

發明專利說明書

102年3月2日修正替換頁

中文說明書替換頁(102年3月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：095127342

C07D 213/69 (2006.01)

※ 申請日期：95.7.26

※IPC 分類：C07D; A61K 31/4439 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 1/04

(2006.01)

同位素取代之潘托拉唑(PANTOPRAZOLE)

ISOTOPICALLY SUBSTITUTED PANTOPRAZOLE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商武田公司

TAKEDA GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 羅勃特 瓦德
WILD, ROBERT2. 歐勒夫 羅伯爾
WROBEL, OLAF

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國康斯坦茲市拜克-古登-街2號

BYK-GULDEN-STRABE 2, 78467 KONSTANZ GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 博恩哈德 科爾
KOHL, BERNHARD
2. 博恩德 姆樂
MÜLLER, BERND
3. 戴提 哈吉
HAAG, DIETER
4. 瓦夫岡亞歷山大 賽門
SIMON, WOLFGANG-ALEXANDER
5. 卡爾 齊克
ZECH, KARL
6. 麥可 大衛
DAVID, MICHAEL
7. 奧利弗 馮 瑞曲特
VON RICHTER, OLIVER
8. 菲力斯 霍斯
HUTH, FELIX

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY
4. 德國 GERMANY
5. 奧地利 AUSTRIA
6. 德國 GERMANY
7. 德國 GERMANY
8. 德國 GERMANY

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2005年07月26日；05106874.0

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於式1之化合物且係關於包含該等化合物之醫藥，進一步係關於式2與3之中間體。

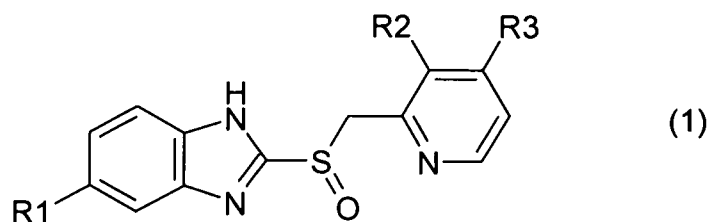
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於同位素取代之潘托拉唑(pantoprazole)及其(R)-與(S)-對映異構體。該等化合物可用於醫藥工業中用於製備醫藥組合物。

【先前技術】

吡啶-2-基甲基亞磺醯基-1H-苯并咪唑(例如自歐洲專利第EP-A-0005129號、歐洲專利第EP-A-0166287號、歐洲專利第EP-A-0174726號、歐洲專利第EP-A-0254588號及歐洲專利第EP-A-0268956號中得知者)之 H^+/K^+ -腺苷三磷酸酶(ATPase)抑制作用使得其在治療與胃酸分泌增加有關之疾病方面佔有相當重要的地位。

已市售或處於臨床研製階段的該類化合物中的活性化合物實例係5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑(INN: 奧美派唑(omeprazole))、(S)-5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑(INN: 伊索派唑(esomeprazole))、5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑(INN: 泛託派唑(pantoprazole))、2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑(INN: 南索派唑(lansoprazole))、2-{[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亞磺醯基}-1H-苯并咪唑(INN: 雷貝派唑(rabeprazole))及5-甲氧基-2-((4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)亞磺醯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(INN: 替那派唑

(tenatoprazole))。

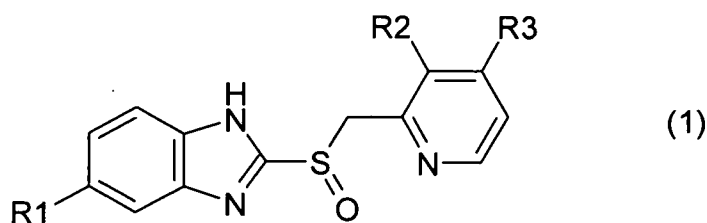
上述亞磺醯基衍生物由於其作用機理亦稱為質子泵抑制劑或簡稱為PPI。

美國專利第6,818,200號揭示二氫吡啶化合物及抗生素，其中至少一個氫原子被一氘原子取代。該等氘代化合物係藉由H-形式與氧化氘與一適宜觸媒之混合物在密封容器中在苛刻的反應條件(亦即在高溫60-80°C下經過長反應時間高達190小時)下反應來獲得。其進一步揭示因H/D交換對該等化合物之醫藥性質的一些影響。

【發明內容】

現在，令人驚奇地發現，同位素取代之化合物(如下文詳細闡述者)明顯影響該等化合物在抑制胃酸分泌方面之性質。

本發明係關於式1化合物，



其中R1係二氟甲氧基，R2係甲氧基，R3係甲氧基及鹽、溶合物，較佳係該等鹽之水合物及溶合物，較佳其鹽之水合物，其中至少一個R1、R2、R3或R1、R2與R3之任一組合之氫原子被一氘原子替代。可能之組合係R1與R2、R1與R3、R2與R3或R1與R2與R3。

根據本發明，所有與無機及有機鹼形成之鹽皆涵蓋於鹽

含義之範圍內，尤其是具有鹼金屬之鹽(例如，鋰、鈉及鉀鹽)或鹼土金屬鹽(例如，鎂及鈣鹽)，但亦包括其他藥理學上可接受的鹽(例如鋁或鋅鹽)。尤其較佳者係鈉及鎂鹽。

最初可作為(例如)以工業規模生產本發明化合物中的過程產物獲得的藥理學上不可接受的鹽亦屬於本發明之範圍，該等鹽可藉由熟習此項技術者已知的方法轉變成藥理學上可接受的鹽用於生產醫藥。

熟諳此項技術者知道，若本發明化合物及其鹽係以(例如)晶體形式分離，則其可包含不同量的溶劑。因此，本發明亦涵蓋式1化合物之所有溶合物且尤其所有水合物，並亦涵蓋式1化合物鹽的所有溶合物且尤其所有水合物。所有獲得該等溶合物之醫藥上可接受之溶劑皆涵蓋於溶合物含義之範圍內。

本發明術語「至少一個」係指R2或R3可被氘原子替代之1至3個氘原子。

提及該等化合物之命名時，本發明術語「氘代(deutero)或(deuterio)」係指一個氘原子($[^2\text{H}]$)。同樣，前置詞「三」或「叁」應表示在一特定基團中同時出現三個(例如)氘代原子，即，三氘代甲氧基。

在本發明之範圍內，較佳者係其中R2、R3或R2與R3中至少一個氘原子被一個氘原子替代之化合物。亦較佳者係其中R1為氘代二氘甲氧基之化合物。該等化合物之實例可係5-二氘甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-單氘代甲氧基)-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑、5-二氘甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-

二氘代甲氧基)-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-2-[3-單氘代甲氧基-4-甲氧基)-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-2-[(3-二氘代甲氧基-4-甲氧基)-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-2-[(3,4-雙(單氘代甲氧基)-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑或5-二氟甲氧基-2-[(3,4-雙(二氘代甲氧基)-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑。

較佳者係其中R2、R3或R2及R3係三氘代甲氧基之化合物。更佳者係其中R3為三氘代甲氧基之化合物。該等化合物之實例可係5-二氟甲氧基-2-[(3-三氘代甲氧基-4-甲氧基)-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基)-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑或5-二氟甲氧基-2-[(3,4-雙(三氘代甲氧基)-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑。

最佳者係其中R1為二氟甲氧基、R2為甲氧基且R3為二氘代甲氧基或三氘代甲氧基之化合物。

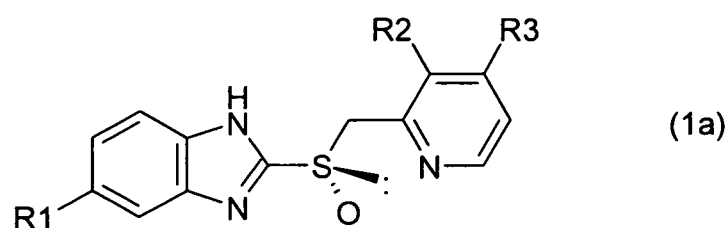
較佳者係式1化合物之鈉或鎂鹽。較佳地，該鈉鹽係單水合鹽，且甚至更佳地，係一倍半水合鹽。較佳地，該鎂鹽係一三水合鹽，且甚至更佳地，係一二水合鹽。

本發明化合物在影響胃酸分泌方面展示較習知化合物明顯增強之性質。

本發明化合物係對掌性化合物。因此，本發明係關於外消旋異構體以及對映異構體及其任何期望比例之混合物。就醫學觀點而言，鑒於某些對掌性化合物可以一種或另一

種對映異構體形式有利地投與這一事實，本發明之較佳標題物質係式1化合物之對映異構體，較佳該等對映異構體實質上不含具有相反構型之相應另一對映異構體。

因此，一方面，尤其較佳者係具有通式1a之(S)-構型之化合物，

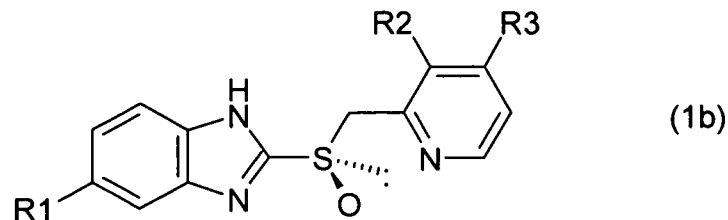


其中R1、R2及R3具前述所述之意義。

在本發明之範圍內，具有(S)-構型之尤其較佳化合物係化合物(S)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基甲基)亞磺醯基]-1H-苯并咪唑及該化合物之溶合物(較佳水合物)、該化合物之鹽及該化合物鹽之溶合物(較佳水合物)。在本發明之範圍內，具有(S)-構型之另一尤其較佳化合物係化合物(S)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-二氘代甲氧基-2-吡啶基甲基)亞磺醯基]-1H-苯并咪唑及化合物之溶合物(較佳水合物)、該化合物之鹽及該化合物鹽之溶合物(較佳水合物)。

較佳者係式1a化合物之鈉或鎂鹽。較佳地，S-對映異構體之鈉鹽或鎂鹽係一三水合物。

另一方面，尤其較佳者係具有通式1b之(R)-構型之化合物，



其中 R1、R2及 R3具前述所述之意義。

在本發明之範圍內，具有(R)-構型之尤其較佳化合物係化合物(R)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基甲基)亞磺醯基]-1H-苯并咪唑及該化合物之溶合物(較佳水合物)、該化合物之鹽及該化合物鹽之溶合物(較佳水合物)。在本發明之範圍內，具有(R)-構型之另一尤其較佳化合物係化合物(R)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-二氘代甲氧基-2-吡啶基甲基)亞磺醯基]-1H-苯并咪唑及該化合物之溶合物(較佳水合物)、該化合物之鹽及該化合物鹽之溶合物(較佳水合物)

可根據各種方法(例如闡述於國際專利申請案 WO 92/08716中者或藉由管柱層析)將式1之化合物分離成對映異構體。或者，可藉由硫化物之對掌性氧化(如闡述於國際專利申請案 WO 2004/052881中者)獲得式1a與1b之化合物。

藉由自身已習知之方法藉由式1、1a及1b之化合物(其可認為係弱酸)與適宜鹼、例如與鹼金屬氫氧化物或醇鹽(例如，氫氧化鈉或甲醇鈉)或與鹼土金屬醇鹽(例如甲醇鎂)反應製備式1、1a及1b化合物之鹽。舉例而言，式1、1a及1b化合物之鎂鹽係除鈉鹽以外之較佳鹽，其係以自身習知方式藉由式1、1a及1b之化合物與鎂鹼(例如，烷醇鎂)反應或自式1、1a及1b化合物之易溶鹽(例如鈉鹽)使用一鎂鹽在水或水與極性有機溶劑(例如醇(較佳甲醇、乙醇或異丙醇)或酮(較佳丙酮))中反應來製備。

