



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101309917 B

(45) 授权公告日 2013. 09. 11

(21) 申请号 200680042609. 9

(22) 申请日 2006. 10. 04

(30) 优先权数据

60/724, 160 2005. 10. 06 US

60/741, 316 2005. 12. 01 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 05. 15

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/038819 2006. 10. 04

(87) PCT申请的公布数据

W02007/041630 EN 2007. 04. 12

(73) 专利权人 奥斯拜客斯制药有限公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 托马斯·甘特 赛博·萨莎

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 王磊 过晓东

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006. 01)

A61K 31/4439 (2006. 01)

A61P 1/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101268051 A, 2008. 09. 17, 权利要求
1-23.

CN 101268050 A, 2008. 09. 17, 权利要求
1-25.

审查员 邱晓伟

权利要求书18页 说明书70页

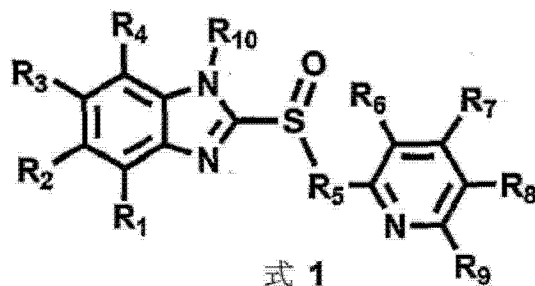
(54) 发明名称

具有增强治疗性质的胃 H^+ , K^+ -ATP 酶氘代抑制
制剂

(57) 摘要

本发明描述了式 1 的胃 H^+ , K^+ -ATP 酶氘代抑制
制剂的化学合成和用于治疗 / 或控制十二指肠
溃疡、胃灼热、酸反流、由胃酸分泌介导的其他疾
病和 / 或银屑病的医学应用。

1. 一种下式 1 化合物



或者其单个对映体, (+)-对映体与 (-)-对映体的混合物, 单独的非对映体, 非对映体的混合物, 或者其药学上可接受的盐, 其中:

R_1 、 R_4 和 R_{10} 各自独立地选自氢或氘;

R_2 、 R_3 、 R_6 和 R_8 各自独立地选自氢、氘、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基任选地被氘、卤素、-OH、-SH、-NH₂、-CN、-NO₂、=O、=CH₂、三卤代甲基、氨基酰基和未取代的 C_1 - C_6 烷氧基取代;

R_7 选自氢、氘、-NO₂、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基任选地被氘、卤素、-OH、-SH、-NH₂、-CN、-NO₂、=O、=CH₂、三卤代甲基、氨基酰基和未取代的 C_1 - C_6 烷氧基取代; 以及

R_5 选自 -CHD- 和 -CD₂-, 且 R_9 独立地为氢或氘, 或

R_5 选自 -CH₂-, -CHD- 和 -CD₂-, 且 R_9 为氘;

条件是所述式 1 化合物含有至少一个氘原子, 和

条件是在所述式 1 化合物中氘富集为至少 1%。

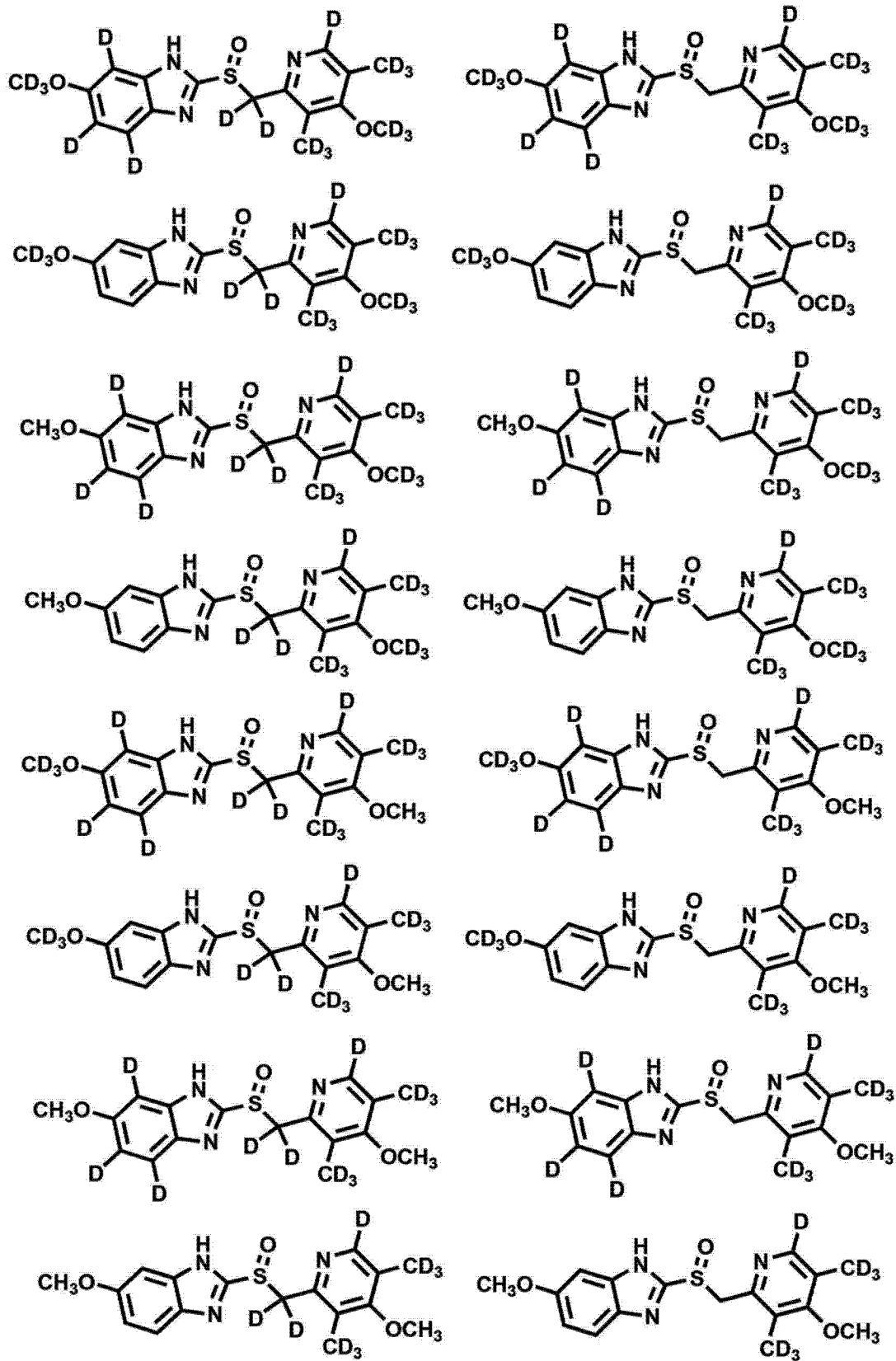
2. 权利要求 1 的化合物, 其中所述的化合物含有 90 重量%或以上的所述化合物 (-)-对映体, 和 10 重量%或以下的所述化合物 (+)-对映体。

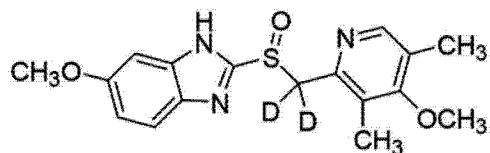
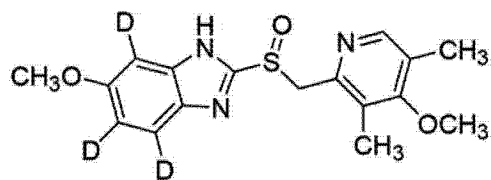
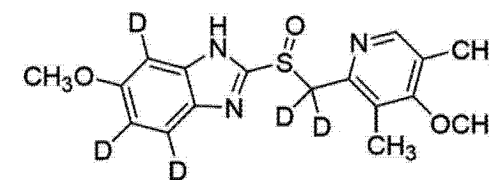
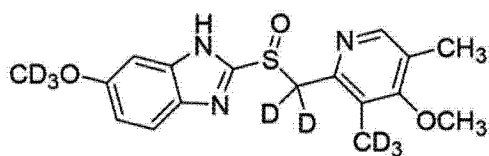
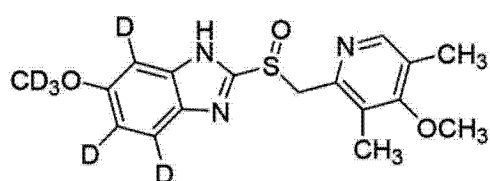
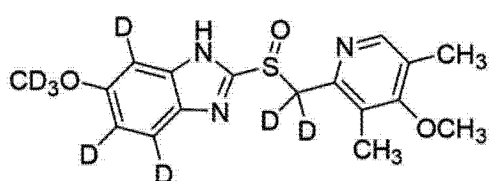
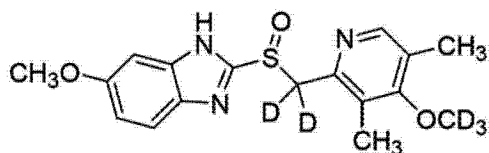
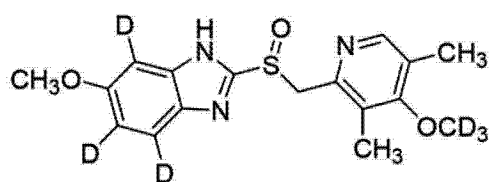
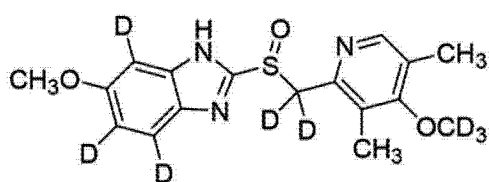
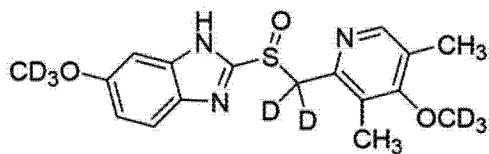
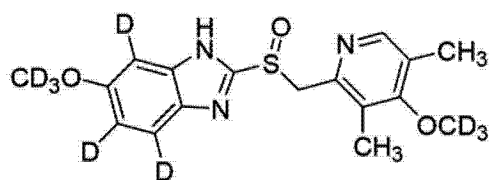
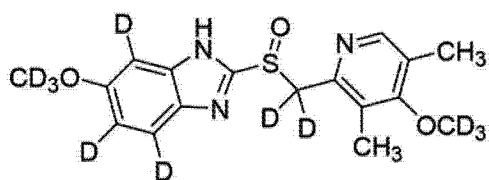
3. 权利要求 1 的化合物, 其中所述的化合物含有 90 重量%或以上的所述化合物 (+)-对映体, 和 10 重量%或以下的所述化合物 (-)-对映体。

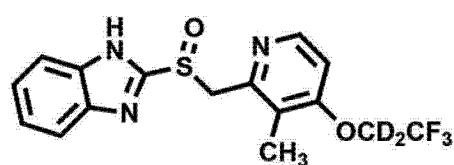
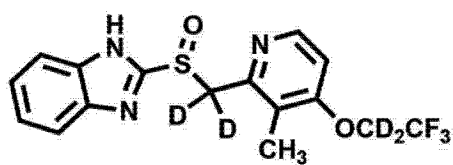
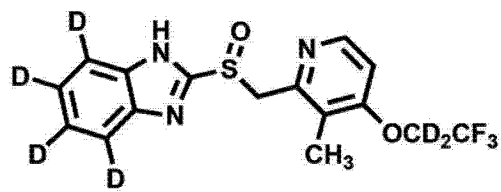
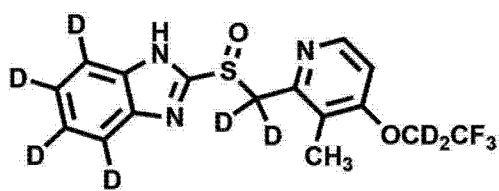
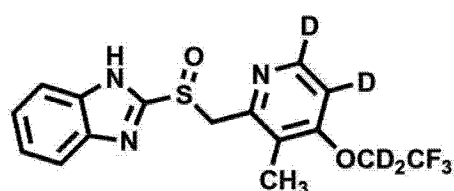
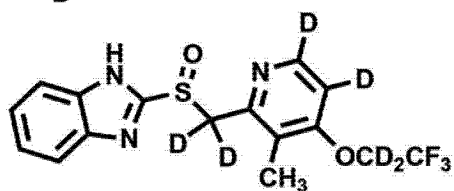
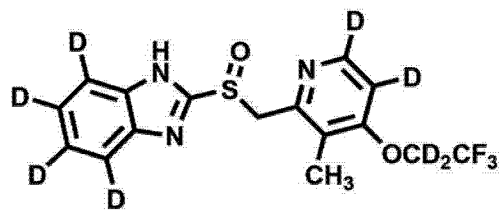
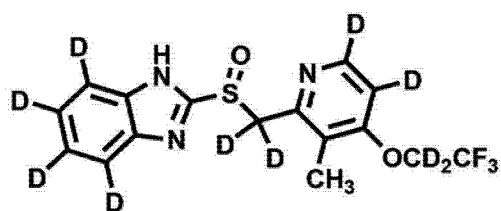
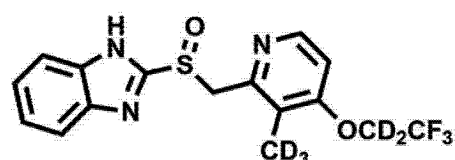
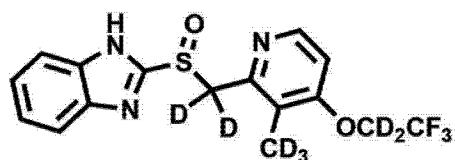
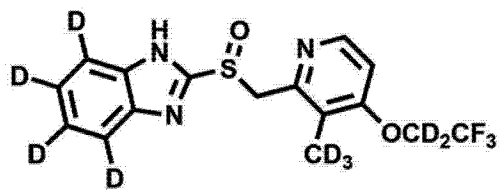
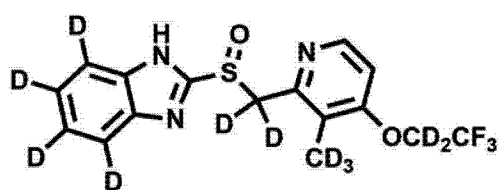
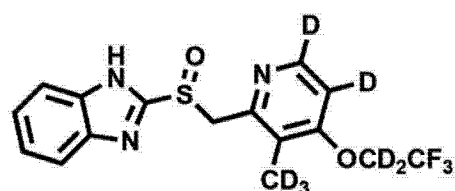
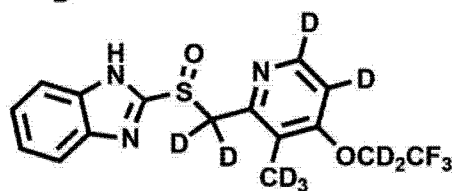
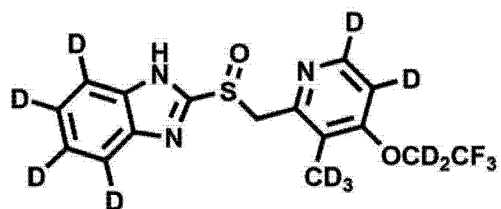
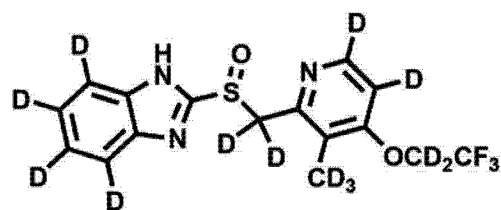
4. 权利要求 1 的化合物, 其中所述的烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基。

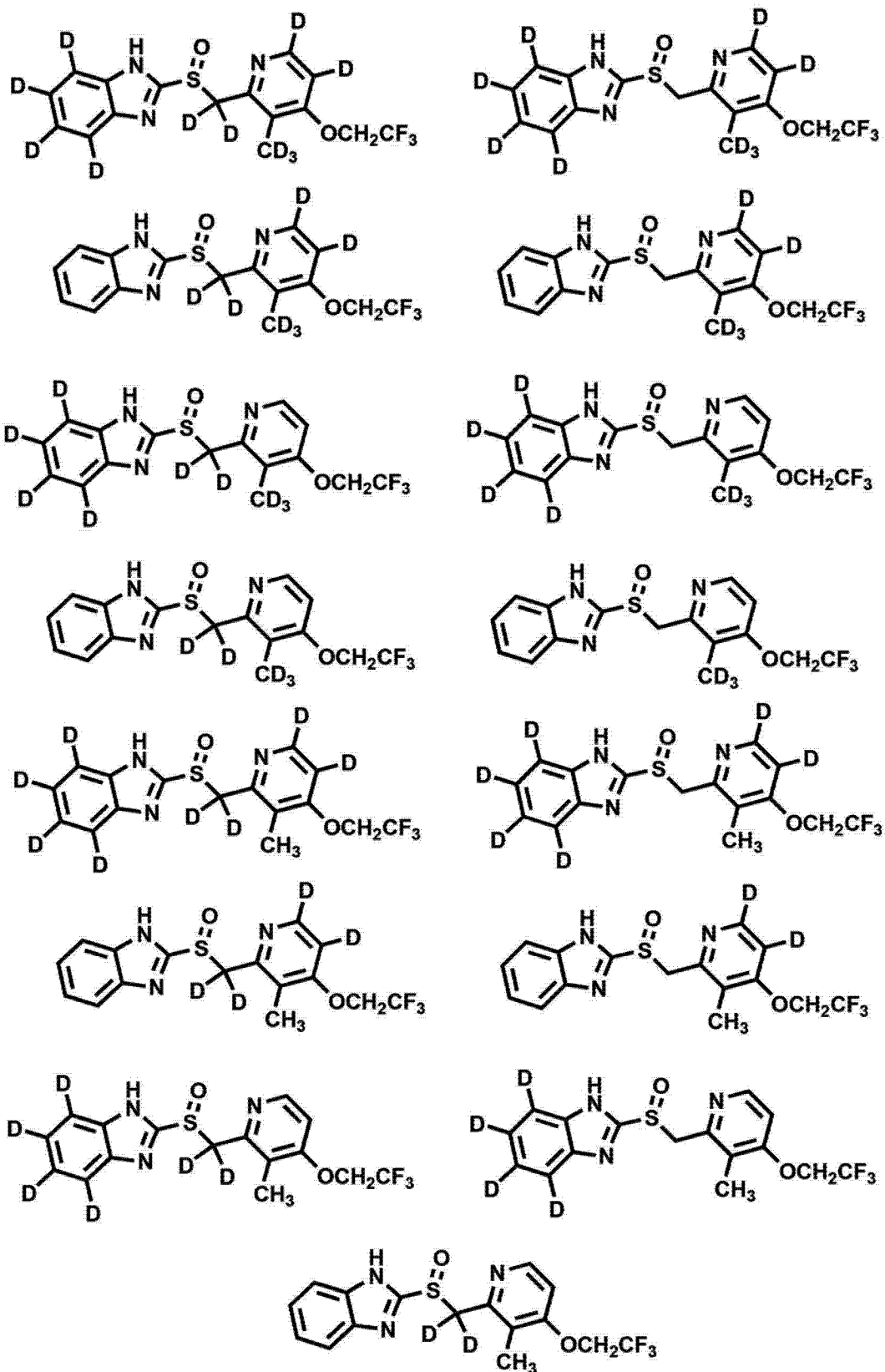
5. 权利要求 1 的化合物, 其中所述的烷氧基选自甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

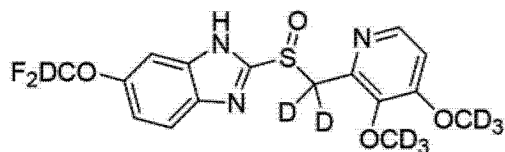
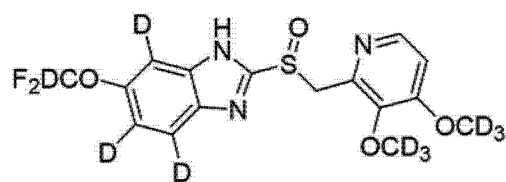
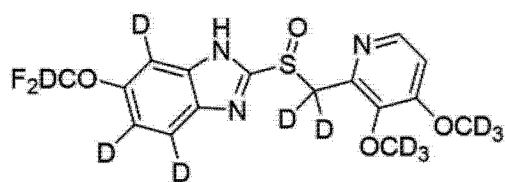
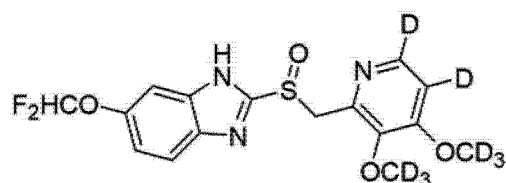
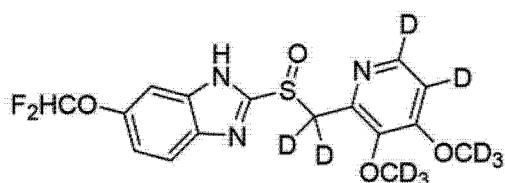
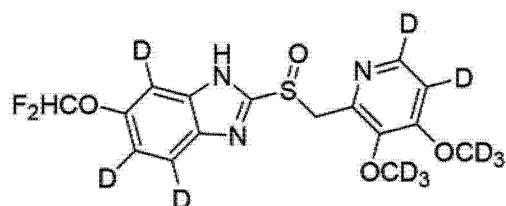
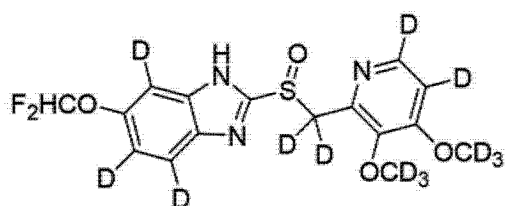
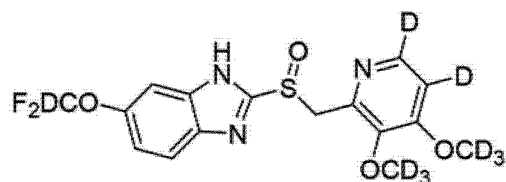
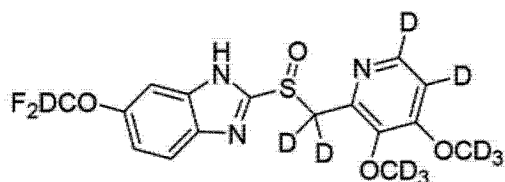
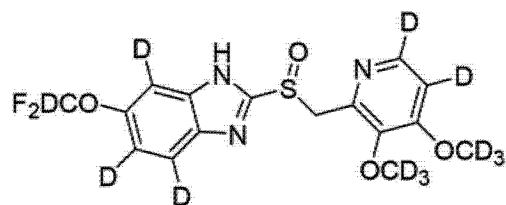
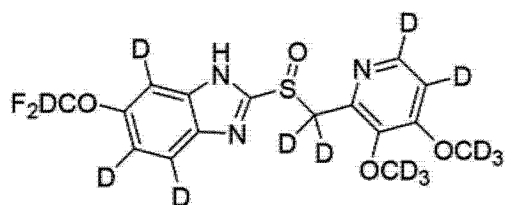
6. 一种选自下式的化合物:

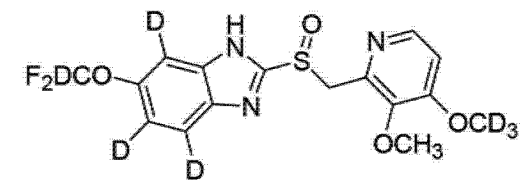
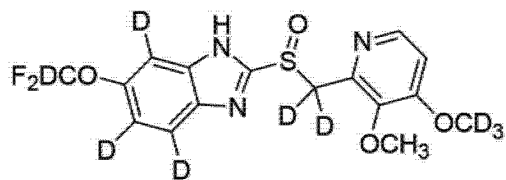
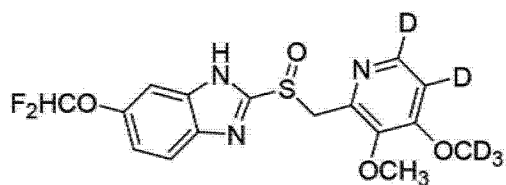
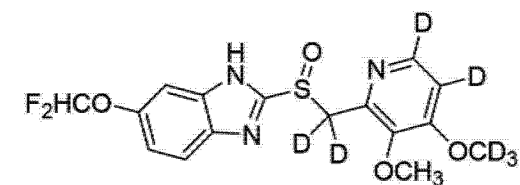
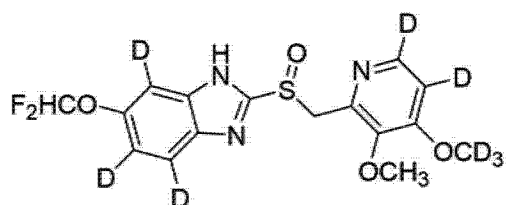
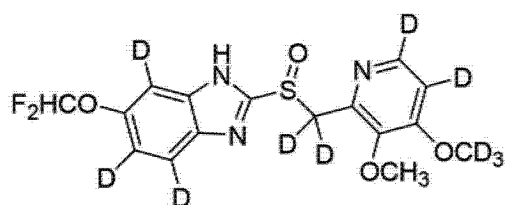
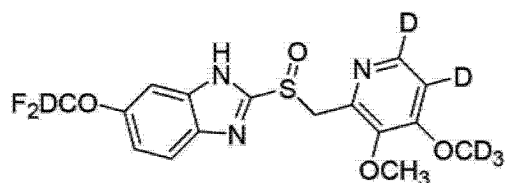
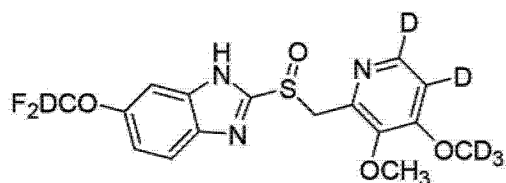
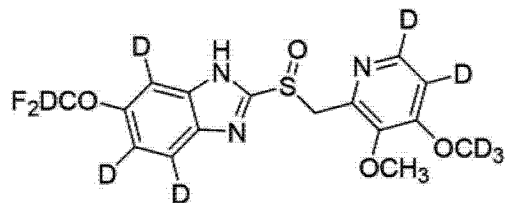
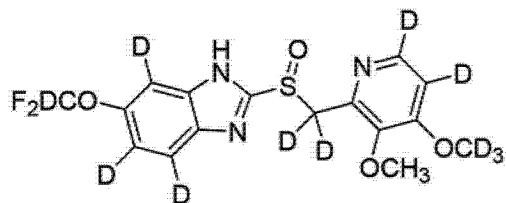
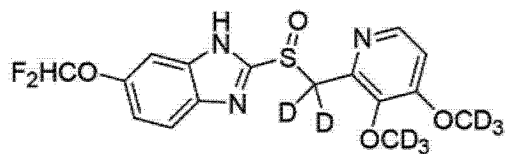
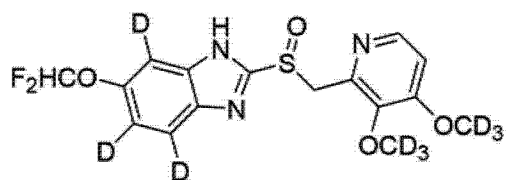
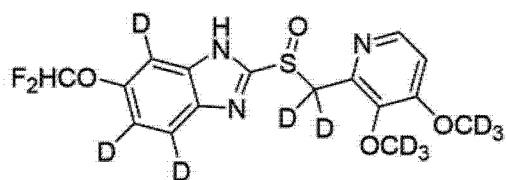


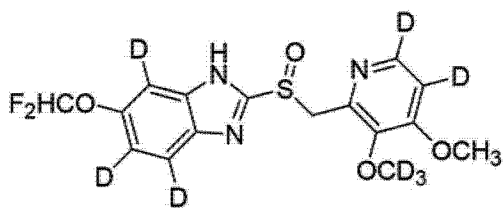
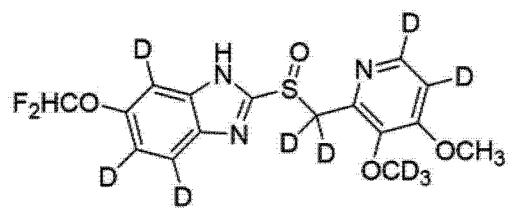
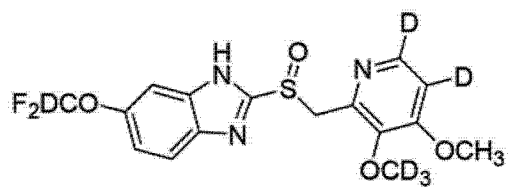
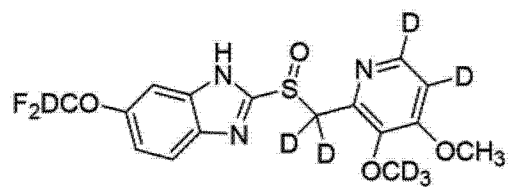
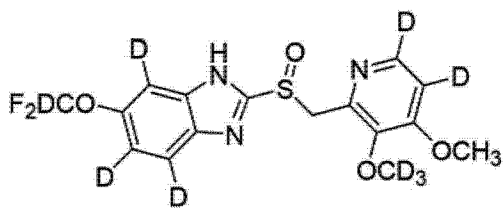
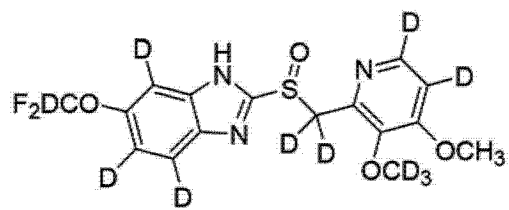
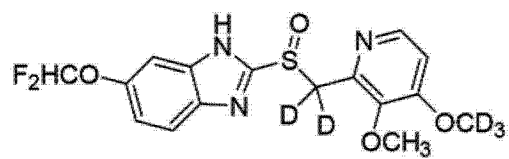
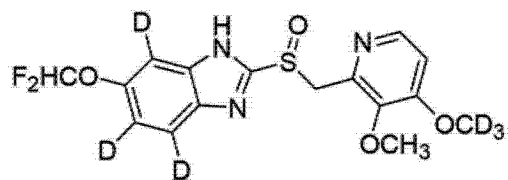
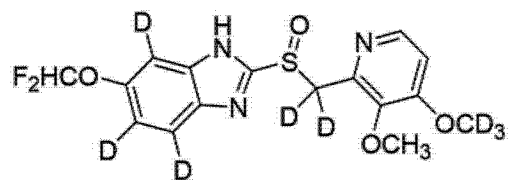
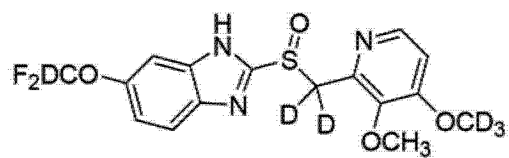


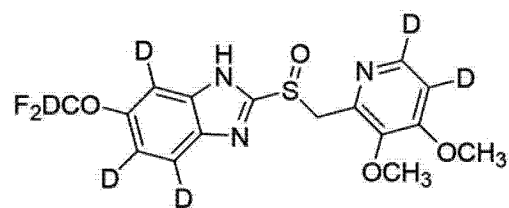
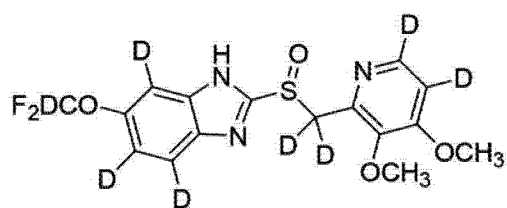
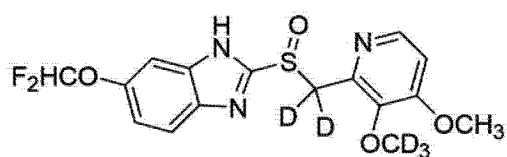
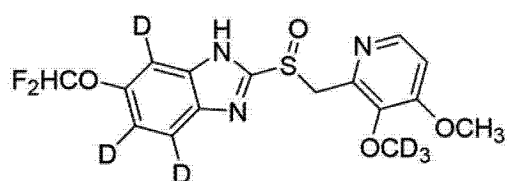
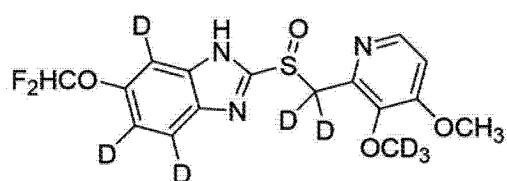
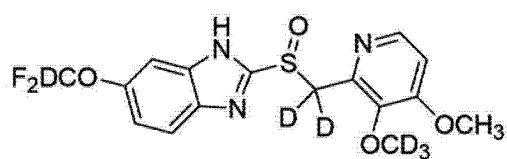
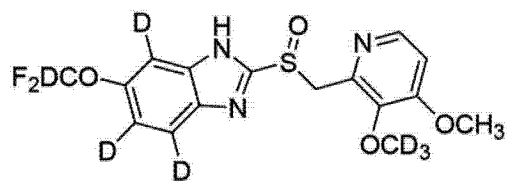
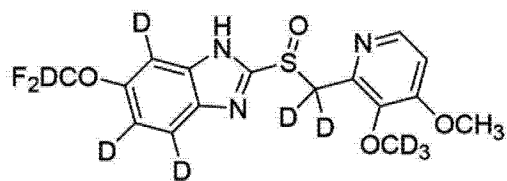
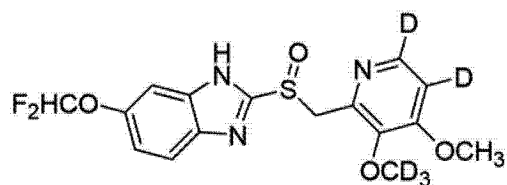
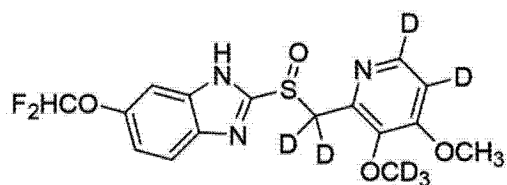


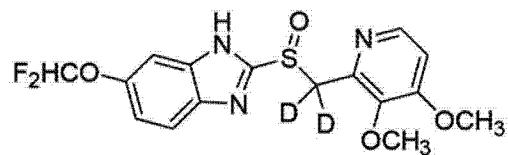
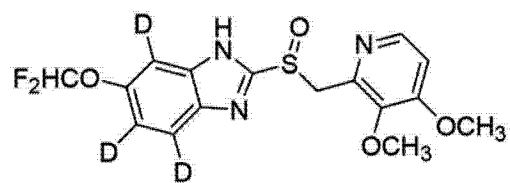
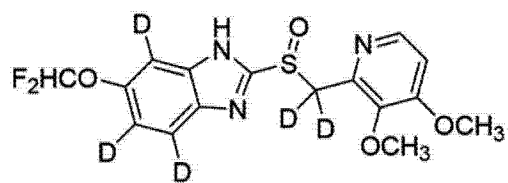
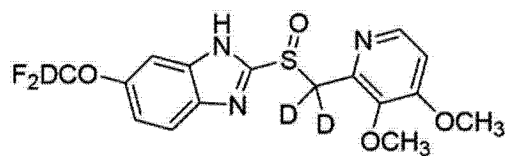
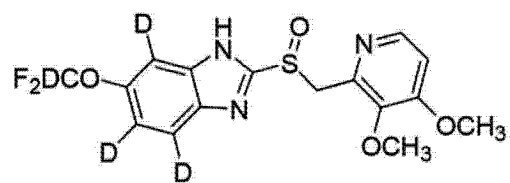
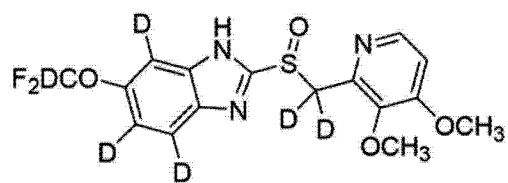
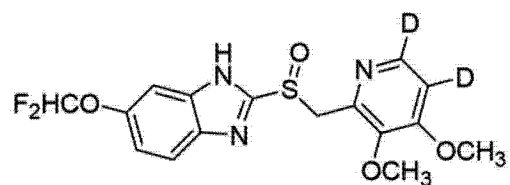
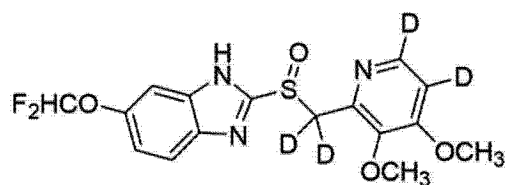
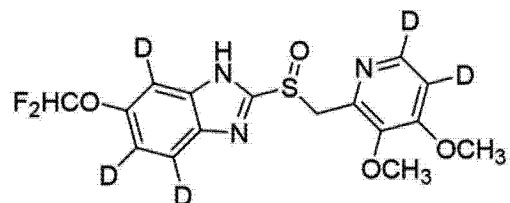
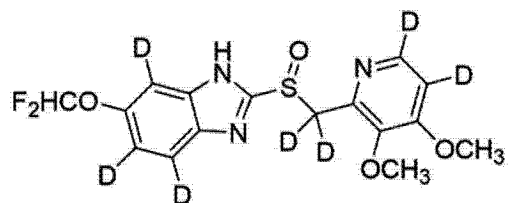
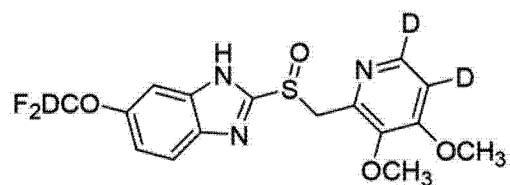
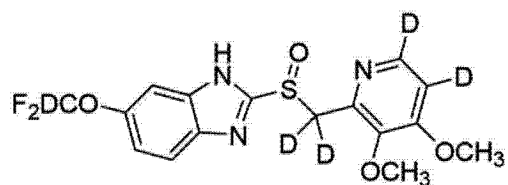


