

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(10) 国際公開番号

WO 2011/004882 A1

(43) 国際公開日
2011年1月13日(13.01.2011)

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4188 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 1/14 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

知多郡武豊町字5号地2番地 ラクオリア創
薬株式会社内 Aichi (JP). 小泉 信一(KOIZUMI,
Shinichi) [JP/JP]; 〒4702341 愛知県知多郡武豊町
字5号地2番地 ラクオリア創薬株式会社内
Aichi (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2010/061660

(22) 国際出願日:

2010年7月9日(09.07.2010)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2009-163182 2009年7月9日(09.07.2009) JP
特願 2009-188464 2009年8月17日(17.08.2009) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): ラ
クオリア創薬株式会社(RAQUALIA PHARMA
INC.) [JP/JP]; 〒4702341 愛知県知多郡武豊町字5
号地2番地 Aichi (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 高橋 伸行
(TAKAHASHI, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒4702341 愛知県

(74) 代理人: 岩谷 龍(IWATANI, Ryo); 〒5300003 大
阪府大阪市北区堂島2丁目1番31号 京阪
堂島ビル3階 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,
SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.

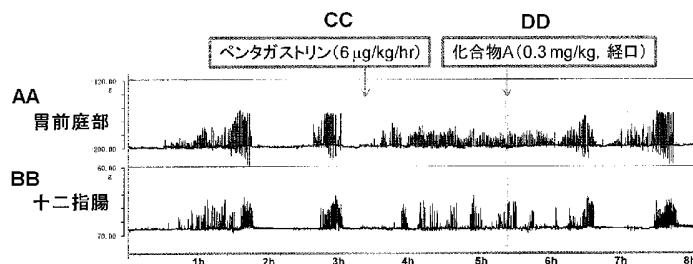
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

[続葉有]

(54) Title: ACID PUMP ANTAGONIST FOR TREATMENT OF DISEASES ASSOCIATED WITH ABNORMAL GASTROIN-
TESTINAL MOVEMENT

(54) 発明の名称: 消化管運動異常が関与する疾患を治療するためのアシッドポンプ拮抗剤

【図1】



AA GASTRIC ANTRUM
BB DUODENUM
CC PENTAGASTRIN (6 µg/kg/hr)
DD COMPOUND A (0.3 mg/kg, oral)

(57) Abstract: Disclosed is use of a compound having an acid pump antagonistic activity, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition containing the compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof in the production of a medicinal agent for preventing or treating diseases associated with abnormal gastrointestinal movement. Also disclosed is a method for preventing or treating the diseases, which comprises administering the compound or a pharmaceutical composition containing the compound to a human or animal. The compound, the pharmaceutically acceptable salt thereof, or the pharmaceutical composition containing the compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof may be used in combination with at least one second active substance. Further disclosed are a pharmaceutical composition and a kit both for use in the prevention or treatment of the diseases, each of which contains a compound having an acid pump antagonistic activity or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約:

[続葉有]



(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, 添付公開書類:

GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,
NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明は、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物、それらの薬剤学的に許容することのできる塩、又はそれらを含む医薬組成物を、消化管運動異常が関与する疾患を予防または治療するための医薬品の製造に使用することに関する。また、当該化合物、又は、それらを含む医薬組成物をヒト又は動物に投与することを含む、前記疾患の予防または治療方法に関する。当該化合物、それらの薬剤学的に許容することのできる塩、又はそれらを含む医薬組成物は、1種類以上の第二の活性薬剤と組み合わせて使用してもよい。さらに、前記疾患の予防または治療に用いる、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物及びキットに関する。

明 細 書

発明の名称：

消化管運動異常が関与する疾患を治療するためのアシッドポンプ拮抗剤 技術分野

[0001] 本発明は、消化管運動を正常化する薬剤を提供することに関する。より具体的には、可逆的に胃プロトンポンプを抑制する活性、すなわちアシッドポンプ拮抗活性を有する化合物、それらの薬剤学的に許容することのできる塩、又はそれらを含む医薬組成物を、消化管運動異常が関与する疾患を予防または治療するための医薬品の製造に使用することに関する。また、当該化合物、又は、それらを含む医薬組成物をヒト又は動物に投与することを含む、前記疾患の予防または治療方法に関する。当該化合物、それらの薬剤学的に許容することのできる塩、又はそれらを含む医薬組成物は、１種類以上の第二の活性薬剤と組み合わせて使用してもよい。さらに、前記疾患の予防または治療に用いる、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物及びキットに関する。

背景技術

[0002] 草野（Kusano）らは、健常人と比較して十二指腸潰瘍患者では空腹期の胃酸分泌が多いことと、空腹期の胃運動が低下していると報告している（非特許文献１）。また、空腹期のイヌの食間伝播性収縮運動（interdigestive migrating contractions, IMC）のフェーズ３（phase III）収縮も胃酸分泌刺激時には起こらないことが報告されている（非特許文献２および３）したがって、胃酸分泌が正常より多い患者は、空腹期消化管運動の低下による腹部膨満感、不快感等（以下、消化管運動異常とよぶことがある）のさまざまな症状に悩まされている。消化管とは胃、十二指腸、小腸、大腸を含む（以下同じ）。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1 : Dig Dis Sci 38, 824-831, 1993

非特許文献2 : Regul Pept 52, 61-72, 1994

非特許文献3 : J Pharmacol Exp Ther 271, 1471-1476, 1994

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] これらの疾患での空腹時消化管運動障害の即時の改善は、従来の胃酸分泌阻害薬などその効果発現に数日を要する薬剤では満たされない要求であり、更に強制的に消化管運動を亢進させる化合物などでは生理学的な消化管運動の協調的な収縮を導くことがないため、空腹時消化管運動障害を改善できない。

発明者らは、消化管の空腹期運動を正常化する薬剤を見いだせば、これらの症状を緩和できることを着想し、本研究に着手した。

課題を解決するための手段

[0005] 胃酸分泌を亢進させた動物（イヌなど）では、消化管の空腹期運動の異常が起こり、この現象がヒトの病態を反映する病態モデルと考えられている。

本発明者らは、この病態モデルに有効な化合物群を探索した結果、その運動異常をアシッドポンプ拮抗剤が改善し、正常化することを見いだした。したがって、本発明の実施例に代表されるアシッドポンプ拮抗剤は、ヒトにおける空腹期の消化管運動を亢進・正常化させることが明らかであり、この消化管運動亢進正常化作用は、本発明者らによって初めて消化管運動が正常でないことに起因する様々な疾患に有効であることが示された。

胃酸分泌と消化管運動との関係は、当業者に明らかではなく、本発明により、少なくともアシッドポンプ拮抗剤が、胃酸分泌を抑制することにより消化管運動を亢進・正常化し、このことが、十二指腸潰瘍の患者に代表される消化管運動異常のさまざまな症状の緩和または予防に有効であることが明らかとなった。

[0006] 本発明の消化管運動が関与する疾患を予防または治療するための化合物は、既に公知のアシッドポンプ拮抗活性を有する化合物、および今後見いださ

れるアシッドポンプ拮抗活性を有する化合物が挙げられる。

公知のアシッドポンプ拮抗活性を有する化合物の例としては、AZD0865 (8-[2, 6-ジメチルベンジル]アミノ]-N-[2-ヒドロキシエチル]-2, 3-ジメチルイミダゾ [1, 2-a]ピリジン-6-カルボキサミド) に代表されるW09955706に開示された化合物、ソラプラザン (Soraprazan、(7R, 8R, 9R)-7-(2-メトキシエトキシ)-2, 3-ジメチル-9-フェニル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-h][1, 7]ナフチリジン-8-オール) に代表される W02000017200に開示された化合物、レバプラザン (Revaprazan、5, 6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニルアミノ)-4-(1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)ピリミジン塩酸塩) に代表されるW09605177に開示された化合物、BYK405879 ((S)-N, N, 2, 3-テトラメチル-8-0-トルイル-3, 6, 7, 8-テトラヒドロクロメノ [7, 8-d]イミダゾール-5-カルボキサミド) に代表されるW02006136552に開示された化合物、CS-526 (7-(4-フルオロベンジルオキシ)-2, 3-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピル]メチル]-1H-ピロロ[2, 3-d]ピリダジン) に代表されるW02000077003に開示された化合物、武田薬品工業により開示された W02009041447、W02007026916(特表2008-522952、特許第4035559号)、W02009041705、W02008108380、W02007114338に記載の化合物、ユーハン・コーポレイション (Yuhan corporation) により開示された KR2006098908、KR2006098907、W02006025714、W02006025715、W02006025717、W02000029403、W02007064128、ニコメッド ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツ、アルタナ、BYK Gulden Lomberg Chemische Fabric GMBH (Nycomed GMBH-Altana Pharma AG-BYK Gulden Lomberg Chemische Fabric GMBH) により開示された W02008095912、W02008071765、W02008071766、W02008151927、W02008084067、W02008058990、W02008015196、W02007023135、W02006117316、W02006100254、W02006100255、W02006061380、W02006037759、W02006040338、W02006037748、W02006134111、W02005121139、W02005103057、W02005090358、W02005077947、W02005070927、W02005058325、W02005058893、W02005026164、W02004087701、W02004054984、W02004046144、W02003014123、W020020

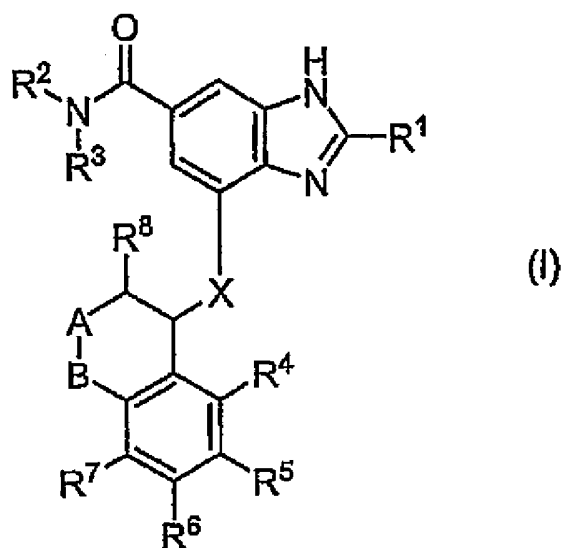
30920、W02001072756、W02000026217に記載の化合物、アストラゼネカ・アクチエボラーク（Astra Zeneca AB）により開示された W02004113338、W02003018582、W02000011000、W02000010999に記載の化合物、グラクソ グループ リミテッド（Glaxo group limited）により開示された W02007003386、W02006100119に記載の化合物、ラクオリア創薬、ファイザーにより開示されたW02007072146、W02008035195に記載の化合物などがある。上記引用文献に記載の化合物とは、上記の引用文献の請求項 1 に記載された化合物の全部の化合物を意味する。又、上記引用文献の記載の全ては本願明細書の記載に取り込まれる。

[0007] 好ましくは、以下の一般式（I）又は（II）で表される化合物、レバプラザンに代表されるW09605177に開示された化合物、TAK-438に代表される W02009041447、W02007026916、W02009041705、W02008108380、W02007114338に記載の化合物、TAK-438または、A Z D O 8 6 5 に代表される W09955706、W02000011000、W02000010999 に開示された化合物または、その薬学的に許容される塩である。本発明の化合物には、以下に説明するそれらの溶媒和物、錯体、多形体、プロドラッグ、異性体、同位体標識化合物を含むものである。

[0008] W02007072146に記載の化合物、すなわち、以下の一般式（I）で表される化合物

「式（I）の化合物」：

[化1]



[式中；—A—B—は—O—CH₂—、—S—CH₂—、—CH₂—O—又は—CH₂—S—を表し；

Xは酸素原子又はNHを表し；

R¹は非置換であるか又はヒドロキシ基およびC₁—C₆アルコキシ基からなる群より独立して選択される1～2個の置換基で置換されるC₁—C₆アルキル基を表し；

R²およびR³は独立して、水素原子、C₁—C₆アルキル基、C₃—C₇シクロアルキル基又はヘテロアリール基を表し、該C₁—C₆アルキル基、該C₃—C₇シクロアルキル基および該ヘテロアリール基は、非置換であるか若しくはハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁—C₆アルコキシ基、C₃—C₇シクロアルキル基、アミノ基、C₁—C₆アルキルアミノ基、およびジ(C₁—C₆アルキル)アミノ基からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換され；又はR²およびR³は、それらが結合している窒素原子と一緒に、非置換であるか若しくはヒドロキシ基、C₁—C₆アルキル基、C₁—C₆アシル基およびヒドロキシ—C₁—C₆アルキル基からなる群より選択される1～2個の置換基で置換される4～6員複素環式基を形成し；