根據本發明，「具有(S)-構型之化合物」應理解為包括「具

有(S)-構型之化合物實質上不含具有(R)-構型之化合物」。

在本發明上下文中，「實質上不含」係指具有(S)-構型之化合物及/或其鹽、溶合物或鹽之溶合物包含小於10重量%的具有(R)-構型之化合物及/或其鹽、溶合物或鹽之溶合物。較佳地，「實質上不含」係指具有(S)-構型之化合物及/或其鹽、溶合物或鹽之溶合物包含小於5重量%的具有(R)-構型之化合物及/或其鹽、溶合物或鹽之溶合物。更佳地，「實質上不含」係指具有(S)-構型之化合物及/或其鹽、溶合物或鹽之溶合物包含小於2重量%的具有(R)-構型之化合物及/或其鹽、溶合物或鹽之溶合物。在最佳實施例中，「實質上不含」係指具有(S)-構型之化合物及/或其鹽、溶合物或鹽之溶合物包含小於1重量%的具有(R)-構型之化合物及/或其鹽、溶合物或鹽之溶合物。

根據本發明，「具有(R)-構型之化合物」應理解為包括「具有(R)-構型之化合物實質上不含具有(S)-構型之化合物」。

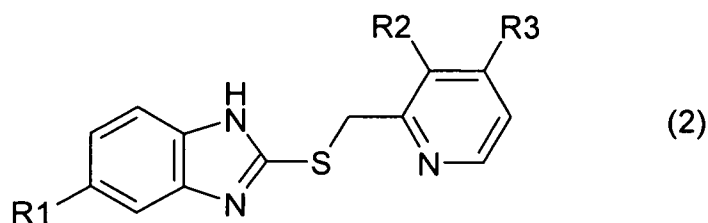
在本發明上下文中，「實質上不含」係指具有(R)-構型之化合物及/或其鹽、溶合物或鹽之溶合物包含小於10重量%的具有(S)-構型之化合物及/或其鹽、溶合物或鹽之溶合物。較佳地，「實質上不含」係指具有(R)-構型之化合物及/或其鹽、溶合物或鹽之溶合物包含小於5重量%的具有(S)-構型之化合物及/或其鹽、溶合物或鹽之溶合物。更佳地，「實質上不含」係指具有(R)-構型之化合物及/或其鹽、溶合物或鹽之溶合物包含小於2重量%的具有(S)-構型之化合物及/或其鹽、溶合物或鹽之溶合物。在最佳實施例中，「實

質上不含」係指具有(R)-構型之化合物及/或其鹽、溶合物或鹽之溶合物包含小於1重量%的具有(S)-構型之化合物及/或其鹽、溶合物或鹽之溶合物。

根據本發明，術語「被一氙原子替代之氫原子」應理解成界定本體材料的氙化程度為至少80%，其中所有該等相應提及之氫原子皆被氙原子取代。舉例而言，若取代基R2或R3係指一個所有三個「氫原子皆被氙原子替代」之甲氧基，則根據以上定義，應理解為本體材料中所有R2或R3甲氧基基團的至少80%係-OCD₃。其餘補足至100%之部分包括-OCHD₂、-OCH₂D或-OCH₃。

較佳地，該本體材料中特定氫原子至少90%的氙化程度係指至少90%之經取代氫原子係氙原子。更佳者係該本體材料中特定氫原子的氙化程度為至少92%。甚至更佳者係該本體材料中特定氫原子之氙化程度為至少94%且最佳者係該本體材料中特定氫原子之氙化程度為至少96%。

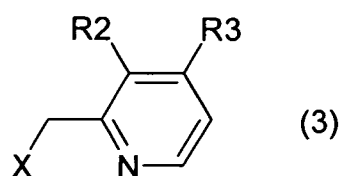
本發明之附加標題物質係式2之化合物，



其中R1、R2及R3皆具有上文所給出之意義且其中R1、R2、R3或R1、R2及R3之任一組合的氫原子中至少一個被一氙原子替代。可能組合係R1與R2、R1與R3、R2與R3或R1與R2及R3。式2之化合物進一步包括其與酸之鹽(較佳鹽酸、硫

酸或磷酸鹽)及/或溶合物。該等化合物可用於製備通式1、1a或1b之化合物。式2之化合物尤其適用於作為起始材料用於一氧化反應獲得式1、1a或1b化合物。

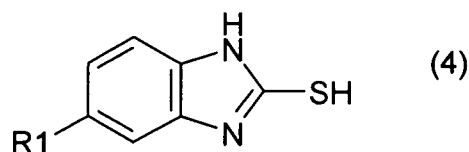
本發明另一態樣係式3之化合物，



其中X係鹵素或一醇之活性衍生物且R2與R3具有上文所給出之意義且其中R2、R3或R2及R3的氫原子中至少一個被一氬原子替代。

出於本發明之目的，鹵素係碘、溴、氯及氟。X較佳為氯。出於本發明之目的，一醇之活性衍生物係一烷基磺酸根基團(例如甲磺酸根)或芳基磺酸根基團(例如甲苯磺酸根或苯磺酸根)，或一全氟烷烴磺酸根基團(例如三氟甲烷磺酸根)。

式3之化合物可用於製備式1、1a或1b之化合物。較佳地，首先將式3化合物之氮原子加以四級銨化並然後與式4之化合物反應，



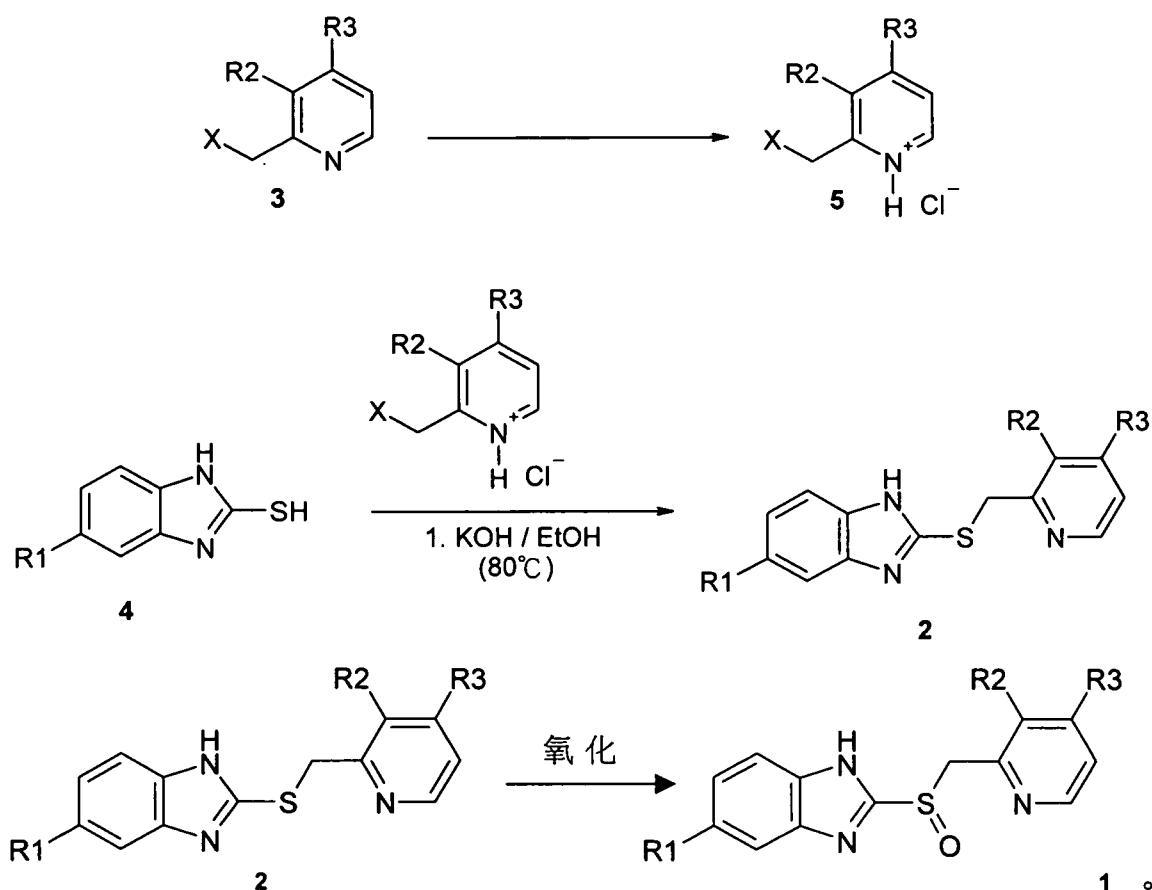
其中R1具有上文所給出之意義，藉此獲得上述式2之化合物。

R/S潘托拉唑及S-潘托拉唑之氬同系物可根據自文獻中得知之方法(例如Kohl等人，J. Med. Chem. 1992，35，1049及其後或WO 2004/052881)藉由氧化相應硫代化合物來製

備，或藉由在最終三氘代甲氧基基團之位置(尤其在吡啶基團之4-位)上將具有鹵素(例如，氯、溴或硝基)取代基的相應亞砷之鹵素替換成三氘代甲氧基來製備。

類似地，該等硫代化合物係藉由在最終三氘代甲氧基-取代基位置上將鹵素替換成三氘代甲氧基或藉由使5-二氘甲氧基-2-巰基苯并咪唑與相應經取代之氯化2-氘甲基-3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-吡啶鎊偶合來製備。該等所揭示之製備路線亦可用於由二氘代甲氧基或單氘代甲氧基而非上述三氘代甲氧基取代鹵素。該等合成將獲得相應地氘代化合物。

式1化合物可根據以下反應示意圖製備：



亞砷與無機鹼之鹽係根據自文獻得知之方法藉由亞砷與

相應氫氧化物或醇鹽在有機溶劑或有機溶劑與水之混合物中反應來製備。

或者，藉由亞碲與鹼金屬氫氧化物反應獲得相應鹼金屬鹽(Na、K、Li)並進一步與(例如)鎂、鈣、鋁、鋅鹽反應來製備鹽。

下述實例用於更詳細地闡釋本發明，而非對其加以限制。作為實例明確闡述之新穎化合物，及任何鹽、溶合物(較佳鹽之水合物或溶合物，較佳該等化合物鹽之水合物)皆係本發明之較佳標題物質。

【實施方式】

實例

使用具有>99.8原子%D之d4-甲醇作為三氘代甲氧基化試劑。在所有所得產物中三氘代甲氧基取代基之異構純度係>98.0%，如藉由NMR與MS所量測者。使用具有>98.0原子%D之d2-甲醇及具有>98.0原子%D之d1-甲醇作為另一氘代試劑。在所得產物中二氘代甲氧基與單氘代甲氧基取代基之異構純度係>96.0%，如藉由NMR與MS所量測者。

實例 1

(R/S)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺基]-1H-苯并咪唑

於30-35°C下攪拌的同時將次氯酸鈉(10%濃度)(3.3毫莫耳)溶液在1至2小時內添加於5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑(1.0克，2.7毫莫耳)於水(20毫升)、2-丙醇(10毫升)及氫氧化鈉(0.5毫升濃

度40%的溶液，7.1毫莫耳)中之漿液中。在所述溫度下30-60分鐘後，添加硫代硫酸鈉(0.3克溶於5毫升水中)並再繼續攪拌15-30分鐘。

將反應混合物在真空中(30至40°C)濃縮至約初始體積的三分之一並添加水(約70毫升)。

水相用二氯甲烷(2次，每次10毫升)萃取後，再添加二氯甲烷(50毫升)並藉由添加磷酸二氫鉀水溶液同時攪拌將pH調節至7-8。產生相分離，水相進一步用二氯甲烷(20毫升)萃取，合併的有機相用水(20毫升)洗滌乾燥、硫酸鎂乾燥並濾除乾燥試劑，獲得一粗標題化合物之溶液。