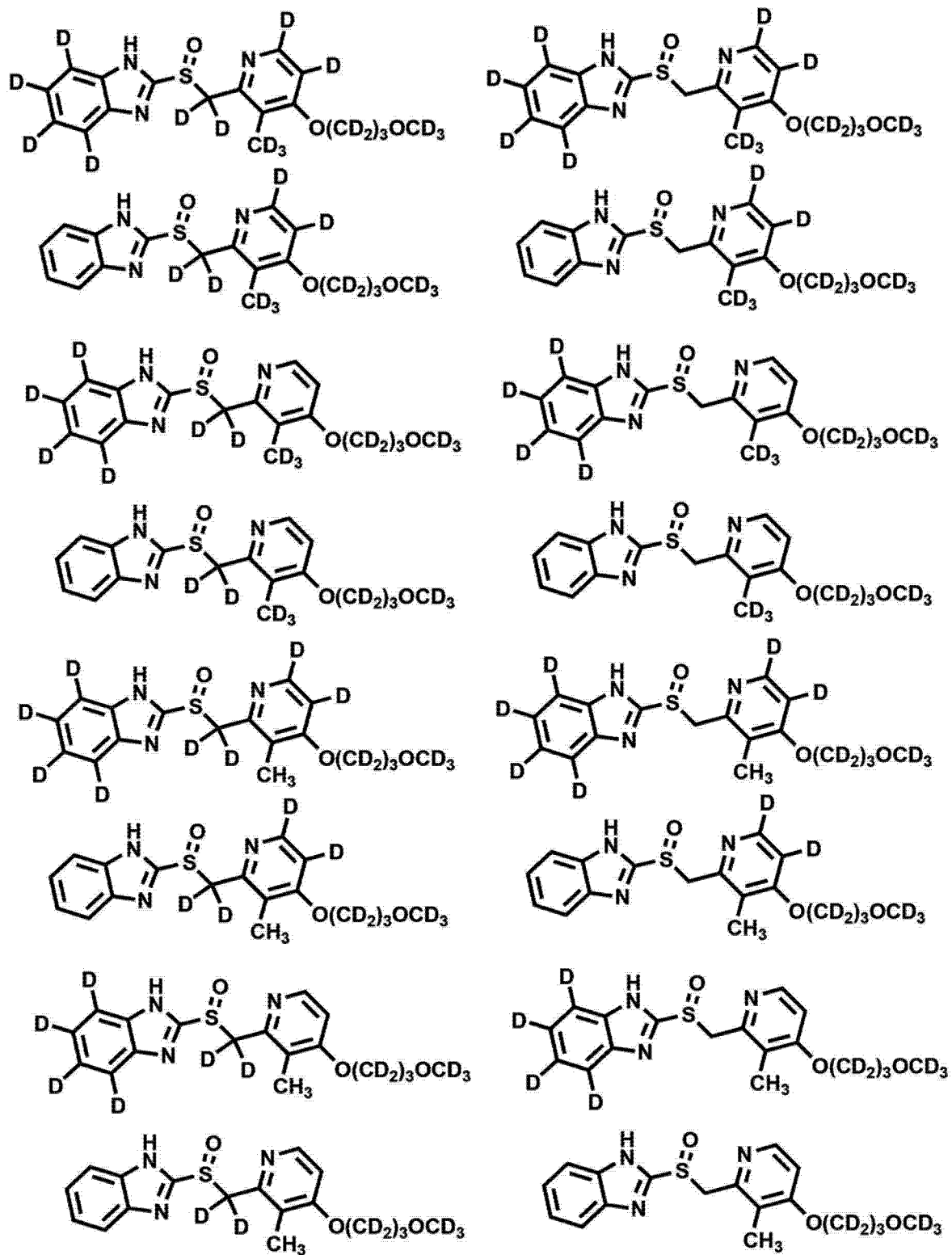


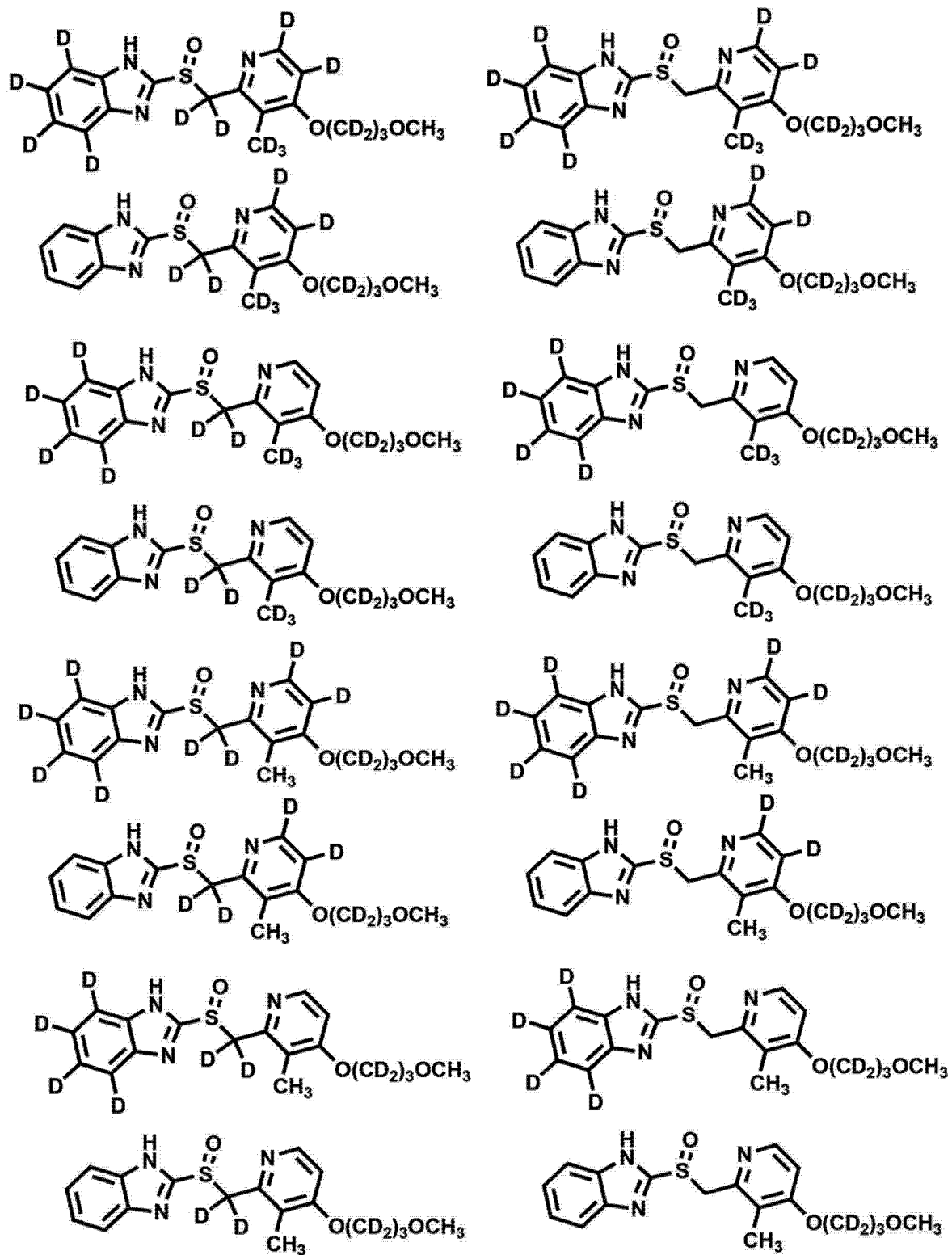


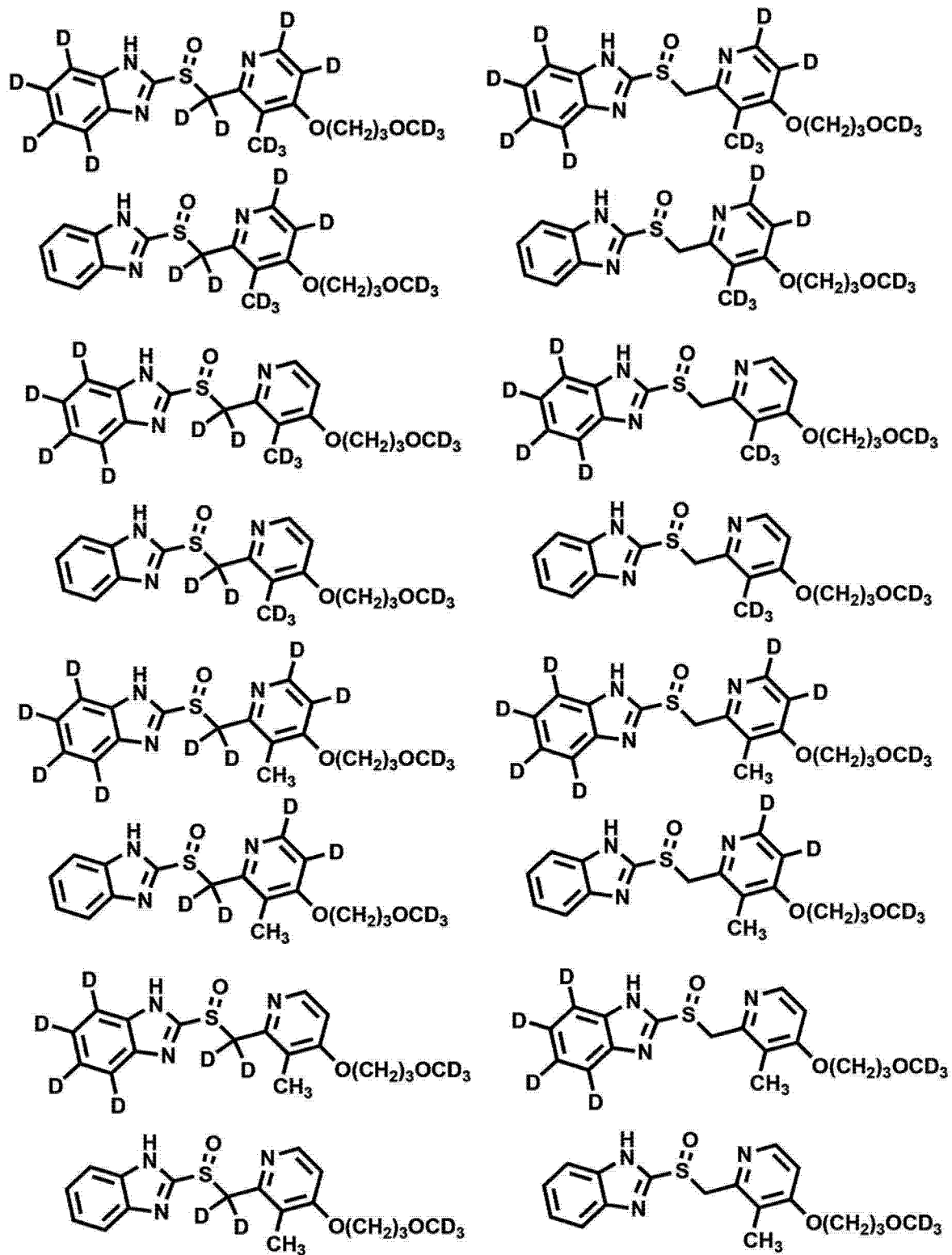


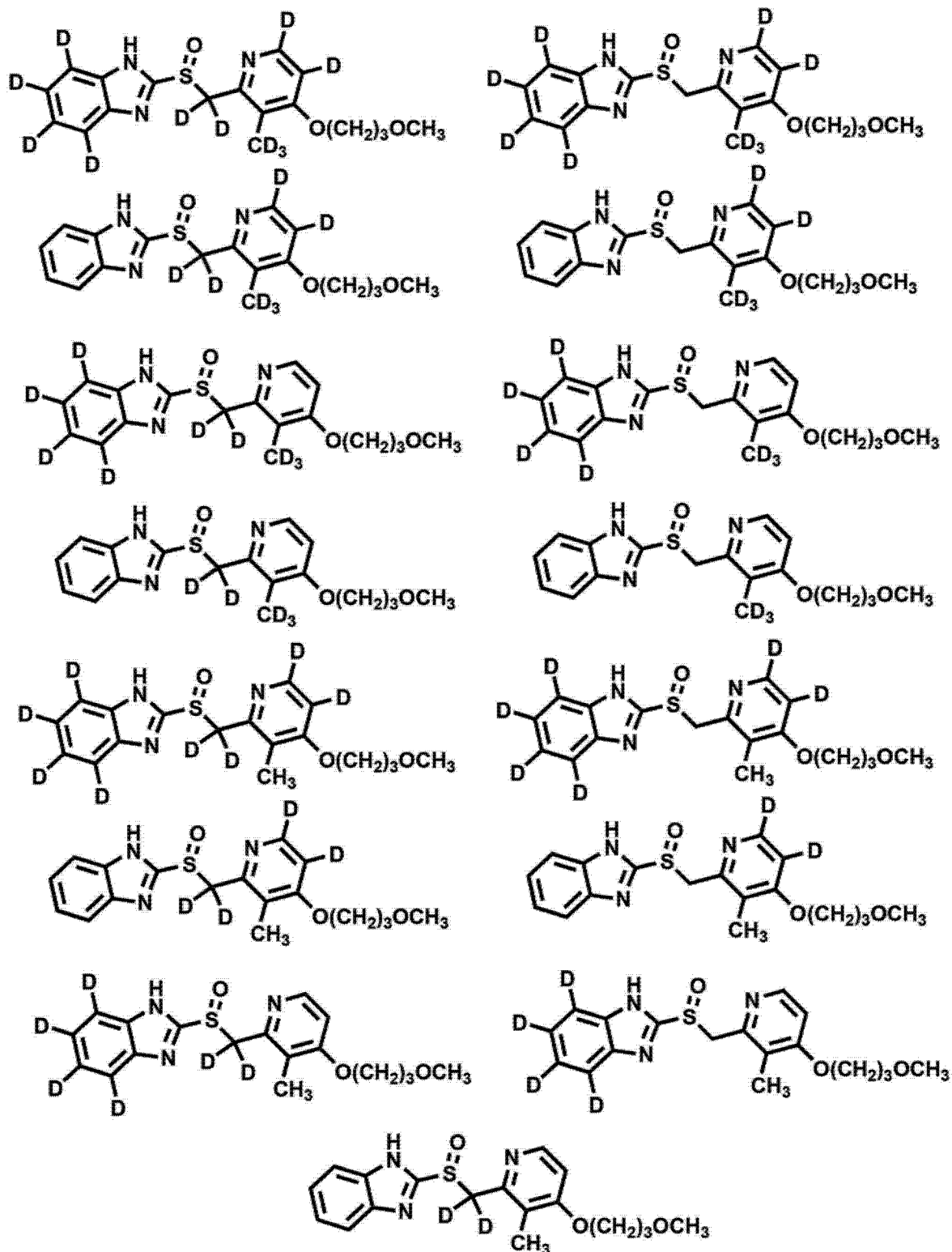








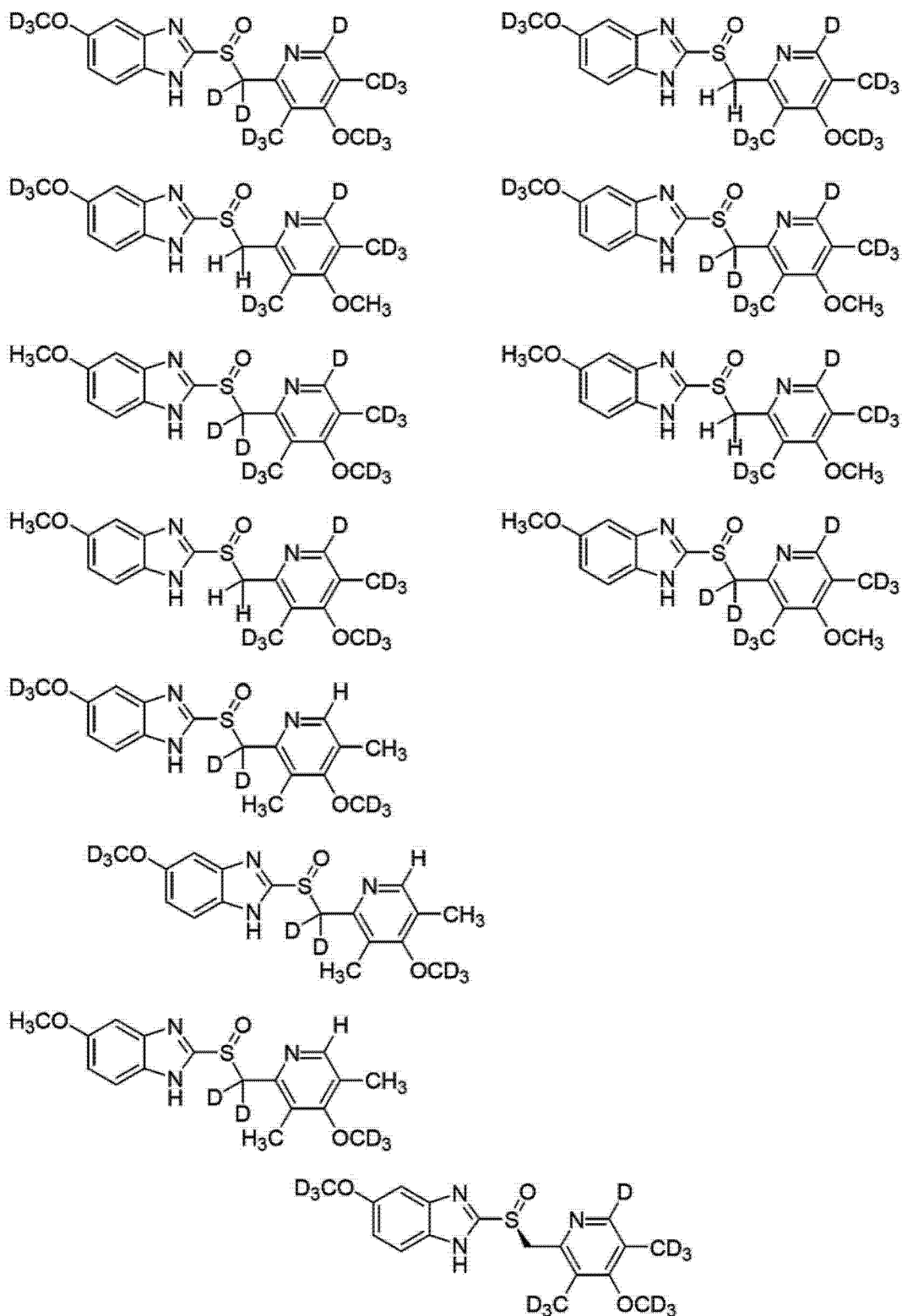




或者其单个对映体, (+)-对映体与 (-)-对映体的混合物, 或者其药学上可接受的盐。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中所述 (+)-对映体与 (-)-对映体的混合物为 90 重量 % 或以上的 (-)-对映体与 10 重量 % 或以下的 (+)-对映体的混合物或者 90 重量 % 或以上的 (+)-对映体与 10 重量 % 或以下的 (-)-对映体的混合物。

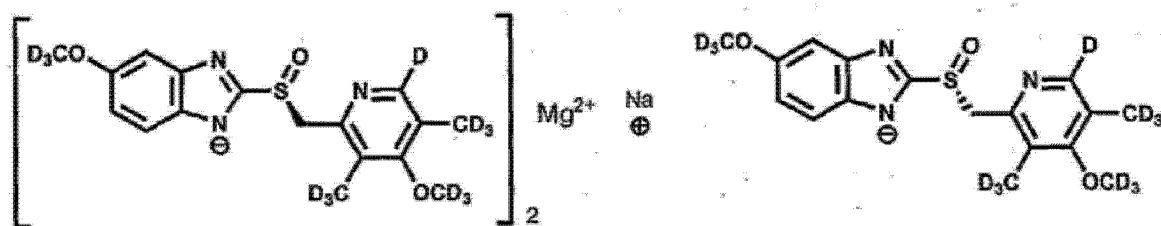
8. 一种选自下式的化合物:



或者其单个对映体, (+)-对映体与 (-)-对映体的混合物, 或者其药学上可接受的盐。

9. 权利要求 8 的化合物, 其中所述 (+)-对映体与 (-)-对映体的混合物为 90 重量 % 或以上的 (-)-对映体与 10 重量 % 或以下的 (+)-对映体的混合物或者 90 重量 % 或以上的 (+)-对映体与 10 重量 % 或以下的 (-)-对映体的混合物。

10. 一种选自下式的化合物：



或者其单个对映体, (+)-对映体与 (-)-对映体的混合物, 或者其药学上可接受的盐。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中所述 (+)-对映体与 (-)-对映体的混合物为 90 重量 % 或以上的 (-)-对映体与 10 重量 % 或以下的 (+)-对映体的混合物或者 90 重量 % 或以上的 (+)-对映体与 10 重量 % 或以下的 (-)-对映体的混合物。

12. 一种药物组合物, 其含有治疗上有效量的根据权利要求 1 的化合物, 或者根据权利要求 1 化合物的单个对映体, 根据权利要求 1 化合物的 (+)-对映体与 (-)-对映体的混合物, 根据权利要求 1 化合物的单独非对映体, 根据权利要求 1 化合物的非对映体的混合物, 或者其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体。

13. 权利要求 12 的药物组合物, 其中所述权利要求 1 化合物的 (+)-对映体与 (-)-对映体的混合物为权利要求 1 化合物的 90 重量 % 或以上的 (-)-对映体与 10 重量 % 或以下的 (+)-对映体的混合物或者权利要求 1 化合物的 90 重量 % 或以上的 (+)-对映体与 10 重量 % 或以下的 (-)-对映体的混合物。

14. 权利要求 12 或 13 的药物组合物, 其中以每天总剂量 0.5 毫克至 80 毫克给药权利要求 1 的所述化合物。

15. 一种包含第一组分和第二组分的泡腾剂型, 其中所述第一组分是一种或多种泡腾赋形剂, 所述第二组分是含有权利要求 1 的化合物, β 阻滞剂和任选地药学上可接受赋形剂的混合物。

16. 一种包含第一组分和第二组分的口服多单元片剂药物组合物, 其中所述第一组分包含一种或多种具有相似或不同活性的抗菌剂, 所述第二组分是权利要求 1 的化合物, 其为用肠衣聚合物层包裹的小丸形式。

17. 权利要求 16 的组合物, 其中所述小丸包括抗酸性小丸, 其中所述肠衣小丸的所述抗酸性不因制片过程中所述小丸与其他片剂组分一起压缩而受到显著性影响, 其中通过所述肠衣层包裹所述第二组分而将所述第一组分与所述第二组分离。

18. 权利要求 16 的组合物, 其中所述的抗菌剂选自阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑或其组合。

19. 一种包含第一组分、第二组分和任选的第三组分的口服多单元片剂药物组合物, 其中所述第一组分是以肠衣聚合物层包裹的小丸形式的权利要求 1 的化合物, 所述第二组分包含至少一种非甾体抗炎药物 (NSAID), 所述任选的第三组分包含药学上可接受的赋形剂, 其中通过所述肠衣层包裹所述第一组分而将所述第二组分与所述第一组分离。

20. 权利要求 19 的组合物, 其中所述小丸包括抗酸性小丸, 其中所述肠衣小丸的所述抗酸性不因制片过程中所述小丸与其他片剂组分一起压缩而受到显著性影响。

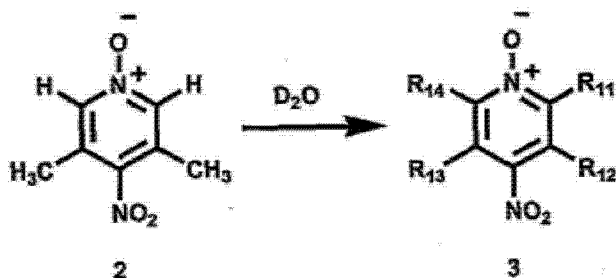
21. 一种延长释放的药物剂型, 其包括权利要求 1 的化合物、亲水性或疏水性基质、水溶性隔离层、肠衣层以及任选的一种或多种药学上可接受赋形剂。

22. 一种肠衣药物剂型, 其包括权利要求 1 的化合物、可破裂的半透膜以及一种或多

种的可膨胀物质,其中该剂型包括抑制剂速释的部分以及至少一个抑制剂延时释放部分,并且能够提供权利要求 1 的化合物的不连续释放,以间隔 0.1 至 24 小时至少两个连续的脉冲形式。

23. 一种用于对哺乳动物受治疗者口服给药的稳定的药物剂型,其包括权利要求 1 的化合物、和任选地一种或多种药物佐剂,其包封在中间反应层中,该中间反应层含有部分地用碱中和的、抗胃液的分层的聚合材料,并且具有阳离子交换能力和抗胃液的外层。

24. 一种用于制备式 3 化合物的方法,包括在产生式 3 化合物的条件下使式 2 化合物与氙氧化物接触,



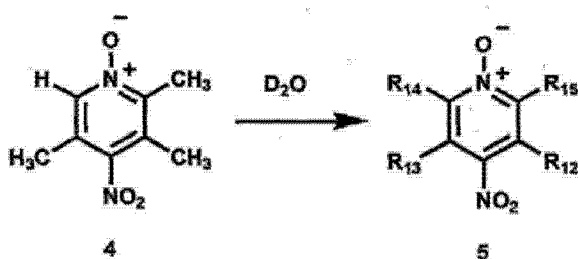
其中, R_{14} 和 R_{11} 独立地选自氢和氘;

R_{12} 和 R_{13} 独立地选自 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 和 $-CD_3$,

其中反应进行于选自氙氧化物、1,4-二氧杂环己烷、丙酮、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷、二甲基亚砷的一种溶剂或溶剂混合物中,在选自碳酸钠、碳酸钾和 DBU 的催化剂存在的条件下,和在范围为 0°C 至最高达 500°C 的温度下,持续 0.01 至 240 小时,在范围为 1 至最高达 14 的 pH 下,以及范围为 1 毫巴至最高达 350 巴的压力下。

25. 根据权利要求 24 的方法,其中反应进行于聚焦微波辐射存在的条件下,应用石英反应器,压力范围为 1 巴至 25 巴,功率设定在 1W 每升溶剂至 900W 每升溶剂的范围,温度范围为 0°C 至最高达 500°C ,持续 0.01 至 5 小时, pH 范围为 1 至最高达 14。

26. 一种用于制备式 5 化合物的方法,包括在产生式 5 化合物的条件下使式 4 化合物与氙氧化物接触,



其中, R_{14} 选自氢和氘;

R_{12} 、 R_{13} 和 R_{15} 独立地选自 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 和 $-CD_3$,

其中反应进行于选自氙氧化物、1,4-二氧杂环己烷、丙酮、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷、二甲基亚砷的一种溶剂或溶剂混合物中,在选自碳酸钠、碳酸钾或 DBU 的催化剂存在的条件下,和在范围为 0°C 至最高达 500°C 的温度下,持续 0.01 至 240 小时,在范围为 1 至最高达 14 的 pH 下,以及在范围为 1 毫巴至最高达 350 巴的压力。

27. 根据权利要求 26 的方法,其中反应进行于聚焦微波辐射存在的条件下,应用石英

反应器,压力范围为 1 巴至 25 巴,功率设定范围为 1W 每升溶剂至 900W 每升溶剂,温度范围为 0° C 至最高达 500° C,持续 0.01 至 5 小时,pH 范围为 1 至最高达 14。

28. 式 1 化合物在制备用于通过抑制胃酸分泌而治疗胃酸相关疾病的药物中的应用,所述治疗包括对需要治疗的哺乳动物受治疗者给药治疗上有效量的权利要求 1 的化合物,从而实现:

与非同位素富集的化合物相比,在治疗胃酸相关疾病过程中所述化合物或其代谢物血浆水平的个体间差异降低;

与非同位素富集的化合物相比,在治疗胃酸相关疾病过程中实现哺乳动物受治疗者中胃泌素水平较不显著的提高;

与非同位素富集的化合物相比,每剂量单位的所述化合物平均血浆水平提高或者所述化合物至少一种代谢物的平均血浆水平降低;

与非同位素富集的化合物相比,哺乳动物受治疗者中至少一种细胞色素 P₄₅₀ 同种型的抑制减少;或者

与非同位素富集的化合物相比,在治疗胃酸相关疾病过程中引起改善的抗分泌效果。

29. 权利要求 28 的应用,其中所述的细胞色素 P₄₅₀ 同种型选自 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 和 CYP51。

30. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗幽门螺杆菌所引起或介导的细菌感染的药物中的应用,其中所述药物包括一氧化氮释放非甾体抗炎药(NSAID)和权利要求 1 的化合物。

31. 权利要求 1 的化合物在制备用于通过抑制胃酸分泌而治疗胃酸相关疾病的药物中的应用。

具有增强治疗性质的胃 H^+ , K^+ -ATP 酶氘代抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2005 年 10 月 6 日提交的、发明名称为“具有增强治疗性质的胃 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂”、美国临时申请 60/724, 160 ;以及 2005 年 12 月 1 日提交的、发明名称为“具有增强治疗性质的胃 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂”、美国临时申请 60/741, 316 的优先权, 在此全文并入这两个申请作为参考。

[0003] 发明背景

技术领域

[0004] 本发明涉及胃 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂及其药学上可接受的盐和前药, 它们的化学合成, 以及这种化合物用于治疗 and / 或控制十二指肠溃疡、胃灼热、酸反流、由胃酸分泌介导的其他疾病 and / 或银屑病的医学应用。

[0005] 相关技术的描述

[0006] 为了分解或有助于增溶已被吸收至血液中的化学品和营养物, 人体表达了与这些化学品和营养物起反应的、各种各样的酶 (例如, 细胞色素酶 P_{450} 或 CYP、酯酶、蛋白酶、还原酶、脱氢酶等), 以产生新的中间体或代谢物。有些最普通的药物化合物代谢反应包括将碳 - 氢 (C-H) 键氧化为碳 - 氧 (C-O) 或碳 - 碳 (C-C) π - 键。得到的代谢物在生理条件下可以是稳定的或不稳定的, 而且相对于母体化合物可具有实质上不同的药代动力学、药效动力学、急性和长期毒性特征。对于大多数药物而言, 这种氧化一般是快速的并且最终导致多次或每日高剂量的给药。因此, 存在显然且迫切的需要来改善这种药物。

[0007] 化学动力学是研究反应速度的。化学中的活化能 E_{act} 是为了启动特定的化学过程而必须向系统供应的能量。换言之, 这是发生特定化学反应所需的最小能量。反应发生于两个正确定向的分子之间, 条件是它们拥有了最小的必需能量。在接近的过程中, 每个分子的外层电子诱导排斥。克服这种排斥需要输入能量 (即活化能), 这源自系统的热能; 即每个分子的平移、振动和旋转能。如果能获得充足的能量, 则分子可达到引起键的重排从而形成新物质所需的接近和定向。

[0008] 活化能与反应速率之间的关系可通过 Arrhenius 方程定量化, 该方程表示, 具有足以克服能量位垒的分子——具有至少等于活化能 E_{act} 的能量的那些——其分数以指数形式依赖于活化能与热能的比率, $k = Ae^{-E_{act}/RT}$ 。在这个方程中, RT 是分子在某个温度 T 下所拥有的、平均量的热能, 而 R 是摩尔气体常数, k 是反应速率常数, A (频率因子) 是取决于分子以正确的定向碰撞的概率的、专属于每个反应的常数。

[0009] 反应的过渡态是在反应途径中的短暂状态 (以 10^{-14} 秒的级数), 其中最初的键已经伸展至其限度。根据定义, 反应的活化能 E_{act} 是达到该反应过渡态所需的能量。包括多步骤的反应必然具有多个过渡态, 在这些情况下, 反应的活化能等于反应物与最不稳定过渡态之间的能量差。一旦达到了过渡态, 分子就可以复原, 因而重新形成初始反应物, 或者新的键形成, 产生了产物。这种二分法是可能的, 因为两种途径, 正向和逆向, 都导致能量的释放。催化剂通过降低达到过渡态的活化能而有助于反应进程。酶是生物催化剂的实例,

减少了达到特定过渡态所必需的能量。

[0010] 碳-氢键性质上是一种共价化学键。当两个相似电负性的原子共享一些其价电子时这种键形成,因此创造了一种将原子保持在一起的力。这种力或键强度可以被定量化并以能量单位来表示,这样,可将各原子间的共价键依据为了破坏该键或分开这两个原子而必须对该键施加能量的多少进行分类。

[0011] 键强度与该键基态振动能的绝对值成正比。这种振动能,亦称作零点振动能,取决于形成键的原子质量。零点振动能的绝对值随着其中一个或两个成键原子的质量增加而增加。因为氘(D)是两倍重于氢(H),因此,可以断定C-D键强度于相应的C-H键。带有C-D键的化合物在水中常常不定(indefinitely)地稳定,并且被广泛地用于同位素研究。如果在化学反应的限速步骤(即,具有最高过渡态能量的步骤)过程中C-H键被破坏,那么那个氢取代为氘将引起在反应速度上降低,并且进程将慢下来。这种现象被称作氘动力学同位素效应(DKIE),而且可为1(无同位素效应)至很大的数字,例如50或以上,表示当氘取代了氢时反应慢了五十倍或以上。高DKIE值部分地归因于称作隧道的现象,这是测不准原理的结果。隧道被归于小尺寸的氢原子,并因为涉及质子的过渡态有时可在缺少所需活化能的情况下形成而发生。氘是较大的,且统计学上具有经历这种现象的更低概率。氘取代氢还导致比氘更强的键,并赋予更大数量的同位素效应。

[0012] Urey于1932年发现的氘(D)是氢的稳定且非放射性的同位素。它是首个从其元素中以纯的形式而分离出来的同位素,是氢的两倍重量,而且占地球上氢(在这用法中是指其全部的同位素)总质量的0.02%。当两个氘与一个氧成键时,形成氘氧化物(D₂O或“重水”)。D₂O看着和品尝都类似于H₂O,但是它具有不同的物理性质。它沸腾于101.41℃并冻结于3.79℃。它的热容量、熔解热、蒸发热和熵都高于H₂O。它更粘稠但不是如H₂O一样强大的溶剂。

[0013] 氚(T)是氢的放射性同位素,用于研究、聚合反应堆、中子发生器以及放射性药物。用磷与氚混合提供一种连续的光源,这种技术常常用于手表、指南针、步枪瞄准器和出口标识。氚是由Rutherford、Oliphant和Harteck于1934年发现的,而且,当宇宙射线与H₂分子反应时在上层大气层中自然地产生。氚是在原子核中有2个中子的氢原子,并且具有的原子量接近3。它以极低的浓度自然地存在于环境中,最常发现于T₂O,一种无色且无味的液体。氚缓慢地衰减(半衰期=12.3年)并发出低能量的β粒子,该粒子不能穿透人皮肤的外层。内部照射是与这种同位素相关的主要危害,但它必须大量地被摄入,才导致存在严重的健康风险。

[0014] 当将纯的D₂O给予啮齿动物时,它易于被吸收并达到平衡水平,动物所消耗的浓度通常是约百分之八十。诱发毒性所需氘的数量非常地高。当用D₂O置换0至15%身体的水时,动物是健康的,但是不能如对照组(未处理的)一样快地增重。在15至20% D₂O之间,动物变得兴奋。在20至25%,动物兴奋,以致于当被刺激时他们变得时常惊厥。出现了在爪和鼻口上的皮肤损伤、溃疡以及尾部坏死。动物还变得更好斗;雄性变得几乎难控制。在30%时,动物拒绝去进食并且变得昏迷。它们的体重急剧下降,而且它们的代谢速度下降,远低于正常值,在30至35%置换时发生死亡。这种效应是可逆的,除非百分之三十以上的前期体重由于D₂O已经丧失。研究也已经表明,D₂O的使用延迟了癌细胞的生长并且增强了某些抗肿瘤药物的细胞毒性。

[0015] 早期,已经用一些类型的药物来验证药物的氘代,以改善药代动力学 (PK)、药效动力学 (PD) 和毒性特征。例如,应用 DKIE 据推测是通过限制反应性物质如三氟乙酰氯的生产来降低氟烷的肝毒性。但是,这种方法并非适用于所有类型的药物。例如,氘的掺入可导致代谢转换,甚至从活化 I 相酶 (例如,细胞色素 P₄₅₀ 3A4) 产生具有更快解离速度 (off-rate) 的氧化中间体。代谢转换观念主张,同种异体当被 I 相酶掩蔽时,可以在化学反应 (例如,氧化) 前以各种构象暂时结合和重新结合。在许多 I 相酶中结合袋子 (binding pockets) 相对巨大的尺寸以及许多代谢反应的泛宿主性支持了这种主张。代谢转换可能潜在地导致已知代谢物以及全部新代谢物的不同比例。这种新的代谢特征可能带来更大或更小的毒性。这种缺陷是不明显的,并且对于任何类型的药物,迄今还不是充分可预期的先验。奥美拉唑 (PRILOSEC®) 是一种胃 H⁺, K⁺-ATP 酶抑制剂。这类药物尤其包括艾司奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、来明拉唑、艾普拉唑、奈帕拉唑、沙维拉唑和替那拉唑。这些药物的作用机理已被广泛地研究,并且推测,它们与胃 H⁺, K⁺-ATP 酶 (“胃 H⁺ 泵”) 中关键的半胱氨酸短暂地反应。已证明,奥美拉唑降解成无活性和较低活性的代谢物,作为它从全身循环中代谢清除的部分。这种降解如此之迅速,以至于奥美拉唑的制造商 (阿斯利康) 进行了全面的开发 / 临床计划,以开发和上市它的继任者 (即,艾司奥美拉唑 (NEXIUM®)), 一种奥美拉唑的同手性类似物,具有非常相近的药效动力学、药代动力学和毒理特征。值得注意的唯一不同存在于,艾司奥美拉唑在人血浆中的半衰期比奥美拉唑的高 20%。艾司奥美拉唑比奥美拉唑的临床优势还不清楚。“[阿斯利康的] 结论,已证明 [艾司奥美拉唑] 在一线治疗患有酸相关疾病的患者方面提供了比奥美拉唑显著性临床优势,是没有数据支持的” (药品评价与研究中心,申请号 21-153/21-154 艾司奥美拉唑镁 (Nexium),医学官员的审查, X 部分,益处与风险的概述)。所有这个领域的研究人员都会在理论上支持这类药物延长半衰期的有益,但是显然 20% 的改善不足以影响临床的优势。具有更大潜力来改善临床响应的方法是需要。

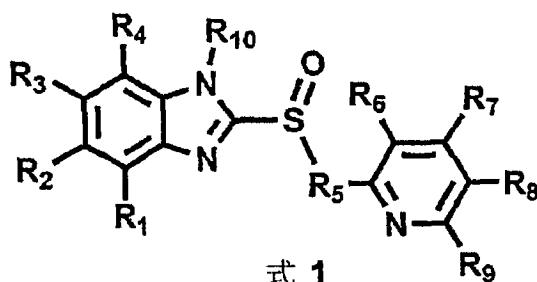
[0016] 人临床试验还证明,艾司奥美拉唑在肝中被细胞色素 P₄₅₀ (CYP) 酶系统全面地代谢。艾司奥美拉唑的代谢物缺少抗分泌活性。艾司奥美拉唑代谢机制的主要部分是依赖于 CYP2C19 同功酶,其形成了羟基 - 和去甲基的代谢物。剩余的数量依赖于 CYP3A4,其形成了砒代谢物。CYP2C19 同功酶在艾司奥美拉唑代谢机理中显示了多态性,因为大约 3% 的白种人和 15-20% 的亚洲人缺少 CYP2C19,并且可被定义为不良代谢者。在稳态,不良代谢者中曲线下面积 (AUC) 与其余人群 (即全面代谢者) 中 AUC 的比值大约为 2。(药品评价与研究中心,申请号 21-153/21-154,艾司奥美拉唑镁 ((Nexium) 的最后的印刷标签,FDA 批准的标签 2001 年 2 月 14 日)。

[0017] 因此,存在改善胃 H⁺, K⁺-ATP 酶调节剂的开发的迫切需要。

[0018] 发明概述

[0019] 本发明这里公开了式 1 化合物:

[0020]



[0021] 或者其单个对映体, (+)-对映体与 (-)-对映体的混合物, 约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物, 约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物, 单独的非对映体, 非对映体的混合物, 或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 其中:

[0022] R_1 、 R_4 、 R_9 和 R_{10} 各自独立地选自氢和氘;

[0023] R_2 、 R_3 、 R_6 和 R_8 各自独立地选自氢、氘、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基;

[0024] R_5 选自 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ 或 $-CD_2-$;

[0025] R_7 选自氢、氘、 $-NO_2$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基;

[0026] 条件是式 1 化合物含有至少一个氘原子, 和

[0027] 条件是在式 1 化合物中氘富集为至少约 1%。

[0028] 本发明这里还公开了药物组合物, 它包括式 1 化合物, 式 1 化合物的单个对映体, (+)-对映体与 (-)-对映体的混合物, 约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物, 约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物, 式 1 化合物的单独非对映体, 非对映体的混合物, 或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 和药学上可接受的载体。

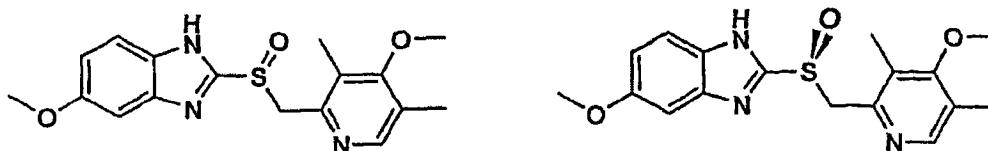
[0029] 而且, 本发明这里公开了引起、调整和 / 或调节胃 H^+ , K^+ -ATP 酶的方法。

[0030] 另外, 本发明这里公开了治疗和 / 或控制患有、怀疑患有或易于患有包括十二指肠溃疡的疾病或病症、由胃酸分泌介导的其他病症和 / 或银屑病的哺乳动物受治疗者的方法。

[0031] 发明详述

[0032] 在本领域中, 某些胃 H^+ , K^+ -ATP 酶调节剂是已知的。一些已知调节剂的结构为

[0033]

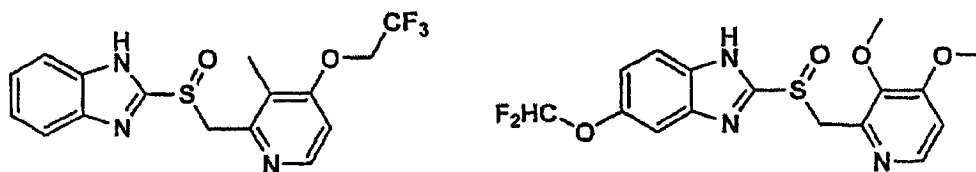


[0034] 奥美拉唑 (" Prilosec ")

艾司奥美拉唑

(" Nexium ")

[0035]



[0036] 兰索拉唑 (" Takepron ")

泮托拉唑

(" Protonix")

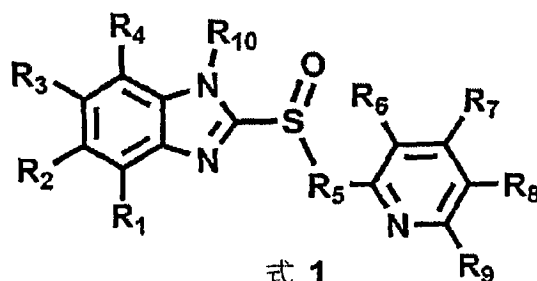
[0037] 这些胃 H^+ , K^+ -ATP 酶调节剂的碳-氢键包括天然存在的氢同位素分布, 即 1H 或氕 (约 99.9844%)、 2H 或氘 (约 0.0156%) 和 3H 或氚 (范围为每 10^{18} 个氕原子约 0.5 至 67 个氚原子)。提高氕掺入的水平产生可检测的动力学同位素效应 (KIE), 该效应影响这些胃 H^+ , K^+ -ATP 酶调节剂相对于具有天然存在的氕水平化合物的药代动力学、药理学和 / 或毒理学参数。这里所公开的本发明许多方面描述了一种新的方法, 通过该调节剂和 / 或用于合成所述调节剂的化学前体的碳-氢键化学改性和衍生, 设计与合成这些胃 H^+ , K^+ -ATP 酶调节剂新类似物。某些碳-氢键适当改性成碳-氕键可生成新的胃 H^+ , K^+ -ATP 酶调节剂, 与非同位素富集的胃 H^+ , K^+ -ATP 酶调节剂相比, 这种调节剂具有意想不到的和非显而易见的药理、药代动力学和毒理性质改善。本发明依赖明智和成功地将化学动力学应用于药物设计。在本发明化合物中氕掺入的水平大大地高于天然的水平, 并且足以诱导至少一种如这里所述的实质性改善。

[0038] 信息披露了允许明智地应用氕来解决胃 H^+ , K^+ -ATP 酶调节剂的 PK 和 PD 的不足。例如, (S)-异构体的奥美拉唑在苯并咪唑甲氧基处被快速地氧化成具有少许或无抗分泌活性的代谢物。(R)-异构体的奥美拉唑被快速地氧化成也具有少许或无抗分泌活性的 5-羟甲基-吡啶基代谢物。这些代谢物的毒性是未知的。而且, 因为这些氧化通过多态地表达的 CYP2C19 而发生, 并且因为 CYP2C19 的抑制随后发生, 因此, 预防这种氧化性破坏减少了患者间的变异性, 减少了药物间的相互作用, 增加了 $T_{1/2}$, 降低了必要的 C_{max} , 并且改善了几个其他的吸收、分布、代谢、排泄和毒理 (ADMET) 的参数。这提供了许多合理的策略: 氕代来保护 (S)-异构体的位点, 氕代来保护 (R)-异构体的位点, 或者当用于外消旋物质时氕代来保护每一个的位点。另外, 当代谢转换规定这是必要的时, 除了上述那些以外的位点被氕代。所有本发明前面提到的化合物都有包括 DKIE 应用的考虑。

[0039] 本发明的氕代类似物具有独特地保持非同位素富集药物有益方面的潜能, 同时实质性提高半衰期 ($T_{1/2}$), 降低最小有效剂量 (MED) 的最大血浆浓度 (C_{max}), 降低有效剂量以及因此减少非机理相关的毒性, 和 / 或降低药物间相互作用的概率。这些药物还具有降低产品成本 (COG) 的巨大潜能, 原因是氕代试剂廉价来源的易获得性、再加上前面提到的降低治疗剂量的潜能。

