

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7592007号
(P7592007)

(45)発行日 令和6年11月29日(2024.11.29)

(24)登録日 令和6年11月21日(2024.11.21)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	31/496 (2006.01)	F I	A 6 1 K	31/496
A 6 1 P	11/00 (2006.01)		A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/16 (2006.01)		A 6 1 P	11/16
A 6 1 P	43/00 (2006.01)		A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 K	45/00 (2006.01)		A 6 1 P	43/00 1 1 1

請求項の数 7 (全19頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-516568(P2021-516568)

(86)(22)出願日 令和1年9月19日(2019.9.19)

(65)公表番号 特表2022-502374(P2022-502374
A)

(43)公表日 令和4年1月11日(2022.1.11)

(86)国際出願番号 PCT/EP2019/075102

(87)国際公開番号 WO2020/064479

(87)国際公開日 令和2年4月2日(2020.4.2)

審査請求日 令和4年9月9日(2022.9.9)

(31)優先権主張番号 18196686.2

(32)優先日 平成30年9月25日(2018.9.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

前置審査

(73)特許権者 313006625

バイエル・アクチエンゲゼルシャフト

ドイツ連邦共和国、51373・レーフ

エルクーゼン、カイザー・ヴィルヘルム

-アレー・1

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 睡眠時無呼吸の治療のための 2 アドレナリン受容体サブタイプC (ALPHA 2 C)拮抗薬

(57)【特許請求の範囲】**【請求項1】**

睡眠関連呼吸障害の治療および/または予防のための方法における使用のための医薬組成物であって、化合物またはその塩、溶媒和物、もしくは該塩の溶媒和物を含み、該化合物が、(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジンであり、睡眠関連呼吸障害が、閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきである、医薬組成物。

【請求項2】

睡眠関連呼吸障害の治療及び/又は予防のための、第1の化合物と1または複数の他の活性化合物の組合せ物であって、前記第1の化合物が、(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジンまたはその塩、溶媒和物、もしくは該塩の溶媒和物であり、睡眠関連呼吸障害が、閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきである、組み合わせ物。

【請求項3】

1以上の不活性で非毒性の薬学的に適した賦形剤と組み合わせて、第1の化合物含む、睡眠関連呼吸障害の治療および/または予防のための方法における使用のための医薬組成物であって、前記第1の化合物が、(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジンまたはその塩、溶媒和物、もしくは該塩の溶媒和物であり、睡眠関連呼

吸障害が、閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきである、医薬組成物。

【請求項 4】

1 以上の不活性で非毒性の薬学的に適した賦形剤と組み合わせて、請求項 2 に記載の組合せ物を含む、請求項 1 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 5】

睡眠関連呼吸障害の治療および / または予防のための医薬組成物であって、前記治療および / または予防が、化合物、または、不活性で非毒性の薬学的に適した賦形剤と組み合わせて化合物を含む医薬の治療上有効量を全身および / または局所投与することによるものであり、ここで、前記化合物が、(S) - 1 - ((2,3 -ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン - 2 -イル)メチル) - 4 - (3-(メトキシメチル)ピリジン - 2 -イル)ピペラジンまたはその塩、溶媒和物、もしくは該塩の溶媒和物であり、睡眠関連呼吸障害が、閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきである、前記医薬組成物。

10

【請求項 6】

医薬が、ムスカリン受容体アンタゴニスト、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、利尿剤およびコルチコステロイドからなる成る群から選択される少なくとも 1 つの更なる活性化合物を更に含む、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

ムスカリン受容体アンタゴニスト、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、利尿剤およびコルチコステロイドからなる成る群から選択される 1 以上の更なる活性成分と組み合わせて化合物を含む、医薬組成物であって、ここで、前記化合物が、(S) - 1 - ((2,3 -ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン - 2 -イル)メチル) - 4 - (3-(メトキシメチル)ピリジン - 2 -イル)ピペラジンまたはその塩、溶媒和物、もしくは該塩の溶媒和物である、前記医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2 - アドレナリン受容体サブタイプ C (- 2C) アンタゴニスト、特に睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および / または予防のための方法における使用のための式 (I) のアリールピペラジンに関する。

【背景技術】

30

【0002】

発明の背景

閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) は、上気道の閉塞の反復エピソードを特徴とする睡眠関連呼吸障害である。息を吸い込むとき、上気道の開存性は 2 つの反対の力の相互作用によって確保される。上気道の筋系の拡張作用は、管腔を収縮させる負の管腔内圧を打ち消す。横隔膜と他の補助呼吸筋の能動的収縮は、気道に負圧を発生させ、呼吸の駆動力を構成する。上気道の安定性は、上気道の拡張筋の協調と収縮特性によって実質的に決定される。

【0003】

OSA における上気道虚脱は、いくつかの上気道拡張筋の活動が低下するため、睡眠開始時に起こり、その結果、解剖学的に脆弱な気道を開いた状態に維持することができないと考えられている。しかし、上気道の拡張筋の中で最も重要で、舌下神経に支配されているオトガイ舌筋を含むいくつかの上気道拡張筋は、呼吸刺激に反応して睡眠中の活動を増加させることができ、睡眠開始時のこれらの変化のいくつかに対抗する可能性がある。OSA 患者は閉塞性無呼吸の頻度が高い睡眠相と比較して、膝舌筋活動が 25 ~ 40 % 高値を示すにすぎない無呼吸自由区間を有することが観察された (Jordan AS, White DP, Lo YL ら、「閉塞性睡眠時無呼吸における安定呼吸時の気道拡張筋活動と肺気量」 Sleep 2009, 32(3): 361-8)。ノルアドレナリンは、舌下神経運動ニューロン活動の最も強力な神経調節因子の 1 つである (Horne R. L. 「睡眠中の舌下神経運動ニューロンの神経調節」 Respir Physiol Neurobiol 2008, 164 (1-2): 179-196)。ノル