添加石油醚(50/70; 150毫升)並在旋轉蒸發器中於真空中在30-40°C下濃縮至約30毫升體積，隨後過濾所沉澱固體，用石油醚50/70(20毫升)洗滌並在真空中(35°C，5小時)乾燥，獲得灰白色固體狀標題化合物(R/S)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑，熔點135-136°C(分解)；產量1.0克(理論值的95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6): δ = 3.78(s, 3 H, OMe), 4.68(d, 1H, $J(\text{CH}_a, \text{CH}_b) = 13$ Hz, S-CH₂-Py), 4.73(d, 1H, $J(\text{CH}_b, \text{CH}_a) = 13$ Hz, S-CH₂-Py), 7.10(d, 1H, $J(\text{H}5', \text{H}6') = 5$ Hz, H5'), 7.18(bd, 1H, H6), 7.24(t, 1H, $J(\text{H}, \text{F}) = 74$ Hz, OCHF₂), 7.4(bs, 1H, H4), 7.70(bs, 1H, H7), 8.15(d, 1H, $J(\text{H}6', \text{H}5') = 5$ Hz)H6'), 13.7(s, 1H, NH)。

實例2

(S)(-)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶

基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑

於室溫下，將2.0克5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑與(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯啶醯胺)(2.3克)及正丙醇鋅(IV)(1.0克，70%於丙醇中)一起懸浮於20毫升甲基異丁基酮中。於40°C下加熱該混合物1小時，形成一幾乎透明之溶液。冷卻至室溫後，添加N-乙基異丙基胺(0.07毫升)及異丙基苯過氧化氫(1.05毫升)。於室溫下攪拌該混合物直至氧化結束為止(10至24小時，藉由TLC監測)。用10毫升甲基異丁基酮稀釋該透明溶液並用0.08克存於14毫升飽和碳酸氫鈉溶液中之硫代硫酸鈉驟冷並再攪拌2小時。相分離後，用5毫升飽和碳酸氫鈉溶液將該混合物洗滌兩次。向甲基異丁基酮相中添加15毫升水並用40重量%濃度之氫氧化鈉溶液將pH值調節為pH=13。相分離後，另用5毫升水於pH13時萃取甲基異丁基酮相。合併該等水相並於40°C及低壓下對其實施初始蒸餾。添加Hyflo Super Cell作為過濾助劑(0.05克)並於20-25°C下攪拌1小時後濾除。在40-45°C下，藉由將10%濃度的乙酸添加於濾液中至pH=9.0來沉澱粗標題化合物。將該混合物再攪拌12小時，在此期間對pH值實施監測。過濾出淺褐色晶體並用10毫升水洗滌。獲得產量約1.6克(理論值的75%)且光學純度大於98%之標題化合物。

為提高純度，於pH=13時將(-)潘托拉唑溶於水/氫氧化鈉水溶液中並於pH=9.0時用乙酸(10%)實施再沉澱。

自二氯甲烷/第三丁基甲基醚重結晶，獲得灰白色固體狀

標題化合物 S(-)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑, m. p. 146-148°C (分解); 產量 1.6 克。

實例 3

5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑

在 30-60 分鐘內於 50-60°C 下將 2-[(4-氯-3-甲氧基-2-吡啶基)-甲硫基]-5-二氟甲氧基-1H-苯并咪唑 (20 克) 分四次添加於三氘代甲醇鈉 (自氘代甲醇 D4 (7.8 克) 及氫化鈉 (8.6 克, 60% 濃度於石蠟中) 於 N-甲基-吡咯啶-2-酮 (150 毫升) 中之溶液中。

於所述溫度下 4 小時後, 將反應混合物冷卻至 20-25°C 並在 1 至 2 小時內添加水 (500 毫升), 同時攪拌。用 2 N 鹽酸水溶液調節至 pH 7 後, 於 20-25°C 下將該混合物再攪拌 1 小時。

在一吸濾器上濾出沉澱物, 用水 (200 毫升) 洗滌若干次並乾燥 (35°C, 20 毫巴, 20 小時)。將乾燥的粗產物 (22 克) 溶於 80-85°C 下之甲苯 (250 毫升) 中並添加氧化鋁 (Merck, 90 活性鹼; 10 克)。於所述溫度下攪拌 30 分鐘後, 過濾該混合物並在真空中 (40 至 50°C) 將透明濾液濃縮至體積 50 毫升。

藉由冷卻至 10°C 下 2 小時, 分離出一無色沉澱物, 將其在吸濾器上濾出, 用甲苯洗滌 (10 毫升) 並乾燥 (40°C, 20 毫巴, 20 小時)。

獲得 16 克 (理論值的 80%) 灰白色晶狀固體標題化合物 5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫

基]-1H-苯并咪唑，m.p. 119-120°C。

實例3之替代合成

將2.12克氯化2-氯甲基-3-甲氧基-4-三氘代甲氧基吡啶鎊添加於2.08克2-巰基-5-二氟甲氧基-1H-苯并咪唑存於40毫升乙醇之溶液及20毫升1 N氫氧化鈉溶液中，將該混合物於20°C下攪拌2小時並於40°C下再攪拌1小時。在一旋轉蒸發器(10毫巴/40°C)中蒸餾出乙醇並在一吸濾器上濾出藉此分離出之無色沉澱物。將其用1 N氫氧化鈉溶液及水洗滌並乾燥。根據實例3自甲苯重結晶後，獲得灰白色晶狀固體標題化合物，產量2.9克；mp 118-120°C。

實例4

起始材料氯化2-氯甲基-3-甲氧基-4-三氘代甲氧基吡啶鎊之合成

3-甲氧基-2-甲基-4-三氘代甲氧基吡啶N-氧化物之合成

將4-氯-3-甲氧基-2-甲基吡啶-N-氧化物(10克)與存於d4氘代甲醇(20毫升)中之三氘代甲醇鈉(6.2克)加熱回流。15小時後，在真空中蒸發溶劑，殘餘物用熱甲苯(50毫升)萃取並濾除不溶物。添加異丙醚於濾液中以沉澱一固體，該固體在真空中乾燥後獲得8.1克淺褐色粉末狀3-甲氧基-2-甲基-4-三氘代甲氧基吡啶N-氧化物。其隨後用於下一步驟中。

2-羥甲基-3-甲氧基-4-三氘代甲氧基吡啶之製備

將前述步驟之產物(8.1克)溶於乙酸酐(50毫升)並在90°C下加熱2小時。在真空中蒸發後，於80°C下將黑色油狀殘餘物與2 N NaOH(20毫升)一起攪拌2小時。冷卻後，將該產物

萃取至二氯甲烷中、乾燥(K_2CO_3)並在真空中濃縮以減少體積。添加石油醚(50/70)、過濾並在真空中乾燥後獲得淺褐色固體狀2-羥基-3-甲氧基-4-三氘代甲氧基吡啶(5.5克),其用於隨後步驟。

氯化2-氯甲基-3-甲氧基-4-三氘代甲氧基吡啶鎊之製備

將上述步驟之產物(5.5克)溶於無水二氯甲烷(40毫升)中並於5至10°C下逐滴滴加亞硫醯氯(3毫升)同時攪拌。將該混合物加熱至最高20°C且3小時後蒸發以在真空中乾燥。

添加甲苯(20毫升),獲得6.6克淺褐色固體狀標題化合物氯化2-氯甲基-3-甲氧基-4-三氘代甲氧基吡啶鎊。

以此方法合成之材料包含一些難以去除之雜質,此顯示需實施後續步驟的傾向以獲得通式(2)之化合物且最終獲得通式(1)之化合物。因此,為製備具有尤其高純度之通式(1)之化合物,通常較佳採取實例3及14中所述之氘代烷氧基化方法。

實例5

水合(S)-{[5-(二氟甲氧基)]-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑啉}鈉之合成

將5.0克(S){[5-(二氟甲氧基)]-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑啉}懸浮於25毫升異丁基甲基酮(MIBK)及2.5毫升2-丙醇中並加熱至使內部溫度達45°C。將該懸浮液於此溫度下攪拌15分鐘。於45°C下向該懸浮液中緩慢滴加1.25克40%(w/w)氫氧化鈉水溶液及0.25毫升水。將此溶液緩慢冷卻至室溫。在45與30°C之

間開始結晶，此可藉由加晶種加速。將所得懸浮液於 $< 20^{\circ}\text{C}$ 之內部溫度下再攪拌18小時。然後過濾該懸浮液，並用2毫升MIBK洗滌晶體。在一真空乾燥烘箱中於 < 50 毫巴及 35°C 下進行乾燥。獲得白色至灰色晶體狀標題化合物；產量5.9克，理論值的99%；水含量係介於12至14%之間，相當於一三水合物；m.p.：於 95°C 下開始分解，純度，HPLC $> 99.7\%$ ，對掌性HPLC $> 98.0\%$ ee； $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -89.0^{\circ}$ (c = 0.5, MeOH)。

實例6

水合(R/S)-{[5-(二氟甲氧基)]-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑}鈉之合成

將9.5克{[5-(二氟甲氧基)]-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑}懸浮於57毫升丙酮中並加熱至使內部溫度為 45°C 。於此溫度下將該懸浮液攪拌15分鐘。於 45°C 下，向該懸浮液中緩慢添加2.4克40% (w/w)氫氧化鈉水溶液。將此溶液緩慢冷卻至室溫。在 30 與 25°C 之間開始結晶，此可藉由加晶種加速。添加4毫升水。於 $< 20^{\circ}\text{C}$ 之內部溫度下將所得懸浮液攪拌18小時。然後過濾該懸浮液，並用5毫升丙酮洗滌晶體。在一真空乾燥箱中於 < 50 毫巴及 40°C 下實施乾燥。獲得灰白色晶狀固體標題化合物；產量8.8克，理論值的88%；藉由卡費雪滴定法(Karl Fischer titration)量測之水含量為5.2%，相當於一單水合物；m.p.： $155-158^{\circ}\text{C}$ (分解)，純度 $> 99.3\%$ 由HPLC量測。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6)： $\delta = 3.78$ (s, 3H), 4.34(d, 12.9 Hz, 1H), 4.68(d, 12.9 Hz, 1H), 6.72(dd, 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H),

7.02(t, 75.8 Hz, 1H), 7.07(d, 5.6 Hz, 1H), 7.24(d, 2.2 Hz, 1H), 7.44(d, 8.6 Hz, 1H), 8.22(d, 5.5 Hz, 1H); LC-MS: $MNa^+ = 409$, $MH^+ = 387$ 。

實例 7

水合(S)-雙-{[5-(二氟甲氧基)]-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑啉}鎂之合成

將 3.0 克(S)-{[5-(二氟甲氧基)]-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑啉}鈉(作為無水物質計算)懸浮於 26 毫升水中。將該懸浮液加熱至 35-40°C 並再攪拌 10 分鐘。此獲得一透明溶液。將該透明溶液冷卻至 22-27°C。將 1.43 克六水合氯化鎂溶於 10 毫升水中，且於室溫下及攪拌的同時將此溶液緩慢滴加於該鈉鹽溶液中。然後於室溫下將所得懸浮液再攪拌 18 小時。將該懸浮液過濾，且產物用 10 毫升水洗滌兩次。在一真空乾燥箱於 < 50 毫巴及 40-45 下乾燥，獲得 2.2 克(74%)標題化合物，m.p.: 於 169°C 下開始分解；水含量 6.4%，藉由卡費雪滴定法量測，相當於一三水合物；純度 > 99.7% HPLC，對掌性 HPLC > 99.0% ee； $[\alpha]_D^{20} = -122^\circ$ (c = 0.5, MeOH)。

實例 8

水合(R/S)-雙-{[5-(二氟甲氧基)]-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑啉}鎂之合成

將 3.0 克(R/S)-{[5-(二氟甲氧基)]-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑啉}鈉(以無水物質計算)懸浮於 26 毫升水中。將懸浮液加熱至 35 至 40°C

