

【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

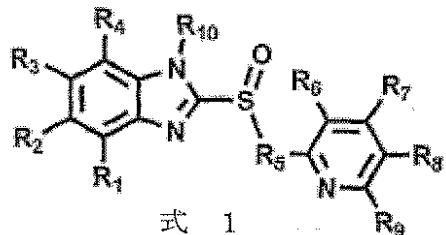
【補正の内容】

【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、单ジアステレオマー、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<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、=O、=CH<sub>2</sub>、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<sub>2</sub>-、-CHD-、および-CD<sub>2</sub>-から成る群から選択され、

$R_7$  は、水素、重水素、-NO<sub>2</sub>、 $C_1 - C_6$  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<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、=O、=CH<sub>2</sub>、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、s e c-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。

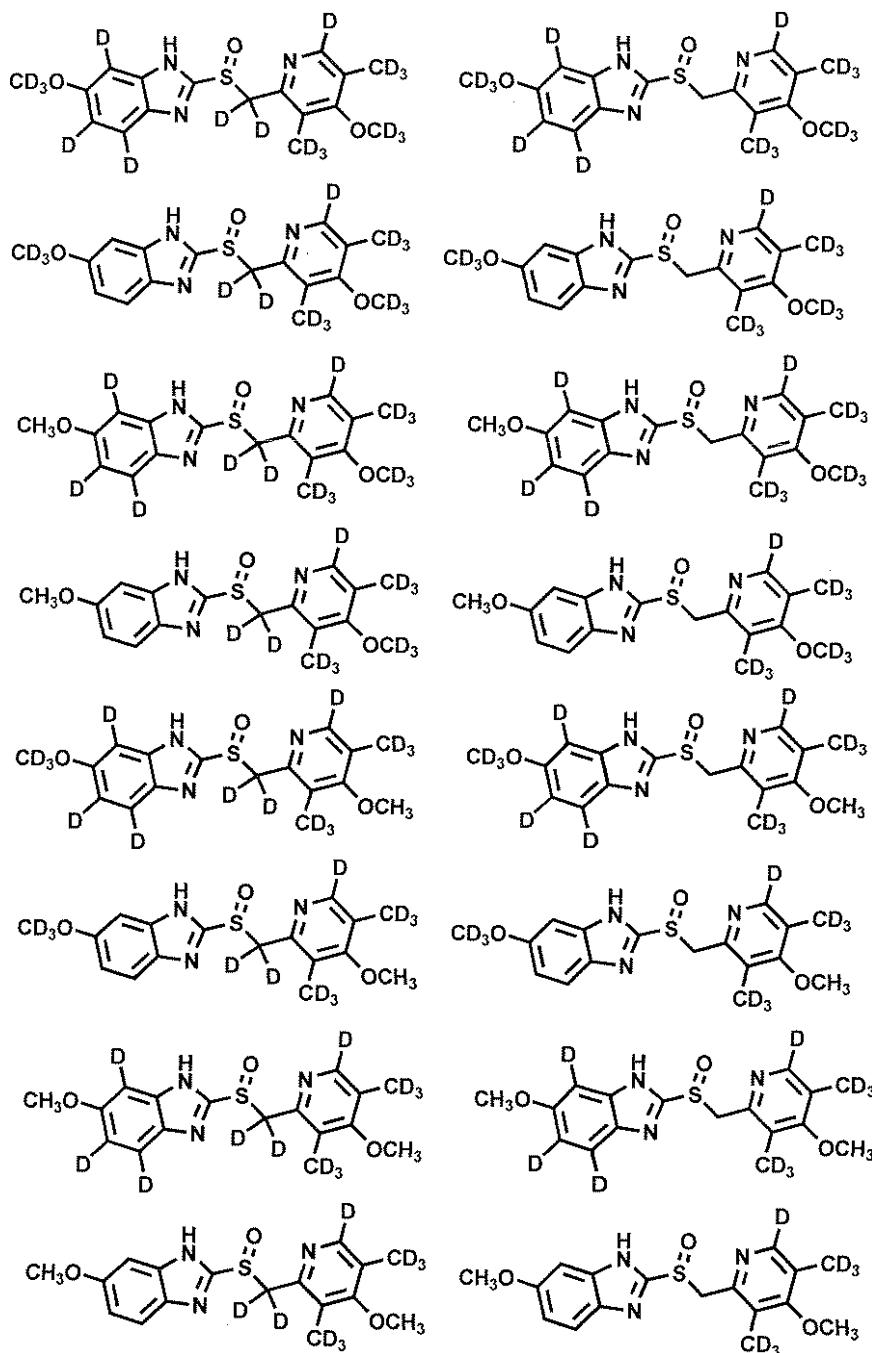
## 【請求項 5】

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。

