

(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2010-507585

(P2010-507585A)

(43) 公表日 平成22年3月11日 (2010.3.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 209/14 (2006.01)	C O 7 D 209/14 C S P	4 C O 7 6
A 6 1 K 31/4045 (2006.01)	A 6 1 K 31/4045	4 C O 8 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 2 0 4
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 95 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-533572 (P2009-533572)
 (86) (22) 出願日 平成19年10月19日 (2007.10.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年6月16日 (2009.6.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/081977
 (87) 国際公開番号 W02008/049116
 (87) 国際公開日 平成20年4月24日 (2008.4.24)
 (31) 優先権主張番号 60/853,243
 (32) 優先日 平成18年10月19日 (2006.10.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

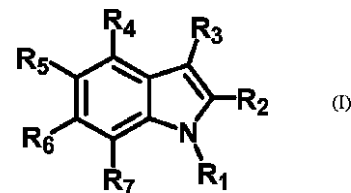
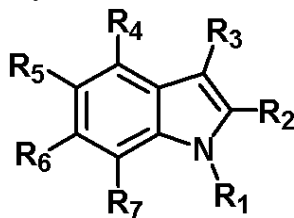
(71) 出願人 508105728
 オースペックス・ファーマシューティカル
 ズ・インコーポレイテッド
 A U S P E X P H A R M A C E U T I C
 A L S , I N C .
 アメリカ合衆国92081-8356カリ
 フォルニア州ピスタ、スウィート・シー、
 リバティー・ウェイ1261番
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100084146
 弁理士 山崎 宏
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換インドール

(57) 【要約】

本明細書において、式 I の置換インドール、その調製プロセス、その医薬組成物、およびその使用方法を開示する。



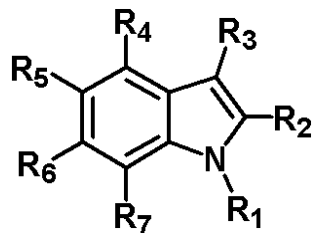
式 I

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 I を有する化合物、

【化 1】



10

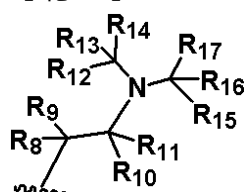
(I)

またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグであって、

式中、

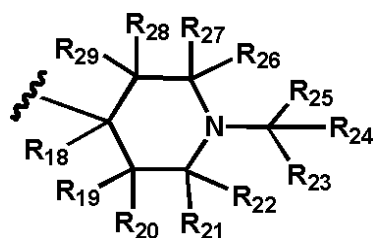
R₃ は、

【化 2】



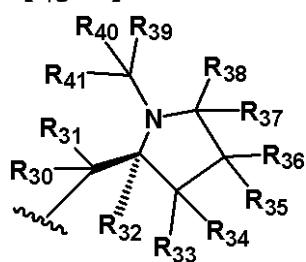
20

【化 3】



および

【化 4】

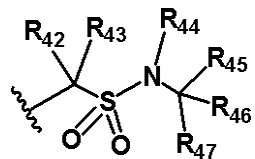


30

から構成される群から選択され、

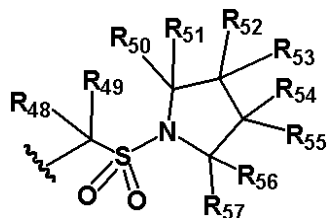
R₅ は、

【化 5】



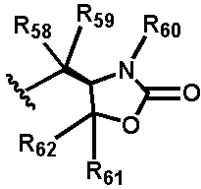
40

【化 6】



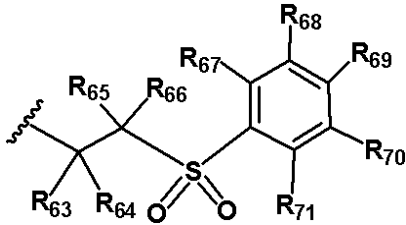
50

【化 7】



および

【化 8】



から構成される群から選択され、

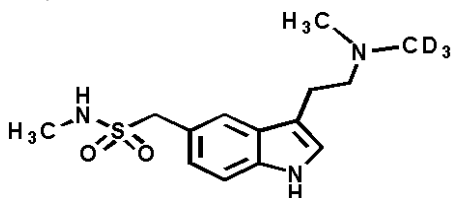
R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 、 R_{57} 、 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} 、および R_{71} は、

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 、 R_{57} 、 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} 、および R_{71} のうちの少なくとも

も 1 つが重水素であるという条件下、および

構造式 I を有する化合物が

【化 9】



でありえないという条件下で、水素および重水素から構成される群より独立して選択される、

化合物。

【請求項 2】

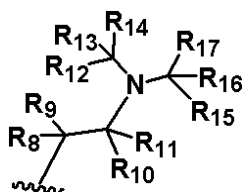
前記化合物は、実質的に単一のエナンチオマー、約 90 重量%以上の (-) - エナンチオマーと約 10 重量%以下の (+) - エナンチオマーの混合物、約 90 重量%以上の (+) - エナンチオマーと約 10 重量%以下の (-) - エナンチオマーの混合物、実質的に単一のジアステレオマー、約 90 重量%以上の単一のジアステレオマーと約 10 重量%以下の任意の他のジアステレオマーの混合物、または約 90 重量%以上の単一のジアステレオマーと約 10 重量%以下の任意の他のジアステレオマーの混合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

式中、

R₃ は

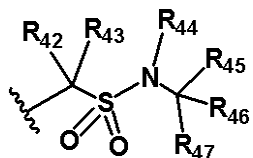
【化 1 0】



であり、

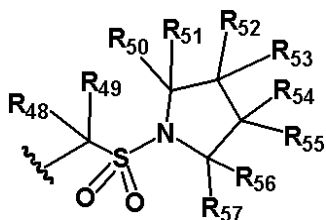
R₅ は、

【化 1 1】



および

【化 1 2】

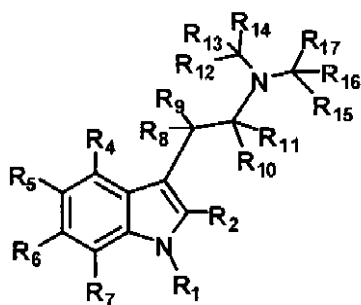


から構成される群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

構造式 I I を有する化合物、

【化 1 3】



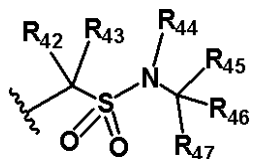
(I I)

またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグであって、

式中、

R₅ は、

【化 1 4】



および

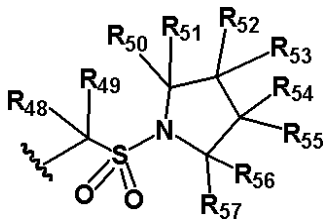
10

20

30

40

【化 1 5】



から構成される群から選択され、

R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄、R₅₅、R₅₆、およびR₅₇は独立して、水素および重水素から構成される群から選択され、

R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、およびR₁₇がそれぞれ重水素であるか、R₁₀およびR₁₁がそれぞれ水素であって、かつR₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、およびR₁₇がそれぞれ重水素であるか、またはR₁₀およびR₁₁がそれぞれ重水素であって、かつR₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、およびR₁₇がそれぞれ水素である、化合物。

【請求項 5】

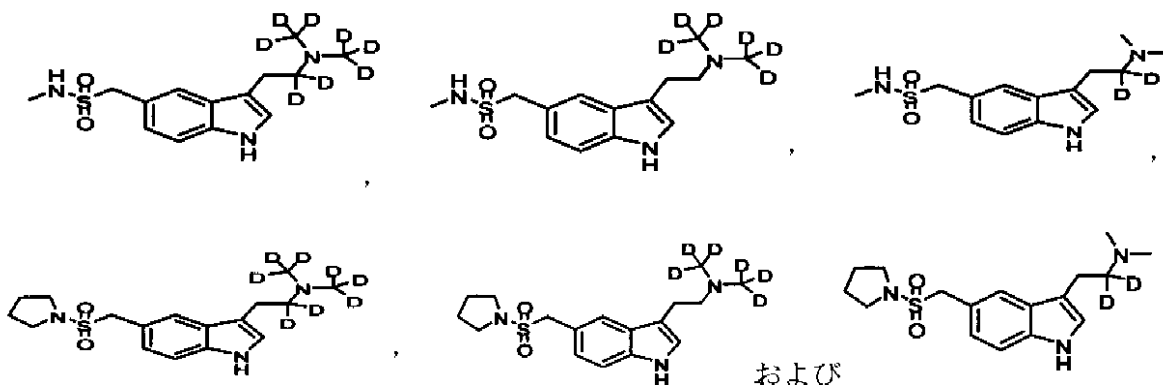
前記化合物は、実質的に単一のエナンチオマー、約90重量%以上の(−)-エナンチオマーと約10重量%以下の(+)-エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)-エナンチオマーと約10重量%以下の(−)-エナンチオマーの混合物、実質的に単一のジアステレオマー、約90重量%以上の単一のジアステレオマーと約10重量%以下の任意の他のジアステレオマーの混合物、または約90重量%以上の単一のジアステレオマーと約10重量%以下の任意の他のジアステレオマーの混合物である、請求項4に記載の化合物。

【請求項 6】

R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、およびR₁₇がそれぞれ少なくとも50%の重水素濃縮を有するか、R₁₀およびR₁₁がそれぞれ水素であって、かつR₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、およびR₁₇がそれぞれ少なくとも50%の重水素濃縮を有するか、またはR₁₀およびR₁₁がそれぞれ少なくとも50%の重水素濃縮を有し、かつR₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、およびR₁₇がそれぞれ水素である、請求項4に記載の化合物。

【請求項 7】

【化 1 6】



から構成される群から選択される化合物、

またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグ。

【請求項 8】

10

20

30

40

50

前記化合物は、実質的に単一のエナンチオマー、約 90 重量 % 以上の (-) - エナンチオマーと約 10 重量 % 以下の (+) - エナンチオマーの混合物、約 90 重量 % 以上の (+) - エナンチオマーと約 10 重量 % 以下の (-) - エナンチオマーの混合物、実質的に単一のジアステレオマー、約 90 重量 % 以上の単一のジアステレオマーと約 10 重量 % 以下の任意の他のジアステレオマーの混合物、または約 90 重量 % 以上の単一のジアステレオマーと約 10 重量 % 以下の任意の他のジアステレオマーの混合物であることを特徴とする、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

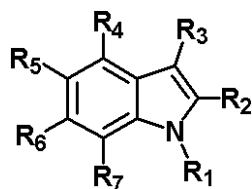
前記重水素のそれぞれは、少なくとも 50 % の重水素濃縮を有する、請求項 7 に記載の化合物。

10

【請求項 10】

構造式 III を有する化合物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグと共に、医薬上許容し得る担体を含む医薬組成物であって、

【化 17】



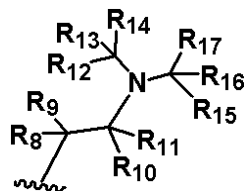
(III)

20

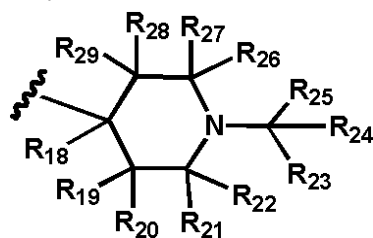
式中、

R₃ は、

【化 18】



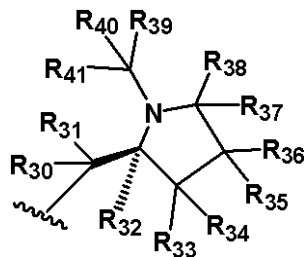
【化 19】



30

および

【化 20】

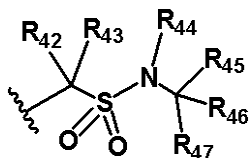


40

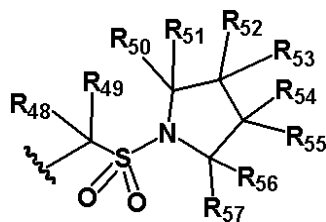
から構成される群から選択され、

R₅ は、

【化 2 1】

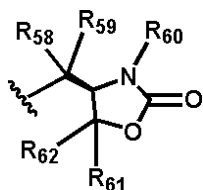


【化 2 2】



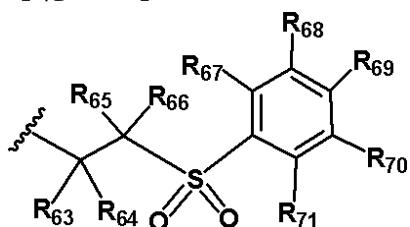
10

【化 2 3】



および

【化 2 4】



20

から構成される群から選択され、

R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄、R₅₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、R₅₉、R₆₀、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀、および R₇₁ は、

30

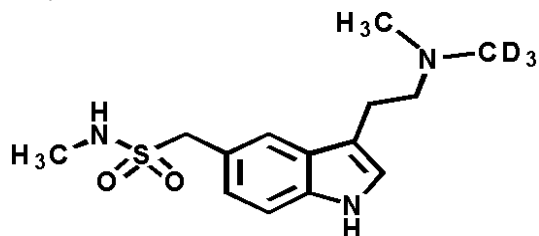
R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄、R₅₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、R₅₉、R₆₀、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀、および R₇₁ のうちの少なくとも 1 つが重水素であるという条件下で、水素および重水素から構成される群から独立して選択される、医薬組成物。

40

【請求項 11】

前記化合物は、

【化 2 5】



でありえないという条件である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記化合物は、実質的に単一のエナンチオマー、約 90 重量%以上の(-) - エナンチオマーと約 10 重量%以下の(+) - エナンチオマーの混合物、約 90 重量%以上の(+) - エナンチオマーと約 10 重量%以下の(-) - エナンチオマーの混合物、実質的に単一のジアステレオマー、約 90 重量%以上の単一のジアステレオマーと約 10 重量%以下の任意の他のジアステレオマーの混合物、または約 90 重量%以上の単一のジアステレオマーと約 10 重量%以下の任意の他のジアステレオマーの混合物である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

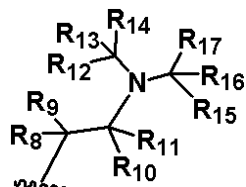
10

【請求項 13】

式中、

R₃ は

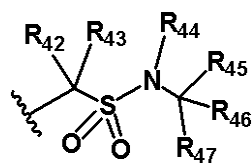
【化 2 6】



であり、

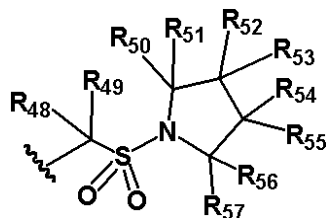
R₅ は、

【化 2 7】



および

【化 2 8】



20

30

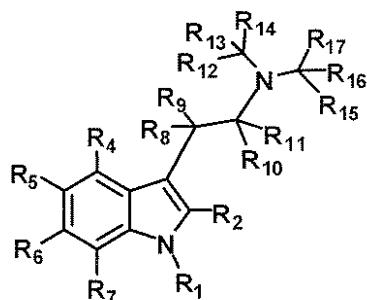
40

から構成される群から選択される、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記化合物は、構造式 II を有し、

【化 2 9】



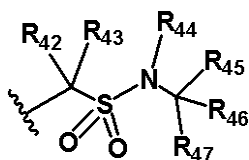
10

(I I)

またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグであって、式中、

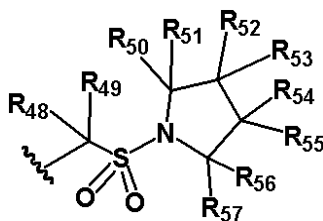
R_5 は、

【化 3 0】



および

【化 3 1】



20

から構成される群から選択され、

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 、および R_{57} は、水素および重水素から構成される群から独立して選択され、

30

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ重水素であるか、 R_{10} および R_{11} がそれぞれ水素であって、かつ R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ重水素であるか、または R_{10} および R_{11} がそれぞれ重水素であって、かつ R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ水素である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記組成物は、経口、非経口、経鼻、または静脈内投与に好適である、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記組成物は、錠剤またはカプセルで構成される、請求項 14 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 17】

請求項 4 に記載の前記化合物が、0.5 から 300 ミリグラムの用量で投与される、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記化合物は、実質的に単一のエナンチオマー、約 90 重量% 以上の (-) - エナンチオマーと約 10 重量% 以下の (+) - エナンチオマーの混合物、約 90 重量% 以上の (+) - エナンチオマーと約 10 重量% 以下の (-) - エナンチオマーの混合物、実質的に単一のジアステレオマー、約 90 重量% 以上の単一のジアステレオマーと約 10 重量% 以下の任意の他のジアステレオマーの混合物、または約 90 重量% 以上の単一のジアステレオマーと約 10 重量% 以下の任意の他のジアステレオマーの混合物である、請求項 14 に記

50

載の医薬組成物。

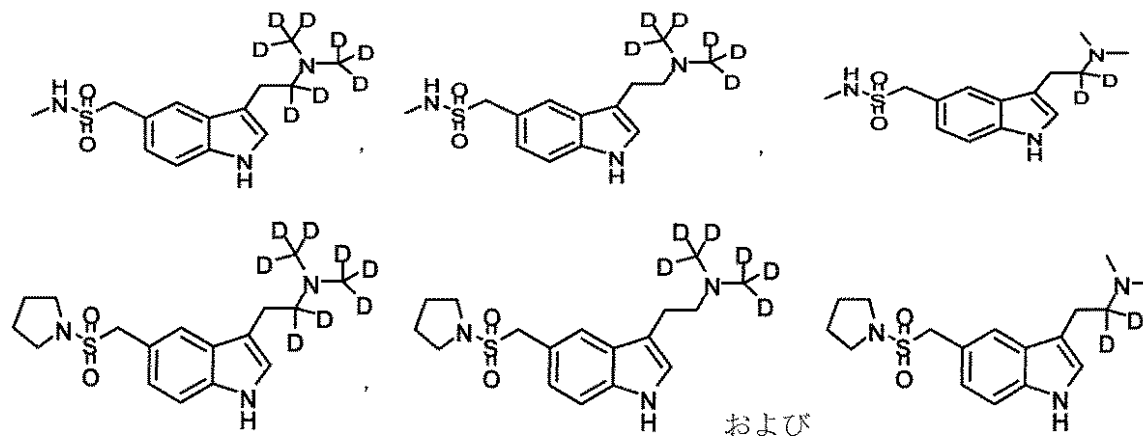
【請求項 19】

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ少なくとも50%の重水素濃縮を有するか、 R_{10} および R_{11} がそれぞれ水素であって、かつ R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ少なくとも50%の重水素濃縮を有するか、または R_{10} および R_{11} がそれぞれ少なくとも50%の重水素濃縮を有し、かつ R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ水素である、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

【化 32】

10



20

から構成される群から選択される化合物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグと共に、医薬上許容し得る担体を含む医薬組成物。

【請求項 21】

前記組成物は、経口、非経口、経鼻、または静脈内投与に好適である、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

30

前記組成物は、錠剤またはカプセルで構成される、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

請求項8に記載の前記化合物が、0.5から300ミリグラムの用量で投与される、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記化合物は、実質的に単一のエナンチオマー、約90重量%以上の(-)-エナンチオマーと約10重量%以下の(+)-エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)-エナンチオマーと約10重量%以下の(-)-エナンチオマーの混合物、実質的に単一のジアステレオマー、約90重量%以上の単一のジアステレオマーと約10重量%以下の任意の他のジアステレオマーの混合物、または約90重量%以上の単一のジアステレオマーと約10重量%以下の任意の他のジアステレオマーの混合物である、請求項20に記載の医薬組成物。

40

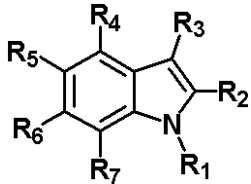
【請求項 25】

前記各重水素は、少なくとも50%の重水素濃縮を有する、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

構造式 I I I を有する化合物、

【化 3 3】



(I I I)

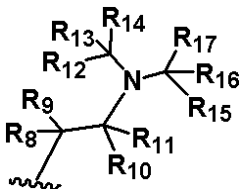
またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、頭痛、運動障害、うつ病、および不安症から構成される群から選択される疾患に罹患している前記対象を治療する方法であって、

10

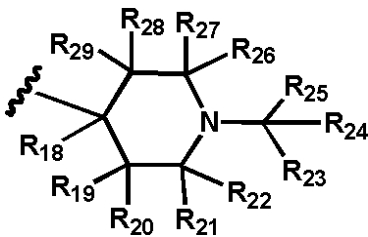
式中、

R₃ は、

【化 3 4】



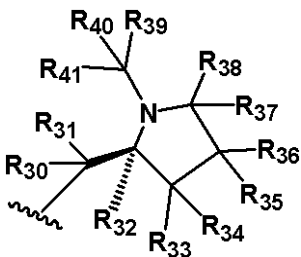
【化 3 5】



20

および

【化 3 6】

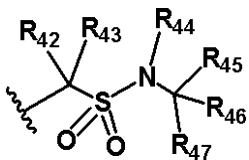


30

から構成される群から選択され、

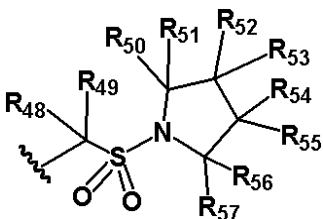
R₅ は、

【化 3 7】

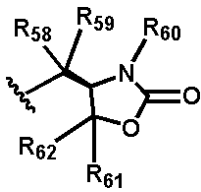


40

【化 3 8】

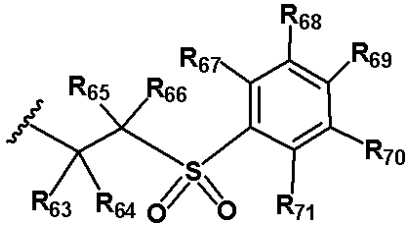


【化 3 9】



および

【化 4 0】



から構成される群から選択され、

R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄、R₅₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、R₅₉、R₆₀、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀、および R₇₁ は、

R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄、R₅₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、R₅₉、R₆₀、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀、および R₇₁ のうちの少なくとも

1 つが重水素であるという条件下で、水素および重水素から構成される群から独立して選択される、方法。

【請求項 2 7】

前記疾患は前兆のある片頭痛である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記疾患は前兆のない片頭痛である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記化合物は、以下の特性のうちの少なくとも 1 つを有する、請求項 2 6 に記載の方法

a) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、前記化合物またはその代謝産物の血漿レベルでの個人間の差異が減少する、

b) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記化合物の平均血漿レベルが増大する、

c) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記化合物の少なくとも 1 つの代謝産物の平均血漿レベルが減少する、および

d) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、前記対象の処置中に、その投与量単位当たりの臨床効果が改善される。

【請求項 3 0】

前記化合物は、以下の特性のうちの少なくとも 2 つを有する、請求項 2 9 に記載の方法

a) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、前記化合物またはその代謝産物の血漿

10

20

30

40

50

レベルでの個人間の差が減少する、

b) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記化合物の平均血漿レベルが増大する、

c) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記化合物の少なくとも1つの代謝産物の平均血漿レベルが減少する、および

d) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、前記対象の処置中に、その投与量単位当たりの臨床効果が改善される。

【請求項31】

前記化合物は、前記同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記対象における少なくとも1つの多型的に発現されたシトクロム P₄₅₀ アイソフォームによる代謝が減少する、請求項26に記載の方法。

10

【請求項32】

前記シトクロム P₄₅₀ アイソフォームが、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、およびCYP2D6から構成される群から選択される、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

前記化合物は、前記同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記対象における少なくとも1つのシトクロム P₄₅₀ またはモノアミンオキシダーゼアイソフォームの阻害が減少されることを特徴とする、請求項26に記載の方法。

【請求項34】

前記シトクロム P₄₅₀ アイソフォームまたはモノアミンオキシダーゼアイソフォームが、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、CYP51、MAO_A、およびMAO_Bから構成される群から選択される、請求項33に記載の方法。

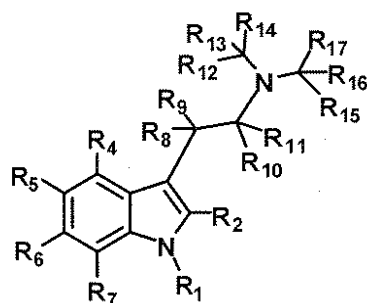
20

30

【請求項35】

構造式IIを有する化合物、

【化41】



40

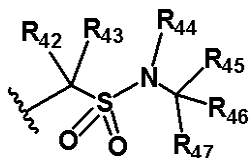
(II)

またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、頭痛、運動障害、うつ病、および不安症から構成される群から選択される疾患に罹患している前記対象を治療する方法であって、

式中、

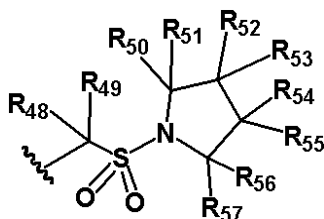
R₅は、

【化 4 2】



および

【化 4 3】



10

から構成される群から選択され、

R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄、R₅₅、R₅₆、およびR₅₇は、水素および重水素から構成される群から独立して選択され、

R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、およびR₁₇がそれぞれ重水素であるか、R₁₀およびR₁₁がそれぞれ水素であって、かつR₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、およびR₁₇がそれぞれ重水素であるか、またはR₁₀およびR₁₁がそれぞれ重水素であって、かつR₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、およびR₁₇がそれぞれ水素である、方法。

20

【請求項 3 6】

前記疾患は前兆のある片頭痛である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記疾患は前兆のない片頭痛である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記化合物は、以下の特性のうちの少なくとも 1 つを有する、請求項 3 5 に記載の方法であって；

a) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、前記化合物またはその代謝産物の血漿レベルでの個人間の差異が減少する、

30

b) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記化合物の平均血漿レベルが増大する、

c) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記化合物の少なくとも 1 つの代謝産物の平均血漿レベルが減少する、および

d) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、前記対象の処置中に、その投与量単位当たりの臨床効果が改善される。

【請求項 3 9】

前記化合物は、前記同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記対象における少なくとも 1 つの多型的に発現されたシトクロム P₄₅₀ アイソフォームによる代謝が減少する、請求項 3 5 に記載の方法。

40

【請求項 4 0】

前記シトクロム P₄₅₀ アイソフォームが、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、およびCYP2D6 から構成される群から選択される、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記化合物は、前記同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記対象における少なくとも 1 つのシトクロム P₄₅₀ またはモノアミンオキシダーゼアイソフォームの阻害が減少する、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記シトクロム P₄₅₀ またはモノアミンオキシダーゼアイソフォームが、CYP1A

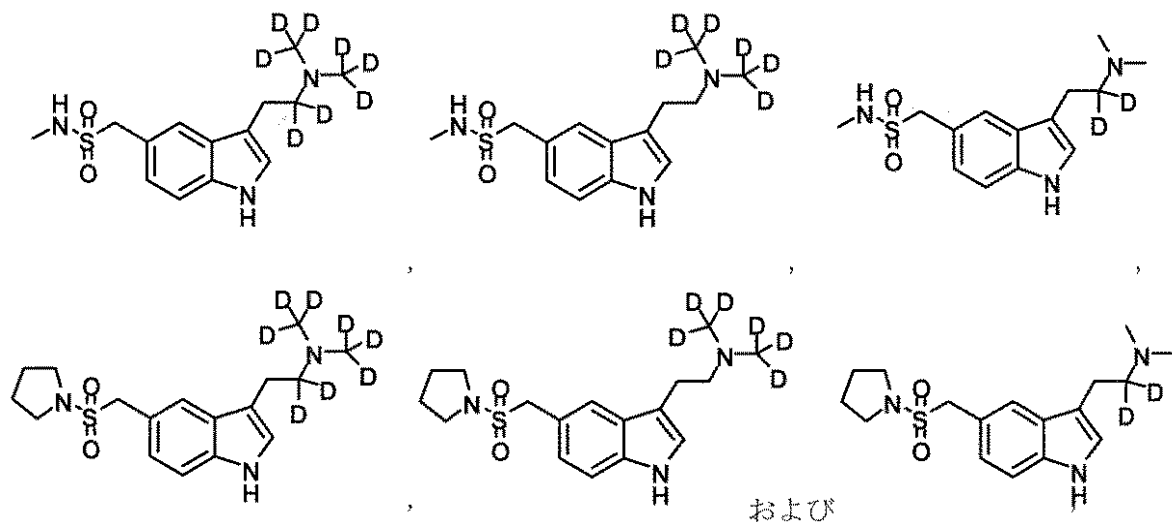
50

1、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、CYP51、MAO_A、およびMAO_Bから構成される群から選択される、請求項41に記載の方法。

10

【請求項43】

【化44】



20

から構成される群から選択される化合物、

またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグの治療有効量を前記対象に投与することを含む、頭痛、運動障害、うつ病、および不安症から構成される群から選択される疾患に罹患している対象を処置する方法。

30

【請求項44】

前記疾患は前兆のある片頭痛である、請求項43に記載の方法。

【請求項45】

前記疾患は前兆のない片頭痛である、請求項43に記載の方法。

【請求項46】

前記化合物は、以下の特性のうちの少なくとも1つを有する、請求項43に記載の方法；

a) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、前記化合物またはその代謝産物の血漿レベルでの個人間の差異が減少する、

40

b) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記化合物の平均血漿レベルが増大する、

c) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記化合物の少なくとも1つの代謝産物の平均血漿レベルが減少する、および

d) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、前記対象の処置中の、その投与量単位当たりの臨床効果が改善される。

【請求項47】

前記同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記対象における少なくとも1つの多型的に発現されたシトクロムP₄₅₀アイソフォームによる前記

50

化合物の代謝の減少にさらに影響する、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 48】

前記シトクロム P₄₅₀ アイソフォームが、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、および CYP2D6 から構成される群から選択される、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

前記化合物は、前記同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記対象における少なくとも 1 つのシトクロム P₄₅₀ またはモノアミンオキシダーゼアイソフォームの阻害が減少されることを特徴とする、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 50】

前記シトクロム P₄₅₀ またはモノアミンオキシダーゼアイソフォームが、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、CYP51、MAO_A、および MAO_B から構成される群から選択される、請求項 49 に記載の方法。

10

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2006 年 10 月 19 日提出の米国特許仮出願番号第 60/853,243 号の優先権の利益を主張し、その開示は、その全体が本明細書で記載されるかのように、ここで参考することによって組み込まれる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

本明細書において、新しい置換インドール、調製プロセス、およびその医薬組成物を開示する。さらに、頭痛、運動障害、うつ病、および不安症、および / または 5-ヒドロキシトリプタミン 1B および / または 1D レセプターを調節することによって緩和される他の疾患、疾病もしくは状態を治療、予防、または緩和するためのそれらの使用方法も開示する。

30

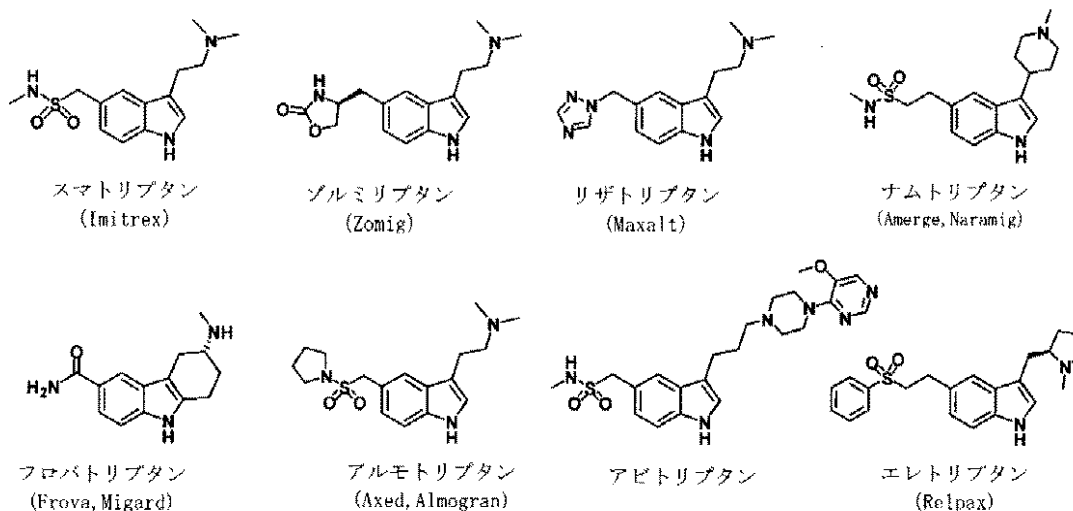
【0003】

(背景技術)

スマトリプタン[Imitrex (登録商標)、米国特許第 4,816,470 号(1989 年 3 月 28 日発行)、第 5,037,845 号(1991 年 8 月 6 日発行)、第 5,863,559 号(1999 年 1 月 26 日発行)、第 6,020,001 号(2000 年 2 月 1 日発行)、および第 6,368,627 号(2002 年 4 月 9 日発行)にて開示]は、5-ヒドロキシトリプタミン 1B (5-HT_{1B}) および 5-ヒドロキシトリプタミン 1D (5-HT_{1D}) レセプターの作動性によって、片頭痛の急性症状および原因を改善すると主張されている。このレセプターの調節は、中枢神経系、特に硬膜および脳底動脈の脈管構造において、一時的な血管収縮を引き起こす。この種の治療薬は一般に、通常、「トリプタン」と呼ばれ、ゾルトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン、フロバトリプタン、アルモトリプタン(米国特許第 5,565,447 号(1996 年 10 月 15 日発行)にて開示)、アビトリプタン(Phase III)、およびエレトリプタン、ならびに画期的新薬(first-in-class)のスマトリプタンを含む。