並在35至40°C下再攪拌10分鐘。此獲得一透明溶液。將該透明溶液冷卻至22-27°C。將1.43克六水合氯化鎂溶於10毫升水中，且於使其下且攪拌的同時將此溶液緩慢滴加至該鈉鹽溶液。然後於室溫下將所得懸浮液再攪拌4小時。將該懸浮液過濾，且產物用15毫升水洗滌兩次。在一真空乾燥箱中於< 50毫巴及40-45°C下乾燥，獲得2.1克(70%)標題化合物，m.p.179-181°C(分解)。水含量4.7%，藉由卡費雪滴定法量測相當於一二水合物，純度：99.5%HPLC。

實例9

氯化4-氯-2-氯甲基-3-甲氧基吡啶鎘

於85-95°C下，在5至7小時內將4-氯-3-甲氧基-2-甲基吡啶-N-氧化物(19.2公斤，111莫耳)存於甲苯(148公升)之溶液添加於乙酸酐(71公升)中。在真空下在約60°C下，將反應混合物濃縮直至蒸餾出約170公升為止。添加甲苯(160公升)並蒸餾出溶劑(160公升)。將此最後作業再重複一次。然後，於35-45°C下添加甲苯(14公升)及40% NaOH水溶液(14.6公升)並於此溫度下將該反應混合物保持2-3小時。若此時pH低於13，則添加更多NaOH並持續加熱2小時以上。所得兩相反應混合物用甲苯(26公升)及飽和碳酸氫鈉水溶液(26公升)稀釋，相分離且水層用甲苯(26公升及2×13公升)萃取三次。最後，將合併的有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液(13公升)洗滌並在真空下於50-65°C下濃縮直至蒸餾出約115公升為止。用甲苯(100公升)稀釋後，再蒸餾出100公升溶劑。

所得4-氯-2-羥甲基-3-甲氧基吡啶溶液(約30%濃度)用

CH₂Cl₂(48公升)稀釋。一次性添加DMF(65.5克, 0.896莫耳), 並然後於15-30°C下在3至5小時內添加亞硫醯氯(11.1公斤, 93.2莫耳)。再攪拌1.5小時後, 蒸餾出約45公升溶劑。添加甲苯(20公升)並再次藉由蒸餾去除20公升溶劑。然後, 添加乙醇(1.5公升)以獲得稠漿液。於10-15°C下將固體濾出、用甲苯(17公升)洗滌並在真空中於30°C下乾燥, 獲得灰白色固體狀氯化4-氯-2-氯甲基-3-甲氧基吡啶鎊(m.p. 132°C); 產量15.0公斤(59%)。

¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃): δ = 4.19(s, 3H), 5.14(s, 2H), 7.92(d, 6.0 Hz, 1H), 8.59(d, 6.0 Hz, 1H), 11.64(br s, 1H);
LC-MS: MH⁺ = 192/194/196。

實例 10

氯化4-氯-2-氯甲基-3-三氘代甲氧基吡啶鎊

根據J. Med. Chem.(1992, 35, 1049-1057)中用於未經氘代類似物之方法D製備起始材料4-氯-2-甲基-3-三氘代甲氧基吡啶-N-氧化物:

自3-羥基-2-甲基-4-吡喃酮起始, 使用三氘代-碘甲烷在碳酸鉀之存在下在DMF中轉化, 獲得2-甲基-3-三氘代甲氧基-4-吡喃酮(產率: 83-96%), 加熱時其與氯於150°C下在乙醇中反應自丙酮/異丙醇4:1結晶後獲得4-羥基-2-甲基-三氘代甲氧基吡啶(產率: 52-60%)。用磷醯氯處理此材料導致形成4-氯-2-甲基-三氘代甲氧基吡啶(產率: 64-81%)。隨後用過氧化氫在乙酸中氧化, 獲得淺黃色固體狀4-氯-2-甲基-3-三氘代甲氧基吡啶-N-氧化物(產率: 87-89%)。

根據實例9所述藉由4-氯-2-羥甲基-3-三氘代甲氧基吡啶進行最終轉化，獲得無色晶狀固體氯化4-氯-2-氯甲基-3-三氘代甲氧基吡啶鎊(m.p. 129-130°C)；產量19.6克(42%)。

實例11

氯化2-氯甲基-3,4-雙(三氘代甲氧基)吡啶鎊

根據以上實例4中所闡述之程序，將4-氯-2-甲基-3-三氘代甲氧基吡啶-N-氧化物(25.3克，144毫莫耳；製備參見實例10)轉化為2-甲基-3,4-雙(三氘代甲氧基)吡啶-N-氧化物(產量：23.5克，96%)，其進而獲得2-羥甲基-3,4-雙(三氘代甲氧基)吡啶(產量：13.0克，56%)，且最終獲得灰白色晶狀固體氯化2-氯甲基-3,4-雙(三氘代甲氧基)吡啶鎊(產量：15.4克，89%)。

實例12

5-二氟甲氧基-2-[(4-氯-3-甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑

於55-65°C下在2-3小時內，將氯化4-氯-2-氯甲基-3-甲氧基吡啶鎊(10.0公斤，43.8莫耳)存於水(20公升)中之溶液添加於5-二氟甲氧基-1H-苯并咪唑-2-硫醇(8.84公斤，40.9莫耳)、甲苯(43公升)、水(21公升)及40% NaOH水溶液(10.3公斤，103莫耳)之混合物中。於60°C下持續攪拌2-3小時，然後將該反應混合物冷卻至10-15°C。將沉澱物離心分離出、用甲苯(16公升)洗滌並在水(122公升)中重新製成漿液。離心分離，隨後用一水漂洗(32公升)並於35°C下在真空中乾燥，獲得灰白色固體狀5-二氟甲氧基-2-[(4-氯-3-甲氧

基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑單水合物(KF = 4.6%)(m.p. 95-99°C); 產量14.2公斤(92%)。

¹H-NMR(200 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.55(br s, NH + H₂O), 3.92(s, 3H), 4.79(s, 2H), 6.97(dd, 8.6 Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.16(t, 74.8 Hz, 1H), 7.28(d, 2.2 Hz, 1H), 7.47(d, 8.7 Hz, 1H), 7.55(d, 5.3 Hz, 1H), 8.25(d, 5.2 Hz, 1H); LC-MS: MH⁺ = 372/374。

實例 13

5-二氟甲氧基-2-[(4-氯-3-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑

自氯化4-氯-2-氯甲基-3-三氘代甲氧基吡啶鎊(5.00克, 21.6毫莫耳, 實例10)起始並根據實例12中闡述之程序, 獲得灰白色固體狀5-二氟甲氧基-2-[(4-氯-3-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑單水合物(KF = 4.7%)(m.p. 94-99°C); 產量7.24克(85%)。

¹H-NMR(200 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.79(s, 2H), 6.98(dd, 8.7 Hz, 2.3 Hz, 1H), 7.16(t, 74.8 Hz, 1H), 7.28(d, 2.0 Hz, 1H), 7.47(d, 8.6 Hz, 1H), 7.55(d, 5.2 Hz, 1H), 8.25(d, 5.2 Hz, 1H), 12.75(br s, 1H); LC-MS: MH⁺ = 375/377。

實例 14

用於5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑之替代方法

於15-30°C下在30至60分鐘內將d₄-甲醇(2.26公斤, 62.7莫耳)添加於第三丁醇鈉(6.00公斤, 62.4莫耳)存於DMAc(27公

升)中之混合物中。加熱至57-65°C後，在30至60分鐘內添加5-二氟甲氧基-2-[(4-氯-3-甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑單水合物(6.08公斤，15.6莫耳)存於DMAc(10公升)中之溶液。於57-65°C下繼續攪拌約10小時。將該反應混合物冷卻至20-30°C用水(21公升)稀釋，之後用20% HCl水溶液(約7.5公升)將pH調節至7-8。藉由在約4小時內添加水(75 h)來達成該產物之沉澱。將所得漿液在35-45°C下加熱1.5小時，之後冷卻至10-15°C。藉由離心(包括一用水漂洗(58公升))、在水(78公升)中重新製成漿液並再次離心(包括又一次用水漂洗(58公升))獲得含水褐色固體狀5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑；產量10.4公斤，KF = 49.7% (91%)。

於25°C下在真空中乾燥含水產物之樣品(16.2克，KF = 49.7%)，獲得一非晶形固體，其自甲苯(30毫升)結晶後獲得灰白色固體狀無水5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑(5.80克，71%回收率，m.p. = 115-116°C)。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.82(s, 3H), 4.68(s, 2H), 6.97(dd, 8.6 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.08(d, 5.6 Hz, 1H), 7.16(t, 74.8 Hz, 1H), 7.28(br s, 1H), 7.47(br d, ~8.3 Hz, 1H), 8.16(d, 5.6 Hz, 1H), 12.75(br s, 1 H); LC-MS: MH^+ = 371。

實例 15

5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-二氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑

自 5-二氟甲氧基-2-[(4-氯-3-甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑單水合物(28.6克, 73.4毫莫耳)及 d2-甲醇(10.0克, 294毫莫耳)起始, 根據實例 14 中闡述之程序獲得含水褐色固體狀 5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-二氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑; 產量 46.4 克, KF = 51.6 % (82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.81(s, 3H), 3.86(s, 1H), 4.67(s, 2H), 6.97(dd, 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.08(d, 5.5 Hz, 1H), 7.16(t, 74.7 Hz, 1H), 7.21-7.53(br m, 2H), 8.16(d, 5.5 Hz, 1H), 12.78(br s, 1 H); LC-MS: MH^+ = 370。

實例 16

5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-單氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑

自 5-二氟甲氧基-2-[(4-氯-3-甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑單水合物(29.5克, 75.6毫莫耳)與 d1-甲醇(10.0克, 303毫莫耳)起始, 根據實例 14 闡述之程序獲得含水褐色固體狀 5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-單氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑; 產量 50.3 克, KF = 50.8% (89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.82(s, 3H), 3.88(s, 2H), 4.67(s, 2H), 6.98(dd, 8.6 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.08(d, 5.6 Hz, 1H), 7.15(t, 74.8 Hz, 1H), 7.22-7.53(br m, 2H), 8.16(d, 5.6 Hz, 1H), 12.79(br s, 1 H); LC-MS: MH^+ = 369。

實例 17

5-二氟甲氧基-2-[(4-甲氧基-3-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑

自5-二氟甲氧基-2-[(4-氯-3-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑單水合物(6.97克, 17.7毫莫耳)與甲醇(2.28克, 71.2毫莫耳)起始, 根據實例14闡述之程序獲得含水褐色固體狀5-二氟甲氧基-2-[(4-甲氧基-3-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑; 產量7.01克, KF = 19.1%(87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.89(s, 3H), 4.68(s, 2H), 6.97(dd, 8.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.08(d, 5.5 Hz, 1H), 7.16(t, 74.7 Hz, 1H), 7.18-7.47(br m, 2H), 8.16(d, 5.6 Hz, 1H), 12.76(br s, 1 H); LC-MS: MH^+ = 371。

實例 18

5-二氟甲氧基-2-[(3,4-雙(三氘代甲氧基)-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑

於50-55°C下在30分鐘內將氯化2-氯甲基-3,4-雙(三氘代甲氧基)吡啶鎩(15.4克, 66.8毫莫耳)逐滴添加於5-二氟甲氧基-1H-苯并咪唑-2-硫醇(14.5克, 66.8毫莫耳)、乙醇(133毫升)及2 M NaOH水溶液(73.5毫升, 147毫莫耳)之混合物中。於50-55°C下持續攪拌1-2小時, 之後藉由在真空中於40°C下蒸餾去除乙醇。剩餘水性乳液用水(50毫升)稀釋並用二氯甲烷(165毫升/份)萃取三次。合併的有機相用0.1 M NaOH水溶液(165毫升)洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 並蒸發乾燥, 獲得褐色油狀5-二氟甲氧基-2-[(3,4-雙(三氘代甲氧基)-2-吡啶基)

