

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-538359
(P2009-538359A)

(43) 公表日 平成21年11月5日(2009.11.5)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07C 57/30 (2006.01)	C07C 57/30	C S P 4 C 2 O 6
C07C 59/66 (2006.01)	C07C 59/66	4 H 006
C07C 69/736 (2006.01)	C07C 69/736	4 H 039
C07C 51/347 (2006.01)	C07C 51/347	
C07C 51/09 (2006.01)	C07C 51/09	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 100 頁) 最終頁に続く

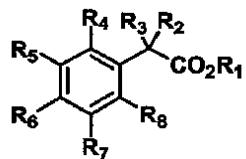
(21) 出願番号	特願2009-513381 (P2009-513381)	(71) 出願人	508105728 オースペックス・ファーマシューティカル ズ・インコーポレイテッド A U S P E X P H A R M A C E U T I C A L S , I N C . アメリカ合衆国 92081-8356 カリ フォルニア州ビスタ、スウィート・シー、 リバティー・ウェイ 1261 番
(86) (22) 出願日	平成19年5月22日 (2007.5.22)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成21年1月26日 (2009.1.26)	(74) 代理人	100084146 弁理士 山崎 宏
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/069480	(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(87) 國際公開番号	W02007/140189		
(87) 國際公開日	平成19年12月6日 (2007.12.6)		
(31) 優先権主張番号	60/809,107		
(32) 優先日	平成18年5月26日 (2006.5.26)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/841,367		
(32) 優先日	平成18年8月30日 (2006.8.30)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】置換カルボン酸化合物の製造および利用

(57) 【要約】

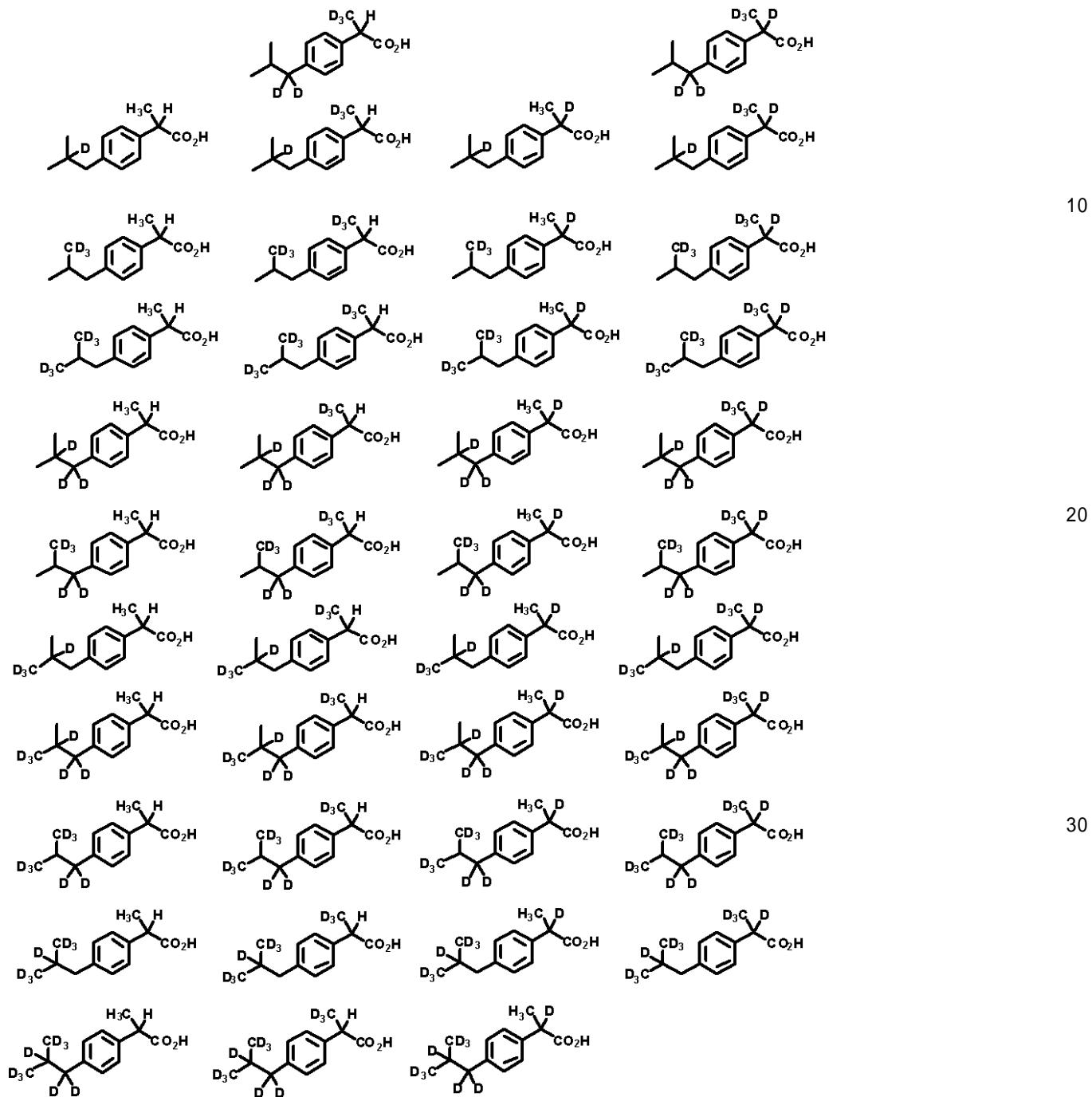
本開示は、シクロオキシゲナーゼ(COX)酵素の調節因子、その医薬上許容しうる塩およびプロドラッグ、その化学的合成、ならびに非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシゲナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病および/またはアミロイドによってもたらされる症状の重篤度および継続期間の処置および/または管理のためのかかる化合物の医療用途に関する。



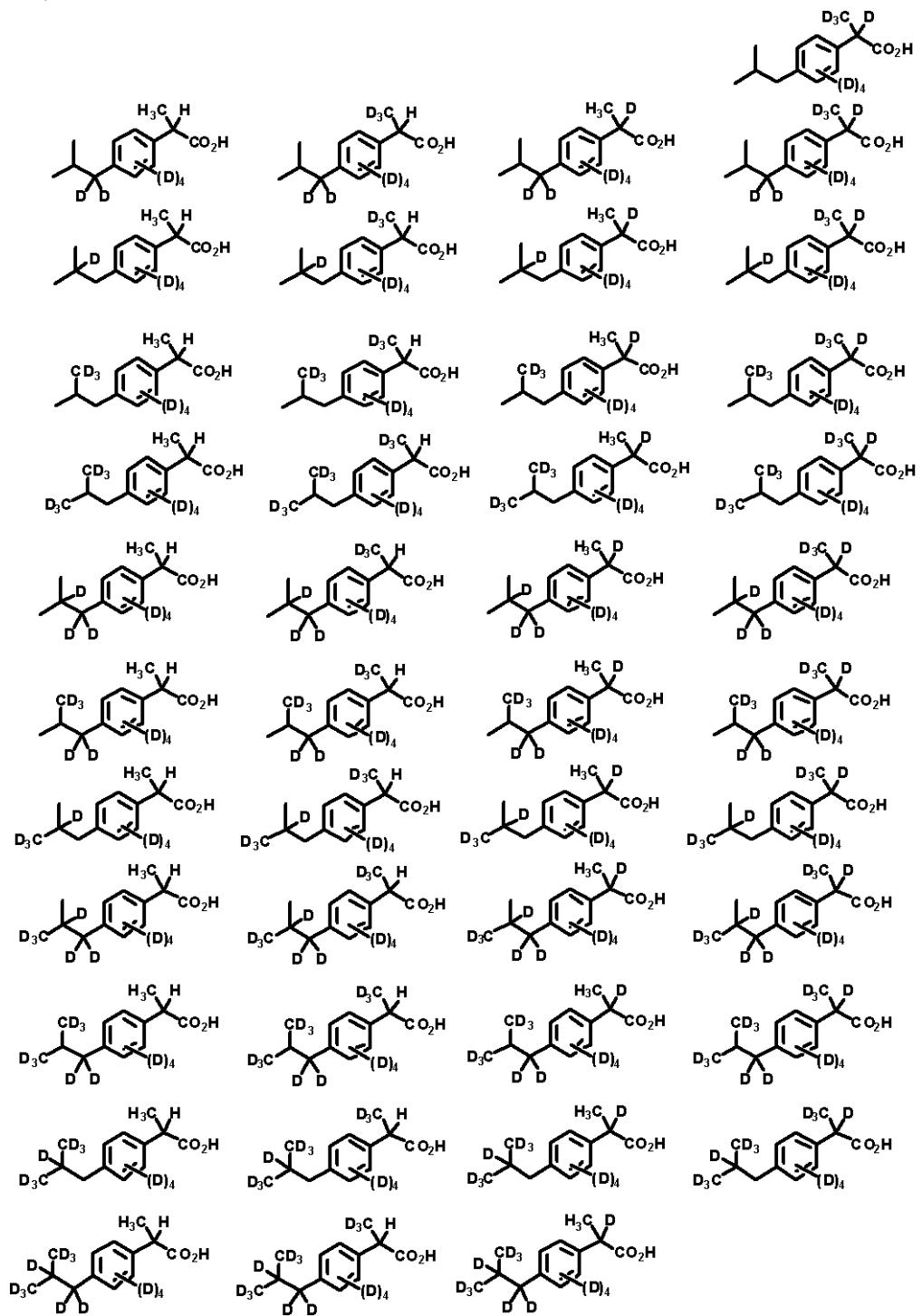
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

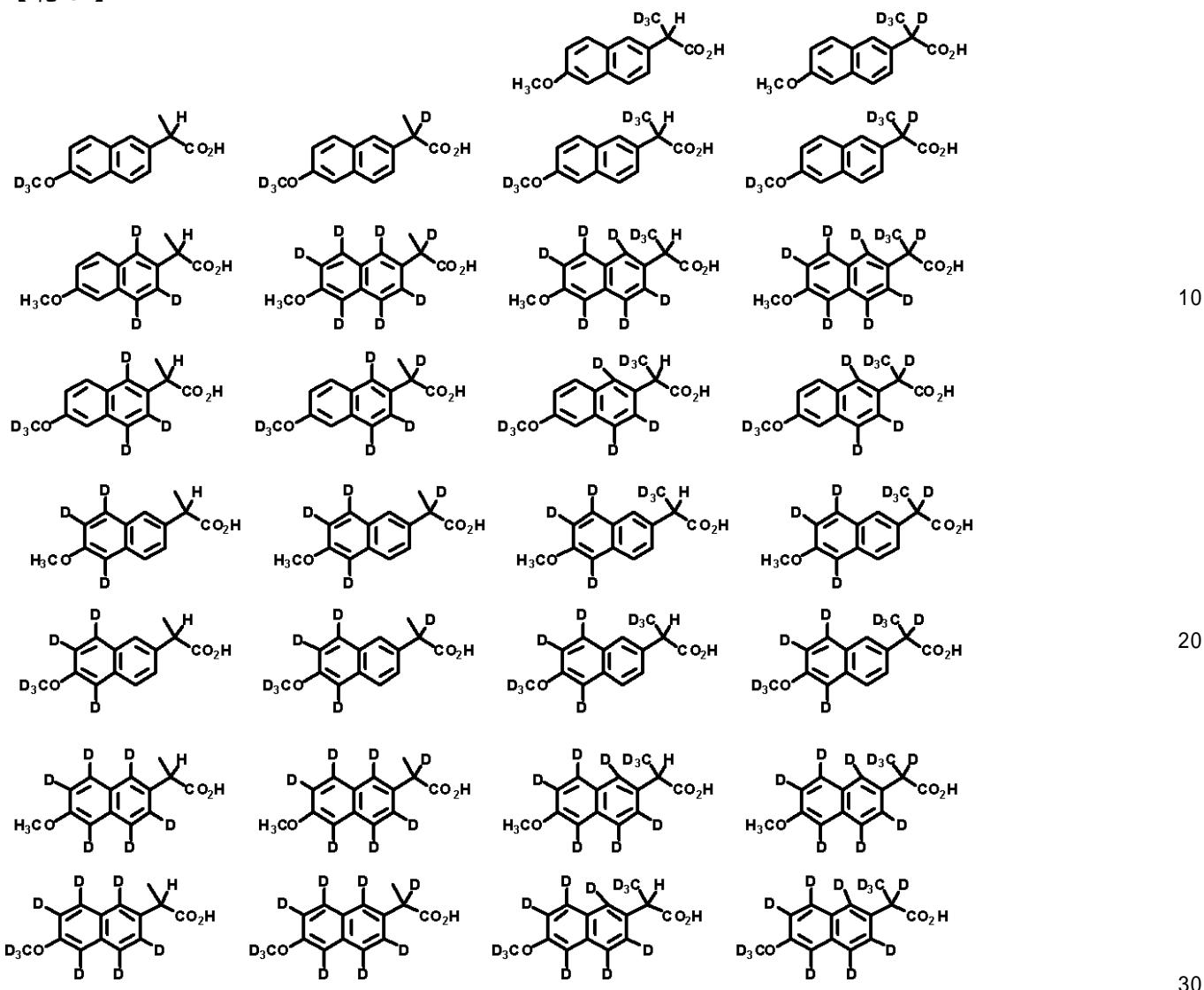
【化 1】



【化 2】



【化3】



またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物；または医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグからなる群から選択される化合物。

【請求項2】

前記化合物が、前記化合物の約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび前記化合物の約10重量%以下の(-)エナンチオマーを含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記化合物が、前記化合物の約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび前記化合物の約10重量%以下の(-)エナンチオマーを含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

重水素濃縮が、約1%以上である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

前記重水素濃縮が、約10%以上である、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

前記重水素濃縮が、約20%以上である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

前記重水素濃縮が、約 50 % 以上である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記重水素濃縮が、約 70 % 以上である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記重水素濃縮が、約 80 % 以上である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

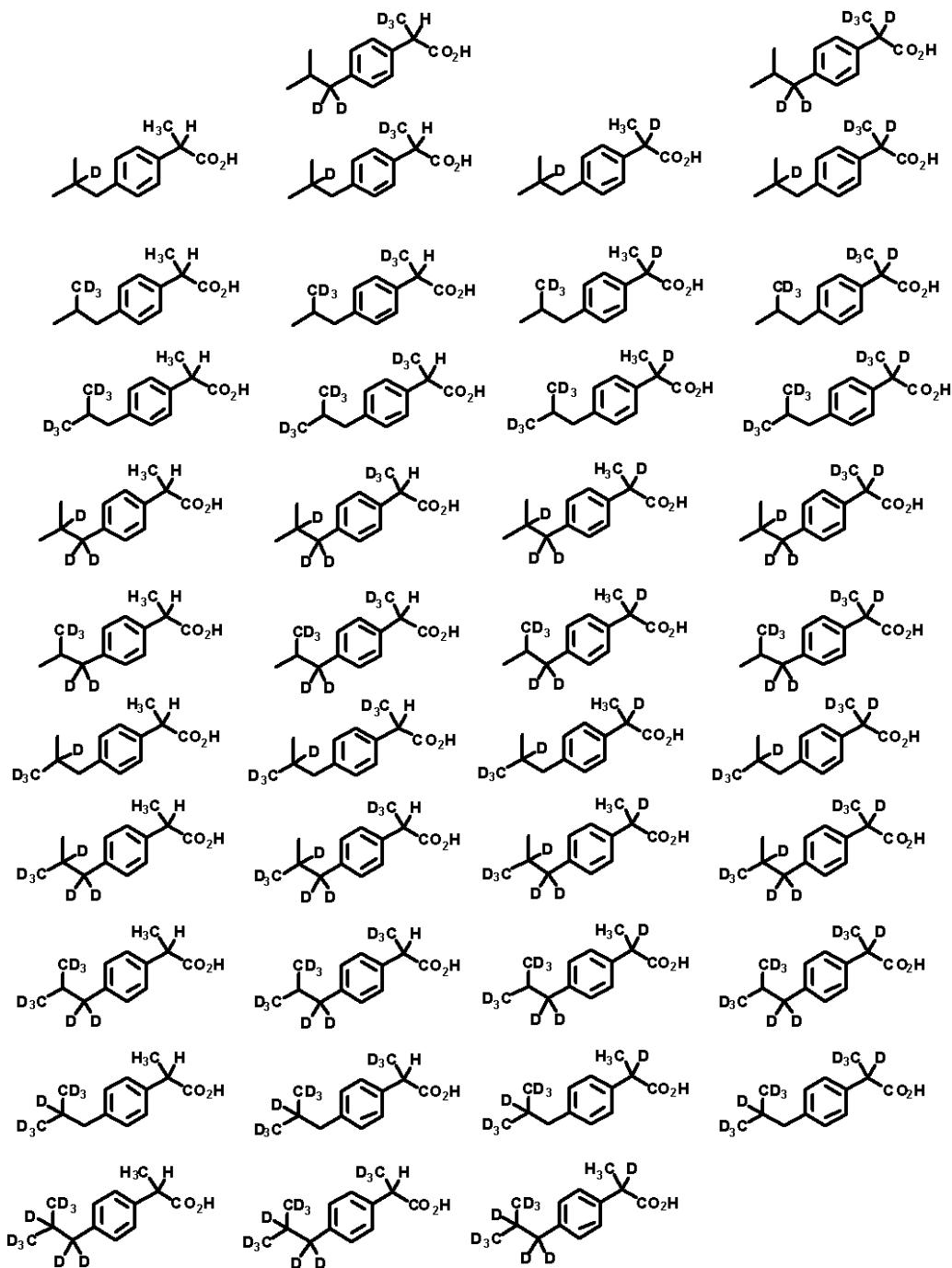
前記重水素濃縮が、約 90 % 以上である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

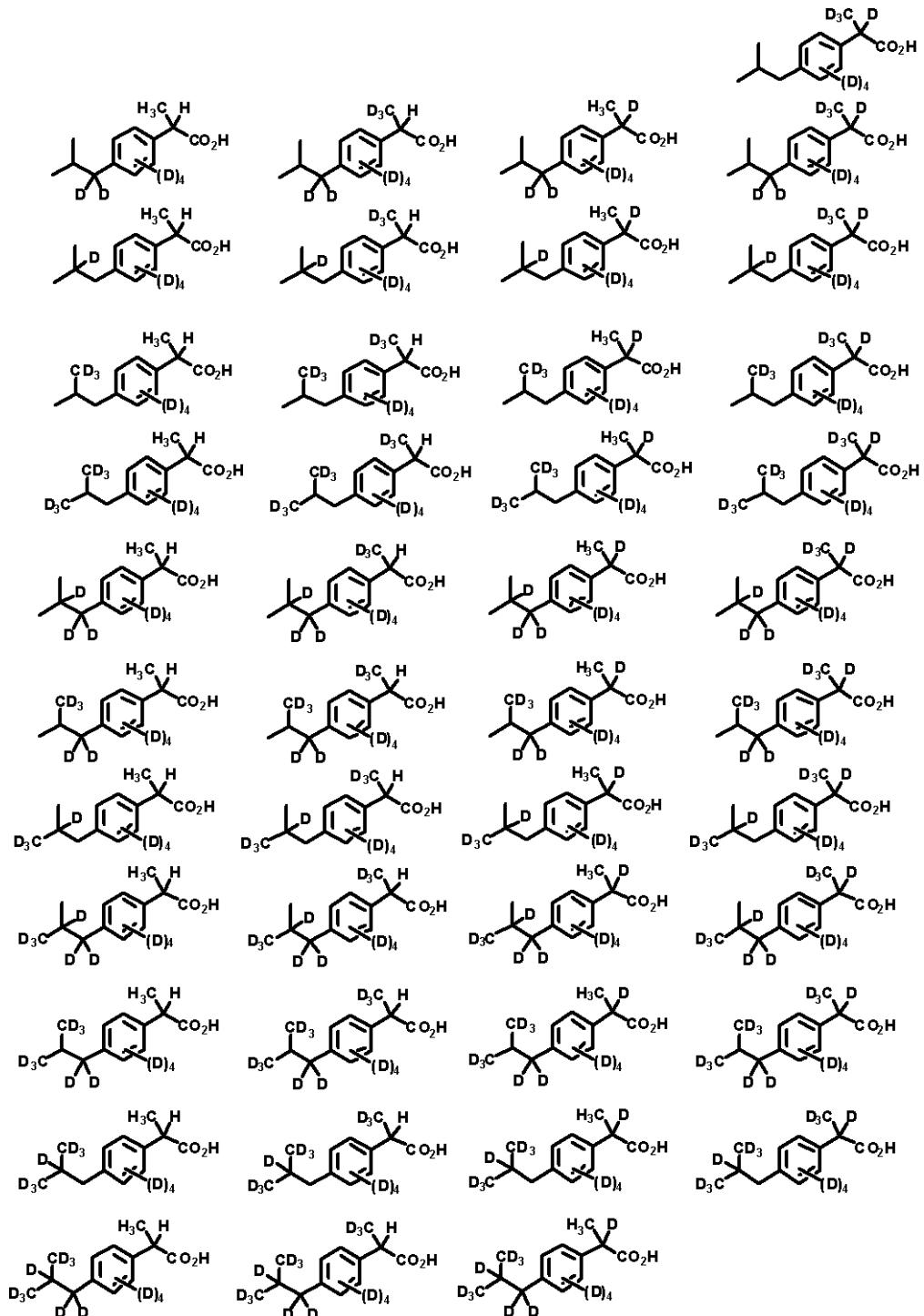
前記重水素濃縮が、約 95 % 以上である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

【化 4】



【化5】



10

20

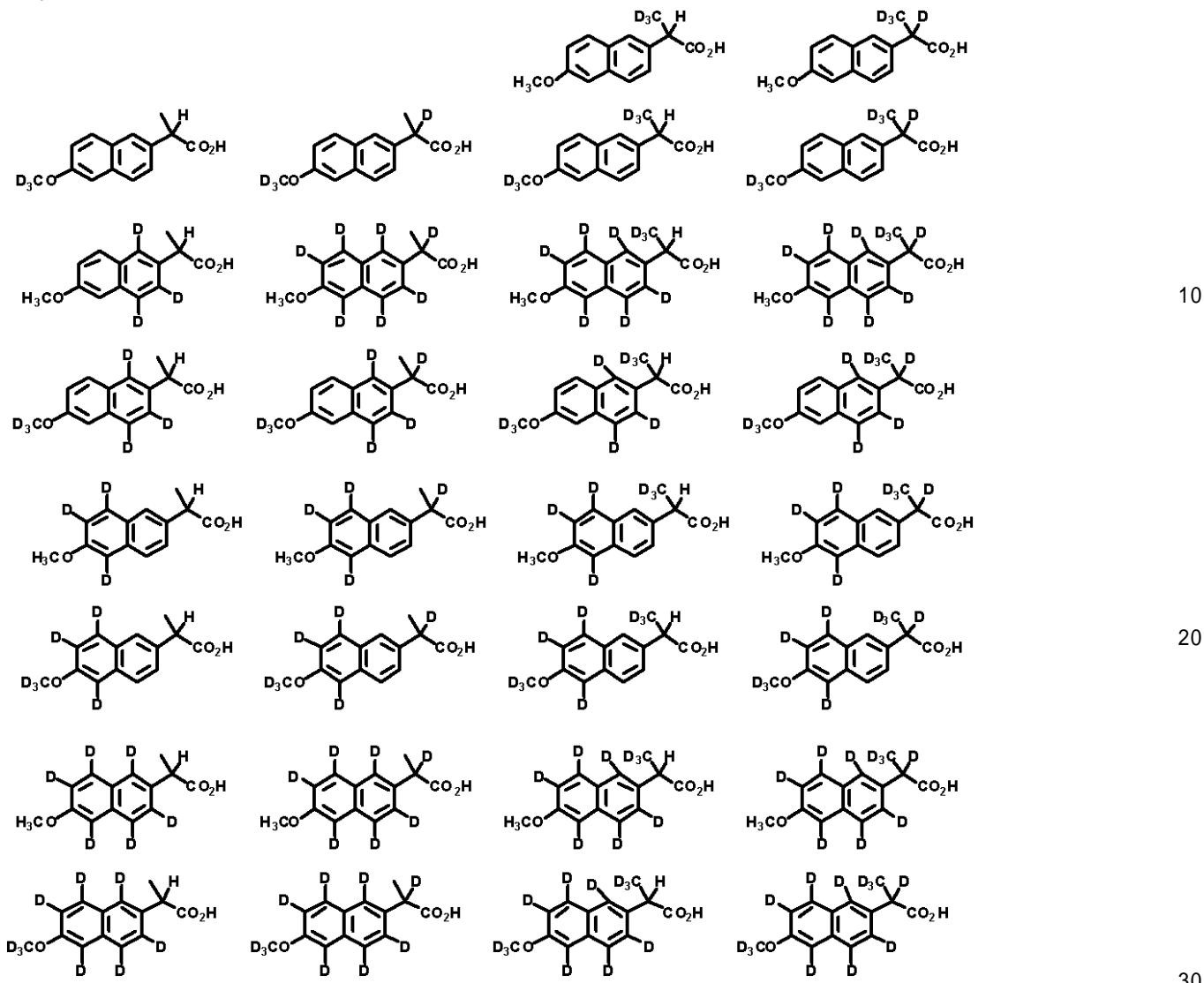
30

40

またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグからなる群から選択される
、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

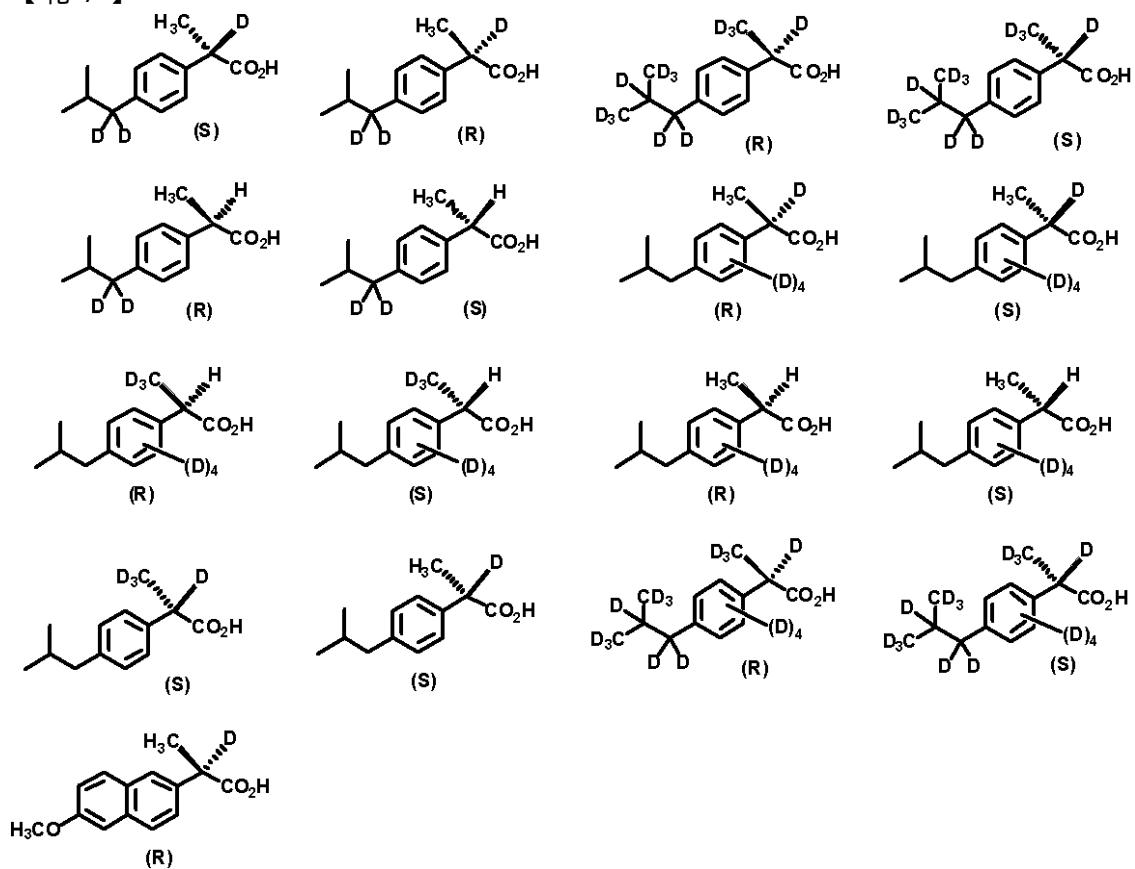
【化6】



からなる群から選択される請求項1に記載の化合物、またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

【請求項14】

【化7】



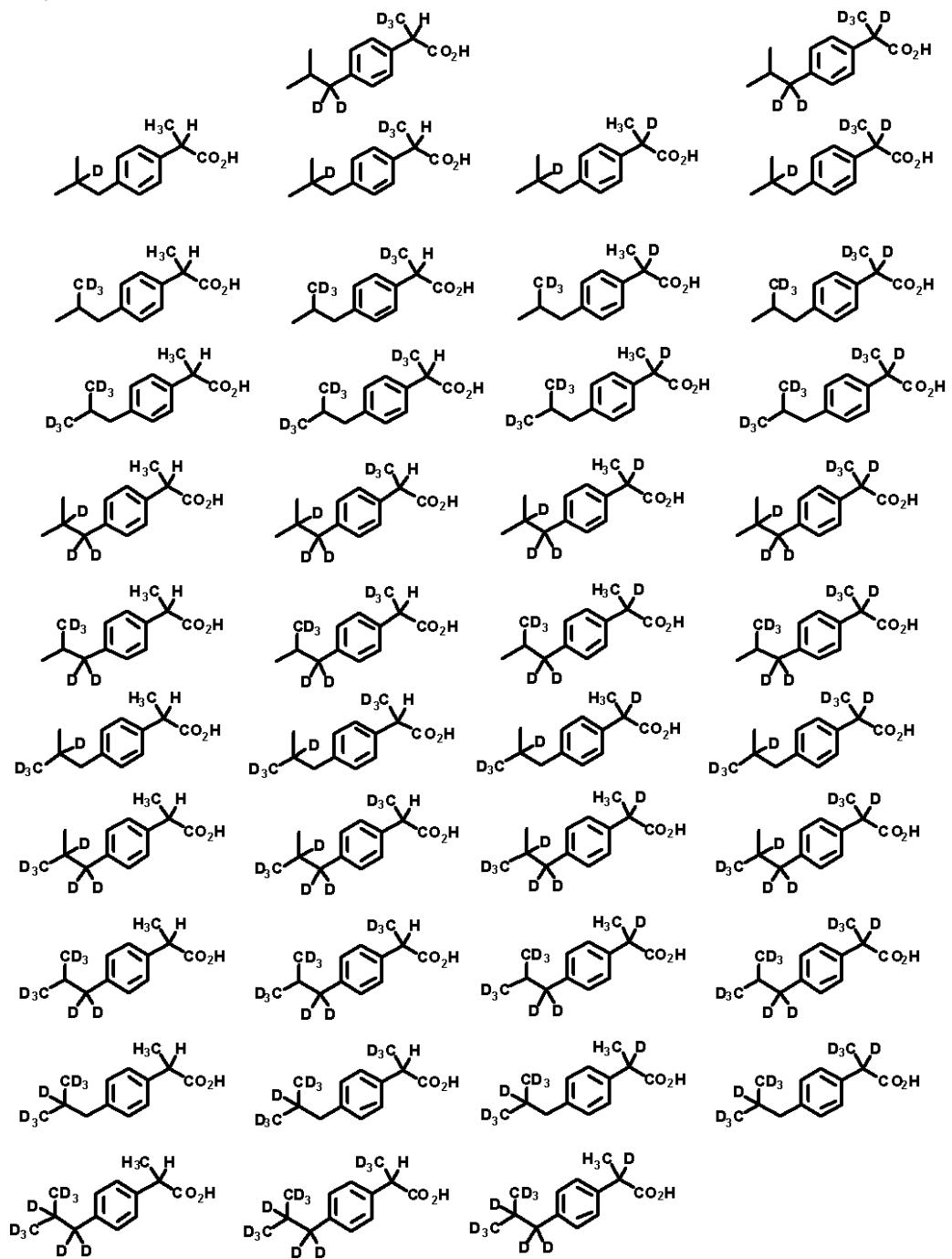
10

20

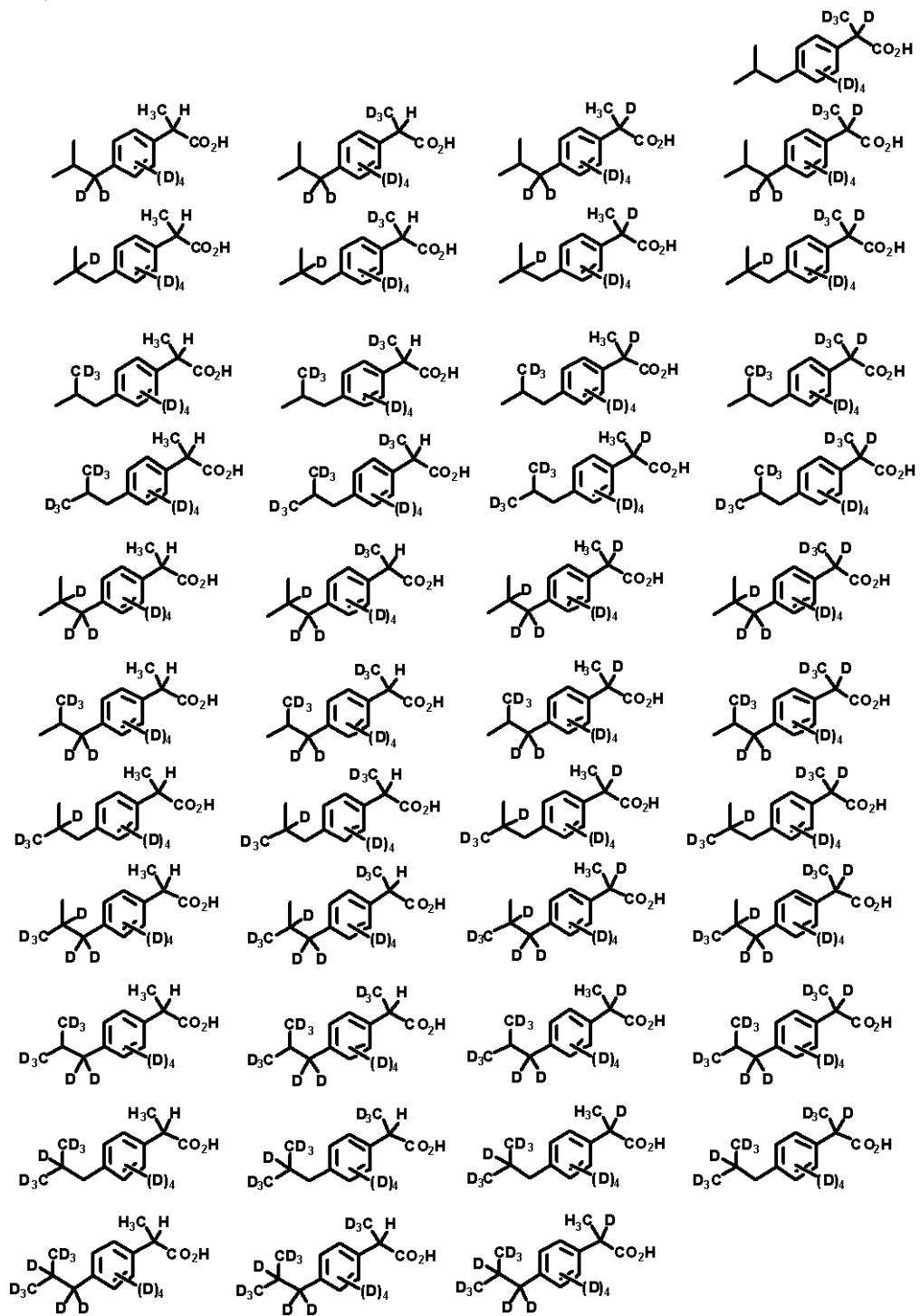
からなる群から選択される請求項1に記載の化合物、またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

【請求項15】

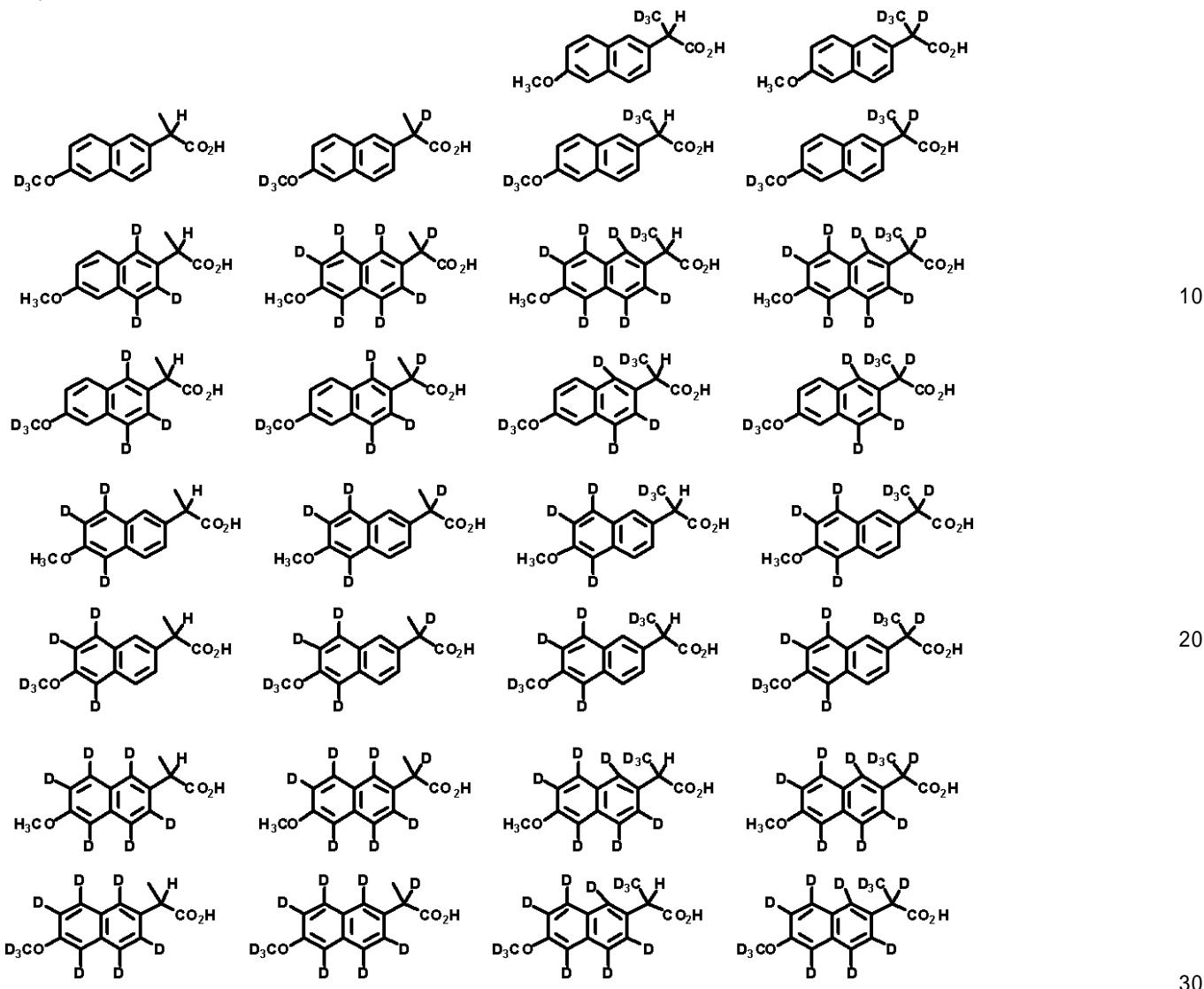
【化 8】



【化9】



【化10】



からなる群から選択される化合物、またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステロマーまたはジアステロマーの混合物；または医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を、前記哺乳類に投与することを含む、シクロオキシゲナーゼ酵素に関する疾患または症状に罹患している哺乳類を処置する方法。

