去することができる。使用される特定の除去可能な保護基はどちらでもよい。

【0111】

「プロドラッグ」は、インビボで、親薬物に変換される薬剤をいう。プロドラッグは、ある状況で親薬物よりも投与が容易であるため、多くの場合有用である。例えば、それらは、経口投与により体内に吸収され利用され得るが、親薬剤は不可能である。プロドラッグは、親薬剤よりも、医薬組成物中の溶解度が高い。プロドラッグは、酵素プロセスおよび代謝性加水分解を含む様々な機序により親薬剤に変換される。Harper, 「Drug Latentiation」 in Jucker ed. Progress in Drug Reserach 4: 221 - 294 (1962); Morozowichら、 「Application of Physical Organic Principles to Prodrug Design」 in E. B. Roche ed. Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs, APHA Acad. Pharm. Sci. (1977); Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application, E. B. Roche, ed. APHA Acad. Pharm. Sci. (1987); Design of Prodrugs, H. Bundgaard, Elsevier (1985); Wangら、 「Prodrug approaches to the improved delivery of peptide drug」 in Curr. Pharm. Design. 5 (4): 265 - 287 (1999); Paulettaら、 (1997) Improvement in peptide bioavailability: Peptidomimetics and Prodrug Strategies, Adv. Drug. Delivery Rev. 27: 235 - 256; Mizenら、 (1998) 「The Use of Esters as Prodrugs for Oral Delivery of beta - Lactam antibiotics」 Pharm. Biotech. 11, 345 - 365; Gaignaultら、 (1996) 「Designing Prodrugs and Bioprecursors I. Carrier Prodrugs」 Pract. Med. Chem. 671 - 696; Asgharnejad, 「Improving Oral Drug Transport」, in Transport Processes in Pharmaceutical Systems, G. L. Adidon, P. I. LeeとE. M. Topp, Eds. Marcel Dekker, p. 185 - 218 (2000); Balantら、 「Prodrugs for the improvement of drug absorption via different routes of administration」, Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet, 15 (2): 143 - 53 (1990); BalimaneとSinko, 「Involvement of multipl

10

20

30

40

50

e transporters in the oral absorption of nucleoside analogues」、Adv. Drug Delivery Rev., 39(1-3):183-209(1999); Browne, 「Fosphenytoin (Cerebyx)」、Clin. Neuropharmacol. 20(1):1-12(1997); Bundgaard, 「Bioreversible derivatization of drugs - principle and applicability to improve the therapeutic effects of drugs」、Arch. Pharm. Chem. 86(1):1-39(1979); Bundgaard H. 「Improved drug delivery by the prodrug approach」、Controlled Drug Delivery 17:179-96(1987); Bundgaard H. 「Prodrugs as a means to improve the delivery of peptide drugs」、Adv. Drug Delivery Rev. 8(1):1-38(1992); Fleisher 5、 「Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs」、Adv. Drug Delivery Rev. 19(2):115-130(1996); Fleisher 5、 「Design of prodrugs for improved gastrointestinal absorption by intestinal enzyme targeting」、Methods Enzymol. 112 (Drug Enzyme Targeting, Pt. A):360-81、(1985); Farquhar D. 5、 「Biologically Reversible Phosphate-Protective Groups」、J. Pharm. Sci. 72(3):324-325(1983); Freeman S 5、 「Bioreversible Protection for the Phospho Group: Chemical Stability and Bioactivation of Di(4-acetoxy-benzyl)Methylphosphonate with Carboxyesterase、} J. Chem. Soc, Chem. Commun. 875-877(1991); Friis 5 Bundgaard, 「Prodrugs of phosphates and phosphonates: Novel lipophilic alpha-acyloxyalkyl ester derivatives of phosphate- or phosphonate containing drugs masking the negative charges of these groups」、Eur. J. Pharm. Sci. 4:49-59(1996); Gangwar 5、 「Pro-drug, molecular structure and percutaneous delivery」、Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, [Symp.] Metting Date 1976、409-21.(1997); Nathwani 5 Wood, 「Penicilins: a current review of their clinical pharmacology and therapeutic use」、Drugs 45(6):866-94(1993); Sinhababu 5 Thakker, 「Prodrugs of anticancer agents」、Adv. Drug Delivery Rev. 19(2):241-273(1996); Stella 5、 「Prodrugs. Do they have advantages in clinical practice?」、Drugs 29(5):455-73(1985); Tan 5、 「Development and optimization of anti-HIV nucleoside analogs and prodrugs: A review of their cellular pharmacology, structure-activity relationships and pharmacokinetics」、Adv. Drug Deli

very Rev. 39 (1-3) : 117 - 151 (1999) ; Taylor, 「Improved passive oral drug delivery via prodrugs」、Adv. Drug Delivery Rev. 19 (2) : 131 - 148 (1996) ; ValentinoとBorchardt, 「Prodrug strategies to enhance the intestinal absorption of peptides」、Drug Discovery Today 2 (4) : 148 - 155 (1997) ; WiebeとKnaus, 「Concepts for the design of anti-HIV nucleoside prodrugs for treating cephalic HIV infection」、Adv. Drug Delivery Rev. : 39 (1-3) : 63 - 80 (1999) ; Wallerら, 「Prodrugs」、Br. J. Clin. Pharmacol. 28 : 497 - 507 (1989) を参照。

10

【0112】

本発明の目的を踏まえて、通常、水素、水素化物、またはプロトンを含む試薬に対する全ての参考文献は、本明細書に列挙される改良した製剤物質への変換に影響を与えるために必要とされる、一部または完全に重水素化されたバージョン（重水素、重水素化物、またはデュテロニウムを含む）を含む。

【0113】

「ハロゲン」、「ハロゲン化物」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を含む。

20

【0114】

「アルキル」および「置換アルキル」は互換性があり、置換、任意に置換、および非置換の $C_1 - C_{10}$ 直鎖の飽和脂肪族炭化水素基と、置換、任意に置換、および非置換の $C_2 - C_{10}$ 直鎖の脂肪族炭化水素基と、置換、任意に置換、および非置換の $C_2 - C_{10}$ 分岐の飽和脂肪族炭化水素基と、置換、任意に置換、および非置換の $C_2 - C_{10}$ 分岐の不飽和脂肪族炭化水素基と、置換、任意に置換、および非置換の $C_3 - C_8$ 環状の飽和脂肪族炭化水素基と、置換、任意に置換、および、特定数の炭素原子を有する、非置換の $C_5 - C_8$ 環状の不飽和脂肪族炭化水素基を含む。例えば、「アルキル」の定義は、以下を含むがそれらに限定されない：メチル (Me)、トリデュテロメチル ($-CD_3$)、エチル (Et)、プロピル (Pr)、ブチル (Bu)、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、エテニル、プロベニル、ブテニル、ペネンチル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、イソプロピル (i-Pr)、イソブチル (i-Bu)、tert-ブチル (t-Bu)、s-[sec-]ブチル (s-Bu)、イソペンチル、ネオペンチル、チクロプロピル、チクロブチル、チクロペンチル、チクロヘキシル、チクロヘプチル、チクロオクチル、チクロペンテニル、チクロヘキセニル、チクロヘプテニル、チクロオクテニル、メチルチクロプロピル、エチルチクロヘキセニル、ブテニルチクロペンチル、アダマンチル、ノルボルニルなど。アルキル置換基は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=CH_2$ 、トリハロメチル、カルバモイル、アリール $C_0 - C_{10}$ アルキル、ヘテロアリール $C_0 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルキルオキシ、アリール $C_0 - C_{10}$ アルキルオキシ、 $C_1 - C_{10}$ アルキルチオ、アリール $C_0 - C_{10}$ アルキルチオ、 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、アリール $C_0 - C_{10}$ アルキルアミノ、N-アリール-N- $C_0 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_{10}$ アルキルカルボニル、アリール $C_0 - C_{10}$ アルキルカルボニル、 $C_1 - C_{10}$ アルキルカルボキシ、アリール $C_0 - C_{10}$ アルキルカルボキシ、 $C_1 - C_{10}$ アルキルカルボニルアミノ、アリール $C_0 - C_{10}$ アルキルカルボニルアミノ、テトラヒドロフリル、モルホリニル、ピペラジニル、ヒドロキシピロニル、 $-C_0 - C_{10}$ アルキル $COOR_{21}$ および、 $-C_0 - C_{10}$ アルキル $CONR_{22}R_{23}$ から成る群から独立に選択されるものであって、 R_{21} 、 R_{22} および R_{23} は、水素、重水素、アルキル、アリールから成る群から独立に選択されるか、または R_{22} および R_{23} は、それらが結合する窒素原子と共に、ここに規定されるとおり少なくとも1つの置換基と、3から8個の炭素

30

40

50

原子を含む飽和環または不飽和環系を形成する。

【0115】

本発明について記載される目的を考慮し、通常、アルキル基またはC - H結合を含むいかなる基に関する全ての参考文献は、本明細書に列挙される改善に影響を及ぼすために必要とされる一部または完全に重水素化されたバージョンを含む。

【0116】

「アルキルオキシ」（例：メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、アリルオキシ、チクロヘキシルオキシ）は、上記に記載の通り、指示された数の酸素橋を介して結合した炭素原子を有する置換または非置換アルキル基を示す。「アルキルオキシアルキル」は、上記記載の通り、指示された数の炭素原子を有する、アルキルまたは置換アルキル基を介して結合したアルキルオキシ基をいう。

10

【0117】

「アルキルオキシカルボニル」（例：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル）は、上記に記載の通り、示された数のカルボニル橋を介して結合した炭素原子を有する置換または非置換アルキルオキシ基を示す。

【0118】

「アルキルチオ」（例：メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、チクロヘキセニルチオなど）は、上記に記載の通り、指示された数の硫黄橋を介して結合した炭素原子を有する、置換または非置換アルキル基を示す。「アルキルチオアルキル」は、上記記載の通り、指示された数の炭素原子を有するアルキルまたは置換アルキル基を介して結合したアルキルチオ基をいう。

20

【0119】

「アルキルアミノ」（例：メチルアミノ、ジエチルアミノ、ブチルアミノ、N - プロピル - N - ヘキシルアミノ、（2 - チクロペンチル）プロピルアミノ、ヘキセニルアミノ、など）は、上記記載の通り、アミノ橋を介し結合する示された数の炭素原子を有する、1つまたは2つの置換または非置換アルキル基をいう。置換または非置換アルキル基は、それらが結合した窒素原子と共に、上記記載の通り少なくとも1つの置換基と3個から10個の炭素原子を含有する飽和環または不飽和環系を形成する。「アルキルアミノアルキル」は、上記記載の通り、示された数の炭素原子を有する置換または非置換アルキル基を介して結合するアルキルアミノ基をいう。

30

【0120】

「アルキルヒドラジノ」（例：メチルヒドラジノ、ジエチルヒドラジノ、ブチルヒドラジノ、（2 - チクロペンチル）プロピルヒドラジノ、チクロヘキサンヒドラジノ、など）は、上記記載の通り、ヒドラジン橋の窒素原子を介し結合する、示された数の炭素原子を有する、1つまたは2つの置換または非置換アルキル基をいう。置換または非置換アルキル基は、それらが結合した窒素原子と共に、上記記載の通り少なくとも1つの置換基と3から10個の炭素原子を有する飽和環または不飽和環系を形成する。「アルキルオキシアルキル」は、上記記載の通り、示された数の炭素原子を有する、アルキルまたは置換アルキル基を介して結合したアルキルオキシ基をいう。

40

【0121】

「アルキルカルボニル」（例：チクロオクチルカルボニル、ペンチルカルボニル、3 - ヘキセニルカルボニルなど）は、上記記載のとおり、カルボニル基を介して結合する炭素原子の指示される数を有する置換または非置換アルキル基をいう。「アルキルカルボニルアルキル」は、上記記載の通り、示された数の炭素原子を有する置換または非置換アルキル基を介して結合するアルキルカルボニル基をいう。

【0122】

「アルキルカルボキシ」（例：ヘブチルカルボキシ、チクロプロピルカルボキシ、3 - ペンテニルカルボキシなど）は、上記記載のとおり、アルキルカルボニル基をいい、カルボニルは、酸素を介して順に結合することを特徴とする。「アルキルカルボキシアルキル」

50

は、上記記載の通り、示された数の炭素原子を有するアルキル基を介して結合したアルキルカルボキシ基をいう。

【0123】

「アルキルカルボニルアミノ」(例：ヘキシルカルボニルアミノ、チクロペンチルカルボニル-アミノメチル、メチルカルボニルアミノフェニル、など)は、上記記載のとおり、アルキルカルボニル基をいい、カルボニルは、順にアミノ基の窒素原子を介し結合することを特徴とする。窒素基そのものは、置換または非置換アルキルまたはアリール基で置換されることもある。「アルキルカルボニルアミノアルキル」は、上記記載の通り、示された数の炭素原子を有する置換または非置換アルキル基を介して結合するアルキルカルボニルアミノ基をいう。

10

【0124】

「アルキルカルボニルヒドラジノ」(例：エチルカルボニルヒドラジノ、tert-ブチルカルボニルヒドラジノなど)は、上記記載のとおり、アルキルカルボニル基をいい、カルボニルは、ヒドラジノ基の窒素原子を介し順に結合することを特徴とする。

【0125】

「アリール」は、安定共有結合、当業者に明らかな特定の望ましい結合ポイント(例：3-フェニル、4-ナフチルなど)の形成が可能な、いかなる環位置で共有的に結合する、非置換、一置換または、多置換の単環式、多環式、ビアリールの芳香族基をいう。アリール置換基は、水素、重水素、ハロゲン、-OH、-SH、-CN、-NO₂、トリハロメチル、ヒドロキシピロニル、C₁₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀アルキル、C₀₋₁₀アルキルオキシC₀₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀アルキロキシC₀₋₁₀アルキル、C₀₋₁₀アルキルチオC₀₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀アルキルチオC₀₋₁₀アルキル、C₀₋₁₀アルキルアミノC₀₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀アルキルアミノC₀₋₁₀アルキル、N-アリール-N-C₀₋₁₀アルキルアミノC₀₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルカルボニルC₀₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀アルキルカルボニルC₀₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルカルボキシC₀₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀アルキルカルボキシC₀₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルカルボニルアミノC₀₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀アルキルカルボニルアミノC₀₋₁₀アルキル、-C₀₋₁₀アルキルCOOR₂₋₁および、-C₀₋₁₀アルキルCONR₂₋₂R₂₋₃から成る群から独立に選択されるものであって、R₂₋₁、R₂₋₂、およびR₂₋₃は、水素、重水素、アルキルまたはアリールから成る群から独立に選択されるか、またはR₂₋₂およびR₂₋₃は、それらが結合する窒素と共に、上記に記載のような少なくとも1つの置換基と3個から8個の炭素原子を含む飽和環または不飽和環系を形成する。

20

30

【0126】

「アリール」の定義は、フェニル、ペンタデューテロフェニル、ビフェニル、ナフチル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、インデニル、インタニル、アズレニル、アントリル、フェナントリル、フルオレニル、ピレニルなどを含むがこれらに限定されない。

【0127】

「アリルアルキル」(例：(4-ヒドロキシフェニル)エチル、(2-アミノナフチル)ヘキセニルなど)は、上記記載の示された数の炭素原子を有する置換または非置換アルキル基を介して結合する上記記載のアリール基をいう。

40

【0128】

「アリールカルボニル」(例：2-チオフェニルカルボニル、3-メトキシアントリルカルボニルなど)は、カルボニル基を介し結合する上記記載のアリール基をいう。

【0129】

「アリールアルキルカルボニル」(例：(2,3-ジメトキシフェニル)プロピルカルボニル、(2-クロロナフチル)ペンテニル-カルボニルなど)は、上記に記載のアリルアルキル基をいい、アルキル基は、カルボニルを介し順に結合する。

【0130】

50

「アリーロキシ」(例：フェノキシ、ナフトキシ、3-メチルフェノキシなど)は、上記記載の、酸素橋を介し結合する炭素原子の示される数を有するアリールまたは置換アリール基をいう。「アリーロキシアルキル」は、上記記載の通り、示された数の炭素原子を有する置換または非置換アルキル基を介して結合するアリーロキシ基をいう。

【0131】

「アリーロキシカルボニル」(例：フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニル)は、上記記載の通り、カルボニル橋を介して結合する、示された数の炭素原子を有する置換または非置換アリーロキシ基をいう。

【0132】

「アリールチオ」(例：フェニルチオ、ナフチルチオ、3-プロモフェニルチオなど)は、上記記載の、硫黄橋を介し結合する示された数の炭素原子を有するアリールまたは置換アリール基をいう。「アリールチオアルキル」は、上記記載の通り、示された数の炭素原子を有する置換または非置換アルキル基を介して結合するアリールチオ基をいう。

10

【0133】

「アリールアミノ」(例：フェニルアミノ、ジフェニルアミノ、ナフチルアミノ、N-フェニル-N-ナフチルアミノ、o-メチルフェニルアミノ、p-メトキシフェニルアミノ、など)は、上記記載の通り、アミノ橋を介して結合する、示された数の炭素原子を有する1つまたは2つのアリール基をいう。「アリールアミノアルキル」は、上記記載の通り、示された数の炭素原子を有する、置換または非置換アルキル基を介して結合するアリールアミノ基をいう。「アリールアルキルアミノ」は、上記記載の通り、示された数の炭素原子を有するアルキルアミノ基を介して結合したアリール基をいう。「N-アリール-N-アルキルアミノ」(例：N-フェニル-N-メチルアミノ、N-ナフチル-N-ブチルアミノなど)は、上記記載の通り、アミノ橋を介して個別に結合する示された数の炭素原子を有する1つのアリールおよび1つの置換または非置換アルキル基をいう。

20

【0134】

「アリールヒドラジノ」(例：フェニルヒドラジノ、ナフチルヒドラジノ、4-メトキシフェニルヒドラジノなど)は、上記記載の、ヒドラジン橋を介し結合する示された数の炭素原子を有する1つまたは2つのアリール基をいう。「アリールヒドラジノアルキル」は、上記記載の通り、示された数の炭素原子を有する置換または非置換アルキル基を介して結合するアリールヒドラジノ基をいう。「アリルアルキルヒドラジノ」は、上記記載の通り、示された数の炭素原子を有するアルキルヒドラジノ基を介して結合したアリール基をいう。「N-アリール-N-アルキルヒドラジノ」(例：N-フェニル-N-メチルヒドラジノ、N-ナフチル-N-ブチルヒドラジノ、など)は、上記記載の通り、ヒドラジノ橋のアミン原子を介して個別に結合する示された数の炭素原子を有する、1つのアリールおよび1つの置換または非置換アルキル基をいう。

30

【0135】

「アリールカルボキシ」(例：フェニルカルボキシ、ナフチルカルボキシ、3-フルオロフェニルカルボキシ、など)は、上記記載のとおり、アリールカルボニル基をいい、カルボニルは、酸素橋を介して順に結合することを特徴とする。「アリールカルボキシアルキル」は、上記記載の通り、示された数の炭素原子を有する置換または非置換アルキル基を介して結合するアリールカルボキシ基をいう。

40

【0136】

「アリールカルボニルアミノ」(例：フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ、2-メチルフェニルカルボニルアミノ、など)は、上記記載のとおり、アリールカルボニル基をいい、カルボニルは、アミノ基の窒素原子を介し、順に結合することを特徴とする。窒素基そのものは、置換または非置換アルキルまたはアリール基で置換されることもある。「アリールカルボニルアミノアルキル」は、上記記載の通り、示された数の炭素原子を有する置換または非置換アルキル基を介して結合するアリールカルボニルアミノ基をいう。窒素基そのものは、置換または非置換アルキルまたはアリール基で置換されることもある。

50

【0137】

「アリールカルボニルヒドラジノ」(例：フェニルカルボニルヒドラジノ、ナフチルカルボニルヒドラジノ、など)は、上記記載のとおり、アリールカルボニル基をいい、カルボニルは、ヒドラジノ基の窒素原子を介し、順に結合することを特徴とする。

