

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/135 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680029653.6

[43] 公开日 2008 年 8 月 13 日

[11] 公开号 CN 101242819A

[22] 申请日 2006.8.16

[21] 申请号 200680029653.6

[30] 优先权

[32] 2005.8.19 [33] US [31] 60/709,655

[86] 国际申请 PCT/US2006/032027 2006.8.16

[87] 国际公布 WO2007/024600 英 2007.3.1

[85] 进入国家阶段日期 2008.2.14

[71] 申请人 安万特药物公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 G·T·埃蒙斯 S·孔沙穆特

C·N·卡尔森 C·M·莱戈夫

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

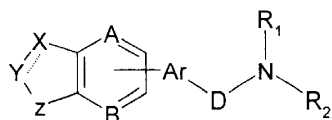
权利要求书 8 页 说明书 65 页

[54] 发明名称

催眠药以及取代的双芳基和杂芳基化合物的
组合产品及其治疗应用

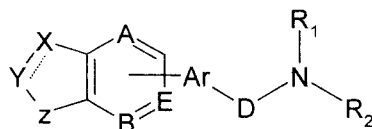
[57] 摘要

本发明涉及短效催眠药和式(I)化合物的组合产品,在式(I)中,X、Y、Z、A、B、D、Ar、R₁和R₂如文中所定义。本发明的组合产品可用于治疗各种睡眠障碍。



(I)

1. 组合产品, 该组合产品包含至少一种短效催眠药和一种化合物, 所述化合物包括该化合物的对映异构体、立体异构体和互变异构体, 以及其药学上可接受的盐、溶剂合物或衍生物, 且所述化合物具有结构式 I 所示的通式结构:



(I)

其中:

$X \text{---} Y$ 表示 X 与 Y 之间的单键或双键;

X 是 CR、CHR、CO、N、O 或 S;

Y 是 CR、CHR、CO、S(O)₂、N 或 NR;

Z 是 NR、CO-NR、S(O)₂-NR;

A、B 和 E 是相同或不同的, 且相互独立地为 CR 或 N;

D 是 CH₂ 或 CO;

Ar 是取代的或未取代的芳基或杂芳基;

每个 R 独立选自氢、卤素、CN、C(O)NR₃R₄、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烯基、芳基、杂芳基、芳基 C₁₋₄ 烷基、杂芳基 C₁₋₄ 烷基、式 C_nH_xF_y 或 OC_nH_xF_y 的氟代烷基或氟代烷氧基, 其中 n 是 1 至 4 的整数、x 是 0 至 8 的整数、y 是 1 至 9 的整数且 x 与 y 之和为 2n+1; 其中

R₃ 和 R₄ 是氢或 C₁₋₄ 烷基; 或

R₃ 和 R₄ 同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少是单取代的杂环;

R₁ 和 R₂ 是相同或不同的, 且相互独立地选自取代的或未取代的芳基、杂芳基、芳酰基、杂芳酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基

基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、氨基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二- C_{3-8} 环烷基氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二- C_{1-4} 烷基氨基烷基、杂环、杂环 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基杂环 C_{1-4} 烷基；或

R_1 和 R_2 同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少是单取代的杂环；且其中

所述取代基选自取代的或未取代的芳基、杂芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、杂环、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烯基；式 $C_nH_xF_y$ 或 $OC_nH_xF_y$ 的氟代烷基或氟代烷氧基，其中 n 是 1 至 4 的整数、 x 是 0 至 8 的整数、 y 是 1 至 9 的整数且 x 与 y 之和为 $2n+1$ ； $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-NHC(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、卤素和羟基；其中

R_5 是羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-O$ -苯基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 或苯基；

杂芳基是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元至 10 元芳族单环或双环杂环；

芳基是 6 元至 10 元的芳族单环或双环；且

杂环是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3 元至 10 元非芳族单环或双环杂环。

2. 如权利要求 1 所述的组合产品，其中短效催眠药存在于适于速释或缓释的盖伦制剂中，且式(I)化合物存在于适于速释的盖伦制剂中。

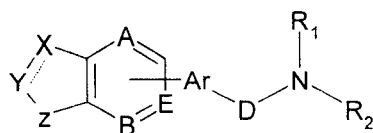
3. 如权利要求 1 所述的组合产品，其中短效催眠药是 GABA-A 受体调节剂、苯并二氮杂革类、褪黑激素衍生物或褪黑激素受体激动剂。

4. 如权利要求 1 所述的组合产品，其中短效催眠药选自唑吡坦、佐匹克隆、右佐匹克隆、扎来普隆、褪黑激素、雷美尔通、

三唑仑、依替唑仑、溴替唑仑以及印地普隆或其衍生物或其以任何方式组合的混合物。

5. 如权利要求 1 所述的组合产品, 其中与式(I)化合物组合的短效催眠药是唑吡坦或其药学上可接受的盐。

6. 药物组合物, 该药物组合物包含至少一种短效催眠药和一种化合物以及一种或多种药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体, 所述化合物包括该化合物的对映异构体、立体异构体和互变异构体以及其药学上可接受的盐、溶剂合物或衍生物, 且所述化合物具有结构式 I 所示的通式结构:



(I)

其中:

$X \text{---} Y$ 表示 X 与 Y 之间的单键或双键;

X 是 CR、CHR、CO、N、O 或 S;

Y 是 CR、CHR、CO、S(O)₂、N 或 NR;

Z 是 NR、CO-NR、S(O)₂-NR;

A、B 和 E 是相同或不同的, 且相互独立地为 CR 或 N;

D 是 CH₂ 或 CO;

Ar 是取代的或未取代的芳基或杂芳基;

每个 R 独立选自氢、卤素、CN、C(O)NR₃R₄、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烯基、芳基、杂芳基、芳基 C₁₋₄ 烷基、杂芳基 C₁₋₄ 烷基、式 C_nH_xF_y 或 OC_nH_xF_y 的氟代烷基或氟代烷氧基, 其中 n 是 1 至 4 的整数、x 是 0 至 8 的整数、y 是 1 至 9 的整数且 x 与 y 之和为 2n+1; 其中

R₃ 和 R₄ 是氢或 C₁₋₄ 烷基; 或

R₃ 和 R₄ 同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少是

单取代的杂环；

R_1 和 R_2 是相同或不同的，且相互独立地选自取代的或未取代的芳基、杂芳基、芳酰基、杂芳酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二- C_{3-8} 环烷基氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二- C_{1-4} 烷基氨基烷基、杂环、杂环 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基杂环 C_{1-4} 烷基；或

R_1 和 R_2 同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少是单取代的杂环；且其中

所述取代基选自取代的或未取代的芳基、杂芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、杂环、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烯基；式 $C_nH_xF_y$ 或 $OC_nH_xF_y$ 的氟代烷基或氟代烷氧基，其中 n 是 1 至 4 的整数、 x 是 0 至 8 的整数、 y 是 1 至 9 的整数且 x 与 y 之和为 $2n+1$ ； $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-NHC(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、卤素和羟基；其中

R_5 是羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-O$ -苯基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 或苯基；

杂芳基是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元至 10 元芳族单环或双环杂环；

芳基是 6 元至 10 元的芳族单环或双环；且

杂环是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3 元至 10 元非芳族单环或双环杂环。

7. 如权利要求 6 所述的药物组合物，其中短效催眠药存在于适于速释或缓释的盖伦制剂中，且式(I)化合物存在于适于速释的盖伦制剂中。

8. 如权利要求 6 所述的药物组合物，其中短效催眠药是 GABA-A 受体调节剂、苯并二氮杂革类、褪黑激素衍生物或褪黑激

素受体激动剂。

9. 如权利要求 6 所述的药物组合物, 其中短效催眠药选自唑吡坦、佐匹克隆、右佐匹克隆、扎来普隆、褪黑激素、雷美尔通、三唑仑、依替唑仑、溴替唑仑以及印地普隆或其衍生物或其以任何方式组合的混合物。

10. 如权利要求 6 所述的药物组合物, 其中与式(I)化合物组合的短效催眠药是唑吡坦或其药学上可接受的盐。

11. 如权利要求 6 所述的药物组合物, 其中该短效催眠药和式 I 化合物是速释的。

12. 如权利要求 6 所述的药物组合物, 其中该短效催眠药是缓释的而式(I)化合物是速释的。

13. 如权利要求 6 所述的药物组合物, 其存在于包含一片或数片含有所述短效催眠药的速释片剂以及一片或数片含有式(I)化合物的速释片剂的胶囊中。

14. 如权利要求 6 所述的药物组合物, 其存在于包含一片或数片含有所述短效催眠药的缓释片剂和一片或数片含有式(I)化合物的速释片剂的胶囊中。

15. 如权利要求 6 所述的药物组合物, 其存在于包含含有所述短效催眠药的速释颗粒和含有式(I)化合物的速释颗粒的混合物的胶囊中。

16. 如权利要求 6 所述的药物组合物, 其存在于包含含有所述短效催眠药的缓释颗粒和含有式(I)化合物的速释颗粒的混合物的胶囊中。

17. 如权利要求 6 所述的药物组合物, 其存在于包含所述短效催眠药和式(I)化合物的速释颗粒的片剂中。

18. 如权利要求 6 所述的药物组合物, 其存在于包含所述短效催眠药的缓释颗粒和式(I)化合物的速释颗粒的片剂中。

19. 如权利要求 6 所述的药物组合物, 其存在于包含式(I)化合物的速释颗粒和所述短效催眠药的速释颗粒的缓释肠溶包衣片剂中。

20. 如权利要求 6 所述的药物组合物, 其存在于多层片剂中, 该多层片剂包含:

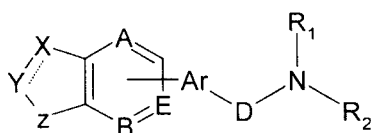
(a) 一层或多层速释层, 每层含有一定剂量的式(I)化合物和任选的一定剂量的短效催眠药,

(b) 一层或多层缓释层, 每层含有一定剂量的短效催眠药和任选的式(I)化合物, 以及

(c) 非活性层。

21. 如权利要求 6 所述的药物组合物, 其存在于干法包衣片剂中, 该干法包衣片剂包含含有式(I)化合物的缓释内芯和含有所述短效催眠药的速释包衣层。

22. 包含至少一种短效催眠药和一种化合物的组合产品在制备治疗睡眠障碍的药物中的用途, 所述化合物包括该化合物的对映异构体、立体异构体和互变异构体以及其药学上可接受的盐、溶剂合物或衍生物, 且该化合物具有结构式 I 所示的通式结构:



(I)

其中:

$X \text{---} Y$ 表示 X 与 Y 之间的单键或双键;

X 是 CR、CHR、CO、N、O 或 S;

Y 是 CR、CHR、CO、S(O)₂、N 或 NR;

Z 是 NR、CO-NR、S(O)₂-NR;

A、B 和 E 是相同或不同的, 且相互独立地为 CR 或 N;

D 是 CH₂ 或 CO;

Ar 是取代的或未取代的芳基或杂芳基;

每个 R 独立选自氢、卤素、CN、C(O)NR₃R₄、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烯基、芳基、杂芳基、芳基 C₁₋₄ 烷基、杂芳基 C₁₋₄ 烷基、式 C_nH_xF_y 或 OC_nH_xF_y 的氟代烷基或氟代烷氧基, 其中 n 是 1 至 4 的整数、x 是 0 至 8 的整数、y 是 1 至 9 的整数且 x 与 y 之和为 2n+1; 其中

R₃ 和 R₄ 是氢或 C₁₋₄ 烷基; 或

R₃ 和 R₄ 同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少是单取代的杂环;

R₁ 和 R₂ 是相同或不同的, 且相互独立地选自取代的或未取代的芳基、杂芳基、芳酰基、杂芳酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳基 C₁₋₄ 烷基、杂芳基 C₁₋₄ 烷基、氨基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₈ 环烷基氨基 C₁₋₄ 烷基、二-C₃₋₈ 环烷基氨基 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₈ 环烷基 C₁₋₄ 烷基氨基 C₁₋₄ 烷基、二-C₁₋₄ 烷基氨基烷基、杂环、杂环 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基杂环 C₁₋₄ 烷基; 或

R₁ 和 R₂ 同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少是单取代的杂环; 且其中

所述取代基选自取代的或未取代的芳基、杂芳基、芳基 C₁₋₄ 烷基、杂芳基 C₁₋₄ 烷基、杂环、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烯基; 式 C_nH_xF_y 或 OC_nH_xF_y 的氟代烷基或氟代烷氧基, 其中 n 是 1 至 4 的整数、x 是 0 至 8 的整数、y 是 1 至 9 的整数且 x 与 y 之和为 2n+1; -NO₂、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、-CN、-C(O)R₅、-NHC(O)(C₁₋₄ 烷基)、-SO₂Cl、-SO₂(C₁₋₄ 烷基)、卤素和羟基; 其中

R₅ 是羟基、C₁₋₃ 烷氧基、-O-苯基、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂ 或苯基;

杂芳基是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元至 10 元芳族单环或双环杂环;

芳基是 6 元至 10 元的芳族单环或双环；且

杂环是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3 元至 10 元非芳族单环或双环杂环。

23. 如权利要求 22 所述的用途，其中所述的睡眠障碍是失眠。

24. 如权利要求 22 所述的用途，其中所述的睡眠障碍是原发性失眠。

25. 如权利要求 22 所述的用途，其中所述的睡眠障碍是睡眠维持性失眠。

26. 权利要求 22 的用途，其中所述的睡眠障碍是与另一种精神障碍相关的失眠。

27. 如权利要求 22 所述的用途，其中所述的睡眠障碍是物质诱导的失眠。

28. 如权利要求 22 所述的方法，其中所述的睡眠障碍是阻塞性睡眠呼吸暂停型失眠。

29. 如权利要求 22 所述的用途，其中所述短效催眠药选自唑吡坦、佐匹克隆、右佐匹克隆、扎来普隆、褪黑激素、雷美尔通、三唑仑、依替唑仑、溴替唑仑和印地普隆或其衍生物或其以任何方式组合的混合物。

30. 如权利要求 22 所述的用途，其中该组合产品是式(I)化合物和唑吡坦或其药学上可接受的盐。

催眠药以及取代的双芳基和杂芳基化合物的组合产品及其治疗应用

技术领域

本发明涉及至少一种催眠药以及至少一种取代的双芳基和杂芳基化合物的组合产品。更具体地说，本发明涉及组合产品，该组合产品包含至少一种催眠药和至少一种化合物，所述化合物选自二烷基氨基、哌啶基或哌嗪基取代的双芳基和杂芳基衍生物，这些衍生物为选择性 5-羟色胺(5HT_{2A})拮抗剂。本发明的组合产品可用于治疗各种睡眠障碍。

背景技术

在美国，估计在百分之十的成年人中存在着长期失眠现象，而且每年相应的治疗费用估计为 109 亿美元。*JAMA* 1997; 278: 2170-2177 的 2170 页。长期失眠症患者主诉应激、焦虑、抑郁及内科疾病等情况恶化。治疗失眠最普遍的一类药物是苯并二氮杂革类，但苯并二氮杂革类具有副作用，包括日间镇静作用、降低运动协调性以及认知损害。此外，由于药物滥用、依赖性、戒断以及反跳性失眠所引起的关注，1984 年举行的国立卫生研究院关于安眠药和失眠共识研讨会(the National Institutes of Health Consensus conference on Sleeping Pills and Insomnia)制定了不鼓励连续使用这类镇静催眠药超过 4-6 周的指导方针。*JAMA* 1997; 278: 2170-2177 的 2170 页。因此，亟需用于治疗失眠的具有药理作用的物质，该物质应比目前所用药物更有效和/或具有更少副作用。

阻塞性睡眠呼吸暂停症的流行率估计约为成年人群的 1-10%，但在老年人中可能更高；《精神障碍的诊断和统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 第 4 版，美国精神病学协会(American Psychiatric Association) Washington D.C. (1994)。初步证据显示，患有阻