40

【化 1】



10

【0004】

この薬物の利益および欠陥は、広範囲に検討されている。これらの欠陥の一部は、代謝関連現象に帰着させることができる。スマトリプタンは、酸化および接合崩壊によって生体内で複数の代謝物に変換される。N, N ジメチルアミノエチル基の酸化代謝は、一次代謝物である不活性の置換インドール酢酸を導く。この酸化転換（または類似の変形）は、このクラスにおいて一般である。さらに、スマトリプタンは、内因性神経伝達物質ならびにいくつかの中樞作用性薬物の転換に関与する酵素である、モノアミンオキシダーゼ A (MAOA) によって主に代謝されるので、多剤併用は必然的に複雑化し、有害事象の可能性を有する。この現象は、多剤併用に応答して患者間の差異を増大させる。このクラスの他のメンバーは、本明細書に開示されるアプローチによって治療利益が得られるように操作することもできる方法で、MAO および P450 (CYP) によって代謝される。いくつかの特定の薬物およびそれらの生物学的酸化剤は、アルモトリプタン (MAOA、CYP3A4、CYP2D6)、エレクトリプタン (CYP3A4)、フロバトリプタン (CYP1A2)、ナラトリプタン (まだ未確認の CYP、MAOA)、リザトリプタン (MAOA)、およびゾルミトリプタン (CYP1A2、MAOA) である。

20

30

【0005】

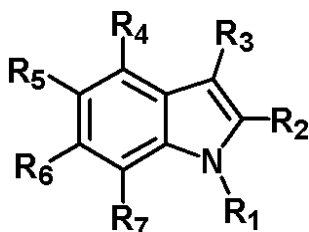
本発明の態様は、特定の合成方法、特定の医薬担体、ならびに特定の医薬製剤もしくは投与計画に限定されない。それは、当然のことながら異なり得るからである。本明細書で用いる用語は、特定の実施形態のみを記述することを目的とし、限定することを意図していないわけではない。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の特定の実施形態において、化合物は構造式 I を有するか、

【化 2】

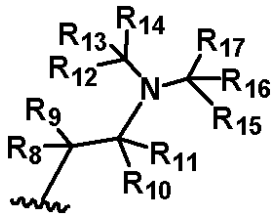


40

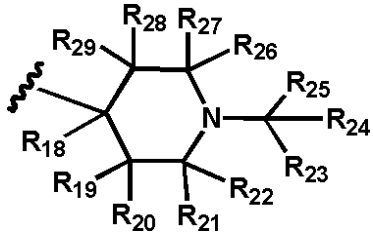
(I)

またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグであって、式中、 R_3 は、

【化 3】



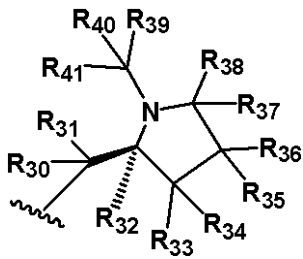
【化 4】



10

および

【化 5】

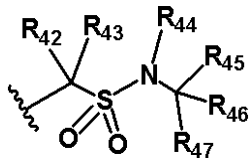


20

から構成される群から選択され、

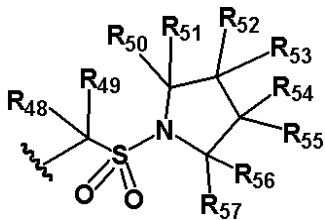
R₅ は、

【化 6】

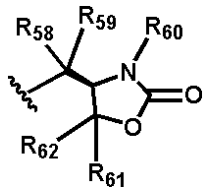


30

【化 7】



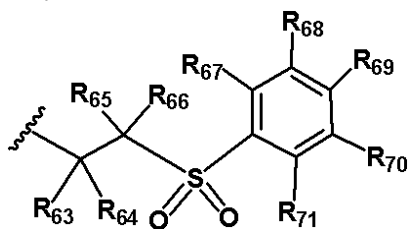
【化 8】



40

および

【化 9】



から構成される群から選択され、

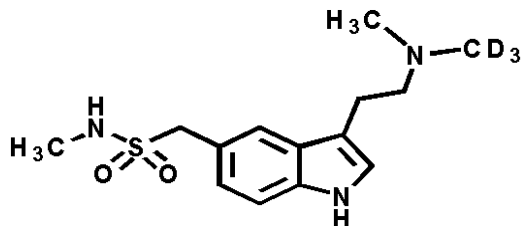
R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄
 、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄
 、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄
 、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄
 、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄
 、R₅₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、R₅₉、R₆₀、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄
 、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀、および R₇₁ は、

R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄
 、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄
 、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄
 、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄
 、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄
 、R₅₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、R₅₉、R₆₀、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄
 、R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀、および R₇₁ のうちの少なくとも

1 つが重水素であるという条件下、および

構造式 I を有する化合物が、

【化 10】



でありえないという条件下で、水素および重水素から構成される群から独立して選択される。

【0007】

本明細書に開示される所定の化合物は、有用な 5-HT_{1B} および / または 5-HT_{1D} レセプター調節活性を有し、5-HT_{1B} および / または 5-HT_{1D} レセプターが積極的役割を果たす疾患または状態の治療または予防に使用されうる。したがって、広範な態様では、ある実施形態はまた、医薬上許容し得る担体と共に、本明細書に開示される 1 つ以上の化合物を含む医薬組成物、ならびに化合物および組成物を生成および使用する方法も提供する。ある実施形態は、5-HT_{1B} および / または 5-HT_{1D} レセプターを調節する方法を提供する。他の実施形態は、5-HT_{1B} および / または 5-HT_{1D} レセプターによってもたらされた疾病を治療するための方法を、そのような治療を必要とする患者に提供し、その方法は、本発明に従う化合物または組成物の治療有効量を該患者に投与することを含む。さらに提供されるのは、5-HT_{1B} および / または 5-HT_{1D} レセプターの調節によって緩和される疾患または状態を治療するための医薬品の製造に使用するための、本明細書に開示される所定の化合物の利用である。

【0008】

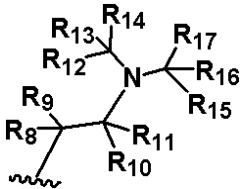
さらなる実施形態では、構造式 I を有する化合物は、実質的に単一のエナンチオマー、

約 90 重量 % 以上の (-) - エナンチオマーと約 10 重量 % 以下の (+) - エナンチオマーの混合物、約 90 重量 % 以上の (+) - エナンチオマーと約 10 重量 % 以下の (-) - エナンチオマーの混合物、実質的に単一のジアステレオマー、約 90 重量 % 以上の単一のジアステレオマーと約 10 重量 % 以下の任意の他のジアステレオマーの混合物、または約 90 重量 % 以上の単一のジアステレオマーと約 10 重量 % 以下の任意の他のジアステレオマーの混合物である。

【 0 0 0 9 】

またさらなる実施形態では、 R_3 は

【 化 1 1 】

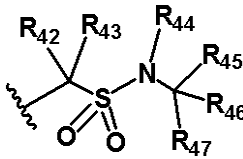


10

であり、

R_5 は、

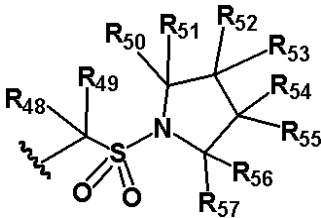
【 化 1 2 】



20

および

【 化 1 3 】



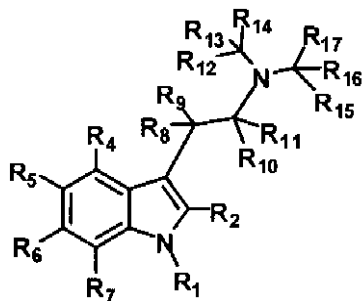
から構成される群から選択される。

30

【 0 0 1 0 】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、構造式 I I を有するか、

【 化 1 4 】



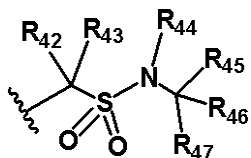
40

(I I)

またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグであって、式中、

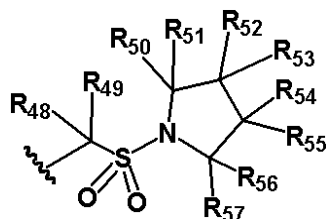
R_5 は、

【化 1 5】



および

【化 1 6】



10

から構成される群から選択され、

R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 、および R_{57} は、水素および重水素から構成される群から独立して選択され、

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ重水素であるか、 R_{10} および R_{11} がそれぞれ水素であって、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ重水素であるか、または R_{10} および R_{11} がそれぞれ重水素であって、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ水素である。

20

【0011】

さらなる実施形態では、構造式 I I を有する化合物は、実質的に単一のエナンチオマー、約 90 重量% 以上の (-) - エナンチオマーと約 10 重量% 以下の (+) - エナンチオマーの混合物、約 90 重量% 以上の (+) - エナンチオマーと約 10 重量% 以下の (-) - エナンチオマーの混合物、実質的に単一のジアステレオマー、約 90 重量% 以上の単一のジアステレオマーと約 10 重量% 以下の任意の他のジアステレオマーの混合物、または約 90 重量% 以上の単一のジアステレオマーと約 10 重量% 以下の任意の他のジアステレオマーの混合物である。

30

【0012】

さらなる実施形態では、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ少なくとも 50 % の重水素濃縮を有するか、 R_{10} および R_{11} がそれぞれ水素であって、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ少なくとも 50 % の重水素濃縮を有するか、または R_{10} および R_{11} がそれぞれ少なくとも 50 % の重水素濃縮を有し、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ水素である。

【0013】

またさらなる実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 、および R_{57} は水素である。

40

【0014】

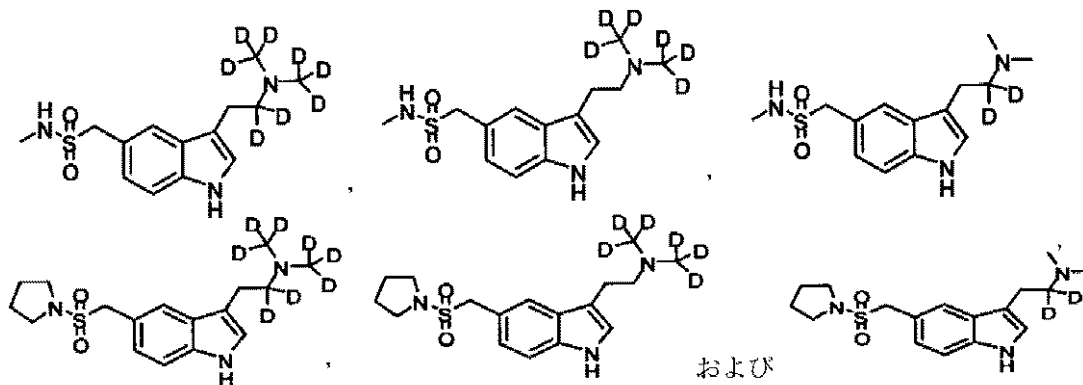
またさらなる実施形態では、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ少なくとも 50 % の重水素濃縮を有するか、 R_{10} および R_{11} がそれぞれ水素であって、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ少なくとも 50 % の重水素濃縮を有するか、または R_{10} および R_{11} がそれぞれ少なくとも 50 % の重水素濃縮を有し、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} がそれぞれ水素である。

【0015】

本発明の特定の実施形態において、化合物は、

50

【化 17】



10

から構成される群から選択される構造式を有するか、

またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグである。

【0016】

さらなる実施形態では、本発明の化合物は、実質的に単一のエナンチオマー、約90重量%以上の(-)-エナンチオマーと約10重量%以下の(+)-エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)-エナンチオマーと約10重量%以下の(-)-エナンチオマーの混合物、実質的に単一のジアステレオマー、約90重量%以上の単一のジアステレオマーと約10重量%以下の任意の他のジアステレオマーの混合物、または約90重量%以上の単一のジアステレオマーと約10重量%以下の任意の他のジアステレオマーの混合物である。

20

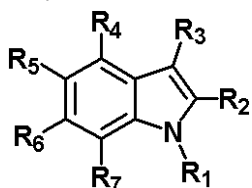
【0017】

さらなる実施形態では、該重水素のそれぞれは、少なくとも50%の重水素濃縮を有する。

【0018】

本発明の特定の実施形態において、化合物は構造式IIIを有するか、

【化 18】



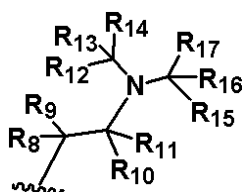
30

(III)

またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグであって、式中、

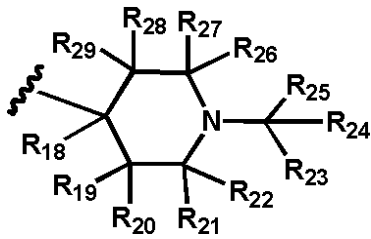
R₃は、

【化 19】



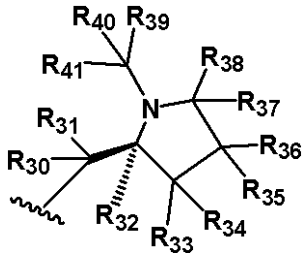
40

【化 2 0】



および

【化 2 1】

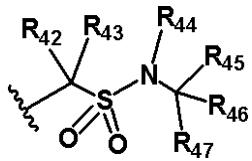


10

から構成される群から選択され、

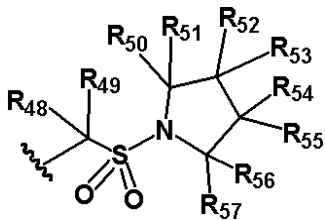
R₅ は、

【化 2 2】



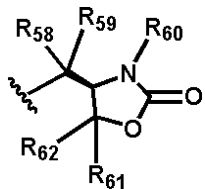
20

【化 2 3】



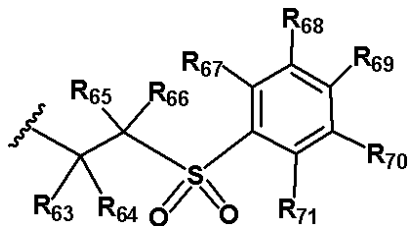
30

【化 2 4】



および

【化 2 5】



40

から構成される群から選択され、

R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄
 、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄
 、R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄
 、R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄
 、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄

50

、R₅₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、R₅₉、R₆₀、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄、
 R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀、およびR₇₁は、
 R₁、R₂、R₄、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、
 R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、
 R₂₅、R₂₆、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀、R₃₁、R₃₂、R₃₃、R₃₄、
 R₃₅、R₃₆、R₃₇、R₃₈、R₃₉、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、
 R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉、R₅₀、R₅₁、R₅₂、R₅₃、R₅₄、
 R₅₅、R₅₆、R₅₇、R₅₈、R₅₉、R₆₀、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄、
 R₆₅、R₆₆、R₆₇、R₆₈、R₆₉、R₇₀、およびR₇₁のうちの少なくとも
 1つが重水素であるという条件下で、水素および重水素から構成される群から独立して選
 択される。

10

【0019】

本発明の特定の実施形態において、医薬組成物は、医薬上許容し得る担体と共に、本明細書に開示される1つ以上の化合物で構成される。

【0020】

さらなる実施形態では、医薬組成物は、経口、非経口、経鼻、または静脈内注射投与に好適である。

【0021】

またさらなる実施形態では、医薬組成物は、錠剤またはカプセルで構成される。

【0022】

またさらなる実施形態では、本明細書に開示される化合物は、0.5から300ミリグラムの用量で投与される。

20

【0023】

本発明の特定の実施形態において、頭痛、運動障害、うつ病、および不安症から構成される群から選択される疾患に罹患している対象を治療する方法は、本明細書に開示される化合物の治療有効量を該対象に投与することを含む。

【0024】

さらなる実施形態では、該疾病は前兆のある片頭痛である。

【0025】

またさらなる実施形態では、該疾病は前兆のない片頭痛である。

30

【0026】

またさらなる実施形態では、該化合物は、以下の特性のうちの少なくとも1つを有する；

a) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、該化合物またはその代謝産物の血漿レベルでの個人間の差異が減少する、

b) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの該化合物の平均血漿レベルが増大する、

c) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの該化合物の少なくとも1つの代謝産物の平均血漿レベルが減少する、

d) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、該対象の治療の間での、その投与量単位当たりの臨床効果が改善される。

40

【0027】

またさらなる実施形態では、該化合物は、以下の特性のうちの少なくとも2つを有する；

a) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、該化合物またはその代謝産物の血漿レベルでの個人間の差異が減少する、

b) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの該化合物の平均血漿レベルが増大する、

c) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの該化合物の少なくとも1つの代謝産物の平均血漿レベルが減少する、

50

d) 同位体濃縮されていない化合物と比較して、該対象の治療の間での、その投与量単位当たりの臨床効果が改善される。

【0028】

またさらなる実施形態では、該化合物は、同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの該対象における少なくとも1つの多型的に発現されたシトクロム P₄₅₀ アイソフォームによる代謝が減少する。

【0029】

またさらなる実施形態では、該シトクロム P₄₅₀ アイソフォームは、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、およびCYP2D6から構成される群から選択される。

【0030】

またさらなる実施形態では、該化合物は、同位体濃縮されていない化合物と比較して、その投与量単位当たりの前記対象における少なくとも1つのシトクロム P₄₅₀ またはモノアミンオキシダーゼアイソフォームの阻害が減少されることを特徴とする。

【0031】

またさらなる実施形態では、該シトクロム P₄₅₀ またはモノアミンオキシダーゼアイソフォームが、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、CYP51、MAO_A、およびMAO_Bから構成される群から選択される。

【0032】

参照による組み込み

以下を含む本明細書で引用されたすべての発行物および参考文献、

米国特許出願番号 11 / 019, 146 K0005 201 US

米国特許出願番号 11 / 019, 146 K0005 201 US

【0033】

背景技術の項は、それら全体を参照することにより本明細書に明示的に組み込まれる。しかしながら、組み込まれた発行物または参考文献の両方で見られるいかなる類似または同一の語句、および本文書で明確に記載または定義される語句に関して、本文書で明確に記載されるそれら語句の定義または意味が、あらゆる点で優先するものとする。

【発明を実施するための形態】

【0034】

本明細書で列記した開示の理解を促進するために、多数の語句を以下に定義する。一般に、本明細書で使用するところの用語、および本明細書で記述する有機化学、医学的学および薬理学における研究室手順は、当業者によく知られており、一般に利用されている。他に定義しない限り、本明細書で使用するところのすべての技術的および科学的語句は一般に、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じの意味を有する。本明細書で使用するところの語句に対して多数の定義が存在する場合、他に言及しない限り、本項目における定義が優先される。

【0035】

本明細書で使用するところの、単数型「a」、「an」および「the」は、他に特に言及しない限り、複数品を意味し得る。

【0036】

語句「対象 (subject)」は、これらに限定されないが、霊長類 (たとえば、ヒト、サル、チンパンジー、ゴリラ等)、齧歯類 (たとえば、ラット、マウス、アレチネズ

10

20

30

40

50

ミ、ハムスター、フェレット等)、ウサギ科、ブタ科(たとえば、ブタ、ミニブタ)、ウマ科、イヌ科、ネコ科等を含む動物を意味する。語句「対象」および「患者(patient)」は、たとえば、参考文献にて本明細書で相互的に、ヒト対象のような、哺乳動物対象に対して使用される。

【0037】

語句「治療する(treat)」、「治療すること(treating)」および「治療(treatment)」は、疾患、疾病または状態、または疾患、疾病または状態に関連した1つまたはそれ以上の症状を軽減すること、または無効にすること、または疾患、疾病または状態それ自体の原因を軽減すること、または除去すること、を含んで意図される。

10

【0038】

語句「予防する(prevent)」、「予防すること(preventing)」および「予防(prevention)」は、疾患、疾病または状態の開始、および/またはその付帯症状を遅延させる、または排除する、対象が疾患を獲得することを防ぐ、または疾患、疾病または状態を獲得する対象のリスクを減少させる方法を意味する。

【0039】

語句「治療有効量(therapeutically effective amount)」は、投与したときに、治療している疾患、疾病または状態の1つまたはそれ以上の症状の発達を予防するため、またはある程度まで軽減するために十分な化合物の量を意味する。語句「治療有効量」はまた、研究者、獣医、医者または臨床家によって求められる、細胞、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘引するために必要な化合物の量を意味する。

20

【0040】

語句「医薬上許容し得る担体(pharmaceutically acceptable carrier)」、「医薬上許容し得る賦形剤(pharmaceutically acceptable excipient)」、または「生理学的に許容される担体(physiologically acceptable carrier)」または「生理学的に許容される賦形剤(physiologically acceptable excipient)」は、液体または固体充填剤、希釈液、賦形剤、溶媒またはカプセル化物質のような、医薬上許容し得る物質、組成物または賦形剤を意味する。各成分は、医薬製剤の他の成分と適合可能であるという意味で、「医薬上許容され」なければならない。過剰な毒性、炎症、アレルギー性応答、免疫原性、または他の問題または合併症なしに、適切な利益/リスク比をもって、ヒトおよび動物の組織または器官に関連しての利用のために利益でなければならない。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005、およびHandbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007、Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004を参照。

30

40

【0041】

語句「医薬上許容し得る塩(pharmaceutically acceptable salts)」は、塩化水素塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、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

50

、アンモニウム塩、ピペラジン塩、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、桂皮塩、メチルアミノ塩、メタンスルホン酸塩、ピクリン酸塩、酒石酸塩、トリエチルアミノ塩、ジメチルアミノ塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩等を含む。追加の医薬上許容し得る塩は、当業者に知られている。

【 0 0 4 2 】

語句「医薬上許容し得る」は、生物学的または他の意味で有害ではない化合物、添加物または組成物を意味する。たとえば、添加物または組成物は、本発明の化合物とともに対象に投与することができ、いかなる望ましくない生物学的効果をも引き起こさないか、またはそれが含まれる医薬組成物の他の成分のいずれかと望ましくない方法で相互作用しない。

10

【 0 0 4 3 】

語句「重水素濃縮（deuterium enrichment）」は、水素に代わって、分子内の所定部分での重水素の取り込みの割合を意味する。たとえば、所定位置での 1 % の重水素濃度は、所定の試料中の分子の 1 % が、特定の位置で重水素を含むことを意味する。天然に存在する重水素の分布は、約 0 . 0 1 5 6 % であるので、非濃縮開始物質を用いて合成した化合物中の、任意の位置での重水素濃縮は、約 0 . 0 1 5 6 % である。重水素濃縮は、質量分析および核磁気共鳴スペクトルを含む、当業者に公知の従来の解析方法を用いて測定可能である。

20

【 0 0 4 4 】

語句「重水素である（is / are deuterium）」は、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{27} 、 R_{28} 、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 、 R_{36} 、 R_{37} 、 R_{38} 、 R_{39} 、 R_{40} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 、 R_{57} 、 R_{58} 、 R_{59} 、 R_{60} 、 R_{61} 、 R_{62} 、 R_{63} 、 R_{64} 、 R_{65} 、 R_{66} 、 R_{67} 、 R_{68} 、 R_{69} 、 R_{70} 、および R_{71} のような分子内の所定の位置を記述するために使用される場合、特定の位置が、天然に存在する重水素の分布を超える重水素で濃縮されることを意味する。一実施形態では、重水素濃縮は特定の位置で、約 1 % 以上、別の実施形態では、重水素濃縮は約 5 % 以上、別の実施形態では、重水素濃縮は約 10 % 以上、別の実施形態では、重水素濃縮は約 20 % 以上、別の実施形態では、重水素濃縮は約 50 % 以上、別の実施形態では、重水素濃縮は約 70 % 以上、別の実施形態では、重水素濃縮は約 80 % 以上、別の実施形態では、重水素濃縮は約 90 % 以上、または別の実施形態では、重水素濃縮は約 95 % 以上の重水素である。

30

【 0 0 4 5 】

語句「同位体濃縮（isotopic enrichment）」は、より元素の一般的な同位体のかわりに、分子中の所与の位置における、該元素のより一般的ではない同位体の取り込みの割合（%）を意味する。

40

【 0 0 4 6 】

語句「同位体濃縮されていない（non - isotopically enriched）」は、種々の同位体の割合（%）が、天然に存在する割合と実質的に同一である分子を意味する。

【 0 0 4 7 】

語句「実質的に純粋（substantially pure）」および「実質的に均質（substantially homogeneous）」は、限定はしないが、薄膜クロマトグラフィー（TLC）、ゲル電気泳動、高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）、赤外線分光法（IR）、ガスクロマトグラフィー（GC）、紫外分光法（UV）、核磁気共鳴（NMR）、および質量分析（MS）を含む、当業者によって使用される標準の解析方法によって決定されるように、簡単に検出可能な不純物を含まないと明らかな

50

ほど実質的に均質であるか、またはさらなる精製が、物質の、生理学のおよび化学的特性、または酵素のおよび生物学的活性のような、生物学的および薬理学的特性を検出可能に変化させないほど実質的に純粋であることを意味する。特定の実施形態において、「実質的に純粋である」または「実質的に均質である」は、標準の解析方法によって決定されるように、少なくとも約 50 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 98 %、少なくとも約 99 %、または少なくとも 99.5 % が、そのラセミ混合物または単一立体異性体を含む、単一の化合物である、分子の集団を意味する。

【0048】

語句「光学的に純粋な化合物 (optically pure compound)」または「光学的に純粋な異性体 (optically pure isomer)」は、該化合物の構成にかかわらず、キラル化合物の単一立体異性体を意味する。

10

【0049】

語句「約 (about)」または「およそ (approximately)」は、特定の値に関して許容可能な誤差を意味する (その誤差は、部分的に、その値が、どのように測定、または決定されるかに依存する)。特定の実施形態で、「約」は、1 またはそれ以上の標準偏差をいみし得る。

【0050】

語句「活性成分 (active ingredient)」および「活性物質 (active substance)」は、疾患または疾病の 1 つまたはそれ以上の症状を治療するため、予防するため、または軽減するために、対象に、単独で、または 1 つ以上の医薬上許容し得る賦形剤または担体との組合せで、投与される化合物を意味する。

20

【0051】

語句「医薬組成物 (pharmaceutical composition)」は、希釈液または担体のような、他の化学的化合物と、本明細書に開示された化合物の混合物を意味する。医薬組成物は、有機体への化合物の投与を促進する。化合物を投与する多数の技術が、本技術分野で存在し、限定はしないが、経口、注射、エアゾル、非経口および局所投与が含まれる。医薬組成物はまた、化合物を、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、サリチル酸などのような、無機または有機酸と反応させることによって得ることが可能である。

30

【0052】

語句「担体 (carrier)」は、細胞または組織への化合物の組み込みを促進する化学的化合物を定義する。たとえば、有機体の細胞または組織内への多くの有機化合物の取り込みを促進するので、ジメチルスルホキシド (DMSO) は一般的に利用される担体である。

【0053】

語句「希釈剤 (diluent)」は、典型的に水性または一部水性であって、関心対象の化合物を溶解し、かつ化合物の生物学的活性型を安定化させ得る溶液を定義する。緩衝溶液に溶解した塩は、当技術分野で希釈剤として利用される。一般的に利用される緩衝溶液の 1 つは、ヒト血液の塩分状態を模倣するので、リン酸緩衝生理食塩水である。緩衝塩は、溶液の pH を低濃度で制御しうるので、緩衝希釈剤は、化合物の生物学的活性を改変することはめったにない。

40

【0054】

語句「薬物 (drug)」、「治療薬剤 (therapeutic agent)」および「化学療法薬剤 (chemotherapeutic agent)」は、疾患または疾病の 1 つまたはそれ以上の症状を治療するため、予防するため、または軽減するために、対象に投与される、化合物またはその医薬組成物を意味する。

【0055】

本明細書で用いるところの語句「疾患 (disease)」は、語句「疾病 (disorder)」および「状態 (condition)」(医学的状态でのような) 一般的に

50

同義語であることが意図され、また相互互換的に使用される（そのすべてが体または正常な機能を損なう、その部分の1つの異常な状態を反映し、特徴的な兆候および症状が典型的に現れる、という意味において）。

【0056】

語句「放出制御賦形剤 (release controlling excipient)」は、その第一の機能が、従来の速効放出用量形態と比較して、用量形態からの活性物質の放出の期間、または位置を改変することである、賦形剤を意味する。

【0057】

語句「非放出制御賦形剤 (nonrelease controlling excipient)」は、その第一の機能が、従来の速効放出用量形態と比較して、用量形態からの活性物質の放出の期間、または位置を改変することを含まない、賦形剤を意味する。

10

【0058】

語句「5 - ヒドロキシトリプタミン 1B および / または 1D レセプター」または「5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} レセプター」は、より大きな 5 - ヒドロキシトリプタミン (5 - HT) レセプターファミリーの 2 つのサブタイプを意味する。5 - HT レセプターは、動物において、神経細胞および他の細胞型の細胞膜上に見出される。5 - HT レセプターは、そこでの内因性リガンドであるセロトニン、および広範な薬剤および幻覚薬の効果を仲介する。5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} レセプターは、細胞内二次メッセンジャーカスケードを活性化し、Gタンパク質共役型の 7 つの膜貫通（またはヘプタヘリカル）レセプターである。5 - HT_{1B} および 5 - HT_{1D} レセプターは、アミノ酸レベルにて広く異なるが、それらはいずれも類似の効力を持つ種々のリガンドと結合する。両方のレセプターサブタイプは、血管収縮に関与する。

20

【0059】

本発明の化合物と併せて用いる場合、活性を「誘引する (elicit)」、「誘引すること (eliciting)」、「調節因子 (modulator)」、「調節すること (modulate)」、「調節すること (modulating)」、「調整因子 (regulator)」、「調整すること (regulate)」、「または「調整すること (regulating)」という語句は、たとえば、5 - HT_{1B} レセプターまたは 5 - HT_{1D} レセプターのような特定の酵素またはレセプターの作動薬、部分的作動薬、逆作動薬、阻害薬、または拮抗薬として作用しうる化合物を意味する。

30

【0060】

語句「ルイス酸 (Lewis acid)」は、非共有対の電子を許容しうる、それ自体としては当業者に自明であろう分子を意味する。「ルイス酸」の定義は、それに限定されないが、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複合体、三フッ化ホウ素 tert - ブチル - メチルエーテル複合体、三フッ化ホウ素ジブチルエーテル複合体、三フッ化ホウ素二水和物、三フッ化ホウ素ジ酢酸複合体、三フッ化ホウ素硫化ジメチル複合体、三塩化ホウ素、三塩化ホウ素硫化ジメチル複合体、三臭化ホウ素、三臭化ホウ素硫化ジメチル複合体、三ヨウ化ホウ素、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、三塩化アルミニウム、三塩化アルミニウムテトラヒドロフラン複合体、三臭化アルミニウム、四塩化チタニウム、四臭化チタニウム、ヨウ化チタニウム、テトラエトキシドチタニウム、テトライソプロポキシドチタニウム、トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (III)、トリフルオロメタンスルホン酸イットリウム (III)、トリフルオロメタンスルホン酸イッテルビウム (III)、トリフルオロメタンスルホン酸ランサナム (III)、塩化亜鉛 (II)、臭化亜鉛 (II)、ヨウ化亜鉛 (II)、トリフルオロメタンスルホン酸亜鉛 (II)、硫酸亜鉛 (II)、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 (II)、テトラフルオロホウ酸銅 (II) 等を含む。特定のルイス酸は、以下、およびそこで引用されるすべての参考文献で説明される、電子アクセプター原子に結合した光学的に純粋なリガンドを有しうる。Corey, E. J. Angewandte Chemie, International Edition (20

40

50

02), 41(10), 1650-1667、Aspinall, H. C. Chemical Reviews (Washington, DC, United States) (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, International Edition (2001), 40(1), 92-138、Blaser, H. U. Applied Catalysis, A: General (2001), 221(1-2), 119-143、Yet, L. Angewandte Chemie, International Edition (2001), 40(5), 875-877、Jorgensen, K. A. Angewandte Chemie, International Edition (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。そのようなルイス酸は、アキラル開始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って使用され得る。

10

20

30

40

50

【0061】

語句「アシル化剤 (acylating agent)」は、アルキルカルボニル、置換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移動せしめる分子を意味する。「アシル化剤」の定義は、それに限定されないが、酢酸エチル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、酪酸ビニル、酢酸イソプロペニル、1-酢酸エトキシビニル、酪酸トリクロロエチル、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-チオオクタン酸エチル、モノオキシム酢酸ピアセチル、無水酢酸、塩化アセチル、無水コハク酸、ジケテン、炭酸ジアリル、カルボン酸 *but-3-enyl ester* シアノメチルエステル、アミノ酸等を含む。

【0062】

語句「求核物質 (nucleophile)」または「求核試薬 (nucleophilic reagent)」は、非共有対の電子を有し、それ自体としては当業者に自明であろう負荷電分子または中性分子を意味する。「求核物質」の定義は、それに限定されないが、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、水素化物、アルキルアニオン、アリールアニオン等を含む。

