

【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9月24日 (2009.9.24)

【公表番号】特表2009-504761 (P2009-504761A)

【公表日】平成21年2月5日 (2009.2.5)

【年通号数】公開・登録公報2009-005

【出願番号】特願2008-527115 (P2008-527115)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/4192 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/4045 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/5517 (2006.01)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/24 (2006.01)

A 6 1 K 9/28 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 209/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/10 (2006.01)

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/4192

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/4045

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/5517

A 6 1 K 31/551

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/24

A 6 1 K 9/28

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 25/20

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 0 7 D 209/14

C 0 7 D 403/10

C 0 7 D 403/12

C 0 7 D 413/14

【手続補正書】

【提出日】平成21年8月7日(2009.8.7)

【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

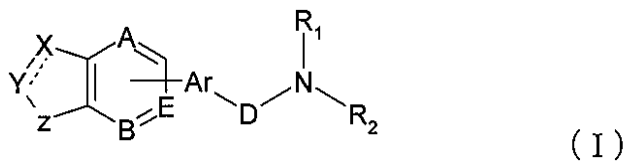
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも 1 つの短時間作用型睡眠剤、及び化合物を含む組み合わせ物であって、該化合物がそのエナンチオマー、立体異性体及び互変異性体、並びに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又は誘導体を含み、且つ該化合物が式 (I) :

【化 1】



[式中、

【化 2】



は、X 及び Y 間の単結合又は二重結合を示し；

X は、CR、CHR、CO、N、O 又は S であり；

Y は、CR、CHR、CO、S(O)₂、N 又は NR であり；

Z は、NR、CO-NR、S(O)₂-NR であり；

A、B 及び E は、同一か又は異なり、そして互いに独立に CR 又は N であり；

D は、CH₂ 又は CO であり；

Ar は、置換又は無置換のアリール又はヘテロアリールであり；

R は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、CN、C(O)NR₃R₄、C₁-₄ アルキル、C₁-₄ アルコキシ、C₂-₄ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリール C₁-₄ アルキル、ヘテロアリール C₁-₄ アルキル、式 C_nH_xF_y 又は OC_nH_xF_y のフルオロアルキル又はフルオロアルコキシ（ここで、n は 1 ~ 4 の整数であり、x は 0 ~ 8 の整数であり、y は 1 ~ 9 の整数であり、そして x 及び y の合計は 2n + 1 である）から選択され；ここで

R₃ 及び R₄ は、水素又は C₁-₄ アルキルであり；又は

R₃ 及び R₄ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し；

R₁ 及び R₂ は、同一か又は異なり、そして互いに独立に、置換又は無置換のアリール、ヘテロアリール、アリーロイル、ヘテロアリーロイル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アリール C₁-₄ アルキル、ヘテロアリール C₁-₄ アルキル、アミノ C₁-₄ アルキル、C₁-₄ アルキルアミノ C₁-₄ アルキル、C₃-₈ シクロアルキルアミノ C₁-₄ アルキル、ジ C₃-₈ シクロアルキルアミノ C₁-₄ アルキル、C₃-₈ シクロアルキル C₁-₄ アルキルアミノ C₁-₄ アルキル、ジ C₁-₄ アルキルアミノアルキル、ヘテロ環、ヘテロ環 C₁-₄ アルキル、C₁-₄ アルキルヘテロ環 C₁-₄ アルキルから選択され；又は

R_1 および R_2 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し；そして、

ここで、置換基は、置換又は無置換のアリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロ環、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-4} アルケニル、式 $C_n H_x F_y$ 又は $O C_n H_x F_y$ のフルオロアルキル又はフルオロアルコキシ（ここで、 n は 1 ~ 4 の整数であり、 x は 0 ~ 8 の整数であり、 y は 1 ~ 9 の整数であり、そして x 及び y の合計は $2n + 1$ である）、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-NHC(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2 Cl$ 、 $-SO_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、ハロゲン及びヒドロキシから成るグループから選択され；ここで