R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁—C₆アルキル基又はC₁—C₆アルコキシ基を表し；そして

R⁸は水素原子、ヒドロキシ基又はC₁–C₆アルコキシ基を表す] の化合物若しくはその薬学的に許容しうる塩、又はそのプロドラッグ；

[0009] 式 (I) でより好ましくは、

Xが酸素原子であり；

R²およびR³が独立してC₁–C₆アルキル基又はC₃–C₇シクロアルキル基であり、該C₁–C₆アルキル基および該C₃–C₇シクロアルキル基は、非置換であるか若しくはハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁–C₆アルコキシ基、C₃–C₇シクロアルキル基およびジ(C₁–C₆アルキル)アミノ基からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換され；又はR²およびR³は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基若しくはモルホリノ基を形成し、該アゼチジニル基、該ピロリジニル基、該ピペラジニル基および該モルホリノ基は、非置換であるか若しくはヒドロキシ基、C₁–C₆アルキル基、C₁–C₆アシル基およびヒドロキシ–C₁–C₆アルキル基からなる群より選択される置換基で置換され；

R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷が独立して、水素原子、ハロゲン原子又はC₁–C₆アルキル基であり；そしてR⁸が水素原子である、上記「式 (I) の化合物」に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩；

[0010] 式 (I) でさらに好ましくは、

–A–B–が–O–CH₂–又は–CH₂–O–であり；

Xが酸素原子であり；

R¹がC₁–C₆アルキル基であり；

R²およびR³が独立して、非置換であるか若しくはヒドロキシ基およびC₁–C₆アルコキシ基からなる群より独立して選択される1～3個の置換基で置換されるC₁–C₆アルキル基であり、そして；又はR²およびR³は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換であるか又はヒドロキシ基、C₁–C₆アルキル基およびヒドロキシ–C₁–C₆アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されるピロリジニル基を形成し；

R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は独立して、水素原子、ハロゲン原子又はC₁–C₆アルキル

基であり；そして

R⁸が水素原子である、上記「式(I)の化合物」に記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩であり、

[0011] 式(I)で最も好ましくは、

(S)-(-)-4-[(5,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-N,N,2-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド；

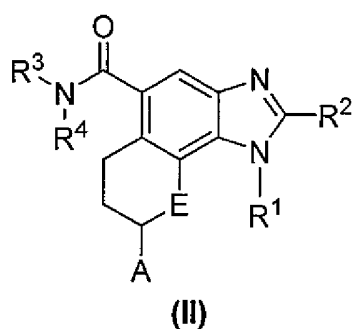
(S)-(-)-4-[(5,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-2-メチル-6-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール；

(S)-(-)-4-[(5-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-N,N,2-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド；
より選択される、上記「式(I)の化合物」に記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

[0012] W02008035195に記載の化合物、すなわち、以下の式(II)であらわされる化合物

「式(II)の化合物」：

[化2]



[式中、R¹は、非置換であるか又はヒドロキシ基、C₁-C₆アルコキシ基、ヒドロキシ-置換C₃-C₇シクロアルキル基、ヒドロキシ-C₁-C₆アルキル-置換C₃-C₇シクロアルキル基、アリール基、ヒドロキシ-置換アリール基、ヘテロアリール基及びハロゲン-置換ヘテロアリール基からなる群より独立して選択さ

れた 1 ～ 2 個の置換基で置換された C_1-C_6 アルキル基を示し；

R^2 は、水素原子又は非置換であるか若しくはヒドロキシ基及び C_1-C_6 アルコキシ基からなる群より独立して選択された 1 ～ 2 個の置換基で置換された C_1-C_6 アルキル基を示し；

R^3 及び R^4 は独立して、水素原子、又は非置換であるか若しくは重水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基及び C_3-C_7 シクロアルキル基からなる群より独立して選択された 1 ～ 3 個の置換基で置換された C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル又はヘテロアリール基を示し；又は R^3 及び R^4 は、それらが結合している窒素原子と共に、非置換であるか若しくはヒドロキシ基、オキソ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アシル基、及びヒドロキシ- C_1-C_6 アルキル基からなる群より選択された 1 ～ 2 個の置換基で置換された 4 ～ 6 員の複素環式基を形成し；

A は、非置換であるか若しくはハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ-置換 C_1-C_6 アルキル基、 $-NR^5SO_2R^6$ 及び $-CONR^7R^8$ からなる群より独立して選択された 1 ～ 5 個の置換基で置換されたアリール基又はヘテロアリール基を示し；

R^5 、 R^7 及び R^8 は独立して、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示し；

R^6 は、 C_1-C_6 アルキル基を示し；そして

E は、酸素原子又は NH を示す]

上記「式 (II) の化合物」又はその薬学的に許容しうる塩；

[0013] 式 (II) で好ましくは、

R^1 は、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基及びヘテロアリール基からなる群より独立して選択された 1 ～ 2 個の置換基で置換された C_1-C_6 アルキル基であり；

R^2 は、 C_1-C_6 アルキル基であり；

R^3 及び R^4 は独立して、水素原子又は非置換であるか若しくは重水素、ヒドロキシ基及び C_1-C_6 アルコキシ基からなる群より独立して選択された 1 ～ 3 個の置換基で置換された C_1-C_6 アルキル基であり；又は R^3 及び R^4 は、それらが結合

している窒素原子と共に、非置換であるか若しくはヒドロキシ基、オキソ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アシル基及びヒドロキシ- C_1-C_6 アルキル基からなる群より選択された1～2個の置換基で置換された4～6員の複素環式基を形成し；

Aは、非置換であるか又はハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ-置換 C_1-C_6 アルキル基、 $-NR^5SO_2R^6$ 及び $-CONR^7R^8$ からなる群より独立して選択された1～5個の置換基で置換されたアリール基であり；

R^5 、 R^7 及び R^8 は独立して水素原子又は C_1-C_6 アルキル基であり；そして

R^6 は、 C_1-C_6 アルキル基であり；そして

Eは酸素原子である、上記「式(II)の化合物」又はその薬学的に許容しうる塩；

[0014] 式(II)でより好ましくは、

式中、 R^1 は、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基又はヘテロアリール基で置換された C_1-C_6 アルキル基であり；

R^2 は C_1-C_6 アルキル基であり；

R^3 及び R^4 は独立して、水素原子、メチル基、 $-CD_3$ 又は2-ヒドロキシエチル基であり；又は R^3 及び R^4 は、それらが結合している窒素原子と共に、モルホリノ基を形成し；

Aは、非置換であるか又は1つのハロゲン原子で置換されたアリール基であり；そして

Eは酸素原子である、上記「式(II)の化合物」又はその薬学的に許容しうる塩；

[0015] 式(II)でさらに好ましくは、

式中、 R^1 は、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基又はヘテロアリール基で置換された C_1-C_6 アルキル基であり；

R^2 は C_1-C_6 アルキル基であり；

R^3 及び R^4 は独立して、水素原子、メチル基、 $-CD_3$ 又は2-ヒドロキシエチル

基であり；又はR³及びR⁴は、それらが結合している窒素原子と共に、モルホリノ基を形成し；

Aは、非置換であるか又は1つのハロゲン原子で置換されたアリール基であり；そして

Eは酸素原子である上記「式（II）の化合物」又はその薬学的に許容する塩；

[0016] 式（II）で最も好ましくは、

(一) 1-(2-メトキシエチル)-N,N,2-トリメチル-8-フェニル-1,6,7,8-テトラヒドロクロメノ[7,8-d]イミダゾール-5-カルボキサミド；

(一) 8-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メトキシエチル)-N,N,2-トリメチル-1,6,7,8-テトラヒドロクロメノ[7,8-d]イミダゾール-5-カルボキサミド；

8-(4-フルオロフェニル)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-N,N,2-トリメチル-1,6,7,8-テトラヒドロクロメノ[7,8-d]イミダゾール-5-カルボキサミド；

8-(4-フルオロフェニル)-1-(イソオキサゾール-3-イルメチル)-N,N,2-トリメチル-1,6,7,8-テトラヒドロクロメノ[7,8-d]イミダゾール-5-カルボキサミド；

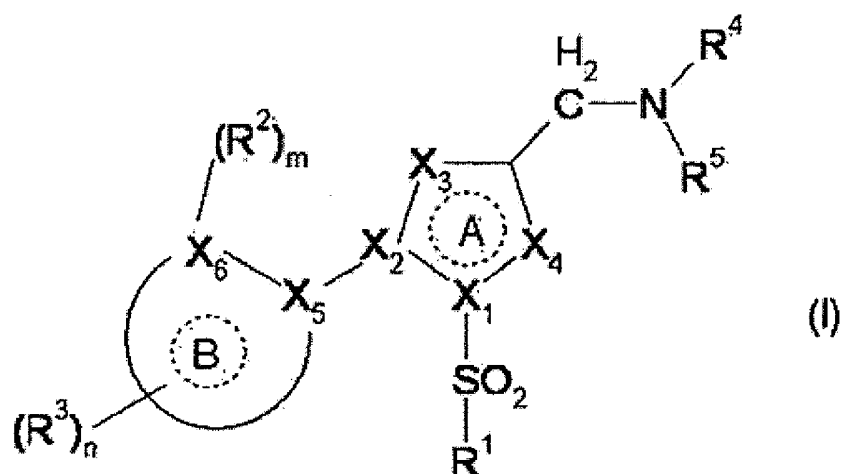
8-(4-フルオロフェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-1-(2-メトキシエチル)-N,2-ジメチル-1,6,7,8-テトラヒドロクロメノ[8,7-d]イミダゾール-5-カルボキサミド；

(8-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1,6,7,8-テトラヒドロクロメノ[8,7-d]イミダゾール-5-イル)(モルホリノ)メタノン；

より選択された、上記「式（II）の化合物」又はその薬学的に許容する塩。

[0017] W02009041705に記載された化合物は、以下の式（I）であらわされる化合物である：

[化3]



式中、環Aは、構成原子として炭素原子の他に少なくとも1つのヘテロ原子（窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる）を含む、飽和または不飽和の5員環ヘテロ環であり、

環を構成する原子 X_1 と X_2 は、同じかまたは異なって、それぞれ炭素原子または窒素原子であり、

環を構成する原子 X_3 と X_4 は、同じかまたは異なって、それぞれ炭素原子、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子であり、（ X_1 が窒素であるピロール環は環Aから除かれる）、ただし、環を構成する原子 X_3 と X_4 は、同じかまたは異なって、それぞれが、炭素原子、または窒素原子のとき、それぞれの環を構成する原子は、置換されてもよいアルキル基、アシル基、置換されてもよい水酸基、置換されてもよいメルカプト基（SH）、置換されてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基から選ばれる置換基を有してもよく、

環Bは、環構成原子として X_5 および X_6 を含む環であり、 X_5 は、炭素原子または窒素原子であり、 X_6 は、炭素原子、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子であり、

R^1 は、置換基を有してもよい環であり、

R^2 は、 X_6 が炭素原子または、窒素原子のときに有してもよい置換基であり、

R^3 は、置換されてもよいアルキル基、アシル基、置換されてもよい水酸基、置換されてもよいメルカプト基（SH）、置換されてもよいアミノ基、ハロゲ

ン原子、シアノ基、または、ニトロ基であり、

R^4 と R^5 は、同じかまたは異なって、それぞれが、水素原子、またはアルキル基、であるか、または R^4 と R^5 が隣接する窒素原子と一緒にあって、置換されてもよい窒素原子を含むヘテロ環を構成してもよく、

m は、0または1であり、ただし、環Bがアリール (aryl) 基またはヘテロアリール基のときは、 m は、1であり、

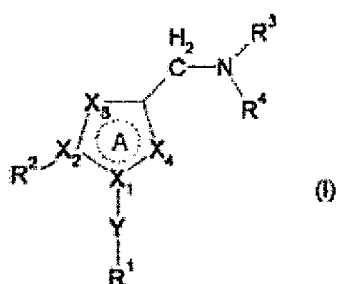
n は、0から3の整数であり、

または、これらの塩である。

[0018] WO2009041447に記載された化合物は、以下の式 (I) であらわされる化合物である：

式 (I)