甲硫基]-1H-苯并咪唑；產量23.8克(95%)。

實例 19

外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑 -大規模程序

於25-35°C下在3至4小時內將次氯酸鈉水溶液(10.5公斤，10%濃度，14.2莫耳)添加於5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑(10.4公斤，KF = 49.7%，14.2莫耳)與40% NaOH水溶液(2.84公斤)於水(49公升)與異丙醇(49公升)中之溶液中。於25-35°C下持續攪拌0.5-1小時，之後藉由添加1% Na₂S₂O₃水溶液(4.3公升)使反應驟冷。然後，於30-45°C下在真空中蒸餾出約65公升溶劑。用水(55公升)稀釋後，藉由蒸餾去除另一部分溶劑(8-10公升)。在保持反應混合物於40-45°C下的同時，在1.5小時內添加10%乙酸水溶液(約13公升)直至達到pH 8.5-9.5為止。一旦開始結晶，則藉由添加更多10%乙酸水溶液(約0.6公升)來緩慢調節pH至6.8-7.2。冷卻至20-25°C後，濾出粗產物並用水(7.5公升)洗滌並重新溶解於水(80公升)、40% NaOH水溶液(1.6公升)及Na₂S₂O₃(60克)之混合物中。將所得稍微渾濁水溶液用MIBK(每次12公升)洗滌兩次並藉由Hyflo處理劑(0.40公斤)澄清，之後於40-45°C下藉由添加10%乙酸水溶液(約8公升)將pH調節至9.0-9.5。一旦產物開始結晶，添加更多10%乙酸以便持續維持pH 9.0-9.5。最後，於20-25°C下離心分離(包括用水漂洗(7.5公升))並在真空中於約50°C下乾燥，獲得灰白色固體狀外消旋-5-二氟甲氧基

-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑 (m.p. = 134-135°C, 分解); 產量 3.59 公斤 (65%)。

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.78(s, 3H), 4.67(d, 13.1 Hz, 1H), 4.73(d, 13.1 Hz, 1H), 7.10(d, 5.5 Hz, 1H), 7.18(br d, 8.7 Hz, 1H), 7.24(t, 74.4 Hz, 1H), 7.44(br s, 1H), 7.70(br s, 1H), 8.15(d, 5.5 Hz, 1H), 13.73(br s, 1H); LC-MS: MH⁺ = 387。

實例 20

外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-二氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑

自濕 5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-二氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑 (32.7 克, KF = 51.6%, 42.8 毫莫耳) 起始並根據實例 19 闡述之程序獲得一灰白色固體狀外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-二氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑 (m.p. = 133-135°C, 分解); 產量 10.8 克 (65%)。

¹H-NMR(200 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.32(br s, NH + H₂O), 3.77(s, 3H), 3.86(s, 1H), 4.65(d, 13.1 Hz, 1H), 4.73(d, 13.1 Hz, 1H), 7.10(d, 5.5 Hz, 1H), 7.15(dd, 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.23(t, 74.4 Hz, 1H), 7.44(d, 2.2 Hz, 1H), 7.69(d, 8.8 Hz, 1H), 8.15(d, 5.5 Hz, 1H); LC-MS: MH⁺ = 386。

實例 21

外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-單氘代甲氧基-2-吡

啉基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑

自濕5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-單氙代甲氧基-2-吡啉基)甲硫基]-1H-苯并咪唑(34.8克, KF = 50.8%, 46.5毫莫耳)起始並根據實例19闡述之程序, 獲得一灰白色固體狀外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-單氙代甲氧基-2-吡啉基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑(m. p. = 134-135°C, 分解); 產量14.0克(78%)。

¹H-NMR(200 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.78(s, 3H), 3.88(s, 2H), 4.66(d, 13.2 Hz, 1H), 4.73(d, 13.1 Hz, 1H), 7.10(d, 5.6 Hz, 1H), 7.16(dd, 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.24(t, 74.4 Hz, 1H), 7.45(d, 2.2 Hz, 1H), 7.69(d, 8.8 Hz, 1H), 8.15(d, 5.5 Hz, 1H), 13.77(br s, 1H); LC-MS: MH⁺ = 385。

實例22

外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(4-甲氧基-3-三氙代甲氧基-2-吡啉基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑

自濕5-二氟甲氧基-2-[(4-甲氧基-3-三氙代甲氧基-2-吡啉基)甲硫基]-1H-苯并咪唑(3.00克, KF = 19.1%, 6.55毫莫耳)起始並根據實例23闡述之程序, 自TBME(10毫升)結晶後獲得外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(4-甲氧基-3-三氙代甲氧基-2-吡啉基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑; 一灰白色固體(m.p. = 133-134°C, 分解); 產量1.83克(72%)。

¹H-NMR(200 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.90(s, 3H), 4.66(d, 13.1 Hz, 1H), 4.73(d, 13.1 Hz, 1H), 7.10(d, 5.6 Hz, 1H), 7.15(dd, 8.9 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.24(t, 74.4 Hz, 1H), 7.45(d, 2.1 Hz,

1H), 7.69(d, 8.8 Hz, 1H), 8.15(d, 5.5 Hz, 1H), 13.77(br s, 1H); LC-MS: $MH^+ = 387$ 。

實例 23

外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3,4-雙(三氘代甲氧基)-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑

將5-二氟甲氧基-2-[(3,4-雙(三氘代甲氧基)-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑(23.8克, 63.7毫莫耳)溶於 CH_2Cl_2 (210毫升)中並冷卻至-55至-40°C。於此溫度下在1.5小時內緩慢添加3-氯過氧化苯甲酸(濕, 77%濃度, 15.8克, 70.5毫莫耳)存於 CH_2Cl_2 (110毫升)中之溶液。於-55至-40°C下1小時以上後, 相繼添加三乙胺(12.3毫升, 88.5毫莫耳)及6% Na_2CO_3 水溶液與2% $Na_2S_2O_3$ 水溶液之1:1混合物(140毫升), 同時將混合物加熱至約0°C。於環境溫度下持續攪拌1小時。產生相分離, 且有機層用6% Na_2CO_3 水溶液與2% $Na_2S_2O_3$ 水溶液之1:1混合物洗滌兩次且用水(每次140毫升)洗滌一次, 之後蒸發乾燥。自異丙醚(700毫升)結晶後, 獲得一灰白色固體狀外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3,4-雙(三氘代甲氧基)-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑; 產量20.9克(84%)。

實例 24

外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-二氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑鈉鹽單水合物

自外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-二氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑(8.10克, 21.0毫莫耳)起始, 根據實例6闡述之程序, 獲得一灰白色固體狀外

消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-二氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑鈉鹽單水合物 (m.p. = 150-152°C (分解), KF = 4.8%); 產量 6.05 克 (68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.77(s, 3H), 3.85(s, 1H), 4.36(d, 12.9 Hz, 1H), 4.66(d, 12.9 Hz, 1H), 6.73(dd, 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.02(t, 75.8 Hz, 1H), 7.07(d, 5.6 Hz, 1H), 7.25(d, 2.3 Hz, 1H), 7.45(d, 8.6 Hz, 1H), 8.22(d, 5.5 Hz, 1H); LC-MS: MNa^+ = 408, MH^+ = 386。

實例 25

外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-單氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑鈉鹽單水合物

自外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-單氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑(10.2 克, 26.5 毫莫耳)起始, 根據實例 6 闡述之程序, 獲得一灰白色固體狀外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-單氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑鈉鹽單水合物 (m.p. = 151-152°C (分解), KF = 4.1%); 產量 8.95 克 (79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.78(s, 3H), 3.88(s, 2H), 4.34(d, 12.9 Hz, 1H), 4.68(d, 12.9 Hz, 1H), 6.73(dd, 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.03(t, 75.8 Hz, 1H), 7.08(d, 5.5 Hz, 1H), 7.24(d, 2.2 Hz, 1H), 7.44(d, 8.6 Hz, 1H), 8.22(d, 5.5 Hz, 1H); LC-MS: MNa^+ = 407, MH^+ = 385。

實例 26

外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3,4-雙(三氘代甲氧基)-2-吡啶基)

甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑鈉鹽單水合物

於 15-25°C 下在約 15 分鐘內，將 6 M NaOH 水溶液 (8.92 毫升，53.5 毫莫耳) 添加於外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3,4-雙(三氘代甲氧基)-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑 (21.0 克，53.9 毫莫耳) 於乙醇/二氯甲烷之 6:1 混合物 (725 毫升) 中之溶液中。於室溫下再攪拌 10 分鐘後，蒸餾出大多數溶劑。將所得濃縮物 (115 克) 用異丙醚 (1.7 公升) 稀釋。剩餘一些未溶解的黑色蠟狀殘餘物，並輕輕倒出上層透明黃色溶液。向該溶液中添加另一份異丙醚 (3.4 公升) 以使產物沉澱。將該懸浮液冷卻至 0°C，並將固體濾出，用異丙醚 (100 毫升) 洗滌並於 40°C 下在真空中乾燥，獲得一灰白色固體狀外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3,4-雙(三氘代甲氧基)-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑鈉鹽單水合物 (KF = 4.0%)；產量 18.9 克 (82%)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.32(d, 12.9 Hz, 1H), 4.70(d, 12.9 Hz, 1H), 6.72(dd, 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.04(t, 75.8 Hz, 1H), 7.08(d, 5.5 Hz, 1H), 7.23(d, 2.4 Hz, 1H), 7.44(d, 8.6 Hz, 1H), 8.22(d, 5.5 Hz, 1H); LC-MS: MNa⁺ = 412, MH⁺ = 390。

實例 27

外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑鈉鹽倍半水合物

於 48-55°C 將外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑鈉鹽單水

合物(2.93公斤, 6.87莫耳)溶於異丙醇(12公升)與水(0.50公升)之混合物中。用Hyflo Super Cel(56克)處理並冷卻至18-25°C後, 藉由用產物之基準試樣加晶種、隨後於18-25°C下攪拌40小時並再於10-15°C下5小時完成結晶。離心分離並於45°C下在真空中乾燥, 獲得一白色固體狀外消旋-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑鈉鹽倍半水合物(m.p. = 140-142°C(分解), KF = 6.6%); 產量2.28公斤(78%)。

實例 28

(S)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑 -用於未經乾燥起始材料之大規模程序

於室溫下將382克濕5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑(KF = 47.6%, 0.540莫耳)連同(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯啶醯胺)(55.0克)一起懸浮於2.44公升甲基異丁基酮中。將該混合物加熱至40°C並在真空下蒸餾出約1.25公升溶劑以去除水。然後, 添加正丙醇鋅(IV)(24.0毫升, 70存於正丙醇中)並於40°C下持續攪拌1小時以上。冷卻至30°C後, 添加N-乙基異丙基胺(6.5毫升)及異丙基苯過氧化氫(103毫升, 約80%濃度)。於30°C下攪拌約18小時後, TLC表明起始材料無其他轉化。將該透明反應混合物用500毫升甲基異丁基酮稀釋並用7.0克於800毫升飽和碳酸氫鈉溶液中之硫代硫酸鈉驟冷。經相分離後, 用400毫升飽和碳酸氫鈉溶液將有機層洗滌兩次。向該

有機相中添加1.5公升水並然後使用40%氫氧化鈉水溶液將pH調節至pH = 13。於pH 13下再用400毫升水萃取有機層。用Hyflo Super Cel(5.0克)處理後，藉由添加10%於40-45°C下之乙酸水溶液將合併水相之pH調節至約9。一旦產物開始結晶，將該混合物再攪拌12小時同時最後重新調節pH。藉由過濾(包括一水漂洗(200毫升))獲得光學純度 > 98%之粗產物(160克，75%產率)。

為進一步提高純度，將粗產物溶於二氯甲烷(2.0公升)中並用水(400毫升)洗滌。藉由一含有TBME之溶劑(最終體積約1.1公升)達成結晶。將該等晶體於約0°C下濾出，用TBME(400毫升)洗滌，並於30°C下在真空中乾燥，獲得灰白色固體狀(S)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑(m.p. 146-148°C(分解); KF = 0.8%); 產量135克(64%)。