R_5 は、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ アルキル})_2$ 又はフェニルであり；

ヘテロアリールは、N、O 及び S から成るグループから選択される 1 つ又はそれ以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員の芳香族で、単環又は二環のヘテロ環であり；

アリールは、6 ~ 10 員の芳香族の単環又は二環であり；そして

ヘテロ環は、N、O 及び S から成るグループから選択される 1 つ又はそれ以上のヘテロ原子を含む、3 ~ 10 員の非芳香族の単環又は二環のヘテロ環である]
で示される一般構造を有する上記組み合わせ物。

【請求項 2】

短時間作用型睡眠剤が即時放出又は遅延放出に適合したガレン形態で存在し、式 (I) の化合物が即時放出に適合したガレン形態で存在する、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 3】

短時間作用型睡眠剤が GABA-A 受容体調節剤、ベンゾジアゼピン、メラトニン誘導体、又はメラトニン受容体のアゴニストである、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4】

短時間作用型睡眠剤がゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロン、ザレプロン、メラトニン、ラメルテオン、トリアゾラム、エチゾラム、プロチゾラム及びインジプロン又はそれらの誘導体、又はそれらの何れかの組み合わせの混合物から成るグループから選択される、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

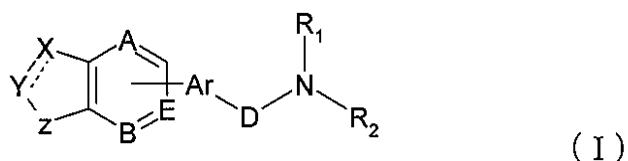
【請求項 5】

短時間作用型睡眠剤が、式 (I) の化合物と組み合わせられるゾルピデム又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 6】

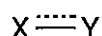
少なくとも 1 つの短時間作用型睡眠剤及び化合物を含む医薬組成物であって、該化合物がそのエナンチオマー、立体異性体及び互変異性体、並びに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又は誘導体を含み、且つ該化合物が式 (I)：

【化 3】



[式中、

【化 4】



は、X 及び Y 間の単結合又は二重結合を示し；

X は、 CR 、 CHR 、 CO 、 N 、 O 又は S であり；

Y は、CR、CHR、CO、S(O)₂、N 又は NR であり；

Z は、NR、CO-NR、S(O)₂-NR であり；

A、B 及び E は、同一か又は異なり、そして互いに独立に CR 又は N であり；

D は、CH₂ 又は CO であり；

Ar は、置換又は無置換のアリール又はヘテロアリールであり；

R は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、CN、C(O)NR₃R₄、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₂₋₄ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリール C₁₋₄ アルキル、ヘテロアリール C₁₋₄ アルキル、式 C_nH_xF_y 又は OC_nH_xF_y のフルオロアルキル又はフルオロアルコキシ（ここで、n は 1～4 の整数であり、x は 0～8 の整数であり、y は 1～9 の整数であり、そして x 及び y の合計は 2n+1 である）から選択され；ここで

R₃ 及び R₄ は、水素又は C₁₋₄ アルキルであり；又は

R₃ 及び R₄ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し；

R₁ 及び R₂ は、同一か又は異なり、そして互いに独立に、置換又は無置換のアリール、ヘテロアリール、アリーロイル、ヘテロアリーロイル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アリール C₁₋₄ アルキル、ヘテロアリール C₁₋₄ アルキル、アミノ C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルアミノ C₁₋₄ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキルアミノ C₁₋₄ アルキル、ジ C₃₋₈ シクロアルキルアミノ C₁₋₄ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキル C₁₋₄ アルキルアミノ C₁₋₄ アルキル、ジ C₁₋₄ アルキルアミノアルキル、ヘテロ環、ヘテロ環 C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルヘテロ環 C₁₋₄ アルキルから選択され；又は