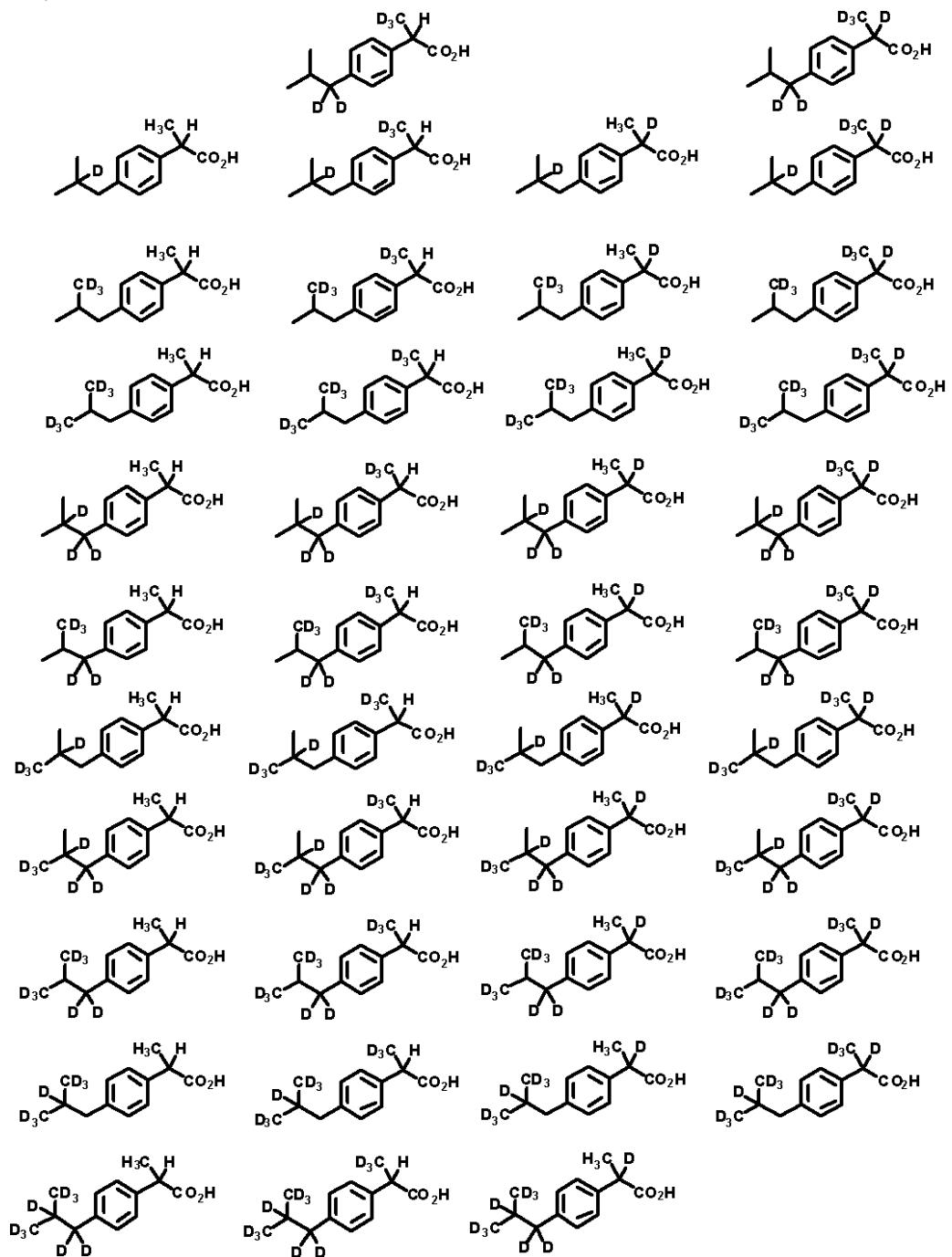
【請求項16】

前記疾患または症状が、非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシゲナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病、およびアミロイドのレベルによりもたらされる症状からなる群から選択される、請求項15に記載の方法。

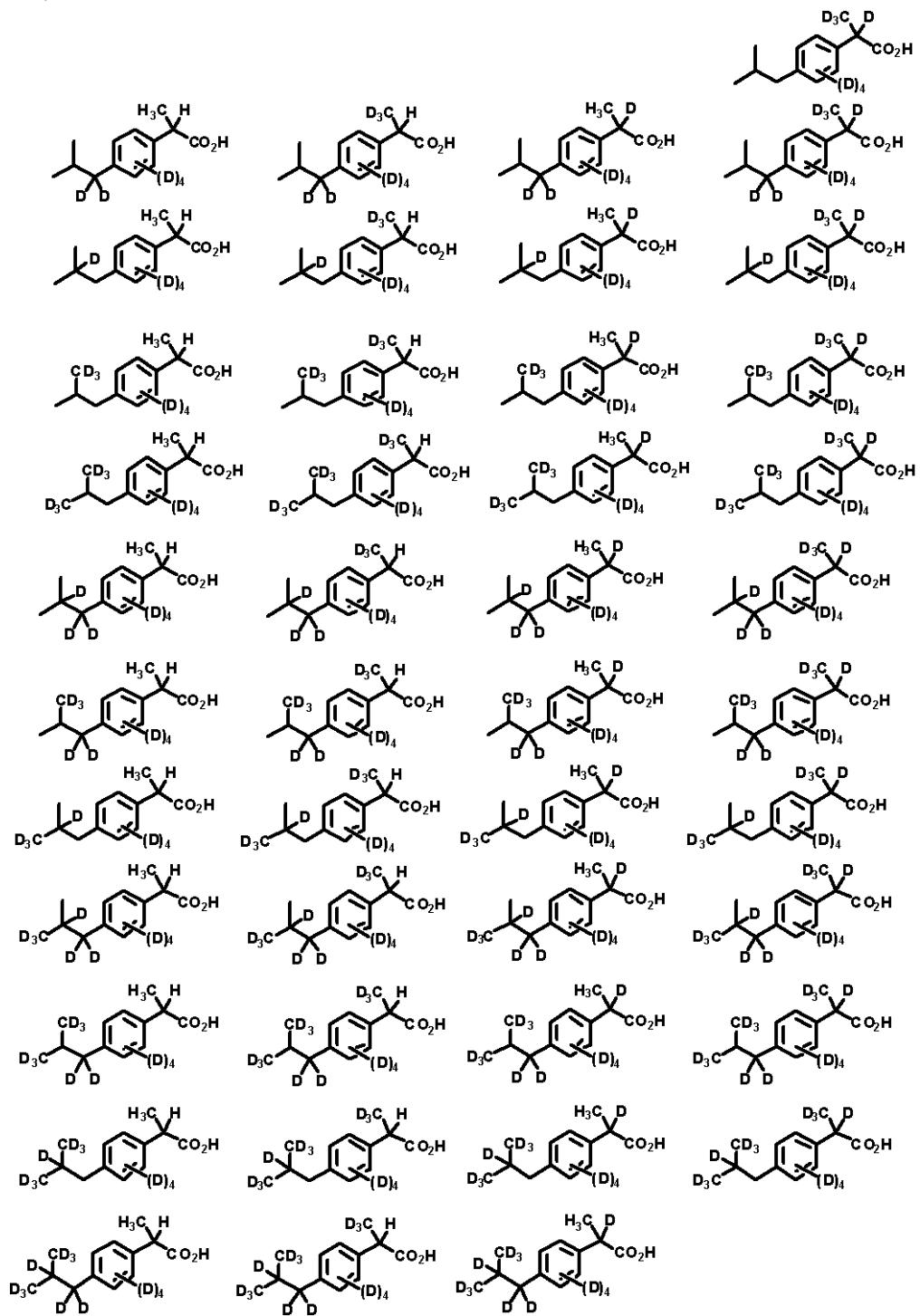
【請求項17】

対応の非同位元素で濃縮された化合物と比較した場合に、その投与量単位当たりの前記化合物の平均血漿レベルの増大に影響を与えるように、

【化 11】



【化12】



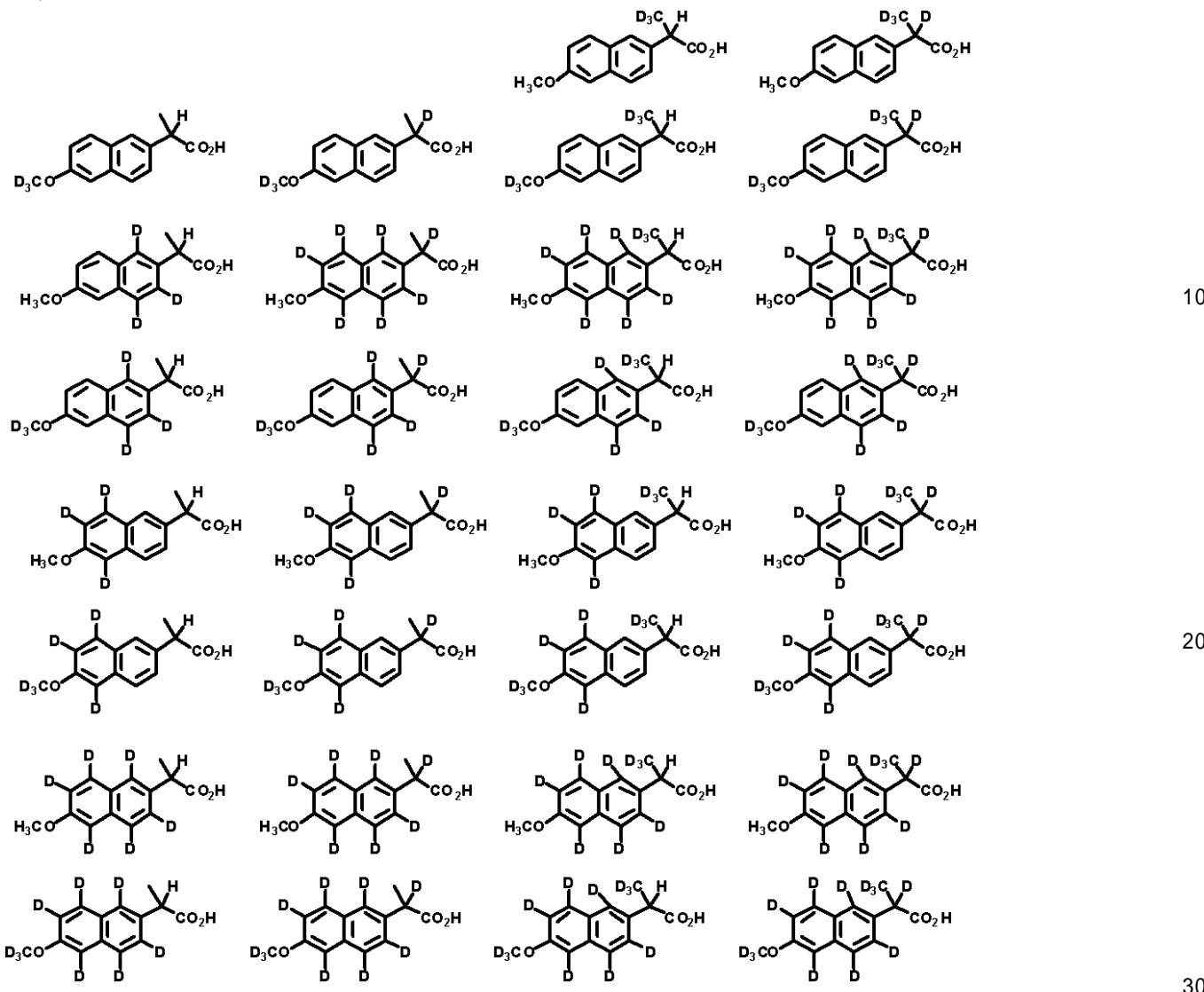
10

20

30

40

【化13】



からなる群から選択される化合物、またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を、前記哺乳類に投与することを含む、シクロオキシゲナーゼ酵素に関する疾患または症状に罹患している哺乳類を処置する方法。

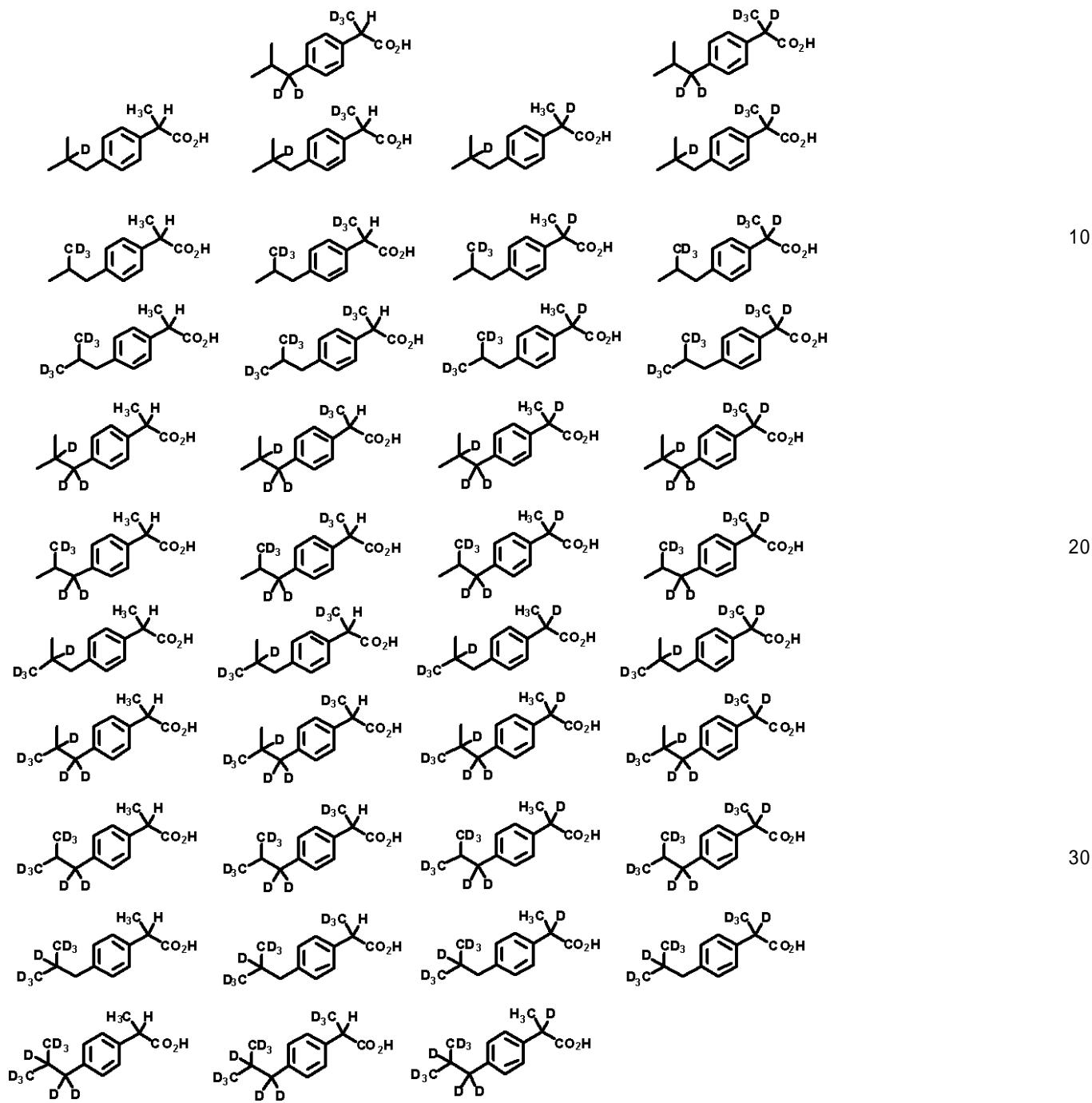
【請求項18】

前記疾患または症状が、非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシゲナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病、およびアミロイドのレベルによりもたらされる症状からなる群から選択される、請求項17に記載の方法。

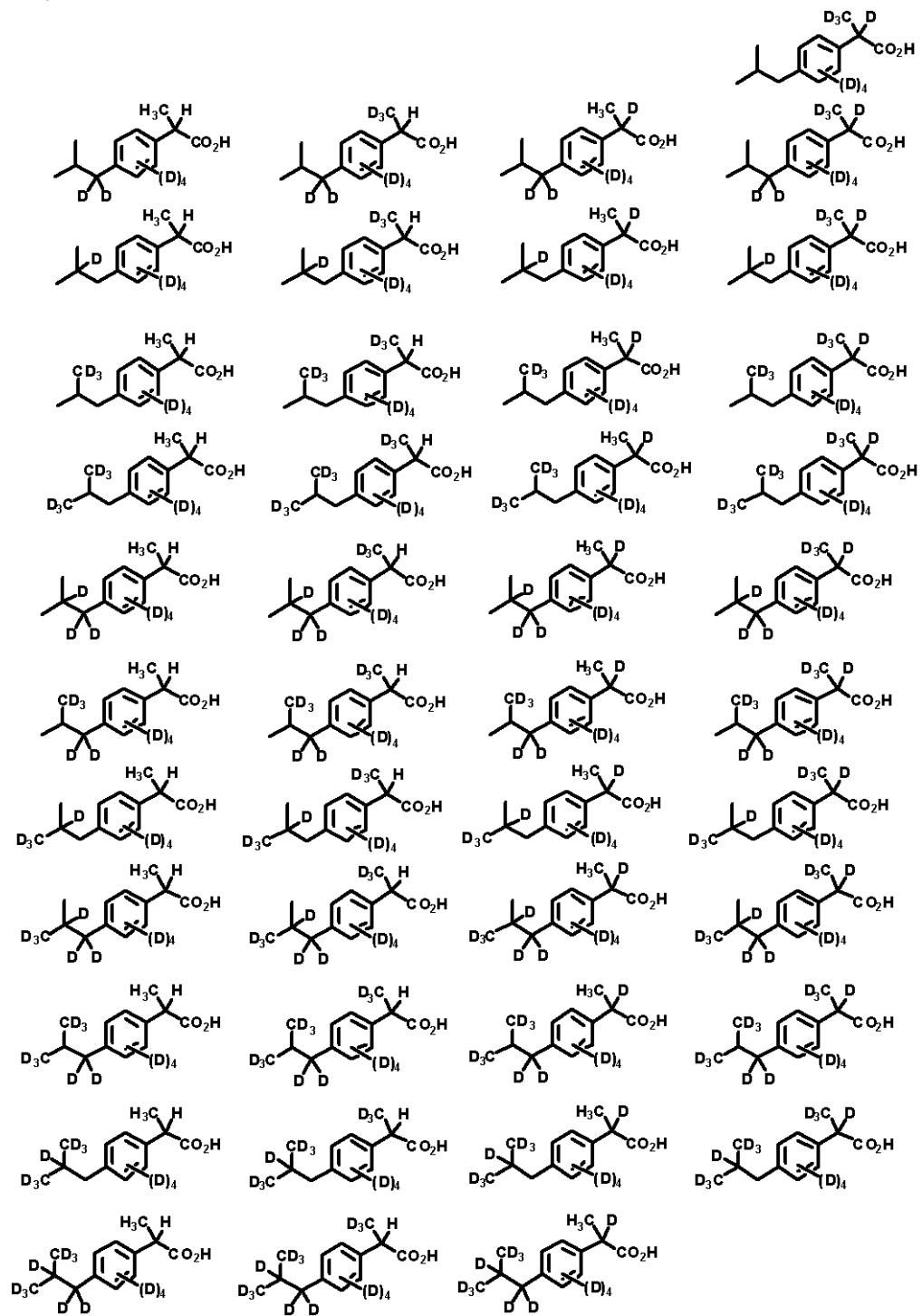
【請求項19】

対応の非同位元素で濃縮された化合物と比較した場合に、その投与量単位当たりの前記化合物の少なくとも1つの代謝産物の平均血漿レベルが減少されることに波及するよう

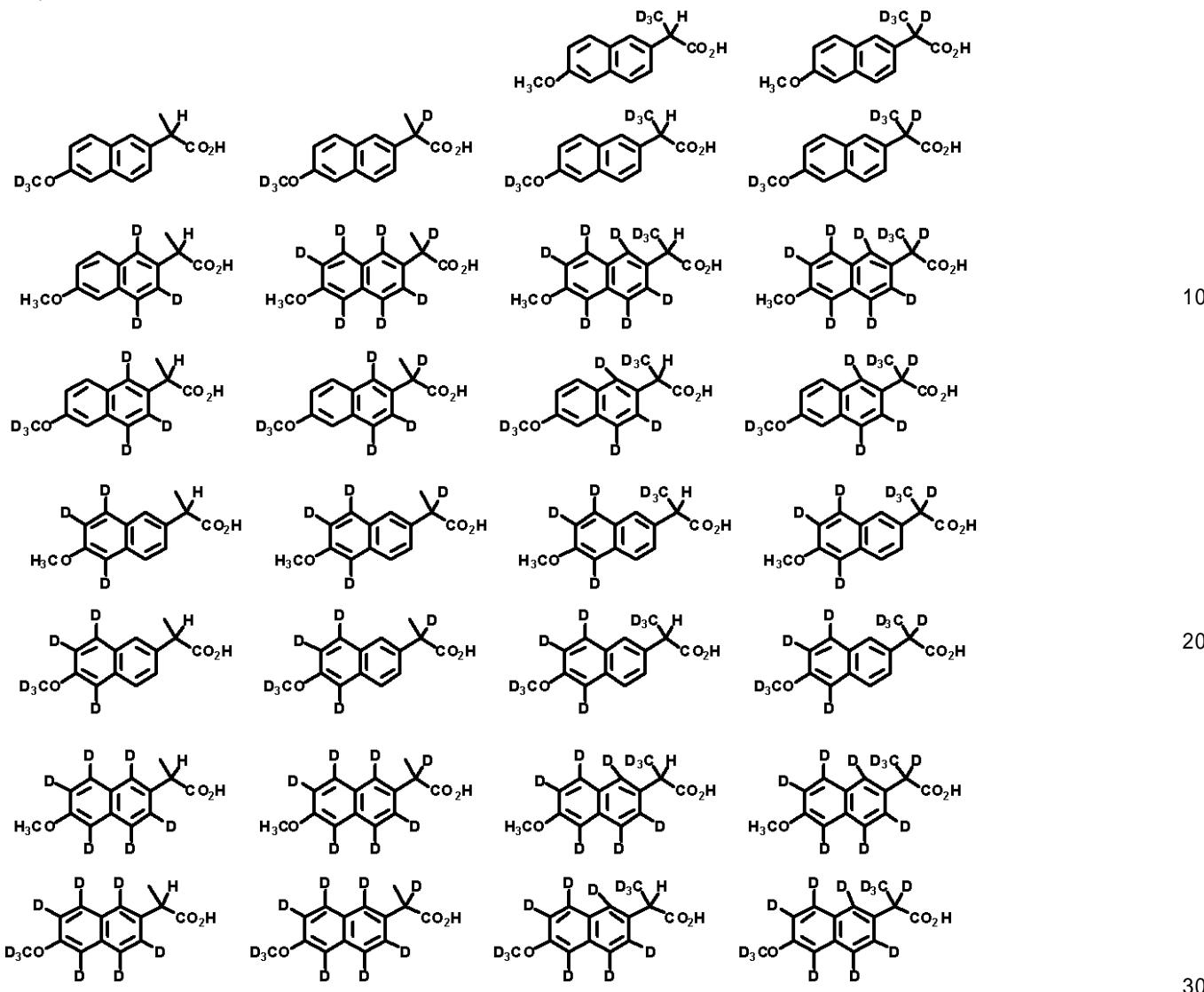
【化 14】



【化15】



【化16】



からなる群から選択される化合物、またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を、前記哺乳類に投与することを含む、シクロオキシゲナーゼ酵素に関する疾患または症状に罹患している哺乳類を処置する方法。

【請求項20】

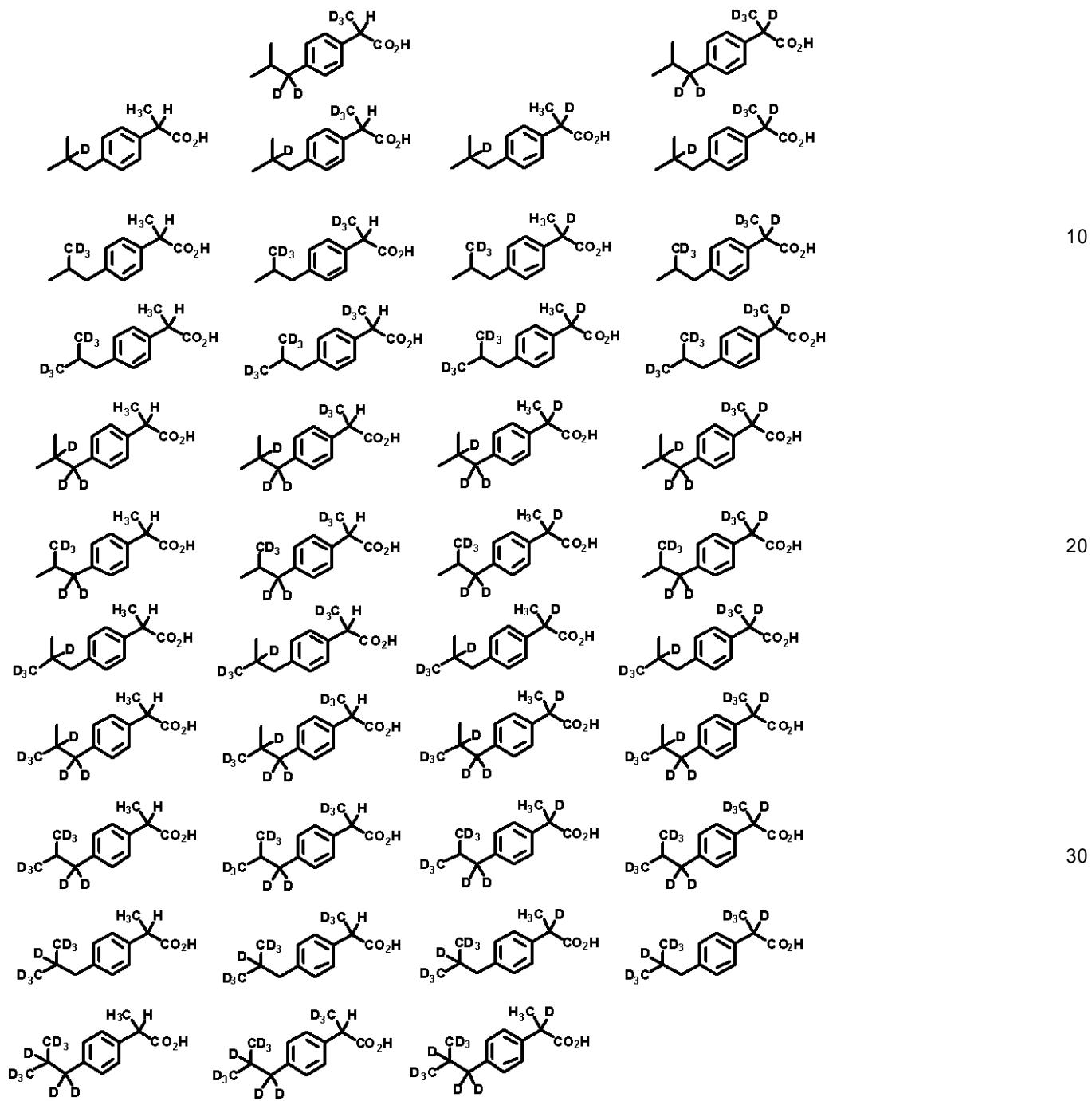
前記疾患または症状が、非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシゲナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病、およびアミロイドのレベルによりもたらされる症状からなる群から選択される、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

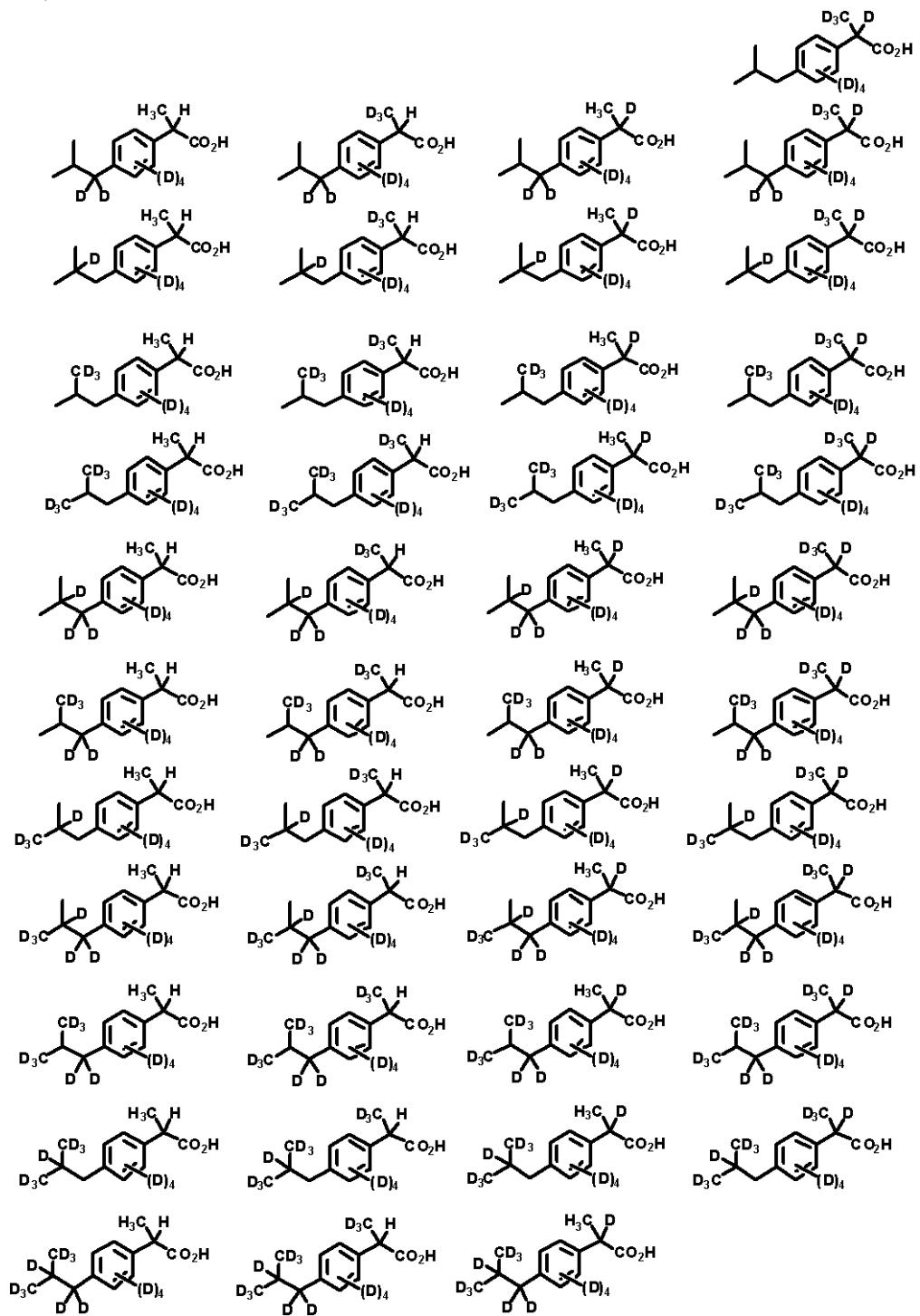
対応の非同位元素で濃縮された化合物と比較した場合に、その投与量単位当たりの哺乳類対象における少なくとも1つの多形で発現されたシトクロムP₄₅₀アイソフォームに

よる代謝の減少に影響を与えるように、

【化17】



【化18】

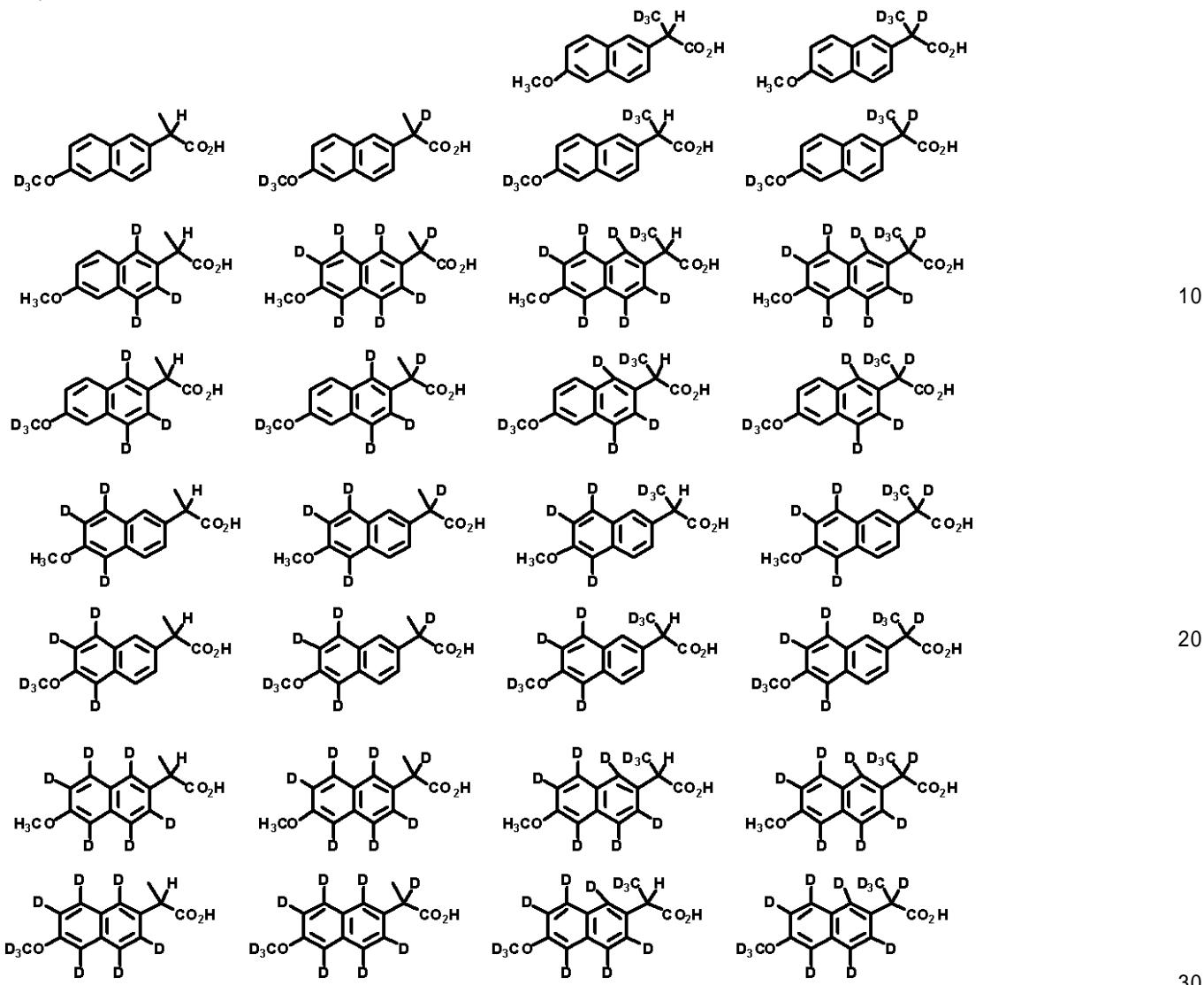


10

20

30

【化19】



からなる群から選択される化合物、またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、シクロオキシゲナーゼ酵素に関する疾患または症状を罹患している哺乳類を処置する方法。

【請求項22】

前記疾患または症状が、非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシゲナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病、およびアミロイドのレベルによりもたらされる症状からなる群から選択される、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

前記シトクロムP₄₅₀アイソフォームが、CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP

P 2 C 1 8 , C Y P 2 C 1 9 , C Y P 2 D 6 , C Y P 2 E 1 , C Y P 2 G 1 , C Y P 2 J
2 , C Y P 2 R 1 , C Y P 2 S 1 , C Y P 3 A 4 , C Y P 3 A 5 , C Y P 3 A 5 P 1 , C
Y P 3 A 5 P 2 , C Y P 3 A 7 , C Y P 4 A 1 1 , C Y P 4 B 1 , C Y P 4 F 2 , C Y P
4 F 3 , C Y P 4 F 8 , C Y P 4 F 1 1 , C Y P 4 F 1 2 , C Y P 4 X 1 , C Y P 4 Z 1
, C Y P 5 A 1 , C Y P 7 A 1 , C Y P 7 B 1 , C Y P 8 A 1 , C Y P 8 B 1 , C Y P 1
1 A 1 , C Y P 1 1 B 1 , C Y P 1 1 B 2 , C Y P 1 7 , C Y P 1 9 , C Y P 2 1 , C Y
P 2 4 , C Y P 2 6 A 1 , C Y P 2 6 B 1 , C Y P 2 7 A 1 , C Y P 2 7 B 1 , C Y P 3
9 , C Y P 4 6 , および C Y P 5 1 からなる群から選択される、請求項 2 1 に記載の方法
。