[化4]



[式中、環Aは、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を少なくとも1個有する、飽和もしくは不飽和の5員複素環を示し、環構成原子 X_1 および X_2 は、同一または異なって、それぞれ炭素原子または窒素原子を、環構成原子 X_3 および X_4 は、同一または異なって、それぞれ炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示し(ただし、 X_1 が窒素原子であるピロール環は環Aから除く。)、環構成原子 X_3 または X_4 が炭素原子または窒素原子のとき、それぞれの環構成原子は、置換されていてもよいアルキル基、アシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基およびニトロ基から選ばれる置換基を有していてもよい；

R^1 および R^2 は、同一または異なって、それぞれ置換基を有していてもよい環

状基を示し；

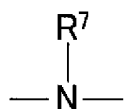
R³およびR⁴は、同一または異なって、それぞれ水素原子またはアルキル基を示すか、またはR³およびR⁴は隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成してもよい；

Yは、

(1) 結合手、

(2) 置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆炭化水素基、

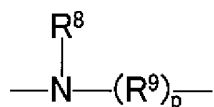
(3) -O-(R⁵)_m-(R⁶)_n-〔式中、R⁵は、置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆炭化水素基を、R⁶は、酸素原子、-S(O)_w-〔式中、wは0、1または2を示す。〕、または
[化5]



(式中、R⁷は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基または置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基を示す。)を、mは0または1を、nは0または1を示す。〕、

(4)

[化6]

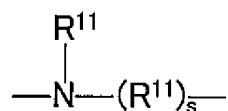


(式中、R⁸は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニルまたは置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルを、R⁹は置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆炭化水素基を、pは0または1を示す。)、

(5) -S(O)_q-〔式中、qは0または1を示す。〕、および

(6) -S(O)_r-R¹⁰-〔式中、R¹⁰は、置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆炭化水素基

、酸素原子または
[化7]

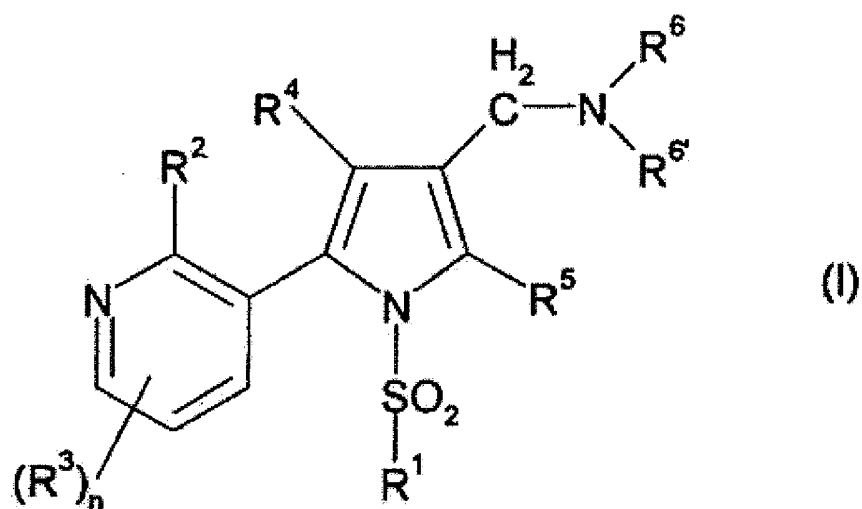


(式中、 R^{11} は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基または置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基を、 R^{12} は置換基を有していてもよい2価の C_{1-6} 炭化水素基または $-\text{SO}_2-$ を、 s は0または1を示す。)を、 r は0、1または2を示す。]
から選ばれるスペーサーを示す。]

で表される化合物またはその塩(ただし、 R^2 で示される環状基がアミノスルホニル基を置換基として有するもの、 N -メチル-1-[1-フェニル-2-(フェニルチオ)-1 H -イミダゾール-4-イル]メタンアミンおよび1-[4-フェニル-5-(フェニルチオ)-1,3-チアゾール-2-イル]メタンアミンを除く。))。

[0019] W02008108380に記載された化合物は、以下の式 (I) であらわされる化合物である：

[化8]



式中、 R^1 は、置換されてもよい環基であり、

R²は、置換基であり、

R³は、置換されてもよいアルキル基、アシル基、置換されてもよい水酸基、置換されてもよいメルカプト基 (SH)、置換されてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、または、ニトロ基であり、

R⁴とR⁵は、同じかまたは異なって、それぞれが、置換されてもよいアルキル基、アシル基、置換されてもよい水酸基、置換されてもよいアミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、または、ニトロ基であり、

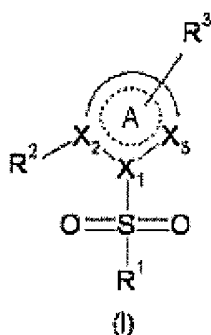
R⁶とR^{6'}は、同じかまたは異なって、それぞれが、水素原子、またはアルキル基、であり、

nは、0から3の整数であり、ただし、1-[5-(2-フルオロ-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン, 1-[5-(2-クロロピリジン-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン, 1-{5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピロール-3-イル}-N-メチルメタンアミン, N-メチル-1-[5-(2-メチルピリジン-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]メタンアミン, 1-{5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピロール-3-イル}-N-メチルメタンアミン, および1-[4-クロロ-5-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミンを除く、

または、これらの塩である。

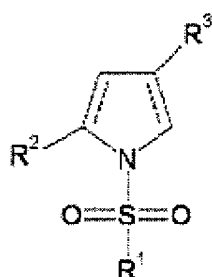
[0020] W02007114338に記載された化合物は、以下の式 (I) であらわされる化合物である：

[化9]



[式中、環Aは、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個有していてもよい、飽和もしくは不飽和の5または6員環基を示し、環構成原子 X_1 および X_2 はそれぞれ炭素原子または窒素原子を示し、環構成原子 X_3 は炭素原子、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を示し、 R^1 は置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、 R^2 は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を示し、 R^3 は X_1 、 X_2 および X_3 以外の環構成原子上の置換基であって、低級アルキル基で1または2個置換されていてもよいアミノメチル基を示し、環Aはさらに、低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基およびオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい]で表される化合物(但し、式

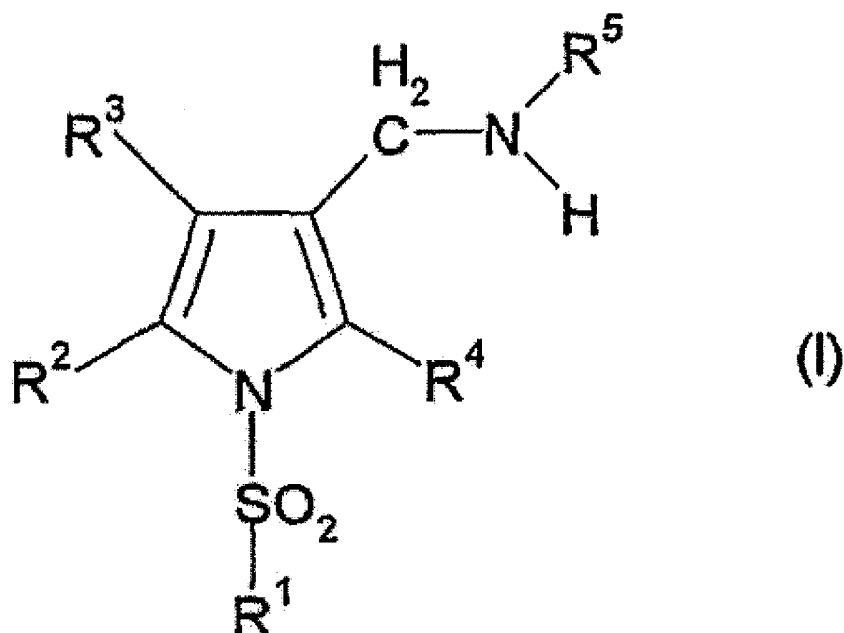
[化10]



[式中の各記号は前記と同意義を示し、ピロール環はさらに低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基およびオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい]で表される化合物を除く)またはその塩、またはそのプロドラッグを含有してなる酸分泌抑制剤。

[0021] 特表 2008-522952 (P2008-522952A, W02007026916) に記載された化合物は、以下の式 (I) であらわされる化合物である：

[化11]



[式中、R¹は、ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい単環式含窒素複素環基を示し、該ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい単環式含窒素複素環基は任意に置換基を有していてもよく、R²は、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換されていてもよいチエニル基または置換されていてもよいピリジル基を、R³およびR⁴は、それぞれ水素原子を示すか、あるいはR³およびR⁴の一方が水素原子を、他方が置換されていてもよい低級アルキル基、アシル基、ハロゲン原子、シアノ基またはニトロ基を、R⁵は、アルキル基を示す] で表される化合物またはその塩。

[0022] 特許第 4035559 号 (P4035559、W02007026916) に記載された化合物は以下のとおりである。

(1) 1-[5-(2-フルオロフェニル)-1-[(6-メチルピリジン-3-イル)スルホニル]-1H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミンまたはその塩。

(2) 1-[4-フルオロ-5-フェニル-1-(ピリジン-3-イルスルホ

ニル) - 1 H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミンまたはその塩。

(3) N-メチル-1-[5-(4-メチル-3-チエニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1 H-ピロール-3-イル]メタンアミンまたはその塩。

(4) 1-[5-(2-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1 H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミンまたはその塩。

(5) N-メチル-1-[5-(2-メチルフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1 H-ピロール-3-イル]メタンアミンまたはその塩。

図面の簡単な説明

[0023] [図1] 胃前庭部と十二指腸における消化管運動に対するアシッドポンプ拮抗剤(化合物A)の効果を示す図である。

[図2] 胃前庭部と十二指腸における消化管運動に対するアシッドポンプ拮抗剤(化合物B)の効果を示す図である。

[図3] 胃前庭部と十二指腸における消化管運動に対するアシッドポンプ拮抗剤(レバプラザン)の効果を示す図である。

[図4] 胃前庭部と十二指腸における消化管運動に対するアシッドポンプ拮抗剤(AZD0865)の効果を示す図である。

発明を実施するための形態

実施例 1

[0024] 胃前庭部および十二指腸の漿膜側にフォーストランスデューサーを外科的に逢着したビーグル犬を用い、覚醒下の胃前庭部および十二指腸の運動を観察した。空腹期のphase III収縮を確認後、ペンタガストリン(6 μ g/kg/hr)を皮下に持続注入し、胃酸分泌を刺激した。ペンタガストリン注入は試験終了時まで継続した。ペンタガストリン注入から約2時間後に、アシッドポンプ拮抗剤(化合物A)を経口投与し、引き続き2~3時間の間、消化管運動を

観察した。

結果を図 1 に示す。図 1 中、横軸は測定時の時間を、縦軸は胃前庭部または十二指腸の輪走筋方向への消化管収縮をあらわす。

胃酸分泌を促進させることが知られているペンタガストリン (Pentagastrin, $6 \mu\text{g/kg/hr}$) 刺激により phase III 収縮が消失し、固形食の食後期収縮とも異なる非協調性の収縮が胃および十二指腸に発生した。ペンタガストリン刺激から約 2 時間後にアシッドポンプ拮抗剤 (Acid Pump Antagonist, APA) である化合物 A ((-)-1-(2-メトキシエチル)-N, N, 2-トリメチル-8-フェニル-1, 6, 7, 8-テトラヒドロクロメノ [7, 8-d] イミダゾール-5-カルボキサミド) を 0.3 mg/kg 経口投与すると、始めに十二指腸の収縮が収束する傾向を示し、投与から 1 時間で胃および十二指腸に phase III 収縮が発生した。その後は通常の IMC が発生した。

実施例 2

- [0025] 実施例 1 と同様な方法により、アシッドポンプ拮抗剤である化合物 B ((S)-(-)-4-[(5, 7-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-N, N, 2-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド) を 1 mg/kg 経口投与した。結果を図 2 に示す。図 2 中、横軸は測定時の時間を、縦軸は胃前庭部または十二指腸の輪走筋方向への消化管収縮をあらわす。図 2 に示すように、実施例 1 と同様、始めに十二指腸の収縮が治まり、まもなく (投与から 1 時間以内) IMC が発生した。Phase III 収縮後は休止状態 (phase I) に移行した。