R₁ および R₂ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し；そして、

ここで、置換基は、置換又は無置換のアリール、ヘテロアリール、アリール C₁₋₄ アルキル、ヘテロアリール C₁₋₄ アルキル、ヘテロ環、C₃₋₈ シクロアルキル、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₂₋₄ アルケニル、式 C_nH_xF_y 又は OC_nH_xF_y のフルオロアルキル又はフルオロアルコキシ（ここで、n は 1～4 の整数であり、x は 0～8 の整数であり、y は 1～9 の整数であり、そして x 及び y の合計は 2n+1 である）、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁₋₄ アルキル)、-N(C₁₋₄ アルキル)₂、-CN、-C(O)R₅、-NHC(O)(C₁₋₄ アルキル)、-SO₂Cl、-SO₂(C₁₋₄ アルキル)、ハロゲン及びヒドロキシから成るグループから選択され；ここで

R₅ は、ヒドロキシ、C₁₋₃ アルコキシ、-O-フェニル、-NH₂、-NH(C₁₋₃ アルキル)、-N(C₁₋₃ アルキル)₂ 又はフェニルであり；

ヘテロアリールは、N、O 及び S から成るグループから選択される 1 つ又はそれ以上のヘテロ原子を含む 5～10 員の芳香族で、単環又は二環のヘテロ環であり；

アリールは、6～10 員の芳香族の単環又は二環であり；そして

ヘテロ環は、N、O 及び S から成るグループから選択される 1 つ又はそれ以上のヘテロ原子を含む、3～10 員の非芳香族の単環又は二環のヘテロ環である]

で示される一般構造を有する化合物であり、1 つ又はそれ以上の薬学的に許容される希釈剤、添加剤又は担体と組み合わせられた上記組成物。

【請求項 7】

短時間作用型睡眠剤が即時放出又は遅延放出に適合したガレン形態で存在し、式 (I) の化合物が即時放出に適合したガレン形態で存在する、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

短時間作用型睡眠剤が GABA-A 受容体調節剤、ベンゾジアゼピン、メラトニン誘導体、又はメラトニン受容体のアゴニストである、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 9】

短時間作用型睡眠剤がゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロン、ザレプロン、メラト

ニン、ラメルテオン、トリアゾラム、エチゾラム、プロチゾラム及びインディプロロン又はそれらの誘導体、又はそれらの何れかの組み合わせの混合物から成るグループから選択される、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 10】

短時間作用型睡眠剤が、式 (I) の化合物と組み合わせられるゾルピデム又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 11】

短時間作用型睡眠剤及び式 (I) の化合物が即時的に放出される、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 12】

短時間作用型睡眠剤が遅延放出性を有し、式 (I) の化合物が即時的に放出される、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 13】

短時間作用型睡眠剤を含有する 1 個又はそれ以上の即時放出錠剤及び式 (I) の化合物を含有する 1 個又はそれ以上の即時放出錠剤を含むカプセルにある、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 14】

短時間作用型睡眠剤を含有する 1 個又はそれ以上の遅延放出錠剤及び式 (I) の化合物を含有する 1 個又はそれ以上の即時放出錠剤を含むカプセルにある、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 15】

短時間作用型睡眠剤を有する即時放出ペレット及び式 (I) の化合物を有する即時放出ペレットの混合物を含むカプセルにある、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 16】

短時間作用型睡眠剤を有する遅延放出ペレット及び式 (I) の化合物を有する即時放出ペレットの混合物を含むカプセルにある、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 17】

短時間作用型睡眠剤及び式 (I) の化合物の即時放出ペレットを含有する錠剤にある、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 18】

短時間作用型睡眠剤の遅延放出ペレット及び式 (I) の化合物の即時放出ペレットを含有する錠剤にある、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 19】

式 (I) の化合物の即時放出ペレット及び短時間作用型睡眠剤の即時放出ペレットを含む腸溶性被覆遅延放出錠剤にある、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 20】

組成物が：

(a) 1 つ又はそれ以上の即時放出層であって、それぞれの層が 1 回投与分の式 (I) の化合物及び場合により 1 回投与分の短時間作用型睡眠剤を含有する即時放出層；