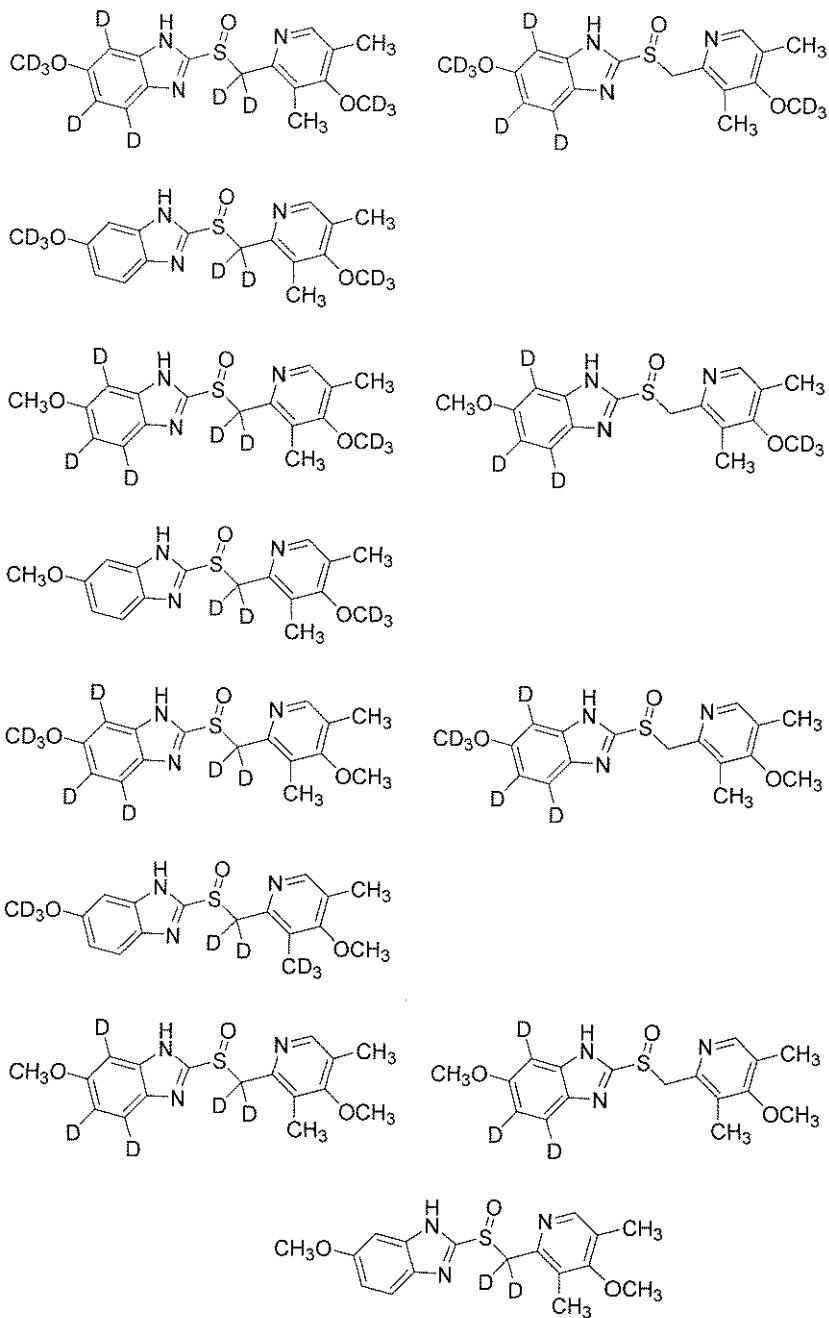
## 【請求項 6】

以下の式

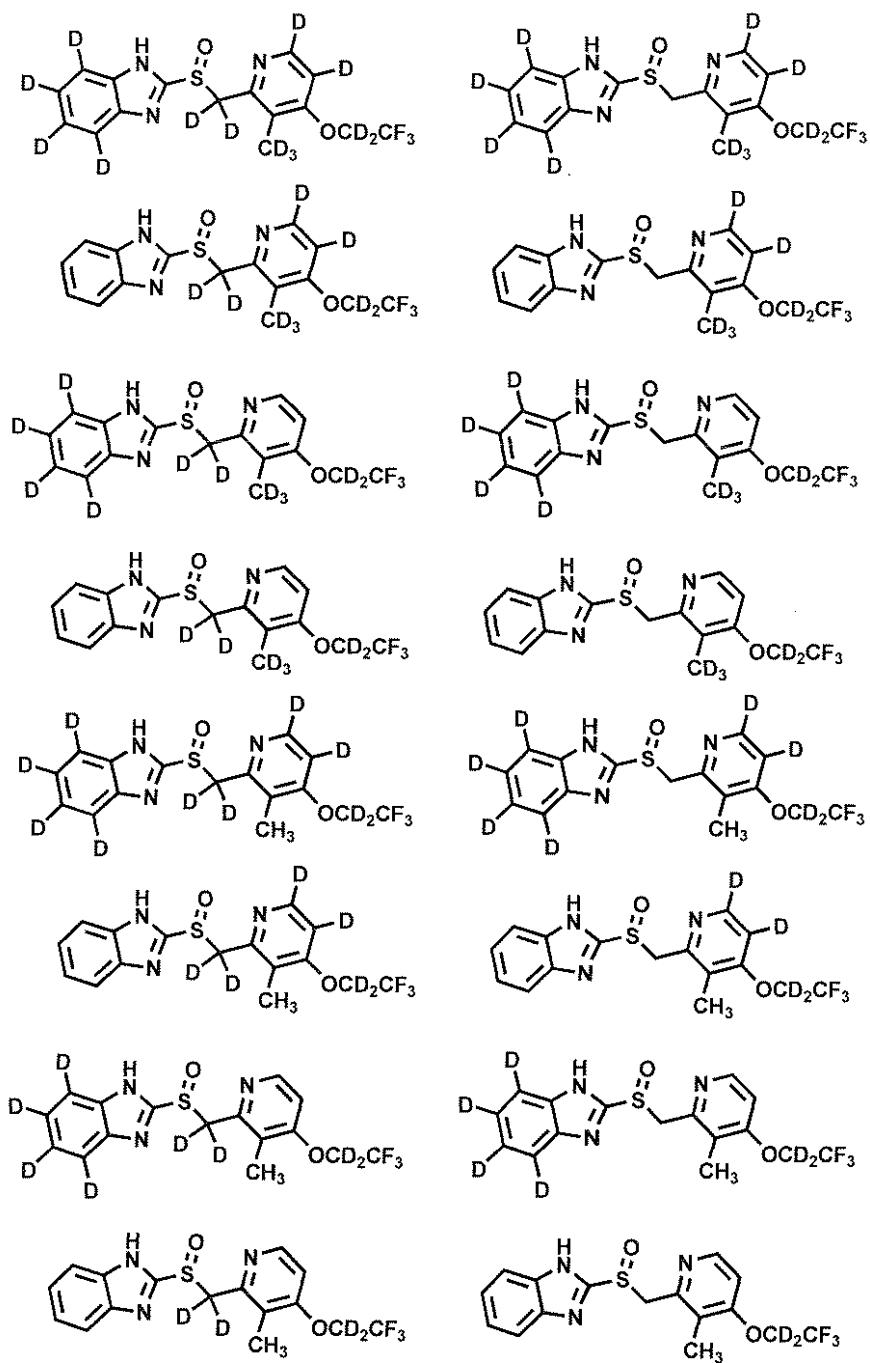
## 【化 2】



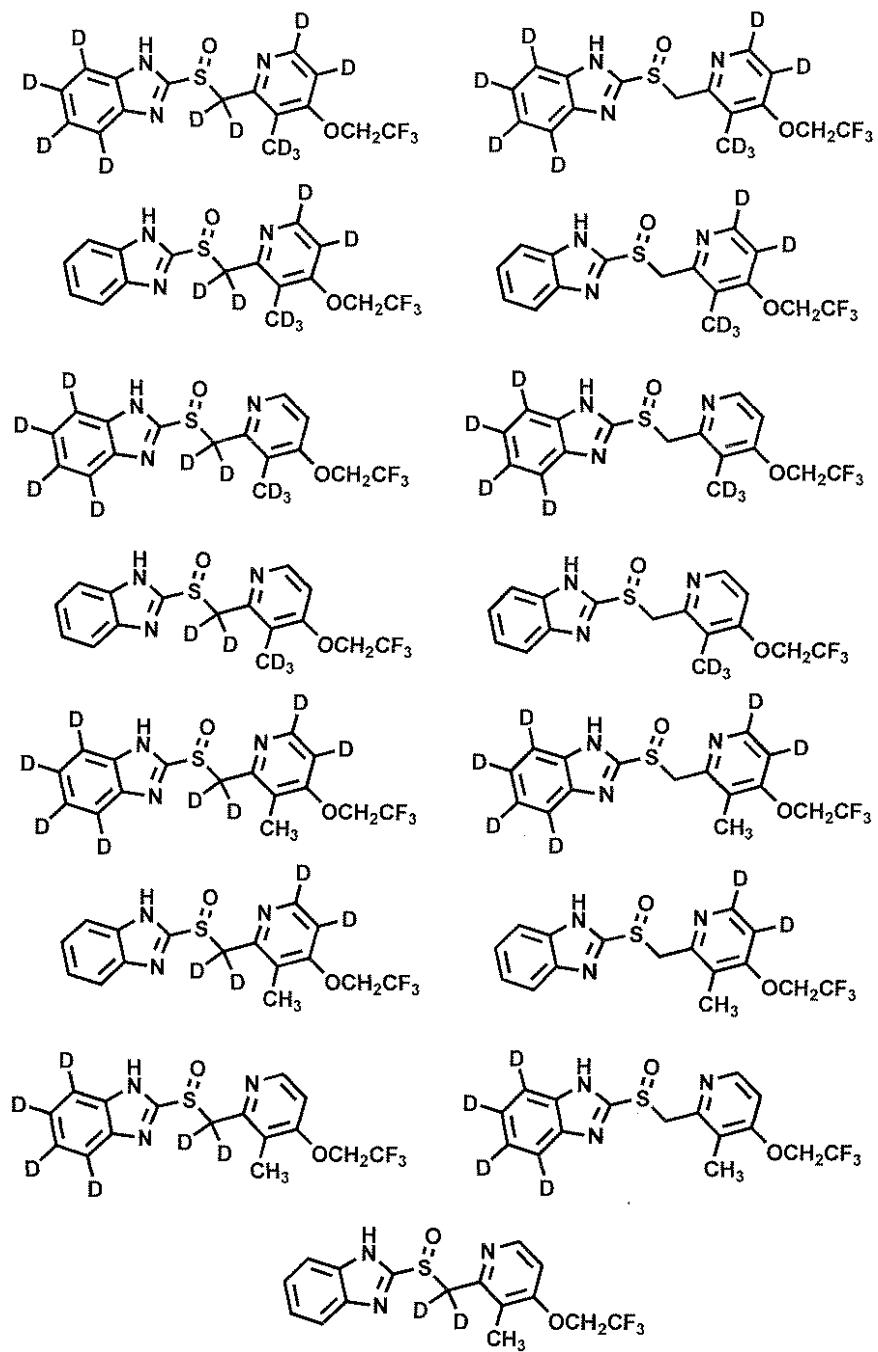
【化 3】



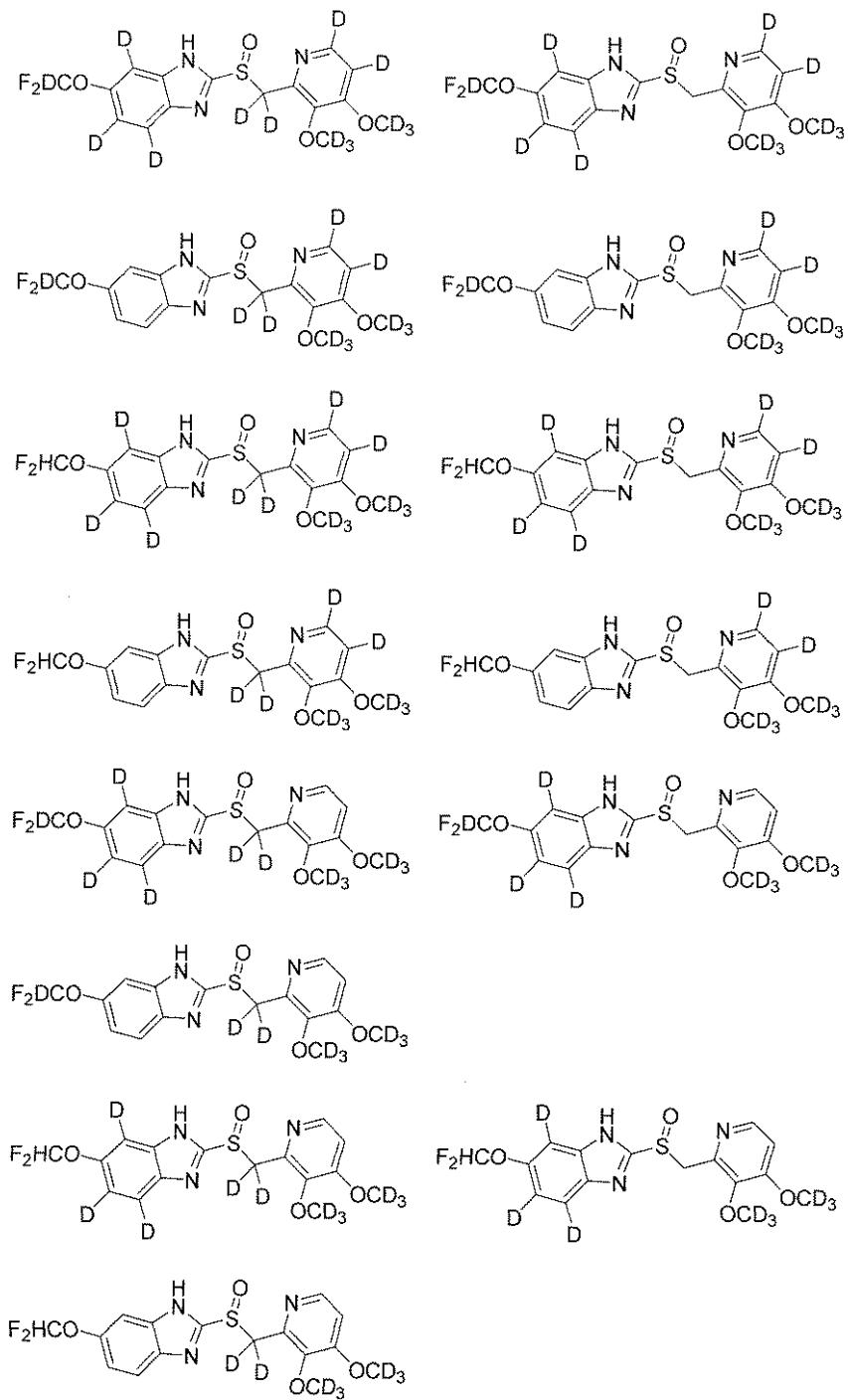
【化 4】



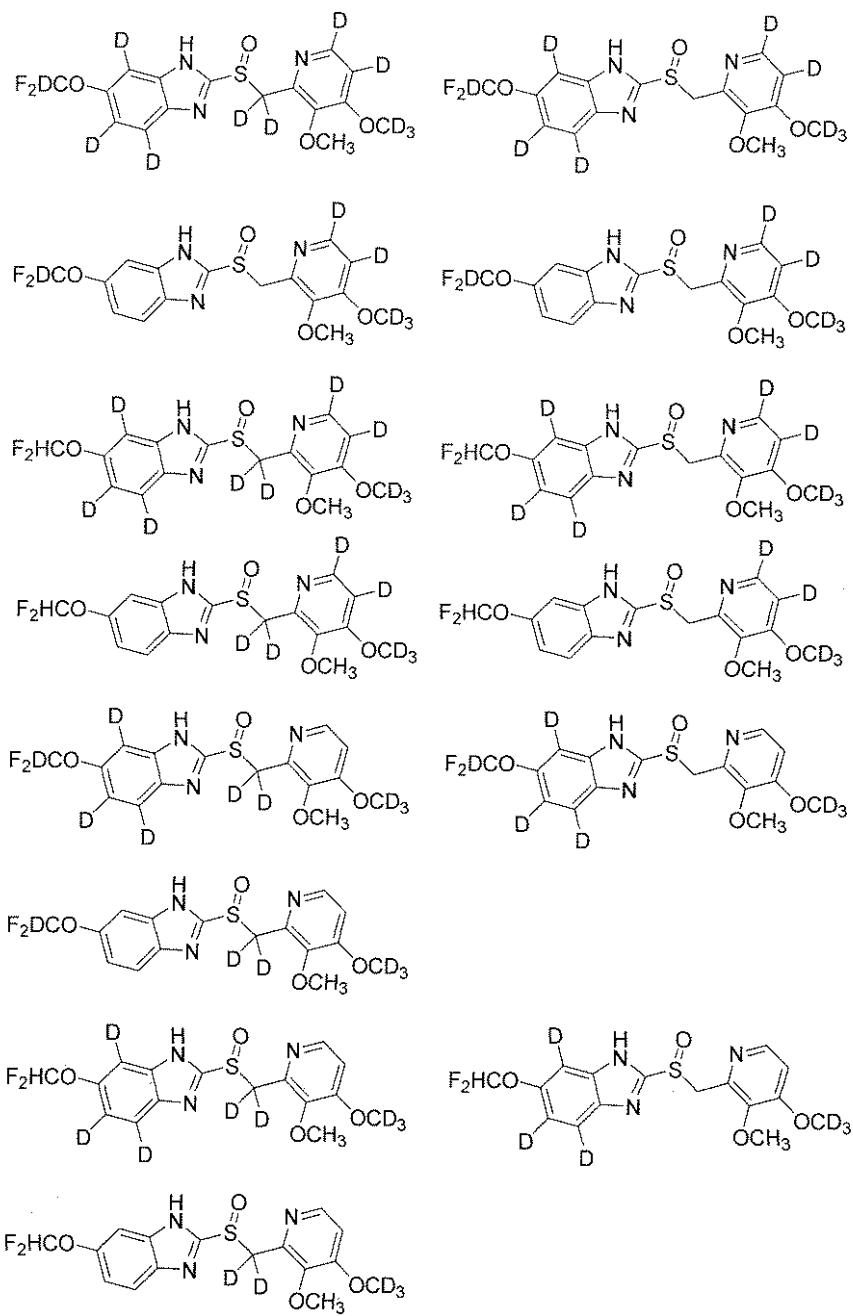