[0040] 因此, 一方面, 本发明这里提供了具有式 1 结构的化合物:

[0041]



[0042] 或者其单个对映体, (+)-对映体与 (-)-对映体的混合物, 约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物, 约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物, 单独的非对映体, 非对映体的混合物, 或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, 其中:

[0043] R_1 、 R_4 、 R_9 和 R_{10} 各自独立地选自氢和氘；

[0044] R_2 、 R_3 、 R_6 和 R_8 各自独立地选自氢、氘、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基；

[0045] R_5 选自 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ 和 $-CD_2-$ ；

[0046] R_7 选自氢、氘、 $-NO_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 烷氧基 (C_1 - C_6) 烷氧基；

[0047] 条件是式 1 化合物含有至少一个氘原子，和

[0048] 条件是在式 1 化合物中氘富集为至少约 1%。

[0049] 本发明的化合物具有独特地保持非同位素富集胃 H^+ ， K^+ -ATP 酶调节剂有益方面的潜能，同时实质性改变半衰期 ($T_{1/2}$)，降低最小有效剂量 (MED) 的最大血浆浓度 (C_{max})，降低有效剂量以及因此减少非机理相关的毒性，和 / 或降低药物间相互作用的概率。与非同位素富集胃 H^+ ， K^+ -ATP 酶调节剂相比，因为降低治疗剂量的潜能，这些药物还具有降低产品成本 (COG) 的潜能。总之，本发明实质性改善了许多方面的、非同位素富集胃 H^+ ， K^+ -ATP 酶调节剂的 ADME。

[0050] 本发明中的药物将使患者暴露至最大为 0.000005% 的 D_2O (还可表达为 0.00001% DHO)。这种数量占循环中天然存在的背景水平的 D_2O (或 DHO) 很小的部分。即使这种微小的暴露量仍需要每个结合 C-D 键药物的完全代谢，而且这种 C-D 代谢恰好是可通过创造性的掺入而被消除或减少的现象。回顾在动物中引起毒性的、所示的 D_2O 水平 (见上)。因此，对本方法而言，安全因素非同一般。

[0051] “氘富集率”是指，在分子上的规定位点处，氘取代氢原子的掺入百分数。例如，1% 的氘富集率意味着，在规定样品的 1% 分子中，特定位点被氘占有。因为氘的天然分布约为 0.0156%，所以在应用非富集原料而合成的化合物中，氘富集率约为 0.0156%。在一些实施方案中，在本发明化合物中氘富集率大于 10%。在其他的实施方案中，在本发明化合物中氘富集率大于 20%。在更进一步的实施方案中，在本发明化合物中氘富集率大于 50%。在一些实施方案中，在本发明化合物中氘富集率大于 70%。在一些实施方案中，在本发明化合物中氘富集率大于 90%。

[0052] “同位素富集率”是指，在分子上的规定位点处，一种元素的不常见同位素取代该元素更常见同位素的掺入百分数。“非同位素富集的”是指一种分子，其中各种同位素的百分比基本上与天然存在的百分比相同。

[0053] 在某些实施方案中，式 1 化合物包括约 60 重量%或以上的 (-)-对映体化合物和约 40 重量%或以下的 (+)-对映体化合物。在一些实施方案中，式 1 化合物包括约 70 重量%或以上的 (-)-对映体化合物和约 30 重量%或以下的 (+)-对映体化合物。在一些实施方案中，式 1 化合物包括约 80 重量%或以上的 (-)-对映体化合物和约 20 重量%或以下的 (+)-对映体化合物。在一些实施方案中，式 1 化合物包括约 90 重量%或以上的 (-)-对映体化合物和约 10 重量%或以下的 (+)-对映体化合物。在一些实施方案中，式 1 化合物包括约 95 重量%或以上的 (-)-对映体化合物和约 5 重量%或以下的 (+)-对映体化合物。在一些实施方案中，式 1 化合物包括约 99 重量%或以上的 (-)-对映体化合物和约 1 重量%或以下的 (+)-对映体化合物。

[0054] 在某些另外的实施方案中，式 1 化合物包括约 60 重量%或以上的 (+)-对映体化合物和约 40 重量%或以下的 (-)-对映体化合物。在一些实施方案中，式 1 化合物包括约 70 重量%或以上的 (+)-对映体化合物和约 30 重量%或以下的 (-)-对映体化合物。在一

些实施方案中,式 1 化合物包括约 80 重量%或以上的 (+)-对映体化合物和约 20 重量%或以下的 (-)-对映体化合物。在一些实施方案中,式 1 化合物包括约 90 重量%或以上的 (+)-对映体化合物和约 10 重量%或以下的 (-)-对映体化合物。在一些实施方案中,式 1 化合物包括约 95 重量%或以上的 (+)-对映体化合物和约 5 重量%或以下的 (-)-对映体化合物。在一些实施方案中,式 1 化合物包括约 99 重量%或以上的 (+)-对映体化合物和约 1 重量%或以下的 (-)-对映体化合物。

[0055] 在一些实施方案中,烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。在某些实施方案中,烷氧基选自甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。

[0056] 在某些实施方案中, R_1 是氢。在其他实施方案中, R_2 是氢。在一些实施方案中, R_3 是氢。在其他实施方案中, R_4 是氢。在其他实施方案中, R_6 是氢。在其他实施方案中, R_7 是氢。在其他实施方案中, R_8 是氢。在其他实施方案中, R_9 是氢。在其他实施方案中, R_{10} 是氢。

[0057] 在某些实施方案中, R_1 是氘。在其他实施方案中, R_2 是氘。在一些实施方案中, R_3 是氘。在其他实施方案中, R_4 是氘。在其他实施方案中, R_6 是氘。在其他实施方案中, R_7 是氘。在其他实施方案中, R_8 是氘。在其他实施方案中, R_9 是氘。在其他实施方案中, R_{10} 是氘。

[0058] 在另外的实施方案中, R_2 是 C_{1-6} 烷氧基,其中在该烷氧基上任意一个或更多个氢原子可被氘取代。在若干这些实施方案中, R_2 选自 $-OCH_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCHF_2$ 和 $-OCDF_2$ 。在其他实施方案中, R_2 是 $-OCD_3$ 或 $-OCDF_2$ 。

[0059] 在其他实施方案中, R_5 是 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ 或 $-CD_2-$;

[0060] 在其他实施方案中, R_6 是 C_{1-6} 烷氧基,其中在该烷氧基上任意一个或更多个氢原子可被氘取代。在若干这些实施方案中, R_6 是 $-OCH_3$ 或 $-OCD_3$;

[0061] 在其他实施方案中, R_6 是 C_{1-6} 烷基,其中在该烷基上任意一个或更多个氢原子可被氘取代。在若干这些实施方案中, R_6 是 $-CH_3$ 或 $-CD_3$;

[0062] 在其他实施方案中, R_7 是 C_{1-6} 烷氧基,其中在该烷氧基上任意一个或更多个氢原子可被氘取代。在若干这些实施方案中, R_7 选自 $-OCH_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCD_2CF_3$ 和 $-O(CH_2)_3OCH_3$,其中在 $-O(CH_2)_3OCH_3$ 中的任意一个或更多个氢原子可被氘取代。

[0063] 在其他实施方案中, R_8 是 C_{1-6} 烷基,其中在该烷基上任意一个或更多个氢原子可被氘取代。在若干这些实施方案中, R_8 是 $-CH_3$ 或 $-CD_3$;

[0064] 在另外实施方案中, R_8 是 C_{1-6} 烷氧基,其中在该烷氧基上任意一个或更多个氢原子可被氘取代。

[0065] 在某些实施方案中, R_1 不是氢。在其他实施方案中, R_2 不是氢。在一些实施方案中, R_3 不是氢。在其他实施方案中, R_4 不是氢。在其他实施方案中, R_6 不是氢。在其他实施方案中, R_7 不是氢。在其他实施方案中, R_8 不是氢。在其他实施方案中, R_9 不是氢。在其他实施方案中, R_{10} 不是氢。

[0066] 在某些实施方案中, R_1 不是氘。在其他实施方案中, R_2 不是氘。在一些实施方案中, R_3 不是氘。在其他实施方案中, R_4 不是氘。在其他实施方案中, R_6 不是氘。在其他实施方案中, R_7 不是氘。在其他实施方案中, R_8 不是氘。在其他实施方案中, R_9 不是氘。在其他

实施方案中, R_{10} 不是氘。

[0067] 在另外的实施方案中, R_2 不是 C_{1-6} 烷氧基。在若干这些实施方案中, R_2 不是 $-OCH_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-OCDF_2$ 。在其他实施方案中, R_2 不是 $-OCD_3$ 或 $-OCDF_2$ 。

[0068] 在其他实施方案中, R_5 不是 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ 或 $-CD_2-$ ；

[0069] 在其他实施方案中, R_6 不是 C_{1-6} 烷氧基。在若干这些实施方案中, R_6 不是 $-OCH_3$ 或 $-OCD_3$ ；

[0070] 在其他实施方案中, R_6 不是 C_{1-6} 烷基。在若干这些实施方案中, R_6 不是 $-CH_3$ 或 $-CD_3$ ；

[0071] 在其他实施方案中, R_7 不是 C_{1-6} 烷氧基。在若干这些实施方案中, R_7 不是 $-OCH_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCD_2CF_3$ 或 $-O(CH_2)_3OCH_3$, 其中在 $-O(CH_2)_3OCH_3$ 中的任意一个氢原子可被氘取代。

[0072] 在其他实施方案中, R_8 不是 C_{1-6} 烷基。在若干这些实施方案中, R_8 不是 $-CH_3$ 或 $-CD_3$ ；

[0073] 在另外实施方案中, R_8 不是 C_{1-6} 烷氧基。

[0074] 在本发明另外的实施方案中, 本发明提供了用于经肠的、静脉输注、口服、非胃肠的、局部的或眼部给药的药物组合物, 其在药学上可接受的媒介 (vehicle)、载体、稀释剂或赋形剂或者它们的组合中包括至少一种的式 1 化合物、式 1 化合物的单个对映体、(+)-对映体与 (-)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物、式 1 化合物的单独非对映体、非对映体的混合物、或者它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0075] 在本发明另外的实施方案中, 本发明提供了用于治疗涉及胃 H^+ , K^+ -ATP 酶、十二指肠溃疡的病症、由胃酸分泌介导的其他病症或者银屑病的药物组合物, 其在药学上可接受的媒介、载体、稀释剂或赋形剂或者它们的组合中包括至少一种的式 1 化合物、式 1 化合物的单个对映体、(+)-对映体与 (-)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物、式 1 化合物的单独非对映体、非对映体的混合物、或者它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0076] 在本发明另外的实施方案中, 本发明提供了调节胃 H^+ , K^+ -ATP 酶活性的方法, 使用一种或多种的式 1 化合物、式 1 化合物的单个对映体、(+)-对映体与 (-)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物、式 1 化合物的单独非对映体、非对映体的混合物、或者它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或前药、或者它们的组合物。

[0077] 在本发明另外的实施方案中, 本发明提供了用于治疗怀疑患有或易于患有涉及胃 H^+ , K^+ -ATP 酶的疾病或病症、胃溃疡、十二指肠溃疡、食道溃疡、由胃酸分泌介导的其他病症、或者银屑病的哺乳动物受治疗者尤其是人的方法。

[0078] 在本发明的一些实施方案中, 在上述方法中的给药步骤包括给药组合物中的本发明的化合物, 即单个片剂、丸剂、或胶囊剂、或用于静脉注射的单个溶液、或单个可饮用的溶液、或者单个的糖锭剂或贴剂, 其中给药量为总每日剂量 0.5 毫克至 80 毫克。

[0079] 在本发明另外的实施方案中, 本发明提供了通过抑制胃酸分泌而治疗胃酸相关疾

病的方法,包括对需要治疗的哺乳动物受治疗者给药治疗上有效量的在药学上可接受的媒介、载体、稀释剂或赋形剂或者它们的组合中的胃 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂,该抑制剂包括至少一种的式 1 化合物、式 1 化合物的单个对映体、(+)-对映体与 (-)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物、式 1 化合物的单独非对映体、非对映体的混合物、或者它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,从而与非同位素富集的化合物相比,在治疗胃酸相关疾病过程中实现所述化合物或其代谢物在血浆水平中的个体间差异降低。

[0080] 在一些实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本发明化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异减少大于约 5%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本发明化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异减少大于约 10%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本发明化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异减少大于约 20%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本发明化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异减少大于约 30%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本发明化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异减少大于约 40%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本发明化合物或其代谢物的血浆水平的个体间差异减少大于约 50%。本发明化合物或其代谢物的血浆水平用 Li 等的方法检测,《质谱快讯》(Rapid Communications in Mass Spectrometry) 2005, 19 (14), 1943-1950, 其在此全部地并入作为参考。

[0081] 在本发明另外的实施方案中,本发明提供了通过抑制胃酸分泌而治疗胃酸相关疾病的方法,包括对需要治疗的哺乳动物受治疗者给药治疗上有效量的在药学上可接受的媒介、载体、稀释剂或赋形剂或者它们的组合中的胃 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂,该抑制剂包括至少一种的式 1 化合物、式 1 化合物的单个对映体、(+)-对映体与 (-)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物、式 1 化合物的单独非对映体、非对映体的混合物、或者它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,从而与非同位素富集的化合物相比,实现每剂量单位的所述化合物平均血浆水平提高或者所述化合物至少一种代谢物的平均血浆水平降低。

[0082] 在一些实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本发明化合物的平均血浆水平被提高大于约 5%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本发明化合物的平均血浆水平被提高大于约 10%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本发明化合物的平均血浆水平被提高大于约 20%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本发明化合物的平均血浆水平被提高大于约 30%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本发明化合物的平均血浆水平被提高大于约 40%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本发明化合物的平均血浆水平被提高大于约 50%。

[0083] 在一些实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本发明化合物代谢物的平均血浆水平被降低大于约 5%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本发明化合物代谢物的平均血浆水平被降低大于约 10%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本发明化合物代谢物的平均血浆水平被降低大于约 20%。在其他实施方案中,与

非同位素富集的化合物相比,本发明化合物代谢物的平均血浆水平被降低大于约 30%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本发明化合物代谢物的平均血浆水平被降低大于约 40%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,本发明化合物代谢物的平均血浆水平被降低大于约 50%。

[0084] 本发明化合物或其代谢物的血浆水平用 Li 等的方法检测,《质谱快讯》(Rapid Communications in Mass Spectrometry)2005,19(14),1943-1950。

[0085] 在本发明另外的实施方案中,本发明提供了通过抑制胃酸分泌而治疗胃酸相关疾病的方法,包括对需要治疗的哺乳动物受治疗者给药治疗上有效量的在药学上可接受的媒介、载体、稀释剂或赋形剂或者它们的组合中的胃 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂,该抑制剂包括至少一种的式 1 化合物、式 1 化合物的单个对映体、(+)-对映体与 (-)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物、式 1 化合物的单独非对映体、非对映体的混合物、或者它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,从而与非同位素富集的化合物相比,实现在治疗胃酸相关疾病过程中胃泌素水平较不显著的提高。

[0086] 在本发明另外的实施方案中,本发明提供了通过抑制胃酸分泌而治疗胃酸相关疾病的方法,包括对需要治疗的哺乳动物受治疗者给药治疗上有效量的在药学上可接受的媒介、载体、稀释剂或赋形剂或者它们的组合中的胃 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂,该抑制剂包括至少一种的式 1 化合物、式 1 化合物的单个对映体、(+)-对映体与 (-)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物、式 1 化合物的单独非对映体、非对映体的混合物、或者它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,从而与非同位素富集的化合物相比,实现在治疗胃酸相关疾病过程中哺乳动物受治疗者中至少一种细胞色素 P_{450} 同种型的抑制减少。在哺乳动物受治疗者中细胞色素 P_{450} 同种型的实例包括 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 等。

[0087] 在一些实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,用本发明化合物减少细胞色素 P_{450} 同种型的抑制大于约 5%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,用本发明化合物减少细胞色素 P_{450} 同种型的抑制大于约 10%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,用本发明化合物减少细胞色素 P_{450} 同种型的抑制大于约 20%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,用本发明化合物减少细胞色素 P_{450} 同种型的抑制大于约 30%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,用本发明化合物减少细胞色素 P_{450} 同种型的抑制大于约 40%。在其他实施方案中,与非同位素富集的化合物相比,用本发明化合物减少细胞色素 P_{450} 同种型的抑制大于约 50%。

[0088] 用 Ko 等的方法检测细胞色素 P_{450} 同种型的抑制,《英国临床药理期刊》(British Journal of Clinical Pharmacology)2000,49(4),343-351,因此全部地引入作为参考。

[0089] 在本发明另外的实施方案中,本发明提供了通过抑制胃酸分泌而治疗胃酸相关疾

病的方法,包括对需要治疗的哺乳动物受治疗者给药治疗上有效量的在药学上可接受的媒介、载体、稀释剂或赋形剂或者它们的组合中的胃 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂,该抑制剂包括至少一种的式 1 化合物、式 1 化合物的单个对映体、(+)-对映体与 (-)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物、式 1 化合物的单独非对映体、非对映体的混合物、或者它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,从而与非同位素富集的化合物相比,实现在治疗胃相关疾病 (gastric related diseases) 过程中改善的抗分泌作用。

[0090] 在本发明另外的实施方案中,本发明提供了通过抑制胃酸分泌而治疗胃酸相关疾病的方法,包括对需要治疗的哺乳动物受治疗者给药治疗上有效量的在药学上可接受的媒介、载体、稀释剂或赋形剂或者它们的组合中的胃 H^+ , K^+ -ATP 酶抑制剂,该抑制剂包括至少一种的式 1 化合物、式 1 化合物的单个对映体、(+)-对映体与 (-)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物、式 1 化合物的单独非对映体、非对映体的混合物、或者它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,从而与非同位素富集的化合物相比,实现在治疗胃相关疾病过程中改善的临床作用 (例如,治愈加速以及症状缓解加速)。

[0091] 在本发明另外的实施方案中,本发明提供了包括两个组分 A 和 B 的口服多单元片剂药物组合物,其中组分 A 包含一种或多种的、具有相似或不同活性的抗菌剂,例如阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑等,以及它们的组合,而组分 B 包含在药学上可接受的媒介、载体、稀释剂或赋形剂或者它们的组合中的至少一种式 1 化合物、式 1 化合物的单个对映体、(+)-对映体与 (-)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物、式 1 化合物的单独非对映体、非对映体的混合物、或者它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其为具有机械性质的肠包衣聚合物层包裹的小丸形式,所述机械性质使得肠包衣小丸的抗酸性不因制片过程中小丸与其他片剂组分一起压缩而受到显著性影响,这里,通过包裹组分 B 的肠包衣层而将组分 A 与组分 B 隔离。

[0092] 在本发明另外的实施方案中,本发明提供了包括两个组分 A 和 B 的泡腾剂型,其中,组分 A 是一种或多种的泡腾赋形剂,而组分 B 由在药学上可接受的媒介、载体、稀释剂或赋形剂或者它们的组合中的一种混合物组成,该混合物包含至少一种式 1 化合物、式 1 化合物的单个对映体、(+)-对映体与 (-)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物、式 1 化合物的单独非对映体、非对映体的混合物、或者它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或前药, β 阻滞剂如阿替洛尔、美托洛尔、普萘洛尔等,以及任选的一种或多种的药学上可接受的赋形剂。

[0093] 在本发明另外的实施方案中,本发明提供了包括三个组分 A、B 和 C 的口服多单元片剂药物组合物,其中组分 A 包含在药学上可接受的媒介、载体、稀释剂或赋形剂或者它们的组合中的至少一种式 1 化合物、式 1 化合物的单个对映体、(+)-对映体与 (-)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物、

约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物、式 1 化合物的单独非对映体、非对映体的混合物、或者它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,其为具有机械性质的肠包衣聚合物层包裹的小丸形式,所述机械性质使得肠包衣小丸的抗酸性不因制片过程中小丸与其他片剂组分一起压缩而受到显著性影响,组分 B 由至少一种非甾体抗炎药 (NSAID) 诸如萘普生 (Aleve)、布洛芬 (Motrin)、吲哚美辛 (Indocin)、萘丁美酮 (Relafen) 等组成,而任选的组分 C 的组成为一种或多种的药学上可接受的赋形剂,这里,组分 B 通过包裹组分 A 的肠包衣层而与组分 A 隔离。

[0094] 在本发明另外的实施方案中,本发明提供了治疗幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 所引起或介导的细菌感染的方法,其包括同时地、分别地或依次地对有此需要的哺乳动物受治疗者给药有效量的一氧化氮释放非甾体抗炎药 (NSAD) 以及至少一种在药学上可接受的媒介、载体、稀释剂或赋形剂或者它们的组合中的式 1 化合物、式 1 化合物的单个对映体、(+)-对映体与 (-)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物、式 1 化合物的单独非对映体、非对映体的混合物、或者它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0095] 在本发明另外的实施方案中,本发明提供了缓释的药物剂型,其包含在药学上可接受的媒介、载体、稀释剂、或赋形剂、或者它们的组合、亲水性或疏水性基质、水溶性隔离层、肠包衣层,以及任选的一种或多种的药学上可接受赋形剂中的至少一种式 1 化合物、式 1 化合物的单个对映体、(+)-对映体与 (-)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物、式 1 化合物的单独非对映体、非对映体的混合物、或者它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

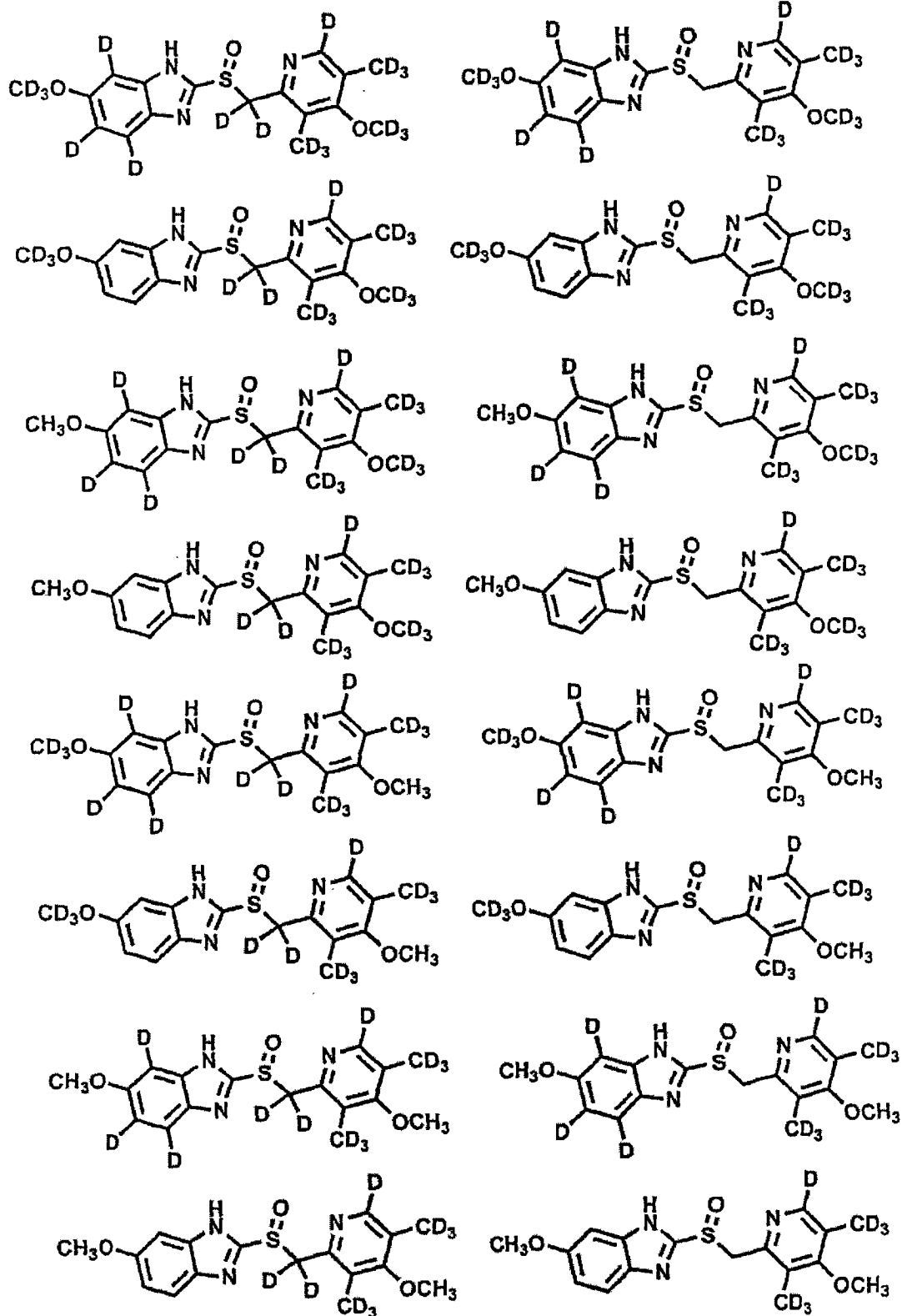
[0096] 在本发明另外的实施方案中,本发明提供了肠包衣的药物剂型,其包含至少一种的式 1 化合物、式 1 化合物的单个对映体、(+)-对映体与 (-)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物、式 1 化合物的单独非对映体、非对映体的混合物、或者它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,在药学上可接受的媒介、载体、稀释剂、或赋形剂、或者它们的组合、可破裂的半透膜以及一种或多种的可膨胀物质中,其中,该剂型具有抑制剂速释的部分以及至少一个抑制剂延时释放部分,并且能够在间隔 0.1 至 24 小时至少两个连续脉冲的形式提供该化合物不连续的释放。

[0097] 在本发明另外的实施方案中,本发明提供了用于对哺乳动物受治疗者口服给药的稳定药物剂型,其包含至少一种的式 1 化合物、式 1 化合物的单个对映体、(+)-对映体与 (-)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物、约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物、式 1 化合物的单独非对映体、非对映体的混合物、或者它们的药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,在药学上可接受的媒介、载体、稀释剂、或赋形剂、或者它们的组合中,和任选地一种或多种的药物佐剂,包封在含有部分地用碱中和并且具有阳离子交换能力的抗胃液的分层的聚合材料 (polymeric layered material) 的中间反应层和抗胃液的外层中。

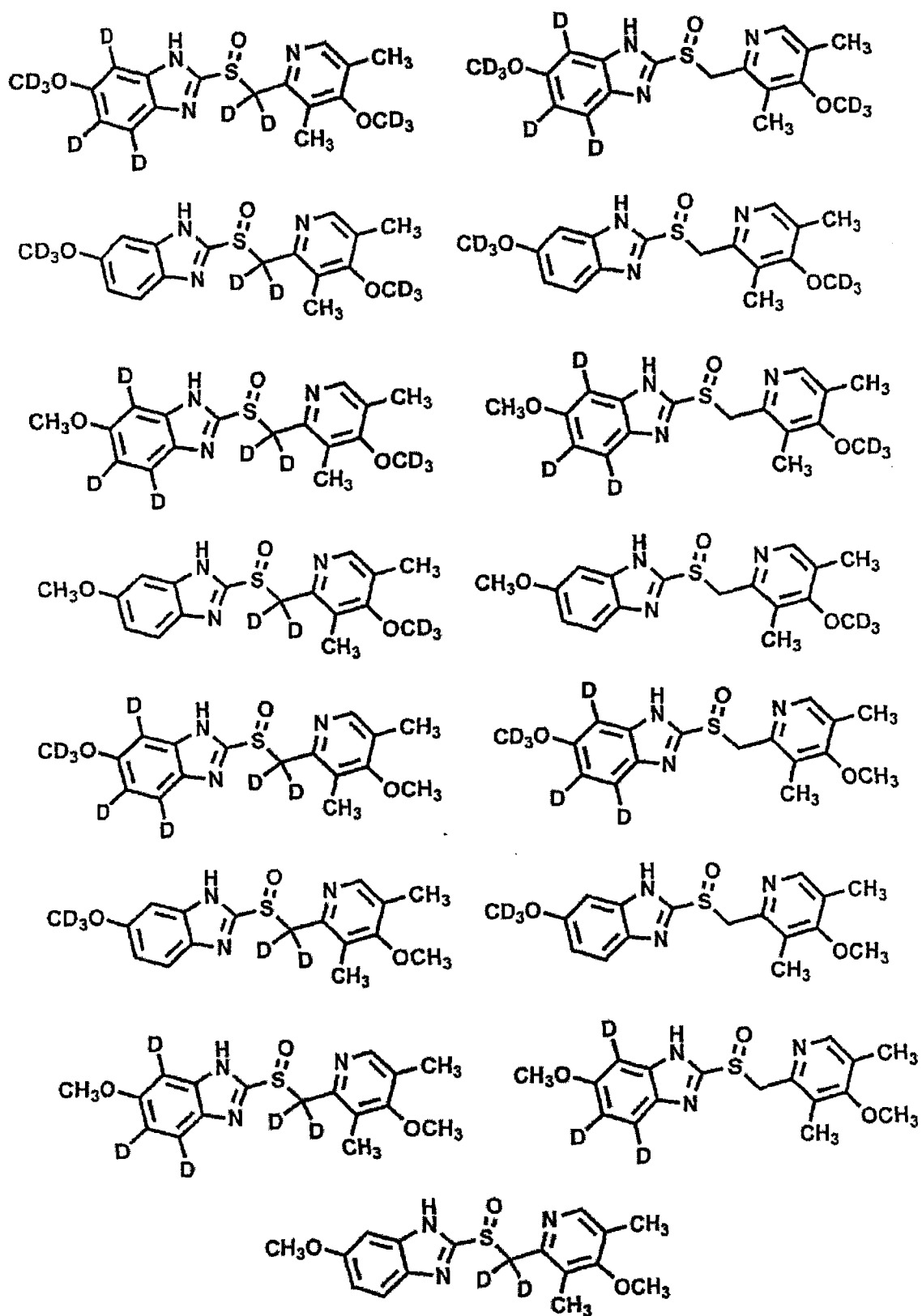
[0098] 在本发明另外的实施方案中,本发明提供了根据式 1、具有其中一种如下结构的化

合物：

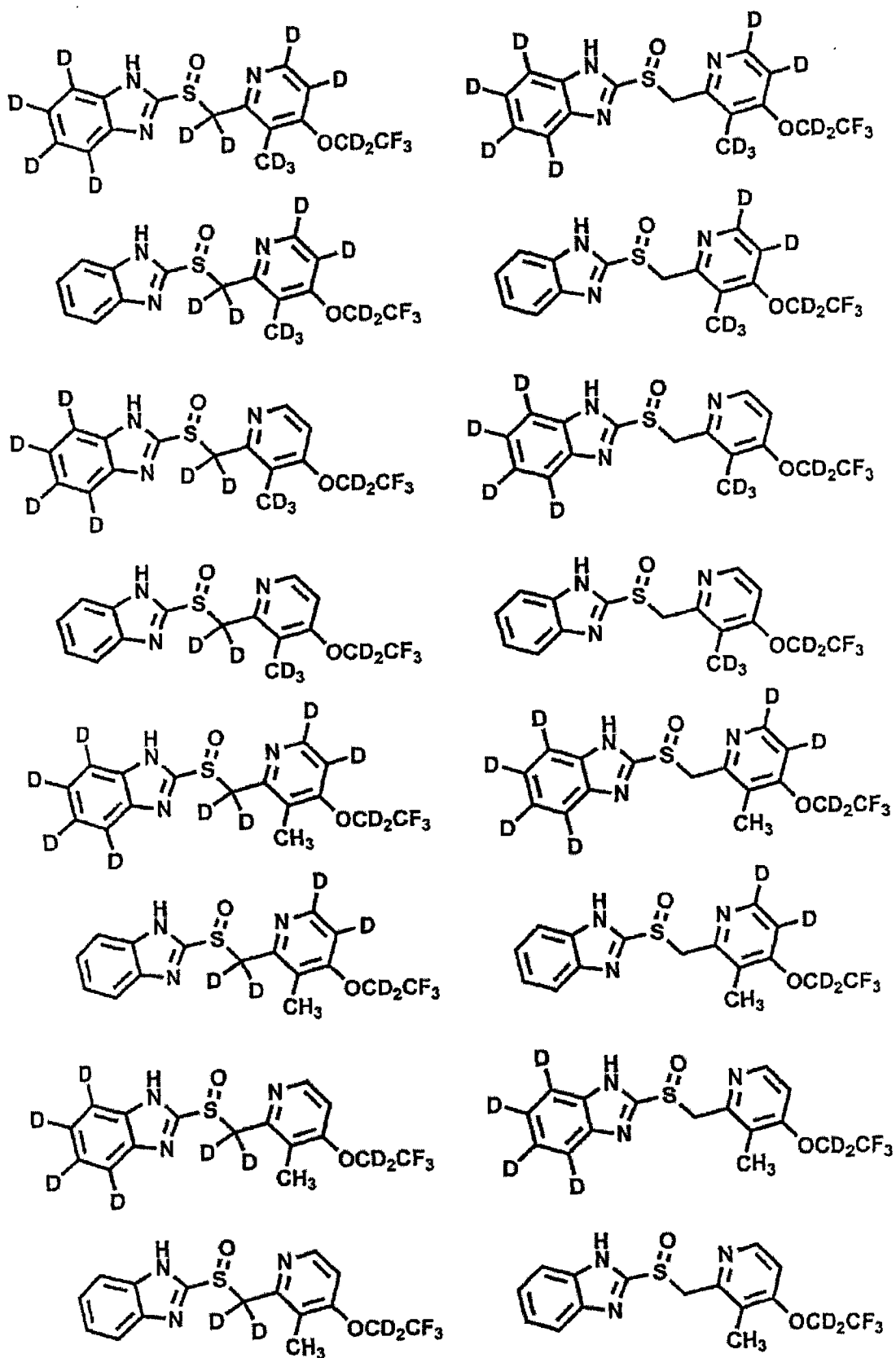
[0099]



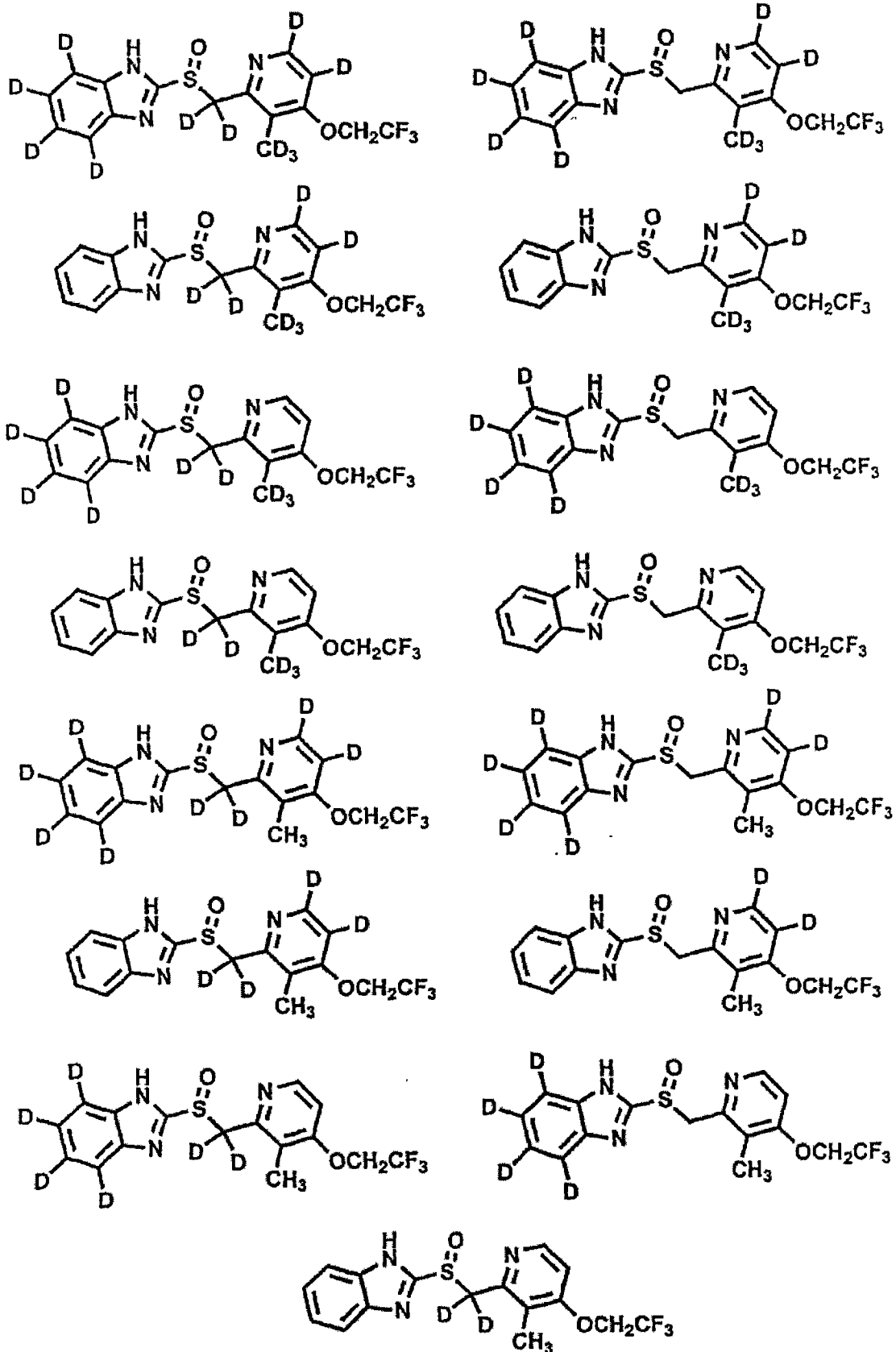
[0100]



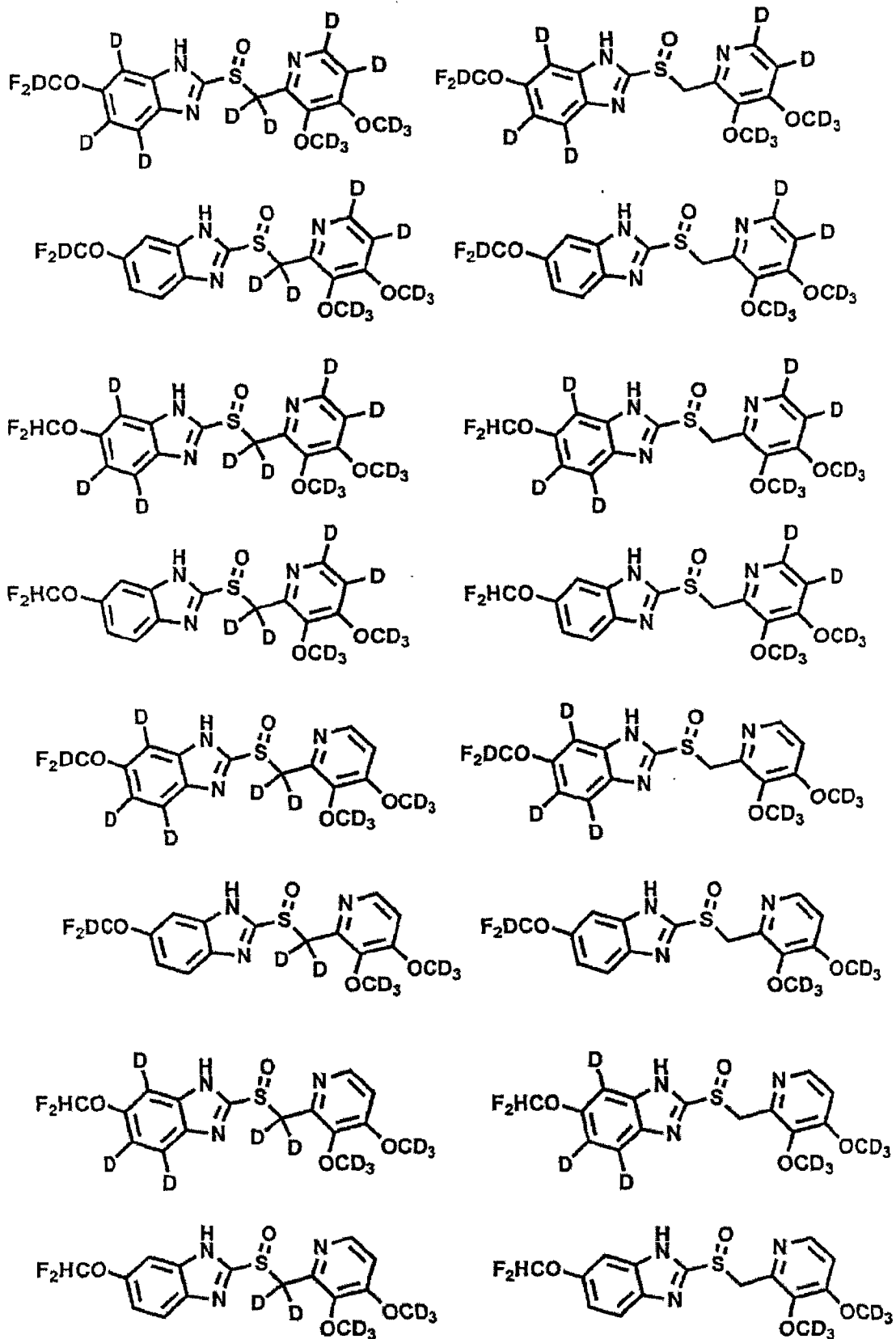
[0101]



