

(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2014-513046
(P2014-513046A)

(43) 公表日 平成26年5月29日(2014.5.29)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07C 59/01 (2006.01)	C07C 59/01 C S P	4C084
C07C 69/675 (2006.01)	C07C 69/675	4C086
A61K 31/19 (2006.01)	A61K 31/19	4C206
A61K 31/215 (2006.01)	A61K 31/215	4H006
A61P 25/20 (2006.01)	A61P 25/20	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-553647 (P2013-553647)	(71) 出願人	509049012 コンサート ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レ キシントン ハイデン アベニュー 99 スイート 500
(86) (22) 出願日	平成24年2月14日 (2012. 2. 14)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(85) 翻訳文提出日	平成25年9月27日 (2013. 9. 27)	(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/024974	(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(87) 國際公開番号	W02012/112492	(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(87) 國際公開日	平成24年8月23日 (2012. 8. 23)		
(31) 優先権主張番号	61/442, 451		
(32) 優先日	平成23年2月14日 (2011. 2. 14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/484, 296		
(32) 優先日	平成23年5月10日 (2011. 5. 10)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4-ヒドロキシ酪酸の重水素化類似体

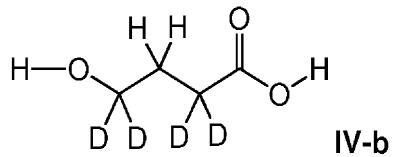
(57) 【要約】

本発明は、4-ヒドロキシ酪酸の新規の誘導体、およびそのプロドラッグ、およびそれらの薬学的に許容される塩に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的組成物、ならびに、ナルコレプシー、線維筋痛症、夜間睡眠の改善またはナトリウム・オキシベートの投与により有利に治療されるその他の疾患または状態を治療する方法における当該組成物の使用も提供する。

【特許請求の範囲】

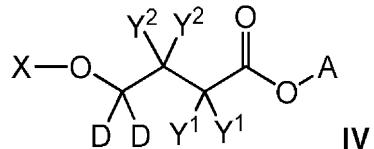
【請求項1】

式IV-b:



の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

有効量の式IVの化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物:
10

式中、

Aは水素、重水素、-CH₂-C(O)OR²、または-CH(R¹)-C(O)OR²であり；R¹は、R³基で置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル、C₂₋₁₀アルコキシアルキル、またはC₃₋₆シクロアルキル基であり；R³はC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、フェニル、-O-(CH₂CH₂O)_n-CH₃、または-(ヘテロシクリル)-C₁₋₃アルキルであり、ここでヘテロシクリル部分は酸素環原子を有する4~6員環であり；
20

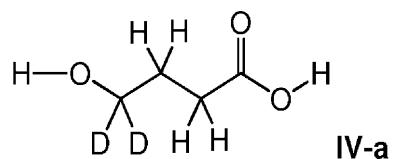
nは1、2、または3であり；

R²は水素、重水素、-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄アルキル-フェニル、-C₃₋₆シクロアルキル、-C₃₋₆シクロアルキル-フェニル、-CH₂-(C₃₋₆シクロアルキル)、-CH₂-(C₃₋₆シクロアルキル)-フェニル、フェニル、またはビフェニルであり；Xは水素、重水素、-C(O)-イソダニル、-C(O)-インデニル、-C(O)-テトラヒドロナフチル、-C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)-C₁₋₆アルケニル、-C(O)-C₁₋₆アルキニル、-C(O)-C₁₋₃アルキル-(C₃₋₆シクロアルキル)、またはC₁₋₆アルキル、フェニル、もしくはナフチルで置換されていてもよい-C(O)-C₃₋₆シクロアルキルであり；かつ
30

各Yは独立して水素および重水素より選択される。

【請求項3】

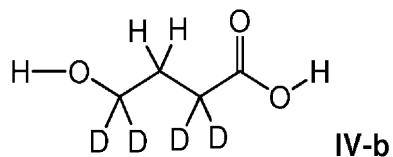
前記化合物が式IV-a:



の化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

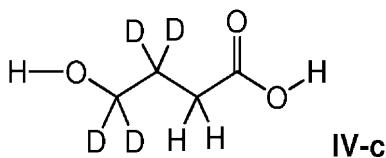
前記化合物が式IV-b:



の化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項2に記載の組成物。

【請求項5】

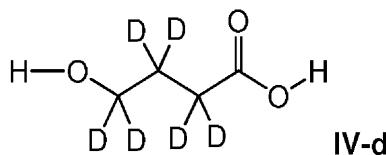
前記化合物が式IV-c:



の化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項2に記載の組成物。

【請求項6】

前記化合物が式IV-d:



の化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項2に記載の組成物。

【請求項7】

デュアルセロトニン・ノルエピネフリン再取込み阻害薬および2-・サブユニット・カルシウムチャネル・モジュレーターより選択される第2の治療剤を更に含む、請求項2~6のいずれか一項記載の組成物。

【請求項8】

前記第2の治療剤が、デュロキセチン、ミルナシプラン、ベンラファキシン、プレガバリン、ガバペンチン、およびそれらのプロドラッグより選択される、請求項7記載の組成物。

【請求項9】

夜間睡眠の異常、ナルコレプシー、線維筋痛症、日中の過度の眠気(EDS)、脱力発作、入眠時幻覚、睡眠麻痺、断片的な睡眠、アルコール禁断症状およびアルコール依存、パーキンソン病、脱力発作を伴うナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、統合失調症に関連する不眠症を含む不眠症、入眠および睡眠持続障害、慢性疲労症候群、本態性振戦、小児交代性片麻痺患者における片麻痺、鎮静剤の乱用、むちゃ食い障害、または夜間睡眠の改善もしくはナトリウム・オキシベートの投与により有利に治療される他の疾患もしくは障害より選択される疾患もしくは障害を治療する方法であって、必要とする患者に、有効量の請求項2~6のいずれか一項記載の組成物を投与する工程を含む、方法。

【請求項10】

前記疾患または障害が、夜間睡眠の異常、ナルコレプシー、線維筋痛症、および夜間睡眠の改善またはナトリウム・オキシベートの投与により有利に治療される他の疾患または障害より選択される、請求項9記載の方法。

【請求項11】

デュアルセロトニン・ノルエピネフリン再取込み阻害薬および2-・サブユニット・カルシウムチャネル・モジュレーターより選択される第2の治療剤を、必要とする患者に投与する更なる工程を含む、請求項9記載の方法。

【請求項12】

前記第2の治療剤が、デュロキセチン、ミルナシプラン、ベンラファキシン、プレガバリン、ガバペンチン、およびそれらのプロドラッグより選択される、請求項11記載の方法。

【請求項13】

単シナプス反射に大きな影響を及ぼすこと無く多シナプス反射を選択的に阻害することが必要な患者にそれを施す方法であって、有効量の請求項2~6のいずれか一項記載の組成物を該患者に投与する工程を含む、方法。

【請求項14】

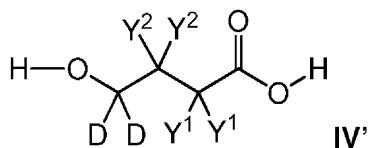
前記化合物が、式IV' :

10

20

30

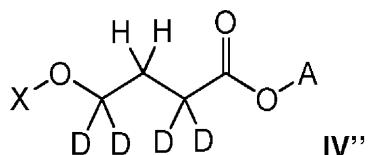
40



の化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項2記載の薬学的組成物。

【請求項15】

式IV''の化合物、またはその薬学的に許容される塩：



10

式中、

Aは-CH₂-C(O)OR²、または-CH(R¹)-C(O)OR²であり；

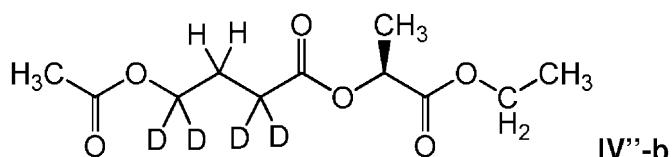
R¹は-C₁₋₆アルキルであり；

R²は-C₁₋₄アルキルであり；かつ

Xは水素、重水素、または-C(O)-C₁₋₆アルキルである。

【請求項16】

式IV''-b：

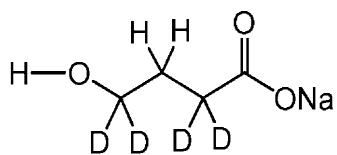


20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項15記載の化合物。

【請求項17】

前記化合物が化合物IV-bの薬学的に許容される塩であり、該塩が以下のナトリウム塩である、請求項1記載の化合物：

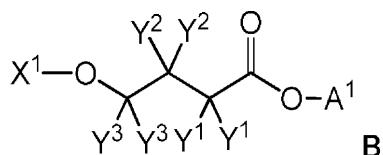


30

IV-bのナトリウム塩。

【請求項18】

式Bの化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物：



40

式中、

A¹は水素、重水素、-CH₂-C(O)OR²、または-CH(R¹)-C(O)OR²であり；

R¹はC₁₋₆アルキル、C₂₋₁₀アルコキシアルキル、フェニル、-(C₁₋₃アルキル)-(C₃₋₆シクロアルキル)、またはC₃₋₆シクロアルキルであり、ここでR¹はC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、フェニル、または-O-(CH₂CH₂O)_n-CH₃で置換されていてもよく、ここでnは1、2、または3であり；

R²は水素；重水素；フェニルで置換されていてもよい-C₁₋₄アルキル；フェニルまたはメチルで置換されていてもよい-(C₃₋₆シクロアルキル)；C₃₋₆シクロアルキルがフェニルで置換されていてもよい-CH₂-(C₃₋₆シクロアルキル)；フェニル；またはビフェニルであり；

50

X^1 は水素、重水素、 $-C(O)-$ インダニル、 $-C(O)-$ インデニル、 $-C(O)-$ テトラヒドロナフチル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキルで置換されていてもよい $-C(O)-C_{1-3}$ アルキル、または C_{1-6} アルキル、フェニル、もしくはナフチルで置換されていてもよい $-C(O)-C_{3-6}$ シクロアルキルであり；かつ

各 Y は独立して水素および重水素より選択され；

ここで各 Y^1 は同一であり、各 Y^2 は同一であり、各 Y^3 は同一であり、ここで少なくとも一対の Y は重水素であり；ここで各 Y^3 は重水素であり、

但し、

X^1 が水素または重水素の場合、各 Y^2 は重水素であり、かつ、各 Y^3 が重水素の場合、 A^1 は水素または重水素ではない。

10

【請求項 19】

各 Y^1 が重水素である、請求項18記載の組成物。

【請求項 20】

各 Y^2 が重水素である、請求項18記載の組成物。

【請求項 21】

各 Y^1 が重水素である、請求項20記載の組成物。

【請求項 22】

$HO-CD_2-CH_2-CH_2-C(O)-O^-Na^+$ 、 $HO-CD_2-CH_2-CD_2-C(O)-O^-Na^+$ 、 $HO-CD_2-CD_2-CH_2-C(O)-O^-Na^+$ 、および $HO-CD_2-CD_2-CD_2-C(O)-O^-Na^+$ より選択される化合物、および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

20

【請求項 23】

発熱物質を含まない、請求項2~8、14、または22記載の組成物。

【請求項 24】

夜間睡眠の異常、ナルコレプシー、線維筋痛症、日中の過度の眠気(EDS)、脱力発作、入眠時幻覚、睡眠麻痺、断片的な睡眠、アルコール禁断症状およびアルコール依存、パーキンソン病、脱力発作を伴うナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、統合失調症に関連する不眠症を含む不眠症、入眠および睡眠持続障害、慢性疲労症候群、本態性振戦、小児交代性片麻痺患者における片麻痺、鎮静剤の乱用、むちや食い障害、または夜間睡眠の改善もしくはナトリウム・オキシベートの投与により有利に治療される他の疾患もしくは障害より選択される疾患もしくは障害を治療する方法であって、必要とする患者に、有効量の請求項18または22の組成物を投与する工程を含む、方法。

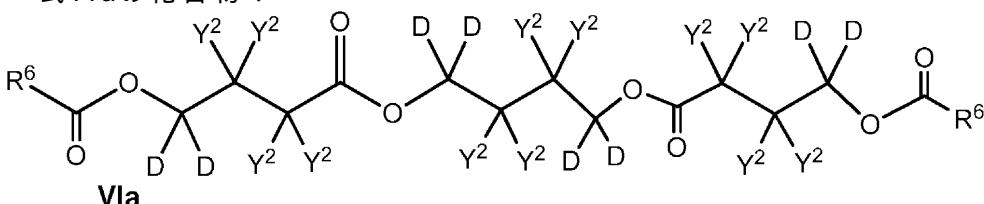
30

【請求項 25】

請求項1記載の化合物のナトリウム塩。

【請求項 26】

式VIaの化合物：



40

式中、

R^6 は C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、または C_{3-8} シクロアルキルであり、ここで R^6 は C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 NR^2R^3 、または $-X-P(=O)(OR^4)(OR^5)$ で置換されていてもよく、ここで、

X はOまたは直接結合であり；

R^4 および R^5 はそれぞれ独立に C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、または C_{6-10} アリールであり；

R^2 および R^3 はそれぞれ独立に水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、または C_{6-10} アリールであり；

50

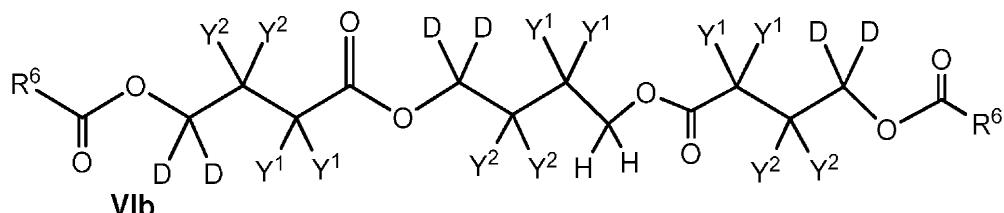
または、

R^2 および R^3 に結合した窒素と共に R^2 および R^3 は、ハロで置換されていてもよくかつ一個の窒素原子および任意で酸素原子または更なる窒素原子を含む3~7員複素環を形成し；かつ、

各 Y^2 は水素または重水素である。

【請求項 27】

式VIIbの化合物：



10

式中、

R^6 は $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、または $C_{3\sim 8}$ シクロアルキルであり、ここで R^6 は $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 NR^2R^3 、または $-X-P(=O)(OR^4)(OR^5)$ で置換されていてもよく、ここで、

X は0または直接結合であり；

R^4 および R^5 はそれぞれ独立に $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、または $C_{6\sim 10}$ アリールであり；

R^2 および R^3 はそれぞれ独立に水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、または $C_{6\sim 10}$ アリールであり；

または

R^2 および R^3 に結合した窒素と共に R^2 および R^3 は、ハロで置換されていてもよくかつ一個の窒素原子および任意で酸素原子または更なる窒素原子を含む3~7員複素環を形成し；

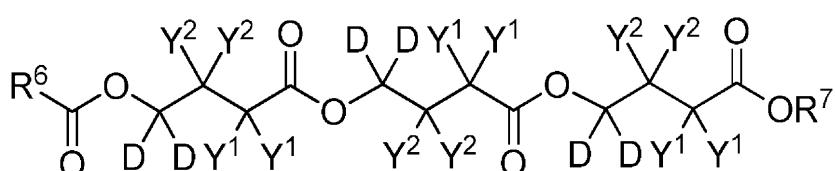
各 Y^2 は水素または重水素であり；かつ

各 Y^1 は水素または重水素である。

20

【請求項 28】

式VIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩：



30

式中、

R^6 は $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、または $C_{3\sim 8}$ シクロアルキルであり、ここで R^6 は $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 NR^2R^3 、または $-X-P(=O)(OR^4)(OR^5)$ で置換されていてもよく、ここで、

X は0または直接結合であり；

R^4 および R^5 はそれぞれ独立に $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、または $C_{6\sim 10}$ アリールであり；

R^2 および R^3 はそれぞれ独立に水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、または $C_{6\sim 10}$ アリールであり；

または

R^2 および R^3 に結合した窒素と共に R^2 および R^3 は、ハロで置換されていてもよくかつ一個の窒素原子および任意で酸素原子または更なる窒素原子を含む3~7員複素環を形成し；

R^7 は $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、または $C_{3\sim 8}$ シクロアルキルであり、ここで R^6 は $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $C_{6\sim 10}$ アリールで置換されていてもよい-C(O)OC_{1~6}ア

40

40

50

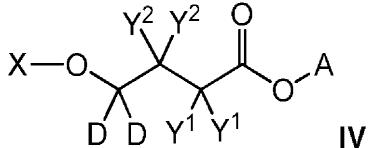
ルキル、NR²R³、または水素で置換されていてもよく；

各Y²は水素または重水素であり；かつ

各Y¹は水素または重水素である。

【請求項 29】

有効量の式IVの化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む、発熱物質を含まない薬学的組成物：



10

式中、

Aは水素、重水素、-CH₂-C(O)OR²、または-CH(R¹)-C(O)OR²であり；

R¹は、R³基で置換されていてもよい、C₁₋₆アルキル、C₂₋₁₀アルコキシアルキル、またはC₃₋₆シクロアルキル基であり；

R³はC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、フェニル、-O-(CH₂CH₂O)_n-CH₃、または-(ヘテロシクリル)-C₁₋₃アルキルであり、ここでヘテロシクリル部分は酸素環原子を有する4~6員環であり；

nは1、2、または3であり；

R²は水素、重水素、-C₁₋₄アルキル、-C₁₋₄アルキル-フェニル、-C₃₋₆シクロアルキル、-C₃₋₆シクロアルキル-フェニル、-CH₂-(C₃₋₆シクロアルキル)、-CH₂-(C₃₋₆シクロアルキル)-フェニル、フェニル、またはビフェニルであり；

20

Xは水素、重水素、-C(O)-インダニル、-C(O)-インデニル、-C(O)-テトラヒドロナフチル、-C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)-C₁₋₆アルケニル、-C(O)-C₁₋₆アルキニル、-C(O)-C₁₋₃アルキル-(C₃₋₆シクロアルキル)、またはC₁₋₆アルキル、フェニル、もしくはナフチルで置換されていてもよい-C(O)-C₃₋₆シクロアルキルであり；かつ

各Yは独立して水素および重水素より選択され、

但し、Aが水素の場合、Yの少なくとも一つは重水素である。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

関連出願

本出願は、2011年2月14日に提出された米国仮出願第61/442,451号および2011年5月10日に提出された米国仮出願第61/484,296の恩典を主張し、その全内容は参照により本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

4-ヒドロキシ酪酸は周知の催眠剤である。その作用機構についてはほとんど解明されていないが、4-ヒドロキシ酪酸塩は多シナプス反射を阻害しつつ单シナプス反射を維持すると特徴付けられている。典型的には、睡眠を誘発しつつ、良い呼吸を維持し(Basil, B. et al., Br J Pharmacol Chemother, 1964, 22:318(非特許文献1)) デルタ睡眠を増加させ(ステージ3および4)浅い眠りまたはステージ1の睡眠を減少させる(Scrima, L. et al., Sleep, 1990, 13:479(非特許文献2); Pardi, D. and Black, J., CNS Drugs, 2006, 20:993(非特許文献3))。