(b) 1 つ又はそれ以上の遅延放出層であって、それぞれの層が 1 回投与分の短時間作用型睡眠剤及び場合により 1 回投与分の式 (I) の化合物を含有する遅延放出層；及び

(c) 1 つの不活性層；

を含む多層錠剤にある、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 21】

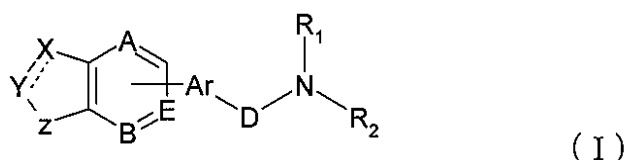
式 (I) の化合物を含有する遅延放出内部核と短時間作用型睡眠剤を含有する即時放出被覆層を含む有核錠にある、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 22】

睡眠障害の治療を目的とする医薬を製造するための、少なくとも 1 種の短時間作用型睡眠剤、及び化合物を含む組み合わせ物の使用であって、該化合物がそのエナンチオマー、立体異性体及び互変異性体、並びに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又は誘導体を含

み、且つ該化合物が式 (I) :

【化 5】



[式中、

【化 6】



は、X 及び Y 間の単結合又は二重結合を示し；

X は、CR、CHR、CO、N、O 又は S であり；

Y は、CR、CHR、CO、S(O)₂、N 又は NR であり；

Z は、NR、CO-NR、S(O)₂-NR であり；

A、B 及び E は、同一か又は異なり、そして互いに独立に CR 又は N であり；

D は、CH₂ 又は CO であり；

Ar は、置換又は無置換のアリール又はヘテロアリールであり；

R は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、CN、C(O)NR₃R₄、C₁-₄ アルキル、C₁-₄ アルコキシ、C₂-₄ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリール C₁-₄ アルキル、ヘテロアリール C₁-₄ アルキル、式 C_nH_xF_y 又は OC_nH_xF_y のフルオロアルキル又はフルオロアルコキシ（ここで、n は 1 ~ 4 の整数であり、x は 0 ~ 8 の整数であり、y は 1 ~ 9 の整数であり、そして x 及び y の合計は 2n + 1 である）から選択され；ここで

R₃ 及び R₄ は、水素又は C₁-₄ アルキルであり；又は

R₃ 及び R₄ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し；

R₁ 及び R₂ は、同一か又は異なり、そして互いに独立に、置換又は無置換のアリール、ヘテロアリール、アリーロイル、ヘテロアリーロイル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アリール C₁-₄ アルキル、ヘテロアリール C₁-₄ アルキル、アミノ C₁-₄ アルキル、C₁-₄ アルキルアミノ C₁-₄ アルキル、C₃-₈ シクロアルキルアミノ C₁-₄ アルキル、ジ C₃-₈ シクロアルキルアミノ C₁-₄ アルキル、C₃-₈ シクロアルキル C₁-₄ アルキルアミノ C₁-₄ アルキル、ジ C₁-₄ アルキルアミノアルキル、ヘテロ環、ヘテロ環 C₁-₄ アルキル、C₁-₄ アルキルヘテロ環 C₁-₄ アルキルから選択され；又は

R₁ および R₂ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し；そして、

ここで、置換基は、置換又は無置換のアリール、ヘテロアリール、アリール C₁-₄ アルキル、ヘテロアリール C₁-₄ アルキル、ヘテロ環、C₃-₈ シクロアルキル、C₁-₄ アルキル、C₁-₄ アルコキシ、C₂-₄ アルケニル、式 C_nH_xF_y 又は OC_nH_xF_y のフルオロアルキル又はフルオロアルコキシ（ここで、n は 1 ~ 4 の整数であり、x は 0 ~ 8 の整数であり、y は 1 ~ 9 の整数であり、そして x 及び y の合計は 2n + 1 である）、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁-₄ アルキル)、-N(C₁-₄ アルキル)₂、-CN、-C(O)R₅、-NHC(O)(C₁-₄ アルキル)、-SO₂Cl、-SO₂(C₁-₄ アルキル)、ハロゲン及びヒドロキシから成るグループから選択され；ここで