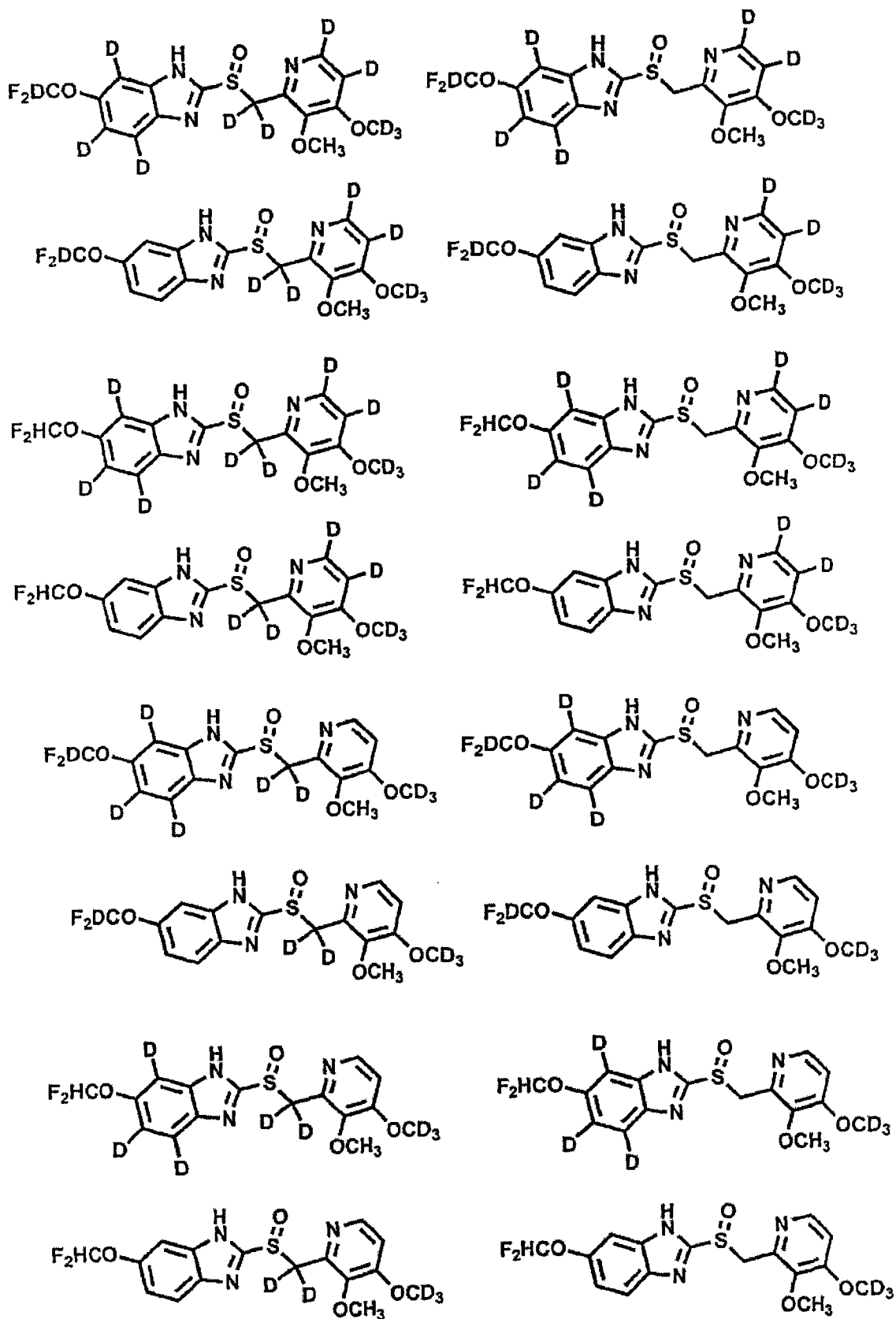
[0102]



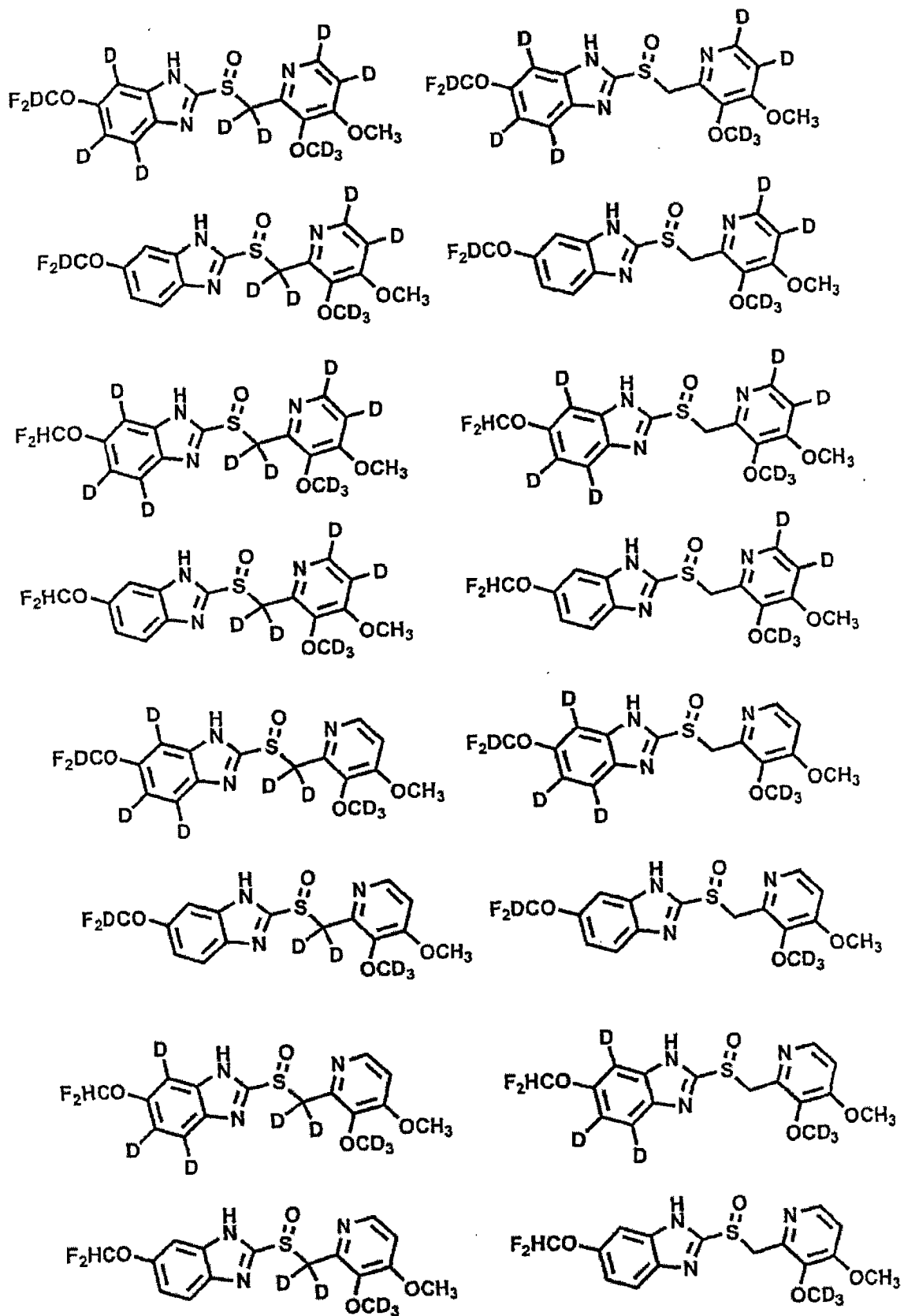
[0103]



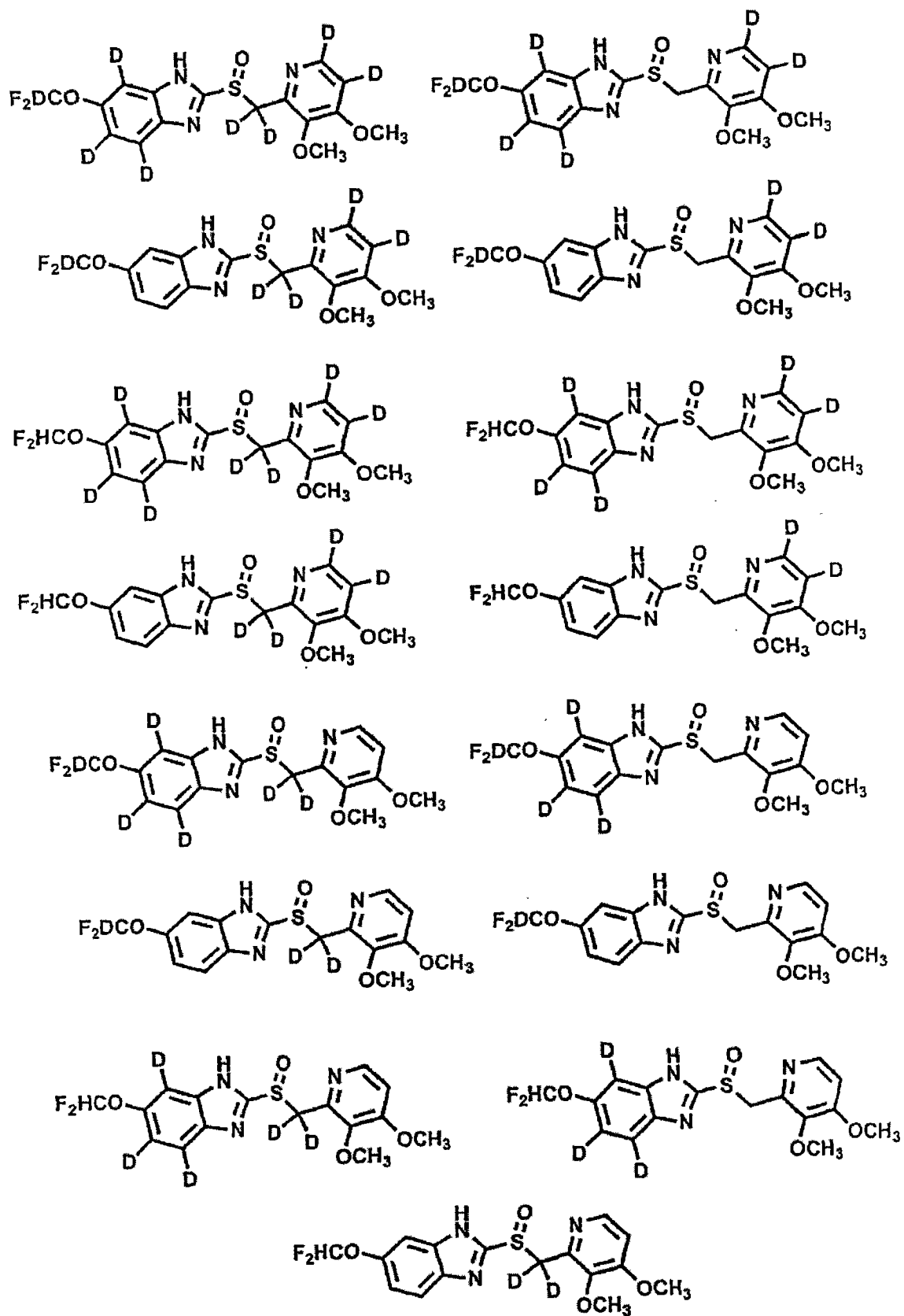
[0104]



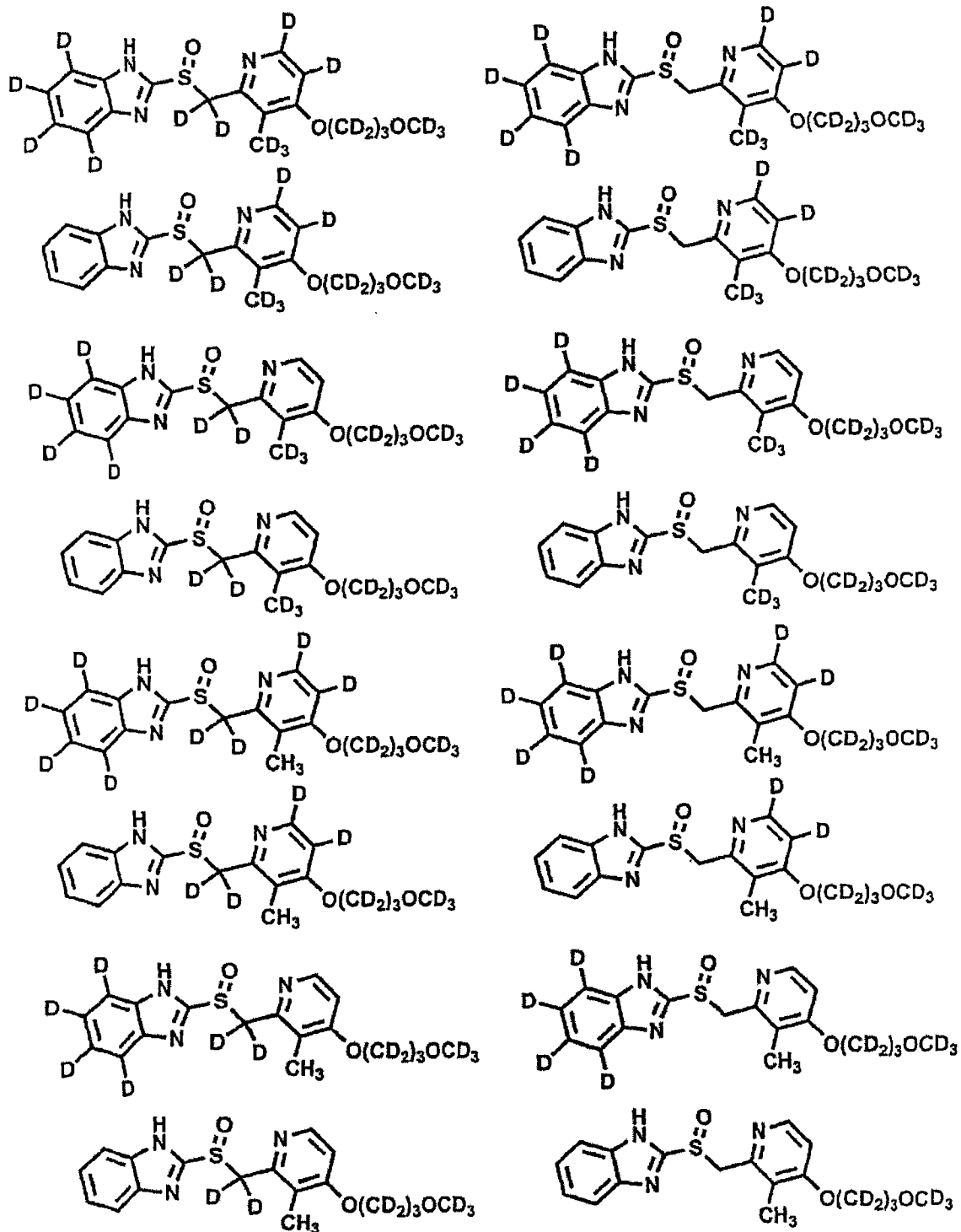
[0105]



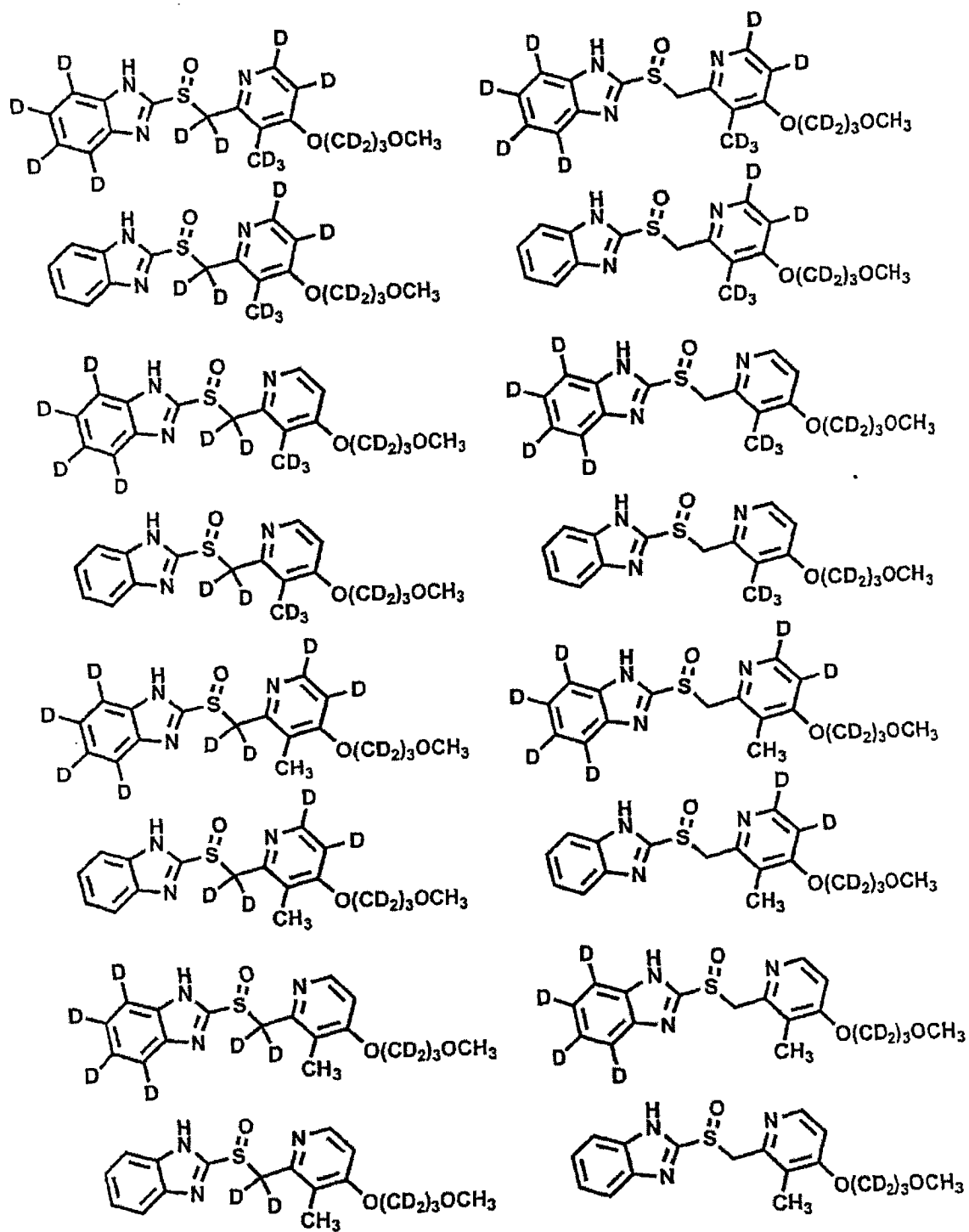
[0106]



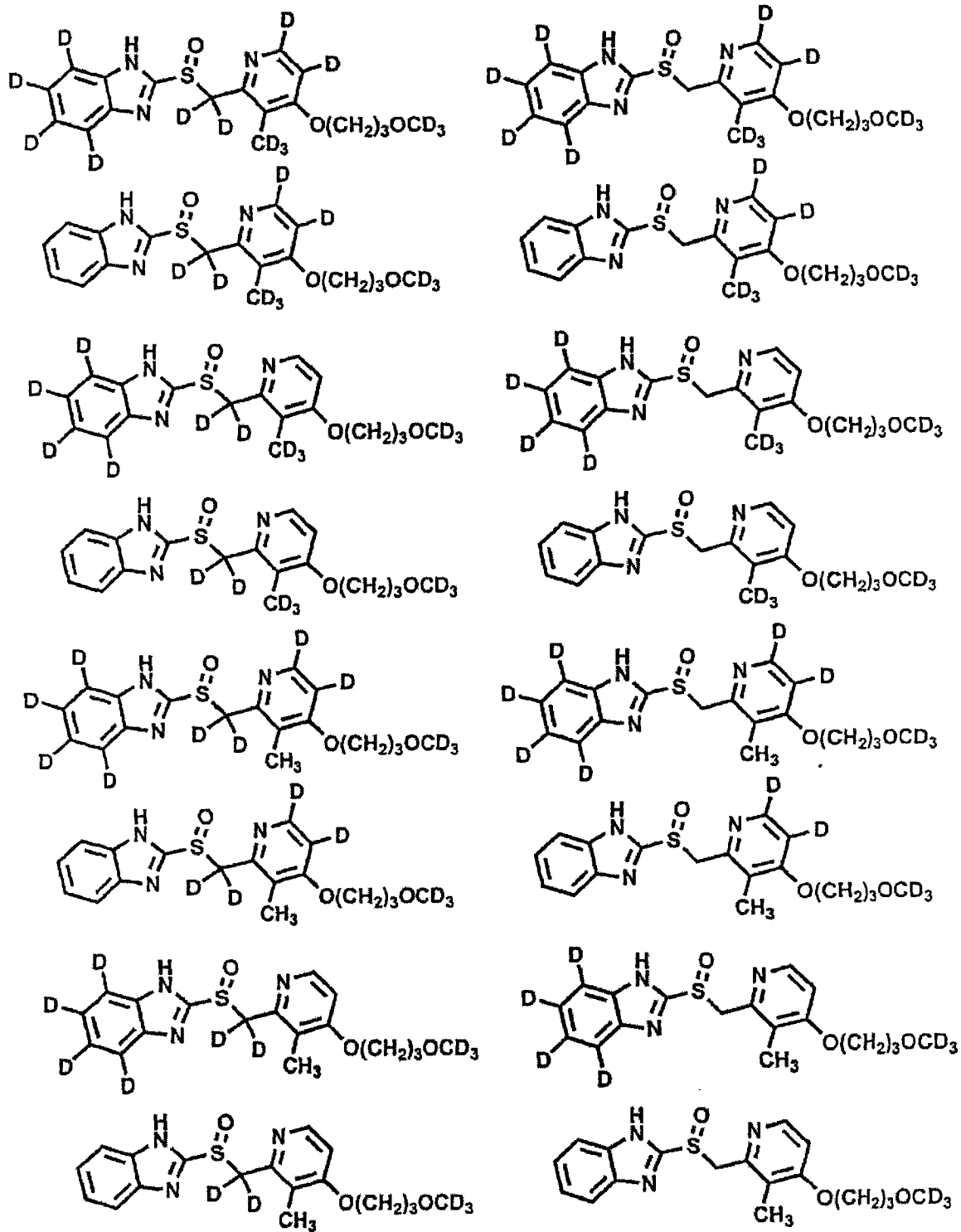
[0107]



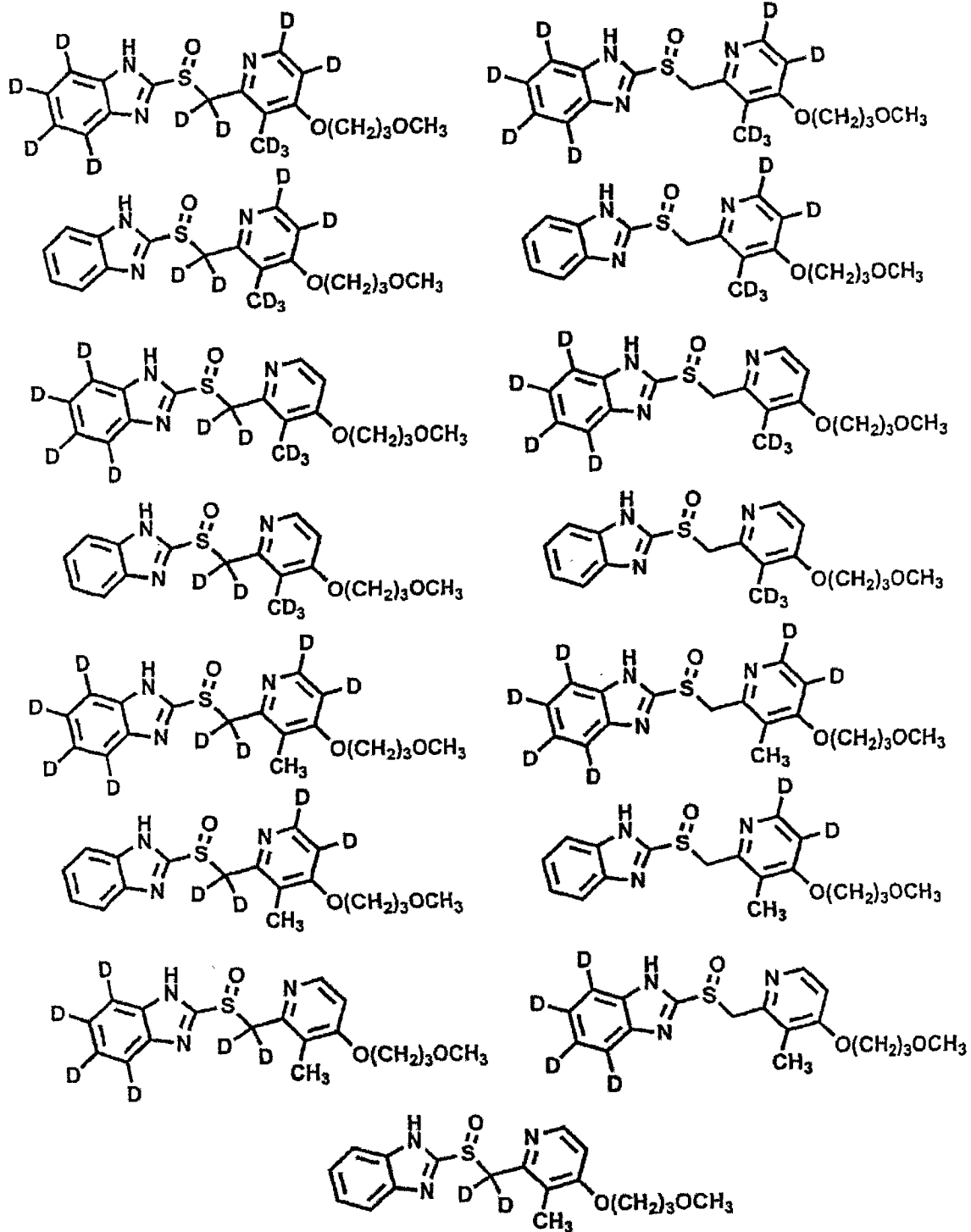
[0108]



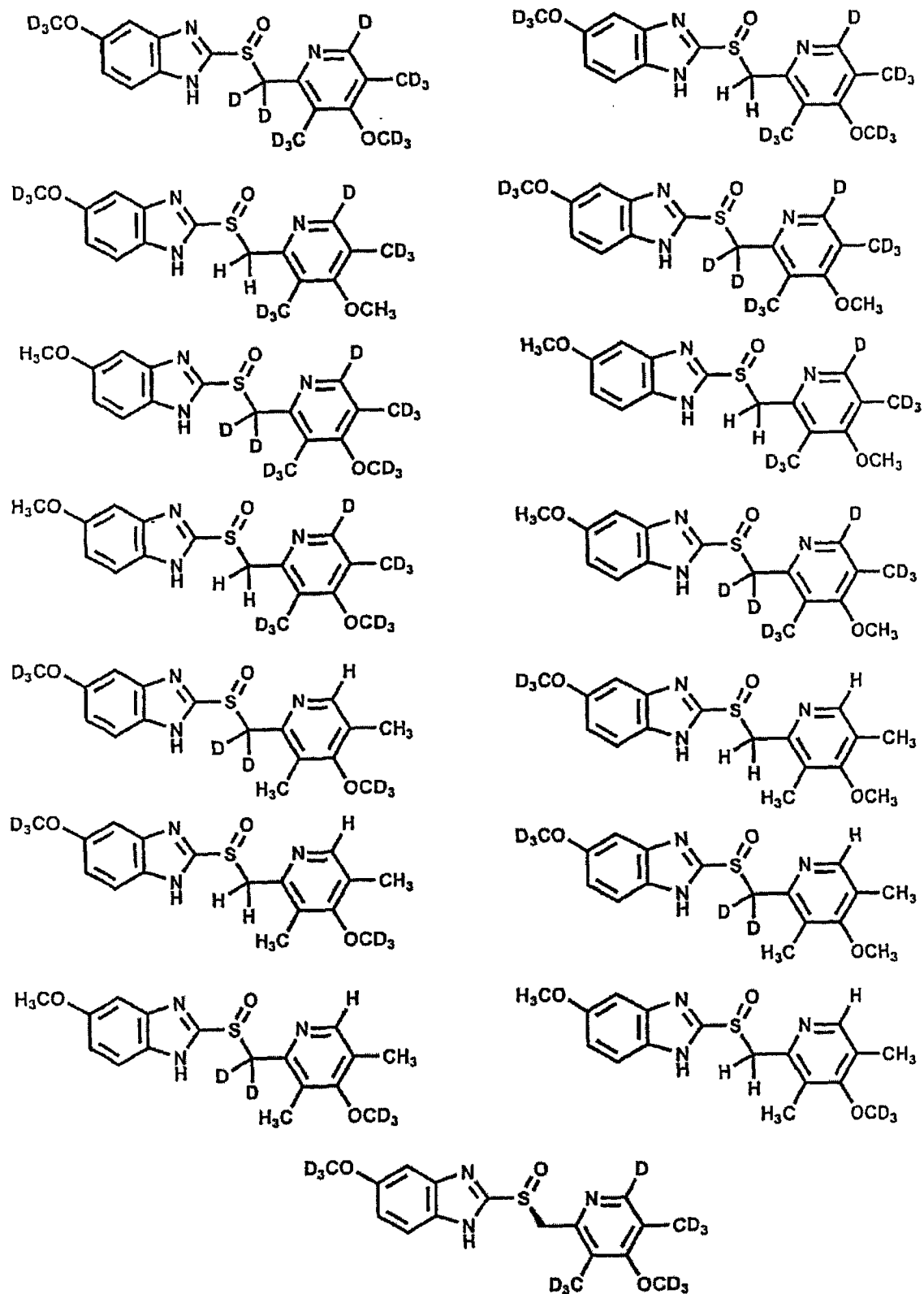
[0109]



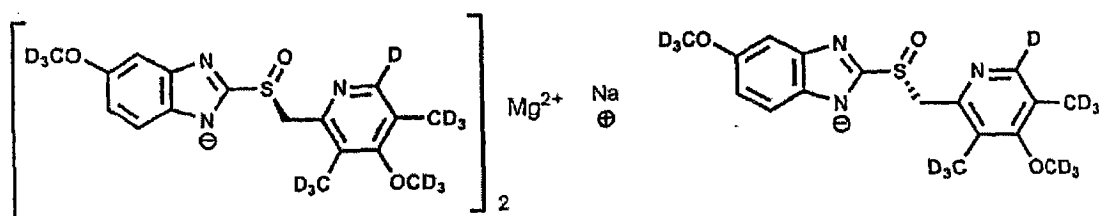
[0110]



[0111]



[0112]



[0113] 或者其单个对映体, (+)-对映体与 (-)-对映体的混合物, 约 90 重量%或以上的 (-)-对映体与约 10 重量%或以下的 (+)-对映体的混合物, 约 90 重量%或以上的 (+)-对映体与约 10 重量%或以下的 (-)-对映体的混合物, 单独的非对映体, 非对映体的混合物, 或者其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

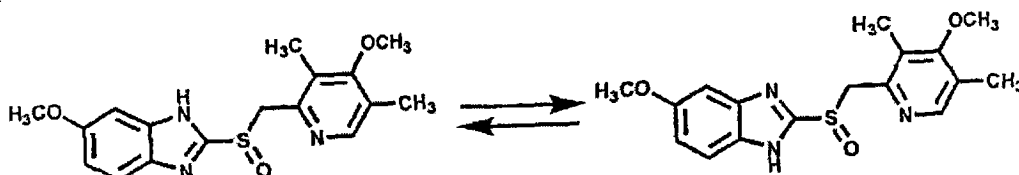
[0114] 本发明将包括存在于本发明化合物中所有原子的所有同位素。同位素包括那些具有相同原子序号、不同质量数的原子。作为一般性示例且没有限定性, 氢的同位素包括氘 (D) 和氚 (T)。碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C 。硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S 。氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N 。氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O 。

[0115] 同位素的氢可被引入有机分子中, 依靠利用氘代试剂的合成技术, 其中掺入速度是预定的, 和 / 或依靠交换技术, 其中掺入速度是由平衡条件决定的, 而且根据反应条件可以是高度可变的。合成技术, 用已知同位素含量的氘代或氚代试剂直接地且特异性地将氘或氚插入, 可产生高的氘或氚丰度, 但是受所需化学反应的限制。此外, 被标记的分子是可变的, 取决于所用合成反应的剧烈性。另一方面, 交换技术可产生较低的、氘或氚的掺入, 经常带来同位素被分布在分子上的许多位点, 但是提供了它们不需要单独合成步骤的优点, 并且不太可能破坏所标记分子的结构。

[0116] 除非另有规定外, 当取代基被视为“任选地取代的”时, 这意味着该取代基是这样的基团, 它可被一种或多种选自以下的基团单独且独立地取代: 氢、氘、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羟基、烷氧基、芳氧基、巯基、烷硫基、芳硫基、氰基、卤代、羰基、硫代羰基、O-氨甲酰基、N-氨甲酰基、O-硫代氨甲酰基、N-硫代氨甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、S-亚磺酰氨基、N-亚磺酰氨基、C-羧基、O-羧基、异氰酸基、硫代氰酸基、异硫代氰酸基、硝基、甲硅烷基、三卤代甲磺酰基和氨基, 包括单和双取代的氨基, 以及它们的被保护的衍生物。对于本领域的技术人员而言, 形成上述取代基保护性衍生物的保护基是已知的, 它们的实例可见于参考文献, 例如, Greene 和 Wuts, 《有机合成中的保护基》(Protective Groups in Organic Synthesis), 第三版, John Wiley & Sons 出版社, 纽约, 纽约州, 1999 年, 这里全部地引入作为参考。

[0117] 本发明的化合物可以本领域技术人员认识到的、所有合理的互变异构体或者这种互变异构体的混合物而存在。术语“互变异构体”或“互变异构”是存在于平衡中的两个或更多个异构体中的其中一个, 并且易于从一种异构形式转变为另一种。示例包括酮-烯醇互变异构体, 例如丙酮 / 丙烯-2-醇等, 环-链的互变异构体, 例如葡萄糖 / 2,3,4,5,6-五羟基-己醛等。这里所描述的化合物可具有一种或多种的互变异构体, 因此包括各种异构体。这些化合物的所有这种形式都显然地包括在本发明中。提供如下的互变异构体实例作为参考:

[0118]



[0119] 本发明的化合物可包含一个或更多个非对称原子,因此可以外消旋体和外消旋混合物、单个对映体、非对映混合物或单独的非对映体而存在。术语“立体异构体”是指,化合物具有如另一个的相同分子量、化学组成和构造,但是带有不同分组的原子。换言之,某些相同的化学部分处于空间的不同方向,因此,当纯的时候,具有旋转极化光平面的能力。但是,一些纯的立体异构体具有旋光性,该旋光性是如此之小以致于当前的仪器检测不到。这里所述的化合物可具有一个以上的非对称原子,因而包括了各种立体异构体。这些化合物的所有这种异构体形式都显然地包含在本发明中。

[0120] 每个产生立体的碳或硫可以是 R 或 S 构型。尽管在本申请中示例的特定化合物是以特定构型描述的,但是在任意给定手性中心处具有相反立体化学的化合物或其混合物也是可预见到的。当在本发明的衍生物中发现手性中心时,应当理解为,本发明包括了所有可能的立体异构体。

[0121] 术语“光学纯化合物”或“光学纯异构体”是指手性化合物的单个立体异构体,与所述化合物的构型无关。

[0122] 术语“基本上均质的”是指其中至少约 80%、优选地至少约 90% 以及更优选地至少约 95% 的分子是单个化合物或其单个立体异构体的分子集合,或者是指其中至少约 80%、优选地至少约 90% 以及更优选地至少约 95% 的分子在所述位置被完全取代(例如氘代)的分子集合。

[0123] 如这里所用的,术语“连接的”表示稳定的共价键,对于本领域的技术人员而言,某些优选的连接点是显然的。

[0124] 术语“任选的”或“任选地”是指,后续描述的事件或状况发生或未发生,而且该描述包括了所述事件或状况发生的实例以及未发生的实例。例如,文句“任选地取代的烷基”表示,烷基可以是或者可以不是被取代的,而且这种描述包括了两种,取代的和未取代的烷基。

[0125] 术语“有效量”的化合物是指提供期望作用的充足量的化合物,但是没有或具有可接受毒性。这种量可从个体到个体而改变,取决于个体的物种、年龄以及身体状况、被治疗疾病的严重性、所用的特定化合物、它的给药方式等。本领域的普通技术人员可以确定适合的有效量。

[0126] 术语“药学上可接受的”是指化合物、添加剂或组合物不是生物上的或其他不期望的。例如,可以将添加剂或组合物与本发明的化合物一起对受治疗者给药,不会产生任何不期望的生物学作用或者与药物组合物中所包含的任意其他组分以不期望的方式相互作用。

[0127] 术语“药学上可接受的盐”包括盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、氢氟酸盐、硫酸盐、枸橼酸盐、马来酸盐、乙酸盐、乳酸盐、烟酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、磷酸盐、丙二酸盐、水杨酸盐、苯乙酸盐、硬脂酸盐、吡啶盐、铵盐、哌啶盐、二乙胺盐、烟酰胺盐、甲酸盐、尿素盐、钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、锌盐、锂盐、肉桂酸盐、甲胺盐、甲磺酸盐、苦味酸盐、酒石酸盐、三乙氨基盐、二甲基氨基盐、三(羟甲基)氨基甲烷盐等。对于本领域的技术人员而言,其他的药学

上可接受的盐是已知的。

[0128] 当与本发明的化合物一起使用时,术语“引起”、“引起的”、“调节剂(modulator)”、“调节”、“调节的”、“调节剂(regulator)”、“调节”或“调节的”活性是指,化合物可用作抑制剂、或者特定酶或受体的拮抗剂,诸如胃 H^+ , K^+ -ATP 酶等。

[0129] 术语“药物”、“治疗剂”和“化学治疗剂”是指,一种化合物或几种化合物及其药学上可接受的组合物对哺乳动物受治疗者给药,在疾病或医学病症的治疗中用于预防或康复。这种化合物可通过口服制剂、吸入、眼部施用、透皮制剂或通过注射对受治疗者给药。

[0130] 术语“受治疗者”是指动物、优选地哺乳动物、和最优选地人,其为治疗、观察或实验的对象。所述的哺乳动物可选自小鼠、大鼠、仓鼠、沙鼠、家兔、豚鼠、犬、猫、绵羊、山羊、牛、马、长颈鹿、鸭嘴兽,灵长类,如猴子、黑猩猩、类人猿和人。

[0131] 术语“治疗上有有效的量”用于表示引起所示生物学的或医学的响应的活性化合物或药剂的量。这种响应可发生于研究者、兽医、医师或其他临床工作者所探寻的组织、系统(包括人的动物)中。

[0132] 术语“治疗的(treating)”、“治疗”、“治疗的(therapeutic)”或“治疗”未必表示伤害性知觉的全部消除。任何不期望的、疾病的体征或症状如抑制胃 H^+ , K^+ -ATP 酶、十二指肠溃疡和胃酸分泌介导的其他病症、或者这些病症的亚类的任意程度的缓解可被认为是治疗或医治。另外,治疗可包括可能使患者健康或外观的总感觉更差的作用。

[0133] 术语“路易斯酸”是指能够接受未共享电子对的分子,和对于本领域普通技术人员而言是显然的那些。定义的“路易斯酸”包括但不限于:三氟化硼、三氟化硼乙醚化物、三氟化硼四氢呋喃复合物、三氟化硼叔丁甲醚复合物、三氟化硼二丁醚复合物、三氟化硼二水合物、三氟化硼二乙酸复合物、三氟化硼二甲基亚砷复合物、三氯化硼、三氯化硼二甲基亚砷复合物、三溴化硼、三溴化硼二甲基亚砷复合物、三碘化硼、三甲氧基硼烷(triimethoxyborane)、三乙氧基硼烷、三甲基铝、三乙基铝、三氯化铝、三氯化铝四氢呋喃复合物、三溴化铝、四氯化钛、四溴化钛、碘化钛、四乙氧化钛、四异丙氧化钛、三氟甲磺酸铈(III)、三氟甲磺酸钪(III)、三氟甲磺酸镱(III)、三氟甲磺酸镧(III)、氯化锌(II)、溴化锌(II)、碘化锌(II)、三氟甲磺酸锌(II)、硫酸锌(II)、硫酸镁、高氯酸锂、三氟甲磺酸铜(II)、四氟硼酸铜(II),等。某些路易斯酸可以具有光学纯的、被连接至电子受体原子的配体,如列于 Corey, E. J. *Angewandte Chemie*, 国际版(2002), 41(10), 1650-1667; Aspinall, H. C. *化学综述(Chemical Reviews)*(华盛顿特区,美国)(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. *化学研究评述(Accounts of Chemical Research)*(2001), 34(12), 955-962; Seebach, D. *Angewandte Chemie*, 国际版(2001), 40(1), 92-138; Blaser, H. U. *应用催化(Applied Catalysis)*, A: 总则(2001), 221(1-2), 119-143; Yet, L. *Angewandte Chemie*, 国际版(2001), 40(5), 875-877; Jorgensen, K. A. *Angewandte Chemie*, 国际版(2000), 39(20), 3558-3588; Dias, L. C. *现代有机化学(Current Organic Chemistry)*(2000), 4(3), 305-342; Spindler, F. *对映体(Enantiomer)*(1999), 4(6), 557-568; Fodor, K. *对映体(Enantiomer)*(1999), 4(6), 497-511; Shimizu, K. D. *综合不对称催化(Comprehensive Asymmetric Catalysis)*I-III(1999), 3, 1389-1399; Kagan, H. B. *综合不对称催化*

(Comprehensive Asymmetric Catalysis) I-III (1999), 1, 9-30; Mikami, K. 路易斯酸试剂 (Lewis Acid Reagents) (1999), 93-136 及其中所引述的文献。本领域的普通技术人员可使用这种路易斯酸以便于从非手性原料制备光学纯化合物。

[0134] 术语“酰化剂”是指能够将烷基羰基、取代的烷基羰基或芳基羰基转移至另外分子的分子。定义的“酰化剂”包括但不限于乙酸乙酯、乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯、丁酸乙烯酯、乙酸异丙酯、乙酸 1-乙氧乙烯酯、丁酸三氯乙酯、丁酸三氟乙酯、月桂酸三氟乙酯、硫代癸酸 S-乙酯、联乙酰单肟乙酸酯、乙酸酐、乙酰氯、琥珀酸酐、双烯酮、碳酸二烯丙酯、碳酸丁-3-烯酯腈基甲酯、氨基酸, 等。