【0138】

「ヘテロアリール」、「ヘテロ環」、または「複素環」は、環内に、窒素、硫黄、および酸素から成る群から選択される、1個から13個の炭素原子および1個から10個のヘテロ原子の、単一環または複数の縮合環を有する、一価不飽和基をいう。本発明におけるヘテロアリール基は、以下から成る群から選択される、1個から10個の置換基で、任意に置換されてもよい。水素、重水素、ハロゲン、-OH、-SH、-CN、-NO₂、トリハロメチル、ヒドロキシピロニル、C₁₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀アルキル、C₀₋₁₀アルキルオキシC₀₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀アルキルオキシC₀₋₁₀アルキル、C₀₋₁₀アルキルチオC₀₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀アルキルチオC₀₋₁₀アルキル、C₀₋₁₀アルキルアミノC₀₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀アルキルアミノC₀₋₁₀アルキル、N-アリール-N-C₀₋₁₀アルキルアミノC₀₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルカルボニルC₀₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀アルキルカルボニルC₀₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルカルボキシC₀₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀アルキルカルボキシC₀₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルカルボニルアミノC₀₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀アルキルカルボニルアミノC₀₋₁₀アルキル、-C₀₋₁₀アルキルCOOR₂₁、および-C₀₋₁₀アルキルCONR₂₂R₂₃であって、R₂₁、R₂₂およびR₂₃は、水素、重水素、アルキルまたはアリールからなる群から独立に選択されるか、またはR₂₂およびR₂₃は、それらが結合した窒素原子と共に、上記に記載のように少なくとも1つの置換基と3個から8個の炭素原子を含有する飽和環または不飽和環系を形成する。

【0139】

「ヘテロアリール」の定義は、チエニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル2,3-ジヒドロベンゾチエニル、フリル、ピラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ピロリル、ピロリル-2,5-ジオン、3-ピロリニル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、インドリジニル、インドゾリル、フタリミジル(またはイソインドリル-1,3-ジオン)、イミダゾリル、2H-イミダゾリル、ベンジミダゾリル、デューテロベンジミダゾリル、ジデューテロベンジミダゾリル、トリデューテロベンジミダゾリル、テトラデューテロベンジミダゾリル、ピリジル、デューテロピリジル、ジデューテロピリジル、トリデューテロピリジル、テトラデューテロピリジル、ピラジニル、ピラダジニル、ピラミジニル、トリアジニル、キノリル、イソキノリル、4H-キノリジニル、シンノリニル、フタルアジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1,8-ナフチルリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、クロマニル、ベンゾジオキサソリル、ピペロニル、プリニル、ピラゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンズチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリジニル-2,5-ジオン、イミダゾリジニル-2,4-ジオン、2-チオキソ-イミダゾリジニル-4-オン、イミダゾリジニル-2,4-ジチオン、チアゾリジニル-2,4-ジオン、4-チオキソ-チアゾリジニル-2-オン、ピペラジニル-2,5-ジオン、テトラヒドロ-ピリダジニル-3,6-ジオン、1,2-ジヒドロ-[1,2,4,5]テトラジニル-3,6-ジオン、[1,2,4,5]テトラジナニル-3,6-ジオン、ジヒドロ-ピリミジニル-2,4-ジオン、ピリミジニル-2,4,6-トリオン、1H-ピリミジニル-2,4-ジオン、5-ヨード1H-ピリミジニル-2,4-ジオン、5-クロロ-1H-ピリミジニル-2,4-ジオン、5-メチル-1H-ピリミジニル-2,4-ジオン、5-イソプロピル-1H-ピリミジニル-2,4-ジオン、5-プロピニル-1H-ピリミジニル-2,4-ジオン、5-トリフルオロメチル-1H-ピリミジニル-2,4-ジオン、6-アミノ-9H-プリニ

10

20

30

40

50

ル、2 - アミノ - 9 H - プリニル、4 - アミノ - 1 H - プリミジニル - 2 - オン、4 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 H - プリミジニル - 2 - オン、4 - アミノ - 5 - メチル - 1 H - プリミジニル - 2 - オン、2 - アミノ - 1, 9 - ジヒドロ - プリニル - 6 - オン、1, 9 - ジヒドロ - プリニル - 6 - オン、1 H - [1, 2, 4] トリアゾリル - 3 - カルボン酸アミド、2, 6 - ジアミノ - N 6 - チクロプロピル - 9 H - プリニル、2 - アミノ - 6 - (4 - メトキシフェニルスルファニル) - 9 H - プリニル、5, 6 - ジクロロ - 1 H - ベンゾイミダゾリル、2 - イソプロピルアミノ - 5, 6 - ジクロロ - 1 H - ベンゾイミダゾリル、2 - プロモ - 5, 6 - ジクロロ - 1 H - ベンゾイミダゾリル、5 - メトキシ - 1 H - ベンゾイミダゾリル、3 - エチルピリジル、5 - メチル - 2 - フェニル - オキサゾリル、5 - メチル - 2 - チオフェン - 2 - yl - オキサゾリル、2 - フラン - 2 - yl - 5 - メチル - オキサゾリル、3 - メチル - 3 H - キナゾリン - 4 - オン、4 - メチル - 2 H - フタラジン - 1 - オン、2 - エチル - 6 - メチル - 3 H - ピリミジン - 4 - オン、5 - メトキシ - 3 - メチル - 3 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジンなどを含むがそれらに限定されない。本申請の目的で、「ヘテロアリアル」、「ヘテロ環」または「複素環」には、炭水化物環（例：単糖または、オリゴ糖）は含まれない。

【 0 1 4 0 】

「飽和複素環」は、安定共有結合、当業者に明らかな特定の望ましい結合ポイント（例：1 - ピペリジニル、4 - ピペラジニル、DBU など）の形成が可能ないかなる環位置でも有的に結合する、非置換、一置換または、多置換の単環式、多環式、飽和複素環基をいう。

【 0 1 4 1 】

飽和複素環の置換基は、ハロ、- OH、- SH、CN、- NO₂、トリハロメチル、ヒドロキシピロニル、C₁₋₁₀ アルキル、アリール C₀₋₁₀ アルキル、C₀₋₁₀ アルキルオキシ C₀₋₁₀ アルキル、アリール C₀₋₁₀ アルキルオキシ C₀₋₁₀ アルキル、C₀₋₁₀ アルキルチオ C₀₋₁₀ アルキル、アリール C₀₋₁₀ アルキルチオ C₀₋₁₀ アルキル、C₀₋₁₀ アルキルアミノ C₀₋₁₀ アルキル、アリール C₀₋₁₀ アルキルアミノ C₀₋₁₀ アルキル、N - アリアル - N - C₀₋₁₀ アルキルアミノ C₀₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルキルカルボニル C₀₋₁₀ アルキル、アリール C₀₋₁₀ アルキルカルボニル C₀₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルキルカルボキシ C₀₋₁₀ アルキル、アリール C₀₋₁₀ アルキルカルボキシ C₀₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルキルカルボニルアミノ C₀₋₁₀ アルキル、アリール C₀₋₁₀ アルキルカルボニルアミノ C₀₋₁₀ アルキル、- C₀₋₁₀ アルキル COOR₂₁、および - C₀₋₁₀ アルキル CONR₂₂R₂₃ から成る群から独立に選択されるものであって、R₂₁、R₂₂ および R₂₃ は、水素、重水素、アルキルまたはアリールから成る群から独立に選択されるか、または R₂₂ および R₂₃ は、それらが結合する窒素と共に、上記に記載される少なくとも 1 つの置換基と 3 個から 8 個の炭素原子を含有する飽和環または不飽和環系を形成する。

【 0 1 4 2 】

飽和複素環の定義は、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、1, 4 - ジオキサニル、モルホリニル、1, 4 - ジチエニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、キヌクリジニルなどを含むがそれらに限定されない。

【 0 1 4 3 】

「アルファ - ベータ - 不飽和カルボニル」は、二重または三重結合炭素に直接結合するカルボニル基を有する分子をいい、それらは当業者に明らかである。アルファ - ベータ - 不飽和カルボニルの定義は、アクロレイン、メチル、ビニルケトンなどを含むがそれらに限定されない。

【 0 1 4 4 】

「アセタール」は、水素原子 (H₁)、置換炭素原子 (C₂) および二個の酸素原子 (O₁ および O₂) に直接結合する炭素原子 C₁ を含む分子をいう。これらの酸素原子は、順に他の置換炭素原子 (C₃ および C₄) と結合し、それは当業者に明らかである。アセタールの定義は、1, 1 - ジメトキシプロパン、1, 1 - ビス - アリルオキシブタンなどを

10

20

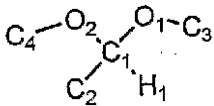
30

40

50

含むがそれらに限定されない。

【化 2 0】

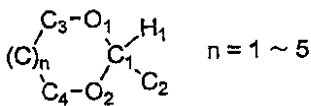


【 0 1 4 5】

「環状アセタール」の定義は、上記に記載のアセタールをいい、 C_3 および C_4 は、それらが結合する酸素原子とともに、アルキル橋を介し、5員環から10員環を形成するために結合することを特徴とし、それは当業者に明らかである。環状アセタールの定義は、2 - メチル - [1 , 3] ジオキサラン、2 - エチル - [1 , 3] ジオキサン、2 - フェニル - [1 , 3] ジオキサン、2 - フェニル - ヘキサヒドロ - ピラノ [3 , 2 - d] [1 , 3] ジオキシンなどを含むがそれらに限定されない。

10

【化 2 1】



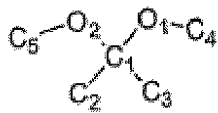
$n = 1 \sim 5$

【 0 1 4 6】

「ケタール」は、二つの置換炭素 (C_2 および C_3) および二つの酸素原子 (O_1 および O_2) に直接結合する炭素原子 C_1 を含む分子をいう。これらの酸素原子は、順に他の置換炭素原子 (C_4 および C_5) と結合し、それは当業者に明らかである。アセタールの定義は、2, 2 - ジメトキシ - ブタン、3, 3 - ジエトキシ - ペンタンなどを含むがそれらに限定されない。

20

【化 2 2】

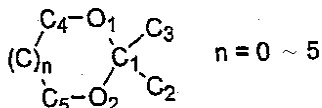


【 0 1 4 7】

「環状ケタール」は、上記に記載のアセタールをいい、 C_4 および C_5 は、それらが結合する酸素原子とともに、アルキル橋を介し、5員環から10員環を形成するために結合することを特徴とし、それは当業者に明らかである。環状アセタールの定義は、2, 2, 4, 5 - テトラメチル - [1 , 3] ジオキサラン、2, 2 - ジエチル - [1 , 3] ジオキセパン、2, 2 - ジメチル - ヘキサヒドロ - ピラノ [3 , 2 - d] [1 , 3] ジオキサンなどを含むがそれらに限定されない。

30

【化 2 3】



$n = 0 \sim 5$

40

【 0 1 4 8】

「C - カルボキシ」基は、R が本明細書に記載される通りの、 $-C(=O)OR$ 基をいう。

【 0 1 4 9】

「アセチル」基は、 $-C(=O)CH_3$ 基をいう。

【 0 1 5 0】

「トリハロメタンフルボニル」基は、X がハロゲンである、 $X_3CS(=O)_2-$ 基をいう。

50

- 【0151】
「シアノ」基は、 $-CN$ 基をいう。
- 【0152】
「イソシアナート」基は、 $-NCO$ 基をいう。
- 【0153】
「チオシアナト」基は $-CNS$ 基をいう。
- 【0154】
「イソチオシアナト」基は、 $-NCS$ 基をいう。
- 【0155】
「スルフィニル」基は、本明細書に記載されるRを有する $-S(=O)-R$ 基をいう。 10
- 【0156】
「S-スルホンアミド」基は、本明細書に記載されるRを有する $-S(=O)_2NR$ 基をいう。
- 【0157】
「N-スルホンアミド」基は、本明細書に記載されるRを有する $RS(=O)_2NH-$ 基をいう。
- 【0158】
「トリハロメタンスルホンアミド」基は、本明細書に記載されるXおよびRを有する $X_3CS(=O)_2NR-$ 基をいう。
- 【0159】
「O-カルバミル」基は、本明細書に記載されるRを有する $-OC(=O)-NR$ 基をいう。 20
- 【0160】
「N-カルバミル」基は、本明細書に記載されるRを有する $-ROC(=O)NH-$ 基をいう。
- 【0161】
「O-チオカルバミル」基は、本明細書に記載されるRを有する $-OC(=S)-NR$ 基をいう。
- 【0162】
「N-チオカルバミル」基は、本明細書に記載されるRを有する $-ROC(=S)NH-$ 基をいう。 30
- 【0163】
「C-アミド」基は、本明細書に記載されるRを有する $-C(=O)-NR_2$ 基をいう。
- 【0164】
「N-アミド」基は、本明細書に記載されるRを有する $RC(=O)NH-$ 基をいう。
- 【0165】
用語「パーハロアルキル」は、全ての水素原子がハロゲン原子によって置換されるアルキル基を指す。
- 【0166】
用語「医薬組成物」は、希釈剤または担体のような、その他の化学化合物と共に本発明で開示される化合物の混合物を指す。医薬組成物は、生物への化合物の投与を促進する。経口、注射、エアロゾル、非経口、または局所投与を含むが、それらに限定されない当該技術分野には、化合物を投与する複数の手法が存在する。医薬組成物も、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、および同類のもののような化合物を無機または有機酸で反応させることで、入手することができる。 40
- 【0167】
用語「担体」は、細胞または組織への化合物の取り入れを促進する化学化合物と定義される。例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)は、多くの有機化合物を生物の細胞または組織への取り込みを促進するように、通常使用される担体である。 50

【0168】

用語「希釈剤」は溶液であり、典型的には水性または一部水性で、興味の対象となる化学化合物を溶解し、化合物の生物学的活性形態を安定化させうる溶液である。緩衝溶液内で溶解される塩は、当該技術分野では、希釈剤として使用される。人間の血液の塩の状態を模倣することから、緩衝溶液として通常使用されるのは、リン酸緩衝生理食塩水である。緩衝塩によって、溶液のpHを低濃度に制限することができるため、緩衝される希釈剤によって、化合物の生物学的活性が変形することは滅多にない。

【0169】

用語「胃関連の疾患」は、消化性潰瘍、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、胃腸の潰瘍、慢性胃炎、胃食道逆流症、GERD、胸焼け、胃酸の逆流、逆流性食道炎、消化障害、非潰瘍性消化不良、機能性消化不良、構造的または生物化学的疾患によって引き起こされる消化不良、胆道疾患、胃不全麻痺、膵炎、乳糖、ソルビトール、果糖、およびマンニトール吸収不良を含むがそれらに限定されない炭水化物吸収不良、胃の浸潤性疾患、クローン病、類肉腫症、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、憩室炎、ヘリコバクター感染症、ヘリコバクターピロリ感染症、ジアルジア属および糞線虫属を含むがそれらに限定されない腸内寄生虫、腹部癌、胃癌、食道癌、膵臓癌、洞の腺癌および胃本体の腺癌を含むが、それらに限定されない医学または生理学的症状を定義する。

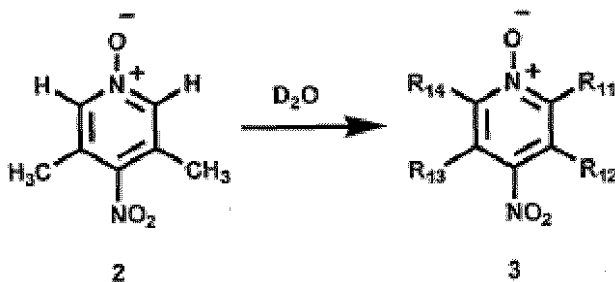
10

【0170】

一実施態様において、本発明は、 R_{11} および R_{14} は水素および重水素から成る群より各々独立して選択され、 R_{12} 、 R_{13} は、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、および $-CD_3$ からなる群より独立して選択される、式3の化合物を調製するための過程を提供する。かかる過程は、例えば、式3の化合物を形成するのに適した条件下で、式2の化合物と重水を接触させることで、実行することができる。

20

【化24】



30

【0171】

式2の化合物は、周知の過程により調製してもよい。化合物2は、一般的に触媒の存在下で重水と接触する。特に本発明の過程の実践で使用するために熟慮された触媒は、普通、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、DBU、および同類のものである。特に本発明の過程の実践で使用するために熟慮された溶媒は、一般的に、例えば1,4 ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン、ジメチルスルホキシド、および同類のもの、または適するその混合物のいずれかのような極性の溶媒である。その過程は、約0 から約500 までの範囲内の温度、0.0 1時間から240時間、1から約14までのpH、約1mBarから約350Barの範囲の圧力で普通実行される。

40

【0172】

ある実施態様では、化合物2は一般的に触媒の存在下で、溶媒ありまたは溶媒なしで重水と接触する。特に本発明の過程の実践で使用するために熟慮された触媒は、典型的には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、DBU、および同類のものである。特に本発明の過程の実践で使用するために熟慮された溶媒は、典型的には、例えば1,4 ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン、ジメチルスルホキシド、および同類のもの、または適するその混合物のいずれかのような極性の溶媒である。過程は、典型的には、集束マイクロ波放射の存在下で石英反応

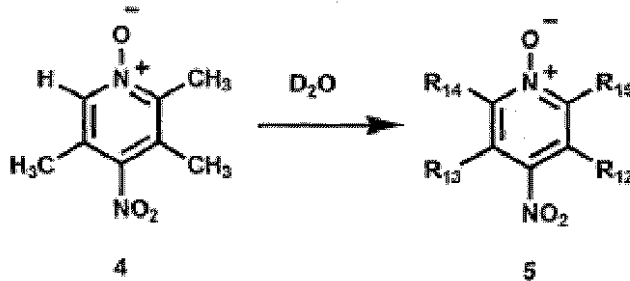
50

装置を用いて、約 1 Bar から約 25 Bar の圧力、溶媒 1 リットル当たり約 1 W から溶媒 1 リットル当たり約 900 W の電圧設定、約 0 から約 500 までの温度で、約 0.01 時間から 5 時間、約 1 から約 14 までの pH で行われる。

【0173】

別の実施態様において、本発明では、 R_{14} は水素および重水素であり、 R_{12} 、 R_{13} および R_{15} は、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、および $-CD_3$ からなる群より独立して選択される、式 5 の化合物を調製するための過程を説明する。かかる過程は、例えば、式 5 の化合物を形成するのに適した条件下で、式 4 の化合物と重水を接触させることで、実行することができる。

【化 25】



【0174】

式 4 の化合物は、周知の過程により調製してもよい。化合物 4 は、一般的に触媒の存在下で重水と接触する。特に本発明の過程の実践で使用するために熟慮された触媒は、典型的には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、DBU、および同類のものである。特に本発明の過程の実践で使用するために熟慮された溶媒は、典型的には、例えば 1,4 ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン、ジメチルスルホキシド、および同類のもの、または適するその混合物のいずれかのような極性の溶媒である。過程は、普通、約 0 から約 500 までの範囲内の温度、0.01 時間から 240 時間、1 から約 14 までの pH、および約 1 mBar から約 350 Bar の範囲の圧力で実行される。

【0175】

ある実施態様では、式 4 は一般的に触媒の存在下で溶媒ありまたは溶媒なしで重水と接触する。特に本発明の過程の実践で使用するために熟慮された触媒は、典型的には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、DBU、および同類のものである。特に本発明の過程の実践で使用するために熟慮された溶媒は、普通、例えば 1,4 ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン、ジメチルスルホキシド、および同類のもの、または適するその混合物のいずれかのような極性の溶媒である。その過程は普通、集束マイクロ波放射の存在下で石英反応装置を用いて、約 1 Bar から約 25 Bar の圧力、溶媒 1 リットル当たり約 1 W から溶媒 1 リットル当たり約 900 W の電圧設定、約 0 から約 500 までの温度で、約 0.01 時間から 5 時間、約 1 から約 14 までの pH で行われる。

【0176】

本化合物、組成物および方法を開示し記載する前に、本発明の側面は、特異的な合成方法、特異的な医薬担体、あるいは特定の医薬製剤、または投与計画に限定されず、もちろん異なっていてよいことは理解されるものとする。また本明細書に使用される用語は、特定の実施態様を記述する目的のためであり、限定を意図するものではないことも理解されるものとする。