對掌性HPLC: > 98.0% ee; 旋光度: $[\alpha]_D = -98^\circ$ (MeOH, c = 0.50)。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.41$ (br s, NH + H₂O), 3.77(s, 3H), 4.65(d, 13.0 Hz, 1H), 4.73(d, 13.1 Hz, 1H), 7.09(d, 5.6 Hz, 1H), 7.15(dd, 8.9 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.23(t, 74.4 Hz, 1H), 7.44(d, 2.1 Hz, 1H), 7.68(d, 8.9 Hz, 1H), 8.14(d, 5.5 Hz, 1H); LC-MS: $\text{MH}^+ = 387$ 。

實例 29

(R)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑

自 5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯并咪唑(70.7克, KF = 47.6%, 100毫莫耳)起始並使用(-)-D-酒石酸雙-(N-吡咯啶醯胺)(10.3克, 40.0毫莫耳)作為對掌性配體, 根據實例28闡述之程序自TBME重結晶後獲得灰白色固體狀(R)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑(m.p. 140-142°C (分解); KF = 0.8%); 產量22.2克(57%)。對掌性HPLC: > 98.0% ee; 旋光度: $[\alpha]_D = +97^\circ$ (MeOH, c = 0.50)。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.77$ (s, 3H), 4.65(d, 13.2 Hz, 1H), 4.73(d, 13.1 Hz, 1H), 7.09(d, 5.5 Hz, 1H), 7.16(br d, ~10.3 Hz, 1H), 7.23(t, 74.4 Hz, 1H), 7.44(br s, 1H), 7.68(br s, 1H), 8.14(d, 5.5 Hz, 1H), 13.73(br s, 1H); LC-MS: $\text{MH}^+ = 387$ 。

實例30

(R)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑鈉鹽三水合物

自(R)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑(15.5克, 40.1毫莫耳)起始並根據實例5闡述之程序, 獲得一白色固體狀(R)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑鈉鹽三水合物(m.p. 98-103°C (分解); KF = 11.3%); 產量17.4克(94%)。

對掌性HPLC: > 98.0% ee; 旋光度: $[\alpha]_D = +91^\circ$ (MeOH, c =

0.50)。

實例 31

雙-[(R)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑]鎂鹽三水合物

自 (R)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑鈉鹽 (2.30 克, KF = 11.3%, 5.00 毫莫耳) 起始並根據實例 7 闡述之程序, 獲得白色固體狀雙-[(R)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑]鎂鹽三水合物 (m.p. 141-145°C (分解); KF = 6.9%); 產量 1.23 克 (58%)。對掌性 HPLC: > 99.0% ee; 旋光度: $[\alpha]_D = +120^\circ$ (MeOH, c = 0.50)。

商業應用

通式 1 之化合物及其鹽及溶合物 (較佳水合物)、及該等鹽之溶合物 (較佳水合物) (下文稱為「本發明化合物」) 具有有用之藥理學性質, 此使得其具有商業利用性。特定而言, 其在恆溫動物 (尤其是人類) 中對胃酸分泌具有顯著的抑制效果且具有極佳的胃腸保護作用。此處, 本發明化合物的特徵為: 作用選擇性高、作用持續時間有利、生物利用率特別高、在不同個體中代謝曲線一致、無明顯副作用以及治療範圍寬。

在這裏, 「胃腸保護」應理解為胃腸病的預防與治療, 尤其是由 (例如) 微生物 (例如, 幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*))、細菌毒素、藥物 (例如, 某些消炎藥及抗風濕藥)、

化學品(例如，乙醇)、胃酸或緊張引起的胃腸炎症及損傷(例如，胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、因酸性產物增加或由藥物導致的易感性腸、GERD、克隆氏病(Crohn's disease)、IBD)。

由於本發明化合物在各種用於確定抗潰瘍與抗痙攣性質之模型中之優良性質，其令人驚奇的證明明顯優於先前技術化合物，尤其在其代謝性質方面。該等經改良之代謝性質允許(例如)減少一治療或預防所需本發明化合物之量。或藉由使用與先前技術化合物所用相同量之本發明化合物可達成更長之作用持續時間。與該等性質相關的優點涉及患者安全或經濟方面(例如，相同的藥費等)。由於該些性質，本發明之化合物非常適用於人類藥物及獸藥，其中該些化合物尤其用於胃腸病的治療及/或預防。

因此，本發明另外提供本發明化合物用於治療及/或預防上述疾病的用途。

本發明亦涵蓋本發明化合物用於製備醫藥組合物之用途，該等組合物係用於治療及/或預防上述疾病。

本發明亦提供包含本發明化合物之醫藥組合物。特定而言，本發明提供包含式1、1a或1b化合物之醫藥組合物，該等化合物呈其醫藥上可接受之鹽(尤其呈鈉或鎂鹽形式)及/或呈該鹽之水合物形式。

該等醫藥組合物可以其自身已為熟習該項技術者習知之方法製備。作為醫藥組合物，本發明化合物可以本身形式使用或較佳與適宜醫藥助劑或載劑結合以錠劑、包衣錠

劑、膠囊、栓劑、藥膏(例如作為TTS)、乳劑、懸浮液或溶液形式使用，其中活性化合物的含量較佳自約0.1至約95%且其可藉由適當選擇助劑及載劑製成適合於該活性化合物及/或期望作用開始時間及/或作用持續時間的醫藥劑型(例如，流動釋放型或經腸型)。

適用於期望醫藥調配物之助劑或載劑已為熟習該項技術者習知。除溶劑、凝膠成型劑、栓劑基質、壓片助劑及其他適合於活性化合物的載劑以外，可使用(例如)抗氧化劑、分散劑、乳化劑、消泡劑、氣味掩蔽劑、防腐劑、增溶劑、著色劑或(特定而言)滲透促進劑及錯合物形成劑(例如，環糊精)。

本發明化合物可經口、非經腸或經皮投與。本發明化合物較佳係經口施與。

在人類藥物中，已發現，當經口投與時，若期望複數個、較佳1至4個單獨劑量形式，則通常較佳以約0.01至約1、較佳約0.02至約0.5且尤其約0.04至約0.3毫克/公斤體重[根據本發明化合物之游離形式計算，即非鹽形式(=「游離化合物」)]之日劑量投與本發明化合物以獲得期望結果。對於非經腸治療而言，可使用類似或(尤其當活性化合物靜脈內投與時)通常較低的劑量。所屬領域的技術人員可容易地確定所有情況下所需活性化合物的最佳劑量及投與形式。

因此，本發明另一態樣係一種醫藥組合物，其包含一或多種本發明化合物連同一或多種常用助劑，其中該單一劑量包含約2至約60毫克之游離化合物。

本發明又一態樣係一種醫藥組合物，其包含一或多種本發明化合物連同一或多種常用助劑，其中該單一劑量包含約4至約40毫克的游離化合物。

本發明又一態樣係本發明化合物用於治療胃腸病之用途。

本發明又一態樣係本發明化合物用於製備醫藥組合物之用途，該醫藥組合物係用於治療或預防胃腸病。

本發明又一態樣係一種藉由投與一包含一或多種本發明化合物之醫藥組合物治療胃腸病之方法。

本發明另一態樣係本發明化合物用於治療代謝緩慢患者的胃腸病之用途。

本發明又一態樣係本發明化合物用於治療有藥物相互作用危險患者的胃腸病的用途。

本發明又一態樣係本發明化合物用於治療需要長時間抑制胃酸分泌的患者的胃腸病的用途。

本發明又一態樣係一種用於治療代謝緩慢患者的胃腸病之醫藥組合物，其包括一或多種本發明之化合物連同一或多種常用助劑，其中單一劑量包含約2至約60毫克的游離化合物。

本發明又一態樣係一種用於治療代謝緩慢患者的胃腸病之醫藥組合物，其包括一或多種本發明之化合物連同一或多種常用助劑，其中單一劑量包含約4至約40毫克的游離化合物。

本發明又一態樣係一種用於治療有藥物相互作用危險患

者的胃腸病之醫藥組合物，其包括一或多種本發明之化合物連同一或多種常用助劑，其中單一劑量包含約2至約60毫克的游離化合物。

本發明再一態樣係一種用於治療有藥物相互作用危險患者的胃腸病之醫藥組合物，其包括一或多種本發明之化合物連同一或多種常用助劑，其中單一劑量包含約4至約40毫克的游離化合物。

本發明另一態樣係一種用於治療需要長時間抑制胃酸分泌的患者的醫藥組合物，其包括一或多種本發明化合物連同一或多種常用助劑，其中單一劑量包含約2至約60毫克的游離化合物。

本發明另一態樣係一種用於治療需要長時間抑制胃酸分泌的患者的醫藥組合物，其包括一或多種本發明之化合物連同一或多種常用助劑，其中單一劑量包含約4至約40毫克的游離化合物。

本發明再一態樣係一種用於治療代謝緩慢患者的胃腸病的醫藥組合物，其包括呈口服固體施用形式的本發明醫藥上可接受之鹽或其水合物連同一或多種常用助劑，其中單一劑量包含約2至約60毫克游離化合物。

本發明另一態樣係一種用於治療代謝緩慢患者的胃腸病的醫藥組合物，其包含呈口服固體施用形式的本發明醫藥上可接受之鹽或其水合物連同一或多種常用助劑，其中單一劑量包含約4至約40毫克游離化合物。

本發明另一態樣係一種用於治療有藥物相互作用危險患

者的胃腸病的醫藥組合物，其包含呈口服固體施用形式的本發明醫藥上可接受之鹽或其水合物連同一或多種常用助劑，其中單一劑量包含約2至約60毫克游離化合物。

本發明另一態樣係一種用於治療有藥物相互作用危險患者的胃腸病的醫藥組合物，其包含呈口服固體施用形式的本發明醫藥上可接受之鹽或其水合物連同一或多種常用助劑，其中單一劑量包含約4至約40毫克游離化合物。

本發明另一態樣係用於治療需要長時間抑制胃酸分泌患者的腸胃病的醫藥組合物，其包括呈口服固體施用形式的本發明醫藥上可接受之鹽或其水合物連同一或多種常用助劑，其中單一劑量包含約2至約60毫克的游離化合物。

本發明另一態樣係用於治療需要長時間抑制胃酸分泌患者的腸胃病的醫藥組合物，其包括呈口服固體施用形式的本發明醫藥上可接受之鹽或其水合物連同一或多種常用助劑，其中單一劑量包含約4至約40毫克的游離化合物。

若使用本發明化合物治療上述疾病，則該等醫藥製劑亦可包括一或多種來自其他類藥物的醫藥活性成份。可提及的實例包括鎮靜劑(例如，來自苯并二氮呋類，例如，二氮呋(diazepam))、抗痙攣藥(例如，苯哌乙胺酯(bietamiverine)或胺苯戊酯(camylofine))、抗膽鹼藥(例如，羥苳利明(oxyphencyclimine)或苯卡巴胺(phencarbamide))、局部麻醉劑(例如，丁卡因(tetracaine)或普魯卡因(procaine))，且視情況亦包括酵素、維生素或胺基酸。

在這裏，著重闡述本發明化合物與其他可緩衝或中和胃

酸或抑制胃酸分泌的藥物(例如，抗酸劑(例如，鎂加鋁(magaldrate))或H₂阻斷劑(例如，西咪替丁(cimetidine)、雷尼替丁(ranitidine))及與胃泌激素拮抗劑之組合，其目的係以相加或超加和程度增強主要作用及/或消除或緩解副作用或使作用更快速地開始。亦應提及與以下物質的固定或自由組合：NSAIDs(例如，依託芬那酯(etofenamate)、雙氯芬酸(diclofenac)、吲哚美辛(indometacin)、布洛芬(ibuprofen)或吡羅昔康(piroxicam))，以預防由NSAIDs造成的胃腸損害；或緩和胃腸蠕動的化合物；或減少瞬時下食管括約肌鬆弛(TLOS)發病率的化合物；或抗菌物質(例如，頭孢菌素(cephalosporin)、四環素(tetracyclin)、青黴素(penicillin)、大環內酯類、硝基咪唑或其他鈹鹽)，以控制幽門螺旋桿菌。可提及之抗菌組合搭配劑包括(例如)美洛西林(mezlocillin)、氨苄西林(ampicillin)、阿莫西林(amoxicillin)、頭孢噻吩(cefalothin)、頭孢西丁(cefodoxitin)、頭孢噻肟(cefotaxim)、亞胺培南(imipenem)、慶大黴素(gentamycin)、丁胺黴素(amicacin)、紅黴素(erythromycin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、甲硝唑(metronidazole)、克拉黴素(clarithromycin)、阿爾奇毒素(azithromycin)及其組合(例如，克拉黴素+甲硝唑或阿莫西林+克拉黴素)。