塞性睡眠呼吸暂停症可能促使如高血压、心律失常、中风和心肌梗塞的心血管并发症的易感性增加。日间过度嗜睡也是一种主要的并发症。

目前,用于治疗阻塞性睡眠呼吸暂停的疗法包括减肥(对于肥胖患者)、鼻腔持续正压通气(夜间可使用在上呼吸道内产生正压的面罩)、咽部手术以及给药尚未证明是完全成功的各种具有药理作用的物质。*Chest* 109 (5): 1346-1358 (1996 年 5 月), 标题为“阻塞性睡眠呼吸暂停的治疗(Treatment of Obstructive Sleep Apnea)”的综述, 将其在此引入作为参考。所述物质包括乙酰唑胺、甲羟孕酮、阿片拮抗剂、尼古丁、血管紧张素转化酶抑制剂和精神药物(包括那些可阻止生物胺如去甲肾上腺素、多巴胺和 5-羟色胺再吸收的物质)。参见上述文献第 1353 页。这些所用的具有药理作用的物质中的许多还具有气道(ventilatory)抑制作用(如苯并二氮杂革类)或其它副作用, 如排尿犹豫和/或男性的阳痿(如普罗替林), 因此需要有副作用较少的新药物以治疗阻塞性睡眠呼吸暂停。尽管 5-羟色胺是一种睡眠诱导物质且可能是一种气道刺激物(参见上述文献第 1354 页), 但是还发现 5HT_{2A} 受体拮抗剂可用于治疗阻塞性睡眠呼吸暂停。还可参阅 *Am. J. Respir Crit Care Med* (153) pp 776-786 (1996), 其中报导 5-羟色胺拮抗剂使英国牛头犬的睡眠呼吸暂停恶化。但是相比较, 生理学杂志(*Journal of Physiology*) (466) 367-382 页 (1993) 中假设, 由于 5-羟色胺生物合成机制功能失常而导致的过量 5-羟色胺可能致使产生有利于睡眠呼吸暂停的条件; 欧洲药理学杂志(*European Journal of Pharmacology*) (259): 71-74 (1994) 用 5HT₂ 拮抗剂在大鼠模型上开展了进一步研究。

EP 1 262 197 公开了治疗包括睡眠呼吸暂停的睡眠障碍的方法, 治疗是通过将 5HT_{1A} 拮抗剂或 α -2-肾上腺素能拮抗剂与如 5-羟色胺再摄取抑制剂(SRI)的抗抑郁药组合给药至需要此种治疗的患者进行的。上述组合产品使功效提高。

美国专利 6,143,792 披露, 特定 5HT_{2A} 受体拮抗剂可用于治疗睡眠呼吸暂停综合征。类似地, 美国专利 6,576,670 号专利披露, 特定的 5HT_{2A} 和 5HT_{2A/C} 受体拮抗剂可用于治疗打鼾和上呼吸道高阻力综合征。

美国专利 6,277,864 披露, 特定的 5HT_{2A} 受体拮抗剂可用于治疗各种睡眠障碍。

多年来还开发了许多具有不同作用方式和作用时间的催眠药。例如, 开发了一类长效催眠药。同时, 也开发了一类短效催眠药。通常, 短效催眠药主要是作为睡眠诱导剂起作用, 即用于进入睡眠的入睡阶段。

短效催眠药的例子包括(但不受任何限制)作为 GABA-A 受体调节剂的唑吡坦。唑吡坦属于咪唑并吡啶类化合物, 可以以速释片剂的形式或缓释盖伦制剂的形式口服给药。唑吡坦作用迅速、容易吸收, 生物利用度为 70%。其常规制剂的平均剂量为 5 至 10 mg, 给药后 0.5 至 3 小时可达最高血浆浓度。半衰期短, 平均为 2.4 小时, 作用持续时间可达 6 小时。

短效催眠药的其它示例包括(但不受任何限制): 属于吡唑并嘧啶类的扎来普隆; 属于环吡咯酮类(cyclopyrrolone)的佐匹克隆、右佐匹克隆(eszopiclone); 以及它们的衍生物。还开发了其它各种短效催眠药, 包括酚噻嗪类和苯并二氮杂革类。属于这些类的治疗药物的具体化合物包括例如三唑仑、溴替唑仑或阿利马嗪。

此外还开发了各种长效催眠药和/或助眠药。在下文中应该理解, 长效催眠药是指这样的化合物或药物, 它主要是一种睡眠诱导剂, 但也能够改善患者的睡眠质量和/或睡眠维持。“助眠药”是指主要用于改善患者睡眠质量和/或睡眠维持的化合物或药物, 尤其是在深睡阶段。此类助眠药的一个示例是作用时不阻断多巴胺的 5HT_{2A} 受体抑制剂, 如文中所述的式(I)化合物。

其它长效催眠药例如为替马西泮、氯硝西泮、加波沙朵和普加巴林(pregabalin)、钙离子调节剂以及它们的衍生物。

上述催眠药和/或助眠药可改善睡眠障碍, 特别是失眠。但是, 短效催眠药主要作用于入睡阶段, 长效催眠药虽然也是主要作用于入睡阶段, 但也可能具有维持睡眠的成分, 助眠药则作用于深睡阶段, 从而帮助改善患者睡眠的整体质量。

具体而言, 短效的 GABA 能激动剂如佐匹克隆和右佐匹克隆可在睡眠

初始阶段和睡眠维持阶段起有益作用。但是,可能只有当剂量大到可能会导致第二天机能失常的程度才能达到最佳的睡眠维持效果,而且该剂量可能会增加不必要的记忆损伤和步态失调以及呼吸机能异常的风险。因此,通过某种辅助机制起作用而产生额外的睡眠维持效果的药物,例如 5HT_{2A} 受体抑制剂,是为所需的。

此外,虽然佐匹克隆/右佐匹克隆在 3/4 睡眠阶段(慢波睡眠; SWS)没有苯并二氮革类具有的那种负面作用,但它们似乎并不能显著地改善 SWS。这些阶段与睡眠恢复精神的作用有关,所以,这些阶段的改善(在患有睡眠维持性失眠的患者中这些阶段缩短,至少与健康的年轻志愿者相比是如此),可能会改善日间功能,并可能有助于治疗其它与衰老和睡眠剥夺相关的疾病(包括肥胖增加、瘦体质减少以及糖尿病风险的增加)(Van Cauter 等人, JAMA 2000; 284:861-868)。

5-羟色胺 2A(5HT_{2A})拮抗机制也可能促进昼夜节奏的谐调,这是一个属于高年龄受试者的问题,他们倾向于具有时相前移的问题,并在昼夜节奏过程中普遍出现(尤其是在痴呆人群中)节律紊乱。

还应指出,慢波睡眠(SWS)与觉醒可能性的减少是相关的(Salzarulo 等人,睡眠研究在线(Sleep Research Online); 1999; 2:73-77)。这可能特别符合高年龄受试者(Boselli 等人,睡眠(Sleep)1998; 21:361-367)。此外,在年龄较大的成年失眠症患者中,SWS 的减少与认知损伤有关(Crenshaw & Edinger, Physiol. Behav. 1999; 66:485-492)。已经发现,在睡眠维持性失眠患者中,文中所公开的式 I 化合物可增加 SWS,并减少觉醒次数和睡眠阶段向觉醒阶段的转移。

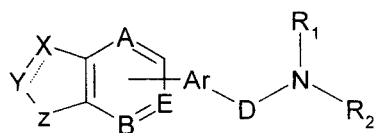
因此,本发明的目的是提供一种组合产品,该组合产品通过改善睡眠质量和加强短效和长效催眠药和/或助眠药的各自作用,能够使助眠药和/或长效和短效催眠药的作用相结合,但对于患者的清醒阶段无负面作用。

通过以下详细说明,本发明的其它目的和进一步适用范围将变得显而易见。

发明内容

因此,根据本发明,提供了一种或多种催眠药以及一种或多种助眠药的组合产品。本发明的组合产品至少包含短效催眠药和/或长效催眠药以及助眠药。根据本发明的这一方面,该短效和长效催眠药存在于适于速释或缓释的盖伦制剂中,该助眠药则存在于适于速释的盖伦制剂中。

更具体地说,本发明提供了至少一种短效催眠药和化合物的组合产品,所述化合物包括该化合物的对映异构体、立体异构体和互变异构体及其药学上可接受的盐、溶剂合物或衍生物,且所述化合物具有式 I 所示的通式结构:



(I)

其中:

$X \text{---} Y$ 表示 X 与 Y 之间的单键或双键;

X 是 CR、CHR、CO、N、O 或 S;

Y 是 CR、CHR、CO、S(O)₂、N 或 NR;

Z 是 NR、CO-NR、S(O)₂-NR;

A、B 和 E 是相同或不同的,且相互独立地为 CR 或 N;

D 是 CH₂ 或 CO;

Ar 是取代的或未取代的芳基或杂芳基;

每个 R 独立地选自氢、卤素、CN、C(O)NR₃R₄、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烯基、芳基、杂芳基、芳基 C₁₋₄烷基、杂芳基 C₁₋₄烷基、式 C_nH_xF_y 或 OC_nH_xF_y 的氟代烷基或氟代烷氧基(其中 n 是 1 至 4 的整数、x 是 0 至 8 的整数、y 是 1 至 9 的整数,且 x 与 y 之和为 2n+1); 其中

R₃ 和 R₄ 是氢或 C₁₋₄烷基; 或

R₃ 和 R₄ 同它们所连接的氮原子一起形成一个未取代的或至少是单取代的杂环;

R_1 和 R_2 是相同或不同的, 且相互独立地选自取代的或未取代的芳基、杂芳基、芳酰基(aryloyl)、杂芳酰基(heteroaryloyl)、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、氨基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基氨基- C_{1-4} 烷基、二- C_{3-8} 环烷基氨基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二- C_{1-4} 烷基氨基烷基、杂环、杂环 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基杂环 C_{1-4} 烷基; 或

R_1 和 R_2 同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少是单取代的杂环; 且其中

所述取代基选自取代的或未取代的芳基、杂芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、杂环、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烯基、式 $C_nH_xF_y$ 或 $OC_nH_xF_y$ 的氟代烷基或氟代烷氧基(其中 n 是 1 至 4 的整数、 x 是 0 至 8 的整数、 y 是 1 至 9 的整数, 且 x 与 y 之和为 $2n+1$)、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-NHC(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、卤素和羟基; 其中

R_5 是羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-O$ -苯基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 或苯基;

杂芳基是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元至 10 元芳族单环或双环杂环;

芳基是 6 元至 10 元的芳族单环或双环; 且

杂环是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 3 元至 10 元非芳族单环或双环杂环。

所述短效和长效催眠药与助眠剂的组合产品能够对患者的睡眠产生有益的效果, 而且这种效果大于这两种催眠药和/或助眠剂各自单独服用时的效果。

文中所用的术语具有以下含义:

如文中所用, “ C_{1-6} 烷基”这一表述包括甲基和乙基基团, 以及直链或支链的丙基、丁基、戊基和己基基团。优选的烷基基团是甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。派生的表述如“ C_{1-4} 烷氧基”、“ C_{1-4} 硫代烷基”

“C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基”、“羟基 C₁₋₄ 烷基”、“C₁₋₄ 烷基羰基”、“C₁₋₄ 烷氧基羰基 C₁₋₄ 烷基”、“C₁₋₄ 烷氧基羰基”、“氨基-C₁₋₄ 烷基”、“C₁₋₄ 烷基氨基”、“C₁₋₄ 烷基氨基甲酰基 C₁₋₆ 烷基”、“C₁₋₄ 二烷基氨基甲酰基 C₁₋₄ 烷基”“单-或二-C₁₋₄ 烷基氨基 C₁₋₄ 烷基”、“氨基 C₁₋₄ 烷基羰基”“二苯基 C₁₋₄ 烷基”、“苯基 C₁₋₄ 烷基”、“苯基羰基 C₁₋₄ 烷基”和“苯氧基 C₁₋₄ 烷基”也应予以相应地理解。

如文中所用，“C₂₋₆ 烯基”这一表述包括乙烯基和直链或支链的丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基基团。类似地，“C₂₋₆ 炔基”这一表述包括乙炔基和丙炔基，以及直链或支链的丁炔基、戊炔基和己炔基基团。

如文中所用，“C₁₋₄ 酰基”这一表述将具有跟“C₁₋₆ 烷酰基”同样的含义，其在结构上还可使用“R-CO-”表示，其中 R 是如文中所定义的 C₁₋₃ 烷基。此外，“C₁₋₃ 烷基羰基”将具有与 C₁₋₄ 酰基同样的含义。具体地说，“C₁₋₄ 酰基”将指甲酰基、乙酰基、丙酰基、正丁酰基等。派生的表述如“C₁₋₄ 酰氧基”和“C₁₋₄ 酰氧基烷基”也应予以相应地理解。

如文中所用，“C₁₋₆ 全氟代烷基”这一表述意为所述烷基中的全部氢原子均被氟原子取代。其示例包括三氟甲基和五氟乙基，以及直链或支链的七氟丙基、九氟丁基、十一氟戊基和十三氟己基基团。派生的表述“C₁₋₆ 全氟代烷氧基”也应予以相应地理解。

如文中所用，“芳基”这一表述意指取代的或未取代的苯基或萘基。取代的苯基或萘基的具体示例包括邻-、对-、间-甲苯基、1,2-、1,3-、1,4-二甲苯基、1-甲基萘基、2-甲基萘基等。“取代的苯基”或“取代的萘基”还包括文中进一步定义的或本技术领域内公知的任何可能的取代基。派生的表述“芳基磺酰基”也应予以相应地理解。芳基磺酰基的具体示例包括苯磺酰基、对甲苯磺酰基等。

如文中所用，“C₆₋₁₂ 芳基 C₁₋₄ 烷基”这一表述意指如文中所定义的 C₆₋₁₂ 芳基进一步连接至文中所定义的 C₁₋₄ 烷基。代表性示例包括苄基、苯基乙基、2-苯基丙基、1-萘基甲基、2-萘基甲基等。

如文中所用，“杂芳基”这一表述包括所有已知的含有杂原子的芳基。

代表性的5元杂芳基基团包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、异吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基等。代表性的6元杂芳基基团包括吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等。双环杂芳基基团的代表性示例包括苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、吲唑基、吡啶并呋喃基、吡啶并噻吩基等。

类似地，“杂芳基 C_{1-4} 烷基”这一表述意指如文中所定义的杂芳基进一步连接至文中所定义的 C_{1-4} 烷基。代表性示例包括呋喃基甲基、噻吩基乙基、2-(噻吩基)丙基、吡咯基甲基、异吡咯基乙基、吡唑基甲基、咪唑基甲基等。

如文中所用，“杂环”这一表述包括所有已知的含有还原的杂原子的环状基团。代表性的5元杂环基团包括四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、2-噻唑啉基、四氢噻唑基、四氢噁唑基等。代表性的6元杂环基团包括哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基等。其它各种杂环基团包括(但不受任何限制)吡丙啶基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基和三氮杂环辛烷基(triazocanyl)等。派生的表述“杂环 C_{1-4} 烷基”也应予以相应地理解。杂环 C_{1-4} 烷基的具体示例包括(但不受任何限制)下列基团：N-吡咯烷基甲基、N-吡咯烷基乙基、吡咯烷基-2-甲基、2-吡咯烷基-2-乙基等。类似地，“ C_{1-4} 烷基杂环 C_{1-4} 烷基”这一表述应予相应地理解。代表性示例包括(但不受任何限制)下列基团：N-乙基吡咯烷基-N'-甲基、2-乙基-N-吡咯烷基乙基、N-乙基吡咯烷基-2-甲基、2-吡咯烷基乙基-2-乙基等。

“卤素”或“卤代”意指氟、氯、溴和碘。

如文中所用，“患者”意指温血动物，例如大鼠、小鼠、狗、猫、豚鼠和例如人类的灵长类。

如文中所用，“药学上可接受的载体”这一表述意指无毒的溶剂、分散剂、赋形剂、辅助剂或其它物质，它们与本发明的化合物混合以便形成药物组合物，即能够给药至患者的剂型。此类载体的一个实例是通常用于胃肠外给药的药学上可接受的油。

如文中所用，术语“药学上可接受的盐”意指可用于药物制备的本发明化合物的盐。但是，其它盐可用于制备根据本发明的化合物或其药学上可接受的盐。本发明化合物的适当的药学上可接受的盐包括酸加成盐，该酸加成盐可通过将本发明化合物的溶液与药学上可接受的酸溶液混合来制备，所述药学上可接受的酸例如为盐酸、氢溴酸、硫酸、甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对甲苯磺酸、富马酸、马来酸、羟基马来酸、苹果酸、抗坏血酸、琥珀酸、戊二酸、乙酸、水杨酸、肉桂酸、2-苯氧基苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、苯甲酸、草酸、柠檬酸、酒石酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、碳酸或磷酸。也可以形成酸金属盐，如磷酸一氢钠和硫酸氢钾。另外，如此形成的盐可以以单酸盐或二酸盐存在，也可以以基本上无水或水合形式存在。此外，当本发明的化合物含有酸性基团时，其药学上可接受的盐可以包括碱金属盐，如钠盐或钾盐；碱土金属盐，如钙盐或镁盐；以及与适当的有机配体形成的盐，如季铵盐。