【0177】

本明細書および添付の請求項で使用されるように、別段文中に明確に指示がない場合は、単数形「1つ」および「前記」は複数形の指示対象を含むことにも留意する。したがって、例えば「二環芳香族化合物」への言及には、二環芳香族化合物の混合物を含み、「医薬担体」への言及には、2つ以上のかかる担体の混合物および同類のものを含む。

10

20

30

40

50

【0178】

本発明の特定の薬学的に許容可能な塩は、本発明の新規化合物を薬学的に許容可能な塩基の適切な量で処理することで調整される。代表的な薬学的に許容可能な塩基は、水酸化アンモニウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化第一鉄、水酸化亜鉛、水酸化銅、水酸化アルミニウム、水酸化第二鉄、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2 ジメチルアミノエタノール、2 ジエチルアミノエタノール、リジン、アルギニン、ヒスチジン、および同類のものである。反応は、水またはD₂O内で、単体または不活性な水混和性有機溶媒と組合せ、約0 から約100 の温度で、好ましくは室温で行われる。使用される塩基に対する、構造上式1の化合物のモル比は、特定の塩いづれに対しても望ましい比率を提供するよう選択される。調製のため、例えば式1化合物であり、の出発物質のアンモニウム塩を約1当量の薬学的に許容可能な塩基で処理すると、中性塩を得ることができる。カルシウム塩を調製する際には、約1/2モル当量の塩基を使用し中性塩を得るが、アルミニウム塩に対しては、約1/3モル当量の塩基を使用する。

10

【0179】

本発明の化合物は、E. W. Martin (Mack Paul. Co., Easton Pa.) の、Remington's Pharmaceutical Sciencesの最新版に記述されるように、薬学的に許容可能な担体で1つ以上の化合物で構成される医薬組成物に、便利に製剤化されてもよい。

20

【0180】

本発明の化合物は、経口または局所投与が典型的には好ましいが、経口、非経口（例：静脈内）、筋肉内注射、腹腔内投与、局所、桂皮、または同類のものにより、投与されてもよい。投与される活性化合物の量は、もちろん治療を受ける対象、対象の体重、投与の様式、および処方する医師によるであろう。投薬量は、1日に1キログラム当たり約1マイクログラムから、1日に1キログラム当たり100ミリグラムであろう。

【0181】

意図する投与方法により、医薬組成物は、例えば、錠剤、坐薬、ピル、カプセル、粉末、液体、懸濁液、ローション、クリーム、ゲル、および同類のもののような固体、半固体、または液状の製剤をしている場合があり、1回分の投与の正確な用量単位ごとの製剤形状が望ましい。組成物は、上記で述べたように、薬学的に許容可能な担体と併用して、選択された薬剤の効果的な量を含み、加えて、他の医学的薬剤、医薬品、担体、アジュバンド、希釈剤、および同類のものを含んでもよい。

30

【0182】

固体の組成物に対し、従来は無毒性の担体は、例えば、マニトール、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、滑石、セルロース、グルコース、ショ糖、炭酸マグネシウム、および同類のもののような医薬品グレードを含む。液体の薬学的に投与可能な組成物は、例えば、水、生理食塩水、水性ブドウ糖、グリセロール、エタノール、および同類のもののような賦形剤内で、本明細書に記載される活性化合物、および任意の医薬アジュバンドを、溶解、分散などによって調製し、それにより溶液または懸濁液を形成することができる。必要な場合は、投与される医薬組成物も、例えば、酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、酢酸ナトリウムトリエタノールアミン、オレイン酸トリエタノールアミンなど、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、および同類のもののような少量の無毒の補助的物質を含んでもよい。かかる製剤を調製する実際の方法は、当業者には周知であるか、明らかであり、例えば、上記参考文献のRemington's Pharmaceutical Sciencesを参照のこと。

40

【0183】

経口投与に対しては、微細な粉末または顆粒は、希釈、分散、および/または界面活性剤を含んでもよく、そして水またはシロップ、乾燥状態でカプセルまたは小袋、あるいは非水溶性溶液または懸濁化剤が含まれる場合がある懸濁液、結合剤および潤滑剤が含まれる

50

場合がある錠剤、あるいは水またはシロップ内の懸濁液の中に存在していてもよい。必要であれば、香味料、保存料、懸濁化剤、増粘剤、乳化剤を含んでもよい。錠剤および顆粒は、好ましい経口投与形態であり、コーティングされていてもよい。

【0184】

非経口投与は、使用する場合、一般的には注射によって特徴付けられる。注射剤は、液体溶液または懸濁液のいずれかのように、従来形態で調製することができ、固体形態は乳濁液または持続放出送達系のように、注射前の液体内の溶液または懸濁液に適している。

【0185】

全身投与もまた、経粘膜的または経皮的手段で実施できる。経粘膜的または経皮的投与に対しては、浸透させるバリアに対し適切な浸透剤が、製剤化中に使用される。かかる浸透剤は、当業者には一般的に周知で、例えば経粘膜的投与には胆汁酸塩およびフシジン酸誘導体などを含む。さらに、浸透を促進するために、洗剤を使用することができる。経粘膜的投与は、点鼻薬、または例えば坐薬を使用して行うことができる。

10

【0186】

局所投与に対しては、薬剤は軟膏剤、クリーム、軟膏、粉末、およびゲルで構成される。一側面において、経皮的送達薬剤はDMSOであることもできる。経皮的送達系には、例えばパッチなども含むことができる。

【0187】

活性成分として本発明の化合物を含む医薬組成物は、錠剤、カプセル、粉末、懸濁液、溶液、乳濁液のみならず、軟膏、クリームの形態を取ることができ、乳濁液（静脈内、皮内、筋肉内、くも膜下腔内など）注射、浸潤、局所適用、脊髄、経口、直腸、腔内および鼻腔内投与での中枢注射、または局所的適用に使用することができる。かかる組成物は、活性成分を、本目的に通常使用される薬学的に許容可能な賦形剤と混合することで、調製することができる。かかる賦形剤は、水溶性および非水溶性、溶媒、安定剤、懸濁剤、分散剤、保湿剤、ならびに同類のものを有し、医薬業界の当業者には周知である。組成物はさらに、例えばポリエチレングリコール、必要であれば着色料、芳香剤、および同類のものなど、同様に適する添加剤を含んでいてもよい。

20

【0188】

医薬組成物は、好ましくは活性成分の重量で少なくとも0.1容積%を含む。実際の濃度は、人間の対象および選択される投与経路による。一般的には、この濃度は、上記の適用および指示に対し0.1から100%の間である。さらに投与される活性成分の量は、1日ごとに体重1キログラム当たり1マイクログラムおよび100ミリグラムの間で、好ましくは1日ごとに体重1キログラム当たり1マイクログラムおよび50ミリグラムの間で、最も好ましくは1日ごとに体重1キログラム当たり1マイクログラムおよび20ミリグラム変化させることができる。また、上下の用量の間にある特定の投薬量全ては、本発明で熟慮されている。

30

【0189】

望ましい投与量は、好ましくは1、2、3、4、5、6、またはそれ以上の回数の、1日に適切な間隔で投与されるサブ投与量の形態で表示される。投与量またはサブ投与量は、例えば1回の投与量当たり、単位0.5ミリグラムから1500ミリグラム、好ましくは1ミリグラムから100ミリグラム、最も好ましくは1ミリグラムから40ミリグラムの活性構成物を含む、投薬量単位の形態で投与することができ、患者の状態が必要とする場合は、代替的な方法により継続的灌流として用量を投与することができる。

40

【0190】

実施例

本明細書に使用され、別段指示がない限り、次の略語は次の意味を有する。Meはメチル(CH_3)を、Etはエチル(CH_3CH_2)を、iPrはイソプロピル($(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$)を、tBuまたはtert-ブチルはターシャリーブチル($(\text{CH}_3)_3\text{CH}$)を、Phはフェニルを、Buはベンジル(PhCH_2)を、Bzはベンゾイル(PhCO)を、MOMはメトキシメチルを、Acはアセチルを、TMSはトリメ

50

チルシリルを、TBSはtert-ブチルジメチルシリルを、Msはメタンサルフォニル
 (CH_3SO_2)を、Tsはp-トルエンスルホニル($p\text{-CH}_3\text{PhSO}_2$)を、
 Tfはトリフルオロメタンスルホニル(CF_3SO_2)を、TfOはトリフルオロメタ
 ンスルホン(CF_3SO_3)を、 D_2O は重水を、DFMはN,N-ジメチルホルムア
 ミドを、DCMはジクロロメタン(CH_2Cl_2)を、THFはテトラヒドロフランを、
 EtOAcは酢酸エチルを、Et₂Oはジエチルエーテルを、MeCNはアセトニトリル
 (CH_3CN)を、NMPは1-N-メチル-2-ピロリジノン、DMAはN,N-ジメ
 チルアセトアミドを、DMSOはジメチルスルホキシドを、DCCは1,3-ジシクロヘ
 キシルジカルボジイミドを、EDCIは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチ
 ルカルボジイミドを、Bocはtert-ブチルカルボニルを、Fmocは9-フルオレ
 ニルメトキシカルボニルを、TBAFはフッ化テトラブチルアンモニウムを、TBAIは
 ヨウ化テトラブチルアンモニウムを、TMEDAはN,N,N,N-テトラメチルエチレ
 ンジアミンを、Des-MartinペルヨージナンまたはDes-Martin試薬は1,1,1-
 トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン
 を、DMAPは4-N,N-ジメチルアミノピリジンを、(i-Pr)₂NEtまたはD
 IEA、ならびにヒューニッヒ塩基はN,N-ジエチルイソプロピルアミンを、DBUは
 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンを、(DHQ)₂AQNはジ
 ヒドロキニ-ネアントラキノン-1,4-ジイルジエーテルを、(DHQ)₂PHALは
 ジヒドロキニ-ネフタラジン-1,4-ジイルジエーテルを、(DHQ)₂PYRはジヒ
 ドロキニ-ネ-2,5-ジフェニル-4,6-ピリミジンジイルジエーテルを、(DHQD
)₂AQNはジヒドロキニジンアントラキノン-1,4-ジイルジエーテルを、(DHQ
 D)₂PHALはジヒドロキニジンフタラジン-1,4-ジイルジエーテルを、(DHQ
 D)₂PYRはジヒドロキニジン-2,5-ジフェニル-4,6-ピリミジンジイルジエ
 ーテルを、LDAはリチウムジイソプロピルアミドを、LiTMPはリチウム2,2,6,
 6-テトラメチルピペルジニアミドを、n-BuLiはn-ブチルリチウムを、t-B
 uLiはtert-ブチルリチウムを、IBAは1-ヒドロキシ-1,2-ベンズヨード
 キソール-3(1H)-オン-1-オキシドを、OsO₄は四酸化オスミウムを、m-CP
 BAはメタクロロ過安息香酸を、DMDはジメチルジオキシランを、PDCはニクロム酸
 ピリジニウムを、NMOはN-メチルモルヒネ-N-オキシドを、NaHMDSはナトリ
 ウムヘキサメチルジシラザンを、LiHMDSはリチウムヘキサメチルジシラザンを、H
 MPAAはヘキサメチルホスホルアミドを、TMSClは塩化トリメチルシリルを、TMS
 CNはシアン化トリメチルシリルを、TBSClはtert-塩化ブチルジメチルシリル
 を、TFAはトリフルオロ酢酸を、TFAAは無水トリフルオロ酢酸を、AcOHは酢酸
 を、Ac₂Oは無水酢酸を、AcClは塩化アセチルを、TsOHはp-トルエンスルホ
 ン酸を、TsClはp-塩化トルエンスルホニルを、MBHAは4-メチルベンズヒドリ
 ルアミンを、BHAはベンズヒドリルアミンを、ZnCl₂は二塩化亜鉛(II)を、B
 F₃は三フッ化ホウ素を、Y(OTf)₂はトリフルオロメタンスルホン酸イットリウム
 (III)を、Cu(BF₄)₂はテトラフルオロホウ酸銅(II)を、LAHは水素化
 リチウムアルミニウム(LiAlH₄)を、LADは重水素化リチウムアルミニウムを、
 NaHCO₃は炭酸水素ナトリウムを、K₂CO₃は炭酸カリウムを、NaOHは水酸化
 ナトリウムを、KOHは水酸化カリウムを、LiOHは水酸化リチウムを、HClは塩酸
 を、H₂SO₄は硫酸を、MgSO₄は硫酸マグネシウムを、Na₂SO₄は硫酸ナトリ
 ウムを指す。¹H NMRはプロトン核磁気共鳴を、¹³C NMRは炭素-13核磁気共鳴
 を、NOEは核オーバーハウザー効果を、NOESYは核オーバーハウザーおよび交換分
 光法を、COSYは等核相関分光法を、HMQCはプロトン検出異核間多量子コヒーレン
 スを、HMBCは異核種多種結合連結性を、sは一重項を、brは広い一重項を、dは二
 重項を、brdは広い二重項を、tは三重項を、qは四重項を、ddは二重の二重項を、
 mは多重項を、ppmは百万分率を、IRは赤外分光光度法を、MSは質量分析法を、H
 RMSは高分解能質量分析法を、EIは電子衝撃を、FABは高速原子衝撃を、CIは化
 学イオン化を、HPLCは高圧液体クロマトグラフィーを、TLCは薄層クロマトグラフ

10

20

30

40

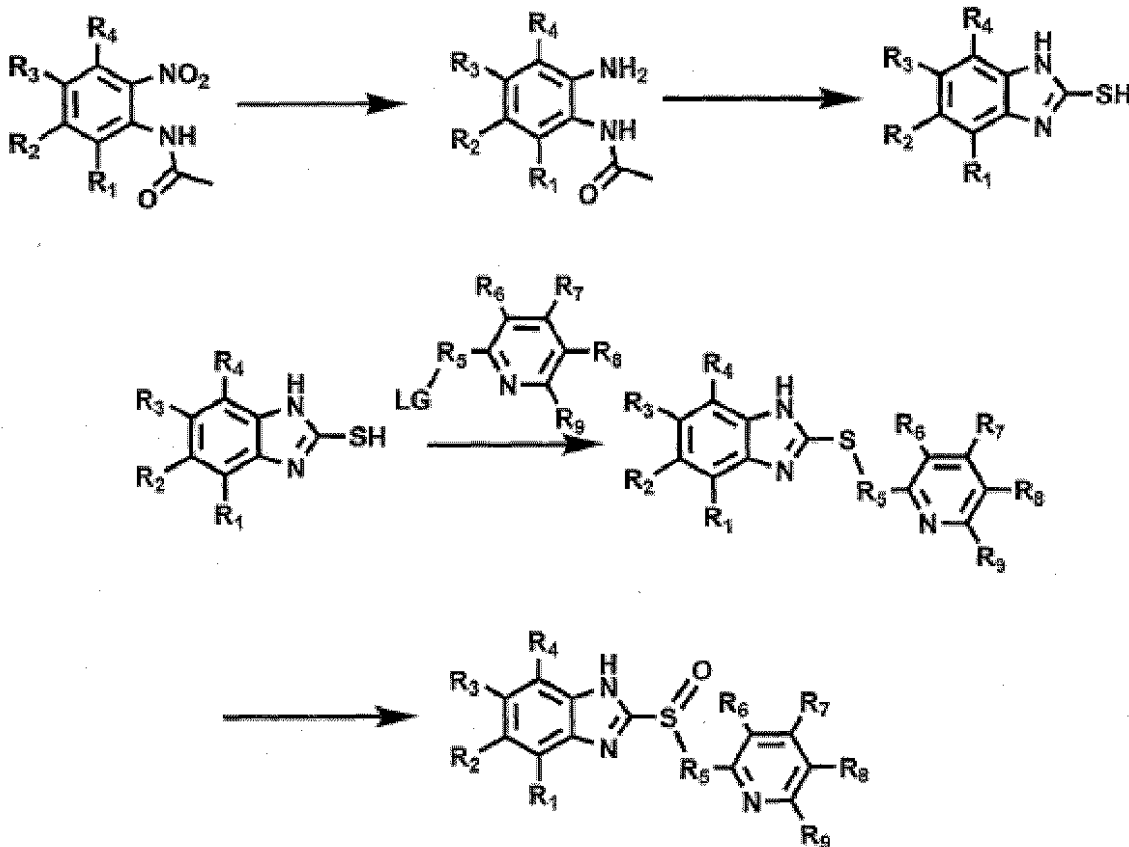
50

ィーを、 R_f は保持因子を、 R_t は保持時間を、GC はガスクロマトグラフィーを指し、 min は分、 h は時間、 rt または RT は室温または外気温、 g はグラム、 mg はミリグラム、 kg はキログラム、 L はリットル、 mL はミリリットル、 mol はモル、 $mmol$ はミリモルである。

【0191】

次の例の全てに対し、標準の精密検査および精製方法が利用することができ、それらは当業者には明らかであろう。本発明を作り上げる総合的な方法論は、反応式 1 に示す。この反応式は、特異的な例を使用することで適用可能な化学の開示を意図し、本発明の範囲を示してはいない。

【化 26】



反応式 1

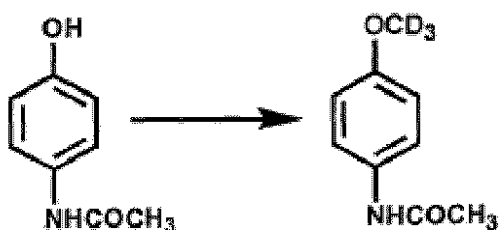
【0192】

次の限定されない例では、本発明の過程を実行するため本発明者の好ましい方法を図示する。

【0193】

例 1 - d₃ 4 メトキシアセトアニリド

【化 27】



【0194】

水 (30 mL) のアセトアミノフェン (2 g、13.25 mmol) 懸濁液へ、NaOH (1.06 g、26.6 mmol) を外気温で加えた。溶解すると、d₆ 硫酸ジメチル

10

20

30

40

50

(3.5 g、26.5 mmol)を加え、反応混合物を6時間撹拌した。沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥すると、白色の結晶性固体である生成物が生じた。この物質の¹H-NMR分析から、98%以上重水素が取り込まれたことが判明した。

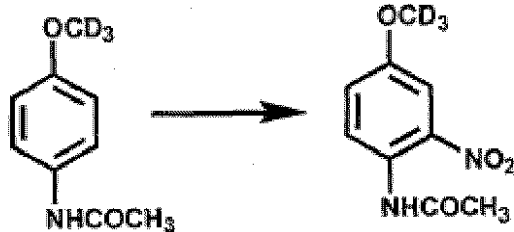
【0195】

収量：1.88 g (84%)。¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 2.18 (s, 3H); 6.84 (d, 2H); 7.2 (br s, 1H); 7.4 (d, 2H)

【0196】

例2-d₃ 2 ニトロ 4 メトキシアセトアニリド

【化28】



10

【0197】

水(8 mL)および酢酸(7 mL)のd₃ 4 メトキシアセトアニリド(1.88 g、11.2 mmol)懸濁液へ、70%の硝酸(1.2 mL)を、外気温で液滴にて加え、反応混合物を6時間撹拌し、黄色の沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥させた。この物質の¹H-NMR分析から、98%以上重水素が取り込まれたことが判明した。

20

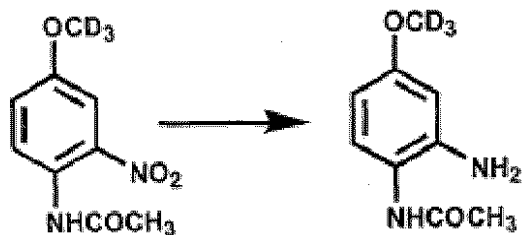
【0198】

収量：1.43 g (60%)。¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 2.26 (s, 3H); 7.2 (d, 1H); 7.64 (s, 1H); 8.6 (d, 1H) 10.2 (br s, 1H)

【0199】

例3-d₃ 2 アミノ 4 メトキシアセトアニリド

【化29】



30

【0200】

エタノール(36 mL)のd₃ 2 ニトロ メトキシアセトアニリド(1.46 g、6.85 mmol)溶液へ、10%のパラジウム炭素(300 mg、0.28 mmol)および水和ヒドラジン(0.6 mL、12.4 mmol)を、外気温で液滴にて加えた。完了まで混合物を撹拌し、触媒をろ過し、溶媒を除去すると、白色の固体である生成物が生じた。この物質の¹H-NMR分析から、98%以上重水素が取り込まれたことが判明した。