【0063】

語句「求電子物質 (electrophile)」または「求電子試薬 (electrophilic reagent)」は、電子が豊富な反応物質に対するオープン原子価または誘引を有し、それ自体としては当業者に自明であろう正荷電分子または中性分子を意味する。「求電子物質」の定義は、それに限定されないが、ヒドロニウム、アシリウ

ム、たとえば三フッ化ホウ素等のルイス酸、たとえば Br_2 等ハロゲン、たとえば *tert*-ブチルカチオン等のカルボカチオン、ジアゾメタン、トリメチルシリルジアゾメタン、たとえばヨウ化メチル、ヨウ化三重水素メチル (CD_3I)、臭化ベンジル等のハロゲン化アルキル、たとえばメチルトリフラート等のアルキルトリフラート、たと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、ジメチルスルホン酸、ヘキサ重水素ジメチルスルホン酸 ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}_4$) 等のアルキルスルホン酸、たとえば塩化アセチル、臭化ベンゾイル等のハロゲン化アシル、たとえば無水酢酸、無水コハク酸、無水マレイン酸等の無水酸、たとえばイソシアン酸メチル、フェニルイソシアン酸等のイソシアン酸、たとえばクロロホルム酸メチル、クロロホルム酸エチル、クロロホルム酸ベンジル等のクロロホルム酸、たとえば塩化メタンスルホニル、*p*-塩化トルエンスルホニル等のハロゲン化スルホニル、たと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等のハロゲン化シリル、たとえばクロロリン酸ジメチル等のハロゲン化ホスホリル、たとえばアクロレイン、メチルビニルケトン、桂皮アルデヒド等の - - 不飽和カルボニル化合物を含む。

【0064】

語句「酸化剤 (oxidant)」は、開始物質中の、たとえば水素、炭素、窒素、硫黄、リン酸等の原子の酸化状態を、この原子に酸素を追加することによって、またはこの原子から電子を除去することによって増大させる、それ自体としては当業者に自明であろう任意の試薬を意味する。「酸化剤」の定義は、それに限定されないが、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等を含む。

【0065】

語句「金属リガンド (metal ligand)」は、非共有対の電子を有し、それ自体としては当業者に自明であろう金属原子に対して調整可能な分子を意味する。「金属リガンド」の定義は、それに限定されないが、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、アジド等を含む。

【0066】

語句「還元試薬 (reducing reagent)」は、開始物質中の原子の酸化状態を、この原子に水素を追加するか、またはこの原子に電子を追加するか、あるいはこの原子から酸素を除去することによって減少させる、それ自体としては当業者に自明であろう任意の試薬を意味する。「還元試薬」の定義は、それに限定されないが、ボラン-硫化ジメチル複合体、9-ボラビシクロ[3.3.1.]ノナン(9-BBN)、カテコールボラン、ホウ化水素リチウム、ホウ化重水素リチウム、ホウ化水素ナトリウム、ホウ化重水素ナトリウム、ホウ化水素ナトリウム-メタノール複合体、ホウ化水素カリウム、ヒドロキシホウ化水素ナトリウム、トリエチルホウ化水素リチウム、*n*-ブチルホウ化水素リチウム、シアノホウ化水素ナトリウム、シアノホウ化重水素ナトリウム、ホウ化水素カルシウム(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、*n*-ブチル-水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ビス-メトキシエトキシアルミニウムナトリウム、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 等を含む。特定の酸試薬およびルイス酸試薬が還元試薬の活性を強化する。そのような酸試薬の例は、酢酸、メタンスルホン酸、塩化水素酸等を含む。そのようなルイス酸試薬の例は、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、ジシクロペンタジエニル二塩化チタニウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、塩化亜鉛(II)、臭化亜鉛(II)、ヨウ化亜鉛(II)等を含む。

【0067】

語句「カップリング試薬 (coupling reagent)」は、カルボキシル酸のカルボニルを活性し、エステルまたはアミド結合の形成を促進する任意の試薬を意味する。「カップリング試薬」の定義は、それに限定されないが、塩化アセチル、エチルクロ

10

20

30

40

50

ロホルメート、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-ヒドロキシスクシニミド (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-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム、テトラフルオロボラート (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リン酸 (HBTU)、ベンゾトリアゾール-1-イル-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リン酸 (BOP)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸、プロモ-トリスピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロリン酸、2-(5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (TNTU) O-(N-スクシニミジル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (TSTU)、テトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロリン酸等を含む。

10

20

30

40

50

【0068】

語句「保護基 (protecting group)」または「除去可能な保護基 (removable protecting group)」は、水酸基またはカルボキシル基の酸素原子、またはアミノ基の窒素原子のような官能基に結合する際、反応がその官能基で生じることを防止し、かつ従来の化学的または酵素的段階によって除去されて、官能基を再構築しうる基を指す (Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999)。

【0069】

「ヒドロキシル保護基」の定義は、それに限定されないが、
 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-ブチルジメチルシルオキシメチル、テキシルジメチルシルオキシメチル、tert-ブチルジフェニルシルオキシメチル、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-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル、1-(2-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン-4-イル、1,4-ジオキサン-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル等、
 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 - ジフル
 オロベンジル、1 - ピレニルメチル、ジフェニルメチル、4, 4 - ジニトロベンジドリ
 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)
 - フェニルメチル、トリ - (p - メトキシフェニル) メチル、4 - (4 - ブロモフェン
 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
 ロフタルイミドフェニル) メチル、4, 4, 4 - トリス (レブリノイルオキシフェニ
 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) キサンテニル、9 - (9 - フェニル - 10 - オキソ) ア
 ントリル等、

10

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 -
 キシリルシリル、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等、

20

d) - C(O)OR₈₀、式中、R₈₀ は、アルキル、置換アルキル、アリールから構成
 される群から選択され、より具体的には、R₈₀ は、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 - オキシペンチル、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、ベンゾイル等、

30

e) - C(O)OR₈₀、式中、R₈₀ は、アルキル、置換アルキル、アリールから構成
 される群から選択され、より具体的には、R₈₀ は、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 - (フェニルスルホニル)
 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 -
 ダンセニルエチル、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
 チル等を含む。ヒドロキシル保護基の他の例は、上記 Greene および Wutts にて
 挙げられる。

40

【0070】

「アミノ保護基」の定義は、これらに限定されないが、

2 - メチルチオエチル、2 - メチルスルホニルエチル、2 - (p - トルエンスルホニル)
 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 - ホスホニオエチル、1 - メチル - 1 - (トリフェニルホスホニ
 オ) エチル、1, 1 - ジメチル - 2 - シアノエチル、2 - ダンシルエチル、2 - (4 - ニ
 トリフェニル) エチル、4 - フェニルラセトキシベンジル、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 - アシルオキシベンジル、p - (ジヒドロキシボ
 リル) ベンジル、5 - ベンジソキサゾリルメチル、2 - (トリフルオロメチル) - 6 - ク

50

ロモナイトメチル、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 - ニトリベンジル、- 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 - ペ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 - ベンゼンスルホニル、N - 2, 3, 6 - トリメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホニル、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ホニル、N - ペンタメチルベンゼンスルホニル、N - 2, 3, 5, 6 - テトラメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホニル等、
 - C(O)OR₈₀、式中、R₈₀は、アルキル、置換アルキル、アリールから構成される群から選択され、より具体的には、R₈₀は、メチル、エチル、9 - フルオレニルメチル、9 - (2 - スルホ)フルオレニルメチル、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[フリンデン - 3 - イルメチル、2, 7 - ジ - t - ブチル - [9 - (10, 10 - ジオキソ - 10, 10, 10, 10 - テトラヒドロチオキサンチル)]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 - ビフェニルイル)エチル、1 - (3, 5 - ジ - t - er - 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 - ビバロイルアミノ) - 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 - er - 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、シナミル、4 - ニトロシナミル、3 - (3 - ピリジル)プロプ - 2 - エニル、8 - キノリル、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 - ブromo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 - er - t - アミル、S - ベンジルチオカルバメート、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 - デシクロキシベンジル、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 - ピリジル)メチル、2 - フラニルメチル、2 - ヨードエチル、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等である。アミノ保護基の他の例は、上記Green e およびWu t t sにて挙げられる。

10

20

30

40

50

【0071】

「カルボキシ保護基」の定義は、これらに限定されないが、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、ビ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、アセトール、p - ブromo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、カルボキサミドメチル、p - アゾベンゼンカルボキサミド - 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 - トリクロロエチル、2 - フルオロエチル、2 - クロロエチル、2 - ブロモエチル、2 - イオドエチル、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 - トルエンスルホニル)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、シクロペンチル、シクロヘキシル、アリル、メタリル、2 - メチルブト - 3 - エン - 2 - イル、3 - メチルブト - 2 - (プレニル)、3 - ブテン - 1 - イル、4 - (トリメチルシリル) - 2 - ブテン - 1 - イル、シナミル(cinnamyl)、- メチルシナミル、プロパルギル、フェニル、2, 6 - ジメチルフェニル、2, 6 - ジジ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 - ブロモベンジル、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 - {N - [1 - (4, 4 - ジメチル - 2, 6 - ジオキソシクロヘキシリデン) - 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等を含む。カルボキシル保護基の他の例は、上記GreeneおよびWutsにて挙げられる。

【0072】

「チオール保護基(thiol protecting group)」の定義は、これらに限定されないが、

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 - フルオレニルメチル、キサンテニル、フェロセニルメチル等、

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 - アダマンチル等、

メトキシメチル、イソブトキシメチル、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、アセトアミドメチル、トリメチルアセトアミドメチル、ベンズアミドメチル、アリルオキシカルボニルアミノメチル、フェニルアセトアミドメチル、フタルイミドメチル、アセチル、カルボキシ - 、シアノメチル等、

(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 - シアノエチル、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 - フェニルスルホニルエチル、1 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 2 - メチルプロ - 4 - 2 - イル等、

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 - キシ

10

20

30

40

50

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 - t e r t - ブチルメチルシリル、トリス (トリメチルシリル) シリル、 (2 - ヒドロキシシチリル) ジメチルシリル、 (2 - ヒドロキシシチリル) ジイソプロピルシリル、 t e r t - ブチルメトキシフェニルシリル、 t e r t - ブトキシジフェニルシリル等、
 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等、
 2 , 2 , 2 - トリクロロエトキシカルボニル、 t e r t - 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等、
 N - (エチルアミノ) カルボニル、N - (メトキシメチルアミノ) カルボニル等、
 エチルチオ、 t e r t - ブチルチオ、フェニルチオ、置換フェニルチオ等、
 (ジメチルホスフィノ) チオイル、(ジフェニルホスフィノ) チオイル等、
 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 - ピリジンチオ等、
 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 +) 等を含む。チオール保護基の他の例は、上記の G r e e n e および W u t t s にて挙げられる。

【 0 0 7 3 】

語句「アミノ酸 (a m i n o a c i d) 」は、任意の天然に存在するアミノ酸、ならびにその合成類似体および誘導体を意味する。 - アミノ酸は、アミノ基、カルボキシ基、水素原子、および「側鎖 (s i d e c h a i n) 」と呼ばれる特殊な基が結合される炭素原子を含む。天然に存在するアミノ酸の側鎖は、当技術分野でよく知られ、たとえば、水素 (たとえば、グリシンに見られるような)、アルキル (たとえば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリンに見られるような)、置換アルキル (たとえば、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、およびリシンに見られるような)、アリアルアルキル (たとえば、フェニルアラニンに見られるような)、置換アリアルアルキル (たとえば、チロシンに見られるような)、ヘテロアリアルアルキル (たとえば、トリプトファン、ヒスチジンに見られるような) 等を含む。当業者は、語句「アミノ酸 (a m i n o a c i d) 」が、 - 、 - 、 - 、 - アミノ酸等も含むことを理解するであろう。また、以下の参考文献および、そこで引用でされる参考文献で説明されるような、非天然アミノ酸も当技術分野で知られる。N a t c h u s , M . G . O r g a n i c S y n t h e s i s : T h e o r y a n d A p p l i c a t i o n s (2 0 0 1) , 5 , 8 9 - 1 9 6 、 A g e r , D . J . C u r r e n t O p i n i o n i n D r u g D i s c o v e r y & D e v e l o p m e n t (2 0 0 1) , 4 (6) , 8 0 0 、 R e g i n a t o , G . R e c e n t R e s e a r c h D e v e l o p m e n t s i n O r g a n i c C h e m i s t r y (2 0 0 0) , 4 (P t . 1) , 3 5 1 - 3 5 9 、 D o u g h e r t y , D . A . C u r r e n t O p i n i o n i n C h e m i c a l B i o l o g y (2 0 0 0) , 4 (6) , 6 4 5 - 6 5 2 、 L e s l e y , S . A . D r u g s a n d t h e P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s (2 0 0 0) , 1 0 1 (P e p t i d e a n d P r o t e i n D r u g A n a l y s i s) , 1 9 1 - 2 0 5 、 P o j i t k o v , A . E . J o u r n a l o f M o l e c u l a r C a t a l y s i s B : E n z y m a t i c (2 0 0 0) , 1 0 (1 - 3) , 4 7 - 5 5 、 A g e r , D . J . S p e c i a l i t y C h e m i c a l s (1 9 9 9) , 1 9 (1) , 1 0 - 1 2 。また 2 0 の従来のアミノ酸の立体異性体 (たとえば、D - アミノ酸)、 - 未置換アミノ酸および他の非従来のアミノ酸のような非天然アミノ酸も本発明の化合物に好適な成分でありうる。非従来のアミノ酸の例は、4 - ヒドロキシプロリン、3 - メチルヒスチジン、5 - ヒドロキシリシン、および他の類似のアミノ酸およびイミノ酸 (たとえば、4 - ヒドロキシプロリン) を含む。

【 0 0 7 4 】

語句「窒素保護アミノ酸 (N - p r o t e c t e d a m i n o a c i d)」は、アミノ官能基の窒素に結合された保護基を有する任意のアミノ酸を意味する。この保護基は、反応がアミノ官能基で生じることを防止し、かつ従来の化学的または酵素的段階によって除去されて、アミノ官能基を再構築しうる。

【 0 0 7 5 】

語句「酸素保護アミノ酸 (O - p r o t e c t e d a m i n o a c i d)」は、カルボキシル官能基の酸素に結合した保護基を有する任意のアミノ酸を意味する。この保護基は、反応がカルボキシル官能基で生じることを防止し、かつ従来の化学的または酵素的段階によって除去されて、カルボキシル官能基を再構築しうる。どの特定の保護基が使用されるかは重要でない。

10

【 0 0 7 6 】

語句「ハロゲン (h a l o g e n)」、「ハロゲン化物 (h a l i d e)」または「ハロ (h a l o)」には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が含まれる。

【 0 0 7 7 】

語句「遊離基 (l e a v i n g g r o u p)」(L G) は、求核分子に置換された後、そのアニオンまたは中性形態で安定であり、それ自体としては当業者に自明であろうあらゆる原子 (または原子の群) に該当する。「遊離基」の定義としては、それに限定されないが、水、メタノール、エタノール、塩素、臭素、ヨウ素、たとえばメタンスルホナート、エタンスルホナート等のアルキルスルホナート、たとえばベンゼンスルホナート、トリルスルホナート等のアリールスルホナート、たとえばトリフルオロメタンスルホナート、トリクロロメタンスルホナート等のペルハロアルカンスルホナート、たとえばアセテート等のアルキルカルボキシレート、たとえばトリフルオロアセテート、トリクロロアセテート等のペルハロアルキルカルボキシレート、たとえばベンゾアート等のアリールカルボキシレートが挙げられる。

20

【 0 0 7 8 】

本明細書で使用するところの、語句「結合した (a t t a c h e d)」は、安定した共有結合を意味し、特定の好ましい結合点は、当業者に明らかである。

【 0 0 7 9 】

語句「任意の (o p t i o n a l)」または「任意に (o p t i o n a l l y)」は、後述の事象または状況の発生または非発生を意味し、記述は、該事象または状況が生じる例および生じない例を含むことを意味する。そのような文脈では、「任意に置換されたアルキル基 (o p t i o n a l l y s u b s t i t u t e d a l k y l g r o u p)」という文は、アルキル基が置換される場合とされない場合があること、および記述が置換および未置換アルキル基の両方を含むことを意味する。

30

【 0 0 8 0 】

語句「アルキル (a l k y l)」および「置換アルキル (s u b s t i t u t e d a l k y l)」は、相互互換的であり、特定の数の炭素原子をもつ、置換された、任意置換された、および未置換 $C_1 \sim C_{10}$ 直鎖飽和脂肪炭化水素基、置換された、任意置換された、および未置換 $C_2 \sim C_{10}$ 直鎖不飽和脂肪炭化水素基、置換された、任意置換された、および未置換 $C_2 \sim C_{10}$ 分岐飽和脂肪炭化水素基、置換された、任意置換された、および未置換 $C_2 \sim C_{10}$ 分岐不飽和脂肪炭化水素基、置換された、任意置換された、および未置換 $C_3 \sim C_8$ 環状飽和脂肪炭化水素基、置換された、任意置換された、および未置換 $C_5 \sim C_8$ 環状不飽和脂肪炭化水素基が含まれる。たとえば、「アルキル」の定義には、それに限定されないが、メチル (M e)、三重水素メチル ($-C D_3$)、エチル (E t)、プロピル (P r)、ブチル (B u)、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、プロペニル、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 - P r)、イソブチル (i - B u)、t e r t - ブチル (t - B u)、s e c - ブチル (s - B u)、イソペンチル、ネオペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセ

40

50

ニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、メチルシクロプロピル、エチルシクロヘキセニル、ブテニルシクロペンチル、アダマンチル、ノルボルニルなどが含まれる。アルキル置換基は独立して、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_{0-10} アルキル、ヘテロアリール C_{0-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルオキシ、アリール C_{0-10} アルキルオキシ、 C_{1-10} アルキルチオ、アリール C_{0-10} アルキルチオ、 C_{1-10} アルキルアミノ、アリール C_{0-10} アルキルアミノ、 N -アリール- N - C_{0-10} アルキルアミノ、 C_{1-10} アルキルカルボニル、アリール C_{0-10} アルキルカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルボキシ、アリール C_{0-10} アルキルカルボキシ、 C_{1-10} アルキルカルボニルアミノ、アリール C_{0-10} 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、 $-C_{0-10}$ アルキル $COOR_{80}$ および $-C_{0-10}$ アルキル $CONR_{81}R_{82}$ からなる群から選択され、式中、 R_{80} 、 R_{81} および R_{82} は水素、重水素、アルキル、アリールからなる群より独立して選択されるか、または R_{82} および R_{83} が、結合している窒素と共に、本明細書で定義したような少なくとも1つの置換基と、3~8個の炭素原子を持つ飽和環状または不飽和環状系を形成する。

10

【0081】

用語「アルキルオキシ」（たとえばメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、アリルオキシ、シクロヘキシルオキシ）は、酸素架橋を介して結合した所定数の炭素原子を有する、置換または未置換の、上で定義されるアルキル基を表す。用語「アルキルオキシアルキル」は、所定数の炭素原子を有する、上に定義され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表す。

20

【0082】

用語「アルコキシカルボニル」（たとえば、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、アルコキシカルボニル）は、カルボキシ架橋を介して結合した所定数の炭素原子を有する、置換または未置換の上で定義されるアルキルオキシ基を表す。

【0083】

用語「アルキルスルホナート」（たとえば、メチルスルホナート、エチルスルホナート、プロピルスルホナート、シクロスルホナート等）は、スルホナート架橋を介して結合した所定数の炭素原子を有する、置換または未置換の、上で定義されるアルキル基を表す。用語「アルキルスルホナート」は、所定数の炭素原子を有する、上に定義され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スルホナート基を表す。

30

【0084】

用語「アルキルチオ」（たとえば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、シクロヘキセニルチオ等）は、硫黄架橋を介して結合した所定数の炭素原子を有する、置換または未置換の、上で定義されるアルキル基を表す。用語「アルキルチオアルキル」は、所定数の炭素原子を有する、上に定義されるとおりの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表す。

【0085】

用語「アルキルアミノ」（たとえば、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-シクロペンチル)プロピルアミノ、ヘキセニルアミノ等）は、アミン架橋を介して結合した所定数の炭素原子を有する、1つまたは2つの置換、または未置換の、上に定義されるアルキル基を表す。置換または未置換アルキル基は、それらが結合している窒素と共に、上に定義されるとおりの少なくとも1つの置換基と、3から10個の炭素原子を持つ飽和環状または不飽和環状系を形成する。用語「アルキルアミノアルキル」は、所定数の炭素原子を有する、置換または未置換の、上で定義されるアルキル基を介して結合したアルキルアミノ基を表す。

40

【0086】

用語「アルキルヒドラジノ」（たとえば、メチルヒドラジノ、ジエチルヒドラジノ、ブ

50

チルヒドラジノ、(2-シクロペンチル)プロピルヒドラジノ、シクロヘキサンヒドラジノ等)は、ヒドラジン架橋の窒素原子を介して結合した所定数の炭素原子を有する、1つまたは2つの置換、または未置換の、上で定義されるアルキル基を表す。置換または未置換アルキル基は、それらが結合している窒素と共に、上に定義されるとおりの少なくとも1つの置換基と、3から10個の炭素原子を持つ飽和環状または不飽和環状系を形成する。用語「アルキルヒドラジノアルキル」は、所定数の炭素原子を有する、上で定義されたとおりの置換または未置換アルキル基を介して結合したアルキルヒドラジノ基を表す。

【0087】

用語「アルキルカルボニル」(たとえばシ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等)は、カルボニル基を介して結合した所定数の炭素原子を有する、置換または未置換の、上で定義されるアルキル基を表す。用語「アルキルカルボニルアルキル」は、所定数の炭素原子を有する、上で定義されたとおりの置換または未置換アルキル基を介して結合したアルキルカルボニル基を表す。

10

【0088】

用語「アルキルカルボキシ」(たとえばヘプチルカルボキシ、シクロプロピルカルボキシ、3-ペンテニルカルボキシ等)は、次にカルボニルが酸素を介して結合している、置換または未置換の、上で定義されるアルキルカルボニル基を表す。用語「アルキルカルボキシアルキル」は、所定数の炭素原子を有する、上で定義されたとおりアルキル基を介して結合したアルキルカルボキシ基を表す。

20

【0089】

用語「アルキルカルボニルアミノ」(たとえば、ヘキシルカルボニルアミノ、シ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等)は、カルボニルが、次にアミノ基の窒素原子を介して結合する、上で定義されるアルキルカルボニル基を表す。窒素基は、それ自身が置換または未置換アルキルまたはアリール基で置換されうる。用語「アルキルカルボニルアミノアルキル」は、所定数の炭素原子を有する、置換または未置換の、上で定義されるアルキル基を介して結合したアルキルカルボニルアミノ基を表す。

【0090】

用語「アルキルカルボニルヒドラジノ」(たとえば、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等)は、カルボニルが、ヒドラジノ基の窒素原子を介して順に結合される、上で定義されるアルキルカルボニル基を表す。

30

【0091】

語句「アリール(aryl)」は、安定共有結合を形成可能な任意の環位置にて共有結合した、未置換一環、多環、ビアリール芳香族基を表し、特定の好ましい結合点は、当業者に明らかである(たとえば3-フェニル、4-ナフチルなど)。アリール置換基は独立して、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COOR₈₀および-C₀₋₁₀アルキルCONR₈₂R₈₂からなる群から選択され、式中、R₈₀、R₈₁およびR₈₂は水素、重水素、アルキル、アリールからなる群より独立して選択されるか、またはR₈₁およびR₈₂が、結合している窒素と共に、本明細書で定義したような少なくとも1つの置換基と、3から8個の炭素原子を持つ飽和環状または不飽和環状系を形成する。

40

50

【 0 0 9 2 】

「アリール」の定義は、それに限定されないが、フェニル、ペンタデウテロフェニル、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、インダニル、アズレニル、アンスリル、フェナントリル、フルオレニル、ピレニル等が挙げられる。

【 0 0 9 3 】

用語「アリールアルキル」（たとえば、（４ - ヒドロキシフェニル）エチル、（２ - アミノナフチル）ヘキセニル等）は、所定数の炭素原子を有する、置換または未置換の、上で定義されるアルキル基を介して結合した、上で定義されるアリール基を表す。

【 0 0 9 4 】

用語「アリールカルボニル」（たとえば、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等）は、カルボニル基を介して結合される、上で定義されるアリール基を表す。

【 0 0 9 5 】

用語「アリールアルキルカルボニル」（たとえば、（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 - カルボニル等）は、アルキル基が、次にカルボニルを介して結合される、上で定義されるアリールアルキル基を表す。

【 0 0 9 6 】

用語「アリールオキシ」（たとえば、フェノキシ、ナフトキシ、３ - メシルフェノキシ等）は、酸素架橋を介して結合した所定数の炭素原子を有する、上に定義されるアリールまたは置換アリール基を表す。用語「アリールオキシアルキル」は、所定数の炭素原子を有する、上で定義されたとおりの置換または未置換アルキル基を介して結合したアリールオキシ基を表す。

【 0 0 9 7 】

用語「アリールオキシカルボニル」（たとえば、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニル）は、カルボニル架橋を介して結合した所定数の炭素原子を有する、置換または未置換の、上で定義されるアリールオキシ基を表す。

【 0 0 9 8 】

用語「アリールチオ」（たとえば、フェニルチオ、ナフチルチオ、３ - ブロモフェニルチオ等）は、硫黄架橋を介して結合した所定数の炭素原子を有する、上で定義されるアリールまたは置換アリール基を表す。用語「アリールチオアルキル」は、所定数の炭素原子を有する、上で定義されたとおりの置換または未置換アルキル基を介して結合したアリールチオ基を表す。

【 0 0 9 9 】

用語「アリールアミノ」（たとえば、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等）は、アミン架橋を介して結合した所定数の炭素原子を有する、上で定義される１つまたは２つのアリール基を表す。用語「アリールアミノアルキル」は、所定数の炭素原子を有する、置換または未置換の、上で定義されるアルキル基を介して結合したアリールアミノ基を表す。用語「アリールアルキルアミノ」は、所定数の炭素原子を有する、上で定義されるアルキルアミノ基を介して結合したアリール基を表す。用語「N - アリール - N - アルキルアミノ」（たとえば、N - フェニル - N - メチルアミノ、N - ナフチル - N - ブチルアミノ等）は、アミン架橋を介して独立して結合した所定数の炭素原子を有する、上で定義される１つのアリールおよび１つの置換または未置換アルキル基を表す。

【 0 1 0 0 】

用語「アリールヒドラジノ」（たとえば、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等）は、ヒドラジン架橋を介して結合した所定数の炭素原子を有する、上で定義される１つまたは２つのアリール基を表す。用語「アリールヒドラジノアルキル」は、所定数の炭素原子を有する、置換または未置換の、上で定義される

アルキル基を介して結合したアリーールヒドラジノ基を表す。用語「アリーールアルキルヒドラジノ」は、所定数の炭素原子を有する、上で定義されるアルキルヒドラジノ基を介して結合したアリーール基を表す。用語「N - アリーール - N - アルキルヒドラジノ」(たとえば、N - フェニル - N - メチルヒドラジノ、N - ナフチル - N - ブチルヒドラジノ等)は、ヒドラジン架橋のアミン原子を介して独立して結合した所定数の炭素原子を有する、上で定義される1つのアリーールおよび1つの置換または未置換アルキル基を表す。

【0101】

用語「アリーールカルボキシ」(たとえば、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等)は、次にカルボニルが酸素架橋を介して結合している、上で定義されるアリーールカルボニル基を表す。用語「アリーールカルボキシアルキル」

10

【0102】

用語「アリーールカルボニルアミノ」(たとえば、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等)は、次にカルボニルがアミノ基の窒素原子を介して結合している、上で定義されるアリーールカルボニル基を表す。窒素基は、それ自身が置換または未置換アルキルまたはアリーール基と置換されうる。用語「アリーールカルボニルアミノアルキル」は、所定数の炭素原子を有する、置換または未置換の、上で定義されるアルキル基を介して結合したアリーールカルボニルアミノ基を表す。窒素基は、それ自身が置換または未置換アルキルまたはアリーール基と置換されうる。

20

【0103】

用語「アリーールカルボニルヒドラジノ」(たとえば、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等)は、次にカルボニルがヒドラジノ基の窒素原子を介して結合している、上で定義されるアリーールカルボニル基を表す。

【0104】

用語「ヘテロアリーール」、「複素環(heterocycle)」または「複素環(heterocyclic)」は、1から13の炭素原子および1から10のヘテロ原子が、環内の窒素、硫黄、および酸素から構成される群から選択される、単一環または複数の短縮環を有する、一価不飽和基を意味する。本発明のヘテロアリーール基は、任意で、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、アリーールC₀₋₁₀アルキルアミノC₀₋₁₀アルキル、N - アリーール - 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COOR₈₁および-C₀₋₁₀アルキルCONR₈₂R₈₃からなる群から選択される1から10の置換基と任意で置換され、式中、R₈₁、R₈₂およびR₈₃は水素、重水素、アルキル、アリーールからなる群より独立して選択されるか、またはR₈₂およびR₈₃が、結合している窒素と共に、本明細書で定義される、少なくとも1つの置換基と、3から8個の炭素原子を持つ飽和環状または不飽和環状系を形成する。

30

40

【0105】

「ヘテロアリーール」の定義には、それに限定されないが、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

50

ドリニル、インドリジニル、インダゾリル、フタルイミジル（またはイソインドリル - 1 , 3 - ジオン）、イミダゾリル、2 H - イミダゾリニル、ベンジミダゾリル、重水素ベンズイミダゾリル、二重水素ベンズイミダゾリル、三重水素ベンズイミダゾリル、四重水素ベンズイミダゾリル、ピリジル、重水素ピリジル、二重水素ピリジル、三重水素ピリジル、四重水素ピリジル、ピラジニル、ピラダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリル、イソキノリル、4 H - 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 - ナフチリジニル、フテリジニル、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、ベンゾジオキシリル、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、イソキサゾリル、ベンズオキサゾリル、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] テトラジンアニル - 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、1 H - ピリミジニル - 2 , 4 - ジオン、5 - ヨード - 1 H - ピリミジニル - 2 , 4 - ジオン、5 - クロロ - 1 H - ピリミジニル - 2 , 4 - ジオン、5 - メチル - 1 H - ピリミジニル - 2 , 4 - ジオン、5 - イソプロピル - 1 H - ピリミジニル - 2 , 4 - ジオン、5 - プロピル - 1 H - ピリミジニル - 2 , 4 - ジオン、5 - トリフルオロメチル - 1 H - ピリミジニル - 2 , 4 - ジオン、6 - アミノ - 9 H - プリニル、2 - アミノ - 9 H - プリニル、4 - アミノ - 1 H - ピリミジニル - 2 - オン、4 - アミノ - 5 - フルオロ - 1 H - ピリミジニル - 2 - オン、4 - アミノ - 5 - メチル - 1 H - ピリミジニル - 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 - カルボキシル酸アミド、2 , 6 - ジアミノ - N 6 - シクロプロピル - 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 - ブロモ - 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 - イル - オキサゾリル、2 - フラン - 2 - イル - 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 , 6] ピリジン等が含まれる。本出願の目的において、語句「ヘテロアリール (heteroaryl)」、「複素環 (heterocycle)」、または「複素環 (heterocyclic)」は、炭水化物環（すなわち、単糖またはオリゴ糖）を含まない。

【 0 1 0 6 】

語句「飽和複素環 (saturated heterocyclic)」は、安定共有結合を形成可能な任意の環位置にて共有結合した、未置換、単一、および多置換一環、多環飽和複素環基を表し、特定の好ましい結合点は、当業者に明らかである（たとえば 1 - ピペリジニル、4 - ピペラジニル、DBU 等）。

【 0 1 0 7 】

飽和複素環置換基は独立して、八口、- OH、- SH、- CN、- NO₂、トリハロメチル、ヒドロキシピロニル、C₁ - C₁₀ アルキル、アリール C₀ - C₁₀ アルキル、C₀ - C₁₀ アルキルオキシ C₀ - C₁₀ アルキル、アリール C₀ - C₁₀ アルキルオキシ C₀ - C₁₀ アルキル、C₀ - C₁₀ アルキルチオ C₀ - C₁₀ アルキル、アリール C₀ - C₁₀ アルキルチオ C₀ - C₁₀ アルキル、C₀ - C₁₀ アルキルアミノ C₀ - C₁₀ アルキル、アリール C₀ - C₁₀ アルキルアミノ C₀ - C₁₀ アルキル、N - アリール - N - C₀ - C₁₀ アルキルアミノ C₀ - C₁₀ アルキル、C₁ - C₁₀ アルキルカルボニル C₀ - C₁₀ アルキル、アリール C₀

- 1 0 アルキルカルボニル C₀ - 1 0 アルキル、C₁ - 1 0 アルキルカルボキシ C₀ - 1 0 アルキル、アリール C₀ - 1 0 アルキルカルボキシ C₀ - 1 0 アルキル、C₁ - 1 0 アルキルカルボニルアミノ C₀ - 1 0 アルキル、アリール C₀ - 1 0 アルキルカルボニルアミノ C₀ - 1 0 アルキル、- C₀ - 1 0 アルキル C O O R_{8 1} および - C₀ - 1 0 アルキル C O N R_{8 2} R_{8 3} からなる群から選択され、式中、R_{8 1}、R_{8 2} および R_{8 3} は水素、重水素、アルキル、アリールからなる群より独立して選択されるか、または R_{8 2} および R_{8 3} が、結合している窒素と共に、本明細書で定義したような少なくとも 1 つの置換基と、3 から 8 個の炭素原子を持つ飽和環状または不飽和環状系を形成する。