40

【0003】

一般的にナトリウム・オキシベートとして知られ、Xyrem(登録商標)として販売されている、4-ヒドロキシ酪酸のナトリウム塩は、ナルコレプシー患者における脱力発作および日中の過度の眠気の治療に認可されている。これは線維筋痛症候群患者における疼痛の軽減および機能改善に有効であると報告されている(Scharf, MB et al., J Rheumatol, 2003, 30:1070(非特許文献4); Russell, IJ et al., Arthritis Rheum 2009, 60:299(

50

非特許文献5))。また、ナトリウム・オキシベートはパーキンソン病患者における日中の過度の眠気および疲労の緩和、ミオクローヌスおよび本態性振戦の改善、遅発性ジスキネジアおよび躁鬱病の減少に有効であることも報告されている (Ondo, WG et al., Arch Neurol, 2008, 65:1337 (非特許文献6) ; Frucht, SJ et al, Neurology, 2005, 65:1967 (非特許文献7) ; Berner, JE, J Clin Psychiatry, 2008, 69:862 (非特許文献8))。ナトリウム・オキシベートの、線維筋痛症、パーキンソン病、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、統合失調症に関連する不眠症、入眠および睡眠持続障害（慢性不眠症）、慢性疲労症候群、本態性振戦、片麻痺、鎮静剤の乱用、およびむちや食い障害の治療に対する臨床試験は、既にまたは現在実施されている (<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=sodium+oxybate> を参照のこと)。

10

【0004】

ヒトにおけるナトリウム・オキシベートの極めて短い半減期（0.5～1時間）は、その利用において重大な欠点である。4-ヒドロキシ酪酸の推奨される投薬計画は毎晩二回であり、一回目は寝床に入った時、次はその2.5～4時間後に投与される（例えば、米国食品医薬品局(FDA)、新薬承認申請(NDA)No. 021196、2006年11月13日に認可された製品ラベルを参照のこと）。この投与計画は患者にとってかなり不便であり得る。従って、4-ヒドロキシ酪酸に望ましいかつ有益な効果があるにも関わらず、上記疾患および症状を治療するための新規化合物が引き続き必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

20

【0005】

【非特許文献1】Basil, B. et al., Br J Pharmacol Chemother, 1964, 22:318

【非特許文献2】Scrima, L. et al., Sleep, 1990, 13:479

【非特許文献3】Pardi, D. and Black, J., CNS Drugs, 2006, 20:993

【非特許文献4】Scharf, MB et al., J Rheumatol, 2003, 30:1070

【非特許文献5】Russell, IJ et al., Arthritis Rheum 2009, 60:299

【非特許文献6】Ondo, WG et al., Arch Neurol, 2008, 65:1337

【非特許文献7】Frucht, SJ et al, Neurology, 2005, 65:1967

【非特許文献8】Berner, JE, J Clin Psychiatry, 2008, 69:862

【発明の概要】

30

【0006】

本発明は、4-ヒドロキシ酪酸の新規の誘導体、およびそのプロドラッグ、およびそれらの薬学的に許容される塩に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的組成物、ならびに、単シナプス反射に大きな影響を及ぼすこと無く多シナプス反射を選択的に阻害し、ナルコレプシー、線維筋痛症、および夜間睡眠の改善またはナトリウム・オキシベートの投与により有利に治療されるその他の疾患および障害を治療する方法における、当該組成物の使用を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0007】

発明の詳細な説明

40

本明細書で使用される「治療する」という用語は、疾患（例えば、本明細書に記載される疾患または障害）の発症または進行を減少させる、抑制する、弱める、少なくする、阻止する、または安定させること、疾患の重篤度を低下すること、または、疾患と関連する症状を改善することを意味する。

【0008】

「疾患」は、細胞、組織、または器官の正常な機能を損傷するまたはこれらに干渉する任意の状態または障害を意味する。

【0009】

合成に使用された化学物質の起源に依存して、合成された化合物中に、天然同位体存在度のいくつかの変動が生じることが認識される。従って、ナトリウム・オキシベートの作

50

製は、少量の重水素化アイソトポログ (isotopologue) を本質的に含有する。この変動にもかかわらず、天然に豊富で安定な水素および炭素同位体の濃度は、本発明の化合物の安定な同位体置換の程度と比較して、小さく、取るに足らない。例えば、Wada E et al., *S eikagaku* 1994, 66: 15 ; Gannes LZ et al., *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol* 1998, 119:725を参照のこと。

【0010】

本発明の化合物において、特定の同位体と明確に指定されていない原子は、その原子の安定な同位体を示すように意図される。特に記載されない限り、ある位置が「H」または「水素」と明確に指定される場合、その位置は、その天然存在度同位体組成で水素を有すると理解される。さらに、特に記載されない限り、ある位置が「D」または「重水素」と明確に指定される場合、その位置は、0.015%である重水素の天然存在度よりも少なくとも3340倍高い存在度で重水素を有すると理解される（即ち、重水素の少なくとも50.1%組み込み）。

10

【0011】

「同位体濃縮係数」という用語は、本明細書において使用される場合、特定の同位体の同位体存在度および天然存在度の比率を意味する。

【0012】

他の態様において、本発明の化合物は、各々の指定される重水素原子について、少なくとも3500（各々の指定される重水素原子で52.5%重水素組み込み）、少なくとも4000（60%重水素組み込み）、少なくとも4500（67.5%重水素組み込み）、少なくとも5000（75%重水素）、少なくとも5500（82.5%重水素組み込み）、少なくとも6000（90%重水素組み込み）、少なくとも6333.3（95%重水素組み込み）、少なくとも6466.7（97%重水素組み込み）、少なくとも6600（99%重水素組み込み）、または少なくとも6633.3（99.5%重水素組み込み）の同位体濃縮係数を有する。

20

【0013】

「アイソトポログ」という用語は、その同位体組成のみが本発明の特定の化合物と相違する種類を指す。

【0014】

「化合物」という用語は、本発明の化合物を参照する場合、分子の構成原子に同位体変動が存在し得ることを除いては、同一の化学構造を有する分子のコレクションを指す。従って、示される重水素原子を含有する特定の化学構造によって示される化合物はまた、その構造中における一つまたは複数の指定される重水素位置で水素原子を有するより少ない量のアイソトポログを含むことが、当業者に明らかである。本発明の化合物中のこのようなアイソトポログの相対量は、化合物を作製するために使用される重水素化試薬の同位体純度、および化合物を作製するために使用される種々の合成工程における重水素の組み込み効率を含む多数の因子に依存する。しかし、上述したように、このようなアイソトポログの相対量は、全体として、化合物の49.9%未満である。他の態様において、アイソトポログの相対量は、全体として、化合物の47.5%未満、40%未満、32.5%未満、25%未満、17.5%未満、10%未満、5%未満、3%未満、1%未満、または0.5%未満である。

30

【0015】

本発明はまた、本発明の化合物の塩を提供する。

40

【0016】

本発明の化合物の塩は、酸と化合物の塩基性基、例えば、アミノ官能基との間で、または、塩基と化合物の酸性基、例えば、カルボキシル官能基との間で、形成される。別の態様によれば、化合物は、薬学的に許容される酸付加塩である。

【0017】

「薬学的に許容される」という用語は、本明細書において使用される場合、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずにヒトおよび他の哺乳動物の組織と接触しての使用に好適であり、かつ、合理的な利益／リスク比に釣り合う成分を指す。「薬学的に許容される塩」は、レシピエントへ投与されると、本発明の化合

50

物を直接的にまたは間接的に提供することができる任意の非毒性塩を意味する。「薬学的に許容される対イオン」は、レシピエントへ投与され、塩から放出される際に、毒性のない塩のイオン部分である。

【0018】

薬学的に許容される塩を形成するために一般的に使用される酸としては、無機酸、例えば、二硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸およびリン酸、ならびに有機酸、例えば、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、二酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタニスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、p-ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸および酢酸、ならびに関連する無機酸および有機酸が挙げられる。従って、このような薬学的に許容される塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カブリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カブリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオル酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸および他の塩が挙げられる。一態様において、薬学的に許容される酸付加塩としては、塩酸および臭化水素酸などの鉱酸を用いて形成されるもの、および特に、マレイン酸などの有機酸を用いて形成されるものが挙げられる。

10

20

30

40

【0019】

薬学的に許容される塩は、カルボン酸官能基等の酸性官能基および塩基を有する本発明の化合物の塩であってもよい。例示的な塩基としては、ナトリウム、カリウム、およびリチウムを含むアルカリ金属の水酸化物；カルシウムおよびマグネシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物；アルミニウムおよび亜鉛等の他の金属の水酸化物；アンモニア、および無置換またはヒドロキシルで置換されたモノ-、ジ-、またはトリ-アルキルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミン；トリブチルアミン；ピリジン；N-メチル、N-エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；N,N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミンまたはトリ-(2-ヒドロキシエチル)アミン等のモノ-、ビス-、またはトリス-(2-OH-(C₁-C₆)-アルキルアミン)；N-メチル-D-グルカミン；モルフォリン；チオモルフォリン；ピペリジン；ピロリジン；およびアルギニン、リジン等のアミノ酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0020】

本発明の化合物（例えば、式Iの化合物）は、例えば重水素置換の結果、またはほかの方法により、不斉炭素原子を含み得る。また、それ自体として、本発明の化合物は、個別の鏡像異性体、または二つの鏡像異性体の混合物として存在できる。従って、本発明の化合物は、ラセミ混合物もしくはスケールミック混合物（scalemic mixture）として、または別の存在し得る立体異性体を実質的に含まない個々のそれぞれの立体異性体として存在してもよい。「他の立体異性体を実質的に含まない」という用語は、本明細書において使用される場合、他の立体異性体が25%未満、好ましくは、他の立体異性体が10%未満、より好ましくは、他の立体異性体が5%未満、最も好ましくは、他の立体異性体が2%未満、または、他の立体異性体が「X」%未満（ここで、Xは、0～100の数である）存在することを意味する。所定の化合物について個々のエナンチオマーを得るまたは合成する方法は、当技術分野において公知であり、最終化合物または出発材料または中間体へ、実行可能な場合、適用され得る。

【0021】

50

特に記載されない限り、開示される化合物が、立体化学を明記することなく、構造によって表されるかまたは命名され、かつ、一つまたは複数のキラル中心を有する場合、化合物の全ての可能性のある立体異性体を示すことが理解される。

【0022】

「安定な化合物」という用語は、本明細書において使用される場合、それらの製造を可能にするに十分な安定性を有し、かつ、本明細書において詳述される目的（例えば、治療製品への製剤化、治療化合物の製造における使用のための中間体、単離可能なまたは保存可能な中間体化合物、治療剤に対して応答性の疾患または状態の治療）について有用であるに十分な期間の間、化合物の完全性を維持する、化合物を指す。

【0023】

「D」および「d」は、いずれも重水素を指す。特に記載されない限り、「立体異性体」は、エナンチオマーおよびジアステレオマーの両方を指す。

【0024】

「重水素で置換されていてもよい」という用語は、参照される部分の一つまたは複数の水素原子が、対応する数の重水素原子で置き換えられていてもよいことを意味する。

【0025】

「C₂₋₁₀アルコキシアルキル」という用語は、式-(CH₂)_a-O-(CH₂)_bの部分を指し、式中のaおよびbはそれぞれ1から9までの整数であり；a+bの和は2から10の整数である。

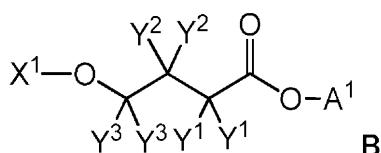
【0026】

本明細書にわたって、変数は、一般的に（例えば、「各R」として）呼ばれ得るか、または具体的に（例えば、R¹、R²、R³などとして）呼ばれ得る。特に記載されない限り、変数が一般的に呼ばれる場合、その特定の変数の全ての具体的な態様を含むことが意味される。

【0027】

治療化合物

本発明は、式Bの化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、



式中

A¹は水素、重水素、-CH₂-C(O)OR²、または-CH(R¹)-C(O)OR²であり；

R¹はC₁₋₆アルキル、C₂₋₁₀アルコキシアルキル、フェニル、-(C₁₋₃アルキル)-(C₃₋₆シクロアルキル)、またはC₃₋₆シクロアルキルであり、ここでR¹はC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、フェニル、または-O-(CH₂CH₂O)_n-CH₃で置換されていてもよく、ここでnは1、2、または3であり；

R²は水素；重水素；フェニルで置換されていてもよい-C₁₋₄アルキル；フェニルまたはメチルで置換されていてもよい-(C₃₋₆シクロアルキル)；C₃₋₆シクロアルキルがフェニルで置換されていてもよい-CH₂-(C₃₋₆シクロアルキル)；フェニル；またはビフェニルであり；

X¹は水素、重水素、-C(O)-インダニル、-C(O)-インデニル、-C(O)-テトラヒドロナフチル、-C(O)-C₁₋₆アルキル、-C(O)-C₁₋₆アルケニル、-C(O)-C₁₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキルで置換されていてもよい-C(O)-C₁₋₃アルキル、またはC₁₋₆アルキル、フェニル、もしくはナフチルで置換されていてもよい-C(O)-C₃₋₆シクロアルキルであり；かつ

各Yは独立して水素および重水素より選択され；

但し、

- (i) A¹が水素または重水素である場合、少なくとも一つのYは重水素であり；かつ
- (ii) X¹が水素または重水素の場合、各Y²は重水素であり、かつ、各Y³が重水素の場合、A¹は水素または重水素ではない。

10

20

30

40

50

【0028】

式Bの一つの態様において、少なくとも一つのYは重水素である。この態様の一局面において、X¹は水素または重水素でない。

【0029】

式Bの一つの態様において、R^{2'}は水素、-C₁₋₄アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、-CH₂-(-C₃₋₆シクロアルキル)、フェニル、またはベンジルであり、少なくとも一つのYは重水素である。

【0030】

式Bの化合物のより具体的な態様において、A¹は-CH₂-C(O)OR^{2'}、または-CH(R^{1'})-C(O)OR^{2'}であり；R^{1'}はC₁₋₄アルキルであり；各Y¹は同一であり；各Y²は同一であり；各Y³は水素であり；X¹は水素、-C(O)CH₃、または-C(O)CH₂Phであり、但し、Y¹およびY²の少なくとも一つは重水素である。この態様の一局面において、R^{2'}は-CH₃、-CH₂CH₃、またはベンジルである。10

【0031】

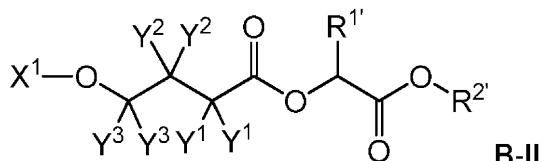
式Bの別の態様において：A¹は水素であり；各Y¹は同一であり；各Y²は同一であり；各Y³は水素であり；X¹はアセチルおよびベンゾイルより選択され、但し、Y¹およびY²の少なくとも一つは重水素である。この態様の一局面において、各Y¹は重水素である。

【0032】

式Bの別の態様において：各Yは独立して水素および重水素より選択され；ここで各Y¹は同一であり、各Y²は同一であり、各Y³は同一であり、ここで少なくとも一対のYは重水素であり；ここで各Y³は重水素であり、但し、X¹が水素または重水素の場合、各Y²は重水素であり、かつ、各Y³が重水素の場合、A¹は水素または重水素ではない。残りの可変部分は段落【0027】に定義したとおりである。20

【0033】

式Bの一つの態様において、A¹は-CH(R^{1'})-C(O)OR^{2'}であり、これは、式B-IIの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

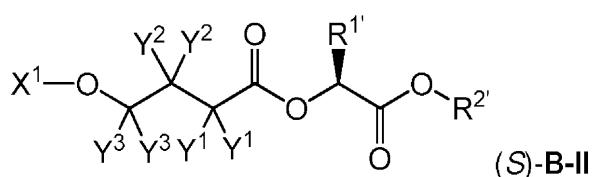


30

式中、X¹、Y、R^{1'}、およびR^{2'}は式Bについて上に記載されるとおりである。

【0034】

式B-IIの化合物においては、R^{1'}を有している炭素原子はキラル中心を有する。一つの態様において、式B-IIの化合物は、下記式(S)-B-IIに示すように、そのキラル中心において立体配置が(S)である。



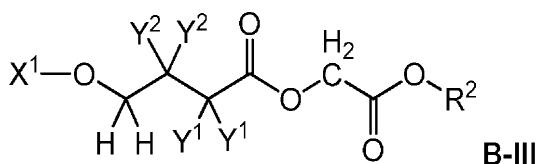
40

【0035】

式B、B-II、および(S)-B-IIの化合物の特定の態様において、各Y¹は同一であり、各Y²は同一であり、各Y³は同一であり、少なくとも一対のY(例えば、各Y¹；各Y²；または各Y³)は重水素である。特定の一局面において、各Y³は水素である。

【0036】

式Bの別の態様は、各Y³が水素であり、A¹が-CH₂-C(O)OR^{2'}である化合物を提供し、これは、式B-IIIに示す構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩である。



式中、 X^1 、Y、および $R^{2'}$ の変数は式Bについて上述したとおりである。

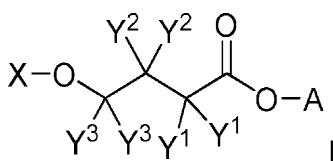
【0037】

ある態様において、式B-IIIの化合物は、各 Y^1 は同一であり；各 Y^2 は同一であり；各 Y^3 は同一であり、少なくとも一対のY(例えば、各 Y^1 ；各 Y^2 ；または各 Y^3)は重水素である。特定の一局面において、各 Y^3 は水素である。

10

【0038】

また、本発明は、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩も提供し、



式中

Aは水素、重水素、 $-CH_2-C(O)OR^2$ 、または $-CH(R^1)-C(O)OR^2$ であり；

R^1 は、 R^3 基で置換されていてもよい、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-10} アルコキシアルキル、または C_{3-6} シクロアルキル基であり；

R^3 は C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、フェニル、 $-O-(CH_2CH_2O)_n-CH_3$ 、または-(ヘテロシクリル)- C_{1-3} アルキルであり、ここでヘテロシクリル部分は酸素環原子を有する4~6員環であり；

nは1、2、または3であり；

R^2 は水素、重水素、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ アルキル-フェニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル-フェニル、 $-CH_2-(C_{3-6}$ シクロアルキル)、 $-CH_2-(C_{3-6}$ シクロアルキル)-フェニル、フェニル、またはビフェニルであり；

Xは水素、重水素、 $-C(O)-インダニル$ 、 $-C(O)-インデニル$ 、 $-C(O)-テトラヒドロナフチル$ 、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルケニル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキニル、 $-C(O)-C_{1-3}$ アルキル-(C_{3-6} シクロアルキル)、または C_{1-6} アルキル、フェニル、もしくはナフチルで置換されていてもよい $-C(O)-C_{3-6}$ シクロアルキルであり；かつ

各Yは独立して水素および重水素より選択され、但し、Aが水素の場合、少なくとも一つのYは重水素である。

【0039】

式Iの一つの態様において、Aが重水素の場合、少なくとも一つのYは重水素である。

【0040】

式Iの一つの態様において、各Yは独立して水素および重水素より選択され、但し、Aが水素の場合、少なくとも一つのYは重水素であり、Xは水素でない。

【0041】

式Iの R^3 ヘテロシクリル部分の例としては、オキセタン、テトラヒドロフラン、フラン、テトラヒドロピラン、およびピランが挙げられる。

【0042】

式Iの一つの態様において、 R^2 は水素、 $-C_{1-4}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-CH_2-(C_{3-6}$ シクロアルキル)、フェニル、またはベンジルである。