如文中所用，术语“前药”将具有本技术领域普遍接受的含义。一个如此的定义包括药理学上无活性的化学物质，当它被生物体系例如哺乳动物体系代谢或化学转化时，将转化为药理学活性物质。

“立体异构体”这一表述为一个通用术语，用于仅在原子的空间取向上有差别的单个分子的所有异构体。通常，它包括通常由于存在至少一个不对称中心而形成的镜像异构体(对映体)。当本发明化合物具有两个或更多不对称中心时，它们另外还可能以非对映异构体存在，某些单个分子还可能以几何异构体(顺式/反式)存在。类似地，本发明的某些化合物可能以两种或多种结构不同的形式(它们处于快速平衡中)的混合物存在，即通常所说的互变异构体。互变异构体的代表性示例包括酮-烯醇互变异构体、酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体等。应当理解，所有此类异构体和其各种比例的混合物均在本发明所涵盖的范围内。

如文中所用，术语“溶剂合物”意指包含含有一个或多个溶剂分子的溶质离子或分子的聚集体。类似地，“水合物”意指含有一个或多个水分子的溶质离子或分子。

广义来讲, 术语“取代的”意在包含所有可容许的有机化合物的取代基。在本文所公开的几个具体实施方案中, 术语“取代的”意为被独立选自以下基团的一个或多个取代基所取代: C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{1-6} 全氟代烷基、苯基、羟基、 $-CO_2H$ 、酯、酰胺、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 硫代烷基、 C_1-C_6 全氟代烷氧基、 $-NH_2$ 、Cl、Br、I、F、 $-NH$ -低级烷基和 $-N$ (低级烷基)₂。但是, 本领域技术人员所公知的任何其它适当的取代基也可用于这些实施方案中。

“治疗有效量”意指能有效地治疗所指定的疾病、障碍或病症的组合产品或组合物的量。

“给药”包括通过任何适当途径的给药, 所述给药途径例如为口服、经舌下、经颊、经皮、吸入、经直肠或注射(包括肌内、静脉内、皮下等)给药, 或者将组合产品或组合物提供至患者的任何其它适当方法。

术语“治疗”指的是:

- (i) 预防疾病、障碍或病症在易感染该疾病、障碍和/或病症但尚未被诊断为已患有该疾病、障碍和/或病症的患者身上发生;
- (ii) 抑制疾病、障碍或病症, 即阻止其发展; 以及
- (iii) 减轻疾病、障碍或病症, 即促使该疾病、障碍和/或病症消退。

术语“短效催眠药”是指能够诱导睡眠(即进入睡眠的入睡阶段)的化合物和/或药物。

术语“长效催眠药”是指这样的化合物或药物, 它主要是睡眠诱导剂, 但也能够改善患者的睡眠质量和/或睡眠维持。

术语“助眠药”是指主要用于改善患者的睡眠质量和/或睡眠维持的化合物或药物, 尤其是在熟睡阶段。

术语“恢复精神的(restorative)睡眠”意指在醒来时产生休息后的(rested)状态。

如文中所用, 术语“睡眠障碍”是指美国精神病学协会(American Psychiatric Association)出版的《精神障碍诊断和统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 第 4 版 (1994) (以下简称为

DSM-IV)中所述的所有说明。可根据本发明进行治疗的具体睡眠障碍包括(但不受任何限制)下列各种障碍:失眠、原发性失眠、睡眠维持性失眠、与另一种精神障碍相关的失眠、物质诱导的失眠和阻塞性睡眠呼吸暂停。关于睡眠障碍的进一步叙述和讨论可参阅美国睡眠障碍协会(American Sleep Disorders Association)出版的《国际睡眠障碍分类:诊断和编码手册》(International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual) (1990)。

如文中所用,术语“失眠”包括所有非由其它因素引起的睡眠障碍,所述其它因素例如为精神障碍、其它医学疾病和物质诱导的睡眠障碍。文中所用的术语“失眠”还将包括DSM-IV中所定义的原发性睡眠障碍,其包括两个亚类,即睡眠异常和深睡状态。

术语“原发性失眠”意指DSM-IV中提出的所有定义。此外,文中所用的“原发性失眠”还包括“睡眠维持性失眠”。DSM-IV列出了原发性失眠的如下诊断标准:

- A. 主要症状是至少有一个月时间难以入睡或难以维持睡眠或进行非恢复精神的睡眠。
- B. 睡眠障碍(或相关的日间疲劳)在社会、职业或其它重要的功能领域中引起临床意义上的重大痛苦或损害。
- C. 睡眠障碍并非唯一地发生在发作性睡眠、与呼吸相关的睡眠障碍、昼夜节律睡眠障碍或深睡状态的过程中。
- D. 该障碍并非唯一地发生在另一种精神障碍(例如重度抑郁症、广泛性焦虑症、谵妄症)的过程中。
- E. 该障碍不是由物质(例如滥用毒品、治疗药物)的直接生理作用或一般性医学状况造成的。

文中所用的术语“与另一种精神障碍相关的睡眠障碍”包括与另一种精神障碍相关的失眠和嗜睡。DSM-IV列举了与另一种精神障碍相关的失眠的诊断标准,如下:

- A. 主要症状是至少有一个月时间难以入睡或难以维持睡眠或进行

非恢复精神的睡眠，它们与日间疲劳或损伤的日间功能有关。

B. 睡眠障碍(或日间后遗症)在社会、职业或其它重要的功能领域中引起临床意义上的重大痛苦或损害。

C. 经判定该失眠与另一种轴 I 或轴 II 障碍相关(例如重度抑郁症、广泛性焦虑障碍、伴有焦虑的适应性障碍、精神分裂症等)，但其严重程度足以引起专门的临床关注。

D. 该障碍并不能以另一种睡眠障碍(例如发作性睡眠、与呼吸相关的睡眠障碍、深眠状态)更好地进行解释。

E. 该障碍不是由物质(例如滥用毒品、治疗药物)的直接生理作用或一般性医学状况造成的。

类似地，DSM-IV 列举了与另一种精神障碍相关的嗜睡的诊断标准，如下：

A. 主要症状是至少有一个月时间感到过度的困倦，表现为长时间睡眠发作或日间睡眠发作，其几乎每天都要发生。

B. 过度的困倦在社会、职业或其它重要的功能领域中引起临床意义上的重大痛苦或损害。

C. 经判定该嗜睡与另一种轴 I 或轴 II 障碍相关(例如重度抑郁症、心境恶劣障碍、精神分裂症等)，但其严重程度足以引起专门的临床关注。

D. 该障碍并不能以另一种睡眠障碍(例如发作性睡眠、与呼吸相关的睡眠障碍、深眠状态)或睡眠不足更好地进行解释。

E. 该障碍不是由物质(例如滥用毒品、治疗药物)的直接生理作用或一般性医学状况造成的。

如文中所用，术语“物质诱导的睡眠障碍”意指显著的睡眠障碍，其严重程度足以引起专门的临床关注，且经判定是由物质(即滥用毒品、治疗药物或暴露的毒素)的直接生理作用造成的。本文所指的滥用毒品、治疗药物或暴露的毒素的具体示例包括(但不受任何限制)咖啡因、酒精、苯丙胺、阿片类、镇静剂、催眠药、抗焦虑药等。DSM-IV 列举了物质诱导的睡眠障碍的诊断标准，如下：

A. 显著的睡眠障碍，其严重程度足以引起专门的临床关注。

B. 病史、身体检查或实验室结果显示有(1)或(2)证明：(1)在药物中毒或戒断期间或其后一个月之内出现标准 A 所述的症状；(2)治疗药物的使用在病因上与睡眠障碍相关。

C. 该障碍并不能用非物质诱导的睡眠障碍来更好地进行解释。能用非物质诱导的睡眠障碍来更好地解释这些症状的证据可包括以下各项：该症状在开始使用物质(或使用治疗药物)之前即存在；该症状在突然戒断或严重中毒之后仍持续相当长一段时间(例如约一个月)，或鉴于所用物质的类型或剂量或使用持续时间，该症状大大超过了预期的情况；或有证据显示存在独立的非物质诱导的睡眠障碍(例如与物质无关的反复发作的病史)。

D. 该障碍并非唯一地发生在谵妄症的过程中。

E. 该睡眠障碍在社会、职业或其它重要的功能领域中引起临床意义上的重大痛苦或损害。

文中所用的术语“戒断”系指特征为身体发生不适变化的综合征，这些身体变化是在停止或减少物质使用、或服用药理学拮抗剂(或治疗药物)之后出现的。

文中所用的术语“阻塞性睡眠呼吸暂停”系指 DSM-IV 所定义的与呼吸相关的睡眠障碍。它又被称为上呼吸道阻力综合征且一般涉及睡眠期间上呼吸道阻塞的反复发作，通常其特征为鼾声大作或与安静交替出现的短暂喘息。DSM-IV 列举了与呼吸相关的睡眠障碍的诊断标准，如下：

A. 导致过度困倦或失眠的睡眠中断，经判定是由与睡眠相关的呼吸症状(例如阻塞性睡眠或中枢性睡眠呼吸暂停综合征或中枢性肺泡换气不足综合征)造成的。

B. 该障碍并不能用另一种精神障碍更好地进行解释，而且不是由物质(例如滥用毒品、治疗药物)的直接生理作用或另一种一般性医学状况(不是与呼吸相关的障碍)造成的。

以主观和客观的方式确定睡眠障碍：有许多种方式可以确定睡眠的开

始、持续时间或质量(例如非恢复精神的睡眠或恢复精神的睡眠)是受损了或是改善了。一种方法是对患者的主观确定,例如,他们在醒来时是否感到昏昏欲睡或是精神焕发。其它一些方法涉及由另一人在睡眠期间观察患者,例如,患者经过多久才能入睡,患者在夜间醒来几次,患者在睡眠期间不安宁的程度等。另一种方法是客观测定睡眠阶段。

多导睡眠描记法对睡眠期间的多种电生理学参数进行监测,且一般包括脑电图(EEG)活动、眼电图(electroculographic)活动和肌电图活动的测量以及其它测量。这些结果与观察结果一起,不仅能够衡量睡眠潜伏期(进入睡眠所需的时间),而且能够衡量睡眠连续性(睡眠和觉醒状态的总平衡),睡眠连续性可以作为睡眠质量的标志。

睡眠可分为五个可用多导睡眠描记法测定的不同阶段:快速眼动(REM)睡眠以及非快速眼动(NREM)睡眠的4个阶段(第1、2、3和4阶段)。NREM睡眠的第1阶段是由觉醒状态向睡眠过渡的阶段并约占健康成人睡眠时间的5%。NREM睡眠的第2阶段,其特征为特殊的EEG波形(睡眠梭状波和K复合波),约占睡眠时间的50%。NREM睡眠的第3和第4阶段(又统称为慢波睡眠)是最深度的睡眠,约占睡眠时间的10-20%。REM睡眠约占全部睡眠过程的20-25%,在此期间发生大多数典型事件,例如做梦。

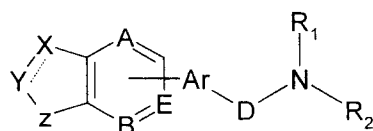
在整个夜间这些睡眠阶段具有特征性时间结构。NREM的第3和第4阶段倾向于在夜晚的前三分之一至二分之一发生,且作为对睡眠剥夺的响应其持续时间延长。REM睡眠在夜里周期性出现。大约每80-100分钟与NREM交替出现。在临近早晨时,REM睡眠周期的持续时间增加。人的睡眠特征在整个生命期间也会发生变化。在儿童期和青春期早期相对稳定地伴随大量慢波睡眠后,在整个成年期范围内,睡眠的连续性和深度均恶化。这种恶化表现为觉醒状态和第1阶段睡眠增加以及第3和第4阶段睡眠减少。

因此,根据本发明,提供了两种催眠药或至少一种催眠药和至少一种助眠药的组合产品。本发明的组合产品至少包含短效或长效催眠药和助眠

药。依照本发明的这一方面，该短效和长效催眠药存在于适于速释或缓释的盖伦制剂内，该助眠药则存在于适于速释的盖伦制剂内。

更具体地说，本发明提供了至少一种短效催眠药和如下所述式 I 化合物的组合产品。式 I 化合物还被描述在美国 60/651,911 临时专利申请中，将该临时专利申请在此引入作为参考。

该化合物，包括其对映异构体、立体异构体和互变异构体及其药学上可接受的盐、溶剂合物或衍生物，均可用于本发明的组合产品中，且上述化合物具有结构式 I 所示的通式结构：



(I)

其中：

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的单键或双键；

X 是 CR、CHR、CO、N、O 或 S；

Y 是 CR、CHR、CO、S(O)₂、N 或 NR；

Z 是 NR、CO-NR、S(O)₂-NR；

A、B 和 E 是相同或不同的，且相互独立地为 CR 或 N；

D 是 CH₂ 或 CO；

Ar 是取代的或未取代的芳基或杂芳基；

每个 R 独立选自氢、卤素、CN、C(O)NR₃R₄、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烯基、芳基、杂芳基、芳基 C₁₋₄ 烷基、杂芳基 C₁₋₄ 烷基、式 C_nH_xF_y 或 OC_nH_xF_y 的氟代烷基或氟代烷氧基(其中 n 是 1 至 4 的整数、x 是 0 至 8 的整数、y 是 1 至 9 的整数，且 x 与 y 之和为 2n+1)；其中

R₃ 和 R₄ 是氢或 C₁₋₄ 烷基；或

R₃ 和 R₄ 同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少是单取代的杂环；

R₁ 和 R₂ 是相同或不同的，且相互独立地选自取代的或未取代的芳基、

杂芳基、芳酰基、杂芳酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二- C_{3-8} 环烷基氨基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-4} 烷基氨基 C_{1-4} 烷基、二- C_{1-4} 烷基氨基烷基、杂环、杂环 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基杂环 C_{1-4} 烷基；或

R_1 和 R_2 同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少是单取代的杂环；且其中

所述取代基选自取代的或未取代的芳基、杂芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、杂芳基 C_{1-4} 烷基、杂环、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烯基、式 $C_nH_xF_y$ 或 $OC_nH_xF_y$ 的氟代烷基或氟代烷氧基(其中 n 是 1 至 4 的整数、 x 是 0 至 8 的整数、 y 是 1 至 9 的整数, 且 x 与 y 之和为 $2n+1$)、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-NHC(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、卤素和羟基；其中

R_5 是羟基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-O$ -苯基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 或苯基；

杂芳基是含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元至 10 元芳族单环或双环杂环；

芳基是 6 元至 10 元的芳族单环或双环；以及

杂环是一个 3 元至 10 元含有一个或多个选自 N、O 和 S 杂原子的非芳族单环或双环杂环。

在本发明的一个方面, 优选含有下列取代基的式(I)化合物:

D 是 CH_2 ;

Ar 是取代的或未取代的苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基；其中所述取代基选自氟、氯、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 $-CF_3$;

每个 R 独立选自氢、CN 或 C_{1-4} 烷基;

R_1 和 R_2 是相同或不同的, 且相互独立地选自取代的或未取代的苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、苯基 C_{0-4}

烷基、噻吩基 C₁₋₄ 烷基、氮杂双环[2.2.2]辛基 C₀₋₄ 烷基、氮杂双环[3.2.1]辛基 C₀₋₄ 烷基、哌啶基 C₀₋₄ 烷基、吡咯烷基 C₀₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基 C₁₋₄ 烷基和二-C₁₋₄ 烷基氨基 C₁₋₄ 烷基；其中所述取代的基团可被一个或多个选自氟、氯、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基、OCF₃ 和 CF₃ 的取代基取代；或

R₁ 和 R₂ 同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少是单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环；其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和 C₁₋₄ 烷基。

在本发明的另一方面，优选含有下列取代基的式 I 化合物：

X—Y 表示 X 与 Y 之间的双键；

X 是 CR；

Y 是 CR；

Z 是 NR；

A、B 和 E 是相同或不同的，且相互独立地为 CH 或 N；

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基；

每个 R 独立选自氢、CN、甲基、乙基、甲氧基、氟、CF₃ 或 OCF₃；

R₁ 和 R₂ 是相同或不同的，且相互独立地选自苄基、氟苄基、氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、氮杂双环[2.2.2]辛基、氮杂双环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基哌啶基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基和二甲基氨基乙基；或