【0108】

飽和複素環の定義は、それに限定されないが、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、キヌクリジニル等を含む。

10

【0109】

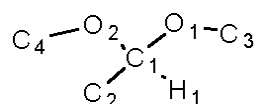
語句「 α - 不飽和カルボニル (α - β - unsaturated carbonyl)」は、それ自体としては当業者に自明であろう二重または三重結合した炭素に直接結合したカルボニル基を有する分子を意味する。 α - 不飽和カルボニルの定義には、それに限定されないが、アクロレイン、メチルビニルケトン等が含まれる。

【0110】

語句「アセタール (acetal)」は、水素原子 (H₁)、置換炭素原子 (C₂) および 2 つの酸素原子 (O₁ および O₂) に直接結合した炭素原子 C₁ を含む分子を意味する。これらの酸素原子は、それ自体としては当業者に自明であろう他の置換炭素原子 (C₃ および C₄) に、次いで結合する。アセタールの定義には、それに限定されないが、1, 1 - ジメトキシプロパン、1, 1 - ビス - アリルオキシブタン等が含まれる。

20

【化 2 6】

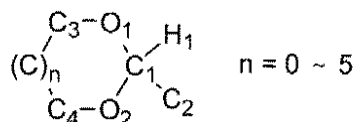


【0111】

語句「環状アセタール (cyclic acetal)」は、C₃ および C₄ が、それらが結合する酸素原子と共に、アルキル架橋を介して結合し、それ自体としては当業者に自明であろう 5 員から 10 員環を形成する、上で定義されるアセタールを意味する。環状アセタールの定義には、それに限定されないが、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] ジオキシシン等が含まれる。

30

【化 2 7】

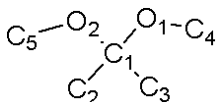


40

【0112】

語句「ケタール (ketal)」は、2 つの置換炭素原子 (C₂ および C₃) および 2 つの酸素原子 (O₁ および O₂) に直接結合した炭素原子 C₁ を含む分子を意味する。これらの酸素原子は、それ自体としては当業者に自明であろう他の置換炭素原子 (C₄ および C₅) に、次いで結合する。アセタールの定義には、それに限定されないが、2, 2 - ジメトキシ - ブタン、3, 3 - ジエトキシ - ペンタン等が含まれる。

【化 2 8】

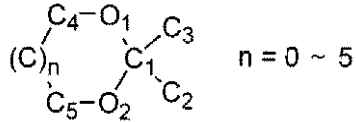


50

【 0 1 1 3 】

語句「環状ケタール (c y c l i c k e t a l)」は、式中、 C_4 および C_5 は、それらが結合する酸素原子と共に、アルキル架橋を介して結合し、それ自体としては当業者に自明であろう5員から10員環を形成する、上で定義されるケタールを意味する。環状アセタールの定義には、それに限定されないが、2, 2, 4, 5 - テトラメチル - [1 , 3] ジオキソラン、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] ジオキシシ等が含まれる。

【 化 2 9 】



10

【 0 1 1 4 】

「C - カルボキシ」基は、 $-C(=O)OR$ 基 (式中、R はここで定義されるとおりである) を指す。

【 0 1 1 5 】

「アセチル」基は、 $-C(=O)CH_3$ 基を指す。

【 0 1 1 6 】

「トリハロメタンスルホニル」基は、 $X_3CS(=O)_2-$ 基 (式中、X はハロゲンである) を指す。

20

【 0 1 1 7 】

「シアノ」基は、 $-CN$ 基を指す。

【 0 1 1 8 】

「イソシアナート」基は、 $-NCO$ 基を指す。

【 0 1 1 9 】

「チオシアナート」基は、 $-CNS$ 基を指す。

【 0 1 2 0 】

「イソチオシアナート」基は、 $-NCS$ 基を指す。

【 0 1 2 1 】

「スルフィニル」基は、 $-S(=O)-R$ 基 (式中、R はここで定義されるとおりである) を指す。

30

【 0 1 2 2 】

「S - スルホンアミド」基は、 $-S(=O)_2NR$ 基 (式中、R はここで定義されるとおりである) を指す。

【 0 1 2 3 】

「N - スルホンアミド」基は、 $RS(=O)_2NH-$ 基 (式中、R はここで定義されるとおりである) を指す。

【 0 1 2 4 】

「トリハロメタンスルホンアミド」基は、 $X_3CS(=O)_2NR-$ 基 (式中、X および R はここで定義されるとおりである) を指す。

40

【 0 1 2 5 】

「O - カルバミル」基は、 $-OC(=O)-NR$ 基 (式中、R はここで定義されるとおりである) を指す。

【 0 1 2 6 】

「N - カルバミル」基は、 $ROC(=O)NH-$ 基 (式中、R はここで定義されるとおりである) を指す。

【 0 1 2 7 】

「O - チオカルバミル」基は、 $-OC(=S)-NR$ 基 (式中、R はここで定義されるとおりである) を指す。

50

【0128】

「N - チオカルバミル」基は、 $\text{ROC}(=\text{S})\text{NH}$ - 基（式中、R はここで定義されるとおりである）を指す。

【0129】

「C - アミド」基は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ 基（式中、R はここで定義されるとおりである）を指す。

【0130】

「N - アミド」基は、 $\text{RC}(=\text{O})\text{NH}$ - 基（式中、R はここで定義されるとおりである）を指す。

【0131】

語句「ペルハロアルキル (perhaloalkyl)」は、アルキル基を意味し、水素原子のすべてはハロゲン原子と置き換えられる。

10

【0132】

本開示物に関して記述された目的に関して、「アルキル」および「アリール」基または C - H 結合を通常含む任意の基に対するすべての参照に、本明細書にて概説した改善に影響を与えるために要求されるような、部分的または完全に重水素置換されたバージョンが含まれ得る。

【0133】

（重水素速度論同位体効果）

動物の体は、その循環系から、治療的薬剤のような、外来物質を排除するために、シトクロム P_{450} 酵素または CYP、エステラーゼ、プロテアーゼ、リダクターゼ、デヒドロゲナーゼおよびモノアミンオキシダーゼのような種々の酵素を発現して、それらの外来物質と反応し、腎排出のために、より極性の中間体または代謝物に変換する。もっとも一般的な医薬化合物の代謝反応のいくつかには、炭素 - 酸素 (C - O) または炭素 - 炭素 (C - C) - 結合のいずれかに結合した、炭素 - 水素 (C - H) の酸化が含まれる。結果として得られる代謝物は、生理学的条件下で、安定であるか、または不安定である可能性があり、親化合物に対して、著しく異なる薬物動態学的、薬力学的、および急性および長期毒性特性を持ちうる。ほとんどの薬物に対して、そのような酸化は一般的に迅速であり、結局のところ、複数または高い一日用量の投与を導く。

20

【0134】

活性化エネルギーと反応速度の間の関係は、アレニウスの式、 $k = A e^{-E_{act}/RT}$ によって定量することができ、式中 E_{act} は活性化エネルギーであり、T は温度であり、R は分子気体定数であり、k は反応の速度定数であり、A (頻度因子) は、分子が正しい方向で衝突する可能性に依存した、各反応に特定の定数である。アレニウスの式は、エネルギーバリアを打ち負かすのに十分なエネルギーを持つ分子の部分、すなわち活性化エネルギーと少なくとも等しいエネルギーを持つものは、熱エネルギー (RT) に対する活性化エネルギーの比、すなわち分子が特定の温度で有する熱エネルギーの平均量に指数関数的に依存することを提示している。

30

【0135】

反応における遷移状態は、元の結合がその限界まで伸長する反応経路にそった、短命の状態 (10^{-14} 秒台) である。定義では、反応に対する活性化エネルギー 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。多数の段階が関与する反応は必然的に、多数の遷移状態を持ち、これらの例において、反応に対する活性化エネルギーは、反応物と、最も不安定な遷移状態間のエネルギー差に等しい。一旦遷移状態に達したならば、分子が元に戻り、したがって元の反応物が再形成されるか、または新規の結合が形成されて、産物が発生しうる。前方と後方の両方の経路が、結果としてエネルギーの放出となるので、この二分法が可能である。触媒は、遷移状態に導く活性化エネルギーを低下させることによって、反応過程を促進する。酵素は、特定の遷移状態を達成するのに必要なエネルギーを減少させる、生物学的触媒の例である。

40

【0136】

50

炭素 - 水素結合は、生来共有化学結合である。そのような結合は、類似の電気陰性度の2つの原子が、それらの価電子を共有し、それによって共に原子を維持する力が作り出される場合に形成される。この力または結合力は、エネルギーのユニットで定量し、表現可能であり、従って、種々の原子間の共有結合を、結合を壊すか、または2つの原子を分離するために、どれくらいのエネルギーを適用しなければならないかにしたがって、分類可能である。

【0137】

結合力は、結合の基底状態振動の絶対値に直接比例する。ゼロ点変動エネルギーとしても公知のこの振動エネルギーは、結合を形成する原子の質量に依存する。ゼロ点変動エネルギーの絶対値は、結合を形成する原子のうちの1つあるいは両方の質量が増加すると、増加する。重水素(D)は、水素(H)の2倍の質量があり、C-D結合は、対応するC-H結合よりも強い。C-D結合を持つ化合物はしばしば、H₂O中で無制限に安定であり、同位体研究のために広く利用されてきている。C-H結合が、化学的反応における速度決定段階の間(すなわちもっとも高い遷移状態エネルギーをもつ段階)の間に破壊される場合、その水素を重水素に置換することによって、反応速度の減少が引き起こされ、過程が遅延する。この現象は、重水素速度論的同位体効果(DKIE: Deuterium Kinetic Isotope Effect)として知られる。DKIEの大きさは、C-H結合が壊れる所定の反応の速度と、重水素が水素の代用とされる同一反応との比率として表されうる。DKIEは、約1(同位体効果なし)から非常に大きな数、たとえば50以上までの範囲になり得、重水素が水素の代用とされる場合、反応が50倍以上遅くなり得ることを意味する。高いDKIE値は、部分的にトンネル現象と呼ばれる現象により、これは不確定性原理の結果である。トンネル現象は、小さな質量の水素原子に起因し、プロトンが関与する遷移状態がしばしば、必要な活性化エネルギーがない状態で形成されるので発生する。重水素は、水素よりも多くの質量を有するので、統計的にこの現象に遭遇する可能性ははるかに低い。水素でのトリチウムの置換が、結果として、重水素よりもまたより強い結合となり、非常に大きな同位体効果を与える。

【0138】

Ureyによって1932年に発見された重水素(D)は、水素の安定な、非放射性同位体である。純粋な形態で、その元素から分離された最初の同位体であり、水素の二倍の重量を持ち、地球上で水素の総質量(ここでの本用語の使用においては、すべての水素同位体を意味する)の約0.02%をなす。2つの重水素原子が1つの酸素と結合する場合、二酸化重水素(D₂Oまたは「重水(heavy water)」)が形成される。D₂Oは、H₂Oと同様の見た目、及び味を有するが、異なる物理的特性をもつ。101.41にて沸騰し、3.79にて凍結する。その熱容量、融解熱、気化熱、およびエントロピーはすべて、H₂Oより大きい。H₂Oより粘度が高く、異なる可溶性特性を持つ。

【0139】

純粋なD₂Oを齧歯類に与えた場合、簡単に吸収され、通常消費される濃度の約80パーセントの平衡レベルに達する。毒性を誘導するのに必要な重水素の量は非常に高い。体内の水の0%~15%がD₂Oによって置換された場合、動物は健康であるが、対照(未処理)群と同様の早さで体重を増加することはできない。約15%~20%の体内の水がD₂Oによって置換される場合、動物が興奮しやすくなる。約20%~25%の体内の水がD₂Oによって置換される場合、動物は刺激した時に、頻繁にけいれんを起こすようになるほど興奮する。皮膚傷害、脚および鼻口部における潰瘍、および尾の壊死が発生する。動物はまた、非常に活発になり、オスはほとんど制御不能になる。約30%の体内の水がD₂Oに置換される場合、動物は食べることを拒絶し、昏睡状態になる。これらの体重は激しく減少し、その代謝速度は通常よりも非常に低下し、約30~約35%のD₂Oでの置換にて、死がおこる。D₂Oのために以前の体重の30%より多くが減少しない限り、効果は可逆的である。研究によってまた、D₂Oの利用が、がん細胞の増殖を遅延させ、特定の抗腫瘍剤の細胞傷害性を増強可能であることも示された。

【0140】

トリチウム (T) は、水の放射性同位体であり、研究、融合反応器、ニュートロン発生器および放射性医薬品にて利用される。トリチウムをリンと混合することによって、連続光源が提供され、一般に腕時計、コンパス、ライフル銃照準器および出口サインにて一般的に利用される技術である。トリチウムは、Rutherford、Oliphant および Harteck によって 1934 年に発見され、宇宙線が H_2 分子と反応したときに、上層大気中で天然に産出される。トリチウムは、核に 2 つのニュートロンを有し、3 に近い原子重量を有する水素原子である。非常に低い濃度で環境に天然に存在し、もっとも一般的には、無色無臭の液体である T_2O として見出される。トリチウムはゆっくりと崩壊し (半減期 = 12.3 年)、ヒト皮膚の外層を貫通できない、低エネルギー粒子を放出する。内部被爆が、本同位体に関する主要な危険であり、明らかな健康リスクをもたらすまで、大量に摂取される必要がある。重水素と比較すると、危険レベルに達するまでに、より少量のトリチウムが消費されなくてはならない。

10

【0141】

薬物動態 (PK)、薬力学 (PD) および毒性特性を改善するための、医薬品の重水素化が、いくつかのクラスの薬物ですでに提示されている。たとえば、DKIE が、塩化トリフルオロアセチルのような反応種の産出をおそらく制限することによって、ハロタンの肝毒性を減少させるために使用された。しかしながら、この方法は、すべての薬物クラスに適用可能であるわけではない。たとえば、重水素取り込みは、代謝スイッチングを導きうる。代謝スイッチングの概念は、Phase I 酵素によって隔離した場合に、異種物が、一時的に結合し、化学反応 (たとえば酸化) の前に、種々の配座にて再結合しうることを強く主張している。この仮説は、多くの Phase I 酵素における比較的大きなサイズの結合ポケットと、多くの代謝反応の非特異性によって支持される。代謝スイッチングは、潜在的に、異なる割合の既知の代謝物、ならびに完全に新規の代謝物を導きうる。この新しい代謝特性は、程度の差はあるが毒性を与えうる。そのような短所は、いかなる薬物クラスについても自明でなく、先験的に予測可能ではない。

20

【0142】

(重水素化置換インドール誘導体)

スマトリプタンは、置換インドールベースの $5-HT_{1B}$ および $5-HT_{1D}$ レセプター調節因子である。スマトリプタンの炭素 - 水素結合は、自然に生じる分布の水素同位元素、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 (10^{-18} プロチウム原子当たり約 0.5 および 67 トリチウム原子の範囲) を含有する。重水素取り込みのレベルが増大されると、自然に生じるレベルの重水素を有する化合物と比較して、このような 5 - ヒドロキシトリプタミンレセプター調節因子の薬物動態学的、薬理学的および / または毒素学的プロファイルに影響を及ぼす可能性がある、検出可能な速度論的同位体効果 (KIE) を生じうる。

30

【0143】

本明細書に開示される本発明の態様は、調節因子の炭素 - 水素結合の化学修飾および誘導体、および / または該調節因子の合成に使用される化学前駆体を介して、これらの 5 - ヒドロキシトリプタミンレセプター調節剤の新しい類似体を設計および合成するための新規のアプローチについて記載する。特定の炭素 - 水素結合を炭素 - 重水素結合に適切に改変することによって、同位体濃縮されていない 5 - ヒドロキシトリプタミンレセプター調節剤と比較して、予想外の自明でない薬理学的、薬物動態的、および毒物学的特性が改善される、新規の 5 - ヒドロキシトリプタミンレセプター調節剤が生成されうる。本発明は、薬物設計に対する化学速度の賢明かつ良好な適用に依存する。本発明の化合物中の重水素取り込みレベルは、自然に発生するレベルよりも有意に高く、本明細書で記述したとおりの少なくとも 1 つの本質的な改善を誘導するために十分である。

40

【0144】

当研究所にて行われた発見に基づき、ならびに KIE 文献を考慮して、スマトリプタンは、ヒトにおいて、N, N - ジメチルアミノエチル C - H 結合にて、モノアミノオキシダ

50

ーゼ A によって代謝される可能性がある。重水素化アプローチは、 MAO_A を介した代謝を減速させる可能性が強い。これは、クリアランスをより普遍的な経路を介するものに切り替えるため、用量範囲全体でより予測可能な $ADMET$ 応答を生じる（これも本発明を介するとより低くなるであろう）。結果として生じるインドール酢酸ベースの代謝物の毒性および薬理学は、詳細に知られてはいないが、標的レセプター $5-HT_{1B}$ および $5-HT_{1D}$ に対する親和性に欠けることが報告される。さらに、 MAO_A はスマトリプタンの代謝の大部分に関与し、また MAO_A は多数の内因性および外因性物質の酸化にも関与するので、そのような相互作用の防止は、患者間の差異を減少させ、薬物 - 薬物相互作用を減少させ、 $T_{1/2}$ を増加させ、必要な C_{max} を減少させて、いくつかの他の $ADMET$ パラメータを改善する。種々の重水素化パターンは、多剤併用が意図されていても、またはなくとも、a) 望ましくない代謝産物を減少または排除するため、b) 親薬剤の半減期を増大するため、c) 所望の効果を達成するために必要とされる投与数を減らすため、d) 所望の効果を達成するために必要とされる用量を減少するために、e) いずれかが形成される場合、活性代謝産物の形成を増大するために、および / または f) 特定の組織での破壊的な代謝産物の生成を減少するため、および / または多剤併用のためにいっそう有効な薬剤および / または安全な薬剤を作り出すために使用されうる。本発明の重水素化類似体は、半減期 ($T_{1/2}$) を著しく増加させ、最小効果用量 (MED) の最大血漿濃度 (C_{max}) を低下させ、効果的な用量を低下させ、したがって非機構関連毒性を減少させ、および / または薬物 - 薬物相互作用の可能性を低下させる一方で、同位体濃縮されていない分子の有益な態様を維持する可能性を有する。これらの薬物もまた、治療用量を低下させるための前述の可能性と併せて、安価な重水素化試薬源を簡単に入手できるので、商品原価 (COG) を削減する可能性が強い。

10

20

【0145】

特定の実施形態において、本明細書に開示される化合物はまた、限定はしないが、炭素に関して ^{13}C または ^{14}C 、硫黄に関して ^{33}S 、 ^{34}S または ^{36}S 、窒素に関して ^{15}N 、および酸素に関して ^{17}O または ^{18}O を含む、他の元素の少ない頻度の同位体も含んでよい。

【0146】

特定の実施形態において、任意の理論にとらわれずに、本明細書に開示される化合物を、本明細書に開示される化合物中のすべての $C-D$ 結合が、 D_2O または DHO として代謝され、放出されることが推測される、最大約 0.000005% D_2O または約 0.00001% DHO まで患者に暴露することができる。この量は、血液循環中の、 D_2O または DHO の天然に存在するバックグラウンドレベルに対してごく僅かの割合である。特定の実施形態では、動物において毒性を発生させると見られる D_2O のレベルは、本明細書に開示される重水素濃縮化合物のために、暴露の最大制限よりも非常に大きい。したがって、特定の実施形態では、本明細書に開示される重水素濃縮化合物は、重水素の利用によって、さらなる毒性を引き起こすことはないであろう。

30

【0147】

特定の実施形態では、本明細書に開示される重水素化化合物は、著しく最大認容用量を増加させ、毒性を減少させ、半減期 ($T_{1/2}$) を増加させ、最小効果用量 (MED) の最大血漿濃度 (C_{max}) を低下させ、効果的な用量を低下させ、したがって非機能関連毒性を減少させ、および / または薬物 - 薬物相互作用の可能性を低下させる一方で、対応する同位体濃縮されていない分子の有益な態様を維持する。

40

【0148】

同位体水素を、それによって取り込み率が先に決定される、重水素化薬剤を用いる合成技術によって、および / または取り込み率が平衡状態によって決定される、交換技術によって、本明細書で提供される化合物内に導入可能であり、反応上記塩に依存して非常に変化する。トリチウムまたは重水素を直接、および特異的に、既知の同位体含量のトリチウム化または重水素化薬剤によって挿入する合成技術が、高いトリチウムまたは重水素の存在を産出するが、しかし、要求される化学反応によって制限されうる。一方で、交換

50

技術は、より低いトリチウムまたは重水素取り込みを産出するが、同位体を分子上の多数の部位に分布させる場合が多い。

【 0 1 4 9 】

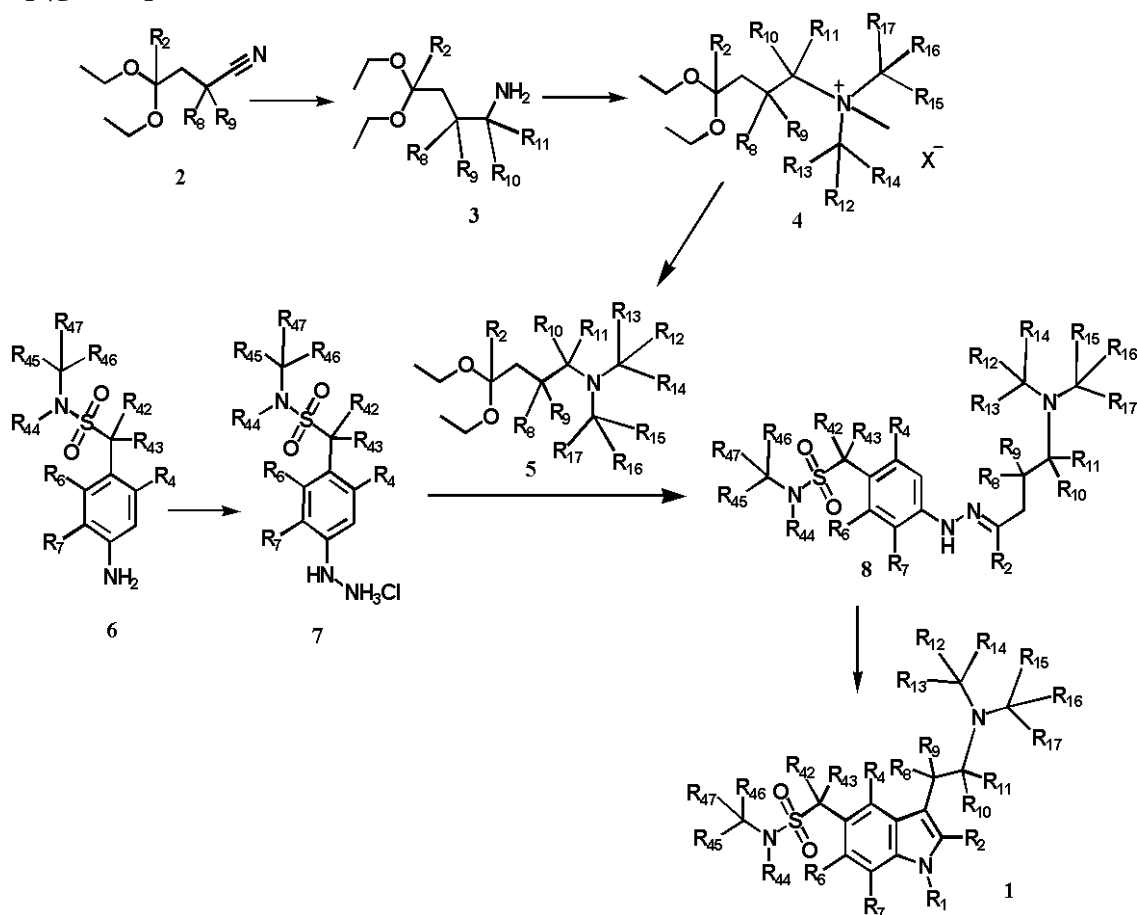
本明細書に開示される化合物は、当業者に公知の方法およびその通常の変更によって、および / または本明細書の実施例の項目にて記述されたものと同様の手順、およびその通常の変更、および / またはそこで引用された参考文献にて見出される手順、およびその通常の変更に従って調製可能である。本明細書に開示される化合物は、以下のスキーム、およびその通常の変更にて示されるように調整することもできる。

【 0 1 5 0 】

たとえば、本明細書に開示される特定の化合物は、スキーム 1 にて示されるように調整されうる。

スキーム 1

【 化 3 0 】



【 0 1 5 1 】

ニトリル 2 は、テトラヒドロフランのような適切な溶媒中、水素化リチウムアルミニウム還元剤と高温で反応して、第一級アミン 3 を生じ、これがヨウ素メチルまたはメタンスルホン酸メチルのようなアルキル化剤と高温で反応して、第四級アンモニウム塩 4 を生じ、式中、 X^- はハロゲンまたはアルキルスルホネートのような遊離基アニオンである。化合物 4 は、2 - アミノエタノールのようなアミノアルコールと高温で反応し、第三級アミン 5 を生じる。

【 0 1 5 2 】

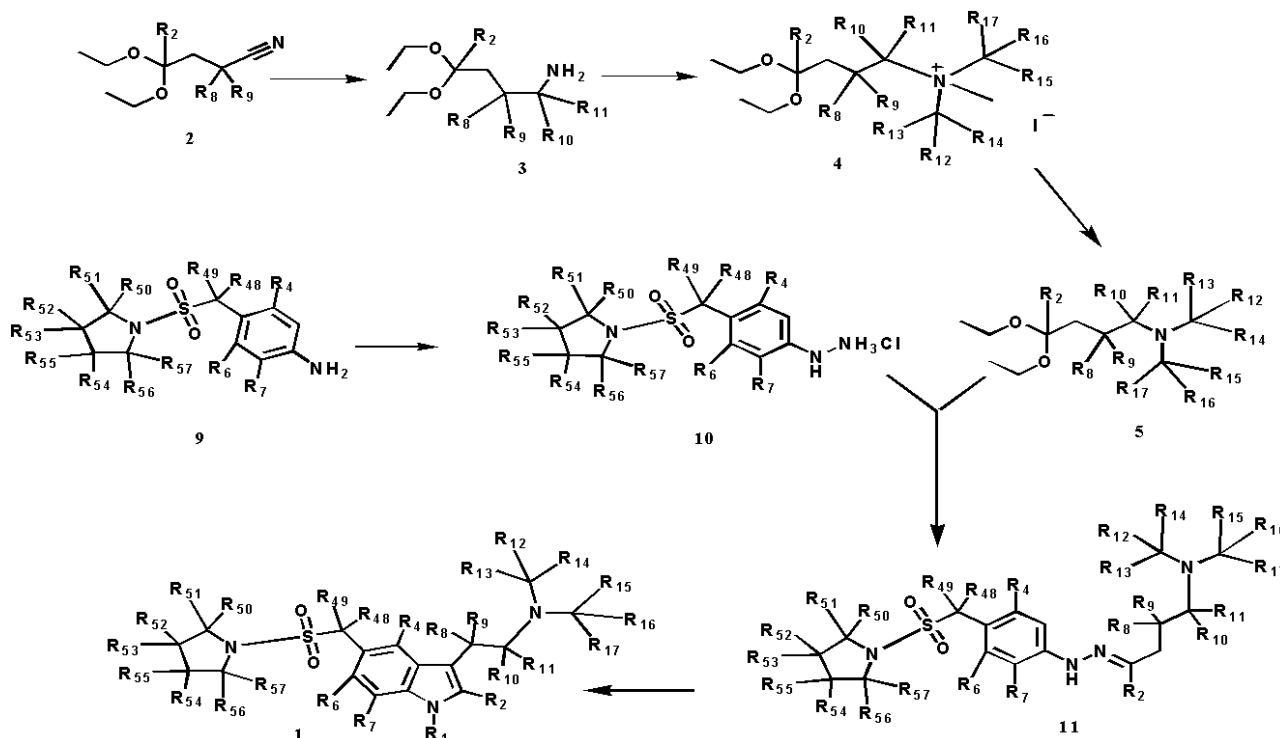
アニリン 6 は、塩酸のような鉱酸の存在下で、亜硝酸ナトリウムのようなジアゾニウム化合物と反応する。結果として生じる混合物は、その後塩化スズのような還元剤と反応し、ヒドラジン 7 を産出する。化合物 7 は、塩酸等の酸の存在下、水のような適切な溶媒中で、第三級アミン 5 と反応し、ヒドラゾン 8 を産出する。化合物 8 は、クロロホルムのような適切な溶媒中で、エチルポリリン酸のような酸と反応し、化合物 1 を生成する。

【 0 1 5 3 】

本明細書に開示される特定の化合物は、スキーム 2 に示されるとおりに調製されうる。

スキーム 2

【 化 3 1 】



【 0 1 5 4 】

ニトリル 2 は、テトラヒドロフランのような適切な溶媒中、水素化リチウムアルミニウムのような還元剤と高温で反応して、第一級アミン 3 を生じ、これがヨウ素メチルまたはメタンスルホン酸メチルのようなアルキル化剤と高温で反応して、第四級アンモニウム塩 4 を生じ、式中、 X^- はハロゲンまたはアルキルスルホナートの遊離基アニオンである。化合物 4 は、2 - アミノエタノールのようなアミノアルコールと高温で反応し、第三級アミン 5 を生じる。

【 0 1 5 5 】

アニリン 9 は、塩酸のような鉱酸の存在下で、亜硝酸ナトリウムのようなジアゾニウム化合物と反応する。結果として生じる混合物は、その後塩化スズのような還元剤と反応し、ヒドラジン 10 を産出する。化合物 10 は、塩酸等の酸の存在下、水のような適切な溶媒中で、第三級アミン 5 と反応し、ヒドラゾン 11 を産出する。化合物 11 は、クロロホルムのような適切な溶媒中で、エチルポリリン酸のような酸と反応し、化合物 1 を生成する。

【 0 1 5 6 】

適切な重水素化中間体を使用することによって、スキーム 1 および 2 に示されるとおりの合成手段によって、重水素を、合成的に異なる位置に組み込むことができる。たとえば、 R_2 、 R_8 、および R_9 のうちの 1 つ以上の位置に重水素を導入するために、対応の重水素置換を有する 4，4 - ジエトキシ - ブチロニトリルを使用することができる。 R_{10} および R_{11} 位置に重水素を導入するために、重水素化リチウムアルミニウムを使用することができる。 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、および R_{17} 位置に重水素を導入するために、対応の重水素置換を持つヨウ素メチルまたはメタンスルホン酸メチルを使用することができる。 R_4 、 R_6 、および R_7 位置に重水素を導入するために、対応の重水素置換を持つアニリンを使用することができる。 R_{45} 、 R_{46} 、および R_{47} 位置に重水素を導入するために、対応の重水素置換を持つメチルアミンを使用することができる。 R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} 、 R_{54} 、 R_{55} 、 R_{56} 、および R_{57} 位置に重水素を導入するために、対応の重水素置換を持つピロリジンを使用することができる。こ

これらの重水素化中間体は、市販で入手可能であるか、または当業者に知られた方法、または実施例の項で記述されるものに類似の以下の方法、およびその通常の修正法によって調製されうる。

【0157】

プロトン 重水素平衡交換を介して、アミンN-H、インドールN-H、およびプロトン のようなスルホンアミド基に対して交換可能なプロトンを有する重水素を、種々の位置に組み込むことができる。たとえば、R₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₈、およびR₄₉に重水素を導入するために、これらのプロトンを、当技術分野で知られるプロトン-重水素交換法を介して、選択的に、または非選択的に重水素と交換し得る。

【0158】

他に示さない限り、置換が「任意に置換された」と考える場合、置換基が、個々に、そして独立して、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、ヘテロ環状、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、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、イソシアネート、チオシアネート、イソチオシアネート、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、およびそれらの保護誘導体からなる群から選択される、1つまたはそれ以上の官能基(群)で置換されうる官能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しうる保護基は当業者に知られており、その例は、そのすべてが本明細書で参考文献によって組み込まれている、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999のような参考文献に見出すことができる。

【0159】

本発明に従う化合物は、当業者によって認識される任意の適切な互変体またはそのような互変体の混合物として生じうる。語句「互変体(tautomer)」または「互変性(tautomerism)」は、平衡に存在し、1つの同位形から別の同位形に簡単に変換される、2つ以上の構造異性体のうちの1つを意味する。例には、アセトン/プロペン-2-オール等のケト-エノール互変体、グルコース/2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシ-ヘキサナール等の環鎖互変体が含まれる。本明細書に記載される化合物は、1つ以上の互変体を有し得、したがって、種々の異性体を含みうる。そのような異性体形態のこれらの化合物はすべて、明示的に本発明に含まれる。

【0160】

本明細書に開示される化合物は、「炭素化合物の立体化学(Stereochemistry of Carbon Compounds)」Elieil and Wilen, John Wiley & Sons, New York, 1994, pp. 1119-1190にて記述される、1つ以上のキラル中心、キラル軸、および/またはキラル平面を含み得る。そのようなキラル中心、キラル軸およびキラル平面は、(R)または(S)配座いずれかであるか、またはその混合物であり得る。

