

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成21年11月26日 (2009.11.26)

【公表番号】特表2009-511481 (P2009-511481A)

【公表日】平成21年3月19日 (2009.3.19)

【年通号数】公開・登録公報2009-011

【出願番号】特願2008-534658 (P2008-534658)

【国際特許分類】

C 07 D 401/12 (2006.01)

A 61 K 31/4439 (2006.01)

A 61 K 9/20 (2006.01)

A 61 K 9/48 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

A 61 K 9/30 (2006.01)

A 61 P 1/04 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

C 07 D 213/89 (2006.01)

A 61 P 1/00 (2006.01)

A 61 P 17/06 (2006.01)

A 61 K 9/46 (2006.01)

A 61 K 31/4164 (2006.01)

A 61 K 31/43 (2006.01)

A 61 K 31/7048 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

A 61 P 29/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 401/12 C S P

A 61 K 31/4439

A 61 K 9/20

A 61 K 9/48

A 61 K 45/00

A 61 K 9/30

A 61 P 1/04

A 61 P 43/00 1 1 1

C 07 D 213/89

A 61 P 1/00

A 61 P 17/06

A 61 K 9/46

A 61 K 31/4164

A 61 K 31/43

A 61 K 31/7048

A 61 P 31/04

A 61 P 29/00

A 61 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成21年10月5日 (2009.10.5)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

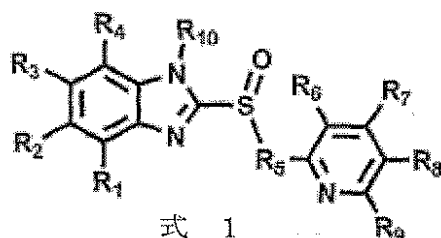
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 の化合物、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、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩：

【化 1】



式中、 R_1 、 R_4 、 R_9 および R_{10} は、各々独立に水素または重水素を表し、 R_2 、 R_3 、 R_6 および R_8 は、水素、重水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から各々独立に選択される、ここで

該 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルオキシは、重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=CH_2$ 、トリハロメチル、カルバモイルおよび非置換 $C_1 - C_6$ アルキルオキシにより置換されていてもよく、

R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHD-$ 、および $-CD_2-$ から成る群から選択され、

R_7 は、水素、重水素、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_1 - C_6$ アルキルオキシから成る群から選択される、ここで

該 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_1 - C_6$ アルキルオキシは、重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=CH_2$ 、トリハロメチル、カルバモイルおよび非置換 $C_1 - C_6$ アルキルオキシにより置換されていてもよい、

但し、 R_1 が水素または $C_1 - C_4$ アルキルオキシである場合、 R_6 は $C_1 - C_4$ アルキルまたは $C_1 - C_4$ アルキルオキシであり、 R_7 は $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルオキシまたは $C_2 - C_8$ アルキルオキシアルキルオキシであり、 R_8 は、水素または $C_1 - C_4$ アルキルであり、 R_2 、 R_6 、 R_7 および R_8 の水素原子の少なくとも一つが重水素で置換されており、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_9 および R_{10} の少なくとも一つが重水素であるかまたは重水素を含有している；

但し、 R_2 がジフルオロメトキシである場合、 R_6 がメトキシであり、 R_7 がメトキシであり、 R_2 、 R_6 および R_7 の水素原子の少なくとも一つが、重水素で置換されており、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 および R_{10} の少なくとも一つが重水素であるかまたは重水素を含有している；

但し、式 I の該化合物が少なくとも一つの重水素原子を含有する；および

但し、式 I の該化合物中の重水素濃縮が少なくとも約 1 %であることを条件とする。

【請求項 2】

前記化合物は、前記化合物の (-) エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および前記化合物の (+) エナンチオマーの重量の約 10 % 以下を含有する、請求項 1 の化合物。

【請求項 3】

前記化合物は、前記化合物の (+) エナンチオマーの重量の約 90 % 以上および前記化合物の (-) エナンチオマーの重量の約 10 % 以下を含有する、請求項 1 の化合物。

【請求項 4】

前記アルキルは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル および *tert*-ブチルから成る群から選択される、請求項 1 の化合物。

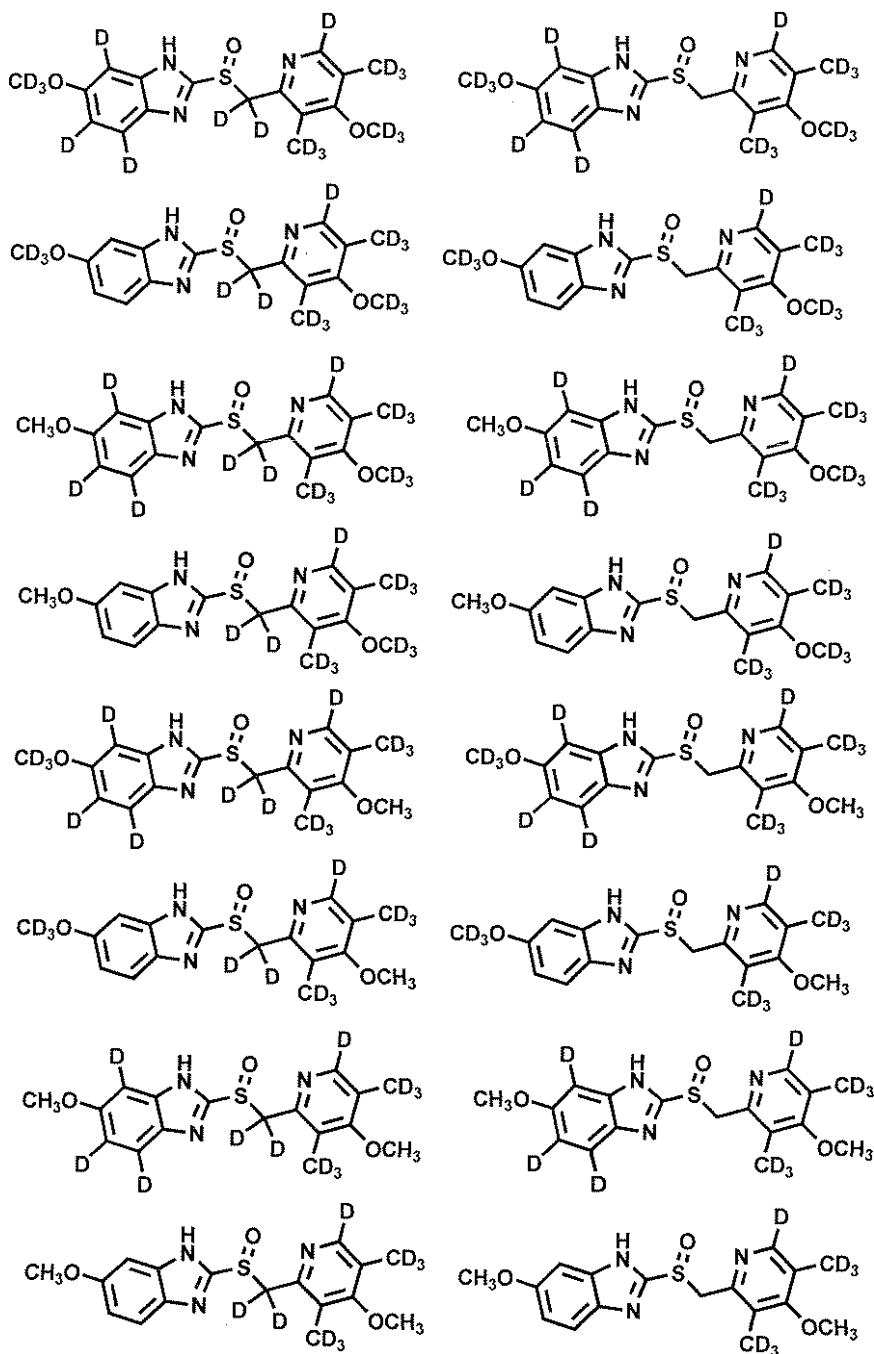
【請求項 5】

前記アルキルオキシは、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、および *tert*-ブトキシから成る群から選択される、請求項 1 の化合物。