R₁ 和 R₂ 同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少是单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环；其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

上述实施方案中包含的化合物的示例包括(但不受任何限制)下列化合物或其药学上可接受的盐或其光学或立体异构体：

N-苄基-N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N',N'-二甲基-乙-1,2-二胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-甲基-1H-吡啶-5-基)-苄基]-苯甲酰胺;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-苯甲酰胺;

4-氟-N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

噻吩-2-甲酸[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

噻吩-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

噻吩-2-甲酸(2-二甲基氨基-乙基)-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基甲基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-苯甲酰胺三氟乙酸盐;

4-氟-N-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-3-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺乙酸盐;

(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺;

N-(4-氟-苄基)-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N',N'-二甲基-乙-1,2-二胺;

(1-氮杂双环[2.2.2]辛-4-基甲基)-(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-胺乙酸盐;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟-N-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-3-基甲基]-苯甲酰胺三氟乙酸盐;

4-氟-N-[5-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

4-氟-N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3R-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-6-基)-苄基]-苯甲酰胺;

嘧啶-4-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

嘧啶-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

哒嗪-3-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

哒嗪-4-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

2,3-二氢苯并[1,4]二噁烯-6-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-4-异丙氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-3-异丙氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-异烟酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

4-氟-N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-苯甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

4-氟-N-[3-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰胺;

N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰胺;

吡啶-2-甲酸[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-4-三氟甲

基-苯甲酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

吡啶-2-甲酸[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-噻吩-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰胺;

N-[4-(1H-吡啶-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-异烟酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-异烟酰胺;

吡啶-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-烟酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-3-三氟甲氧基-苯甲酰胺;

N-[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-异烟酰胺;

N-[4-氟-3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺乙酸盐;

N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-异烟酰胺;

吡啶-2-甲酸[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺;

5-[4-氟-3-(4-甲基-2-吡啶-3-基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-吡啶乙酸盐;

5-{4-氟-3-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苄基)-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-1H-吡啶;

5-[4-氟-3-(4-甲基-2-吡啶-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-吡啶乙酸盐;

5-{5-[2S-(4-氟苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1H-吡啶乙酸盐;

- 5-{4-氟-3-[2*S*-(4-氟苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1*H*-吡啶;
5-[4-氟-3-(2-呋喃-2-基-4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1*H*-吡啶;
5-{5-[2*S*-(4-氟苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1*H*-吡啶三氟乙酸盐;
5-{5-[2*S*-(4-氟苯基)-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1*H*-吡啶乙酸盐;
5-{5-[2*S*-(4-氟苯基)-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1*H*-吡啶;
5-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1*H*-吡啶;
5-[4-氟-3-(4-甲基-2-吡啶-4-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1*H*-吡啶;
5-{3-[2*S*-(4-氟苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1*H*-吡啶;
5-{6-[2*S*-(4-氟苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡嗪-2-基}-1*H*-吡啶乙酸盐;
5-{4-氟-3-[2*S*-(4-氟苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1*H*-吡啶乙酸盐;
5-{4-氟-3-[2*S*-(4-氟苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1*H*-吡啶-3-甲腈;
5-[3-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基)-苯基]-1*H*-吡啶;
5-{4-氟-3-[2*S*-(4-氟苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-3-甲基-1*H*-吡啶;
N-[5-(3-氟基-1*H*-吡啶-5-基)-2-氟-苄基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-氟苯甲酰胺;
5-{4-氟-3-[2*S*-(4-氟苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1*H*-吡啶-3-甲腈;
5-(3-[(2-二甲基氨基-乙基)-(4-氟-苄基)-氨基]-甲基)-4-氟苯基)-1*H*-吡啶-3-甲腈三氟乙酸盐;
4-氟-N-[2-氟-5-(1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-苯甲酰胺;
5-{4-氟-3-[2-(4-氟苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶; 和
4-氟-N-[2-氟-5-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-苯甲酰胺。

在本发明的另一实施方案中，含有下列取代基的式 I 化合物也是优选的：

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的双键；

X 是 CR；

Y 是 N；

Z 是 NR；

A、B 和 E 均是 CH；

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基；

每个 R 独立选自氢、甲基、乙基、甲氧基、氟、CF₃ 或 OCF₃；

R₁ 和 R₂ 是相同或不同的，且相互独立地选自苄基、氟苄基、氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、N-甲基氮杂双环[2.2.2]辛基、氮杂双环[2.2.2]辛基、氮杂双环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基-哌啶基、哌啶基、N-甲基-吡咯烷基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基和二甲基氨基乙基；
或

R₁ 和 R₂ 同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少是单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环；其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

此实施方案范围内的化合物的示例可列举如下化合物或其药学上可接受的盐或其光学或立体异构体(但不受任何限制)：

N-苄基-N-[3-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N',N'-二甲基-乙-1,2-二胺盐酸盐；

N-(4-氟-苄基)-N-[5-(1H-吡唑-5-基)-吡啶-3-基甲基]-N',N'-二甲基-乙-1,2-二胺乙酸盐；

(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-吡咯烷-2S-基甲基-胺；

(4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-哌啶-4-基-胺；

N-(4-氟-苄基)-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N'-甲基-乙-1,2-二胺；

- (4-氟-苄基)-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺;
- (4-氟-苄基)-[4-(1H-吡唑-5-基)-呋喃-2-基甲基]-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺;
- 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;
- 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(外-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-苯甲酰胺;
- 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(内-8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-苯甲酰胺;
- 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-3-基)-苯甲酰胺;
- 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-3*S*-基)-苯甲酰胺三氟乙酸盐;
- 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基吡咯烷-3*R*-基)-苯甲酰胺三氟乙酸盐;
- 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基吡咯烷-3*S*-基)-苯甲酰胺三氟乙酸盐;
- 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯甲酰胺;
- 4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;
- N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3*R*-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-苯甲酰胺;
- 手性 N-[2-氟-5-(1H-吡唑-5-基)-苄基]-N-(1-甲基-吡咯烷-3*R*-基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺;
- 4-氟-N-[4-(1H-吡唑-5-基)-呋喃-2-基甲基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;
- 5-[4-氟-3-[2-(4-氟苄基)-哌嗪-1-基甲基]-苄基]-1H-吡唑;
- 5-[4-氟-3-(2*S*-噁吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑乙酸盐;
- 5-[4-氟-3-(2-噁吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑;
- 手性 5-[4-氟-3-(2-噁吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑乙酸盐;

5-{4-氟-3-[2*S*-(4-氟苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1*H*-吡唑;
5-{5-[2*S*-(4-氟苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1*H*-吡唑;
5-{5-[2*S*-(4-氟苯基)-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-1*H*-吡唑;
5-{5-[2*S*-(4-氟苯基)-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1*H*-吡唑;
5-[4-氟-3-(4-甲基-2*R*-噁吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1*H*-吡唑乙酸盐;

5-[4-氟-3-(4-甲基-2*S*-噁吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1*H*-吡唑乙酸盐; 和

5-{5-[2*S*-(4-氟苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-1*H*-吡唑。

在本发明的另一实施方案中,含有下列取代基的式(I)化合物是优选的:

$X \equiv Y$ 表示 X 与 Y 之间的双键;

X 是 N;

Y 是 CR;

Z 是 NR;

A、B 和 E 均是 CH;

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噁吩基;

每个 R 分独立自氢、甲基、乙基、甲氧基、CF₃ 或 OCF₃;

R₁ 和 R₂ 是相同或不同的,且相互独立地选自苄基、氟苄基、氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噁吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、吡嗪基羰基、二氢苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、N-甲基氮杂双环[2.2.2]辛基、氮杂双环[2.2.2]辛基、氮杂双环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基哌啶基、哌啶基、N-甲基吡咯烷基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基和二甲基氨基丙基;

或

R₁ 和 R₂ 同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少是单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环;其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲

基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

此实施方案范围内的化合物的具体示例是如下所列的化合物或其药学上可接受的盐或者其光学或立体异构体(但不受任何限制):

N-[3-(1H-苯并咪唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-乙-1,2-二胺盐酸盐; 和

N-[3-(1H-苯并咪唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-丙-1,3-二胺盐酸盐。

在本发明的另一实施方案中, 式(I)化合物含有下列取代基:

$X \text{---} Y$ 表示 X 与 Y 之间的双键;

X 是 N;

Y 是 N;

Z 是 NR;

A、B 和 E 均是 CH;

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基;

R 是氢、甲基或乙基;

R_1 和 R_2 是相同或不同的, 且相互独立地选自苄基、氟苄基、氟苯甲酰基、二氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、噻吩基甲基、N-甲基-氮杂双环[2.2.2]辛基、氮杂双环[2.2.2]辛基、氮杂双环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基-哌啶基、N-异丙基-哌啶基、N-环丙基-哌啶基、哌啶基、N-甲基-吡咯烷基、N-乙基-吡咯烷基甲基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基和二甲基氨基丙基;

或

R_1 和 R_2 同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少是单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环; 其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

在上述实施方案范围内的式(I)化合物的示例包括(但不受任何限制)下列化合物或者其药学上可接受的盐或其光学或立体异构体:

N-[3-(1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-丙-1,3-二胺;

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(4-氟-苄基)-吡咯烷-2*R*-基甲胺三盐酸盐;

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-哌啶-4-基-噻吩-2-基甲胺;

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(4-氟-苄基)-哌啶-4-基胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(4-氟-苄基)-N'-甲基-乙-1,2-二胺;

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(1-乙基-吡咯烷-2*S*-基甲基)-(4-氟-苄基)-胺盐酸盐;

[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(4-氟-苄基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺盐酸盐;

N-[3-(1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-N-苄基-N',N'-二甲基-乙-1,2-二胺盐酸盐;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-乙基-吡咯烷-2*S*-基甲基)-4-氟-苯甲酰胺;

N-[3-(1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-4-氟-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺盐酸盐;

噻吩-2-甲酸[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺盐酸盐;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-2,4-二氟-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺盐酸盐;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-4-氟-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-4-氟-N-哌啶-4-基苯甲酰胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-4-氟-N-(1-异丙基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-环丙基-哌啶-4-基)-4-氟苯甲酰胺;

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-氟苯甲酰胺;

5-[3-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-苯并三唑;

5-[4-氟-3-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-苄基]-1H-苯并三唑; 和

5-[4-氟-3-[2S-(4-氟苄基)-哌嗪-1-基甲基]-苄基]-1H-苯并三唑。

在本发明的另一实施方案中, 式 I 化合物含有下列取代基:

$X \text{---} Y$ 表示 X 与 Y 之间的单键;

X 是 CHR;

Y 是 CHR;

Z 是 NR;

A、B 和 E 均是 CH;

Ar 是苄基、氟苄基、氯苄基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基;

每个 R 独立选自氢、甲基、乙基或 CF_3 ;

R_1 和 R_2 是相同或不同的, 且相互独立地选自苄基、氟苄基、氟苯甲酰基、二氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、噻吩基甲基、N-甲基氮杂双环[2.2.2]辛基、氮杂双环[2.2.2]辛基、氮杂双环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基哌啶基、N-异丙基哌啶基、N-环丙基哌啶基、哌啶基、N-甲基吡咯烷基、N-乙基吡咯烷基甲基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基以及二甲基氨基丙基;

或

R_1 和 R_2 同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少是单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环; 其中取代基选自苄基、氟苄基、三氟甲基苄基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

属于上述实施方案范围内的式(I)化合物的示例包括(但不受任何限制)下列化合物或其药学上可接受的盐或其光学或立体异构体:

N-[5-(2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-2-氟-苄基]-N-(2-二甲基氨基乙基)-4-氟苯甲酰胺。

在本发明的另一实施方案中, 式(I)化合物含有下列取代基:

X—Y 表示 X 与 Y 之间的单键;

X 是 O、S 或 NR;

Y 是 CO;

Z 是 NR;

A、B 和 E 均是 CH;

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基;

每个 R 独立选自氢、甲基或乙基;

R₁ 和 R₂ 是相同或不同的, 且相互独立地选自苄基、氟苄基、苯甲酰基、氟苯甲酰基、二氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、噻吩基甲基、N-甲基氮杂双环[2.2.2]辛基、氮杂双环[2.2.2]辛基、氮杂双环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基哌啶基、N-异丙基哌啶基、N-环丙基哌啶基、哌啶基、N-甲基吡咯烷基、N-乙基吡咯烷基甲基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基, 二甲基氨基乙基和二甲基氨基丙基;

或

R₁ 和 R₂ 同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少是单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环; 其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

属于上述实施方案范围内的式(I)化合物的示例包括(但不受任何限制)下列化合物或其药学上可接受的盐或其光学或立体异构体:

6-(3-{{苄基-(2-二甲基氨基乙基)-氨基-}-甲基}-苯基)-3H-苯并噻唑-2-酮

盐酸盐;

N-(2-二甲基氨基乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

4-氟-N-(2-二甲基氨基乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(3-二甲基氨基丙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

6-(3-[[苄基-(2-二甲基氨基乙基)-氨基]-甲基]-苯基)-3H-苯并噻唑-2-酮盐酸盐;

6-(5-[[2-(二甲基氨基乙基)-(4-氟-苄基)-氨基]-甲基]-吡啶-3-基)-3H-苯并噻唑-2-酮;

6-(5-[[2-(二甲基氨基乙基)-(4-氟-苄基)-氨基]-甲基]-呋喃-3-基)-3H-苯并噻唑-2-酮;

6-(3-[(1-乙基-吡咯烷-2R-基甲基)-(4-氟-苄基)-氨基]-甲基)-4-氟苯基)-3H-苯并噻唑-2-酮三氟乙酸盐;

6-(4-氟-3-[(4-氟-苄基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-甲基)-苯基)-3H-苯并噻唑-2-酮;

6-(5-[(4-氟-苄基)-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-甲基)-呋喃-3-基)-3H-苯并噻唑-2-酮;

4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢苯并噻唑-6-基)-苄基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺;

N-(2-二甲基氨基乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺;

4-氟-N-(2-二甲基氨基-乙基)-N-[3-(2-氧代-2,3-二氢苯并噻唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(1-乙基-吡咯烷-2R-基甲基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢苯并噻

唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺三氟乙酸盐;

4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑-6-基)-苄基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3*S*-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(1-氮杂双环[2.2.2]辛-3*R*-基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺盐酸盐;

N-(2-二甲基氨基乙基)-4-氟-N-[2-氟-5-(2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑-6-基)-苄基]-苯甲酰胺;

6-[3-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-苄基]-3*H*-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2*R*-(4-氟苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3*H*-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2*S*-(4-氟苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-2-基}-3*H*-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2*S*-(4-氟苄基)-4-甲基哌嗪-1-基甲基]-噻吩-3-基}-3*H*-苯并噁唑-2-酮;

6-[4-氟-3-(2-噻吩-2-基-哌嗪-1-基甲基)-苄基]-3*H*-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2*S*-(4-氟苄基)-4-甲基哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3*H*-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2*S*-(4-氟苄基)-哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3*H*-苯并噁唑-2-酮乙酸盐;

6-{4-氟-3-[2*S*-(4-氟苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-苄基}-3*H*-苯并噁唑-2-酮;

6-{5-[2*S*-(4-氟苄基)-4-甲基-哌嗪-1-基甲基]-吡啶-3-基}-3*H*-苯并噁唑-2-酮乙酸盐; 和

5-(3-[[苄基-(2-二甲基氨基乙基)-氨基]-甲基]-苄基)-1,3-二氢苯并咪唑-2-酮盐酸盐。

在本发明的另一实施方案中, 式(I)化合物含有下列取代基:

$X \text{---} Y$ 表示 X 与 Y 之间的单键;

X 是 O 或 CO;

Y 是 CHR 或 NR;

Z 是 CONR;

A、B 和 E 是相同或不同的, 且相互独立地为 CH 或 N;

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基;

每个 R 独立选自氢、甲基或乙基;

R_1 和 R_2 是相同或不同的, 且相互独立地选自苄基、氟苄基、苯甲酰基、氟苯甲酰基、二氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、噻吩基甲基、N-甲基氮杂双环[2.2.2]辛基、氮杂双环[2.2.2]辛基、氮杂双环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基哌啶基、N-异丙基哌啶基、N-环丙基哌啶基、哌啶基、N-甲基吡咯烷基、N-乙基吡咯烷基甲基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基和二甲基氨基丙基;

或

R_1 和 R_2 同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少是单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环; 其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