【0043】

式Iの化合物の更に具体的な態様において、Aは $-CH_2-C(O)OR^2$ または $-CH(R^1)-C(O)OR^2$ であり； R^1 は C_{1-4} アルキルであり；各 Y^1 は同一であり；各 Y^2 は同一であり；各 Y^3 は水素であり；Xは水素、 $-C(O)CH_3$ 、または $-C(O)CH_2Ph$ である。この態様の一局面において、 R^2 は $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、またはベンジルである。

40

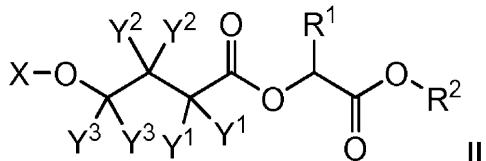
50

【0044】

式Iの別の態様において、Aは水素であり；各Y¹は同一であり；各Y²は同一であり；各Y³は水素であり；Xはアセチルおよびベンゾイルより選択される。この態様の一局面において、各Y¹は重水素である。

【0045】

式Iの一つの態様において、Aは-CH(R¹)-C(O)OR²であり、これは、式IIの構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

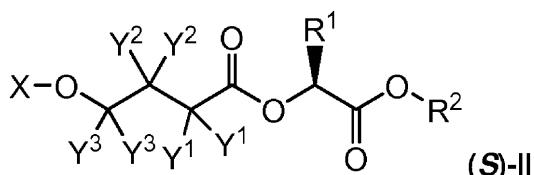


10

式中：X、Y、R¹、およびR²は式Iについて上に記載されるとおりである。

【0046】

式IIの化合物においては、R¹を有している炭素原子はキラル中心を有する。一つの態様において、式IIの化合物は、下記式(S)-IIに示すように、そのキラル中心において立体配置が(S)である。



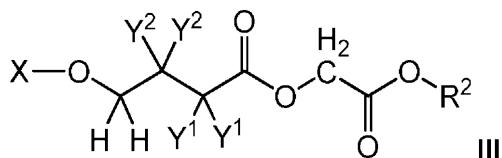
20

【0047】

式I、II、およびS-IIの化合物の特定の態様において、各Y¹は同一であり；各Y²は同一であり；かつ各Y³は同一である。特定の一局面において、各Y³は水素である。

【0048】

式IIの別の態様は、各Y³が水素であり、R¹が水素である化合物を提供し、これは、式IIに示す構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩である。



30

式中、X、Y、およびR²の変数は式Iについて上述したとおりである。

【0049】

表1は、式IIIの具体的な化合物の例を示す。

【0050】

(表1) 式IIIの具体的な化合物の例

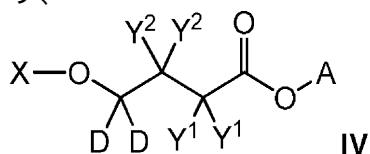
<u>化合物番号</u>	<u>X</u>	<u>各 Y¹</u>	<u>各 Y²</u>	<u>R²</u>
100	H	H	H	CH ₃
101	H	H	H	C ₂ H ₅
102	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅
103	H	D	H	CH ₃
104	H	D	H	C ₂ H ₅
105	H	D	H	CH ₂ C ₆ H ₅
106	H	H	D	CH ₃
107	H	H	D	C ₂ H ₅
108	H	H	D	CH ₂ C ₆ H ₅
109	Ac	H	H	CH ₃
110	Ac	H	H	C ₂ H ₅
111	Ac	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅
112	Ac	D	H	CH ₃
113	Ac	D	H	C ₂ H ₅
114	Ac	D	H	CH ₂ C ₆ H ₅
115	Ac	H	D	CH ₃
116	Ac	H	D	C ₂ H ₅
117	Ac	H	D	CH ₂ C ₆ H ₅
118	H	H	H	H

【0051】

ある態様において、式IIIの化合物は、表1に記載の化合物のいずれか一つの薬学的に許容される塩である。

【0052】

式Iの別の態様において、化合物は式IVの化合物またはその薬学的に許容される塩であり、



式中、X、Y、およびAの変数は式Iについて上述したとおりである。

【0053】

一つの態様において、化合物は式IV'の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、

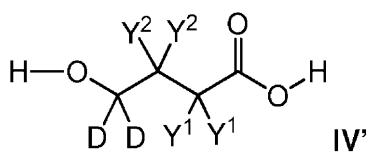
10

20

30

40

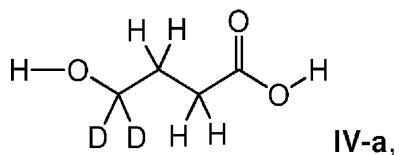
50



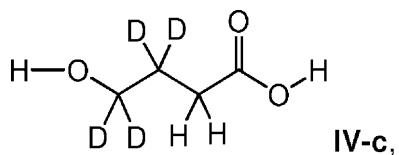
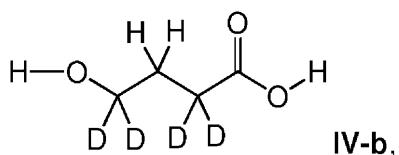
式中、X、Y、およびAの変数は式Iについて上述したとおりである。

【0054】

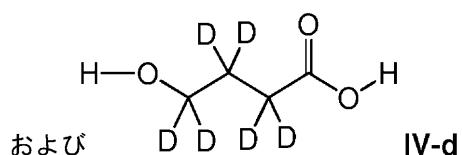
式IV'の化合物の具体例としては、以下に示されるもの：



10



20



またはIV-a、IV-b、IV-c、またはIV-dのうちの一つの薬学的に許容される塩が挙げられる。

30

【0055】

特定の合成条件下、式IV'の化合物は、「D」と示される各位置において同位体存在度が少なくとも約75%となるよう調製されてもよい。他の合成条件下、式IV'の化合物は、「D」と示される各位置において同位体存在度が約95%よりも高くなるよう調製されてもよい。特定の合成条件下、式IV-a、IV-b、IV-c、およびIV-dの化合物は、「D」と示される各位置において同位体存在度が少なくとも約75%となるよう調製されてもよい。他の合成条件下、式IV-a、IV-b、IV-c、およびIV-dの化合物は、「D」と示される各位置において同位体存在度が約95%よりも高くなるよう調製されてもよい。

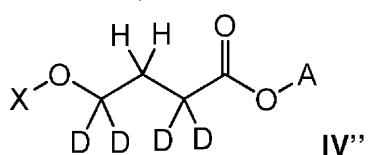
【0056】

本明細書に開示されている合成条件下、式IV-bの化合物は、「D」と示される各位置において同位体存在度が少なくとも約95%となるよう調製された。

40

【0057】

式IVの一つの態様において、化合物は式IV''の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、



式中

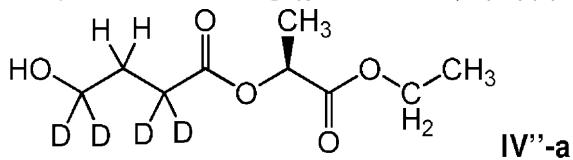
Aは $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{OR}^2$ または $-\text{CH}(\text{R}^1)\text{-C}(\text{O})\text{OR}^2$ であり；

50

R^1 は $-C_{1-6}$ アルキルであり；
 R^2 は $-C_{1-4}$ アルキルであり；かつ
 X は水素、重水素、または $-C(O)-C_{1-6}$ アルキルである。

【0058】

式IV''の一つの態様において、化合物は式IV''-a

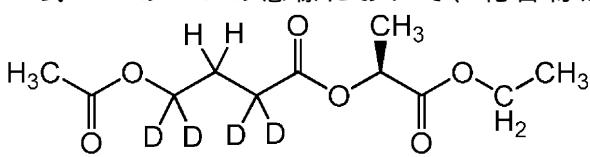


10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【0059】

式IV''の一つの態様において、化合物は式IV''-b



の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

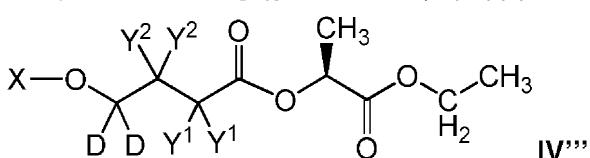
【0060】

特定の合成条件下、式IV''の化合物は、「D」と示される各位置において同位体存在度が少なくとも約75%となるよう調製されてもよい。他の合成条件下、式IV'の化合物は、「D」と示される各位置において同位体存在度が約95%よりも高くなるよう調製されてもよい。特定の合成条件下、式IV''-aおよびIV''-bの化合物は、「D」と示される各位置において同位体存在度が少なくとも約75%となるよう調製されてもよい。他の合成条件下、式IV'-aおよびIV''-bの化合物は、「D」と示される各位置において同位体存在度が約95%よりも高くなるよう調製されてもよい。

20

【0061】

式IVの一つの態様において、化合物は式IV'''の化合物であり、



30

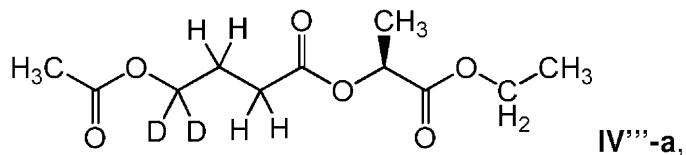
式中、Xは水素、重水素、または $-C(O)-C_{1-6}$ アルキルである。

【0062】

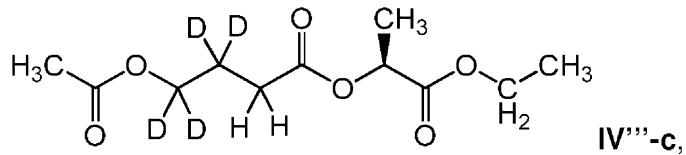
一つの態様において、Xは $-C(O)-C_{1-6}$ アルキルである。

【0063】

式IV'''の化合物の具体例としては、以下に示されるもの：

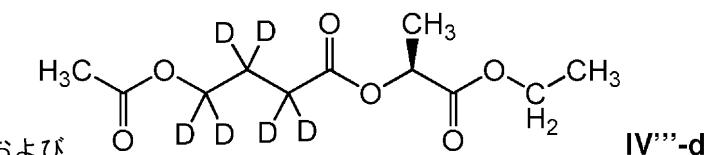


IV'''-a,



IV'''-c,

10



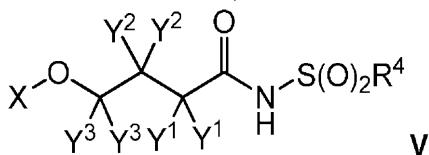
IV'''-d

20

または上記のうちの一つの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【 0 0 6 4 】

一つの態様において、本発明は式Vの化合物、またはその薬学的に許容される塩についてのものであり、



式中

各Yは独立して水素および重水素より選択され、

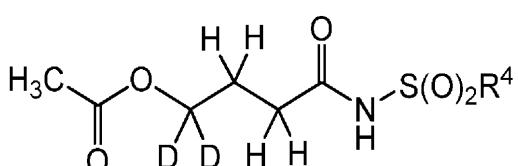
R⁴は-C₁₋₆アルキル、またはC₆₋₁₀アリールであり；かつ

Xは水素、重水素、または-C(O)-C₁₋₆アルキルである。

式Vの一つの態様においてXが水素である場合、少なくとも一つのYは重水素である。

【 0 0 6 5 】

式Vの一つの態様において、化合物は式V-a



30

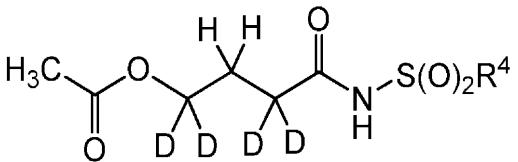
式 V-a

の化合物である。

式V-aの一局面においてR⁴はメチルである。

【 0 0 6 6 】

式Vの一つの態様において、化合物は式V-b



40

式 V-b

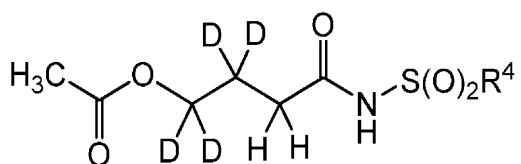
の化合物である。

式V-bの一局面においてR⁴はメチルである。

【 0 0 6 7 】

式Vの一つの態様において、化合物は式V-c

50

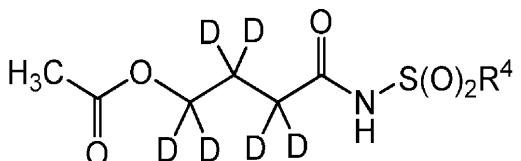


式V-c
の化合物である。

式V-cの一局面においてR⁴はメチルである。

【0068】

式Vの一つの態様において、化合物は式V-d

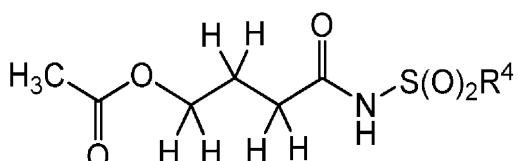


式V-d
の化合物である。

式V-dの一局面においてR⁴はメチルである。

【0069】

式Vの一つの態様において、化合物は式V-e



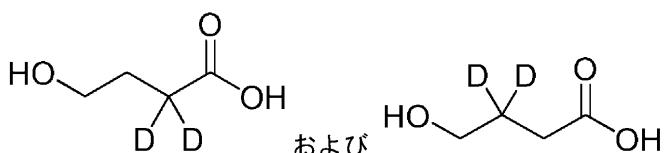
式V-e

の化合物である。

式V-eの一局面において、R⁴はメチルである。

【0070】

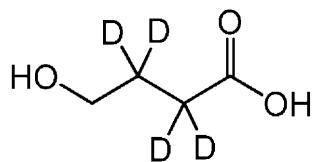
別の態様において、本発明は、



より選択されるいづれか一つの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0071】

別の態様において、本発明は



の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0072】

また別の態様において、本発明は、HO-CH₂-CH₂-CD₂-C(O)-O⁻Na⁺、HO-CH₂-CD₂-CD₂-C(O)-O⁻Na⁺、およびHO-CH₂-CD₂-CH₂-C(O)-O⁻Na⁺より選択されるいづれか一つの化合物を提供する。

【0073】

また別の態様において、本発明は、HO-CD₂-CH₂-CH₂-C(O)-O⁻Na⁺、HO-CD₂-CH₂-CD₂-C(O)

10

20

30

40

50

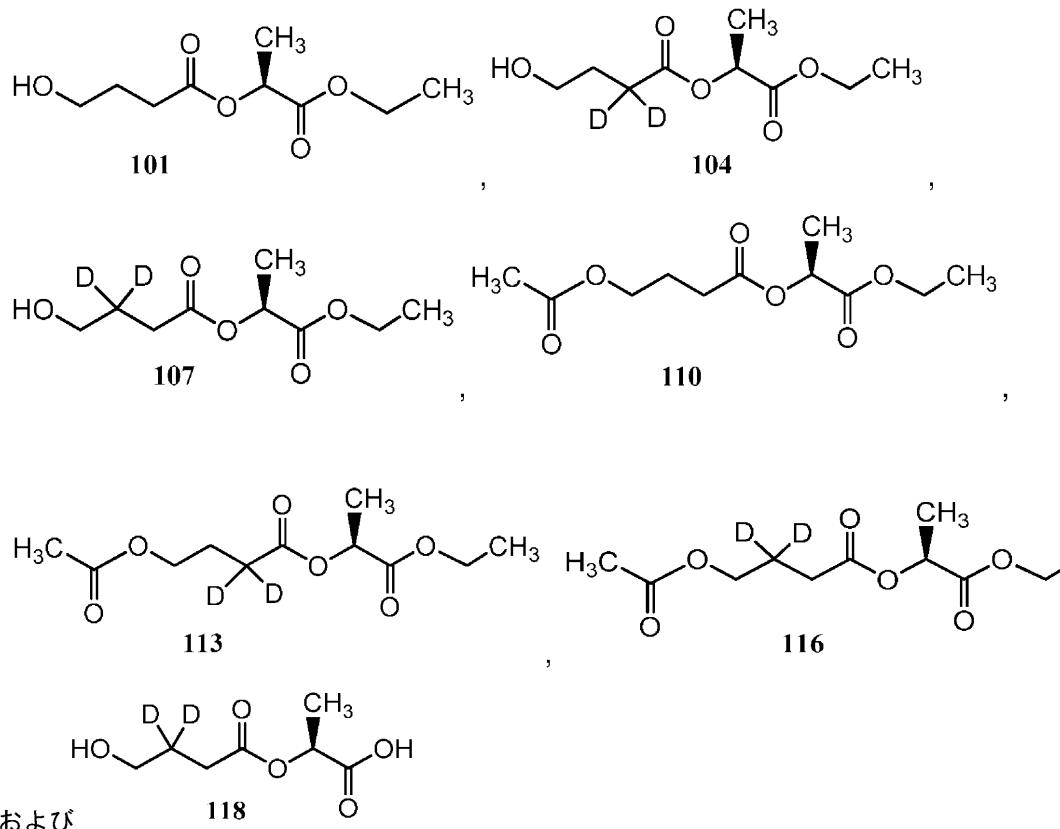
$\text{-O}^-\text{Na}^+$ 、 $\text{HO-CD}_2\text{-CD}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)-O}^-\text{Na}^+$ 、および $\text{HO-CD}_2\text{-CD}_2\text{-CD}_2\text{-C(O)-O}^-\text{Na}^+$ より選択されるいずれか一つの化合物を提供する。更に別の態様において、本発明は、このような化合物を含む組成物を提供する。また別の態様において、本発明は、本明細書において開示される兆候を治療する方法であって、有効量のその化合物を患者に投与する工程を含む方法を提供する。

【0074】

態様の別のセットにおいて、上述のいずれの態様においても重水素と指定されていない原子はいずれも、その天然同位体存在度で存在する。

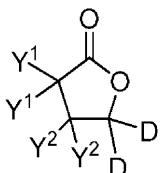
【0075】

一つの態様において、本発明は、下記の化合物のいずれか一つまたはこれらのいずれかのものの薬学的に許容される塩を提供し、式中、重水素と指定されていない原子はいずれも、その天然同位体存在度で存在する。



【0076】

一つの態様において、本発明は、式32の化合物を提供し、



32

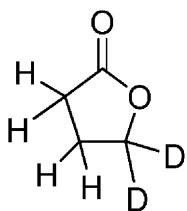
式中、各Yは独立して水素および重水素より選択される。この態様の一局面において、各Y¹は同一であり、各Y²は同一である。

【0077】

式32の一つの態様は、各Y¹が水素である化合物を提供する。式32の別の態様は、各Y¹が重水素である化合物を提供する。

【0078】

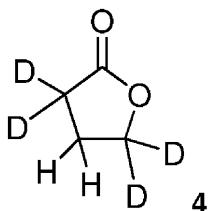
一つの態様において、式32の化合物は、式3



の化合物である。

【0079】

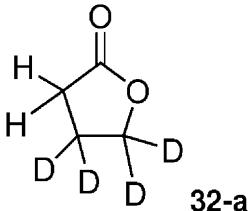
一つの態様において、式32の化合物は、式4



の化合物である。

【0080】

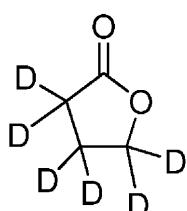
一つの態様において、式32の化合物は、式32-a



の化合物である。

【0081】

一つの態様において、式32の化合物は、式32-b



32-b

の化合物である。

【0082】

特定の合成条件下、式32の化合物（式31、3、4、32-a、および32-bの化合物を含む）は、「D」と示された各位置において¹H NMRにより測定された同位体存在度が少なくとも約90%、例えば少なくとも約95%となるように調製されてもよい。