40

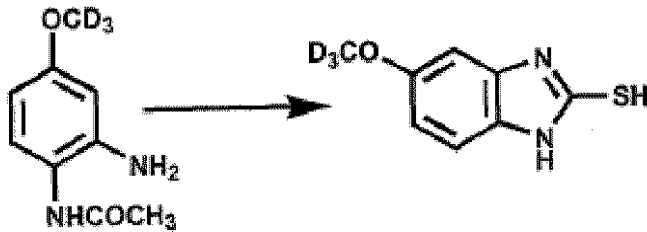
【0201】

収量：785 mg (63%)。¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 2.2 (s, 3H); 6.34 (m, 2H); 7.0 (m, 2H)

【0202】

例4-d₃ 2メルカプト 5 メトキシベンズイミダゾール

【化30】



【0203】

EtOH (7 ml) および水 (2 ml) の、 d_3 -2-アミノ-4-メトキシアセトアニリド (785 mg、4.29 mmol) および EtOCS₂K (844 mg、5.28 mmol) の懸濁液を 95 度で 5 時間熱した。溶液を外気温にまで冷却し、15 時間置いた。結晶性生成物をろ過し、水で洗浄し乾燥した。この物質の ¹H-NMR 分析から、98% 以上重水素が取り込まれたことが判明した。

10

【0204】

収量：488 mg (62%)。¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD) ppm: 2.4 (s, 1H); 6.7 (m, 2H); 7.2 (d, 1H)

【0205】

例 5-2, 3, 4 トリメチルピリジン 1 オキシド

【化31】



20

【0206】

2, 3, 5-コリジン (10 g、82.5 mmol) および氷酢酸 (40 mL) の攪拌された混合物へ、過酸化水素 (30% 溶液、20 mL、液滴) を 65 度で加えた。槽を 1 時間で 90 度にまで熱し、65 度にまで冷却し、さらに過酸化水素 (30% 溶液、10 mL、液滴) を加えた。完了まで、反応混合物を 90 度で熱し、外気温にまで冷却した。減圧下で溶媒を除去し、粗精製の残渣を次の段階で直接使用した。

30

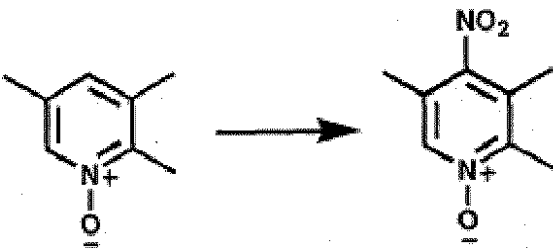
【0207】

¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 2.24 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.5 (s, 3H); 7.06 (s, 1H); 8.2 (s, 1H)

【0208】

例 6-2, 3, 5 トリメチル 4-ニトロピリジン 1 オキシド

【化32】



40

【0209】

例 5 の粗精製の残渣を氷の槽に置き、濃 H₂SO₄ (14 mL) 内で溶解した。溶液を 90 度の槽内に置き、25 mL の濃 H₂SO₄ および 28 mL の濃硝酸の混合物を、1 時間に渡り液滴にて加え、完了まで反応を 90 度に保った。溶液を外気温にまで冷却し、粉碎した氷 (~200 g) の上へ注いだ。固体の NaOH (55 g) を加え、混合物を酢酸工

50

チル (200 × 3 mL) で抽出し、それから混合した有機層を水 (100 mL)、鹼水 (50 mL) で洗浄し、無水の Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を除去し、黄色の残渣をカラムクロマトグラフィ (5% CH₃OH / CH₂Cl₂) で精製すると、黄色の感光性のある固体である生成物が生じた。

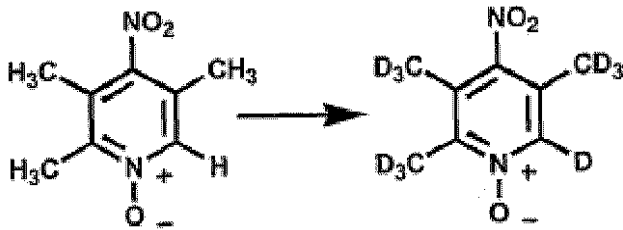
【0210】

収量: 9.0 g (84%) ¹H-NMR (CDCl₃) ppm: 2.22 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 2.5 (s, 3H); 8.08 (s, 1H)

【0211】

例 7 - d₁₀ 2, 3, 5 トリメチル 4 ニトロピリジン 1 オキシド

【化33】



【0212】

磁気スターラーに装備された乾燥した厚肉のテフロンねじ口ガラス管を、窒素下で、2, 3, 5 トリメチル 4 ニトロピリジン 1 オキシド (5 g、27.5 mmol)、K₂CO₃ (3.8 g、27.5 mmol)、および D₂O (30 mL) で充満させた。装置を密封し、混合物を 150 度で 2 時間、油槽内に置いた。反応を外気温にまで冷却し、NaCl (10 g) および 鹼水 (50 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (5 × 50 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を除去すると、出発物質 (10% メタノール DCM 内に R_f = 0.3) と同一の TLC 挙動を持つ、黄色の固体 4.2 g を得た。上記の過程を 2 度繰り返し、3.25 g の生成物を得た。この物質の GC-MS 分析から、98.1% 以上重水素が取り込まれたことが判明した。

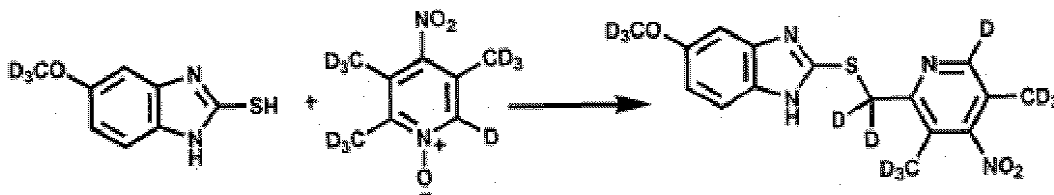
【0213】

収量: 65%. GC-MS: [M]⁺: 192 (81.6%, 2, 3, 5 トリメチル 4 ニトロピリジン 1 オキシド d₁₀)、191 (18.3%, 2, 3, 5 トリメチル 4 ニトロピリジン 1 オキシド d₉)

【0214】

例 8 - d₁₂ 5 メトキシ 2 (4 ニトロ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメチルスルファニル) 1H ベンズイミダゾール

【化34】



【0215】

1, 2 ジクロロエタン (4 mL) の、d₁₀ 2, 3, 5 トリメチル 4 ニトロピリジン 1 オキシド (382 mg、2 mmol) および無水メタンスルホン酸 (696 mg、4 mmol) 溶液を、乾燥した厚肉のテフロンねじ口ガラス管内で 6 時間 95 度まで熱した。反応を 4 度にまで冷却し、ジクロロメタン (4 mL) の、d₃ 2メルカプト 5 メトキシベンズイミダゾール (328 mg、1.79 mmol)、エチルジイソプロピルアミン (1.6 mL、4.8 mmol)、ジメチルアミノピリジン (50 mg、0.4 mmol) 懸濁液を加えた。混合物を 30 時間外気温で攪拌し、短いパッドのシリカゲル (10% メタノール ジクロロメタン) でろ過した。溶媒を除去し、メタノール

10

20

30

40

50

水から粗精製の残渣を再結晶化すると、黄色の固体である生成物が生じた。

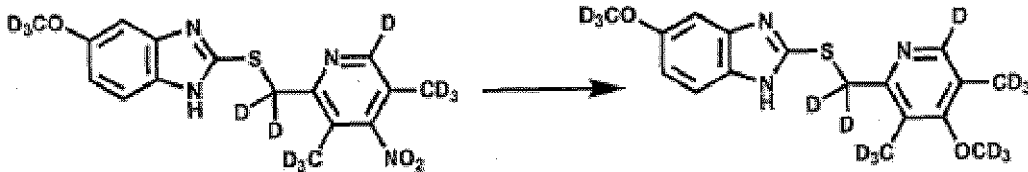
【0216】

収量：412 mg (64%)。¹H-NMR (d₆-アセトン) ppm: 6.8 (d, 1H); 7.02 (s, 1H); 7.4 (d, 1H)

【0217】

例9 - d₁₅ 5-メトキシ-2-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)-1H-ベンズイミダゾール

【化35】



10

【0218】

d₁₂ 5-メトキシ-2-(4-ニトロ-3,5-ジメチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)-1H-ベンズイミダゾール (300 mg、0.84 mmol) および塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (20 mg、0.1 mmol) を、4 ml の d₄-メタノールに取り込み、外気温で d₄-メタノール (1.76 ml、8.4 mmol) の 4.78 M の NaOCD₃ 溶液で処理した。溶液を熱し24時間逆流させ、外気温にまで冷却し、ジクロロメタンで希釈し、鹹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去すると、次の段階で直接使用された粗精製の残渣を得た。

20

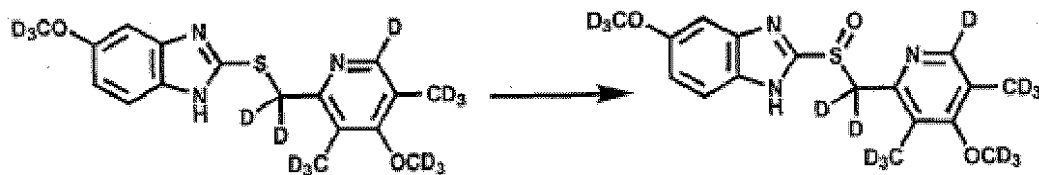
【0219】

収量：282 mg (98%)。¹H-NMR (d₆-アセトン) ppm: 6.79 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 7.4 (m, 1H)

【0220】

例10 - d₁₅ 5-メトキシ-2-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イルメチルスルフィニル)-1H-ベンズイミダゾール (d₁₅-オメブラゾール)

【化36】



30

【0221】

d₁₂ 5-メトキシ-2-(メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)-1H-ベンズイミダゾール (30 mg、0.087 mmol) を、1.5 ml のクロロホルムで溶解し、-40度まで冷却し、液滴にて、0.5 ml のクロロホルムのメタクロロ過安息香酸 (15 mg、1当量) 溶液で処理した。反応を30時間、その温度で維持し、飽和炭酸水素ナトリウムに注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を除去し、粗精製の残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、白色の固体である生成物 (d₁₅-オメブラゾール) を得た。

40

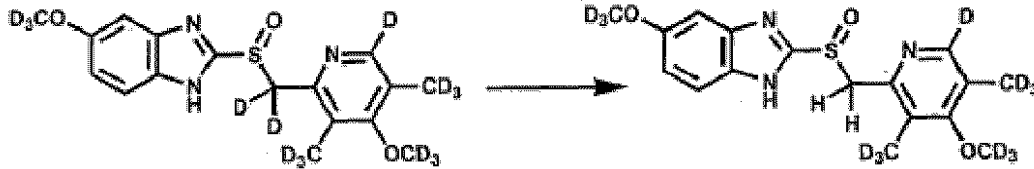
【0222】

収量：10 mg (32%)。¹H-NMR (d₆-アセトン) ppm: 6.95 (m, 1H); 7.18 (m, 1H); 7.58 (m, 1H)

【0223】

例11 - d₁₃ 5-メトキシ-2-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イルメチルスルフィニル)-1H-ベンズイミダゾール (d₁₃-オメブラゾール)

【化37】



【0224】

d₁₅ オメブラゾール (5 mg、0.014 mmol) を、0.5 ml のメタノールに取り込み、H₂O (pH = 11.4) の 0.1 M の炭酸ナトリウム溶液に、外気温で液滴にて加え、それから溶液を 4 日間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、鹹水で洗浄し、無水の硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去すると、白色の固体である生成物を得た。

10

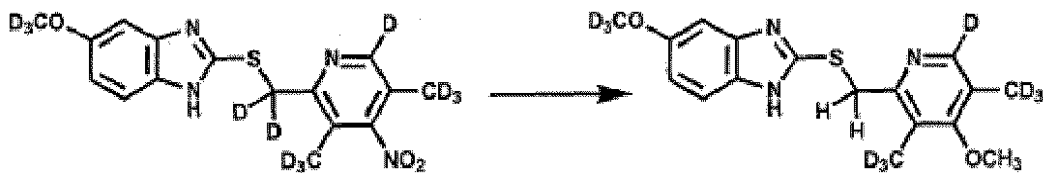
【0225】

収量：4 mg (80%)。¹H-NMR (d₆-アセトン) ppm: 4.7 (s, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.58 (d, 1H)

【0226】

例 12 - d₁₀ 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメチルスルファニル) 1 H ベンズイミダゾール

【化38】



20

【0227】

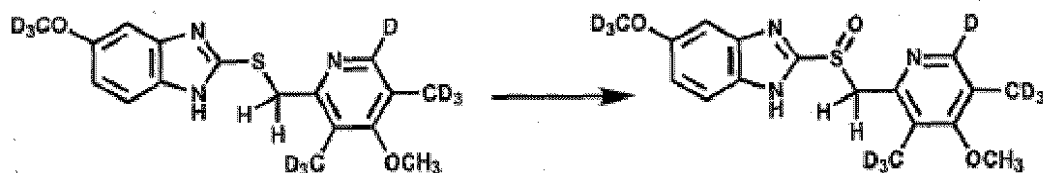
CD₃ONa CD₃OH を CH₃ONa CH₃OH で置換することによる、例 9 に基づく調製

【0228】

例 13 - d₁₀ 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメタン スルファニル) 1 H ベンズイミダゾール (d₁₀ オメブラゾール)

30

【化39】



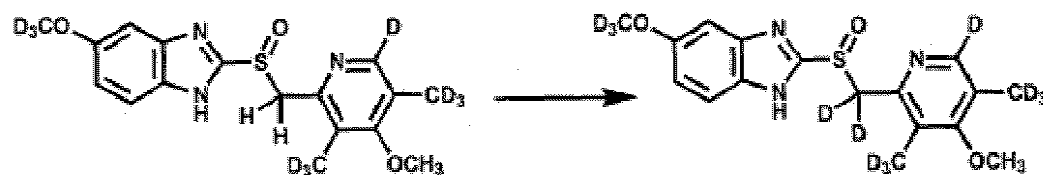
例 10 に基づく調製

【0229】

例 14 - d₁₂ 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメタン スルファニル) 1 H ベンズイミダゾール (d₁₂ オメブラゾール)

40

【化40】



【0230】

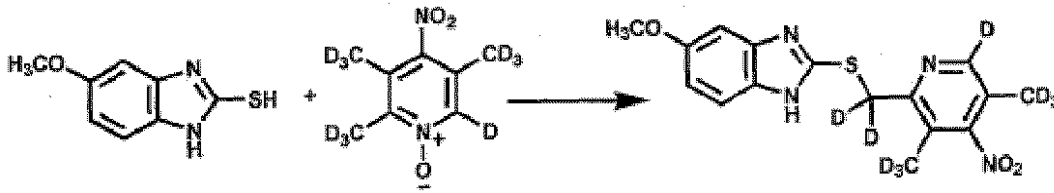
水に対して D₂O を、メタノールに対して CD₃OD を置換することによる、例 11 に基づく調製

50

【0231】

例15 - d₉ 5 メトキシ 2 (4 ニトロ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメチルスルファニル) 1H ベンズイミダゾール

【化41】



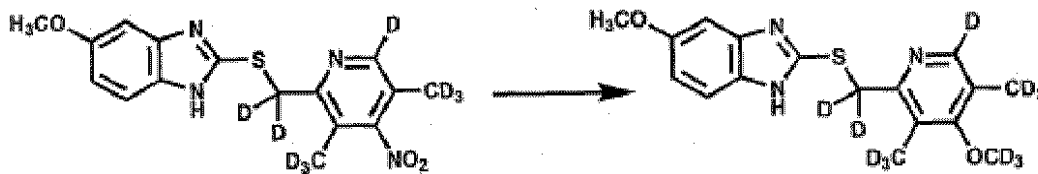
10

例8に基づく調製

【0232】

例16 - d₁₂ 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメチルスルファニル) 1H ベンズイミダゾール

【化42】



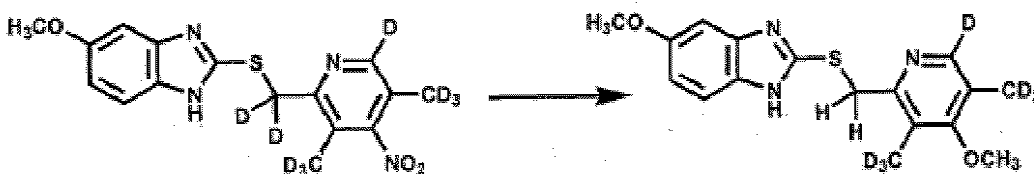
20

例9に基づく調製

【0233】

例17 - d₇ 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメチルスルファニル) 1H ベンズイミダゾール

【化43】



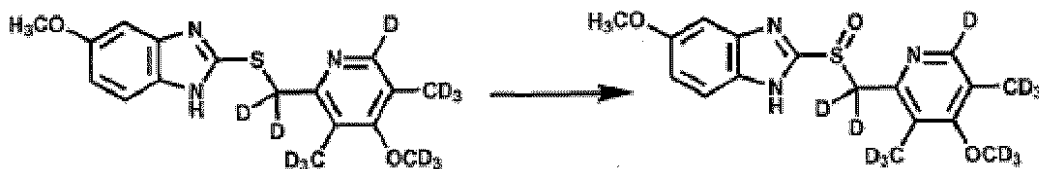
30

CD₃ONa CD₃OHをCH₃ONa CH₃OHで置換することによる、例9に基づく調製

【0234】

例18 - d₁₂ 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメタン スルフィニル) 1H ベンズイミダゾール (d₁₂ オメブラゾール)

【化44】



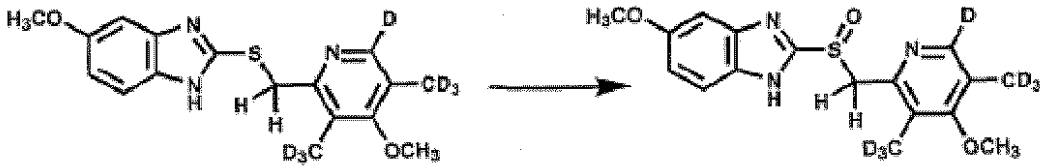
40

例10に基づく調製

【0235】

例19 - d₇ 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメタン スルフィニル) 1H ベンズイミダゾール (d₇ オメブラゾール)

【化45】



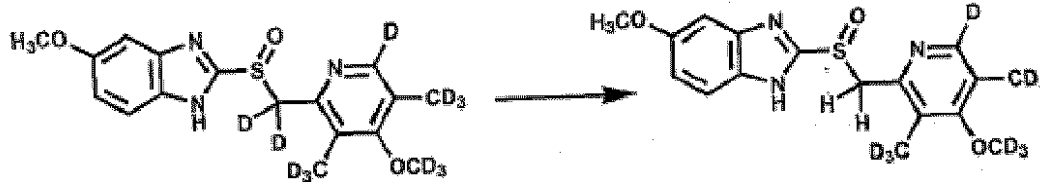
例10に基づく調製

【0236】

例20-d₁₀-5-メトキシ-2-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イルメタン-スルフィニル)-1H-ベンズイミダゾール(d₁₀-オメプラゾール)

10

【化46】



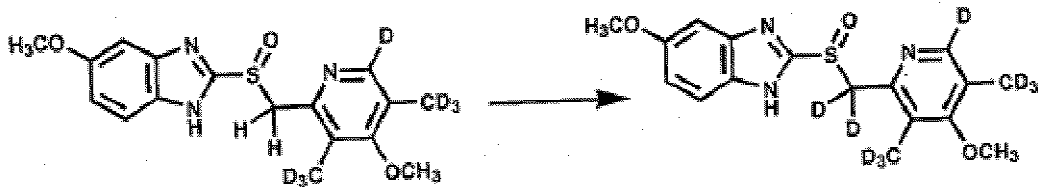
例11に基づく調製

【0237】

例21-d₉-5-メトキシ-2-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イルメタン-スルフィニル)-1H-ベンズイミダゾール(d₉-オメプラゾール)