在本發明實踐中，本發明化合物可在組合治療中與一或多種彼等上述標準治療劑單獨、相繼、同時或時間交錯(例如，作為組合單位劑型、作為單獨單位劑型、作為相鄰離散單位劑型、作為固定或不固定組合、作為成份套組或作

為混合物)投與。

本發明之術語「組合」可作為一固定組合、不固定組合或成份套組存在。

「固定組合」係定義成其中第一活性成份與第二活性成份一起存在於一單位劑量或一單一實體中之組合。「固定組合」之一實例係一種醫藥組合物，其中該第一活性成份與該第二活性成份係存在於一同時投與之混合物(例如，調配物)中。「固定組合」之另一實例係一種醫藥組合物，其中該第一活性成份與該第二活性成份係存在於一個單位而不在一混合物中。

「成份套組」係定義成一種其中該第一活性成份與該第二活性成份存在於一個以上單位中之組合。「成份套組」之一實例係一其中該第一活性成份與該第二活性成份分別存在之組合。該成份套組之組份可分別、相繼、同時或時間交錯投與。

藥理學

在肝微粒體中之代謝

材料及方法

潘托拉唑或實例1或2(每一種10 μM)用肝微粒體(來源：除Mini Pig自TEBU購得以外，所有皆自GenTest購得)培育，在1毫克/毫升蛋白質、100 mM Tris-HCl(pH 7.4)、1 mM NADPH₂中進行培育。90分鐘後用液態氮終止反應，然後用HPLC(10 mM KH₂PO₄，pH 7.4，乙腈梯度20-44%)檢測母體化合物。

表 1

用微粒體90分鐘培育時間後H-潘托拉唑對氘代-化合物(實例1、2)之代謝(物種依賴性)。

物種	所代謝化合物之百分比				
	H-潘托拉唑	實例1	實例2	實例1/潘托拉唑	實例2/潘托拉唑
大鼠	61	35	17	0.57	0.28
狗	20	12	10	0.60	0.50
人	28	14	15	0.50	0.54
小鼠	62	36	17	0.58	0.27
天竺鼠	78	59	54	0.75	0.69
猴子	73	47	35	0.64	0.48
迷你豬	26	19	19	0.73	0.73

代謝清除率

為評價本發明化合物之性質，確定該等化合物在重組人細胞色素P450(CYP)同工酶CYP1A2、CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4及CYP3A5中之固有清除率，並與該等未經氘代之化合物相比。

材料及方法

與37°C下將闡述於實例5、6、22、24、25及30中之化合物及其他¹H外消旋潘托拉唑鈉倍半水合物及相應的S-及R-對映異構體在緩衝液中培養0、3、6、12及15或30分鐘，該緩衝液包含1奈莫耳/毫升重組P450 (Cypex, Dundee, UK)、4毫克/毫升微粒體蛋白質、100毫莫耳/公升Tris-HCl(pH 7.4)及1毫莫耳/公升NADPH。一式三份進行培養。根據母體化合物之消失速率確定固有清除率。藉由HPLC-UV測定潘托拉唑及該等氘代類似物。基於實驗差異性之分析解析度下限係17.6微升/分鐘/奈莫耳P450。

結果

發現 CYP2C19 與 CYP3A4 有助於潘托拉唑與其氘代類似物之氧化代謝。所有其他細胞色素 P450 同工酶 (CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A5) 在分析分辨率下限以上對所研究任何化合物之代謝皆無幫助。

潘托拉唑 M2 (5-(二氟甲氧基)-2-[[[(3-甲氧基-4-硫酸根-2-吡啶基)-甲基]亞磺醯基]-1H-苯并咪唑]) 之形成動力學

經由 P450 酵素評價本發明化合物之代謝清除率後，確定在人類中所鑑別之主要代謝物 (即，M2 (5-(二氟甲氧基)-2-[[[(3-甲氧基-4-硫酸根-2-吡啶基)-甲基]亞磺醯基]-1H-苯并咪唑])) 的形成動力學。由於 M2 之產生涉及 4-甲氧基-吡啶基基團被 CYP2C19 氧化且隨後藉由一未經識別之磺基轉移酶與 3'-磷酸腺酐-5'-磷醯硫酸 (PAPS) 結合，鑒於 I 期與 II 期酵素二者在此活體外系統中皆起作用，故使用人類經冷藏肝細胞。

材料及方法

將闡述於實例 5、6、22、24、25 及 30 中之化合物及其他外消旋 [¹H] 潘托拉唑鈉倍半水合物及相應 S-與 R-對映異構體培養於 Krebs Henseleit Puffer (KHB) 中，其包含 84 微克/毫升阿米卡星 (amikacin)、1 毫莫耳/公升氯化鈣、20 毫莫耳/公升 HEPES、4.2 微莫耳/公升益甘陀酸 (hepatonic acid)、28.5 毫莫耳/公升碳酸氫鈉及濃度為 10⁶ 個細胞/毫升之人類經冷藏肝細胞 (10 個捐贈者庫，In Vitro Technologies, Baltimore, MD USA)。在該等條件下 M2 形成速率在 60 分鐘之前呈線性變化。於 37°C 下一式兩份培養 60 分鐘，在 9 個不同化合物濃

度(0、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、25.0、50.0及100微莫耳/公升)下測定M2之形成速率。使用LC-MS/MS確定M2之數量。使用自人類尿中分離出之M2作為外標準。使用米-曼氏方程(Michaelis-Menten equation)藉由非線性回歸分析獲得達到最大形成速率一半(K_M -值)及最大形成速率(V_{max})之濃度。 V_{max} 除以 K_M 獲得固有清除率(Cl_{int})。

結果

自潘托拉唑、其對映異構體及闡述於實例5、6、22、24、25及30中之化合物的M2形成好象受高於100 μM 之基質濃度的抑制。因此，用100與250 μM 基質濃度培養之數據不考慮在 K_m 與 V_{max} 之計算之內。自外消旋 [^1H]潘托拉唑及對映異構體之M2形成展示立體特異性差異(圖1A)。在4-甲氧基-吡啶基位置經氙代之外消旋、(R)及(S)-類似物(實例6、30及5)所展示之形成速率較其未經氙代配對物(圖1B)降低至少2.5倍。在4-甲氧基-吡啶基位置經氙代之外消旋(R)及(S)-類似物(實例6、30及5)之固有清除率較其未經氙代配對物降低至少4.7倍(表2)。對於在4-甲氧基-吡啶基位置經氙代之類似物而言， [^1H]潘托拉唑類似物中所觀察的M2形成速率之立體特異性差異明顯減少(圖1B)。令人驚訝的是，與未經氙代之化合物相比M2形成速率之降低似乎取決於三氙代甲氧基-基團在該分子之吡啶基部分中之位置(圖2)。在該分子之4-甲氧基-吡啶基位置上被 [^2H]原子取代之 [^1H]原子數量的增加 ([^1H]、 [$^2\text{H}_1$]實例25、 [$^2\text{H}_2$]實例24及 [$^2\text{H}_3$]實例6)使M2形成速率降低(圖3)。

表 2 :

用潘托拉唑及本發明化合物培養後獲得混合人類肝細胞中之固有清除率(Cl_{int})。

化合物	Cl_{int} [微升/分鐘/ 10^6 個細胞]	% ΣCl_{int} 外消旋潘托拉唑
外消旋潘托拉唑 Na 1.5 H ₂ O	27.9	100
實例6	5.1	18
實例22	22.0	79
實例24	13.5	48
實例25	17.7	63
		% ΣCl_{int} (R)-潘托拉唑
(R)-潘托拉唑 Na 1.5 H ₂ O	25.7	100
實例30	5.5	21
		% ΣCl_{int} (S)-潘托拉唑
(S)-潘托拉唑 Na 1.5 H ₂ O	16.1	100
實例5	3.4	21

【圖式簡單說明】

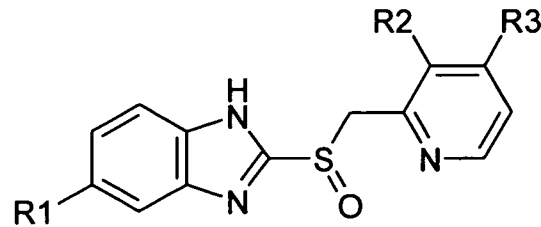
圖 1 顯示在混合經冷藏的人類肝細胞中 (A) 外消旋 [¹H] 潘托拉唑及對映異構體與 (B) [²H₃] 潘托拉唑 (實例 6) 及相應對映異構體 (實例 5 與 30) 之 M2 形成動力學。

圖 2 顯示在混合經冷藏的人類肝細胞中在 4-甲氧基-吡啶基 (實例 6) 或 3-甲氧基-吡啶基位置 (實例 22) 上經氘代之外消旋 [¹H] 潘托拉唑及 [²H₃] 類似物之 M2 形成速率動力學。

圖 3 顯示在混合經冷藏的人類肝細胞中 [²H] 同位素對外消旋潘托拉唑類似物 ([¹H] 潘托拉唑、實例 25、24 及 6) 之 M2 形成速率動力學之影響。

十、申請專利範圍：

1. 一種通式1之化合物，



(1)

102年4月22日修(更)正本

其中

R1係二氟甲氧基

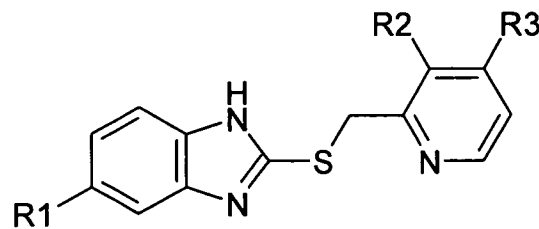
R2係甲氧基

R3係甲氧基

及鹽、溶合物及其鹽之溶合物，

其中R1、R2、R3或R1、R2與R3之任一組合中至少一個
氮原子被一氬原子替代。

2. 如請求項1之化合物，其中該溶合物或其鹽之溶合物為水
合物。
3. 一種式2之化合物，



(2)

其中

R1係二氟甲氧基

R2及R3為甲氧基

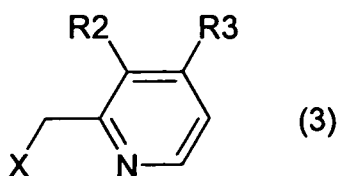
及鹽、溶合物或其鹽之溶合物，

其中R1、R2、R3或R1、R2與R3之任一組合中至少一個
氮原子被一氬原子替代。

4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中R2、R3或R2與R3中至少一個氫原子被一個氘原子替代。
5. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中R1係氘代二氟甲氧基。
6. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中R2、R3或R2與R3係三氘代甲氧基。
7. 如請求項1或2之化合物，其中R2、R3或R2與R3係二氘代甲氧基。
8. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中R1係二氟甲氧基，R2係甲氧基且R3為二氘代甲氧基。
9. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中R1為二氟甲氧基，R2為甲氧基且R3為三氘代甲氧基。
10. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中R1為二氟甲氧基且其中R2與R3皆為三氘代甲氧基。
11. 一種S(-)-5-二氟甲氧基-2-[(3-甲氧基-4-三氘代甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯并咪唑及醫藥上可接受之鹽、溶合物或其醫藥上可接受之鹽的溶合物。
12. 一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1、2或4至11中任一項之化合物、醫藥上可接受之鹽或溶合物連同一或多種醫藥上可接受之賦形劑。
13. 一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1、2或4至11中任一項之化合物、醫藥上可接受之鹽或溶合物連同一或多種醫藥上可接受之賦形劑，其中單一劑量包含2至60毫克的式1化合物。