属于上述实施方案范围内的式(I)化合物的示例包括(但不受任何限制)下列化合物或其药学上可接受的盐或其光学或立体异构体:

6-(3-{[苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基]-甲基}-苯基)-3-甲基-1H-喹唑啉基-2,4-二酮盐酸盐; 和

7-(3-{[苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基]-甲基}-苯基)-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮盐酸盐。

在本发明的另一实施方案中, 式(I)化合物含有下列取代基:

$X \text{=}\text{=}\text{Y}$ 表示 X 与 Y 之间的双键;

X 是 CR;

Y 是 CR;

Z 是 NR;

A、B 和 E 是相同或不同的, 且相互独立地为 CH 或 N;

D 是 CO;

Ar 是苯基、氟苯基、氯苯基、吡啶基、吡嗪基、呋喃基或噻吩基;

每个 R 独立选自氢、甲基、乙基、甲氧基、氟、CF₃ 或 OCF₃;

R₁ 和 R₂ 是相同或不同的, 且相互独立地选自苄基、氟苄基、苯甲酰基、氟苯甲酰基、二氟苯甲酰基、氯苯甲酰基、异丙氧基苯甲酰基、三氟甲基苯甲酰基、氟-三氟甲基苯甲酰基、三氟甲氧基苯甲酰基、噻吩基羰基、吡啶基羰基、吡嗪基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、二氢苯并[1,4]二噁烯基羰基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基羰基、噻吩基甲基、N-甲基氮杂双环[2.2.2]辛基、氮杂双环[2.2.2]辛基、氮杂双环[2.2.2]辛基甲基、N-甲基哌啶基、N-异丙基哌啶基、N-环丙基哌啶基、哌啶基、N-甲基吡咯烷基、N-乙基吡咯烷基甲基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、吡咯烷基丙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基和二甲基氨基丙基;

或

R₁ 和 R₂ 同它们所连接的氮原子一起形成未取代的或至少是单取代的选自哌嗪和二氮杂环庚烷的杂环; 其中取代基选自苯基、氟苯基、三氟甲基苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基和甲基。

属于上述实施方案范围内的式(I)化合物的示例包括(但不受任何限制)下列化合物或其药学上可接受的盐或其光学或立体异构体:

[2-氟-5-(1H-吡啶-5-基)-苯基]-[2S-(4-氟苯基)-4-甲基-哌嗪-1-基]-甲酮。

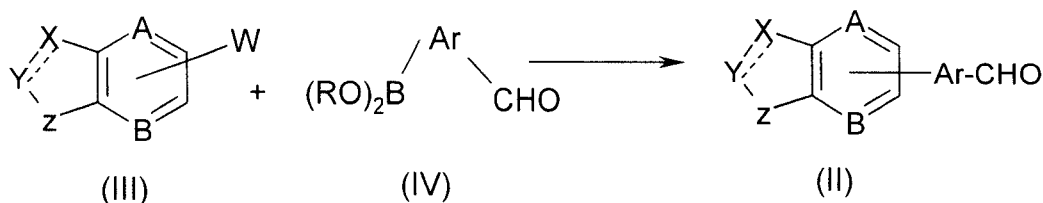
本发明的化合物可以用本领域技术人员所公知的任何方法来合成。具体地说, 用于制备本发明化合物的几种起始原料是已知的或是商业可得的。本发明化合物和几种前体化合物也可用制备类似化合物时所用的方法来制备, 正如文献中所报导和本文进一步所述的。

更具体地说, 本文所公开的化合物可以根据下面的流程 1-10 所示方法

合成, 其中除非另外说明, X、Y、Z、A、B、D、E、Ar、R₁ 和 R₂ 如对式 I 所定义。

流程 1 和 2 显示用于制备式 I 化合物的关键中间体 II 的合成。然而, 该中间体醛 II 可以用本技术领域已知的任何方法合成。

流程 1

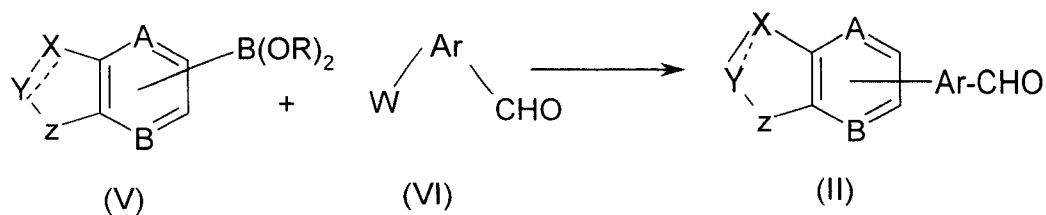


如流程 1 所示, 以式 III 化合物(其中 W 是卤素或三氟甲磺酸酯基)为原料制备醛 II。如图所示, 式 III 化合物与式 IV 的硼酸或硼酸酯(其中 R 是氢、C₁₋₄ 烷基, 或两个 R 与它们所连接的氧原子一起形成 5 元环或 6 元环)反应以获得醛中间体 II。可以用本领域内已知的任何方法进行该反应。例如, 这类加成反应可在适当的催化剂如钯化合物存在下进行。适于这类偶联反应的钯化合物的示例包括四(三苯基膦)氯化钯或 PdCl₂(dppf) (dppf = 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)等。此反应通常也可在适当的碱(如碳酸铯等)存在下进行。此外, 任何可能干扰该加成反应的基团可能都需要加以保护。例如, 当 Z = NH 时, 在进行此偶联反应之前, 可以对氮进行适当的保护。任何已知的氮保护基均可使用, 只要这类保护基不干扰该反应。这类保护基描述在 T. W. Greene, 有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis), J. Wiley-Interscience Publication (1999)中。该反应还可在适当的溶剂中且在低于环境温度至高于环境温度的条件下进行, 优选的溶剂是如二噁烷、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺等的有机溶剂。通常, 该反应是在升高的温度下(例如在溶剂回流温度下)并优选在惰性气氛中进行。该反应混合物可用常规方法或微波辐射的方式加热。但是, 如上所述, 任何其它已知方法均可用于进行该偶联反应, 以形成醛 II。

或者, 醛 II 也可用如式 V 的硼酸或硼酸酯以及式 VI 的芳香醛制备, 如流程 2 所示。该偶联反应基本上可在与上述制备醛 II 时所采用的类似条

件下进行。

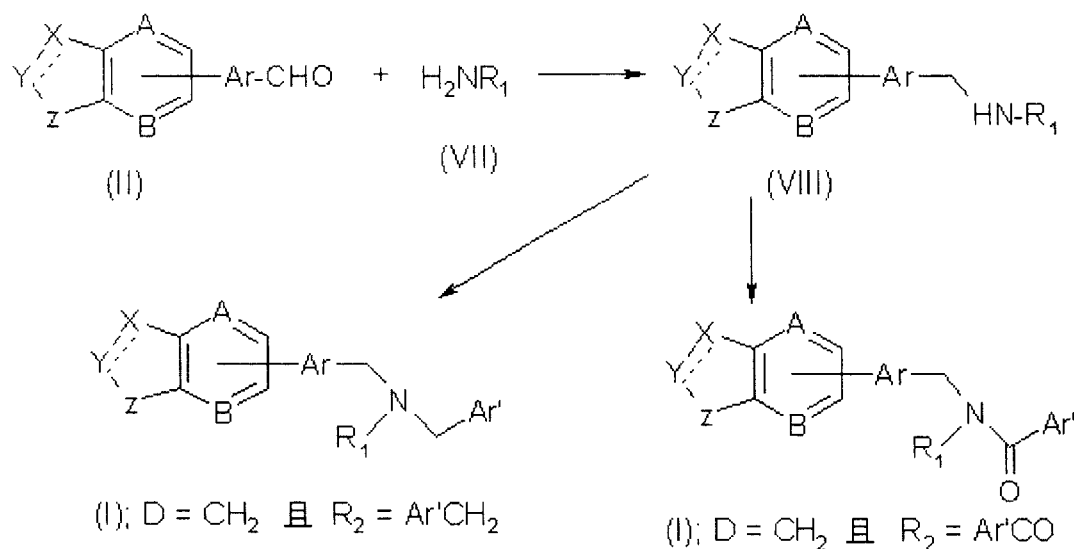
流程 2



流程 3 显示了一系列式 I 化合物的制备, 在所述式 I 化合物中, D 是 CH_2 且 R_2 是 $\text{Ar}'\text{CH}_2$ 或 $\text{Ar}'\text{CO}$, 其中 Ar' 是如文中所述的芳基或杂芳基。

在流程 3 中, 中间体醛 II 与适当的胺在还原烷基化条件下反应, 以形成式 VIII 化合物。该胺偶联反应可采用本领域公知的任何方法进行。这类还原胺化反应通常使用还原剂(如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠($\text{NaB}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_3\text{H}$)等)在适当的反应介质(如四氢呋喃或二氯乙烷)中进行。或者, 该醛和胺的反应可在如分子筛的脱水剂存在下, 在如甲醇的有机溶剂中进行, 随后加入还原剂, 如硼氢化钠。

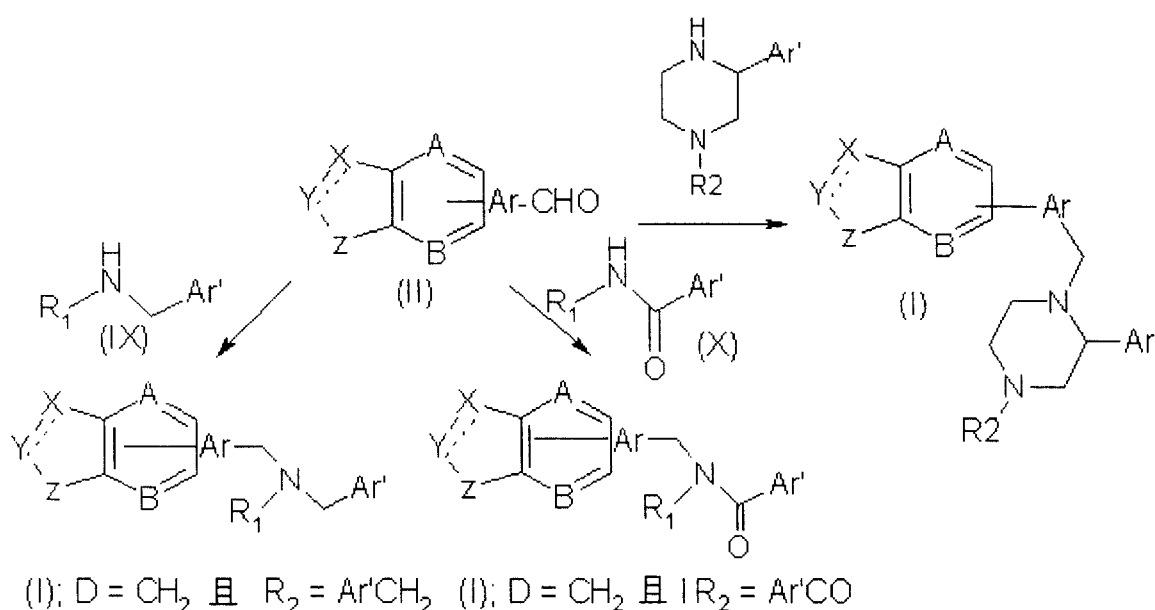
流程 3



然后, 使如此形成的中间体氨基化合物 VIII 与适当的芳香醛进行另一还原烷基化反应, 以形成其中 $\text{D} = \text{CH}_2$ 且 $\text{R}_2 = \text{Ar}'\text{CH}_2$ 的式 I 化合物。该烷基化反应也可在与上述条件基本上类似的条件下进行。也就是说, 式 VIII 化合物在如三乙酰氧基硼氢化钠($\text{NaB}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_3\text{H}$)的适当还原剂存在下与

Ar'CHO 反应, 以形成相应的式 I 化合物。式 VIII 化合物可与适当的式 Ar'CO₂H 芳香羧酸或酰氯反应, 以形成其中 D = CH₂ 且 R₂ = Ar'CO 的式 I 化合物。同样, 此反应还可用本领域公知的任何方法进行。例如这类与酰氯的酰化反应是在适当的碱(如三乙胺或二异丙基乙胺)的存在下, 在如二氯甲烷的有机溶剂中进行的。或者, 式 VIII 化合物与羧酸和如 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐(HATU)的胺偶联剂, 在如二异丙基乙胺的碱存在下反应, 也可获得式 I 化合物。

流程 4

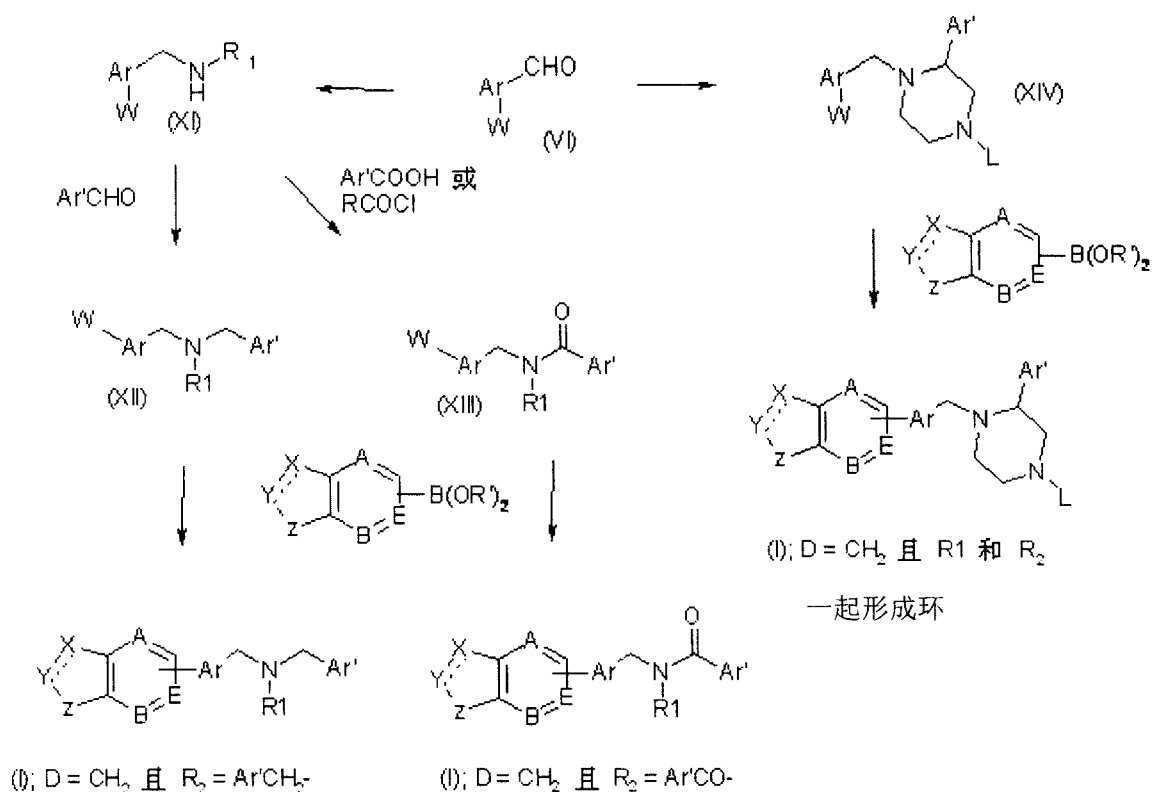


或者, 流程 3 所示的那种类型的式 I 化合物也可以用醛 II 和适当的氨基化合物 IX 或 X 为起始原料进行制备, 如流程 4 所示。式 II 化合物也可与环胺(例如所示的哌啶衍生物)反应, 以形成相应的式 I 化合物。同样, 此胺化反应也可在与上述条件基本上类似的条件下进行。也就是说, 醛 II 与适当的胺 IX 或哌啶衍生物或适当的酰胺 X, 在适当的还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠(NaB(O₂CCH₃)₃H)存在下反应, 以形成相应的式 I 化合物。

流程 5 显示了制备式 I 化合物的合成方法的另一变通方法。在这一方法中, 如式 VI 的卤代芳香醛首先与胺反应, 形成式 XI 化合物, 该式 XI 化合物与芳烷基卤化物或芳香羧酸反应, 形成相应的式 XII 和 XIII 化合物。后两种化合物最终与式 V 的硼酸或硼酸酯反应, 形成相应的其中 D = CH₂