20

【化47】



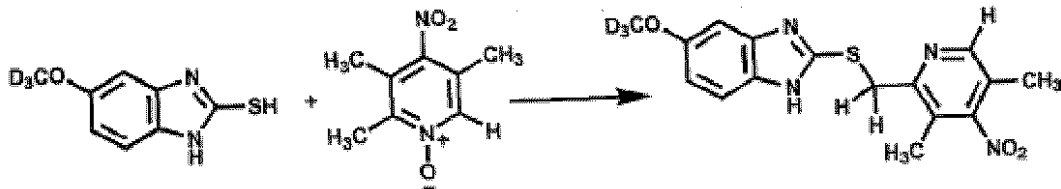
水に対してD₂Oを、メタノールに対してCD₃ODを置換することによる、例11に基づく調製

【0238】

例22-d₃-5-メトキシ-2-(4-ニトロ-3,5-ジメチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)-1H-ベンズイミダゾール

30

【化48】



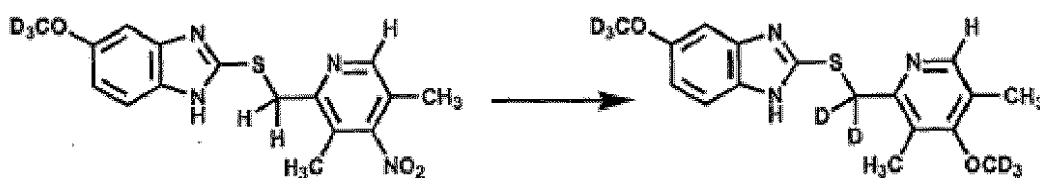
例8に基づく調製

【0239】

例23-d₈-5-メトキシ-2-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)-1H-ベンズイミダゾール

40

【化49】



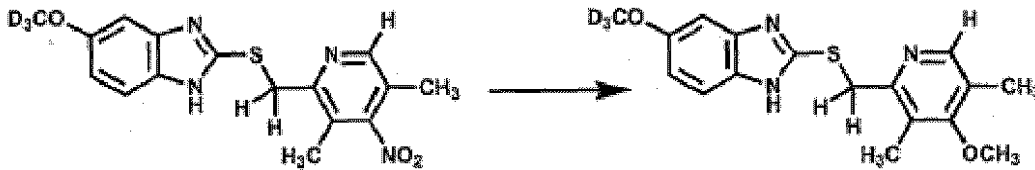
50

例 9 に基づく調製

【0240】

例 24 - d₃ 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イ
ルメチルスルファニル) 1 H ベンズイミダゾール

【化50】



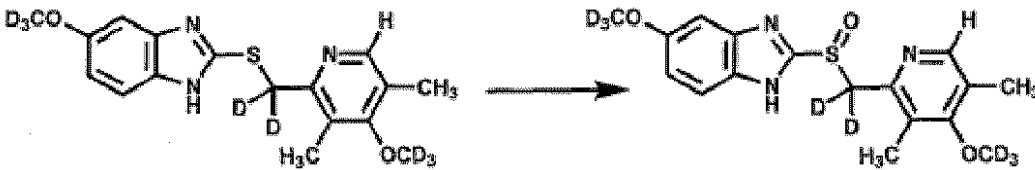
10

C D₃ O N a C D₃ O H を C H₃ O N a C H₃ O H で置換することによる、例 9 に基
づく調製

【0241】

例 25 - d₈ 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イ
ルメタン スルフィニル) 1 H ベンズイミダゾール (d₈ オメブラゾール)

【化51】



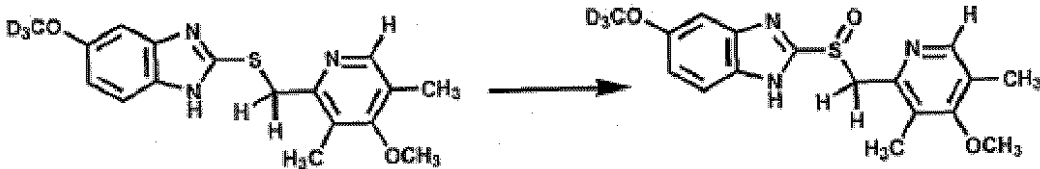
20

例 10 に基づく調製

【0242】

例 26 - d₃ 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イ
ルメタン スルフィニル) 1 H ベンズイミダゾール (d₃ オメブラゾール)

【化52】



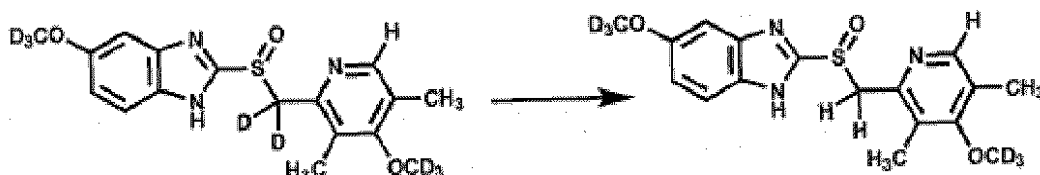
30

例 10 に基づく調製

【0243】

例 27 - d₆ 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イ
ルメタン スルフィニル) 1 H ベンズイミダゾール (d₆ オメブラゾール)

【化53】



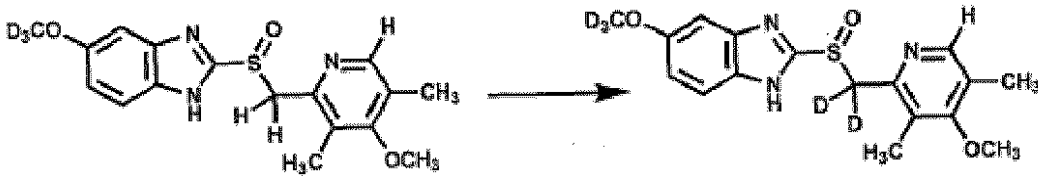
40

例 11 に基づく調製

【0244】

例 28 - d₅ 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イ
ルメタン スルフィニル) 1 H ベンズイミダゾール (d₅ オメブラゾール)

【化54】

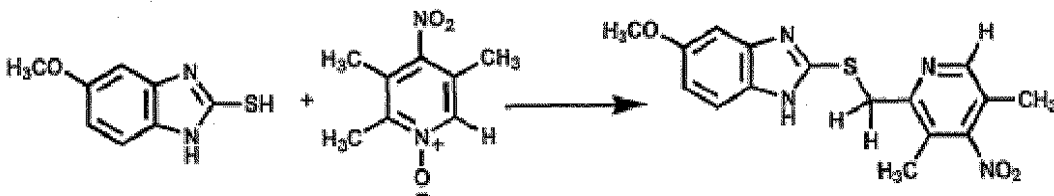


水に対してD₂Oを、メタノールに対してCD₃ODを置換することによる、例11に基づく調製

【0245】

例29-5 メトキシ 2 (4 ニトロ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメチル
スルファニル) 1H ベンズイミダゾール 10

【化55】

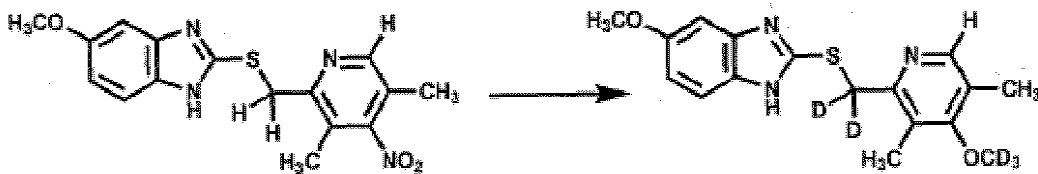


例8に基づく調製

【0246】

例30-d₅ 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イ
ルメチルスルファニル) 1H ベンズイミダゾール 20

【化56】

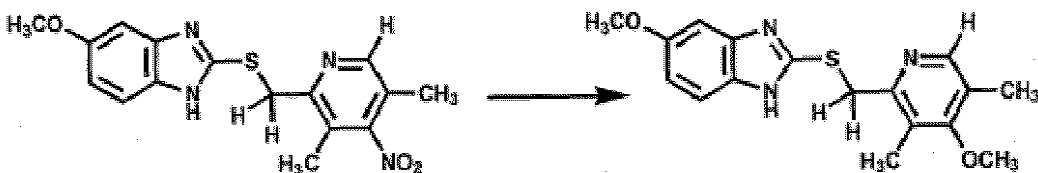


例9に基づく調製

【0247】

例31-5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメチ
ルスルファニル) 1H ベンズイミダゾール 30

【化57】

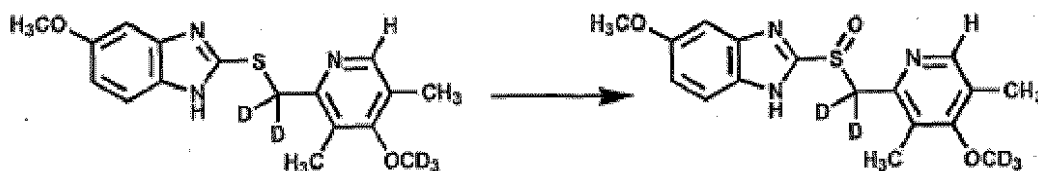


CD₃ONa CD₃OHをCH₃ONa CH₃OHで置換することによる、例9に基づく調製

【0248】

例32-d₅ 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イ
ルメタン スルフィニル) 1H ベンズイミダゾール (d₅ オメブラゾール) 40

【化58】

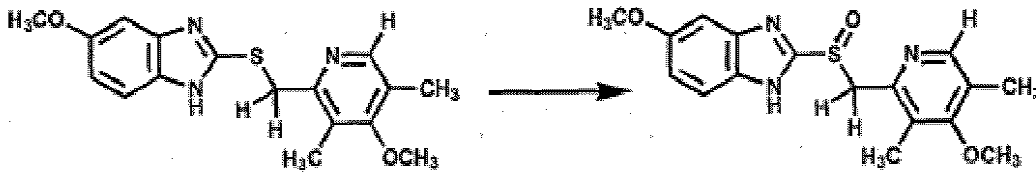


例 10 に基づく調製

【0249】

例 33 - オメプラゾール

【化59】

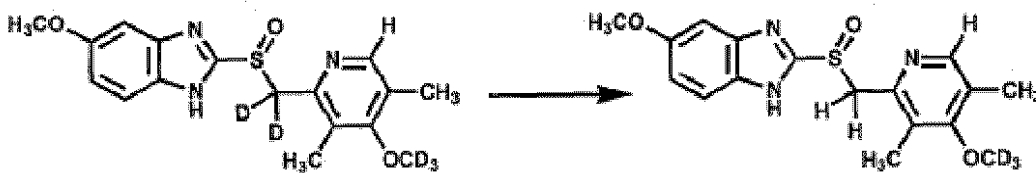


例 10 に基づく調製

【0250】

例 34 - d₃ 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメタン スルフィニル) 1 H ベンズイミダゾール (d₃ オメプラゾール)

【化60】

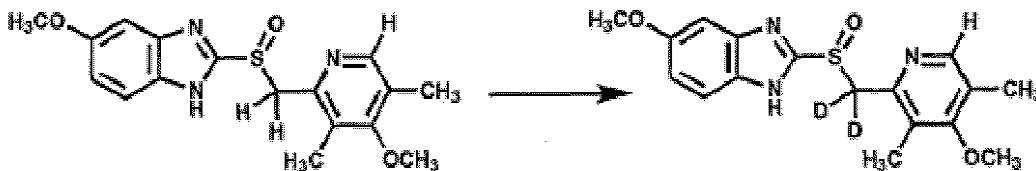


例 11 に基づく調製

【0251】

例 35 - d₂ 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメタン スルフィニル) 1 H ベンズイミダゾール (d₂ オメプラゾール)

【化61】

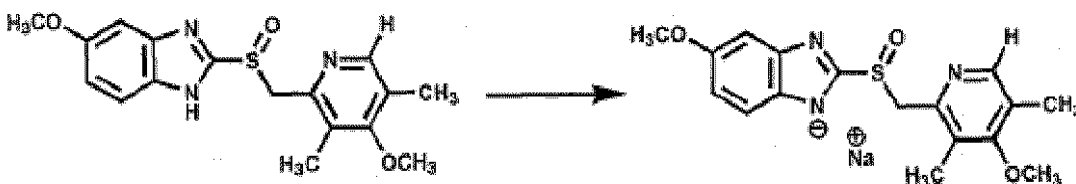


水に対して D₂O を、メタノールに対して CD₃OD を置換することによる、例 11 に基づく調製

【0252】

例 36 - 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメタン スルフィニル) 1 H ベンズイミダゾールナトリウム塩 (オメプラゾールナトリウム塩)

【化62】



【0253】

Rajuら、Organic Process Research & Development 2006、10、33-35に記載されるとおり、手順を実行し、同文献は参照することによりその全体が本明細書に援用される。水酸化ナトリウム(753mg、18.8mmol、1.14当量)を粉碎し、メタノール(6mL)およびイソプロピルアルコール(54mL)の混合物に注ぎ、均一になるまで外気温で勢いよく撹拌した。溶液

10

20

30

40

50

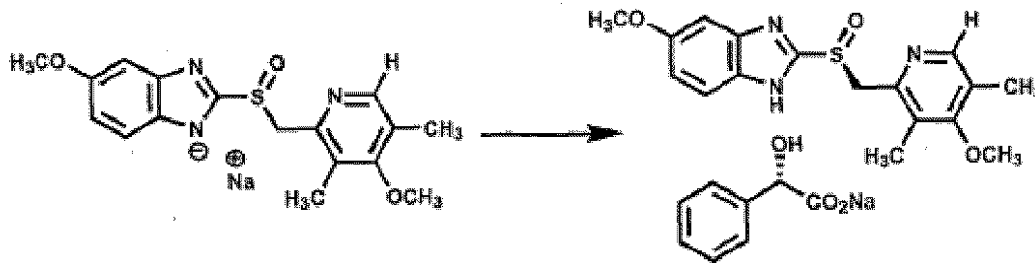
をセライトでろ過し、そのセライトをイソプロピルアルコール（7 mL）で洗浄した。その結果生じた濾液に、オメブラゾール（5.88 g、17.1 mmol、1当量）を外気温で加え、混合物を1～2時間撹拌した。沈殿物をろ過し、イソプロピルアルコール（6 mL）およびシクロヘキサンで洗浄した。白色の結晶塩を1～2時間、外気温でシクロヘキサン（30 mL）および水（0.5 mL）内で撹拌し、ろ過し、シクロヘキサン（15 mL）で洗浄し、減圧下で乾燥すると、5.73 gのオメブラゾールナトリウム塩（収率88%）を産出した。

【0254】

例37 - (S) 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメタン スルフィニル) 1H ベンズイミダゾールマンデル酸塩 (エソオメブラゾールマンデル酸塩)

10

【化63】



20

【0255】

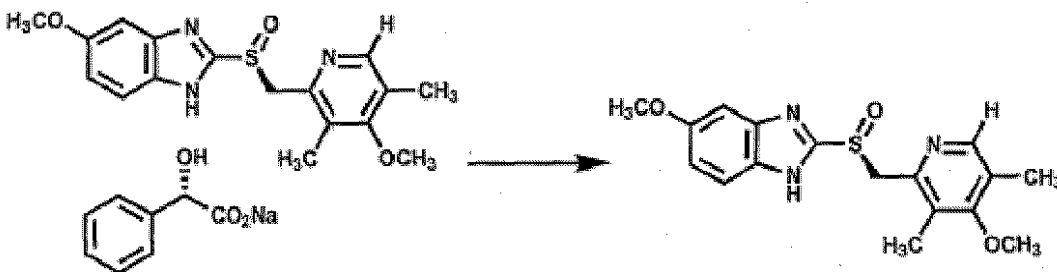
Rajuら、Organic Process Research & Development 2006、10、33-35に記載されるとおり、手順を実行し、同文献は参照することによりその全体が本明細書に援用される。アセトン（60 mL）のオメブラゾールナトリウム塩（5.53 g、15.1 mmol、1当量）懸濁液へ、アセトン（3 mL）、チタン（IV）イソプロポキシド（2.14 g、7.55 mmol、0.5当量）、およびトリエチルアミン（4.75 g、45.3 mmol、3当量）のジエチル D 酒石酸（3.1 g、15.1 mol、1当量）溶液を。35～40度で加えた。混合物を外気温にまで冷却し、1～2時間撹拌した。沈殿物をろ過し、アセトン（30 mL）で洗浄し、減圧下で乾燥すると、エソオメブラゾールマンデル酸塩を産出した。

30

【0256】

例38 - (S) 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメタン スルフィニル) 1H ベンズイミダゾール (エソオメブラゾール)

【化64】



40

【0257】

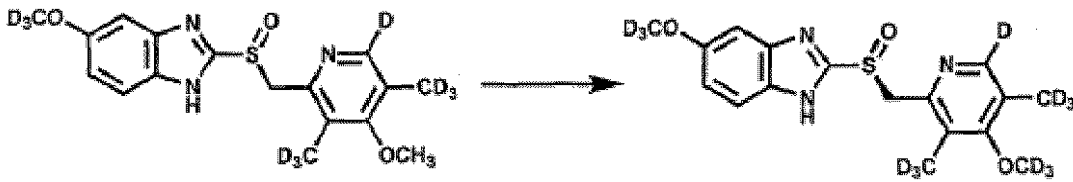
Rajuら、Organic Process Research & Development 2006、10、33-35に記載されるとおり、手順を実行し、同文献は参照することによりその全体が本明細書に援用される。エソオメブラゾールマンデル酸塩（7.5 g）を、ジクロロメタン（80 mL）および5%の炭酸水素ナトリウム（80 mL）の混合物内で懸濁させ、15～30分撹拌した。有機相を分離し、減圧下で溶媒を除去すると、7.3 gのエソオメブラゾールを産出した。

【0258】

50

例 39 - d_{1,3} (S) 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメタン スルフィニル) 1H ベンズイミダゾール (d_{1,3} エソメブラゾール)

【化 6 5】

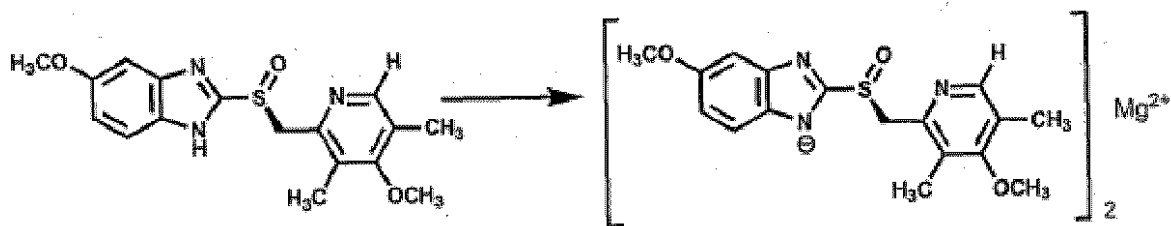


例 36、37 および 38 に基づく調製

【0259】

例 40 - (S) 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメタン スルフィニル) 1H ベンズイミダゾールマグネシウム塩 (エソメブラゾールマグネシウム塩)

【化 6 6】



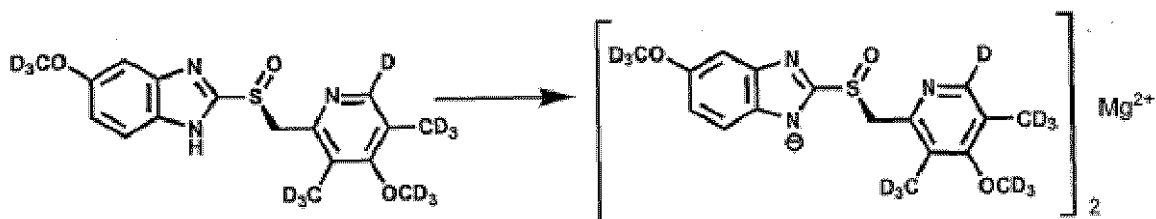
【0260】

Rajuら、Organic Process Research & Development 2006、10、33-35に記載されるとおり、手順を実行し、同文献は参照することによりその全体が本明細書に援用される。削り屑状マグネシウム(1.31g、0.054mol)およびジクロロメタン(5mL)を、メタノール(150mL)に加え、マグネシウムメトキシド溶液を調製し、窒素下で2~3時間、40~45度で撹拌した。溶液を5~10度にまで冷却し、エソメブラゾール(42.0g、0.121mol)およびメタノール(150.0mL)の撹拌された混合物に加え、撹拌を3時間維持した。水(2.0mL)を加え、撹拌を1時間続け、溶液をろ過した。母液を35度の減圧下で希釈した。アセトン(400mL)を加え、混合物を1時間25~35度で撹拌した。沈殿物をろ過し、アセトン(200mL)で洗浄し、メタノール(222mL)および水(8mL)内で溶解し、約30分25~30度で撹拌しろ過した。濾液を水で懸濁させ、0~5度で約45分撹拌し、ろ過し、水(300mL)で洗浄し、減圧下で乾燥すると、エソメブラゾール・マグネシウム塩を得た。