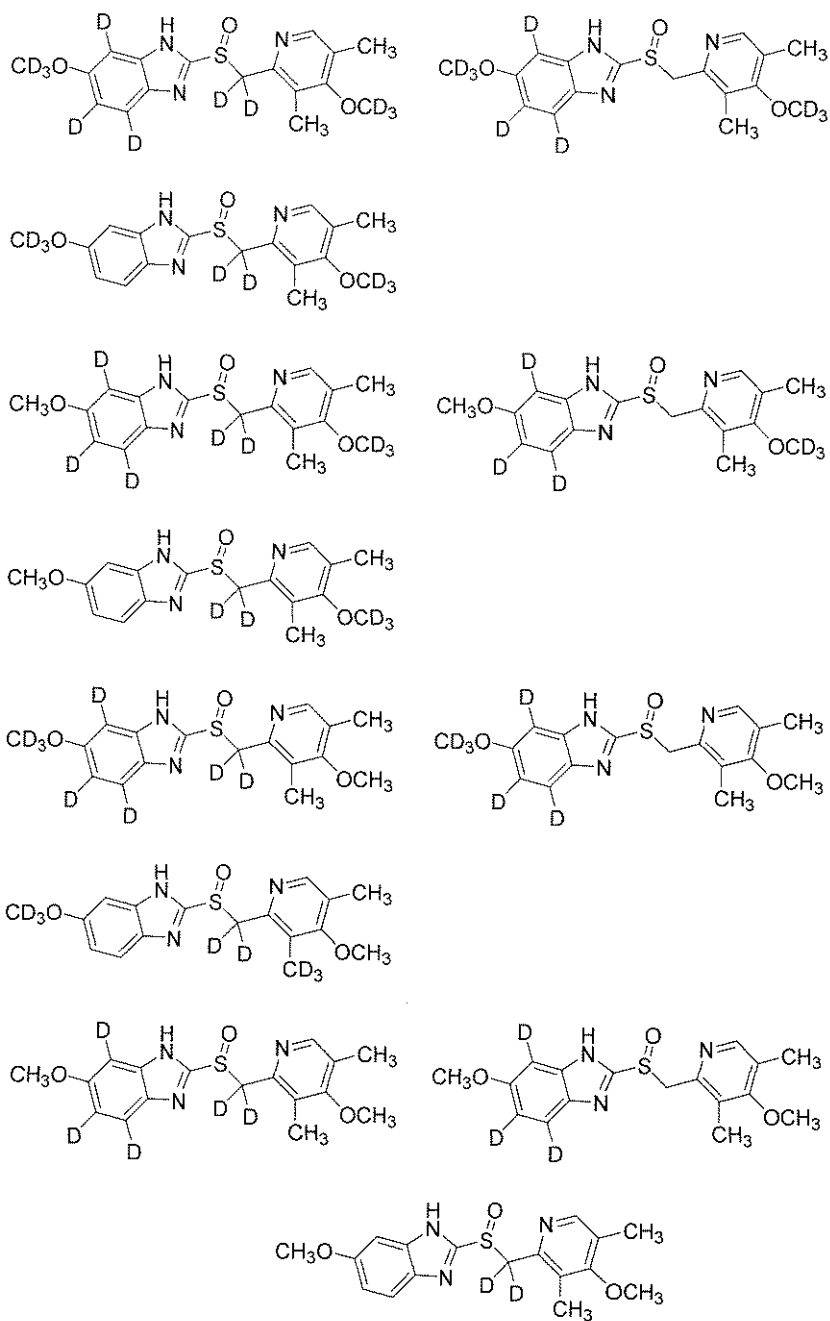
【請求項 6】

以下の式

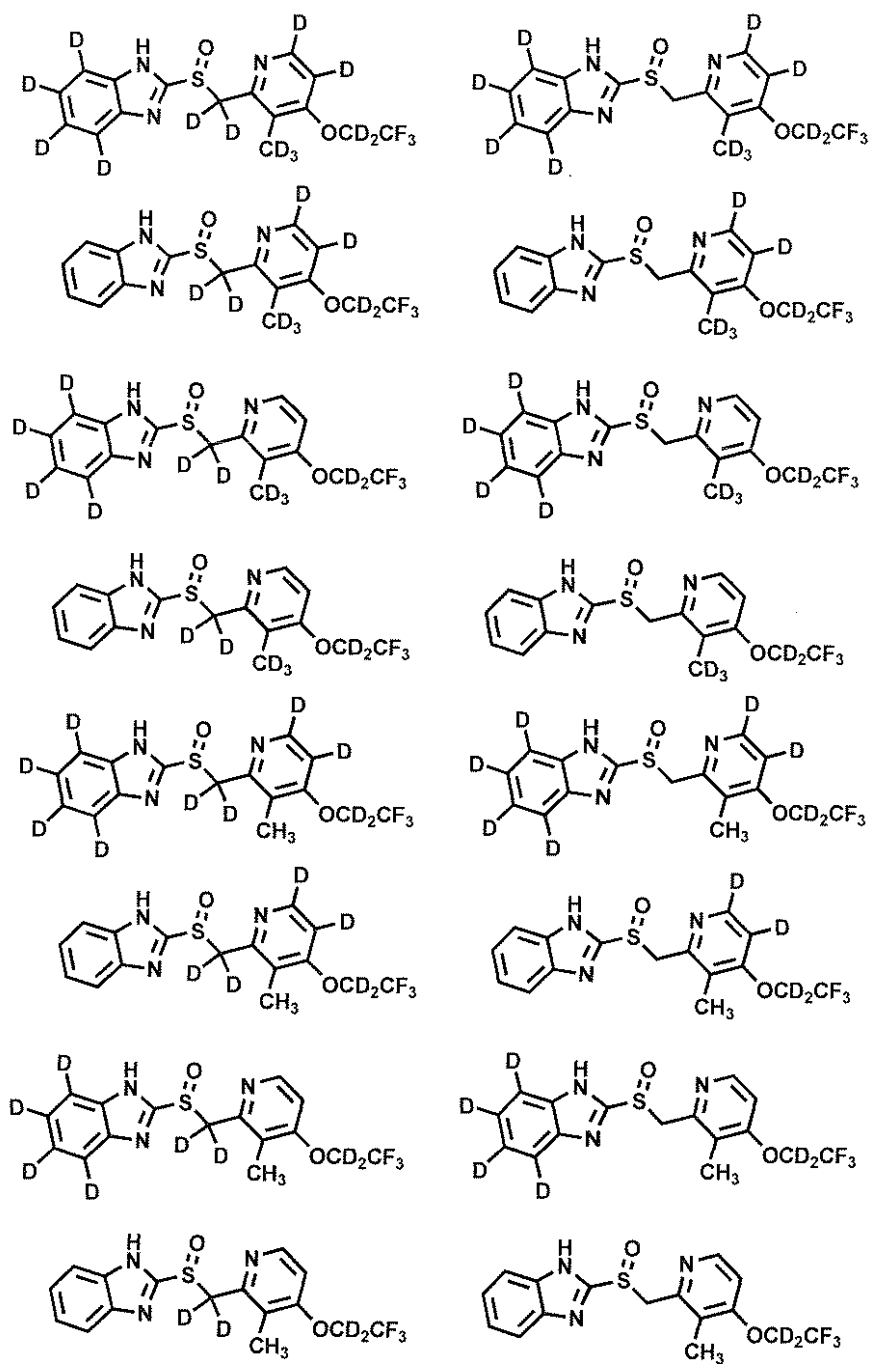
【化 2】



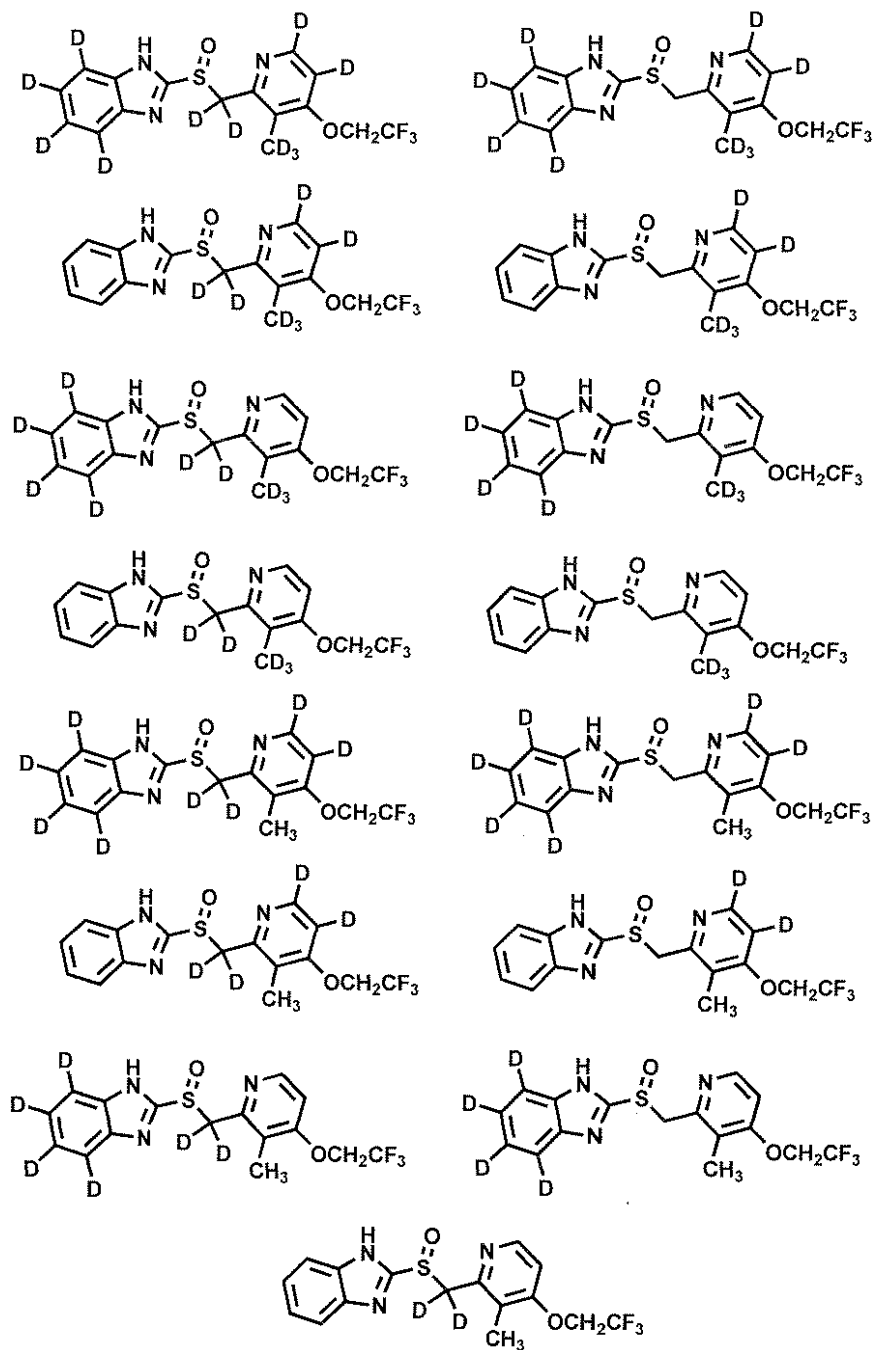
【化 3】



【化 4】

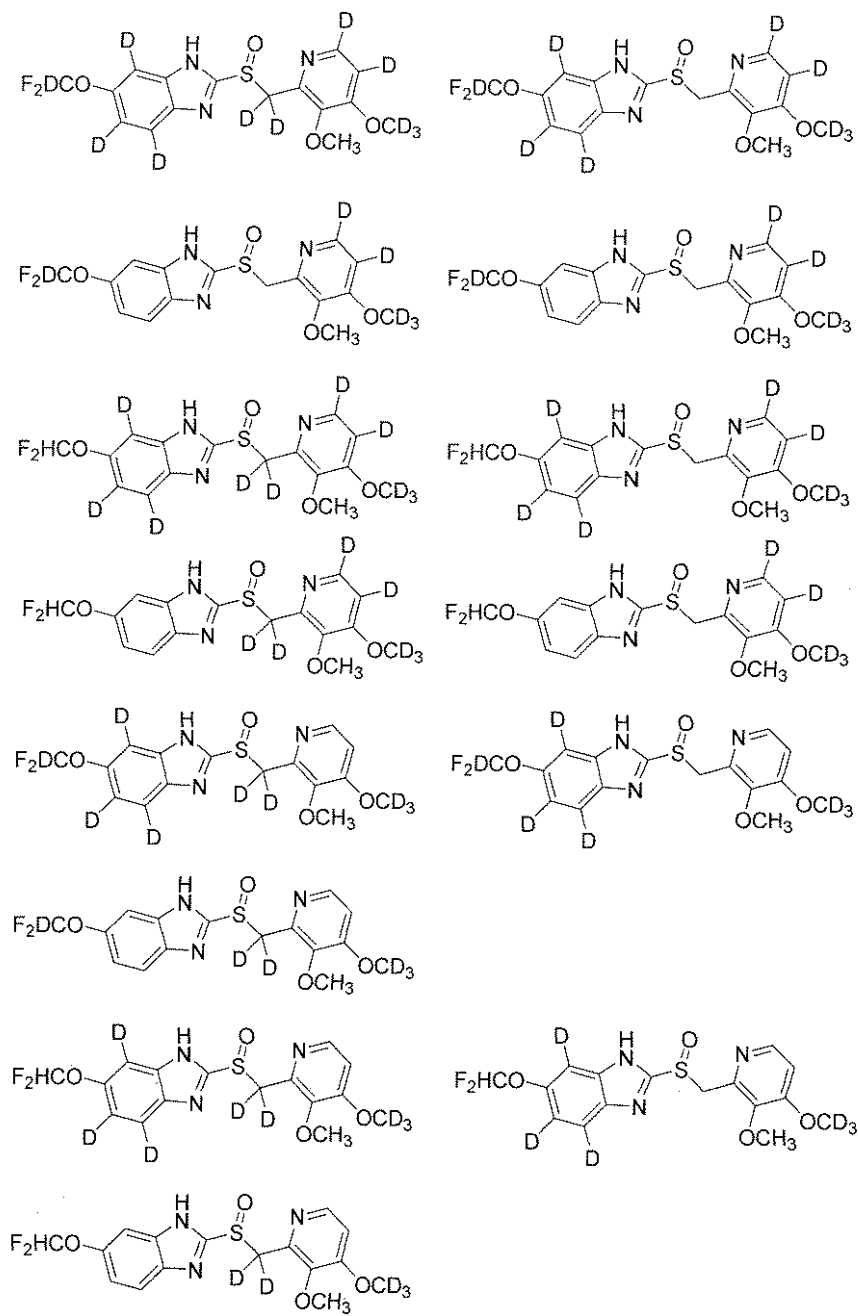


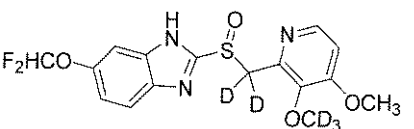