R₅ は、ヒドロキシ、C₁-₃ アルコキシ、-O-フェニル、-NH₂、-NH(C₁-₃ アルキル)、-N(C₁-₃ アルキル)₂ 又はフェニルであり；

ヘテロアリールは、N、O 及び S から成るグループから選択される 1 つ又はそれ以上の

ヘテロ原子を含む 5 ～ 10 員の芳香族で、単環又は二環のヘテロ環であり；

アリールは、6 ～ 10 員の芳香族の単環又は二環であり；そして

ヘテロ環は、N、O 及び S から成るグループから選択される 1 つ又はそれ以上のヘテロ原子を含む、3 ～ 10 員の非芳香族の単環又は二環のヘテロ環である]

で示される一般構造を有する化合物である、上記使用。

【請求項 23】

睡眠障害が不眠である、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 24】

睡眠障害が一次性不眠症である、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 25】

睡眠障害が睡眠維持障害不眠である、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 26】

睡眠障害が別の精神障害に関連した不眠である、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 27】

睡眠障害が物質誘発性不眠である、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 28】

睡眠障害が閉塞性睡眠時無呼吸性不眠である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 29】

短時間作用型睡眠剤がゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロン、ザレブロン、メラトニン、ラメルテオン、トリアゾラム、エチゾラム、プロチゾラム及びインディプロン又はそれらの誘導体、又はそれらの何れかの組み合わせの混合物から成るグループから選択される、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 30】

組み合わせ物が式 (I) の化合物、及びゾルピデム又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 22 に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

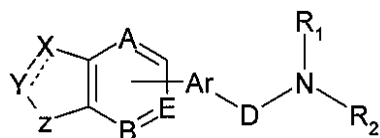
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

より詳細には、本発明によれば、少なくとも 1 つの短時間作用型睡眠剤、及び化合物の組み合わせであって、該化合物は、そのエナンチオマー、立体異性体及び互変異性体、並びに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又は誘導体を含み、且つ該化合物は式 (I)：

【化 1】



(I)

[式中、

【化 2】



は、X 及び Y 間の単結合又は二重結合を示し；

X は、CR、CHR、CO、N、O 又は S であり；

Y は、CR、CHR、CO、S(O)₂、N 又は NR であり；

Z は、NR、CO-NR、S(O)₂-NR であり；

A、B 及び E は、同一か又は異なり、そして互いに独立に CR 又は N であり；

D は、 CH_2 又は CO であり；

A r は、置換又は無置換の、アリール又はヘテロアリールであり；

R は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_3\text{R}_4$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-4} アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、式 $\text{C}_n\text{H}_x\text{F}_y$ 又は $\text{OC}_n\text{H}_x\text{F}_y$ のフルオロアルキル又はフルオロアルコキシ（ここで、 n は 1 ~ 4 の整数であり、 x は 0 ~ 8 の整数であり、 y は 1 ~ 9 の整数であり、そして x 及び y の合計は $2n + 1$ である）から選択され；ここで

R_3 及び R_4 は、水素又は C_{1-4} アルキルであり；又は

R_3 及び R_4 は、それらが結合している窒素原子と一緒にになり、無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し；

R_1 及び R_2 は、同一か又は異なり、そして互いに独立に、置換又は無置換のアリール、ヘテロアリール、アリーロイル、ヘテロアリーロイル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、アミノ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ C_{3-8} シクロアルキルアミノ C_{1-4} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル、ジ C_{1-4} アルキルアミノアルキル、ヘテロ環、ヘテロ環 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルヘテロ環 C_{1-4} アルキルから選択され；又は

R_1 および R_2 は、それらが結合している窒素原子と一緒にになり、無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し；そして、ここで、