【0161】

少なくとも1つのキラル中心を持つ化合物を含む組成物を特性化するための方法は、偏光のビームにおける、組成物の効果によってである。平面偏光のビームが、キラル化合物の溶液を通過する際、現れる光の極性の平面は、本来の平面に対して回転する。この現象は、光学活性として公知であり、偏光の平面を回転させる化合物は、光学的に活性であるといわれる。化合物の1つのエナンチオマーが、偏光のビームを一方向に回転させ、他のエナンチオマーが、偏光を反対の方向に回転させる。時計回り方向に偏光を回転させるエナンチオマーは、(+)エナンチオマーであり、反時計回り方向に偏光を回転させるエナンチオマーは、(-)エナンチオマーである。本明細書で記述された化合物の0から100%の(+)および/または(-)エナンチオマーを含む組成物が、本明細書で記述され

た組成物の範囲内に含まれる。

【0162】

本明細書に開示される化合物がアルケニルまたはアルケニレン基を含む場合、化合物は、幾何学的 *cis/trans* (または *Z/E*) 異性体の1つまたは混合物として存在しうる。構造異性体が、低エネルギーバリアを介して相互交換的である場合、本明細書に開示される化合物は、単一の互変体または互変体の混合物として存在しうる。これは、たとえば、イミノ、ケトまたはオキシム基を含む、本明細書に開示される化合物中のプロトン互変異性の形態を取り得、または芳香族部位を含む化合物中の原子価互変異性と呼ばれる形態をとり得る。単一化合物は、1つ以上の異性体の型を示しうる、ということにしたがう。

10

【0163】

本明細書に開示される化合物は、単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーのような、鏡像異性的に純粋でありえ、またはエナンチオマーの混合物、ラセミ混合物、またはジアステレオマー混合物のように、立体異性体混合物でありうる。従って、当業者は、その(R)形態での化合物の投与が、生体内でエピマー化を受けている化合物に関して、その(S)形態での化合物の投与と等価であることを認識する。個々のエナンチオマーの調製/単離に関する従来の技術には、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、またはたとえばキラルクロマトグラフィー、再結晶、分解、ジアステレオマー塩形成、またはジアステレオマー添加物への誘導化と続く分離を用いる、ラセミ体の分解が含まれる。

20

【0164】

本明細書に開示される化合物が、酸性または塩基性部位を含む場合、また医薬上許容し得る塩として提供され得る(Berge, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19、および「薬理学的塩、特性および利用のハンドブック(Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use)」Stah and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VCH, Zurich, 2002を参照)。

【0165】

医薬上許容し得る塩の調製における利用のために好適な酸には、限定はしないが、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギニン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ホウ酸、(+)-ショウノウ酸、カンファースルホン酸、(+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、経皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルホン酸、ドデシルスルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、-オキソ-グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化塩素酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、ラウリル酸、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、オキサロ酸、パルミチン酸、パモン酸、過塩素酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、サッカリン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-タルタル酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデシレン酸、およびバレリアン酸が含まれる。

30

40

【0166】

医薬上許容し得る塩の調製における利用のために好適な塩基には、限定はしないが、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、水酸化亜鉛、または水酸化ナトリウムのような無機塩基、L-アルギニン、ベンタミン、ベンザチン、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、ジメチルアミン、ジブロピルアミン、ジイソ

50

プロピルアミン、2 - (ジエチルアミノ) - エタノール、エタノールアミン、エチルアミン、エチレンジアミン、イソプロピルアミン、N - メチル - グルカミン、ヒドラバミン、1H - イミダゾール、L - リシン、モルホリン、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - モルホリン、メチルアミン、ペペリジン、ペペラジン、プロピルアミン、ピロリジン、1 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピロリジン、ピリジン、キヌクリジン、キノリン、イソキノリン、第二級アミン類、トリエタノールアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N - メチル - D - グルカミン、2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - プロパンジオールおよびトロメタミンを含む第一級、第二級、第三級および第四級、脂肪族および芳香族アミン類のような有機塩基が含まれる。

【0167】

本明細書に開示される化合物は、親化合物の機能的誘導体であるプロドラッグとして提供され得、生体内で簡単に親化合物に変換可能である。プロドラッグはしばしば、いくつかの例において、親化合物よりも投与するのが簡単であり得るので、有用である。これらは、たとえば、親化合物がそうではない一方で、経口投与によってバイオアベイラブルでありうる。プロドラッグはまた、親化合物に対して、医薬組成物中での可溶性が増強されうる。プロドラッグは、酵素処理および代謝加水分解を含む、種々の機構によって、親薬物に変換されうる。Harper, Progress in Drug Research 1962, 4, 221 - 294、Morozowich et al. in "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs," Roche Ed., APH A Acad. Pharm. Sci. 1977、"Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application," Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987、"Design of Prodrugs," Bundgaard, Elsevier, 1985、Wang et al., Curr. Pharm. Design 1999, 5, 265 - 287、Pauletti et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1997, 27, 235 - 256、Mizen et al., Pharm. Biotech. 1998, 11, 345 - 365、Gaignault et al., Pract. Med. Chem. 1996, 671 - 696、Asgharnejad in "Transport Processes in Pharmaceutical Systems," Amidon et al., Ed., Marcel Dekker, 185 - 218, 2000、Balant et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1990, 15, 143 - 53、Balimane and Sinko, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 183 - 209、Browne, Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1 - 12、Bundgaard, Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1 - 39、Bundgaard, Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179 - 96、Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev. 1992, 8, 1 - 38、Fleisher et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115 - 130、Fleisher et al., Methods Enzymol. 1985, 112, 360 - 381、Farquhar et al., J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324 - 325、Freeman et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 875 - 877、Friis and Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49 - 59、Gangwar et al., Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409 - 421、Nathwani and Wood, Drugs 1993, 45, 866 - 94、Sinhbababu and Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241 - 273、Stella et al., Drugs 1985, 29

10

20

30

40

50

, 455-73、Tan et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151、Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148、Valentino and Borcharadt, Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155、Wiebe and Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80、Waller et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 1989, 28, 497-507を参照。

【0168】

(医薬組成物)

本明細書において、本明細書に開示される化合物を活性成分として、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグを、医薬上許容し得る賦形剤、担体、希釈剤、賦形剤、またはそれらの混合物中に含み、1つ以上の医薬上許容し得る賦形剤または担体と組み合わせられる、医薬組成物を開示する。

10

【0169】

本発明の別の実施形態では、医薬上許容しうる媒体、担体、希釈剤、または賦形剤、あるいはそれらの組合せ内に、経腸、静脈内注射、経口、非経口、経鼻、局所的または経眼投与のための、本明細書に開示される化合物のうちの少なくとも1つを含む医薬組成物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグが提供される。

【0170】

本発明のさらに別の実施形態では、5-ヒドロキシトリプタミン1Bおよび/または1Dレセプターの改変によって仲介される状態を治療するための、本明細書に開示される化合物のうちの少なくとも1つを含む医薬組成物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグが、医薬上許容しうる媒体、担体、希釈剤、または賦形剤、あるいはそれらの組合せ内で提供される。

20

【0171】

本発明の別の実施形態では、本明細書に開示される1つ以上の化合物または組成物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグを用いて、中枢神経系の5-ヒドロキシトリプタミン1Bおよび/または1Dレセプター活性を調節する方法が提供される。

【0172】

さらに本明細書で提供されるのは、本明細書に開示される化合物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、および、1つ以上の腸溶コーティング剤形に用いるための放出制御賦形剤または担体を含む、腸溶コーティング剤形の医薬組成物である。本医薬組成物には、非放出制御賦形剤または担体も含まれ得る。

30

【0173】

本明細書で提供されるのは、本明細書に開示される化合物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、および、1つ以上の、本明細書で記載される放出制御賦形剤または担体を含む、改変放出剤形の医薬組成物である。適切な改変放出剤形の賦形剤としては、親水性または疎水性マトリックスデバイス、水溶性の分離層コーティング、腸溶コーティング、浸透性デバイス、多粒子デバイス、およびそれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。本医薬組成物には、非放出制御賦形剤または担体も含まれ得る。

40

【0174】

さらに、本明細書で提供されるのは、本明細書に開示される化合物またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、および、腸溶コーティング剤形に用いるための1つ以上の放出制御賦形剤または担体を含む、発泡性の剤形の医薬組成物である。本医薬組成物には、非放出制御賦形剤または担体も含まれ得る。

【0175】

さらに、本明細書には、即時放出成分と、少なくとも1種の遅延放出成分を有し、0.1~最大24時間の間隔の少なくとも2つの連続パルスの形で化合物を不連続放出させる

50

ことが可能な剤形の医薬組成物が提供される。医薬組成物は、本明細書に開示される化合物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、および、1つ以上の崩壊性半透膜に適応するような賦形剤または担体や膨潤性物質等の放出制御および非放出制御賦形剤または担体を含む。

【0176】

また本明細書で提供されるのは、本明細書に開示される化合物を含む、対象に経口投与するための用量形態中の医薬組成物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグ、および、1つ以上の部分的にアルカリで中和され、陽イオン交換能を有する胃液耐性の層状ポリマー物質および胃液耐性の外層を含む反応中間層に囲まれた、医薬上許容し得る賦形剤または担体である。

10

【0177】

本明細書で提供されるのは、約0.1から約1000ミリグラム、約1から約500ミリグラム、約2から約100ミリグラム、約1ミリグラム、約2ミリグラム、約3ミリグラム、約5ミリグラム、約10ミリグラム、約20ミリグラム、約30ミリグラム、約40ミリグラム、約50ミリグラム、約100ミリグラム、約300ミリグラム、約500ミリグラム、約1000ミリグラムの本明細書に開示される、1つ以上の化合物を含む医薬組成物である。

【0178】

明細書に記載の医薬組成物は、単位投与剤形または反復投与剤形で提供され得る。本明細書で用いるところの単位投与剤形は、ヒトおよび動物対象への投与に適した、かつ当該技術分野で公知の通りに個別包装された、物理的に別々の単位を指す。それぞれの単位投与剤形は、所望の治療効果を生むのに十分な所定量の有効成分を、必要な医薬担体または添加剤と共に含む。単位投与剤形の例としては、アンプル剤、注射剤、および個々に包装された錠剤およびカプセル剤が挙げられる。単位剤形は、画分でまたはそれを複数で投与することができる。反復投与剤形は、単位投与剤形を分離して投与するために、同一の単位投与剤形が複数、単一の容器内に包装されたものである。反復投与剤形の例としては、ガラス瓶、錠剤もしくはカプセル剤用の瓶、または1ポイントもしくは1ガロン瓶が挙げられる。

20

【0179】

本明細書に開示される化合物は、単独で、または本明細書に開示される1つまたは複数の他の化合物、1つまたは複数の有効成分と共に投与することができる。本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物は、経口投与、非経口投与、および局所投与のための種々の剤形に処方することができる。本医薬組成物はまた、遅延放出剤形、延長剤形、持続放出剤形、徐放剤形、パルス放出剤形、制御放出剤形、加速放出剤形および高速放出剤形、標的化放出剤形、プログラムされた放出剤形、ならびに胃内貯留剤形などの改変放出剤形として処方することもできる。これらの剤形は、当業者に知られている従来の方法および技術に従って調製可能である(前記の Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Modified Release Drug Deliver Technology, Rathboneら, Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002, Vol. 126を参照。

30

40

【0180】

本明細書に開示される医薬組成物は、単回投与、または時間の間隔を置いて反復投与することができる。正確な用量および治療の持続期間は治療される患者の年齢、体重、および状態によって変化すると認識されており、かつ、既知の試験手順を用いて、または生体内試験または生体外試験または診断データからの推定によって経験的に決定することができる。さらに、任意の特定個人に対して、個々の必要性および、製剤投与の個人管理または監督についての専門家の判断に従って、長期にわたり特定の用量管理を調節すべきであると認識されている。

50

【 0 1 8 1 】

患者の状態が改善されない場合には、本化合物の投与については医師の裁量で、患者の疾病または疾患の症状を改善する、そうでなければ制御または制限するために、慢性的に、すなわち長期間にわたって（患者の生命が存続している間中、など）投与することができる。

【 0 1 8 2 】

患者の状態が改善される場合には、本化合物の投与については、医師の裁量で、連続して、またはある一定期間、一時停止することができる（すなわち、「休薬期間」）。

【 0 1 8 3 】

患者の状態改善が起こった時点で、必要であれば維持量を投与する。その後、症状に応じて、投与の用量または頻度、またはその両方を、疾病、疾患または状態が改善された状態で維持されるレベルまで減らすことができる。しかし、患者は、任意の症状の再発に際して、長期的に断続的な治療を要求することができる。

10

【 0 1 8 4 】

A．経口投与

本明細書に開示される医薬組成物は、経口投与用に、固体、半固体、または液体の剤形で提供することができる。本明細書で用いるところの経口投与には口腔投与、舌投与および舌下投与も含まれる。適切な経口剤形としては、錠剤、カプセル剤、丸薬、トローチ、薬用キャンデー、芳香錠、カシェ剤、ペレット剤、薬用チューイングガム、顆粒剤、原末、発泡性または非発泡性粉末剤もしくは顆粒剤、液剤、乳剤、懸濁剤、液剤、ウエハース、噴霧剤、エリキシル剤、およびシロップ剤が挙げられるが、これらに限定されない。本医薬組成物には、有効成分に加えて、1つまたは複数の医薬上許容し得る担体または添加剤が含まれてよいが、それらとしては結合剤、充填剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、流動促進剤、着色剤、色流れ阻害剤、甘味剤、香料添加剤が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【 0 1 8 5 】

結合剤または顆粒化剤は錠剤にまとまりを与えて圧縮後に錠剤が確実に原型を保てるようにする。適切な結合剤または顆粒化剤としては、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、およびプレゼラチン化デンプン（例えば、STARCH 1500）などのデンプン類、ゼラチン、ショ糖、ブドウ糖、デキストロース、糖液、および乳糖などの糖類、アカシア、アルギン酸、アルギン酸塩、アイリッシュ・モスの抽出物、パンワルゴム（Panwargum）、ガッチゴム（ghattigum）、イサゴール（isabgol）外皮の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン（PVP）、Veegum、カラマツのアラボガラクトン（larch arabogalactan）、トラガカント末、およびグアーガムなどの天然ゴムおよび合成ゴム、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、などのセルロース類、AVICEL PH 101、AVICEL PH 103、AVICEL RC 581、AVICEL PH 105（FMC Corp, Marcus Hook, PA）などの結晶セルロース類、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。適切な充填剤としては、タルク、炭酸カルシウム、結晶セルロース、粉末セルロース、デキストレート（dextrans）、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、プレゼラチン化デンプン、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。結合剤または充填剤は、本明細書に開示の医薬組成物中、約50重量%～約99重量%で存在し得る。

30

40

【 0 1 8 6 】

適切な希釈剤としては、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、乳糖、ソルビトール、ショ糖、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、および粉糖が挙げられるが、これらに限定されない。マンニトール、乳糖、ソ

50

ルビトール、ショ糖、およびイノシトールなどの特定の希釈剤は、十分な量が存在する場合には、一部の圧縮錠剤に対して、口の中で咀嚼することによって崩れる性質を与えることができる。そのような圧縮錠剤は、噛み砕ける錠剤として使用できる。

【0187】

適切な崩壊剤としては、寒天、ベントナイト、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースなどのセルロース類、木材生産物、天然スポンジ、陽イオン交換樹脂、アルギン酸、グアーガムおよび V e e g u m H V などのゴム類、かんきつ類の果肉、クロスカルメロースなどの架橋セルロース類、クロスポビドンなどの架橋ポリマー類、架橋デンプン、炭酸カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウムなどの結晶セルロース、ポラクリリンカリウム (p o l a c r i l i n p o t a s s i u m)、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、およびプレゼラチン化デンプンなどのデンプン類、粘土、a l i g n s、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に開示される医薬組成物中の崩壊剤の量は、処方の種類によって変わり、当業者に容易に識別できる。本明細書に開示される医薬組成物は、約 0.5 重量% ~ 約 15 重量%、または約 1 重量% ~ 約 5 重量% の崩壊剤を含み得る。

10

【0188】

適切な滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ベヘン酸グリセロールおよびポリエチレングリコール (P E G) などのグリコール類、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、ピーナッツ油、綿実油、ひまわり油、ゴマ油、オリーブ油、とうもろこし油、および大豆油などの硬化植物油、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、デンプン、ヒカゲノカズラ、A E R O S I L (登録商標) 200 (W . R . G r a c e C o . , B a l t i m o r e , M D) および C A B O S I L (登録商標) (C a b o t C o . o f B o s t o n , M A) などのシリカまたはシリカゲル、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に開示される医薬組成物は、約 0.1 重量% ~ 約 5 重量% の滑沢剤を含み得る。

20

【0189】

適切な流動促進剤としては、コロイド状二酸化ケイ素、C A B O S I L (登録商標) (C a b o t C o . o f B o s t o n , M A)、およびアスベスト不使用のタルクが挙げられる。着色剤としては、任意の、認可、認定された、水溶性 F D & C 染料およびアルミナ白に懸濁させた不水溶性 F D & C 染料、およびレーキ顔料、およびそれらの混合物が挙げられる。レーキ顔料は、水溶性染料を重金属の水和酸化物に吸着させて、不溶性の染料にした合成品である。香料添加剤としては、果実類などの植物から抽出した天然香料および、ペパーミントおよびメチルサリチル酸などの口当たりが良い感覚を生ずる化合物を合成的に混合したものが挙げられる。甘味剤としては、ショ糖、乳糖、マンニトール、シロップ、グリセリン、ならびにサッカリンおよびアスパルテームなどの人口甘味料が挙げられる。適切な乳化剤としては、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、ならびにポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート (T W E E N (登録商標) 20)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート 80 (T W E E N (登録商標) 80)、およびトリエタノールアミンオレエートなどの界面活性剤が挙げられる。懸濁化剤および分散剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、ビーガム、アカシア、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンが挙げられる。防腐剤としては、グリセリン、メチルパラベンおよびプロプルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウムおよびアルコールが挙げられる。湿潤剤としては、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ジエチレングリコール、およびポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。溶剤としては、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、およびシロップが挙げられる。乳剤に用いられる非水性液体の例としては、鉱油および綿実油が挙げられる。有機酸としては、クエン酸および酒石酸が挙げられる。二酸化炭素源としては、重炭酸ナトリウムおよび炭酸ナトリウムが挙げられる。

30

40

50

【 0 1 9 0 】

当然のことながら、多くの担体および添加剤が、同一の製剤内においてさえもいくつもの働きをし得る。

【 0 1 9 1 】

本明細書に開示される医薬組成物は、圧縮錠剤、粉薬錠剤、チュアブルドロップ、速溶性錠剤、多重圧縮錠剤、または腸溶コーティング錠、糖衣錠もしくはフィルムコート錠として提供することができる。腸溶コーティング錠は、胃の作用には耐えるが、腸内で溶解または分解する物質で被覆した圧縮錠剤で、有効成分を胃の酸性環境から保護する。腸溶コーティング剤としては、脂肪酸、脂質、サリチル酸フェニル、ワックス類、セラックニス、アンモニア処理したセラックニス、および酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。糖衣錠は、糖衣に囲まれた圧縮錠剤で、好ましくない味またはにおいを隠すこと、ならびに錠剤を酸化から保護することに有効でありうる。フィルムコート錠は、水溶性物質の薄層または薄膜で被覆した圧縮錠剤である。フィルムコーティング剤としては、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール 4000、および酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。フィルムコーティングにより糖衣と同様の一般的特徴が得られる。多重圧縮錠剤は、層状錠剤および、加圧コーティング錠剤もしくは乾燥コーティング錠剤などの、2 回以上の圧縮周期によって作られた圧縮錠剤である。

10

【 0 1 9 2 】

錠剤の剤形は、粉末状、結晶状、もしくは顆粒状の有効成分を単独で、または 1 つもしくは複数の、本明細書に記載の担体または添加剤（結合剤、崩壊剤、放出制御ポリマー、滑沢剤、希釈剤、および / または着色剤など）と共に用いて、調製することができる。香料添加剤および甘味剤は、チュアブル錠およびチュアブルドロップの形成において特に有効である。

20

【 0 1 9 3 】

本明細書に開示の医薬組成物は、ゼラチン、メチルセルロース、デンプン、またはアルギン酸カルシウムから作製できるソフトカプセルまたはハードカプセルとして提供されてよい。ハードゼラチンカプセルは、乾燥充填カプセル（DFC）としても知られ、2 つの部分からなり、片方が他方を覆って滑り降りるので、有効成分を完全に封入できる。弾性ソフトカプセル（SEC）は、グリセリン、ソルビトール、または類似のポリオールの添加によって可塑化した、軟らかい、ゼラチンの殻などの球状の殻である。軟らかいゼラチン殻には、微生物の増殖を防ぐための防腐剤が含まれ得る。適切な防腐剤としては、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、ならびにソルビン酸などの、本明細書に記載のものが挙げられる。本明細書に開示の液体、半固体、および固体の剤形は、カプセル中に封入して提供され得る。適切な液体および半固体の剤形としては、炭酸プロピレン、植物油、またはトリグリセリド類の溶液および懸濁液が挙げられる。そのような溶液を被覆するカプセルは、米国特許第 4,328,245 号、同第 4,409,239 号、および同第 4,410,545 号に記載のように調製できる。カプセルはまた、有効成分の溶解性を改良するためまたは持続させるために、当業者に公知の通りに被覆することができる。

30

【 0 1 9 4 】

本明細書に開示される医薬組成物は、乳剤、液剤、懸濁剤、エリキシル剤、およびシロップ剤などの液体または半固体の剤形で提供され得る。乳剤は、一方の液体が他方の液体全体に小球上に分散している 2 層系であり、水中油型または油中水型でありうる。乳剤は、医薬上許容し得る非水性の液体または溶媒、乳化剤、および防腐剤を含有し得る。懸濁剤は、医薬上許容し得る懸濁化剤および防腐剤を含有してよい。水性アルコール溶液は、医薬上許容し得る、低級アルキルアルデヒドのジ（低級アルキル）アセタール（例えばアセトアルデヒドジエチルアセタール）（「低級」という用語は、炭素原子を 1 ~ 6 個有するアルキルを指す）などのアセタール、ならびにプロピレングリコールおよびエタノールなどの、1 つまたは複数の水酸基を有する水混和性溶媒を含有し得る。エリキシル剤は、透明な、甘味がある、含水アルコール溶液である。シロップ剤は、糖（例えばショ糖）の

40

50

濃縮水溶液であり、防腐剤を含有してもよい。液体の剤形については、例えば、ポリエチレングリコール溶液を十分な量の医薬上許容し得る液体担体（例えば水）で希釈することで、投与のための計量を便利にすることができる。

【0195】

他の有効な液体および半固体の剤形としては、本明細書に開示される有効成分（１種または複数種）を含有するもの、および、１，２－ジメトキシメタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、テトラエチレングリコールジメチルエーテル、ポリエチレングリコール－３５０－ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール－５５０－ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール－７５０－ジメチルエーテル（ここで、３５０、５５０、および７５０はポリエチレングリコールのおよその平均分子量を示す）などのジアルキル化されたモノ－またはポリ－アルキレングリコールが挙げられる。これらの処方はさらに、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、没食子酸プロピル、ビタミンＥ、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、ケファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、亜硫酸水素塩、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオジプロピン酸およびそのエステル、およびジチオカルバミン酸などの坑酸化剤を１つまたは複数含有することができる。

10

【0196】

本明細書に開示される経口投与用の医薬組成物はまた、リボソーム製剤、ミセル製剤、ミクロスフェア製剤、またはナノ製剤の形で提供され得る。ミセル剤形は、米国特許第６，３５０，４５８号に記載の通りに調製することができる。

20

【0197】

本明細書に開示される医薬組成物は、液体の剤形に再構成できるように、発泡性または非発泡性の顆粒および粉末として提供され得る。非発泡性の顆粒または粉末に用いられる、医薬上許容し得る担体および添加剤としては、希釈剤、甘味剤、および湿潤剤が含まれてよい。発泡性の顆粒または粉末に用いられる医薬上許容し得る担体および添加剤としては、有機酸および二酸化炭素源が含まれ得る。

【0198】

着色剤および香料添加剤は、上記剤形の全てに用いることができる。

【0199】

本明細書に開示される医薬組成物は、即効性剤形または、遅延放出剤形、徐放剤形、バルス放出剤形、制御放出剤形、標的化放出剤形、プログラムされた放出剤形などの改変放出剤形に処方することができる。

30

【0200】

ここに開示される医薬組成物は、所望の治療作用を損なうことのない他の活性成分と、または他のドロトレコジン およびヒドロコルチゾンのような所望の作用を補足する物質と共に製剤しうる。

【0201】

B．非経口投与

本明細書に開示される医薬組成物は、注射、注入、または埋め込みによって局所投与または全身投与することができる。本明細書で用いられるところの非経口投与には、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、くも膜下投与、脳室内投与、尿道内投与、胸骨内投与、頭蓋内投与、筋肉内投与、骨液嚢内投与、および皮下投与が含まれる。

40

【0202】

本明細書に開示される医薬組成物は、非経口投与に適した任意の剤形に処方され得、例えば液剤、懸濁剤、乳剤、ミセル製剤、リボソーム製剤、ミクロスフェア製剤、ナノ製剤、および、注射前に液剤または懸濁剤に液化するのに適した固体形が挙げられる。そのような剤形は、薬学の当業者に知られている従来の方法に従って調製することができる。（前記の Remington: The Science and Practice of Pharmacy を参照）。

50

【0203】

非経口投与を対象とした医薬組成物は、医薬上許容し得る担体および添加剤を1つまたは複数含有してよいが、水性賦形剤、水混和性賦形剤、非水溶性賦形剤、抗菌剤または微生物の増殖に対する防腐剤、安定剤、溶解度増加剤、等張剤、緩衝剤、坑酸化剤、局所麻酔薬、懸濁および分散剤、湿潤または乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖またはキレート剤、凍結防止剤、溶解保護剤、増粘剤、pH調節剤および不活性ガスが挙げられるが、これらに限定されない。

【0204】

適切な水性賦形剤としては、水、生理食塩水(saline)、生理食塩水(physiological saline)またはリン酸緩衝生理食塩水(PBS)、塩化ナトリウム注射、Ringers注射が挙げられるが、これらに限定されない。非水性賦形剤としては、植物由来の固定油、ヒマシ油、とうもろこし油、綿実油、オリーブ油、ピーナツ油、ペパーミント油、サフラワー油、ゴマ油、大豆油、硬化植物油、硬化大豆油、およびココナツ油の中鎖トリグリセリド、およびパーム核油が挙げられるが、これらに限定されない。水混和性賦形剤としては、エタノール、1,3-ブタンジオール、液体ポリエチレングリコール(例えば、ポリエチレングリコール300およびポリエチレングリコール400)、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルアセトアミド、およびジメチルスルホキシドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0205】

適切な抗菌剤または防腐剤としては、フェノール、クレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、パラオキシ安息香酸メチルおよびパラオキシ安息香酸プロピル、チメロサル、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、およびソルビン酸が挙げられるが、これらに限定されない。適切な等張剤としては、塩化ナトリウム、グリセリン、およびデキストロースが挙げられるが、これらに限定されない。適切な緩衝剤としては、リン酸塩およびクエン酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。適切な坑酸化剤としては、亜硫酸水素塩およびメタ重亜硫酸ナトリウムなどの、本明細書に記載のものが挙げられる。適切な局所麻酔薬としては、塩酸プロカインが挙げられるが、これに限定されない。適切な懸濁および分散剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンなどの本明細書に記載のものが挙げられる。適切な乳化剤としては、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン80、およびオレイン酸トリエタノールアミンなどの本明細書に記載のものが挙げられる。適切な金属イオン封鎖またはキレート剤としてはEDTAが挙げられるが、これに限定されない。適切なpH調整剤としては、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、および乳酸が挙げられるが、これらに限定されない。適切な錯化剤としては、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、およびスルホブチルエーテル7 β -シクロデキストリン(CAPTISOL(登録商標)、CyDex、Lenexa、KS)などのシクロデキストリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0206】

本明細書に開示される医薬組成物は、単回投与または反復投与用に処方することができる。単回投与用量は、アンプル、バイアル、または注射器に包装される。反復用量の非経口製剤は、静菌的なまたは静真菌的な濃度で抗菌剤を含有する必要がある。全ての非経口製剤は、当技術分野で公知かつ実践されているように滅菌される必要がある。

【0207】

1つの実施形態においては、医薬組成物はそのまま使用できる(ready-to-use)滅菌液剤として提供される。別の実施形態においては、医薬組成物は凍結乾燥粉末および皮下注射用錠剤を含有し、使用前に賦形剤を用いて再構成するための、滅菌した乾燥溶解性製品として提供される。また別の実施形態においては、医薬組成物は、そのまま使用できる(ready-to-use)滅菌懸濁剤として提供される。また別の実施形

10

20

30

40

50

態においては、医薬組成物は、使用前に賦形剤を用いて再構成するための、滅菌した乾燥不溶性製品として提供される。さらに別の実施形態においては、医薬組成物は、そのまま使用できる滅菌乳剤として提供される。

【0208】

本明細書に開示される医薬組成物は、即効性剤形または、遅延放出剤形、徐放剤形、パルス放出剤形、制御放出剤形、標的化放出剤形、プログラムされた放出剤形などの改変放出剤形に処方することができる。

【0209】

医薬組成物は、デポー剤注入として投与するために、懸濁剤、固体、半固体、または揺変性液体として処方することができる。ある実施形態においては、本明細書に開示される医薬組成物は、体液には不溶性だが、医薬組成物中の有効成分はそれを通して拡散できるような高分子外膜に囲まれた、固体の内部基質中に分散される。

10

【0210】

適切な内部基質としては、ポリメタクリル酸メチル、ポリメタクリル酸ブチル、可塑化または非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニル、共重合体、シリコンゴム、ポリジメチルシロキサン、炭酸ケイ素共重合体、アクリル酸およびメタクリル酸のエステルのヒドロゲルなどの親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、および架橋した部分的に加水分解されたポリ酢酸ビニルなどが挙げられる。

20

【0211】

適切な高分子外膜としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレン共重合体、エチレン/アクリル酸エチル共重合体、エチレン/酢酸ビニル共重合体、シリコンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、塩化ビニルと酢酸ビニルの共重合体、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、ポリエチレンテレフタレートのアイオノマー、ブチルゴム、エビクロヒドリノゴム、エチレン/ビニルアルコール共重合体、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコール三元重合体、およびエチレン/ビニルオキシエタノール共重合体が挙げられる。

【0212】

C. 局所投与

本明細書に開示される医薬組成物は、皮膚、開口部、または粘膜に局所的に投与することができる。本明細書で用いるところの局所投与には、皮膚（内）投与、結膜投与、角膜内投与、眼内投与、経眼投与、経耳投与、経皮投与、経鼻投与、腔内投与、尿道内投与、呼吸器投与、および直腸投与が含まれる。

30

【0213】

本明細書に開示される医薬組成物は、局所的なまたは全身的な効果を得るための局所投与用として適した任意の剤形で処方することができ、それらとしては、乳剤、液剤、懸濁剤、クリーム剤、ゲル剤、ヒドロゲル剤、軟膏、散布剤、包帯剤、エリキシル剤、ローション剤、懸濁剤、チンキ剤、ペースト剤、フォーム剤、フィルム剤、エアロゾル剤、灌注剤、スプレー剤、坐薬、包帯、皮膚パッチが挙げられる。本明細書に開示される医薬組成物の局所的な処方には、リポソーム製剤、ミセル製剤、マイクロスフェア製剤、ナノ製剤、およびそれらの混合物も含まれる。

40

【0214】

本明細書に開示される局所処方での利用のために好適な医薬上許容し得る担体および賦形剤には、限定はしないが、水性賦形剤、水混和性賦形剤、非水性賦形剤、細菌の増殖に対する抗菌剤または保存剤、安定化剤、可溶性増強剤、等張剤、緩衝材、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁および分散剤、湿潤または乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート剤、浸潤増強剤、抗凍結剤、抗親液剤、増粘剤および不活性気体が含まれる。

【0215】

医薬組成物はまた、エレクトロポレーション、イオントフォレーゼ、ホスホノフォレシ

50

ス、ソノフォレシス、および POWDERJECT (登録商標) (キロン社 (Chiron Corp.), Emeryville, CA)、および BIOJECT (登録商標) (バイオジェット メディカル テクノロジーズ社 (Bioject Medical Technologies Inc.), Tualatin, OR) のような、ミクロニードルまたはニードルなしの注射によって、局所に投与することができる。

【0216】

本明細書に開示される医薬組成物は、軟膏、クリームおよびゲルの形態で提供することができる。好適な軟膏賦形剤には、豚脂、安息香豚脂、オリーブ油、木綿油および他の油、白色ペトロラタムのようなものを含む、脂肪性または炭化水素賦形剤、親水性ペトロラタム、ヒドロキシステアリン硫酸および無水ラノリンのような乳化または吸収賦形剤、疎水性軟膏のような水着脱賦形剤、種々の分子量のポリエチレングリコールを含む、水溶性軟膏賦形剤、セチルアルコール、グリセリルステアリン酸、ラノリンおよびステアリン酸を含む油中水 (W/O) エマルジョンまたは水中油 (O/W) エマルジョンいずれかの、エマルジョン賦形剤が含まれる (Remington: The Science and Practice of Pharmacy、上記を参照のこと)。これらの賦形剤は、皮膚軟化剤であるが、しかし一般的に、抗酸化剤および保存剤の添加を必要とする。