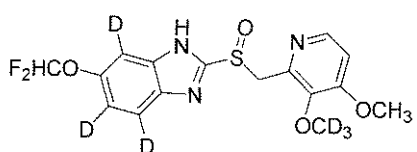
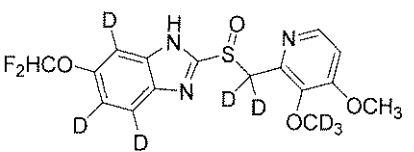
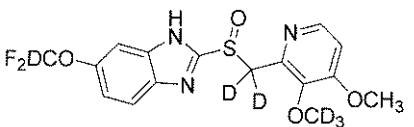
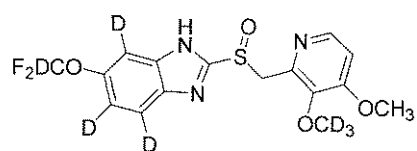
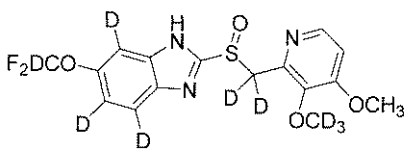
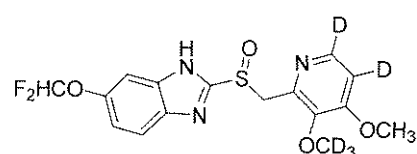
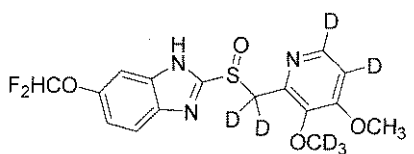