【0083】

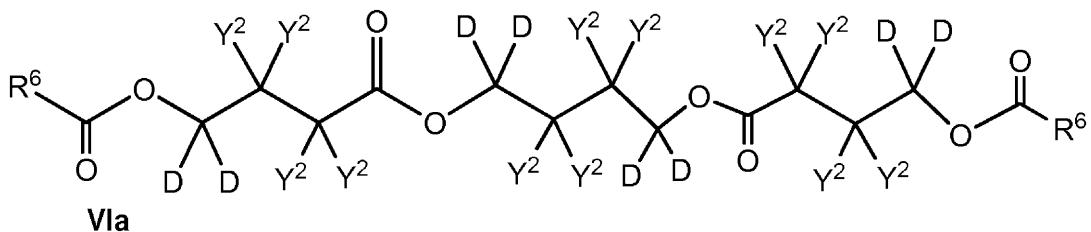
一つの態様において、本発明は式VIaの化合物を提供し、

10

20

30

40



式中

R^6 は $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、または $C_{3\sim 8}$ シクロアルキルであり、ここで R^6 は $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 NR^2R^3 、または $-X-P(=O)(OR^4)(OR^5)$ で置換されていてよく、ここで、

10

X は0または直接結合であり；

R^4 および R^5 はそれぞれ独立に $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、または $C_{6\sim 10}$ アリールであり；

R^2 および R^3 はそれぞれ独立に水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、または $C_{6\sim 10}$ アリールであり；

または

R^2 および R^3 に結合した窒素と共に R^2 および R^3 は、ハロで置換されていてよくかつ一個の窒素原子および任意で酸素原子または更なる窒素原子を含む3~7員複素環を形成し；かつ

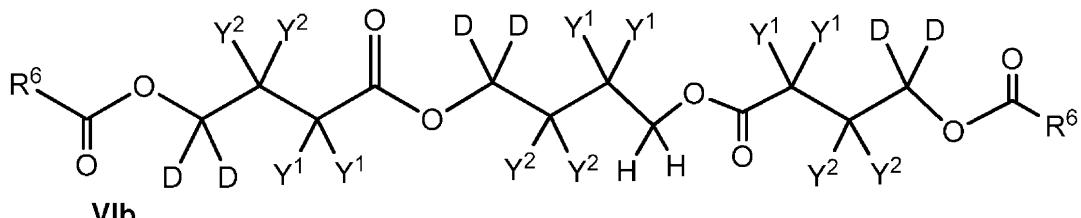
20

各 Y^2 は水素または重水素である。

式VIaの化合物の一態様において、各 Y^2 は水素である。別の態様において、各 Y^2 は重水素である。

【0084】

一つの態様において、本発明は、式VIbの化合物を提供し、



30

式中

R^6 は $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、または $C_{3\sim 8}$ シクロアルキルであり、ここで R^6 は $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 NR^2R^3 、または $-X-P(=O)(OR^4)(OR^5)$ で置換されていてよく、ここで、

X は0または直接結合であり；

R^4 および R^5 はそれぞれ独立に $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、または $C_{6\sim 10}$ アリールであり；

R^2 および R^3 はそれぞれ独立に水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、または $C_{6\sim 10}$ アリールであり；

40

または

R^2 および R^3 に結合した窒素と共に R^2 および R^3 は、ハロで置換されていてよくかつ一個の窒素原子および任意で酸素原子または更なる窒素原子を含む3~7員複素環を形成し；

各 Y^2 は水素または重水素であり；かつ

各 Y^1 は水素または重水素である。

【0085】

式VIの化合物の一態様において、 Y^1 および Y^2 は同一である。この態様の一局面において、各 Y^1 および各 Y^2 は水素である。この態様の一局面において、各 Y^1 および各 Y^2 は重水素である。

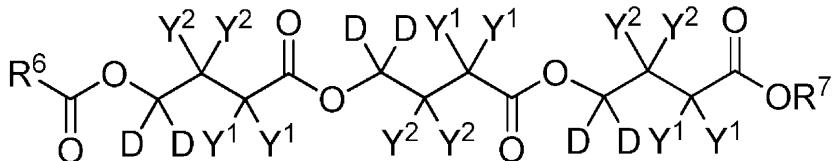
【0086】

50

式VIIbの化合物の一態様において、各Y¹は重水素である。この態様の一局面において、各Y²は水素である。

【0087】

一つの態様において、本発明は、式VIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、



10

VII

式中

R⁶はC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、またはC₃₋₈シクロアルキルであり、ここでR⁶はC₃₋₈シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、NR²R³、または-X-P(=O)(OR⁴)(OR⁵)で置換されていてもよく、ここで、

XはOまたは直接結合であり；

R⁴およびR⁵はそれぞれ独立にC₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、またはC₆₋₁₀アリールであり；

R²およびR³はそれぞれ独立に水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、またはC₆₋₁₀アリールであり；

または

R²およびR³に結合した窒素と共にR²およびR³は、ハロで置換されていてもよくかつ一個の窒素原子および任意で酸素原子または更なる窒素原子を含む3~7員複素環を形成し；

R⁷はC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、またはC₃₋₈シクロアルキルであり、ここでR⁶はC₃₋₈シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₀アリールで置換されていてもよい-C(O)OC₁₋₆アルキル、NR²R³、または水素で置換されていてもよく；

各Y²は水素または重水素であり；かつ

各Y¹は水素または重水素である。

【0088】

式VIIの化合物の一態様において、Y¹およびY²は同一である。この態様の一局面において、各Y¹および各Y²は水素である。この態様の別の局面において、各Y¹および各Y²は重水素である。

30

【0089】

式VIIbの化合物の一態様において、各Y¹は重水素である。この態様の一局面において、各Y²は水素である。

【0090】

式VIIの化合物の一態様において、R⁷は水素であり、化合物はカルボン酸である。また、式VIIの化合物の一態様において、化合物は該酸のナトリウム塩である。

【0091】

このような方法は、本明細書に記載の化合物を合成するために、対応する重水素化された、および任意で他の同位体を含有する試薬および/または中間体を利用して、または、化学構造へ同位体元素を導入するために、当技術分野において公知の標準的な合成プロトコルを用いて、行うことができる。

40

【0092】

例示的な合成

式Iの化合物を合成するための簡便な方法をスキーム1に示す。

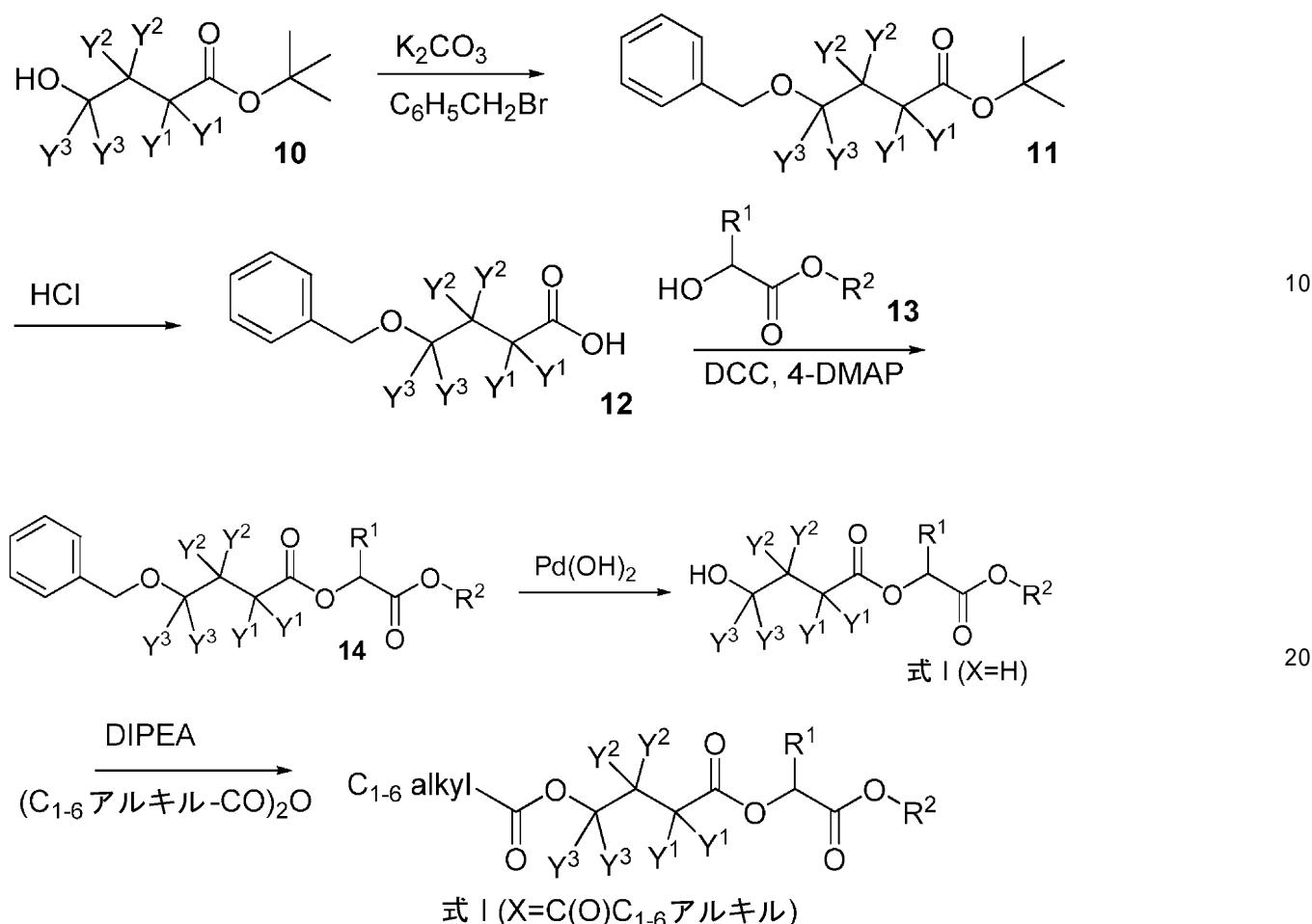
【0093】

本発明の化合物は有機合成の技術分野において公知の手段により容易に作製することができる。

50

【0094】

スキーム1. 式Iの化合物の一般的な作製方法

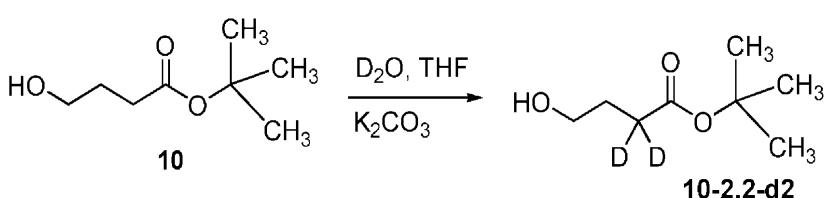


【0095】

式Iの化合物を作製するための一般的な方法を、スキーム1に示す。適切に重水素化された4-ヒドロキシ酪酸のt-ブチルエステル10のアルコール基のアルキル化は、当該技術分野において公知の方法により達成され、例えば非プロトン性溶媒中、アルキル化剤として臭化ベンジルと共に塩基として炭酸カリウムを用いることによってベンジルエステル11を作製する。t-ブチル基の酸加水分解による除去、例えば不活性溶媒中に溶解された過剰の無水塩酸を用いることにより、対応する酸12が作製される。得られた酸12に対する適切なエステル13を用いたエステル化をジシクロヘキシリカルボジイミド（「DCC」）と共に触媒量の4-ジメチルアミノピリジン（「4-DMAP」）を用いて行うことにより、対応するジエステル14を作製した。次に、水酸化パラジウムを触媒として用いた触媒水素化によりベンジル基を除去し、式中Xが水素である式Iの化合物を作製した。酸無水物およびジイソプロピルエチルアミン（「DIPEA」）等の三級アミンの塩基を用いて式Iの化合物をアセチル化することにより、式中Xが-C(=O)-C₁-C₆アルキルである式Iの化合物が作製される。

【0096】

スキーム2. 式中各Y¹が重水素である重水素化された4-ヒドロキシ酪酸のt-ブチルエステルの合成（10-2,2-d2）

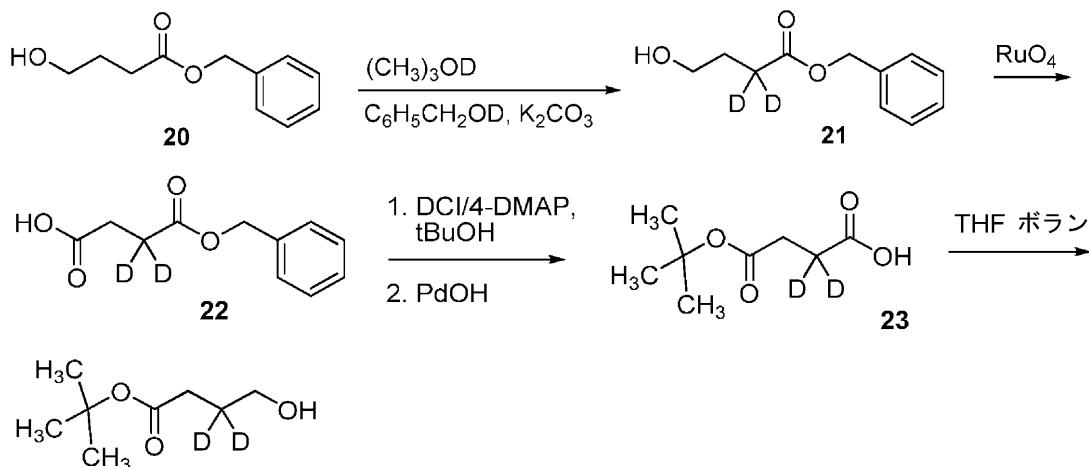


【0097】

スキーム2は、2,2-ジジュウテロ化合物(10-d2)を得るための、市販の4-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステル(10)の2位の位置選択的な重水素化方法を示す。D₂O等の重水素ドナーと、任意でTHF等の共溶媒およびK₂CO₃等の塩基を用いた反応により各Y¹が重水素である4-ヒドロキシ酪酸塩化合物が得られる。所望の重水素置換レベルを得るために幾つかのこのようない交換反応を次々と行ってもよい。このような連続した反応は、各Y¹位置において少なくとも90%、典型的には95%より多い重水素取り込みを提供し得る。次に、得られた選択的に重水素化された化合物に対してスキーム1に明記された一連の反応を実施することにより、式中、各Y¹が重水素である式Iの化合物を作製することができる。

【0098】

スキーム3. 式中各Y²が重水素である重水素化された4-ヒドロキシ酪酸のt-ブチルエステルの合成(10-3,3-d2) 10



10

20

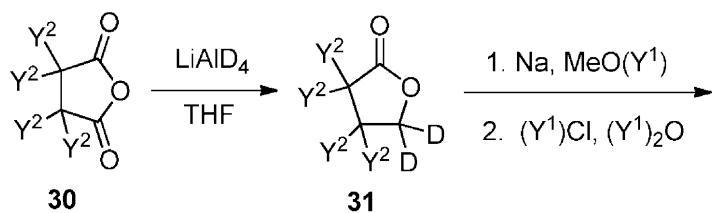
30

【0099】

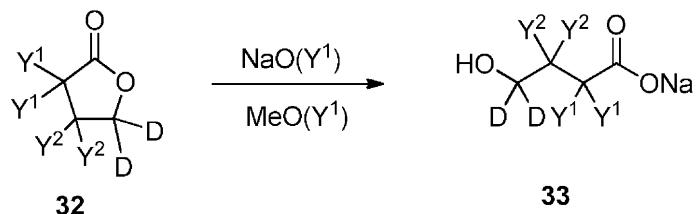
スキーム3は、3位(Y²)において選択的な重水素置換を行う方法を示す。(CH₃)₃ODおよび少量のC₆H₅CH₂ODを重水素ドナーとして用い、かつK₂CO₃等を塩基として使用した、市販の4-ヒドロキシ酪酸ベンジル(20)の重水素置換により2,2-ジジュウテロアルコール化合物21が作製される。中性条件下において四酸化ルテニウムを使用しアルコール21を酸化することによりカルボン酸22が作製される。カルボン酸22に対してDCCと共に触媒量の4-ジメチルアミノピリジンおよびt-ブチルアルコールを用いたt-ブチルエステル化の次に水酸化パラジウムを用いた触媒水素化によりベンジルエステルを切断することにより、t-ブトキシカルボン酸23を作製した。ボラン-THF錯体を用いたカルボン酸23の選択的還元は3,3-ジジュウテロ-4-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステル(10-3,3-d2)を作製し、これをスキーム1において使用することにより、式中、Y³が重水素である式Iの化合物を作製することができる。

【0100】

スキーム4. 式IV'の化合物またはその塩の一般的な作製方法



10



20

【0101】

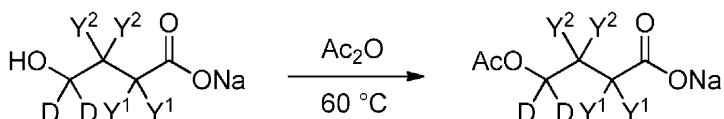
スキーム4に示すように、適切に重水素化された無水コハク酸(30)をKeay, B. A., et al., J. Org. Chem. 2007, 72, 7253-7259と類似の方法により重水素化アルミニウムリチウムで処理し、次にメタノールまたは重水素化メタノール中のナトリウムを用いた処理による-ジジュウテロラクトンの開環および交換、および、H₂O中のHClまたはD₂O中のDCI等の酸または重水素化された酸を用いた再ラクトン化は、適切に重水素化されたラクトン(31)を提供する。開環による式IV'の化合物のナトリウム塩の产出は、Goto, G., et al., Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 4422-4431と類似の方法で水酸化ナトリウムまたは重水酸化ナトリウム、および適切に重水素化されたメタノールを用いた処理を行うことにより達成される。

【0102】

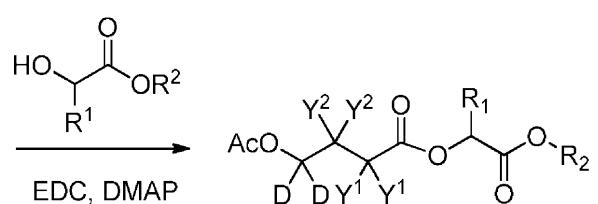
式IV''の化合物であって、式中、Aが-CH₂-C(O)OR²または-CH(R¹)-C(O)OR²であり、Xが-C(O)-C₁₋₆アルキルである化合物は、以下に示すとおり式IV'の化合物より調製されてもよい。

【0103】

スキーム5. 式中Aが-CH₂-C(O)OR²、または-CH(R¹)-C(O)OR²であり、Xが-C(O)-C₁₋₆アルキルである式IV''の化合物の作製方法



30



40

【0104】

スキーム5に示すように、Goto, G., et al., Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 4422-4431と類似の方法で式IV'の化合物のナトリウム塩を無水酢酸を用いて処理することにより、アセチル化されたナトリウム塩が提供され、Bettolo, R. M. et al., Helv. Chim. Acta 2005, 88, 154-159と類似の方法でこれを-ヒドロキシエステルを用いて処理することにより、式IV''の化合物が提供される。当業者には容易に認識されるように、第一の工程において適切な酸無水物、またはその他-C(O)-C₁₋₆アルキルの原料となる物を無水酢酸の代わりに使用してもよい、および/または、式HO-CH₂-C(O)OR²のエステルをスキーム5に示す-ヒドロキシエステルの代わりに第二の工程に使用してもよい。