【請求項 2 4】

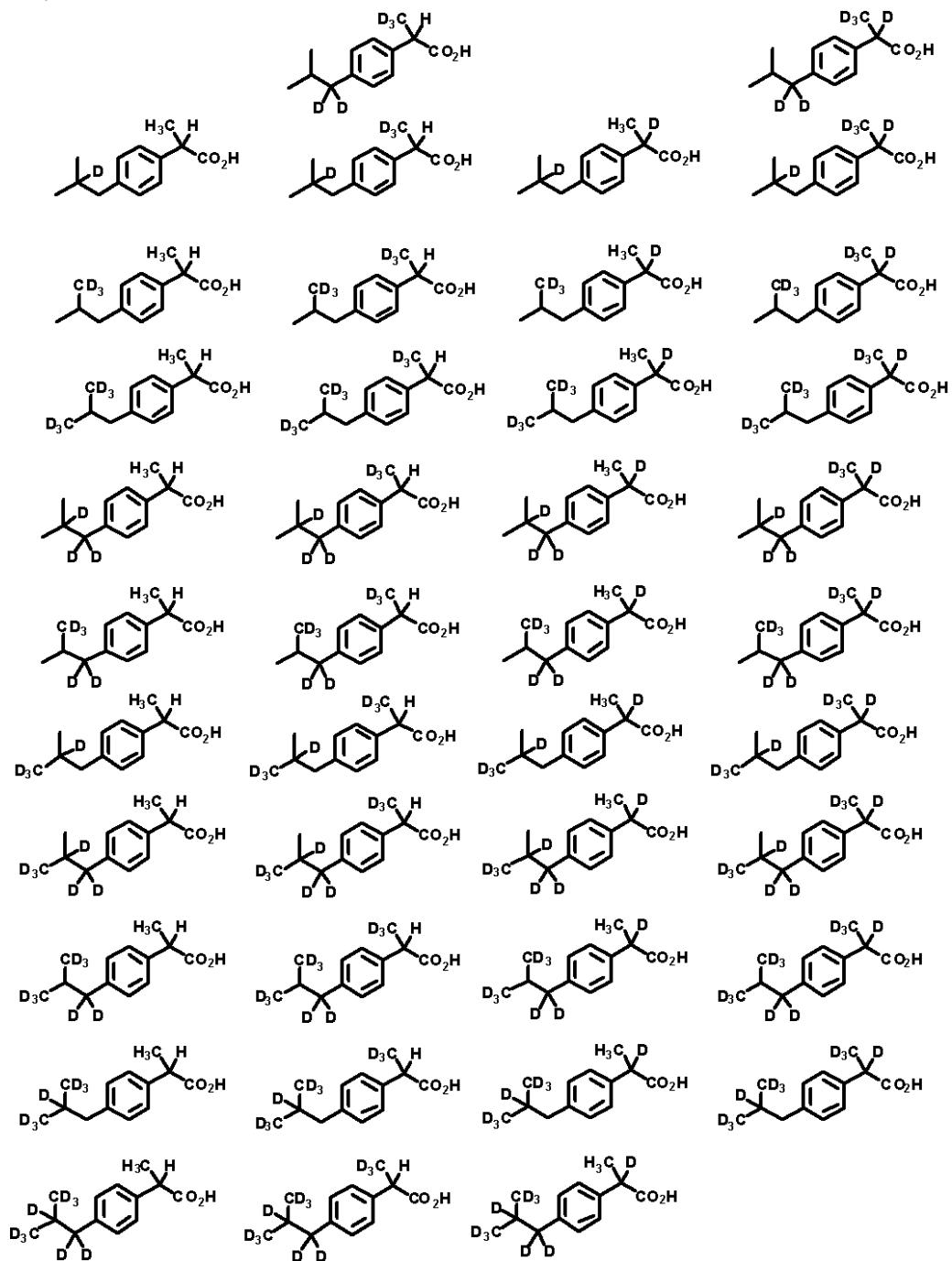
10

前記シトクロム P₄₅₀ アイソフォームが、C Y P 2 C 8 、C Y P 2 C 9 、C Y P 2 C
1 9 、および C Y P 2 D 6 からなる群から選択される、請求項 2 3 に記載の方法。

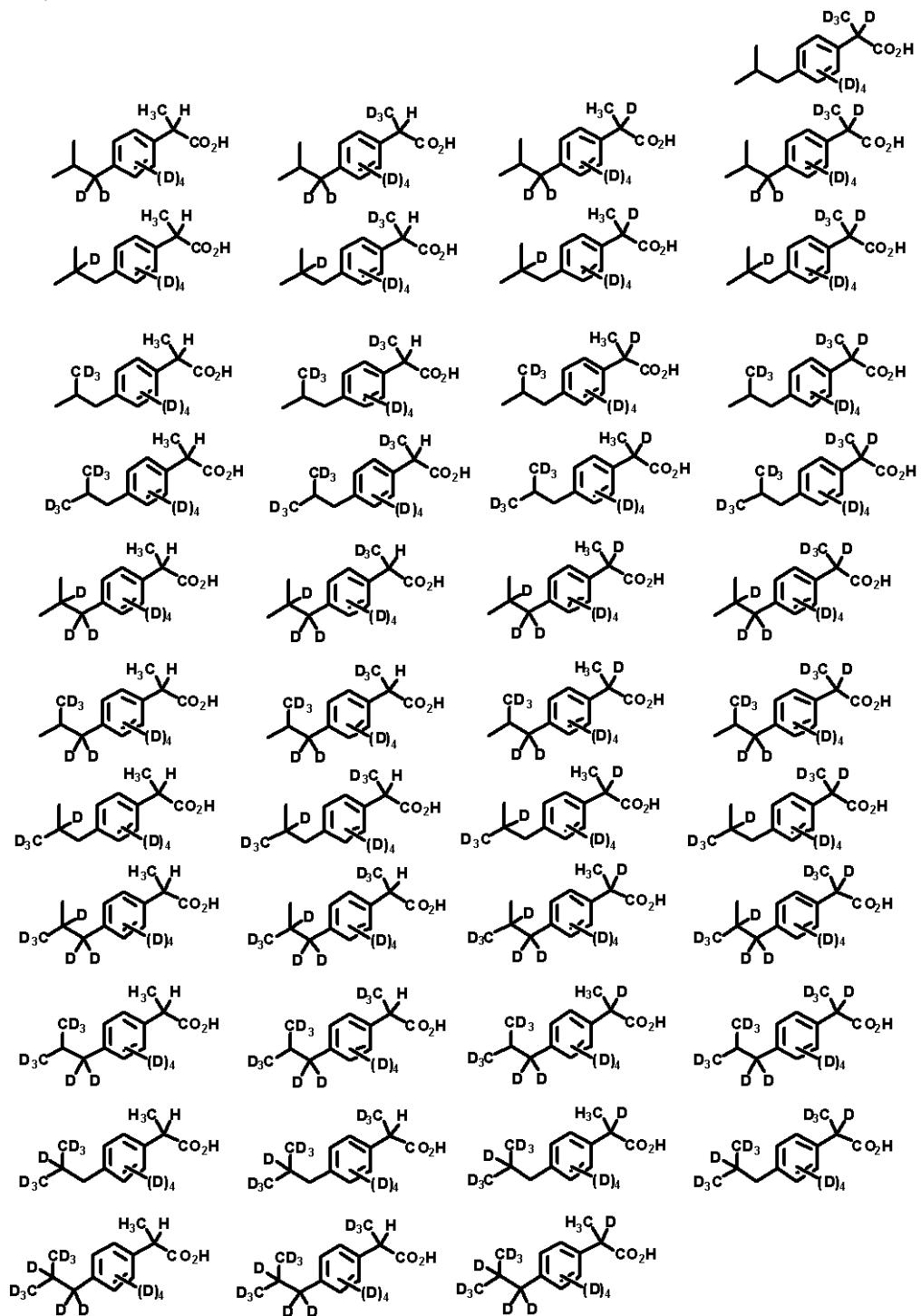
【請求項 2 5】

対応の非同位元素で濃縮された化合物と比較した場合に、その投与量単位当たり哺乳類
対象での少なくとも 1 つのシトクロム P₄₅₀ アイソフォームの低下した阻害に影響を与
えるように、

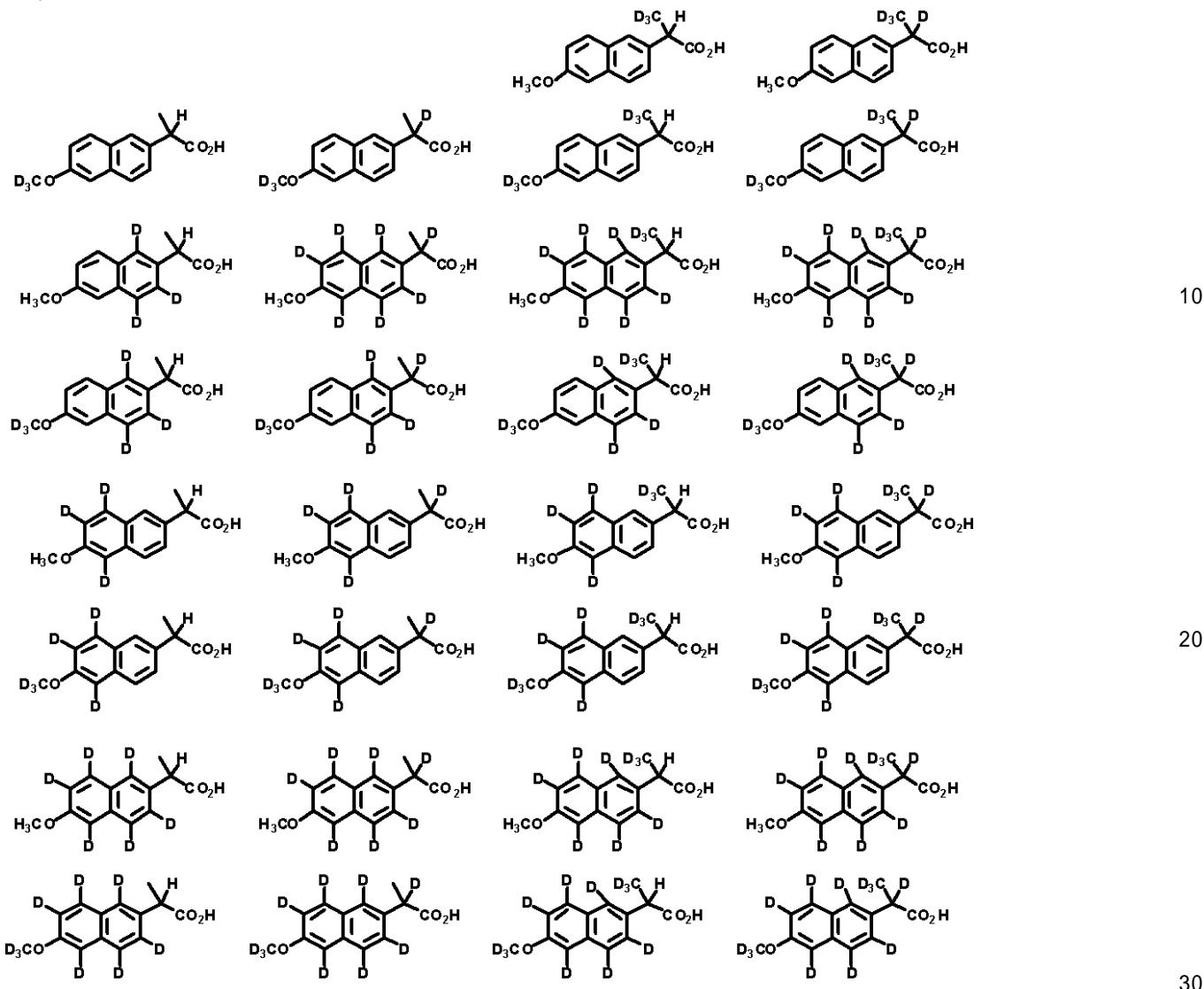
【化 2 0】



【化 2 1】



【化22】



からなる群から選択される化合物、またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステロマーまたはジアステロマーの混合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を、前記哺乳類に投与することを含む、シクロオキシゲナーゼ酵素に関与する疾患または症状に罹患している哺乳類を処置する方法。

【請求項26】

前記疾患または症状が、非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシゲナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病、およびアミロイドのレベルによりもたらされる症状からなる群から選択される、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

前記シトクロムP₄₅₀アイソフォームが、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP

P 2 C 1 8、C Y P 2 C 1 9、C Y P 2 D 6、C Y P 2 E 1、C Y P 2 G 1、C Y P 2 J
2、C Y P 2 R 1、C Y P 2 S 1、C Y P 3 A 4、C Y P 3 A 5、C Y P 3 A 5 P 1、C
Y P 3 A 5 P 2、C Y P 3 A 7、C Y P 4 A 1 1、C Y P 4 B 1、C Y P 4 F 2、C Y P
4 F 3、C Y P 4 F 8、C Y P 4 F 1 1、C Y P 4 F 1 2、C Y P 4 X 1、C Y P 4 Z 1
、C Y P 5 A 1、C Y P 7 A 1、C Y P 7 B 1、C Y P 8 A 1、C Y P 8 B 1、C Y P 1
1 A 1、C Y P 1 1 B 1、C Y P 1 1 B 2、C Y P 1 7、C Y P 1 9、C Y P 2 1、C Y
P 2 4、C Y P 2 6 A 1、C Y P 2 6 B 1、C Y P 2 7 A 1、C Y P 2 7 B 1、C Y P 3
9、C Y P 4 6 および C Y P 5 1 からなる群から選択される、請求項 2 5 に記載の方法。

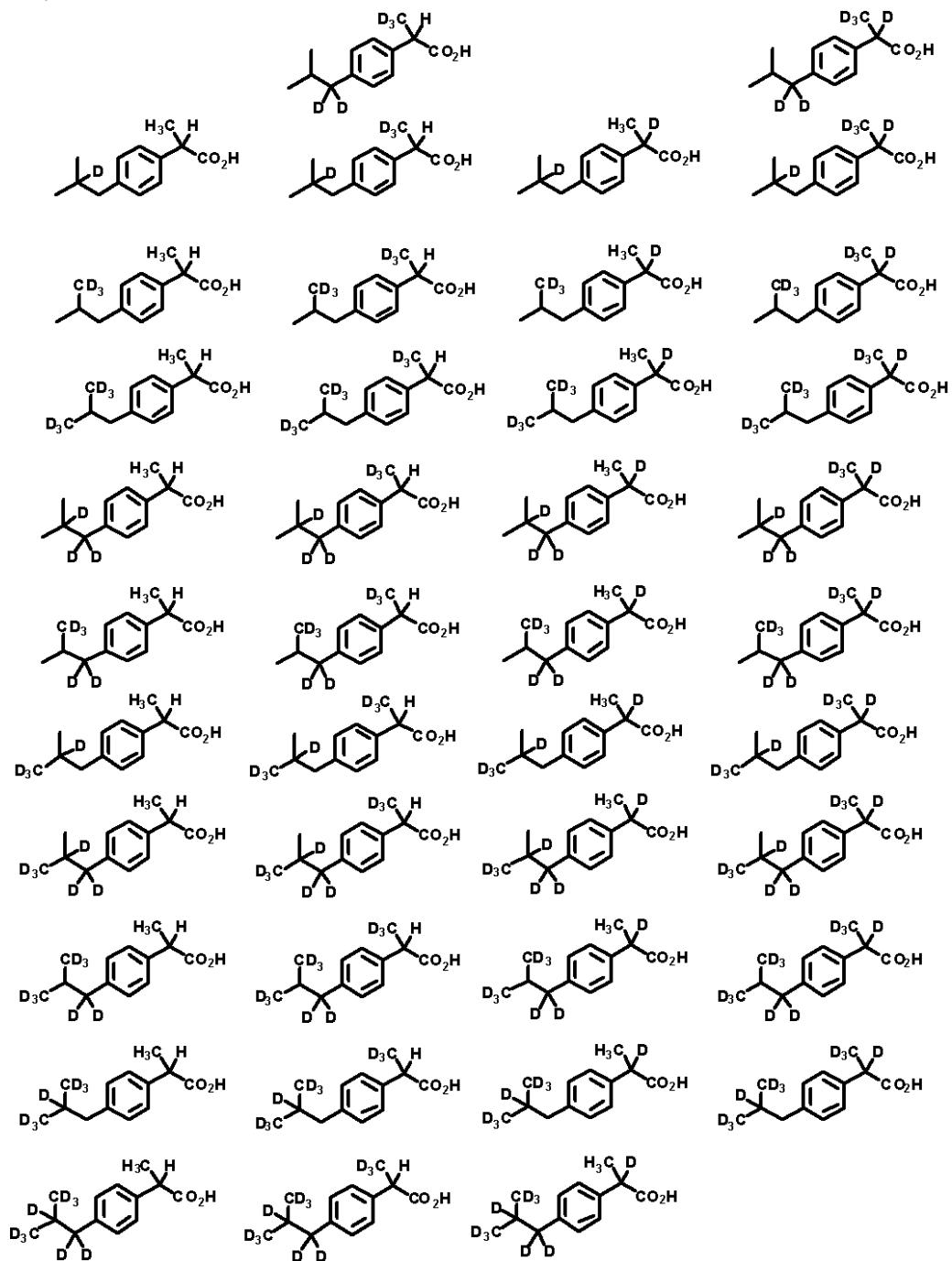
【請求項 2 8】

前記シトクロム P₄₅₀ アイソフォームが、C Y P 2 C 8、C Y P 2 C 9、C Y P 2 C 10
1 9 および C Y P 2 D 6 からなる群から選択される、請求項 2 7 に記載の方法。

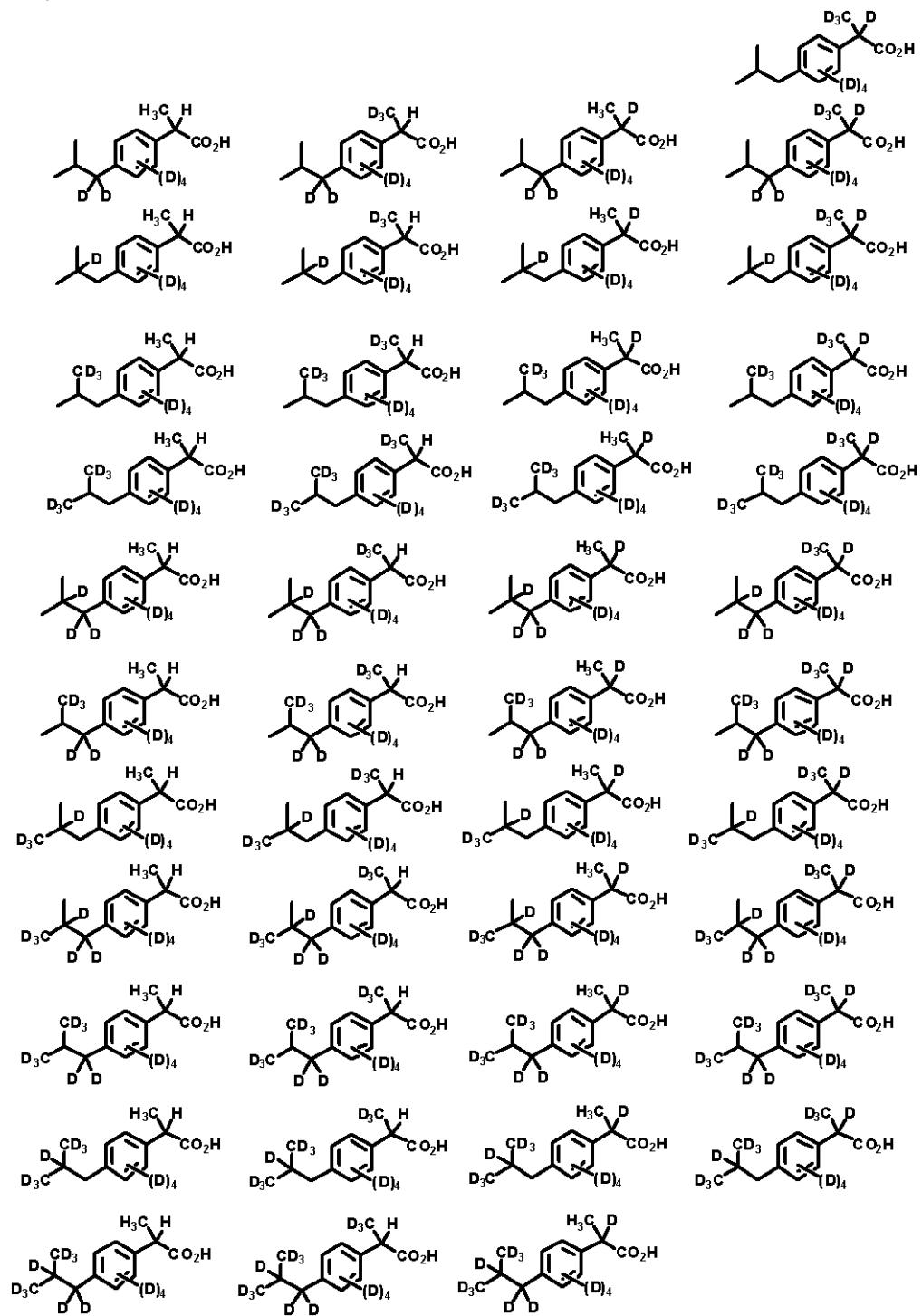
【請求項 2 9】

対応の非同位元素で濃縮された化合物と比較した場合に、その投与量単位当たりの前記
哺乳類における処理の間に改善された臨床効果を発揮するように、

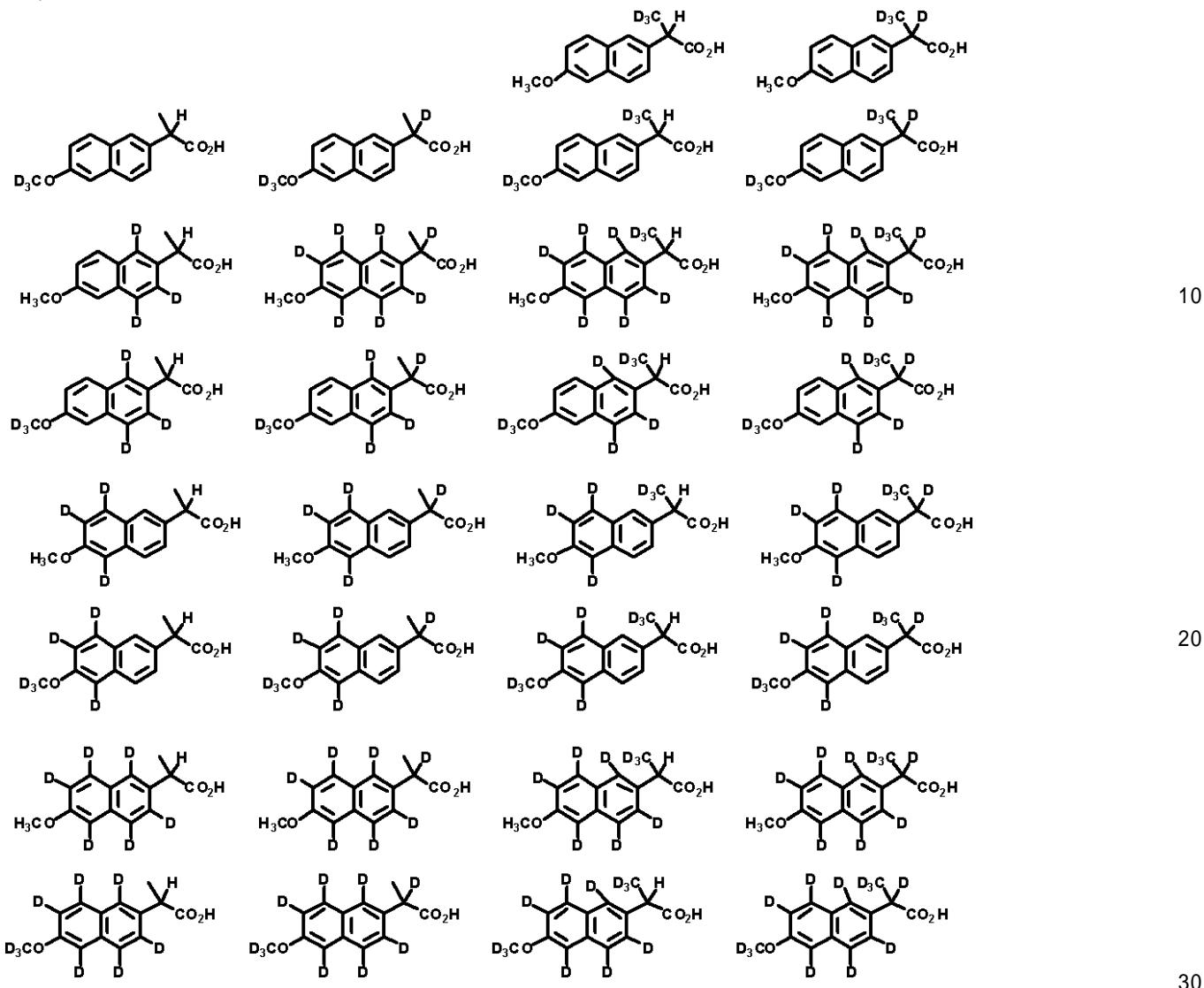
【化 2 3】



【化 2 4】



【化 25】



からなる群から選択される化合物、またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を該哺乳類に投与することを含む、シクロオキシゲナーゼ酵素に関する疾患または症状に罹患している哺乳類を処置する方法。

【請求項30】

前記疾患または症状が、非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシゲナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病およびアミロイドのレベルによりもたらされる症状からなる群から選択されることを特徴とする、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記改善された臨床効果が、治癒の速度が加速されること、徴候の緩解の速度が加速されること、および処置中の患者のコンプライアンスが改善されることを含む、請求項29

に記載の方法。

【請求項 3 2】

請求項 1 に記載の化合物、または請求項 1 に記載の化合物の(-)エナンチオマー、または請求項 1 に記載の化合物の(+)エナンチオマー、またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグ、および医薬上許容しうる担体の治療有効量を含む、医薬組成物。

【請求項 3 3】

上記組成物が、適切な経口、非経口、または静脈内注入投与のものである、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

上記経口投与が、錠剤またはカプセル剤を投与することを含む、請求項 3 に記載の医薬品組成物。

【請求項 3 5】

請求項 1 の上記化合物が、毎日約 0.5 ミリグラムから約 6,000 ミリグラム総量の用量で投与される、請求項 3-4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記化合物の少なくとも1つの水素原子を重水素原子に変換することによって、化合物を重水素化する方法であつて、前記水素原子が、所望により置換された芳香族環に直接結合したアルキル基の炭素原子に結合され、ここで該反応が、重水(D_2O)、ベンゼン、 d_6 -ベンゼン、エタノール、 CH_3OD 、 CH_3CH_2OD 、 $i-PrOD$ 、オクタン、ヘプタン、ヘキサンおよびペンタンからなる群から選択される溶媒または溶媒混合物中で、アルミナ担持パラジウム、炭素担持パラジウム、炭素担持プラチナ、 PtO_2 および炭素担持ロジウムからなる群から選択される遷移金属含有触媒およびシクロヘキセン、シクロヘキサジエン、蟻酸、ヒドラジン、イソプロパノール、 d -リモネン、1-メチル-4- t -ブチルシクロヘン、1-メチルシクロヘキセン、1-メチル-4-イソプロピルシクロヘキセン、-フェランドレンおよび蟻酸ナトリウムからなる群から選択される添加剤の存在下に、約0から約500までの範囲にある温度にて、約0.01から約240時間までの間、約1から約14までのpH、約1ミリバールから約350バールまでの範囲にある圧力下で行われる、方法。

【請求項 37】

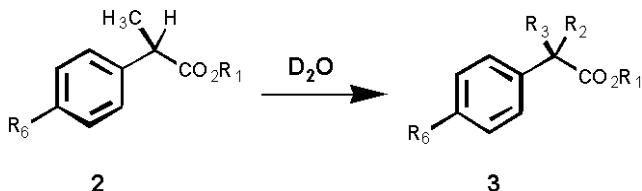
反応が、約 1 バールから約 25 バールまでの範囲にある圧力、リットルの溶媒当たり約 1 W からリットルの溶媒当たり約 900 W までの範囲にある電力設定、約 0.0 から約 5.0 までの範囲にある温度で、0.01 から 5 時間、約 1 から約 14 までの範囲にある pH にて、石英反応器を用いた収束マイクロ波照射の存在下で行われる、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 3 8】

式 3 の化合物を生成する条件下で重水と式 2 の化合物を接触させることを含む式 3 の化合物を製造する方法であって、

式中

【化 2 6】



R¹ が、水素、重水素およびグルクロニドからなる群から選択され、

R_2 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 、および $-CD_3$ からなる群から選択される：

R_6 が、所望により重水素化された $C_1 - C_6$ アルキル、所望により重水素化されたメ

チル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、C₅ - C₆ 分岐アルキル、所望により重水素化されたC₁ - C₆ 置換アルキルからなる群から選択され、

ここで、該反応は、重水(D₂O)、ベンゼン、d₆ - ベンゼン、エタノール、CH₃OD、CH₃CH₂OD、i - PrOD、オクタン、ヘプタン、ヘキサンおよびペンタンからなる群から選択される溶媒または溶媒混合物中で、アルミナ担持パラジウム、炭素担持パラジウム、炭素担持プラチナ、PtO₂ および炭素担持ロジウムからなる群から選択される遷移金属含有触媒とシクロヘキセン、シクロヘキサジエン、蟻酸、ヒドラジン、イソプロパノール、d - リモネン、1 - メチル - 4 - t - ブチルシクロヘン、1 - メチルシクロヘキセン、1 - メチル - 4 - イソプロピルシクロヘキセン、- フェランドレンおよび蟻酸ナトリウムからなる群から選択される添加剤との存在下で、および約0 から約500までの範囲にある温度、約0.01から約240時間までの間、約1から約14までのpHで、および約1ミリバールから約350バールまでの範囲にある圧力にて行われる、方法。
10

【請求項39】

反応が、約1バールから約25バールまでの範囲にある圧力で、リットル溶媒当たり約1Wからリットルの溶媒当たり約900Wまでの範囲にある電力設定で、約0 から約500までの範囲にある温度で、約0.01から約5時間までの間、約1から約14までの範囲にあるpHで、石英反応器を用いた収束マイクロ波照射の存在下で行われる、請求項38に記載の方法。
20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本出願は、2006年5月26日に出願された米国特許仮出願番号第60/809,107号および2006年8月30日に出願された第60/841,367号の権利を主張する。

【0002】

本開示は、シクロオキシゲナーゼ(COX)酵素の調節因子、およびその医薬上許容しうる塩およびそのプロドラッグ、その化学合成、ならびに非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシゲナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病および/または-アミロイドのレベルによってもたらされる症状の重篤度および期間の処置および/または管理のためのこのような化合物の医療用途に関する。
30

【背景技術】

【0003】

イブプロフェン(アドビル(Advil)(登録商標)、モトリン(Motrin)(登録商標)、ヌプリン(Nuprin)(登録商標)は、シクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)およびシクロゲナーゼ-2(COX-2)の阻害剤であり、1968年以来市販で入手可能であり、1984年以来一般用薬剤として入手可能であった。イブプロフェンは、非ステロイド性抗炎症性薬ファミリー(NSAID)のメンバーであり、限定されないが、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、ナプロキセン、スプロフェン、ザルトプロフェン、フルナキソプロフェン、ピルプロフェン、およびカルプロフェンが挙げられる。COX-2の阻害が、プロスタグランジン合成を阻害することが仮定される。
40

【0004】

10

20

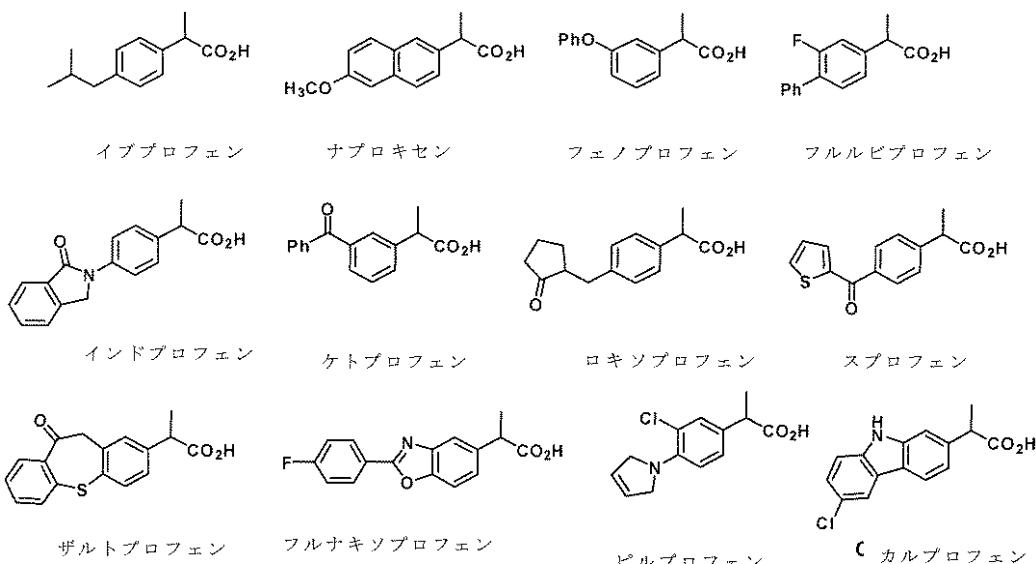
30

40

50

また、ナプロキセン[アレブ(Alieve)、アナプロックス(Anaprox)(登録商標)]は、プロスタグランジンを生成する酵素を遮断し、非ステロイド系抗炎症薬ファミリー(NSAID)のメンバーである。

【化1】



【0005】

イブプロフェン、ナプロキセンおよび上で引用されたその関連類似体は、酸化的分解によりインビボで複数の代謝産物に変換される。これは、代謝関連現象までさかのぼることができる。たとえば、イブプロフェンのようなこの分類の薬剤は、CYP 2C8 および 2C9m を含めたチトクロム P 450 の多型的に発現したイソザイムによって代謝される。結果的に、多剤併用におけるそれらの使用は、必然的に複雑であり、有害事象についての可能性を示してきた。CYP は、この分類の薬剤と併用して特に処方される多くの投薬の代謝に関与し、そして多剤併用に応答して患者間の変動性を増す。重水素化は、患者間の変動性を非常に制限し、そして該クリアランスは、非同位元素で濃縮された合成物のクリアランス経路と比較して、非またはより低い多型的に発現したクリアランス経路、例えば親のカルボン酸のグルクロン酸抱合を経てさらに進行させ得る。このため、グリオキシゲナーゼ酵素調節因子の必要性が存在する。

【発明の概要】

【0006】

ここで記述されるのは、重水素化 COX - 1 および / または COX - 2 阻害剤である。1つの実施形態では、重水素濃縮は、阻害剤における特定の位置に起こる。1つの実施形態では、重水素濃縮は、約 1 % 以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約 10 % 以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約 20 % 以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約 50 % 以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約 70 % 以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約 80 % 以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約 90 % 以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約 95 % 以上である。1つの実施形態では、重水素化阻害剤は、対応のプロチウム化 (protiated) 阻害剤よりゆっくりとした代謝の速度を示す。

【0007】

ここでさらに記述されるのは、イブプロフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェン、ナプロキセン、スプロフェン、ザルトプロフェン、フルナキソプロフェン、ピルプロフェン、およびカルプロフェンの重水素化類似体であり、そして前述の化合物の各々についての、その単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約 90 重量 % 以上の(-)エナンチオマーおよび約 10 重量 % 以下の(+)エナンチオマーの混合物、約 90 重

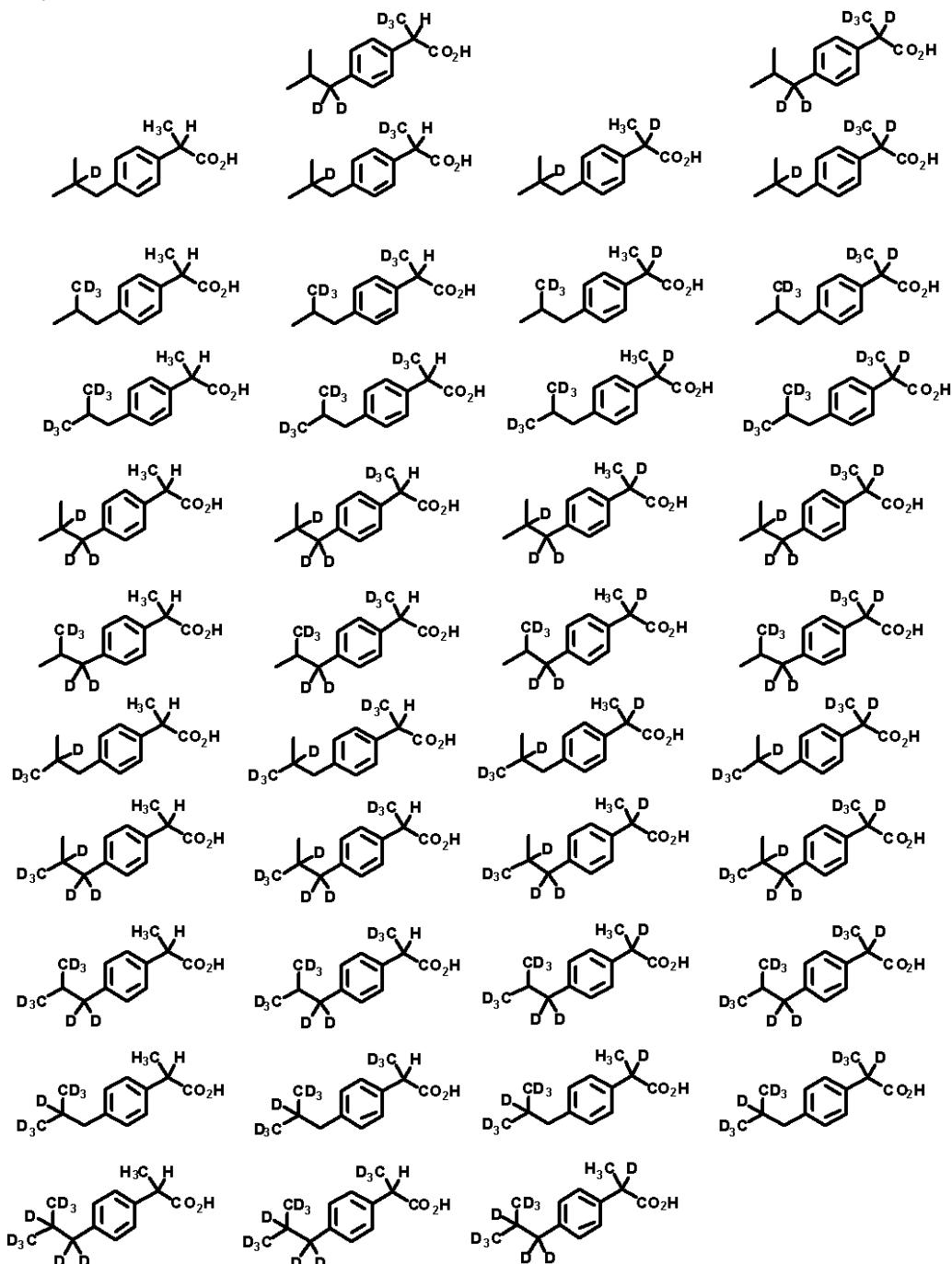
量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグが含まれる。1つの実施形態では、重水素濃縮は、その化合物における特定の位置に起こる。1つの実施形態では、重水素濃縮は、約1%以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約10%以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約20%以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約50%以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約70%以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約80%以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約90%以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約95%以上である。1つの実施形態では、重水素化阻害剤は、対応のプロチウム化阻害剤よりゆっくりとした代謝の速度を示す。