40

50

アドレナリン作動性駆動の低下は、上気道拡張筋活動の低下、特にゲニオグロッサス筋活動の低下をもたらす舌下運動ニューロン興奮性の睡眠依存性低下につながると考えられている。

【0004】

2Cアドレナリン受容体は、中枢ノルアドレナリン作動性ニューロンからのノルアドレナリンの放出を調節する。それらは、ノルアドレナリンのシナプス前フィードバック阻害に関与する自己受容体である(Hein L.ら、「2つの機能的に異なる2アドレナリン受容体は、交感神経伝達を調節する」Nature 1999, 402(6758): 181-184)。2cアドレナリン受容体拮抗作用を介して舌下神經の運動ニューロンの活動が増加すると、上気道が安定化し、虚脱や閉塞から保護される。さらに、いびきは上気道の安定化の機序を介して抑制することができる。10

【0005】

単純性いびきでは、上気道の閉塞はない。上気道の狭窄により、吸気と呼気の流速が増加する。これは弛緩した筋肉とともに、気流中の口やのどの軟部組織の粗動を引き起こす。このわずかな振動が典型的ないびき音を発生させる。

【0006】

閉塞性いびき(上気道抵抗症候群、重いいびき、低呼吸症候群)は、睡眠中の再発性の上気道の部分的閉塞によって起こる。その結果、気道抵抗が増大し、かなりの胸腔内圧変動を伴う呼吸仕事量が増大する。吸気中の負の胸腔内圧発生は、それによりOSAにおける完全な気道閉塞の結果として生じる値に達し得る。心臓、循環および睡眠の質に対する病態生理学的影响は、閉塞性睡眠時無呼吸におけるものと同じである。病因はOSAと同じである可能性が高い。閉塞性いびきは、OSAの前駆症状となることが多い。(Hold andt J.H.ら、Upper airway resistance syndrome(UARS)-obstructive snoring) HNO 2000, 48(8): 628-634)。20

【0007】

中枢性睡眠時無呼吸(CSA)は、脳機能障害または呼吸調節障害の結果として起こる。CSAの特徴は、睡眠中に呼吸の駆動が不足し、換気が不十分または欠如し、ガス交換が損なわれる期間が繰り返されることである。CSAにはいくつかの症状がある。これらには、高地誘発性周期性呼吸、特発性CSA(ICSA)、麻薬誘発性中枢性無呼吸、肥満低換気症候群(OHS)、チェーン・ストークス呼吸(CSB)などがある。様々なタイプのCSAに関する正確な誘発機序はかなり異なる可能性があるが、睡眠中の不安定な換気駆動は主要な基礎的特徴である(Eckert D.J.ら、「中枢性睡眠時無呼吸:病態生理と治療」Chest 2007, 131(2): 595-607)。30

【0008】

US 2018/0235934 A1は、舌下運動ニューロンの興奮性を促進するための薬剤を用いて閉塞性睡眠時無呼吸などの障害を治療する方法を記載している。舌下神經運動ニューロンの興奮性を促進する薬剤として、中枢性ノルアドレナリンニューロンの脱抑制剤及び/又は刺激剤が記載されている。いくつかの実施形態において、中枢ノルアドレナリン作動性ニューロンの脱抑制剤は、ヨヒンビンまたは2-アドレナリン受容体サブタイプA(-2A)アンタゴニストまたは2-アドレナリン受容体サブタイプC(-2C)アンタゴニストのような2-アドレナリン受容体アンタゴニストである。2-アドレナリン受容体アンタゴニストは、アチバメゾール、MK-912、RS-79948、RX821002、[3H]2-メトキシ-イダゾキサンおよびJP-1302からなる群より選択される。40

【0009】

2Cアドレナリン受容体はG蛋白質共役型受容体ファミリーに属する。異なる1アドレナリン受容体の他に、3つの異なる2アドレナリン受容体サブタイプ(2A、2B、2C)が存在する。これらは、シナプスまたは血液を介して誘導される内因性カテコールアミン(エピネフリン、ノルエピネフリン)による刺激に際して、異なる組織にお

10

20

30

40

50

けるいくつかの多様な生理学的作用の媒介に関与する。2アドレナリン受容体は、主に心血管系および中枢神経系において重要な生理学的役割を果たしている。2A-および2C-アドレナリン受容体は、中枢神経系におけるノルアドレナリンのシナプス前フィードバック阻害に関する主要な自己受容体である。2C-アドレナリン受容体におけるノルアドレナリンの効力と親和性は、2A-アドレナリン受容体よりも高い。2C-アドレナリン受容体は、低濃度の内因性ノルアドレナリンでノルアドレナリン放出を抑制するが、2A-アドレナリン受容体は、高濃度の内因性ノルアドレナリン濃度でノラドレナリン放出を抑制する(Uys M.M.ら「認知、抑うつ、および統合失調症における2C-アドレナリン受容体の選択的標的化の可能性 - 新展開と将来展望」Frontiers in Psychiatry 2017年8月14日: 8: 144 doi: 10.3389/fpsyg.2017.00144. eCollection 2017)。

【0010】

2-アドレナリン受容体サブタイプC(-2C)アンタゴニストとしてのアリールピペラジン類ならびにその製剤およびその使用は、WO 2010/058060 A1から公知であり、この化合物は、ストレス、パーキンソン病、うつ病、統合失調症、注意欠陥多動性障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、トウレット症候群、眼瞼痙攣または他の局所性ジストニア、精神病を伴う側頭葉てんかん、薬物誘発性精神病、ハンチントン病、性ホルモンのレベルの変動によって引き起こされる障害、パニック障害、アルツハイマー病または軽度の認知障害などの障害の治療に有用であることが開示されている。これらの化合物の睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療における使用について開示されているものはない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【文献】US 2018/0235934 A1