[0135] 术语“亲核体”或“亲核试剂”是指具有未共享电子对的带负电荷、或中性电荷的分子, 以及对本领域普通技术人员而言是显然的那些。定义的“亲核体”包括但不限于: 水、烷基羟基、烷氧基阴离子、芳基羟基、芳氧基阴离子、烷基硫醇、烷硫基阴离子、芳基硫醇、芳硫基阴离子、氨、烷基胺、芳基胺、烷基胺阴离子、芳基胺阴离子、肼、烷基肼、芳基肼、烷基羰基肼、芳基羰基肼、肼阴离子、烷基肼阴离子、芳基肼阴离子、烷基羰基肼阴离子、芳基羰基肼阴离子、氰化物、叠氮化物、氢化物、烷基阴离子、芳基阴离子, 等。

[0136] 术语“亲电体”或“亲电试剂”是指具有开放价层或吸引富电子反应物的带正电荷、或中性的分子, 以及对本领域普通技术人员而言是显然的那些。定义的“亲电体”包括但不限于: 水合氢离子, 酰基离子, 路易斯酸例如三氟化硼等, 卤素例如 Br_2 等, 碳阳离子例如叔丁基阳离子等, 重氮甲烷, 三甲基硅烷基重氮甲烷, 卤代烷例如碘代甲烷、三氘代碘代甲烷 (CD_3I), 溴苄等, 烷基三氟甲磺酸酯例如三氟甲磺酸甲酯等, 烷基磺酸酯例如甲苯磺酸乙酯、甲磺酸丁酯、硫酸二甲酯、六氘代硫酸二甲酯 ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}_4$) 等, 酰卤例如乙酰氯、苯甲酰溴等, 酸酐例如乙酸酐、琥珀酸酐、马来酸酐等, 异氰酸酯例如异氰酸甲酯、异氰酸苯酯等, 氯代甲酸酯例如氯代甲酸甲酯、氯代甲酸乙酯、氯代甲酸苄酯等, 磺酰卤例如甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯等, 卤代硅烷例如氯代三甲基硅烷、氯代叔丁基二甲基硅烷等, 磷酰卤例如氯代磷酸二甲酯等, α - β -不饱和羰基化合物例如丙烯醛、甲基乙烯基酮, 肉桂醛等。

[0137] 术语“离去基团” (LG) 是指在它已被亲核体置换之后在它的阴离子或中性形式中是稳定的任意原子 (或原子团), 并且对本领域普通技术人员而言是显然的。定义的“离去基团”包括但不限于: 水, 甲醇, 乙醇, 氯化物, 溴化物, 碘化物, 甲磺酸, 甲苯磺酸, 三氟甲磺酸, 乙酸, 三氯乙酸, 苯甲酸, 等。

[0138] 术语“氧化剂”是指通过将氧加入原子或者从原子除去电子提高了在起始原料中原子例如氢、碳、氮、硫、磷等氧化态的任何试剂, 并且对本领域普通技术人员而言是显然的。定义的“氧化剂”包括但不限于: 四氧化锇、四氧化钨、三氯化钨、高锰酸钾、间-氯代过氧苯甲酸、过氧化氢、二甲基双环氧乙烷, 等。

[0139] 术语“金属配体”是指具有未共享电子对并且能络合至金属原子的分子, 并且对本领域普通技术人员而言是显然的。定义的“金属配体”包括但不限于: 水、烷氧基阴离子、烷硫基阴离子、氨、三烷基胺、三芳基胺、三烷基膦、三芳基膦、氰化物、叠氮化物, 等。

[0140] 术语“还原剂”是指通过将氢加入原子或者将电子加至原子降低了在起始原料中原子氧化态的任何试剂, 或者从这个原子除去氧, 以及对本领域普通技术人员而言是显然的。定义的“还原剂”包括但不限于: 硼烷-二甲基亚砷复合物, 9-硼杂双环 [3.3.1.] 壬烷 (9-BBN), 儿茶酚硼烷, 硼氢化锂, 硼氘化锂, 硼氢化钠, 硼氘化钠, 硼氢化钠-甲醇复合物,

硼氢化钾, 羟基硼氢化钠, 三乙基硼氢化锂, 正丁基硼氢化锂, 氰基硼氢化钠, 氰基硼氘化钠, 硼氢化钙 (II), 氢化铝锂, 氘化铝锂, 氢化二异丁基铝, 氢化正丁基-二异丁基铝, 双-甲氧乙氧基铝氢化钠, 三乙氧基硅烷, 二乙氧基甲基硅烷, 氢化锂, 锂, 钠, 氢气 Ni/B, 等。某些酸性和路易斯酸性试剂增强还原剂的活性。这种酸性试剂的实例包括: 乙酸, 甲磺酸, 盐酸等。这种路易斯酸性试剂的实例包括: 三甲氧基硼烷, 三乙氧基硼烷, 三氯化铝, 氯化锂, 三氯化钒, 二环戊二烯基二氯化钛, 氟化铯, 氟化钾, 氯化锌 (II), 溴化锌 (II), 碘化锌 (II) 等。

[0141] 术语“偶联剂”是指活化羧酸的羰基并且有助于酯或酰胺键形成的任意试剂。定义的“偶联剂”包括但不限于: 乙酰氯, 氯甲酸乙酯, 二环己烷基碳二亚胺 (DCC), 二异丙基碳二亚胺 (DIC), 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺 (EDCI), N-羟基苯并三唑 (HOBT), N-羟基琥珀酰亚胺 (HOSu), 4-硝基苯酚, 五氟代苯酚, 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐 (TBTU)、O-苯并三唑-N,N,N'-N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (HBTU)、苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲基氨基)-磷六氟磷酸盐 (BOP)、苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷基磷六氟磷酸盐、溴代-三吡咯烷基-磷六氟磷酸盐、2-(5-降冰片烯-2,3-二甲酰亚胺基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐 (TNTU)、O-(N-琥珀酰亚胺基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐 (TSTU)、四甲基氟代甲脒 (formamidinium) 六氟磷酸盐, 等。

[0142] 术语“可除去的保护基”或“保护基”是指这样的基团, 当被结合到官能团诸如羟基或羧基的氧原子或者氨基的氮原子时, 防止反应发生于这些官能团, 而且这种保护基可用常规的化学或酶步骤除去, 以重建官能团。应用特定可除去的保护基不是关键性的。

[0143] 定义的“羟基保护基”包括但不限于:

[0144] a) 甲基, 叔丁基, 烯丙基, 炔丙基, 对氯苯基, 对甲氧苯基, 对硝基苯基, 2,4-二硝基苯基, 2,3,5,6-四氟-4-(三氟甲基) 苯基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、(苯基二甲基硅烷基) 甲氧基甲基、苄氧基甲基、对甲氧基苄氧基甲基、对硝基苄氧基甲基、邻硝基苄氧基甲基、(4-甲氧基苄氧基) 甲基、愈创木酚甲基、叔丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基、叔丁基二甲基硅氧基甲基、2,3-二甲基-2-丁基 (thexyl) 二甲基硅氧基甲基、叔丁基二苯基硅氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基) 甲基、2-(三甲基硅烷基) 乙氧基甲基、薄荷烷氧基甲基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基) 乙基、1-[2-(三甲基硅烷基) 乙氧基] 乙基、1-甲基-1-乙氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氟乙基、1-甲基-1-苯氧基乙基、2,2,2-三氯乙基、1-二茴香基-2,2,2-三氯乙基、1,1,1,3,3,3-六氟-2-苯基异丙基、2-三甲基硅烷基乙基、2-(苄硫基) 乙基、2-(苯基硒基) 乙基、四氢吡喃基、3-溴代四氢吡喃基、硫代四氢吡喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基、4-甲氧基硫代四氢吡喃基、4-甲氧基四氢吡喃基 S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基) 苯基]-4-甲氧哌啶-4-基、1-(2-氟代苯基)-4-甲氧哌啶-4-基、1,4-二氧杂环己烷-2-基、四氢呋喃基、硫代四氢呋喃基, 等;

[0145] b) 苄基、2-硝基苄基、2-三氟甲基苄基、4-甲氧基苄基、4-硝基苄基、4-氯代苄基、4-溴代苄基、4-氰基苄基、4-苯基苄基、4-酰氨基苄基、4-叠氮基苄基、4-(甲基亚磺酰基) 苄基、2,4-二甲氧基苄基、4-叠氮-3-氯代苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,6-二氯代苄基、2,6-二氟代苄基、1-苄基甲基、二苯甲基、4,4'-二硝基二苯甲基、5-苯并环庚基、三苯甲基 (trityl)、 α -萘基二苯甲基、(4-甲氧基苯基)-二苯基-甲基、二-(对甲氧基苯

基)-苯甲基、三-(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴代苯酰氧基)-苯基二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯代邻苯二甲酰亚胺苯基)甲基、4,4',4''-三(戊酮酰氧基苯基)甲基、4,4'-二甲氧基-3''-[N-(咪唑基甲基)]三苯甲基、4,4'-二甲氧基-3''-[N-(咪唑基乙基)氨基酰基]三苯甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-茈基甲基、4-(17-四苯并[a,c,g,i]茈基甲基)-4,4'-二甲氧基三苯甲基、9-蒎基、9-(9-苯基)占吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒎基,等;

[0146] c) 三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、三异丙基硅烷基、二甲基异丙基硅烷基、二乙基异丙基硅烷基、二甲基己硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、三苄基硅烷基、三-对二甲苯基硅烷基、三苯基硅烷基、二苯基甲基硅烷基、二叔丁基甲基硅烷基、三(三甲基硅烷基)硅烷基、(2-羟基苯乙烯基)二甲基硅烷基、(2-羟基苯乙烯基)二异丙基硅烷基、叔丁基甲氧基苯基硅烷基、叔丁氧基二苯基硅烷基,等;

[0147] d) $-C(O)R_{20}$, 其中 R_{20} 选自烷基, 取代的烷基, 芳基, 而且更明确地 R_{20} = 氢, 甲基, 乙基, 叔丁基, 金刚烷基, 巴豆基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、三氟甲基、甲氧基甲基、三苯基甲氧基甲基、苯氧基甲基、4-氯苯氧基甲基、苯基甲基、二苯基甲基、4-甲氧巴豆基、3-苯基丙基、4-戊烯基、4-氧代戊基、4,4-(乙烯二硫基)戊基、5-[3-双(4-甲氧基苯基)羟基甲基苯氧基]-4-氧代戊基、苯基、4-甲基苯基、4-硝基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、4-苯基苯基、2,4,6-三甲基苯基、 α -萘基、苯甲酰基, 等;

[0148] e) $-C(O)OR_{20}$, 其中 R_{20} 选自烷基, 取代的烷基, 芳基, 而且更明确地 R_{20} = 甲基, 甲氧基甲基, 9-茈基甲基、乙基、2,2,2-三氯甲基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基硅烷基)乙基、2-(苯磺酰基)乙基、异丁基、叔丁基、乙烯基、烯丙基、4-硝基苄基、苄基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、4-甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、2-(甲硫基甲氧基)乙基、2-丹酰乙基(2-dansylethyl)、2-(4-硝基苯基)乙基、2-(2,4-二硝基苯基)乙基、2-氰基-1-苄基、苄硫基、4-乙氧基-1-萘基, 等。在 Greene 和 Wutts 中给出了羟基保护基的其他实例, 见上。

[0149] 定义的“氨基保护基”包括但不限于:

[0150] a) 2-甲硫基乙基、2-甲磺酰基乙基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、[2-(1,3-二噻烷基)]甲基、4-甲硫基苯基、2,4-二甲硫基苯基、2-二磷酰基乙基、1-甲基-1-(三苯基磷酰基)乙基、1,1-二甲基-2-氰基乙基、2-丹酰乙基、2-(4-硝基苯基)乙基、4-苯基乙酰氧基苄基、4-叠氮基苄基、4-叠氮基甲氧苄基、间氯-对酰氧基苄基、对-(二羟基硼烷基)苄基、5-苯并异噁唑基甲基、2-(三氟甲基)-6-色酮甲基、间硝基苯基、3,5-二甲氧苄基、1-甲基-1-(3,5-二甲氧苯基)乙基、邻硝基苯基、 α -甲基硝基胡椒基、3,4-二甲氧-6-硝基苄基、N-苯亚磺酰基、N-邻硝基苯亚磺酰基、N-2,4-二硝基苯亚磺酰基、N-五氯苯亚磺酰基、N-2-硝基-4-甲氧苯亚磺酰基、N-三苯甲基亚磺酰基、N-1-(2,2,2-三氟-1,1-二苯基)乙亚磺酰基、N-3-硝基-2-吡啶亚磺酰基、N-对甲苯磺酰基、N-苯磺酰基、N-2,3,6-三甲基-4-甲氧苯磺酰基、N-2,4,6-三甲氧苯-磺酰基、N-2,6-二甲基-4-甲氧苯磺酰基、N-五甲基苯磺酰基、N-2,3,5,6-四甲基-4-甲氧苯磺酰基, 等;

[0151] b) $-C(O)OR_{20}$, 其中 R_{20} 选自烷基, 取代烷基, 芳基, 而且更明确地 R_{20} = 甲基、乙基、9-茈基、9-(2-磺基)茈基、9-(2,7-二溴)茈基、17-四苯并[a,c,g,i]茈基、2-氯-3-茈基、苯并[f]茈基-3-基甲基、2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,

10,10,10-四氢噻吩(thlo)占吨基)]甲基、1,1-二氧代苯并[b]噻吩-2-基甲基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基硅烷基乙基、2-苄乙基、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基、2-氯乙基、1,1-二甲基-2-卤乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基、1-甲基-1-(4-联苯基)乙基、1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙基、2-(2'-吡啶基)乙基、2-(4'-吡啶基)乙基、2,2-双(4'-硝基苯基)乙基、N-(2-新戊酰氨基)-1,1-二甲基乙基、2-[(2-硝基苯基)二硫基]-1-苄乙基、叔丁基、1-金刚烷基、2-金刚烷基、乙烯基、烯丙基、1-异丙基烯丙基、肉桂酰基、4-硝基肉桂酰基、3-(3-吡啶基)丙-2-烯基、8-喹啉基、N-羟基哌啶基、烷基二硫基、苄基、对甲氧苄基、对硝基苄基、对溴苄基、对氯苄基、2,4-二氯苄基、4-甲基亚磺酰基苄基、9-蒎基甲基、二苯甲基、叔戊基、S-苄基硫代氨甲酸酯、丁炔基、对氰基苄基、环丁基、环己基、环戊基、环丙基甲基、对癸氧基苄基、二异丙基甲基、2,2-二甲氧羰基乙烯基、邻-(N,N'-二甲基甲酰胺基)苄基、1,1-二甲基-3-(N,N'-二甲基甲酰胺基)丙基、1,1-二甲基丙炔基、二(2-吡啶基)甲基、2-呋喃甲基、2-碘乙基、异冰片基、异丁基、异烟酰基、对-(对'-甲氧苯基偶氮基)苄基、1-甲基环丁基、1-甲基环己基、1-甲基-1-环丙基甲基、1-甲基-1-(对-苯偶氮基苯基)乙基、1-甲基-1-苄乙基、1-甲基-1-4'-吡啶乙基、苄基、对-(苯偶氮基)苄基、2,4,6-三甲苯基、4-(四甲基铵)苄基、2,4,6-三甲苄基,等。在Greene和Wutts中给出了氨基保护基的其他实例,见上。

[0152] 定义的“羧基保护基”包括但不限于:2-N-(吗啉代)乙基、胆碱、甲基、甲氧乙基、9-芴甲基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、甲氧乙氧甲基、2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基、苄氧甲基、新戊酰氧甲基、苄基乙酰氧甲基、三异丙基硅烷基甲基、氰甲基、丙酮醇、对溴苄甲酰甲基、 α -甲基苄甲酰甲基、对甲氧苄甲酰甲基、二苯乙酰基、甲酰胺甲基、对偶氮苄甲酰胺基-甲基、N-邻苯二甲酰亚胺基甲基、(甲氧乙氧)乙基、2,2,2-三氯乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、4-氯丁基、5-氯戊基、2-(三甲基硅烷基)乙基、2-甲硫基乙基、1,3-二噻烷基-2-甲基、2-(对硝基苯基亚磺酰基)乙基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(2-吡啶基)乙基、2-(对甲氧苯基)乙基、2-(二苯基膦基)乙基、1-甲基-1-苄乙基、2-(4-乙酰基-2-硝基苯基)乙基、2-氰基乙基、庚基、叔丁基、3-甲基-3-戊基、二环丙基甲基、2,4-二甲基-3-戊基、环戊基、环己基、烯丙基、甲代烯丙基、2-甲基丁-3-烯-2-基、3-甲基丁-2-(异戊二烯基)、3-丁烯-1-基、4-(三甲基硅烷基)-2-丁烯-1-基、肉桂酰基、 α -甲基肉桂酰基、炔丙基、苄基、2,6-二甲苯基、2,6-二异丙基苯基、2,6-二叔丁基-4-甲苯基、2,6-二叔丁基-4-甲氧苯基、对-(甲硫基)苄基、五氟苄基、苄基、三苯甲基、二苯甲基、双(邻硝基苯基)甲基、9-蒎基、2-(9,10-二氧代)蒎甲基、5-二苯并环庚基、1-茛基甲基、2-(三氟甲基)-6-色酮甲基、2,4,6-三甲基苄基、对溴苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对甲氧基苄基、2,6-二甲氧基苄基、4-(甲亚磺酰基)苄基、4-磺基苄基、4-叠氮甲氧苄基、4-{ α -[1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代亚环己烯)-3-甲基丁基]氨基}苄基、胡椒基、4-皮考基、三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、异丙基二甲基硅烷基、苄基二甲基硅烷基、二叔丁基甲基硅烷基、三异丙基硅烷基,等。在Greene和Wutts中给出了羧基保护基的其他实例,见上。

[0153] 定义的“硫醇保护基”包括但不限于:

[0154] a) 烷基、苄基、4-甲氧苄基、2-羟基苄基、4-羟基苄基、2-乙酰氧苄基、4-乙酰氧苄基、4-硝基苄基、2,4,6-三甲基苄基、2,4,6-三甲氧基苄基、4-皮考基、2-喹啉基甲基、

2- 皮考基 n- 氧化的、9- 蒎甲基、9- 芴甲基、占吨基、二茂铁基甲基，等；

[0155] b) 二苯甲基、双(4- 甲氧苯基) 甲基、5- 二苯并环庚基、三苯甲基、二苯-4- 吡啶甲基、苯基、2,4- 二硝基苯基、叔丁基、1- 金刚烷基，等；

[0156] c) 甲氧基甲基、异丁氧甲基、苄氧甲基、2- 四氢吡喃基、苄硫基甲基、苯硫基甲基、乙酰胺基甲基、三甲基乙酰胺基甲基、苯甲酰胺基甲基、烯丙氧羰基氨基甲基、苯基乙酰胺基甲基、邻苯二甲酰亚胺基甲基、乙酰基、羧基、氰基甲基，等；

[0157] d) (2- 硝基-1- 苯基) 乙基、2-(2,4- 二硝基苯基) 乙基、2-(4'- 吡啶基) 乙基、2- 氰基乙基、2-(三甲基硅烷基) 乙基、2,2- 双(碳乙氧基) 乙基、1-(3- 硝基苯基)-2- 苯甲酰基- 乙基、2- 苯磺酰基乙基、1-(4- 甲苯磺酰基)-2- 甲基 pro4-2- 基，等；

[0158] e) 三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、三异丙基硅烷基、二甲基异丙基硅烷基、二乙基异丙基硅烷基、二甲基己基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、三苄基硅烷基、三对二甲苯硅烷基、三苯基硅烷基、二苯基甲基硅烷基、二叔丁基甲基硅烷基、三(三甲基硅烷基) 硅烷基、(2- 羟基苯乙烯基) 二甲基硅烷基、(2- 羟基苯乙烯基) 二异丙基硅烷基、叔丁基甲氧基苯基硅烷基、叔丁氧基二苯基硅烷基，等；

[0159] f) 苯甲酰基、三氟乙酰基、N-[[(4- 联苯基基) 异丙氧基] 羰基]-N- 甲基- γ - 氨基硫代丁酸酯、N-(叔丁氧羰基)-N- 甲基- γ - 氨基硫代丁酸酯，等；

[0160] g) 2,2,2- 三氯乙氧基羰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、4- 甲氧苄氧羰基，等；

[0161] h) N-(乙基氨基) 羰基、N-(甲氧基甲基氨基) 羰基，等；

[0162] i) 乙硫基、叔丁硫基、苯硫基、取代的苯硫基，等；

[0163] j) (二甲基膦) 亚硫酰基、(二苯基膦) 亚硫酰基，等；

[0164] k) 磺酸酯、烷氧羰基硫基、苄氧羰基硫基、3- 硝基-2- 吡啶硫基，等；

[0165] l) 三羰基 [1,2,3,4,5- η]-2,4- 环己二烯-1- 基]-铁(1+), 等。在 Greene 和 Wutts 中给出了硫醇保护基的其他实例，见上。

[0166] 术语“氨基酸”是指任意的天然氨基酸，及其合成的类似物和衍生物。 α - 氨基酸包括一个与氨基、羧基、氢原子以及被称作“侧链”的特征基团成键的碳原子。天然氨基酸的侧链是现有技术中熟知的，而且包括，例如，氢(例如，在甘氨酸中的)，烷基(例如，在丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸中的)，取代的烷基(例如，在苏氨酸、丝氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、精氨酸和赖氨酸中的)，芳烷基(例如，在苯丙氨酸中的)，取代的芳烷基(例如，在酪氨酸中的)，杂芳烷基(例如，在色氨酸、组氨酸中的)，等等。本领域的技术人员会理解，术语“氨基酸”还可包括 β -， γ -， δ -， ω - 氨基酸，等等。非天然的氨基酸也是本领域中已知的，如下面所列出的，Natchus, M. G. 有机合成：理论与应用(2001), 5, 89-196; Ager, D. J. 药物发现与开发中的最新评述(2001), 4(6), 800; Reginato, G. 有机化学的最新研究开发(2000), 4(1 部分), 351-359; Dougherty, D. A. 化学生物学的最新评价(2000), 4(6), 645-652; Lesley, S. A. 药物与药学(2000), 101(肽与蛋白质的分析), 191-205; Pojitzkov, A. E. 分子催化期刊 B: 酶(2000), 10(1-3), 47-55; Ager, D. J. 特殊化学品(1999), 19(1), 10-12, 以及其中所引的所有参考文献。二十种常规氨基酸的立体异构体(例如，D- 氨基酸)、非天然氨基酸如 α ， α - 二取代的氨基酸以及其他的非常规氨基酸也是用于本发明化合物的适宜组分。非常规氨基酸的实例包括：4- 羟基脯氨酸，3- 甲基组氨酸，5- 羟基赖氨酸，以及其他相似的氨基酸和亚氨基酸

(例如,4-羟基脯氨酸)。

[0167] 术语“N-保护的氨基酸”是指具有保护基的任意氨基酸,该保护基结合至氨基官能团的氮。这种保护基防止反应发生于氨基官能团,而且可以用常规化学的或酶步骤除去,以便于重建氨基官能团。

[0168] 术语“O-保护的氨基酸”是指具有保护基的任意氨基酸,该保护基结合至羧基官能团的氧。这种保护基防止反应发生于羧基官能团,而且可以用常规化学的或酶步骤除去,以便于重建羧基官能团。利用特殊的保护基不是关键性的。

[0169] 术语“前药”是指在体内转化成母体药物的任何药剂。前药常常是有用的,因为在某些情况下,它们比母体药物更易于给药。例如,通过口服给药,它们是可以生物利用的,而母体药物却不是。前药相对于母体药物还可改善药物组合物中的溶解度。前药可被转化成母体药物,以各种机理,包括酶的方法以及代谢水解。参见 Harper, "Drug Latentiation", 在 Jucker, 编辑的“药物研究的进展”中 4:221-294(1962); Morozowich 等, "物理有机原理应用于前药设计" 在 E. B. Roche 编辑的通过前药及类似物设计生物药学特征, APHA Acad. Pharm. Sci. (1977); 药物设计中药物的生物可逆性载体, 理论与应用, E. B. Roche, 编辑, APHA Acad. Pharm. Sci. (1987); 前药的设计, H. Bundgaard, Elsevier(1985); Wang 等. "改善肽药物递送的前药方法" in Curr. Pharm. Design. 5(4): 265-287(1999); Pauletti 等 (1997) 在肽生物利用度方面的改进: 拟肽和前药策略, Adv. Drug. Delivery Rev. 27: 235-256; Mizen 等 (1998) "应用酯作为口服递送 β 内酰胺抗生素的前药" Pharm. Biotech. 11, 345-365; Gagnault 等 (1996) "设计前药和生物前体 I 前药" Pract. Med. Chem. 671-696; Asgharnejad, "改善口服药物的递送", 在药物系统的递送过程中, G. L. Amidon, P. I. Lee 和 E. M. Topp, Eds., Marcel Dekker, 第 185-218 页 (2000); Balant 等, "用于经不同给药途径改善药物吸收的前药", Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet, 15(2): 143-53(1990); Balimane 和 Sinko, "在核苷类似物口服吸收中涉及的多重递送子", Adv. Drug Delivery Rev., 39(1-3): 183-209(1999); Browne, "磷苯妥英钠 (Cerebyx)", Clin. Neuropharmacol. 20(1): 1-12(1997); Bundgaard, "药物的生物可逆性衍生物原理及改善药物治疗效果的适用性", Arch. Pharm. Chem. 86(1): 1-39(1979); Bundgaard H. "用前药方法改善药物的递送", Controlled Drug Delivery 17: 179-96(1987); Bundgaard H. "前药作为改进肽药物递送的手段", Adv. Drug Delivery Rev. 8(1): 1-38(1992); Fleisher 等 "通过应用前药改善口服药物递送、克服溶解度的限度", Adv. Drug Delivery Rev. 19(2): 115-130(1996); Fleisher 等 "通过以肠道酶靶向改善胃肠吸收而设计前药", Methods Enzymol. 112(药酶靶向, A 部分): 360-81, (1985); Farquhar D, 等, "生物学可逆性磷酸保护基", J. Pharm. Sci., 72(3): 324-325(1983); Freeman S, 等, "用于二氧磷基团的生物可逆性保护: 二(4-乙酰氧-苄基)甲磷酸酯对羧酸酶的化学稳定性和生物活化" J. Chem. Soc, Chem. Commun., 875-877(1991); Friis 和 Bundgaard, "磷酸酯和膦酸酯的前药: 含有掩饰这些基团负电荷药物的新亲脂性 α -乙酰氧烷基的磷酸或膦酸酯衍生物", Eur. J. Pharm. Sci. 4: 49-59(1996); Gangwar 等, "前药、分子结构及经皮递送", Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, [研讨会] 会议日期 1976 年, 409-21, (1977); Nathwani 和 Wood, "青霉素类: 它们的临床药理学和治疗应用的最新综述", Drugs 45(6): 866-94(1993); Sinhababu

和 Thakker, " 抗癌药物的前药 ", Adv. Drug Delivery Rev. 19(2) :241-273(1996) ; Stella 等, " 前药. 他们具有临床应用的优势吗? ", Drugs 29(5) :455-73(1985) ; Tan 等 " 抗 HIV 核苷类似物及其前药的开发与优化:它们的分子药理学、构效关系和药代动力学的综述 ", Adv. Drug Delivery Rev. 39(1-3) :117-151(1999) ;Taylor, " 通过前药改善被动的口服药物递送 ", Adv. Drug Delivery Rev., 19(2) :131-148(1996) ; Valentino 和 Borchardt, " 增强胃肠道吸收的前药策略 ", Drug Discovery Today 2(4) : 148-155(1997) ;Wiebe 和 Rnaus, " 用于设计治疗头部 HIV 感染的抗 HIV 核苷药物的原则 ", Adv. Drug Delivery Rev. :39(1-3) :63-80(1999) ;Waller 等, " 前药 ", Br. J. Clin. Pharmac. 28 :497-507(1989)。

[0170] 根据本发明的目的,根据转化为这里所概述的、已改善的药物物质的需要所有提及的含有氢、氢化物或质子的试剂可包括部分地或全部地氘代的类型(含有氘、氘化物或氘离子)。

[0171] 术语“卤素”、“卤化物”或“卤代”包括了氟、氯、溴和碘。

[0172] 术语“烷基”和“取代的烷基”是可互换的,而且,包括了取代的、任选地取代的和未取代的 C_1 - C_{10} 直链饱和脂肪族烃基团,取代的、任选地取代的和未取代的 C_2 - C_{10} 直链不饱和脂肪族烃基团,取代的、任选地取代的和未取代的 C_2 - C_{10} 支链饱和脂肪族烃基团,取代的和未取代的 C_2 - C_{10} 支链不饱和脂肪族烃基团,取代的、任选地取代的和未取代的 C_3 - C_8 环状饱和脂肪族烃基团,取代的、任选地取代的和未取代的 C_5 - C_8 环状不饱和脂肪族烃基团,其具有特定的碳原子数。例如,定义的“烷基”应当包括但不限于:甲基(Me),三氘代甲基($-CD_3$),乙基(Et),丙基(Pr),丁基(Bu),戊基,己基,庚基,辛基,壬基,癸基,十一烷基,乙烯基,丙烯基,丁烯基,戊烯基,己烯基,庚烯基,辛烯基,壬烯基,癸烯基,十一烯基,异丙基(i-Pr),异丁基(i-Bu),叔丁基(t-Bu),仲丁基(s-Bu),异戊基,新戊基,环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基,环戊烯基,环己烯基,环庚烯基,环辛烯基,甲基环丙基,乙基环己烯基,丁烯基环戊基,金刚烷基,降冰片基,等等。烷基取代基独立地选自氢,氘,卤素, $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=CH_2$ 、三卤代甲基,氨甲酰基,芳基 C_{0-10} 烷基,杂芳基 C_{0-10} 烷基, C_{1-10} 烷氧基,芳基 C_{0-10} 烷氧基, C_{1-10} 烷硫基,芳基 C_{0-10} 烷硫基, C_{1-10} 烷基氨基,芳基 C_{0-10} 烷基氨基, N -芳基 $-N-C_{0-10}$ 烷基氨基, C_{1-10} 烷基羰基,芳基 C_{0-10} 烷基羰基, C_{1-10} 烷基羧基,芳基 C_{0-10} 烷基羧基, C_{1-10} 烷基羰基氨基,芳基 C_{0-10} 烷基羰基氨基,四氢呋喃基,吗啉基,哌嗪基,羟茛基(hydroxypyronyl), $-C_{0-10}$ 烷基 $COOR_{21}$ 或 $-C_{0-10}$ 烷基 $CONR_{22}R_{23}$, 这里, R_{21} 、 R_{22} 和 R_{23} 独立地选自氢、氘、烷基、芳基,或者 R_{22} 和 R_{23} 与它们所连接的氮连接在一起,形成饱和的或不饱和的环状体系,该体系含有 3 至 8 个碳原子,带有至少一个如上面所定义的取代基。

[0173] 根据本发明所述的目的,根据转化为这里所概述的、已改善的药物物质的需要所有提及的烷基或通常含有 C-H 键的任意基团可包括部分地或全部地氘代的类型。

[0174] 术语“烷氧基”(例如,甲氧基,乙氧基,丙氧基,烯丙氧基,环己氧基)表示通过氧桥而连接的具有指示数量的碳原子的如上述定义的、取代的或未取代的烷基基团。术语“烷氧烷基”表示通过如这里所定义的具有指示的碳原子数的烷基或取代烷基基团连接的烷氧基。

[0175] 术语“烷氧羰基”(例如,甲氧羰基,乙氧羰基,叔丁氧羰基,烯丙氧羰基)表示通过羰基桥连接的如上面定义的具有指示数量碳原子的取代的或未取代的烷氧基团。

[0176] 术语“烷硫基”(例如,甲硫基,乙硫基,丙硫基,环己烯硫基等)表示通过硫桥连接的如上述定义的具有指定数量碳原子的取代的或未取代的烷基基团。术语“烷硫基烷基”表示通过具有指示的碳原子数的如上面定义的烷基或取代的烷基基团连接的烷硫基基团。

[0177] 术语“烷基氨基”(例如,甲基氨基,二乙基氨基,丁基氨基,N-丙基-N-己基氨基,(2-环戊基)丙基氨基,己烯基氨基,等等)表示通过胺桥连接的一个或两个具有指示数量碳原子的如上面所定义的、取代或者未取代的烷基基团。取代的或未取代的烷基基团可与它们所连接的氮连接在一起,形成饱和环状的或不饱和环状的体系,该体系含有3至10个碳原子,带有至少一个如这里所定义的取代基。术语“烷基氨基烷基”表示通过具有指示的碳原子的如上面定义的、取代的或未取代的烷基基团连接的烷基氨基基团。

[0178] 术语“烷基胍基”(例如,甲基胍基,二乙基胍基,丁基胍基,(2-环戊基)丙基胍基,环己胍基,等等)表示通过胍桥的氮原子连接的一个或两个具有指示数量碳原子的如上面所定义的、取代或者未取代的烷基基团。取代的或未取代的烷基基团可与它们所连接的氮连接在一起,形成饱和环状的或不饱和环状的体系,该体系含有3至10个碳原子,带有至少一个如这里所定义的取代基。术语“烷基胍基烷基”表示通过具有指示的碳原子数的如上面定义的、取代的或未取代的烷基基团所连接的烷基胍基基团。

[0179] 术语“烷基羰基”(例如,环辛基羰基,戊基羰基,3-己烯基羰基,等)表示通过羰基连接的具有指示数量碳原子的如上面定义的、取代的或未取代的烷基基团。术语“烷基羰基羰基”表示通过具有指示碳原子数的如上面定义的、取代的或未取代的烷基基团所连接的烷基羰基基团。

[0180] 术语“烷基羧基”(例如,庚基羧基,环丙基羧基,3-戊烯基羧基,等)表示如上面所定义的烷基羰基基团,其中该羰基又通过氧连接。术语“烷基羧基烷基”表示通过具有指示的碳原子数的如上面所定义的烷基基团而连接的烷基羧基基团。

[0181] 术语“烷基羰基氨基”(例如,己基羰基氨基,环戊基羰基-氨基甲基,甲基羰基氨基苯基,等)表示如上面所定义的烷基羰基基团,其中,该羰基又通过氨基基团的氮原子连接。该氮基团本身可用取代的或未取代的烷基或者芳基基团所取代。术语“烷基羰基氨基烷基”表示通过具有指示碳原子数的如上所定义的、取代的或未取代的烷基基团所连接的烷基羰基氨基基团。

[0182] 术语“烷基羰基胍基”(例如,乙基羰基胍基,叔丁基羰基胍基,等)表示如上面所定义的烷基羰基基团,其中该羰基又通过胍基基团的氮原子连接。

[0183] 术语“芳基”表示未取代的、单取代或多取代的单环的、多环的、双芳基(biaryl)芳香性基团,在能形成稳定的共价键的环的任意位置上共价地连接,对于本领域的技术人员而言,某些优选的连接点是显而易见的(例如3-苯基,4-萘基,等)。芳基取代基独立地选自氢,氘,卤素,-OH,-SH,-CN,-NO₂,三卤代甲基,羟基苊基(hydroxypyronyl),C₁₋₁₀烷基,芳基C₀₋₁₀烷基,C₀₋₁₀烷氧基C₀₋₁₀烷基,芳基C₀₋₁₀烷氧基C₀₋₁₀烷基,C₀₋₁₀烷硫基C₀₋₁₀烷基,芳基C₀₋₁₀烷硫基C₀₋₁₀烷基,C₀₋₁₀烷基氨基C₀₋₁₀烷基,芳基C₀₋₁₀烷基氨基C₀₋₁₀烷基,N-芳基-N-C₀₋₁₀烷基氨基C₀₋₁₀烷基,C₁₋₁₀烷基羰基C₀₋₁₀烷基,芳基C₀₋₁₀烷基羰基C₀₋₁₀烷基,C₁₋₁₀烷基羧基C₀₋₁₀烷基,芳基C₀₋₁₀烷基羧基C₀₋₁₀烷基,C₁₋₁₀烷基羰基氨基C₀₋₁₀烷基,芳基C₀₋₁₀烷基羰基氨基C₀₋₁₀烷基,-C₀₋₁₀烷基COOR₂₁或-C₀₋₁₀烷基CONR₂₂R₂₃,其中R₂₁、R₂₂和R₂₃独立地选自氢、氘、烷基、芳基,或者R₂₂和R₂₃与它们所连接的氮连接在一起,形成饱和的或不饱和的

环状体系,该体系含有 3 至 8 个碳原子,带有至少一个如上面所定义的取代基。

[0184] 定义的“芳基”包括但不限于苯基、五氘代苯基,联苯基,萘基,二氢萘基,四氢萘基,茚基,茚满基,萹基,蒽基,苯蒽基,芴基,芘基,等。

[0185] 术语“芳烷基”(例如,(4-羟苯基)乙基,(2-氨基萘基)己烯基,等)表示通过具有指示的碳原子数的如上所定义的、取代的或未取代的烷基基团连接的如上面定义的芳基基团。

[0186] 术语“芳基羰基”(例如,2-巯基苯基羰基(2-thiophenylcarbonyl),3-甲氧萘基羰基,等)表示如这里所定义的、通过羰基基团连接的芳基基团。

[0187] 术语“芳烷基羰基”(例如,(2,3-二甲氧基苯基)丙基羰基,(2-氯萘基)戊烯基-羰基,等)表示又通过羰基连接的如上面所定义的芳烷基基团。

[0188] 术语“芳氧基”(例如,苯氧基,萘氧基,3-甲基苯氧基,等)表示通过氧桥连接的具有指示数量碳原子的如上面所定义的芳基或取代的芳基基团。术语“芳氧烷基”表示通过具有指示碳原子数的如上所定义的、取代的或未取代的烷基基团连接的芳氧基基团。

[0189] 术语“芳氧基羰基”(例如苯氧羰基,萘氧羰基)表示通过羰基桥相连接的具有指示数量碳原子的如上面所定义的、取代的或未取代的芳氧基基团。

[0190] 术语“芳硫基”(例如,苯硫基,萘硫基,3-溴苯硫基,等)表示通过硫桥相连接的具有指示数量碳原子的如上面定义的芳基或取代的芳基。术语“芳硫基烷基”表示通过具有指示的碳原子数的如上所定义的、取代的或未取代的烷基基团相连接的芳硫基基团。

[0191] 术语“芳氨基”(例如,苯氨基,二苯氨基,萘氨基,N-苯基-N-萘基氨基,邻甲基苯基氨基,对甲氧基苯基氨基,等)表示通过胺桥连接的具有指示数量碳原子的一个或两个如上所定义的芳基基团。术语“芳氨基烷基”表示通过具有指示的碳原子数的如上所定义的、取代的或未取代的烷基基团相连接的芳氨基基团。术语“芳烷基氨基”表示通过具有指示的碳原子数的如上所定义的烷基氨基基团相连接的芳基基团。术语“N-芳基-N-烷基氨基”(例如,N-苯基-N-甲基氨基,N-萘基-N-丁基氨基,等)表示独立地通过胺桥连接的具有指示数量碳原子的如上所定义的一个芳基和一个取代的或未取代的烷基。

[0192] 术语“芳基胍基”(例如,苯基胍基,萘基胍基,4-甲氧基苯基胍基,等)表示通过胍桥连接的具有指示数量碳原子的一个或两个如上所定义的芳基基团。术语“芳基胍基烷基”表示通过具有指示的碳原子数的如上所定义的取代的或未取代的烷基基团连接的芳基胍基基团。术语“芳烷基胍基”表示通过如上所定义的烷基胍基基团连接的芳基基团,具有指示的碳原子数。术语“N-芳基-N-烷基胍基”(例如,N-苯基-N-甲基胍基,N-萘基-N-丁基胍基,等)表示独立地通过胍桥的胺原子连接的具有指示数量的碳原子的如上所定义的一个芳基和一个取代的或未取代的烷基。

[0193] 术语“芳基羧基”(例如,苯基羧基,萘基羧基,3-氟苯基羧基,等)表示其中羰基又通过氧桥连接的如上所定义的芳基羰基。术语“芳基羧基烷基”表示通过具有指示的碳原子数的如上所定义的、取代的或未取代的烷基基团连接的芳基羧基基团。

[0194] 术语“芳基羰基氨基”(例如,苯基羰基氨基,萘基羰基氨基,2-甲基苯基羰基氨基,等)表示其中羰基又通过氨基的氮原子连接的如上所定义的芳基羰基基团。该氮基团本身可被取代的或未取代的烷基或芳基基团所取代。术语“芳基羰基氨基烷基”表示通过具有指示的碳原子数的如上所定义的、取代的或未取代的烷基基团连接的芳基羰基氨基。该

氨基团本身可被取代的或未取代的烷基或芳基基团所取代。

[0195] 术语“芳基羰基肼基”(例如,苯基羰基肼基,萘基羰基肼基,等)表示其中羰基又通过肼基基团的氮原子连接的如上所定义的芳基羰基基团。

[0196] 术语“杂芳基”、“杂环”或“杂环的”是指具有单个环或多重稠环的单价不饱和基团,环内具有从1至13个碳原子和从1至10个选自氮、硫或氧的杂原子。本发明中的杂芳基可任选地被1至10个取代基取代,该取代基选自:氢,氘,卤素,-OH,-SH,-CN,-NO₂,三卤代甲基,羟基苊基(hydroxypyronyl),C₁₋₁₀烷基,芳基C₀₋₁₀烷基,C₀₋₁₀烷氧基C₀₋₁₀烷基,芳基C₀₋₁₀烷氧基C₀₋₁₀烷基,C₀₋₁₀烷硫基C₀₋₁₀烷基,芳基C₀₋₁₀烷硫基C₀₋₁₀烷基,C₀₋₁₀烷基氨基C₀₋₁₀烷基,芳基C₀₋₁₀烷基氨基C₀₋₁₀烷基,N-芳基-N-C₀₋₁₀烷基氨基C₀₋₁₀烷基,C₁₋₁₀烷基羰基C₀₋₁₀烷基,芳基C₀₋₁₀烷基羰基C₀₋₁₀烷基,C₁₋₁₀烷基羧基C₀₋₁₀烷基,芳基C₀₋₁₀烷基羧基C₀₋₁₀烷基,C₁₋₁₀烷基羰基氨基C₀₋₁₀烷基,芳基C₀₋₁₀烷基羰基氨基C₀₋₁₀烷基,-C₀₋₁₀烷基COOR₂₁和-C₀₋₁₀烷基CONR₂₂R₂₃,其中R₂₁、R₂₂和R₂₃独立地选自氢、氘、烷基、芳基,或者R₂₂和R₂₃与它们所连接的氮连接在一起,形成饱和的或不饱和的环状体系,该体系含有3至8个碳原子,带有至少一个如上面所定义的取代基。