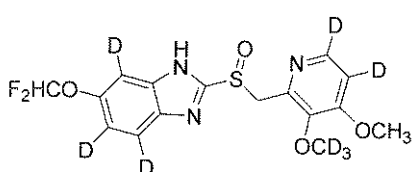
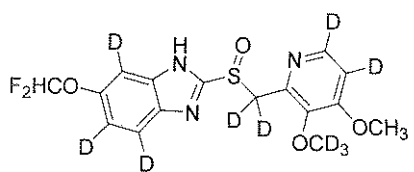
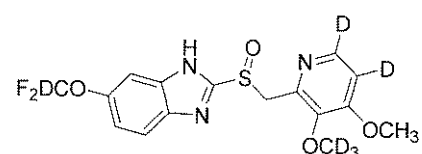
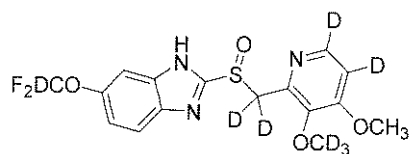
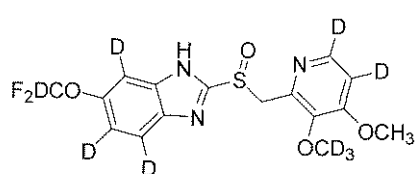
【化 5】



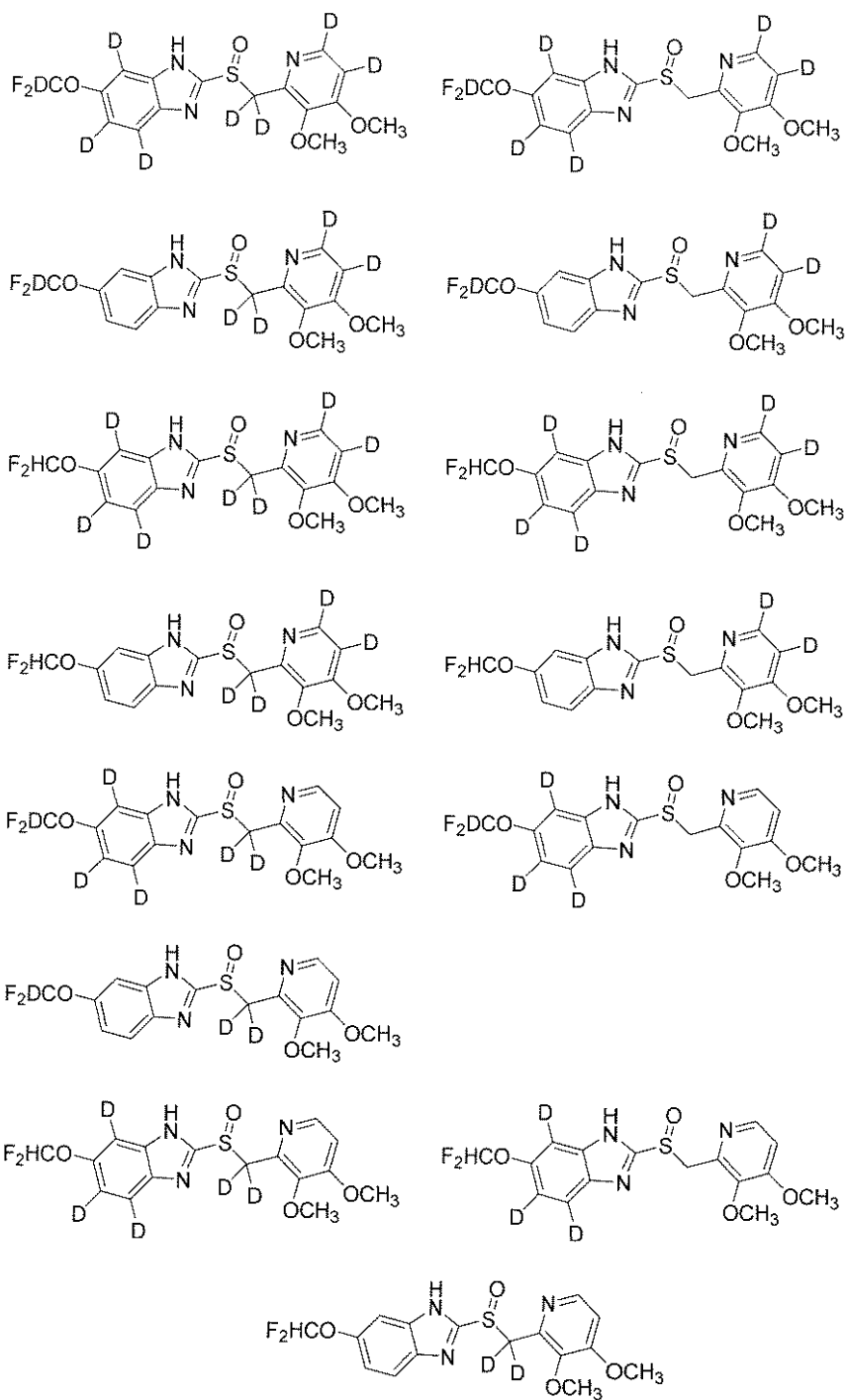
[illegible]