【0261】

例 41 - d_{1,3} (S) 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2 イルメタン スルフィニル) 1H ベンズイミダゾールマグネシウム塩 (d_{1,3} エソメブラゾールマグネシウム塩)

【化 6 7】



例 40 に基づく調製

【0262】

例 42 - (R) - 5 メトキシ 2 (4 メトキシ 3, 5 ジメチルピリジン 2

10

20

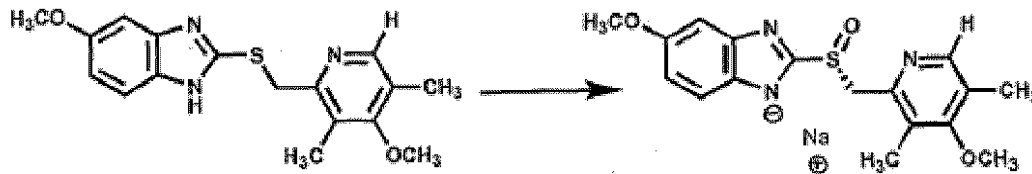
30

40

50

イルメタン スルフィニル) 1 H ベンズイミダゾールナトリウム塩 ((R) オメプ
ラゾールナトリウム塩)

【化 6 8】



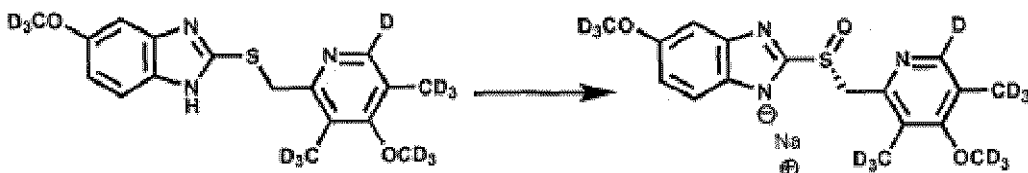
【0263】

Cottonら、Tetrahedron: Asymmetry 2000、11(18) 3819 3825に記載されるとおり、手順を実行し、同文献は参照することによりその全体が本明細書に援用される。水(2.4 mmol)、(R,R) 酒石酸ジエチル(11.4 mmol)、およびチタンテトライソプロポキシド(5.6 mmol)を、トルエン(25 mL)の5-メトキシ-2-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イルメチルスルファニル)-1H-ベンズイミダゾール(18.8 mmol)懸濁液に54度で加えた。混合物を50分、54度で攪拌し、30度にまで冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.6 mmol)およびクメンヒドロペルオキシド(クメン84%、18.4 mmol)を加えた。混合物を1時間攪拌し、水性水酸化アンモニウムで三回抽出した。メチルイソブチルケトン(9 mL)を混合した水溶性抽出物に加え、pHを酢酸で調節した。有機層を50%の水溶性水酸化ナトリウム(13.2 mmol)およびアセトニトリル(70 mL)で処理した。生成物が徐々に沈澱する間に溶液を濃縮すると、白色の固体である(R) オメプラゾールナトリウムが生じた。¹H-NMR(DMSO-d₆) 2.15(s, 3H)、2.20(s, 3H)、3.68(s, 3H)、3.71(s, 3H)、4.5(m, 2H)、6.56(m, 1H) 7.00(d, 1H)、7.34(d, 1H)、8.30(s, 1H)

【0264】

例 4 3 - d₁₃ ((R) - 5-メトキシ-2-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イルメタン スルフィニル) 1 H ベンズイミダゾールナトリウム塩 (d₁₃ (R) - オメプラゾールナトリウム塩)

【化 6 9】

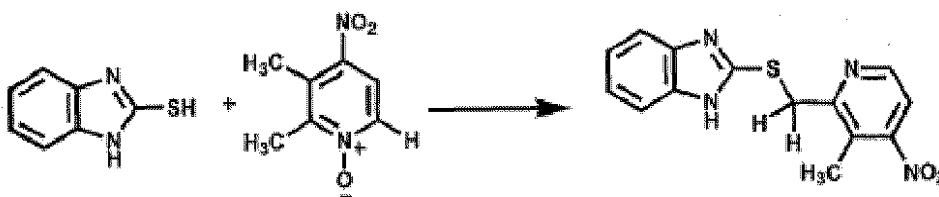


例 4 2 に基づく調製

【0265】

例 4 4 - 2 ((3-メチル-4-ニトロピリジン-2-イルメチルスルファニル) 1 H ベンズイミダゾール

【化 7 0】



例 8 に基づく調製

【0266】

例 4 5 - d₂ [3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イルメチルスルファニル] 1 H ベンズイミダゾール

10

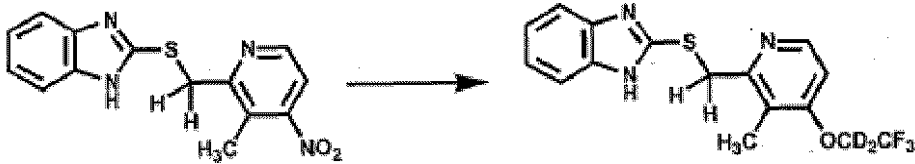
20

30

40

50

【化71】



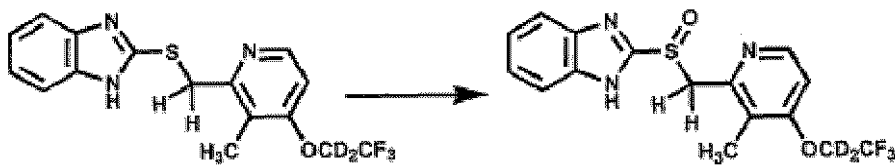
【0267】

CD₃ONa CD₃OD に対して CF₃CD₂ONa CF₃CD₂OH (Cambridge Isotope Laboratories) を置換することによる、例9に基づく調製

【0268】

例46-d₂ 2 [3 メチル 4 (2,2,2 トリフルオロエトキシ) ピリジン 2 イルメタンスルフィニル] 1H ベンゾイミダゾール (d₂ ランソプラゾール)

【化72】

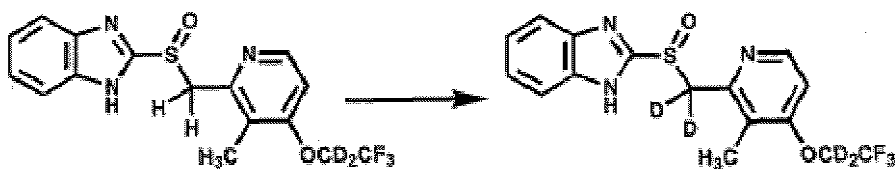


例10に基づく調製

【0269】

例47-d₄ 2 [3 メチル 4 (2,2,2 トリフルオロエトキシ) ピリジン 2 イルメタンスルフィニル] 1H ベンゾイミダゾール (d₄ ランソプラゾール)

【化73】

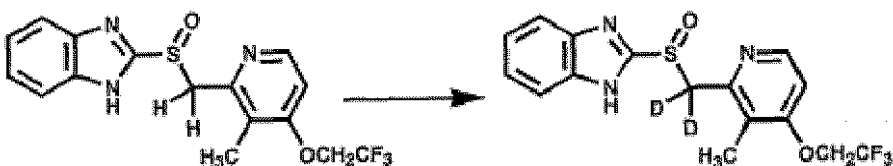


水に対して D₂O を、メタノールに対して CD₃OD を置換することによる、例11に基づく調製

【0270】

例48-d₂ 2 [3 メチル 4 (2,2,2 トリフルオロエトキシ) ピリジン 2 イルメタンスルフィニル] 1H ベンゾイミダゾール (d₂ ランソプラゾール)

【化74】



水に対して D₂O を、メタノールに対して CD₃OD を置換することによる、例11に基づく調製

【0271】

例49-d₆ 3 メトキシ 1 プロパノール

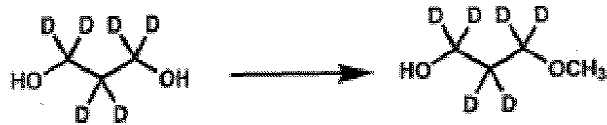
10

20

30

40

【化75】



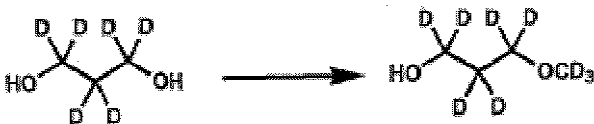
Kulkarniら、Synthesis 2004、4、595 - 599に記載されるとおり、手順を実行し、同文献は参照することによりその全体が本明細書に援用される。ジクロロメタン内の、 d_6 1,2 プロパンジオール (Sigma Aldrich) (1mmol)、 CH_3I (1.25mmol)、および HgO (1.5mmol) の混合物を、外気温で30時間攪拌した。混合物を Et_2O で希釈し、容器を傾けて上清みを移し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製すると、粗生成物が生じた。

10

【0272】

例50-d₉ 3 メトキシ 1 プロパノール

【化76】



CD_3I を CH_3I に置換することによる、例44に基づく調製

20

【0273】

例51-d₃ 3 メトキシ 1 プロパノール

【化77】



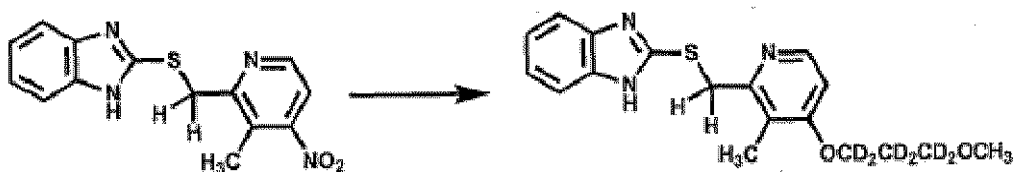
CD_3I を CH_3I に置換することによる、例44に基づく調製

【0274】

例52-d₆ 2 [4 (3 メトキシ プロポキシ) 3 メチル ピリジン 2 イルメチルスルファニル] 1H ベンゾイミダゾール

【化78】

30



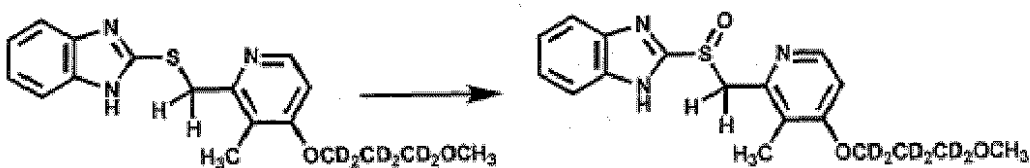
$CH_3OCD_2CD_2CD_2ONa$ $CH_3OCD_2CD_2CD_2OH$ を CD_3ONa CD_3OD で置換することによる、例9に基づく調製

【0275】

例53-d₆ 2 [4 (3 メトキシ プロポキシ) 3 メチル ピリジン 2 イルメチルスルフィニル] 1H ベンゾイミダゾール (d_6 ラベプラゾール)

40

【化79】



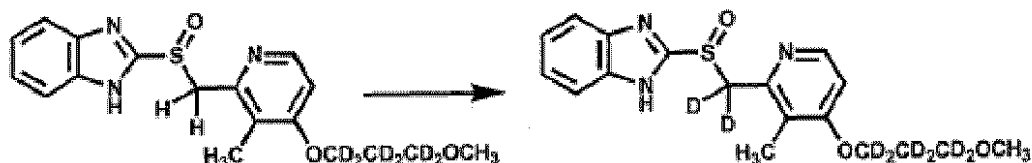
例10に基づく調製

【0276】

例54-d₈ 2 [4 (3 メトキシ プロポキシ) 3 メチル ピリジン 2 イルメチルスルフィニル] 1H ベンゾイミダゾール (d_8 ラベプラゾール)

50

【化80】



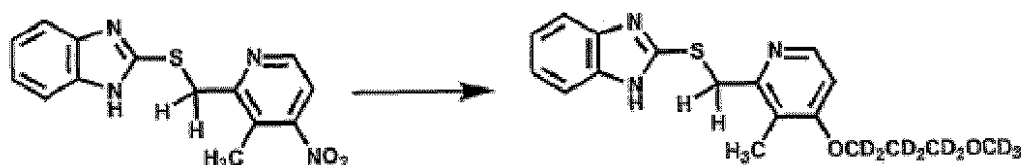
水に対してD₂Oを、メタノールに対してCD₃ODを置換することによる、例11に基づく調製

【0277】

例55-d₉ 2 [4 (3 メトキシ プロポキシ) 3 メチル ピリジン 2
イルメタンスルファニル] 1H ベンゾイミダゾール

10

【化81】



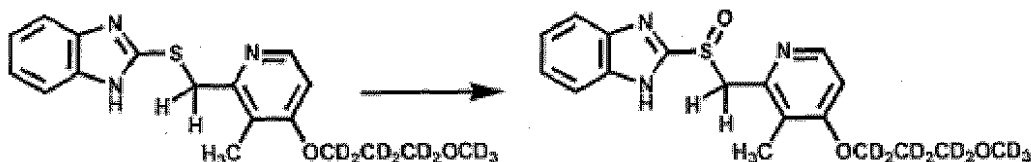
CD₃OCD₂CD₂CD₂ONa CD₃OCD₂CD₂CD₂OHをCD₃ONa
CD₃ODで置換することによる、例9に基づく調製

【0278】

例56-d₉ 2 [4 (3 メトキシ プロポキシ) 3 メチル ピリジン 2
イルメタンスルフィニル] 1H ベンゾイミダゾール (d₉ ラベプラゾール)

20

【化82】



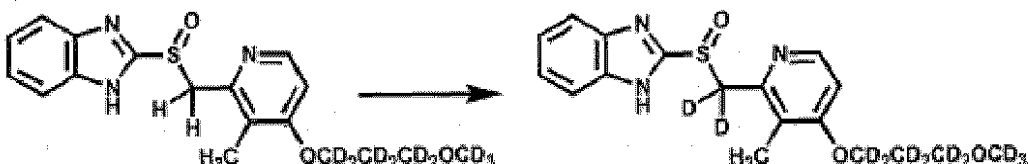
例10に基づく調製

【0279】

例57-d₁₁ 2 [4 (3 メトキシ プロポキシ) 3 メチル ピリジン 2
イルメタンスルフィニル] 1H ベンゾイミダゾール (d₁₁ ラベプラゾール)

30

【化83】



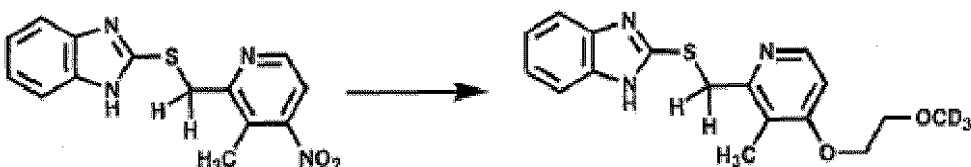
水に対してD₂Oを、メタノールに対してCD₃ODを置換することによる、例11に基づく調製

【0280】

例58-d₃ 2 [4 (3 メトキシ プロポキシ) 3 メチル ピリジン 2
イルメタンスルフィニル] 1H ベンゾイミダゾール

40

【化84】



【0281】

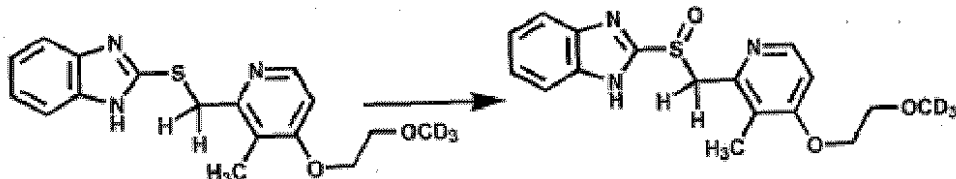
50

$CD_3OCH_2CH_2CH_2ONa$ $CD_3OCH_2CH_2CH_2OH$ を CD_3ONa
 CD_3OD で置換することによる、例 9 に基づく調製

【0282】

例 59 - d₃ 2 [4 (3 メトキシ プロポキシ) 3 メチル ピリジン 2
 イルメタンスルフィニル] 1 H ベンゾイミダゾール (d₃ ラベプラゾール)

【化 85】



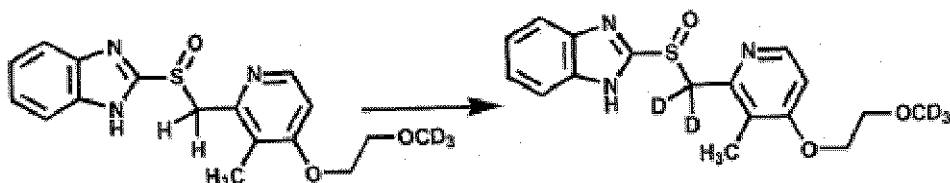
10

例 10 に基づく調製

【0283】

例 60 - d₅ 2 [4 (3 メトキシ プロポキシ) 3 メチル ピリジン 2
 イルメタンスルフィニル] 1 H ベンゾイミダゾール (d₅ ラベプラゾール)

【化 86】



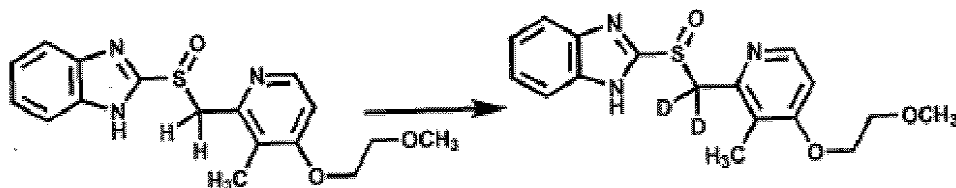
20

水に対してD₂Oを、メタノールに対してCD₃ODを置換することによる、例 11 に基
 づく調製

【0284】

例 61 - d₂ 2 [4 (3 メトキシ プロポキシ) 3 メチル ピリジン 2
 イルメタンスルフィニル] 1 H ベンゾイミダゾール (d₆ ラベプラゾール)

【化 87】



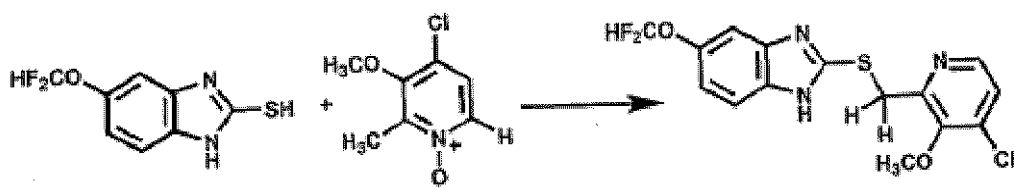
30

水に対してD₂Oを、メタノールに対してCD₃ODを置換することによる、例 11 に基
 づく調製

【0285】

例 62 - 2 (4 クロロ 3 メトキシ ピリジン 2 イルメチルスルファニル)
 5 ジフルオロ メトキシ 1 H ベンゾイミダゾール

【化 88】



40

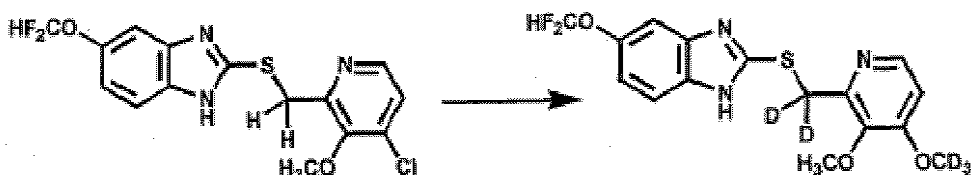
例 8 に基づく調製

【0286】

例 63 - d₅ 5 ジフルオロメトキシ 2 (3, 4 ジメトキシ ピリジン 2 イ
 ルメチルスルファニル) 1 H ベンゾイミダゾール

50

【化89】

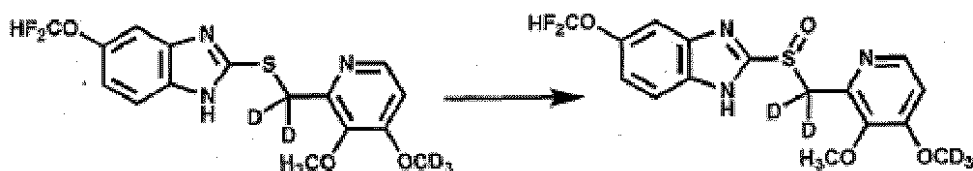


例9に基づく調製

【0287】

例64-d₅ 5 ジフルオロメトキシ 2 (3,4 ジメトキシ ピリジン 2 イ
ルメチルスルフィニル) 1H ベンゾイミダゾール (d₅ パントブラゾール)