14. 一種如請求項3至10中任一項之化合物之用途，其係用於製備如請求項1或2中所定義之式1化合物。

15. 一種式3之化合物，



其中

X係鹵素

R2及R3為甲氧基

其中R2、R3或R2與R3中至少一個氫原子被一個氘原子替代。

16. 如請求項15之化合物，其中X為碘、溴、氟或氯。

17. 如請求項15之化合物，其中X為氯。

18. 如請求項15至17中任一項之化合物，其中R2、R3或R2與R3為三氘代甲氧基。

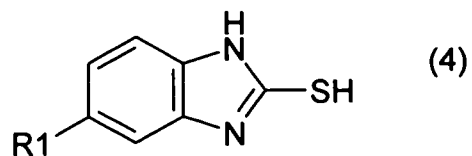
19. 如請求項15至17中任一項之化合物，其中R2、R3或R2與R3為二氘代甲氧基。

20. 一種如請求項15至19中任一項之化合物之用途，其係用於製備如請求項1至10中任一項所定義之式1或2化合物。

21. 一種用於製備如請求項1、2或4至10中任一項所定義之式1化合物之方法，其包括將如請求項3至10中任一項所定義之式2化合物予以氧化之步驟。

22. 如請求項21之方法，其中如請求項3至10中任一項所定義之式2化合物係藉由以下方法製備：將如請求項15至19中任一項所定義之式3化合物予以四級銨化且隨後使所得

式3之四級銨化化合物與式4化合物反應，

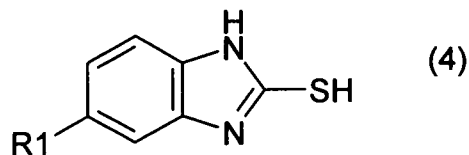


其中R1為二氟甲氧基或氘代二氟甲氧基。

23. 一種用於製備如請求項3至10中任一項所定義之式2化合物的方法，其包括以下步驟：

將如請求項15至19中任一項所定義之式3化合物予以四級銨化並

隨後使所得式3之四級銨化化合物與式4化合物反應，



其中R1為二氟甲氧基或氘代二氟甲氧基。

24. 一種如請求項1、2或4至11中任一項之化合物用於製備一醫藥之用途，該醫藥係用於治療及/或預防胃腸病。

十一、圖式：

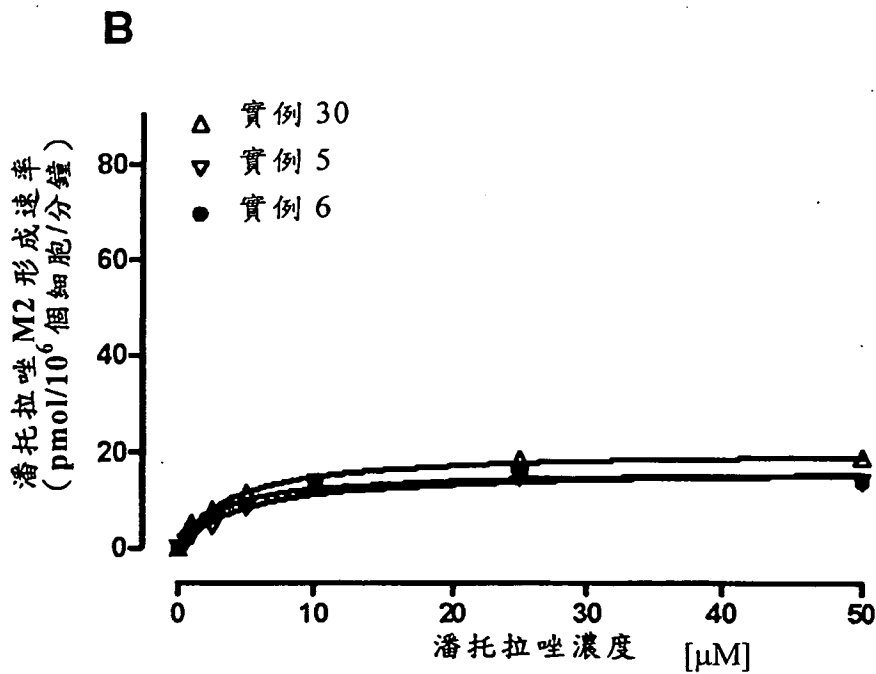
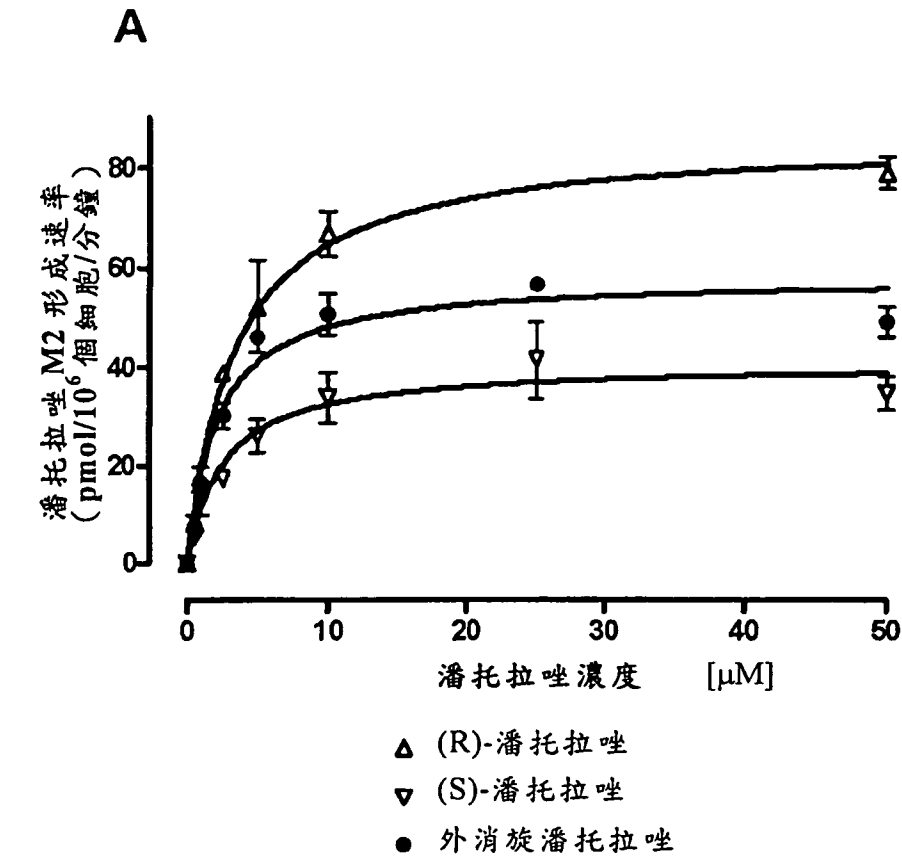
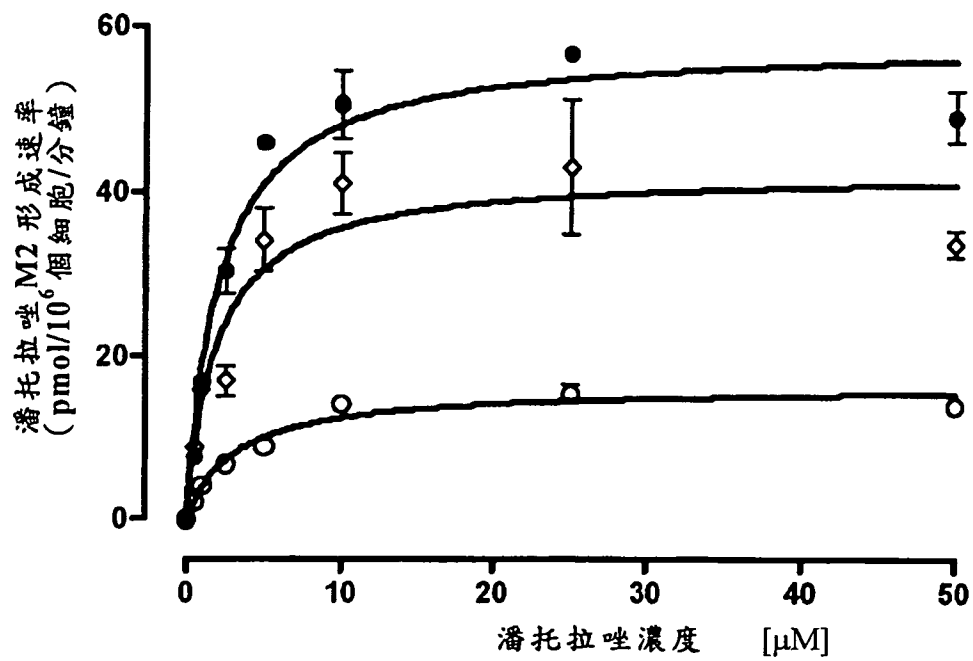


圖 1



- 外消旋潘托拉唑
- ◇ 實例 22
- 實例 6

圖 2

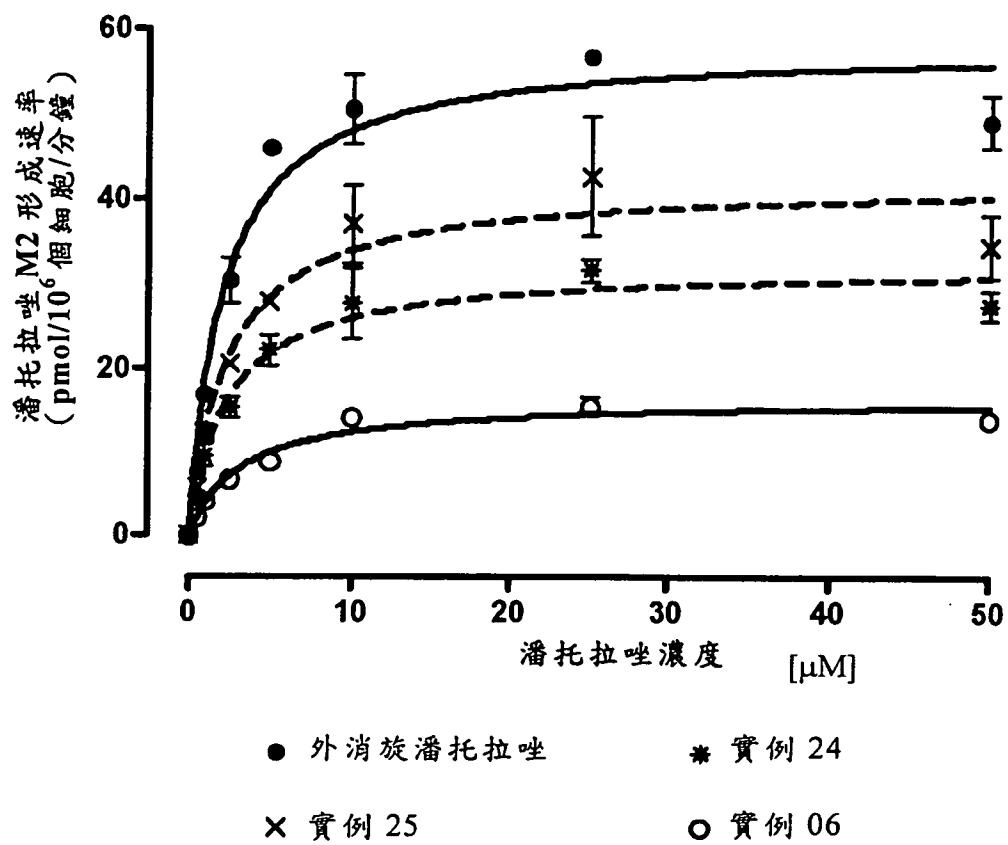


圖 3