実施例 3

- [0026] 実施例 1 と同様な方法により、アシッドポンプ拮抗剤であるレバプラザンを 10 mg/kg 経口投与した結果を図 3 に示す。実施例 1 と同様、始めに十二指腸の収縮が治まり、まもなく (投与から 1 時間以内) に不規則な収縮が徐々に収束する傾向を示し、IMC が発生した。Phase III 収縮後は休止状態 (phase I) に移行した。

実施例 4

- [0027] 実施例 1 と同様な方法により、アシッドポンプ拮抗剤である A Z D 0 8 6 5 を 1. 5 mg/kg 経口投与した結果を図 4 に示す。実施例 1 と同様、始めに十二指腸の収縮が治まり、まもなく（投与から 1 時間以内）に不規則な収縮が徐々に収束する傾向を示し、IMC が発生した。Phase III 収縮後は休止状態（phase I）に移行した。
- [0028] プロトンポンプ阻害剤（P P I）は、 $H^{+}/K^{+}-ATP$ アーゼのシステイン残基と共有結合することにより、 $H^{+}/K^{+}-ATP$ アーゼを阻害できるようにする酸触媒化学転位を受けるプロドラッグであることが明らかにされてきた（S a c h s, G. 他、D i g e s t i v e D i s e a s e s a n d S c i e n c e s、1995、40、3S-23S；S a c h s 他、A n n u R e v P h a r m a c o l T o x i c o l、1995、35、277-305）。しかしながら、プロトンポンプ阻害剤と異なり、アシッドポンプ阻害剤は、 $H^{+}/K^{+}-ATP$ アーゼの可逆的なカリウム競合的阻害を介して酸分泌を阻害する。S C H 2 8 0 8 0 は、そのような可逆的阻害剤の 1 つであり、広く研究されてきた。他のより新しい薬剤（レバプラザン（r e v a p r a z a n）、ソラプラザン（s o r a p r a z a n）、A Z D-0 8 6 5 および C S-5 2 6）は、ヒトにおけるそれらの有効性を確認する臨床試験に入っている（P o p e, A. ；P a r s o n s, M. 、T r e n d s i n P h a r m a c o l o g i c a l S c i e n c e s、1993、14、323-5；V a k i l, N. 、A l i m e n t a r y P h a r m a c o l o g y a n d T h e r a p e u t i c s、2004、19、1041-1049）。一般に、アシッドポンプ拮抗剤は、胃腸疾患、胃食道疾患、胃食道逆流疾患（G E R D）、消化性潰瘍、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、非ステロイド性抗炎症薬（N S A I D）誘発性潰瘍、胃炎、ヘリコバクターピロリ（H e l i c o b a c t e r p y l o r i）の感染、消化不良、機能性消化不良、ゾリンジャー-エリソン症候群、非びらん性逆流疾患（N E R D）、内臓痛、胸やけ、悪心、食道炎、嚥下障害、唾液分泌過多、気道障害または喘息を含む様々な疾患（K i l j a n d e r, T o n

i O、American Journal of Medicine、2003、115 (Suppl. 3A)、65S-71S) の治療に有用であることが判明している。

[0029] 上記のようにアシッドポンプ拮抗剤は、胃酸分泌を抑制するという働きが知られており、この作用に起因する様々な疾患に有用であることが示されている。しかしながら、アシッドポンプ拮抗剤が、消化管運動を亢進するという事実は、今までに見い出されていないし、胃酸分泌と消化管運動の関係も明らかではないのがこの分野の研究の現状である。したがって、胃酸分泌を抑制すると、消化管運動が亢進されるというようなことは当業者に予見不可能であり、これが本発明の根幹のひとつであるアシッドポンプ拮抗剤が、消化管運動異常に起因する疾患を治療する消化管機能調整薬や消化管運動賦活薬として有用性を示す基となる。たとえば、消化器（たとえば胃又は小腸など）が正常な運動機能を失うと便秘を引きおこし、便秘状態が長期間に及ぶと食物分解物が腸内に長期間滞留くために大腸癌、腸閉塞、腸梗塞を誘発するのである。本発明は、このような疾病の予防又は治療に有用である。

[0030] 従来、消化管機能調整薬や消化管運動賦活薬としては、CCK-A拮抗薬、 $\beta 3$ 作動薬、ニューロテンシン拮抗薬、オピオイド作動薬、NK1拮抗薬、NK2拮抗薬、5-HT_{1A}作動薬、ムスカリン作動薬、5-リポキシゲナーゼ阻害薬、CRF拮抗薬等が挙げられるが、アシッドポンプ拮抗剤が、消化管機能調整薬として、有用であることは知られていない。本発明は、アシッドポンプ拮抗剤が、消化管機能調整薬や消化管運動賦活薬として有効であることを示すものであり、新しい薬物療法として産業上の貢献度は高い。

[0031] アシッドポンプ拮抗活性を示す薬剤を消化管運動異常に関連する疾患の治療に使用する場合、1つまたは2つ以上の別のアシッドポンプ拮抗活性を有する化合物と、他の薬理活性化合物（第二の活性薬剤）と有効に組み合わせられ得る。

上で考察したように、アシッドポンプ拮抗活性を示す薬剤を消化管運動異常に関連する疾患の治療に使用する場合、1つまたは2つ以上のアシッドポ

ンプ拮抗活性を示す薬剤を、1つまたは2つ以上の別の薬理活性化合物（第二の活性薬剤）と有効に組み合わせることができる。例えば、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物又はその薬学的に許容しうる塩は、以下より選択される1つ若しくはそれ以上の薬剤と組み合わせて、同時に、連続して、又は別々に投与され得る：

(i) ヒスタミンH₂受容体アンタゴニスト、例えばラニチジン、ラフチジン、ニザチジン、シメチジン、ファモチジン及びロキサチジン；

(ii) プロトンポンプ阻害剤、例えばオメプラゾール、エソメプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、テナトプラゾール、イラプラゾール及びランソプラゾール；

(iii) 経口制酸混合物、例えばマーロックス（Maalox、登録商標）、アルドロックス（Aludrox、登録商標）及びガビスコン（Gaviscon、登録商標）；

(iv) 粘膜保護剤、例えばポラプレジンク（polaprezinc）、エカベトナトリウム、レバミピド、テプレノン、セトラキサート、スクラルフェート、クロロピリンー銅（chloropylline-copper）及びプラウノトール；

(v) 抗ガストリン（anti-gastric）薬剤、例えば抗ガストリンワクチン、イトリグルミド（itriglumide）及びZ-360；

(vi) 5-HT₃アンタゴニスト、例えばドラセトロン、パロノセトロン、アロセトロン、アザセトロン、ラモセトロン、ミトラザピン（mitrazapine）、グラニセトロン、トロピセトロン、E-3620、オンダンセトロン及びインジセトロン；

(vii) 5-HT₄アゴニスト、例えばテガセロド、モサプリド、シニタプリド及びオキシトリプタン（oxtriptane）；

(viii) 緩下薬、例えばトリフィバ（Trifyba、登録商標）、フィボゲル（Fybogel、登録商標）、コンシル（Konsyl、登録商標）、イソゲル（Isogel、登録商標）、レギュラン（Regulan、登録商標）、クレバク（Celevac、登録商標）及びノルマコル（Normacol、登録商標）；

(ix) GABABアゴニスト、例えばバクロフェン及びAZD-3355；

(x) GABABアンタゴニスト、例えばGAS-360及びSGS-742；

(xi) カルシウムチャネル遮断薬、例えばアラニジピン、ラシジピン、フェロジピン (falodipine)、アゼルニジピン、クリニジピン (clinidipine)、ロメリジン、ジルチアゼム、ガロパミル、エホニジピン、ニソルジピン、アムロジピン、レルカニジピン、ベバントロール、ニカルジピン、イスラジピン、ベニジピン、ベラパミル、ニトレンジピン、バルニジピン、プロパフェノン、マニジピン、ベプリジル、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン及びファスジル；

(xii) ドパミンアンタゴニスト、例えばメトクロプラミド、ドンペリドン及びレボスルピリド；

(xiii) タキキニン(NK)アンタゴニスト、特にNK-3、NK-2及びNK-1アンタゴニスト、例えばネパズタント (nepadutant)、サレズタント (saredutant)、タルネタント (talnetant)、(α R, 9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8,9,10,11-テトラヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-7H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン (naphthridine)-6-13-ジオン(TAK-637)、5-[[(2R, 3S)-2-[(1R)-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ-3-(4-フルオロフェニル)-4-モルホリニル]メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン(MK-869)、ラネピタント (lanepitant)、ダピタント (dapitant) 及び3-[[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチルアミノ]-2-フェニルーピペリジン(2S, 3S)；

(xiv) ヘリコバクターピロリ感染薬、例えばクラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、ロキタマイシン、フルリスロマイシン (flurithromycin)、テリスロマイシン、アモキシシリン、アンピシリン、テモシリン、バカンピシリン、アスポキシシリン、スルタミシリン、ピペラシリン、レナンピシリン、テトラサイクリン、メトロニダゾール、クエン酸ビスマス及び次サリチル酸ビスマス；

(xv) 酸化窒素シンターゼ阻害剤、例えばGW-274150、チルアルギニン (til

arginine)、P54、グアニジノエチルジスルフィド及びニトロフルルビプロフェン；

(xvi) バニロイド受容体1アンタゴニスト、例えばAMG-517及びGW-705498

；

(xvii) ムスカリン性受容体アンタゴニスト、例えばトロスピウム、ソリフェナシン、トルテロジン、チオトロピウム、シメトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、チキジウム、ダリフェナシン及びイミダフェナシン；

(xviii) カルモジュリンアンタゴニスト、例えばスクアラミン及びDY-9760

；

(xix) カリウムチャネルアゴニスト、例えばピナシジル、チリソロール、ニコランジル、NS-8及びレチガビン；

(xx) ベータ-1アゴニスト、例えばドブタミン、デノパミン、キサモテロール、デノパミン、ドカルパミン及びキサモテロール；

(xxi) ベータ-2アゴニスト、例えばサルブタモール、テルブタリン、アルフォルモテロール、メルアドリン、マブテロール、リトドリン、フェノテロール、クレンブテロール、フォルモテロール、プロカテロール、ツロブテロール、ピルブテロール、バンブテロール、ツロブテロール、ドペキサミン及びレボサルブタモール；

(xxii) ベータアゴニスト、例えばイソプロテレノール及びテルブタリン；

(xxiii) アルファ2アゴニスト、例えばクロニジン、メデトミジン、ロフェキシジン、モクソニジン、チザニジン、グアンファシン、グアナベンズ、タリペキソール及びデクスメデトミジン；

(xxiv) エンドセリンAアンタゴニスト、例えばボンセタン (bonsetan)、アトラセンタン、アンブリセンタン、クラゾセンタン、シタクセンタン、ファンドセンタン (fandosentan) 及びダルセンタン (darusentan) ；

(xxv) オピオイド μ アゴニスト、例えばモルヒネ、フェンタニル及びロペラミド；

(xxvi) オピオイド μ アンタゴニスト、例えばナロキソン、ブプレノルフィン及びアルビモパン；

(xxvii) モチリンアゴニスト、例えばエリスロマイシン、ミテムシナル、SLV-305及びアチルモチン (atilmotin) ；

(xxviii) グレリンアゴニスト、例えばカプロモレリン (capromorelin) 及びTZP-101 ；

(xxix) AchE放出刺激剤、例えばZ-338及びKW-5092 ；

(xxx) CCK-Bアンタゴニスト、例えばイトリグルミド (itriglumide) 、YF-476及びS-0509 ；

(xxxi) グルカゴンアンタゴニスト、例えばNN-2501及びA-770077 ；

(xxxii) ピペラシリン、レナンピシリン、テトラサイクリン、メトロニダゾール、クエン酸ビスマス及び次サリチル酸ビスマス ；

(xxxiii) グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) アンタゴニスト、例えばPNU-126814 ；

(xxxiv) 小コンダクタンスカルシウム-活性化カリウムチャネル3 (SK-3) アンタゴニスト、例えばアパミン、デクアリニウム、アトラクリウム、パンクロニウム及びツボクラリン