【化 7】

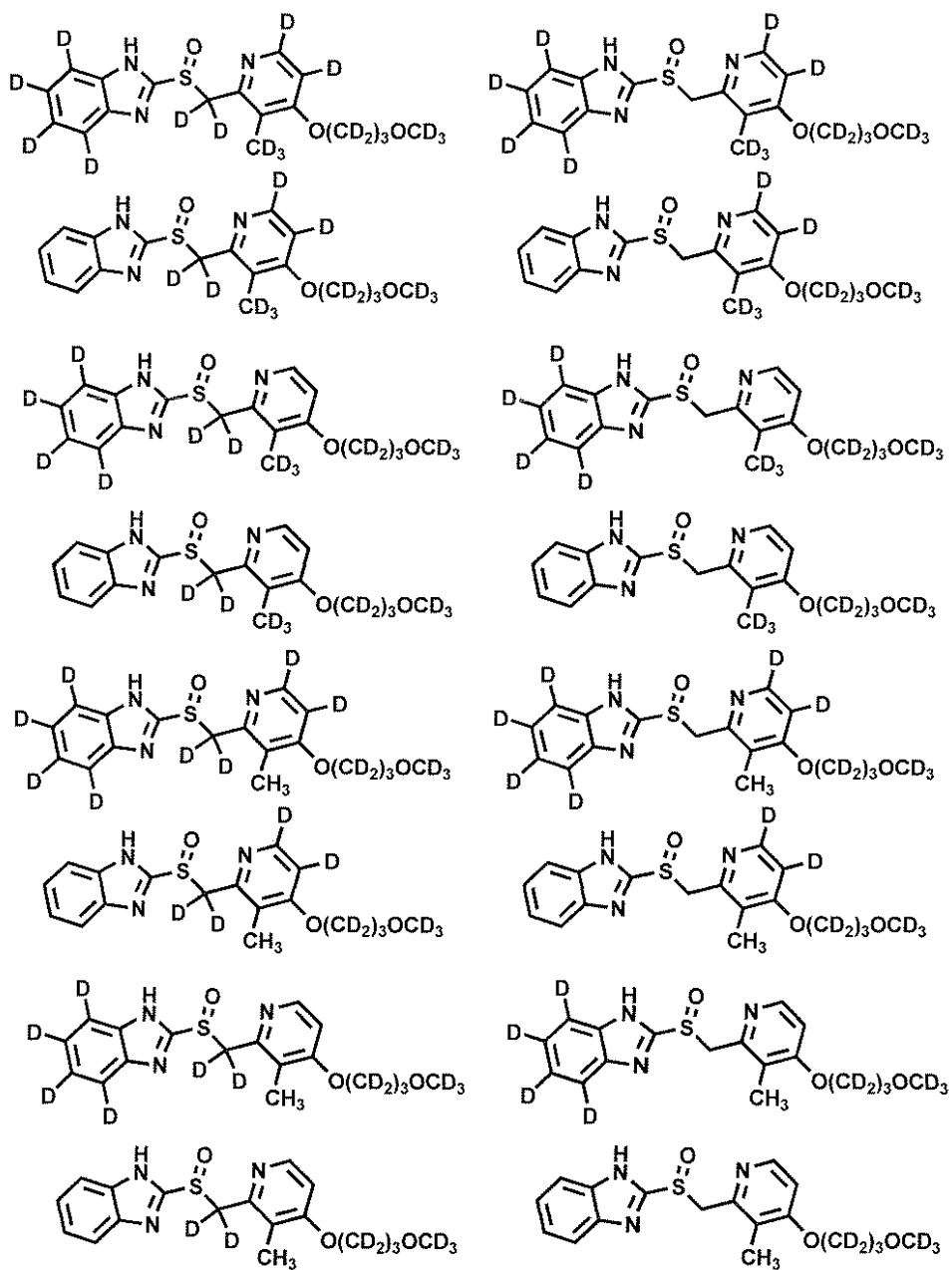


COc1c([2H])nc([2H])c([2H])c1C(=O)Nc2c([2H])c([2H])c([2H])c2C(F)(F)F

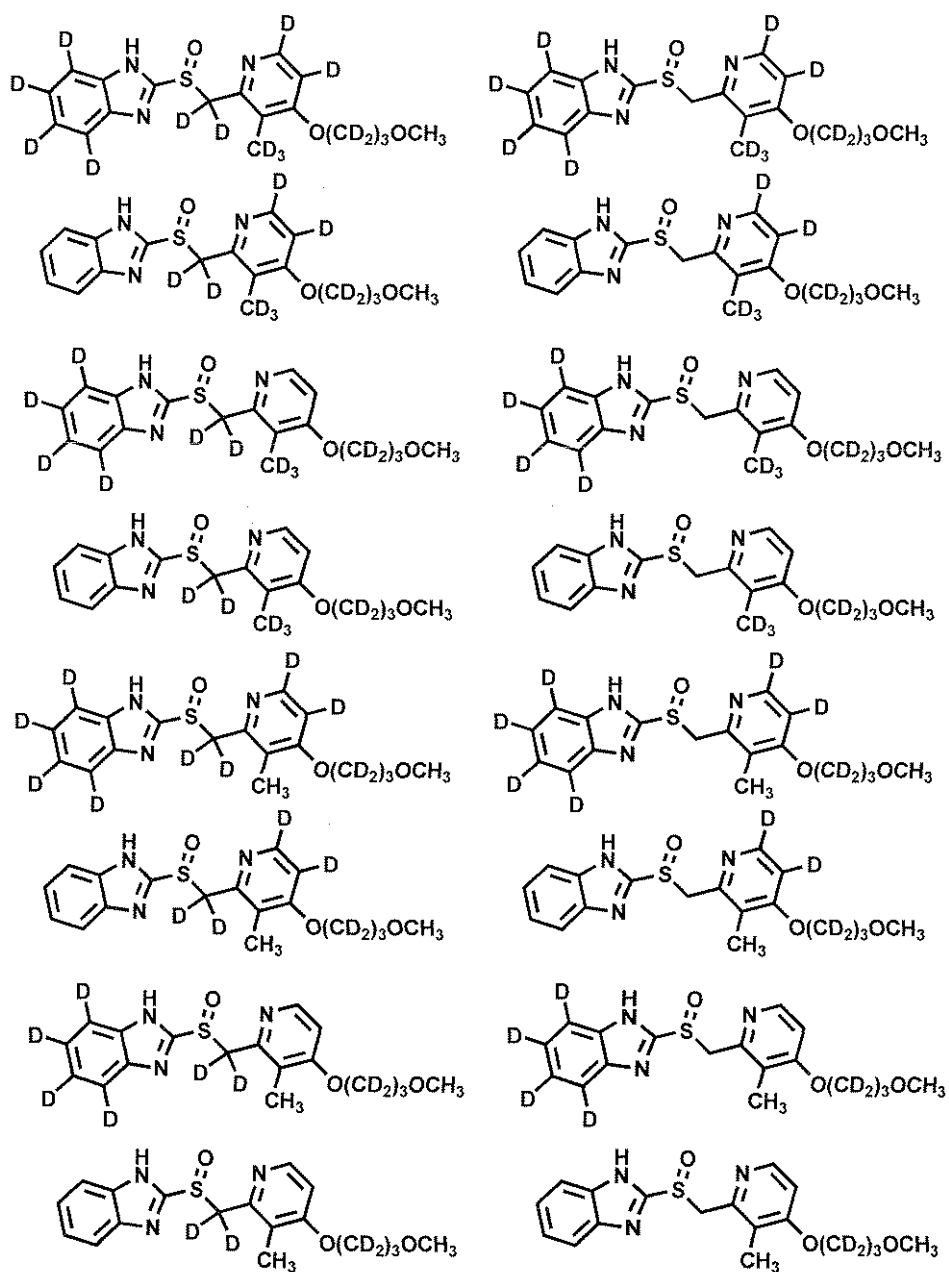
【化 9】