【文献】WO 2010/058060 A1

【0012】

【文献】Jordan AS, White DP, Lo YLら, Sleep 2009, 32(3): 361-8

【文献】Horner R.L. Respir Physiol Neurobiol 2008, 164 (1-2): 179-196

【文献】Hein L.ら, Nature 1999, 402 (6758): 181-184

【文献】Hollandt J.H.ら, HNO 2000, 48 (8): 628-634

【文献】Eckert D.J.ら, Chest 2007, 131 (2): 595-607

【文献】Uys M.M.ら, Frontiers in Psychiatry 2017年8月14日: 8: 144 doi: 10.3389/fpsyg.2017.00144. eCollection 2017

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

OSA患者に対する現在のゴールドスタンダード治療は持続的気道陽圧(CPAP)である。気流タービンのスプリントによって発生する陽圧気流圧は上気道を開き、咽頭虚脱の全ての潜在的原因を逆転させ、それにより低呼吸、無呼吸および睡眠断片化を防止する。残念ながら、OSAの全ての患者の最大50%は、長期間CPAPに耐えられない(M. Kohler, D. Smith, V. Tippett et al., Thorax 2010 65 (9): 829-32: 「持続的気道陽圧による長期コンプライアンスの予測因子」)。したがって、閉塞性睡眠時無呼吸のような睡眠関連呼吸障害の治療および/または予防のための有効な治療薬を見出す必要性が依然として存在する。したがって、本発明の目的は、睡眠関連呼吸障害、例えば閉塞性睡眠時無呼吸、中枢性睡眠時無呼

10

20

30

40

50

吸およびいびきの処理および／または予防のための有効な処理薬を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0014】

驚くべきことに、本発明の式(I)のアリールピペラジンは、上気道虚脱性を阻害し、したがって、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および／または予防における使用のための医薬の製造に適していることが現在わかっている。

【図面の簡単な説明】

【0015】

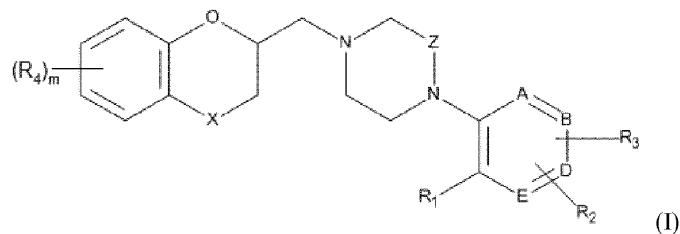
【図1】図1：式(I)の2-アドレナリン受容体サブタイプC(-2C)アンタゴニスト(((S)-1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン)が、陰圧の異なるレベルで上気道虚脱性に及ぼす効果を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明は、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および／または予防のための方法における使用のための式(I)の化合物



【式中】

Xは、O、SまたはCH₂であり；

Zは、-[CH₂]_n-であり；

A、B、DおよびEは、独立してCまたはNであり、但し、A、B、DおよびEの少なくとも3つがCである；

30

R₁は、H、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C=O)-、CN、(R₅)₂N-、(R₅)₂N-(C₁-C₆)アルキル、(R₅)₂N-(C=O)-、SH-(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル-S-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル-S-(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル-S(Op)-(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル-S(Op)-(C₁-C₆)アルキルまたはフリルであり；

40

R₂は、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシまたはヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルであり；

R₃は、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキルまたはフェニルであり；

R₄は、ハロゲン、ヒドロキシ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、CNまたは(R₅)₂N-であり；

R₅は、それぞれ独立して、H、(C₁-C₆)アルキルまたは(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキルであり；

mは、0、1または2であり；

nは、1または2であり；

50

pは、1または2である】

ならびにそれらの塩、溶媒和物、および塩の溶媒和物に関する。

式Iの化合物の可能なサブグループでは、XはOである。

式Iの化合物のさらに可能なサブグループでは、A、B、DおよびEはCである。

式Iの化合物のもう一つの可能なサブグループでは、AはNであり、B、DおよびEはCである。

式Iの化合物のさらに可能なサブグループでは、nは1である。

式Iの化合物のさらに可能なサブグループでは、nは2である。

式Iの化合物の別の可能なサブグループでは、

Xは、O、S、またはCH₂であり；

Zは、-[CH₂]_n-であり；

Aは、CまたはNであり；

B、DおよびEは、Cであり；

R₁は、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C=O)-、CN、(R₅)₂N-(C₁-C₆)アルキル、(R₅)₂N-(C=O)-またはフリルであり；

R₂は、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキルまたはヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルであり；

R₃は、H、(C₁-C₆)アルキルまたはフェニル；

R₅は、それぞれ独立して、Hまたは(C₁-C₆)アルキルであり；

mは、0であり；

nは、1または2である。

【0017】

本発明のさらなる実施態様において

Xは、Oであり；

Zは、-[CH₂]_n-であり；

Aは、CまたはNであり；

B、DおよびEは、Cであり；

R₁は、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C=O)-、CN、(R₅)₂N-(C₁-C₆)アルキル、(R₅)₂N-(C=O)-またはフリルであり；

R₂は、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキルまたはヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルであり；

R₃はH、(C₁-C₆)アルキルまたはフェニルであり；

R₅は、それぞれ独立して、Hまたは(C₁-C₆)アルキルであり；

mは、0であり；

nは、1または2である。

【0018】

本発明のさらなる実施態様において

Xは、Oであり；

Zは、-[CH₂]_n-であり；

A、B、DおよびEはCであり；

R₁は、(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C=O)-、CN、(R₅)₂N-(C₁-C₆)アルキル、(R₅)₂N-(C=O)-又はフリルである；