(xxxv) mGluR5アンタゴニスト (antagonists) 、例えばADX-10059及びAFQ-056 ；

(xxxvi) 5-HT₃アゴニスト、例えばプモセトラグ (pumosetrag) (DDP733) ；

(xxxvii) mGluR8アゴニスト、例えば(S)-3,4-DCPG及びmGluR8-A。

[0032] 薬学的に許容される塩に関して、適当な酸付加塩は、通常、非毒性塩を形成する酸から形成される。例には、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリコヘプトン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素塩／臭化物、ヨウ化水素塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩

、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナフシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩及びトリフルオロ酢酸塩を含む。

[0033] 適当な塩基塩は、通常、非毒性塩を形成する塩基から形成される。例には、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオールアミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン及び亜鉛塩を含む。

[0034] 適当な塩に関する総説については、Stahl及びWermuthによる「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)が挙げられる。

[0035] アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物の薬学的に許容できる塩は、通常、化合物とそれぞれに見合った望ましい酸又は塩基の溶液を混ぜ合わせることで、溶液から沈殿させて濾過によって集めるか、あるいは溶媒の蒸発によって回収することができる。塩におけるイオン化の程度は、完全なイオン化からほぼ非イオン化まで変わることがある。

[0036] 本発明の化合物は、非溶媒和と溶媒和の両形態で存在することができる。本明細書において、用語「溶媒和物」は、本発明の化合物及び1種又は複数の薬学的に許容できる溶媒分子、例えばエタノールを含む分子錯体について記載するために使用される。

[0037] 前述の溶媒和物と対照的に、薬物及びホストが化学量論的又は非化学量論的な量で存在する包接体、薬物-ホスト包接錯体などの錯体も、本発明の化合物の範囲内に含まれる。化学量論的又は非化学量論的な量であってよい2種以上の有機及び／又は無機成分を含有する薬物の錯体も含まれる。得られる錯体は、イオン化、部分的イオン化、又は非イオン化であってよい。そのような錯体の総説については、HaleblianによるJ Pharm Sci、64(8)、1269～1288(1975年8月)が挙げられる。

- [0038] アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物へのすべての記述には、それらの塩、溶媒和物及び錯体ならびにそれらの塩の溶媒和物及び錯体への言及を含むものである。
- [0039] アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物には、本明細書において定義されている多形体、プロドラッグ、それらの異性体（光学異性体、幾何異性体及び互変異性体を含む）ならびに本発明の化合物の同位体標識化合物を含むものである。
- [0040] 上述のように、本発明には、以上に定義されている本発明の化合物のすべての多形体を含む。
- [0041] 本発明の化合物のいわゆる「プロドラッグ」も本発明の範囲内にある。すなわち、それら自体が薬理学的活性をほとんど、又はまったく有さないアシッドポンプ拮抗活性を有する化合物の特定の誘導体は、体内又は体表に投与された場合、例えば加水分解により、望ましい活性を有するアシッドポンプ拮抗活性を有する化合物に変換されることがある。そのような誘導体は、「プロドラッグ」と呼ばれる。プロドラッグの使用に関するそれ以上の情報は、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi 及び W. Stella) 及び「Bioreversible Carriers in Drug Design」, Pergamon Press, 1987 (E. B. Roche 編, American Pharmaceutical Association) 中に見いだすことができる。
- [0042] 本発明の化合物のプロドラッグは、例えば、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物中に存在する適切な官能基を、例えば、H Bundgaard による「Design of Prodrugs」(Elsevier, 1985) に記載の「プロモイエティ (pro-moieties)」として当業者に知られている特定の部分で置き換えることによって製造することができる。
- [0043] プロドラッグのいくつかの例としては、
- (i) 本発明の化合物がカルボン酸官能基 (-COOH) を含む場合はそのエステル、例えば、 -COOH の水素の ($\text{C}_1 \sim \text{C}_8$) アルキルによる置換、
 - (ii) 本発明の化合物がアルコール官能基 (-OH) を含む場合はそのエー

テル、例えば、 -OH の水素の ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルカノイルオキシメチルによる置換、及び

(iii) 本発明の化合物が一級又は二級アミノ官能基 (-NH_2 又は NHR (R は H ではない)) を含む場合はそのアミド、例えば、 -NH_2 又は NHR の一方又は両方の水素の ($\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$) アルカノイルによる置換を含むものである。

[0044] 上記の例以外にも置換基の他の例は、当業者に知られており、上述の参考文献中に見いだすことができるが、これらに限定されるわけではない。

[0045] アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物は、それら自体で本発明に含まれる他の化合物のプロドラッグとしての役割を果たすこともある。

[0046] 1個又は複数の不斉炭素原子を含む本発明の化合物は、2種以上の立体異性体として存在することがある。本発明の化合物がアルケニル又はアルケニレン基を含む場合、幾何学的なシス／トランス（すなわち Z/E ）異性体が可能である。本発明の化合物が、例えば、ケトもしくはオキシム基又は芳香族部分を含む場合、互変異性の異性化（「互変異性」）が存在することがある。その結果、単一の化合物が2種以上のタイプの異性を示すことがある。

[0047] 2種以上のタイプの異性を示す化合物、及びそれらの1個又は複数の混合物を含む本発明の化合物のすべての立体異性体、幾何異性体及び互変異性体は、本発明の範囲内に含まれる。対イオンが光学活性である、例えば、D-乳酸塩又はL-リジンであるか、あるいはラセミである、例えば、DL-酒石酸塩又はDL-アルギニンである酸付加塩又は塩基塩も含まれる。

[0048] シス／トランス異性体は、当業者によく知られている従来技法、例えば、クロマトグラフィー及び分別結晶などによって分離することができる。

[0049] 個々の鏡像異性体を調製／分離するための従来技法には、適当な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、又は、例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いるラセミ化合物（又は塩もしくは誘導体のラセミ化合物）の分割を含むものである。

[0050] あるいは、ラセミ化合物（又はラセミ前駆体）を、適当な光学活性化合物

、例えばアルコール、又は、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物が酸性又は塩基性部分を含む場合には、酒石酸又は1-フェニルエチルアミンなどの酸又は塩基と反応させることができる。得られるジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィー及び／又は分別結晶によって分離することができ、ジアステレオ異性体の一方又は双方は、当業者によく知られている手段によって対応する純粋な1個又は複数の鏡像異性体に変換することができる。

[0051] アシッドポンプ拮抗活性を有するキラル化合物（及びそのキラル前駆体）は、0～50%（V/V）のイソプロパノール、通常は2～20%（V/V）、及び0～5%（V/V）のアルキルアミン、通常は0.1%（V/V）のジエチルアミンを含有する炭化水素、通常はヘプタン又はヘキサンからなる移動層による不斉樹脂上のクロマトグラフィー、通常はHPLCを用い、鏡像異性的に富化された形態で得ることができる。溶出液の濃縮により、富化された混合物が得られる。

[0052] 立体異性の集合体は、当業者に知られている従来技法によって分離することができる。例えば、E L Elielによる「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley、New York、1994)が挙げられる。

[0053] 本発明には、1個又は複数の原子が、同じ原子番号であるが、自然に通常見いだされる原子量又は質量数と異なる原子量又は質量数を有する原子によって置き換えられている薬学的に許容できる本発明の化合物の同位体標識化合物がすべて含まれる。

[0054] 本発明の化合物中に含めるのに適当な同位体の例には、 ^2H 及び ^3H などの水素、 ^{11}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C などの炭素、 ^{38}Cl などの塩素、 ^{18}F などのフッ素、 ^{123}I 及び ^{125}I などのヨウ素、 ^{13}N 及び ^{15}N などの窒素、 ^{15}O 、 ^{17}O 及び ^{18}O などの酸素、 ^{32}P などのリン、及び ^{35}S などのイオウの同位体を含む。

[0055] 本発明の化合物に含まれる特定の同位体標識化合物、例えば、放射性同位体を組み入れた同位体標識化合物は、疾患の治療（診断、症状の緩和、QOLの向上、予防を含む）に伴う薬物及び／又は基質の組織分布研究において有用

である。放射性同位体であるトリチウム、すなわち ^3H 、及び炭素-14、すなわち ^{14}C は、組み入れの容易さ及び敏速な検出手段に鑑みてこの目的に特に有用である。

[0056] 重水素、すなわち ^2H などのより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性に由来する特定の治療上の利点、例えば、in vivo半減期の増加又は用量要件の軽減を提供することがあるため、ある環境において好ましいことがある。

[0057] ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N などのポジトロン放出同位体による置換は、基質受容体占有を調べるためのポジトロン放出断層撮影（PET）研究において有用なことがある。

[0058] 通常、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物に含まれる同位体標識化合物は、当業者に知られている従来技法により、又は前に用いた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用い、添付の実施例及び調製に記載の方法に類似した方法により調製することができる。

[0059] 本発明による薬学的に許容できる溶媒和物には、結晶化の溶媒が同位体置換されている、例えば D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOであってよい溶媒和物を含む。

[0060] 医薬使用を目的とするアシッドポンプ拮抗活性を有する化合物は、結晶性製品又は無定形製品として投与することができる。それらは、沈殿、結晶化、凍結乾燥、又は噴霧乾燥、又は蒸発乾燥などの方法により、例えば、固体プラグ(solid plug)、粉末、又はフィルムとして得ることができる。この目的には、マイクロ波又は高周波乾燥を使用することができる。

[0061] それらは、単独で、あるいは1種又は複数の他のアシッドポンプ拮抗活性を有する化合物との組合せで、あるいは1種又は複数の他の薬物（第二の治療薬（第二の活性薬剤））との組合せで（又は、それらの任意の組合せとして）投与することができる。通常、それらは、1種又は複数の薬学的に許容できる添加剤と共同した製剤として投与されるはずである。本明細書において、用語「添加剤」は、本発明の1種又は複数の化合物以外の任意の成分に

ついて記載するのに使用される。添加剤の選択は、大方の場合、特定の投与方法、溶解度及び安定性に対する添加剤の効果、ならびに剤形の性質などの要素によって左右される。

[0062] したがって、本発明は、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物、溶媒和物もしくはプロドラッグ、及び１種又は複数の他の薬理学的に活性な薬剤から選択される化合物（又は化合物群、第二の治療薬）を含む組合せをも提供する。また、薬学的に許容できる添加剤、希釈剤又は担体と一緒にそのような組合せを含む、特に、消化管運動が正常でないことに起因する様々な疾患を治療するための医薬組成物を提供する。また、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む第一薬剤組成物と；第二の活性薬剤と；容器とを含むキットを提供する。

[0063] アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む消化管運動が正常でないことに起因する様々な疾患の治療に使用されるキットも、本発明の１つである。アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、並びに当該医薬組成物に関する記載物であって、消化管運動が正常でないことに起因する様々な疾患を治療するために使用され得る又は使用されるべき旨が記された記載物を含む製品も、本発明の１つである。

[0064] 用語「治療」は、本明細書中に使用するとき、この用語がそれに適用されるところの障害又は症状、又はこのような障害又は症状の中の１つ以上の兆候の進行を、反転させ、軽減し、阻害し、又はそれを防止することをいう。また「治療」は、消化管運動が正常でないことに起因する様々な疾患を治療することのみならず、症状の緩和、QOLの向上、いわゆる予防の概念を広く含むものである。

[0065] 本発明の他の特徴及び利点は、明細書中の説明及び請求の範囲から明らかであろう。本発明は、特定の態様について説明するが、本分野において知られた又は慣用実務内にある実施可能な他の変更及び修正も本発明に包含され、請求の範囲内にある。本願は、一般に、本発明の本質に従う本発明の均等

物、変化物、使用、又は改作物も包含するものである。

[0066] アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物は、消化管運動が正常でないことに起因する様々な疾患の治療効果を高めるために十分な量で投与される。このような治療的有効量は、処置されるべき特定の症状、患者の症状、投与経路、配合処方、実務者の判断、その他の要因で変化する。本開示に照らして当業者に明らかなものに依存し、日常的な最適化技術を用いて、決定される。

[0067] アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩は、治療用組成物中に取り込まれることができる。このような薬剤は、医薬として許容される輸送媒体又は担体と混合される。

[0068] 医薬として許容される輸送媒体は、医薬投与に適合した、溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌剤及び抗真菌剤、及び等張及び吸収遅延剤を含む。上記媒体は、他の活性又は不活性成分を含むこともでき、その組成に基づいて、癌組織を標的とする。