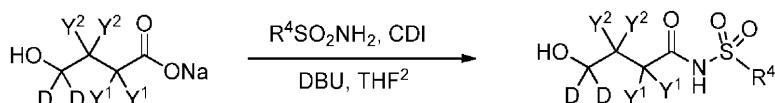
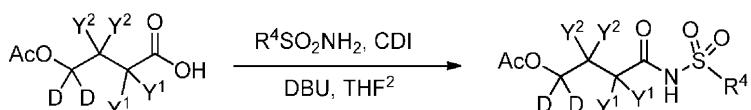
【0105】

50

スキーム4および5と同様の手順によりIV'を含む式IVの化合物を得てもよい。

【0106】

スキーム6. 式Vの化合物またはその塩の一般的な作製方法



10

【0107】

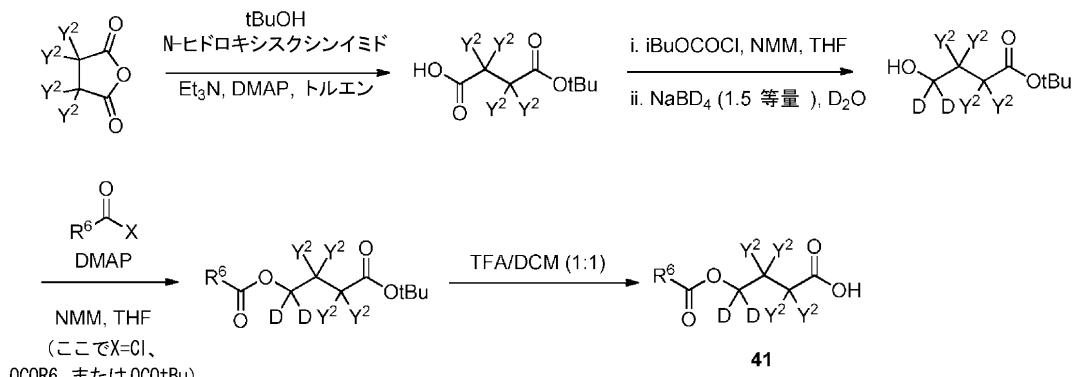
スキーム6(a)に示すように、式IV'の化合物（例えば、スキーム5において得られる式IVの化合物のナトリウム塩を希酸で処理することにより得られる）をスルホンアミドR⁴SO₂NH₂およびカルボジイミダゾール(CDI)で処理することにより式Vの化合物（ここでXはアセチル）が与えられる。また、スキーム6(b)に示すように、式IV'の化合物のナトリウム塩（例えば、スキーム5に示されるように得られた）をスルホンアミドR⁴SO₂NH₂およびCDIで処理することで式Vの化合物（ここでXは水素）が得られる。

【0108】

スキーム7. 式VIaもしくはVIbの化合物、またはその塩の例示的な作製方法

a) 式VIaの化合物またはその塩

A) 4-アシルオキシ酪酸41の合成



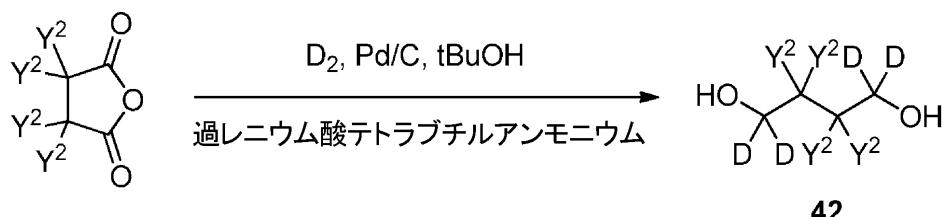
20

30

任意で重水素化された無水コハク酸を特許文献W02011019839に開示された方法と類似の方法で開環することにより、スキームに示される任意で重水素化されたコハク酸t-ブチルモノエステルが与えられる。クロロギ酸i-ブチルを用いた処理による無水物形成の次に重水素化ホウ素ナトリウムによる還元を行うことにより重水素化された4-ヒドロキシ酪酸t-ブチルエステルが産出される。アルコールを適当なアシル化剤R⁶C(O)Xを用いてエステル化し、次にt-ブチル基の加水分解を行うことにより4-アシロキシ酪酸41が得られる。

【0109】

B) 重水素化されたブタンジオール42の合成



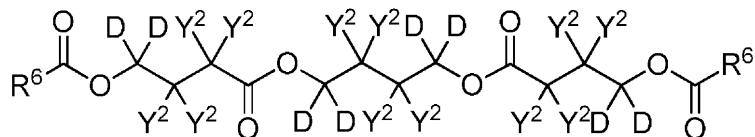
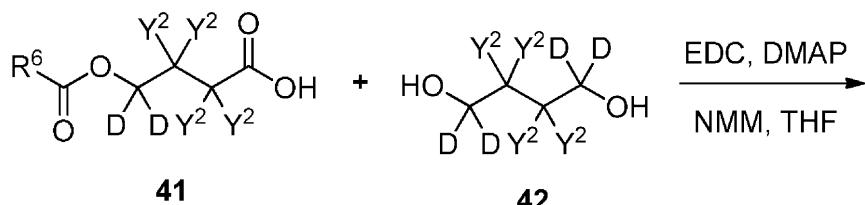
40

任意で重水素化された無水コハク酸を日本特許公報第1995-07082190号に開示された方法と類似の方法でPd/Cの存在下において重水素を用いて還元的に開環させることにより、重水素化されたブタンジオール42が与えられる。

【0110】

50

C) 式VIaの化合物の合成



10

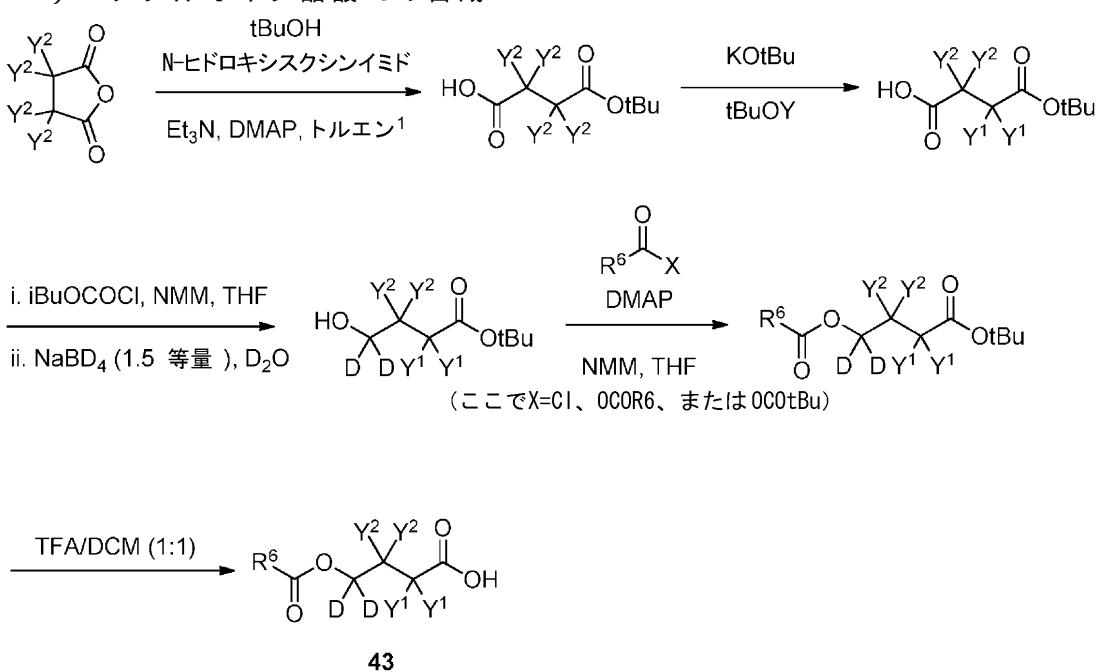
化合物41および42をモル比2:1でEDC存在下において連結させ、式VIaの化合物を得る。

【0111】

b) 式VIbの化合物またはその塩

A) 4-アシルオキシ酪酸43の合成

20



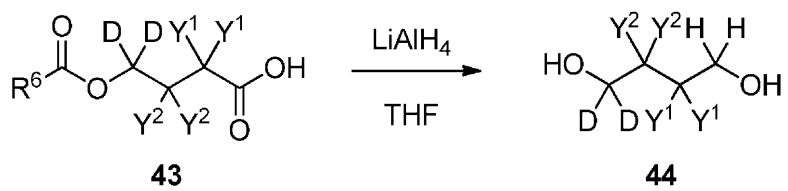
30

任意で重水素化された無水コハク酸を特許文献WO2011019839に開示された方法と類似の方法で開環することにより、スキームに示される任意で重水素化されたコハク酸 t -ブチルモノエステルが得られる。モノエステルを t - BuOY^1 を用いてカリウム t -ブトキシドの存在下で処理することによりエステルカルボニルに隣接する炭素において交換反応が達成される。クロロギ酸 i -ブチルを用いた処理による無水物形成の後に重水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元することで重水素化された4-ヒドロキシ酪酸 t -ブチルエステルが産出される。アルコールを適当なアシル化剤 $R^6\text{C}(O)X$ を用いてエステル化し、次に t -ブチル基の加水分解を行うことにより4-アシルオキシ酪酸43を得た。

40

【0112】

A) 重水素化されたブタンジオール44の合成

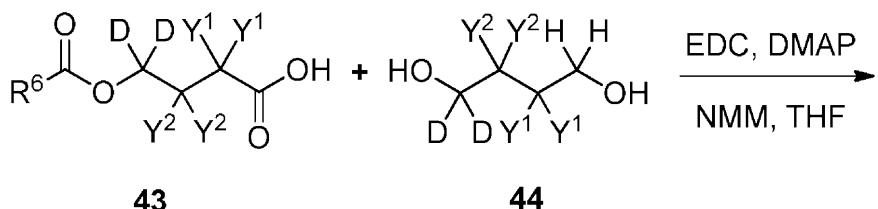


【 0 1 1 3 】

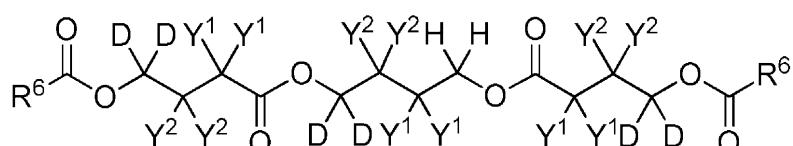
水素化アルミニウムリチウムを用いた43の還元により重水素化されたブタンジオール42が与えられる。

【 0 1 1 4 】

B) 式VIbの化合物の合成



10



式 VIb

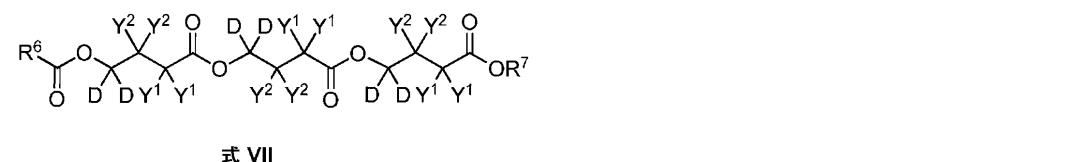
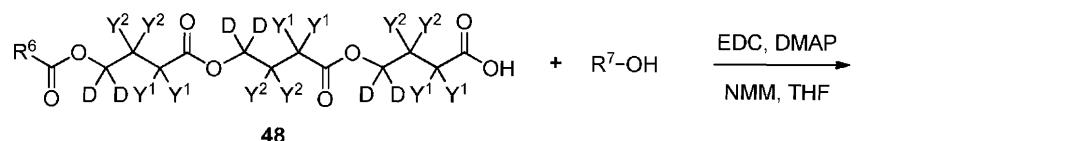
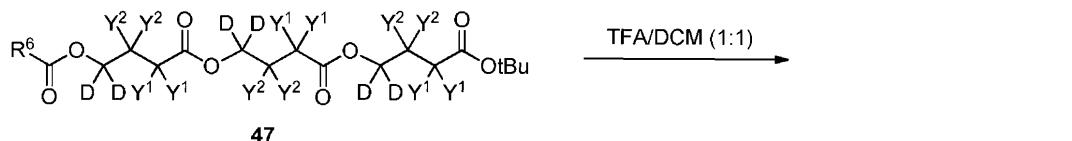
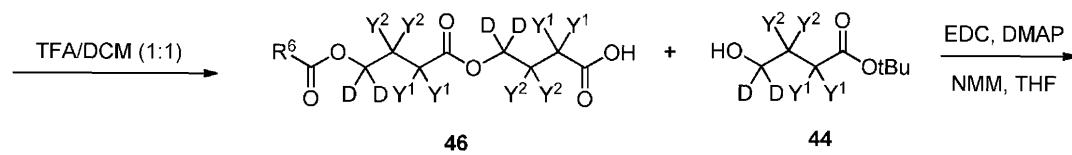
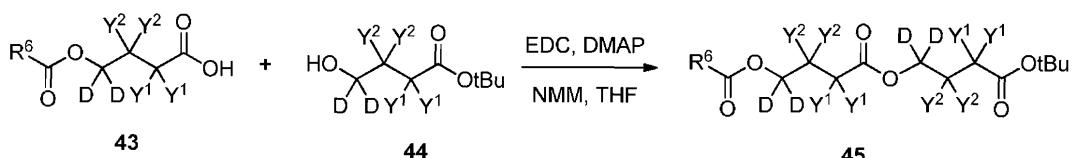
20

【 0 1 1 5 】

化合物43および44をモル比2:1でEDC存在下において連結させ、式VIbの化合物を得る。

【 0 1 1 6 】

スキーム8. 式VIIの化合物またはその塩の例示的な作製方法



化合物43および44をEDC存在下において連結させることにより化合物45が得られる。化合物45のt-ブチル基を加水分解することにより化合物46が得られ、これをEDC存在下において44と連結させることにより化合物47が得られる。化合物47のt-ブチル基を加水分解することにより48が得られ、これをR⁷OHで処理することにより式IIIの化合物が与えられる。

【0117】

上記に示される具体的なアプローチおよび化合物は、限定的であるようには意図されない。本明細書におけるスキーム中の化学構造は、同一の変数名（即ち、R¹、R²、R³など）によって同定されるか否かにかかわらず、本明細書中における化合物式中の対応の位置の化学基定義（部分、原子など）と同一基準で本明細書において定義される変数を表す。別の化合物の合成における使用についての化合物構造中の化学基の適合性は、当業者の知識内にある。

【0118】

式Iの化合物についてのスキーム1～3に示されるうちの一つに対する類似の方法は、式Bの化合物の合成に使用され得る。

【0119】

適用可能な化合物の合成に有用な合成化学変換および保護基方法論（保護および脱保護）は、当技術分野において公知であり、これらとしては、例えば、Larock R, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); Greene TW et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser L et al., Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); およびPaquette L, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)ならびにそれらの続版に記載されるものが挙げられる。

【0120】

本発明によって想定される置換基および変数の組み合わせは、安定な化合物を形成させるものののみである。

【0121】

組成物

本発明は更に、有効量の式Iの化合物（例えば、本明細書中の式II、(S)-II、III、IV（IV'、IV-a、IV-b、IV-c、およびIV-d、IV''、IV''-a、IV''-b、IV'''、IV'''-a、IV'''-c、およびIV'''-dを含む）の化合物の任意のものを含む）、または式B、B-II、(S)-B-IIもしくはB-III、またはVa-eを含むV、VIa、VIb、またはVIIの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩；および薬学的に許容される担体を含む、発熱物質を含まない薬学的組成物を提供する。ここで、担体は「許容」されるものであり、許容されるとは製剤の他の成分と適合性であり、かつ、薬学的に許容される担体の場合は、医薬中に使用される量でそのレシピエントに有害でないという意味である。

【0122】

本発明の薬学的組成物中に使用され得る薬学的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

【0123】

必要であれば、薬学的組成物中における本発明の化合物の溶解性およびバイオアベイラビリティーは、当技術分野において周知の方法によって高められ得る。一つの方法としては、製剤中における脂質賦形剤の使用が挙げられる。"Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)," David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007；および"Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples," Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006を参考のこと。

【0124】

バイオアベイラビリティーを高める別の公知の方法は、ポロキサマー、例えば、LUTROL（商標）およびPLURONIC（商標）（BASF Corporation）、またはエチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロックコポリマーと共に任意で製剤化される本発明の化合物のアモルファス形態の使用である。米国特許第7,014,866号；ならびに米国特許出願公開第20060094744号および第20060079502号を参考のこと。

【0125】

本発明の薬学的組成物は、経口、経直腸、経鼻、局所（頬および舌下を含む）、経膿または非経口（皮下、筋内、静脈内および皮内を含む）投与に好適なものを含む。ある態様において、本明細書における式の化合物は、（例えば、経皮パッチまたはイオン導入技術を使用して）経皮投与される。他の製剤は、好都合なことに、単位投薬形態、例えば、錠剤、徐放性カプセル剤、およびリポソームで提供され得、薬学の技術分野において周知の任意の方法によって作製され得る。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (17th ed. 1985)を参考のこと。

【0126】

このような作製方法は、一つまたは複数の副成分を構成する担体などの成分を、投与される分子と合わせる工程を含む。一般的に、組成物は、有効成分を、液体担体、リポソーム、もしくは微粉化固体担体、または両方と一緒にかつ密接に合わせ、次いで、必要に応じて、製品を成形することによって、作製される。

10

20

30

40

50

【0127】

特定の態様において、水またはアルコール等のプロトン性溶媒を用いて薬学的組成物中に本発明の化合物を溶解または懸濁させた場合、溶媒は好ましくは重水素化された溶媒である（例えば、D₂O、CH₃CH₂OD、CH₃CH₂OD）。このような場合、式IまたはBの化合物のヒドロキシ基上のプロトンは、部分的に、または、大部分が重水素に置換される。-OHの代わりに重水素化されたヒドロキシリル基を含む式IまたはBの化合物も本発明の一部である。

【0128】

ある態様において、化合物は経口投与される。経口投与に好適な本発明の組成物は、分離した単位、例えば、各々が所定量の有効成分を含有する、カプセル剤、サシェ剤、または錠剤；散剤または顆粒剤；水性液体または非水性液体中の液剤または懸濁剤；水中油型液体エマルジョン；油中水型液体エマルジョン；リボソーム中に封入；または、ボーラスなどとして提供され得る。軟ゼラチンカプセル剤が、このような懸濁剤の含有のために有用であり得、これは、化合物吸収速度を有利に増加させ得る。

10

【0129】

経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体としては、ラクトースおよびコーンスタークが挙げられる。滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムがまた、典型的に添加される。カプセル剤形態での経口投与について、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスタークが挙げられる。水性懸濁剤が経口投与される場合、有効成分は、乳化剤および懸濁化剤と合わせられる。必要に応じて、ある甘味剤および／または矯味矯臭剤および／または着色剤が添加され得る。

20

【0130】

経口投与に好適な組成物としては、風味付けされた基剤、通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント中に前記成分を含むロゼンジ；ならびに、不活性基剤、例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア中に有効成分を含む香錠が挙げられる。