10

【0217】

好適なクリーム基剤は、水中油または油中水でありうる。クリーム賦形剤は、水洗浄可能でありえ、油相、乳化剤および水性相を含む。油相はまた、「内部 (internal)」相とも呼ばれ、一般に、ペトロラタムと、セチルまたはステアリルアルコールのような脂肪族アルコールからなる。水相は通常、必要ではないけれども、容量にて油相を上回り、一般に、保湿剤を含む。クリーム処方内の乳化剤は、非イオン性、アニオン性、カチオン性、または両性界面活性剤であり得る。

20

【0218】

ゲルは、半固体、懸濁型系である。単一相ゲルには、液体単体を通して実質的に均質に分散した、有機巨大分子が含まれる。好適なゲル化剤には、カルボマー、カルボキシポリアルキレン、Carbopol (登録商標) のような架橋アシル酸ポリマー、酸化ポリエチレン、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンコポリマー、およびポリビニルアルコールのような、親水性ポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフラレート、およびメチルセルロースのようなセルロース性ポリマー、トラガcantおよびキサンタンガムのようなガム、アルギン酸ナトリウムおよびゼラチンが含まれる。均質ゲルを調製するために、アルコールまたはグリセリンのような分散剤を加えることができ、またはゲル化剤を、粉碎、機械的混合および/または攪拌によって分散可能である。

30

【0219】

本明細書に開示される医薬組成物は、座薬、ペッサリー、ブーギー、湿布またはパップ、練り子、粉末、包帯、クリーム、硬膏、避妊薬、軟膏、溶液、エマルジョン、懸濁液、タンポン、ゲル、泡、スプレーまたはかん腸の形態で、直腸、尿道、膣または腹膜膣に投与することができる。これらの投与形態は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 上記にて記述されたような従来の工程を用いて調製可能である。

40

【0220】

直腸、尿道および膣座薬は、通常温度では固体であるが、体温にて融解するか、または軟化して、(1つまたは複数の) 活性成分を開口部内に放出する、体開口部内への挿入のための固体である。直腸および膣座薬中で利用する医薬上許容し得る担体には、本明細書で提供される医薬組成物と処方したときに、体温の近くで融解点を産出する、硬化剤と、ビスルファイトおよびナトリウムメタビスルファイトを含む、本明細書で記述されるような抗酸化剤のような、基体または賦形剤が含まれる。好適な賦形剤には、限定はしないが、ココアバター (カカオ脂)、グリセリン - ゼラチン、カーボワックス (ポリオキシエチレングリコール)、鯨ロウ、パラフィン、白色および黄色ワックス、および脂肪酸のモノ

50

-、ジ- およびトリグリセリドの適切な混合物、ポリビニルアルコールのようなヒドロゲル、ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリアクリル酸、グルセリン化ゼラチンが含まれる。種々の賦形剤の組合せを使用し得る。直腸および腔座薬は、加圧法または成型によって調製することができる。典型的な直腸および腔座薬の質量は、約 2 ~ 約 3 g である。

【 0 2 2 1 】

本明細書に開示される医薬組成物は、溶液、懸濁液、軟膏、エマルジョン、ゲル - 形成溶液、溶液のための粉末、ゲル、眼球挿入物、およびインプラントの形態で、目に投与し得る。

【 0 2 2 2 】

本明細書に開示される医薬組成物は、鼻内に、または気管への吸入によって投与することができる。医薬組成物は、単独または 1 , 1 , 1 , 2 - テトラフルオロエタンまたは 1 , 1 , 1 , 2 , 3 , 3 , 3 - ヘプタフルオロプロパンのような高圧ガスとの組合せで、好適な加圧容器を用いた伝達のためのエアゾルまたは溶液、ポンプ、スプレー、微細なミストを産出するための電子流体力学を用いる噴霧器のような噴霧器、またはネブライザーの形態で提供されてよい。医薬組成物はまた、単独またはラクトースまたはリン脂質のような不活性担体との組合せで、吹送のための乾燥粉末、および点鼻剤として提供してよい。

【 0 2 2 3 】

加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器、またはネブライザー中での利用のための溶液または懸濁液を、エタノール、水性エタノール、または本明細書に開示される活性成分の放出を分散させる、可溶化させる、または拡張するための好適な他の薬剤、溶媒として高圧ガス、および / または三オレイン酸ソルビタン、オレイン酸またはオリゴ乳酸のような界面活性剤を含むように処方し得る。

【 0 2 2 4 】

本明細書に開示される医薬組成物を、約 5 0 マイクロメートルまたはそれ以下、または約 1 0 マイクロメートルまたはそれ以下のように、吸入による伝達のために好適な大きさまで、微粉にし得る。そのような大きさの粒子は、らせんジェット製粉、流体ベッドジェット製粉、ナノ粒子を形成するための超臨界流体処理、高圧均質化またはスプレー乾燥のような、当業者に公知の粉末化法を用いて調製することができる。

【 0 2 2 5 】

吸入または吸入器中での利用のためのカプセル、プリスターおよびカートリッジを、本明細書に開示される医薬組成物、ラクトースまたはデンプンのような好適な粉末基体、および 1 - ロイシン、マンニトールまたはステアリン酸マグネシウムのような性能改変物の粉末混合物を含むように処方し得る。ラクトースは、無水であるか、または一水和物の形態であり得る。他の好適な賦形剤には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロースおよびトレハロースが含まれる。吸入 / 経鼻投与のための本明細書に開示される医薬組成物はさらに、メンソールおよびレボメンソールのような好適な香味料、またはサッカリンまたはサッカリンナトリウムのような甘味料を含んでよい。

【 0 2 2 6 】

局所投与のための本明細書に開示される医薬組成物を、速効放出、または遅延、除放、パルス、制御、標的化、およびプログラムされた放出を含む、改変放出であるように処方することができる。

【 0 2 2 7 】

D . 改変放出

本明細書に開示される医薬組成物は、改変放出投与形態として処方してよい。本明細書で使用するところの「改変放出 (modified release)」は、(1 つまたは複数の) 活性成分の放出の速度または一が、同一の経路によって投与した場合に、即効性の投与形態のものとは異なる、投与形態を意味する。可変放出投与形態には、遅延、拡張、延長、除放、パルス、制御、加速および迅速、標的化、プログラムされた放出、および胃貯留投与形態が含まれる。改変放出投与形態中の医薬組成物は、限定はしないが、マ

10

20

30

40

50

トリックス制御放出器具、浸透圧制御放出器具、多重微粒子制御放出器具、イオン - 交換樹脂、腸溶性コーティング、多重層化コーティング、マイクロスフィア、リボソームおよびこれらの組合せを含む、当業者に知られる種々の改変放出器具および方法を用いて調製可能である。(1つまたは複数の)活性成分の放出速度はまた、(1つまたは複数の)活性成分の粒子の大きさおよび多型性を変更することによって改変することも可能である。

【0228】

改変放出の例には、限定はしないが、米国特許第3,845,770号、第3,916,899号、第3,536,809号、第3,598,123号、第4,008,719号、第5,674,533号、第5,059,595号、第5,591,767号、第5,120,548号、第5,073,543号、第5,639,476号、第5,354,556号、第5,639,480号、第5,733,566号、第5,739,108号、第5,891,474号、第5,922,356号、第5,972,891号、第5,980,945号、第5,993,855号、第6,045,830号、第6,087,324号、第6,113,943号、第6,197,350号、第6,248,363号、第6,264,970号、第6,267,981号、第6,376,461号、第6,419,961号、第6,589,548号、第6,613,358号、および第6,699,500号にて記述されたものが含まれる。

10

【0229】

1. マトリックス制御放出器具

改変放出投与形態での本明細書に開示される医薬組成物を、当業者に既知であるマトリックス制御放出器具を用いて加工することができる(Takadaら“Encyclopedia of Controlled Drug Delivery,” Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999)。

20

【0230】

1つの実施形態において、改変放出投与形態において本明細書に開示される医薬組成物は、合成ポリマーおよびポリサッカライドおよびタンパク質のような、天然に存在するポリマーおよび誘導体を含む、水膨潤性、浸食性または可溶性ポリマーである、浸食性マトリックス器具を用いて処方する。

【0231】

浸食性マトリックスを形成することにおいて有用な物質には、限定はしないが、キチン、キトサン、デキストランおよびブルラン、ガム寒天、アラビアガム、カラヤガム、ローカストビーンガム、トラガカントガム、カラギーナン、ガッチガム、グアーガム、キサンタンガムおよびスクレログルカン、デキストリンおよびマルトデキストリンのようなデンプン、パクチンのような親水性コロイド、レシチンのようなホスファチド、アルギン酸、プロピレングリコールアルギン酸、ゼラチン、コラーゲン、およびエチルセルロース(EC)、メチルエチルセルロース(MEC)、カルボキシメチルセルロース(CMC)、CMEC、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HP C)、酢酸セルロース(CA)、プロピオン酸セルロース(CP)、ブチル酸セルロース(CB)、酢酸ブチル酸セルロース(CAB)、CAP、CAT、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸トリメリテート(HPMCAT)、およびエチルヒドロキシエチルセルロース(EHEC)のようなセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、酢酸ポリビニル、グリセロール脂肪酸エステル、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、エタクリル酸またはメタクリル酸のコポリマー(EUDRAGIT(登録商標)、ロームアメリカ社(Rohm America, Inc.)), Piscataway, NJ)、ポリ(2-ヒドロキシエチル-メチルアクリレート)、ポリアクチド、L-グルタミン酸とエチル-L-グルタミン酸塩のコポリマー、分解可能乳酸-グリコール酸コポリマー、ポリ-D-()-3-ヒドロキシブチル酸、およびブチルメタクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、エチルアクリレート、(2-ジメチルアミノエチル)メタクリレート、および塩化(トリメチルアミノエチル)メタクリレートのような他

30

40

50

のアクリル酸誘導体が含まれる。

【0232】

さらなる実施形態において、医薬組成物を、非浸食性マトリックス器具とともに処方する。(1つまたは複数の)活性成分を、不活性マトリックス内に溶解または分散させ、まず、一旦投与したときに、不活性マトリックスを介した拡散によって放出される。非浸食性マトリックス器具としての利用のために効果的な物質には、限定はしないが、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、塩素化ポリエチレン、ポリビニルクロライド、メチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー、エチレン-ビニル酢酸コポリマー、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/エチルアクリレートコポリマー、酢酸ビニルとのビニルクロライドコポリマー、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、イオノマー、ポリエチレン、テレフタル酸、ブチルラバーエピクロヒドリンラバー、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/ビニル酢酸/ビニルアルコールテルポリマーおよびエチレン/ビニルオキシエタノールコポリマー、塩化ポリビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンエーテルフタル酸、天然ラバー、シリコンラバー、ポリジメチルシロキサン、シリコン炭酸コポリマーのような不溶性プラスチック、およびエチルセルロース、酢酸セルロース、クロスボビドン、および架橋特異的加水分解ポリビニル酢酸のような親水性ポリマー、およびカルナウバワックス、微晶質性ワックス、およびトリグリセリドのような脂肪化合物が含まれる。

10

20

【0233】

マトリックス制御放出系において、望む放出速度論は、たとえば、利用したポリマー型、ポリマー粘度、ポリマーの粒子サイズおよび/または(1つまたは複数の)活性成分、(1つまたは複数の)活性成分のポリマーに対する比、および組成物中の他の賦形剤を介して、制御可能である。

【0234】

改変放出投与形態における、本明細書に開示される医薬組成物は、直接圧縮、乾燥または湿潤顆粒化と続く圧縮、溶解-顆粒化と、その後の圧縮を含む、当業者に知られる方法によって調製することができる。

【0235】

2. 浸透圧制御放出器具

30

改変放出投与形態中の本明細書に開示される医薬組成物を、1チャンバー系、2チャンバー系、非対称膜技術(AMT)、および押し出し成型コア系(ECS)を含む、浸透圧制御放出器具を用いて加工することができる。一般に、そのような器具は、少なくとも以下の2つの成分を有する、(a)(1つまたは複数の)活性成分を含むコア、および(b)コアをカプセル封入する、少なくとも1つの伝達ポートを持つ、半透膜。半透膜は、(1つまたは複数の)伝達ポートを介した押し出し成形による薬物放出を引き起こすように、利用の水性環境からコアへの水の流入を制御する。

【0236】

(1つまたは複数の)活性成分に加えて、浸透圧器具のコアには任意に、器具のコア内への利用の環境からの水の輸送のための、駆動力を作り出す、浸透圧性薬剤が含まれる。浸透圧性薬剤の1つのクラスは、水膨張性親水性ポリマーであり、「オスモポリマー(osmopolymers)」および「ハイドロゲル(hydrogel)」としても呼ばれており、限定はしないが、親水性ビニルおよびアクリルポリマー、アルギン酸カルシウムのようなポリサッカリン、酸化ポリエチレン(PEO)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレングリコール(PPG)、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(アクリル)酸、ポリ(メタクリル)酸、ポリビニルピロリドン(PVP)、架橋PVP、ポリビニルアルコール(PVA)、PVA/PVPコポリマー、メチルメタクリレートおよび酢酸ビニルのような疎水性モノマーとのPVA/PVPコポリマー、第PEOブロックを含む親水性ポリウレタン、ナトリウムクロスカルメロース、カラゲナン、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC

40

50

）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）およびカルボキシエチル、セルロース（CEC）、アルギン酸ナトリウム、ポリカルボフィル、ゼラチン、キサンタンガム、およびナトリウムデンプングリコレートが含まれる。

【0237】

他のクラスの浸透圧性薬剤は、吸収水が、周辺のコーティングのバリアにわたる、浸透圧勾配に影響を与えることが可能である、オスモーゲンである。好適なオスモーゲンには、限定はしないが、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウムおよび硫酸ナトリウムのような無機塩、デキストロース、フルクトース、グルコース、イノシトール、ラクトース、マルトース、マンニトール、ラフィノース、ソルビトール、スクロース、トレハロースおよびキシリトールのような糖、アスコルビン酸、安息香酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、セバシン酸、ソルビン酸、アジピン酸、エデチン酸、グルタミン酸、p-トルエンスルホン酸、コハク酸、およびタルタル酸のような有機塩、尿素およびそれらの混合物が含まれる。

10

【0238】

異なる溶解率の浸透圧性薬剤を、いかに迅速に（1つまたは複数の）活性成分が、投与形態からまず送達されるかに影響を与えるように使用し得る。たとえば、MannogelmeEZ（SPIファーマ（SPI Pharma）、Lewes, DE）のような不定形糖を使用して、望む治療的效果を産出するために、最初の2時間のより速い伝達、および長期間にわたる治療的および予防的効果の望むレベルを維持するための残った量の徐々および連続放出を提供するために利用可能である。この場合、（1つまたは複数の）活性成分は、代謝されるか、排泄される活性成分の量が置換される速度にて放出される。

20

【0239】

コアにはまた、投与の性能を増強させるため、または安定性または処理を促進するために、本明細書で記述される、広い範囲の種々の賦形剤および担体が含まれ得る。

【0240】

半透性膜を形成することにおいて有用な物質には、生理学的に相等するpHにおいて、水浸潤性および水不溶性であるか、または架橋のような化学改変によって、水不溶性を与えられる余地のある、種々のグレードのアクリル、ビニル、エーテル、ポリアミド、ポリエステル、セルロース性誘導体が含まれる。コーティングを形成することにおいて有用な、好適なポリマーの例には、可塑性、非可塑性、および強化酢酸セルロース（CA）、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、プロピオン酸CA、硝酸セルロース、酢酸ブチル酸セルロース（CAB）、CAエチルカルバメート、CAP、CAメチルカルバメート、コハク酸CA、酢酸トリメリテートセルロース（CAT）、CAジメチルアミノ酢酸、カルボン酸CAエチル、クロロ酢酸CA、エチルオキサロ酸CA、メチルスルホン酸CA、ブチルスルホン酸CA、p-トルエンスルホン酸CA、酢酸寒天、アミロース酸酢酸、酢酸グルカン、酸酢酸グルカン、アセトアルデヒドジメチル酢酸、ローカストビーンガムの三酢酸、水酸化エチレン-ビニル酢酸、EC、PEG、PPG、PEG/PPGコポリマー、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、ポリ（アクリル）酸およびエステルおよびポリ-（メチルアクリル）酸およびエステルおよびそれらのコポリマー、デンプン、デキストラン、デキストリン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、ポリアルケン、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ハロゲン化ポリビニル、ポリビニルエステルおよびエーテル、天然のワックス、および合成ワックスが含まれる。

30

40

【0241】

半透膜はまた、米国特許第5,798,119号にて開示される、孔が実質的に気体で充填され、水性媒体によっては湿らないが、水蒸気に対して浸透性である、疎水性微晶抗膜であり得る。そのような疎水性であるが、水蒸気透過性の膜は典型的に、ポリアルキレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアクリル酸誘導

50

体、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ハロゲン化ポリビニル、フッ化ポリビニリデン、ポリビニルエステルおよびエーテル、天然ワックスおよび合成ワックスからなる

【0242】

半透性膜上の（１つまたは複数の）送達孔は、機械的またはレーザードリルによって、コーティングの後に形成することができる。（１つまたは複数の）送達孔はまた、水溶性物質のプラグの浸食によって、またはコアのへこみ上の、膜の薄い部分の破裂によって、原位置で形成することができる。さらに、送達孔は、米国特許第５，６１２，０５９号および第５，６９８，２２０号にて開示された型の、非対称膜コーティングの場合でのように、コーティング工程の間に形成することができる。

10

【0243】

放出される（１つまたは複数の）活性成分の総量および放出速度は実質的に、半透性膜の厚さと気孔率、コアの組成、送達孔の数、大きさおよび位置を介して調整することが可能である。

【0244】

浸透圧制御放出投与形態中の医薬組成物にはさらに、処方の性能または処理を促進するために、本明細書で記述される、追加の従来の賦形剤または担体を含み得る。

【0245】

浸透圧制御放出投与形態は、従来の方法および当業者に知られた技術にしたがって調製可能である（Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 上記、Santus and Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21、Vermaら, Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708、Vermaら, J. Controlled Release 2002, 79, 7-27を参照のこと）。

20

【0246】

特定の実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物を、AMT制御放出投与形態として処方し、これには、活性成分（類）と他の医薬上許容し得る賦形剤を含むコアをコートする、非対称性浸透性膜が含まれる。米国特許第５，６１２，０５９号および国際特許第WO2002/17918号を参照のこと。AMT制御放出投与形態は、直接圧縮、乾燥顆粒化、湿潤顆粒化、およびディップ・コーティング法を含む、従来の方法および当業者に知られる技術にしたがって調製可能である。

30

【0247】

特定の実施形態において、本明細書に開示される医薬組成物は、ESC制御放出投与形態として処方し、これには、活性成分（類）、ヒドロキシエチルセルロース、および他の医薬上許容し得る賦形剤または担体を含むコアをコートする、浸透性膜が含まれる。

【0248】

３．多重微粒子制御放出器具

改変放出用量形態中の、本明細書で提供された医薬組成物を、直径約１０μm～約３mm、約５０μm～約２．５mm、または約１００μm～約１mmの範囲で、多数の粒子、顆粒またはペレットを含む、多重微粒子制御放出器具を作り出すことができる。そのような多重微粒子は、湿潤および乾燥顆粒化、押し出し成形／球形化、ローラー・圧縮、融解・凍結を含む、当業者に知られる工程によって、そしてスプレー・コーティングシードコアによって、作製することができる。たとえば、Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994、およびPharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989を参照のこと。

40

【0249】

本明細書で記述されたような他の賦形剤または担体を、多重微粒子を処理する、および形成することを補助するために、医薬組成物と混合し得る。得られた粒子はそれ自体、多

50

重微粒子器具を構成し得、または腸溶性ポリマー、水膨潤性および水可溶性ポリマーのよ
うな、種々のフィルム - 形成物質によってコートされ得る。多重微粒子をさらに、カプセル
または錠剤として処理可能である。

【0250】

5. 標的化送達

本明細書に開示される医薬組成物をまた、リボソーム - 、再封鎖赤血球 - および抗体 -
に基づく伝達経を含む、特定の組織、レセプターまたは治療されるべき対象の体の他の領
域に標的化するために処方することができる。例には、限定はしないが、米国特許第 6 ,
3 1 6 , 6 5 2 号、第 6 , 2 7 4 , 5 5 2 号、第 6 , 2 7 1 , 3 5 9 号、第 6 , 2 5 3 ,
8 7 2 号、第 6 , 1 3 9 , 8 6 5 号、第 6 , 1 3 1 , 5 7 0 号、第 6 , 1 2 0 , 7 5 1 号
、第 6 , 0 7 1 , 4 9 5 号、第 6 , 0 6 0 , 0 8 2 号、第 6 , 0 4 8 , 7 3 6 号、第 6 ,
0 3 9 , 9 7 5 号、第 6 , 0 0 4 , 5 3 4 号、第 5 , 9 8 5 , 3 0 7 号、第 5 , 9 7 2 ,
3 6 6 号、第 5 , 9 0 0 , 2 5 2 号、第 5 , 8 4 0 , 6 7 4 号、第 5 , 7 5 9 , 5 4 2 号
、および第 5 , 7 0 9 , 8 7 4 号が含まれる。

10

【0251】

特定の実施形態では、経口投与のための錠剤形は、本明細書に開示されるような化合物
の医薬上許容し得る塩、好ましくはコハク酸塩を約 0 . 5 m g から約 3 0 0 m g 含む。ま
た特定の錠剤形は、クロスカルメロースナトリウム、二塩基リン酸カルシウム、ステアリ
ン酸マグネシウム、微晶質セルロース、および重炭酸ナトリウムも含む。他の錠剤形は、
ヒプロメロース、酸化鉄、二酸化チタニウム、およびトリアセチンも含む。

20

【0252】

特定の実施形態において、経口投与のための錠剤形は、本明細書に開示されるような化
合物の医薬上許容し得る塩、好ましくはマレイン酸塩を、約 0 . 5 m g から約 3 0 0 m g
含む。特定の錠剤形には、マンニトール、セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸
ナトリウム、ステアリルフルマル酸ナトリウム、二酸化チタニウム、ヒプロメロース、ポリ
エチレングリコール、プロピレングリコール、酸化鉄、およびカルナバロウも含まれる。

【0253】

特定の実施形態において、米国特許第 6 , 3 6 8 , 6 2 7 号 (2 0 0 2 年 4 月 9 日 発行) 、
第 6 , 0 2 0 , 0 0 1 号 (2 0 0 0 年 2 月 1 日 発行) 、および第 5 , 8 6 3 , 5 5 9
号 (1 9 9 9 年 1 月 2 6 日 発行) で開示されたものと類似の錠剤形は、コハク酸塩および
ラクトースとして本明細書に開示される等量の化合物、約 1 5 . 5 m g の微晶質セルロー
ス、約 3 . 0 m g のクロスカルメロースナトリウム、約 1 . 2 5 から約 1 . 7 5 のステア
リン酸マグネシウムから構成され、1 0 % (w / w) ヒドロキシプロピルメチルセルロー
スと約 5 % (w / w) O p a s p r a y (オパスペー) ホワイトの水性混合物でコーテ
ィングされた約 2 8 0 m g の顆粒を含むコアを含み、コーティング中に適用される固形物
の最大重量は、1 錠当たり 1 1 m g であり、錠剤のコアは、約 5 . 3 % (w / w) の O p
a d r y (オパドライ) ピンクの水性混合物でコーティングされ、コーティング中に適用
される固形物の最大重量は、1 錠当たり 9 m g である。

30

【0254】

特定の実施形態では、米国特許第 4 , 8 1 6 , 4 7 0 号 (1 9 8 9 年 3 月 2 8 日 発行)
で開示されたものと類似の直接圧縮錠剤形は、1 錠当たり約 1 0 m g の本明細書に開示さ
れる化合物、約 1 8 8 . 5 m g の微晶質セルロース、および約 1 . 5 m g のステアリン酸
マグネシウムを含む。

40

【0255】

特定の実施形態では、米国特許第 4 , 8 1 6 , 4 7 0 号 (1 9 8 9 年 3 月 2 8 日 発行)
で開示されたものと類似の湿式造粒錠剤形は、1 錠当たり約 1 0 m g の本明細書に開示さ
れる化合物、約 1 4 3 . 5 m g のラクトース、約 3 0 m g のスターチ、約 1 5 m g の予め
ゼラチン化したトウモロコシスターチ、および約 1 . 5 m g のステアリン酸マグネシウム
を含む。

【0256】

50

特定の実施形態では、経鼻剤形は、約 0.5 mg から約 50 mg の本明細書に開示される化合物を、一塩基リン酸カリウム NF、無水二塩基リン酸ナトリウム USP、硫酸 NF、水酸化ナトリウム NF、および精製水 USP を含み、pH が約 5 から約 7 の範囲内で、浸透圧が約 300 から約 800 mOsmol の範囲内である、約 50 ミクロリットルから約 200 ミクロリットル単位用量の水性緩衝液中に含む。

【0257】

特定の実施形態では、注射用の剤形は、医薬上許容し得る塩として本明細書に開示される化合物、好ましくはコハク酸塩、注射用の USP 水中の USP 塩化ナトリウムを約 0.5 mg/ml から約 50 mg/ml 含み、pH は約 4 から約 7 の範囲で、浸透圧は約 200 から約 400 mOsmol の範囲である。

10

【0258】

特定の実施形態では、注射用の剤形は、医薬上許容し得る塩として本明細書に開示される化合物、好ましくはマレイン酸塩、注射用の USP 水中の USP 塩化ナトリウムを約 0.5 mg/ml から約 50 mg/ml 含み、pH は約 4 から約 7 の範囲で、浸透圧は約 200 から約 400 mOsmol の範囲である。

【0259】

特定の実施形態では、米国特許第 5,565,447 号 (1996 年 10 月 15 日発行) で開示されたものに類似のアンプル形態での注射用剤形は、塩酸塩として本明細書に開示される化合物をそれぞれ 10 mg 含み、約 200 g の塩酸アルモトリプタンおよび約 200 g の塩化ナトリウムを約 40 L の水中に溶解し、結果として生じた溶液をバクテリア保持フィルターに通し、公知の方法でアンプルに充填することによって調製されう。

20

【0260】

特定の実施形態において、米国特許第 5,037,845 号 (1991 年 8 月 6 日発行) で開示されたものに類似の注射用剤形は、0.9% (w/v) の水性塩化ナトリウム中に溶解した本明細書に開示される化合物を約 0.896 mg/ml 含む。

【0261】

提供されるのは、5 - ヒドロキシトリプタミン 1 B および / または 1 D レセプター媒介の疾患、疾病、または状態の 1 つ以上の症状を、治療、予防、または緩和するための方法であって、そのような疾患、疾病、または状態に罹患する対象、またはその疑いがある対象に、本明細書に開示される化合物またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグの治療有効量を投与することを含む。

30

【0262】

5 - ヒドロキシトリプタミン 1 B および / または 1 D レセプター指向性疾患、疾病、および状態は、それに限定されないが、前兆の有無にかかわらず片頭痛を含む頭痛、運動障害、うつ病、および不安症、および / または 5 - ヒドロキシトリプタミン 1 B および / または 1 D レセプターを調節することによって緩和される任意の疾患、疾病、または状態を含む。

【0263】

また、5 - ヒドロキシトリプタミン 1 B および / または 1 D レセプターに関連する疾患、疾病、または状態の 1 つ以上の症状を、そのような疾患、疾病、または状態に罹患する対象、またはその疑いがある対象に、本明細書に開示される化合物またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグの治療有効量を投与することによって治療、予防、または緩和する方法も提供される。

40

【0264】

さらに、5 - ヒドロキシトリプタミン 1 B および / または 1 D レセプターの調節に応答する疾患、疾病、または状態の 1 つ以上の症状を、そのような疾患、疾病、または状態に罹患する対象、またはその疑いがある対象に、本明細書に開示される化合物またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグの治療有効量を投与することによって治療、予防、または緩和する方法も提供される。

【0265】

50

さらに、本明細書において、5 - ヒドロキシトリプタミン 1 B および / または 1 D レセプターの活性を調節する方法を開示し、本明細書に開示される少なくとも 1 つの化合物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグに接触することを含む。一実施形態では、5 - ヒドロキシトリプタミン 1 B および / または 1 D レセプターは、細胞によって発現する。

【0266】

本明細書において、それに限定されないが、前兆の有無にかかわらず片頭痛を含む頭痛、運動障害、うつ病、および不安症、および / または 5 - ヒドロキシトリプタミン 1 B および / または 1 D レセプターを調節することによって緩和される任意の疾患、疾病、または状態を含む、疾患、疾病、または状態に罹患する、またはその疑いがあるヒトを含む、対象を治療するための方法、または疾患、疾病、または状態に罹患しやすい対象においてそのような疾患、疾病、または状態を予防する方法を開示し、本明細書に開示される化合物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含み、対応する同位体濃縮していない化合物と比較して、疾患、疾病、または状態の治療中に、化合物またはその代謝産物の血漿レベルでの個人間の差異が減少される。

10

【0267】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物またはその代謝物の血漿レベルにおける個人間の差異が、対応する同位体濃縮していない化合物と比較して、約 5 % 以上、約 10 % 以上、約 20 % 以上、約 30 % 以上、約 40 % 以上または約 50 % 以上減少する。

20

【0268】

本明細書において、それに限定されないが、前兆の有無にかかわらず片頭痛を含む頭痛、運動障害、うつ病、および不安症、および / または 5 - ヒドロキシトリプタミン 1 B および / または 1 D レセプターを調節することによって緩和される任意の疾患、疾病、または状態を含む、疾患、疾病、または状態に罹患する、またはその疑いがあるヒトを含む、対象を治療するための方法、または疾患、疾病、または状態に罹患しやすい対象においてそのような疾患、疾病、または状態を予防する方法を開示し、本明細書に開示される化合物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含み、対応する同位体濃縮していない化合物と比較して、化合物の平均血漿レベルが増大される、または化合物の少なくとも 1 つの代謝産物の用量単位当たりの平均血漿レベルが減少される。

30

【0269】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物の平均血漿レベルが、対応する同位体濃縮していない化合物と比較して、約 5 % 以上、約 10 % 以上、約 20 % 以上、約 30 % 以上、約 40 % 以上または約 50 % 以上増加する。

【0270】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物の代謝物の平均血漿レベルが、対応する非同位体濃縮していない化合物と比較して、約 5 % 以上、約 10 % 以上、約 20 % 以上、約 30 % 以上、約 40 % 以上または約 50 % 以上減少する。

40

【0271】

本明細書に開示される化合物、またはその代謝産物の血漿レベルは、Li et al. (Rapid Communications in Mass Spectrometry 2005, 19, 1943 - 1950) によって記述された方法を用いて測定されうる。

【0272】

本明細書において、それに限定されないが、前兆の有無にかかわらず片頭痛を含む頭痛、運動障害、うつ病、および不安症、および / または 5 - ヒドロキシトリプタミン 1 B および / または 1 D レセプターを調節することによって緩和される任意の疾患、疾病、または状態を含む、疾患、疾病、または状態に罹患する、またはその疑いがあるヒトを含む、対象を治療するための方法、または疾患、疾病、または状態になりやすい対象においてそ

50

のような疾患、疾病、または状態を予防する方法を開示し、本明細書に開示される化合物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含み、対応する同位体濃縮していない化合物と比較して、疾患の治療中に、対象での少なくとも1つのシトクロム P₄₅₀ またはモノアミンオキシダーゼアイソフォームの阻害および/または代謝が減少する。

【0273】

哺乳動物対象におけるシトクロム P₄₅₀ アイソフォームの例には、限定はしないが、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が含まれる。

10

【0274】

モノアミンオキシダーゼアイソフォームの例には、限定しないが、MAO_A および MAO_B が含まれる。

20

【0275】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物による、シトクロム P₄₅₀ アイソフォームまたはモノアミンオキシダーゼアイソフォームの阻害における減少は、対応する同位体濃縮していない化合物と比較して、約5%以上、約10%以上、約20%以上、約30%以上、約40%以上または約50%以上である。

【0276】

シトクロム P₄₅₀ アイソフォームの阻害は、Ko et al. (British Journal of Clinical Pharmacology, 2000, 49, 343-351)の方法によって測定される。MAO_A アイソフォームの阻害は、Weyler et al. (J. Biol. Chem. 1985, 260, 13199-13207)の方法によって測定される。MAO_B アイソフォームの阻害は、Uebelhack et al. (Pharmacopsychiatry, 1998, 31, 187-192)の方法によって測定される。

30

【0277】

他の実施形態では、シトクロム P₄₅₀ またはモノアミンオキシダーゼアイソフォームによる本発明の化合物の代謝における減少は、同位体濃縮していない化合物と比較して、約30%以上である。他の実施形態では、シトクロム P₄₅₀ またはモノアミンオキシダーゼアイソフォームによる本発明の化合物の代謝における減少は、同位体濃縮していない化合物と比較して、約40%以上である。他の実施形態では、シトクロム P₄₅₀ またはモノアミンオキシダーゼアイソフォームによる本発明の化合物の代謝における減少は、同位体濃縮されていない化合物と比較して、約50%以上である。