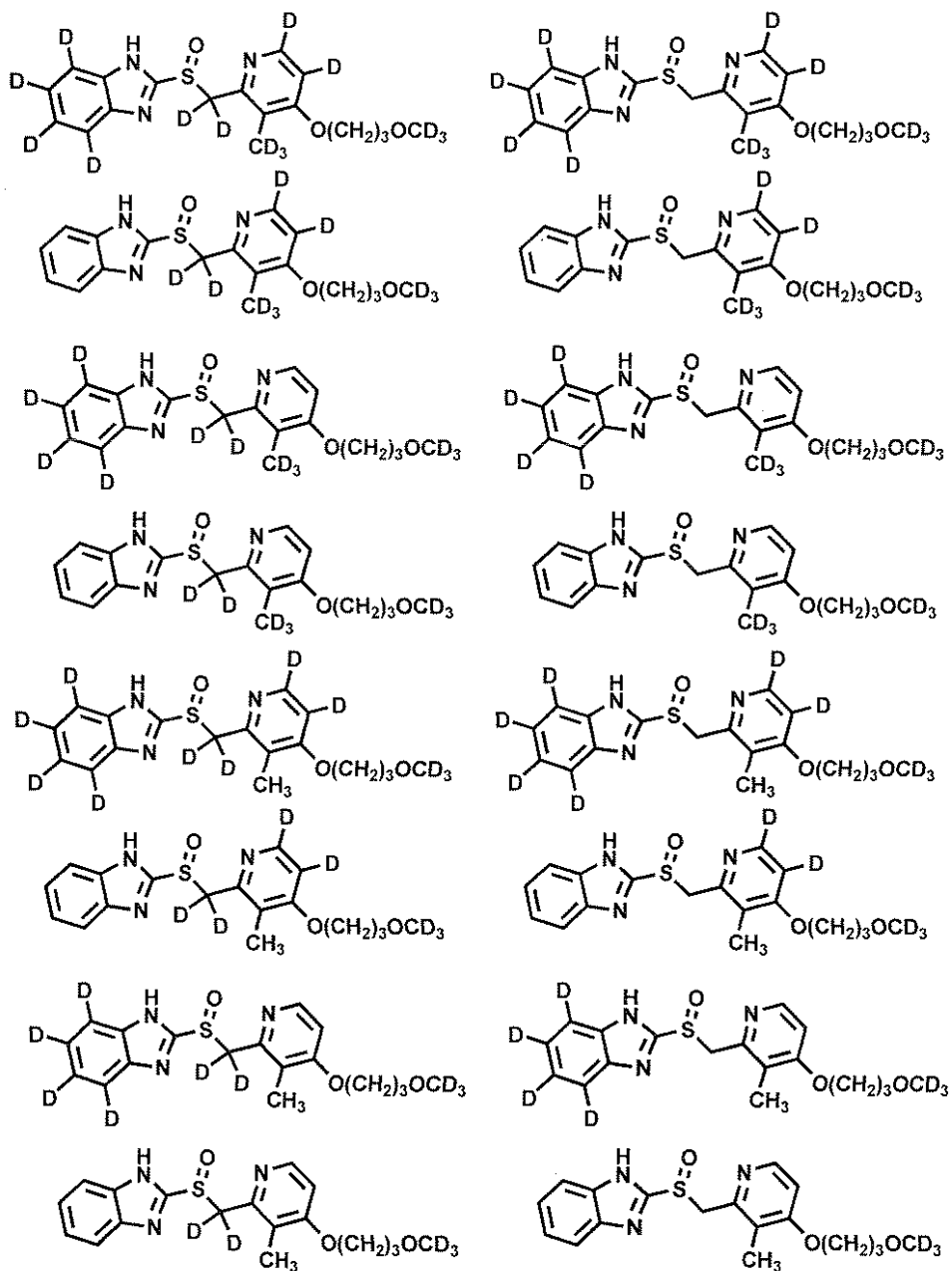
【化 10】



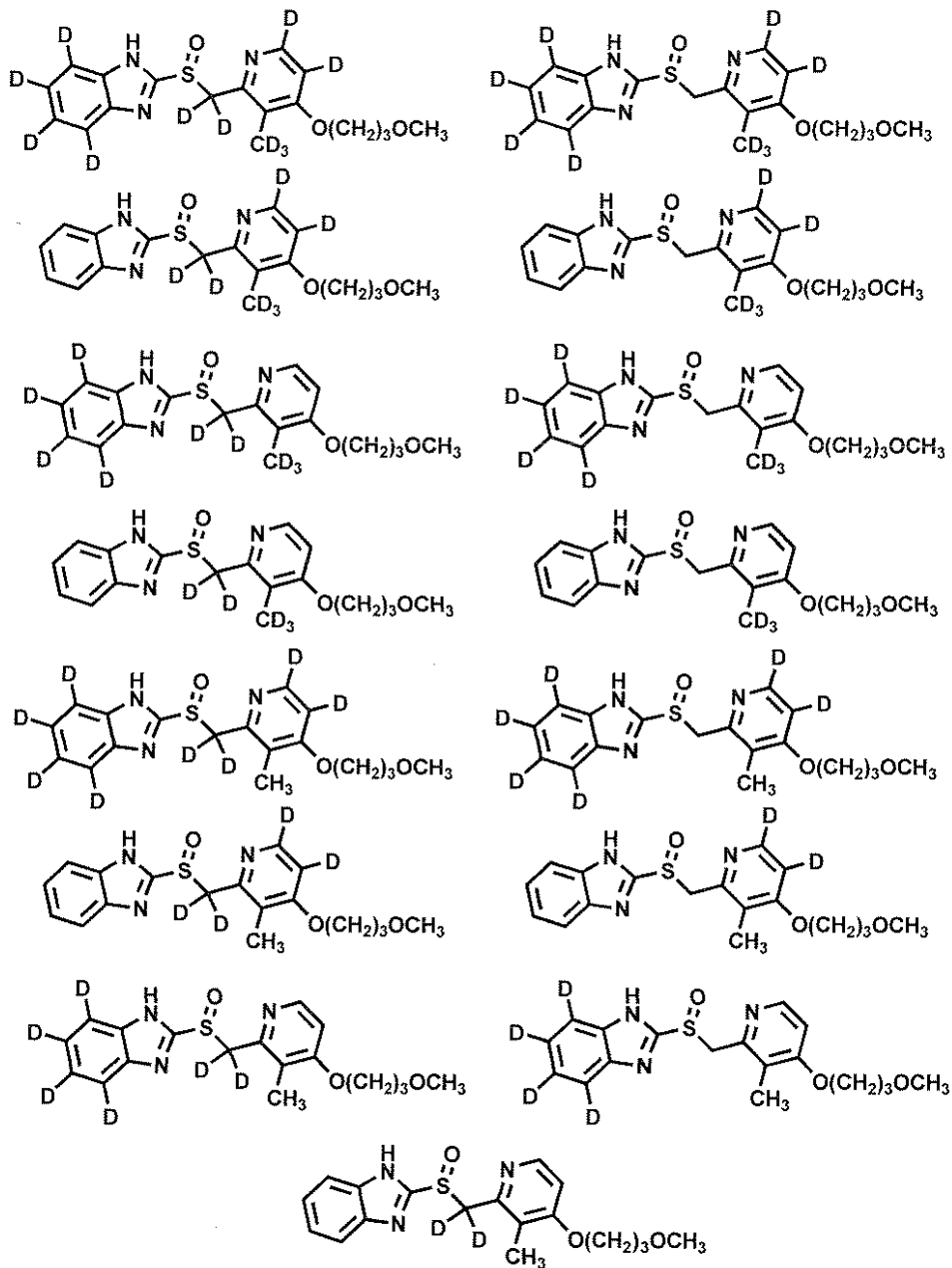
【化 1 1】



【化 1 2】



【化 1 3】

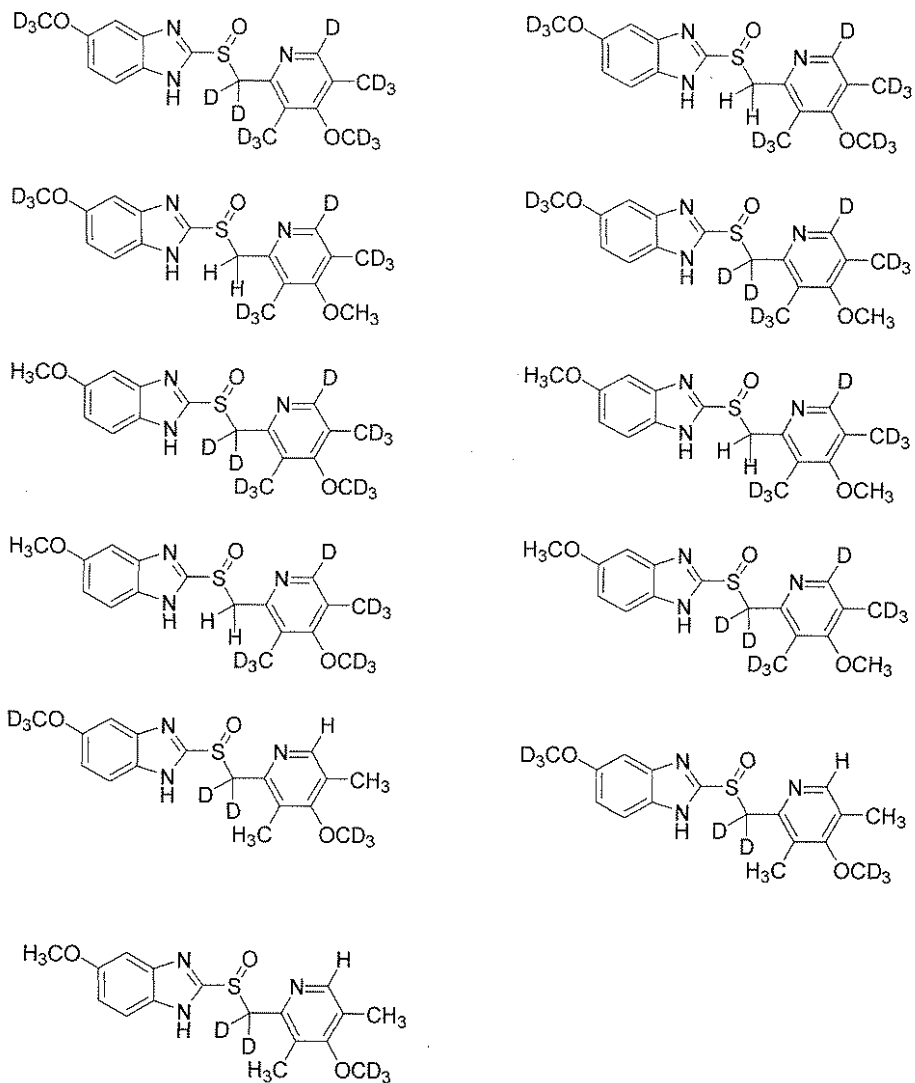


その単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約90%以上および前記化合物の(+)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約90%以上および前記化合物の(-)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩から成る群から選択される化合物。