且 R_2 是 $Ar'CH_2$ 或 $Ar'CO$ 的式 I 化合物。

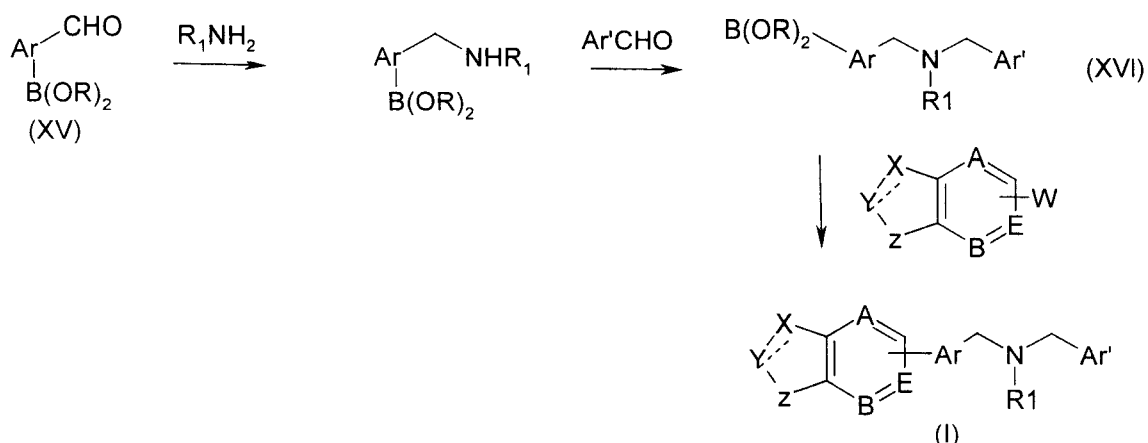
流程 5



类似的反应条件也可用于上述流程 5 所示的各个步骤。例如，正如上文关于类似的还原胺化反应所讨论的那样，卤代芳香醛 VI 与胺的还原胺化反应是在还原条件下在如三乙酰氧基硼氢化钠的还原剂存在下实现的。然后，将如此形成的氨基化合物 XI 分别与芳烷基卤化物(如式 $Ar'CH_2$ -卤素的芳甲基卤化物)或芳香羧酸(如 $Ar'CO_2H$)，在流程 4 所述条件下反应，进行芳基化或芳酰基化，以获取相应的式 XII 和 XIII 化合物。最后，式 XII 和 XIII 化合物分别与硼化合物 V 反应，以形成相应的式 I 化合物。

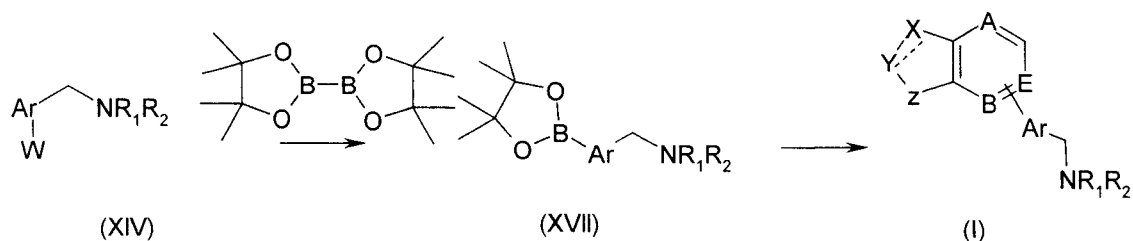
式 I 化合物还可如流程 6 所述、采用上面所述的方法制备。例如，正如上文关于类似的还原胺化反应所讨论的那样，硼烷基芳香醛 XV 与胺的还原胺化反应是在还原条件下在还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠存在下实现的。再用一种醛在类似条件下进一步处理所得的胺即生成硼烷基胺 XVI。然后，该硼酸或硼酸酯可与芳基或杂芳基卤化物或三氟甲磺酸酯，在先前所述的适当有机金属偶联剂存在下发生偶联反应，生成式 I 化合物。

流程 6



以类似的方式, 如流程 7 所示, 硼烷基胺 XVII 可如下制备: 用如双(频哪醇基)二硼(bis(pinacolato)diboron)的硼烷基化剂, 在如 $\text{Pd}(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ 的有机金属偶联剂存在下、在如二噁烷、二甲基亚砜或二甲基甲酰胺的有机溶剂中、在升高的温度下, 处理氨基取代的芳基卤化物或三氟甲磺酸酯。然后, 该硼酸或硼酸酯可与芳基卤化物或三氟甲磺酸酯在如上所述的条件下偶联, 或例如在如下条件下偶联: 使用 fibreCat 1001, 在如四丁基溴化铵的相转移催化剂和如碳酸铯的碱存在下, 在如二噁烷和水的有机溶剂混合物中, 在升高的温度下。

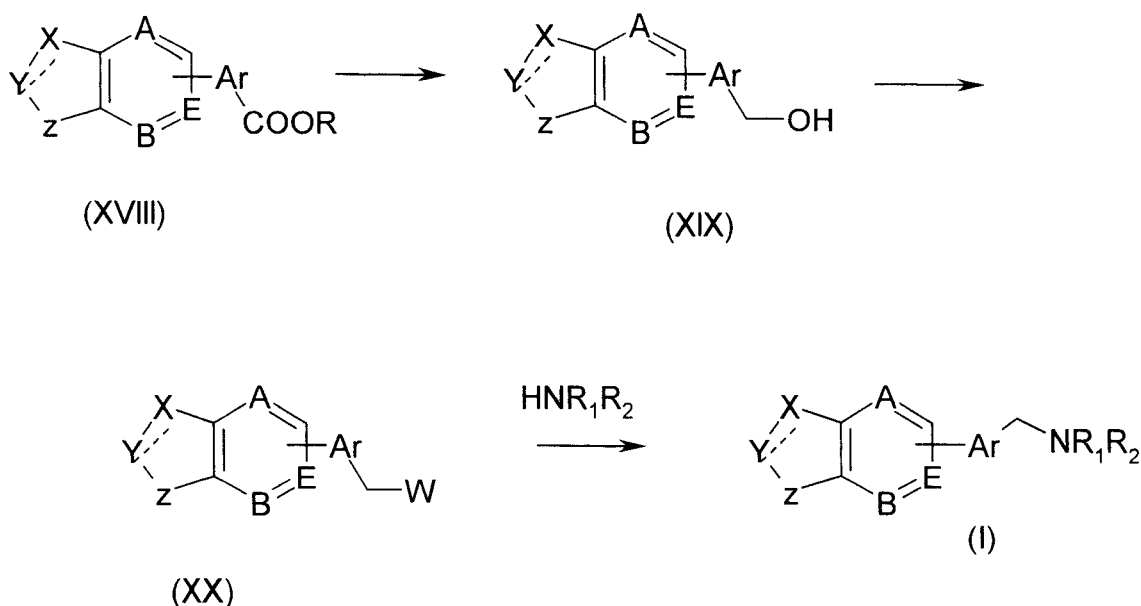
流程 7



式 I 化合物还可按流程 8 所述的方法进行制备。羧酸或酯可按照流程 1 和 2 所述的制备醛的方法制备。将该羧酸或酯还原为醇 XIX 的反应可用本领域已知的许多方法进行, 包括使用例如在适当的溶剂(如乙醚或 THF)中的氢化物还原剂(如氢化铝锂)。可将如此制备的醇转化为卤化物、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯或硝基苯磺酸酯(nosylate), 进行活化。例如可用甲磺酰氯或甲磺酸酐在如三乙胺或二异丙基乙胺的碱存在下, 在如 DCM 或 DCE 的适当溶剂中处理醇制备甲磺酸酯。然后, 用适当的胺处理化合物

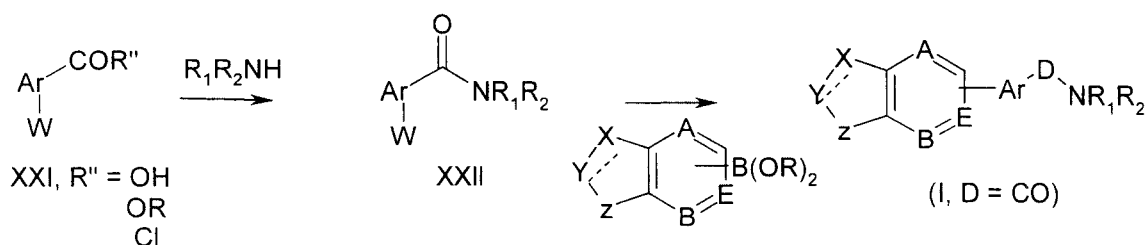
XX, 可将其转化为式 I 目标化合物。

流程 8



其中 $D = \text{CO}$ 的式 I 化合物可以用与上述方法类似的方法制备, 用酰胺形成反应代替还原烷基化反应。例如(流程 9), 在与流程 5 所述方法相关的方法中, 可用许多公知方法实现羧酸或羧酸衍生物的酰胺化。例如酰胺 XXII 可如下获得: 在如 HOBt、HOAT 或 HATU 的偶联剂的存在下, 使用如三乙胺或二异丙胺的碱, 在如二甲基甲酰胺或二氯甲烷的适当溶剂中, 用胺处理羧酸 XXI ($R'' = \text{H}$)。然后进行如上所述的有机金属偶联反应生成式 I 化合物(其中 $D = \text{CO}$)。

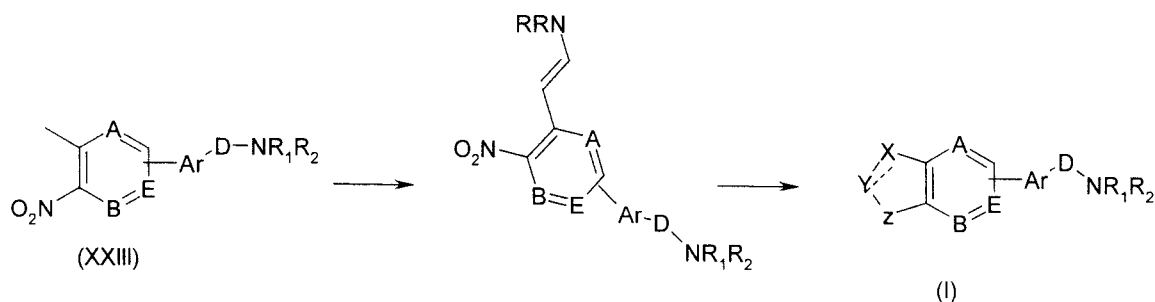
流程 9



在制备本发明化合物的另一种方法中, X、Y 和 Z 所形成的杂环可用本领域内各种已知方法中的任何方法制备。例如, 如流程 10 所示, 可由适当取代的双芳基或杂芳基(按照上述方法制备的)制备吡啶化合物。在适当

的溶剂(如二甲基甲酰胺)中,用二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛处理硝基化合物 XXIII,随后用 Pd 或 Pt 催化剂(例如 10%钯炭)进行氢化,提供其中 X、Y 和 Z 是 C=C-N 且是吡啶组成部分的式 I 化合物。

流程 10



如本文所述的短效催眠药还可使用本领域内已知的各种方法制备。例如,唑吡坦的制备描述在美国专利 4,382,938 中,将其在此引入作为参考。

短效和/或长效催眠药与助眠药的组合产品能够对患者的睡眠产生有益的效用,而且这种效用大于当这两种催眠药中任一种单独服用时所产生的效用。

根据本发明的第一个方面,该短效催眠药和式(I)化合物是速释型的。然后这两种药物根据它们各自的药代动力学特征出现在血浆中。通常,短效催眠药比长效催眠药先出现在血浆中。此外,在本发明的这一方面,每种药物彼此独立地发挥它的作用机制,产生两种药物间的协同作用。

在本发明的另一方面,短效催眠药是缓释的,而助眠药如式(I)化合物是速释的。按照本发明的这一方面,短效催眠药的作用随着其在血浆内停留时间的增加而增加。因此,这两种药物能够同时起作用,并产生协同作用。

在本发明的范围内能够使用的短效催眠药的示例特别是 GABA-A 受体调节剂、苯并二氮杂革类、褪黑激素衍生物、褪黑激素受体激动剂。例如,短效催眠药特别可选自唑吡坦、佐匹克隆、右佐匹克隆、扎来普隆、褪黑激素、雷美尔通、三唑仑、依替唑仑、溴替唑仑和印地普隆(indiplon)及其衍生物和/或混合物。

在本发明的范围内能够使用的长效催眠药和/或助眠药的示例特别是

5HT_{2A}受体拮抗剂、GABA-A受体调节剂、苯并二氮杂革类以及钙离子调节剂。例如，长效催眠药和/或助眠药特别可选自式(I)化合物、替马西泮、氯硝安定、加波沙朵、普加巴林及其衍生物和/或混合物。

上述短效或长效催眠药和/或助眠药可含有一个或多个不对称碳原子。因此，它们能够以对映异构体或非对映异构体的形式存在。这些对映异构体或非对映异构体及其混合物，包括外消旋混合物，都是本发明的一部分。

上述短效或长效催眠药和/或助眠药也可以以游离碱或游离酸以及它们药学上可接受的盐的形式存在。这样的盐也是本发明的一部分。这些盐可以根据本领域内已知的方法用药学上可接受的酸或碱制备。

上述短效或长效催眠药和/或助眠药还可以以水合物或溶剂合物的形式存在，即以与一个或多个水或溶剂分子缔合或结合的形式存在。这样的水合物和溶剂合物也是本发明的一部分。

根据本发明的一实施方案，该组合产品包含作为短效催眠药的半酒石酸唑吡坦和作为助眠药的式I化合物。

根据发明的另一方面，本发明涉及药物组合物，该药物组合物含有作为有效成分的至少一种短效催眠药和至少一种长效催眠药和/或助眠药。本发明的药物组合物包含有效量的至少一种短效催眠药和至少一种长效催眠药和/或助眠药，或这些药物的药学上可接受的盐、所述药物的水合物或溶剂合物，以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

赋形剂是根据所需的药物剂型和给药方式，从本领域技术人员公知的常用赋形剂中选择的。短效或长效催眠药和助眠药可选自上述那些催眠药和助眠药。

适合于给药的单位剂量包装包括下列形式：经口服给药的形式，例如片剂，尤其是多层片剂、包衣片剂、含有片芯的片剂、软胶囊或硬胶囊、散剂、颗粒剂和口服溶液或混悬液；经舌下或经口腔给药的形式。

在本发明的另一实施方案中，本发明的药物组合物包含的长效催眠药和/或助眠药和短效催眠药是速释型的。

在本发明的另一实施方案中，本发明的药物组合物包含的长效催眠药

和/或助眠药是速释型的，而短效催眠药是缓释型的。

该速释型实体可以是含有速释药物的基本单元，例如速释片剂或速释胶囊，或装在胶囊内的数个片剂形式的这样的基本单元；一片片剂构成的速释系统；多层片剂的速释层；片剂或颗粒(pellet)的一层或数层包衣。

该缓释型实体可以是缓释药品的基本单元，例如缓释片剂或胶囊；或装在胶囊内的数个这样的基本单元；多层片剂的缓释层；多层包衣片剂的缓释片芯或包衣层；崩解片剂内的缓释颗粒。

该长效催眠药和/或助眠药以及短效催眠药可按照本发明配制在单一药物组合物内，或者，配制在不同药物组合物内，以供同时、分别或依次给药。

对于口服而言，本发明的药物组合物中的有效成分的剂量为：约 0.1 至约 30 mg 长效催眠药；或约 0.1 至约 30 mg 如式 I 化合物的助眠药；以及约 0.1 至约 30 mg 短效催眠药。

例如，本发明的药物组合物含有约 0.2 至约 15 mg、特别是 1 至 10 mg 的式 I 化合物；以及约 0.2 至约 20 mg、特别是 1 至 10 mg 的以碱形式存在的唑吡坦。

在某些特殊情况下也可能更高或更低的剂量是适宜的；这样的剂量并未超出本发明的范围。按照通常的做法，适于每位患者的剂量是由医师根据给药方式、该患者的体重以及响应决定的。