40

【0278】

本明細書において、それに限定されないが、前兆の有無にかかわらず片頭痛を含む頭痛、運動障害、うつ病、および不安症、および/または5-ヒドロキシトリプタミン1Bおよび/または1Dレセプターを調節することによって緩和される任意の疾患、疾病、または状態を含む、疾患、疾病、または状態に罹患する、またはその疑いがあるヒトを含む、対象を治療するための方法、または疾患、疾病、または状態になりやすい対象においてそのような疾患、疾病、または状態を予防する方法を開示し、本明細書に開示される化合物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含み、対応する同位体濃縮されていない化合物と比較して、疾患の治療中

50

に、対象における少なくとも１つの、多型的に発現したシトクロム P₄₅₀ アイソフォームを介した代謝が減少する。

【０２７９】

哺乳動物対象における、多型的に発現したシトクロム P₄₅₀ アイソフォームの例には、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 および CYP2D6 が限定はしないが含まれる。

【０２８０】

特定の実施形態では、少なくとも１つの多型的に発現したシトクロム P₄₅₀ アイソフォームシトクロム P₄₅₀ アイソフォームによる、本明細書に開示される化合物の代謝における減少は、対応する同位体濃縮していない化合物と比較して、約５％以上、約１０％以上、約２０％以上、約３０％以上、約４０％以上または約５０％以上である。

10

【０２８１】

肝ミクロソームの代謝活性およびシトクロム P₄₅₀ アイソフォームは、実施例 6 および 7 で記述された方法によって測定される。モノアミンオキシダーゼアイソフォームの代謝活性は、実施例 8、9 および 11 で記述された方法によって測定される。

【０２８２】

本発明の別の実施形態では、５-ヒドロキシトリプタミン 1B および / または 1D レセプターを調節することによって緩和される疾患、疾病、または状態に罹患している、罹患の疑いがある、または罹患しやすい哺乳類、特にヒトを治療するための方法であって、本明細書に開示される化合物が、少なくとも１つの重水素原子を含むという条件下で、本明細書に開示される化合物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグのうちの少なくとも１つを含む、５-ヒドロキシトリプタミン 1B および / または 1D 調節因子の治療有効量を、それを必要とする哺乳類に投与することを含む方法が提供される。

20

【０２８３】

本発明の別の実施形態では、５-ヒドロキシトリプタミン 1B および / または 1D レセプターの調節によって緩和される疾患または状態に罹患している、罹患の疑いがある、または罹患しやすい哺乳類、特にヒトを治療するための方法であって、本明細書に開示される化合物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグのうちの少なくとも１つを含む、５-ヒドロキシトリプタミン 1B および / または 1D 調節因子の治療有効量を、それを必要とする哺乳類に投与して、同位体濃縮されていない化合物と比較して、心理学的評価項目において統計的に有意な改善を直接または間接的に引き起こすような方法が提供される。

30

【０２８４】

改善した心理学的評価項目の例には、それに限定されないが、同位体濃縮されていない化合物と比較して、１日あたりの同一投与数および用量当たりの同一薬物量を含む、同一の投与プロトコルで投与された場合に、うつ病、心的外傷後ストレス障害に関連するフラッシュバックにおける統計的に有意な改善が含まれる。

【０２８５】

本明細書において、それに限定されないが、前兆の有無にかかわらず片頭痛を含む頭痛、運動障害、うつ病、および不安症、および / または ５-ヒドロキシトリプタミン 1B および / または 1D レセプターを調節することによって緩和される任意の疾患、疾病、または状態を含む、疾患、疾病、または状態に罹患する、またはその疑いがあるヒトを含む、対象を治療するための方法、または疾患、疾病、または状態になりやすい対象においてそのような疾患、疾病、または状態を予防する方法を開示し、本明細書に開示される化合物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含み、対応の同位体濃縮されていない化合物と比較して、少なくとも１つの統計的に有意に改善した疾患制御および / または疾患除去評価項目に影響する。

40

【０２８６】

改善した疾患制御および / または疾患除去評価項目の例には、それに限定されないが、

50

対応する同位体濃縮されていない化合物と比較して、血管失能、乳酸アシドーシス、組織壊死、付可逆的低血圧の防止、多臓器機能不全症候群、死亡率の減少、心拍の正常化、体温の正常化、血液ガスの正常化、白血球細胞数の正常化、血液透析の必要性の低下、および／またはそれに限定されないが、肝細胞毒性または他の毒性を含む毒性の減少、または標準的な研究室プロトコルによって測定される異常肝酵素レベルの減少における統計的に有意な改善が含まれる。

【0287】

本明細書において、それに限定されないが、前兆の有無にかかわらず片頭痛を含む頭痛、運動障害、うつ病、および不安症、および／または5 - ヒドロキシトリプタミン1 B および／または1 D レセプターを調節することによって緩和される任意の疾患、疾病、または状態を含む、疾患、疾病、または状態に罹患する、またはその疑いがあるヒトを含む、対象を治療するための方法、または疾患、疾病、または状態になりやすい対象においてそのような疾患、疾病、または状態を予防する方法を開示し、本明細書に開示される化合物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含み、対応の同位体濃縮されていない化合物と比較して、臨床効果を改善する。

10

【0288】

本明細書において、それに限定されないが、前兆の有無にかかわらず片頭痛を含む頭痛、運動障害、うつ病、および不安症、および／または5 - ヒドロキシトリプタミン1 B および／または1 D レセプターを調節することによって緩和される任意の疾患、疾病、または状態を含む、疾患、疾病、または状態に罹患する、またはその疑いがあるヒトを含む、対象を治療するための方法、または疾患、疾病、または状態になりやすい対象においてそのような疾患、疾病、または状態を予防する方法を開示し、本明細書に開示される化合物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含み、対応する同位体濃縮されていない化合物と比較して、主要な臨床利益として、異常な消化または肝パラメータの再発、または減少あるいは出現の遅延に影響する。

20

【0289】

本明細書において、それに限定されないが、前兆の有無にかかわらず片頭痛を含む頭痛、運動障害、うつ病、および不安症、および／または5 - ヒドロキシトリプタミン1 B および／または1 D レセプターを調節することによって緩和される任意の疾患、疾病、または状態を含む、疾患、疾病、または状態に罹患する、またはその疑いがあるヒトを含む、対象を治療するための方法、または疾患、疾病、または状態になりやすい対象においてそのような疾患、疾病、または状態を予防する方法を開示し、本明細書に開示される化合物、またはその医薬上許容し得る塩、溶媒和物、またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含み、対応の同位体濃縮されていない化合物と比較して、前兆の有無にかかわらず片頭痛を含む頭痛、運動障害、うつ病、および不安症、および／または5 - ヒドロキシトリプタミン1 B および／または1 D レセプターを調節することによって緩和される任意の疾患、疾病、または状態を含む、疾患、疾病、または状態を治療する一方で、任意の診断的肝胆汁性機能評価項目における有害な変化を削減または排除することができる。

30

40

【0290】

診断的肝胆汁性機能評価項目の例には、それに限定されないが、アラニンアミノトランスフェラーゼ(「ALT」)、血清グルタミン - ビルビン酸トランスアミナーゼ(「SGPT」)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(「AST」または「SGOT」)、ALT / AST 比、血清アルドラーゼ、アルカリホスファターゼ(「ALP」)、アンモニアレベル、ビリルビン、 γ - グルタミルトランスぺプチダーゼ(「GGTP」、「 γ - GTP」または「GGT」)、ロイシンアミノペプチダーゼ(「LAP」)、肝生検、肝臓超音波検査、肝核スキャン、5 - ヌクレオチダーゼ、および血液タンパク質が含まれる。肝胆汁性評価項目は、"Diagnostic and Laboratory

50

Test Reference", 4th edition, Mosby, 1999で提示されるような規定の標準レベルと比較される。これらのアッセイは、標準プロトコルに従って、認可を受けた研究室により実行される。

【0291】

治療されるべき疾患、および対象の状態に依存して、本明細書に開示される化合物を、経口、非経口（たとえば筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、嚢内注射または注入、皮下注射または埋め込み）、吸入、経鼻、経膈、直腸、舌下、または局所（たとえば経皮または局所）投与経路によって投与することができ、単独、または各投与経路のために適切な、医薬上許容し得る担体、アジュバントおよび賦形剤との好適に投与ユニットにて、共に処方することができる。

10

【0292】

用量は、1日あたり、適切な間隔にて投与される、1、2、3、4、5、6またはそれ以上のサブ用量の形態であり得る。用量またはサブ用量は、用量ユニットあたり、約0.1～約300ミリグラム、約0.1～約200ミリグラム、または約0.5～約100ミリグラム活性成分（類）を含む投与ユニットの形態で投与してよく、患者の状態が要求する場合、用量は、他の方法として、連続注入として投与可能である。

【0293】

医薬組成物は、好ましくは、少なくとも約0.1重量%の活性成分を含む。実際の濃度は、ヒト対象および選択した投与経路に依存する。一般に、この濃度は、上記の出願および示唆に関して、約0.1および約100%の間である。投与される活性成分の用量は、1日に体重1キログラム当たり約1マイクログラムから約100ミリグラムの間、好ましくは、1日に体重1キログラム当たり約1マイクログラムから50ミリグラムの間、もっとも好ましくは、1日に体重1キログラム当たり約1マイクログラムから20ミリグラムの間でさらに変動しうる。

20

【0294】

特定の実施形態において、適切な投与レベルは、約0.01～約100mg/kg患者体重/日（1日あたりmg/kg）、約0.01～約50mg/kg/日、約0.01～約25mg/kg/日、または約0.05～約10mg/kg/日であり、それは、単一または多重用量で投与することができる。好適な投与レベルは、約0.01～約100mg/kg/日、約0.05～約50mg/kg/日、または約0.1～約10mg/kg/日であり得る。この範囲内で、投与は、約0.01～約0.1、約0.1～約1.0、約1.0～約10、または約10～約50mg/kg/日でありうる。

30

【0295】

（組合せ療法）

本明細書に開示される化合物は、それに限定されないが、前兆の有無にかかわらず片頭痛を含む頭痛、運動障害、うつ病、および不安症、および/または5-ヒドロキシトリプタミン1Bおよび/または1Dレセプターを調節することによって緩和される任意の疾患、疾病、または状態の1つ以上の症状を治療、予防、または緩和する際に有用な他の薬剤と一体化して、または組み合わせて用いることができる。または、例としてのみであるが、本明細書に開示される化合物のうちの1つの治療有効性は、アジュバントの投与によって増強されうる（すなわち、それ自体によって、アジュバントは、最小の治療的利益のみを示しうるが、別の治療剤との組合せで、患者に対する全体的治療利益が増強される）。

40

【0296】

そのような他の薬剤、アジュバント、または薬物を、本明細書に開示される化合物と同時に、または順次、その目的のために一般的に使用される経路および量で投与することができる。本明細書に開示される化合物を、1つ以上の他の薬物と同時に使用する場合、本明細書に開示される化合物に加えて、そのような他の薬物を含む医薬組成物を使用してよいが、しかし必須ではない。したがって、本明細書に開示される医薬組成物には、本明細書に開示される化合物に加えて、1つ以上の他の活性成分または治療的薬剤も含むものが含まれる。

50

【0297】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、それに限定されないが、ドロトレコギン - または生物学的類似の活性タンパク質Cを含む、当技術分野で知られる1つ以上の敗血治療と組み合わせることができる。

【0298】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、それに限定されないが、アルドステロン、ベクロメタゾン、酢酸デオキシコルチコステロン、酢酸フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン(コルチゾール)、プレドニゾン、プレドニゾン、メチルプレニゾン、デキサメタゾン、およびトリアムシノロンを含む、当技術分野で知られる1つ以上のステロイド剤と組み合わせることができる

10

【0299】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、それに限定されないが、アミカシン、アモキシリン、アンピシリン、アルスフェナミン、アジトロマイシン、アズトレオナム、アズロシリン、バシトラシン、カルベニシリン、セファクロール、セファドロキシル、セファマンドール、セファゾリン、セファレキシン、セフジニール、セフジトリン、セフェピム、セフィキシム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフォキシチン、セフボドキシム、セフプロジル、セフトラジウム、セフトチブテン、セフトチゾキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、クロラムフェニコール、シラスティン、シプロフロキサチン、クラリトロマイシン、クリンダマイシン、クロキサシリン、コリスチン、ダルフォプリスタン、デメクロシクリン、ジクロキサシリン、ジリトロマイシン、ドキシサイクリン、エリトロマイシン、エナフロキサシン、エルテペネム、エタンブトール、フルクロキサシリン、ホスホマイシン、フラゾリドン、ガチフロキサシン、ゲルダナマイシン、ゲンタマイシン、ハービマイシン、イミペネム、イソニアジド、カナミシン、レボフロキサシン、リネゾリド、ロメフロキサシン、ロラカルベフ、マフェニド、モキシフロキサシン、メロペネム、メトロニダゾール、メズロシリン、ミノサイクリン、ムピロジン、ナフシリン、ネオマイシン、ネチルミシン、ニトロフラトイン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキシテトラサイクリン、ペニシリン、ペペラシリン、プラテンシマイシン、ポリミキシンB、プロントシル、ピラジニアミド、キヌプリスチン、リファムピン、ロキシトロマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、スルファセトアミド、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、テイコブラニン、テリトロマイシン、テトラサイクリン、チカルシニン、トブラマイシン、トリメトプリム、トロレアンドマイシン、トロバフロキサシン、およびバンコマイシンを含む基を含む、1つ以上の抗菌剤と組み合わせることができる。

20

30

【0300】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、それに限定されないが、アモルフィン、アンフォテリシンB、アニデュラファンギン、ピフォナゾール、ブテナフィン、ブトコナゾール、カスポファンギン、シクロピロックス、クロトリマゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、フィリピン、フルコナゾール、イソコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミカファンギン、ミコナゾール、ナフチフィン、ナタマイシン、ナイスタチン、オキシコナゾール、ラブコナゾール、ボサコナゾール、リモシジン、セルタコナゾール、スルコナゾール、テルビナフィン、テルコナゾール、チオコナゾール、およびポリコナゾールを含む群を含む、当技術分野で知られる1つ以上の抗真菌剤と組み合わせることができる。

40

【0301】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、それに限定されないが、アセノコウマロール、アルガトロバン、ビパリルジン、レピルジン、フォンダパリナックス、ヘパリン、フェニンジオン、ワルファリン、およびキシマラガトランを含む群を含む、当技術分野で知られる1つ以上の抗凝血剤と組み合わせることができる。

【0302】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、それに限定されないが、アニス

50

トレブラーゼ、レテブラーゼ、 t -P A (アルテブラーゼ、アクティバーゼ)、ストレプトキナーゼ、テネクテブラーゼ、およびウロキナーゼを含む群を含む、当技術分野で知られる1つ以上の血栓溶解薬と組み合わせることができる。

【0303】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、それに限定されないが、アセクロフェナク、アセメタシン、アモキシシリン、アスピリン、アザプロパゾン、ベノリラート、プロムフェナク、カルプロフェン、セレコキシブ、サリチル酸マグネシウムコリン、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、エトラコキシブ、ファイスラミン、フェンブテン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラック、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、メクロフェナミン酸、メフェナミン酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニルブタゾン、ピロキシカム、サリチル酸サリチル、スリンダク、スルフィンブラゾン、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェニン酸、およびトルメチンを含む群を含む、当技術分野で知られる1つ以上の非ステロイド系抗炎症薬と組み合わせることができる。

10

【0304】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、それに限定されないが、アブシキシマブ、シロスタゾール、クロピドグレル、ジピリダモール、チクロピジン、およびチロフィビンを含む群を含む、当技術分野で知られる1つ以上の抗血小板薬と組み合わせることができる。

20

【0305】

本明細書に開示される化合物は、それに限定されないが、ホスホラミドン等のエンドセリン変換酵素 (E C E) 阻害剤、イフェトロバン等のトロンボキサンレセプター拮抗薬、カリウムチャンネルオープナー、ヒルジン等のトロンビン阻害剤、P D G F 活性の調節因子等の成長因子阻害剤、血小板活性因子 (P A F)、G P I I b / I I I a 遮断薬 (たとえば、アブドキシマブ、エプチフィバチド、およびチロフィバン) 等の拮抗薬抗血小板薬、P 2 Y (A C) 拮抗薬 (たとえば、クロピドグレル、チクロピジンおよびC S - 7 4 7)、およびアスピリン、ワルファリン等の抗凝結剤、エノキサパリン等の低分子量ヘパリン、因子V I I a 阻害剤および因子X a 阻害剤、レニン阻害剤、中性エンドペプチダーゼ (N E P) 阻害剤、オマパトリラトおよびゲモパトリラト等のバソペプチダーゼ阻害剤 (二重N E P - A C E 阻害剤)、プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シムバスタチン、N K - 1 0 4 (a . k . a . イタヴァスタチン、ニスヴァスタチン、またはニスバスタチン)、およびZ D - 4 5 2 2 (ロスヴァスタチンまたはアタヴァスタチンあるいはヴィスタチンとしても知られる) 等のH M G C o A 還元酵素阻害剤、スクアレニンセターゼ阻害剤フィブラート、クエストラン等の胆汁酸金属イオン封鎖剤、ナイアシン、抗アテローム性動脈硬化剤、A C A T 阻害剤等のM T P 阻害剤、ベシル酸アムロジピン等のカルシウムチャンネル遮断薬、カリウムチャンネル活性化剤、 α -アドレナリン作用薬、カルベジロールおよびメトプロロール等の β -アドレナリン作用薬、クロロトラジド、ヒドロチオロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリチオロメチアジド、ポリチアジド、ベンゾチラジド、エタクリン酸、トリクリナフェン、クロルタリドン、フロセニルド、ムソリミン、ブメタニド、トリアテレン、アミロリド、およびスピロノラクトン等の抗不整脈薬、組織プラスミノゲン活性化剤 (t P A)、組み換え t P A、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、およびアニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼ活性剤複合体 (A P S A C) 等の血栓溶解剤、ピグアニド (たとえば、メトフォルミン)、グルコシダーゼ阻害剤 (たとえば、アカルボース)、インシュリン、メグリチニド (たとえば、レバグリニド)、スルホニルウレア (たとえば、グリメピリド、グリブリド、およびグリビジド)、チオゾリジンジオン (たとえば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、およびピオグリタゾン)、およびP P A R - γ 作用薬等の抗糖尿病薬、スピロノラクトンおよびエブレノン等のミネ

30

40

50

ラロコルチコイドレセプター拮抗薬、成長ホルモン分泌促進薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、たとえば、PDEⅠⅠ阻害剤（たとえば、シロスタゾール）およびPDEⅤ阻害剤（たとえば、シルденаフィル、タダラフィル、ヴァルデナフィル）等のaP2阻害剤、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤、抗炎症薬、メトトレキサート、FK506（タクロリムス、Prograf）、マイコフェノラートモフェチル等の抗増殖薬、化学療法薬、免疫抑制剤、抗癌剤および細胞傷害薬（たとえば、ニトロゲンマスタード、スルホン酸アルキル、ニトロソウレア、エチレンイミン、およびトリアゼン等のアルキル化剤）、葉酸拮抗剤、プリン類似体、およびピリジン類似体等の代謝拮抗剤、アントラサイクリン、ブレオマイシン、ミトマイシン、ダクチノマイシン、およびプリカマイシン等の抗生物質、L-アスパラギナーゼ等の酵素、ファルネシル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、グルココルチコイド（たとえば、コルチゾン）、エストロゲン/抗エストロゲン、アンドロゲン/抗アンドロゲン、プロゲステロン、および黄体形成ホルモン-放出ホルモン拮抗剤、および酢酸オクトレオチド等のホルモン剤、エクチナサイジン等の微小管攪乱剤、パシタキセル、ドセタキセル、およびエポチロンA-F等の微小管安定剤、ピンカアルカロイド、エピポドフィロトキシン、およびタキサン等の植物由来製品、およびトポイソメラーゼ阻害剤、プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、およびシクロスポリン、プレドニゾンおよびデキサメタゾン等のステロイド、アザチプリンおよびシクロホスファミド等の細胞傷害薬、テニダップ等のTNF-阻害剤、エタネルセプト等の抗TNF抗体または溶解性TNFレセプター、およびセレコキシブおよびロフェコキシブ等のシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤、およびヒドロキシウレア、プロカルバジン、ミトタン、ヘキサメチルメラミン、金化合物、プラチナ調整複合体（たとえば、シスプラチン、サトラプラチン、およびカルボプラチン）等の種々雑多な薬剤、を含む他のクラスの化合物と組み合わせて投与することもできる。

10

20

30

40

50

【0306】

（キット/製造品目）

本明細書で記述した治療的適用における利用のために、キットおよび製造品目もまた本明細書で記述される。そのようなキットには、バイアル、チューブなどのような1つまたはそれ以上の容器を受け入れるために区分けられる担体、パッケージ、または容器が含まれ得、（1つまたは複数の）容器の各々には、本明細書で記述される方法において使用されるべき、1つの個別の要素が含まれる。好適な容器には、たとえばボトル、バイアル、シリンジ、および試験管が含まれる。容器は、ガラスまたはプラスチックのような種々の物質から形成することができる。

【0307】

たとえば、（1つまたは複数の）容器には、任意に組成物中、または本明細書に開示された他の薬剤との組合せで、1つまたはそれ以上の本明細書で記述された化合物が含まれ得る。（1つまたは複数の）容器は任意に、無菌アクセスポートを有し得る（たとえば、容器は、静脈溶液バッグ、または皮下注射ニードルによって穴を開けることが可能なストッパーを持つバイアルであり得る）。そのようなキットには任意に、同定記述またはラベル、または本明細書で記述した方法でのその利用に関連した取扱説明書と共に、化合物を含む。

【0308】

キットには典型的に、1つまたはそれ以上のさらなる容器が含まれ、それぞれは、1つまたはそれ以上の商業上、あるいは使用者の観点から望ましい、（任意に濃縮形態での、薬剤、および/または器具のような）種々の物質や製品を含む。そのような物質や製品の非限定例には、限定はしないが、緩衝液、希釈液、フィルター、ニードル、シリンジ、担体、パッケージ、容器、バイアル、および/またはチューブ標識リスト内容、および/または利用のために取扱説明書、および利用の説明書をとまなうパッケージインサートが含まれる。一組の取扱説明書がまた、典型的に含まれる。

【0309】

標識は、容器上または容器に伴うことができる。標識は、文字、数字または他の標識を

形成する要素が接着する場合、容器上であり得、容器それ自体へ型にいれるか、またはエッジ処理してよく、たとえばパッケージインサートとして、容器をまた保持するレセプタクルまたは担体内に存在する場合に、標識を容器に貼り付けることも可能である。標識を、内容物が、特定の治療的適用のために利用されるべきであることを示すために使用可能である。標識はまた、本明細書で記述した方法におけるような、内容物の使用に関する指示を示すことも可能である。これらの他の治療薬剤を、Physicians' Desk Reference (PDR) にて示唆された量で、または当業者によって決定されるように、使用し得る。

【0310】

本発明は、以下の実施例によってさらに例示される。

10

【0311】

化学反応

本明細書に開示した化合物は、当技術分野で知られる方法、およびその日常の改変、および/または本明細書の実施例の項目にて記述されたものと同様の手順、およびその日常の改変、および/または本明細書で引用した参考文献で見出される手段、およびその日常の改変にしたがって調製されうる。

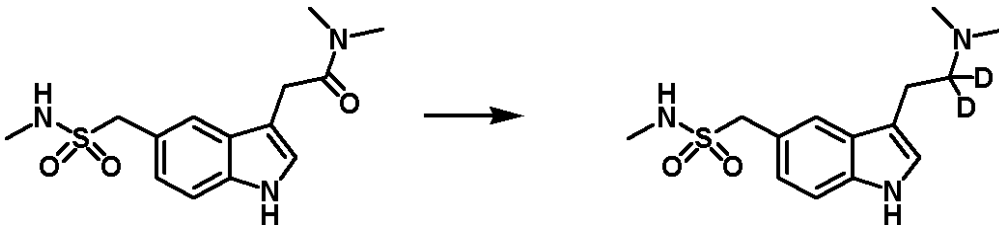
【実施例1】

【0312】

d_2 - C - [3 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル] - N
- メチル - メタンスルホンイミド
(d_2 - スマトリブタン)

20

【化32】



【0313】

その全体を参照することにより本明細書に組み込まれる、Bosch, Tetrahedron 2001, 57(6), 1041 - 1048 に記述のように、 $LiAlH_4$ の代わりに $LiAlD_4$ を用いて手順を実行する。

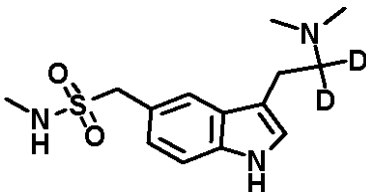
30

【実施例2】

【0314】

d_2 - C - [3 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル] - N
- メチル - メタンスルホンアミド
(d_2 - スマトリブタン)

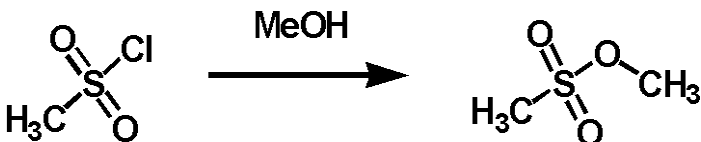
【化33】



40

ステップ1

【化34】



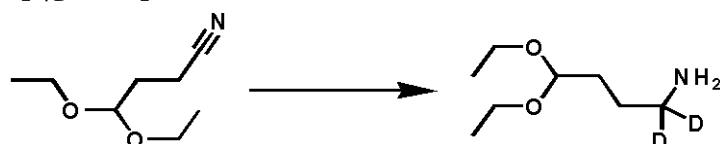
【0315】

50

メタンスルホン酸メチル 乾燥塩化メチレン (400 mL) 中のメタノール (15 g, 0.469 mol) 溶液を -30 °C に冷却し、トリエチルアミン (71.5 g, 0.705 mol) で処理した。混合液を窒素雰囲気下で15分間攪拌し、塩化メタンスルホン (59.05 g, 0.515 mol) 溶液を滴下添加した。結果として生じた混合液を -20 °C で1時間攪拌した。有機相を水、1 N 塩酸、および飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮して表題の化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.91 (s, 3H), 3.01 (s, 3H)。GC-MS (m/z): 110 (M⁺)。

ステップ 2

【化 3 5】

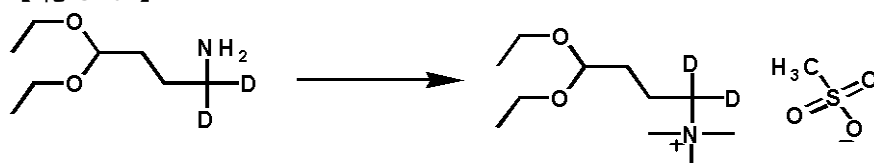


【0316】

d₂-4,4-ジエトキシブチルアミン: 乾燥テトラヒドロフラン (100 mL) 中の 4,4-ジエトキシ-ブチロニトリル (9.3 g, 59.5 mmol) 溶液を、乾燥テトラヒドロフラン (100 mL) 中の重水素化リチウムアルミニウム (5.0 g, 119 mmol) 溶液に、還流で滴下添加した。結果として生じた混合液を加熱し、4時間還流し、0 °C に冷却して、水 (200 mL) を滴下添加した。固形物を濾去した後、有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮して表題の化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 4.50 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.59 - 3.67 (m, 2H), 3.46 - 3.51 (m, 2H), 1.60 - 1.68 (m, 2H), 1.47 - 1.53 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 6H)。GC-MS (m/z): 163 (M⁺)。

ステップ 3

【化 3 6】

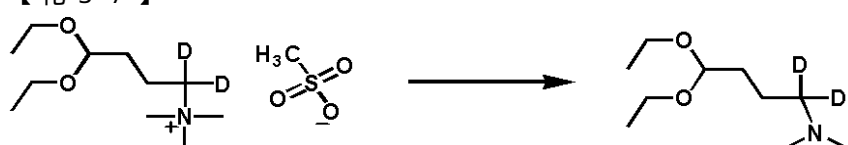


【0317】

d₂-メタンスルホナート (4,4-ジエトキシ-ブチル) - トリメチルアンモニウム: クロロホルム (200 mL) 中の 4,4-ジエトキシブチルアミン (9.7 g, 59.5 mmol) およびメタンスルホン酸メチル (22.9 g, 208 mmol) 溶液を炭酸カリウム (24.6 g, 178.5 mmol) で処理し、還流で一晩加熱した。反応混合物を濾過した。濾過液を真空中で濃縮し、表題の化合物を得た。LC-MS (m/z): 206 (M⁺)。

ステップ 4

【化 3 7】



【0318】

d₂-(4,4-ジエトキシ-ブチル) - ジメチルアミン: 2-アミノエタノール (18 mL) 中の d₂-メタンスルホナート (4,4-ジエトキシ-ブチル) - トリメチルアンモニウム (18.0 g, 59.5 mmol) 溶液を還流で4時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、クロロホルム (100 mL) で抽出した。有機抽出物を塩水

10

20

30

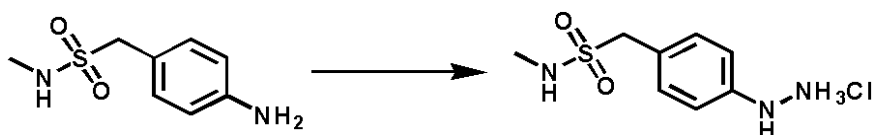
40

50

で洗浄し、濃縮して表題の化合物を得た。LC-MS (m/z) : 192 (M+1)⁺。

ステップ 5

【化 38】

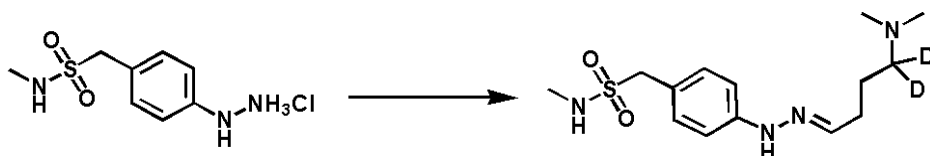


【0319】

C - (4 - ヒドラジノ - フェニル) - n - メチル - 塩酸メタンスルホンアミド：水中の亜硝酸ナトリウム (7.6 g, 110 mmol) 溶液を、濃縮塩酸 (106 mL) 中の C - (4 - アミノフェニル) - N - メチル - メタンスルホンアミド (20 g, 100 mmol) 懸濁液に -10 で滴下添加した。結果として生じた混合液を -5 で30分間攪拌し、予冷したフラスコに濾過した。その溶液を、濃縮塩酸 (106 mL) 中の二水塩化スズ (90.3 g, 400 mmol) の冷却および攪拌した溶液に -5 で滴下添加した。結果として生じた懸濁液を周囲温度に加温して濾過し、固形産物をエーテルおよびヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して表題の化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.30 (s, 3H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.50 (s, 3H)。LC-MS (m/z) : 216 (M+1)⁺。

ステップ 6

【化 39】

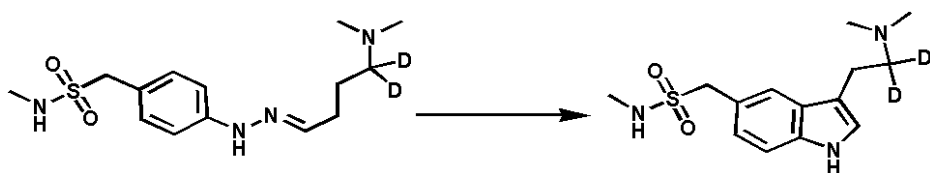


【0320】

d₂ - C - (4 - N - [4 - ジメチルアミノ - but - (E) - イリデン] - ヒドラジノ) - フェニル - N - メチル - メタンスルホンアミド：水 (27 mL) 中の C - (4 - ヒドラジノ - フェニル) - N - メチル - 塩酸メタンスルホンアミド (7.2 g, 28.6 mmol) および d₂ - (4,4 - ジエトキシ - ブチル) - ジメチルアミン (4.5 g, 23.8 mmol) 溶液を 2 N 塩酸 (9 mL) で処理し、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合液を炭酸ナトリウムで塩基性化し、200 mL のクロロホルムで抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、濃縮して表題の化合物を得た。LC-MS (m/z) : 315 (M+1)⁺。

ステップ 7

【化 40】



【0321】

d₂ - C - [3 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 1H - インドール - 5 - イル] - N - メチル - メタンスルホンアミド：クロロホルム (200 mL) 中の d₂ - C - (4 - N - [4 - ジメチルアミノ - but - (E) - イリデン] - ヒドラジノ) - フェニル - N - メチル - メタンスルホンアミド (3.97 g, 13.1 mmol) を、ポリリン酸エチル (27.8 g) で処理し、30 で4時間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、有機相を分離し、水層を炭酸カリウムで塩基性化し、200 mL の酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.19 (s, 1H),