[0197] 定义的“杂芳基”包括但不限于噻吩基,苯并噻吩基,异苯并噻吩基,2,3-二氢苯并噻吩基,呋喃基,吡喃基,苯并呋喃基,异苯并呋喃基,2,3-二氢苯并呋喃基,吡咯基,吡咯基-2,5-二酮,3-吡咯啉基,吡啶基,异吡啶基,3H-吡啶基,二氢吡啶基,吡嗪基,吡啶基,邻苯二甲酰亚胺基(异吡啶基-1,3-二酮),咪唑基,2H-咪唑基,苯并咪唑基,氘代苯并咪唑基,二氘代苯并咪唑基,三氘代苯并咪唑基,四氘代苯并咪唑基,吡啶基,氘代吡啶基,二氘代吡啶基,三氘代吡啶基,四氘代吡啶基,吡嗪基,哒嗪基(pyridazinyl),嘧啶基,三嗪基,喹啉基,异喹啉基,4H-喹啉基,噌啉基,酞嗪基,喹唑啉基,喹喔啉基,1,8-萘啶基,蝶啶基,呋唑基,吡啶基,吩嗪基,吩噻嗪基,吩噻嗪基,色烷基,苯并二氧环戊烯基,胡椒基,嘌呤基,吡啶基,三唑基,四唑基,噻唑基,异噻唑基,苯并噻唑基,噁唑基,异噁唑基,苯并噁唑基,噁二唑基,噻二唑基,吡咯烷基-2,5-二酮,咪唑烷基-2,4-二酮,2-硫代-咪唑烷基-4-酮,咪唑烷基-2,4-二硫酮,噻唑烷基-2,4-二酮,4-硫代-噻唑烷基-2-酮,哌嗪基-2,5-二酮,四氢-哒嗪基-3,6-二酮,1,2-二氢-[1,2,4,5]四嗪基-3,6-二酮、[1,2,4,5]四嗪烷基-3,6-二酮、二氢-嘧啶基-2,4-二酮、嘧啶基-2,4,6-三酮、1H-嘧啶基-2,4-二酮、5-碘代-1H-嘧啶基-2,4-二酮、5-氯代-1H-嘧啶基-2,4-二酮、5-甲基-1H-嘧啶基-2,4-二酮、5-异丙基-1H-嘧啶基-2,4-二酮、5-丙炔基-1H-嘧啶基-2,4-二酮、5-三氟甲基-1H-嘧啶基-2,4-二酮、6-氨基-9H-嘌呤基、2-氨基-9H-嘌呤基、4-氨基-1H-嘧啶基-2-酮、4-氨基-5-氟-1H-嘧啶基-2-酮、4-氨基-5-甲基-1H-嘧啶基-2-酮、2-氨基-1,9-二氢-嘌呤基-6-酮、1,9-二氢-嘌呤基-6-酮、1H-[1,2,4]三唑基-3-羧酸酰胺、2,6-二氨基-N6-环丙基-9H-嘌呤基、2-氨基-6-(4-甲氧苯基硫烷基)-9H-嘌呤基、5,6-二氯代-1H-苯并咪唑基、2-异丙氨基-5,6-氯代-1H-苯并咪唑基、2-溴-5,6-二氯-1H-苯并咪唑基、5-甲氧基-1H-苯并咪唑基、3-乙基吡啶基、5-甲基-2-苯基-噁唑基、5-甲基-2-噻吩-2-基-噁唑基、2-呋喃-2-基-5-甲基-噁唑基、3-甲基-3H-喹唑啉-4-酮、4-甲基-2H-酞嗪-1-酮、2-乙基-6-甲基-3H-嘧啶-4-酮、5-甲氧基-3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,等等。对于本申请,术语“杂芳基”、“杂环”或者“杂环的”不包括碳水化合物环(即,单-或寡糖)。

[0198] 术语“饱和杂环的”表示未取代的、单取代或多取代的单环的、多环的饱和杂环基团,在能够形成稳定的共价键的环的任意位置上共价地连接,对于本领域的技术人员而言,某些优选的连接位置是显然的(例如,1-哌啶基,4-哌嗪基,DBU,等)。

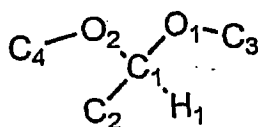
[0199] 饱和的杂环取代基独立地选自卤素, -OH, -SH, -CN, -NO₂、三卤代甲基,羟基茛基(hydroxypyronyl)、C₁₋₁₀烷基,芳基 C₀₋₁₀烷基, C₀₋₁₀烷氧基 C₀₋₁₀烷基,芳基 C₀₋₁₀烷氧基 C₀₋₁₀烷基, C₀₋₁₀烷硫基 C₀₋₁₀烷基,芳基 C₀₋₁₀烷硫基 C₀₋₁₀烷基, C₀₋₁₀烷基氨基 C₀₋₁₀烷基,芳基 C₀₋₁₀烷基氨基 C₀₋₁₀烷基, N-芳基 -N-C₀₋₁₀烷基氨基 C₀₋₁₀烷基, C1-1₀烷基羰基 C₀₋₁₀烷基,芳基 C₀₋₁₀烷基羰基 C₀₋₁₀烷基, C₁₋₁₀烷基羧基 C₀₋₁₀烷基,芳基 C₀₋₁₀烷基羧基 C₀₋₁₀烷基, C₁₋₁₀烷基羰基氨基 C₀₋₁₀烷基,芳基 C₀₋₁₀烷基羰基氨基 C₀₋₁₀烷基, -C₀₋₁₀烷基 COOR₂₁ 或 -C₀₋₁₀烷基 CONR₂₂R₂₃, 其中 R₂₁、R₂₂ 和 R₂₃ 独立地选自氢、氘、烷基、芳基,或者 R₂₂ 和 R₂₃ 与它们所连接的氮连接在一起,形成饱和的或不饱和的环状体系,该体系含有 3 至 8 个碳原子,带有至少一个如上面所定义的取代基。

[0200] 饱和杂环的定义包括但不限于吡咯烷基,吡唑烷基,哌啶基,1,4-二氧杂环己烷基,吗啉基,1,4-二噻吩基,硫代吗啉基,哌嗪基,奎宁环基,等。

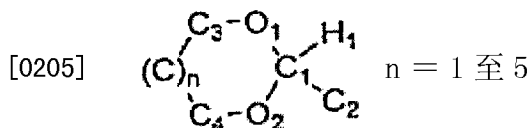
[0201] 术语“α-β-不饱和羰基”是指具有被直接连接至双键或三键碳的羰基基团的分子,而且对于本领域的普通技术人员而言这是显而易见的。定义的 α-β-不饱和羰基包括但不限于丙烯醛,甲基乙烯基酮,等。

[0202] 术语“缩醛”是指一种分子,其包含一个被直接连接至氢原子(H₁)的碳原子 C₁,取代的碳原子(C₂)以及两个氧原子(O₁和O₂)。这些氧原子又被连接至其他取代的碳原子(C₃和C₄),对于本领域的普通技术人员而言这是显而易见的。定义的缩醛包括但不限于1,1-二甲氧基丙烷,1,1-双-烯丙氧基丁烷,等等。

[0203]

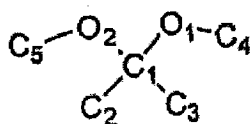


[0204] 术语“环缩醛”是指如上所定义的缩醛,其中, C₃ 和 C₄ 与它们所连接的氧原子,通过一个烷基桥组合在一起,形成一个 5-至 10-元环,对于本领域的技术人员而言,这是显而易见的。定义的环境缩醛包括但不限于 2-甲基-[1,3]二氧戊环、2-乙基-[1,3]二氧杂环己烷、2-苯基-[1,3]二氧杂环己烷、2-苯基-六氢-吡喃并[3,2-d][1,3]二氧杂环己烯,等。

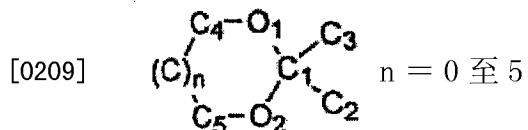


[0206] 术语“缩酮”是指一种分子,其包含一个被直接连接至两个取代碳原子(C₂和C₃)的碳原子 C₁ 以及两个氧原子(O₁和O₂)。这些氧原子又被连接至其他取代的碳原子(C₄和C₅),对于本领域的普通技术人员而言这是显而易见的。定义的缩酮包括但不限于 2,2-二甲氧基-丁烷,3,3-二乙氧基-戊烷,等。

[0207]



[0208] 术语“环缩酮”是指如上所定义的缩酮,其中, C_4 和 C_5 与它们所连接的氧原子,通过一个烷基桥组合在一起,形成一个 5-至 10-元环,对于本领域的技术人员而言,这是显而易见的。定义的环境缩酮包括但不限于 2,2,4,5-四甲基-[1,3] 二氧杂环戊烷,2,2-二乙基-[1,3]-二氧杂环庚烷,2,2-二甲基-六氢-吡喃并 [3,2-d] [1,3] 二氧杂环己烯,等。



[0210] “C-羧基”基团是指 $-C(=O)OR$ 基团,其中 R 如这里所定义的。

[0211] “乙酰基”是指 $-C(=O)CH_3$ 基团。

[0212] “三卤代甲磺酰基”基团是指 $X_3CS(=O)_2-$ 基团,其中 X 是卤素。

[0213] “氰基”基团是指 $-CN$ 基团。

[0214] “异氰酸基”基团是指 $-NCO$ 基团。

[0215] “硫氰酸基”基团是指 $-CNS$ 基团。

[0216] “异硫氰酸基”基团是指 $-NCS$ 基团。

[0217] “亚磺酰基”基团是指 $-S(=O)-R$ 基团,其中 R 如这里所定义的。

[0218] “S-磺酰胺基”基团是指 $-S(=O)_2NR$ 基团,其中 R 如这里所定义的。

[0219] “N-磺酰胺基”基团是指 $RS(=O)_2NH-$ 基团,其中 R 如这里所定义的。

[0220] “三卤代甲磺酰胺基”基团是指 $X_3CS(=O)_2NR-$ 基团,其中 X 和 R 如这里所定义的。

[0221] “O-氨甲酰基”基团是指 $-OC(=O)-NR$ 基团,其中 R 如这里所定义的。

[0222] “N-氨甲酰基”基团是指 $ROC(=O)NH-$ 基团,其中 R 如这里所定义的。

[0223] “O-硫代氨甲酰基”基团是指 $-OC(=S)-NR$ 基团,其中 R 如这里所定义的。

[0224] “N-硫代氨甲酰基”基团是指 $ROC(=S)NH-$ 基团,其中 R 如这里所定义的。

[0225] “C-酰胺基”基团是指 $-C(=O)-NR_2$ 基团,其中 R 如这里所定义的。

[0226] “N-酰胺基”基团是指 $RC(=O)NH-$ 基团,其中 R 如这里所定义的。

[0227] 术语“全卤代烷基”是指其中所有的氢原子都被卤原子所置换的烷基。

[0228] 术语“药物组合物”是指这里所公开的化合物与其他化学组分如稀释剂或载体的混合物。药物组合物有助于化合物给药至有机体。给药化合物的多种技术存在于现有技术中,包括但不限于口服,注射,气雾剂,非胃肠以及局部给药。药物组合物还可通过化合物与无机或有机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等反应而获得。

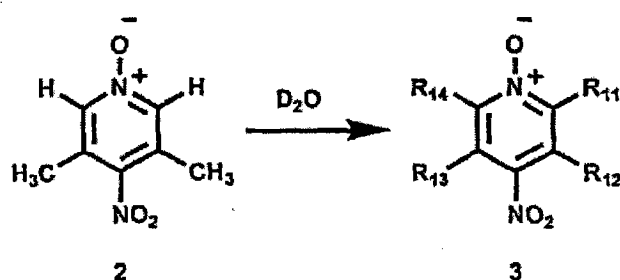
[0229] 术语“载体”是指有助于化合物结合至细胞或组织的化合物。例如,二甲基亚砜(DMSO)是一种常用的载体,因为它有助于许多有机化合物摄入至有机体的细胞或组织中。

[0230] 术语“稀释剂”定义为一种溶液,通常是含水的或部分含水的,它溶解感兴趣的化合物并且可稳定化合物的生物学活性形式。在现有技术中,溶于缓冲溶液的盐被用作稀释剂。一种常用的缓冲溶液是磷酸缓冲盐水,因为它拟似人血液的盐状况。由于缓冲液的盐可以较低的浓度控制溶液的 pH,所以缓冲的稀释剂很少改变化合物的生物学活性。

[0231] 术语“胃相关的疾病”定义为一种医学或生理学病症,其包括,但不限于,消化性溃疡,十二指肠溃疡,胃部溃疡,胃溃疡,慢性胃炎,胃食管反流疾病,GERD,胃灼热,酸反流,反流性食道炎,消化不良,非溃疡性消化不良,功能性消化不良,结构性或生化疾病引起的消化不良,胆管疾病,胃瘫,胰腺炎,碳水化合物吸收不良包括但不限于乳糖、山梨醇、果糖以及甘露醇吸收不良,胃部浸润性疾病,克罗恩病,结节病,缺血性肠病,炎性肠病,憩室炎,螺杆菌 (*Helicobacter*) 感染,幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 感染,肠道寄生虫包括但不限于贾第虫 (*giardia*) 属和隐孢子虫 (*strongyloides*) 属,腹部癌,胃癌,食道癌,胰腺癌,窦部腺癌以及胃部机体的腺癌。

[0232] 在一种实施方案中,本发明提供了一种用于制备式 3 化合物的方法,其中 R_{11} 和 R_{14} 独立地选自氢和氘; R_{12} 和 R_{13} 独立地选自 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 和 $-CD_3$ 。这种方法可例如通过在适宜形成式 3 化合物的条件下,将式 2 化合物与氘氧化物接触而实施,如下所示:

[0233]

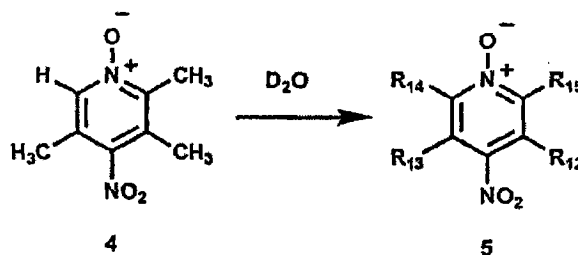


[0234] 式 2 化合物可用已知的方法制备。一般地,在催化剂存在下,化合物 2 与氘氧化物接触。考虑用于实施这个特定发明方法的催化剂通常包括碳酸钠、碳酸钾、DBU 等。考虑用于实施这个特定发明方法的溶剂通常包括极性溶剂,诸如 1,4- 二氧杂环己烷,丙酮,乙腈,二甲基甲酰胺,二甲基乙酰胺, N- 甲基吡咯烷,二甲基亚砜等,或其任意适宜的混合物。该方法一般地进行于约 0°C 至最高达约 500°C 的温度范围,持续 0.01 至 240 小时, pH 的范围为约 1 最高达约 14, 压力范围为约 1 毫巴至最高达约 350 巴。

[0235] 在某些实施方案中,通常在催化剂存在、有或没有另一种溶剂的条件下使化合物 2 与氘氧化物接触。考虑用于实施这个特定发明方法的催化剂通常包括碳酸钠、碳酸钾、DBU 等。考虑用于实施这个特定发明方法的溶剂通常包括极性溶剂,诸如 1,4- 二氧杂环己烷,丙酮,乙腈,二甲基甲酰胺,二甲基乙酰胺, N- 甲基吡咯烷,二甲基亚砜等,或其任意适宜的混合物。该方法一般地进行于聚焦微波辐射存在的条件下,应用石英反应器,压力范围为约 1 巴至约 25 巴,功率设定范围为约 1W 每升溶剂至约 900W 每升溶剂,温度范围为约 0°C 至最高达约 500°C ,持续 0.01 至 5 小时, pH 范围为约 1 至最高达约 14。

[0236] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于制备式 5 化合物的方法,其中 R_{14} 是氢或氘; R_{12} 、 R_{13} 和 R_{15} 独立地选自 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 和 $-CD_3$ 。这种方法可通过例如在适宜形成式 5 化合物的条件下,将式 4 化合物与氘氧化物接触而实施,如下所示:

[0237]



[0238] 式 4 化合物可用已知的方法制备。一般地,在催化剂存在下,化合物 2 与肟氧化物接触。考虑用于实施这个特定发明方法的催化剂通常包括碳酸钠、碳酸钾、DBU 等。考虑用于实施这个特定发明方法的溶剂通常包括极性溶剂,诸如 1,4- 二氧杂环己烷,丙酮,乙腈,二甲基甲酰胺,二甲基乙酰胺, N- 甲基吡咯烷,二甲基亚砜等,或其任意适宜的混合物。该方法一般地进行于约 0℃ 至最高达约 500℃ 的温度范围,持续 0.01 至 240 小时, pH 的范围为约 1 至最高达约 14,压力范围为约 1 毫巴至最高达约 350 巴。

[0239] 在某些实施方案中,通常在催化剂存在、有或没有另一种溶剂的条件下化合物 4 与肟氧化物接触。考虑用于实施这个特定发明方法的催化剂通常包括碳酸钠、碳酸钾、DBU 等。考虑用于实施这个特定发明方法的溶剂通常包括极性溶剂,诸如 1,4- 二氧杂环己烷,丙酮,乙腈,二甲基甲酰胺,二甲基乙酰胺, N- 甲基吡咯烷,二甲基亚砜等,或其任意适宜的混合物。该方法一般地进行于聚焦微波辐射存在的条件下,应用石英反应器,压力范围为约 1 巴至约 25 巴,功率设定范围为约 1W 每升溶剂至约 900W 每升溶剂,温度范围为约 0℃ 至最高达约 500℃,持续 0.01 至 5 小时, pH 范围为约 1 至最高达约 14。

[0240] 在公开和描述本发明的化合物、组合物和方法之前,应当理解为,本发明的方面不限于特定的合成方法、特定的药物载体,或者特殊的药物制剂或给药方案,因为这些当然可变化。还应当理解的是,这里所用的定义仅是为了描述特定实施方案的目的,而不是打算限制。

[0241] 还应当注意的是,如在说明书和所附的权利要求书中所用的,单数形式“一(个)”(“a”)、“一(种)”(“an”)和“所述”(“the”)包括了复数的对象,上下文明示的除外。因此,例如,提及的“一个双环芳香性化合物”包括了双环芳香性化合物的混合物;提及的“一种药物载体”包括了两种以上这种载体的混合物,诸如此类。

[0242] 本发明某些药学上可接受的盐是用适量药学上可接受的碱处理本发明的新化合物而制备的。代表性药学上可接受的碱是氢氧化铵,氢氧化钠,氢氧化钾,氢氧化锂,氢氧化钙,氢氧化镁,氢氧化亚铁,氢氧化锌,氢氧化铜,氢氧化铝,氢氧化铁,异丙胺,三甲基胺,二乙胺,三乙胺,三丙胺,乙醇胺,2- 二甲基氨基乙醇,2- 二乙氨基乙醇,赖氨酸,精氨酸,组氨酸,等。反应进行于水或 D₂O 中,单独地或者与一种惰性、与水可混溶的有机溶剂相组合,温度范围为约 0℃ 至约 100℃,优选地于室温。选定所用的结构式 1 化合物与碱的摩尔比,以提供任意特殊盐所需的比例。例如,制备原料的铵盐,可将式 1 化合物用约一当量的药学上可接受碱处理,从而得到中性的盐。当制备钙盐时,应用大约二分之一摩尔当量的碱,从而得到中性的盐,而对于铝盐,应当使用大约三分之一摩尔当量的碱。

[0243] 本发明的化合物可常规地制成由一种或多种的化合物和药学上可接受的载体组成的药物组合物,如 Remington 的《Remington's Pharmaceutical Sciences》,最新版,主编 E. W. Martin (Mack Publ. Co., Easton Pa.) 所描述的。

[0244] 本发明的化合物可口服、非胃肠（例如，静脉内）、肌内注射、腹腔内注射、局部、透皮给药等，尽管口服或局部给药一般是优选的。给药活性化合物的量当然地取决于治疗的受治疗者、受治疗者的重量，给药的方式以及开处方医师的判断。剂量范围为约 1 毫克每千克每天至 100 毫克每千克每天。

[0245] 根据计划的给药模式，药物组合物可以是固体，半固体或液体剂型形式，诸如片剂，栓剂，丸剂，胶囊剂，散剂，液体，混悬液，洗液，乳膏，凝胶等，优选地，为适于单次给药准确剂量的单位剂型的形式。组合物包括，如上所示，有效量选定的药物与药学上可接受载体的组合，此外，还可包括另一种药物 (medicinal agent)、药用物质 (pharmaceutical agent)、载体、佐剂 (adjuvant)、稀释剂等。

[0246] 对于固体组合物而言，常规的无毒性固体载体包括，例如，药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石粉、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。制备液态可药学上给药的组合物，例如，可通过将如这里所述的活性化合物和任选的药物辅料溶解、分散及其它在赋形剂中，籍此形成溶液或混悬液，所述赋形剂例如水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等。必要时，待给药的药物组合物还可包含少量的无毒性辅助物质，如润湿剂或乳化剂，pH 缓冲剂等，例如乙酸钠，脱水山梨糖醇单月桂酸酯，三乙醇胺乙酸钠，三乙醇胺油酸盐，等。制备这些剂型的实用方法是已知的，或者对于本领域的技术人员而言，是显然的；例如，参见上面所引的 Remington 的《制药学》。

[0247] 对于口服给药而言，细粉或颗粒可包含稀释的、分散的和 / 或表面活性的试剂，而且可存在于水中或糖浆中，胶囊或以干燥状态的小袋中，或者非含水的溶液或混悬液中，其中可包括混悬剂，片剂中，其中可包括粘合剂和润滑剂，或以水或糖浆形式的混悬液中。必要时，还可包括调味、防腐、混悬、增稠或乳化试剂。片剂和颗粒剂是优选的口服给药形式，而且这些可以是包衣的。

[0248] 非胃肠给药应用时通常特征为注射。可注射剂可制备成常规的形式，如液体溶液或混悬液、适于在注射前化为液态或混悬液的固体形式，乳液，或者持续释放的递送系统。

[0249] 系统性给药还可经粘膜或透皮方式。对于经粘膜或透皮给药，在制剂中应用适于待渗透屏障的渗透剂。这种渗透剂通常是现有技术中已知的，而且包括，例如，对于经粘膜给药，胆汁盐和夫西地酸衍生物。此外，可应用洗涤剂以利于渗透。经粘膜给药，例如，可通过鼻喷雾，或应用栓剂。

[0250] 对于局部给药，药物可制成软膏、乳膏、油膏、散剂和凝胶。一方面，透皮递送试剂可以是 DMSO。透皮递送系统可包括诸如贴剂。

[0251] 含有本发明化合物作为活性成份的药物组合物可采用片剂、胶囊剂、散剂、混悬剂、溶液剂、乳剂以及油膏剂和乳膏剂的形式，并且可被用于非胃肠（静脉内、皮内、肌内、鞘内等）注射、渗入、局部施用 (topical)、脊髓的中枢注射、口服、直肠、阴道内以及鼻内给药或用于本地施用 (local application)。将活性成份与通常用于此目的的药学上可接受赋形剂相组合可制备这种组合物。这种赋形剂可包括含水的和不含水的溶剂、稳定剂、助悬剂、分散剂、润湿剂等，而且对药学领域的技术人员而言是已知的。组合物可进一步地包含同样适宜的添加剂例如聚乙二醇和必要时着色剂、芳香剂等。

[0252] 药物组合物优选地含有至少 0.1% 体积重量比的活性成份。实际的浓度取决于人的个体和所选的给药途径。通常，用于上述应用和适应症的这种浓度为 0.1 至 100% 之间。

待给药的活性成份剂量可进一步地变化于 1 微克与 100 毫克每千克体重每天之间, 优选 1 微克与 50 毫克每千克体重每天之间, 最优选 1 微克与 20 毫克每千克体重每天之间。此外, 在本发明中考虑到了所有位于这里所述的上限和下限剂量之间的特定剂量。

[0253] 理想的剂量优选地存在于一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多的亚剂量中, 这样每天可以适当的间隔给药。剂量或亚剂量可以剂量单位的形式给药, 每个剂量单位含有例如 0.5 至 1500 毫克、优选地 1 至 100 毫克的活性组分, 而且, 当患者病症需要时, 作为一种选择, 剂量可以连续输注的方式给药。

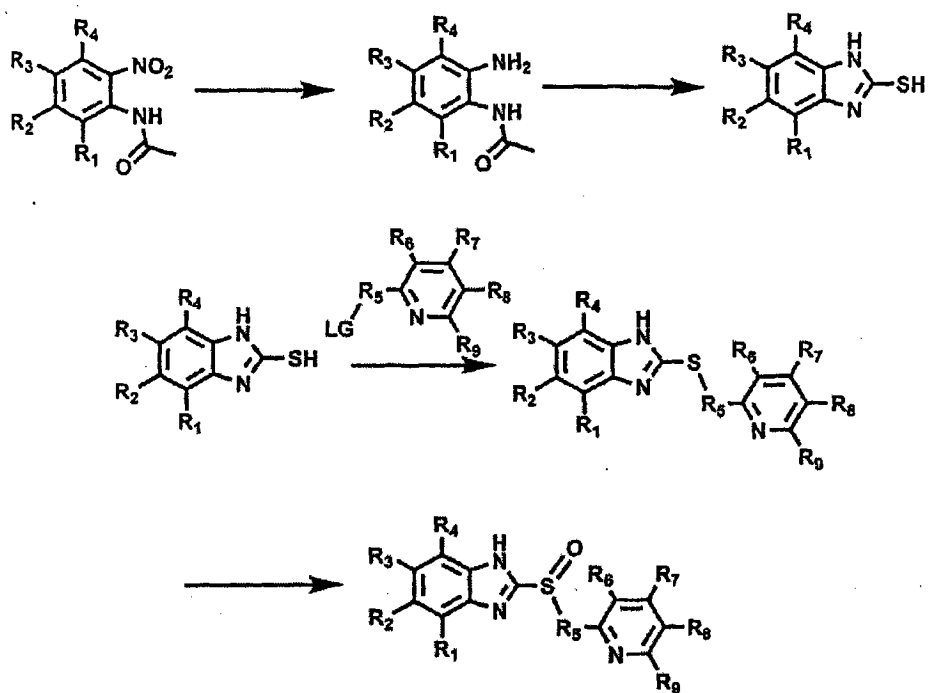
[0254] 实施例

[0255] 如这里所用的, 除另有说明外, 下列的缩写具有如下的含义: Me 是指甲基 (CH_3 -), Et 是指乙基 (CH_3CH_2 -), i-Pr 是指异丙基 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$ -), t-Bu 或 tert- 丁基是指叔丁基 ($(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ -), Ph 是指苯基, Bn 是指苄基 (PhCH_2 -), Bz 是指苯甲酰基 (PhCO -), MOM 是指甲氧基甲基, Ac 是指乙酰基, TMS 是指三甲基甲硅烷基, TBS 是指叔丁基二甲基甲硅烷基, Ms 是指甲磺酰基 (CH_3SO_2 -), Ts 是指对甲苯磺酰基 ($p\text{-CH}_3\text{PhSO}_2$ -), Tf 是指三氟甲磺酰基 (CF_3SO_2 -), TfO 是指三氟甲磺酸酯 (CF_3SO_3 -), D_2O 是指氘氧化物, DMF 是指 N, N- 二甲基甲酰胺, DCM 是指二氯甲烷 (CH_2Cl_2), THF 是指四氢呋喃, EtOAc 是指乙酸乙酯, Et_2O 是指二乙基醚, MeCN 是指乙腈 (CH_3CN), NMP 是指 N- 甲基-2- 吡咯烷酮, DMA 是指 N, N- 二甲基乙酰胺, DMSO 是指二甲基亚砷, DCC 是指 1, 3- 二环己基二碳二亚胺, EDCI 是指 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺, Boc 是指叔丁基羰基, Fmoc 是指 9- 芴基甲氧羰基, TBAF 是指氟化四丁基铵, TBAI 是指碘化四丁基铵, TMEDA 是指 N, N, N, N- 四甲基亚乙二胺, 戴斯马丁 (Dess Martin) 过碘化物 (periodinane) 或戴斯马丁试剂是指 1, 1, 1- 三乙酰氧基-1, 1- 二氢-1, 2- 苯碘酰-3(1H)- 酮, DMAP 是指 4-N, N- 二甲基氨基吡啶, (i-Pr) $_2\text{NEt}$ 或 DIEA 或 弘尼格 (Hunig) 碱是指 N, N- 二乙基异丙胺, DBU 是指 1, 8- 二氮杂双环 [5. 4. 0] 十一-7- 烯, (DHQ) $_2\text{AQN}$ 是指二氢奎宁葱醌-1, 4- 二基二醚, (DHQ) $_2\text{PHAL}$ 是指二氢奎宁葱醌-1, 4- 二基二醚, (DHQ) $_2\text{PYR}$ 是指二氢奎宁 2, 5- 二苯基-4, 6- 嘧啶二基二醚, (DHQD) $_2\text{AQN}$ 是指二氢奎宁葱醌-1, 4- 二基二醚, (DHQD) $_2\text{PHAL}$ 是指二氢奎宁葱醌-1, 4- 二基二醚, (DHQD) $_2\text{PYR}$ 是指二氢奎宁 2, 5- 二苯基-4, 6- 嘧啶二基二醚, LDA 是指二异丙胺基锂, LiTMP 是指 2, 2, 6, 6- 四甲基哌啶胺基锂 (tetramethylpiperdinamide), n-BuLi 是指正丁基锂, t-BuLi 是指叔丁基锂, IBA 是指 1- 羟基-1, 2- 苯碘酰-3(1H)- 酮 1- 氧化物, OsO_4 是指四氧化锇, m-CPBA 是指间氯过苯甲酸, DMD 是指二甲基双环氧乙烷, PDC 是指重铬酸吡啶鎓, NMO 是指 N- 甲基吗啉-N- 氧化物, NaHMDS 是指六甲基二硅烷基氨基钠, LiHMDS 是指六甲基二硅烷基氨基锂, HMPA 是指六甲基磷酰胺, TMSCl 是指三甲基氯硅烷, TMSCN 是指三甲基氰硅烷, TBSCl 是指叔丁基二甲基氯硅烷, TFA 是指三氟乙酸, TFAA 是指三氟乙酸酐, AcOH 是指乙酸, Ac_2O 是指乙酸酐, AcCl 是指乙酰氯, TsOH 是指对甲苯磺酸, TsCl 是指对甲苯磺酰氯, MBHA 是指 4- 甲基二苯甲胺, BHA 是指二苯甲胺, ZnCl_2 是指二氯化锌 (II), BF_3 是指三氟化硼, $\text{Y}(\text{OTf})_2$ 是指三氟甲磺酸钇 (III), $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ 是指四氟硼酸铜 (II), LAH 是指氢化铝锂 (LiAlH_4), LAD 是指氘化铝锂, NaHCO_3 是指碳酸氢钠, K_2CO_3 是指碳酸钾, NaOH 是指氢氧化钠, KOH 是指氢氧化钾, LiOH 是指氢氧化锂, HCl 是指盐酸, H_2SO_4 是指硫酸, MgSO_4 是指硫酸镁, 以及 Na_2SO_4 是指硫酸钠。 ^1H NMR 是指质子核磁共振, ^{13}C NMR 是指碳-13 核磁共振, NOE 是指核质子进动 (overhauser) 效应, NOESY 是指核质子进动和交换光谱, COSY 是指同核相关光谱, HMQC 是指质子检测异核多量子相关

性, HMBC 是指异核多键相关性, s 是指单重峰, brs 是指宽的单重峰, d 是指双重峰, brd 是指宽的双重峰, t 是指三重峰, q 是指四重峰, dd 是指双双重峰, m 是指多重峰, ppm 是指百万分之, IR 是指红外光谱, MS 是指质谱, HRMS 是指高分辨质谱, EI 是指电子撞击, FAB 是指快原子轰击, CI 是指化学离子化, HPLC 是指高压液相色谱, TLC 是指薄层色谱, R_f 是指保留因子, R_t 是指保留时间, GC 是指气相色谱, min 是分钟, h 是小时, rt 或 RT 是指室内或环境温度, g 是克, mg 是毫克, kg 是千克, L 是升, mL 是毫升, mol 是摩尔和 mmol 是毫摩尔。

[0256] 对于所有下面的实施例, 可应用标准的处理和纯化方法, 并且对于本领域的技术人员而言是显而易见的。路线 1 中表示了构成本发明的合成方法。该路线是用于通过应用特定实施例描述可应用的化学方法, 而不是表示本发明的范围。

[0257]

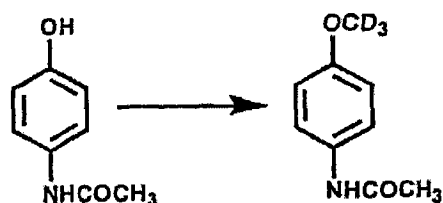


[0258] 路线 1

[0259] 下面非限定性实施例说明了发明人用于实施本发明工艺的优选方法。

[0260] 实施例 1 : d_3 -4- 甲氧基乙酰苯胺

[0261]



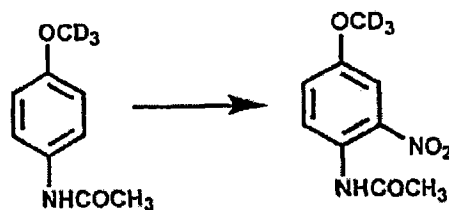
[0262] 室温下, 将 NaOH (1.06g, 26.6mmol) 加入乙酰氨基苯酚 (2g, 13.25mmol) 的水 (30 mL) 混悬液中。溶解后加入 d_6 - 二甲基硫酸酯 (3.5g, 26.5mmol), 而且搅拌反应混合物 6 小时。过滤沉淀物, 水洗并且干燥, 得到白色结晶固体的产物。该产物的 $^1\text{H-NMR}$ 分析表明大于 98% 的氘掺入。

[0263] 产量: 1.88g (84 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.18 (s, 3H); 6.84 (d, 2H); 7.2 (br s,

1H) ;7.4(d, 2H).

[0264] 实施例 2 :d₃-2- 硝基 -4- 甲氧基乙酰苯胺

[0265]

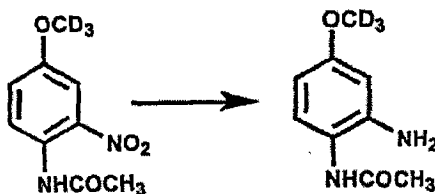


[0266] 室温下, 将 70 % 硝酸 (1.2mL) 逐滴地加入 d₃-4- 甲氧基乙酰苯胺 (1.88g, 11.2mmol) 的水 (8mL) 和乙酸 (7mL) 混悬液中, 并且搅拌反应混合物 6 小时, 然后过滤黄色沉淀物, 水洗和干燥。该产物的 ¹H-NMR 分析表明大于 98% 的氘掺入。

[0267] 产量 :1.43g (60 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :2.26 (s, 3H) ;7.2 (d, 1H) ;7.64 (s, 1H) ;8.6 (d, 1H) ;10.2 (br s, 1H).

[0268] 实施例 3 :d₃-2- 氨基 -4- 甲氧基乙酰苯胺

[0269]

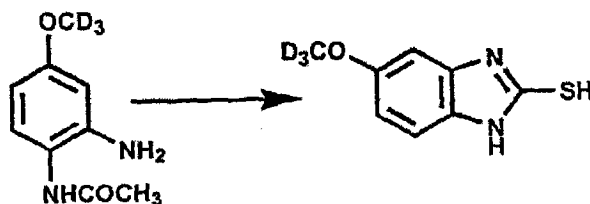


[0270] 室温下, 将 10 % 钯碳 (300mg, 0.28mmol) 和水合肼 (0.6mL, 12.4mmol) 逐滴地加入 d₃-2- 硝基 -4- 甲氧基乙酰苯胺 (1.46g, 6.85mmol) 的乙醇 (36mL) 溶液中。搅拌反应混合物直至完全反应, 然后滤去催化剂, 然后除掉溶剂, 得到白色固体产物。该产物的 ¹H-NMR 分析表明大于 98% 的氘掺入。

[0271] 产量 :785mg. (63 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :2.2 (s, 3H) ;6.34 (m, 2H) ,7.0 (m, 2H).

[0272] 实施例 4 :d₃-2- 巯基 -5- 甲氧苯并咪唑

[0273]



[0274] 将 d₃-2- 氨基 -4- 甲氧基乙酰苯胺 (785mg, 4.29mmol) 和 EtOCS₂K (844mg, 5.28mmol) 混悬于 EtOH (7ml) 和水 (2ml) 中, 加热至 95℃, 5 小时。得到的溶液冷却至室温, 并放置 15 小时。过滤结晶产物, 水洗并干燥。该产物的 ¹H-NMR 分析表明大于 98% 的氘掺入。

[0275] 产量 :488mg. (62 %). ¹H-NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ ppm :2.4 (s, 1H) ;6.7 (m, 2H) ;7.2 (d, 1H).

[0276] 实施例 5 : 2,3,5- 三甲基吡啶 -1- 氧化物

[0277]

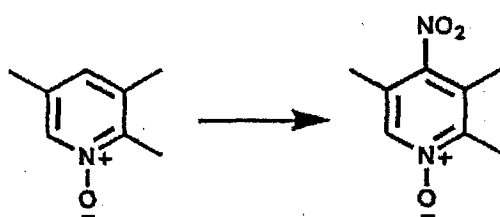


[0278] 将过氧化氢 (30 % 溶液, 20mL, 逐滴地) 在 65 °C 加入 2,3,5-可力丁 (10g, 82.5mmol) 和冰乙酸 (40mL) 的搅拌混合物中。加热得到的溶液至 90 °C, 1 小时, 然后冷却至 65 °C, 加入另外的过氧化氢 (30 % 溶液, 10mL, 逐滴地)。加热反应混合物于 90 °C 直至反应完全, 然后冷却至室温。减压下除去溶剂并且将粗剩余物直接用于下一步。

[0279] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 2.24 (s, 3H) ; 2.26 (s, 3H) ; 2.5 (s, 3H) ; 7.06 (s, 1H) ; 8.2 (s, 1H).

[0280] 实施例 6 : 2,3,5-三甲基-4-硝基吡啶-1-氧化物

[0281]

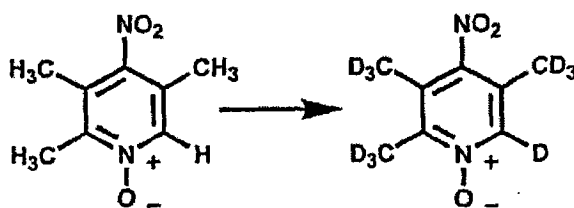


[0282] 将来自实施例 5 的粗剩余物置于冰浴中然后溶于浓 H_2SO_4 (14mL) 中。将得到的溶液置于 90 °C 浴中, 而且在 1 小时中逐滴地加入 25mL 浓 H_2SO_4 和 28mL 浓硝酸混合物, 保持反应于 90 °C 直至反应完全。冷却溶液至室温并倾至碎冰 ($\sim 200\text{g}$) 上。加入固体 NaOH (55g) 然后用乙酸乙酯萃取 (200 $\times$ 3mL) 混合物; 水 (100mL)、盐水 (50mL) 洗合并的有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂, 并且用柱色谱法纯化黄色剩余物 (5% $\text{CH}_3\text{OH-CH}_2\text{Cl}_2$), 得到黄色光敏感的固体产物。

[0283] 产量 : 9.0 (84 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 2.22 (s, 3H) ; 2.24 (s, 3H) ; 2.5 (s, 3H) ; 8.08 (s, 1H).