10

20

30

40

50

R₂は、Hまたはハロゲンであり；

R₃は、Hであり；

R₅は、それぞれ独立して、Hまたは(C₁-C₆)アルキルであり；

mは、0であり；

nは、1または2である。

【0019】

本発明のさらなる実施態様において

Xは、Oであり；

Zは、-[CH₂]_n-であり；

Aは、Nであり；

B、DおよびEは、Cであり；

R₁は、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C=O)-、CN、(R₅)₂N-(C₁-C₆)アルキル、(R₅)₂N-(C=O)-またはフリルfであり

R₂は、Hまたはハロゲンであり；

R₃は、Hであり；

R₅は、それぞれ独立して、Hまたは(C₁-C₆)アルキルであり；

mは、0であり；

nは、1または2である。

【0020】

本発明のさらなる実施態様において

Xは、Oであり；

Zは、i-[CH₂]_n-であり；

Aは、Nであり；

B、DおよびEは、Cであり；

R₁は、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C=O)-、CN、(R₅)₂N-(C₁-C₆)アルキル、(R₅)₂N-(C=O)-またはフリルであり；

R₂は、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキルまたはヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルであり；

R₃は、H、(C₁-C₆)アルキルまたはフェニルであり；

R₅は、それぞれ独立して、Hまたは(C₁-C₆)アルキルであり；

mは、0であり；

nは、1である。

【0021】

本発明のさらなる実施態様において

Xは、Oであり；

Zは、-[CH₂]_n-であり；

Aは、Nであり；

B、DおよびEは、Cであり；

R₁は、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C=O)-、CN、(R₅)₂N-(C₁-C₆)アルキル、(R₅)₂N-(C=O)-またはフリルであり；

R₂は、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキルまたはヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル

10

20

30

40

50

であり；

R₃は、H、(C₁-C₆)アルキルまたはフェニルであり；

R₅は、それぞれ独立して、Hまたは(C₁-C₆)アルキルであり；

mは、0であり；

nは、2である。

【0022】

本発明のさらなる実施態様において

Xは、Oであり；

Zは、-[CH₂]_n-であり；

A、B、DおよびEは、Cであり；

R₁は、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C=O)-、CN、(R₅)₂N-(C₁-C₆)アルキル、(R₅)₂N-(C=O)-またはフリルであり；

R₂は、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキルまたはヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルであり；

R₃は、H、(C₁-C₆)アルキルまたはフェニルであり；

R₅は、それぞれ独立して、Hまたは(C₁-C₆)アルキルであり；

mは、0であり；

nは、1である。

【0023】

本発明のさらなる実施態様において

Xは、Oであり；

Zは、-[CH₂]_n-であり；

A、B、DおよびEは、Cであり；

R₁は、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ-(C=O)-、CN、(R₅)₂N-(C₁-C₆)アルキル、(R₅)₂N-(C=O)-またはフリルであり；

R₂は、H、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキルまたはヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルであり；

R₃は、H、(C₁-C₆)アルキルまたはフェニルであり；

R₅は、それぞれ独立して、Hまたは(C₁-C₆)アルキルであり；

mは0であり；

nは、2である。

【0024】

好ましい実施態様において、本発明は、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および/または予防のための方法における使用のための以下の群より選択される式(I)の化合物ならびにそれらの塩、溶媒和物、および塩の溶媒和物に関する：

2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸メチル、(2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)メタノール、1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(2-(メトキシメチル)フェニル)ピペラジン、2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾニトリル、(2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)メタンアミン、1-(2-(4-

10

20

30

40

50

- ((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-N-メチルメタンアミン、1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(2-(エトキシメチル)フェニル)ピペラジン、2-(2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)プロパン-2-オール、1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン、(S)-((2-(4-((7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノール、(S)-((2-(4-((7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノール・塩酸、(S)-1-((7-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン・塩酸、(S)-1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(3-(2-フルオロエトキシ)メチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン、1-((2,3-ジクロロフェニル)-4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン、(2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノール、(S)-((2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノール、(S)-1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(2-(メトキシメチル)フェニル)ピペラジン、(R)-1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(2-(メトキシメチル)フェニル)ピペラジン、(S)-((2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)メタノール、(S)-1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン、(1-((2,3-ジヒドロベンzo[b][1,4]オキサチイン-2-イル)メチル)-4-(2-(メトキシメチル)フェニル)ピペラジン、1-(クロマン-2-イルメチル)-4-(2-(メトキシメチル)フェニル)ピペラジン、(2-(4-((2,3-ジヒドロベンzo[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-6-フルオロフェニル)メタノール、(2-(4-((2,3-ジヒドロベンzo[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロフェニル)メタノール、(2-(4-((2,3-ジヒドロベンzo[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-5-フルオロフェニル)メタノール、(S)-1-((2,3-ジヒドロベンzo[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(2-プロビルフェニル)ピペラジン、(S)-1-((2,3-ジヒドロベンzo[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピペラジン、(S)-1-(ビフェニル-3-イル)-4-((2,3-ジヒドロベンzo[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン、(S)-1-((2,3-ジヒドロベンzo[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(2-(エチル-2-(4-(2,3-ジヒドロベンzo[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンゾエート、(S)-1-((2,3-ジヒドロベンzo[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-o-トリルピペラジン、(S)-1-((2,3-ジヒドロベンzo[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-m-トリルピペラジン、(S)-(3-(4-((2,3-ジヒドロベンzo[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-4-メチルフェニル)メタノール、(S)-((3-(4-((2,3-ジヒドロベンzo[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)メタノール、(S)-2-((2-(4-(

10

20

30

40

50

(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)エタノール、2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパム-1-イル)安息香酸メチル、(2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパム-1-イル)フェニル)メタノール、2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパム-1-イル)ニコチノニトリル、2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパム-1-イル)ニコチンアミド、(2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパム-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノールおよび(S)--(2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパム-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノール。