【化 5】



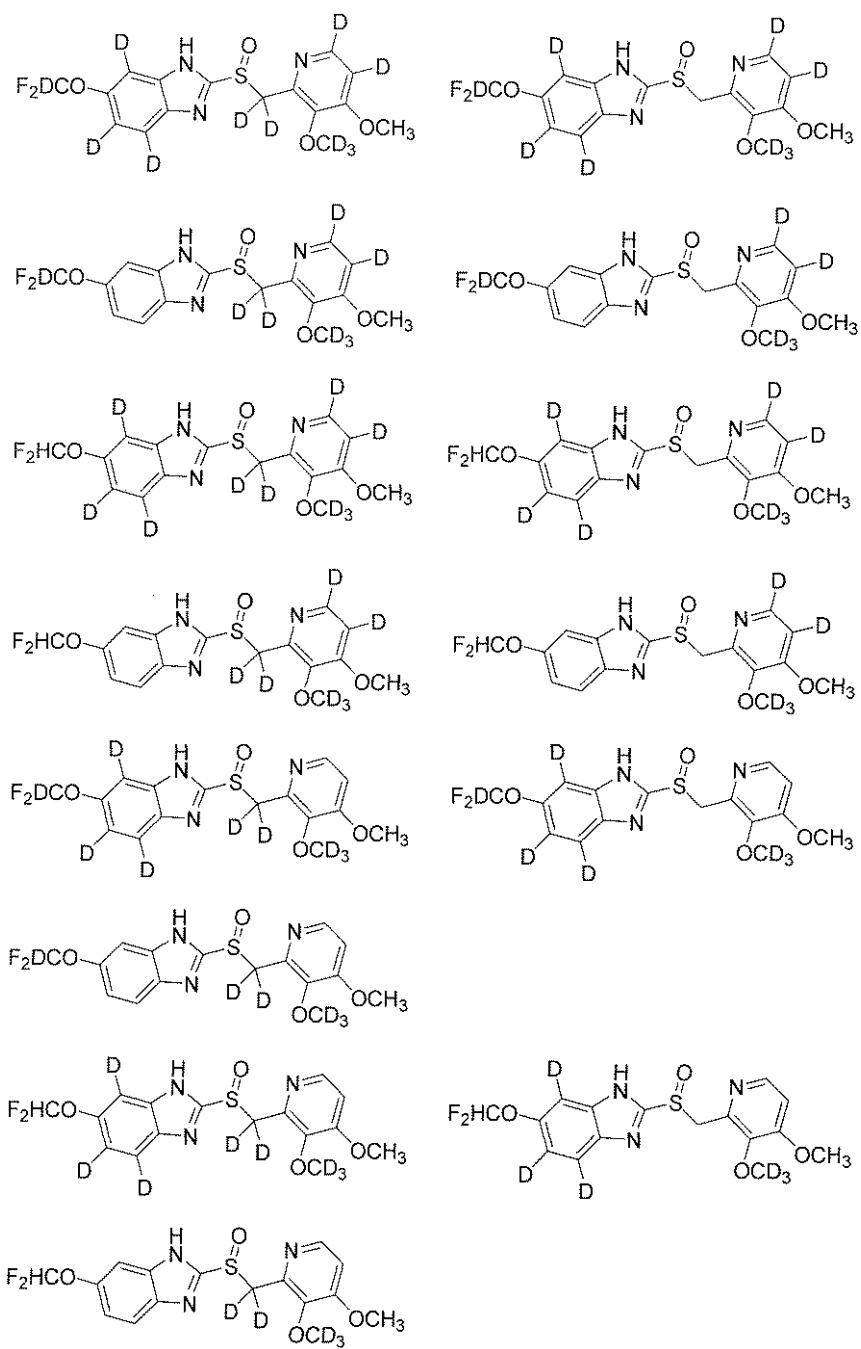
【化 6】



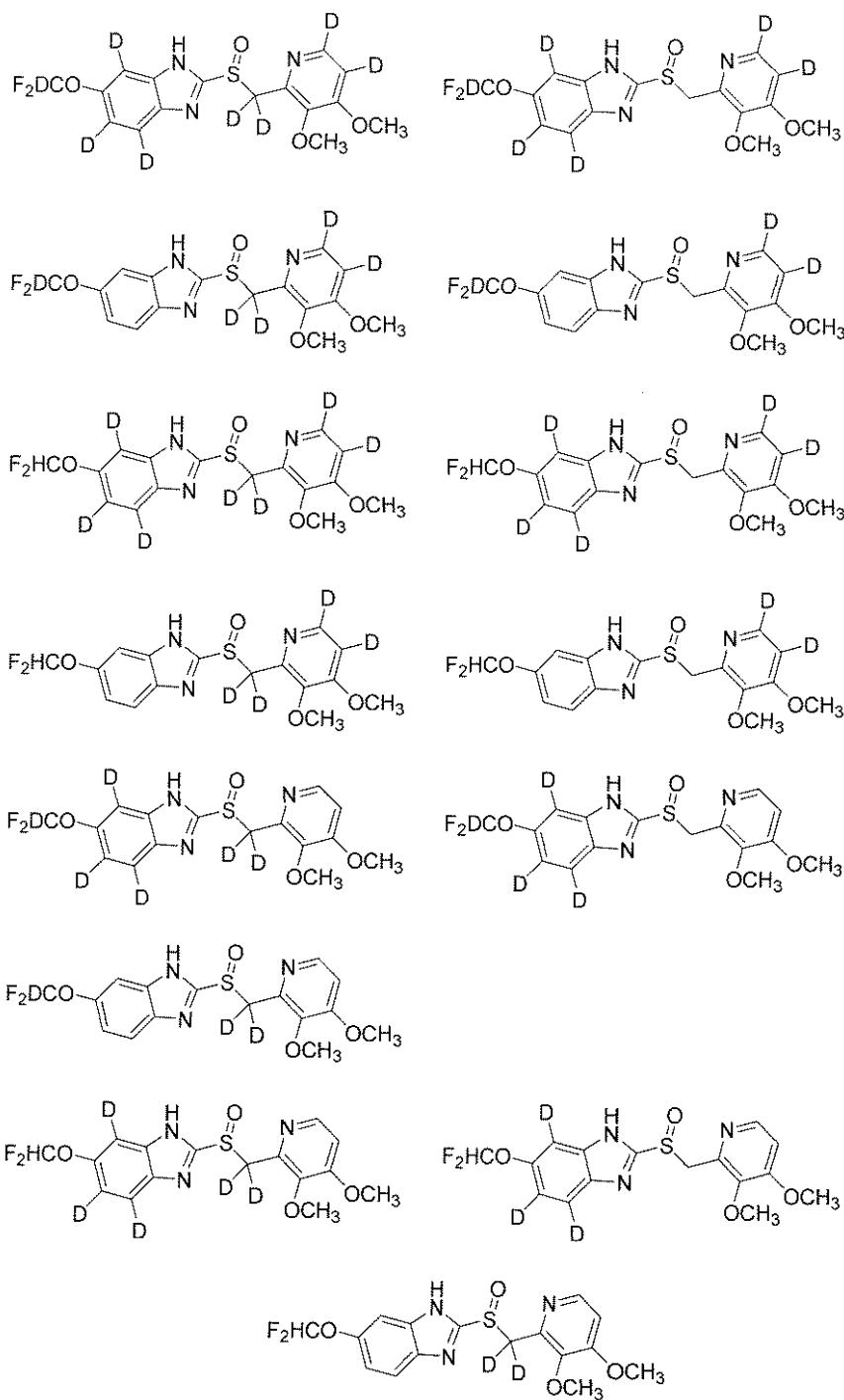
【化7】



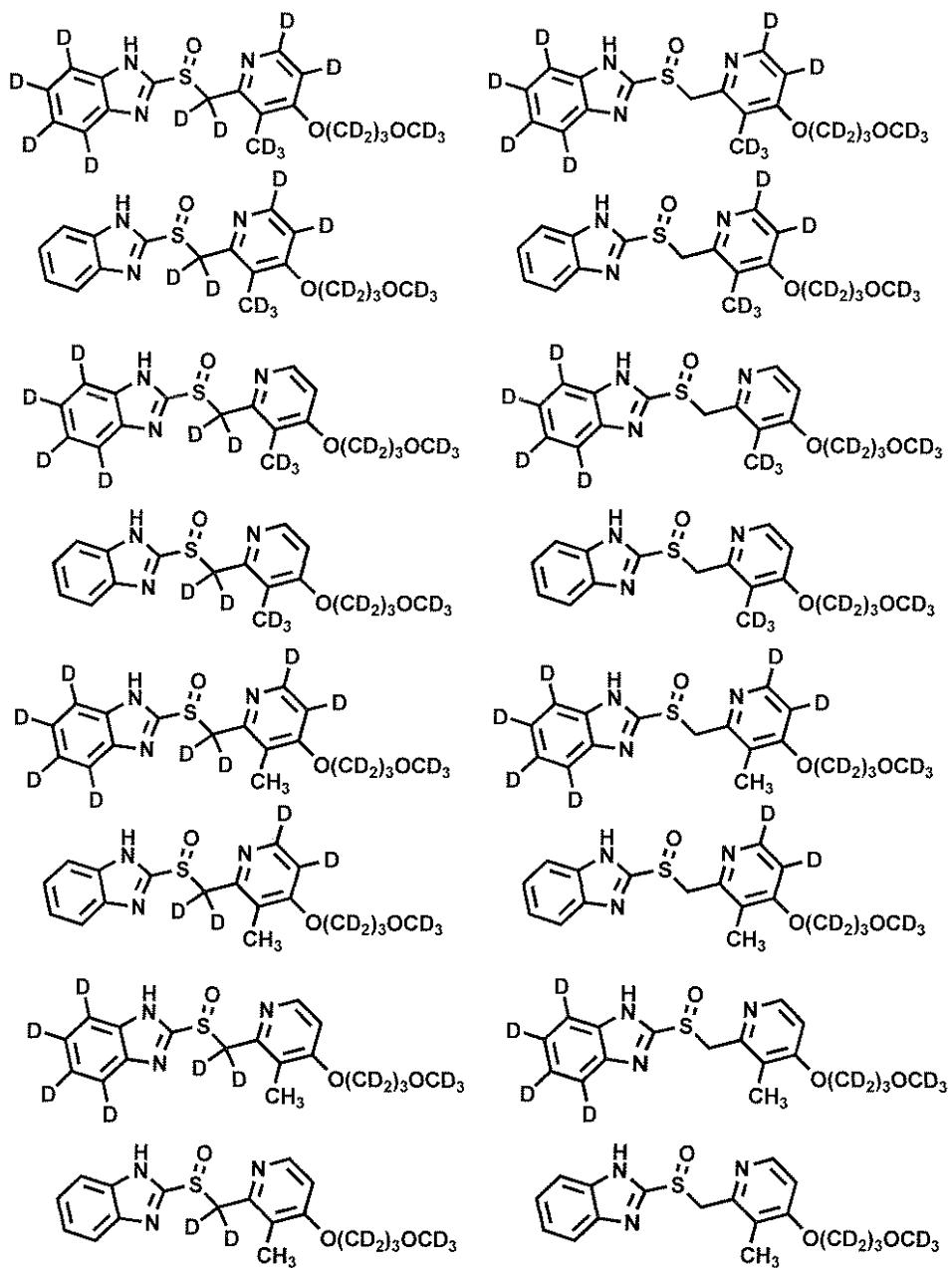
【化 8】



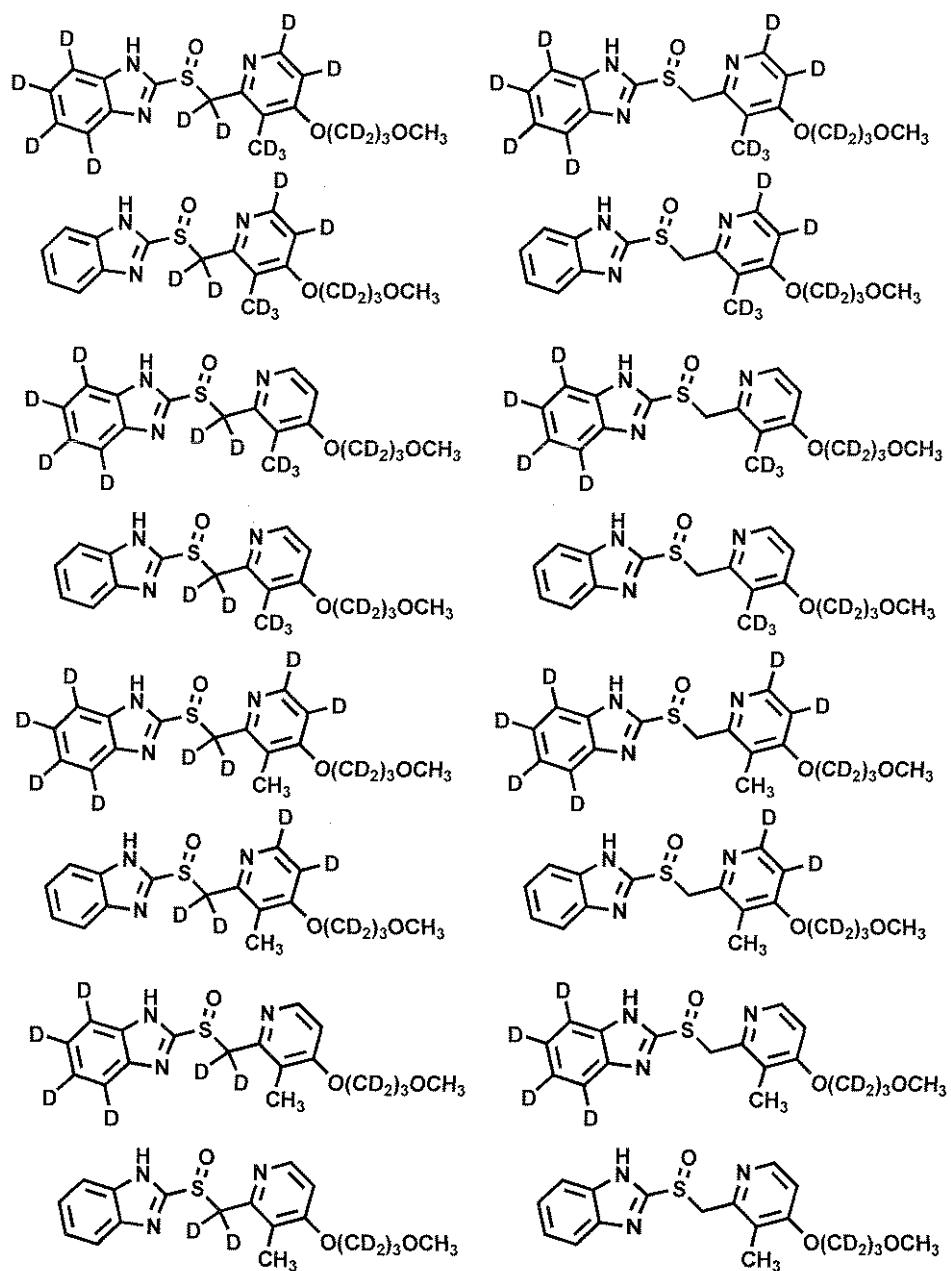
【化9】



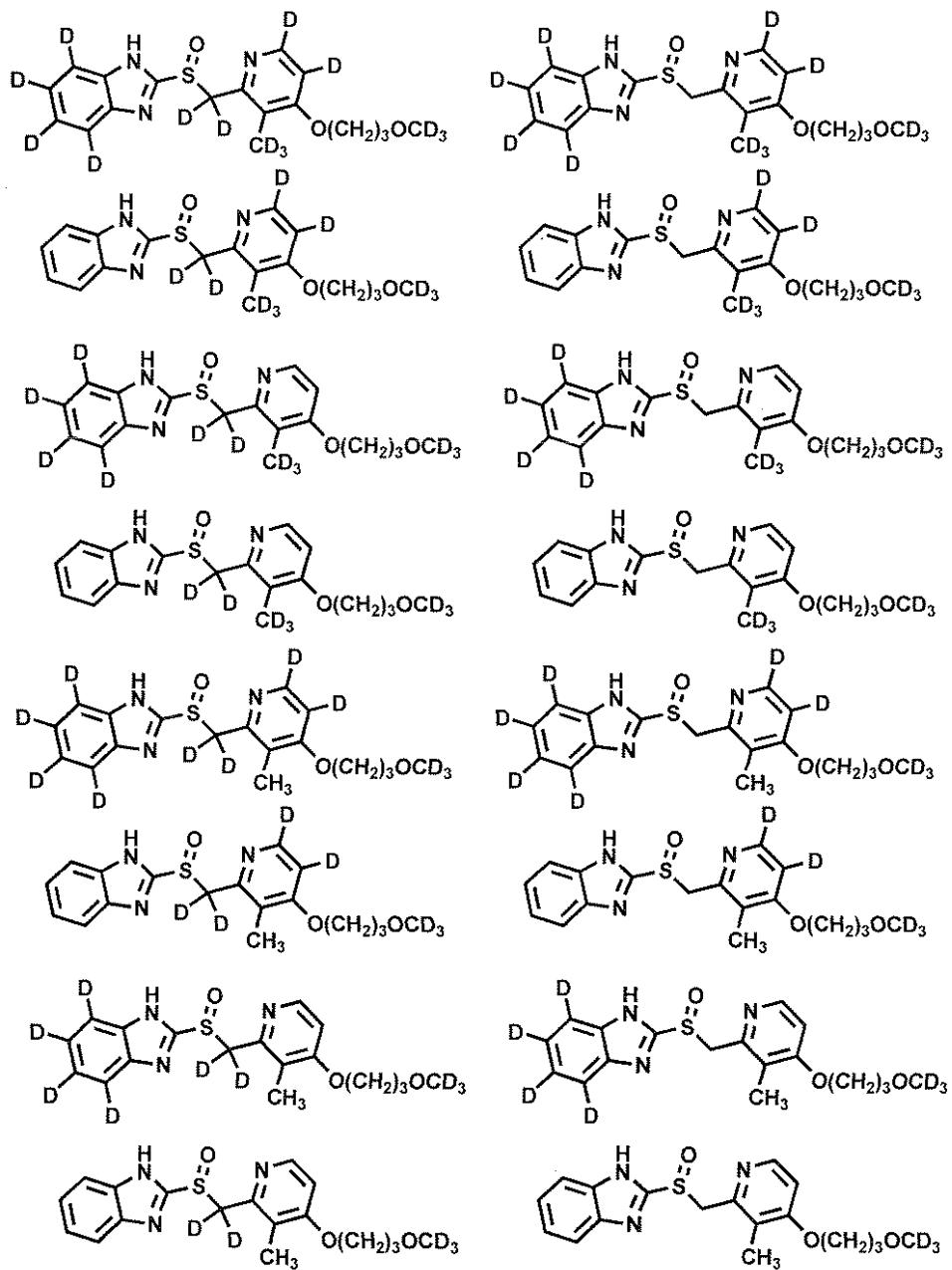
【化10】