在一实施方案中，本发明的药物组合物存在于胶囊内，该胶囊含有：一片或数片含短效催眠药的速释片剂；以及一片或数片含长效催眠药和/或助眠药的速释片剂。

在另一实施方案中，本发明的药物组合物存在于胶囊内，该胶囊含有：一片或数片含短效催眠药的缓释片剂；以及一片或数片含长效催眠药和/或助眠药的速释片剂。

在另一实施方案中，本发明的药物组合物存在于胶囊中，该胶囊包含含有短效催眠药的速释颗粒以及长效催眠药和/或助眠药的速释颗粒的混合物。

在另一实施方案中，本发明的药物组合物存在于胶囊中，该胶囊包含含有短效催眠药的速释颗粒以及长效催眠药和/或助眠药的速释颗粒的混合物。

在另一实施方案中，本发明的药物组合物存在于片剂中，该片剂含有短效催眠药和长效催眠药和/或助眠药的速释颗粒。

在另一实施方案中，本发明的药物组合物存在于片剂中，该片剂含有短效催眠药的缓释颗粒以及长效催眠药和/或助眠药的速释颗粒。

在另一实施方案中，本发明的药物组合物存在于肠溶包衣的缓释片剂中，该片剂含有长效催眠药和/或助眠药的速释颗粒，以及短效催眠药的速释颗粒。

在另一实施方案中，本发明的药物组合物存在于干法包衣的片剂中，其特征为它包含含有长效催眠药和/或助眠药的缓释内芯，而且速释包衣中含有长效催眠药和/或助眠药。

在本发明的另一方面，可用本发明的组合产品和/或包含本发明的组合产品的药物组合物治疗的具体疾病、障碍或病症包括(但不受任何限制)各种睡眠障碍。如上面已经提到，可根据本发明治疗的具体睡眠障碍包括(但不受任何限制)失眠、原发性失眠、睡眠维持性失眠、与另一种精神障碍相关的失眠、物质诱导的失眠以及阻塞性睡眠呼吸暂停。

本发明的药物组合物可根据本领域技术人员公知的各种方法制备。

因此，含有一片或数片含长效催眠药和/或助眠药的尺寸较小的速释片剂以及一片或数片含短效催眠药的尺寸较小的速释片剂的胶囊可按如下方法制备。

可采取将碱形式或盐形式的有效成分与如微晶纤维素、甘露醇、山梨糖醇或乳糖的稀释剂的混合物一起直接压制的方法制备所述速释片剂。还可加入其它赋形剂，例如崩散剂或润滑剂。如何在这些功能赋形剂之间以及这些稀释剂之间进行选择，是本领域技术人员所熟知的。

根据另一实施方案，可如下制备片剂：将一种或数种有效成分与稀释剂、适当的崩散剂和聚合物的混合物，用水或溶剂制粒，然后校准和干燥

所得颗粒，加入润滑剂，再用压片机压制。各种制造片剂的方法广泛描述在文献中，例如，B. B. Sheth, F. J. Bandelin, R. JF. Shangraw, 药物剂型：片剂中的压制片剂 (Compressed tablets, in Pharmaceutical dosage forms: Tablets), 第 1 卷, H. A. Lieberman 和 L Lachman, Dekker N, Y.出版 (1980)。

含有一片或数片含长效催眠药和/或助眠药的尺寸较小的速释片剂以及一片或数片含短效催眠药的尺寸较小的缓释片剂的胶囊，可按照本技术领域内公知的方法制备。

可用扩散性有限的聚合物包衣材料包衣如上所述的速释片剂制备含短效催眠药的缓释片剂。这类聚合物可选自乙基纤维素共聚物以及甲基丙烯酸甲酯聚合物，例如名为 Eudragit TM RS[®]、Eudragit TM RL[®]、Eudragit TM NE[®]的商业化产品，所有这些产品均可从 Rohm Pharma 购得。

包衣方法可以通过在包衣机或流化床设备内向片剂喷射雾化的聚合物溶液来实现。可使用的溶剂是有机溶剂或含水溶剂，这取决于所用聚合物的性质。各种包衣方法描述在文献中，特别是 J. M. Bakan, 微囊化 (Microencapsulation); L. Lachman, H. Lieberman 和 J. L. Kanig (编者), 工业制药理论和实践(The Theory and Practice of Industrial Pharmacy), Lea & Febinger, Philadelphia, USA, 1986; J. M. McGinity, 用于各种药物剂型的水性聚合物包衣(Aqueous Polymer Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms), Dekker NY, 1989。

缓释片剂也可以通过将形成骨架(matrix)的赋形剂引入制剂中但不加崩散剂而制备。形成骨架的赋形剂的示例为亲水性聚合物，特别是羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素，当与含水液体接触时它们会膨胀，并能控制有效成分通过膨胀的聚合物网络的释放。这类赋形剂以重量百分比为片剂总重量的约 10%至约 40%的量使用。

在有效成分是碱性的情况下，缓释片剂也可与选自下面所示有机酸的药学上可接受的有机酸制成制剂，以维持它在小肠内的中性 pH 值条件下的溶出。可用的有机酸的示例是马来酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、乳酸、

柠檬酸、己二酸和琥珀酸。

含有长效和短效催眠药和/或助眠药的速释颗粒混合物的胶囊可按如下方法制备。长效和短效催眠药和/或助眠药速释颗粒可如下制备：使水悬液中的有效成分用例如羟丙基甲基纤维素沉淀在球状颗粒上，或使在如乙醇的有机溶剂中的有效成分或另一种作为粘合剂的适当聚合物沉淀在球状颗粒上。通常使用带有流化床的包衣设备。可在一台高速制粒-混合器或带流化床的旋转式制粒机内，使微粒聚集，形成球状颗粒或颗粒。在 K. W. Olson, A. M. Mehta, Int. J. Phar. Tech & Prod. Mfr. 6 18-24 1985 中，对这类方法有所描述。颗粒可通过挤压或熔化后滚圆的方法制备，例如 C. Vervaet, L. Baert & J. P. Remon, Int. J. Pharm. 116 (1995) 131-146 中所描述。

所用的赋形剂通常是那些具有良好可塑性的物质，例如微晶纤维素、甘露醇。通常还加入少量的粘合剂。为了便于挤压，也可加入表面活性剂，例如十二烷基硫酸钠。

含有长效催眠药和/或助眠药的速释颗粒和含有短效催眠药的缓释颗粒的混合物的胶囊可如下制备。速释颗粒可按如上所述方法制备。在有效成分是碱性的情况下，缓释颗粒可含有药学上可接受的有机酸或该有机酸的盐，以便当颗粒在小肠内的中性 pH 值条件下溶出时可维持颗粒内部的局部 pH 值。

或者，可用对 pH 值敏感的膜将颗粒包衣，该膜含有可在中性 pH 值条件下溶解且在酸性 pH 值条件下是非渗透性的聚合物，例如 Eudragit TM S[®] 产品，它在 pH 值约高于 5 的条件下可让有效成分渗透，以弥补有效成分在较低 pH 值时降低的溶解度。

含有数粒长效催眠药和/或助眠药以及短效催眠药的速释颗粒的片剂可按如下方法制备。可将不同的颗粒埋入骨架中，该骨架本身也可含有催眠药。然后，当片剂与液体接触时即发生崩解，从速释颗粒或从速释颗粒的包衣中迅速释放出有效成分。

含有一种或数种长效催眠药和/或助眠药的速释颗粒以及一种或数种

短效催眠药缓释颗粒的片剂可按如下方法制备。

1)该片剂可包含埋在不含有有效成分的骨架中的含有有效成分的速释颗粒和缓释颗粒的混合物。

2)或者,可将含有这两种催眠药和/或助眠药的颗粒埋在骨架中,该骨架本身含有这两种治疗药物之一。

根据本发明的另一实施方案,可将缓释颗粒用含有有效成分和赋形剂的包衣层包覆(该包衣层是速释型的),并埋在不含有有效成分的骨架中。为使压制片剂时不影响包围颗粒的膜的完整性,而配制了包围颗粒的骨架。当片剂与液体接触时即发生崩解,从该骨架或速释颗粒中或从速释颗粒的包衣中迅速地释放长效催眠药和/或助眠药,并同时从缓释颗粒中释放短效催眠药。

本发明的药物组合物也可以以多层片剂形式存在。这样的多层片剂包含:

- 一层或数层速释层,每层均含有一定剂量的长效催眠药和/或助眠药,最后是一定剂量的短效催眠药;

- 一层或多层缓释层,每层均含有一定剂量的短效催眠药;以及

- 最后是一层不含有任何有效成分而含有亲水性聚合物的附加层,所述亲水性聚合物的示例如为纤维素衍生物,例如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素;或可溶性稀释剂,例如乳糖、山梨糖醇、甘露醇;一种或多种其它亲水性聚合物和/或一种或多种其它可溶性赋形剂。该层调节有效成分从缓释层的释放。最后每层都含有其它赋形剂,以使片剂具有良好的可压性、润滑性和粘合性。

本发明的另一实施方案包括含有短效催眠药、乃至药学上可接受的有机酸的片芯。此片芯被聚合物层包覆,该聚合物层含有与液体接触时可迅速或立速释放的长效催眠药和/或助眠药,而短效催眠药则从片芯释放。最后,还可将片芯和包衣层制成可在结肠内释放的形式。多包衣片剂的每一组成部分中都可含有其它赋形剂,以使片剂具有良好的可压性、润滑性和粘合性。文献叙述了多层片剂和多包衣片剂的制备方法,特别是 W. C.

Gunsel, 药物剂型: 片剂中的压制包衣片剂及多层片剂(Compression coated and layer tablets in pharmaceutical dosage forms: tablets), 第 1 卷, H. A. Lieberman 和 L. Lachman, Dekker N. Y. 出版(1980)。

以下实施例对本发明作了进一步阐述, 这些实施例仅用于举例说明的目的, 对本发明的范围没有任何限制。

实施例(总述)

实施例 1 至 4 显示了几个具体式 I 化合物的制备。实施例 5 显示了如何使用本发明的组合产品, 实施例 6 至 16 提供了制备含有式 I 化合物和短效催眠药的本发明组合产品的药物组合物的方法。

反应通常在惰性气氛中进行。所有市售的化学品和溶剂均为试剂级纯度的且未经进一步纯化即加以使用, 除非另外说明。除了那些在水溶液中进行的或另外说明的反应, 所有反应均使用了标准的脱除水分的技术。按照文献方法(Still, W.C.; Kahn, M; Mitra, A. 有机化学杂志(*J. Org. Chem.*) 1978 43, 2923)用硅胶 60 (35-70 μm)进行快速层析, 或使用此方法的变通方法, 采用市售的硅胶柱(例如 Isco Redi Sep)。采用聚焦或单模式微波辐射的反应在来自 CEM Corporation 或 Personal Chemistry 的仪器上进行。 ^1H NMR 谱图分析在 300 MHz 或 400 MHz、在 Gemini 300、Varian VXR 300 或 Varian Inova-400 波谱仪上进行, 并在氘代溶剂例如 DMSO-D_6 或 CDCl_3 中测定, 除非另有说明。化学位移值以百万分之一(ppm)表示, 以四甲基硅烷(TMS)作为内标。使用质谱分析的液相色谱(LC/MS)在 Platform LC 质谱仪和 HP1100 上记录, 该质谱仪配有以正离子和负离子模式操作的电喷雾离子源, HP1100 配有在线 HP1100 DAD 检测器和 SEDEX ELS 检测器, 用 Waters XTerra MS C18 3.5 μm 4.6 $\times$ 30 mm 或 Phenomenex Luna C18(2) 30 $\times$ 4.6mm 柱, 用 0.1%甲酸的水/乙腈溶液洗脱(LC/MS 短法); 或在 Finnigan TSQ700 质谱仪和 HP1050 系统上记录, 该质谱仪配有以正离子和负离子模式操作的电喷雾离子源, HP1050 系统配有在线 HP1050 单波长 UV 检测器(设定在 254nm), 使用 Higgins Clipseus C18 5 μm 100 $\times$ 3.0mm

柱, 用 0.1% 甲酸的水/乙腈溶液洗脱(LC/MS 长法); 或在 Micromass LCTAPI LC-TOF (飞行时间)质谱仪和 Masslynx 数据系统上记录。离子化模式 = 电喷雾(esi), 测定质子化分子离子的值($M^+ + 1$), 使用 Synergi 2U HYDRO-RP 20 × 4 mm 柱, 用 0.1% 三氟乙酸(TFA)的水/乙腈溶液洗脱(方法 3)。

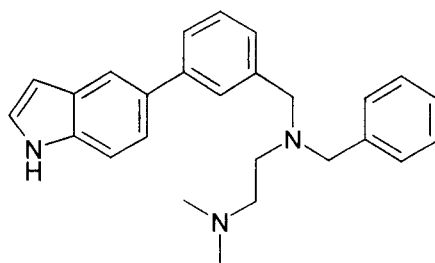
如下面实施例和制备方法中所用, 其中所用的各种术语将有如下含义:

“kg”系指千克, “g”系指克, “mg”系指毫克, “ μg ”系指微克, “pg”系指皮克, “lb”系指磅, “oz”系指盎司, “mol”系指摩尔, “mmol”系指毫摩尔, “ μmole ”系指微摩尔, “nmole”系指纳摩尔, “L”系指升, “mL”或“ml”系指毫升, “ μL ”系指微升, “gal”系指加仑, “ $^{\circ}\text{C}$ ”系指摄氏度, “ R_f ”系指保留因子, “mp”或“m.p.”系指熔点, “dec”系指分解, “bp”或“b.p.”系指沸点, “mm Hg”系指毫米汞柱压力, “cm”系指厘米, “nm”系指纳米, “abs.”系指绝对的, “conc.”系指浓的, “c”系指以 g/mL 为单位的浓度, “dppf”系指 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁, “THF”系指四氢呋喃, “DMF”系指二甲基甲酰胺, “DMAP”系指二甲基氨基吡啶; “DMSO”系指二甲基亚砷; “NMP”系指 1-甲基-2-吡咯烷酮, “DCM”系指二氯甲烷, “DCE”系指二氯乙烷, “EtOAc”系指乙酸乙酯, “MeOH”系指甲醇, “HOAc”或“AcOH”系指乙酸, “ H_2O ”系指水; “NaOH”系指氢氧化钠, “HCl”系指盐酸, “ Cs_2CO_3 ”系指碳酸铯, “ MgSO_4 ”系指硫酸镁, “ Na_2SO_4 ”系指硫酸钠, “盐水”系指饱和氯化钠水溶液, “HATU”系指 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐, “M”指摩尔/升, “mM”指毫摩尔/升, “ μM ”指微摩尔/升, “nM”指纳摩尔/升, “N”指当量的, “TLC”系指薄层层析法, “HPLC”系指高效液相色谱, “HRMS”系指高分辨质谱, “L.O.D.”系指干燥失重, “ μCi ”系指微居里, “i.p.”系指腹腔内的, “i.v.”系指静脉内的, anhyd = 无水的; aq = 水的, min = 分钟; hr = 小时; d = 日; sat. = 饱和的; s = 单峰, d = 双峰; t = 三重峰; q = 四重峰; m = 多重峰; dd = 双二重峰; br = 宽峰; LC = 液相色谱; MS

= 质谱; ESI/MS = 电喷雾离子化/质谱; RT = 保留时间; M = 分子离子。

实施例 1

N-苄基-N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N',N'-二甲基-乙-1,2-二胺



步骤 1: 3-(1H-吡啶-5-基)-苯甲醛: 将 5-溴代吡啶(8.7 g, 44.4 mmol)、3-甲酰基苯硼酸(10 g, 66.7 mmol)、碳酸铯水溶液(2M, 88.8 mL, 178 mmol)在 450 mL 二噁烷中的混合物脱气(抽真空并用氮气充气, 3 次)。加入 PdCl₂(dppf).DCM (1.1 g, 1.3 mmol)并将该混合物如上所述再次脱气。将所得混合物于 100℃加热 3 h, 然后使其冷却至室温并在乙醚和水之间分配。用乙醚萃取水相并将合并的有机相用水、盐水洗涤, 用 MgSO₄干燥、过滤并蒸发, 得到粗产物。在硅胶上层析(用乙酸乙酯/庚烷洗脱)得到 5.6 g 所需产物。

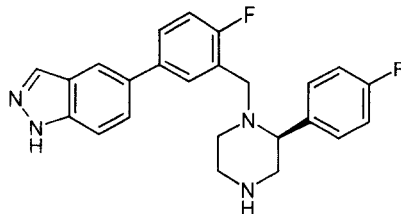
步骤 2: N-苄基-N-[3-(1H-吡啶-5-基)-苄基]-N',N'-二甲基-乙-1,2-二胺: 将三乙酰氧基硼氢化钠(480 mg, 2.3 mmol)加入 3-(1H-吡啶-5-基)-苯甲醛(250 mg, 1.1 mmol)、N'-苄基-N,N-二甲基-乙-1,2-二胺(600 mg, 3.4 mmol)和乙酸(204 mg, 3.4 mmol)的 8 mL 四氢呋喃溶液中。在环境温度下将该混合物搅拌过夜, 然后用乙酸乙酯稀释, 并小心地添加饱和碳酸氢钠溶液进行中和。分离各层后, 用以聚苯乙烯为载体的异氰酸酯树脂(1.49 mmol/g, 1.7 g)将有机相处理 2 h。过滤该混合物并用 1M 碳酸钠溶液洗涤滤出液。用乙酸乙酯萃取水相, 并将合并后有机相用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到 290 mg 标题化合物。LC/MS (短法): 保留时间 2.61 min; (M+H) = 384.50。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-D) δ ppm: 2.20 (s, 6 H) 2.49-2.55 (m, 2 H), 2.65- 2.68 (m, 2 H) 3.66 (s, 2 H) 3.69 (s, 2 H) 6.61 (br s, 1 H) 7.21-7.26 (m, 3 H) 7.28 - 7.34 (m, 3 H) 7.35 - 7.41 (m, 3 H) 7.45 (s, 2 H) 7.52 (d, 1 H,

$J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.64 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H).