[0284] 实施例 7 : d_{10} -2,3,5-三甲基-4-硝基吡啶-1-氧化物

[0285]



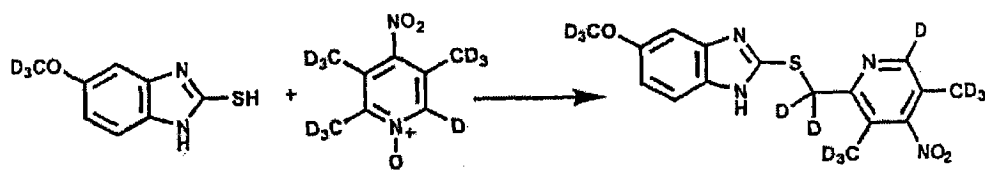
[0286] 在氮气保护下, 将 2,3,5-三甲基-4-硝基吡啶-1-氧化物 (5g, 27.5mmol)、 K_2CO_3 (3.8g, 27.5mmol) 和 D_2O (30mL) 装入带有磁搅拌器的、干燥厚壁特氟龙螺纹帽的玻璃试管中。密封该仪器并将该混合物置于 150 °C 油浴中, 2 小时。将反应冷却至室温, 加入 NaCl (10g) 和盐水 (50mL) 并且用乙酸乙酯萃取 (5 $\times$ 50mL) 该混合物。经 Na_2SO_4 干燥有机层。除去溶剂, 得到 4.2g 黄色固体, 具有与原料相同的 TLC 特征 ($R_f = 0.3$, 在 10 % 甲醇-DCM 中)。再次重复以上的步骤, 得到 3.25g 产物。该产物的 GC-MS 分析表明 98.1 % 的氘掺入。

[0287] 产率 : 65 % . GC-MS : $[\text{M}]^+$: 192 (81.6 % , 2,3,5-三甲基-4-硝基吡啶-1-氧化物)

物-d₁₀), 191 (18.3%, 2,3,5-三甲基-4-硝基吡啶-1-氧化物-d₉)。

[0288] 实施例 8 : d₁₂-5-甲氧基-2-(4-硝基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑

[0289]

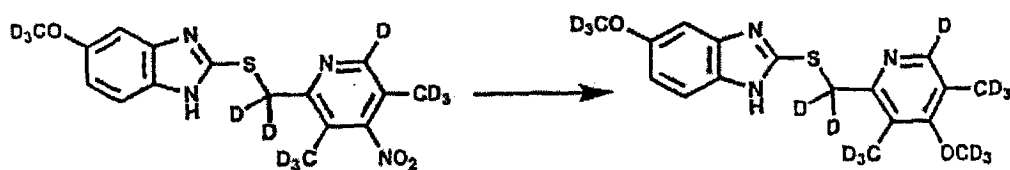


[0290] 将 d₁₀-2,3,5-三甲基-4-硝基吡啶-1-氧化物 (384mg, 2mmol) 和甲磺酸酐 (696mg, 4mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (4ml) 溶液在干燥厚壁特氟龙螺帽的玻璃试管中加热至 95℃, 6 小时。将反应冷却至 4℃ 然后加入 d₃-2-巯基-5-甲氧基苯并咪唑 (328mg, 1.79mmol)、乙基二异丙胺 (1.6ml, 4.8mmol)、二甲基氨基吡啶 (50mg, 0.4mmol) 的二氯甲烷 (4ml) 混悬液。室温搅拌混合物, 30 小时, 经硅胶短垫 (short pad) 过滤 (10% 甲醇-二氯甲烷)。除去溶剂, 将粗剩余物用甲醇-水重结晶, 得到黄色固体的产物。

[0291] 产量: 412mg (64 %). ¹H-NMR (d₆-丙酮) δ ppm : 6.8 (d, 1H) ; 7.02 (s, 1H) ; 7.4 (d, 1H).

[0292] 实施例 9 : d₁₅-5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑

[0293]

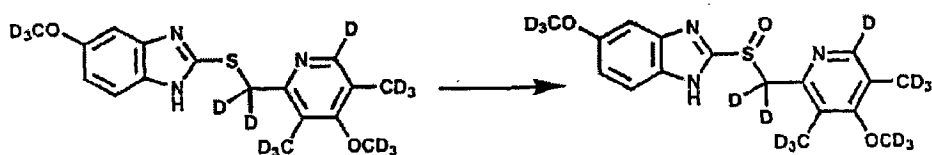


[0294] 取 d₁₂-5-甲氧基-2-(4-硝基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑 (300mg, 0.84mmol) 和氯化苄基三乙铵 (20mg, 0.1mmol) 置于 4ml 的 d₄-甲醇中, 然后室温用 4.78M NaOCD₃ 的 d₄-甲醇溶液 (1.76ml, 8.4mmol) 处理。加热得到的溶液至回流, 24 小时, 冷却至室温, 用二氯甲烷稀释, 盐水洗, 经硫酸镁干燥。减压下除去溶剂, 得到粗产品, 直接用于下步反应。

[0295] 产量: 282mg (98 %). ¹H-NMR (d₆-丙酮) δ ppm : 6.79 (m, 1H) ; 7.05 (m, 1H) ; 7.4 (m, 1H).

[0296] 实施例 10 : d₁₅-5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲烷亚硫酸酯基)-1H-苯并咪唑 (d₁₅-奥美拉唑)

[0297]



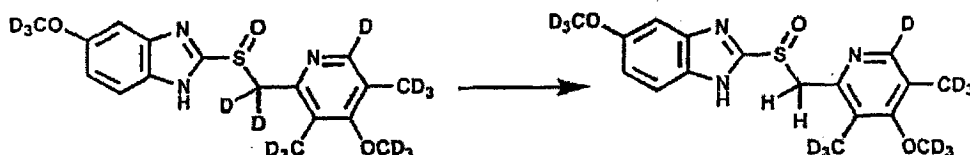
[0298] 将 d₁₂-5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑 (30mg, 0.087mmol) 溶于 1.5ml 氯仿中, 冷却至 -40℃ 并且逐滴地用间氯过苯甲酸 (15mg,

1 当量) 的 0.5ml 氯仿溶液处理。在该温度下维持反应 30 分钟, 倾至饱和的碳酸氢钠中并且用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥有机层, 除去溶剂而且应用硅胶色谱法纯化粗剩余物, 从而得到白色固体的产品 (d_{15} - 奥美拉唑)。

[0299] 产量:10mg(32 %). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -丙酮) δ ppm:6.95(m, 1H); 7.18(m, 1H); 7.58(m, 1H).

[0300] 实施例 11 :d₁₃-5- 甲氧基 -2-(4- 甲氧基 -3,5- 二甲基吡啶 -2- 基)甲烷亚硫酸盐 (d₁₃- 奥美拉唑)

[0301]

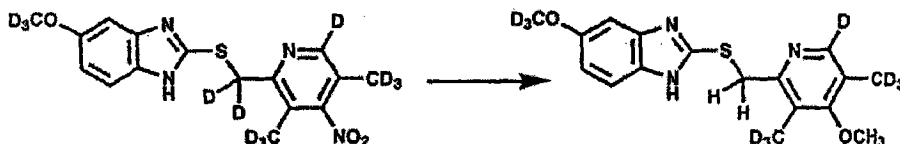


[0302] 取 d₁₅- 奥美拉唑 (5mg, 0.014mmol) 置于 0.5ml 甲醇中, 然后室温逐滴地加入 0.1M 碳酸钠的 H₂O (pH = 11.4) 溶液 ; 搅拌该溶液 4 天, 用二氯甲烷稀释, 盐水洗并且经无水硫酸镁干燥。减压下除去溶剂, 从而得到白色固体的产品。

[0303] 产量:4mg(80%). $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-丙酮}) \delta \text{ ppm}: 4.7(\text{s}, 2\text{H}), 6.95(\text{d}, 1\text{H}); 7.18(\text{d}, 1\text{H}); 7.58(\text{d}, 1\text{H})$.

[0304] 实施例 12 :d₁₀-5- 甲氧基 -2-(4- 甲氧基 -3,5- 二甲基吡啶 -2- 基甲基硫烷基)-1H- 苯并咪唑

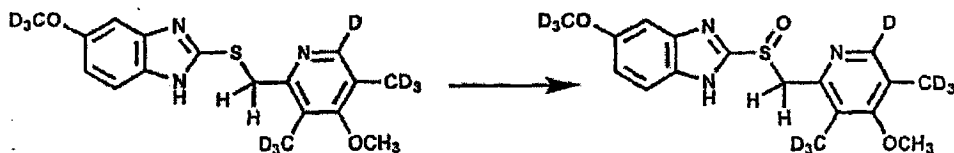
[0305]



[0306] 根据实施例 9 来制备, 用 $\text{CH}_3\text{ONa}-\text{CH}_3\text{OH}$ 取代 $\text{CD}_3\text{ONa}-\text{CD}_3\text{OH}$ 。

[0307] 实施例 13 :d₁₀-5- 甲氧基 -2-(4- 甲氧基 -3,5- 二甲基吡啶 -2- 基)甲烷亚硫酸基)-1H- 苯并咪唑 (d₁₀- 奥美拉唑)

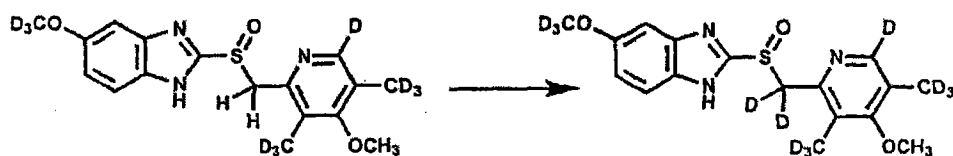
[0308]



[0309] 根据实施例 10 来制备。

[0310] 实施例 14 :d₁₂-5- 甲氧基 -2-(4- 甲氧基 -3,5- 二甲基吡啶 -2- 基)甲烷亚硫酸基)-1H- 苯并咪唑 (d₁₂- 奥美拉唑)

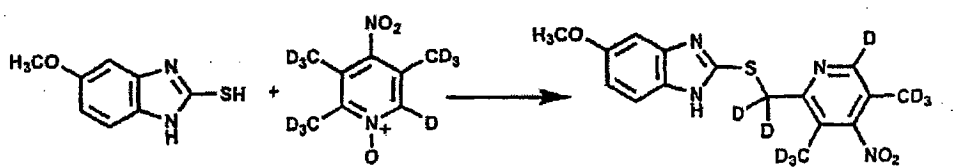
[0311]



[0312] 根据实施例 11 来制备,用 D_2O 取代水和 CD_3OD 取代甲醇。

[0313] 实施例 15 : d_9 -5-甲氧基-2-(4-硝基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑

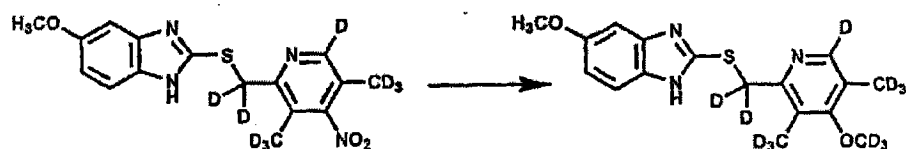
[0314]



[0315] 根据实施例 8 来制备。

[0316] 实施例 16 : d_{12} -5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑

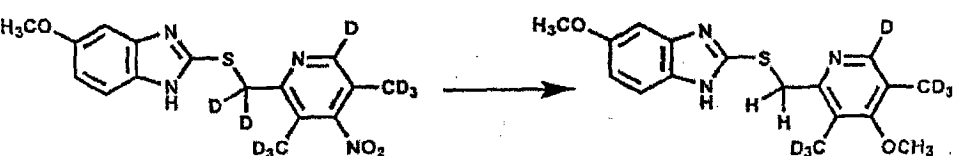
[0317]



[0318] 根据实施例 9 来制备。

[0319] 实施例 17 : d_7 -5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑

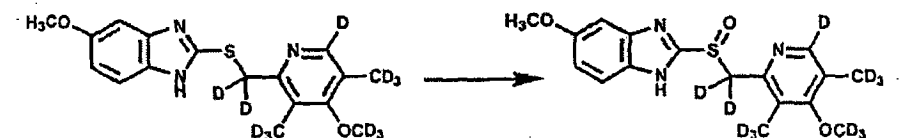
[0320]



[0321] 根据实施例 9 来制备,用 $CH_3ONa-CH_3OH$ 取代 $CD_3ONa-CD_3OH$ 。

[0322] 实施例 18 : d_{12} -5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲烷亚硫酰基)-1H-苯并咪唑 (d_{12} -奥美拉唑)

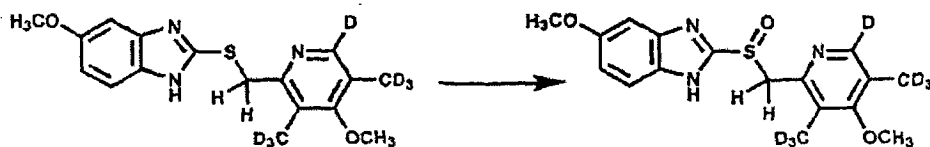
[0323]



[0324] 根据实施例 10 来制备。

[0325] 实施例 19 : d_7 -5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲烷亚硫酰基)-1H-苯并咪唑 (d_7 -奥美拉唑)

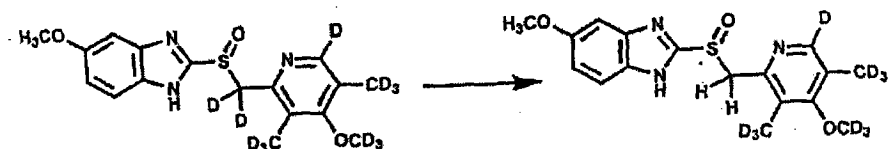
[0326]



[0327] 根据实施例 10 来制备。

[0328] 实施例 20 : d_{10} -5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲烷亚硫酸基)-1H-苯并咪唑 (d_{10} -奥美拉唑)

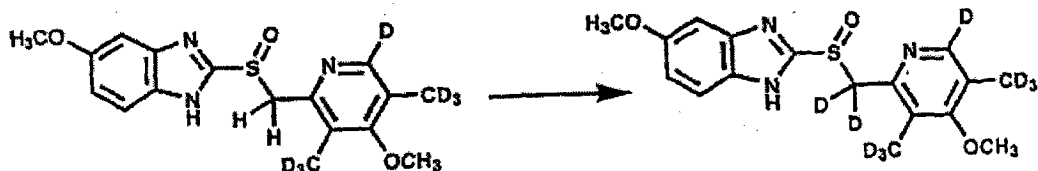
[0329]



[0330] 根据实施例 11 来制备。

[0331] 实施例 21 : d_9 -5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲烷亚硫酸基)-1H-苯并咪唑 (d_9 -奥美拉唑)

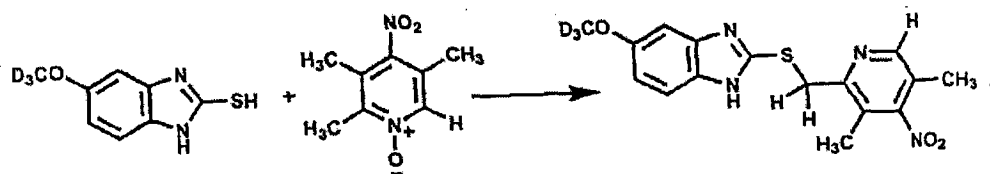
[0332]



[0333] 根据实施例 11 来制备,用 D_2O 取代水和 CD_3OD 取代甲醇。

[0334] 实施例 22 : d_3 -5-甲氧基-2-(4-硝基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑

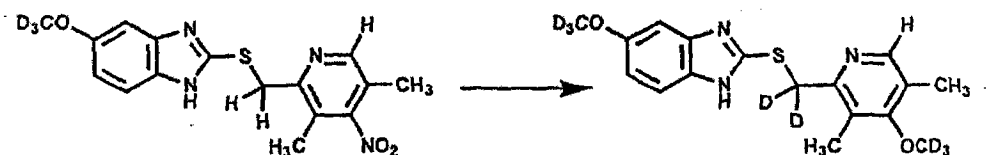
[0335]



[0336] 根据实施例 8 来制备。

[0337] 实施例 23 : d_8 -5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑

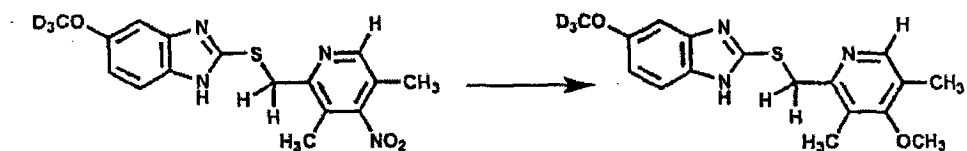
[0338]



[0339] 根据实施例 9 来制备。

[0340] 实施例 24 : d_3 -5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑

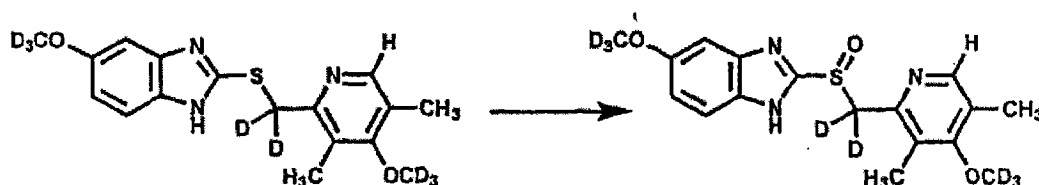
[0341]



[0342] 根据实施例 9 来制备,用 $\text{CH}_3\text{ONa}-\text{CH}_3\text{OH}$ 取代 $\text{CD}_3\text{ONa}-\text{CD}_3\text{OH}$ 。

[0343] 实施例 25 : d_8 -5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲烷亚硫酰基)-1H-苯并咪唑 (d_8 -奥美拉唑)

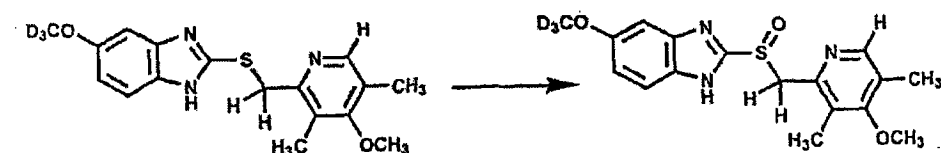
[0344]



[0345] 根据实施例 10 来制备。

[0346] 实施例 26 : d_3 -5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲烷亚硫酰基)-1H-苯并咪唑 (d_3 -奥美拉唑)

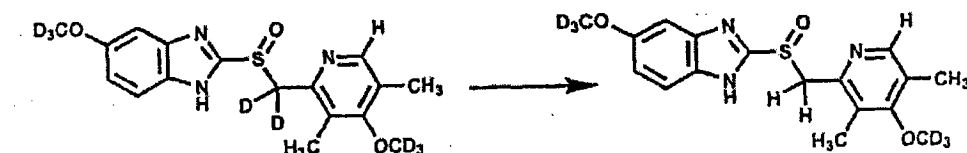
[0347]



[0348] 根据实施例 10 来制备。

[0349] 实施例 27 : d_6 -5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲烷亚硫酰基)-1H-苯并咪唑 (d_6 -奥美拉唑)

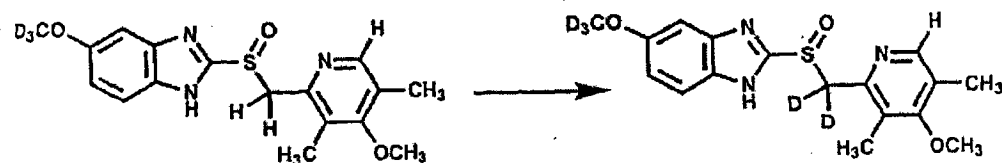
[0350]



[0351] 根据实施例 11 来制备。

[0352] 实施例 28 : d_5 -5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲烷亚硫酰基)-1H-苯并咪唑 (d_5 -奥美拉唑)

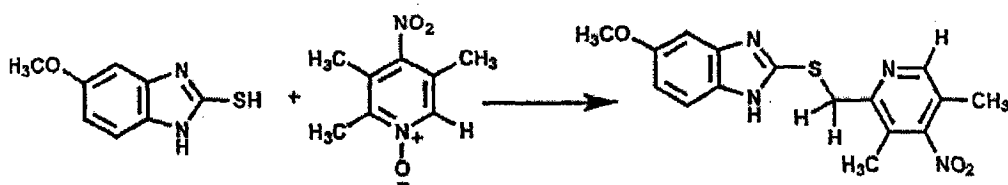
[0353]



[0354] 根据实施例 11 来制备,用 D_2O 取代水和 CD_3OD 取代甲醇。

[0355] 实施例 29 : 5-甲氧基-2-(4-硝基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑

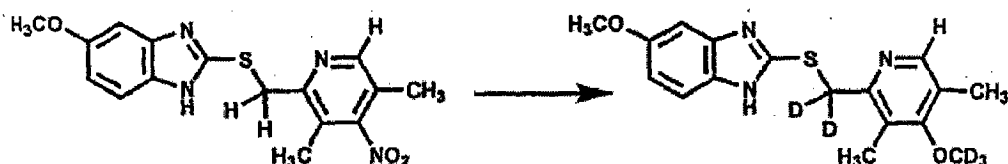
[0356]



[0357] 根据实施例 8 来制备。

[0358] 实施例 30 :d₅-5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑

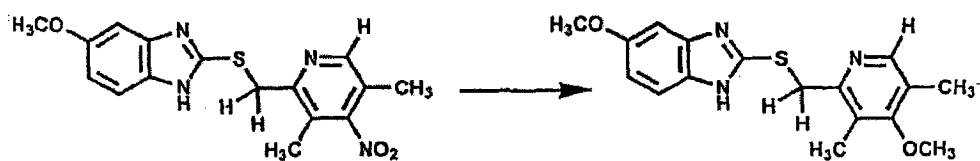
[0359]



[0360] 根据实施例 9 来制备。

[0361] 实施例 31 :5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑

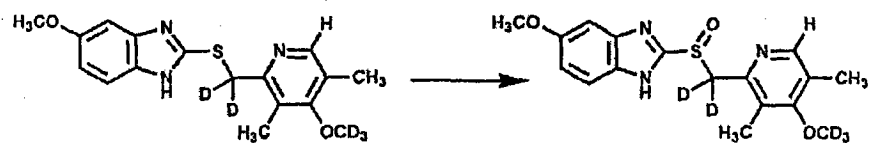
[0362]



[0363] 根据实施例 9 来制备,用 CH₃ONa-CH₃OH 取代 CD₃ONa-CD₃OH。

[0364] 实施例 32 :d₅-5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲烷亚硫酰基)-1H-苯并咪唑 (d₅-奥美拉唑)

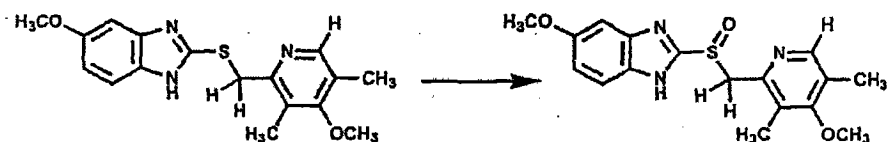
[0365]



[0366] 根据实施例 10 来制备。

[0367] 实施例 33 :奥美拉唑

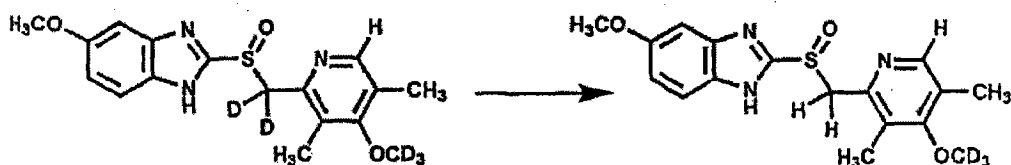
[0368]



[0369] 根据实施例 10 来制备。

[0370] 实施例 34 :d₃-5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲烷亚硫酰基)-1H-苯并咪唑 (d₃-奥美拉唑)

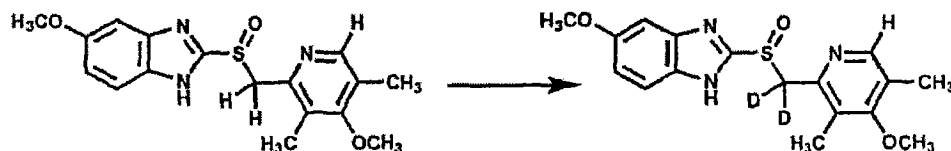
[0371]



[0372] 根据实施例 11 来制备。

[0373] 实施例 35 : d_2 -5- 甲氧基 -2-(4- 甲氧基 -3,5- 二甲基吡啶 -2- 基) 甲烷 - 亚硫酸基 -1H- 苯并咪唑 (d_2 - 奥美拉唑)

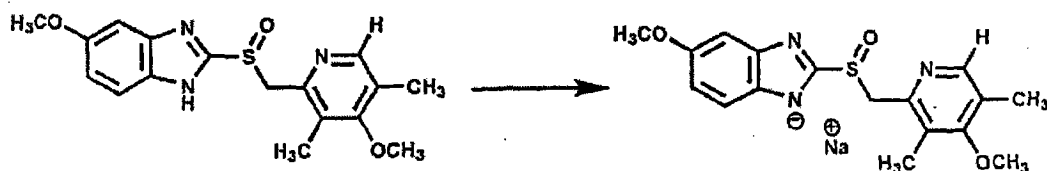
[0374]



[0375] 根据实施例 11 来制备, 用 D_2O 取代水和 CD_3OD 取代甲醇。

[0376] 实施例 36 : 5- 甲氧基 -2-(4- 甲氧基 -3,5- 二甲基吡啶 -2- 基) 甲烷亚硫酸基 -1H- 苯并咪唑钠盐 (奥美拉唑钠盐)

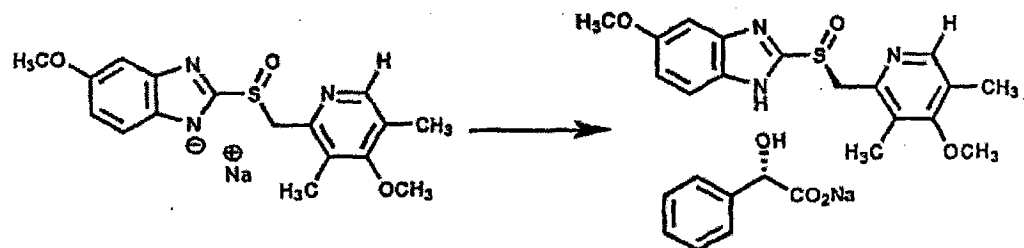
[0377]



[0378] 根据 Raju 等在“有机工艺研究与开发”(Organic Process Research & Development) 2006, 10, 33-35 (在此全部地引入作为参考) 中所描述的进行本操作。将氢氧化钠 (753mg, 18.8mmol, 1.14 当量) 碾碎, 倾入甲醇 (6mL) 与异丙醇 (54mL) 的混合物中, 并且室温剧烈搅拌直至均匀。经硅藻土过滤该溶液, 而且用异丙醇 (7mL) 冲洗该硅藻土。将奥美拉唑 (5.88g, 17.1mmol, 1 当量) 室温加入得到的滤液中, 搅拌得到的混合物, 1-2 小时。过滤沉淀物, 用异丙醇 (6mL) 和环己烷 (10mL) 冲洗。室温搅拌在环己烷 (30mL) 和水 (0.5mL) 混合物中的白色结晶盐, 1-2 小时, 过滤, 用环己烷 (15mL) 冲洗, 减压下干燥, 从而得到 5.73g 的奥美拉唑钠盐 (88% 产率)。

[0379] 实施例 37 : (S)-5- 甲氧基 -2-(4- 甲氧基 -3,5- 二甲基吡啶 -2- 基) 甲烷 - 亚硫酸基 -1H- 苯并咪唑扁桃酸盐 (艾司奥美拉唑扁桃酸盐)

[0380]

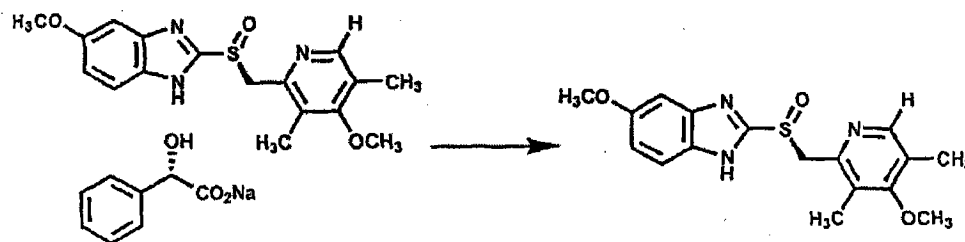


[0381] 根据 Raju 等在“有机工艺研究与开发”(Organic Process Research & Development) 2006, 10, 33-35 (在此全部地引入作为参考) 中所描述的进行本操作。将

D-酒石酸二乙酯 (3.1g, 15.1mmol, 1 当量) 的丙酮 (3mL) 溶液、异丙醇钛 (IV) (2.14g, 7.55mmol, 0.5 当量) 和三乙胺 (4.75g, 45, 3mmol, 3 当量) 于 35-40℃ 加入奥美拉唑钠盐 (5.53g, 15.1mmol, 1 当量) 的丙酮 (60mL) 混悬液。将 L-(+)-扁桃酸 (2.64g, 17.4mmol, 1.15 当量) 加至得到的均质溶液。冷却该混合物至室温, 并搅拌约 1-2 小时。过滤沉淀物, 用丙酮 (30mL) 冲洗, 减压下干燥, 从而得到艾司奥美拉唑扁桃酸盐。

[0382] 实施例 38 : (S)-5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲烷-亚硫酰基)-1H-苯并咪唑 (艾司奥美拉唑)

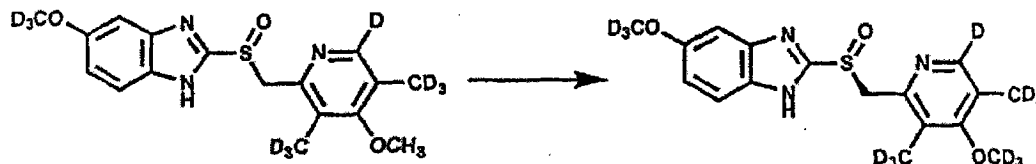
[0383]



[0384] 根据 Raju 等在“有机工艺研究与开发”(Organic Process Research & Development) 2006, 10, 33-35 (在此全部地引入作为参考) 中所描述的进行本操作。将艾司奥美拉唑扁桃酸盐 (7.5g) 混悬于二氯甲烷 (80mL) 和 5% 碳酸氢钠 (80mL) 混合物中, 并搅拌 15-30 分钟。分离有机相, 而且减压下除去溶剂, 于是得到 7.3g 的艾司奥美拉唑。

[0385] 实施例 39 : d_{13} -(S)-5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲烷-亚硫酰基)-1H-苯并咪唑 (d_{13} -艾司奥美拉唑)

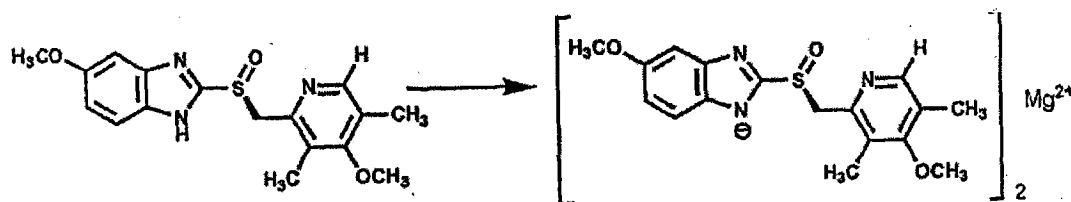
[0386]



[0387] 根据实施例 36、37 和 38 来制备。

[0388] 实施例 40 : (S)-5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲烷-亚硫酰基)-1H-苯并咪唑镁盐 (艾司奥美拉唑镁盐)

[0389]

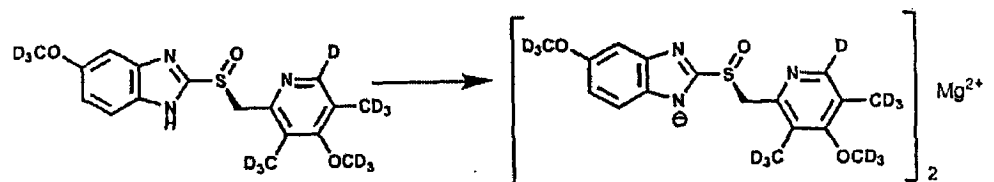


[0390] 根据 Raju 等在“有机工艺研究与开发”(Organic Process Research & Development) 2006, 10, 33-35 (在此全部地引入作为参考) 中所描述的进行本操作。在 40-45℃ 下将镁屑 (1.31g, 0.054mol) 和二氯甲烷 (5mL) 在氮气环境下加至甲醇 (150mL) 中并搅拌 2-3 小时, 以制备甲醇镁溶液。将得到的溶液冷却至 5-10℃, 然后加入到艾司奥美拉唑 (42.0g, 0.121mol) 和甲醇 (150.0mL) 的搅拌混合物中, 并保持搅拌 3 小时。加入水 (2.0mL), 并且继续搅拌 1 小时, 然后过滤得到的溶液。减压下 35℃ 蒸馏母液。加入丙酮 (400mL), 而且在 25-35℃ 搅拌得到的混合物 1 小时。过滤沉淀物, 用丙酮 (200mL) 冲洗, 再

溶于甲醇 (222mL) 和水 (8mL) 中, 并于 25-30℃ 搅拌约 30 分钟然后过滤。将滤液混悬于水中并于 0-5℃ 搅拌约 45 分钟, 过滤, 水洗 (300mL) 和减压下干燥, 从而得到艾司奥美拉唑镁盐。

[0391] 实施例 41 : d_{13} -(S)-5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲烷-亚硫酰基)-1H-苯并咪唑镁盐 (d_{13} -艾司奥美拉唑镁盐)

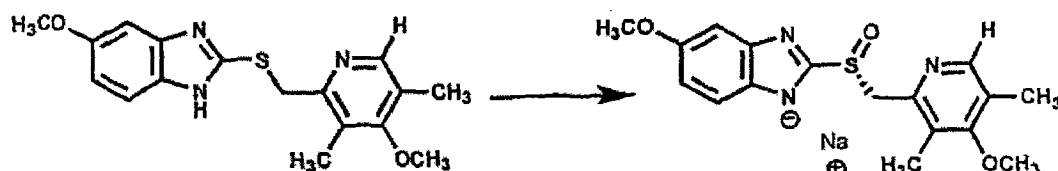
[0392]



[0393] 根据实施例 40 来制备。

[0394] 实施例 42 : (R)-5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲烷-亚硫酰基)-1H-苯并咪唑钠盐 ((R)-奥美拉唑钠盐)

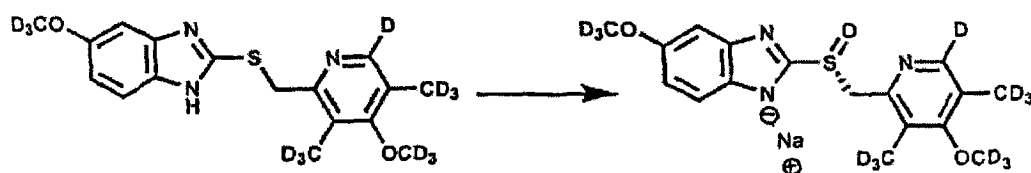
[0395]



[0396] 根据 Cotton 等在四面体: 不对称 2000, 11(18), 3819-3825 (在此全部地引入作为参考) 中所描述的进行本操作。将水 (2.4mmol)、(R,R)-酒石酸二乙酯 (11.4mmol) 和四异丙醇钛 (5.6mmol) 于 54℃ 加入 5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基-吡啶-2-基甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑 (18.8mmol) 的甲苯 (25mL) 混悬液中。在 54℃ 搅拌得到的混合物 50 分钟, 冷却至 30℃, 然后加入 N,N-二异丙基乙基-胺 (5.6mmol) 和氢过氧化异丙苯 (84% 的异丙苯, 18.2mmol)。搅拌得到的混合物 1 小时, 用氢氧化铵水溶液萃取三次。将甲基异丁基酮 (9mL) 加至合并的含水提取物中, 用乙酸调节 pH。用 50% 氢氧化钠 (13.2mmol) 水溶液和乙腈 (70mL) 处理有机层。浓缩得到的溶液, 在此过程中, 产物慢慢地沉淀出来, 得到白色固体的 (R)-奥美拉唑钠。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.15 (s, 3H) ; 2.20 (s, 3H) ; 3.68 (s, 3H) ; 3.71 (s, 3H) ; 4.5 (m, 2H) ; 6.56 (m, 1H) ; 7.00 (d, 1H) ; 7.34 (d, 1H) ; 8.30 (s, 1H)。

[0397] 实施例 43 : d_{13} -(R)-5-甲氧基-2-(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基甲烷-亚硫酰基)-1H-苯并咪唑钠盐 (d_{13} -(R)-奥美拉唑钠盐)

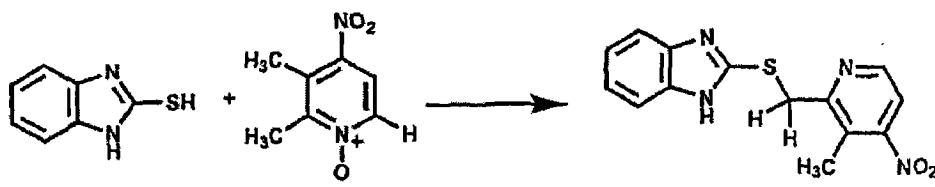
[0398]



[0399] 根据实施例 42 来制备。

[0400] 实施例 44 : 2-(3-甲基-4-硝基-吡啶-2-基甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑

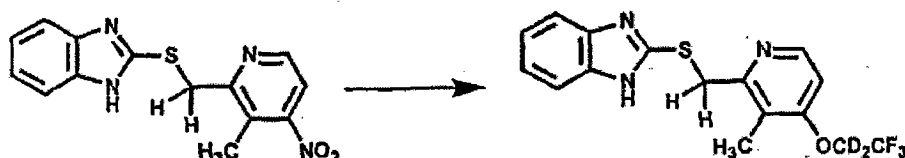
[0401]



[0402] 根据实施例 8 来制备。

[0403] 实施例 45 : d_2 -2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-2-基甲基硫烷基]-1H-苯并咪唑

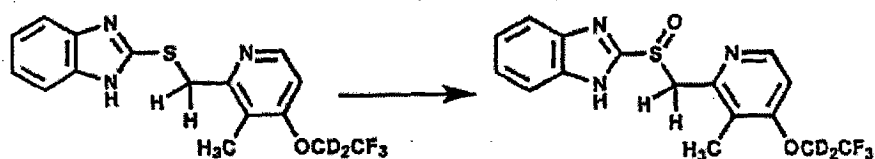
[0404]



[0405] 根据实施例 9 来制备, 用 CF_3CD_2ONa - CF_3CD_2OH (剑桥同位素实验室) 取代 CD_3ONa - CD_3OD 。

[0406] 实施例 46 : d_2 -2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-2-基甲烷亚硫酰基]-1H-苯并咪唑 (d_2 -兰索拉唑)

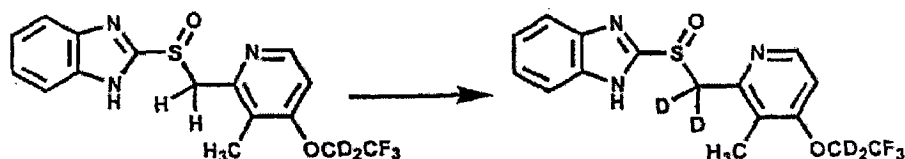
[0407]



[0408] 根据实施例 10 来制备。

[0409] 实施例 47 : d_4 -2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-2-基甲烷亚硫酰基]-1H-苯并咪唑 (d_4 -兰索拉唑)

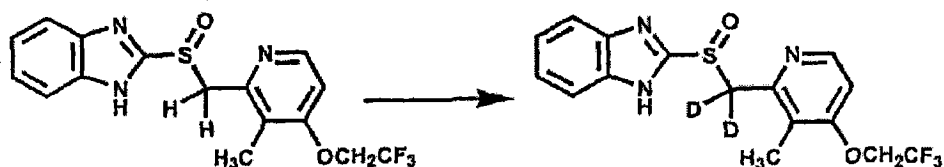
[0410]



[0411] 根据实施例 11 来制备, 用 D_2O 取代水和 CD_3OD 取代甲醇。

[0412] 实施例 48 : d_2 -2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-2-基甲烷亚硫酰基]-1H-苯并咪唑 (d_2 -兰索拉唑)

[0413]



[0414] 根据实施例 11 来制备, 用 D_2O 取代水和 CD_3OD 取代甲醇。

[0415] 实施例 49 : d_6 -3-甲氧基-1-丙醇

[0416]



[0417] 根据 Kulkarni 等在合成 2004, 4, 595-599 (在此全部地引入作为参考) 中所述的, 进行本操作。将 d_6 -1,2-丙二醇 (Sigma-Aldrich) (1mmol)、 CH_3I (1.25mmol) 和 HgO (1.5mmol) 混合于二氯甲烷中, 室温搅拌 30 小时。用 Et_2O 稀释得到的混合物, 轻轻地倒出并减压下浓缩, 从而得到粗品, 用硅胶色谱法纯化。

[0418] 实施例 50 : d_5 -3-甲氧基-1-丙醇

[0419]



[0420] 根据实施例 44 来制备, 用 CD_3I 取代 CH_3I 。

[0421] 实施例 51 : d_3 -3-甲氧基-1-丙醇

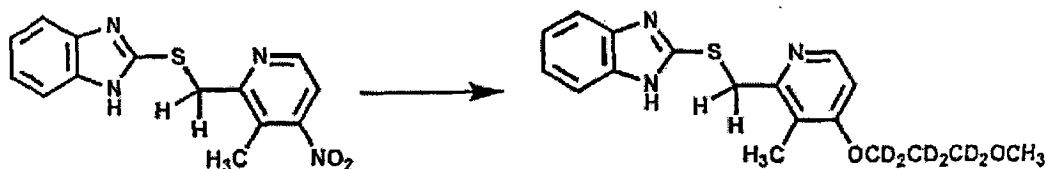
[0422]



[0423] 根据实施例 44 来制备, 用 CD_3I 取代 CH_3I 。

[0424] 实施例 52 : d_6 -2-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-3-甲基-吡啶-2-基甲基硫烷基]-1H-苯并咪唑

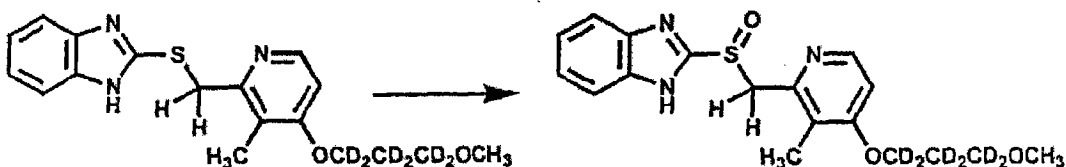
[0425]



[0426] 根据实施例 9 来制备, 用 $CH_3OCD_2CD_2CD_2ONa-CH_3OCD_2CD_2CD_2OH$ 取代 $CD_3ONa-CD_3OD$ 。

[0427] 实施例 53 : d_6 -2-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-3-甲基-吡啶-2-基甲烷亚硫酸基]-1H-苯并咪唑 (d_6 -雷贝拉唑)

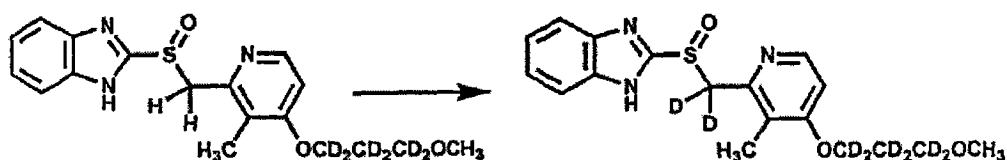
[0428]