【化90】

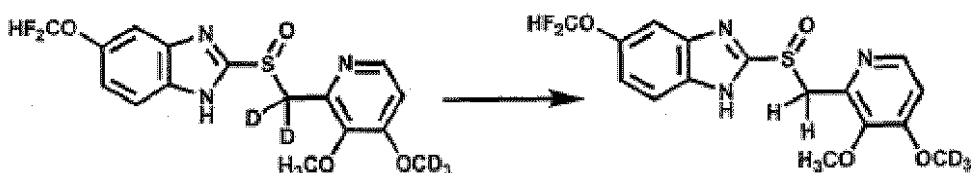


例10に基づく調製

【0288】

例65-d₃ 5 ジフルオロメトキシ 2 (3,4 ジメトキシ ピリジン 2 イ
ルメチルスルフィニル) 1H ベンゾイミダゾール (d₃ パントブラゾール)

【化91】

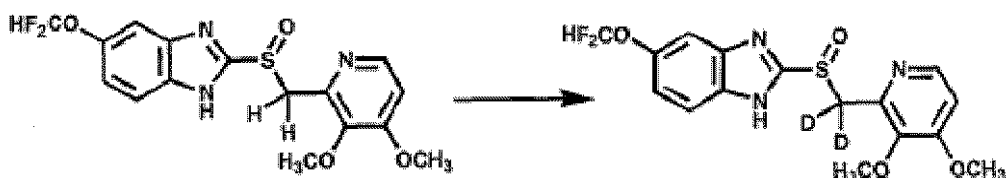


例11に基づく調製

【0289】

例66-d₂ 5 ジフルオロメトキシ 2 (3,4 ジメトキシ ピリジン 2 イ
ルメチルスルフィニル) 1H ベンゾイミダゾール (d₂ パントブラゾール)

【化92】



【0290】

水に対してD₂Oを、メタノールに対してCD₃ODを置換することによる、例11に基づ
く調製

【0291】

例67 - ヒト肝臓ミクロソーム安定性測定

ヒト肝臓ミクロソーム安定性測定は、1 mL 当たり 1 mg のタンパク質濃度で、NADPH
H生成系 (1.3 mM の NADPH、1 mL 当たり 3.3 mM のグルコース 6 リン酸エ
ステル、および 0.4 U、グルコース 6 リン酸エステルデヒドロゲナーゼ) および 3.
3 mL の MgCl₂ によって行った。試験化合物をアセトニトリル溶液 (アセトニトリル
の最終測定濃縮は < 1% でなくてはならない) として加え、振盪しながら 37 度で培養し
た。一定分量 (150 μL) を 0、15、30、60、および 120 分で除去し、氷冷の
アセトニトリル (300 μL) を加え反応を止めた。試料を 4000 RPM で 5 分間遠心
分離し、タンパク質全てを沈殿させた。上清を微量遠心機の管に移し、試験化合物の分解

10

20

30

40

50

半減期の LC / MS / MS 測定のために保管した。例 10、11、13、14、18、19、20、21、25、26、27、28、32、34、39、41、および 43 で図解する式 1 の化合物は、非同位体的に濃縮した薬物と比較し、分解半減期に 10% 以上の増加を示すことが分かっている。例えば、非同位体的に濃縮したオメプラゾールと比較して、 d_{15} オメプラゾール、 d_{13} オメプラゾール、 d_{13} (R) オメプラゾール、および d_{13} エソオメプラゾールの分解半減期は、20 ~ 60% 増加する。

【0292】

例 68 - ラットの胃活動、幽門結紮

本発明による式 1 の化合物を、幽門結紮のラットでありうる抗分泌作用に対し評価した。媒体対照群に関連する胃液酸度において 50% 以上の減少を、この実験では有意とみなす。210 ± 10 g の体重のウイスター系雄ラットを、一晚絶食させた。プロポフォル麻酔 (15 mg / kg を静注) の下、腹腔をさらし、結紮法を幽門括約筋の真下に行った。体重に対し 10 mL / kg の量を結紮する前に、 d_{15} オメプラゾール (30 mg / kg) および媒体 (0.2% の NaHCO₃ / 0.25% の MC / 2% のツイーン 80) を、それぞれ経口的に (PO) 30 分投与した。動物を 4 時間後に屠殺し、胃の内容物を収集した。遠心分離後、各試料の量を測定し酸度を滴定により決定した。

10

【表 1】

| 被験物質 | 経路 | 投与量 | 媒体対照関連の抑制% | | |
|-------------------|----|------------|------------------|------------------------|------------------------------|
| | | | 量 (mL / 4 時間) | 酸度 (μ Eq / mL) | 酸の総産出量 (μ Eq / 4 時間) |
| d_{15} -オメプラゾール | PO | 30 mg / kg | 55% | 89% | 95% |

20

【0293】

例 69 - ヒトシトクロム P₄₅₀ を使用する生体外の代謝

バキュロウイルス発現系 (BD Biosciences) を使用し、シトクロム P₄₅₀ 酵素は、それに対応するヒト cDNA から発現する。1 ミリリットル当たり 0.8 ミリグラムのタンパク質、1.3 ミリモル NADP⁺、3.3 ミリモルのグルコース 6 リン酸、0.4 U / mL のグルコース 6 リン酸デヒドロゲナーゼ、3.3 ミリモルの塩化マグネシウム、および 0.2 ミリモルの式 1 の化合物、それに対応する非同位体的に濃縮した化合物、標準体、または対照化合物を含む 100 ミリモルのカリウム (pH 7.4) 内の、0.25 ミリリットルの反応混合物を、37 度で 20 分培養する。培養後、適切な溶媒 (例えば、アセトニトリル、トリクロロ酢酸 20%、アセトニトリル 94% / 氷酢酸 6%、過塩素酸 70%、アセトニトリル 94% / 氷酢酸 6%) を加えて反応を止め、3 分間遠心分離する。上清みを HPLC / MS / MS で分析する。

30

【表 2】

| | |
|------------------------|------------------------------------|
| シトクロム P ₄₅₀ | 標準体 |
| CYP1A2 | フェナセチン |
| CYP2A6 | クマリン |
| CYP2B6 | [¹³ C] - (S) - メフェニトイン |
| CYP2C8 | パクリタキセル |
| CYP2C9 | ジクロフェナク |
| CYP2C19 | [¹³ C] - (S) - メフェニトイン |
| CYP2D6 | (+/-) - ブフラロール |
| CYP2E1 | クロゾキサゾン |
| CYP3A4 | テストステロン |
| CYP4A | [¹³ C] - ラウリン酸 |

10

【0294】

例 70 - イヌ腎臓 H⁺ / K⁺ ATPase 活性の生体外の抑制

20

Yodaら、Biochem. Biophys. Res. Commun. 1979、40、880に記載されるとおり、手順を実行し、同文献は参照することによりその全体が本明細書に援用される。式1の化合物、それに対応する非同位体的に濃縮した化合物、標準体、または対照化合物を、イヌの腎臓 H⁺ / K⁺ ATPase 酵素 (20 マイクログラム) と共に、NaCl 140 ミリモル、KCl 10 ミリモル、ATP Mg 3 ミリモル、EDTA 0.5 ミリモル、および PSBs (0 ~ 300 マイクロモル) 存在下の HEPES 緩衝液 (50 ミリモル、pH 7.4) 中で培養する。培養の終了時、ATP から放出された無機リン酸塩を定量する。

【0295】

例 71 - ブタ胃ベシクル H⁺ / K⁺ ATPase 活性の生体外の抑制

30

Ljungstøermら、Biochem. Biophys. Acta Commun. 1984、769、209 ~ 219に記載されるとおり、手順を実行し、同文献は参照することによりその全体が本明細書に援用される。H⁺ / K⁺ ATPase を含む膜ベシクルをブタの胃より準備する。ATPase 活性を、ATP から無機リン酸塩の放出として、37度で測定する。詳しくは、式1の化合物、それに対応する非同位体的に濃縮した化合物、標準体、または対照化合物を、10 マイクロモルの1回の濃縮で、または0.01 ~ 100 マイクロモル濃度の IC₅₀ 値の定量で、酵素を含む pH 6.0 の緩衝液内で前培養する。前培養 (37度、30分) 後、pH 6.0 の培地を HEPES トリス緩衝液で pH 7.4 に調節する。トリス ATP を追加すると、酵素反応が始まる。総反応量は1ミリリットルで、pH 6.0 の前培養培地に対し、20 マイクログラムの小胞タンパク質、4 ミリモルの MgCl₂、10 ミリモルの KCl、20 マイクログラムのナイジェリシン、2 ミリモルのトリス ATP、10 ミリモルのヘペス、および2ミリモルのピペスをさらに含む。4分後、50%のトリクロ酢酸を10ミリリットル加え、反応を止める。変成タンパク質を沈降させ、P₁の含量を、(LeBel、1978)に記載されるとおりに定量する。ATPの加水分解は15%を超えてはならない。抑制を、最大刺激に対する抑制パーセントとして計算し、IC₅₀をプロビット法で計算する。

40

【0296】

例 72 - 単離したウサギ胃腺における [¹⁴C] アミノピリン蓄積

Berglindhら、Acta Physiol Scand, 1976、96、150 ~ 160に記載されるとおり、手順を実行し、同文献は参照することによりその全体

50

が本明細書に援用される。ウサギ(2~3キログラム)を麻酔の間に頸椎骨折/脱臼によって屠殺する。部分体の胃粘膜を擦り落とし、鋏で刻む。粘膜断片をコラゲナーゼ含有の培地(1ミリリットル当たり1ミリグラム)内で、30~40分、37度で培養する。培地の成分(ミリモル)は次のとおり。100.0のNaCl、5.0のKCl、0.5のNaH₂PO₄、1.0のNa₂HPO₄、1.0のCaCl₂、1.5のMgCl₂、20.0のNaHCO₃、20.0HEPES、1ミリリットル当たり2ミリグラムのグルコース、および1ミリリットル当たり1ミリグラムのウサギアルブミン。pHを1Mのトリスで7.4に調節する。腺をナイロンメッシュでろ過して粗い破片を除去し、培養培地で3回すすぐ。腺を最終濃度2~4mgの乾燥重量/ミリリットルに希釈する。酸を形成する胃腺の能力を、アミノピリン(AP)蓄積(Berglindh、1976)に基づき測定する。1.0ミリリットルの腺懸濁液の試料を、1ミリリットル当たり0.1マイクロキュリーの¹⁴C APを含有する培地で、式1の化合物、ならびにそれに対応する非同位体的に濃縮した化合物、標準体、または対照化合物と共に、37度の振盪水槽内で平衡化する。20分後、1ミリモルのdbcAMPを加え、その後45分間培養する。それから腺を、短い遠心分離により培地から分離し、一定分量の上清および温侵した腺ペレットを、液体シンチレーションカウンター内で測定に使用する。AP蓄積を、腺内の水のAPおよび培養培地内のAP間の割合として計算する(Sack、1982)。定量全てを3通りで行う。IC₅₀を、0%が基礎の、100%が刺激性のAP比に対応するプロビット分析で計算する。

10

20

【0297】

例73 - 単離したウサギ胃腺における酸分泌の抑制

ニュージーランド白ウサギの胃底腺を、胃の血行を高圧力で灌流し、底位部粘膜の断片を引き続きコラゲナーゼ処理して、入手する。腺を数回洗浄の後、20ミリリットルの小瓶の中にジブチリルサイクリックAMP(1ミルモル)および試験化合物(3×10⁻⁸から10⁻⁴モル)と共に、[¹⁴C]アミノピリン(0.125マイクロモル)存在下で置き、37度で培養する。培養物を30分かき混ぜ(1分当たり150振動)、反応を遠心分離(20,000gで10秒)で止める。ジブチリルサイクリックAMPで刺激した時の、培地(pH7.4)にpH勾配を維持する腺の能力を、Berglindhら、Acta Physiol. Scand. 1976、96、150-169に記載されるとおり、腺および培地の間の[¹⁴C]アミノピリンの濃度比の手段により測定する。

30

【0298】

例74 - ヘリコバクターピロリ菌ウレアーゼ活性の抑制

3日間、37度で好気条件(85%のN₂、10%のCO₂、および5%のO₂)下で培養された細菌を、コロンビアの血液寒天板から穏やかに擦り落とし、測定に使用されるpHに調節されたPBS(137ミリモルのNaCl、5.1ミリモルのNa₂HPO₄、2.7ミリモルのKCl、および0.88ミリモルのKH₂PO₄)で洗浄する。懸濁液を2773gで10分、外気温で遠心分離し、細菌を収集する。2回の追加洗浄後、懸濁液をA₅₆₀=0.3に調節する。使用した精製ナタ豆ウレアーゼ(1ミリリットル当たり18マイクログラム、1.28U/mL)を濃縮することで、細菌の懸濁液と同じウレアーゼ活性が与えられる。式1の化合物、それに相当する非同位体的に濃縮した化合物、標準体、または対照化合物を、MeOHまたはDMSO内で溶解し、必要な場合は数分超音波処理する。一定分量を、最終濃度が1、10、および100マイクロモル(フルロファミドは例外として、使用濃度は1、10、および100ナノモル)にまで試験溶液に加え、51%に達する有機溶媒成分に加える。試料を30分間37度で、水槽内で穏やかに振盪しながら培養する。200ミリモルの尿素溶液の一部を試験溶液の1つに加えて、反応を開始させ、10分後に25個の試薬A(10グラムのフェノールおよび50ミリグラムのNa₂Fe(CN)₅NOを1リットルの水で溶解)および25個の試薬B(5グラムのNaOHおよび8.4ミリリットルのNaOCl(Sigma Aldrich))を1リットルの水で溶解)を加え、反応を止める。200マイクロリットルの一定分

40

50

量を96ウエルのマイクロタイタープレートに移動した後、試料をさらに15分間培養して着色するまで待つ。標準として $(\text{NH}_3)_2\text{SO}_4$ を使用し、650nmの吸光度を外気温で定量する。

【0299】

例75 - マウスの抗ヘリコクターピロリ菌活性

S P Fマウスを6日の期間中に3回、細菌に曝露し、3週間後に、異なる投与計画に従い4週間接種動物を経口で処置する。次のような、6つの異なる投与計画を選択する：非感染で治療なしの対照群、感染し感染の自発的排除を確認するため治療しない群、媒体のみを受ける感染群、ポジティブな根絶対照として使用する3剤療法群、および、最後に式1、それに対応する非同位体的に濃縮した化合物、標準体、または対照の化合物、および薬用量のフルロファミドを使用し、研究する3つの群。

【0300】

クエン酸でpH6に調節したメトセル媒体(0.1ミリリットル)を使用し、1日2回与える。化合物に溶解、または懸濁のいずれかを媒体内で行い、記載の量はマウス、平均体重30グラム、および1日当たりである。貯蔵溶液または懸濁液は、冷凍で保管する。

【0301】

3剤療法は0.185ミリグラムのビスマス、0.675ミリグラムのメトロニダゾール、1.500ミリグラムのテトラサイクリンからなり、1日1回、2週間投与し、その後にビスマスのみを1日1回さらに2週間投与する。この動物群には、媒体のみを、1日の2回目の投薬時に投与する。

【0302】

式1の化合物、それに対応する非同位体的に濃縮した化合物、標準体、または対照化合物(1kg当たり125マイクロモル)、あるいはフルロファミド(1kg当たり230マイクロモル)をそれぞれ1日に2回4週間投与する。抑圧および根絶、それぞれを測定するため、治療を休止した後、24時間または5週後に動物を屠殺する。ウレアーゼ活性に対するマウスの胃の検体を確認することで判定を行い、Dick Hegedusら、Scand. Gastroenterol. 1991、26、909-915、およびHazelら、Am. J. Gastroenterol. 1987、82、292-296に記載されるとおり、各投与計画に対する抑制および根絶の治療の割合を、確認された動物の数で除されるウレアーゼ陽性動物の数 $\times 100\%$ として表し、両文献は参照することによりその全体が本明細書に援用される。

【0303】

例76 - 幽門結紮ラットにおける血清ガストリン水準の上昇

この研究は、Shayら、Gastroenterology 1956、26、906-913、およびHerlingら、Eur. J. Pharmacol. 1988、156、341-350に記載のとおり、雌ウイスターラットで行われ、両文献は参照することによりその全体が本明細書に援用される。本研究の開始16時間前に食物を絶ち、水は随意に摂取できる。次の幽門結紮(望ましくは麻酔下)、式1の化合物、ならびにそれに対応する非同位体的に濃縮した化合物、標準体、または対照化合物を腹腔内で投与する(ip)。式1の化合物、ならびにそれに対応する非同位体的に濃縮した化合物、または標準体、または対照化合物を、チローゼ(1%)内で懸濁させ、1キログラム当たり2ミリリットルの量で投与する。1キログラム当たり400マイクログラムの投与量で、デスグルガストリンの皮下(sc)注射によって、胃酸分泌を刺激する。この後者の注射を1時間後に繰り返す。実験開始の3時間後、動物を屠殺し、胃を切除し、蓄積した胃液を収集し、その量を測定する。酸濃度を、100ミリモルのNaOHに対し、pH7の終点まで、電気滴定により測定する。酸の総産出量(H^+ /3時間のミリモル)を計算する。治療されたラット群の抑制パーセントを、対照群に対し計算する。

【0304】

例77 - 胃内腔灌流のラットにおける胃酸分泌の抑制

Barrett J. Pharm. Pharmacol. 1966、18、633

10

20

30

40

50

- 639、および Herlingら、Eur. J. Pharmacol. 1988、156、341-350に記載のとおり、麻酔をかけた雄のスプレーグドーリーラットの胃酸分泌を定量し、両文献は参照することによりその全体が本明細書に援用される。実験前に、動物を18時間絶食させ、随意に水を与える。ラットに30% (w/v)のウレタン(1キログラム当たり5ミリグラム筋肉内)で麻酔をかけ、気管切除する。食道および幽門を結紮し、二重の内腔灌流カニューレを挿入し、胃前部に固定する。胃を継続的に暖かい(37度)生理食塩水で1分当たり1ミリリットルで灌流する。15分間隔で灌流を収集し、その酸濃度を100ミリモルのNaOHに対し、pH7の終点まで、電気滴定により測定し、酸の産出量(H^+ /15分のマイクロモル)を計算する。酸分泌を刺激するため、45分の基礎期間後、頸静脈への静脈内灌流により、ヒスタミン(1キログラム、1時間当たり、10ミリグラム)を投与し、酸の産出量が安定した停滞状態に達するまで、観察を続ける(Herling、1986)。式1の化合物、対応する非同位体的に濃縮した化合物、標準体、または対照化合物を、静脈内に投与する(25%のDMSO、1ラット当たり1ミリリットル)。パーセント変化対投与前の値として、最大抑制を計算し、平均+/-SEMとして表す。