【0025】

より好ましい実施態様では、本発明は、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および/または予防のための方法における使用のための以下の群より選択される式(I)の化合物ならびにそれらの塩、溶媒和物、および塩の溶媒和物に関する:(S)-1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(2-(メトキシメチル)フェニル)ピペラジン、(R)-1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(2-(メトキシメチル)フェニル)ピペラジン、(2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-6-フルオロフェニル)メタノール、(S)-1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(2-(フラン-2-イル)フェニル)ピペラジン、(S)-1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ダイオキシン-2-イル)メチル)-4-o-トリルピペラジン、2-(4-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ダイオキシン-2-イル)メチル)-1,4-ジアゼパム-1-イル)安息香酸メチルおよび(S)-1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン。

【0026】

最も好ましい実施形態において、本発明の化合物は、(S)-1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジンまたは(S)-1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(3-([¹¹C]-メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジンである。

【0027】

ここで採用する用語は、以下に示す意味を有する。以下の意味で採用される用語「少なくとも1つ」とは、1つまたは複数の、例えば1つを指す。

【0028】

本明細書中で用いる「ヒドロキシ」という用語は、そのまま、または別の基の一部として、-OH基を意味する。

【0029】

本明細書中で用いる「(C₁-C₆)アルキル」とは、炭素数1、2、3、4、5または6の直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基を指す。(C₁-C₆)アルキルの代表的なものとしては、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソ-ペンチル、およびn-ヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0030】

ここで用いられる「(C₁-C₆)アルコキシ」という語は、そのまま、または別の基の一部として用いられ、これは、酸素原子を介して親分子部分に付加される、(ここで定義

10

20

30

40

50

される) ($C_1 - C_6$) アルキル基を指す。($C_1 - C_6$) アルコキシの代表的なものとしては、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 n -ブトキシ、イソ-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、2,2-ジメチルプロポキシ、3-メチルブトキシ、および n -ヘキソキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【0031】

本明細書中で用いる「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、そのまま、または別の基の一部として、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0032】

本明細書で用いる「ヒドロキシ($C_1 - C_6$) アルキル」という用語は、そのまま、または別の基の一部として、本明細書に定義する($C_1 - C_6$) アルキル基を介して親分子部分に付加される、本明細書に定義する少なくとも1つのヒドロキシ基を指す。ヒドロキシ($C_1 - C_6$) アルキルの代表的なものとしては、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、2,2-ジヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、および1-ヒドロキシ-1-メチルプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0033】

本明細書で用いられる「($C_1 - C_6$) アルコキシ($C_1 - C_6$) アルキル」という語は、そのまま、または別の基の一部として、本明細書で定義される($C_1 - C_6$) アルキル基を介して親分子部分に付加される、少なくとも1つの($C_1 - C_6$) アルコキシ基を指す。複数の($C_1 - C_6$) アルコキシグルーピングがある場合、($C_1 - C_6$) アルコキシグループは同一でも異なっていてもよい。

20

【0034】

($C_1 - C_6$) アルコキシ($C_1 - C_6$) アルキルの代表的なものとしては、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、2,2-ジメトキシエチル、1-メチル-2-プロポキシエチル、1-メトキシ-1-メチルエチル、4-メトキシブチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0035】

本明細書中で使用される「ヒドロキシ($C_1 - C_6$) アルコキシ」という用語は、そのまま、または別の基の一部として、本明細書中で定義される($C_1 - C_6$) アルコキシ基を介して親分子部分に付加される、本明細書中で定義される少なくとも1つのヒドロキシ基を指す。ヒドロキシ($C_1 - C_6$) アルコキシの代表的なものとしては、ヒドロキシメトキシ、ジヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシプロポキシ、3-ヒドロキシプロポキシ、2-ヒドロキシブトキシ、および2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0036】

本明細書で用いられる「($C_1 - C_6$) アルコキシ($C_1 - C_6$) アルコキシ」という語は、そのまま、または別の基の一部として、本明細書で定義される($C_1 - C_6$) アルコキシ基を通して親分子部分に付加される、本明細書で定義される少なくとも1つの($C_1 - C_6$) アルコキシ基を指す。($C_1 - C_6$) アルコキシ基は、同一でも異なっていてもよい。 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ($C_1 - C_6$) アルコキシの代表的な例としては、メトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、2-メトキシエトキシ、2-エトキシエトキシ、2-ブトキシエトキシ、2,2-ジメトキシエトキシ、1-メソキシ-2-プロトキシエトキシ、2-メトキシプロポキシ、4-メトキシブトキシがあるが、これらに限定されない。

40

【0037】

本明細書中で使用される「ハロ($C_1 - C_6$) アルコキシ」とは、そのまま、または別の基の一部として、本明細書中で定義される($C_1 - C_6$) アルコキシ基を介して親分子部分に付加される、本明細書中で定義される少なくとも1つのハロゲンを指す。いくつかのハロゲンがある場合、ハロゲンは同一でも異なっていてもよい。ハロ($C_1 - C_6$) アルコキシの代表的なものとしては、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-プロモエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ、3

50

- プロモプロポキシ、2 - クロロプロポキシ、および4 - クロロブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【0038】

ここで用いられる「本発明の化合物」という表現は、式(I)の化合物を指す。

【0039】

医薬の分野では、有機酸と無機酸の両方を有する、薬学的に許容可能な塩、例えば酸付加塩が知られている。薬学的に許容される酸付加塩の代表的な例としては、塩化物、臭化物、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、スルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ギ酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩、酢酸塩およびシウ酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0040】