10

【0008】

ここで提供されるのは、

【化2】



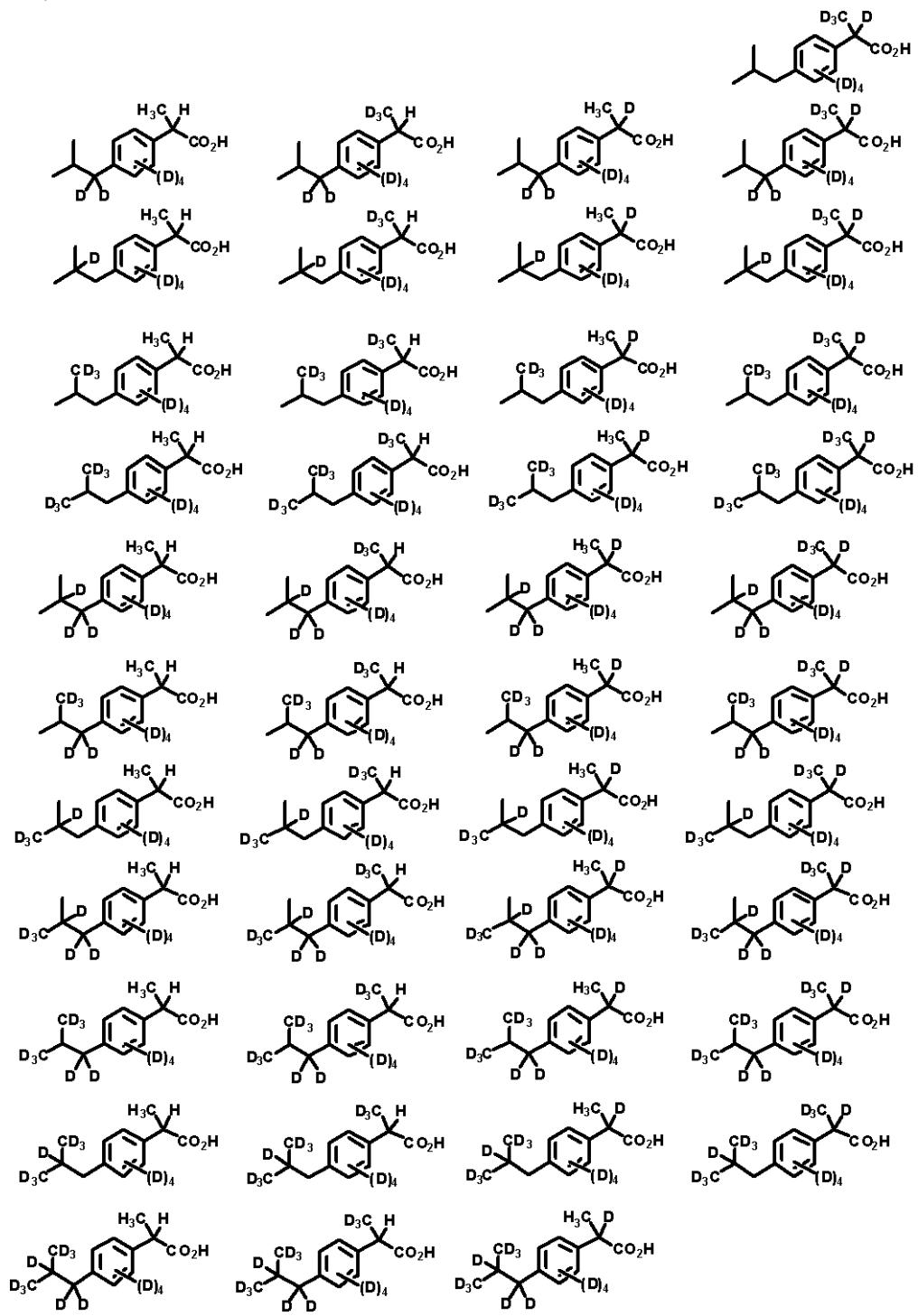
20

30

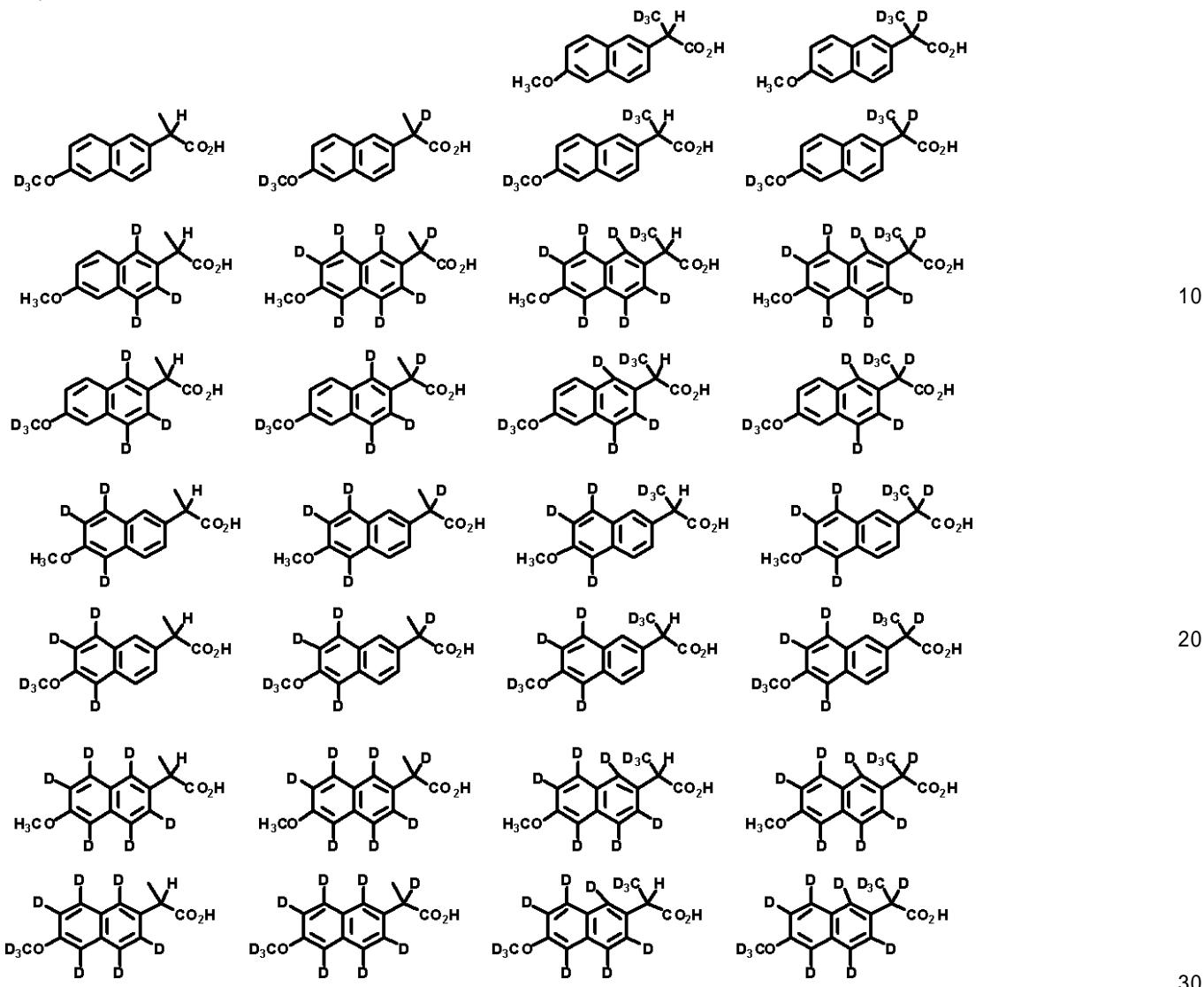
40

50

【化 3】



【化4】



からなる群から選択された化合物、またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマー、またはジアステレオマーの混合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグである。1つの実施形態では、重水素濃縮は、約1%以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約10%以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約20%以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約50%以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約70%以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約80%以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約90%以上である。別の実施形態では、重水素濃縮は、約95%以上である。1つの実施形態では、重水素化化合物は、対応のプロチウム化化合物よりゆっくりとした代謝の速度を示す。

【0009】

ここでさらに提供されるのは、単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはそのジアステレオマーの混合物；または医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはそのプロドラッグを含めたここに記述される化合物を、1つ以上の医薬上許容しうる賦形剤または担体

と組み合わせて含む医薬組成物である。

【0010】

さらに提供されるのは、単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物を含めたここに記述される化合物；または、その医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、シクロオキシグナーゼ酵素を誘導、調節および／または制御する方法である。

【0011】

さらに提供されるのは、単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物を含めたここに記述される化合物；または、その医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシグナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病、から構成される群から選択される疾患または症状の1つ以上の徴候を処置、防止、または緩和する方法である。

【0012】

さらにここに提供されるのは、単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物を含めたここに記述される化合物；または、その医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、-アミロイドのレベルによってもたらされる疾患または症状の1つ以上の徴候を処置、防止または緩和する方法である。

【0013】

本明細書で記述された化合物を含む製造品およびキットもまた、本明細書で提供される。例示のみの目的で、キットまたは製造品は、本明細書で記述された望む量の化合物（または化合物の薬理学的組成物）を含む（瓶のような）容器を含んでよい。そのようなキットまたは製造品にはさらに、本明細書で記述した化合物（または化合物の薬理学的組成物）を用いるための取扱説明書も含まれうる。取扱説明書は、容器に添付されていてよく、または容器を維持している（箱またはプラスチックまたはホイールバッグのような）パッケージ中に含まれてよい。

【0014】

他の態様において、ベンゾジアゼピンレセプターが、疾患または状態の病因および／または症状に寄与している動物における疾患または状態を処置するための、医薬品の製造における、本明細書で記述した化合物の利用である。さらなる、または他の実施形態において、前記疾患または状態は、非特異的疼痛、緊張性疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、坐骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟骨細胞傷害に関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、ねんざ、過労、スポーツ傷害に関連した筋肉障害、事故に関連した筋肉障害、生理痛、原発性月経困難、咽喉炎痛、変形性関節症、リウマチ様関節、がん、鎮痛応答を必要とする任意の疾患、抗炎症応答を必要とする任意の疾患、解熱応答を必要とする

10

20

30

40

50

任意の疾患、シクロオキシゲナーゼによって仲介される任意の状態、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病であり、麻酔、鎮痛、補填療法、治療的強硬症、および神経保護剤として利用してよい。

【0015】

別の様には、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、またはプロドラッグ誘導体、または個々の異性体またはその異性体またはエナンチオマーの混合物のような他の医薬上許容しうる誘導体としてここに記述される化合物を製造する方法がある。

【0016】

(参照による組み込み)

本明細書で言及されたすべての発行物および特許明細書が、それぞれ個々の発行物または特許明細書が特に、そして個々に、参考文献によって組み込まれると示唆されるのと同一の程度まで、参考文献によって本明細書で組み込まれている。

10

【0017】

(詳細な記述)

本明細書で列記した開示物の理解を促進するために、多数の語句を以下に定義する。

【0018】

本明細書で使用するところの、単数型「a」、「a n」および「t h e」は、他に特に言及しない限り、複数品を意味してよい。一般に、本明細書で使用するところの用語、および本明細書で記述する有機化学、医学的化学および薬理学における研究室手順が、当業者によく知られており、一般に利用されている。他に定義しない限り、本明細書で使用するところのすべての技術的および化学的語句が一般に、本開示物が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される。本明細書の語句に対して多数の定義が存在する場合、他に言及しない限り、本項目で使用される。

20

【0019】

語句「対象 (s u b j e c t)」は、限定はしないが、靈長類(たとえばヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラットまたはマウスを含む、動物を意味する。語句「対象」および「患者 (p a t i e n t)」は、たとえば、参考文献にて本明細書で相互的に、ヒト対象のような、哺乳動物対象に対して使用される。

【0020】

語句「処置する (t r e a t)」、「処置すること (t r e a t i n g)」および「処置 (t r e a t m e n t)」は、疾患、疾病または状態、または疾患、疾病または状態に関連した1つまたはそれ以上の症状を軽減すること、または無効にすること、または疾患、疾病または状態それ自身の原因を軽減すること、または無効にすること、を含んで意図される。

30

【0021】

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

【0022】

語句「治療有効量 (t h e r a p e u t i c a l l y e f f e c t i v e a m o u n t)」は、投与したときに、処置している疾患、疾病または状態の1つまたはそれ以上の症状の発達を予防するため、またはある程度まで軽減するために十分な化合物の量を意味する。語句「治療有効量」はまた、研究者、獣医、医者または臨床家によって追求されている細胞、組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を誘引するために必要な化合物の量を意味する。

40

【0023】

語句「薬理学的に許容可能な担体 (p h a r m a c e u t i c a l l y a c c e p t a b l e c a r r i e r)」、「薬理学的に許容可能な賦形剤 (p h a r m a c e u t i c a l l y a c c e p t a b l e e x c i p i e n t)」、または「生理学的に許

50

容可能な担体 (physiologically acceptable carrier)」または「生理学的に許容可能な賦形剤 (physiologically acceptable excipient)」は、液体または固体充填剤、希釈液、賦形剤、溶媒またはカプセル化物質のような、薬理学的に許容可能な物質、組成物または賦形剤を意味する。各成分は、薬理学的処方の他の成分と適合可能であることに関して、「薬理学的に許容可能」でなければならない。過剰な毒性、炎症、アレルギー性応答、免疫原性、または他の問題または合併症、適切な利益 / リスク比とのつりあいなしに、ヒトおよび動物の組織または器官に関連しての利用のために好適でなければならない。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition; Lippincott Williams & Wilkins : Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition; Roweら, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; and Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004) を参照。

【0024】

語句「薬理学的組成物 (pharmaceutical composition)」は、希釈液または担体のような、他の化学的化合物との、本明細書で開示された化合物の混合物を意味する。薬理学的組成物は、有機体への化合物の投与を促進する。化合物を投与する多数の技術が、本技術分野で存在し、限定はしないが、経口、注射、エアゾル、非経口および局所投与が含まれる。薬理学的組成物はまた、化合物を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などのような、無機または有機酸と反応させることによっても得ることが可能である。

【0025】

語句「担体 (carrier)」は、細胞または組織への化合物の組み込みを促進する化学的化合物を定義する。たとえば、有機体の細胞または組織内への多くの有機化合物の取り込みを促進するので、ジメチルスルホキシド (DMSO) が一般的に利用される担体である。

【0026】

語句「重水素濃縮 (deuterium enrichment)」は、水素代わりの、分子内の該部分での重水素の取り込みの割合を意味する。たとえば、該位置での約 1 % の重水素濃度が、該試料中の分子の約 1 % が、特定の位置で重水素を含むことを意味する。天然に存在する重水素の分布は、約 0.0156 % であるので、非濃縮開始物質を用いて合成した化合物中の、任意の位置での重水素濃縮は、約 0.0156 % である。重水素濃縮は、質量分析および核磁気共鳴スペクトルを含む、当業者に公知の従来の解析方法を用いて決定可能である。

【0027】

語句「同位体濃縮 (isotopic enrichment)」は、より一般的な元素の同位体のかわりに、分子中の該位置における、より低い元素の同位体の取り込みの組合せを意味する。

【0028】

語句「非同位体的に濃縮された (non-isotopically enriched)」は、種々の同位体の割合が、天然に存在する割合と本質的に同一である分子を意味する。

【0029】

10

20

30

40

50

語句「本質的に純粋 (substantially pure)」および「本質的に同質 (substantially homogeneous)」は、限定はしないが、薄膜クロマトグラフィー (TLC)、ゲル電気泳動、高性能液体クロマトグラフィー (HPLC)、核磁気共鳴 (NMR)、および質量分析 (MS) を含む、当業者によって使用される標準の解析方法によって決定されたように、簡単に検出可能な不純物を含まないと明らかなほど本質的に同質であるか、またはさらなる精製が、物質の物理学的および化学的特性、または生物学的および薬理学的特性、例えば酵素的および生物学的活性、を検出可能に変化させないように本質的に純粋であることを意味する。特定の実施形態において、「本質的に純粋である」または「本質的に均質である」は、標準の解析方法によって決定されるように、そのラセミ混合物または単一立体異性体を含む、少なくとも約 50%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、少なくとも約 98%、少なくとも約 99%、または少なくとも 99.5% が単一の化合物である、分子の集団を意味する。
10

【0030】

語句「約 (about)」または「およそ (approximately)」は、部分的に、値を測定するまたは決定する方法に依存する、当業者によって決定されたような、特定の値に関して、許容可能な誤差を意味する。特定の実施形態で、「約」は、1 またはそれ以上の標準偏差をもって意味されうる。

【0031】

語句「活性成分 (active ingredient)」および「活性基質 (active substance)」は、疾患または疾病の 1 つまたはそれ以上の症状を処置するため、予防するため、または軽減するために、対象に、単独で、または 1 つまたはそれ以上の薬理学的に許容可能な賦形剤との組合せで、投与する化合物を意味する。
20

【0032】

語句「薬物 (drug)」、「治療薬剤 (therapeutic agent)」および「化学療法薬剤 (chemotherapeutic agent)」は、疾患または疾病の 1 つまたはそれ以上の症状を処置するため、予防するため、または軽減するために、対象に投与する、化合物またはその薬理学的組成物を意味する。

【0033】

語句「放出制御賦形剤 (release controlling excipient)」は、その第一の機能が、従来の即時放出用量形態と比較して、用量形態からの活性基質の放出の期間、または場所を改変することである、賦形剤を意味する。
30

【0034】

語句「非放出制御賦形剤 (non-release controlling excipient)」は、その第一の機能が、従来の即時放出用量形態と比較して、用量形態からの活性基質の放出の期間、または場所を改変することをふくまない、賦形剤を意味する。

【0035】

用語「保護基」または「除去可能な保護基」は、水酸基またはカルボン酸基の酸素原子、またはアミノ基の窒素原子のような官能基に結合される場合、反応がその官能基で生じることを防止し、かつ従来の化学的または酵素的段階によって除去されて、官能基を再構築しうる基に該当する。(Greene および Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999)。
40

【0036】

語句「ハロゲン (halogen)」、「ハロゲン化物 (halide)」または「ハロ (halo)」には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が含まれる。

【0037】

用語「遊離基」(LG) は、求核分子に置換された後そのアニオンまたは中性形態で安定であり、それ自体としては当業者に自明であろうあらゆる原子 (または原子の群) に該
50

当する。「遊離基」の定義としては、それに限定されないが、水、メタノール、エタノール、塩素、臭素、ヨウ素、アルキルスルホナート、たとえばメタンスルホナート、エタンスルホナート等、アリールスルホナート、たとえばベンゼンスルホナート、トリルスルホナート等、ペルハロアルカンスルホナート、たとえばトリフルオロメタンスルホナート、トリクロロメタンスルホナート等、アルキルカルボキシラート、たとえばアセテート等、ペルハロアルキルカルボキシラート、たとえばトリフルオロアセテート、トリクロロアセテート等、アリールカルボキシラート、たとえばベンゾアート等が挙げられる。

【 0 0 3 8 】

語句「アルキル (alkyl) 」および「置換アルキル (substituted alkyl) 」は、相互互換的であり、特定の数の炭素原子をもつ、置換された、任意置換された、および未置換 $C_1 \sim C_{10}$ 直鎖飽和脂肪炭化水素基、置換された、任意置換された、および未置換 $C_2 \sim C_{10}$ 直鎖不飽和脂肪炭化水素基、置換された、任意置換された、および未置換 $C_2 \sim C_{10}$ 分岐飽和脂肪炭化水素基、置換された、任意置換された、および未置換 $C_2 \sim C_{10}$ 分岐不飽和脂肪炭化水素基、置換された、任意置換された、および未置換 $C_3 \sim C_8$ 環状飽和脂肪炭化水素基、置換された、任意置換された、および未置換 $C_5 \sim C_8$ 環状不飽和脂肪炭化水素基が含まれる。たとえば、「アルキル」の定義には、限定はしないが、メチル (Me) 、三重水素メチル (-CD₃) 、エチル (Et) 、ブロピル (Pr) 、ブチル (Bu) 、ペンチル、ヘキシリ、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペネンチル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、イソブロピル (i-Pr) 、イソブチル (i-Bu) 、tert-ブチル (t-Bu) 、sec-ブチル (s-Bu) 、イソベンチル、ネオベンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロベンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、メチルシクロプロピル、エチルシクロヘキセニル、ブテニルシクロベンチル、アダマンチル、ノルボルニルなどが含まれる。アルキル置換基は独立して、水素、重水素、ハロゲン、-OH、-SH、-NH₂、-CN、-NO₂、=O、=CH₂、トリハロメチル、カルバモイル、アリール $C_0 \sim C_{10}$ アルキル、ヘテロアリール $C_0 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルオキシ、アリール $C_0 \sim C_{10}$ アルキルオキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルチオ、アリール $C_0 \sim C_{10}$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルアミノ、アリール $C_0 \sim C_{10}$ アルキルアミノ、N-アリール-N-C₀～C₁₀ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルカルボニル、アリール $C_0 \sim C_{10}$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルカルボキシ、アリール $C_0 \sim C_{10}$ アルキルカルボキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルカルボニルアミノ、アリール $C_0 \sim C_{10}$ アルキルカルボニルアミノ、テトラヒドロフリル、モルホリニル、ピペラジニル、ヒドロキシピロニル、-C₀～C₁₀ アルキルCOOR₃ および-C₀～C₁₀ アルキルCONR₃～R₃（必ずしもこれらに限定されない）からなる群より選択され、式中、R₃～R₃ および R₃～R₃ は水素、重水素、アルキル、アリールからなる群より独立して選択されるか、または R₃～R₃ および R₃～R₃ が、結合している窒素と一緒に、本明細書で定義したような少なくとも 1 つの置換基と、3～8 個の炭素原子を持つ飽和環状または不飽和環状系を形成する。

【 0 0 3 9 】

語句「アリール(*array*)」は、安定共有結合を形成可能な任意の環位置にて共有結合した、未置換一環、多環、ビアリール芳香族基を表し、特定の好ましい結合点は、当業者に明らかである(たとえば3-フェニル、4-ナフチルなど)。アリール置換基は独立して、水素、重水素、ハロゲン、-OH、-SH、-CN、-NO₂、トリハロメチル、ヒドロキシピロニル、C₁₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀アルキル、C₀₋₁₀アルキルオキシC₀₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀アルキルオキシC₀₋₁₀アルキル、C₀₋₁₀アルキルチオC₀₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀アルキルチオC₀₋₁₀アルキル、C₀₋₁₀アルキルアミノC₀₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀アルキルアミノC₀₋₁₀アルキル、N-アリール-N-C₀₋₁₀アルキルアミノC₀₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルキルカルボニルC₀₋₁₀アルキル、アリールC₀₋₁₀

アルキルカルボニル C_{0-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルカルボキシ C_{0-10} アルキル、アリール C_{0-10} アルキルカルボキシ C_{0-10} アルキル、 C_{1-10} アルキルカルボニルアミノ C_{0-10} アルキル、アリール C_{0-10} アルキルカルボニルアミノ C_{0-10} アルキル、 $-C_{0-10}$ アルキル $COOR_{30}$ および $-C_{0-10}$ アルキル $CONR_{31}R_{32}$ (必ずしもこれらに限定されない) からなる群より選択され、式中、 R_{30} 、 R_{31} および R_{32} は水素、重水素、アルキル、アリールからなる群より独立して選択されるか、または R_{31} および R_{32} が、結合している窒素と一緒に、本明細書で定義したような少なくとも 1 つの置換基と、3 ~ 8 個の炭素原子を持つ飽和環状または不飽和環状系を形成する。

【0040】

10

用語「アルコキカルボニル」(たとえば、メトキカルボニル、エトキカルボニル、tert-ブトキカルボニル、アルコキカルボニル)は、カルボキシ架橋を介して付着した所定数の炭素原子を有する、上で定義されたとおりの置換または未置換アルキルオキシ基を表す。

【0041】

用語「アルキルカルボニル」(たとえばシクロオクチルカルボニル、ペンチルカルボニル、3-ヘキセニルカルボニル等)は、カルボニル基を介して付着した所定数の炭素原子を有する、上で定義されたとおりの置換または未置換アルキル基を表す。用語「アルキルカルボニルアルキル」は、所定数の炭素原子を有する、上で定義されたとおりの置換または未置換アルキル基を介して結合したアルキルカルボニル基を表す。

20

【0042】

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

【0043】

30

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

【0044】

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

【0045】

40

他に示唆しない限り、置換が「任意に置換された」と考える場合、置換基が、個々に、そして独立して、水素、重水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環状、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロ、カルボニル、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、イソシアネート、チオシアネート、イソチオシアネート、ニトロ、シリル、トリハロメタンスルホニル、およびモノ-およびジ-置換アミノ基を含むアミノ、およびそれらの保護誘導体からなる群より選択される、1つまたはそれ以上の官能基(群)で置換されうる官能基であることを意味している。上記置換基の保護誘導体を形成しうる保護基が当業者に公知であり、その例が、そのすべてが本明細書で参考文献によって組み込まれている、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synt

50

hesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999のような参考文献にて見ることができる。

【0046】

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

【0047】

「カルボキシル保護基」の定義は、それに限定されないが、

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

【0048】

語句「プロドラッグ (prodrug) 」は、in vivo にて親薬物に変換される薬剤を意味する。プロドラッグは、いくつかの状況で、親薬物よりも簡単に投与されうるので、しばしば有用である。

【0049】

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

【0050】

(重水素速度論同位体効果)

10

20

30

40

50

その循環系から、治療的薬剤のような、外来物質を排除するために、動物の体は、シクロム P₄₅₀ 酵素または CYP、エステラーゼ、プロテアーゼ、リダクターゼ、デヒドロゲナーゼおよびモノアミンオキシダーゼのような種々の酵素を発現して、それらの外来物質と反応して、腎排出のために、より極性が高い中間体または代謝物に変換する。もっとも一般的な薬理学的化合物の代謝反応のいくつかには、炭素 - 酸素 (C - O) または炭素 - 炭素 (C - C) - 結合いずれかに結合した、炭素 - 水素 (C - H) の酸化が含まれる。結果として得られた代謝物は、生理学的条件下で、安定であるか、または不安定であり、親化合物に対して、本質的に異なる薬物動態学的、薬力学的、および急性および長期毒性特性を持ちうる。ほとんどの薬物に対して、そのような酸化は一般的に迅速であり、結局のところ、多重または高い一日用量の投与を導く。

10

【0051】

活性化工エネルギーと反応の速度の間の関係は、アレニウスの式、 $k = A e^{-E_{act}/RT}$ によって定量してよく、式中 E_{act} は活性エネルギーであり、Tは温度であり、Rは分子気体定数であり、kは反応の速度定数であり、A(頻度因子)は、分子が正しい方向でコイルを巻く可能性に依存した、各反応に特徴的な定数である。アレニウスの式は、エネルギー・バリアを打ち負かすのに十分なエネルギーを持つ分子の割合、すなわち活性化工エネルギーと少なくとも等しいエネルギーを持つものは、熱エネルギー (RT) に対する活性化工エネルギーの比、分子が特定の温度にて持つ熱エネルギーの平均量に指数関数的に依存することを提示している。

20

【0052】

遷移状態は、本来の結合がその制限まで伸長する反応経路にそった、短命の状態 (10⁻¹⁴ 秒のオーダー) である。定義によって、反応に対する活性化工エネルギー E_{act} は、その反応の遷移状態に達するために必要なエネルギーである。多数の段階が関与する反応は必然的に、多数の遷移状態を持ち、これらの例において、反応に対する活性化工エネルギーは、反応物とほとんどの不安定遷移状態間のエネルギー差に等しい。一旦遷移状態に達したならば、分子が元に戻り、したがって本来の反応物が再形成されるか、または新規の結合が形成されて、産物が発生しうる。両方の経路、フォワードおよびリバースが、結果としてエネルギーの放出となるので、この二分法が可能である。触媒は、遷移状態を導いている活性化工エネルギーを低下させることによって、反応工程を促進する。酵素は、特定の遷移状態を達成するのに必要なエネルギーを減少させる、生物学的触媒の例である。

30

【0053】

炭素 - 水素結合は、生来共有結合である。そのような結合は、類似した電気陰性度の2つの原子が、それらの価電子を共有し、それによって一緒に原子を維持する力が作り出される場合に形成される。この力または結合力は、エネルギー単位で定量かつ表現可能であり、そのようなものとして、種々の原子間の共有結合は、結合を解離させるかまたはその2つの原子を分離するために、どの程度のエネルギーを適用されなければならないかに従って分類され得る。

【0054】

結合力は、結合の基底状態振動の絶対値に直接比例する。ゼロ点変動エネルギーとしても公知のこの振動エネルギーは、結合を形成する原子の質量に依存している。ゼロ点変動エネルギーの絶対値は、結合を増加させる1つまたは療法の原子の質量として増加する。重水素 (D) は、水素 (H) の二倍の質量であり、C - D 結合は、相当する C - H 結合よりも強い。C - D 結合を持つ化合物はしばしば、H₂O 中で無制限に安定であり、同位体研究のために広く利用されている。C - H 結合が、化学的反応における律速段階の間 (すなわち最も高い遷移状態エネルギーをもつ段階) に解裂される場合、その水素を重水素に置換することによって、反応速度の減少が引き起こされ、工程が遅延しうる。この現象は、重水素速度論同位体効果 (Deuterium Kinetic Isotope Effect (DKIE)) と呼ばれ、約 1 (同位体効果なし) ~ 50 またはそれ以上のような、非常に大きな数値の範囲であり得、このことは、反応が、水素が重水素で置換される場合よりも、50 倍またはそれ以上遅くなり得ることを意味している。高い DKIE 値

40

50

は、部分的にはトンネル現象と呼ばれる現象を理由とするもので、これは不確定性原理の結果である。トンネル現象は、小さな大きさの水素原子に起因し、プロトンが関与する遷移状態が、時々必要な活性化エネルギー不存在下で形成されるために発生する。重水素はより大きく、統計学的に本現象が起こる可能性は非常に低い。重水素での水素の置換が、結果として重水素よりもまたより強い結合となり、非常に大きな同位体効果を与える。

【0055】

Urreyによって1932年に発見されたように、重水素(D)は、水素の安定な、非放射活性同位体である。純粋な形態で、その元素から分離された最初の同位体であり、水素の二倍の重量を持ち、地球上で水素の総重量の約0.02%(この利用において、すべての水素同位体を意味する)をなす。2つの重水素原子が1つの酸素と結合する場合、二酸化重水素(D₂Oまたは「重水」)が形成される。D₂Oは、H₂Oのように見え、風味がするが、異なる物理的特性をもつ。101.41にて沸騰し、3.79にて凍結する。その熱容量、融解熱、振動熱、エントロピーはすべて、H₂Oより大きい。H₂Oより粘度が高く、異なる可溶性特性を持つ。

10

【0056】

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

20

【0057】

トリチウム(T)は、水の放射活性同位体であり、研究、融合反応器、ニュートロン発生器および放射性医薬品にて利用される。トリチウムをリンと混合することによって、連続光源が提供され、一般に腕時計、コンパス、ライフル銃照準器および出口サインにて一般的に利用される技術である。トリチウムは、Rutherford, Oliphant and Harteckによって1934年に発見され、宇宙線がH₂分子と反応したときに、上層大気中で天然に産出される。トリチウムは、分子中に2つのニュートロンを持つ水素原子であり、3に近い原子量を持つ。非常に低濃度で環境中に天然に存在し、T₂Oがもっとも一般的に見られ、無色および無臭の液体である。トリチウムはゆっくりと崩壊し(半減期=12.3年)、ヒト皮膚の外層を貫通できない低エネルギーベータ粒子を放出する。内部被爆は、本同位体に関連する主要な危険有害性であるが、明らかな健康リスクをもたらすには大量に摂取されなくてはならない。

30

【0058】

薬物動態(PK)、薬力学(PD)および毒性特性を改善するために、医薬品の重水素化が、いくつかのクラスの薬物すでに明らかにされてきている。たとえば、DKIEを、塩化トリフルオロアセチルのような反応種の産出をおそらく制限することによって、ハロタンの肝毒性を減少させるために使用した。しかしながら、本方法は、すべての薬物クラスに適用可能であるわけではない。たとえば、重水素取り込みが、活性Phase I酵素(たとえばシトクロムP₄₅₀ 3A4)から、より早いオフレートを持つ酸化中間体を与えうる、代謝スイッチングを導きうる。代謝スイッチングの概念は、Phase I酵素によって隔離した場合に、異種物が、一時的に結合し、化学反応(たとえば酸化)の前に、種々の配座にて再結合しうることを強く主張している。この仮説は、多くのPhase

40

50

e I 酵素と、比較的大きなサイズの結合ポケットと、多くの代謝反応の混乱した特性によって裏付けられる。代謝スイッチングは、潜在的に、異なる特性の公知の代謝物、ならびに完全に新規の代謝物を導きうる。この新規代謝特性は、程度の差はあるが毒性を与える。そのようなものは、これまで、任意の薬物クラスに関して十分には予測できなかった。

【0059】

(重水素化カルボン酸誘導体)

イブプロフェンは、シクロオキシゲナーゼ - 1 およびシクロオキシゲナーゼ 2 阻害剤である。イブプロフェンの炭素 - 水素結合は、自然に生じる分布の水素同位元素、特に¹H すなわちプロチウム(約 99.9844%)、²H すなわち重水素(約 0.0156%)¹⁰、および³H すなわちトリチウム(10¹⁸ プロチウム原子当たり約 0.5 および 67 の間のトリチウム原子の間の範囲にある)を含有する。重水素組込みのレベルが増大されると、自然に生じるレベルの重水素を有する化合物と比較して、このようなシクロオキシゲナーゼ阻害剤の薬物動態学的、薬理学的および / または毒素学的プロファイルに影響を及ぼす可能性がある、検出可能な動的同位元素効果 (KIE) を生じうる。

【0060】

イブプロフェンは、アリール部分にあるイソブチル基で代謝されうる。他の代謝産物も存在して、芳香族環に C - H 結合酸化を含む可能性がある。ナプロキセンは、NSAID の 2 - アリールプロピオン酸(プロフェン)ファミリーのメンバーである。イブプロフェンと同様に、ナプロキセンは、自然に生じる分布の水素同位元素を含む。ナプロキセンは、芳香族環およびアリール部分にあるメトキシ基付近で C - H 結合酸化で代謝される可能性がある。これらの転換は、別の転換で有望な反応性代謝産物を生じる可能性がある。結果として得られる前述の代謝産物の毒性および薬理学は、確実には知られていないが、C - H の酸化は、毒性のある可能性のある反応性代謝産物を形成する可能性がある。このような代謝産物の生成を制限することは、このような薬剤の投与の危険を減らす可能性があり、投与量が増大され、そして混入物で効力が増大されることさえ可能になる。種々の重水素化パターンは、多剤併用が集約的であっても、またはなくとも、a) 歓迎されない代謝産物を減少または排除するため、b) 親薬剤の半減期を増大するため、c) 所望の効果を達成するために必要とされる投与量を減らすため、d) 所望の効果を達成するために必要とされる用量の量を減少するために、e) いずれかが形成された場合、活性代謝産物の形成を増大するために、および / または f) 特定の組織での破壊的な代謝産物の生成を減少するため、および / または多剤併用のためにさらに有効な薬剤および / または安全な薬剤を作り出すために使用されうる。重水素化アプローチは、種々の酸化的機構を介した代謝を示す可能性が強い。²⁰