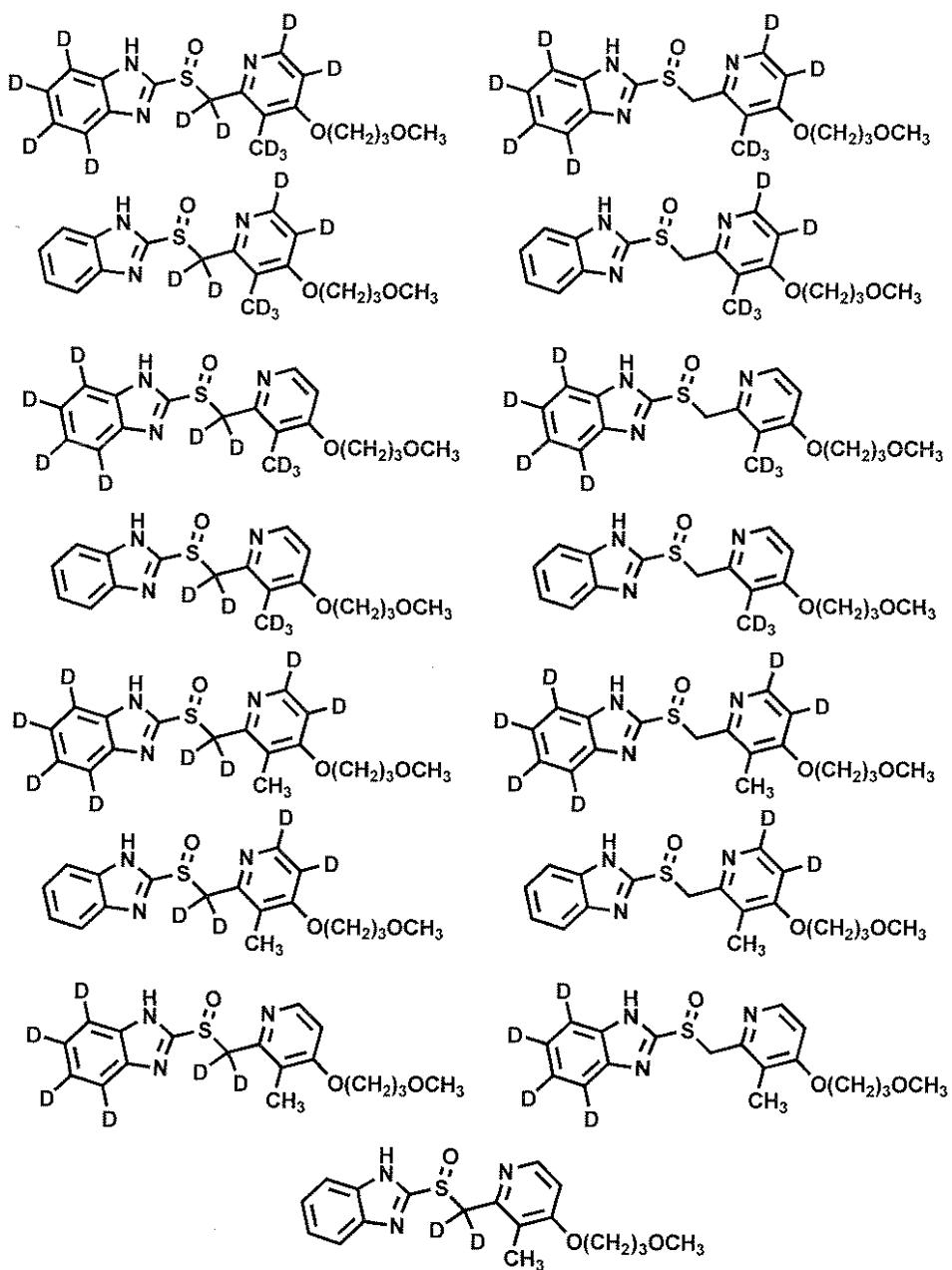
【化 1 1】



【化12】



【化13】

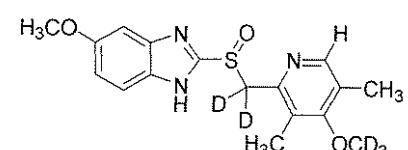
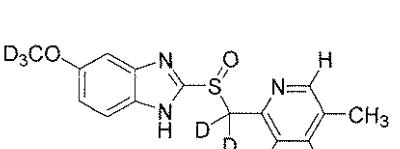
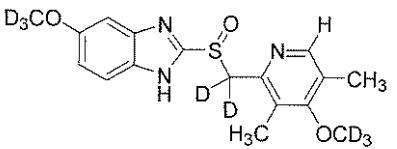
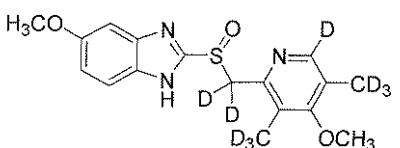
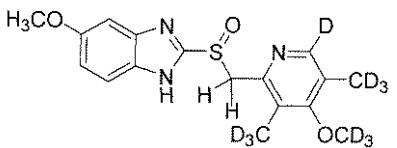