置換基は、置換又は無置換のアリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロ環、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-4} アルケニル、式 $\text{C}_n\text{H}_x\text{F}_y$ 又は $\text{OC}_n\text{H}_x\text{F}_y$ のフルオロアルキル又はフルオロアルコキシ（ここで、 n は 1 ~ 4 の整数であり、 x は 0 ~ 8 の整数であり、 y は 1 ~ 9 の整数であり、そして x 及び y の合計は $2n + 1$ である）、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{C1}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、ハロゲン及びヒドロキシから成るグループから選択され；ここで

R_5 は、ヒドロキシ、 C_{1-3} アルコキシ、 $-\text{O}-$ フェニル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{アルキル})_2$ 又はフェニルであり；

ヘテロアリールは、N、O 及び S から成るグループから選択される 1 つ又はそれ以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員の芳香族で、単環又は二環のヘテロ環であり；

アリールは、6 ~ 10 員の、芳香族の単環又は二環であり；そして

ヘテロ環は、N、O 及び S から成るグループから選択される 1 つ又はそれ以上のヘテロ原子を含む、3 ~ 10 員の非芳香族の単環又は二環のヘテロ環である]

で示される一般構造を有する組み合わせが提供される。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0061

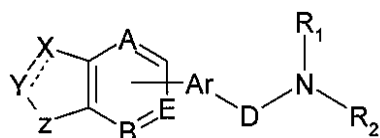
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0061】

本化合物は、そのエナンチオマー、立体異性体及び互変異性体、並びに薬学的に許容されるその塩、溶媒和物又は誘導体を含み、本発明の組み合わせで用いることができ、且つ該化合物は式 (I)：

【化 3】



(I)

[式中、

【化 4】



は、X 及び Y 間の単結合又は二重結合を示し；

X は、CR、CHR、CO、N、O 又は S であり；

Y は、CR、CHR、CO、S(O)₂、N 又は NR であり；

Z は、NR、CO-NR、S(O)₂-NR であり；

A、B 及び E は、同一か又は異なり、そして互いに独立に CR 又は N であり；

D は、CH₂ 又は CO であり；

Ar は、置換又は無置換のアリール又はヘテロアリールであり；

R は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、CN、C(O)NR₃R₄、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₂₋₄ アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリール C₁₋₄ アルキル、ヘテロアリール C₁₋₄ アルキル、式 C_nH_xF_y 又は OC_nH_xF_y のフルオロアルキル又はフルオロアルコキシ（ここで、n は 1 ~ 4 の整数であり、x は 0 ~ 8 の整数であり、y は 1 ~ 9 の整数であり、そして x 及び y の合計は 2n + 1 である）から選択され；ここで

R₃ 及び R₄ は、水素又は C₁₋₄ アルキルであり；又は

R₃ 及び R₄ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し；

R₁ 及び R₂ は、同一か又は異なり、そして互いに独立に、置換又は無置換のアリール、ヘテロアリール、アリーロイル、ヘテロアリーロイル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アリール C₁₋₄ アルキル、ヘテロアリール C₁₋₄ アルキル、アミノ C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルアミノ C₁₋₄ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキルアミノ C₁₋₄ アルキル、ジ C₃₋₈ シクロアルキルアミノ C₁₋₄ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキル C₁₋₄ アルキルアミノ C₁₋₄ アルキル、ジ C₁₋₄ アルキルアミノアルキル、ヘテロ環、ヘテロ環 C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルヘテロ環 C₁₋₄ アルキルから選択され；又は

R₁ および R₂ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し；そして、

ここで、置換基は、置換又は無置換のアリール、ヘテロアリール、アリール C₁₋₄ アルキル、ヘテロアリール C₁₋₄ アルキル、ヘテロ環、C₃₋₈ シクロアルキル、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₂₋₄ アルケニル、式 C_nH_xF_y 又は OC_nH_xF_y のフルオロアルキル又はフルオロアルコキシ（ここで、n は 1 ~ 4 の整数であり、x は 0 ~ 8 の整数であり、y は 1 ~ 9 の整数であり、そして x 及び y の合計は 2n + 1 である）、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁₋₄ アルキル)、-N(C₁₋₄ アルキル)₂、-CN、-C(O)R₅、-NHC(O)(C₁₋₄ アルキル)、-SO₂Cl、-SO₂(C₁₋₄ アルキル)、ハロゲン及びヒドロキシから成るグループから選択され；ここで