水和物または溶媒和物は、固体または液体状態が分子化合物を形成するか、水との水和または溶媒分子との配位により複合体を形成する式(I)の化合物の形態として、本発明により。水和物の例は、セスキ水和物、一水和物、二水和物または三水和物である。同様に、本発明による化合物の塩の水和物または溶媒和物も適している。

【0041】

医薬的に許容可能なエステルは、可能であれば、医薬の分野で従来型であり、かつ遊離型の薬理学的特性を保持する医薬的に許容可能な酸を用いて、既知の方法により調製してもよい。これらのエステルの非限定的な例としては、脂肪族または芳香族アルコールのエステルが挙げられる。医薬的に許容可能なエステルの代表例としては、メチル、エチル、n - プロピル、イソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、およびベンジルエステルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0042】

本発明は、その範囲内で、化合物の可能な幾何異性体、例えばZおよびE異性体(cisおよびtrans異性体)、ならびに可能なすべての光学異性体、例えば、化合物のジアステレオマーおよびエナンチオマーを含む。さらに、本発明は、その範囲内に、個々の異性体およびそれらの任意の混合物、例えばラセミ体混合物の両方を含む。個々の異性体は、出発材料の対応する異性体形態を使用して得られてもよく、またはそれらは、従来の分離方法に従って、末端化合物の調製後に分離されてもよい。光学異性体、例えば鏡像異性体をその混合物から分離するためには、従来の分離法、例えば分別結晶法を用いることができる。

30

【0043】

式(I)の化合物の製造および末梢性または中枢神経系の疾患または状態の治療のための2Cアンタゴニストとしての作用は、WO-A-2010/058060に一般的に開示されており、特に化合物は本発明の記述の明示的部分であり、ここに引用することにより組み込まれる。

【0044】

本明細書中で使用される用語「有効量」は、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの処理および/または予防に有効な式(I)の化合物の量を意味する。

40

【0045】

本発明は、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および/または予防のための方法における使用のための、式(I)の(-2C)アンタゴニスト、特に式(I)のアリール - ピペラジンに関する。

【0046】

本発明はさらに、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および/または予防のための医薬の製造のための式(I)の化合物の使用に関する。

【0047】

本発明のさらなる主題は、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼

50

吸およびいびきの治療および／または予防のための方法において、式(Ⅰ)の1つまたは複数の化合物と1つまたは複数の他の活性化合物との組み合わせの使用である。

【0048】

本発明のさらなる主題は、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの処理および／または予防のための方法における使用のための1つ以上の不活性な非毒性薬学的に適切な賦形剤と組合せて、式(Ⅰ)の少なくとも1つの化合物を含む薬学的組成物である。

【0049】

本発明はさらに、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および／または予防のための方法において使用するための、1つまたは複数の不活性な非毒性薬学的に適切な賦形剤と組み合わせた、1つまたは複数の他の活性化合物との組合せを含む薬学的組成物に関する。

10

【0050】

本発明はまた、不活性で毒性のない薬学的に許容可能な添加剤と組み合わせて、式(Ⅰ)の少なくとも1つの化合物または式(Ⅰ)の少なくとも1つの化合物を全身的および／または局所的に治療有効量を投与することにより、睡眠関連呼吸障害の治療および／または予防のための方法に向けられる。

【0051】

本発明のさらなる主題は、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの処理および／または予防のための方法において使用するための、式(Ⅰ)の1つまたは複数の化合物と1つまたは複数の他の活性化合物との組合せである。

20

【0052】

本発明による式(Ⅰ)のアリールピペラジンは、この組合せが望ましくない、および許容できない副作用をもたらさない限り、単独で、または必要であれば、1つ以上の他の薬理活性物質と組合せて使用することができる。睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきを治療する目的に適した組合せの好ましい例は、以下を含む：

呼吸刺激薬、例として、また好ましくは、テオフィリン、ドキサプラム、ニケタミド、カフェイン；

精神刺激薬、例として、また好ましくは、モダフィニルまたはアルモダフィニル；
アンフェタミンおよびアンフェタミン誘導体、例として、また好ましくは、アンフェタミン、メタンフェタミンまたはメチルフェニデート；

30

セロトニン再取り込み阻害剤、例として、また好ましくは、フルオキセチン、パロキセチン、シタロプラム、エスシタロプラム、セルトラリン、フルボキサミンまたはトラゾドン；
セロトニン前駆体、例として、また好ましくは、L-トリプトファン；

選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、例として、また好ましくは、ベンラファキシンまたはデュロキセチン)；

ノルアドレナリン作動性および特異的セロトニン作動性抗うつ薬、例として、また好ましくは、ミルタザピン；

選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、例として、また好ましくは、レボキセチンまたはアトモキセチン；

40

三環系抗うつ薬、例として、また好ましくは、アミトリプチリン、プロトリプチリン、ドキセピン、トリミプラミン、イミプラミン、クロミプラミンまたはデシプラミン；
ムスカリン受容体アンタゴニスト、例として、また好ましくは、オキシブチニン；

GABAアゴニスト、例として、また好ましくは、バクロフェン；

グルココルチコイド、例として、また好ましくは、フルチカゾン、ブデソニド、ベクロメタゾン、モメタゾン、チキソコルトールまたはトリアムシノロン；

カンナビノイド受容体作動薬；

カルボアンヒドラーーゼ阻害剤、例として、また好ましくは、アセタゾラミド、メタゾラミドまたはジクロフェナミド；

50

オピオイドおよびベンゾジアゼピン受容体アンタゴニスト、例として、また好ましくは、フルマゼニル、ナロキソンまたはナルトレキソン；
コリンエステラーゼ阻害薬、例として、また好ましくは、ネオスチグミン、ピリドスチグミン、フィゾスチグミン、ドネペジル、ガランタミンまたはリバスチグミン；
食欲抑制剤、例として、また好ましくは、シブトラミン、オピラマート、フェンテルミン、リバーゼ阻害剤またはカンナビノイド受容体アンタゴニスト；
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬。