【0131】

非経口投与に好適な組成物としては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および意図されるレシピエントの血液と製剤を等張にする溶質を含有し得る、水性および非水性滅菌注射液剤；ならびに、懸濁化剤および増粘剤を含み得る、水性および非水性滅菌懸濁剤が挙げられる。製剤は、単位用量または複数回用量容器中に、例えば、密封アンプルおよびバイアル中に提供され得、使用の直前に、滅菌液体担体、例えば、注射用水の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）条件において保存され得る。即席の注射液剤および懸濁剤は、滅菌した散剤、顆粒剤および錠剤から作製され得る。

30

【0132】

このような注射液剤は、例えば、滅菌した注射可能な水性または油性懸濁剤の形態であり得る。この懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤（例えば、Tween 80）および懸濁化剤を使用して、当技術分野において公知の技術に従って製剤化され得る。滅菌した注射可能な調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌した注射可能な液剤または懸濁剤、例えば、1,3-ブタンジオール中の液剤であり得る。使用され得る許容されるビヒクリおよび溶媒の中には、マンニトール、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油が、溶媒または懸濁化媒体として通常使用される。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激性の固定油が使用され得る。脂肪酸、例えば、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体は、注射可能物の作製に有用であり、何故ならば、特にそれらのポリオキシエチル化バージョンの、オリーブ油またはヒマシ油などの、天然の薬学的に許容される油であるためである。これらの油液剤または懸濁剤はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含有し得る。

40

【0133】

本発明の薬学的組成物は、経直腸投与用の坐剤の形態で投与され得る。これらの組成物は、本発明の化合物と、室温では固体であるが直腸温度では液体であり従って直腸中において融解し活性成分を放出する好適な非刺激性賦形剤とを混合することによって、作製さ

50

れ得る。このような材料としては、カカオバター、蜜ろうおよびポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0134】

本発明の薬学的組成物は、経鼻エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。このような組成物は、薬学的製剤の技術分野において周知の技術に従って作製され、ベンジルアルコールまたは他の好適な防腐剤、バイオアベイラビリティーを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または当技術分野において公知の他の可溶化剤もしくは分散剤を使用して、食塩水中の液剤として作製され得る。例えば、Alexza Molecular Delivery Corporationへ譲渡された、Rabinowitz JDおよびZaffaroni AC、米国特許第6,803,031号を参照のこと。

10

【0135】

本発明の薬学的組成物の局所投与は、所望の治療が局所適用によって容易にアクセス可能な領域または器官に関する場合、特に有用である。局所的に皮膚への局所適用について、薬学的組成物は、担体中に懸濁化または溶解された活性成分を含有する、好適な軟膏剤で製剤化されるべきである。本発明の化合物の局所投与のための担体としては、鉛油、液体石油、白色石油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ろう、および水が挙げられるが、これらに限定されない。または、薬学的組成物は、担体中に懸濁化または溶解された活性化合物を含有する、好適なローションまたはクリームで製剤化され得る。好適な担体としては、鉛油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的組成物はまた、経直腸坐剤製剤によってまたは好適な浣腸製剤で、下部腸管へ局所的に適用され得る。局所的経皮パッチおよびイオン導入投与もまた、本発明中に含まれる。

20

【0136】

対象となる治療薬の適用は、関心対象の部位で投与されるように、局所的であり得る。関心対象の部位で対象となる組成物を提供するために、注射、カテーテル、トロカール、投射物、プルロニックゲル、ステント、持続的薬物放出ポリマー、または内部アクセスを提供する他のデバイスの使用などの、種々の技術が使用され得る。

30

【0137】

従って、なお別の態様によれば、本発明の化合物は、人工補綴、人工弁、血管グラフト、ステント、またはカテーテルなどの移植可能な医療デバイスをコーティングするための組成物中へ混合され得る。好適なコーティング、およびコーティングされた移植可能なデバイスの一般的な作製は、当技術分野において公知であり、米国特許第6,099,562号；第5,886,026号；および第5,304,121号に例示されている。コーティングは、典型的に、生体適合性ポリマー材料、例えば、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカブロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニルアセテート、およびそれらの混合物である。コーティングは、組成物に制御放出特徴を与えるために、フルオロシリコーン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質またはそれらの組み合わせの好適なトップコートによって任意でさらに覆われ得る。侵襲性デバイスについてのコーティングは、それらの用語が本明細書において使用されるように、薬学的に許容される担体、アジュvantまたはビヒクルの定義内に含まれる。

40

【0138】

別の態様によれば、本発明は、移植可能な医療デバイスをコーティングする方法であって、該デバイスと上述のコーティング組成物とを接触させる工程を含む方法を提供する。デバイスのコーティングが哺乳動物への移植の前に行われることが、当業者に明らかである。

【0139】

別の態様によれば、本発明は、移植可能な薬物放出デバイスを含浸する方法であって、該薬物放出デバイスと本発明の化合物または組成物とを接触させる工程を含む方法を提供

50

する。移植可能な薬物放出デバイスとしては、生分解性ポリマー・カプセルまたはプレット、非分解性拡散性ポリマー・カプセル、および生分解性ポリマー・ウエハーが挙げられるが、これらに限定されない。

【0140】

別の態様によれば、本発明は、化合物が治療的に活性となるように、本発明の化合物または化合物を含む組成物でコーティングされた移植可能な医療デバイスを提供する。

【0141】

別の態様によれば、本発明は、化合物が該デバイスから放出され、治療的に活性となるように、本発明の化合物または化合物を含む組成物で含浸されたかまたはこれを含有する移植可能な薬物放出デバイスを提供する。

10

【0142】

器官または組織が患者からの摘出に起因してアクセス可能である場合、このような器官または組織が、本発明の組成物を含有する媒体中に浸され得るか、本発明の組成物が、器官上へ塗布され得るか、または、本発明の組成物が、任意の他の好都合な様式で適用され得る。

【0143】

別の態様において、本発明の組成物は、第2治療剤をさらに含む。第2治療剤は、ナトリウム・オキシペートと共に投与されると有利な特性を有することが公知であるかまたは有利な特性を示す任意の化合物または治療剤より選択され得る。

20

【0144】

一つの態様において、第2の治療剤は、夜間睡眠の異常、線維筋痛症およびナルコレプシーなどの、夜間睡眠の改善により有利に治療される状態の治療に有用である。別の態様において、第2の治療剤は、単シナプス反射に大きな影響を及ぼすこと無く患者において多シナプス反射を選択的に阻害する際に有用である。

【0145】

別の態様において、第2の治療剤は、デュアルセロトニン・ノルエピネフリン再取込み阻害薬および 2-・サブユニット・カルシウムチャネル・モジュレーターより選択される。

【0146】

デュアルセロトニン・ノルエピネフリン再取込みの例としては、これらに限定されないが、デュロキセチン、ミルナシプラン、ベンラファキシンが挙げられる。

30

【0147】

また、2-・サブユニット・カルシウムチャネル・モジュレーターの例としては、これらに限定されないが、プレガバリン、ガバペンチン、およびそれらのプロドラッグが挙げられる。

【0148】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物と上述の第2治療剤のいずれか一つまたは複数との分離した投薬形態を提供し、ここで、該化合物および2治療剤は、互いに結び付けられている。「互いに結び付けられている」という用語は、本明細書において使用される場合、分離した投薬形態が一緒に販売および投与（互いに24時間未満内に、連続的に、または同時に）されるように意図されることが容易に明らかであるように、分離した投薬形態が、一緒にパッケージングされているかまたはそうでなければ互いに結合されることを意味する。

40

【0149】

本発明の薬学的組成物中において、本発明の化合物は、有効量で存在する。本明細書において使用される場合、「有効量」という用語は、適切な投薬レジメンで投与された場合、標的の障害を（治療的にまたは予防的に）処置するに十分である量を指す。例えば、有効量は、治療中の障害の重篤度、持続もしくは進行を減らすもしくは改善する、治療中の障害の進行を予防する、治療中の障害の後退を生じさせる、または、別の療法の予防的もしくは治療的效果を高めるもしくは改善するに十分である量を示す。一つの態様において

50

、有効量とは、夜間睡眠の異常、線維筋痛症およびナルコレプシーなどの、夜間睡眠の改善により有利に治療される状態の治療の必要がある患者の治療に有効な量を意味する。一つの態様において、量とは夜間睡眠の異常の治療に有効な量である。一つの特定の態様において、量とは、夜間睡眠の改善に有効な量である。一つの態様において、量とはナルコレプシーの治療に有効な量である。一つの特定の態様において、量とは、線維筋痛症の治療に有効な量である。一つの特定の態様において、量とは、単シナプス反射に大きな影響を及ぼすこと無く多シナプス反射を選択的に阻害することが必要な患者においてその阻害に有効な量である。一つの態様において、量は、日中の過度の眠気(EDS)、脱力発作、入眠時幻覚、睡眠麻痺、断片的な睡眠、アルコール禁断症状およびアルコール依存、パーキンソン病、脱力発作を伴うナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、統合失調症に関連する不眠症を含む不眠症、入眠および睡眠持続障害、慢性疲労症候群、本態性振戦、小児交代性片麻痺患者における片麻痺、鎮静剤の乱用、またはむちゃ食い障害の治療に有効な量である。

10

【0150】

動物およびヒトについての投薬量（体表面積1平方メートル当たりのミリグラム数に基づく）の相互関係は、Freireich et al., (1966) Cancer Chemother. Rep 50:219に記載されている。体表面積は、患者の身長および体重から近似的に決定され得る。例えば、Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537を参照のこと。

20

【0151】

一態様において、本発明の化合物の有効量は、体重1キログラム当たり約0.05から2.5mmolに及ぶ式Iの化合物（例えば、本明細書中の式II、(S)-II、III、IV(IV'、IV-a、IV-b、IV-c、IV-d、IV''、IV'''-a、IV'''-b、IV'''、IV'''-a、IV'''-c、およびIV'''-dを含む）の化合物の任意のものを含む）、または式B、B-II、(S)-B-IIもしくはB-III、またはVa-eを含むVの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩であってよく、好ましくは約0.15mmol/kgから1.5mmol/kgの間である。

20

【0152】

また、一態様において、本発明の化合物の有効量は、体重1キログラム当たり約1.9mmolから約65mmolに及ぶ式Iの化合物（例えば、本明細書中の式II、(S)-II、III、IV(IV'、IV-a、IV-b、IV-c、IV-d、IV''、IV'''-a、IV'''-b、IV'''、IV'''-a、IV'''-c、およびIV'''-dを含む）の化合物の任意のものを含む）、または式B、B-II、(S)-B-IIもしくはB-III、またはVa-eを含むVの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩であってよく、好ましくは約0.02mmol/kgから約1.5mmol/kgの間である。一つの態様において、当該化合物またはそのナトリウム塩の有効量は約0.5gから9g未満に及び、例えば、約0.5gから約8gまで、約7gまで、約6gまで、または約5gまでである。また、一つの態様において、当該化合物またはそのナトリウム塩の有効量は約1gから9g未満に及び、例えば、約1gから約8gまで、約7gまで、約6gまで、または約5gまでである。また、一つの態様において、当該化合物またはそのナトリウム塩の有効量は約2gから9g未満に及び、例えば、約2gから約8gまで、約7gまで、約6gまで、または約5gまでである。また、一つの態様において、当該化合物またはそのナトリウム塩の有効量は約3gから9g未満に及び、例えば、約3gから約8gまで、約7gまで、約6gまで、または約5gまでである。

30

【0153】

本発明の態様において化合物が式VIa、VIb、またはVII VIa、VIb、またはVIIの化合物である場合、有効量は、体重1キログラム当たり約0.015mmolから0.8mmolに及ぶ化合物またはその薬学的に許容される塩であってよい。

40

【0154】

夜間睡眠の改善が必要なヒト患者を治療する場合、選択される用量は、一日1~2回の経口投与からが好ましい。選択される用量は、より好ましくは、一日一回の経口投与である。例えば、化合物またはそのナトリウム塩は、開示された量を一日一回経口投与してもよい。別の例として、化合物またはそのナトリウム塩は、本明細書において開示された上記の量の半分を一日2回経口投与してもよい。

50

【 0 1 5 5 】

有効用量はまた、当業者によって認識されるように、治療される疾患、疾患の重篤度、投与経路、患者の性別、年齢および全般的な健康状態、賦形剤使用、他の薬剤の使用などの他の治療的処置との共使用の可能性、ならびに治療する医師の判断に依存して、変化する。例えば、有効用量を選択するためのガイダンスは、ナトリウム・オキシベートについての処方情報を参照することによって決定され得る。

【 0 1 5 6 】

第2治療剤を含む薬学的組成物について、第2治療剤の有効量は、その薬剤だけを使用する単剤療法レジメにおいて通常使用される投薬量の約20%～100%である。好ましくは、有効量は、通常の単剤療法用量の約70%～100%である。これらの第2治療剤の通常の単剤療法投薬量は、当技術分野において周知である。例えば、Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000) ; PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)を参照のこと。なお、これらの参考文献の各々は、参考によりそれらの全体が本明細書に組み入れられる。

10

【 0 1 5 7 】

上記で参照された第2治療剤のいくつかは本発明の化合物と相乗的に作用することが予想される。これが生じる場合、それによって、第2治療剤および／または本発明の化合物の有効投薬量が、単剤療法において必要とされるものよりも減らされることが可能となる。これは、第2治療剤または本発明の化合物のいずれかの中毒性副作用の最小化、效能の相乗的改善、投与もしくは使用の改善された容易さ、および／または化合物作製もしくは製剤化の全体的な費用の減少という利点を有する。

20

【 0 1 5 8 】**治療方法**

別の態様によれば、本発明は、ナトリウム・オキシベートにより有利に治療される疾患または状態を、その治療が必要な患者において治療する方法であって、有効量の本発明の化合物を患者に投与する工程を含み、当該本発明の化合物が式Iの化合物（例えば、本明細書中の式II、(S)-II、III、IV(IV'、IV-a、IV-b、IV-c、IV-d、IV''、IV'''-a、IV'''-b、IV'''、IV'''-a、IV'''-c、およびIV'''-dを含む）の化合物の任意のものを含む）、または式B、B-II、(S)-B-IIもしくはB-III、またはVa-eを含む式Vの化合物、または本発明の組成物を含むことを特徴とする方法を提供する。

30

【 0 1 5 9 】

当該方法の一態様において、本発明の化合物の有効量は、体重1キログラム当たり約1.9mmolから約65mmolに及ぶ式Iの化合物（例えば、本明細書中の式II、(S)-II、III、IV(IV'、IV-a、IV-b、IV-c、IV-d、IV''、IV'''-a、IV'''-b、IV'''、IV'''-a、IV'''-c、およびIV'''-dを含む）の化合物の任意のものを含む）、または式B、B-II、(S)-B-IIもしくはB-III、またはVa-eを含むVの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩であってよく、好ましくは約0.02mol/kgから約1.5mmol/kgの間である。一つの態様において、当該化合物またはそのナトリウム塩の有効量は約0.5gから9g未満に及び、例えば、約0.5gから約8gまで、約7gまで、約6gまで、または約5gまでである。また、一つの態様において、当該化合物またはそのナトリウム塩の有効量は約1gから9g未満に及び、例えば、約1gから約8gまで、約7gまで、約6gまで、または約5gまでである。また、一つの態様において、当該化合物またはそのナトリウム塩の有効量は約2gから9g未満に及び、例えば、約2gから約8gまで、約7gまで、約6gまで、または約5gまでである。また、一つの態様において、当該化合物またはそのナトリウム塩の有効量は約3gから9g未満に及び、例えば、約3gから約8gまで、約7gまで、約6gまで、または約5gまでである。

40

【 0 1 6 0 】

このような疾患および状態としては、これらに限定されないが、夜間睡眠の異常、線維筋痛症およびナルコレプシーなどの、夜間睡眠の改善により有利に治療される状態が挙げられる。別の態様において、当該方法は、单シナプス反射に大きな影響を及ぼすこと無く

50

患者において多シナプス反射を選択的に阻害する方法である。

【0161】

また別の態様において、本発明は日中の過度の眠気(EDS)、脱力発作、入眠時幻覚、睡眠麻痺、断片的な睡眠、アルコール禁断症状およびアルコール依存、パーキンソン病、脱力発作を伴うナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、統合失調症に関連する不眠症を含む不眠症、入眠および睡眠持続障害、慢性疲労症候群、本態性振戦、小児交代性片麻痺患者における片麻痺、鎮静剤の乱用、むちや食い障害を治療する方法を提供する。

【0162】

特定の一態様において、本発明の方法は夜間睡眠の改善が必要な患者においてその改善を行うために使用される。

10

【0163】

このような治療の必要がある患者を特定することは、患者または医療専門家の判断内にあり得、主観的（例えば、意見）または客観的（例えば、テストまたは診断法によって測定可能）であり得る。

【0164】

別の態様において、上記の治療方法のいずれかは、一つまたは複数の第2治療剤を、必要とする患者へ共投与する工程をさらに含む。第2治療剤は、ナトリウム・オキシベートとの共投与について有用であることが公知である任意の第2治療剤より選択され得る。第2治療剤の選択はまた、治療される特定の疾患または状態に依存する。本発明の方法において使用され得る第2治療剤の例は、本発明の化合物と第2治療剤とを含む組み合わせ組成物中ににおける使用について上述したものである。

20

【0165】

特に、本発明の併用療法は、式Iの化合物（例えば、本明細書中の式II、(S)-II、III、IV(IV'、IV-a、IV-b、IV-c、IV-d、IV''、IV'''-a、IV'''-b、IV'''、IV'''-a、IV'''-c、およびIV'''-dを含む）の化合物の任意のものを含む）、または式B、B-II、(S)-B-IIもしくはB-III、またはVa-eを含むVの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、ならびにデュアルセロトニン・ノルエピネフリン再取込み阻害薬および2-・サブユニット・カルシウムチャネル・モジュレーターより選択される第2治療剤を、必要とする患者に共投与する工程を含む。

30

【0166】

一つの態様において、第2治療剤は、デュロキセチン、ミルナシプラン、およびベンラファキシンより選択されるデュアルセロトニン・ノルエピネフリン再取込みである。

【0167】

別の態様において、第2治療剤は、プレガバリン、ガバペンチン、およびそれらのプロドラッグより選択される2-・サブユニット・カルシウムチャネル・モジュレーターである。

【0168】

「共投与される」という用語は、本明細書において使用される場合、第2治療剤が、単一の投薬形態（例えば、本発明の化合物と上述の第2治療剤とを含む本発明の組成物）の一部としてまたは分離した複数の投薬形態として、本発明の化合物と一緒に投与され得ることを意味する。あるいは、追加の薬剤は、本発明の化合物の投与前、同時、または後に投与され得る。このような併用療法治療において、本発明の化合物および第2治療剤の両方は、通常の方法によって投与される。患者への、本発明の化合物と第2治療剤との両方を含む、本発明の組成物の投与は、治療過程の間の別の時点での該患者への、同一の治療剤、任意の他の第2治療剤、または任意の本発明の化合物の別の投与を排除しない。

40

【0169】

これらの第2治療剤の有効量は、当業者に周知であり、投薬についてのガイダンスは、本明細書において参照される特許および公開特許出願において、ならびにWells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR *Pharmacopoeia*, Tarascon *Pocket Pharmacopoeia* 2000, Deluxe Edition,