[0069] アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物の治療効果は、細胞培養又は実験動物における標準的な治療手順により、例えば、ED₅₀（集団の50%において治療的に有効な投与量）を決定することで測定することができる。

[0070] 細胞培養アッセイ及び動物試験から得られたデータは、ヒトに処方する投与量の幅を決める際に使用することができる。この投与量は、配合処方及び投与経路に従って変動しうる。本発明に係る方法において使用されるアシッドポンプ拮抗薬に関しては、この治療的有効投与量は、まず、細胞培養アッセイから推定することができる。細胞培養において決定されたIC₅₀を参考に循環血漿中薬物濃度範囲を達成するような投与量を、動物モデルにおいて処方することができる。このような情報は、ヒトにおいて有用な投与量をより正確に決定するために使用される。血漿中のレベルは、例えば、高性能液体クロマトグラフィー、質量分析計により計測される。

[0071] 当業者は、哺乳動物を有効に治療するためには、疾患又は障害の重度、前処理、哺乳動物の一般健康状態及び／又は年齢、その他の共存する疾患が、投

与量及びタイミングに影響を及ぼす場合があることは周知である。さらに、治療的有効量を用いたアシッドポンプ拮抗活性を有する化合物による哺乳動物の治療は、単回の処置、隔日投与又は連続投与の処置を含むこともできるが、これらに限定されるものではない。

特にヒト患者に投与される化合物の正確な量は医師の判断によることになろう。しかしながら、使用される用量は患者の年齢及び性別、治療しようとする正確な症状及びその重篤度、ならびに投与経路をはじめとするいくつかの因子によるものである。

[0072] アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物は、多くは医薬組成物の形で投与される。かかる組成物は、1種類以上の薬学上許容される担体又は賦形剤と混合して提供されることも常法である。好ましくは、癌の治療に用いる医薬組成物である。癌の治療に用いる、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物を含む医薬組成物も、本発明の1つである。

[0073] アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物は原料化学物質として投与することもできるが、医薬製剤として提供することが好ましい。製剤は化合物を、それに対する1種類以上の許容される担体又は希釈剤、所望により他の治療成分とともに含有する。この担体はその製剤の他の成分と相溶性であり、かつその受容者に対して有害でないことが必要である。

[0074] 治療用組成物は、目的の投与経路に適するように配合される。投与経路の例としては、非経口（例えば、静脈内、皮膚内、皮下）、経口（例えば、経口摂取又は吸入）、経皮（局所）、経粘膜、及び直腸及び局所（経皮、口内及び舌下を含む）投与が挙げられる。溶液又は懸濁液は、Remington's Pharmaceutical Sciences, (18th ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990))中に記載される方法で調製することができる。

[0075] 最も好適な経路は、例えば受容者の症状及び疾患によって異なるであろう。製剤は、単位投与形で与えてよく、製薬分野で十分に公知のいずれの方法によって製造してもよい。総ての方法は化合物（「有効成分」）を1以上の副成分を構成する担体と会合させる工程を包含する。一般に製剤は有効成分

を均一かつ均質に液体担体又は細かく分割した固体担体あるいはその両方と会合させ、さらに必要であればその生成物を所望の製剤に成形することにより製造される。

[0076] 経口投与に好適な製剤は、各々所定量の有効成分を含有するカプセル剤、カシェ剤又は錠剤（例えばチュアブル錠、特に小児科投与用）などの個別単位として；散剤又は顆粒剤として；水剤又は水溶液もしくは非水溶液中の懸濁剤として；又は水中油液体エマルション又は油中水液体エマルションとして提供してもよい。また有効成分は、ポーラス剤、舐剤又はペースト剤として提供してもよい。

[0077] 錠剤は、所望により 1 以上の副成分とともに圧縮又は成形することにより製造してもよい。圧縮錠剤は、所望により結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、潤滑剤、界面活性剤又は分散剤と混合した散剤又は顆粒剤などの流動形態の有効成分を好適な機械で圧縮することにより製造すればよい。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を好適な機械で成形することにより製造すればよい。錠剤は所望により、そこで有効成分の放出が緩慢になる又は制御されるよう処方され得るいずれのコーティングを行ってもよいし、刻み目をつけてもよい。

[0078] 非経口投与用の製剤としては、その製剤を目的の受容者の血液と等張にする酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤及び溶質を含んでもよい水性及び非水性滅菌注射液；ならびに沈殿防止剤及び増粘剤を含んでもよい水性及び非水性滅菌懸濁液が挙げられる。製剤は単位用量又は複数用量容器、例えば封入アンプル及びバイアルで提供してもよく、使用直前に滅菌液体担体、例えば注射用水の添加のみ必要なフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存してもよい。即時注射液及び懸濁液は、上記の種類の滅菌散剤、顆粒剤及び錠剤から調製してもよい。

[0079] 直腸投与用の製剤は、カカオバター、硬化脂又はポリエチレングリコールのような通常の担体を用いた坐剤として提供してもよい。

[0080] 口腔内局所投与（例えば、口内又は舌下）用の製剤としては、スクロース

及びアラビアガム又はトラガカントガムのような香味基剤中に有効成分を含んでなるトローチ剤；及びゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアラビアガムなどの基剤中に有効成分を含んでなる香錠が挙げられる。

[0081] またアシッドポンプ拮抗活性を有する化合物又はその薬学的に許容される塩はデポー製剤（持続性製剤）として処方してもよい。かかる長時間作用性製剤は埋植（例えば、皮下又は筋肉内）又は筋肉注射により投与してもよい。よって化合物は、例えば好適な高分子もしくは疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルジョンとして）もしくはイオン交換樹脂とともに、又は例えば遅溶性塩のような遅溶性誘導体として処方してもよい。

[0082] 製剤は、特に上記で述べた成分の他、問題の製剤のタイプを考慮して、当技術分野で通常の他の薬剤、例えば香味剤などの経口投与に好適なものを含んでもよい。

[0083] 本発明はまた、別々の薬剤組成物をキット形に組み合わせることもできる。このキットは2種類又はそれ以上の別々の薬剤組成物：アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物；本明細書に述べるような第二の活性薬剤を含む。このキットは、通常、例えば分割式ボトル又は分割式ホイルパケットのような、別々の組成物を含有するための容器を含むが、別々の組成物を単一の非分割式容器に含めることもできる。キット形は、別々の成分を異なる投与形（例えば、経口的と非経口的）で投与することが好ましい場合、別々の成分を異なる投与間隔で投与する場合、又は処方医師によって組み合わせた個々の成分を滴定する必要がある場合に、特に有用である。

[0084] このようなキットの1例はいわゆるブリスターパックを含む。ブリスターパックはパッケージング業界において周知であり、製薬的単位投与形（錠剤、カプセル等）のパッケージングに広く用いられている。ブリスターパックは一般に、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルによって覆われた比較的硬質材料のシートから成る。パッケージング・プロセス中に、該プラスチックホイル中に凹みが形成される。これらの凹みはパックされる個々の錠剤又はカプセルのサイズ及び形状を有する。次に、錠剤又はカプセルを凹み

中に入れて、凹みが形成された方向とは逆であるホイル面において、比較的硬質材料のシートをプラスチックホイルに対してシールする。その結果、錠剤又はカプセルが該プラスチックホイルと該シートとの間の凹み中にシールされる。好ましくは、シートの強度は、凹みの場所においてシートに開口が形成されるように手で圧力を凹みに加えることによって、錠剤又はカプセルをブリスターパックから取り出すことができるような強度である。次に、錠剤又はカプセルを前記開口によって取り出すことができる。

[0085] 併用療法の例示的方法

特定の実施態様において、本明細書に提供される方法は、1つ以上の第二の活性薬剤と組み合わせて、及び／又は外科手術と組み合わせて、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物を投与することを含む。患者に対するアシッドポンプ拮抗活性を有する化合物及び第二の活性薬剤の投与は、同じか、又は異なる投与経路によって同時に、又は連続して行うことができる。特定の活性薬剤のために使用される特定の投与経路の適合性は、活性薬剤自体(例えば、それが血流に入る前に分解することなく経口投与することができるかどうか)及び治療される疾患に依存する。第二の活性薬剤のための投与の推奨される経路は、当業者に公知である。例えば、医師用卓上参考書(Physician's DESK Reference)を参照されたい。

[0086] 一つの実施態様において、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物又は第二の活性薬剤はそれぞれ、静脈内又は皮下に1日に1回又は2回、通常約0.1～約3,000mg、好ましくは約1～約1,000mg、より好ましくは約5～約500mg、さらに好ましくは約10～約375mg又は最も好ましくは約50～約200mgの量で投与される。

[0087] 別の実施態様において、消化管運動が正常でないことに起因する様々な疾患を治療し、予防し、もしくは管理するために現在使用されるその他の非薬物に基づいた療法を含むが、限定されない従来の療法と組み合わせて(例えば、前に、間に、又は後に)アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物を投与することを含む方法が本明細書によって提供される。理論によって限定されない

が、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物は、従来の療法と同時に与えられるときに、相加作用又は相乗効果を提供し得ると考えられる。

[0088] 特定の実施態様において、第二の活性薬剤は、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物と同時に投与されるか、又は通常約1～50時間遅れて投与される。特定の実施態様において、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物は、最初に投与され、続いて通常約1～50時間遅れて第二の活性薬剤と共に投与される。その他の実施態様において、第二の活性薬剤は、最初に投与され、続いて通常約1～50時間遅れてアシッドポンプ拮抗活性を有する化合物と共に投与される。いくつかの実施態様において、遅延は、好ましくは24時間である。

[0089] 一つの実施態様において、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物は、通常一日量として約0.1～3000mgの量で、単独又は本明細書に開示した第二の活性薬剤と組み合わせて、従来の療法の使用の前に、間に、又は後に投与することができる。

別の実施態様において、本明細書に提供される方法には：a) その必要のある患者に対して通常、一日量として約0.1～3000mgの用量のアシッドポンプ拮抗活性を有する化合物を投与すること、及びb) 補助的治療薬等の第二の活性薬剤の治療上有効量を投与することを含む。

[0090] アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物と併用薬物の投与形態は、特に限定されず、投与時に、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1) アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路で

の時間差をおいての投与（例えば、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物→併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物を1つ以上の他の第二の治療薬（第二の活性薬剤）と組み合わせて使用する場合、いずれかの好適な経路で逐次又は同時投与のいずれを行ってもよい。

[0091] 上記の組合せは、多くは、医薬製剤の形で使用に提供されるため、上記の組合せを医薬上許容される担体又は賦形剤とともに含む医薬製剤の使用も本発明の態様である。かかる組合せの個々の成分は、個別の又は組み合わされた医薬製剤で、逐次又は同時投与のいずれを行ってもよい。

[0092] アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物を同じ病気に対して有効な第二の治療薬と組み合わせて使用する場合、各化合物の用量は化合物を単独で使用する場合とは異なる。好適な用量については当業者により容易に明らかとなる。

[0093] 同様に、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物を同じ病気に対して有効な第二の治療薬と組み合わせて使用する場合、各化合物の用量は化合物を単独で使用する場合とは異なってくることは、当業者には明らかであり、好適な量も当業者により決めることができる。

[0094] 好ましい単位投与形は、有効成分の有効な一日用量又はその好適な画分を含有するものである。例えば、アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物の一日当たりの用量は、約0.1mg～3000mgが好ましく、さらに好適には約1mg～1000mgである。先にも記載したように、用量は、患者個々の事情により、変化するものであって、これらに限定されるものではない。

[0095] アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物又は該化合物を含む医薬組成物の好適な投与対象としては、ヒトを含む哺乳動物である。中でも、消化管運動が正常でないことに起因する様々な疾患を有する哺乳動物が好ましい。より好ましくは、胃酸分泌により、胃内pHが低い哺乳動物である。