[0429] 根据实施例 10 来制备。

[0430] 实施例 54 : d_8 -2-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-3-甲基-吡啶-2-基甲烷亚硫酸基]-1H-苯并咪唑 (d_8 -雷贝拉唑)

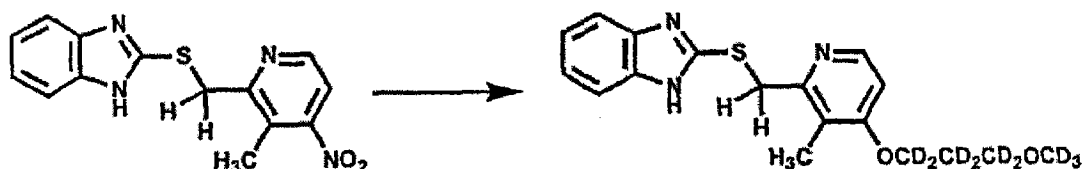
[0431]



[0432] 根据实施例 11 来制备,用 D_2O 取代水和 CD_3OD 取代甲醇。

[0433] 实施例 55 : d_9 -2-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-3-甲基-吡啶-2-基甲基硫烷基]-1H-苯并咪唑

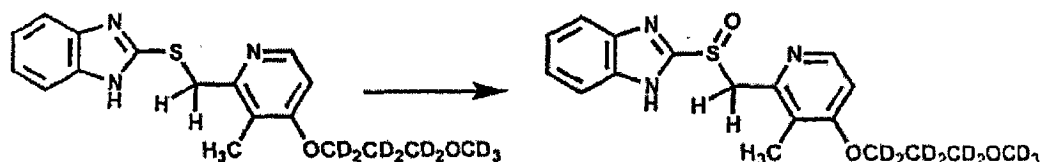
[0434]



[0435] 根据实施例 9 来制备,用 $CD_3OCD_2CD_2CD_2ONa-CD_3OCD_2CD_2CD_2OH$ 取代 $CD_3ONa-CD_3OD$ 。

[0436] 实施例 56 : d_9 -2-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-3-甲基-吡啶-2-基甲烷亚硫酰基]-1H-苯并咪唑 (d_9 -雷贝拉唑)

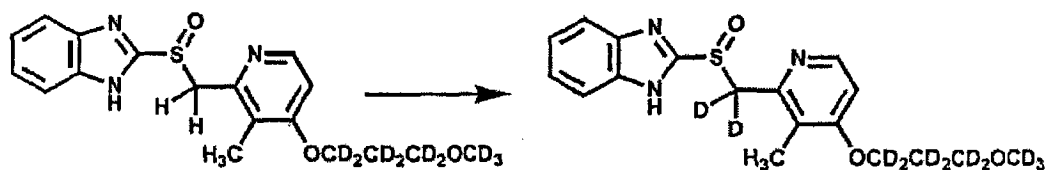
[0437]



[0438] 根据实施例 10 来制备。

[0439] 实施例 57 : d_{11} -2-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-3-甲基-吡啶-2-基甲烷亚硫酰基]-1H-苯并咪唑 (d_{11} -雷贝拉唑)

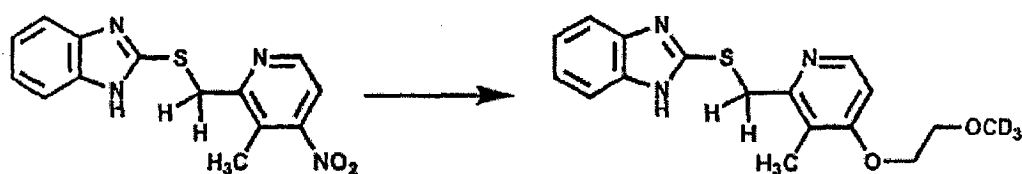
[0440]



[0441] 根据实施例 11 来制备,用 D_2O 取代水和 CD_3OD 取代甲醇。

[0442] 实施例 58 : d_3 -2-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-3-甲基-吡啶-2-基甲基硫烷基]-1H-苯并咪唑

[0443]

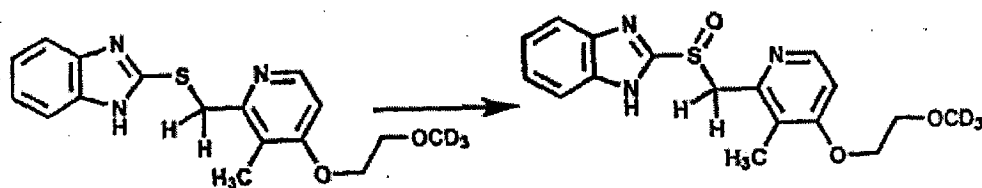


[0444] 根据实施例 9 来制备,用 $CD_3OCH_2CH_2CH_2ONa-CD_3OCH_2CH_2CH_2OH$ 取代 $CD_3ONa-CD_3OD$ 。

[0445] 实施例 59 : d_3 -2-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-3-甲基-吡啶-2-基甲烷亚硫酰基]-1H-苯并咪唑

基]-1H-苯并咪唑 (d_5 -雷贝拉唑)

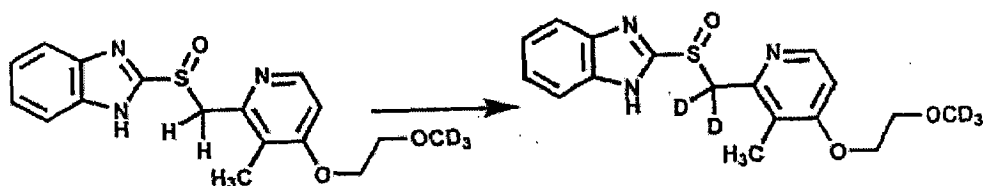
[0446]



[0447] 根据实施例 10 来制备。

[0448] 实施例 60: d_5 -2-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-3-甲基-吡啶-2-基]甲烷亚硫酸基]-1H-苯并咪唑 (d_5 -雷贝拉唑)

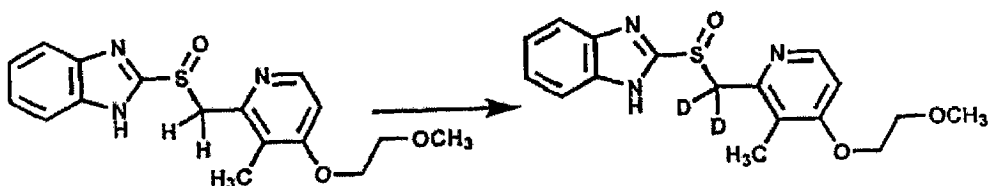
[0449]



[0450] 根据实施例 11 来制备,用 D_2O 取代水和 CD_3OD 取代甲醇。

[0451] 实施例 61: d_2 -2-[4-(3-甲氧基-丙氧基)-3-甲基-吡啶-2-基]甲烷亚硫酸基]-1H-苯并咪唑 (d_2 -雷贝拉唑)

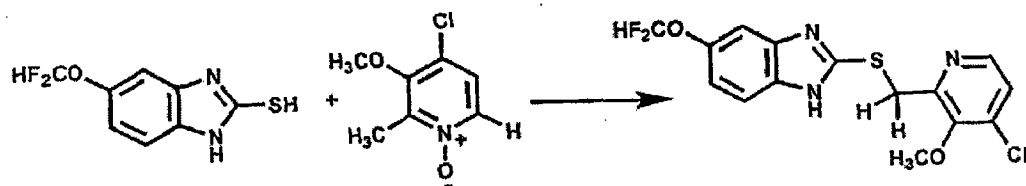
[0452]



[0453] 根据实施例 11 来制备,用 D_2O 取代水和 CD_3OD 取代甲醇。

[0454] 实施例 62: 2-(4-氯-3-甲氧基-吡啶-2-基)甲基硫酸基)-5-二氟-甲氧基-1H-苯并咪唑

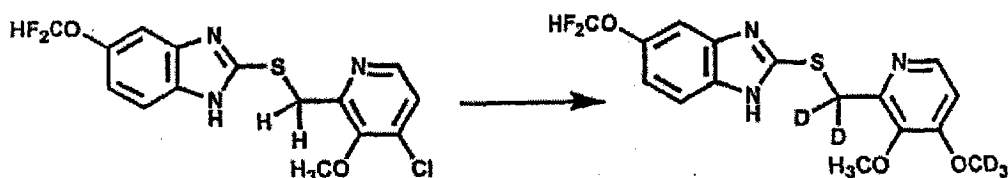
[0455]



[0456] 根据实施例 8 来制备。

[0457] 实施例 63: d_5 -5-二氟甲氧-2-(3,4-二甲氧-吡啶-2-基)甲基硫酸基)-1H-苯并咪唑

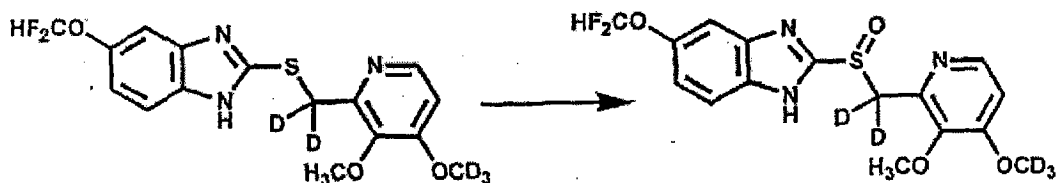
[0458]



[0459] 根据实施例 9 来制备。

[0460] 实施例 64 : d_5 -5-二氟甲氧-2-(3,4-二甲氧-吡啶-2-基甲烷亚硫酰基)-1H-苯并咪唑 (d_5 -泮托拉唑)

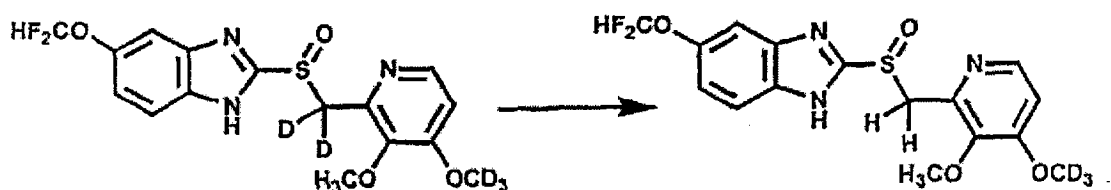
[0461]



[0462] 根据实施例 10 来制备。

[0463] 实施例 65 : d_3 -5-二氟甲氧-2-(3,4-二甲氧-吡啶-2-基甲烷亚硫酰基)-1H-苯并咪唑 (d_3 -泮托拉唑)

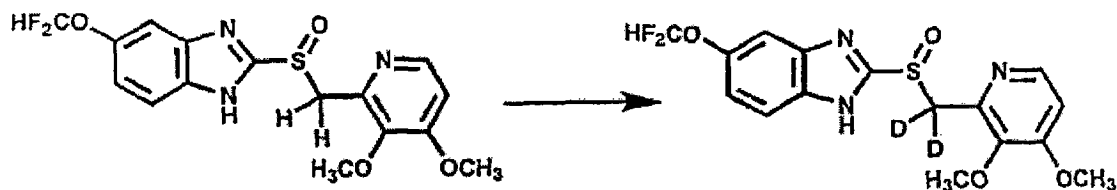
[0464]



[0465] 根据实施例 11 来制备。

[0466] 实施例 66 : d_2 -5-二氟甲氧-2-(3,4-二甲氧-吡啶-2-基甲烷亚硫酰基)-1H-苯并咪唑 (d_2 -泮托拉唑)

[0467]



[0468] 根据实施例 11 来制备,用 D_2O 取代水和 CD_3OD 取代甲醇。

[0469] 实施例 67 : 人肝微粒体稳定性的检验

[0470] 用一种 NADPH- 发生系统 (1.3mM NADPH, 3.3mM 6-磷酸葡萄糖以及 0.4U 每 mL 的 6-磷酸葡萄糖脱氢酶) 和 3.3mM $MgCl_2$ 、1mg 每 mL 蛋白质浓度, 进行人肝微粒体稳定性检验。加入以乙腈溶液 (最终检验的乙腈浓度应当 $< 1\%$) 形式的试验化合物并于 $37^\circ C$ 、振荡培养。在 0, 15, 30, 60 和 120 分钟移出等份试样 (150 μL), 然后加入冰冷乙腈 (300 μL) 来停止反应。离心分离样品, 4000 RPM、5 分钟, 以沉淀所有的蛋白质。将上清液转移至微离心管并储存用于试验化合物降解半衰期的 LC/MS/MS 分析。因此, 已发现, 以上面实施例 10、11、13、14、18、19、20、21、25、26、27、28、32、34、39、41 和 43 示例说明的式 (1) 化合物, 与非同位

素富集药物相比,在降解半衰期方面表现为提高10%或以上。例如,与非同位素富集的奥美拉唑相比, d_{15} -奥美拉唑、 d_{13} -奥美拉唑、 d_{13} -(R)-奥美拉唑和 d_{13} -艾司奥美拉唑的降解半衰期提高了20-60%。

[0471] 实施例 68:大鼠胃活性,幽门结扎

[0472] 在幽门结扎的大鼠中,对根据本发明的式(1)化合物可能的抗分泌活性进行评价。在实验中,认为胃酸性相对于媒介对照组降低50%或以上为显著性的。禁食体重 210 ± 10 g 的 Wistar 源雄性大鼠过夜。在异丙酚麻醉 (15mg/kg i.v.) 下,将腹腔暴露并且恰好在幽门括约肌下进行结扎。在结扎前30分钟,每个都口服 (PO) 给药 10ml/kg 体重的体积的 d_{15} -奥美拉唑 (30mg/kg) 和媒介 ($0.2\% \text{ NaHCO}_3/0.25\% \text{ MC}/2\% \text{ 吐温 } 80$)。4小时后处死动物并收集胃内容物。经离心分离后,测量每个样品的体积并且用滴定法检测酸性。

[0473] 试验物质 途径 剂量 %相对于媒介对照的抑制性

[0474] 体积 酸性 总酸产量

[0475] (mL/4 小时) ($\mu \text{Eq/mL}$) ($\mu \text{Eq}/4 \text{ 小时}$)

[0476] d_{15} -奥美拉唑 PO 30mg/kg 55% 89% 95%

[0477] 实施例 69:应用人细胞色素 P_{450} 酶的体外代谢

[0478] 应用杆状病毒表达系统 (BD Biosciences),从对应的人 cDNA 表达细胞色素 P_{450} 酶。将含有 0.8 毫克每毫升蛋白质、1.3 毫摩尔 NADP^+ 、3.3 毫摩尔葡萄糖-6-磷酸、0.4U/mL 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、3.3 毫摩尔氯化镁以及 0.2 毫摩尔式 1 化合物、相应的非同位素富集的化合物或标准品或对照品的 0.25 毫升反应混合物,在 100 毫摩尔磷酸钾 (pH7.4) 中于 37°C 培养 20 分钟。经培养后,加入适当的溶剂 (例如,乙腈,20%三氯乙酸,94%乙腈/6%冰乙酸,70%高氯酸,94%乙腈/6%冰乙酸) 停止反应,并且离心 ($10,000\text{g}$) 3 分钟。用 HPLC/MS/MS 分析上清液。

[0479] 细胞色素 P_{450} 标准品

[0480] CYP1A2 非那西丁

[0481] CYP2A6 香豆素

[0482] CYP2B6 $[^{13}\text{C}]$ -(S)-美酚妥英

[0483] CYP2C8 紫杉醇

[0484] CYP2C9 双氯芬酸

[0485] CYP2C19 $[^{13}\text{C}]$ -(S)-美酚妥英

[0486] CYP2D6 (+/-)-丁呋洛尔

[0487] CYP2E1 氯唑沙宗

[0488] CYP3A4 睾酮

[0489] CYP4A $[^{13}\text{C}]$ -月桂酸

[0490] 实施例 70:犬肾 H^+ , K^+ -ATP 酶活性的体外抑制

[0491] 根据 Yoda 等在 Biochem. Biophys. Res. Comm. 1979, 40, 880 (在此全部地引入作为参考) 中所描述的,进行本操作。将式 1 化合物或相应的非同位素富集化合物或标准品或对照品,在 (毫摩尔) 140 NaCl 、10 KCl 、3ATP-Mg、0.5 EDTA 以及 PSB (0-300 微摩尔) 存在下,与犬肾 H^+ , K^+ -ATP 酶 (20 微克) 的 HEPES 缓冲液 (50 毫摩尔, pH7.4) 一起培养。在培养结束时,测定自 ATP 释放的无机磷酸盐。

[0492] 实施例 71 :猪胃部胃囊泡 H^+ , K^+ -ATP 酶活性的体外抑制

[0493] 根据Ljungström等在Biochim. Biophys. Acta. 1984, 769, 209-219(在此全部地引入作为参考)中所描述的,进行本操作。用猪胃部制备含有 H^+ / K^+ -ATP 酶的膜囊泡。于 37℃ 检测 ATP 酶活性,作为从 ATP 中释放了无机磷酸盐。具体地,将以单一浓度 10 微摩尔或者为了测量 IC_{50} 值而以 0.01-100 微摩尔浓度的式 1 化合物或相应的非同位素富集化合物或标准品或对照品在含有酶的缓冲液 pH6.0 中进行预培养。经预培养后 (37℃, 30 分钟),用 HEPES-Tris 缓冲液将培养基的 pH6.0 调整至 pH7.4。用加入 Tris-ATP 启动酶反应。总反应容量为 1 毫升,含有 20 微克的囊泡蛋白、4 毫摩尔 $MgCl_2$ 、10 毫摩尔 KCl、20 微克尼日利亚菌素 (Nigericin)、2 毫摩尔 Tris-ATP、10 毫摩尔 Hepes 以及用于 pH6.0 预培养培养基的另外 2 毫摩尔 Pipes。4 分钟后,通过加入 10 微升的 50%三氯乙酸而停止反应。如所描述的,变性蛋白旋转减慢,从而测定 P_i 含量 (Le Bel, 1978)。ATP 水解应不超出 15%。用对最大刺激性的抑制百分比计算抑制率,并且用概率元分析计算 IC_{50} 。

[0494] 实施例 72 :在分离家兔胃腺中的 $[^{14}C]$ 氨基比林累积

[0495] 根据 Berglindh 等在 Acta Physiol. Scand. 1976, 96, 150-169(在此全部地引入作为参考)中所描述的,进行本操作。在麻醉过程中,用颈部骨折/脱位处死家兔 (2-3 千克)。刮去尸体部位中胃粘膜而且用剪刀剪碎。将粘膜碎片培养于含胶原酶的培养基 (每毫升 1 毫克) 中, 37℃, 30-45 分钟。培养基的组成 (以毫摩尔) 如下: 100.0 NaCl, 5.0 KCl, 0.5 NaH_2PO_4 , 1.0 Na_2HPO_4 , 1.0 $CaCl_2$, 1.5 $MgCl_2$, 20.0 $NaHCO_3$, 20.0 HEPES, 每毫升 2 毫克葡萄糖, 以及每毫升 1 毫克家兔白蛋白。用 1 M Tris 调节 pH 至 7.4。经尼龙筛过滤腺体,除去粗的碎片并且用培养基淋洗三次。稀释腺体至 2-4mg 干重/毫升的最终浓度。基于氨基比林 (AP) 累积,测量胃腺形成酸的能力 (Berglindh, 1976 年)。将 1.0 毫升腺体混悬液样品于 37℃、在振摇的水浴中平衡于 1.0 毫升的培养基中,该培养基含有 0.1 微居里每毫升的 ^{14}C -AP 以及式 1 化合物或者相应的非同位素富集化合物或标准品或对照品。20 分钟后,加入 1 毫摩尔 dbcAMP,随后培养 45 分钟。然后,用简短的离心将腺体从培养基中分离,而且,等分试样的上清液和已消化的腺体小球用于在液体闪烁计数仪中的检测。以腺体内水中 AP 与培养的介质中 AP 之间的比率,计算 AP 的累积 (Sack, 1982 年)。所有的检测进行三次。通过概率元分析计算 IC_{50} ,其中 0%对应于基线而 100%对应于最大刺激的 AP 比率。

[0496] 实施例 73 :在分离家兔胃腺中的酸分泌抑制

[0497] 用高压灌注胃部的循环和随后胶原酶处理底部粘膜碎片,得到白色新西兰家兔的胃底腺。将腺体冲洗数次后,将它们置于在 $[^{14}C]$ -氨基比林 (0.125 微摩尔) 存在下带有双丁酰环 AMP (1 毫摩尔) 和试验化合物 (3×10^{-8} 至 10^{-4} 摩尔) 的 20 毫升小瓶中,并且在 37℃ 培养。摇动 (每分钟振动 150 次) 培养物 30 分钟,经离心 (10 秒、20,000g) 停止反应。用腺体与培养基间 $[^{14}C]$ -氨基比林的浓度比率,测量用双丁酰环 AMP 刺激的腺体维持 pH 梯度至中性 (pH7.4) 的能力,如 Berglindh 等在 Acta Physiol. Scand. 1976, 96, 150-169 中所描述的。

[0498] 实施例 74 :幽门螺杆菌脲酶活性的抑制

[0499] 将在微嗜氧条件下 (85% N_2 , 10% CO_2 和 5% O_2) 37℃ 培养 3 天的细菌从哥伦比亚血琼脂盘轻轻地刮下,用 PBS (137 毫摩尔 NaCl, 5.1 毫摩尔 Na_2HPO_4 , 2.7 毫摩尔 KCl 和 0.88 毫摩尔 KH_2PO_4) 冲洗,调节至用于检验的 pH。以 2773g、10 分钟室温离心分离混悬液,并且收

集细菌。经额外的两次冲洗后,将混悬液调节至 $A_{560} = 0.3$ 。所用纯化刀豆脲酶 (Jackbean Urease) 的浓度 (18 微克每毫升, 1.28U/mL) 产生如细菌混悬液的相同脲酶活性。将式 1 化合物或相应的非同位素富集化合物或者标准品或对照品溶于 MeOH 或 DMSO 中, 而且必要时超声数分钟。向试验溶液加入等分试样, 得到最终浓度 1、10 和 100 微摩尔 (氟法胺除外, 其所用浓度为 1、10 和 100 纳摩尔), 以及有机溶剂成分达到 51%。在水浴中、37℃ 且轻轻摇动的条件下培养样品 30 分钟。通过将 1 份 200 毫摩尔的尿素溶液加入 1 份试验溶液而启动反应, 10 分钟后通过加入 25 份试剂 A (溶于 1 升水中的 10 克苯酚和 50 毫克 $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}$) 以及 25 份试剂 B (溶于 1 升水中的 5 克 NaOH 和 8.4 毫升的 NaOCl (Sigma-Aldrich)) 而停止反应。将样品进一步培养 15 分钟, 以显色, 之后将 200 微升的等分试样转移至 96 孔微量滴定板。应用 $(\text{NH}_3)_2\text{SO}_4$ 作为标准品, 室温测量 650nm 处的吸光度。

[0500] 实施例 75 : 在小鼠中抗幽门螺杆菌的活性

[0501] 在 6 天中, 用细菌刺激无菌 (SPF) 小鼠三次, 3 周后根据不同的方案口服治疗接种的动物, 持续 4 周。选择如下的六种不同方案: 未感染没有治疗的对照组, 用于检查感染自发消除的已感染没有治疗组, 只接受媒介的已感染组, 用作阳性根除对照的三重治疗组, 最后, 待研究的三组: 应用式 1 化合物、相应的非同位素富集化合物或标准品或对照品和治疗剂量氟法胺。

[0502] 使用以枸橼酸调节至 pH6 的甲基纤维素 (Methocel) 媒介物 (0.1 微升), 而且每日给予两次。给予溶于或混悬于该媒介物中的化合物, 规定的量为每个小鼠、平均 30 克体重以及天数。将母液或混悬液冷冻储存。

[0503] 三重治疗是由 0.185 毫克铋、0.675 毫克甲硝唑和 1.500 毫克四环素组成, 而且, 每天给药 1 次, 共 2 周, 然后再每日单独用铋一次, 共 2 周。在这组动物中, 在第二个每日用药时间单独给药媒介物。

[0504] 将式 1 化合物、相应的非同位素富集化合物或标准品或对照品 (125 毫摩尔每千克) 或氟法胺 (230 毫摩尔每千克) 各自用药, 每日两次, 共 4 周。在终止治疗后 24 小时或 5 周处死动物, 以便分别地检测抑制和根除。通过检查小鼠胃部样本的脲酶活性进行评估, 将每个方案的抑制和根除比率表示为脲酶阳性动物数量除以被检查动物的数量 $\times 100\%$, 如描述于 Dick-Hegedus 等 Scand. J. Gastroenterol. 1991, 26, 909-915 Hazell 等 Am. J. Gastroenterol. 1987, 82, 292-296, 在此将两者全部地引入作为参考。

[0505] 实施例 76 : 在幽门结扎大鼠中评价血清胃泌素水平

[0506] 如 Shay 等 胃肠学 (Gastroenterology) 1954, 26, 906-913 和 Herling 等 Eur. J. Pharmacol. 1988, 156, 341-350 (在此将两者全部地引入作为参考) 中所描述的, 在雌性 Wistar 大鼠中进行本试验。在本试验开始前 16 小时撤去食物, 而供应水且没有限制。在幽门结扎 (在麻醉下实施) 后, 腹腔内给药 (ip) 式 1 化合物或相应的非同位素富集化合物或标准品或对照品。将式 1 化合物或相应的非同位素富集化合物或标准品或对照品混悬于纤维素醚 (Tylose) (1%) 中, 并且以 2 毫升每千克的体积、以 5 毫克每千克的剂量而给药。以 400 微克每千克的剂量、皮下 (sc) 注射去谷胃泌素, 刺激胃酸的分泌。1 小时后, 重复在后的注射。开始实验后三小时, 处死动物, 切离其胃部, 并且收集积蓄的胃液和检测其体积。用 100 毫摩尔 NaOH 电滴定至终点 pH7, 测量酸的浓度。计算总的酸产量 (毫摩尔 H^+ /3 小时)。计算大鼠治疗组相对于对照组的抑制百分数。

[0507] 实施例 77 :在胃部 - 内腔 - 灌注大鼠中胃酸分泌的抑制

[0508] 对已麻醉雄性 Sprague-Dawley 大鼠中的胃酸分泌进行检测,如描述于如 Barrett J. Pharm. Pharmacol. 1966, 18, 633-639 和 Herling 等 Eur. J. Pharmacol. 1988, 156, 341-350, 在此将两者全部地引入作为参考。在开始实验前 18 小时,动物禁食而可自由获得水。用 30% (w/v) 乌拉坦 (5 毫克每千克 im) 对它们进行麻醉并切开气管。将食管和幽门进行结扎,然后插入双内腔灌注插管并且固定在前胃。用温热的 (37°C) 盐水、以每分钟 1 毫升的速度连续地灌注胃部。每 15 分钟周期收集灌注液,并且用 100 毫摩尔 NaOH 电滴定至终点 pH7,测量其酸的浓度,计算酸产量 (微摩尔 H⁺/15 分钟)。为了刺激酸分泌,给药组胺 (每小时每千克 10 毫克),在 45 分钟基线周期后静脉内输注至颈静脉,而且继续观察直至酸产量达到稳定的坪值 (Herling, 1986 年)。静脉给药 (25% DMSO, 每个大鼠 1 毫升) 式 1 化合物或相应的非同位素富集化合物或标准品或对照品。以与用药前数值变化的百分数计算最大的抑制,并且表示为平均数 $\pm$ SEM。

[0509] 实施例 78 :在海登汉小胃犬 (Heidenhain Pouch dogs) 中胃酸分泌的抑制

[0510] 如 De Vito 等 J. Appl. Physiol. 1959, 14, 138-139 和 Herling 等 Eur. J. Pharmacol. 1988, 156, 341-350 (在此将两者全部地引入作为参考) 所描述的,用海登汉小胃装备雄性比格犬。对于十二指肠内 (id) 给药试验,三只犬在十二指肠空肠曲中接受另外的插管。训练这些犬保持 Pawlow 站立。在开始实验前 18 小时,撤去食物而提供可自由获取的水。用产生最大刺激的、静脉输注每小时每千克 0.05 毫克组胺,诱导胃酸的分泌。每 30 分钟间隔,从小胃收集胃液,并且用滴定以 100 毫摩尔 NaOH 至终点 pH7,测量酸度,计算酸产量 (毫摩尔 H⁺/30 分钟)。一旦酸分泌稳定,就给药式 1 化合物或相应的非同位素富集化合物或标准品或对照品 (在 25% DMSO 中),剂量为 0.3 毫克每千克 iv 或者 1 毫克每千克 id、体积为 20 毫升每支犬。以与用药前数值变化的百分数计算最大的抑制,并且表示为平均数 $\pm$ SEM。根据 Lichtfield 和 Wilcoxon, Lichtfield 等 J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949, 96, 99-113 (在此全部地引入作为参考),计算 ED₅₀ 和置信限 (95%)。

[0511] 实施例 79 :检测大鼠中血清胃泌素的水平

[0512] 用 30 毫克每千克每日的式 1 化合物或相应的非同位素富集化合物或标准品或对照品,口服治疗雌性 Wistar 大鼠。在第 1 至 3 天,通过腹腔内 (ip) 给药,大鼠接受所述的化合物,从而导致胃酸分泌抑制,而且因此降低随后口服给药检验化合物 10 周的酸性降解。将所述化合物混悬于马铃薯淀粉浆 (每毫升 20 毫克) 中,并以每千克 2 毫升的体积给药。在实验中还包括了对照组。在麻醉过程中,从眼窝后 (retroorbitally) 收集血样。应用商业上可获得的 RIA 试剂盒,检测血清胃泌素水平 (皮克每毫升),并且表示为平均数 $\pm$ SEM。用 Students t- 检验来计算显著性差异 ($p < 0.05$)。

[0513] 实施例 80 :人代谢试验

[0514] 将含有等量式 1 化合物及其相应的非同位素富集化合物或标准品或对照品的混合物通过口服或静脉输注的方式对受治疗者给药。在用药前,和在用药后 0、2、5、15、20 和 45 分钟,1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24 和 48 小时,抽取血样。将血清迅速地倾析并储存于 -10°C。用 HPLC/MS/MS 分析所述化合物及其相应的非同位素富集化合物或标准品或对照品的血清浓度。

[0515] 引用的参考文献 - 每个下列参考文献所公开的内容全部地引入作为参考。

[0516] 美国专利文献

- [0517] US 4,069,346 1977 年 2 月 14 日 McCarty.
[0518] US 5,386,032 1995 年 1 月 31 日 Brandstrom.
[0519] US 5,589,491 1996 年 12 月 31 日 Nakanishi.
[0520] US 5,599,794 1997 年 2 月 4 日 Eek.
[0521] US 5,629,305 1997 年 5 月 13 日 Eek.
[0522] US 5,690,960 1997 年 11 月 25 日 Bengtsson.
[0523] US 5,714,505 1998 年 2 月 3 日 Hasselkus.
[0524] US 5,731,002 1998 年 3 月 24 日 Olovson.
[0525] US 5,817,338 1998 年 10 月 6 日 Bergstrand.
[0526] US 5,846,514 1998 年 12 月 8 日 Foster.
[0527] US 5,877,192 1999 年 3 月 2 日 Lindberg.
[0528] US 5,900,424 1999 年 3 月 4 日 Kallstrom.
[0529] US 5,948,789 1999 年 9 月 7 日 Larsson.
[0530] US 5,958,955 1999 年 9 月 28 日 Gustavsson.
[0531] US 6,013,281 2000 年 1 月 11 日 Lundberg.
[0532] US 6,090,827 2000 年 7 月 18 日 Erickson.
[0533] US 6,132,770 2000 年 10 月 17 日 Lundberg.
[0534] US 6,132,771 2000 年 10 月 17 日 Depui.
[0535] US 6,136,344 2000 年 10 月 24 日 Depui.
[0536] US 6,221,335 2001 年 4 月 24 日 Foster.
[0537] US 6,245,913 2001 年 6 月 12 日 Singh.
[0538] US 6,284,271 2001 年 9 月 4 日 Lundberg.
[0539] US 6,303,788 2001 年 10 月 16 日 Cotton.
[0540] US 6,333,342 2001 年 12 月 25 日 Foster.
[0541] US 6,334,997 2002 年 1 月 1 日 Foster.
[0542] US 6,365,184 2002 年 4 月 2 日 Depui.
[0543] US 6,342,507 2002 年 1 月 29 日 Foster.
[0544] US 6,476,058 2002 年 11 月 5 日 Foster.
[0545] US 6,503,921 2003 年 1 月 7 日 Naicker.
[0546] US 6,593,339 2003 年 7 月 15 日 Eek.
[0547] US 6,605,303 2003 年 8 月 12 日 Karehill.
[0548] US 6,605,593 2003 年 8 月 12 日 Naicker.
[0549] US 6,610,323 2003 年 8 月 26 日 Lundberg.
[0550] US 6,613,739 2003 年 9 月 2 日 Naicker.
[0551] US 6,623,759 2003 年 9 月 23 日 Heese.
[0552] US 6,710,053 2004 年 3 月 23 日 Naicker.
[0553] US 6,818,200 2004 年 11 月 16 日 Foster.
[0554] US 6,884,429 2005 年 4 月 26 日 Koziak.

[0555] 其他参考文献

[0556] Center for Drug Evaluation and Research, application number 21-153/21-154 for Esomeprazole Magnesium (Nexium).

[0557] Altermatt, Cancer 1988,62(3),462-466, " Heavy water delays growth of human carcinoma innude-mice".

[0558] Altermatt, International Journal of Cancer 1990,45(3), 475-480, " Heavy-water enhances theantineoplastic effect of 5-fluoro-Uracil and Bleomycin in nude mice bearing humancarcinoma" .

[0559] Barrett J. Pharm. Pharmacol.1966,18,633-639, "Specific stimulation of gastric acidsecretion by a pentapeptide derivative of Gastrin"

[0560] Baselt, Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 2004, 7th Edition.

[0561] Berglindh et al Acta Physiol. Scand. 1976,97,401-414, "Effects of secretagogues on oxygenconsumption, arninopyrine accurnulation and morphology in isolated gastric glands"

[0562] Berglindh et al. Acta Physiol. Scand. 1976,96,150-169, "A method for preparing isolatedglands from the rabbit gastric mucosa"

[0563] Brandstrom, Acta Chemica Scandinavica 1989,43,595-611, "Chemical reactions ofOmeprazole analogues. VI. The reaction of Omeprazole in the absence of 2-mercaptoethanol"

[0564] Browne, Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds, Proceedings of theInternational Symposium, 7th, Dresden, Germany, June 18-22, 2000, 519-532, "Stable Isotopes in Pharmaceutical Research and Development".

[0565] Browne, Pharmacochemistry Library, 1997, 26, "Stable isotopes in pharmaceuticalresearch".

[0566] Browne, Pharmacochemistry Library 1997, 26, 13-18, "Isotope effect : implications forpharmaceutical investigations".

[0567] Browne, Clinical Pharmacology & Therapeutics, 1981, 29(4), 511-15, "Kinetic equivalenceof stable-isotope-labeled and unlabeled phenytoin".

[0568] Browne, Journal of Clinical Pharmacology 1982, 22(7), 309-15, "Pharmacokinetic equivalence of stable-isotope-labeled and unlabeled drugs. Phenobarbital in man".

[0569] Browne, Synth. Appl. Isot. Labeled Compd., Proc. Int. Symp. 1983, Meeting Date 1982, 343-8, "Applications of stable isotope tracer methods to human drug interaction studies".

[0570] Browne, Therapeutic Drug Monitoring 1984, 6(1), 3-9, "Applications of stable isotopemethods to studying the clinical pharmacology of antiepileptic drugs in newborns, infants, children, and adolescents".

[0571] Cotton et al., Tetrahedron :Asymmetry, 2000, 11(18), 3819-3825, "Asymmetric

Synthesis of Esomeprazole.”

[0572] Crowe, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1986, 23(1), 21-33, “The Preparation of ^{14}C , ^{35}S and ^{13}C Labelled forms of Omeprazole”.

[0573] De Vito et al J. Appl. Physiol. 1959, 14, 138-139, “Techniques in Heidenhain Pouch experiments”

[0574] Dick-Hegedus et al Scand. J. Gastroenterol. 1991, 26, 909-915, “Use of a mouse model to examine anti-Helicobacter pylori agents”

[0575] Ding et al Journal of Neurochemistry 1995, 65(2), 682-690, “Mechanistic Positron Emission Tomography Studies of 6- ^{18}F Fluorodopamine in Living Baboon Heart: Selective Imaging and Control of Radiotracer Metabolism Using the Deuterium Isotope Effect” .

[0576] Foster, Trends in Pharmacological Sciences 1984, 5(12), 524-527.

[0577] Garland, Synth. Appl. Isot. Labeled Compd. Proc. Int. Symp. 2nd, 1986, Meeting Date 1985, 283-284.

[0578] Hazell et al Am. J. Gastroenterol. 1987, 82, 292-296, “Detection of Campylobacter pylori as a marker of bacterial colonisation and gastritis”

[0579] Herling et al Eur. J. Pharmacol. 1988, 156, 341-350, “Effects of Verapamil on gastric acid secretion in-vitro and in-vivo”

[0580] Herling et al. Eur. J. Pharmacol. 1986, 125, 233-239, “The stimulatory effect of Forskolin on gastric acid secretion in rats”

[0581] Hoffmann, Drug Metabolism and Disposition 1986, 14(3), 341-348, “Identification of the main urinary metabolites of Omeprazole after an oral dose to rats and dogs”.

[0582] Kaufman, Phys. Rev. 1954, 93, 1337-1344, “The natural distribution of tritium” .

[0583] Ko et al British Journal of Clinical Pharmacology 2000, 49(4), 343-351, “In Vitro Inhibition of the Cytochrome P450 (CYP450) System by the Antiplatelet Drug Ticlopidine: Potent Effect on CYP2C19 and CYP2D6” .

[0584] Kritchevsky, Annals of the New York Academy of Science 1960, vol. 84, article 16, “Deuterium isotope effects in chemistry and biology” .

[0585] Kuehler, J. Med. Chem. 1995, 38, 4906-4916, “Structure-Activity Relationship of Omeprazole and Analogs as Helicobacter pylori Urease Inhibitors”.

[0586] Kubo, Chem. Pharm. Bull. 1990, 38(10), 2853-2858, “Synthesis of 2-[[(4-fluoroalkoxy-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazoles as antiulcer agents”.

[0587] Kulkarni et al, Synthesis, 2004, 4, 595-599, “Synthesis of the Marine Compound (2R, 5Z, 9Z)-2-Methoxyhexacos-5, 9-Dienoid Acid Via a Lipase-Catalyzed Resolution and a Novel O-Alkylation Protocol”

[0588] Kushner, Can. J. Physiol. Pharmacol. 1999, 77, 79-88, “Pharmacological uses

and perspectives of heavy water and deuterated compounds”.

[0589] Lamprect, European Journal of Cell Biology 1990, 51(2) 303-312, “Mitosis arrested by deuterium oxide - light microscopic, immunofluorescence and ultrastructural characterization”.

[0590] Le Bel et al Anal. Biochem. 1978, 85, 86-89, “Convenient method for the ATPase assay”

[0591] Lewis, J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 4337, “The influence of tunneling on the relation between tritium and deuterium isotope effects. The exchange of 2-nitropropane-2-T”.

[0592] Li et al Rapid Communications in Mass Spectrometry 2005, 19(14), 1943-1950, “ Simultaneously Quantifying Parent Drugs and Screening for Metabolites in Plasma Pharmacokinetic Samples Using Selected Reaction Monitoring Information-Dependent Acquisition on a Qtrap Instrument” .

[0593] Lichtfield et al J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949, 96, 99-113, “A simplified method of evaluating dose-effect experiments”

[0594] Lindberg, J. Med. Chem. 1986, 29, 1327-1329, “The mechanism of action of the antisecretory agent Omeprazole”

[0595] Ljungström et al Biochim. Biophys. Acta 1984, 769, 209-219, “ Characterization of proton-transporting membranes from resting pig gastric mucosa”

[0596] March, Advanced Organic Chemistry, 1992, 4th edition, 226-230 Pohl, Drug Metabolism Reviews 1985, Volume Date 1984, 15(7), 1335-1351

[0597] Roecker, J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 746, “Hydride transfer in the oxidation of alcohols by $[(bpy)_2(py)Ru(Q)]^{2+}$. A k_H/k_D kinetic isotope effect of 50”

[0598] Raju et al. Organic Process Research & Development, 2006, 10, 33-35, “Preparation of Optically Pure Esomeprazole and Its Related Salt”

[0599] Sack et al Am. J. Physiol. 1982, 243, G313-G319, “Aminopyrine accumulation by mammalian gastric glands: an analysis of the technique”

[0600] Schroeter, European Journal of Cell Biology 1992, 58(2), 365-370, “Deuterium oxide arrests the cell-cycle of PTK2 cells during interphase” .

[0601] Shay et al Gastroenterology 1954, 26, 906-913, “Quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat”

[0602] Stenhoff, Journal of Chromatography B 1999, 734, 191-201, “Determination of the enantiomers of Omeprazole in blood plasma by normal-phase liquid chromatography and detection by atmospheric pressure ionization tandem mass spectrometry”

[0603] Tolonen, European Journal of Pharmaceutical Sciences 2005, 25, 155-162, “A simple method for differentiation of monoisotopic drug metabolites with hydrogen-deuterium exchange liquid chromatography/electrospray mass

spectrometry”

[0604] Thomson, International Series of Monographs on Pure and Applied Biology, Modern trends in Physiological Sciences, 1963, “Biological Effects of deuterium”

[0605] Urey, Phys. Rev. 1932, 39, 164 “A hydrogen isotope of mass 2”

[0606] Yoda et al Biochem. Biophys. Res. Comm. 1979, 40, 880 “On the reversibility of binding of cardiac steroids to a partially purified Na^+/K^+ -activated ATPase from beef brain”

[0607] 尽管已对本发明通过参考上述实施例进行了描述,应当理解的是,改进和变更包含在本发明的精神和范围内。因此,本发明仅由下面的权利要求所限制。