R₅ は、ヒドロキシ、C₁₋₃ アルコキシ、-O-フェニル、-NH₂、-NH(C₁₋₃ アルキル)、-N(C₁₋₃ アルキル)₂ 又はフェニルであり；

ヘテロアリールは、N、O 及び S から成るグループから選択される 1 つ又はそれ以上のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員の芳香族で、単環又は二環のヘテロ環であり；

アリールは、6～10員の芳香族の単環又は二環であり；そして
ヘテロ環は、N、O及びSから成るグループから選択される1つ又はそれ以上のヘテロ原子を含む、3～10員の非芳香族の単環又は二環のヘテロ環である]の一般構造を有する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0094

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0094】

或いはまた、スキーム3で示されるタイプの式Iの化合物は、アルデヒドII及びスキーム4で式示される適切なアミノ化合物IX又はXから出発して、製造することができる。また、式IIの化合物を、示されたピペラジン誘導体の様な環状アミンと反応させて式Iの対応する化合物を生成させることができる。このアミノ化反応も、上記と類似の条件で実施することができる。即ち、アルデヒドIIを、適切なアミンIX、又はピペリジン誘導体、又は好適なアミドXと、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド($\text{NaB}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_3\text{H}$)の様な適切な還元剤の存在下で反応させ、対応する式Iの化合物を生成させる。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0185

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0185】

〔実施例10〕

実施例4の化合物の即時放出ペレット及びゾルピデムの即時放出ペレットを含む錠剤の調製

実施例4の化合物及びゾルピデム半酒石酸塩のペレットを、上記の実施例8に記載した方法に従って調製した。

その2種類のペレットの混合物を、重量でゾルピデム半酒石酸塩(2部)に対して実施例4の化合物(1部)の比率で調製し、0.1%のステアリン酸マグネシウムを添加した。次いで、混合物を双円錐型混合機に入れ30分間混合した。

次に、均一な混合物を従来の回転式打錠機を用いて圧縮し、実施例4の化合物(5mg)及びゾルピデム半酒石酸塩(12.44mg、ゾルピデム塩基の10mgに相当)を有する錠剤を得た。このように調製した錠剤のインビトロ溶出プロフィールは、上記の実施例6に記載した方法を用いて確立できた。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0186

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0186】

〔実施例11〕

実施例4の化合物の即溶性ペレット及びゾルピデムの遅延放出ペレットを含む錠剤の調製

実施例4の化合物の即溶性ペレットを実施例8に記載した方法に従って調製し、ゾルピデム半酒石酸塩の遅延放出ペレットを実施例9に記載した方法に従って調製した。

2種類のペレットの混合物を、実施例4の化合物(2部)及びゾルピデム半酒石酸塩(6部)の比率で調製し、0.2%のステアリルフマル酸マグネシウムを添加した。次いで、混合物を双円錐型混合機に移し30分間混合した。次に、均一な混合物を従来の回転式打錠機を用いて圧縮して、実施例4の化合物(4mg)及びゾルピデム半酒石酸塩(14

. 9 3 m g、ゾルピデム塩基の 1 2 m g に相当) を有する錠剤を得た。このように調製した錠剤のインビトロ溶出プロフィールは、上記の実施例 6 に記載した方法を用いて確立できた。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 8 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 8 9】

次に、混合物をオルタネイティブ打錠機 (alternative compression machine) を用い、実施例 4 の化合物 (5 m g) を含む A 粒子 (2 0 0 m g 量) を用いた第 1 の即時放出層及びゾルピデム半酒石酸塩 (1 2 . 4 4 m g、ゾルピデム塩基の 1 0 m g に相当) を含む B 粒子 (2 0 0 m g 量) を用いた第 2 の即時放出層を圧縮して二層錠にした。