[0096] アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

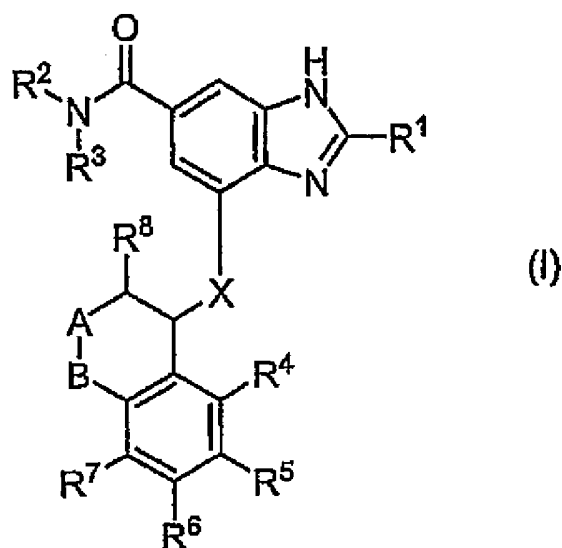
と、癌細胞とを接触させる癌細胞を縮小させる方法も、本発明の1つである。本発明における化合物及びその好ましい態様等は、上述したのと同様である。アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩と、癌細胞とを接触させる癌細胞を縮小させる方法としては、癌の種類等により適宜選択すればよく、通常、上述した量のアシッドポンプ拮抗活性を有する化合物を、経口投与又は非経口投与することにより行なうことができる。本発明の方法においては、上述した第二の活性薬剤を併用してもよい。

請求の範囲

[請求項1] ヒト又は動物において消化管運動異常が関与する疾患を治療する医薬品の製造のためのアシッドポンプ拮抗活性を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩、又はそのプロドラッグの使用。

[請求項2] アシッドポンプ拮抗活性を有する化合物が、以下の一般式（I）で表される化合物、一般式（II）で表される化合物、ソラプラザンに代表されるW02000017200に開示された化合物、レバプラザンに代表されるW09605177に開示された化合物、TAK-438に代表されるW02009041447、W02007026916、W02009041705、W02008108380、W02007114338に記載の化合物、または、A Z D O 8 6 5 に代表されるW09955706、W02000011000、W02000010999に開示された化合物、BYK405879に代表されるW02006136552に開示された化合物、または、C S - 5 2 6 に代表されるW02000077003に開示された化合物、である請求項1に記載の使用。

[化1]



[式中； -A-B- は -O-CH₂-、-S-CH₂-、-CH₂-O- 又は -CH₂-S- を表し；

X は酸素原子又はNHを表し；

R¹ は非置換であるか又はヒドロキシ基およびC₁-C₆アルコキシ基か

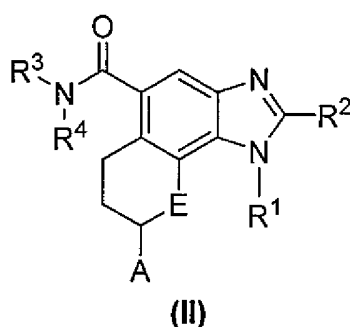
らなる群より独立して選択される 1～2 個の置換基で置換される C_1 – C_6 アルキル基を表し；

R^2 および R^3 は独立して、水素原子、 C_1 – C_6 アルキル基、 C_3 – C_7 シクロアルキル基又はヘテロアリール基を表し、該 C_1 – C_6 アルキル基、該 C_3 – C_7 シクロアルキル基および該ヘテロアリール基は、非置換であるか若しくはハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1 – C_6 アルコキシ基、 C_3 – C_7 シクロアルキル基、アミノ基、 C_1 – C_6 アルキルアミノ基、およびジ(C_1 – C_6 アルキル)アミノ基からなる群より独立して選択される 1～3 個の置換基で置換され；又は R^2 および R^3 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、非置換であるか若しくはヒドロキシ基、 C_1 – C_6 アルキル基、 C_1 – C_6 アシル基およびヒドロキシ– C_1 – C_6 アルキル基からなる群より選択される 1～2 個の置換基で置換される 4～6 員複素環式基を形成し；

R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は独立して、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1 – C_6 アルキル基又は C_1 – C_6 アルコキシ基を表し；そして

R^8 は水素原子、ヒドロキシ基又は C_1 – C_6 アルコキシ基を表す] の化合物若しくはその薬学的に許容しうる塩、又はそのプロドラッグ；

[化2]



[式中、 R^1 は、非置換であるか又はヒドロキシ基、 C_1 – C_6 アルコキシ基、ヒドロキシ–置換 C_3 – C_7 シクロアルキル基、ヒドロキシ– C_1 – C_6 アルキル–置換 C_3 – C_7 シクロアルキル基、アリール基、ヒドロキシ–置換アリール基、ヘテロアリール基及びハロゲン–置換ヘテロアリール

ル基からなる群より独立して選択された1～2個の置換基で置換された C_1-C_6 アルキル基を示し；

R^2 は、水素原子又は非置換であるか若しくはヒドロキシ基及び C_1-C_6 アルコキシ基からなる群より独立して選択された1～2個の置換基で置換された C_1-C_6 アルキル基を示し；

R^3 及び R^4 は独立して、水素原子、又は非置換であるか若しくは重水素、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ基及び C_3-C_7 シクロアルキル基からなる群より独立して選択された1～3個の置換基で置換された C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル又はヘテロアリール基を示し；又は R^3 及び R^4 は、それらが結合している窒素原子と共に、非置換であるか若しくはヒドロキシ基、オキソ基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アシル基、及びヒドロキシ- C_1-C_6 アルキル基からなる群より選択された1～2個の置換基で置換された4～6員の複素環式基を形成し；

Aは、非置換であるか若しくはハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ-置換 C_1-C_6 アルキル基、 $-NR^5SO_2R^6$ 及び $-CONR^7R^8$ からなる群より独立して選択された1～5個の置換基で置換されたアリール基又はヘテロアリール基を示し；

R^5 、 R^7 及び R^8 は独立して、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示し；

R^6 は、 C_1-C_6 アルキル基を示し；そして

Eは、酸素原子又はNHを示す]の化合物若しくはその薬学的に許容しうる塩、又はそのプロドラッグ。

[請求項3]

(S)-(-)-4-[(5,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-N,N,2-トリメチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド；

(S)-(-)-4-[(5,7-ジフルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-4-イル)オキシ]-2-メチル-6-(ピロリジン-1-イルカルボニル)

－1H－ベンゾイミダゾール；

(S)－(－)－4－[(5－フルオロ－3,4－ジヒドロ－2H－クロメン－4－イル)オキシ]－N,N,2－トリメチル－1H－ベンゾイミダゾール－6－カルボキサミド；

(－)－1－(2－メトキシエチル)－N,N,2－トリメチル－8－フェニル－1,6,7,8－テトラヒドロクロメノ[7,8-d]イミダゾール－5－カルボキサミド；

(－)－8－(4－フルオロフェニル)－1－(2－メトキシエチル)－N,N,2－トリメチル－1,6,7,8－テトラヒドロクロメノ[7,8-d]イミダゾール－5－カルボキサミド；

8－(4－フルオロフェニル)－1－(3－ヒドロキシプロピル)－N,N,2－トリメチル－1,6,7,8－テトラヒドロクロメノ[7,8-d]イミダゾール－5－カルボキサミド；

8－(4－フルオロフェニル)－1－(イソオキサゾール－3－イルメチル)－N,N,2－トリメチル－1,6,7,8－テトラヒドロクロメノ[7,8-d]イミダゾール－5－カルボキサミド；

8－(4－フルオロフェニル)－N－(2－ヒドロキシエチル)－1－(2－メトキシエチル)－N,2－ジメチル－1,6,7,8－テトラヒドロクロメノ[8,7-d]イミダゾール－5－カルボキサミド；

(8－(4－フルオロフェニル)－1－(2－メトキシエチル)－2－メチル－1,6,7,8－テトラヒドロクロメノ[8,7-d]イミダゾール－5－イル)(モルホリノ)メタノン；

1－{5－(2－フルオロフェニル)－1－[(6－メチルピリジン－3－イル)スルホニル]－1H－ピロール－3－イル}－N－メチルメタンアミン；

1－[4－フルオロ－5－フェニル－1－(ピリジン－3－イルスルホニル)－1H－ピロール－3－イル]－N－メチルメタンアミン；

N－メチル－1－[5－(4－メチル－3－チエニル)－1－(ピ

リジン-3-イルスルホニル)-1-H-ピロール-3-イル]メタンアミン;

1-[5-(2-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1-H-ピロール-3-イル]-N-メチルメタンアミン;

N-メチル-1-[5-(2-メチルフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1-H-ピロール-3-イル]メタンアミン;

8-[{2,6-ジメチルベンジル}アミノ]-N-[2-ヒドロキシエチル]-2,3-ジメチルイミダゾ [1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド;

(7R, 8R, 9R)-7-(2-メトキシエトキシ)-2,3-ジメチル-9-フェニル-7,8,9,10-テトラヒドロイミダゾ [1,2-h][1,7]ナフチリジン-8-オール;

5,6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニルアミノ)-4-(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)ピリミジン;

(S)-N,N,2,3-テトラメチル-8-O-トルイル-3,6,7,8-テトラヒドロクロメノ [7,8-d]イミダゾール-5-カルボキサミド; および

7-(4-フルオロベンジルオキシ)-2,3-ジメチル-1-[[{(1S,2S)-2-メチルシクロプロピル]メチル]-1H-ピロロ [2,3-d]ピリダジン

より選択される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩である請求項1または請求項2に記載の使用。

[請求項4] 消化管運動異常が関与する疾患を治療する医薬品が、消化管機能調整薬または消化管運動賦活薬である、請求項1から請求項3のいずれかに記載の使用。

[請求項5] 1種類以上の第二の活性薬剤と組み合わせた、請求項1から請求項3のいずれかに記載した化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用。

[請求項6] 第二の活性薬剤が、

(i) ヒスタミンH₂受容体アンタゴニスト、(ii) プロトンポンプ阻害剤、(iii) 経口制酸混合物、(iv) 粘膜保護剤、(v) 抗胃 (anti-gastric) 薬剤、(vi) 5-HT₃アンタゴニスト、(vii) 5-HT₄アゴニスト、(viii) 緩下薬、(ix) GABABアゴニスト、(x) GABABアンタゴニスト、(xi) カルシウムチャネル遮断薬、(xii) ドパミンアンタゴニスト、(xiii) タキニン(NK)アンタゴニスト、(xiv) ヘリコバクターピロリ感染薬、(xv) 酸化窒素シンターゼ阻害剤、(xvi) バニロイド受容体1アンタゴニスト、(xvii) ムスカリン性受容体アンタゴニスト、(xviii) カルモジュリンアンタゴニスト、(xix) カリウムチャネルアゴニスト、(xx) ベータ-1アゴニスト、(xxi) ベータ-2アゴニスト、(xxii) ベータアゴニスト、(xxiii) アルファ2アゴニスト、(xxiv) エンドセリンAアンタゴニスト、(xxv) オピオイド μ アゴニスト、(xxvi) オピオイド μ アンタゴニスト、(xxvii) モチリンアゴニスト、(xxviii) グレリンアゴニスト、(xxix) AchE放出刺激剤、(xxx) CCK-Bアンタゴニスト、(xxxi) グルカゴンアンタゴニスト、(xxxii) ピペラシリン、レナンピシリン、テトラサイクリン、メトロニダゾール、クエン酸ビスマス及び次サリチル酸ビスマス；(xxxiii) グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)アンタゴニスト、(xxxiv) 小コンダクタンスカルシウム-活性化カリウムチャネル3(SK-3)アンタゴニスト、(xxxv) mGluR5アンタゴニスト、(xxxvi) 5-HT₃アゴニスト、(xxxvii) mGluR8アゴニスト、の薬剤のいずれかであってよい、請求項5に記載の使用。

[請求項7] 請求項1から請求項3のいずれかに記載した化合物、又はその薬学的に許容される塩の有効量をヒト又は動物に投与することを含む、消化管運動異常が関与する疾患を治療するための方法。

[請求項8] 消化管運動異常が関与する疾患を治療に用いる、請求項1から請求項3のいずれかに記載した化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