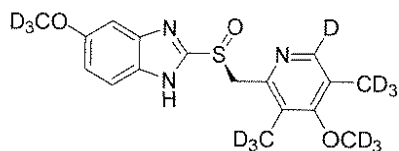
【請求項7】

以下の式

【化 1 4】



【化 1 5】

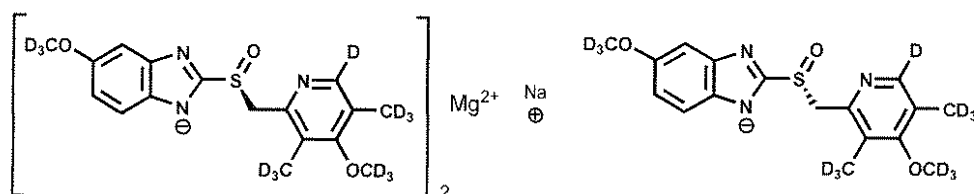


、その単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約90%以上および(+)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約90%以上および(-)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩から成る群から選択される化合物。

【請求項 8】

以下の式

【化 1 6】



、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、(-)エナンチオマーの重量の約90%以上および(+)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約90%以上および(-)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩から成る群から選択される、化合物。

【請求項 9】

薬学的に許容可能な担体と共に、治療上有効な量の、請求項1記載の化合物、請求項1記載の化合物の単一エナンチオマー、請求項1記載の化合物の(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、請求項1記載の化合物の(-)エナンチオマーの重量の約90%以上および(+)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、請求項1記載の化合物の(+)エナンチオマーの重量の約90%以上および(-)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、請求項1記載の化合物の単一ジアステレオマー、請求項1記載の化合物のジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含有する、医薬組成物。

【請求項 10】

前記組成物が経口、非経口または静脈内注射の投与に適している、請求項9記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記経口投与が、錠剤またはカプセルの投与を含む、請求項10記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記請求項1の化合物は、一日0.5ミリグラムから80ミリグラムの投与総量で投与される、請求項9記載の医薬組成物。

【請求項 13】

第一成分および第二成分を含有する発泡製剤であって、ここで前記第一成分が一以上の発泡性賦形剤であり、前記第二成分が請求項1の化合物、遮断薬および任意に薬剤学的に許容可能な賦形剤を含む混合物である、発泡製剤。

【請求項 14】

第一成分および第二成分を含有する経口複合錠剤の医薬組成物であって、ここで前記第一成分は一以上の同様のまたは異なる活性を有する抗生物質を含み、前記第二成分は腸溶コーティングの重合体層で覆われたペレットの形状の請求項1の化合物である、経口複合錠剤の医薬組成物。

【請求項 15】

前記ペレットは、耐酸性ペレットを含有しており、前記腸溶性ペレットの耐酸性は、錠剤化中に他の錠剤成分と共に前記ペレットの圧縮により有意に影響を受けず、前記第一成分は、前記第二成分を覆う前記腸溶性層により前記第二成分から分離されている、請求項14の医薬組成物。

【請求項 16】

前記抗生物質は、アモキシシリン、クラリスロマイシン、メトロニダゾール、およびその組合せ物から成る群から選択される、請求項14の医薬組成物。

【請求項 17】

第一成分、第二成分および任意に第三成分を含有する経口複合錠剤の医薬組成物であって、ここで前記第一成分は、腸溶重合体層で覆われたペレット形状の請求項1の化合物で

【請求項 18】

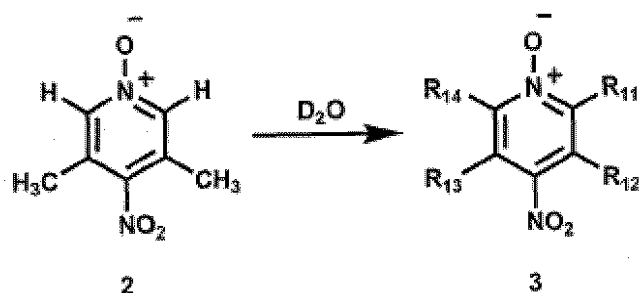
【請求項 19】

【請求項 20】

【請求項 2 1】

【請求項 22】

【化 1 7】

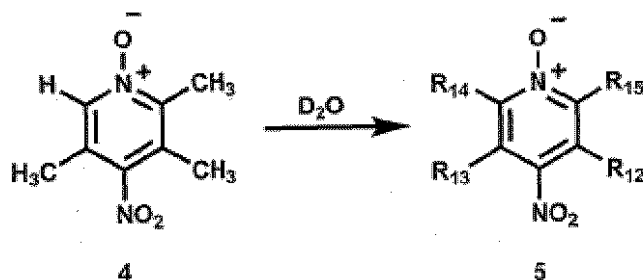


【請求項 23】

【請求項 24】

式 5 の化合物

【化 18】



[式中、 R_{14} は、水素および重水素から成る群から選択され、

R_{12} 、 R_{13} および R_{15} は、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、および $-CD_3$ からなる基より独立して選択される]を生成するための条件下で、式 4 の化合物と重水を接触させるステップを含んでおり、該反応は、重水、1,4-ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン、ジメチルスルホキシドから成る群から選択される溶媒または溶媒の混合物中で、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび DBU から成る群から選択される触媒の存在下で、約 0 から約 500 までの範囲内の温度で、0.01 時間から 240 時間、約 1 から約 14 までの pH にて、約 1 mBar から約 350 Bar までの圧力下で行われる、式 5 の化合物の製造方法。

【請求項 25】

反応が集束マイクロ波放射の存在下で、約 1 Bar から約 25 Bar の圧力、溶媒 1 リットル当たり約 1 W から溶媒 1 リットル当たり約 900 W の電圧設定、約 0 から約 500 までの温度で、約 0.01 時間から 5 時間、約 1 から約 14 までの pH で、石英反応装置を用いて行われる、請求項 24 記載の方法。

【請求項 26】

胃酸関連疾患の治療中に、後記いずれかに影響を及ぼすように、治療を必要とする哺乳類の対象における、胃酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療するための、治療上有効量の請求項 1 の化合物を含有する医薬組成物；

非同位体的に濃縮した化合物と比較した、胃酸関連疾患の治療中の該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の低下、

非同位体的に濃縮した化合物と比較した、用量単位あたりの該化合物の平均血漿レベルの増加または該化合物の少なくとも一つの代謝体の平均血漿レベルの低下、

非同位体的に濃縮した化合物と比較した、胃酸関連疾患の治療中の該哺乳類の対象における胃酸レベルの顕著でない増加、

非同位体的に濃縮した化合物と比較した、胃酸関連疾患の治療中の該哺乳類の対象における少なくとも一つのシトクローム P_{450} アイソフォームの阻害低下、

非同位体的に濃縮した化合物と比較した、胃酸関連疾患の治療中の抗分泌効果の改善、

非同位体的に濃縮した化合物と比較した、胃酸関連疾患の治療中の治癒の速度および症候軽減の速度の促進を含む臨床効果の改善。

【請求項 27】

前記シトクローム P_{450} アイソフォームは、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 から成る群から選択される、請求項 26 の医薬組成物

。

【請求項 28】

ヘリコバクターピロリ菌により生じるかあるいはもたらされる細菌感染を治療するための、有効量の一酸化窒素放出非ステロイド抗炎症薬（NSAID）および請求項 1 の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 29】

胃酸分泌を抑制して胃酸関連の疾患を治療するための、請求項 1 の化合物を含む医薬組成物。