【0061】

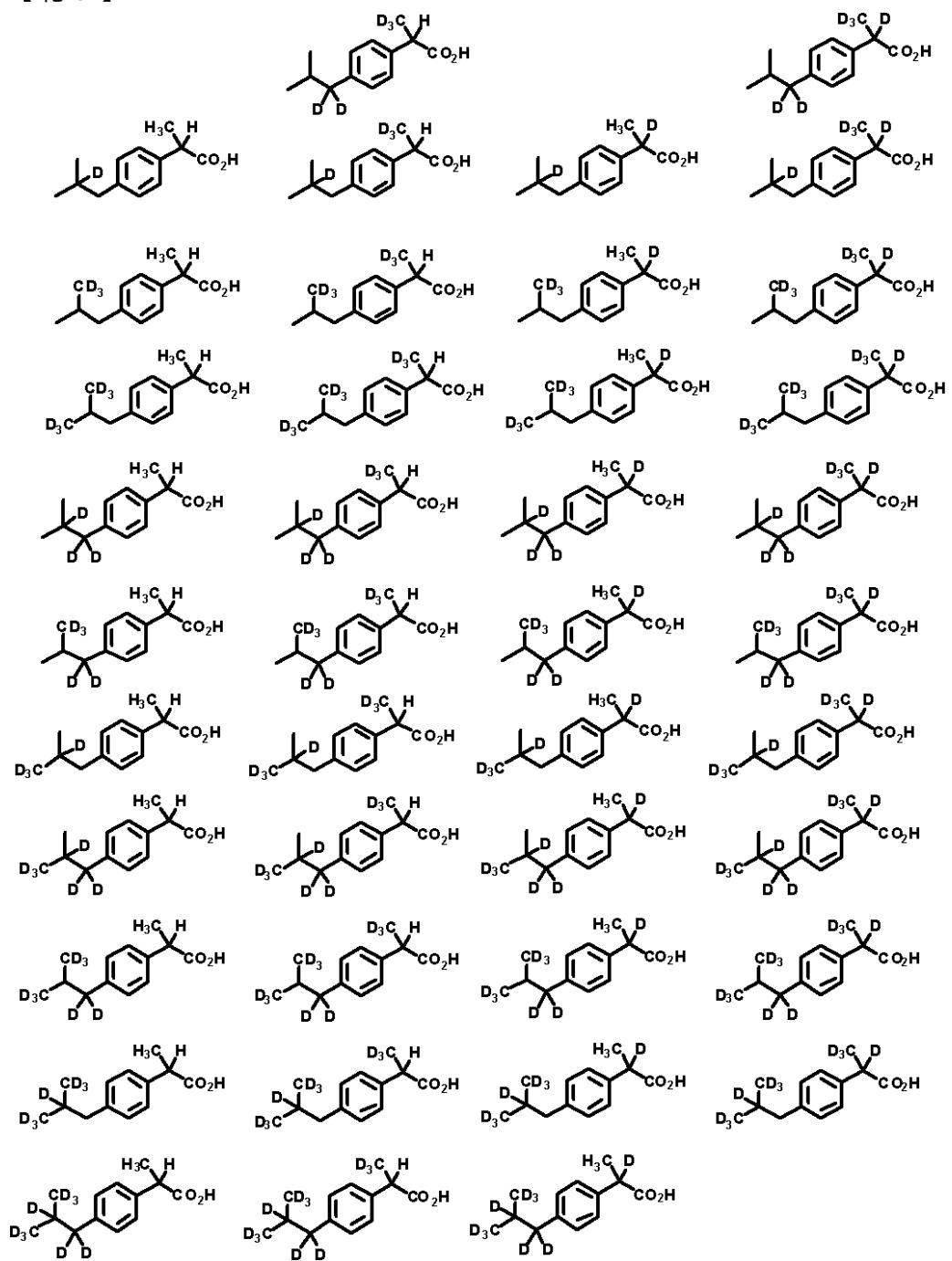
1つの態様には、：

10

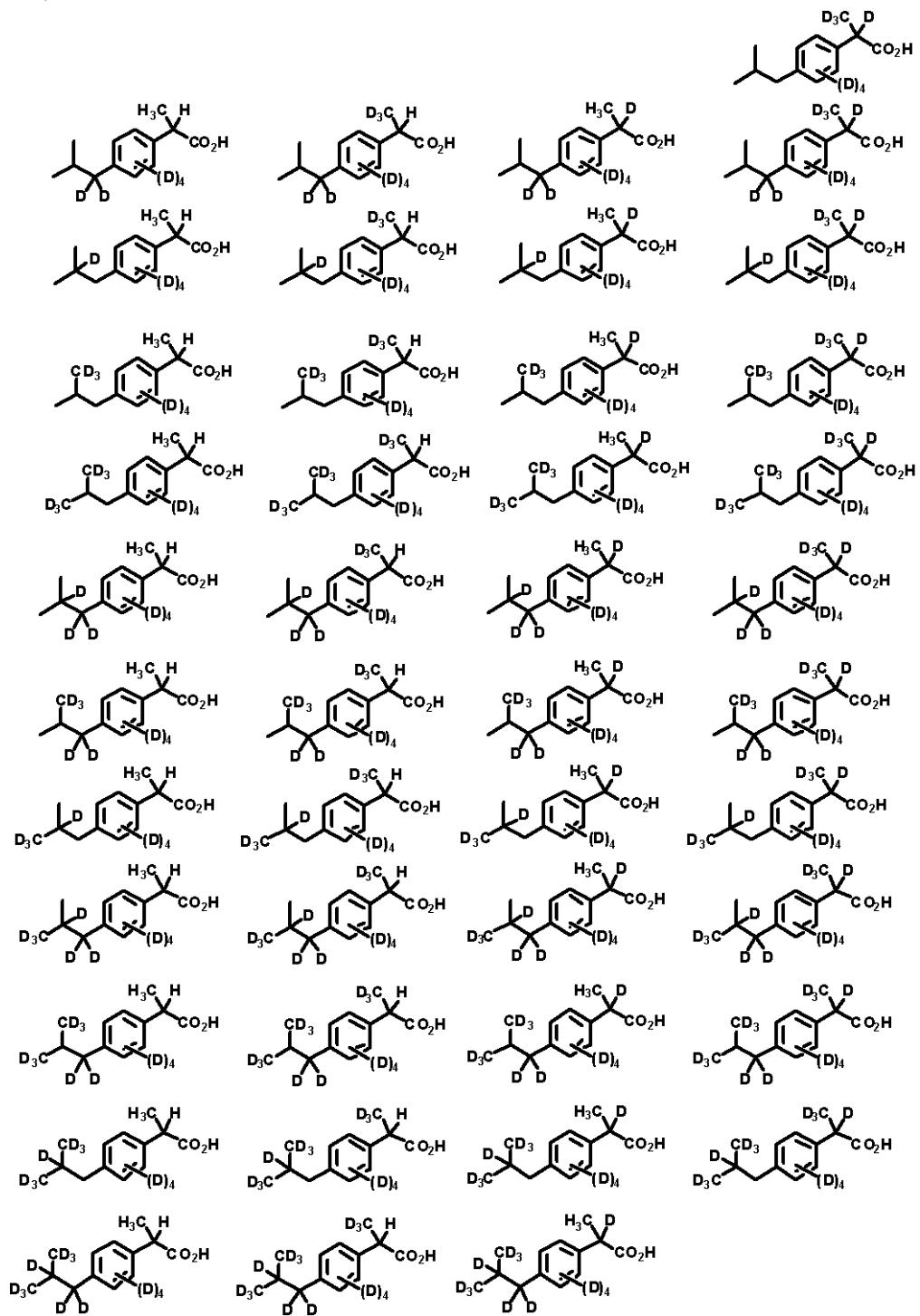
20

30

【化 5】



【化6】

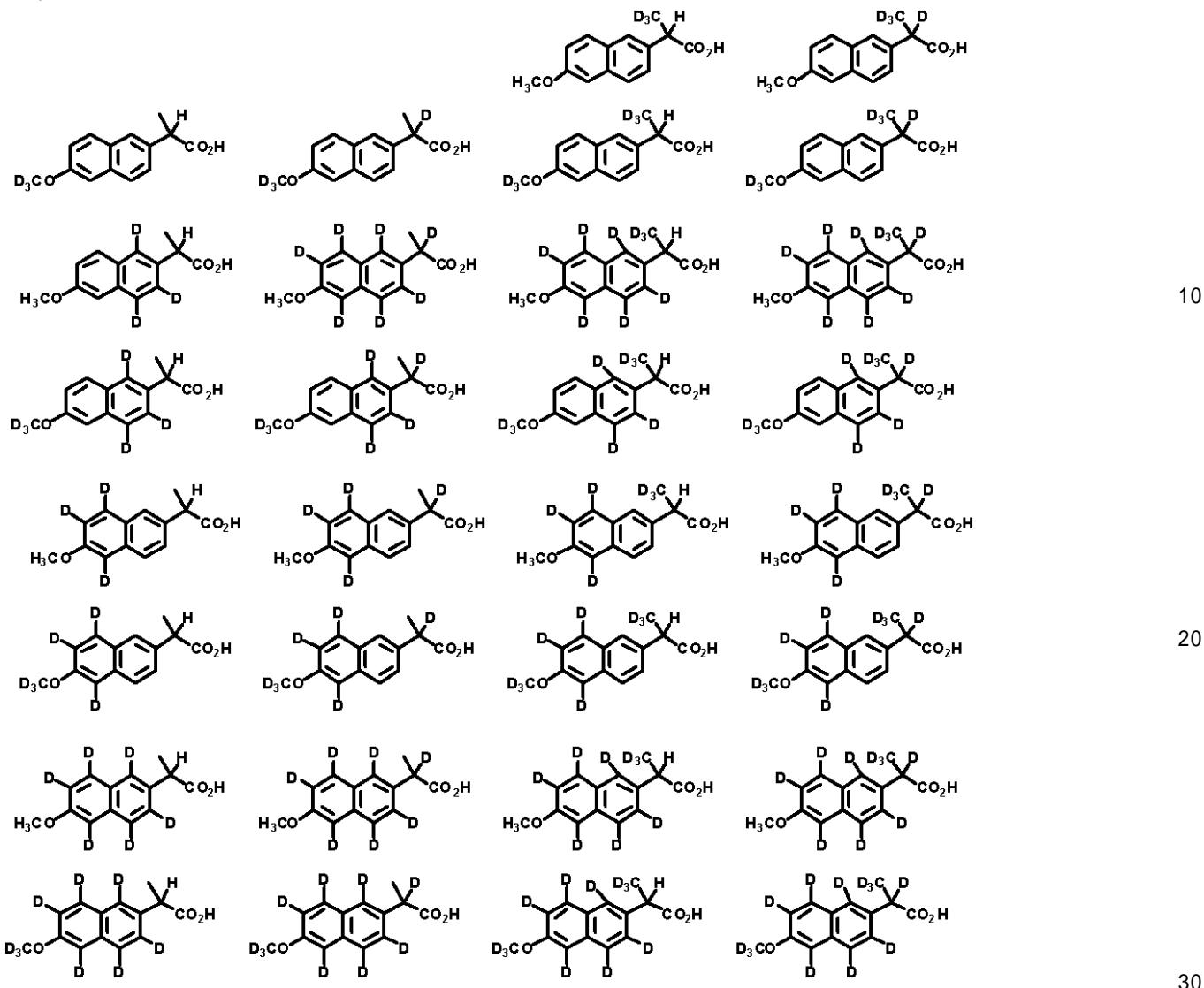


10

20

30

【化7】



から構成される群から選択される化合物、またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグがある。

【0062】

1つの実施形態では、化合物は、上記化合物の(-)エナンチオマー約90重量%以上および上記化合物の(+)エナンチオマー約10重量%以下を含有する。

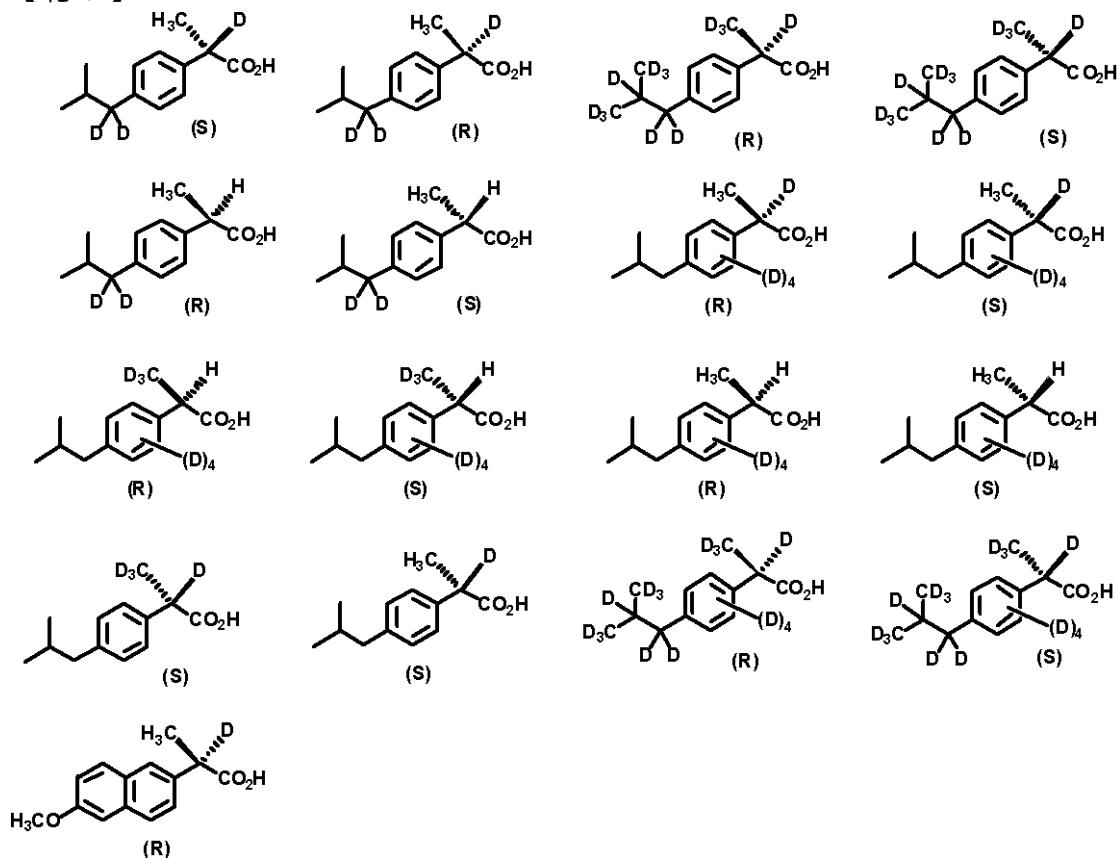
【0063】

別の実施形態では、化合物は、上記化合物の(+)エナンチオマー約90重量%以上および上記化合物の(-)エナンチオマー約10重量%以下を含有する。

【0064】

別の実施形態では、化合物は、

【化 8】



10

20

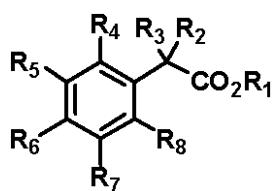
30

、またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグから構成される群から選択される。

【0065】

1つの態様で、ここで提供されるのは、式1：

【化9】



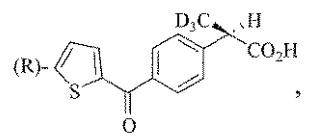
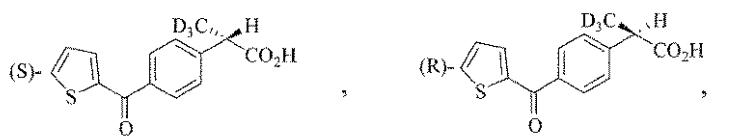
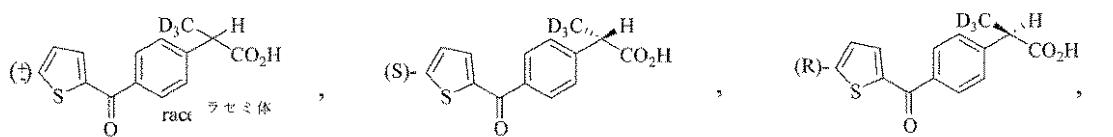
式 1

の化合物、またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグであり、

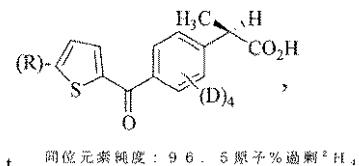
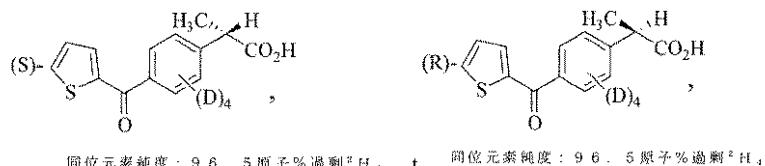
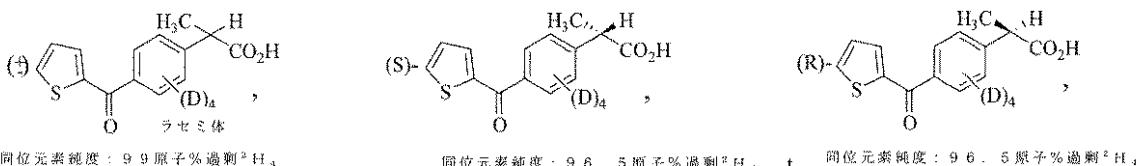
式1の化合物が、少なくとも1つの重水素原子を有するという条件下で、および式1の化合物中の重水素濃縮が、少なくとも約1%である条件下で、ただし式1の化合物が、

40

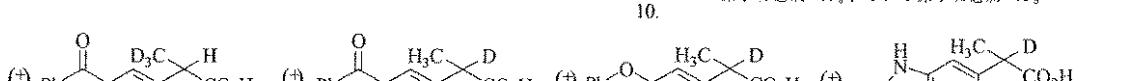
【化10】



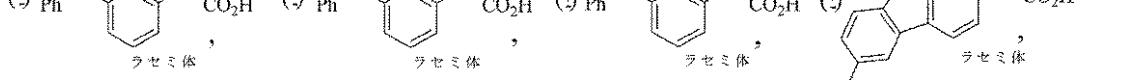
同位元素純度: 9.8 原子%過剰²H₃、
2原子%過剰²H₁。



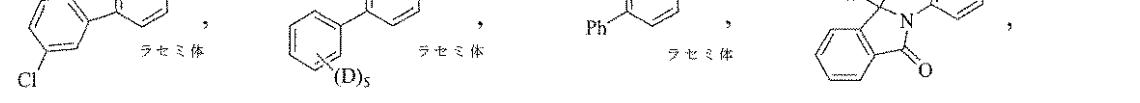
同位元素純度: 9.9 原子%過剰²H₄。



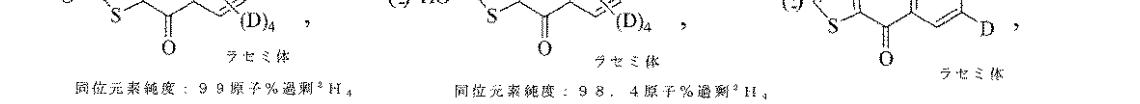
同位元素純度: 8.8.8 原子%過剰²H₇、10.7 原子%過剰²H₆、0.5 原子%過剰²H₅。



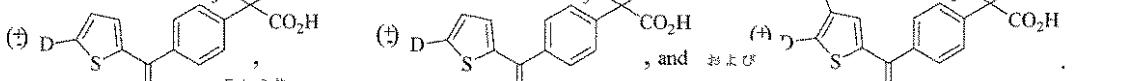
同位元素純度: 8.8.8 原子%過剰²H₇、10.7 原子%過剰²H₆、0.5 原子%過剰²H₅。



同位元素純度: 8.8.8 原子%過剰²H₇、10.7 原子%過剰²H₆、0.5 原子%過剰²H₅。



同位元素純度: 8.8.8 原子%過剰²H₇、10.7 原子%過剰²H₆、0.5 原子%過剰²H₅。



同位元素純度: 8.8.8 原子%過剰²H₇、10.7 原子%過剰²H₆、0.5 原子%過剰²H₅。



同位元素純度: 8.8.8 原子%過剰²H₇、10.7 原子%過剰²H₆、0.5 原子%過剰²H₅。

から構成される群から選択できない場合、

R₁ は、水素、重水素、およびグルクロニドから構成される群から選択される；

R₂ は、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂、および-CD₃ から構成される群から選択される；

R₃、R₄、R₇、およびR₈ は、水素および重水素から構成される群から独立に選択される；

R₅ は、水素、重水素、ハロゲン、所望により重水素化されたアリールオキシ、および所望により重水素化されたアリールアシリルから構成される群から選択される；

R₆ は、水素、重水素、所望により重水素化されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、C₅-C₆ アルキル；C₁-C₆ アルキル、所望により重水素化されたC₁-C₆ 分岐アルキル、所望により重水素化

10

20

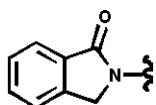
30

40

50

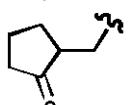
された C₁ - C₆ 置換アルキル、所望により重水素化されたアリール、所望により重水素化された

【化 1 1】



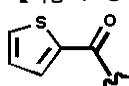
所望により重水素化された

【化 1 2】



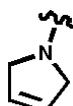
所望により重水素化された

【化 1 3】



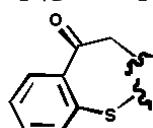
、および所望により重水素化された

【化 1 4】



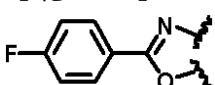
、所望により重水素化された

【化 1 5】



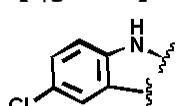
、所望により重水素化された

【化 1 6】



、および所望により重水素化された

【化 1 7】



から構成される群から選択される。

【0 0 6 6】

所定の実施形態では、R₁ は水素である。他の実施形態では、R₃ は水素である。ある種の実施形態では、R₄ は水素である。さらに他の実施形態では、R₇ は水素である。さらに別の実施形態では、R₈ は水素である。

【0 0 6 7】

所定の実施形態では、R₁ は重水素である。他の実施形態では、R₃ は重水素である。ある種の実施形態では、R₄ は重水素である。さらに別の実施形態では、R₇ は重水素である。さらに別の実施形態では、R₈ は重水素である。

【0 0 6 8】

所定の実施形態では、R₁ は水素でない。他の実施形態では、R₃ は水素でない。ある種の実施形態では、R₄ は水素でない。さらに別の実施形態では、R₇ は水素でない。さらに別の実施形態では、R₈ は水素でない。

10

20

30

40

50

【0069】

所定の実施形態では、R₁は重水素でない。他の実施形態では、R₃は重水素でない。ある種の実施形態では、R₄は重水素でない。さらに別の実施形態では、R₇は重水素でない。さらに別の実施形態では、R₈は重水素でない。

【0070】

別の実施形態では、R₂は-C₂H₃である。

【0071】

別の実施形態では、R₂は-C₂D₂Hである。他の実施形態では、R₂は-C₂D₂Hである。さらに別の実施形態では、R₂は-C₂D₃である。

【0072】

別の実施形態では、R₂は-C₂H₃でない。

【0073】

別の実施形態では、R₂は-C₂D₂Hでない。他の実施形態では、R₂は-C₂D₂Hでない。さらに別の実施形態では、R₂は-C₂D₃でない。

【0074】

所定の実施形態では、R₆はイソブチルである。

【0075】

所定の実施形態では、R₆はd₁-イソブチルである。別の実施形態では、R₆はd₂-イソブチルである。他の実施形態では、R₆はd₃-イソブチルである。さらに別の実施形態では、R₆はd₄-イソブチルである。別の実施形態では、R₆はd₅-イソブチルである。さらに別の実施形態では、R₆はd₆-イソブチルである。所定の実施形態では、R₆はd₇-イソブチルである。他の実施形態では、R₆はd₈-イソブチルである。さらに別の実施形態では、R₆はd₉-イソブチルである。

【0076】

所定の実施形態では、R₆はイソブチルでない。

【0077】

所定の実施形態では、R₆はd₁-イソブチルでない。他の実施形態では、R₆はd₂-イソブチルでない。さらなる実施形態では、R₆はd₃-イソブチルでない。さらに別の実施形態では、R₆はd₄-イソブチルでない。別の実施形態では、R₆はd₅-イソブチルでない。さらに別の実施形態では、R₆はd₆-イソブチルでない。所定の実施形態では、R₆はd₇-イソブチルでない。他の実施形態では、R₆はd₈-イソブチルでない。さらに別の実施形態では、R₆はd₉-イソブチルでない。

【0078】

ある種の実施形態には、单一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物を含めた式1の化合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物、またはプロドラッグを、1つ以上の医薬上許容しうる賦形剤または担体と組み合わせて含む医薬組成物がある。

【0079】

別の実施形態には、单一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物を含めた式1の化合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、シクロオキシゲナーゼ酵素を誘導、調節および/または制御する方法がある。

【0080】

別の実施形態には、单一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチ

10

20

30

40

50

オマーの混合物、約 90 重量 % 以上の (-) エナンチオマーおよび約 10 重量 % 以下の (+) エナンチオマーの混合物、約 90 重量 % 以上の (+) エナンチオマーおよび約 10 重量 % 以下の (-) エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物を含めた式 1 の化合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシゲナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病、から構成される群から選択される疾患または症状の 1 つ以上の徴候を処置、防止、または緩和する方法がある。
10

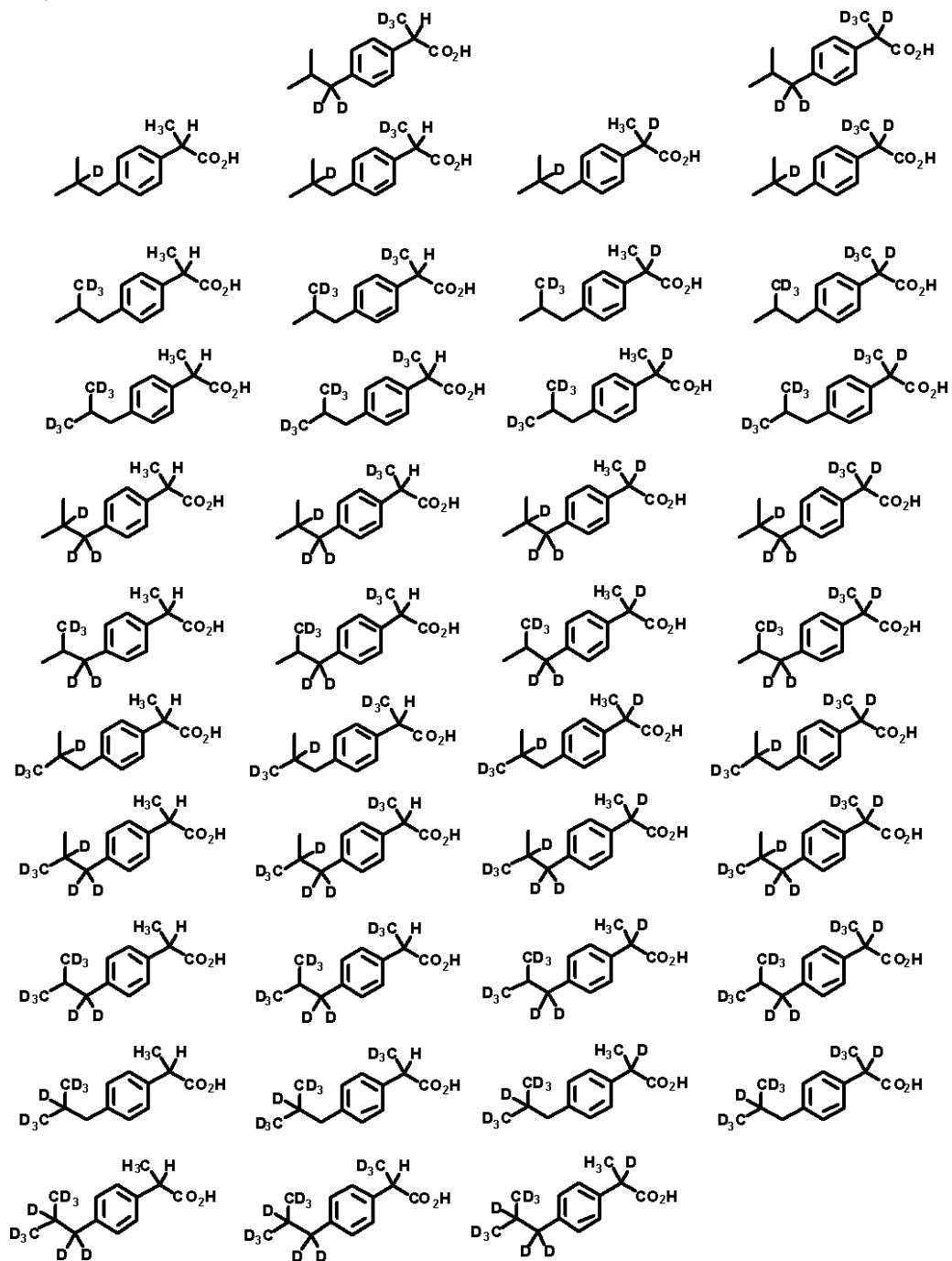
【 0 0 8 1 】

さらに別の実施形態には、单一エナンチオマー、(+) エナンチオマーおよび(-) エナンチオマーの混合物、約 90 重量 % 以上の (-) エナンチオマーおよび約 10 重量 % 以下の (+) エナンチオマーの混合物、約 90 重量 % 以上の (+) エナンチオマーおよび約 10 重量 % 以下の (-) エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物を含めた式 1 の化合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、- アミロイドのレベルによってもたらされる疾患または症状の 1 つ以上の徴候を処置、防止または緩和する方法がある。
20

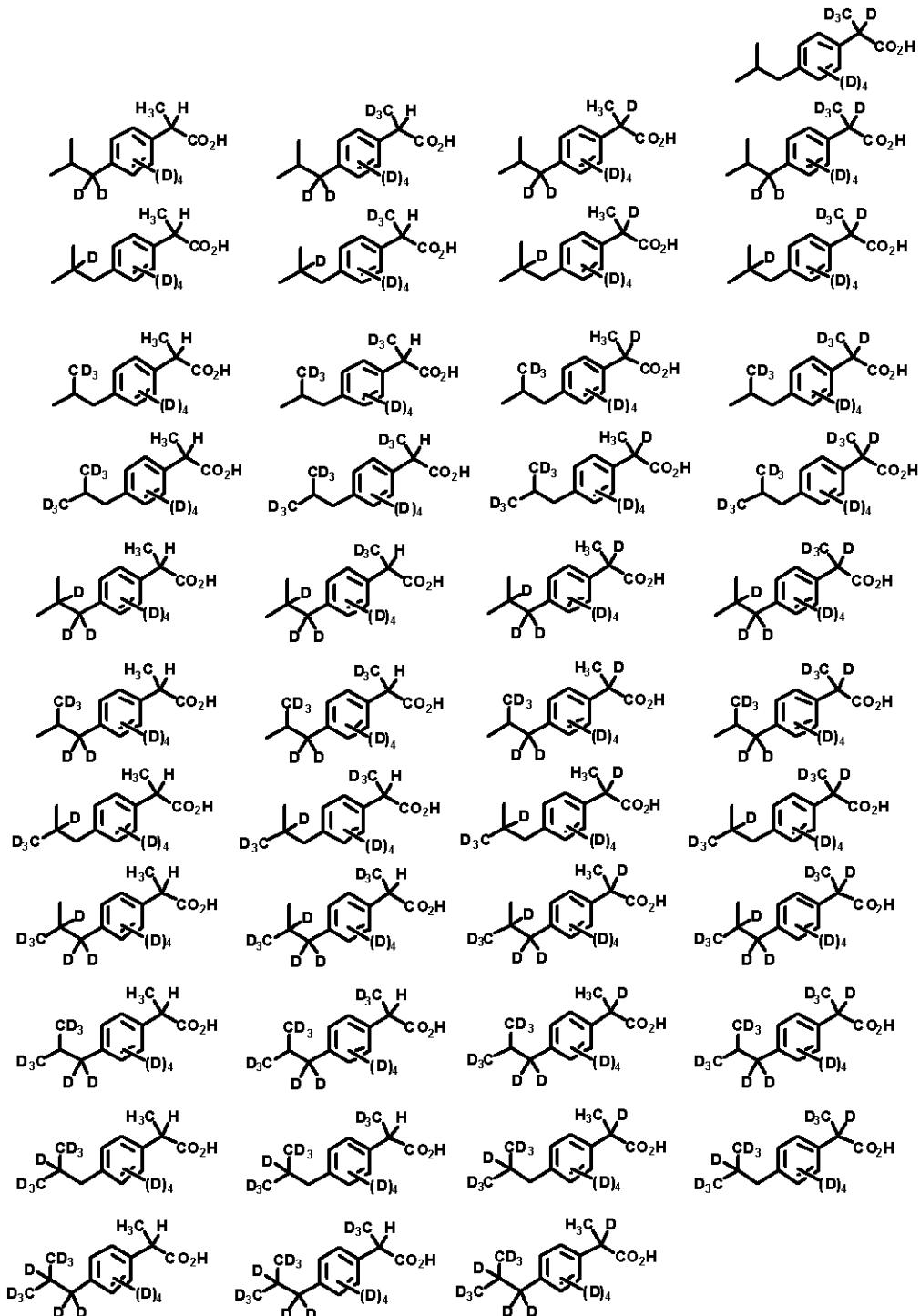
【 0 0 8 2 】

別の実施形態には、

【化18】



【化19】

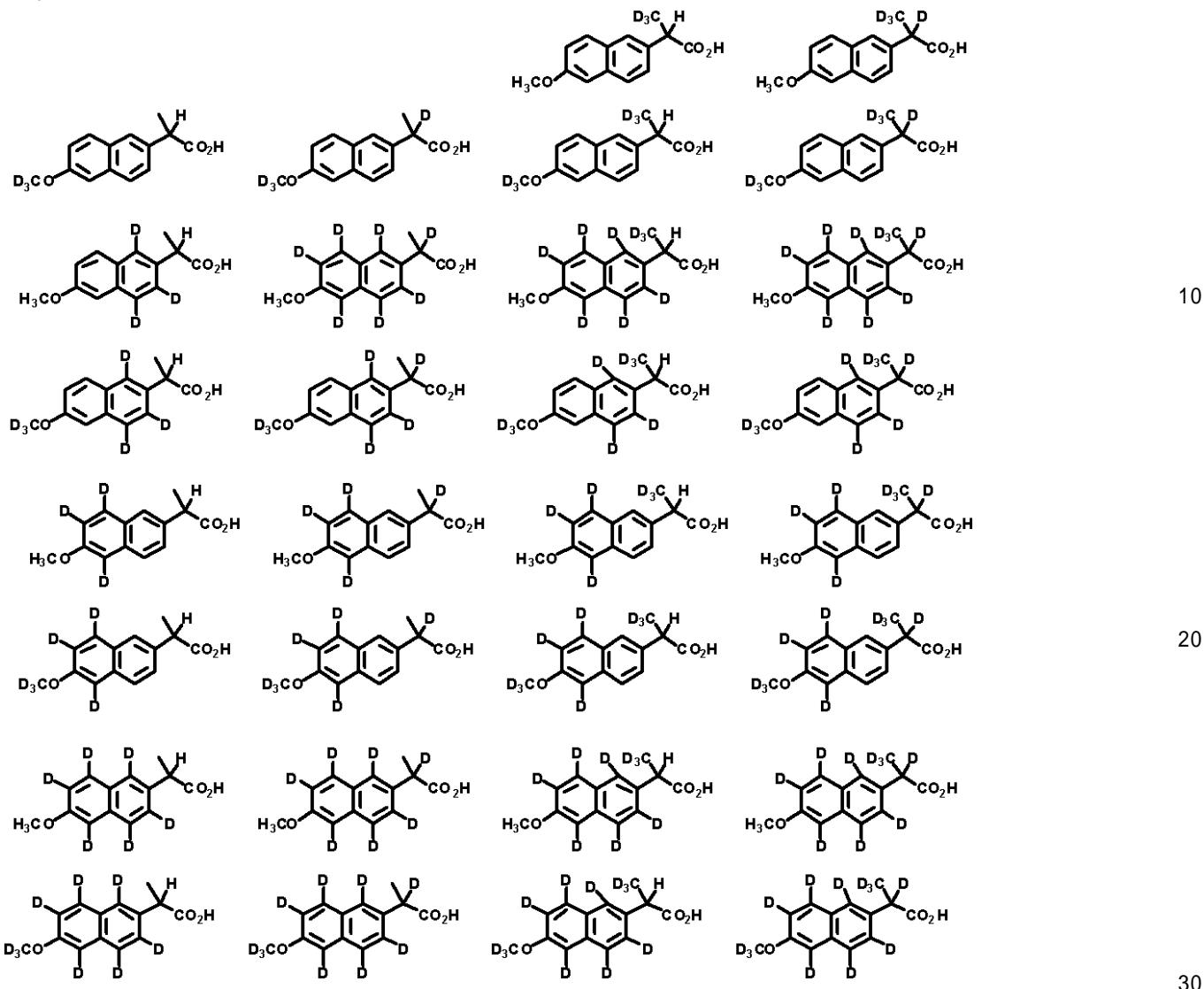


から構成される群から選択される式1の化合物、またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物、またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグがある。

【0083】

別の実施形態には、

【化 2 0】

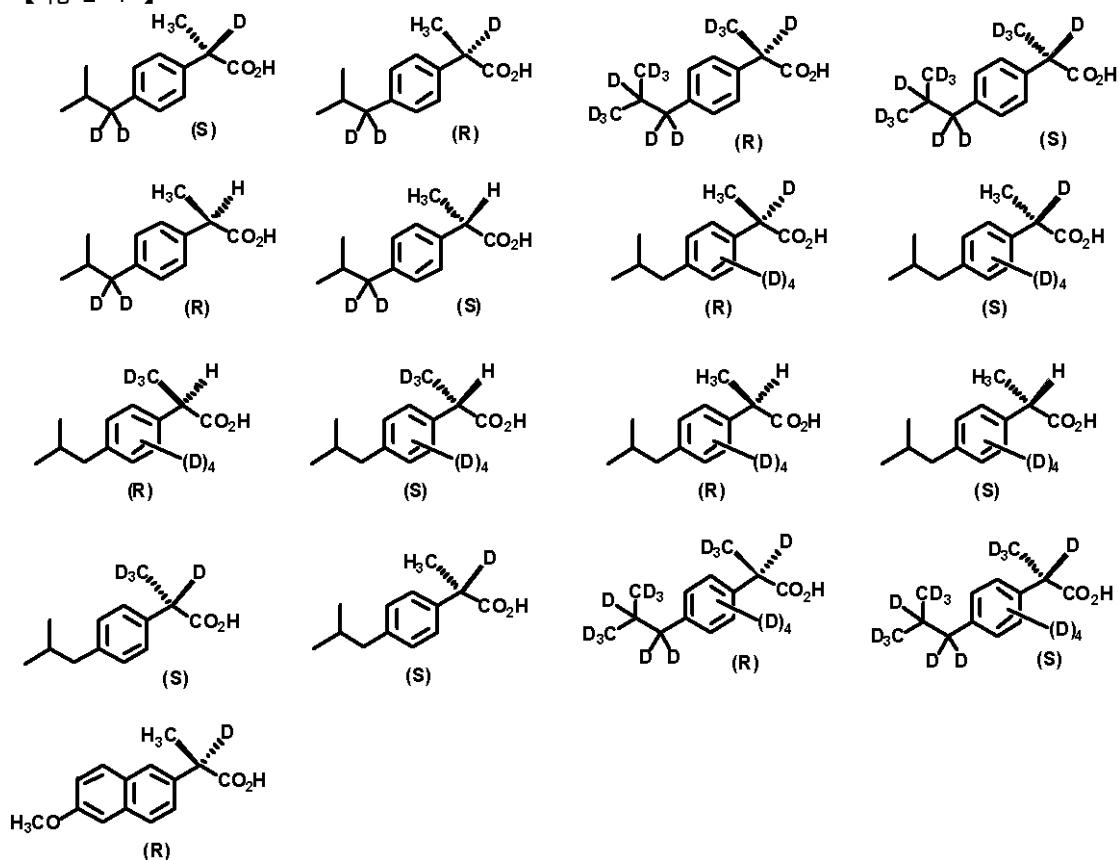


から構成される群から選択される式 1 の化合物、またはその単一エナンチオマー、(+) エナンチオマーおよび(-) エナンチオマーの混合物、約 90 重量 % 以上の (-) エナンチオマーおよび約 10 重量 % 以下の (+) エナンチオマーの混合物、約 90 重量 % 以上の (+) エナンチオマーおよび約 10 重量 % 以下の (-) エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグがある。

【0084】

別の実施形態には、

【化21】



10

20

30

40

50

から構成される群から選択される式1の化合物、またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグがある。

【0085】

特定の実施形態において、式1の化合物は、約60重量%またはそれ以上の、化合物の(-)-エナンチオマーと、約40重量%またはそれより少ない、化合物の(+)-エナンチオマー、を含む。他の実施形態において、式1の化合物は、約70重量%またはそれ以上の、化合物の(-)-エナンチオマーと、約30重量%またはそれより少ない、化合物の(+)-エナンチオマー、を含む。特定の実施形態において、式1の化合物は、約80重量%またはそれ以上の、化合物の(-)-エナンチオマーと、約20重量%またはそれより少ない、化合物の(+)-エナンチオマー、を含む。いくつかの実施形態において、式1の化合物は、約90重量%またはそれ以上の、化合物の(-)-エナンチオマーと、約10重量%またはそれより少ない、化合物の(+)-エナンチオマー、を含む。他の実施形態において、式1の化合物は、約95重量%またはそれ以上の、化合物の(-)-エナンチオマーと、約5重量%またはそれより少ない、化合物の(+)-エナンチオマー、を含む。特定の実施形態において、式1の化合物は、約99重量%またはそれ以上の、化合物の(-)-エナンチオマーと、約1重量%またはそれより少ない、化合物の(+)-エナンチオマー、を含む。

【0086】

特定の実施形態において、式1の化合物は、約60重量%またはそれ以上の、化合物の(+)-エナンチオマーと、約40重量%またはそれより少ない、化合物の(-)-エナンチオマー、を含む。特定の実施形態において、式1の化合物は、約70重量%またはそれ以上の、化合物の(+)-エナンチオマーと、約30重量%またはそれより少ない、化合物の(-)-エナンチオマー、を含む。特定の実施形態において、式1の化合物は、約80重量%またはそれ以上の、化合物の(+)-エナンチオマーと、約20重量%またはそれより少ない、化合物の(-)-エナンチオマー、を含む。特定の実施形態において、式1の化合物は、約90重量%またはそれ以上の、化合物の(+)-エナンチオマーと、約10重量%またはそれより少ない、化合物の(-)-エナンチオマー、を含む。特定の実施形態において、式1の化合物は、約95重量%またはそれ以上の、化合物の(+)-エナンチオマーと、約5重量%またはそれより少ない、化合物の(-)-エナンチオマー、を含む。特定の実施形態において、式1の化合物は、約99重量%またはそれ以上の、化合物の(+)-エナンチオマーと、約1重量%またはそれより少ない、化合物の(-)-エナンチオマー、を含む。特定の

実施形態において、式 1 の化合物は、約 95 重量 % またはそれ以上の、化合物の (+) - エナンチオマーと、約 5 重量 % またはそれより少ない、化合物の (-) - エナンチオマー、を含む。特定の実施形態において、式 1 の化合物は、約 99 重量 % またはそれ以上の、化合物の (+) - エナンチオマーと、約 1 重量 % またはそれより少ない、化合物の (-) - エナンチオマー、を含む。