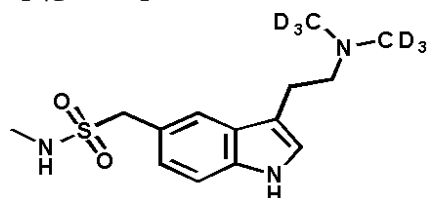
7.59 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.36 (s, 6H)。LC-MS (m/z): 298 (M+)⁺。純度 > 97% (HPLC, 214 nm UV)。

【実施例 3】

【0322】

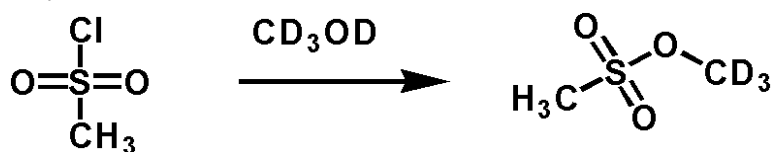
d₆-C-[3-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-インドール-5-イル]-N-メチル-メタンスルホンアミド
(d₆-スマトリブタン)

【化 4 1】



ステップ 1

【化 4 2】

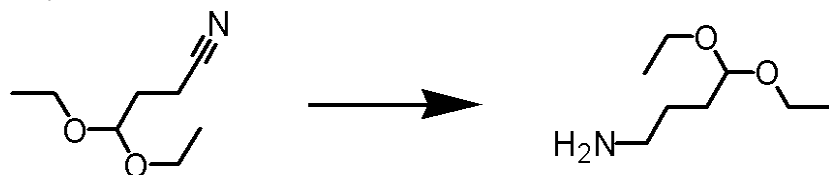


【0323】

d₃-メタンスルホン酸メチル: メタノールの代わりにメタノール-d₄を用いることにより、実施例 2 に従って調製された。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.01 (m, 3H)。GC-MS (m/z): 113 (M⁺)。

ステップ 2

【化 4 3】

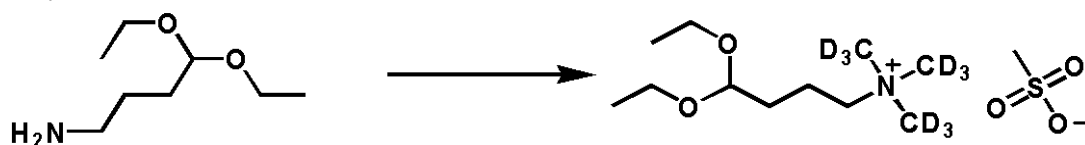


【0324】

4,4-ジエトキシブチル-アミン: 重水素化リチウムアルミニウムの代わりに水素化リチウムアルミニウムを用いることにより、実施例 2 に従って調製された。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 4.50 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.59 - 3.67 (m, 2H), 3.46 - 3.51 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 1.60 - 1.68 (m, 2H), 1.47 - 1.53 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 6H)。GC-MS (m/z): 161 (M⁺)。

ステップ 3

【化 4 4】



【0325】

d₉-メタンスルホナート(4,4-ジエトキシ-ブチル)-トリメチルアンモニウム: メタンスルホン酸メチルの代わりに d₃-メタンスルホン酸メチルを用いることにより、実施例 2 に従って調製された。LC-MS (m/z): 213 (M⁺)。

ステップ 4

10

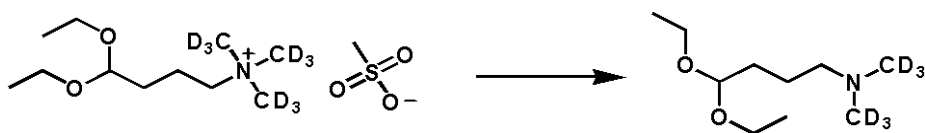
20

30

40

50

【化 4 5】



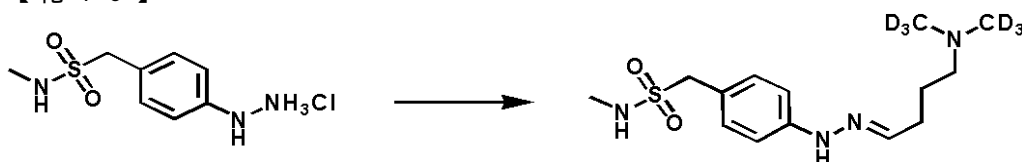
【 0 3 2 6】

d₆ - (4 , 4 - ジエトキシブチル) - ジメチルアミン : d₂ - メタンスルホナート (4 , 4 - ジエトキシ - ブチル) - トリメチルアンモニウム の代わりに、d₉ - メタンスルホナート (4 , 4 - ジエトキシ - ブチル) - トリメチルアンモニウム を用いることにより、実施例 2 に従って調製された。LC - MS (m / z) : 196 (M + 1)⁺。

10

ステップ 5

【化 4 6】



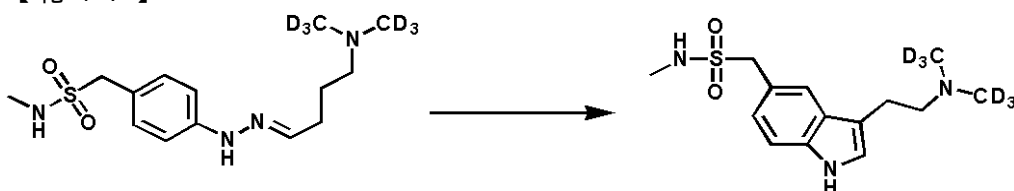
【 0 3 2 7】

d₆ - C - (4 - N - [4 - ジメチルアミノ - but - (E) - イリデン] - ヒドラジノ) - フェニル - N - メチル - メタンスルホンアミド : d₂ - (4 , 4 - ジエトキシブチル) - ジメチルアミン の代わりに、d₆ - (4 , 4 - ジエトキシブチル) - ジメチルアミン を用いることにより、実施例 2 に従って調製された。LC - MS (m / z) : 319 (M + 1)⁺。

20

ステップ 6

【化 4 7】



【 0 3 2 8】

d₆ - C - [3 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル] - N - メチル - メタンスルホンアミド : d₂ - C - (4 - N - [4 - ジメチルアミノ - but - (E) - イリデン] - ヒドラジノ) - フェニル - N - メチル - メタンスルホンアミド の代わりに、d₆ - C - (4 - N - [4 - ジメチルアミノ - but - (E) - イリデン] - ヒドラジノ) - フェニル - N - メチル - メタンスルホンアミド を用いることにより、実施例 2 に従って調製された。¹H - NMR (300 MHz , CDCl₃) 8.19 (s , 1 H) , 7.63 (s , 1 H) , 7.36 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 7.22 (d , J = 8.4 Hz , 1 H) , 7.01 (s , 1 H) , 4.38 (s , 1 H) , 4.16 (s , 1 H) , 2.96 (dd , J = 8.4 Hz , 7.2 Hz , 2 H) , 2.65 - 2.74 (m , 5 H) 。 LC - MS (m / z) : 302 (M + 1)⁺。純度 : > 99 % (HPLC , 214 nm , UV)。

30

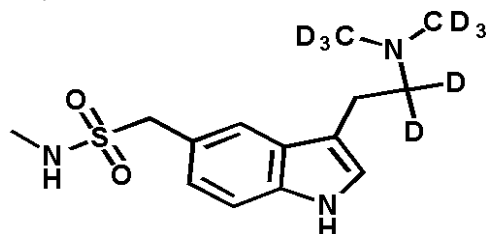
40

【実施例 4】

【 0 3 2 9】

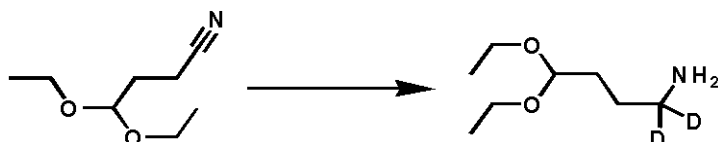
d₈ - C - [3 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル] - N - メチル - メタンスルホンアミド
(d₈ - スマトリブタン)

【化 4 8】



ステップ 1

【化 4 9】



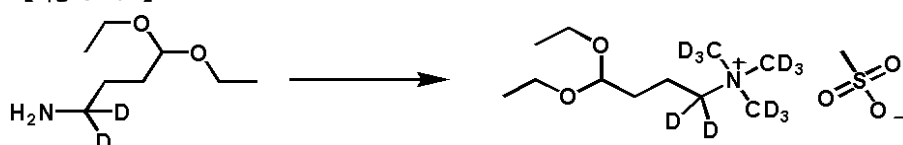
10

【 0 3 3 0】

d_2 -4, 4-ジエトキシブチルアミン：実施例 2 に従って調製された。

ステップ 2

【化 5 0】



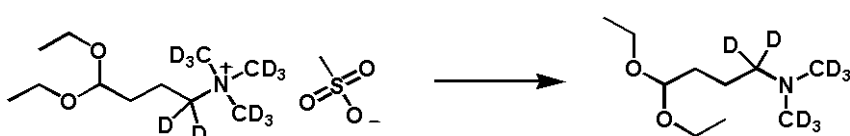
20

【 0 3 3 1】

d_{11} -メタンスルホナート (4, 4-ジエトキシブチル) - トリメチルアンモニウム：4, 4-ジエトキシブチルアミンの代わりに、 d_2 -4, 4-ジエトキシブチルアミンを用いることにより、実施例 3 に従って調製された。LC-MS (m/z) : 215 (M^+)。

ステップ 3

【化 5 1】



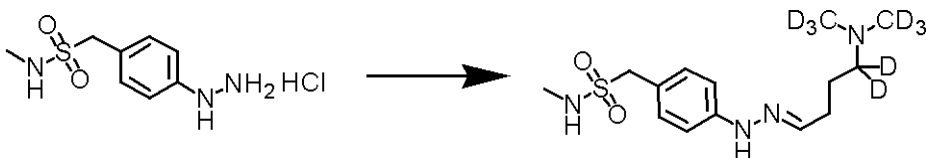
30

【 0 3 3 2】

d_8 -(4, 4-ジエトキシ-ブチル) - ジメチル - アミン： d_9 -メタンスルホナート (4, 4-ジエトキシブチル) - トリメチルアンモニウムの代わりに、 d_{11} -メタンスルホナート (4, 4-ジエトキシブチル) - トリメチルアンモニウムを用いることにより、実施例 3 に従って調製された。LC-MS (m/z) : 198 ($M+1$)⁺。

ステップ 4

【化 5 2】



40

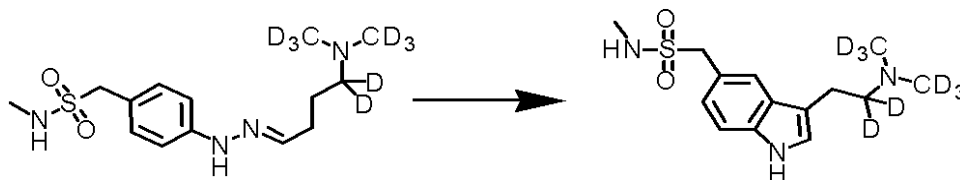
【 0 3 3 3】

d_8 -C-(4-N-[4-ジメチルアミノ-but-(E)-イリデン]ヒドラジノ)-フェニル-N-メチル-メタンスルホンアミド： d_2 -(4, 4-ジエトキシブチル) - ジメチルアミンの代わりに、 d_8 -(4, 4-ジエトキシブチル) - ジメチルアミンを用いることにより、実施例 2 に従って調製された。LC-MS (m/z) : 321 ($M+1$)⁺。

ステップ 5

50

【化 5 3】



【 0 3 3 4】

d_8 - C - [3 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 1 H - インドール - 5 - イル] - N - メチル - メタンスルホンアミド : d_2 - C - (4 - N - [4 - ジメチルアミノ - b u t - (E) - イリデン] - ヒドラジノ) - フェニル - N - メチル - メタンスルホンアミドの代わりに、 d_8 - C - (4 - N - [4 - ジメチルアミノ - b u t - (E) - イリデン] - ヒドラジノ) - フェニル - N - メチル - メタンスルホンアミドを用いることにより、実施例 2 に従って調製された。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (3 0 0 M H z , CDCl_3) 8 . 1 9 (s , 1 H) , 7 . 6 0 (s , 1 H) , 7 . 3 9 (d , $J = 8 . 4 \text{ H z}$, 1 H) , 7 . 2 4 (d , $J = 8 . 4 \text{ H z}$, 1 H) , 7 . 0 1 (s , 1 H) , 4 . 3 7 (s , 2 H) , 4 . 0 0 (s , 1 H) , 3 . 0 0 (s , 2 H) , 2 . 7 0 - 2 . 7 2 (m , 3 H) 。 $\text{LC} - \text{MS}$ (m/z) : 3 0 4 ($M + 1$) $^+$ 。 純度 > 9 9 % (HPLC , 2 1 4 n m , UV) 。

10

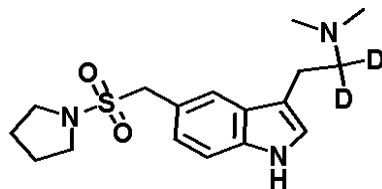
【実施例 5】

【 0 3 3 5】

d_2 - 5 - ピロリジン - スルホニルメチル - 3 - N , N - ジメチルアミノエチル - インドール
(d_2 - アルモトリプタン)

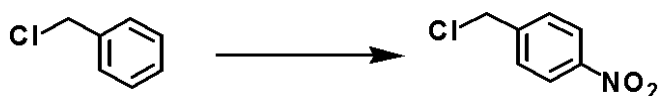
20

【化 5 4】



ステップ 1

【化 5 5】



30

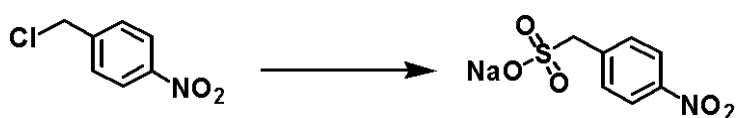
【 0 3 3 6】

1 - (クロロメチル) - 4 - ニトロベンゼン : 2 4 5 m L の塩化ベンジルを含む三口丸底フラスコに、濃縮硝酸 (9 8 m L) と冷却した濃縮硫酸 (1 2 2 . 5 m L) の混合液を添加した。その反応混合液を周囲温度まで加温し、2 時間攪拌した。その混合液を氷に注ぎ、沈殿物を濾過し、エタノールから再結晶化して表題の化合物を得た。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (3 0 0 M H z , CDCl_3) 4 . 6 5 (s , 2 H) , 7 . 5 6 (d , $J = 8 . 4 \text{ H z}$, 2 H) , 8 . 2 2 (d , $J = 8 . 4 \text{ H z}$, 2 H) 。 $\text{GC} - \text{MS}$ (m/z) : 1 7 1 (M $^+$) 。

40

ステップ 2

【化 5 6】



【 0 3 3 7】

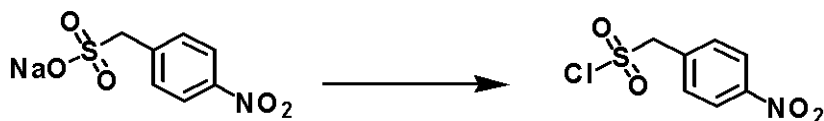
ナトリウム (4 - ニトロフェニル) - メタンスルホナート : 2 8 5 m L の水を含む三口丸底フラスコに、亜硫酸ナトリウム (7 6 . 6 g , 0 . 6 1 m o l) 、メタノール (1 9 0 m L) および 1 - (クロロメチル) - 4 - ニトロベンゼン (9 4 . 8 g , 0 . 5 5 m

50

o 1) を充填した。反応混合液を加熱して一晚還流し、周囲温度まで冷却した。沈殿物を濾過し、エタノールで洗浄し、乾燥させて表題の化合物を得た。LC-MS (m/z): 240 ($M+1$)⁺。

ステップ 3

【化 57】

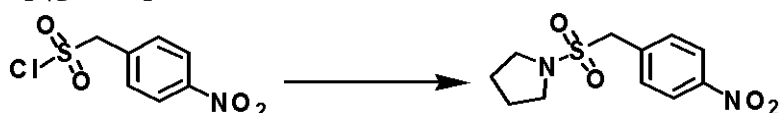


【0338】

(4-ニトロフェニル)塩化メタンスルホニル: ナトリウム(4-ニトロフェニル)-メタンスルホナート(100 g, 0.42 mol)、五塩化リン(100.5 g, 0.48 mol)、およびトルエン(600 mL)を含む混合液を加熱し、1時間還流した。反応混合液を周囲温度まで冷却し、濾過し、濃縮して表題の化合物を得た。

ステップ 4

【化 58】



【0339】

4-ニトロベンジルスルホニル-ピロリジン: ピロリジン(74.2 g, 1.05 mol)をジクロロメタン(150 mL)中の(4-ニトロフェニル)-塩化メタンスルホニル(98 g, 0.42 mol)溶液に10で滴下添加した。その反応混合液を周囲温度まで加温し、一晚攪拌した。反応混合液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、エタノールおよびジクロロメタンから再結晶化して表題の化合物を得た。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) 1.86 (m, 4H), 3.22 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 4.32 (s, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。

ステップ 5

【化 59】

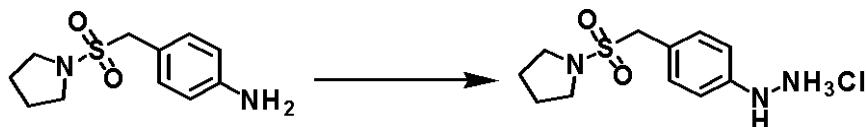


【0340】

4-(ピロリジン-1-スルホニルメチル)アニリン: ジクロロメタン(300 mL)中の4-ニトロベンジルスルホニル-ピロリジン(40 g, 0.15 mol)および炭素上の10%パラジウム(10 g)混合液を周囲温度で24時間、水素雰囲気下で攪拌した。その反応混合液を濾過し、濃縮して表題の化合物を得た。¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) 1.78 (m, 4H), 3.14 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 3.74 (br, 2H), 4.14 (s, 2H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H)。

ステップ 6

【化 60】



【0341】

4-(ピロリジン-1-スルホニルメチル)塩酸フェニルヒドラジン: 22.5 mLの水中の亜硝酸ナトリウム(5.2 g, 75 mmol)溶液を、濃縮塩酸(66 mL)中の4-(ピロリジン-1-スルホニルメチル)-アニリン(15 g, 62.5 mmol)懸

10

20

30

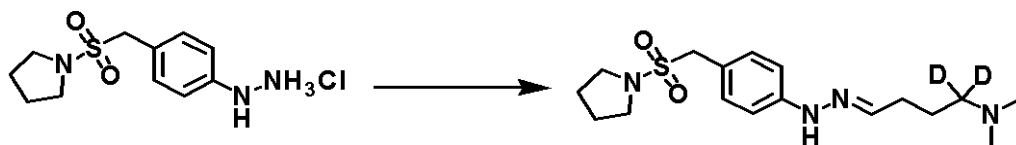
40

50

濁液に - 5 で滴下添加した。その反応混合液を - 5 で 1 時間攪拌した。その後、混合液、濃縮塩酸 (66 mL) 中の二水塩化スズ (56.4 g, 250 mmol) の冷却および攪拌した溶液に - 5 で滴下添加した。結果として生じた懸濁液を周囲温度まで加温し、濾過し、固形物をエーテルおよびヘキサンで洗浄して表題の化合物を得た。LC-MS (m/z): 256 (M+1)⁺。

ステップ 7

【化 6 1】



10

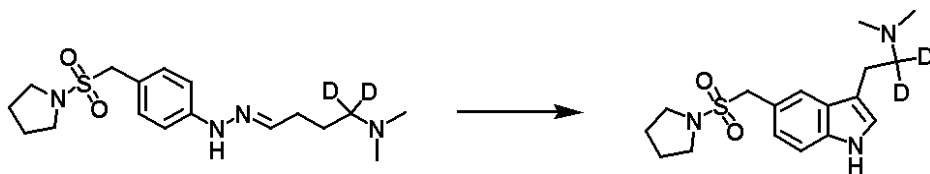
【0342】

d₂-4-[2-[4-(ジメチルアミノ)ブチリデン]ヒドラジニル]-ベンジルスルホニルピロリジン: 水 (30 mL) 中の d₂-(4,4-ジエトキシブチル)-ジメチルアミン (3.76 g, 19.7 mmol) および 4-(ピロリジン-1-スルホニルメチル)塩酸フェニルヒドラジン (4.5 g, 23.6 mmol) 溶液を、2 N 塩酸 (10 mL) で処理した。周囲温度で 4 時間攪拌した後、反応混合液を炭酸ナトリウムで塩基性化し、クロロホルムで抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、濃縮して表題の化合物を得た。LC-MS (m/z): 355 (M+1)⁺。

20

ステップ 8

【化 6 2】



【0343】

d₂-5-ピロリジン-スルホニルメチル-3-N,N-ジメチルアミノエチル-インドール: クロロホルム (200 mL) 中の d₂-4-[2-[4-(ジメチルアミノ)-ブチリデン]ベンジルスルホニル-ピロリジン (6.97 g, 19.69 mmol) 溶液をポリリン酸エチル (29.3 g) で処理した。30 で 4 時間攪拌した後、水 (100 mL) を添加した。有機層を分離し、水層を炭酸カリウムで塩基性化し、クロロホルムで抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して表題の化合物を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.78 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 2.43 (s, 6H), 3.00 (s, 2H), 3.15 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 4.38 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.19 (s, 1H)。LC-MS (m/z): 338。純度 > 95% (HPLC)。

30

【0344】

生物学的アッセイ

実施例 1 から 5 の化合物の代謝特性における変化は、それらの同位体濃縮されていない類似体と比較して、以下のアッセイを用いて示すことができる。上で列記した他の化合物は、まだ調製および/または試験されていないが、これらのアッセイのうちの 1 つ以上で示されるのと同様に、変化した代謝特性を有することが予想される。

40

【実施例 6】

【0345】

ヒトシトクロム P₄₅₀ 酵素を用いたイン・ビトロ代謝

シトクロム P₄₅₀ 酵素を、バキュロウイルス発現系 (BD Biosciences, San Jose, CA) を用いて、対応のヒト cDNA から発現させる。0.8 mg

50

/m l のタンパク質、1.3 mmol の NADP^+ 、3.3 mmol のグルコース - 6 - ホスフェート、0.4 U / m l のグルコース - 6 - ホスフェートデヒドロゲナーゼ、3.3 mmol の塩化マグネシウム、および 0.2 mmol の式 I の化合物、100 mmol リン酸カリウム (pH 7.4) 中の対応する同位体濃縮されていない化合物または標準あるいは対照を含む 0.25 m l の反応混合物を 37 で 20 分間インキュベートする。インキュベート後、適切な溶媒 (たとえば、アセトニトリル、20 % トリクロロ酢酸、94 % アセトニトリル / 6 % 氷酢酸、70 % 過塩素酸、94 % アセトニトリル / 6 % 氷酢酸) の添加によって反応を停止させ、3 分間遠心分離する (10,000 g)。上清を HPLC / MS / MS で解析する。

【表 1】

シトクロム P ₄₅₀	標準
CYP1A2	フェナセチン
CYP2A6	クマリン
CYP2B6	[¹³ C] - (S) - メフェニトイン
CYP2C8	パクリテキセル
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	シクロゾキサゾン
CYP3A4	テストステロン
CYP4A	[¹³ C] - ラウリン酸

10

20

【実施例 7】

【0346】

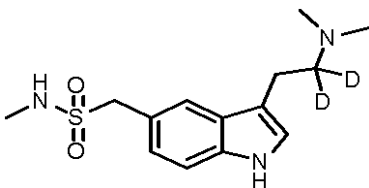
イン・ピトロでの肝ミクロソーム安定性アッセイ

肝ミクロソーム安定性アッセイを、2 % NaHCO_3 (2.2 mM NADPH 、25.6 mM グルコース 6 - ホスフェート、m l 当たり 6 単位のグルコース 6 - ホスフェートデヒドロゲナーゼおよび 3.3 mM MgCl_2) 中の NADPH - 発生系を用いて、m l 当たり 1 mg の肝ミクロソームタンパク質で行なった。試験化合物を、20 % アセトニトリル 水中の溶液として調製し、アッセイ混合液 (最終アッセイ濃度 m l 当たり 5 マイクログラム) に添加し、37 でインキュベートした。アッセイ中のアセトニトリルの最終濃度は、< 1 % であった。一定分量 (50 μL) を、時間 0、15、30、45 および 60 分で採取し、氷冷アセトニトリル (200 μL) で希釈して、反応を停止させた。サンプルを、10 分間、12000 RPM で遠心分離して、タンパク質を沈殿させた。上清を微量遠心管に移し、そして試験化合物の崩壊半減期の LC / MS / MS 分析のために保存した。このようにして、このアッセイで試験された本発明による式 (1) の化合物が、非同位元素で濃縮された薬剤と比較した場合、崩壊半減期で 10 % 以上の増大を示すことが分かった。たとえば

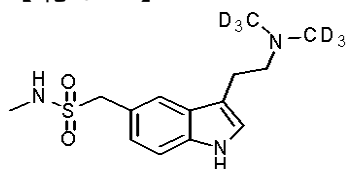
30

【化 63】

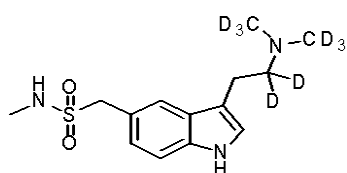
40



【化 6 4】



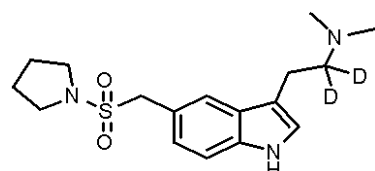
【化 6 5】



10

および

【化 6 6】



の崩壊半減期は、同位体濃縮されていない化合物と比較して、20%から250%増大した。

20

【実施例 8】

【0347】

モノアミンオキシダーゼ A 阻害および酸化ターンオーバー

その全体を参照することにより本明細書に組み込まれる、Weyler, Journal of Biological Chemistry 1985, 260, 13199-13207で記述された方法を用いて、手順を実行する。モノアミンオキシダーゼ A 活性は、4-ヒドロキシキノリンの形成を用いるキヌラミンの酸化の際に、314 nmでの吸収の増大を監視することによって測定される。測定は、30℃で、0.2% Triton-X-100 (モノアミンオキシダーゼアッセイ緩衝液)、1 mM キヌラミン、および総量 1 mL 中望ましい量の酵素を含む pH 7.2 の 50 mM NaPi 緩衝液中で行う。

30

【実施例 9】

【0348】

モノアミンオキシダーゼ B 阻害および酸化ターンオーバー

その全体を参照することにより本明細書に組み込まれる、Uebelhack, Pharmacopsychiatry 1998, 31(5), 187-192で記述されるとおりに手順を実行する。

【実施例 10】

【0349】

血小板の豊富な血漿および血小板の調製

健康な対象からの静脈血を、一晩の断食後、午前 8 時から 8 時半の間に、EDTA を含有する (11.6 mg EDTA / mL 血液) バキュテインチューブに収集する。

40

【0350】

血液を 250 x g で 15 分間 20℃で遠心分離した後、上清の血小板の豊富な血漿 (PRP) を収集し、PRP 中の血小板数を細胞カウンター (MOLAB, Hilden, Germany) を用いてカウントする。PRP (2 mL) を 1500 x g で 10 分間回転させて血小板ペレットを産出する。ペレットを 3 回氷冷生理食塩水で洗浄し、pH 7.4 の 2 mL ソエレンセンリン酸緩衝液中で再懸濁し、-18℃で 1 日保管する。

【実施例 11】

【0351】

50

MAOアッセイ

新鮮なPRPまたは凍結した血小板懸濁液(100 µl)は一般的に、10分間、薬物の不在下または存在下で37℃、100 µlの0.9% NaCl溶液またはpH7.4のリン酸緩衝液中でそれぞれ予めインキュベートする。その後、2-フェニルエチルアミン-[エチル-1-¹⁴C]ヒドロクロリド(PEA)溶液(特定の活性56 Ci/mol, Amersham, 50 µl)を、最終濃度5 µMで添加し、インキュベーションを30分間継続する。50 µlの4M HClO₄の添加によって反応を停止させる。MAOの反応産物である、フェニルアセトアルデヒドを2 mLのn-ヘキサンに抽出する。有機相のアリコートシンチレータカクテルに添加し、液体シンチレーションカウンターを用いて放射能を測定する。生成物形成は、少なくとも60分間は時間に対して直線的であり、適切な血小板数を有する。空白値は、インキュベーション混合液中に2 mMのパーギリンを含めることによって得られる。

【実施例12】

【0352】

ヒドロキシトリプタミン1B結合アッセイ

それら全体を参照することにより本明細書に組み込まれる、Hoyer, European Journal of Pharmacology 1985, 118(1-2), 1-12、およびHoyer, European Journal of Pharmacology 1985, 118(1-2), 13-23に記載のように手順を実行する。

【実施例13】

【0353】

5-ヒドロキシトリプタミン1D結合アッセイ

その全体を参照することにより本明細書に組み込まれる、Heuring, Journal of Neuroscience 1987, 7(3), 894-903に記載のように手順を実行する。

【0354】

上で列記した実施例は、請求された実施形態の生成および使用方法の完全な開示および記述を付与する目的で提供され、本明細書に開示されるものの範囲を制限するものではない。当技術分野で自明の改変は、以下の請求項の範囲内であることを意図する。本明細書で引用したすべての発行物、特許、および特許出願は、そのような発行物、特許、または特許出願それぞれが、参照することにより本明細書に具体的かつ個別に組み込まれることが示されるかのように、参照することにより本明細書に組み込まれる。しかしながら、組み込まれた発行物または参考文献、および本文書で明示的に記載または定義されたものの両方で見られる、いかなる類似または同一の用語に関して、本文書で明確に記載されるそれら用語の定義または意味が、あらゆる点で優先するものとする。

10

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/081977

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D209/14 C07D209/16 C07D403/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	IAN FELLOWS, RICHARD M. CARR, NIGEL DE BOECK, STEPHEN MONTGOMERY, IAN WATERHOUSE, DEREK R. SUTHERLAND: "Simple methods for the labelling of N-methyl amines using isotopically labelled methyl iodide" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 41, no. 12, 1998, pages 1127-1143, XP002474309 compounds 1a, 3a	10
A	DE 33 20 521 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]) 8 December 1983 (1983-12-08) cited in the application Formula I; examples	1-50
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 March 2008		Date of mailing of the international search report 10/04/2008
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 Rudolf, Manfred

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/081977

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 10 2005 008312 A1 (BIRDS PHARMA GMBH BEROLINA INN [DE]) 24 August 2006 (2006-08-24) paragraphs [0012] - [0014] -----	1-50
A	US 6 376 531 B1 (BELL RUPERT CHARLES [US]) 23 April 2002 (2002-04-23) column 2, lines 11-65 -----	1-50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/081977**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☒ Claims Nos.: 26-50
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2007/081977

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 26-50 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.1

Claims Nos.: 26-50

Although claims 26-50 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/081977

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3320521	A1	08-12-1983	AT 381933 B 10-12-1986
			AT 208483 A 15-05-1986
			AU 566149 B2 08-10-1987
			AU 1544183 A 15-12-1983
			BE 896986 A1 07-12-1983
			CA 1199643 A1 21-01-1986
			CH 657359 A5 29-08-1986
			CZ 9104040 A3 14-04-1993
			CY 1458 A 21-07-1989
			DE 19375045 I2 05-09-2002
			ES 8407473 A1 16-12-1984
			ES 8601880 A1 01-03-1986
			ES 8609247 A1 16-12-1986
			FI 832035 A 08-12-1983
			FR 2530625 A1 27-01-1984
			GB 2124210 A 15-02-1984
			GR 79215 A1 22-10-1984
			HK 14789 A 24-02-1989
			IE 55358 B1 29-08-1990
			IL 68913 A 31-08-1987
			IT 1170387 B 03-06-1987
			JP 1664600 C 19-05-1992
			JP 3029069 B 23-04-1991
			JP 59042366 A 08-03-1984
			KE 3833 A 18-11-1988
			LU 84852 A1 29-03-1985
			MY 17987 A 31-12-1987
			NL 8302031 A 02-01-1984
			NZ 204482 A 10-09-1986
			PH 19908 A 13-08-1986
			PT 76830 A 01-07-1983
			SE 452459 B 30-11-1987
			SE 8303208 A 08-12-1983
			SK 404091 A3 07-06-1995
			US 4816470 A 28-03-1989
			ZA 8304110 A 30-01-1985
DE 102005008312	A1	24-08-2006	WO 2006086978 A2 24-08-2006
US 6376531	B1	23-04-2002	WO 02083144 A1 24-10-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5

(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,MT,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,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,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

(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・ジー・ガント

アメリカ合衆国 9 2 0 8 1 - 8 3 5 6 カリフォルニア州ピスタ、スウィート・シー、リバティー・ウェイ 1 2 6 1 番

(72)発明者 セパー・サーシャー

アメリカ合衆国 9 2 0 8 1 - 8 3 5 6 カリフォルニア州ピスタ、スウィート・シー、リバティー・ウェイ 1 2 6 1 番

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA53 BB01 BB13 BB25 CC01

4C086 AA01 AA02 BC10 GA12 GA16 MA35 MA37 MA52 MA59 MA66

NA14 NA15 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12 ZB21

4C204 BB01 CB03 DB13 EB02 FB01 GB12