【0305】

例78 - ハイデンハインポーチ犬における胃酸分泌の抑制

De Vitoら、J. Appl. Physiol. 1959、14、138-139およびHerlingら、Eur. J. Pharmacol. 1988、156、341-350に記載のとおり、雄のビーグル犬にハイデンハインポーチを装備し、両文献は参照することによりその全体が本明細書に援用される。十二指腸内(id)投与研究のため、3匹のイヌの十二指腸空腸曲内に追加カニューレをつける。ポロウ台内に立つよう、イヌを訓練する。実験18時間前に食物を絶ち、水は随意に摂取できる。1時間で1キログラム当たり0.05ミリグラムのヒスタミンを静脈内に灌流することで、胃酸分泌を誘発し、それによって最大刺激を産む。胃液をポーチから30分間隔で収集し、酸度を100ミリモルのNaOHに対し、pH7の終点まで、滴定により測定し、酸の産出量(H^+ /30分のマイクロモル)を計算する。酸分泌が安定したらすぐに、式1の化合物、あるいは対応する非同位体的に濃縮した化合物、標準体、または対照(25%のDMSO内)を、1キログラム当たり静脈内に0.3ミリグラムの投与量、または1キログラム当たり十二指腸内1ミリグラムで、1匹当たり20ミリリットルの量で投与する。パーセント変化に対する投与前の値として、最大抑制を計算し、平均+/-SEMとして表す。LitchfieldおよびWilcoxon、Lichetfieldら、J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949、96、99-113、に記載されるとおり、ED50値および信頼限界(95%)を計算し、同文献は参照することによりその全体が本明細書に援用される。

【0306】

例79 - ラットの血清ガストリン水準の定量

雌のウイスター系ラットを、1日ごとに1キログラム当たり30ミリグラムの式1の化合物、ならびに対応する非同位体的に濃縮した化合物、標準体、または対照化合物で、10週間経口により治療する。1日目から3日目で、ラットは腹腔内(ip)投与により前記化合物を与えられ、胃酸抑制を引き起こし、そのため10週まで引き続き経口で投与される試験化合物の酸分解を減少させる。前記化合物をジャガイモデンプン粘液(1ミリリットル当たり20ミリグラム)内で懸濁し、1キログラム当たり2ミリリットルの量で投与する。対照群も実験に含まれる。麻酔の間に、血液試料を眼窩の後ろで収集する。血清ガストリン水準(1ミリリットル当たり1ピコグラム)を、市販のRIAキットで定量し、平均+/-SEMとして表す。スチューデントt検定により、有意差($p < 0.05$)を計算する。

【0307】

例80 - ヒト代謝研究

式1の化合物あるいは対応する非同位体的に濃縮した化合物、標準体、または対照化合物

10

20

30

40

50

を同量含む混合物を、経口、または静脈内灌流のいずれかにより被験者に投与する。投与前、投与後0、2、5、15、20および45分、ならびに投与後1、1.5、2、2.5、3、5、6.8.12.24および48時間に、血液検体を採取する。血清を即座に容器を傾けて上清を移し、-10度で保管する。前記化合物、ならびに対応する非同位体的に濃縮した化合物、標準体、または対照化合物の血清濃度を、HPLC/MS/MSで分析する。

【0308】

引用文献 次の各参考文献の開示は、参照することによりその全体が本明細書に援用される。

米国特許資料

| | | | | |
|--------------|---------------|------|------------|----|
| US 4,069,346 | February 14, | 1977 | MaCarry | 10 |
| US 5,386,032 | January 31, | 1995 | Brandstom | |
| US 5,589,491 | December 31, | 1996 | Nakanishi | |
| US 5,599,794 | February 4, | 1997 | Eek | |
| US 5,629,305 | May 13, | 1997 | Eek | |
| US 5,690,960 | November 25, | 1997 | Bengtsson | |
| US 5,714,505 | February 3, | 1998 | Hasselkus | |
| US 5,731,002 | March 24, | 1998 | Olovson | |
| US 5,817,338 | October 6, | 1998 | Bergstrand | |
| US 5,846,514 | December 8, | 1998 | Foster | 20 |
| US 5,877,192 | 1999 March 2, | | Lindberg | |
| US 5,900,424 | May 4, | 1999 | Kallstrom | |
| US 5,948,789 | September 7, | 1999 | Larsson | |
| US 5,958,955 | September 28, | 1999 | Gustavsson | |
| US 6,013,281 | January 11, | 2000 | Lundberg | |
| US 6,090,827 | July 18, | 2000 | Erickson | |
| US 6,132,770 | October 17, | 2000 | Lundberg | |
| US 6,132,771 | October 17, | 2000 | Depui | |
| US 6,136,344 | October 24, | 2000 | Depui | 30 |
| US 6,221,335 | April 24, | 2001 | Foster | |
| US 6,245,913 | June 12, | 2001 | Singh | |
| US 6,284,271 | September 4, | 2001 | Lundberg | |
| US 6,303,788 | October 16, | 2001 | Cotton | |
| US 6,333,342 | December 25, | 2001 | Foster | |
| US 6,334,997 | January 1, | 2002 | Foster | |
| US 6,365,184 | April 2, | 2002 | Depui | |
| US 6,342,507 | January 29, | 2002 | Foster | |
| US 6,476,058 | November 5, | 2002 | Foster | |
| US 6,503,921 | January 7, | 2003 | Naicker | 40 |
| US 6,693,339 | July 15, | 2003 | Eek | |
| US 6,605,303 | August 12, | 2003 | Karehill | |
| US 6,603,593 | August 12, | 2003 | Naicker | |
| US 6,610,323 | August 26, | 2003 | Lundberg | |
| US 6,613,739 | September 2, | 2003 | Naicker | |
| US 6,623,759 | September 23, | 2003 | Heese | |
| US 6,710,053 | March 23, | 2004 | Naicker | |
| US 6,818,200 | November 16, | 2004 | Foster | |
| US 6,884,429 | April 26, | 2005 | Koziak | |

その他参考文献

- Center for Drug Evaluation Research, application number 21-153/21-154 for Esomeprazole Magnesium (Nexium)
- Altermatt, Cancer 1988, 62(3), 462-466, 「Heavy water delays growth of human carcinoma in nude mice」
- Altermatt, International Journal of Cancer 1990, 45(3), 475-480, 「Heavy-water enhance the antineoplastic effect of 5-fluorouracil and Bleomycin in nude mice bearing human carcinoma」 10
- Barrett J. Pharm. Pharmacol, 1996, 18, 633-639, 「Specific stimulation of gastric acid secretion by pentapeptide derivative of Gastrin」
- Baselt, Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 2004, 7th Edition. Berglindh et al Acta Physiol Scand, 1976, 97, 401-414 「Effects of secretagogues on oxygen consumption, aminopyrine accumulation and morphology in isolated gastric glands」 20
- Berglindh et al, Acta Physiol Scand, 1976, 96, 150-169, 「A method for preparing isolated glands from the rabbit gastric mucosa」
- Brandstrom, Acta Chemica Scandinavica 1989, 43, 595-611, 「Chemical reactions of Omeprazole analogues, VI. The reaction of Omeprazole in the absence of 2-mercaptoethanol」 30
- Browne, Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds, Proceedings of the International Symposium, 7th, Dresden, Germany, June 18-22, 2000, 519-532, 「Stable Isopes in Pharmaceutical Research and Development」
- Browse, Pharmacochemistry Library, 1997, 26, 「Stable isotopes in pharmaceutical research」
- Browne, Pharmacochemistry Library, 1997, 26, 13-18, 「Isotope effect: implications for pharmaceutical investigations」 40
- Browne, Clinical Pharmacology & Therapeutics, 1981, 29(4), 511-515, 「Kinetic equivalence of stable-isotope-labeled and unlabeled phenitoin」
- Browne, Journal of Clinical Pharmacology, 1982, 22(7), 309-315, 「Pharmacokinetic equivalence of stable-isotope-labeled and unlabeled drugs Phenobarbital in man」 50

- Browne, Synth. Appl. Isot. Labeled Compd., Proc. Int. Symp. 1983, Meeting Date 1982, 343-8, 「Applications of stable isotope trancer methods to human drug interaction studies」
- Browne, Therapeutic Drug Mointering 1984, 6(1), 3-9, 「Applications of stable isotope methods to studying the clinical pharmacology of antipileptic drugs in newborns, infants, children, and adolescents」 10
- Cotton et al, The tetrahedron: Asymmetry, 2000, 11(18), 3819-3825, 「Asymmetrics Sysths is of Eesomeprazole」
- Crowe, Journal of Labbelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1986, 23(1), 21-33, 「The Preparation of ^{14}C , ^{35}S and ^{13}C Labelled forms of Omeprazoles」
- De Vito et al, J. Appl. Physiol. 1959, 14, 138-139, 「Techiques in Heidenhain Pouch experiments」 20
- Dick-Hegeudus et al, Scand. J. Gastroenterol. 1991, 26, 909-915, 「Use of a mouse model to examine anti-Helicobacter pylori agents」
- Dung et al, Journal of Neurochemistry 1995, 65(2), 682-690, 「Mechanistic Positron Emission Tomography Studies of 6- ^{18}F Fluorodopamine in Living Baboon Heart: Selective Imaging and Control of Radiotracer Metabolism Using the Deuterium Isotope Effect」 30
- Foster, Trebds in Pharmacological Science 1984, 5(12), 524-527
- Garlamd, Synth. Appl. Isot. Labeled Compd. Proc. Int. Symp. 2nd, 1986, Meeting Date 1985, 283-284
- Hazell et al, Am. J. Gastroenterol. 1987, 82, 292-296, 「Detection of Campylobacter pylori as a marker of bacterial colonisation and gastritis」 40
- Herling et al, Eur. J. Pharmacol. 1988, 156, 341-350, 「Effects of Verapamil on gastric acid secretion in-vitro and in-vivo」
- Herling et al, Eur. J. Pharmacol. 1986, 125, 233-239, 「The stimulatory effect of Forskolin on gastric acid secretion in rats」
- Hoffmann, Drug Metabolism and Disposition 1986, 14(3), 341-348, 「Identification of the main urinary metabolites of Omeprazol」 50

- e after an oral dose to rats and dogs」
Kaufman, Phys. Rev. 1954, 93, 1337 - 1344, 「The natural distribution of tritium」
- Ko et al, British Journal of Clinical Pharmacology 2000, 49(4), 343 - 351, 「In Vitro Inhibition of the Cytochrome P450 (CYP450) System by the Antiplate Drug Ticlopidine: Potent Effect on CYP2C19 and CYP2D6」
- Kritchevsky, Annals of the New York Academy of Science 1960, vol. 84, article 16 「Deuterium isotope effects in chemistry and biology」 10
- Kuehler, J. Med. Chem. 1995, 38, 4906 - 4916, 「Structure Activity Relationship of Omeprazole and Analogs as Helicobacter pylori Urease Inhibitors」
- Kubo, Chem. Pharm. Bull. 1990, 38(10), 2853 - 2858, 「Synthesis of 2 - [[(4 - fluoroalkoxy - 2 - pyridyl)methyl]sulfinyl] 1H - benzimidazoles as antiulcer agents」 20
- Kulkarni et al, Synthesis, 2004, 4, 595 - 599, 「Synthesis of the Marine Compound (2R, 5Z, 9Z) - 2 - Methoxyhexacosan-5,9-Dienoid Acid Via a Lipase Catalyzed Resolution and a Novel O-Alkylation Protocol」
- Kushner, Can. J. Physiol. Pharmacol. 1999, 77, 79 - 88, 「Pharmacological uses and perspectives of heavy water and deuterated compounds」
- Lampret, European Journal of Cell Biology 1990, 51(2) 303 - 312, 「Mitosis arrested by deuterium oxide light microscopic, immunofluorescence and ultrastructural characterization」 30
- Le Bel et al, Anal Biochem. 1978, 85, 86 - 89, 「Convenient method for the ATPase assay」
- Lewis, J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 4337, 「The influence of tunneling on the relation between tritium and deuterium isotope effects. The exchange of 2 nitropropane 2 T」 40
- Li et al, Rapid Communications in Mass Spectrometry 2005, 19(14), 1943 - 1950, 「Simultaneously Quantifying Patent Drugs and Screening for Metabolites in Plasma Pharmacokinetic Samples Using Selected Reactions Monitoring Information-Dependent Acquisition on a Qtrap Instrument」
- Lichtfield et al, J. Pharmacol. Exp. Ther 50

- . 1949、96、99-113、「A simplified method of evaluating dose-effect experiments」
- Lindberg、J. Med. Chem. 1986、29、1327-1329、「The mechanism of action of the antisecretory agent Omeprazole」
- Ljungstroem et al、Biochim. Biophys. Acta 1984、769、209-219、「Characterization of proton-transporting membranes from resting pig gastric mucosa」
- March、Advanced Organic Chemistry、1992、4th edition、226-230 10
- Pohl、Drug Metabolism Reviews 1985、Volume Date 1984、15(7)、1335-1351
- Roecker、J. Am. Chem. Soc. 1987、109、746、「Hydride transfer in the oxidation of alcohols by $[(bpy)_2(py)Ru(Q)]^{2+}$. A k_H/k_D kinetic isotope effect of 50」
- Raju et al、Organic Process Research & Development、2006、10、33-35、「Preparation of Optically Pure Esomeprazole and Its Related Salt」 20
- Sack et al、Am. J. Physiol. 1982、243、G313-G319、「Aminopyrine accumulation by mammalian gastric glands: an analysis of the technique」
- Schroeter、European Journal of Cell Biology 1992、58(2)、365-370、「Deuterium oxide arrests the cell cycle of PTK2 cells during interphase」
- Shay et al、Gastroenterology 1954、26、906-913、「Quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat」 30
- Stenhoff、Journal of Chromatography B 1999、734、191-201、「Determination of the enantiomers of Omeprazole in blood plasma by normal phase liquid chromatography and detection by atmospheric pressure ionization tandem mass spectrometry」
- Tolonen、European Journal of Pharmaceutical Sciences 2005、25、155-162、「A simple method for differentiation of monoisotopic drug metabolites with hydrogen-deuterium exchange liquid chromatography/electrospray mass spectrometry」 40
- Thomson、International Series of Monographs on Pure and Applied Biology, Modern trends in Physiological Sciences、1963、「Biological Effects of deuterium」
- Urey、Phys. Rev. 1932、39、164「A hydrogen isotope of mass 2」 50

Yoda et al, Biochem. Biophys. Res. Comm. 1
979, 40, 880「On the reversibility of binding
of cardiac steroids to a partially Na⁺/
K⁺ activated ATPase from beef brain」
【0309】

本発明は上記の例に対する参考文献により記述されているが、変形および変更は、本発明の精神および範囲内に含まれることは理解されるであろう。したがって、本発明は次の請求項によってのみ限定される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/038819

| | | |
|---|---|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/12 A61K31/4439 A61P1/00 | | |
| 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, WPI Data, CHEM ABS 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. |
| A | TONINI M ET AL: "Novel therapeutic strategies in acid-related disorders" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 13, no. 5, 5 May 2003 (2003-05-05), pages 639-649, XP002269191 ISSN: 1354-3776 page 639, paragraph 1 - page 640 page 640; figure 1 page 640, paragraph 2 - page 641 page 643, paragraph 4 - page 647 | 1-45 |
| A | EP 0 005 129 A1 (HAESSE AB [SE]) 31 October 1979 (1979-10-31) page 2, line 32 - page 3, line 24 claims 1-10 | 1-45 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "I" 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 15 January 2007 | | Date of mailing of the international search report 26/01/2007 |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Marzi, Elena |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 international application No.
 PCT/US2006/038819
Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. Claims Nos.: —
 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 Although claims 22-31 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: 1(part)-31(part), 36(part)-45(part)
 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:
 see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.:
 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2006 /038819

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 22-31 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1(part)-31(part); 36(part)-45(part)

Present claims 1(part)-31(part), 36(part)-45(part) do not fulfill the requirements of Art. 5 and 6 PCT to such an extent as to render a meaningful search impossible. It is unclear which technical features are necessary to perform the functional term "prodrug" (see for example claim 1, line 9) and thus which compounds fall within the scope of the present claims. Consequently, the search did not include "prodrug" of the compounds of formula 1.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/038819

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| EP 0005129 | A1 | 31-10-1979 | |
| | | AT 374471 B | 25-04-1984 |
| | | AT 273279 A | 15-09-1983 |
| | | AT 389995 B | 26-02-1990 |
| | | AU 529654 B2 | 16-06-1983 |
| | | AU 4602779 A | 18-10-1979 |
| | | BG 61492 B2 | 30-09-1997 |
| | | CA 1127158 A1 | 06-07-1982 |
| | | CS 7902549 A2 | 15-07-1988 |
| | | CY 1232 A | 29-06-1984 |
| | | DD 142882 A5 | 16-07-1980 |
| | | DE 2960293 D1 | 06-08-1981 |
| | | DK 151179 A | 15-10-1979 |
| | | FI 791219 A | 15-10-1979 |
| | | HK 15284 A | 02-03-1984 |
| | | HU 179022 B | 28-08-1982 |
| | | IE 48370 B1 | 26-12-1984 |
| | | JP 1312930 C | 28-04-1986 |
| | | JP 54141783 A | 05-11-1979 |
| | | JP 60034956 B | 12-08-1985 |
| | | JP 1504537 C | 13-07-1989 |
| | | JP 58192880 A | 10-11-1983 |
| | | JP 63053191 B | 21-10-1988 |
| | | LT 2274 R3 | 15-12-1993 |
| | | LU 88305 A9 | 04-05-1994 |
| | | LU 88307 A9 | 04-05-1994 |
| | | MY 7485 A | 31-12-1985 |
| | | NL 930074 I1 | 16-09-1993 |
| | | NL 930075 I1 | 16-09-1993 |
| | | NO 791227 A | 16-10-1979 |
| | | NO 840112 A | 16-10-1979 |
| | | NZ 190203 A | 16-03-1984 |
| | | SE 7804231 A | 15-10-1979 |
| | | SG 63383 G | 27-07-1984 |
| | | SU 895292 A3 | 30-12-1981 |
| | | SU 873879 A3 | 15-10-1981 |
| | | SU 878196 A3 | 30-10-1981 |
| | | SU 873880 A3 | 15-10-1981 |
| | | US 4255431 A | 10-03-1981 |
| | | US 4337257 A | 29-06-1982 |
| | | US 4508905 A | 02-04-1985 |
| | | ZA 7901586 A | 30-04-1980 |

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 9/30 (2006.01) | A 6 1 K 9/30 | |
| A 6 1 P 1/04 (2006.01) | A 6 1 P 1/04 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| C 0 7 D 213/89 (2006.01) | C 0 7 D 213/89 | |
| A 6 1 P 1/00 (2006.01) | A 6 1 P 1/00 | |
| A 6 1 P 17/06 (2006.01) | A 6 1 P 17/06 | |
| A 6 1 K 9/46 (2006.01) | A 6 1 K 9/46 | |
| A 6 1 K 31/4164 (2006.01) | A 6 1 K 31/4164 | |
| A 6 1 K 31/43 (2006.01) | A 6 1 K 31/43 | |
| A 6 1 K 31/7048 (2006.01) | A 6 1 K 31/7048 | |
| A 6 1 P 31/04 (2006.01) | A 6 1 P 31/04 | |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01) | A 6 1 P 29/00 | |
| | A 6 1 P 43/00 | 1 2 1 |

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

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1. テフロン

(74) 代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(74) 代理人 100138911

弁理士 櫻井 陽子

(74) 代理人 100146259

弁理士 橋本 諭志

(72) 発明者 トーマス・ガント

アメリカ合衆国 9 2 0 0 9 カリフォルニア州カールスバッド、コルテ・ベルソ 3 3 2 9 番

(72) 発明者 セパー・サーチャー

アメリカ合衆国 9 2 0 0 7 カリフォルニア州カーディフ・バイ・ザ・シー、オックスフォード・アベニュー 2 4 6 0 番

F ターム(参考) 4C055 AA17 BA02 BA03 BA05 BA06 CA03 CA05 CA06 DA01 FA31

FA37

4C063 AA01 BB08 CC26 DD12 EE01

4C076 AA36 AA44 AA45 AA48 AA53 BB01 CC05 CC16 CC20 CC32

FF25 FF27 FF54

4C084 AA19 MA02 MA35 MA36 MA37 MA52 NA14 ZA66 ZA68 ZA89

ZB11 ZB35 ZC75

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC39 GA07 GA08 GA20 MA01 MA02

MA04 MA35 MA36 MA37 MA52 NA14 ZA66 ZA68 ZA89 ZB11

ZB35 ZC75