【 0 0 8 7 】

式 1 の重水素化化合物はまた、限定はしないが、炭素に関して ^{13}C または ^{14}C 、硫黄に関して ^{33}S 、 ^{34}S または ^{35}S 、窒素に関して ^{15}N 、および酸素に関して ^{17}O または ^{18}O を含む、他の元素に対して少ない頻度の同位体も含んでよい。

【 0 0 8 8 】

特定の実施形態において、任意の理論にとらわれずに、本明細書で提供される化合物を、式1の化合物中のすべてのC-D結合が、D₂OまたはDHOとして代謝され、放出されることが推測される、最大約0.000005% D₂Oまたは約0.00001%DHOまで患者に暴露してよい。この量は、循環中の、D₂OまたはDHOの天然に存在するバックグラウンドレベルの小区画である。特定の実施形態において、動物において毒性を発生させると見られるD₂Oのレベルは、式1の重水素濃縮化合物のために、暴露の最大制限よりも非常に大きい。したがって、特定の実施形態において、本明細書で提供される重水素濃縮化合物は、重水素の利用によって、さらなる毒性を引き起こすべきでない。

【 0 0 8 9 】

1つの実施形態において、本明細書で提供される重水素化化合物は、本質的に最大認容用量を増加させ、毒性を減少させ、半減期($T_{1/2}$)を増加させ、最小効果用量(MED)の最大血漿濃度(C_{max})を低下させ、効果的な用量を低下させ、したがって非機能関連毒性を減少させ、および/または薬物-薬物相互作用の可能性を低下させる一方で、相当する非同位体濃縮分子の有益な態様を維持する。

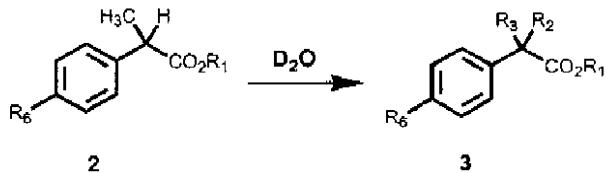
【 0 0 9 0 】

同位体水素を、それによって取り込み率が先に決定される、重水素化薬剤を用いる合成技術によって、および／または取り込み率が平衡状態によって決定される、交換技術によって、本明細書で提供されたような式1の化合物内に導入可能であり、反応上記塩に依存して非常に変化しうる。トリチウムまたは重水素を直接、および特異的に、公知の同位体含量のトリチウム化または重水素化薬剤によって挿入する合成技術が、高いトリチウムまたは重水素の存在を産出しうるが、しかし、要求される化学反応によって制限されうる。さらに、標識されている分子を、使用する合成反応の重度に依存して、変化させてよい。一方で、変換技術は、より低いトリチウムまたは重水素取り込みを産出するが、別の合成段階を必要とせず、標識化されている分子の構造を崩壊させる可能性が少ないという利点を提供する。

【 0 0 9 1 】

本明細書で提供するような式1の化合物を、当業者に公知の方法によって、または本明細書の実施例の項目にて記述されたのと同様の手順、およびその常套的改変にしたがって、調製可能である。たとえば、式1の化合物を、スキーム1にて示したように調製可能である。

【化 2 2】



スキーム 1

【0092】

特に、化合物2を別の溶媒と共に、またはなしに遷移金属含有触媒および添加剤の存在下で重水と接触させる。例としてのみ、遷移金属含有触媒は、アルミナ担持パラジウム、炭素担持パラジウム、炭素担持プラチナ、PtO₂、炭素担持ロジウム等が挙げられる。例としてのみ、溶媒としては、重水(D₂O)、ベンゼン、d₆-ベンゼン、エタノール、CH₃OD、CH₃CH₂OD、i-PrOD、オクタン、ヘプタン、ヘキサン、ペタン等、またはそのいずれかの適切な混合物が挙げられる。使用が意図される有機添加剤は、特にシクロヘキセン、シクロヘキサジエン、蟻酸、ヒドラジン、イソプロパノール、d-リモネン、1-メチル-4-t-ブチルシクロヘン、1-メチルシクロヘキセン、1-メチル-4-イソプロピルシクロヘキセン、-フェランドレン、蟻酸ナトリウム等、またはそのいずれかの適切な混合物が挙げられる。そのプロセスは、特に、約0.01から約240時間までの間、約1から約14までのpHで、約1ミリバールから約350バールまでの範囲にある圧力で、約0から約500までの範囲にある温度で行われる。たとえば、反応は、約1バールから約25バールまでの範囲にある圧力で、リットル溶媒当たり約1Wからリットルの溶媒当たり約900Wまでの範囲にある電力設定で、約0

から約500までの範囲にある温度で、約0.01から約5時間までの間、約1から約14までの範囲にあるpHで、石英反応器を用いた収束マイクロ波照射の存在下で行うことができる。

【0093】

適切な重水素化中間体を使用することによって、スキーム1に示されるとおりの合成手段によって、重水素を、合成的で異なる位置に組み込むことができる。たとえば、種々の置換位置で重水素を誘導するために、対応の重水素置換を有する化合物2を使用できる。これらの重水素化中間体は、市販で入手可能であるか、または当業者に知られた方法、または実施例区分で記述されるものに類似の以下の方法、およびその通常の修正法によって製造されうる。

【0094】

プロトン 重水素平衡交換を介して、カルボキシルのような交換可能なプロトンを有する重水素を、種々の位置に組み込むことができる。R₁位置に重水素を導入するために、これらのプロトンを、当業界で知られるプロトン-重水素交換法を介して、選択的に、または非選択的に重水素と交換してもよい。

【0095】

適切な窒素保護基を形成および除去するための典型的条件は、GreeneおよびWuts、Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版、John Wiley & Sons, New York, NY, 1999年で見出すことができる。適切な窒素保護基としては、それに限定されないが、メトキシメチル(MOM)、ベンゾイルオキシメチル(BOM)、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)、メトキシエトキシメチル(MEM)、またはt-ブチル基から選択されるものが挙げられる。さらに、適切なカルボン酸保護基を形成または除去するための典型的条件は、GreeneおよびWuts、Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版、John Wiley & Sons, New York, NY, 1999年で見出すことができる。

【0096】

本明細書で提供される化合物は、「炭素化合物の立体化学(Stereochemistry of Carbon Compounds)」Elieel and Wilen, John Wiley & Sons, New York, 1994, pp. 1119-1190にて記述されたように、1つまたはそれ以上のキラル中心、キラル軸、および/またはキラル平面を含んでよい。そのようなキラル中心、キラル軸およびキラル平面は、(R)または(S)配座いずれかであるか、またはその混合物であってよい。

【0097】

少なくとも1つのキラル中心を持つ化合物を含む組成物を特性化するためのもう1つの

10

20

30

40

50

方法は、極性光のビームにおける、組成物の効果によってである。平面極性光のビームが、キラル化合物の溶液を通過する場合、現れる光の極性の平面は、本来の平面に対して回転する。この現象は、工学活性として公知であり、極性光の平面を回転させる化合物は、光学的に活性であるといわれる。化合物の1つのエナンチオマーが、極性光のビームを一方回転させ、他のエナンチオマーが、極性光を反対の方向に回転させる。時計回り方向に極性光を回転させるエナンチオマーが、(+) - エナンチオマーであり、反時計回り方向に極性光を回転させるエナンチオマーが、(-) - エナンチオマーである。式1の化合物の0 ~ 100%の(+)および/または(-) - エナンチオマーを含む組成物が、本明細書で記述された組成物の範囲内に含まれる。

【0098】

10

式1の化合物がアルケニルまたはアルケニレン基を含む場合、化合物は、幾何学的シス(cis) / トランス(trans) (またはZ / E) 同位体の1つまたは混合物として存在しうる。構造的同位体は、低エネルギーバリアを介して相互交換的である場合、式1の化合物は、単一の互変体または互変体の混合物として存在しうる。これは、たとえば、イミノ、ケトまたはオキシム基を含む式1の化合物中のプロトン互変性の形態を取りえ、または芳香族部位を含む化合物中の結合価互変性と呼ばれる形態をとりうる。単一化合物は、1つ以上の同位体の型を示しうる、ということにしたがう。

【0099】

20

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

【0100】

30

式1の化合物が、酸性または塩基性部位を含む場合、また薬理学的に許容可能な塩として提供されてよい(Bergerら, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19、および「薬理学的塩、特性および利用のハンドブック(Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use,)」Stah and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002を参照)。

【0101】

40

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

50

酸、(+) - L - タルタル酸、チオシアン酸、p - トルエンスルホン酸、ウンデシレン酸、およびバレリアン酸が含まれる。

【0102】

薬理学的に許容可能な塩の調製における利用のために好適な塩基には、限定はしないが、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、水酸化亜鉛、または水酸化ナトリウムのような無機塩基、L - アルギニン、ベンタミン、ベンザチン、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、ジメチルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、2 - (ジエチルアミノ) - エタノール、エタノールアミン、エチルアミン、エチレンジアミン、イソプロピルアミン、N - メチル - グルカミン、ヒドラバミン、1H - イミダゾール、L - リシン、モルホリン、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - モルホリン、メチルアミン、ペリジン、ピペラジン、プロピルアミン、ピロリジン、1 - (2 - ヒドロキシエチル) - ピロリジン、ピリジン、キヌクリジン、キノリン、イソキノリン、第二級アミン類、トリエタノールアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N - メチル - D - グルカミン、2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1,3 - プロパンジオールおよびトロメタミンを含む第一級、第二級、第三級および第四球、脂肪族および芳香族アミン類のような有機塩基が含まれる。

10

【0103】

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

20

30

40

50

J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49 - 59; Gangwara, Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409 - 421; Nathwani and Wood, Drugs 1993, 45, 866 - 94; Sinhababu and Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241 - 273; Stella, Drugs 1985, 29, 455 - 73; Tan, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117 - 151; Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131 - 148; Valentino and Borchardt, Drug Discovery Today 1997, 2, 148 - 155; Wiebe and Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63 - 80; Waller, Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 28, 497 - 507 を参照。
10

【0104】

(薬理学的組成物)

本明細書には、有効成分として式1の化合物（そのエナンチオマー1種、(+) - エナンチオマーと(-) - エナンチオマーの混合物、重量で約90%以上の(-) - エナンチオマーと重量で約10%以下の(+) - エナンチオマーの混合物、重量で約90%以上の(+) - エナンチオマーと重量で約10%以下の(-) - エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマー、またはジアステレオマーの混合物を含む）、または、その薬理学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ（薬理学的に許容可能な賦形剤、担体、希釈剤、添加剤、またはそれらの混合物中に入つて）および、1つまたは複数の、薬理学的に許容可能な添加剤もしくは担体を含む薬理学的組成物が記載されている。
20

【0105】

本明細書にはまた、式1の化合物（そのエナンチオマー1種、(+) - エナンチオマーと(-) - エナンチオマーの混合物、重量で約90%以上の(-) - エナンチオマーと重量で約10%以下の(+) - エナンチオマーの混合物、重量で約90%以上の(+) - エナンチオマーと重量で約10%以下の(-) - エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマー、もしくはジアステレオマーの混合物を含む）、またはその薬理学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、および、1つまたは複数の、本明細書に記載の放出制御添加剤を含む、放出の剤形を改変した薬理学的組成物が記載されている。適切な改変放出剤形の賦形剤としては、親水性または疎水性マトリックスデバイス、水溶性の分離層コーティング、腸溶コーティング、浸透性デバイス、多粒子デバイス、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。本薬理学的組成物には、非放出制御添加剤も含まれてよい。
30

【0106】

さらに、本明細書には、式1の化合物（そのエナンチオマー1種、(+) - エナンチオマーと(-) - エナンチオマーの混合物、重量で約90%以上の(-) - エナンチオマーと重量で約10%以下の(+) - エナンチオマーの混合物、重量で約90%以上の(+) - エナンチオマーと重量で約10%以下の(-) - エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマー、もしくはジアステレオマーの混合物を含む）、またはその薬理学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、および1つまたは複数の、腸溶コーティング剤形に用いるための放出制御添加剤を含む、腸溶コーティングされた剤形の薬理学的組成物が記載されている。本薬理学的組成物には非放出制御添加剤も含まれてよい。
40

【0107】

さらに、本明細書には、式1の化合物（そのエナンチオマー1種、(+) - エナンチオマーと(-) - エナンチオマーの混合物、重量で約90%以上の(-) - エナンチオマーと重量で約10%以下の(+) - エナンチオマーの混合物、重量で約90%以上の(+) - エナンチオマーと重量で約10%以下の(-) - エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマー、もしくはジアステレオマーの混合物を含む）、またはその薬理学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、および、1つまたは複数の、腸溶コーティ⁵⁰

ング剤形に用いるための放出制御添加剤を含む、発泡性の剤形の薬理学的組成物が記載されている。本薬理学的組成物には非放出制御添加剤も含まれてよい。

【0108】

さらに、本明細書には、瞬間放出成分と、少なくとも1種の遅延放出成分を有し、0.1～最大24時間の間隔の少なくとも2つの連続パルスの形で化合物を不連続放出させることが可能な剤形の薬理学的組成物が記載されている。本薬理学的組成物は式1の化合物（そのエナンチオマー1種、（+）-エナンチオマーと（-）-エナンチオマーの混合物、重量で約90%以上の（-）-エナンチオマーと重量で約10%以下の（+）-エナンチオマーの混合物、重量で約90%以上の（+）-エナンチオマーと重量で約10%以下の（-）-エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマー、もしくはジアステレオマーの混合物を含む）、またはその薬理学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、および、1つまたは複数の、崩壊性（disruptable）半透膜に適応するような添加剤や膨潤性物質などの、放出制御添加剤および非放出制御添加剤を含む。
10

【0109】

本明細書にはまた、式1の化合物（そのエナンチオマー1種、（+）-エナンチオマーと（-）-エナンチオマーの混合物、重量で約90%以上の（-）-エナンチオマーと重量で約10%以下の（+）-エナンチオマーの混合物、重量で約90%以上の（+）-エナンチオマーと重量で約10%以下の（-）-エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマー、もしくはジアステレオマーの混合物を含む）、またはその薬理学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ、および、1つまたは複数の、部分的にアルカリで中和され、陽イオン交換能を有する胃液耐性の層状ポリマー物質および胃液耐性の外層を含む反応中間層に囲まれた、製剤として許容できる添加剤または担体を含む、対象に経口投与するための剤形の薬理学的組成物が記載されている。
20

【0110】

ここで提供されるのは、経口投与用の徐放カプセル剤として腸溶性顆粒の形態で約0.1から約1000mgまで、約1から約500mgまで、約2から約100mgまで、約1mg、約2mg、約3mg、約5mg、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約100mg、約500mgの1つ以上の式Iの化合物を含む医薬組成物である。医薬組成物は、さらに、セルロース、リン酸水素二ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ラクトース、マンニトール、およびラウリル硫酸ナトリウムを含む。
30

【0111】

ここで提供されるのは、経口投与用の徐放カプセル剤として腸溶性ペレットの形態で約0.1から約1000mgまで、約1から約500mgまで、約2mgから約100mgまで、約1mg、約2mg、約3mg、約5mg、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約100mg、約500mgの1つ以上の式1の化合物を含む医薬組成物である。その医薬組成物は、さらに、モノステアリン酸グリセロール40-50、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸重合体C型、ポリソルベート80、糖球状体、タルクおよびクエン酸トリエチルを含む。
40

【0112】

ここで提供されるのは、経口投与用の腸溶性徐放カプセル剤として約0.1から約1000mgまで、約1から約500mgまで、約2mgから約100mgまで、約1mg、約2mg、約3mg、約5mg、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約100mg、約500mgの1つ以上の式1の化合物を含む医薬組成物である。その医薬組成物は、さらに、カルナウバ蠟、クロスピビドン、ジアセチル化モノグリセリド、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、硫酸ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、水酸化ナトリウム、ステアリルフル酸ナトリウム、タルク、二酸化チタン、および黄色酸化第二鉄を含む。
50

【0113】

ここで提供されるのは、経口投与用の腸溶性徐放錠剤として約0.1から約1000mgまで、約1から約500mgまで、約2mgから約100mgまで、約1mg、約2mg、約3mg、約5mg、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約100mg、約500mgの1つ以上の式1の化合物を含む医薬組成物である。その医薬組成物は、さらに、ステアリン酸カルシウム、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化鉄、マンニトール、メタクリル酸共重合体、ポリソルビトール80、ポビドン、プロピレングリコール、炭酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナatrium、二酸化チタン、およびクエン酸トリエチルを含む。

【0114】

本明細書に記載の薬理学的組成物は、単位投与剤形または反復投与剤形で提供されてよい。本明細書で用いるところの単位投与剤形は、ヒトおよび動物対象への投与に適した、かつ当技術分野で公知の通りに個別包装された、物理的に別々の単位を指す。それぞれの単位投与剤形は、所望の治療効果を生むのに十分な所定量の有効成分を、必要な医薬担体または添加剤と一緒に含む。単位投与剤形の例としては、アンプル剤、注射剤、および個々に包装された錠剤およびカプセル剤が挙げられる。単位剤形は、画分でまたはそれを複数で投与することができる。反復投与剤形は、単位投与剤形を分離して投与するために、同一の単位投与剤形が複数、単一の容器内に包装されたものである。反復投与剤形の例としては、ガラス瓶、錠剤もしくはカプセル剤用の瓶、または1パイントもしくは1ガロン瓶が挙げられる。

【0115】

本明細書に記載の式1の化合物は、単独で、または本明細書に記載の1つまたは複数の他の化合物、1つまたは複数の有効成分と一緒に投与することができる。本明細書に記載の化合物を含む薬理学的組成物は、経口投与、非経口投与、および局所投与のための種々の剤形に処方することができる。本薬理学的組成物はまた、遅延放出剤形、延長剤形、持続放出剤形、徐放剤形、パルス放出剤形、制御放出剤形、加速放出剤形および高速放出剤形、標的化放出剤形、プログラムされた放出剤形、ならびに胃内貯留剤形などの改変放出剤形として処方することもできる。これらの剤形は、当業者に公知である従来の方法および技術に従って調製可能である（前記の Remington : The Science and Practice of Pharmacy ; Modified Release Drug Delivery Technology , Rathboneら , Eds. , Drugs and the Pharmaceutical Science , Marcel Dekker , Inc. : New York , NY , 2002 ; Vol . 126 を参照）。

【0116】

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

【0117】

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

【0118】

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

【0119】

患者の状態改善が起こった時点で、必要であれば維持量を投与する。その後、症状に応

10

20

30

40

50

じて、投与の用量または頻度、またはその両方を、疾病、疾患または状態が改善された状態で維持されるレベルまで減らすことができる。しかし、患者は、任意の症状の再発に際して、長期的に断続的な治療を要求することができる。

【0120】

(A. 経口投与)

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

10

【0121】

結合剤または顆粒化剤は錠剤にまとまりを与えて圧縮後に錠剤が確実に原型を保てるようになる。適切な結合剤または顆粒化剤としては、コーンスターク、ジャガイモデンプン、およびブレゼラチン化デンプン（例えば、S T A R C H 1 5 0 0）などのデンプン類、ゼラチン、ショ糖、ブドウ糖、デキストロース、糖液、および乳糖などの糖類、アカシア、アルギン酸、アルギン酸塩、アイリッシュ・モスの抽出物、パンワルゴム（P a n w a r g u m）、ガッヂゴム（g h a t t i g u m）、イサゴール（i s a b g o l）外皮の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン（P V P）、V e e g u m、カラマツのアラボガラクトン（l a r c h a r a b o g a l a c t a n）、トラガカント末、およびグーガーガムなどの天然ゴムおよび合成ゴム、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（H E C）、ヒドロキシプロピルセルロース（H P C）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）、などのセルロース類、A V I C E L P H 1 0 1、A V I C E L P H 1 0 3、A V I C E L R C 5 8 1、A V I C E L P H 1 0 5（F M C C o r p , Marcus Hook, PA）などの結晶セルロース類、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。適切な充填剤としては、タルク、炭酸カルシウム、結晶セルロース、粉末セルロース、デキストレート（d e x t r a t e s）、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、ブレゼラチン化デンプン、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。結合剤または充填剤は、本明細書に記載の薬理学的組成物中、重量で約50%～約99%存在してよい。

20

30

【0122】

適切な希釈剤としては、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、乳糖、ソルビトール、ショ糖、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、および粉糖が挙げられるが、これらに限定されない。マンニトール、乳糖、ソルビトール、ショ糖、およびイノシトールなどの特定の希釈剤は、十分な量が存在する場合には、一部の圧縮錠剤に対して、口の中で咀嚼することによって崩れる性質を与えることができる。そのような圧縮錠剤は、噛み碎ける錠剤として使用できる。

40

【0123】

適切な崩壊剤としては、寒天、ベントナイト、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースなどのセルロース類、木材生産物、天然スポンジ、陽イオン交換樹脂、アルギン酸、グーガムおよびV e e g u m H Vなどのゴム類、かんきつ類の果肉、クロスカルメロースなどの架橋セルロース類、クロスポビドンなどの架橋ポリマー類、架橋デンプン、炭酸カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウムなどの結晶セルロース、ポラクリンカリウム（p o l a c r i l i n p o t a s s i u m）、コーンスターク、ジャ

50

ガイモデンプン、タピオカデンプン、およびプレゼラチン化デンプンなどのデンプン類、粘土、aligins、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載の薬理学的組成物中の崩壊剤の量は、処方の種類によって変わり、当業者に容易に識別できる。本明細書に記載の薬理学的組成物は、重量で約0.5%～約15%、または約1～約5%の崩壊剤を含んでよい。

【0124】

適切な滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉛油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ベヘン酸グリセロールおよびポリエチレングリコール(PEG)などのグリコール類、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、ピーナッツ油、綿実油、ひまわり油、ゴマ油、オリーブ油、とうもろこし油、および大豆油などの硬化植物油、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、デンプン、ヒカゲノカズラ、AEROSIL(登録商標)200(W.R.Grace Co., Baltimore, MD)およびCABOSIL(登録商標)(Cabot Co. of Boston, MA)などのシリカまたはシリカゲル、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載の薬理学的組成物は、重量で約0.1%～約5%の滑沢剤を含んでよい。

10

【0125】

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

20

30

40

【0126】

当然のことながら、多くの担体および添加剤が、同一の処方内においてさえもいくつもの働きをする。

【0127】

本明細書に記載の薬理学的組成物は、圧縮錠剤、粉薬錠剤、チュアブルドロップ、速溶性錠剤、多重圧縮錠剤、または腸溶コーティング錠、糖衣錠もしくはフィルムコート錠として提供されてよい。腸溶コーティング錠は、胃の作用には耐えるが、腸内で溶解または分解する物質で被覆した圧縮錠剤で、有効成分を胃の酸性環境から保護する。腸溶コーティング剤としては、脂肪酸、脂質、サリチル酸フェニル、ワックス類、セラックニス、アンモニア処理したセラックニス、および酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これら

50

に限定されない。糖衣錠は、糖衣に囲まれた圧縮錠剤で、好ましくない味またはにおいを隠すこと、ならびに錠剤を酸化から保護することに有効でありうる。フィルムコート錠は、水溶性物質の薄層または薄膜で被覆した圧縮錠剤である。フィルムコーティング剤としては、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000、および酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。フィルムコーティングにより糖衣と同様の一般的特徴が得られる。多重圧縮錠剤は、層状錠剤および、加圧コーティング錠剤もしくは乾燥コーティング錠剤などの、2回以上の圧縮周期によって作られた圧縮錠剤である。

【0128】

錠剤の剤形は、粉末状、結晶状、もしくは顆粒状の有効成分を単独で、または1つもしくは複数の、本明細書に記載の担体または添加剤（結合剤、崩壊剤、放出制御ポリマー、滑沢剤、希釈剤、および／または着色剤など）と一緒に用いて、調製することができる。香料添加剤および甘味剤は、チュアブル錠およびチュアブルドロップの形成において特に有効である。

【0129】

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

【0130】

本明細書に記載の薬理学的組成物は、乳剤、液剤、懸濁剤、エリキシル剤、およびシロップ剤などの液体または半液体の剤形で提供されてよい。乳剤は、一方の液体が他方の液体全体に小球上に分散している2層系であり、水中油型または油中水型でありうる。乳剤は、製剤として許容できる非水性の液体または溶媒、乳化剤、および防腐剤を含有してよい。懸濁剤は、製剤として許容できる懸濁化剤および防腐剤を含有してよい。水性アルコール溶液は、製剤として許容できる、低級アルキルアルデヒドのジ（低級アルキル）アセタール（例えばアセトアルデヒドジエチルアセタール）（「低級」という用語は、炭素原子を1～6個有するアルキルを指す）などのアセタール、ならびにプロピレングリコールおよびエタノールなどの、1つまたは複数の水酸基を有する水混和性溶媒を含有してよい。エリキシル剤は、透明な、甘味がある、含水アルコール溶液である。シロップ剤は、糖（例えばショ糖）の濃縮水溶液であり、防腐剤を含有してもよい。液体の剤形については、例えば、ポリエチレングリコール溶液を十分な量の製剤として許容できる液体担体（例えば水）で希釈することで、投与のための計量を便利にすることができる。

【0131】

他の有効な液体および半液体の剤形としては、本明細書に記載の有効成分（1種または複数種）を含有するもの、および、1,2-ジメトキシメタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、テトラエチレングリコールジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテル（ただし、350、550、および750はポリエチレングリコールのおよその平

10

20

30

40

50

均分子量を示す)などのジアルキル化されたモノ-またはポリ-アルキレングリコールが挙げられる。これらの処方はさらに、ブチル化ヒドロキシトルエン(B H T)、ブチル化ヒドロキシアニソール(B H A)、没食子酸プロピル、ビタミン E、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、ケファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、亜硫酸水素塩、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオジプロピン酸およびそのエステル、およびジチオカルバミン酸などの抗酸化剤を1つまたは複数含有してよい。

【 0 1 3 2 】

本明細書に記載の経口投与用の薬理学的組成物はまた、リポソーム製剤、ミセル製剤、ミクロスフェア製剤、またはナノ製剤の形で提供されてもよい。ミセル剤形は、米国特許第6,350,458号に記載の通りに調製することができる。10

【 0 1 3 3 】

本明細書に記載の薬理学的組成物は、液体の剤形に再構成できるように、発泡性または非発泡性の顆粒および粉末として提供されてよい。非発泡性の顆粒または粉末に用いられる、製剤として許容できる担体および添加剤としては、希釈剤、甘味剤、および湿潤剤が含まれてよい。発泡性の顆粒または粉末に用いられる担体および添加剤としては、有機酸および二酸化炭素源が含まれてよい。

【 0 1 3 4 】

着色剤および香料添加剤は、上記剤形の全てに用いることができる。

【 0 1 3 5 】

本明細書に記載の薬理学的組成物は、即効性剤形または、遅延放出剤形、徐放剤形、パルス放出剤形、制御放出剤形、標的化放出剤形、プログラムされた放出剤形などの改変放出剤形に処方することができる。20

【 0 1 3 6 】

ここに提供される医薬組成物は、所望の治療作用を損なうことのない他の活性成分と、または他のシクロオキシゲナーゼ調節因子のような所望の作用を補足する物質と共に製剤しうる。

【 0 1 3 7 】

(B . 非経口投与)

本明細書に記載の薬理学的組成物は、注射、注入、または埋め込みによって局所投与または全身投与することができる。本明細書で用いるところの非経口投与には、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、くも膜下投与、脳室内投与、尿道内投与、胸骨内投与、頭蓋内投与、筋肉内投与、骨液囊内投与、および皮下投与が含まれる。30

【 0 1 3 8 】

本明細書に記載の薬理学的組成物は、非経口投与に適した任意の剤形に処方されてよく、例えば液剤、懸濁剤、乳剤、ミセル製剤、リポソーム製剤、ミクロスフェア製剤、ナノ製剤、および、注射前に液剤または懸濁剤に液化するのに適した固体形が挙げられる。そのような剤形は、薬学の当業者に公知の従来の方法に従って調製することができる。(前記の Remington : The Science and Practice of Pharmacy を参照)。40

【 0 1 3 9 】

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

【 0 1 4 0 】

適切な水性賦形剤としては、水、生理食塩水(saline)、生理食塩水(physiological saline)またはリン酸緩衝生理食塩水(PBS)、塩化ナト50

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

【0141】

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

【0142】

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

【0143】

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

【0144】

本明細書に記載の薬理学的組成物は、即効性剤形または、遅延放出剤形、徐放剤形、パルス放出剤形、制御放出剤形、標的化放出剤形、プログラムされた放出剤形などの改変放出剤形に処方することができる。

【0145】

薬理学的組成物は、デポー剤注入として投与するために、懸濁剤、固体、半固体、または懶変性液体として処方することができる。ある実施形態においては、本明細書に記載の

10

20

30

40

50

薬理学的組成物は、体液には不溶性だが、薬理学的組成物中の有効成分はそれを通して拡散できるような高分子外膜に囲まれた、固体の内部基質中に分散される。

【0146】

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

10

【0147】

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

(C. 局所投与)

20

【0148】

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

【0149】

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

30

【0150】

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

【0151】

薬理学的組成物はまた、エレクトロポレーション、イオントフォレーゼ、ホスホノフォレシス、ソノフォレシス、およびPOWERJECT(登録商標)(キロン社(Chiron Corp.), Emeryville, CA)、およびBIOJECT(登録商標)(バイオジェットメディカルテクノロジーズ社(Bioject Medical Technologies Inc.), Tualatin, OR)のような、ミクロニードルまたはニードルなしの注射によって、局所に投与してよい。

40

【0152】

本明細書で提供される薬理学的組成物は、軟膏、クリームおよびゲルの形態で提供してよい。好適な軟膏賦形剤には、豚脂、安息香豚脂、オリーブ油、木綿油および他の油、白色ペトロラタムのようなものを含む、脂肪性または炭化水素賦形剤、親水性ペトロラタム、ヒドロキシステアリン硫酸および無水ラノリンのような乳化または吸収賦形剤、疎水性

50

軟膏のような水着脱賦形剤、種々の分子量のポリエチレングリコールを含む、水溶性軟膏賦形剤、セチルアルコール、グリセリルステアリン酸、ラノリンおよびステアリン酸を含む油中水（W/O）エマルジョンまたは水中油（O/W）エマルジョンいずれかの、エマルジョン賦形剤が含まれる（Remington: The Science and Practice of Pharmacy、上記を参照のこと）。これらの賦形剤は、皮膚軟化剤であるが、しかし一般的に、抗酸化剤および保存剤の添加を必要とする。

【0153】

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

【0154】

ゲルは、半固体、懸濁型系である。単一相ゲルには、液体単体を通して本質的に均質に分散した、有機巨大分子が含まれる。好適なゲル化剤には、カルボマー、カルボキシポリアルキレン、Carbopol（登録商標）のような架橋アシル酸ポリマー、酸化ポリエチレン、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー、およびポリビニルアルコールのような、親水性ポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース

フラレート、およびメチルセルロースのようなセルロース性ポリマー、トラガカントおよびキサンタンガムのようなガム、アルギン酸ナトリウムおよびゼラチンが含まれる。均質ゲルを調製するために、アルコールまたはグリセリンのような分散剤を加えることができ、またはゲル化剤を、粉碎、機械的混合および／または攪拌によって分散可能である。

【0155】

本明細書で提供される薬理学的組成物は、座薬、ペッサリー、ブーギー、湿布またはパップ、練り子、粉末、包帯、クリーム、硬膏、避妊薬、軟膏、溶液、エマルジョン、懸濁液、タンポン、ゲル、泡、スプレーまたはかん腸の形態で、直腸、尿道、腔または腹膜腔に投与してよい。これらの投与形態は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy上記にて記述されたような従来の工程を用いて製造可能である。

【0156】

直腸、尿道および腔座薬は、通常温度では固体であるが、体温にて融解するか、または軟化して、活性成分（類）を開口部内に放出する、体開口部内への挿入のための固体である。直腸および腔座薬中で利用する薬理学的に許容可能な担体には、本明細書で提供される薬理学的組成物と処方したときに、体温の近くで融解点を産出する、硬化剤と、ビスルファイトおよびナトリウムメタビスルファイトを含む、本明細書で記述されるような抗酸化剤のような、基体または賦形剤が含まれる。好適な賦形剤には、限定はしないが、ココアバター（カカオ脂）、グリセリン-ゼラチン、カーボワックス（ポリオキシエチレングリコール）、鯨ロウ、パラフィン、白色および黄色ワックス、および脂肪酸のモノ-、ジ-およびトリグリセリドの適切な混合物、ポリビニルアルコールのようなハイドロゲル、ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリアクリル酸、グルセリン化ゼラチンが含まれる。種々の賦形剤の組合せを使用してよい。直腸および腔座薬は、加圧法または成型によって調製してよい。典型的な直腸および腔座薬の質量は、約2～約3gである。

【0157】

本明細書で提供される薬理学的組成物は、溶液、懸濁液、軟膏、エマルジョン、ゲル-形成溶液、溶液のための粉末、ゲル、眼球挿入物、およびインプラントの形態で、目に投与してよい。

【0158】

本明細書で提供される薬理学的組成物は、鼻内に、または気管への吸入によって投与し

10

20

30

40

50

てよい。薬理学的組成物は、単独または1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタンまたは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパンのような高圧ガスとの組合せで、好適な加圧容器を用いた伝達のためのエアゾルまたは溶液、ポンプ、スプレー、微細なミストを産出するための電子流体力学を用いる噴霧器のような噴霧器、またはネプライザーの形態で提供されてよい。薬理学的組成物はまた、単独またはラクトースまたはリン脂質のような不活性担体との組合せで、吹送のための乾燥粉末、および点鼻剤として提供してよい。

【0159】

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

10

【0160】

本明細書で提供される薬理学的組成物を、約50マイクロメーターまたはそれ以下、または約10マイクロメーターまたはそれ以下のように、吸入による伝達のために好適な大きさまで、微粉にしてよい。そのような大きさの粒子は、らせんジェット製粉、流体ベッドジェット製粉、ナノ粒子を形成するための超臨界流体処理、高圧均質化またはスプレー乾燥のような、当業者に公知の粉末か方法を用いて調製してよい。

20

【0161】

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

30

【0162】

局所投与のための本明細書で提供される薬理学的組成物を、即時放出、または遅延、除放、パルス、制御、標的化、およびプログラムされた放出を含む、改変放出であるように処方してよい。

【0163】

(D. 改変放出)

本明細書で提供される薬理学的組成物は、改変放出投与形態として処方してよい。本明細書で使用するところの「改変放出(modified release)」は、活性成分(類)の放出の速度または一が、同一の経路によって投与した場合に、即効性の投与形態のものとは異なる、投与形態を意味する。可変放出投与形態には、遅延、拡張、延長、除放、パルス、制御、加速および迅速、標的化、プログラムされた放出、および胃貯留投与形態が含まれる。改変放出投与形態中の薬理学的組成物は、限定はしないが、マトリックス制御放出器具、浸透圧制御放出器具、多重微粒子制御放出器具、イオン-交換樹脂、腸溶性コーティング、多重層化コーティング、ミクロスフィア、リポソームおよびこれらの組合せを含む、当業者に公知の種々の改変放出器具および方法を用いて調製可能である。活性成分(類)の放出速度はまた、活性成分(類)の粒子の大きさおよび多型性を変更することによって改変することも可能である。

40

【0164】

改変放出の例には、限定はしないが、米国特許第3,845,770号、第3,916,899号、第3,536,809号、第3,598,123号、第4,008,719号、第5,674,533号、第5,059,595号、第5,591,767号、第5

50

, 120, 548号、第5, 073, 543号、第5, 639, 476号、第5, 354, 556号、第5, 639, 480号、第5, 733, 566号、第5, 739, 108号、第5, 891, 474号、第5, 922, 356号、第5, 972, 891号、第5, 980, 945号、第5, 993, 855号、第6, 045, 830号、第6, 087, 324号、第6, 113, 943号、第6, 197, 350号、第6, 248, 363号、第6, 264, 970号、第6, 267, 981号、第6, 376, 461号、第6, 419, 961号、第6, 589, 548号、第6, 613, 358号、および第6, 699, 500号にて記述されたものが含まれる。

【0165】

(1. マトリックス制御放出器具)

10

改変放出投与形態での本明細書で提供される薬理学的組成物を、当業者に公知のマトリックス制御放出器具を用いて加工してよい(Takadaら“Encyclopedia of Controlled Drug Delivery,” Vol. 2, Matzowitz ed., Wiley, 1999)。

【0166】

1つの実施形態において、改変放出投与形態において本明細書で提供される薬理学的組成物は、合成ポリマーを含む、水膨潤性、浸食または可溶性ポリマーである、浸食マトリックス器具、およびポリサッカライドおよびタンパク質のような、天然に存在するポリマーおよび誘導体を用いて処方する。

【0167】

20

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

30

【0168】

40

さらなる実施形態において、薬理学的組成物を、非浸食マトリックス器具とともに処方する。活性成分(類)を、不活性マトリックス内に溶解または分散させ、まず、一旦投与したときに、不活性マトリックスを介した拡散によって放出される。非浸食マトリックス器具としての利用のために効果的な物質には、限定はしないが、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、塩素化ポリエチレン、ポリビニルクロライド、メチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー、エチレン-ビニル酢酸コポリマー、エチ

50

レン / プロピレンコポリマー、エチレン / エチルアクリレートコポリマー、酢酸ビニルとのビニルクロライドコポリマー、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、イオノマー・ポリエチレン・テレフタル酸、ブチルラバーエピクロヒドリンラバー、エチレン / ビニルアルコールコポリマー、エチレン / ビニル酢酸 / ビニルアルコールテルポリマーおよびエチレン / ビニルオキシエタノールコポリマー、塩化ポリビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンエーテルフタル酸、天然ラバー、シリコーンラバー、ポリジメチルシリコサン、シリコーン炭酸コポリマーのような不溶性プラスチック、およびエチルセルロース、酢酸セルロース、クロスポビドン、および架橋特異的加水分解ポリビニル酢酸のような親水性ポリマー、およびカルナウバワックス、微晶質性ワックス、およびトリグリセリドのような脂肪化合物が含まれる。

10

【0169】

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

【0170】

改変放出投与形態における、本明細書で提供される薬理学的組成物は、直接圧縮、乾燥または湿潤顆粒化と続く圧縮、溶解 - 顆粒化と続く圧縮を含む、当業者に公知の方法によって調製してよい。

【0171】

(2. 浸透圧制御放出器具)

改変放出投与形態中の本明細書で提供される薬理学的組成物を、1チャンバー系、2チャンバー系、非対称膜技術(AMT)、および押し出し成型コア系(ECS)を含む、浸透圧制御放出器具を用いて加工してよい。一般に、そのような器具は、少なくとも2つの成分、(a)活性成分（類）を含むコア、および(b)コアをカプセル封入する、少なくとも1つの伝達ポートを持つ、半透性膜を持つ。半透性膜は、伝達ポート（類）を介した押し出し成形による薬物放出を引き起こすように、利用の水性環境からコアへの水の流入を制御する。