50

Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)、および他の医学書において見られ得る。しかし、第2治療剤の最適な有効量範囲を決定することは、十分に当業者の権限の内にある。

【0170】

第2治療剤が被験体へ投与される、本発明の一態様において、本発明の化合物の有効量は、第2治療剤が投与されない場合のその有効量よりも少ない。別の態様において、第2治療剤の有効量は、本発明の化合物が投与されない場合のその有効量よりも少ない。このようにして、高用量のいずれかの薬剤に関連する望ましくない副作用が、最小化され得る。他の可能性のある利点（非限定的に、改善された投薬レジメンおよび／または薬剤費の減少を含む）は、当業者に明らかである。10

【0171】

なお別の局面において、本発明は、上述の疾患、障害または症状の患者の治療または予防用の、単一組成物としてのまたは分離した投薬形態としての、医薬の製造における、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩単独の、または一つまたは複数の上述の第2治療剤と一緒に使用を提供する。本発明の別の局面は、本明細書に記載される疾患、障害またはその症状の患者の治療または予防における使用のための式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩である。20

【0172】

薬学的キット

また、本発明は更に、夜間睡眠の異常、線維筋痛症およびナルコレプシーなどの、夜間睡眠の改善により有利に治療される状態の治療に使用されるキットを提供する。一つの態様において、本発明は、日中の過度の眠気(EDS)、脱力発作、入眠時幻覚、睡眠麻痺、断片的な睡眠、アルコール禁断症状およびアルコール依存、パーキンソン病、脱力発作を伴うナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、統合失調症に関連する不眠症を含む不眠症、入眠および睡眠持続障害、慢性疲労症候群、本態性振戦、小児交代性片麻痺患者における片麻痺、鎮静剤の乱用、むちや食い障害の治療に使用されるキットを提供する。20

【0173】

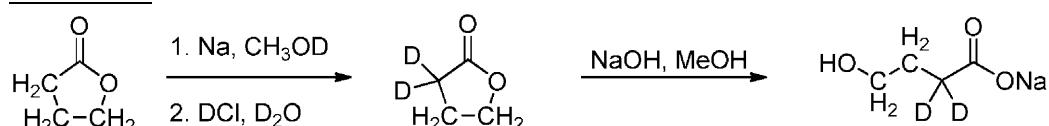
上記のキットは、(a) 式Iの化合物（例えば、本明細書中の式II、(S)-II、III、IV (IV'、IV-a、IV-b、IV-c、IV-d、IV''、IV'''-a、IV'''-b、IV'''、IV'''-a、IV'''-c、およびIV'''-dを含む) の化合物の任意のものを含む）、または式B、B-II、(S)-B-IIもしくはB-III、またはVa-eを含むV、またはVIa、VIb、またはVIIの化合物、またはナトリウム塩等のそれらの薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物であって、容器に入れられていることを特徴とする薬学的組成物；および(b)当該薬学的組成物の使用方法を記載した説明書を含むキットである。30

【実施例】

【0174】

実施例1：2,2-d₂-4-ヒドロキシ酪酸ナトリウムの合成

スキーム7



【0175】

工程1. 3,3-d₂-ジヒドロフラン-2(3H)-オン(7)：ラクトン7はラクトン4の合成手順に従って調製され（実施例4を参照のこと）、ジヒドロフラン-2(3H)-オンを利用して3,3-ジジュウテロジヒドロフラン-2(3H)-オン(7)を透明のオイルとして得た（4.14g、81%）。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.35 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 7.1 Hz, 2H)

【0176】

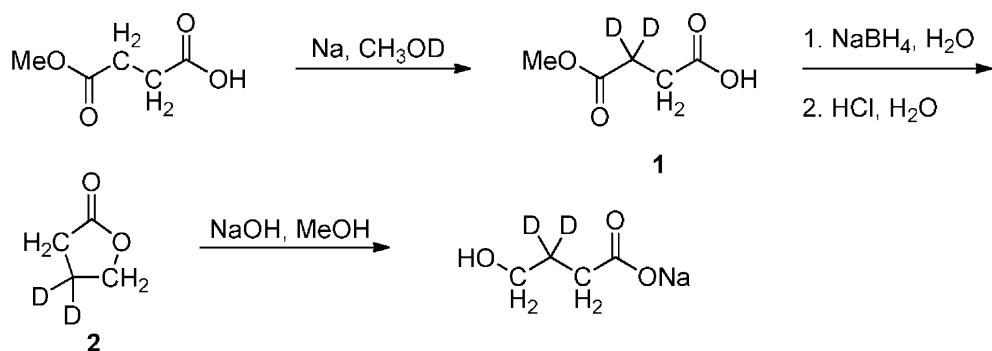
工程2. 2,2-d₂-4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム：最終生成物は3,3-d₂-4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム（実施例2を参照のこと）の調製手順に従って調製され、ラクトン7を利用して2,2-ジジュウテロ-4-ヒドロキシ酪酸ナトリウムを白色固体（2.54g、88%）として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.38 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H)

【0177】

実施例2：3,3-d₂-4-ヒドロキシ酪酸ナトリウムの合成

スキーム8



10

20

30

40

【0178】

工程1. 3,3-d₂-4-メトキシ-4-オキソ酪酸（1）：4-メトキシ-4-オキソ酪酸（4.44g、33.6mmol）をCH₃OD（Aldrich、99原子%D）に溶解し、減圧下で濃縮した。4-メトキシ-4-オキソ酪酸-ODを供給する為にこの手順を合計三回繰り返した。別のフラスコにおいて、CH₃OD（60mL）に幾つかの金属ナトリウムの小片（1.19g、51.7mmol、ヘプタンで洗浄したもの）をゆっくりと加え、完全に溶解するまで攪拌した。次に4-メトキシ-4-オキソ酪酸-OD（4.44g、33.6mmol）をCH₃OD中の溶液として加え、反応を還流条件下20時間攪拌した。室温まで冷ました後、酢酸-OD（1.50mL、Aldrich、99原子%D）を用いて反応をクエンチし、これを減圧下で濃縮した。得られた残渣をD₂O（Cambridge Isotope Laboratories、99原子%D）で希釈し、12N 濃DCI（Aldrich、99原子%D）でpH=2まで酸性化し、EtOAc（3×100mL）を用いて抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した後、トルエンを用いた酢酸の共沸除去により3,3-ジジュウテロ-4-メトキシ-4-オキソ酪酸（1）を白色固体（4.21g、93%）として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.70 (s, 3H), 2.68 (s, 2H)

【0179】

工程2. 4,4-d₂-ジヒドロフラン-2(3H)-オン（2）：1（4.21g、31.4mmol）の水溶液（水50mL）にNaBH₄（10.09g、267mmol）をゆっくりと加えた。更に水（15mL）を加え、反応を室温で15時間攪拌した。0℃に冷却後、12N HCl（29mL）をゆっくりと加えることにより反応をクエンチした。次に、更に12N HCl（6mL）を加え、反応を110℃で1時間攪拌した。その後反応を室温まで冷まし、食塩水で希釈し、DCM（3×100mL）で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。得られたオイルをクーゲルロール蒸留により精製し、4,4-ジジュウテロジヒドロフラン-2(3H)-オン（2）を透明のオイル（654mg、24%）として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.33 (s, 2H), 2.47 (s, 2H)

【0180】

工程3. 3,3-d₂-4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム：2（2.06g、23.4mmol）のメタノール（100mL）溶液に固体の水酸化ナトリウム（918mg、22.9mmol）を加えた。反応を還流条件下5

50

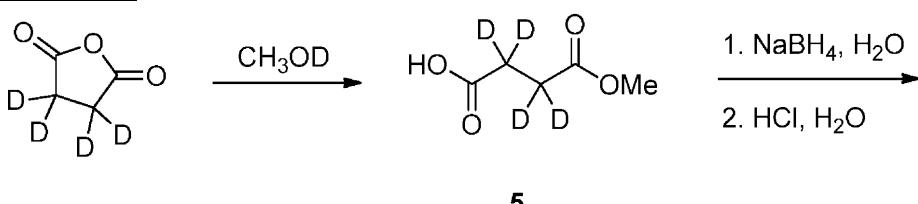
時間攪拌した後、減圧下で濃縮し、3,3-ジジュウテロ-4-ヒドロキシ酪酸ナトリウムを白色固体（2.75g、92%）として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.17 (s, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.01 (s, 2H)

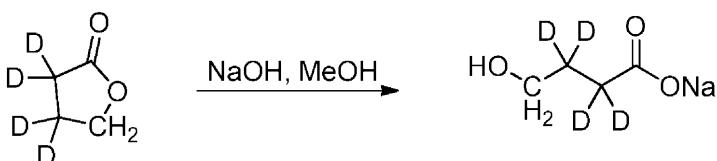
【0181】

実施例3. 2,2,3,3-d₄-4-ヒドロキシ酪酸ナトリウムの合成

スキーム9



5



6

【0182】

工程1. 2,2,3,3-d₄-4-メトキシ-4-オキソ酪酸（5）：CH₃OD (Aldrich、99原子%D) 中の無水コハク酸-d4 (3.00g、28.8mmol、CDN Isotopes、98原子%D) の溶液を還流条件下で2時間攪拌後、減圧下で濃縮し、2,2,3,3-テトラジュウテロ-4-メトキシ-4-オキソ酪酸（5）を白色固体（3.45g、88%）として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.70 (s, 3H)

【0183】

工程2. 3,3,4,4-d₄-ジヒドロフラン-2(3H)-オン（6）：ラクトン6をラクトン4の合成手順に従って調製し（実施例4を参照のこと）、カルボン酸5を利用して3,3,4,4-テトラジュウテロジヒドロフラン-2(3H)-オン（6）を透明のオイル（1.38g、61%）として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.33 (s, 2H)

【0184】

工程3. 2,2,3,3-d₄-4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム：最終化合物を、3,3-d₂-4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム（実施例2を参照のこと）の調製手順に従って調製し、ラクトン6を利用して2,2,3,3-テトラジュウテロ-4-ヒドロキシ酪酸ナトリウムを白色固体（1.77g、89%）として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.38 (s, 2H)

【0185】

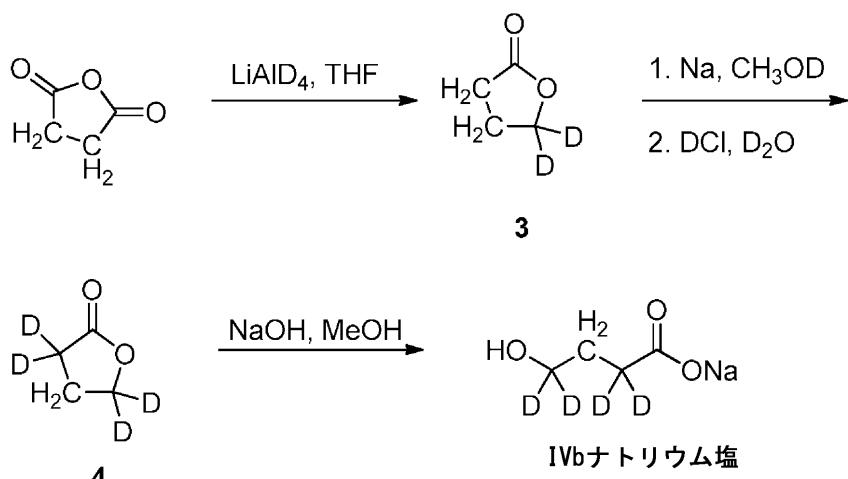
実施例4. 2,2,4,4-d₄-4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム（IVbナトリウム塩）の合成

10

20

30

40



【0186】

工程1. 5,5-d₂-ジヒドロフラン-2(3H)-オン(3) : THF(100mL)中のLiAlD₄(1.27g、30.0mmol、Cambridge Isotope Laboratories、98原子%D)の懸濁液を還流条件下で1時間攪拌した後-78℃に冷却した。次に無水コハク酸(5.00g、50.0mmol)をTHF(80mL)中の溶液として滴加し、反応を1.5時間かけて室温まで昇温させた。次に反応を-20℃に冷却し、6M HCl(20mL)を用いてクエンチした。その後、反応を室温で15時間攪拌し、続いて食塩水で希釈した。得られた溶液をMTBE(5×50mL)で抽出し、これを乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。得られたオイルをクーゲルロール蒸留により精製し、5,5-ジジュウテロジヒドロフラン-2(3H)-オン(3)を透明のオイル(1.75g、35%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 2.48 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 8.3 Hz, 2H)

【0187】

工程2. 3,3,5,5-d₄-ジヒドロフラン-2(3H)-オン(4) : CH₃OD(20mL)に幾つかの金属ナトリウムの小片(253mg、11.0mmol、ヘプタンで洗浄したもの)を40℃でゆっくりと加え、完全に溶解するまで攪拌した。次に5,5-ジジュウテロジヒドロフラン-2(3H)-オン(3)(1.75g、20.0mmol)をCH₃OD(20mL)中の溶液として加え、反応を還流条件下15時間攪拌した。室温まで冷ました後、酢酸-OD(1.00mL、Aldrich、99原子%D)および12N DCI(2滴)を用いて反応をクエンチし、次にこれを減圧下で濃縮した。得られた残渣をCH₂Cl₂で希釈し、Celite(登録商標)で濾過後、減圧下で濃縮した。次に得られた残渣をD₂O(3.5mL)に溶解し、12N DCI(3mL)を加えた。110℃で1時間攪拌した後、反応を室温まで冷まし、食塩水で希釈後、CH₂Cl₂(3×100mL)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。得られたオイルをクーゲルロール蒸留により精製し、3,3,5,5-テトラジュウテロジヒドロフラン-2(3H)-オン(4)を透明のオイル(536mg、30%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 2.23 (s, 2H)

【0188】

工程3. 2,2,4,4-d₄-4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム(IVbナトリウム塩) : 最終生成物は、3,3-d₂-4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム(実施例2を参照のこと)の調製手順に従って調製し、ラクトン4を利用して2,2,4,4-d₄-4-ヒドロキシ酪酸ナトリウムを白色固体(1.57g、85%)として得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 1.53 (s, 2H)

【0189】

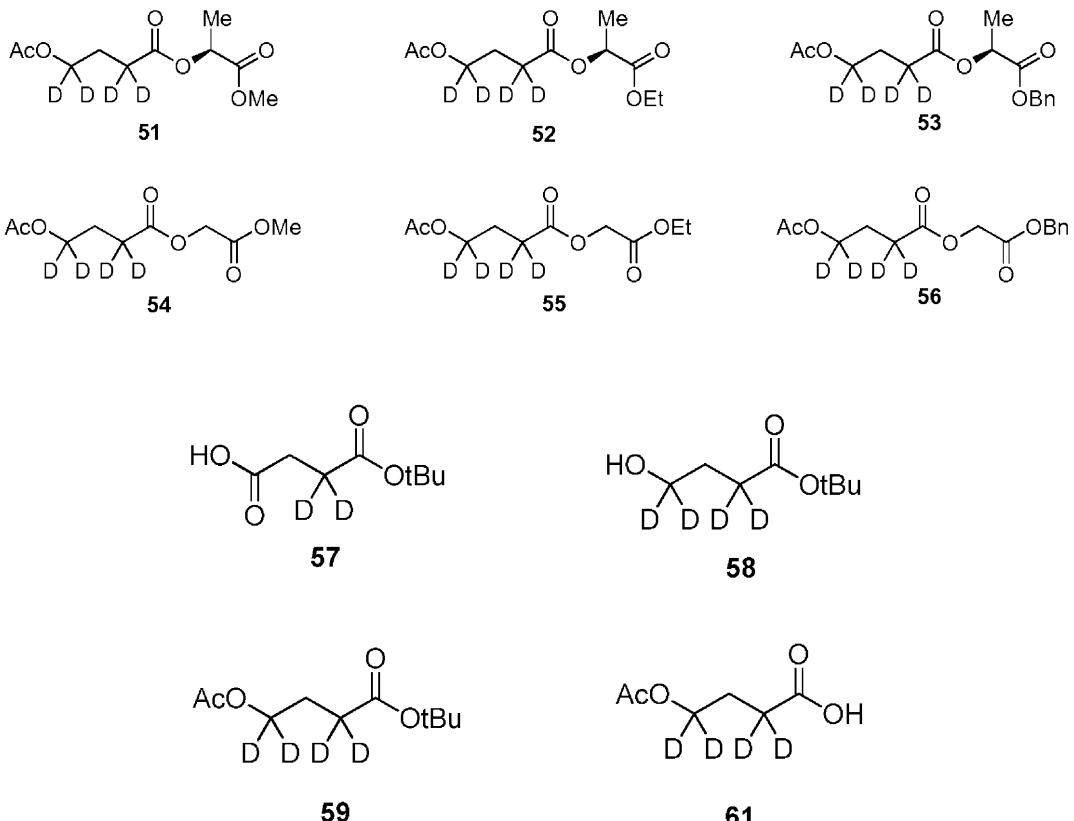
望ましければ、上記で特定された重水素化された4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム塩は、米国特許第5,250,696号の手順に類似の方法により、対応するアルキルハライドを用いて水

性塩基の存在下で処理されることにより、その対応するエステルに変換される。

【0190】

実施例5. 式IVの例示的な酸およびエステルの合成

下記の構造を有する例示的化合物51～59および61は、以下の実施例に述べられているように調製されてもよい。構造51～59および61において、「Me」はCH₃；「Et」はエチル；「t-Bu」はt-ブチル；「Bn」はベンジル；「Ac」はCH₃COであり；重水素と指定されていない原子はいずれも、その天然同位体存在度で存在する。



【0191】

a) 4-(t-ブキシ)-3,3-ジジュウテロ-4-オキソ酪酸(57) : tBuOD (45mL, Cambridge Isotope Labs、99原子%D) 中のカリウムt-ブキシド(1.54g、13.8mmol)の溶液に4-(t-ブキシ)-4-オキソ酪酸(2.00g、11.5mmol)を加えた。次に還流条件下で15時間攪拌した反応を室温に冷まし、酢酸-OD (1.50mL, Aldrich、99原子%D) でクエンチし、減圧下で濃縮した。得られた残渣は1N HClで希釈し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮することにより4-(t-ブキシ)-3,3-ジジュウテロ-4-オキソ酪酸(57)を白色固体(1.48g、73%)として得た。MS(ESI)175.1 [(M-H)⁻]。

【0192】

b) t-ブチル-2,2,4,4-テトラジュウテロ-4-ヒドロキシブタノエート(58) : 0 のTHF (10mL) 中の57 (1.48g、8.41mmol) および4-メチルモルホリン(925 μL、8.41mmol)の溶液にクロロギ酸イソブチル(1.10mL、8.41mmol)を滴加した。得られたスラリーを室温で30分間攪拌し、次にCelite(登録商標)で濾過し、追加のTHF(3×5mL)で洗浄した。次に透明な溶液を0に冷却し、D₂O (15mL, Cambridge Isotope Labs、99原子%D) 中の重水素化ホウ素ナトリウム(530mg、12.6mmol、Cambridge Isotope Labs、99原子%D)の溶液を滴加した。反応を直ちにD₂O (50mL) で希釈し、5分間攪拌した。次に反応を1N HCl (50mL) で希釈し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮することによりt-ブチル-2,2,4,4-テトラジュウテロ-4-ヒドロキシブタノエート(58)を透明なオイル(1.26g、91%)として得た。これを更に精製することなく使用した。