【 0 0 5 3 】

本発明の好ましい対象は、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療および／または予防のための方法に使用するための、ムスカリン受容体アンタゴニスト、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、利尿薬、コルチコステロイドからなる群から選択される1つ以上の他の活性化合物と、式(I)の1つ以上の化合物との組合せである。

10

【 0 0 5 4 】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ムスカリン受容体アンタゴニスト、例として、また好ましくは、オキシブチニンとともに投与される。

【 0 0 5 5 】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、例として、また好ましくは、スピロノラクトン、エプレレノンまたはフィネレノンとともに投与される。

20

【 0 0 5 6 】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、利尿剤、例として、また好ましくは、フロセミド、ブメタニド、トルセミド、ベンドロフルメチアジド、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド、ポリチアジド、トリクロルメチアジド、クロルタリドン、インダパミド、メトラゾン、キネタゾン、アセタゾラミド、ジクロロフェナミド、メタゾラミド、グリセロール、イソソルビド、マンニトール、アミロリド又はトリアムテレンと組み合わせて投与される。

【 0 0 5 7 】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、例として、また好ましくは、ブレドニゾン、ブレドニゾロン、メチルブレドニゾロン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン、フルニソリド、ブデソニドまたはフルチカゾンと組み合わせて投与される。

30

【 0 0 5 8 】

必要であれば、本発明による式(I)のアリールピペラジンは、望ましくない、および許容できない副作用につながらない限り、1つまたは複数の医療技術用具または補助剤の使用と併せて使用することもできる。このような複合アプリケーションに適した医療機器や補助具は、例として、また好ましくは、以下のものである：

C P A P (持続的気道陽圧) 装置、B i P A P (二相性気道陽圧) 装置、I P P V (間欠的陽圧換気) 装置などの陽圧換気を行う装置；

舌下神経の神経刺激装置；

40

口腔内補助具、例として、また好ましくは、突起装具；

鼻用ディスポーザブル弁；

鼻ステント。

【 0 0 5 9 】

本発明による式(I)のアリールピペラジン類は、全身的および／または局所的に作用することができる。この目的のために、例えば、経口、非経口、肺、肺内(吸入)、鼻腔、鼻腔内、咽頭、舌、舌下、頬、直腸、皮膚、経皮、結膜または耳の経路によって、またはインプラントまたはステントとして、適切な方法で投与することができる。

【 0 0 6 0 】

本発明のさらなる主題は、経口、非経口、肺、肺内(吸入)、鼻腔、鼻腔内、咽頭、舌、

50

舌下、舌下、頬、直腸、皮膚、経皮、結膜または耳経路による、またはインプラントもしくはステントとしての全身的および／または局所的投与のための式（I）の化合物を含む医薬組成物である。好ましい投与は経口経路である。

【0061】

これらの投与経路のために、本発明による化合物は、適切な投与形態で投与することができる。

【0062】

経口投与には、本発明に従った機能を形成する投与形態で、本発明による化合物を速やかにおよび／または改良された方法で放出し、結晶性および／または非晶化および／または溶解形態、例えば錠剤（例えば、本発明による化合物の放出を制御する、胃液抵抗性または遅延溶解または不溶性コーティングを有する未コーティング錠またはコーティング錠）、口腔内またはフィルム／ウェハー、フィルム／凍結乾燥物、カプセル（例えば、硬質または軟質ゼラチンカプセル）、ドラッグ、顆粒、ペレット、粉末、乳剤、懸濁液、エアロゾルまたは溶液などの化合物を含有する。

10

【0063】

非経口投与は、吸收段階（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内又は腰椎内投与）を省略し、又は吸收を伴う投与（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮又は腹腔内投与）を省略して実施することができる。非経口投与に適した投与形態としては、溶液、懸濁液、エマルジョン、凍結乾燥物または滅菌粉末の形態の注射剤および輸液剤が挙げられる。

20

【0064】

その他の投与経路としては、例えば、吸入製剤（粉末吸入器およびネプライザーを含む）、点鼻液、溶液またはスプレー、舌下投与用の錠剤、舌下投与または頬投与用の錠剤、錠剤、フィルム／ウェハーまたはカプセル、座薬、経口または眼科用製剤、腔カプセル、水性懸濁液（ローション、シェイカブル混合物）、親油性懸濁液、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えば、プラスター）、牛乳、ペースト、泡沢、粉塵粉末、インプラントまたはステントが適している。

【0065】

経口または非経口投与、特に経口および静脈内投与が好ましい。

【0066】

本発明による化合物は、記載された投与形態に変換することができる。これは、不活性で無毒性の薬学的に適当な添加剤と混合することにより、それ自体公知の方法で行うことができる。これらの添加剤には、担体（例えば、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例えば、液体ポリエチレングリコール）、乳化剤および分散剤または湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレイン酸）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成および天然ポリマー（例えば、アルブミン）、安定剤（例えば、アスコルビン酸などの抗酸化剤）、着色剤（例えば、鉄酸化物などの無機顔料）および風味または臭気矯正剤が含まれる。

30

【0067】

一般に、非経口投与において効果的な結果を達成するために、約0.001～10mg/kg、好ましくは約0.01～1mg/kg体重の量を投与することが有利であることが分かった。経口投与では、投与量は約0.01ビス100mg/kg、好ましくは約0.01～20mg/kgであり、かなり好ましくは0.1～15mg/kg体重である。

40

【0068】

しかし、体重、投与経路、活性物質に対する個々の反応、製剤の性質、投与が行われる時間や間隔などによっては、これらの量から逸脱する必要がある場合もある。このように、上記の最小量未満で管理すれば十分な場合もあれば、その他の場合には、規定の上限を超えないなければならない場合もある。大量投与の場合には、これらを経日的に数回に分けて投与することが望ましい。