20

【0172】

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

30

【0173】

他のクラスの浸透圧性薬剤は、吸収水が、周辺のコーティングのバリアにわたる、浸透圧勾配に影響を与えることが可能である、オスモーゲンである。好適なオスモーゲンには、限定はしないが、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウムおよび硫酸ナトリウムのような無機塩、デキストロース、フルクトース、グルコース、イノシトール、ラクトース、マルトース、マンニトール、

40

50

ラフィノース、ソルビトール、スクロース、トレハロースおよびキシリトールのような糖、アスコルビン酸、安息香酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、セバシン酸、ソルビン酸、アジピン酸、エデチン酸、グルタミン酸、p-トルエンスルホン酸、コハク酸、およびタルタル酸のような有機塩、尿素およびそれらの混合物が含まれる。

【0174】

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

10

【0175】

コアにはまた、投与の性能を増強させるため、または安定性または処理を促進するために、本明細書で記述されたような、広く種々の賦形剤および担体が含まれてよい。

【0176】

半透性膜を形成することにおいて有用な物質には、生理学的に相等する pH において、水浸潤性および水不溶性であるか、または架橋のような化学変化によって、水不溶性を与えられる余地のある、種々のグレードのアクリル、ビニル、エーテル、ポリアミド、ポリエステル、セルロース性誘導体が含まれる。コーティングを形成することにおいて有用な、好適なポリマーの例には、可塑性、非可塑性、および強化酢酸セルロース (C A)、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、プロピオン酸 C A、硝酸セルロース、酢酸ブチル酸セルロース (C A B)、C A エチルカルバメート、C A P、C A メチルカルバメート、コハク酸 C A、酢酸トリメリテートセルロース (C A T)、C A ジメチルアミノ酢酸、カルボン酸 C A エチル、クロロ酢酸 C A、エチルオキサロ酸 C A、メチルスルホン酸 C A、ブチルスルホン酸 C A、p-トルエンスルホン酸 C A、酢酸寒天、アミロース酸酢酸、酢酸

20

グルカン、酸酢酸 グルカン、アセトアルデヒドジメチル酢酸、ローカストビーンガムの三酢酸、水酸化エチレン-ビニル酢酸、E C、P E G、P P G、P E G / P P G コポリマー、P V P、H E C、H P C、C M C、C M E C、H P M C、H P M C P、H P M C A S、H P M C A T、ポリ(アクリル)酸およびエステルおよびポリ-(メチルアクリル)酸およびエステルおよびそれらのコポリマー、デンプン、デキストラン、デキストリン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、ポリアルケン、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ハロゲン化ポリビニル、ポリビニルエステルおよびエーテル、天然のワックス、および合成ワックスが含まれる。

30

【0177】

半透性膜はまた、米国特許第 5,798,119 号にて開示された、孔が本質的に気体で充填され、水性培地によっては湿らないが、水蒸気に対して浸透性である、疎水性微晶抗膜であってもよい。そのような親水性であるが、水蒸気透過性の膜は典型的に、ポリアルキレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアクリル酸誘導体、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ハロゲン化ポリビニル、フッ化ポリビニリデン、ポリビニルエステルおよびエーテル、天然ワックスおよび合成ワックスからなる。

40

【0178】

半透性膜上の輸送孔(類)は、機械的またはレーザードリルによって、コーティングの後に形成してよい。輸送孔(類)はまた、水溶性物質のプラグの浸食によって、またはコアのへこみ上の、膜の薄い部分の破裂によって、in situ で形成してもよい。さらに、輸送孔は、米国特許第 5,612,059 号および第 5,698,220 号にて開示された型の、非対称膜コーティングの場合でのように、コーティング工程の間に形成してもよい。

【0179】

50

放出される活性成分（類）の総量および放出速度は本質的に、半透性膜の厚さと気孔率、コアの組成、輸送孔の数、大きさおよび位置を介して調整することが可能である。

【0180】

浸透圧制御放出投与形態中の薬理学的組成物にはさらに、処方の性能または処理を促進するために、本明細書で記述されたような、追加の従来の賦形剤を含んでよい。

【0181】

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

10

【0182】

特定の実施形態において、本明細書で提供される薬理学的組成物を、AMT制御放出投与形態として処方し、これには、活性成分（類）と他の薬理学的に許容可能な賦形剤を含むコアをコートする、非対称性浸透性膜が含まれる。米国特許第5,612,059号および国際特許第WO2002/17918号を参照のこと。AMT制御放出投与形態は、直接圧縮、乾燥顆粒化、湿潤顆粒化、およびディップ-コーティング法を含む、従来の方法および当業者に公知の技術にしたがって調製可能である。

20

【0183】

特定の実施形態において、本明細書で提供される薬理学的組成物は、ESC制御放出投与形態として処方し、これには、活性成分（類）、ヒドロキシエチルセルロース、および他の薬理学的に許容可能な賦形剤を含むコアをコートする、浸透性膜が含まれる。

20

【0184】

(3. 多重微粒子制御放出器具)

改変放出用量形態中の、本明細書で提供された薬理学的組成物を、直径約10μm～約3mm、約50μm～約2.5mm、または約100μm～約1mmの範囲で、多数の粒子、顆粒またはペレットを含む、多重微粒子制御放出器具を作り上げてよい。そのような多重微粒子は、湿潤および乾燥顆粒化、押し出し成形／球形化、ローラー-圧縮、融解-凍結を含む、当業者に公知の工程によって、そしてスプレー-コーティングシードコアによって、作製してよい。たとえば、Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994、およびPharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989を参照のこと。

30

【0185】

本明細書で記述されたような他の賦形剤を、多重微粒子を処理する、および形成することを補助するために、薬理学的組成物と混合してよい。得られた粒子はそれ自身、多重微粒子器具を構成してよく、または腸溶性ポリマー、水膨潤性および水可溶性ポリマーのような、種々のフィルム-形成物質によってコートしてよい。多重微粒子をさらに、カプセルまたは錠剤として処理可能である。

40

【0186】

(4. 標的化伝達)

本明細書で提供された薬理学的組成物をまた、リポソーム-、再封鎖赤血球-および抗体-に基づく伝達経を含む、特定の組織、レセプターまたは処置されるべき対象の体の他の領域に標的化するために処方してよい。例には、限定はしないが、米国特許第6,316,652号、第6,274,552号、第6,271,359号、第6,253,872号、第6,139,865号、第6,131,570号、第6,120,751号、第6,071,495号、第6,060,082号、第6,048,736号、第6,039,975号、第6,004,534号、第5,985,307号、第5,972,365号を参照のこと。

50

6号、第5, 900, 252号、第5, 840, 674号、第5, 759, 542号、および第5, 709, 874号が含まれる。

(使用方法)

【0187】

提供されるのは、單一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物を含めた式1の化合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を、このような疾患を有するか、または有すると思われている対象に投与することを含む、COX指向性疾患の1つ以上の徴候を処置、防止、または緩和する方法である。

10

【0188】

COX指向性疾患としては、それに限定されないが、非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシゲナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病が挙げられる。

20

【0189】

單一エナンチオマー、(+) - エナンチオマーおよび(-) - エナンチオマーの混合物、約90重量%またはそれ以上の(-) - エナンチオマーと、約10重量%またはそれ以下の(+) - エナンチオマーの混合物、約90重量%またはそれ以上の(+) - エナンチオマーと、約10重量%またはそれ以下の(-) - エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマー、またはこれらのジアステレオマーの混合物、または薬理学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはこれらのプロドラッグを含む、治療有効量の式1の化合物を、ベンゾジアゼピンレセプターの調節に応答性の疾患を患っている、または患うと疑われる対象に投与することを含む、COX酵素の調節に応答性の疾患の一つまたはそれ以上の症状を処置、予防または緩和するための方法がさらに提供される。

30

【0190】

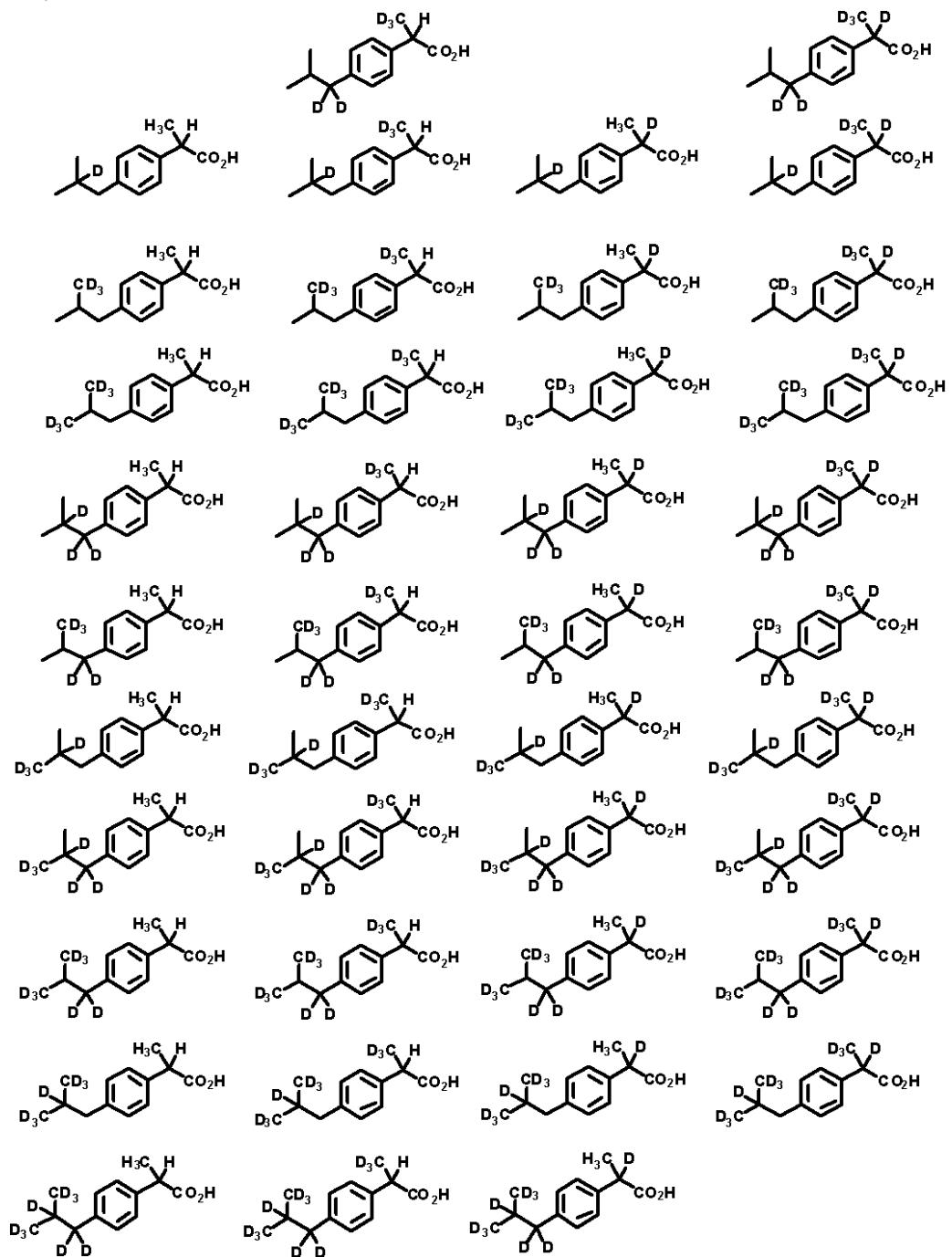
さらに、單一エナンチオマー、(+) - エナンチオマーおよび(-) - エナンチオマーの混合物、約90重量%またはそれ以上の(-) - エナンチオマーと、約10重量%またはそれ以下の(+) - エナンチオマーの混合物、約90重量%またはそれ以上の(+) - エナンチオマーと、約10重量%またはそれ以下の(-) - エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマー、またはこれらのジアステレオマーの混合物、または薬理学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはこれらのプロドラッグを含む、少なくとも1つの式1の化合物と、レセプターを接触させることを含む、COX酵素の活性を調節する方法が、本明細書で提供される。1つの実施形態において、COX酵素が細胞によって発現される。

【0191】

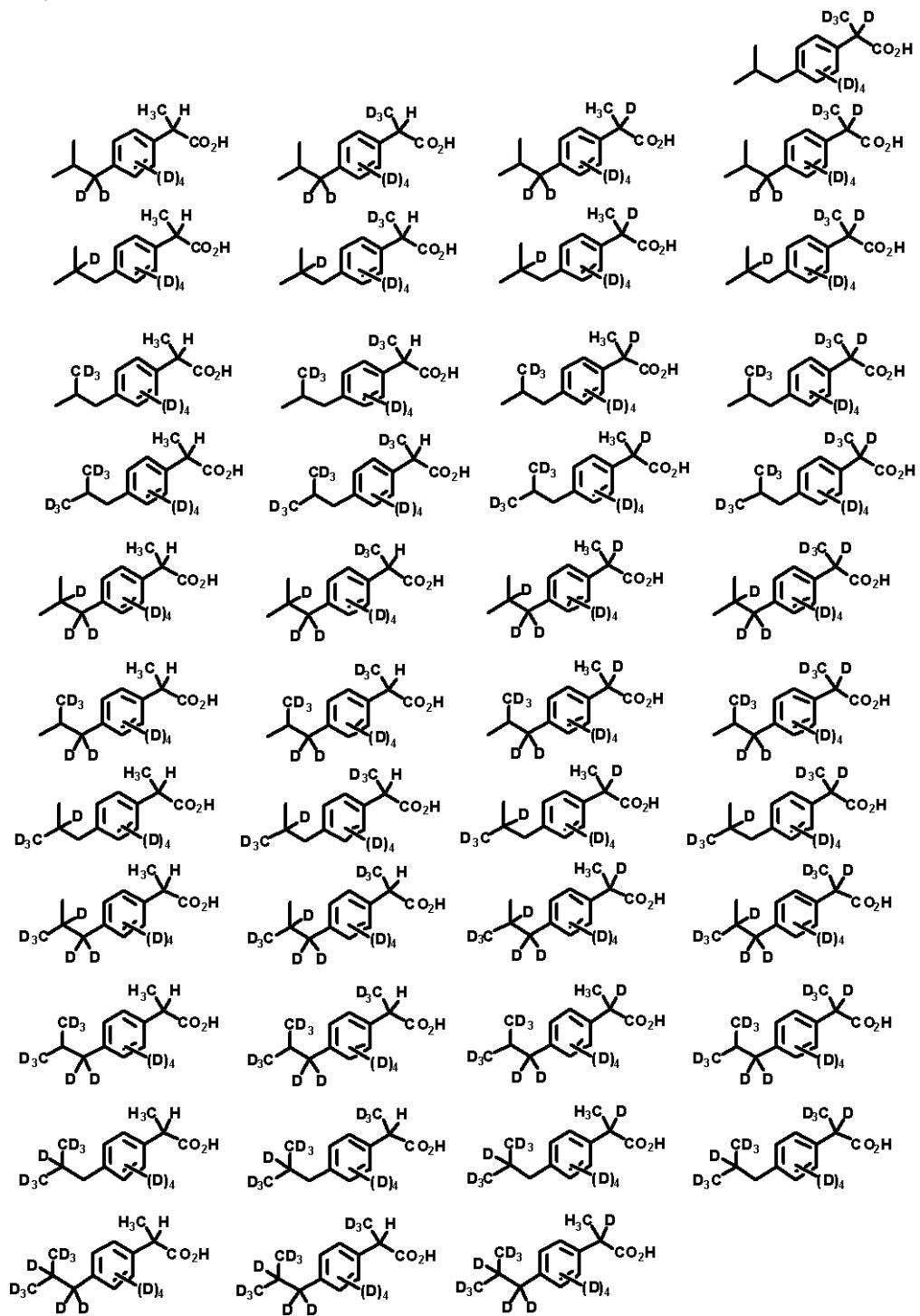
40

1つの態様には、

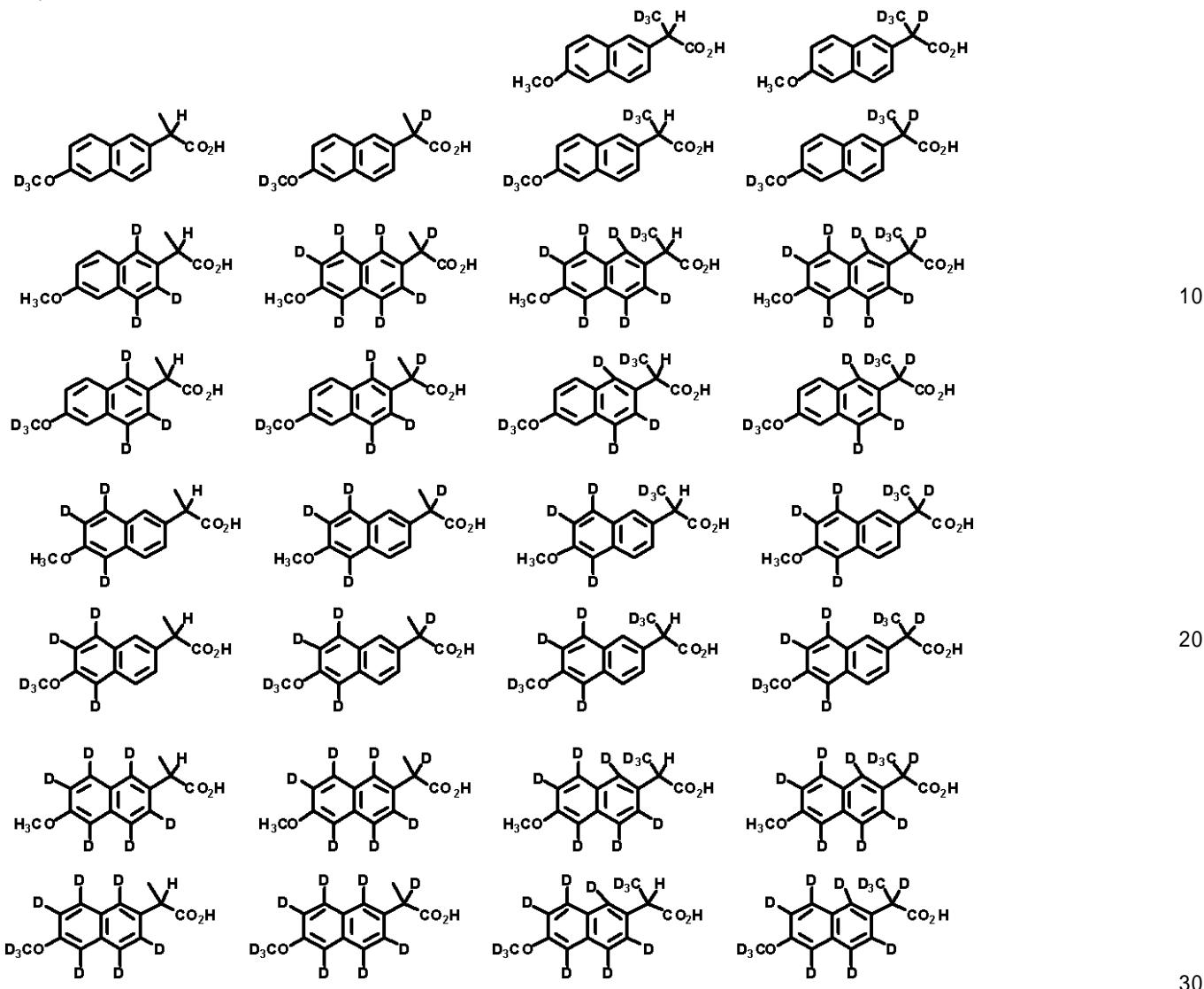
【化 2 3】



【化24】



【化25】



から構成される群から選択される化合物、またはその単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を哺乳類に投与することを含む、シクロオキシゲナーゼ酵素に関する疾患または症状に罹患している哺乳類を処置する方法がある。

【0192】

1つの実施形態に、化合物が上記化合物の約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび上記化合物の約10重量%以上の(+)エナンチオマーを含有する、シクロオキシゲナーゼ酵素に関する疾患または症状に罹患している哺乳類を処置する方法がある。

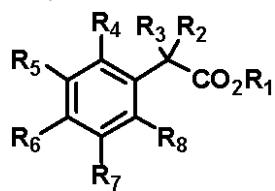
【0193】

別の実施形態に、化合物が上記化合物の約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび上記化合物の約10重量%以上の(-)エナンチオマーを含有する、シクロオキシゲナーゼ酵素に関する疾患または症状に罹患している哺乳類を処置する方法がある。

【0194】

1つの実施形態に、式1の化合物が構造：

【化26】

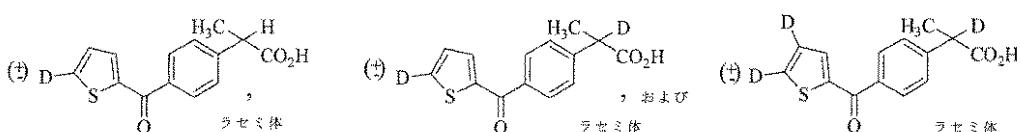
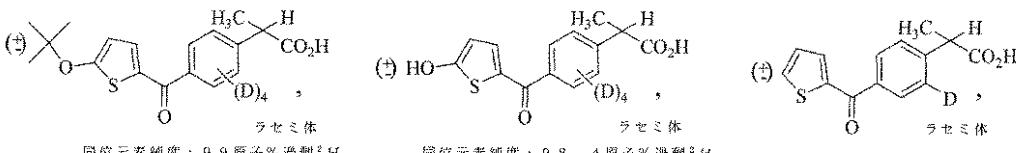
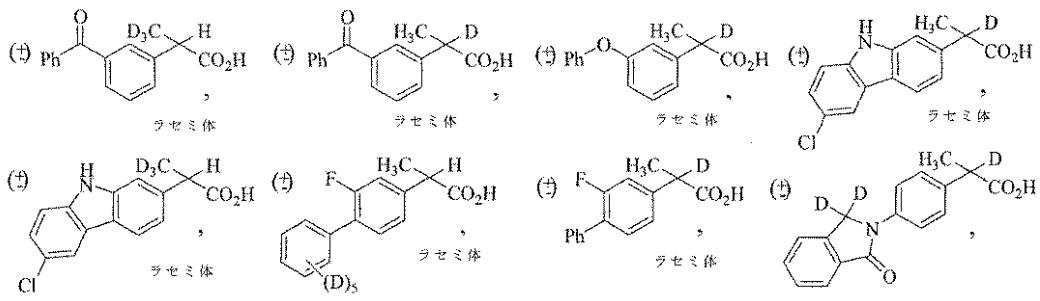
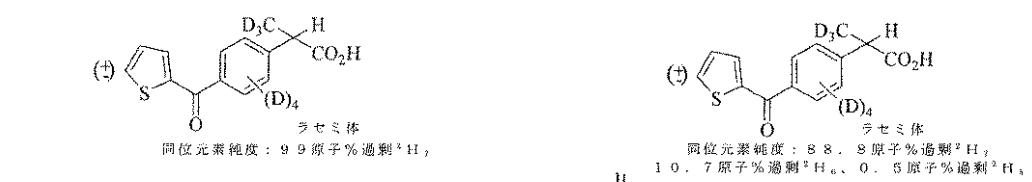
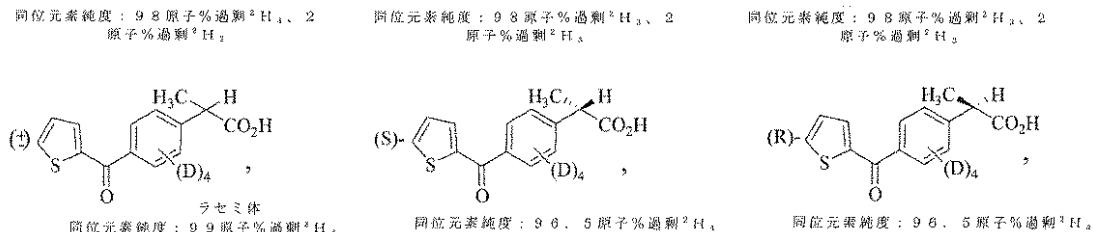
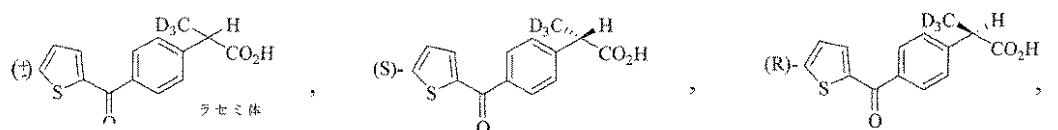


式1

を有する式1の化合物、またはその单一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはジアステレオマーの混合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグを有し、

式1の上記化合物が、少なくとも1つの重水素原子を含有すること、および式1の上記化合物中の重水素濃縮が、少なくとも1%であることを条件として、かつ式1の化合物が、

【化27】



から構成される群から選択できない場合、

R₁ が、水素、重水素、およびグルクロニドから構成される群から選択される；

R₂ が、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂、および-CD₃ から構成される群から選択される；

R₃、R₄、R₇、およびR₈ は、水素および重水素から構成される群から独立に選択される；

R₅ が、水素、重水素、ハロゲン、所望により重水素化されたアリールオキシ、および所望により重水素化されたアリールアシリルから構成される群から選択される；

R₆ は、水素、重水素、所望により重水素化されたC₁-C₆アルキル、所望により重水素化されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、C₅-C₆分岐アルキル、所望により重水素化されたC₁-C₆置換アルキル、所望により置換されたアリール、所望により重水素化された

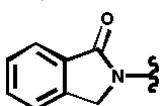
10

20

30

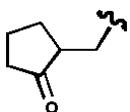
40

【化 2 8】



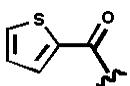
、所望により重水素化された

【化 2 9】



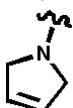
、所望により重水素化された

【化 3 0】



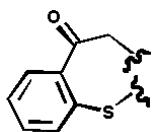
、および所望により重水素化された

【化 3 1】



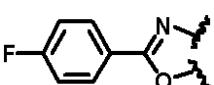
から構成される群から選択されるか、またはR₅およびR₆は、一緒にになって、所望により重水素化された

【化 3 2】



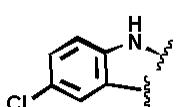
、所望により重水素化された

【化 3 3】



、および所望により重水素化された

【化 3 4】



を形成してよい、

式1の化合物の治療有効量を上記哺乳類に投与することを含む、

シクロオキシゲナーゼ酵素に関する疾患または症状に罹患している哺乳類を処置する方法がある。

【0 1 9 5】

ここに提供されるのは、対応の非同位元素で濃縮された化合物と比較した場合に疾患の処置の間に、化合物またはその代謝産物の血漿レベルでの個人間の変動が減少されることに波及するように、単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはそのジアステレオマーの混合物を含めた式1の化合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液

10

20

30

40

50

包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシゲナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病に関与する疾患有するか、または有すると思われる対象を処置する方法、またはその疾患の傾向のある対象におけるそのような疾患を防止する方法である。

【0196】

特定の実施形態において、式1の化合物またはその代謝物の血漿レベルにおける、個体間変動が、相当する非同位体的に濃縮した化合物と比較して、約5%以上、約10%以上、約20%以上、約30%以上、約40%以上または約50%以上まで減少する。

10

【0197】

ここに提供されるのは、対応の非同位元素で濃縮された化合物と比較した場合に、化合物の平均血漿レベルが増大されるか、または投与量単位当たり化合物の少なくとも1つの代謝産物の平均血漿レベルが減少されることに波及するように、單一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはそのジアステレオマーの混合物を含めた式1の化合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシゲナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病に関与する疾患有するか、または有すると思われるヒトを含めた対象を処置し、麻酔薬、鎮痛薬、エンセオジエン(entheogen)、治療的な強硬症、および神経保護剤として使用される可能性がある方法、またはその疾患の傾向のある対象におけるそのような疾患を防止する方法である。

20

【0198】

特定の実施形態において、式1の化合物の平均血漿レベルが、相当する非同位体的に濃縮した化合物と比較して、約5%以上、約10%以上、約20%以上、約30%以上、約40%以上または約50%以上まで増加する。

30

【0199】

特定の実施形態において、式1の化合物の代謝物の平均血漿レベルが、相当する非同位体的に濃縮した化合物と比較して、約5%以上、約10%以上、約20%以上、約30%以上、約40%以上または約50%以上まで増加する。

【0200】

式1の化合物、またはその代謝物の血漿レベルは、L i r a (R a p i d C o m m u n i c a t i o n s i n M a s s S p e c t r o m e t r y 2 0 0 5 , 1 9 , 1 9 4 3 - 1 9 5 0)によって記述された方法を用いて測定する。

40

【0201】

ここで提供されるのは、対応の非同位元素で濃縮された化合物と比較した場合に、疾患の処置の間に、対象での少なくとも1つのシトクロムP₄₅₀アイソフォームの阻害、および/または、による代謝の減少に影響を与えるように、單一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはそのジアステレオマーの混合物を含めた式1の化合物；またはその

50

医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシゲナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病に関する疾患を有するか、または有すると思われるヒトを含めた対象を処置し、麻醉薬、鎮痛薬、エンセオジエン(*entheogen*)、治療的な強硬症、神経保護剤として使用される可能性がある方法、またはその疾患の傾向のある対象におけるそのような疾患を防止する方法である。

10

【0202】

哺乳動物対象におけるシトクロムP₄₅₀アイソフォームの例には、限定はしないが、CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46, およびCYP51が含まれる。

20

【0203】

特定の実施形態において、式1の化合物による、シトクロムP₄₅₀アイソフォームの阻害における減少は、相当する非同位体的に濃縮した化合物と比較して、約5%以上、約10%以上、約20%以上、約30%以上、約40%以上または約50%以上である。

【0204】

シトクロムP₄₅₀アイソフォームの阻害は、Koら(British Journal of Clinical Pharmacology, 2000, 49, 343-351)の方法によって測定する。

30

【0205】

ここで提供されるのは、対応の非同位元素で濃縮された化合物と比較した場合に、疾患の処置の間に、対象での少なくとも1つの多型的に発現したシトクロムP₄₅₀アイソフォームを介して、減少された代謝に波及するように、單一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはそのジアステレオマーの混合物を含めた式1の化合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシゲナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病に関する疾患を有するか、または有すると思われるヒトを含めた対象を処置し、麻醉薬、鎮痛薬、エンセオジエン(*entheogen*)、治療的な強硬症、神経保護剤として使用される可能性がある方法、またはその疾患の傾向のある対象におけるそのような疾患を防止する方法である。

40

50

【0206】

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

【0207】

特定の実施形態において、少なくとも1つの多型的に発現したシトクロム P₄₅₀ アイソフォームシトクロム P₄₅₀ アイソフォームによる、式1の化合物の代謝における減少は、相当する非同位体的に濃縮した化合物と比較して、約5%以上、約10%以上、約20%以上、約30%以上、約40%以上または約50%以上である。

【0208】

シトクロム P₄₅₀ アイソフォームの代謝活性は、実施例13で記述した方法によって測定する。

【0209】

ここで提供されるのは、対応の非同位元素で濃縮された化合物と比較した場合に、少なくとも1つの実質的に明らかに改善された疾患 制御および/または疾患根絶終末点に波及するように、単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはそのジアステレオマーの混合物を含めた式1の化合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシゲナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病に関する疾患有するか、または有すると思われるヒトを含めた対象を処置し、麻酔薬、鎮痛薬、エンセオジエン(entheogen)、治療的な強硬症、神経保護剤として使用される可能性がある方法、またはその疾患の傾向のある対象におけるそのような疾患を防止する方法である。

10

20

30

【0210】

改善疾患制御および/または疾患撲滅評価項目には、限定はしないが、相当する非同位体的に濃縮された化合物と比較して、疼痛指標の統計学的に有意な改善が含まれる。

【0211】

ここで提供されるのは、対応の非同位元素で濃縮された化合物と比較した場合に、改善された臨床効果に波及するように、単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはそのジアステレオマーの混合物を含めた式1の化合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシゲナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病に関する疾患有するか、または有すると思われるヒトを含めた対象を処置し、麻酔薬、鎮痛薬、エンセオジエン(entheogen)、治療的な強硬症、神経保護剤として使用される可能性がある方法、またはその疾患の傾向のある対象におけるそのような疾患を防止す

40

50

る方法である。改善される臨床効果の例としては、それに限定されないが、対応の非同位元素濃縮化合物と比較して、治癒が加速されること、徴候の緩解の速度が加速されること、および処置中の患者のコンプライアンスが改善されることが挙げられる。

【0212】

ここで提供されるのは、対応の非同位元素で濃縮された化合物と比較した場合に、主要な臨床的利益として異常な食事の再発の防止、または減少または出現の遅延に波及するよう、單一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(-)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(+)エナンチオマーの混合物、約90重量%以上の(+)エナンチオマーおよび約10重量%以下の(-)エナンチオマーの混合物、個々のジアステレオマーまたはそのジアステレオマーの混合物を含めた式1の化合物；またはその医薬上許容しうる塩、溶媒和物またはプロドラッグの治療有効量を対象に投与することを含む、非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシゲナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞性線維症、認知症、アルツハイマー病に関する疾患を有するか、または有すると思われるヒトを含めた対象を処置し、麻酔薬、鎮痛薬、エンセオジエン(entheogen)、治療的な強硬症、神経保護剤として使用される可能性がある方法、またはその疾患の傾向のある対象におけるそのような疾患を防止する方法である。
10

【0213】

処置されるべき疾患、および対象の状態に依存して、本明細書にて提供された式1の化合物を、経口、非経口（たとえば筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、囊内注射または注入、皮下注射または埋め込み）、吸入、経鼻、経膣、直腸、舌下、または局所（たとえば経皮または局所）投与経路によって投与してよく、各投与経路のために適切な、薬理学的に許容可能な担体、アジュvantおよび賦形剤との好適に投与ユニットにて、単独または一緒に処方してよい。
20

【0214】

用量は、1日あたり、適切な間隔にて投与される、1、2、3、4、5、6またはそれ以上のサブ用量の形態であってよい。用量またはサブ用量は、用量ユニットあたり、約0.1～約1000ミリグラム、約0.1～約500ミリグラム、または約0.5～約100ミリグラム活性成分（類）を含む投与ユニットの形態で投与してよく、患者の状態が要求する場合、用量は、他の方法として、連続注入として投与可能である。
30

【0215】

特定の実施形態において、適切な投与レベルは、單一または多重用量で投与してよい、約0.01～約100mg/kg患者体重/日（1日あたりmg/kg）、約0.01～約50mg/kg/day、約0.01～約25mg/kg/day、または約0.05～約10mg/kg/dayである。好適な投与レベルは、約0.01～約100mg/kg/day、約0.05～約50mg/kg/day、または約0.1～約10mg/kg/dayであってよい。この範囲内で、投与は、約0.01～約0.1、約0.1～約1.0、約1.0～約10、または約10～約50mg/kg/dayであってよい。
40

（組合せ療法）

【0216】

ここで提供される化合物は、非特異的疼痛、緊張型疼痛、頭痛、偏頭痛、腰痛、座骨神経痛、歯痛、筋肉痛、急性軟部組織損傷と関連した疼痛、滑液包炎、腱炎、腰痛、関節周囲炎、テニス肘、捻挫、挫傷、スポーツ外傷と関連した筋肉の問題、事故と関連した筋肉の問題、生理痛、原発性月経困難症、急性咽喉痛、骨関節炎、関節リウマチ、癌、鎮痛反応を必要とするあらゆる障害、抗炎症性の反応を必要とするあらゆる障害、解熱反応を必要とするあらゆる障害、シクロオキシゲナーゼによってもたらされるあらゆる症状、囊胞
50

性線維症、認知症、アルツハイマー病を含めて、ここで提供される化合物が有用である疾患または症状の1つ以上の徵候の処置、防止または緩和に有用な他の剤と合わせるか、または、と組み合わせて使用してもよく、そして麻酔薬、鎮痛薬、エンセオジエン、治療的な強硬症、神経保護剤として使用できる。または、例としてのみ、ここに記述される化合物の内の1つの治療有効性は、アジュバントの投与によって増強されうる（すなわち、それ自体によって、アジュバントは、最小の治療的利益のみを示しうるが、別の治療剤との組合せで、患者に対する全体的治療利益が増強される）。

【0217】

そのような他の薬剤、アジュバント、または薬物を、式1の化合物と同時に、または連続して、その目的のために一般的に使用される経路によって、そして量で投与してよい。本明細書で提供される式1の化合物を、1つまたはそれ以上の他の薬物と同時に使用する場合、本明細書で提供された化合物に加えて、そのような他の薬物を含む薬理学的組成物を使用してよいが、しかし必須ではない。したがって、本明細書で提供された薬理学的組成物には、本明細書で提供される化合物に加えて、1つまたはそれ以上の他の活性成分または治療的薬剤も含むものが含まれる。

10

【0218】

所定の実施形態では、ここで提供される化合物は、サリチラート、アリールアルカン酸、プロフェン、フェナム酸、ピラゾリジン誘導体、オキシカム、COX-2選択性阻害剤、スルホナリド、リコフェロン、およびオメガ-3脂肪酸を含めた当業界で知られるシクロオキシゲナーゼの1つ以上の調節因子と組み合わせることができる。

20

【0219】

特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物を、限定はしないが、モルホリン、コデイン、セバイン、ジアセチルモルフィン、オキシコドン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、オキシモルホン、ニコモルフィン、フェンタニル、-メチルフェンタニル、アルフェンタニル、スフェンタニル、レミフェンタニル、カルフェンタニル、オホメフェンタニル、ペチジン、ケトベミドン、プロポキシフェン、デキシトロプロポキシフェン、メタドン、ロペラミド、ペントゾシン、ブレノルフィン、エトルフィン、ブトルファノール、ナルブフィン、レヴォルファノール、ナロキソン、ナルトレキソンおよびトラマドールを含む、1つまたはそれ以上の、本技術分野で公知の、天然の、半合成の、または完全合成のオピオイドと組合せ可能である。

30

【0220】

特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物を、限定はしないが、プロポホール、プロカイン、リドカイン、ブリロカイン、ブピビカイン、レボブピビカイン、酸化窒素、ハロタン、エンフルラン、イソフルラン、セボフルラン、デスフルラン、チオペンタール、メトヘキシタール、エトミデート、ジアゼパム、ミダゾラム、ロラゼパム、スクシニルコリン、ベクロニウム、ロクラニウム、ピペクロニウム、ラバクロニウム、チューボクラリン、およびガラマインを含む、1つまたはそれ以上の、本技術分野で公知の、局所および/または一般麻酔薬および鎮痛薬と組合せ可能である。

【0221】

本明細書で提供される化合物をまた、限定はしないが、ホスホラミドンのようなエンドセリン変換酵素(ECE)阻害剤類、イフェトロバンのようなトロンボキサンレセプターアンタゴニスト類、カリウムチャネルオープナー類、ヒルジンのようなトロンビン阻害剤類、PDGF活性のモジュレーター類のような、成長因子阻害剤類、血小板活性化因子(PAF)アンタゴニスト類、GPIIb/IIaブロッカー類(たとえばアブドキシマブ、エプチフィバチド、およびチロフィバン)、P2Y(AC)アンタゴニスト類(たとえばクロピドグレル、チクロピジンおよびCS-747)、およびアスピリンのような、抗血小板剤、ワーファリンのような抗凝固剤、エノキサバリンのような低分子量ヘパリン、第VIIa因子阻害剤類および第Xa因子阻害剤類、レニン阻害剤類、中性エンドペプチダーゼ(NEP)阻害剤類、オマパトリラットおよびゲモパトリラットのような、バソペプシダーゼ阻害剤類(デュアルNEP-ACE阻害剤類)、プラバスタチン、ロボスタ