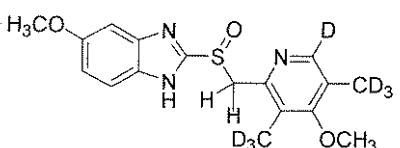
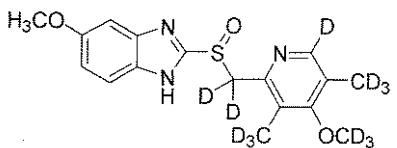
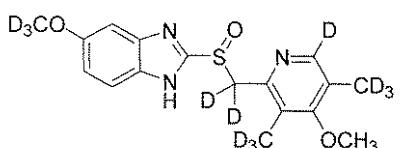
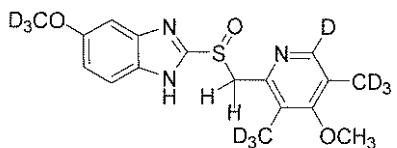
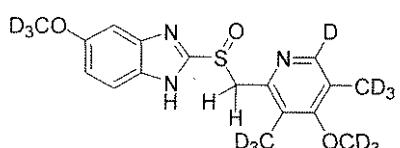
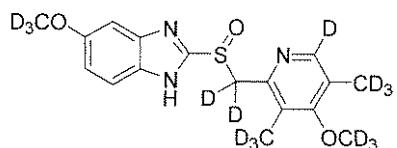