【0069】

以下の実例は本発明を例示する。本発明は実施例に限定されない。

50

【0070】

実施例

A. 実験方法

本発明の化合物の有利な薬理学的特性は、以下の方法によって決定することができる。

睡眠時無呼吸における本発明の式(Ⅰ)の化合物の治療可能性は、閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)のブタモデルにおいて前臨床的に評価されている。

陰圧を用いると、麻酔した自発呼吸のブタにおいて虚脱を誘発し、ひいては上気道の閉塞を誘発することが可能である(Wirth K. J. et al., Sleep 36 (5), (2013) pp. 699-708)。

モデルにはドイツランドレースブタを用いる。ブタを麻酔し、気管切開する。2本の気管を気管に挿入し、1本は吻側部に、もう1本は気管の尾側部に挿入する。接続片を用いて、吻側カニューレを陰圧装置へのチューブおよび遠位気管カニューレに接続する。遠位気管カニューレは、さらに、自由気管呼吸のために役立った接続片を介して霧囲気に開放端を有するチューブに接続され、上気道を回旋させる。これらのチューブの呼吸の適切な開口とクランプにより、尾側気管カニューレを介して経鼻呼吸から呼吸に切り替え、上気道を回旋させ、(分離した)上気道を陰圧装置に接続することができ、吸気方向の気流を引き起こすことができる。

【0071】

ある時点での尾側カニューレを介してブタに呼吸させ、上気道に-50、-100および-150cm水頭(cm H₂O)の負の圧力を加えることにより、上気道の虚脱性を試験する。これにより、上気道は虚脱し、それが気流の中止および管系の圧力低下に顕在化する。本試験は、被験物質投与前及び被験物質投与後一定間隔で行う。適切に効果的な被験物質は、吸気相におけるこの気道の虚脱を防ぐことができる。

【0072】

このOSAブタモデルにおいて、式(Ⅰ)(S)-1-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(3-(メトキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジンの2-アドレナリン受容体サブタイプC(-2C)アンタゴニストを1.5mg/kgの静脈内急速静注後、0.475mg/kg/時で4時間静脈内注入すると、-50、-100および-150cmのすべての陰圧で5時間まで上気道の虚脱を抑制した。

【0073】

10

20

30

40

50

【表1】

時間、分	-50 cm H ₂ Oで虚脱が認められないブタの割合 (%)
0	0
10	100
30	100
60	100
120	100
180	100
240	100
300	100
330	100

10

時間、分	-100 cm H ₂ Oで虚脱が認められないブタの割合 (%)
0	0
10	100
30	100
60	100
120	100
180	100
240	100
300	100
330	100

20

時間、分	-150 cm H ₂ Oで虚脱が認められないブタの割合 (%)
0	0
10	100
30	100
60	100
120	100
180	100
240	100
300	100
330	100

30

【0074】

図1：1.5 mg / kg を静脈内ボーラス注射し、続いて0.475 mg / kg / 時を4時間静脈内投与した式(I)の2-アドレナリン受容体サブタイプC(-2C)アンタゴニスト(((S)-1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-2-イル)メチル)-4-(3-(メトキシメチル)ビリジン-2-イル)ピペラジン)が、陰圧の異なるレベルで上気道虚脱性に及ぼす効果。虚脱が認められないブタの割合を示す。平均値。

【0075】

上記のデータから、式(I)の2-アドレナリン受容体サブタイプC(-2C)アンタゴニストは、睡眠関連呼吸障害、好ましくは閉塞性および中枢性睡眠時無呼吸およびいびきの治療に適していると推論できる。

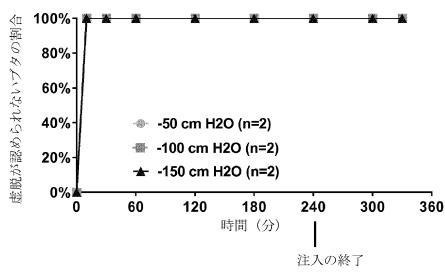
40

50

【図面】

【図1】

Fig.1:



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K	31/57 (2006.01)	F I	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/551 (2006.01)		A 6 1 K	31/57
C 0 7 D	405/14 (2006.01)		A 6 1 K	31/551
			C 0 7 D	405/14

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 デルベック,マルティナ

ドイツ国、4 2 5 7 9 · ハイリゲンハウス、ミュラーヴェーク・ 1 0

(72)発明者 ハーン,ミヒヤエル

ドイツ国、4 0 7 6 4 · ランゲンフェルト、リーターバッハ・ 4 2 デー

審査官 小森 潔

(56)参考文献 特表2 0 1 2 - 5 0 9 3 0 2 (J P , A)

特公昭5 1 - 0 2 3 5 1 3 (J P , B 1)

米国特許第0 4 7 8 8 2 9 0 (U S , A)

国際公開第2 0 1 7 / 0 3 1 3 1 9 (W O , A 1)

特表2 0 1 0 - 5 3 4 1 9 7 (J P , A)

PATEL S D; ET AL , IDENTIFICATION AND SAR AROUND N-[2-[4-(2,3-DIHYDRO-BENZO[1,4]J DIOXIN-2-YLMETHYL)-[1,4] 以下備考 , BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS , NL , PERGAMON , 2008年10月15日 , VOL:18, NR:20, , PAGE(S):5689 - 5693 , http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.08.055 , DIAZEPAN-1-YL]-ETHYL]-2-PHENOXY-NICOTINA MIDE, A SELECTIVE 2C ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONIST
Journal of Clinical Investigation insight (JCI Insight) , 2007年02月23日 , Vol.2, No.4, Article No. e91456 , p1-16 , doi:10.1172/jci.insight.91456

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)