[請求項9] 消化管運動異常が関与する疾患を治療する医薬品が、胃腸機能調整

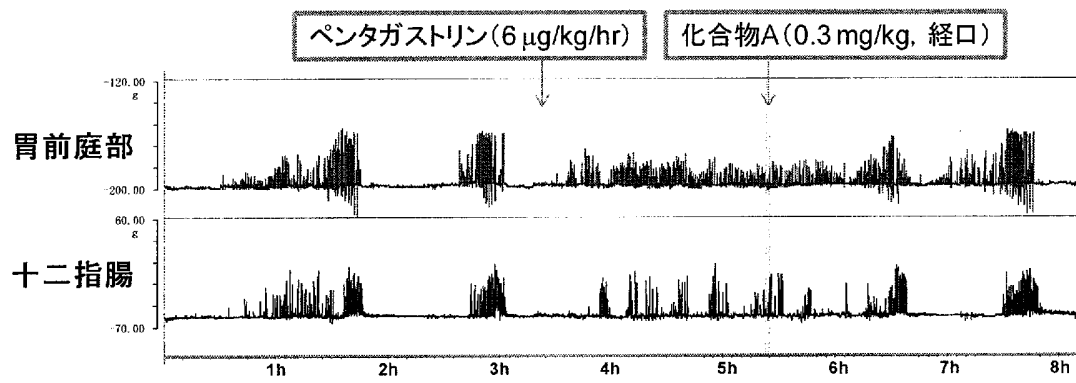
薬または消化管運動賦活薬である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

[請求項10] 請求項 1 から請求項 3 のいずれかに記載した化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む消化管運動異常が関与する疾患の治療に使用されるキット。

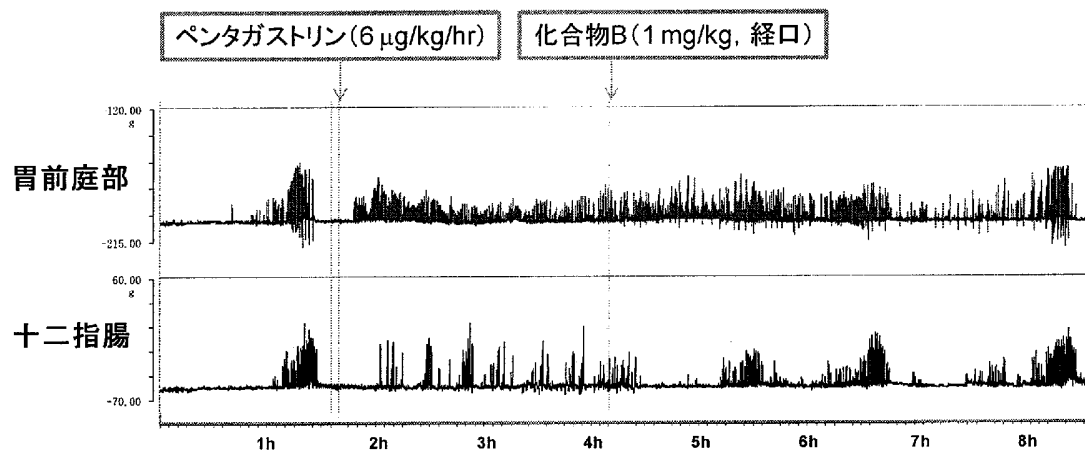
[請求項11] 請求項 1 から請求項 3 のいずれかに記載した化合物、又はその薬学的に許容される塩と 1 種類以上の第二の活性薬剤と容器を含む請求項 10 に記載したキット。

[請求項12] 請求項 1 から請求項 3 に記載した化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、並びに当該医薬組成物に関する記載物であって、消化管運動異常が関与する疾患を治療するために使用され得る又は使用されるべき旨が記された記載物を含む製品。

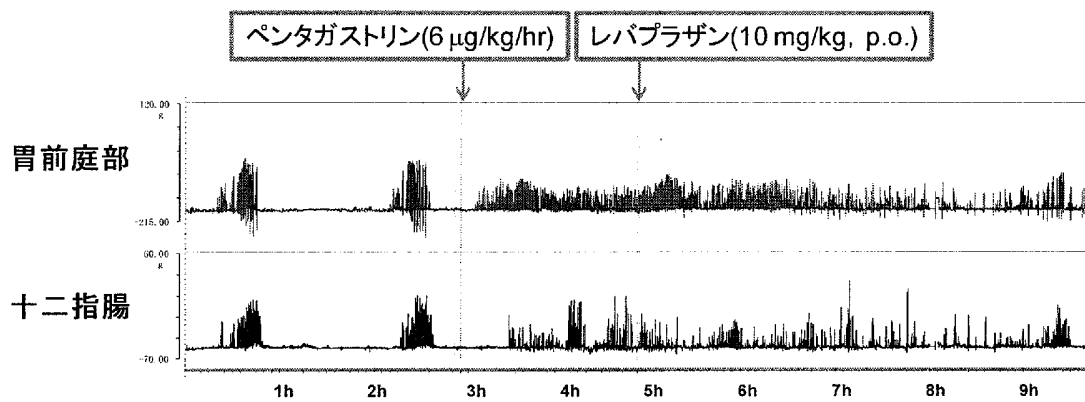
[図1]



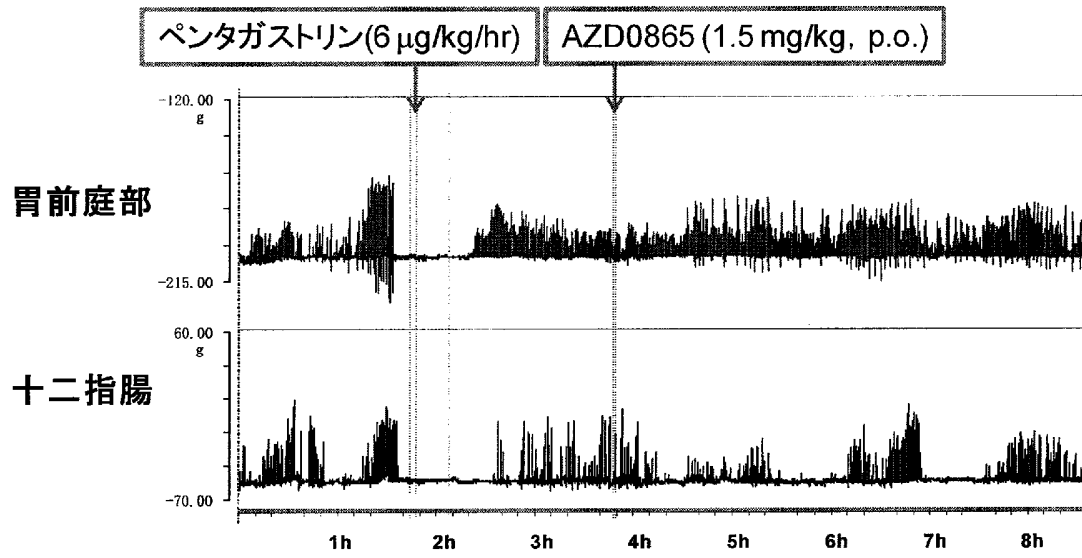
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/061660

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4188(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i,
 A61K31/506(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P1/04
 (2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i,
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/4188, A61K31/4184, A61K31/437, A61K31/506, A61K45/00, A61P1/00,
 A61P1/04, A61P1/14, A61P11/06, A61P31/04, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2010
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PubMed, Science Direct, Wiley InterScience

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MATSUNAGA, Y. et al, Inhibition of phase III activity by acid in canine stomach, Regul Pept, 1994, Vol.52, No.1, p.61-72, See Abstract, page 66, left column, line 10-page 67 left column, line 3, fig. 1, 2	1-6, 8-12
Y	YAMAMOTO, O. et al, Inhibition of motilin-induced phase III contractions by pentagastrin in Heidenhain pouch dogs, J Pharmacol Exp Ther, 1994, Vol.271, No.3, p.1471-6, See Abstract, page 271, right column line 2-27, fig. 1, 2	1-6, 8-12
Y	LEE, K.J. et al, Dyspeptic symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension induced by duodenal acidification, J Gastroenterol Hepatol, 2006, Vol.21, No.3, p.515-20, See whole document	1-6, 8-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 August, 2010 (17.08.10)

Date of mailing of the international search report

31 August, 2010 (31.08.10)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/061660

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/035195 A1 (Raqualia Pharma Inc.), 27 March 2008 (27.03.2008), claims; example 3 & JP 2010-504317 A & US 2010/0048532 A1 & EP 2081939 A1 & CA 2657550 A1 & KR 2009054476 A & CN 101528750 A	1-6, 8-12
Y	WO 2007/072146 A1 (PFIZER JAPAN INC.), 28 June 2007 (28.06.2007), claims; example 2 & US 2007142448 A1 & NL 2000371 C2 & EP 1963311 A1 & IN 200805334 P1 & CN 101341149 A & KR 2008080195 A & CA 2631880 A1 & TW 200732326 A & JP 2009520017 A & MX 2008007030 A1	1-6, 8-12
Y	JP 09-509188 A (Yuhan Corp.), 16 September 1997 (16.09.1997), examples 16, 17; test examples 1, 2 & US 5750531 A1 & EP 775120 A & WO 1996/005177 A1 & DE 69530989 D & DE 69530989 T & KR 10-0157075 B1 & AU 3122595 A & CA 2197298 A & RU 2129549 C & ES 2201112 T & CN 1155281 A & HK 1001618 A	1-6, 8-12
Y	JP 2002-513025 A (Astra Zeneca AB.), 08 May 2002 (08.05.2002), claims; example 1.3 & US 6313137 B1 & EP 1491542 A2 & WO 1999/055706 A1 & DE 69937077 T & SE 9801526 D & NO 20005451 A & BR 9909996 A & CZ 20003982 A & HU 102313 A & SK 14922000 A & CA 2329922 A	1-6, 8-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/061660

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P43/00(2006.01) i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/061660

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 7 pertains to "a method for treatment of the animal body by surgery or therapy and thus relates to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out a search under the provisions of PCT Rule 39.1(iv) .
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/4188(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/4188, A61K31/4184, A61K31/437, A61K31/506, A61K45/00, A61P1/00, A61P1/04, A61P1/14, A61P11/06, A61P31/04, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 0 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 0 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 0 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

PubMed, Science Direct, Wiley InterScience

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	MATSUNAGA, Y. et al, Inhibition of phase III activity by acid in canine stomach, Regul Pept, 1994, Vol.52, No.1, p.61-72 See Abstract, page 66, left colum, line 10-page 67 left colum, line 3, fig. 1, 2	1-6、8-12
Y	YAMAMOTO, O. et al, Inhibition of motilin-induced phase III contractions by pentagastrin in Heidenhain pouch dogs, J Pharmacol Exp Ther, 1994, Vol.271, No.3, p.1471-6 See Abstract, page 271, right colum line 2-27, fig. 1, 2	1-6、8-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 7 . 0 8 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

3 1 . 0 8 . 2 0 1 0

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

安藤 公祐

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4 C

4 4 9 6

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	LEE, K. J. et al, Dyspeptic symptoms associated with hypersensitivity to gastric distension induced by duodenal acidification, J Gastroenterol Hepatol, 2006, Vol.21, No.3, p.515-20 See whole document	1-6、8-12
Y	WO 2008/035195 A1 (ラクオリア創薬株式会社) 2008.03.27, 請求項、実施例 3 JP 2010-504317 A & US 2010/0048532 A1 & EP 2081939 A1 & CA 2657550 A1 & KR 2009054476 A & CN 101528750 A	1-6、8-12
Y	WO 2007/072146 A1 (P F I Z E R J A P A N I N C.) 2007.06.28, 請求項、実施例 2 US 2007142448 A1 & NL 2000371 C2 & EP 1963311 A1 & IN 200805334 P1 & CN 101341149 A & KR 2008080195 A & CA 2631880 A1 & TW 200732326 A & JP 2009520017 A & MX 2008007030 A1	1-6、8-12
Y	JP 09-509188 A (ユーハン コーポレーション) 1997.09.16, 実施例 16、17、試験例 1、2 US 5750531 A1 & EP 775120 A & WO 1996/005177 A1 & DE 69530989 D & DE 69530989 T & KR 10-0157075 B1 & AU 3122595 A & CA 2197298 A & RU 2129549 C & ES 2201112 T & CN 1155281 A & HK 1001618 A	1-6、8-12
Y	JP 2002-513025 A (アストラゼネカ・アクチエボラージュ) 2002.05.08, 請求項、実施例 1.3 US 6313137 B1 & EP 1491542 A2 & WO 1999/055706 A1 & DE 69937077 T & SE 9801526 D & NO 20005451 A & BR 9909996 A & CZ 20003982 A & HU 102313 A & SK 14922000 A & CA 2329922 A	1-6、8-12

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項7は「手術又は治療による動物の体の処置方法」であって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。