40

50

チン、アトルバスタチン、シムバスタチン、N K - 1 0 4 (a . k . a . 、イタバスタチン、ニスバスタチンまたはニスバスタチン) および Z D - 4 5 2 2 (またロスバスタチンまたはアタバスタチンまたはビサスタチンとしても知られている) のような、H M G C o A リダクター ゼ阻害剤類、スクアレンシンターゼ阻害剤類、フィブラート、クエストラントのような胆汁酸金属イオン封鎖剤類、ナイアシン、A C A T 阻害剤類のような、抗アテローム性動脈硬化症剤類、M T P 阻害剤類、アムロジピンベシラートのような、カルシウムチャネルプロッカー類、カリウムチャネル活性化物類、アルファ - アドレナリン作動性薬剤類、カルベジロールおよびメトプロロールのような - アドレナリン作動性薬剤類、不整脈治療剤類、クロロスラジン、ヒドロキノロサイアジド、フルメサイアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロサイアジド、トリキノロメサイアジド、ポリサイアジド、ベンゾスラジド、エタクリン酸、トリシナフェン、クロルサリドン、フロセニルド、ムソリミン、ブメタニド、トリアムテレン、アミロリドおよびスピロノラクトンのような利尿剤類、組織プラスミノーゲン活性化物 (t P A) 、組換え体 t P A 、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼおよびアニソール化プラスミノーゲンストレプトキナーゼ活性化物複合体 (A P S A C) のような血栓溶解剤類、ビグアニド類 (たとえばメトホルミン) 、グルコシダーゼ阻害剤類 (たとえばアカルボース) 、インスリン、メグリチナイド類 (たとえばレパグリニド) 、スルホニルウレア (たとえばグリメピリド、グリブリドおよびグリビジド) 、チオゾリジンジオン類 (たとえばトログリタゾン、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾン) 、および P P A R - アゴニスト類のような抗糖尿病薬剤、スピロノラクトンおよびエプレレノンのような、ミネラロコルチコイドレセプターアンタゴニスト類、成長ホルモン分泌促進剤、a P 2 阻害剤類、P D E I I I 阻害剤類 (たとえばシロスタゾール) および P D E V 阻害剤類 (たとえばシロデナフィル、タダラフィル、ヴエルデナフィル) のようなホスホジエステラーゼ阻害剤類、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤類、抗炎症剤、メトトレキサート、F K 5 0 6 (タクロリムス、プログラフ) 、ミコフェノレートモフェティルのような、抗増殖剤類、化学療法剤類、免疫抑制剤類、抗がん剤および細胞傷害性薬剤類 (たとえば、窒素マスターード、アルキルスルホン酸類、ニトロ供給源、エチレンアミン類およびトリアゼン類のようなアルキル化剤類) 、葉酸アンタゴニスト類、プリン類似体類およびピリジン類似体類のような、抗代謝剤類、アントラサイクリン類、ブレオマイシン類、マイトマイシン、ダクチノマイシンおよびブリカマイシンのような抗生物質類、L - アスパラギナーゼのような酵素類、ファルネシル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤類、グルココルチコイド類 (たとえばコルチゾン) 、エストロゲン類 / 抗エストロゲン類、アンドロゲン類 / 抗アンドロゲン類、プロゲスチン類、および応対形成ホルモン - 放出ホルモンアンタゴニスト類、および酢酸オクトレオチドのような、ホルモン性薬剤類、エクティナシジン類のような微小間崩壊薬剤類、パシタキセル、ドセタキセルおよびエポチロン類 A ~ F のような微小間安定化剤類、ビンカアルカロイド類、エピポドフィロトキシン類、およびタキサン類のような植物由来産物類、およびトポイソメラーゼ阻害剤、ブレニル - タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤類、およびシクロスボリン類、ブレドニゾンおよびデキサメタゾンのようなステロイド類、アザチプリンおよびシクロホスファミドのような細胞傷害性薬物類、テニダップのような T N F - アルファ阻害剤類、エタネルセプト、ラパマイシンおよびレフルニミドのような抗 - T N F 抗体または可溶性 T N F レセプター、およびセレコキシブおよびロフェコキシブのようなシクロオキシゲナーゼ - 2 (C O X - 2) 選択的阻害剤類、およびヒドロキシウレア、プロカルバジン、ミトタン、ヘキサメチルメラミンのような、諸薬剤類、サトラプラチンおよびカルボプラチンのような、金化合物、白金配位複合体、を含む他のクラスの化合物と組み合わせて投与可能である。

【 0 2 2 2 】

(キット / 製造品目)

本明細書で記述した治療的適用における利用のために、キットおよび製造品目もまた本明細書で記述されている。そのようなキットには、バイアル、チューブなどのような 1 つまたはそれ以上の容器を受け入れるために区分けられる担体、パッケージ、または容器が

10

20

30

40

50

含まれ得、各容器(類)には、本明細書で記述される方法において使用されるべき、1つの別の要素が含まれる。好適な容器には、たとえばボトル、バイアル、シリンジ、および試験チューブが含まれる。容器は、ガラスまたはプラスチックのような種々の物質から形成されてよい。

【0223】

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

10

【0224】

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

20

【0225】

標識は、容器上に存在するか、または容器に結合され得る。標識は、該標識を形成する文字、数字または他の特徴が、容器それに添付、成型またはエッジ処理される場合、容器上に存在することが可能であり; 標識が、たとえばパッケージインサートとして、容器をまた保持するレセプタクルまたは担体内に存在する場合には、標識を容器に貼り付けることも可能である。標識を用いて、該内容物が特定の治療的用途に使用されるべきであることを示唆することが可能である。標識はまた、本明細書で記述した方法において、内容物の利用に関する使用説明も示し得る。これらの他の治療薬剤を、Physicians' Desk Reference (PDR) にて示唆された量で、または別途当業者によって決定されるとおりに使用してよい。

20

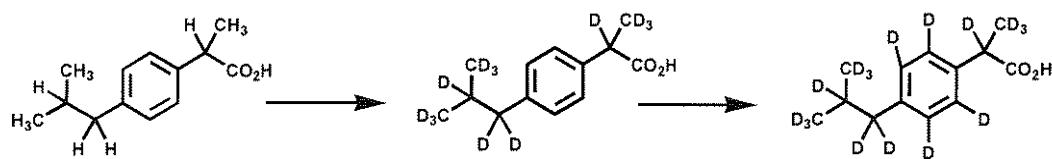
【実施例】

【0226】

以下の実施例のすべてに関して、当業者に公知の標準の検査および精製方法を利用可能である。スキーム1および2にて例示した合成方法は、特定の実施例を介した適用可能な化学反応を例示する目的であり、本明細書で請求されるものの目的を示唆しているわけではない。

30

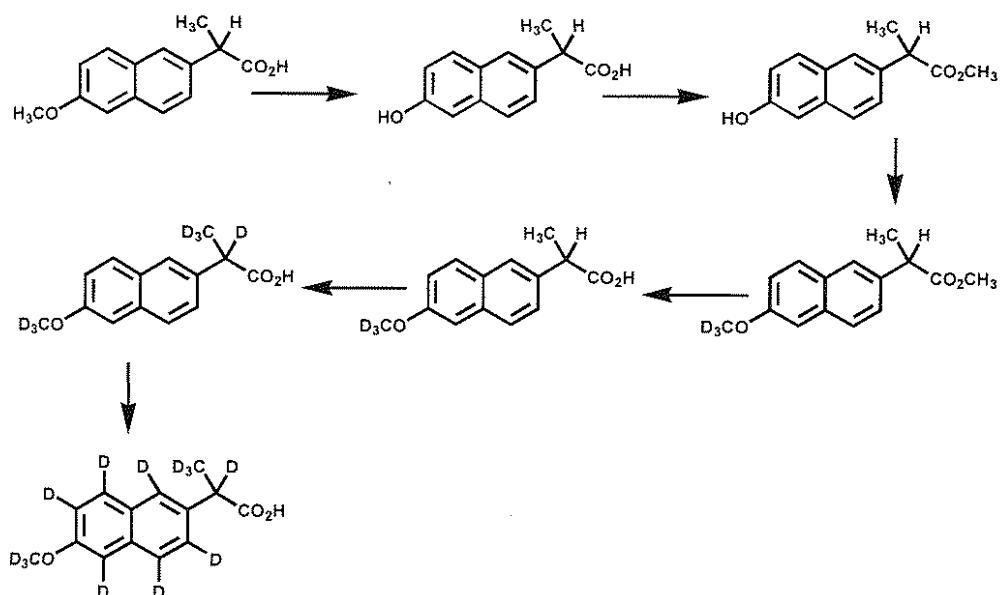
【化35】



40

スキーム1

【化36】



スキーム 2

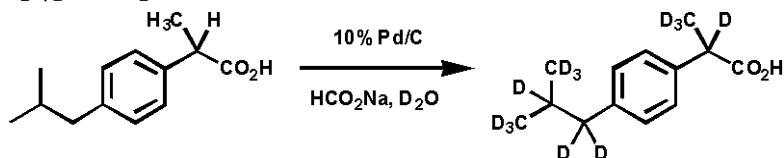
【実施例1】

20

【0227】

d₁₃-2-(4-イソブチル-フェニル)-プロピオン酸 (d₁₃-イブプロフェン)

【化37】



重壁圧力管中のD₂O(5mL)中のイブプロフェン(206mg、1.00ミリモル)の混合物を、10%Pd/C(20mg)で処理し、N₂通気で脱酸素した。蟻酸ナトリウム(102mg、1.5当量)を添加し、その管に栓をし、そして送風シールドで囲んだ。温度を160まで増大させ、24時間維持した。周囲温度に冷却した後、管の栓を外し、そしてその反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、そして1N HCl(2当量)を添加した。有機相を分離し、無水MgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、白色固体物(163mg)を得た。その手段を143mgの上記生成物で繰り返して、白色固体物(127mg、2段階について66%)を得た。¹H NMR(300MHz、CDCl₃、内部標準として使用される4-クロロ-1-メトキシ-2-ニトロベンゼン)7.12(d, 2H), 7.23(d, 2H).

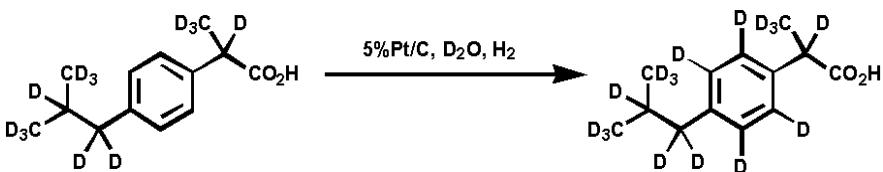
30

【実施例2】

【0228】

d₁₇-2-(4-イソブチル-フェニル)-プロピオン酸 (d₁₇-イブプロフェン)

【化38】



Sajiki, 2005によって製造された。d₁₃-イブプロフェンを、水素圧下で密閉管中で、D₂O中の5%Pt/C(基質の20wt%)の存在下で、180まで加熱する。

40

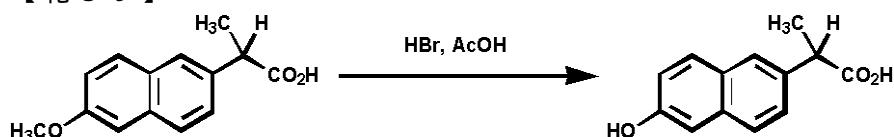
【実施例3】

50

【0229】

2 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - プロピオン酸

【化39】



水酢酸(10 mL)中のナプロキセン(1.15 g, 5.00ミリモル)の混合物を、48%水性HBr(2.5 mL)で処理し、3時間150℃に加熱した。溶媒および酸の大半を留去し、混合物を、周囲温度まで冷却した。結果として得られる固体物を、H₂O(20 mL)で処理し、30分間攪拌し、濾過し、H₂Oおよびヘキサンで洗浄し、減圧下で乾燥させて、オフホワイトの固体物(1.038 g, 4.80ミリモル、96%)を得た。¹H NMR(300 MHz、アセトン-d₆) 1.63(d, 3H), 3.62(s, 3H), 3.90(q, 2H), 7.18(m, 2H), 7.41(m, 1H), 7.67(m, 1H), 7.78(m, 2H).

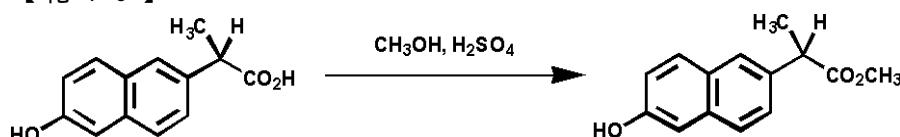
10

【実施例4】

【0230】

2 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - プロピオン酸メチルエステル

【化40】



20

CH₃OH(3 mL)中の2 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - プロピオン酸(216.23 mg, 1.00ミリモル)の混合物を、CH₃OH中のH₂SO₄溶液2滴で処理した(3 mLのCH₃OHに2滴の濃H₂SO₄を添加することによって、保存溶液を作成した)。混合物を、4時間還流するまで加熱し、周囲温度まで冷却し、そして予め飽和水性NaHCO₃(10 mL)、水(10 mL)、ジエチルエーテル(10 mL)、および酢酸エチル(10 mL)を負荷した分液ロートに注いだ。有機相を分離し、H₂O(2 × 10 mL)で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、褐色固体物(162 mg, 0.704ミリモル、70%)を得た。¹H NMR(300 MHz、アセトン-d₆) 1.62(d, 3H), 3.62(s, 3H), 3.91(q, 2H), 7.17(m, 2H), 7.38(m, 1H), 7.64(m, 1H), 7.78(m, 2H).

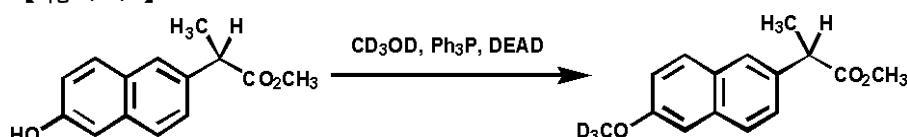
30

【実施例5】

【0231】

d₃ - (6 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - プロピオン酸メチルエステル

【化41】



40

2 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イル) - プロピオン酸メチルエステル(158 mg, 0.686ミリモル)、テトラヒドロフラン(3.4 mL)、トリフェニルホスフィン(360 mg、2当量)、およびCD₃OD(42 μL, 1.5当量)の混合物を0まで冷却し、ジエチルアゾジカルボキシレート(144 μL、2当量)で滴下で処理した。その混合物を、周囲温度まで加温し、16時間攪拌した。大半の溶媒を蒸散させ、そして残渣を、ヘキサン：酢酸メチル(1:1)に取り、シリカゲルの小型パッドを通過させた。溶媒を除去し、そしてヘキサン：酢酸エチル(19:1)を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによって粗残渣を精製して、白色固体物(111 mg, 0.449ミリモル)

50

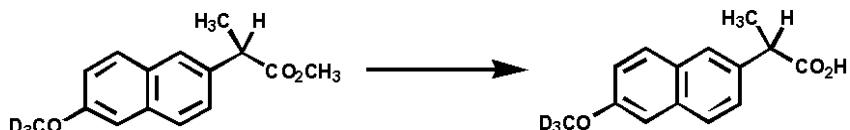
ル、65%を得た。ヘキサン：酢酸エチル(4:1)中のシリカゲルTLC～0.5でのR_f；¹H NMR(300MHz,アセトン-d₆)1.63(d,3H),3.62(s,3H),3.92(q,2H),7.15(m,1H),7.27(m,1H),7.41(m,1H),7.72(m,1H),7.78(m,2H).

【実施例6】

【0232】

d₃-（6-メトキシナフタレン-2-イル）-プロピオン酸（d₃-ナプロキセン）

【化42】



10

Gu, 1986に従って製造された。1mLの0.2Mリン酸緩衝液(pH8.0)中の50mgの粗カンジダ・シリンドラセア(Candida cylindracea)リバーゼに、ラセミ体d₃-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-プロピオン酸メチルエステル(100mg, 0.405ミリモル)を微細粉として、1μモルのメルカプトエタノールおよび10mgのポリビニルアルコールを添加した。結果として得られた懸濁液を、周囲温度で、42時間、磁性攪拌器でおだやかに攪拌する。反応混合液を、その後1000gで5分間遠心分離し、沈殿物を0.2Mリン酸緩衝液(pH8.0)で洗浄し、そして再度、遠心分離して、水不溶性のd₃-(-)-2-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-プロピオン酸メチルエステルを収集する。上清および洗浄液を合わせて、3N HClを用いてpH2.0まで酸性化し、沈殿物を濾過により収集する。

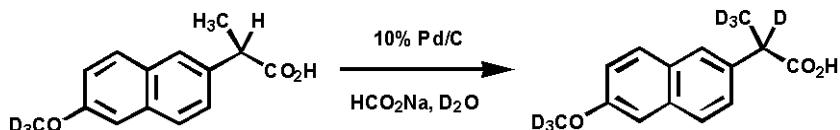
20

【実施例7】

【0233】

d₇-（6-メトキシナフタレン-2-イル）-プロピオン酸（d₇-ナプロキセン）

【化43】



30

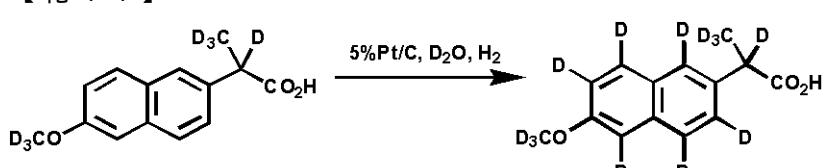
実施例1に従って製造された。

【実施例8】

【0234】

d₁₃-（6-メトキシナフタレン-2-イル）-プロピオン酸（d₁₃-ナプロキセン）

【化44】



40

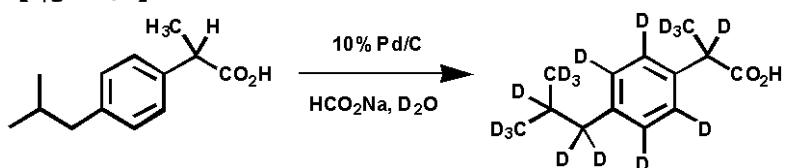
Sajiki, 2005に従って製造される。d₇-ナプロキセンを、水素圧下の密閉管中にD₂O中の5%Pt/C(基質の20重量%)の存在下で180℃に加熱する。

【実施例9】

【0235】

d₁₇-2-(4-イソブチルフェニル)-プロピオン酸（d₁₇-イブロフェン）

【化45】



D_2O (1.3 mL, 9.5 ミリモル) 中の 30% NaOD の溶液を、スクリューキャップを備えた圧力ボトル中の D_2O (39 mL) 中のイブプロフェン (1.96 g, 9.5 ミリモル) の攪拌懸濁液に添加した。10% Pd/C (0.20 g) および蟻酸ナトリウム (0.34 g, 5.0 ミリモル) を、結果として得られた透明溶液に添加し、その混合液を、 N_2 ガスで脱気した。混合液を密閉し、20 時間 160 度、そしてその後さらに 2 時間 175 度で加熱した。室温に冷却した後、反応混合液を、2N 塩酸水溶液で pH = 3 - 4 に酸性化し、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、触媒を濾取した。その相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ、そして真空中で濃縮して、1.90 g の白色固体を得た。この固体を、24 時間 180 度、そしてその後 18 時間 200 度で、変換条件に再度かけた。酸性精密検査の後得られた粗製物を、再結晶化によって精製して、白色固体として d_{17} -イブプロフェン (1.50 g) を得た。実施例 10 に記述される条件を使用して、少量のサンプルをカルボン酸の対応のメチルエステルに変換した後、 1H -NMR によって重水素化組込み率を測定した。MS : [M + H] m/z 222.

10

20

30

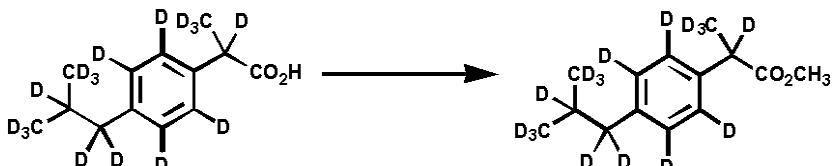
40

【実施例 10】

【0236】

d_{17} -2-(4-イソブチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル (d_{17} -イブプロフェンメチルエステル)

【化46】



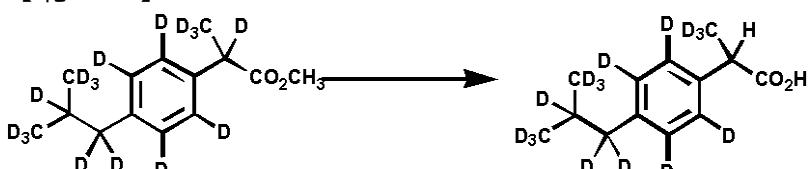
トリメチルシリルジアゾメタン (ヘキサン中 2.0 M, 4.2 mL, 8.4 ミリモル) の溶液を、0 度で滴下でメタノール (5 mL) 中の d_{17} -イブプロフェン (605 mg, 2.71 ミリモル) に添加した。反応液を周囲温度まで加温させ、酢酸 (0.2 mL) で急冷した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を、ジクロロメタンで希釈し、水性飽和重炭酸ナトリウムおよび水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、無色油状物として d_{17} -イブプロフェンメチルエステル (640 mg, 9.9%) を得た。 1H -NMR (CDCl₃) : 0.85 (s, 0.13 H), 1.45 (s, 0.06 H), 1.79 (s, 0.03 H), 2.41 (s, 0.02 H), 3.66 (s, 3 H), 3.67 (s, 0.02 H), 7.10 (m, 0.28 H), 7.22 (m, 0.59 H)。MS : [M + 1] m/z 238.

【実施例 11】

【0237】

d_{16} -2-(4-イソブチル-フェニル)-プロピオン酸 (d_{16} -イブプロフェン)

【化47】



水性 1 N 水酸化ナトリウム (4.5 mL, 4.50 ミリモル) を、周囲温度で、メタノ

50

ール(5 mL)中の d_{17} -イブプロフェンメチルエステル(590 mg, 2.50ミリモル)の攪拌溶液に添加し、そしてその混合液を、周囲温度で一夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして得られた残渣を、水で希釈し、2 N 塩酸で pH = 3 - 4 に酸性化し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、粗製残渣を得、そしてそれを再結晶化により精製して、 d_{16} -イブプロフェン(350 mg)を白色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) : 0.85(s, 0.13H), 1.47(d, 0.06H), 1.79(s, 0.02H), 2.42(s, 0.03H), 3.70(s, 1H), 7.10(m, 0.30H), 7.22(m, 0.64H). MS : [M - 1] m/z 221.

【実施例 12】

10

【0238】

インビトロ肝ミクロソーム安定性アッセイ

肝ミクロソーム安定性アッセイを、2% NaHCO₃(2.2 mM NADPH、25.6 mM グルコース 6 - ホスフェート、mL当たり 6 単位のグルコース 6 - ホスフェートデヒドロゲナーゼおよび 3.3 mM MgCl₂)中のNADPH - 発生系を用いて、mL当たり 1 mg の肝ミクロソームタンパク質で行う。試験化合物を、20% アセトニトリル 水中の溶液として調製し、アッセイ混合液(最終アッセイ濃度 mL当たり 5 マイクログラム)に添加し、37℃でインキュベートする。アッセイ中のアセトニトリルの最終濃度は、< 1% であるべきである。適量(50 μL)を、時間 0、15、30、45 および 60 分で採取し、氷冷アセトニトリル(200 μL)で希釈して、反応を停止させる。サンプルを、10 分間、12,000 RPM で遠心分離して、タンパク質を沈殿させる。上清を微量遠心管に移し、そして試験化合物の崩壊半減期の LC / MS / MS 分析のために保存する。したがって、このアッセイで試験された本発明による式(1)の化合物が、非同位元素で濃縮された薬剤と比較した場合、崩壊半減期で 10% 以上の増大を示すことが分かった。たとえば、 d_{16} -イブプロフェンおよび d_{17} -イブプロフェンの崩壊半減期は、非同位元素で濃縮された薬剤と比較した場合、200 - 250%まで増大された。

20

【実施例 13】

【0239】

ヒトシトクロム P₄₅₀ 酵素を用いた in vitro 代謝

30

シトクロム P₄₅₀ 酵素を、バキュロウイルス発現系(BDバイオサイエンセズ(BD Biosciences))を用いて、相当するヒト cDNA から発現させる。100ミリモルリン酸カリウム(pH 7.4)中の0.8ミリグラム/ミリリットルタンパク質、1.3ミリモル NADP+、3.3ミリモルグルコース-6-リン酸、0.4 U/mL グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、3.3ミリモル塩化マグネシウムおよび 0.2 ミリモルの式 1 の化合物、相当する非同位体的に濃縮された化合物、または標準または対照を含む、0.25ミリリットルの反応混合液を、37℃にて 20 分間インキュベートする。インキュベーションの後、反応を、適切な溶媒(たとえば、アセトニトリル、20% トリクロロ酢酸、94% アセトニトリル / 6% 氷酢酸、70% 過塩素酸、94% アセトニトリル / 6% 氷酢酸)の添加によって停止し、3 分間遠心(10,000 g)する。上清を HPLC / MS / MS によって解析する。

40

【表1】

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

10

20

30

40

50

【0240】

(薬理学)

式1の化合物、または対応の非同位元素で濃縮された化合物または標準または対照の薬理学的プロファイルを以下のとおり例示できる。ある種の実施形態では、ここに示される化合物は、下で記述されるシクロオキシゲナーゼ酵素に対して約1マイクロモル以下、または約500ナノモル以下のK_i値を示す。

【0241】

(細胞培養)

Zingarelli, 1997およびBiava, 2005に従って行われた。ネズミの単核細胞/マクロファージJ774セルラインを、2 mMグルタミン、25 mMペプス、ペニシリン(100 u/mL)、ストレプトマイシン(100 µg/mL)、10%胎仔ウシ血清(FBS)、および1.2%ピルビン酸ナトリウムで補足したダルベッコの修飾イーグル培地(DMEM)中で育成する。細胞を、24穴培養プレートに、2.5 × 10⁵ 細胞/mLの密度で、または直径10 cm培養皿(1 × 10⁷ 細胞/皿当たり10 mL)に乗せ、そして2時間、5% CO₂/95% O₂中、37°で付着させる。実験の直後に、培養用培地を、放射性免疫アッセイの干渉を避けるために、FBSなしの新鮮な培地に交換し、細胞を、記述されるとおり刺激する。

【実施例14】

【0242】

シクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)活性

Zingarelli, 1997およびBiava, 2005に従って行われた。15分間、標準試料または試験化合物(0.01 - 10 µM)を用いて、細胞を予め処理し、そして構成するCOXを活性化するために、30分間、37°で15 µMアラキドン酸と共にインキュベートする。標準試料または試験化合物の保存溶液を、ジメチルスルホキシド中で調製し、そして等量のジメチルスルホキシドは、対照サンプルに含まれる。インキュベーションの終点で、上清を、放射性免疫アッセイによるPGE2の測定のために収集する。

【実施例15】

【0243】

シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)活性

Zingarelli, 1997およびBiava, 2005に従って行われた。細胞を、E.コリ(E. coli)リポポリサッカライド(LPS, 10 µg/mL)を用いて24時間刺激して、種々の濃度で試験化合物の不在下、または存在下でCOX-2を誘導する。放射性免疫アッセイによるPGE2の測定のために、上清を収集する。

【実施例 16】**【0244】****鎮痛アッセイ**

Fukawa, 1980 に従って 4% 塩化ナトリウムで誘発される苦悶（腹部収縮）アッセイを使用して、鎮痛活性を測定する。

【実施例 17】**【0245】****抗・炎症アッセイ**

Winter, 1962 に従ってカラギーナンで誘発されるラット前脚浮腫アッセイを使用して、抗・炎症活性を測定する。

10

【実施例 18】**【0246】****ヒト薬物動態研究**

21から50歳までの範囲にある年齢で、60から100キログラムまでの体重を有する4から10名の健康な成人男性志願者のグループを、この研究のために選択する。対象者は、研究の開始前15日間、なんらの投薬（一般用薬剤および街角で手に入る薬を含めて）も取らないように指示される。アルコール消費は、臨床研究の3日前および研究の間中、制限される。対象者は、入院の午前の尿薬スクリーンについて医療機関に報告し、そして36時間の研究について同じ日の午後に医療機関に入院させる。志願者らは、絶食時間が始まる前に軽食を受け、そしてそれは、薬物投与前10時間、および投与後4時間伸びる。各対象者は、100mlの水中に溶解された300mgのd_{1,3}-イブプロフェンの単回合わせ経口（p.o.）用量を受ける。対象者は、飲み込みの支援として、および総用量の送出を確保するための薬剤容器の洗浄剤として、薬剤と共に12流動体オンスの脱イオン水を受ける。一連の15ミリリットル血液サンプルを、個々の末梢静脈穿刺によってガラス製試験管に収集し、45分間凝血させ、2,800rpmで15分間遠心分離する。血液収集時間は以下のとおりである：投与前（1.0時間）、5分、10分、20分、30分、45分、1.0時間、1.5時間、2.0時間、3.0時間、4.0時間、6.0時間、8.0時間、10.0時間、12.0時間、16.0時間および24.0時間。血清を回収し、Shirley, 1994によって分析するまで凍結する。

20

【実施例 19】

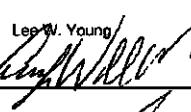
30

【0247】**ヒト代謝研究**

21から50歳までの範囲にある年齢であり、そして60から100キログラムまでの体重を有する4から10名までの健康な男性志願者のグループをこの研究のために選択する。対象のなかで、これらの研究の経過の少なくとも3日前または間に投薬療法を受けているものはおらず、そして全ての参加者らは、24時間の先行薬剤投与の間、アルコール消費を控える。各研究日で午前8:00（一夜絶食に続いて）に、対象者に、単回用量のd_{1,3}-イブプロフェン（250ml水中400mg）を与え、その後、絶食をさらに2時間の期間続ける。原料のd_{1,3}-イブプロフェンを少量のNaOH水溶液（1.0M）に溶解し、この溶液を、NaHCO₃（リットル当たり2グラム）を含有する水道水で希釈し、そして最終的にHClでpHを7.0に調整することによって、用量溶液を作製する。（この手段は、その薬剤のラセミ化を引起さないはずである）。投与前（投与の10.0時間前）、0-1.0時間、1.0-2.0時間、2.0-4.0時間、4.0-8.0時間、8.0から12.0時間まで、および12.0から24.0時間までの個人によって尿を収集する。Shirley, 1994によって分析まで、サンプルを-20で凍結保存する。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 07/69480																					
<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 37/10; A61K 31/19, 9/20 (2007.01) USPC - 514/570 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>																							
<p>B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC 514/570</p>																							
<p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC 424/1.65, 1.81, 449, 468; 514/569 (see search terms below)</p>																							
<p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PUBWEST (USPT, PGPB, USOC, EPAB and JPAB); Google Scholar Search terms: deuterated ibuprofen, deuterated naproxen, NSAIDS, COX, R and S enantiomers, synthesis of enantiomers, deuterium enrichment, isotopic enrichment, pharmaceutical, labeling, decreased metabolism/inhibition (see search history)</p>																							
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 4,567,183 A (SUNSHINE et al.) 28 January 1986 (28.01.1986) col 9, ln 13-22; col 8, ln 47-51, ln 12-18, ln 37-38; col 20, ln 12-16, ln 23-27; col 19, ln 43-45; col 25, ln 42-43, ln 59-61; col 28, ln 52-53; col 21, ln 3-10, ln 21-33, ln 34-43</td> <td>1-39</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>SANINS et al. Mechanistic studies on the metabolic chiral inversion of R-ibuprofen in the rat. Drug Metabolism & Disposition, March 1991, Vol 19, Iss 2, pp. 405-410, abstract only</td> <td>1-39</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>DAVIES. Chiral Inversion. 2004, see para '2.2. Mechanisms' and 4th para after Fig 19</td> <td>1-35</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>KALPALA et al. Deuteration of 2-methylnaphthalene and eugenol in supercritical and pressurized hot deuterium oxide. Green Chemistry, 2003, Vol 5, pp 670-676, especially pg 670, abstract, RHS para 2 and LHS last para; pg 671 RHS para 'Chemicals', RHS para 2, LHS para 2 and RHS Table 1</td> <td>36-39</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>SCHEUREN et al. Modulation of transcription factor NF-κB by enantiomers of the nonsteroidal drug Ibuprofen. British Journal of Pharmacology, 1998, Vol 123, 645-652, especially pg 645, abstract</td> <td>2-3</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>SIEGEL. Hydrogen-Deuterium exchange studies utilizing a thermospray mass spectrometer Interface. Anal. Chem., 1988, Vol 60, pp 2090-2095, abstract only</td> <td>4-11</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 4,567,183 A (SUNSHINE et al.) 28 January 1986 (28.01.1986) col 9, ln 13-22; col 8, ln 47-51, ln 12-18, ln 37-38; col 20, ln 12-16, ln 23-27; col 19, ln 43-45; col 25, ln 42-43, ln 59-61; col 28, ln 52-53; col 21, ln 3-10, ln 21-33, ln 34-43	1-39	Y	SANINS et al. Mechanistic studies on the metabolic chiral inversion of R-ibuprofen in the rat. Drug Metabolism & Disposition, March 1991, Vol 19, Iss 2, pp. 405-410, abstract only	1-39	Y	DAVIES. Chiral Inversion. 2004, see para '2.2. Mechanisms' and 4th para after Fig 19	1-35	Y	KALPALA et al. Deuteration of 2-methylnaphthalene and eugenol in supercritical and pressurized hot deuterium oxide. Green Chemistry, 2003, Vol 5, pp 670-676, especially pg 670, abstract, RHS para 2 and LHS last para; pg 671 RHS para 'Chemicals', RHS para 2, LHS para 2 and RHS Table 1	36-39	Y	SCHEUREN et al. Modulation of transcription factor NF- κ B by enantiomers of the nonsteroidal drug Ibuprofen. British Journal of Pharmacology, 1998, Vol 123, 645-652, especially pg 645, abstract	2-3	Y	SIEGEL. Hydrogen-Deuterium exchange studies utilizing a thermospray mass spectrometer Interface. Anal. Chem., 1988, Vol 60, pp 2090-2095, abstract only	4-11
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																					
Y	US 4,567,183 A (SUNSHINE et al.) 28 January 1986 (28.01.1986) col 9, ln 13-22; col 8, ln 47-51, ln 12-18, ln 37-38; col 20, ln 12-16, ln 23-27; col 19, ln 43-45; col 25, ln 42-43, ln 59-61; col 28, ln 52-53; col 21, ln 3-10, ln 21-33, ln 34-43	1-39																					
Y	SANINS et al. Mechanistic studies on the metabolic chiral inversion of R-ibuprofen in the rat. Drug Metabolism & Disposition, March 1991, Vol 19, Iss 2, pp. 405-410, abstract only	1-39																					
Y	DAVIES. Chiral Inversion. 2004, see para '2.2. Mechanisms' and 4th para after Fig 19	1-35																					
Y	KALPALA et al. Deuteration of 2-methylnaphthalene and eugenol in supercritical and pressurized hot deuterium oxide. Green Chemistry, 2003, Vol 5, pp 670-676, especially pg 670, abstract, RHS para 2 and LHS last para; pg 671 RHS para 'Chemicals', RHS para 2, LHS para 2 and RHS Table 1	36-39																					
Y	SCHEUREN et al. Modulation of transcription factor NF- κ B by enantiomers of the nonsteroidal drug Ibuprofen. British Journal of Pharmacology, 1998, Vol 123, 645-652, especially pg 645, abstract	2-3																					
Y	SIEGEL. Hydrogen-Deuterium exchange studies utilizing a thermospray mass spectrometer Interface. Anal. Chem., 1988, Vol 60, pp 2090-2095, abstract only	4-11																					
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>																							
<table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>"T"</td> <td>later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"A"</td> <td>"X"</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>"E"</td> <td>"Y"</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>"L"</td> <td>"&"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"O"</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P"</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"A"	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"E"	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"L"	"&"	document member of the same patent family	"O"			"P"					
* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																					
"A"	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																					
"E"	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																					
"L"	"&"	document member of the same patent family																					
"O"																							
"P"																							
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report																						
07 October 2007 (07.10.2007)	06 DEC 2007																						
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer:  Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-1774																						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 07/69480

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CASTELL et al. A general procedure for isotopic (deuterium) labelling of non-steroidal antiinflammatory 2-arylpropionic acids. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 28 July 1993, Vol 34, Iss 1, pp 93-100, abstract only	13
Y	CHEN et al. Metabolic stereoisomeric inversion of 2-arylpropionic acids. On the mechanism of ibuprofen epimerization in rats. Biochim Biophys Acta., 1990, Vol 29:1033(1):1-6, abstract only	19-20
Y	VAN DER WEIDE et al. Cytochrome P450 enzyme system: genetic polymorphisms and impact on clinical pharmacology.. Am. Clin. Biochem., 1999, Vol 36: 722-729, especially pg 722, abstract; pg 723, Table 2	21-24
Y	MINERS et al. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. Br. J. Clin. Pharmacol., 1998, Vol 45: 525-538, especially pg 525, abstract and RHS para 1; pg 527	25-28
Y	JASZEWSKI et al. Treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastric ulcers with misoprostol: A double-blind multicenter study. Journal Digestive Diseases and Sciences, December 1992, Vol 37, No 12, pp 1820-1824, abstract only	29-31
Y	US 5,093,086 A (GROSSMAN et al.) 03 March 1992 (03.03.1992) col 7, ln 8-17; col 1, ln 12-14	37, 39

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 C 67/31 (2006.01)	C 0 7 C 67/31	
C 0 7 C 67/08 (2006.01)	C 0 7 C 67/08	
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/216 (2006.01)	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/04	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/04	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 B 59/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0
	C 0 7 B 59/00	

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

(74) 代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(74) 代理人 100138911

弁理士 櫻井 陽子

(74) 代理人 100146259

弁理士 橋本 諭志

(72) 発明者 トーマス・ジー・ガント

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

(72) 発明者 セパー・サーシャー

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

(72) 発明者 ウ・ソンヒュン

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

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 AA03 AA04 DA22 DA24 DB21 DB22 DB43 KA20

MA01 MA04 NA03 NA05 NA12 ZA07 ZA08 ZA16 ZA59 ZA81

ZA94 ZA96 ZB11 ZB15 ZB26 ZC20

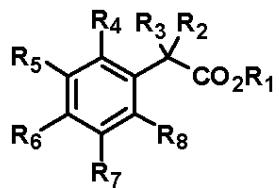
4H006 AA01 AA02 AB21 AC43 AC46 AC48 AC84 BA24 BA25 BA26

BA30 BA55 BA95 BC10 BC11 BC16 BC19 BE90 BJ50 BP30

KA06

4H039 CA99 CD10

【要約の続き】



式 1