その單一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約90%以上および前記化合物の(+)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約90%以上および前記化合物の(-)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、単一ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩から成る群から選択される化合物。

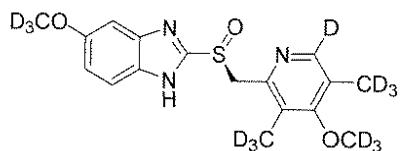
## 【請求項7】

以下の式

## 【化14】



## 【化15】

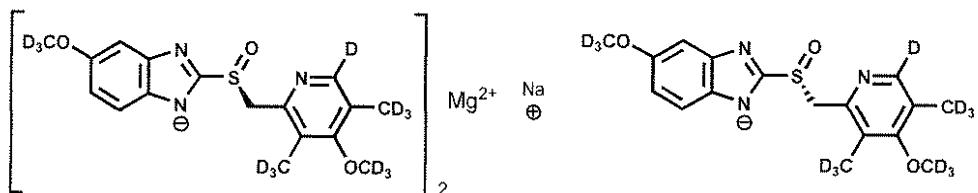


その単一エナンチオマー、(+)エナンチオマーおよび(-)エナンチオマーの混合物、(-)エナンチオマーの重量の約90%以上および(+)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、(+)エナンチオマーの重量の約90%以上および(-)エナンチオマーの重量の約10%以下の混合物、ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、またはその薬学的に許容可能な塩から成る群から選択される化合物。

## 【請求項8】

以下の式

## 【化16】



、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、单ジアステレオマー、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記載の化合物の单ジアステレオマー、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

あり、前記第二成分は、少なくとも1つの非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）を含み、前記任意の第三成分は、薬学的に許容し得る賦形剤を含んでおり、ここで前記第二成分が前記第一成分を覆う前記腸溶層により前記第一成分から分離されている、医薬組成物。

【請求項 18】

前記ペレットは、耐酸性ペレットを含んでおり、ここで前記腸溶ペレットの前記耐酸性は、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ない、請求項 17 の医薬組成物。

【請求項 19】

請求項 1 の化合物、親水性または疎水性マトリクス、水溶性分離層、腸溶層、および任意に 1 つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含んでいる、持続放出医薬製剤。

## 【請求項 20】

請求項 1 の化合物、分離性半透過性膜および 1 つ以上の膨潤性物質を含む腸溶性医薬剤であって、ここで前記製剤は、即時性抑制物質放出部分および少なくとも 1 つの遅延性抑制物質放出部分を含んでおり、約 0 . 1 から約 2 4 時間に分離した少なくとも二つの連続パルスの形式において、請求項 1 の化合物の非継続的放出を行う事ができる、腸溶性医薬剤。

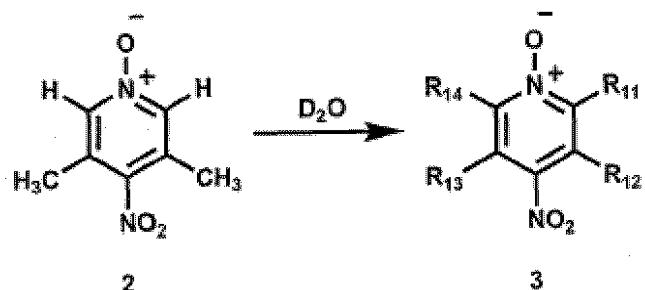
【請求項 21】

哺乳類の対象に経口投与するための安定性医薬製剤であって、請求項1の化合物および任意に1つ以上のアジュバントを含む安定性医薬製剤であって、部分的にアルカリで中和された耐胃液性高分子層材を含み、陽イオン交換能を有する中間反応層および耐胃液耐外層で包まれている、安定性医薬製剤。

## 【請求項 22】

### 式3の化合物

【化 17】



[式中、 $R_{1-4}$  および  $R_{1-1}$  は、水素および重水素を含む基より独立して選択され、 $R_{1-2}$  および  $R_{1-3}$  は、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$  および  $-CD_3$  からなるグループより独立して選択される]

を生成するための条件下で、式 2 の化合物と重水を接触させることを含む式 3 の化合物の製造方法であって、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D B Uから成る群から選択される触媒の存在下に、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1mBarから約350Barまでの圧力で行われる、式3の化合物の製造方法。

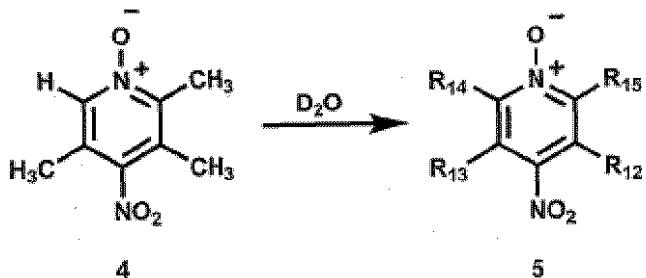
### 【請求項 2 3】

反応は、集束マイクロ波放射の存在下で石英反応装置を用いて、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、0.01 時間から 5 時間、約 1 から約 14 までの pH で行われる、請求項 22 記載の方法。

【請求項 2 4】

### 式 5 の 化 合 物

## 【化18】



[式中、R<sub>1~4</sub>は、水素および重水素から成る群から選択され、

R<sub>1~2</sub>、R<sub>1~3</sub>およびR<sub>1~5</sub>は、-CH<sub>3</sub>、-CDH<sub>2</sub>、-CD<sub>2</sub>H、および-CD<sub>3</sub>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1mBarから約350Bar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1Barから約25Barの圧力、溶媒1リットル当たり約1Wから溶媒1リットル当たり約900W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<sub>450</sub>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<sub>450</sub>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、CYP1A1、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 2 8】

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（N S A I D）および請求項 1 の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 2 9】

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。