このように調製した錠剤のインビトロ溶出プロフィールは、上記の実施例 6 に記載した方法を用いて確立できた。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 9 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 9 0】

〔実施例 1 4〕

実施例 4 の化合物の即時放出層及びゾルピデムの遅延放出層を含む二層錠の調製

下記の表 V に記載した組成を使用し、C 粒子は乾式混合によって調製し、D 粒子は実施例 6 に従い湿式混合によって調製した。

【表 5】

表V

成分	質量パーセント
C 粒子	
実施例 4 の化合物	2.95
乾燥乳糖・一水和物 ¹⁶	83.41
アルファ化澱粉 ¹⁷	7.70
クロスカルメロース ¹⁸	2.00
カルボキシメチルセルロースナトリウム ¹⁹	3.4
ステアリン酸マグネシウム ²⁰	0.54
D 粒子	
ゾルピデム半酒石酸塩	7.75
乳糖 150メッシュ ¹⁶	37.85
微結晶セルロース ²¹	20.0
酒石酸 (23)	8.4
ヒドロキシプロピルメチルセルロース ²²	25.0
ステアリン酸マグネシウム ²³	1.0

¹⁶ : Pharmatose (DMV)¹⁷ : Starch 1500 (Colorcon)¹⁸ : Ac-di-sol (FMC)¹⁹ : Blanoose (Aqualon)²⁰ : Brentag AG²¹ : Avicel PH 102 (FMC)²² : Metolose 90SH4000 (Shin-Etsu)²³ : Brentag AG

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0191

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0191】

次に、混合物をオルタネイティブ打錠機を用い、実施例 4 の化合物 (3.75 mg) を含む C 粒子 (150 mg 量) を用いた第 1 の即時放出層及びゾルピデム半酒石酸塩 (15.50 mg、ゾルピデム塩基の 12.45 mg に相当) を含む D 粒子 (200 mg 量) を用いた第 2 の遅延放出層を圧縮して二層錠にした。

このように調製した錠剤のインビトロ溶出プロファイルは、上記の実施例 6 に記載した方法を用いて確立できた。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0192

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0192】

〔実施例15〕

1つの実施例4の化合物の即時放出層、1つの不活性層及び第3のゾルピデムの遅延放出層を含む三層錠の調製

下記の表VIに記載した組成を使用し、E及びF粒子は乾式混合によって調製し、G粒子は実施例6に従い湿式混合によって調製した。

【表6】

表VI

成分	質量パーセント
E 粒子 (即時放出)	
実施例4の化合物	2.36
乾燥乳糖・一水和物 ²⁴	83.30
アルファ化澱粉 ²⁵	8.0
クロスカルメロース ²⁶	2.0
カルボキシメチルセルロースナトリウム ²⁷	3.8
ステアリン酸マグネシウム ²⁸	0.54
F 粒子 (不活性)	
乾燥乳糖・一水和物 ²⁴	60.0
微結晶セルロース ²⁹	24.0
酒石酸 ³⁰	10.0
ヒドロキシエチルセルロース	5.0
ステアリン酸マグネシウム ²⁸	1.0
G 粒子 (遅延放出)	
ゾルピデム半酒石酸塩	5.0
乳糖 200メッシュ ²⁴	67.7
微結晶セルロース ²⁹	20.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース606 ³¹	2.5
カルボキシメチルセルロースナトリウム ²⁷	3.8
ステアリン酸マグネシウム ²⁸	1.0

²⁴ : Pharmatose (DMV)²⁵ : Starch 1500 (Colorcon)²⁶ : Ac-di-sol (FMC)²⁷ : Blanose (Aqualon)²⁸ : Brentag AG²⁹ : Avicel PH 102 (FMC)³⁰ : Brentag AG³¹ : Pharmacoat (Shin-Etsu)