【 0 1 9 3 】

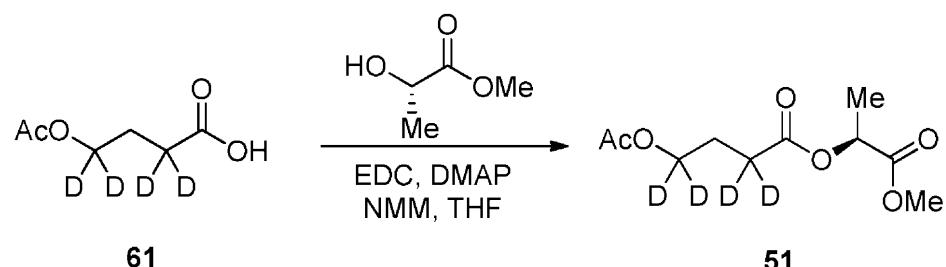
c) t-ブチル-4-アセトキシ-2,2,4,4-テトラジュウテロブタノエート(59) : THF(25mL)中の58(1.26g、7.68mmol)、4-メチルモルホリン(1.69mL、15.4mmol)、およびDMAP(94mg、0.77mmol)の溶液に無水酢酸(872μL、9.22mmol)を加えた。反応を15時間攪拌した後、1N HClで希釈し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、1N HClで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮することによりt-ブチル-4-アセトキシ-2,2,4,4-テトラジュウテロブタノエート(59)を透明なオイル(1.40g、90%)として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.04 (s, 3H), 1.89 (s, 2H), 1.44 (s, 9H)

10

【 0 1 9 4 】

d) 4-アセトキシ-2,2,4,4-テトラジュウテロ酷酸 (61) : DCM (8mL) 中の 59 (1.40g, 6.80mmol) の溶液にトリフルオロ酢酸-OD (8mL, Cambridge Isotope Labs, 99.5 原子%D) を加えた。反応を 2 時間攪拌し、濃縮することにより 4-アセトキシ-2,2,4,4-テトラジュウテロ酷酸 (61) を透明なオイル (1.00g, 98%) として得た。MS(ESI) 149.1 [(M-H)⁻]。



20

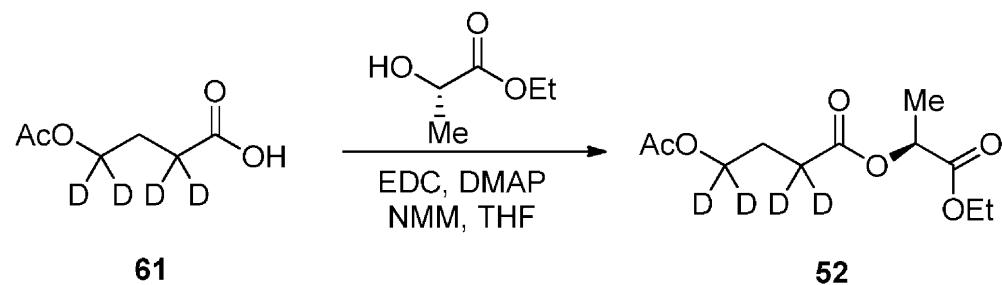
[0 1 9 5]

e) (S)-1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-イル-4-アセトキシ-2,2,4,4-テトラジュウテロブタノエート(51)：THF(5mL)中の61(166mg、1.11mmol)、(S)-乳酸メチル(212μL、2.22mmol)、および4-メチルモルホリン(366μL、3.33mmol)の溶液およびN,N-ジメチルアセトアミド(1.0mL)にEDC-HCl(320mg、1.67mmol)を加え、次にDMAP(13.6mg、0.111mmol)を加えた。反応を室温で15時間攪拌し、1N HClで希釈し、酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、1N HClで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。次に、残りの(S)-乳酸メチルおよびN,N-ジメチルアセトアミドを減圧下で除去することにより(S)-1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-イル-4-アセトキシ-2,2,4,4-テトラジュウテロブタノエート(51)を透明なオイル(162mg、62%)として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.74

(s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.96 (br s, 2H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) 237.2 [(M +

$H)^+]$



40

【 0 1 9 6 】

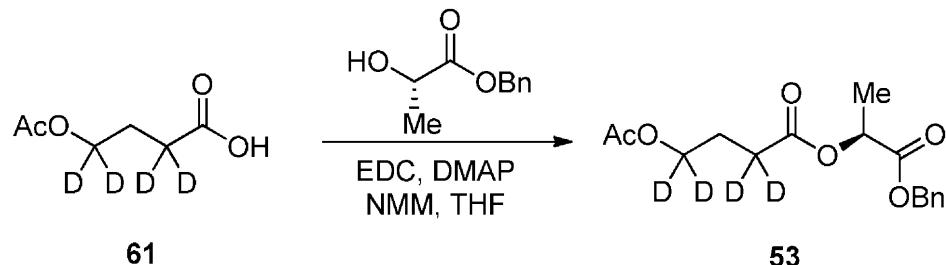
f) (S)-1-エトキシ-1-オキソプロパン-2-イル-4-アセトキシ-2,2,4,4-テトラジュウテロブタノエート(52)：THF(5mL)中の61(166mg、1.11mmol)、(S)-乳酸エチル(255μL、2.22mmol)、および4-メチルモルホリン(366μL、3.33mmol)の溶液およびN,N-ジメチルアセトアミド(1.0mL)にEDC-HCl(320mg、1.67mmol)を加え、次にDMAP(13.6mg、0.111mmol)を加えた。反応を室温で15時間攪拌し、1N HClで希釈し、酢酸エチル(3×

50

10mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、1N HClで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。次に、残りの(S)-乳酸エチルおよびN,N-ジメチルアセトアミドを減圧下で除去することにより(S)-1-エトキシ-1-オキソプロパン-2-イル-4-アセトキシ-2,2,4,4-テトラジュウテロ-ブタノエート(52)を透明なオイル(176mg、63%)として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ 5.07 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.97 (br s, 2H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS (ESI) 251.1 [(M + H)⁺]



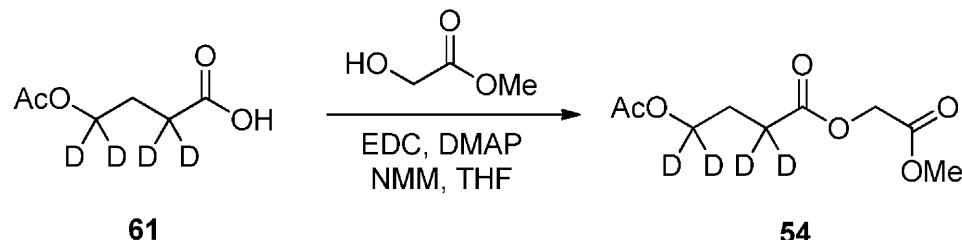
[0 1 9 7]

$\alpha_1(S) = 1$

ジュウテロブタノエート (53) : THF (5mL) 中の 61 (166mg、1.11mmol)、(S)-乳酸ベンジル (357 μL、2.22mmol)、および 4-メチルモルホリン (366 μL、3.33mmol) の溶液および N,N-ジメチルアセトアミド (1.0mL) に EDC-HCl (320mg、1.67mmol) を加え、次に DMAP (13.6mg、0.111mmol) を加えた。反応を室温で 15 時間攪拌し、1N HCl で希釈し、酢酸エチル (3 × 10mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、1N HCl で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。次に、残りの N,N-ジメチルアセトアミドを減圧下で除去し、得られた物質をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 40% EtOAc/ヘプタン類) によって精製することで (S)-1-ベンジルオキシ-1-オキソプロパン-2-イル-4-アセトキシ-2,4,4,4-テトラジュウテロ-ブタノエート (53) を透明なオイル (87mg、25%) として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ 7.40-7.30 (m, 5H), 5.24-5.10 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.94 (br s, 2H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) 313.1 [(M + H)⁺]

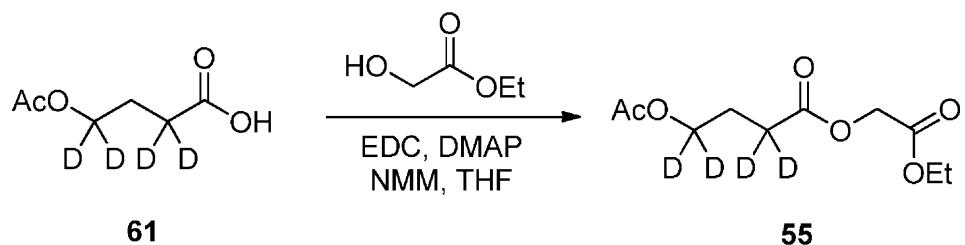


[0 1 9 8]

h) 2- × ト

(54) : THF (5mL) 中の 61 (166mg, 1.11mmol)、グリコール酸メチル (171 μL, 2.22mmol)、および 4-メチルモルホリン (366 μL, 3.33mmol) の溶液および N,N-ジメチルアセトアミド (1.0mL) に EDC-HCl (320mg, 1.67mmol) を加え、次に DMAP (13.6mg, 0.111mmol) を加えた。反応を室温で 15 時間攪拌し、1N HCl で希釈し、酢酸エチル (3 × 10mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、1N HCl で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。次に、残りのグリコール酸メチルおよび N,N-ジメチルアセトアミドを減圧下で除去し、2-メトキシ-2-オキソエチル 4-アセトキシ-2,2,4,4-テトラジュウテロブタノエート (54) を透明なオイル (183mg, 74%) として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.63 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.98 (br s, 2H). MS (ESI) 223.1 [(M + H)⁺]



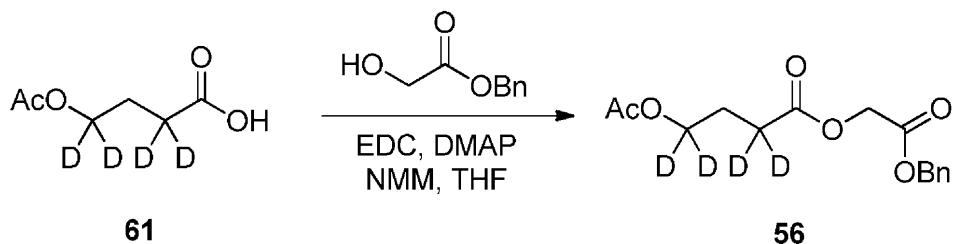
10

【0199】

i) 2-エトキシ-2-オキソエチル 4-アセトキシ-2,2,4,4-テトラジュウテロブタノエート (55) : THF (5mL) 中の 61 (166mg、1.11mmol)、グリコール酸エチル (210 μL、2.22mmol)、および4-メチルモルホリン (366 μL、3.33mmol) の溶液およびN,N-ジメチルアセトアミド (1.0mL) にEDC-HCl (320mg、1.67mmol) を加え、次にDMAP (13.6mg、0.111mmol) を加えた。反応を室温で15時間攪拌し、次に1N HClで希釈し、酢酸エチル (3×10mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、1N HClで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。次に、残りのグリコール酸エチルおよびN,N-ジメチルアセトアミドを減圧下で除去し、2-エトキシ-2-オキソエチル-4-アセトキシ-2,2,4,4-テトラジュウテロブタノエート (55) を透明なオイル (176mg、67%) として得た。

20

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.61 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.98 (br s, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ESI) 237.3 [(M + H)⁺]



30

【0200】

j) 2-ベンジルオキシ-2-オキソエチル 4-アセトキシ-2,2,4,4-テトラジュウテロブタノエート (56) : THF (5mL) 中の 61 (166mg、1.11mmol)、グリコール酸ベンジル (315 μL、2.22mmol)、および4-メチルモルホリン (366 μL、3.33mmol) の溶液およびN,N-ジメチルアセトアミド (1.0mL) にEDC-HCl (320mg、1.67mmol) を加え、次にDMAP (13.6mg、0.111mmol) を加えた。反応を室温で15時間攪拌し、次に1N HClで希釈し、酢酸エチル (3×10mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、1N HClで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。次に、残りのN,N-ジメチルアセトアミドを減圧下で除去し、得られた物質をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0~40% EtOAc/ヘプタン類) によって精製することで2-ベンジルオキシ-2-オキソエチル-4-アセトキシ-2,2,4,4-テトラジュウテロブタノエート (56) を透明なオイル (163mg、49%) として得た。

40

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.41-7.32 (m, 5H), 5.20 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (br s, 2H). MS (ESI) 299.2 [(M + H)⁺]

【0201】

実施例6.

インビボ薬物動態研究

例示化合物の薬物動態の評価は、下記の研究設計および試料採取手順に従って当該化合物をラットに投薬し、4-ヒドロキシ酪酸と比較することにより行った。

【0202】

50

研究デザイン：

治療群	被験化合物	投与経路	動物個体数 N=	用量 mg/kg	投薬液濃度 mg/mL	投薬量 mL/kg	媒体	試料採取の時点
1	4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム塩	IV	4	200	40	5	SWFI	投薬前, 2, 7, 15, 30分, 1, 2, および4時間
2		PO	4	200	40	5	SWFI	投薬前, 5, 15, 30分, 1, 2, 4, および6時間
3	IV-b ナトリウム塩	IV	4	200	40	5	SWFI	投薬前, 2, 7, 15, 30分, 1, 2, および4時間
4		PO	4	200	40	5	SWFI	投薬前, 5, 15, 30分, 1, 2, 4, および6時間
5	2,2-ジジュウテロ-4-ヒドロキシ酪酸ナトリウム塩	IV	4	200	40	5	SWFI	投薬前, 2, 7, 15, 30分, 1, 2, および4時間
6		PO	4	200	40	5	SWFI	投薬前, 5, 15, 30分, 1, 2, 4, および6時間

SWFI：無菌注射用水

【0203】

試料採取手順：

6.1 試料採取

頻度：	研究デザインを参照
採取：	血液サンプルは頸静脈カニューレより採取し、K ₂ EDTA を抗凝血剤として含む冷却されたチューブに入れ、冷却遠心分離機で遠心分離するまで氷上に保存した。
調製および保存：	サンプルを4°C、3,000×gで5分間遠心分離した。血液サンプルの遠心分離後、血漿を96穴プレートに回収し、これをドライアイス上で凍結した。血漿サンプルおよび残った配合物は-60°Cから-80°Cで凍結保存し、ドライアイス上で凍結した状態で輸送した。

【0204】

インビボ研究の結果を下記の表に開示する（表2）。

【0205】

（表2）

10

20

30

40

化合物ID	用量 (mg/ kg)	ROA	ラット#	T _{max} (時間)	C _{max} (ug/mL)	C _{min} ^a (ug/mL)	AUC _{0-∞} (時間*ug/mL)	CL (mL/分 /kg)	V _z (L/kg)	t _{1/2} ^b (時間)
4- ヒドロキシ 酪酸 ナトリウム塩	200	IV	平均	-	-	8`	427	8	0.2	0.26
			標準偏差	-	-	2	30	1	0	0.02
		PO	平均	0.5	150	2	170	-		0.61
			標準偏差	0	45	1	50	-		0.04
			%F				40%			
IVb, ナトリウム塩	200	IV	平均			76	651	5	0.3	0.63
			標準偏差			16	28	0	0	0.09
		PO	平均	0.63	151	5	260			0.94
			標準偏差	0.25	73	2	127			0.75
			%F				40%			
2,2-ジジュウ テロ-4- ヒドロキシ酪酸 ナトリウム塩	200	IV	平均			19	476	7	0.2	0.33
			標準偏差			19	76	1	0.1	0.12
		PO	平均	0.63	153	1	193 (+1.1X)			0.59
			標準偏差	0.25	9	0	34			0.14
			%F				41%			

^a IVの場合は2時間、POの場合は4時間^b IVの場合は2時間、POの場合は4時間まで計算

【0206】

表2に示すように、IV-bのナトリウム塩は、4-ヒドロキシ酪酸のナトリウム塩と比較してかなり高い薬物動態を示した。これは、二つの化合物のAUC_{0-∞}およびt_{1/2}の相対値の比較から特に明らかである。

【0207】

さらに説明はしないが、当業者は、前述の説明および例示的な実施例を使用して、本発明の化合物を製造および使用し、特許請求される方法を実施することができることと考えられる。前述の議論および実施例は、ある好ましい態様の詳細な説明を示すにすぎないことが理解されるべきである。本発明の精神および範囲を逸脱することなく、種々の改変物および等価物が作製され得ることが、当業者に明らかである。

10

20

30

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				
				International application No PCT/US2012/024974
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07B59/00 C07C59/01 A61K31/19 A61K31/22 A61P21/00 A61P25/02 A61P25/20 C07C69/67				
ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07B C07C A61K				
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, CHEM ABS Data, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	WO 2010/124046 A1 (CONCERT PHARMACEUTICALS INC [US]; TUNG ROGER D [US]) 28 October 2010 (2010-10-28) paragraphs [0027], [0049]; claims 1/8/22-28 -----	1-28		
A	EP 1 017 381 A1 (ORPHAN MEDICAL INC [US]) 12 July 2000 (2000-07-12) the whole document -----	1-28		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed				
Date of the actual completion of the international search 25 April 2012		Date of mailing of the international search report 04/05/2012		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lacombe, Céline		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2012/024974

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2010124046	A1 28-10-2010	AU 2010239244	A1	10-11-2011
		CA 2759251	A1	28-10-2010
		EP 2421808	A1	29-02-2012
		WO 2010124046	A1	28-10-2010
<hr/>				
EP 1017381	A1 12-07-2000	AT 289508	T	15-03-2005
		AU 737086	B2	09-08-2001
		AU 8923798	A	16-03-1999
		CA 2301723	A1	04-03-1999
		CZ 20000741	A3	13-09-2000
		DE 69829112	D1	31-03-2005
		DE 69829112	T2	25-08-2005
		EP 1017381	A1	12-07-2000
		ES 2235355	T3	01-07-2005
		HK 1029278	A1	30-06-2005
		IL 134669	A	20-08-2006
		JP 3660587	B2	15-06-2005
		JP 2001513552	A	04-09-2001
		NO 20000989	A	03-04-2000
		NZ 502983	A	31-08-2001
		PT 1017381	E	30-06-2005
		US 5990162	A	23-11-1999
		WO 9909972	A1	04-03-1999
<hr/>				

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 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/381	(2006.01)	A 6 1 K 31/381
A 6 1 K 31/16	(2006.01)	A 6 1 K 31/16
A 6 1 K 31/137	(2006.01)	A 6 1 K 31/137
A 6 1 K 31/197	(2006.01)	A 6 1 K 31/197
A 6 1 K 31/195	(2006.01)	A 6 1 K 31/195
C 0 7 B 59/00	(2006.01)	C 0 7 B 59/00

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100130845
弁理士 渡邊 伸一
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72)発明者 タン ロジャー ディー。
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レキシントン パーンハム ロード 3
(72)発明者 モーガン アダム
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 アッシュランド オーク リッジ レーン 14
(72)発明者 シルバーマン アイ. ロバート
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 アーリントン オービス ロード 36
F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA14 ZA051 ZA052 ZA061 ZA062 ZA151 ZA152 ZA701
ZA702 ZA941 ZA942 ZC371 ZC372 ZC412 ZC422 ZC752

4C086 AA01 AA02 BB02 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA05 ZA06 ZA15
ZA18 ZA70 ZA94 ZC37 ZC75
4C206 AA01 AA02 FA14 FA44 GA06 GA22 MA01 MA02 MA04 NA14
ZA05 ZA06 ZA15 ZA18 ZA70 ZA94 ZC37 ZC75
4H006 AA01 AA03 AB21 BN10 BS10 BS70 CN10