实施例 2

5-{4-氟-3-[2*S*-(4-氟苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1*H*-吡唑



步骤 1: 2*S*-(4-氟苯基)-哌嗪: 在 15 分钟期间将乙二胺(7.4 g, 123.5 mmol)的乙醇溶液(100 mL)滴加进搅拌中的 4-氟乙二醛(21.0 g, 123.5 mmol)的乙醇溶液(300 mL), 将反应物放置 4 小时。加入硼氢化钠(23.5 g, 622 mmol)并将该混合物在室温下搅拌过夜。加入水(200 mL)并将该混合物搅拌 1 小时, 然后在真空中除去大部分乙醇。用 DCM(4 × 100 mL)萃取浓缩后的溶液, 合并萃取液, 用盐水洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。在真空中除去溶剂得到浅黄色固体(19.0 g, 86%)。取 8.8 g 此物质溶于甲醇(60 mL)并加入 *N*-乙酰基-L-亮氨酸(16.5 g, 95.2 mmol)的甲醇溶液(100 mL)中。加入乙酸乙酯(550 mL)并将该混合物在室温下放置过夜。将沉淀滤出并干燥得到固体(9.0 g), 用 4M NaOH 水溶液(100 mL)溶解该固体并用 DCM 萃取(4 × 100 mL)。将萃取液合并, 用盐水洗涤, 并在真空中除去溶剂得到固体(3.1 g)。将该固体在 EtOAc 中重结晶, 得到 2.23 g *S* 对映异构体(标题化合物)。对映体过量值是以手性色谱法采用下列手性色谱条件测定的: 色谱柱: Phenomenex Chirex (S)-ICR 250 × 4.6 mm; 溶剂: 正庚烷: 乙醇 [80: 20] + 0.3% TFA; $L = 254 \text{ nm}$, 流速 = 1 mL/min, UV 敏感性 = 0.1 AUF; ~1 mg 化合物溶于 1 mL 正庚烷: 乙醇[75: 25]中, 使用可靠的手性化合物和外消旋化合物为参照物。

步骤 2: 3*S*-(4-氟苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 将 2*S*-(4-氟苯基)-哌嗪(3.75 g, 20.83 mmol)溶于二氯甲烷中并冷却至 0℃。加入二碳酸二叔丁酯(4.77 g, 21.87 mmol)的 10 mL 二氯甲烷溶液, 将反应物于 0℃放置 1 小时。在真空中除去溶剂得到结晶状白色固体(5.85g)。

步骤 3: 5-溴-吡啶-1-甲酸叔丁酯: 将二碳酸二叔丁酯(11.4 g, 52.21 mmol)、三乙胺(6.27 g, 62.16 mmol)和 4-N,N-二甲基氨基吡啶(304 mg, 2.49 mmol)在室温下依次加至 5-溴吡啶(9.8 g, 49.73 mmol)的四氢呋喃溶液中。将该混合物在室温下搅拌 71.5 h, 然后于回流加热 16 h。在真空中除去挥发物并将残留物溶于二氯甲烷中, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。层析(用乙醚/庚烷洗脱)后得到 13.98 g 标题化合物。LC: 保留时间, 3.93 min。

步骤 4: 5-(4-氟-3-甲酰基苯基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯: 将 5-溴-吡啶-1-甲酸叔丁酯(3.37 mmol)、2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3]二氧戊环-2-基)-苯甲醛(1.01 g, 4.04 mmol)、PdCl₂(dppf).DCM (27 mg, 0.03 mmol)在 16 mL 二噁烷中的混合物脱气(抽真空并用氩气充气, 3 次); 加入碳酸铯水溶液(2M, 6.73 mL, 13.46 mmol)并将该混合物如上所述再脱气 3 次。将所得混合物在 85℃下加热 6 h, 然后使其冷却至室温并放置过夜。用二氯甲烷稀释该混合物并用盐水洗涤。用二氯甲烷萃取水相, 并将合并的有机相用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发得到粗产物。在硅胶上层析(用乙醚/庚烷洗脱)得到 820 mg 标题化合物。

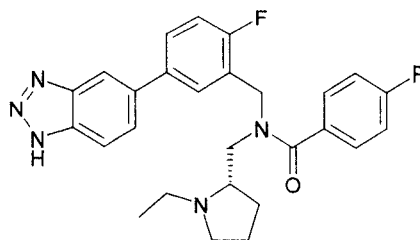
步骤 5: 5-{4-氟-3-[2*S*-(4-氟苯基)-哌嗪-1-基甲基]-苯基}-1*H*-吡啶: 将 3*S*-(4-氟苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150 mg, 0.54 mmol)和 5-(4-氟-3-甲酰基苯基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯(210 mg, 0.62 mmol)溶于 DCE (5 mL)中, 加入冰醋酸(32 mg, 0.54 mmol), 随后加入三乙酰氧基硼氢化钠(341 mg, 1.6 mmol)。在室温下将反应物搅拌过夜。加入二氯甲烷, 用水和盐水洗涤该混合物, 并用 Na₂SO₄ 干燥。在真空中除去溶剂得到粗产物。层析(用甲醇/二氯甲烷洗脱)后得到 200 mg 产物。用 15 mL 95% TFA 水溶液将该产物处理 1.5 h。在真空中除去挥发物并将残留物与乙醚(3 ×)一起研磨, 得到 70 mg 产物。LC/MS (长法): 保留时间, 6.14 min; (M+H) = 405。

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ ppm: 2.57 (td, J=12.64, 2.64 Hz, 1 H) 3.09 - 3.36 (m, 5 H) 3.41 (d, J = 13.6 Hz, 1 H) 3.67 (dd, J=11.43, 3.08 Hz, 1 H) 3.77 (d, J=13.6 Hz, 1 H) 7.10 - 7.21 (m, 3 H) 7.53 - 7.62 (m, 6 H)

7.94 (t, $J=1.32$ Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

实施例 3

N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-乙基吡咯烷-2S-基甲基)-4-氟苯甲酰胺



步骤 1: (1-乙基吡咯烷-2S-基甲基)-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-胺: 将 2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苯甲醛(368 mg, 0.76 mmol)、(S)-(+)-1-乙基-2-氨基-甲基吡咯烷(120 mg, 0.83 mmol)和分子筛在 10 mL 甲醇中的混合物在环境温度下搅拌 3h。将该混合物冷却至-78℃, 加入硼氢化钠(72 mg, 1.9 mmol), 使该混合物升温至室温并搅拌过夜。在真空中除去挥发物, 用二氯甲烷稀释残留物并用水洗涤。用二氯甲烷萃取水相, 并将合并的有机相用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。层析(用甲醇/二氯甲烷洗脱)后得到 255 mg 产物。

步骤 2: N-(1-乙基-吡咯烷-2S-基甲基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-苯甲酰胺。将 HATU (122mg, 0.32 mmol)加入(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-胺(127 mg, 0.21 mmol)、4-氟苯甲酸(45 mg, 0.32 mmol)和二异丙基乙胺(82 mg, 0.64 mmol)的 1 mL 二甲基甲酰胺溶液中, 将所得混合物在环境温度下搅拌过夜。用二氯甲烷稀释该混合物, 并用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。层析(用甲醇/二氯甲烷洗脱)后得到 98 mg 产物。LC/MS: 保留时间, 3.39 min; (M+H) = 718.57。

步骤 3: N-[5-(1H-苯并三唑-5-基)-2-氟-苄基]-N-(1-乙基-吡咯烷-2S-基甲基)-4-氟苯甲酰胺: 在室温下, 将 N-(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-4-氟-N-[2-氟-5-(1-三苯甲基-1H-苯并三唑-5-基)-苄基]-苯甲酰胺(143 mg, 0.2 mmol)在 4 mL 甲醇和 2 mL 4M HCl 的二噁烷中搅拌 24 h。在真空中除去溶剂并

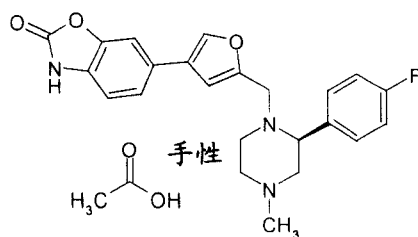
用 HPLC 纯化残留物。用盐酸处理所得物质，得到 100 mg 标题化合物。

LC/MS (长法): 保留时间, 5.64 min; (M+H) = 476。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- D_4) δ ppm: 1.29 - 1.46 (m, 3 H) 1.86 - 1.99 (m, 1 H) 2.04 - 2.19 (m, 2 H) 2.31 (ddd, $J=13.19, 7.03$ Hz, 1 H) 3.08 - 3.28 (m, 2 H) 3.48 (br s, 1 H) 3.68 - 3.78 (m, 2 H) 3.85 (dd, $J=14.73, 5.49$ Hz, 1 H) 4.02 (dd, $J=14.73, 5.49$ Hz 1 H) 4.76 - 4.95 (m, 2 H) 7.18 - 7.32 (m, 3 H) 7.51 - 7.64 (m, 3 H) 7.71 - 7.79 (m, 2 H) 7.98 (d, $J=8.57$ Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H)。

实施例 4

6-{5-[2*S*-(4-氟苯基)-4-甲基哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3*H*-苯并噁唑-2-酮



步骤 1: 6-溴-3*H*-苯并噁唑-2-酮: 向 3*H*-苯并噁唑-2-酮(20 g, 0.15 mol) 和 DCM (500 mL) 的混合物中加入溴(8.34 mL, 0.16 mol)。在室温下搅拌 19.5 h 后, 将形成的橙色沉淀滤出并用 DCM 洗涤直至橙色消失。将滤出液浓缩至其原体积的约 33%, 过滤并如前所述洗涤。合并的固体重约 28.36 g。 ^1H NMR 表明, 该产物是纯净的, 尽管含有约 8-9% 的起始材料, 说明产物真正的产率为 84%, 26.72 g。

步骤 2: 6-溴-3-三苯甲基苯并噁唑-2-酮: 向 6-溴-3*H*-苯并噁唑-2-酮(15 g; 约 0.07 mol, 含有 8-9% 3*H*-苯并噁唑-2-酮)和三乙胺(11.1 mL, 0.08 mol) 的 DCM (250 mL) 溶液中加入三苯甲基氯(21.5 g, 0.08 mol)。在室温下将该溶液搅拌 18 h, 然后用蒸馏水(3 × 250 mL)、盐水(250 mL)洗涤, 并干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发得到灰白色固体。将该产物溶于回流中的 EtOAc, 然后使其冷却至室温并恒定搅拌数小时。收集固体(21.16 g)并将滤出液浓缩直至析出沉淀, 再加热(回流)数小时并在搅拌中任其冷却以促进第二次

结晶(7.88 g)。NMR 和 HPLC 表明, 该产品(29.04 g, 91%)十分纯净。

步骤 3: 6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-3-三苯甲基-3H-苯并噁唑-2-酮: 将 6-溴-3-三苯甲基苯并噁唑-2-酮(2.5 g, 5.48 mmol)、双(频哪醇基)二硼(1.53 g, 6.03 mmol)、乙酸钾(2.15 g, 21.91 mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (447 mg, 0.55 mmol)在脱气的无水 DMSO 中的混合物脱气, 然后用氮气重新充气。重复此过程数次, 尽量减少反应混合物中的氧含量。在氮气气氛中将该混合物在 85℃(油浴温度)加热 2.5 h。用 DCM (700 mL)稀释反应物并用蒸馏水(每次 300 mL)、盐水(300 mL)洗涤两次, 干燥(MgSO_4), 过滤并蒸发得到深棕色浆状物。

重复此反应并将产物与上述产物合并, 并在硅胶柱上层析, 用 20% Et_2O 的庚烷溶液洗脱, 得到所需产物(3.76 g, 68%), 为白色粉末。 ^1H NMR 谱表明, 除了一些残留的频哪醇相关物质外, 产品很纯净。还回收了一些不太纯的物质(0.5 g), 并将其贮存, 以在后来的制备中加以纯化。

步骤 4: 4-(4-溴呋喃-2-基甲基)-3S-(4-氟苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 将 3S-(4-氟苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.0 g, 3.57 mmol)和 4-溴-2-呋喃甲醛(0.63 g, 3.6 mmol)溶于 DCE (15 mL), 加入冰醋酸(0.23 mL, 3.55 mmol), 随后加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.30 g, 10.85 mmol)。在室温下将反应物搅拌过夜。加入 DCM (50 mL), 用水(1×50 mL)和盐水(1×50 mL)洗涤该混合物, 并用 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂得到油状物, 静置后固化(1.6 g, 定量粗产率)。LC/MS: 保留时间, 4.32 min; $(\text{M}+\text{H}) = 439$ 。

步骤 5: 1-(4-溴呋喃-2-基甲基)-2S-(4-氟苯基)-哌嗪-三氟乙酸盐: 将 4-(4-溴呋喃-2-基甲基)-3S-(4-氟苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.68 g, 1.55 mmol)溶于 95% TFA 水溶液和 DCM 的混合物[70: 30]中, 并搅拌 30 min。在真空中除去溶剂得到胶状物(0.90 g, 定量粗产率)。LCMS: 保留时间, 2.33 min; $(\text{M}+\text{H}) = 339.23$ 。

步骤 6: 1-(4-溴呋喃-2-基甲基)-2S-(4-氟苯基)-4-甲基哌嗪: 将 1-(4-溴呋喃-2-基甲基)-2S-(4-氟苯基)-哌嗪 二-三氟乙酸盐(0.60 g, 1.06 mmol)的甲醇溶液(15 mL)用 37% 甲醛水溶液(2.5 mL, ~ 30 mmol)处理, 随后用三乙酰

氧基硼氢化钠(1.25 g, 5.5 mmol)处理。于室温下将该反应物搅拌过夜, 然后在真空中除去溶剂得到胶状物。加入水(20 mL)并用 10M NaOH 水溶液调节至 pH 11。用 DCM (4 × 20 mL)萃取该混合物, 用盐水洗涤合并的 DCM 层, 并用 Na₂SO₄ 干燥。在真空中除去溶剂得到棕色粘稠油状物(0.35 g, 94%)。采用快速硅胶色谱法, 用 DCM: MeOH: AcOH: 水(240: 15: 3: 2)为洗脱剂, 纯化该化合物。LC/MS: 保留时间, 2.28 min; (M+H) = 353。

步骤 7: 6-{5-[2S-(4-氟苯基)-4-甲基哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3-三苯甲基-3H-苯并噁唑-2-酮: 将 1-(4-溴呋喃-2-基甲基)-2S-(4-氟苯基)-4-甲基哌嗪(0.164 g, 0.33 mmol)和 6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-3-三苯甲基-3H-苯并噁唑-2-酮(0.105 g, 0.30 mmol)溶于二噁烷(8 mL)中, 并加入 2M Cs₂CO₃ 水溶液(0.65 mL, 1.3 mmol)。将该混合物脱气并在加入 PdCl₂(dppf).DCM (0.027 g, 0.03 mmol)时充氮气(3 次)。进一步脱气后, 将反应物在 100℃ 加热 4 小时, T.L.C.监测表明此时反应完成。将 DCM (20 mL)加入该混合物中, 并用水(3 × 20 mL)和盐水(1 × 20 mL)洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机层并在真空中除去溶剂。用 DCM: MeOH: AcOH: 水(240: 15: 3: 2)为洗脱剂层析分离, 得到 0.11 g 产物(68%)。LC/MS: 保留时间, 3.13 min; (M+H) = 650。

步骤 8: 6-{5-[2S-(4-氟苯基)-4-甲基哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3H-苯并噁唑-2-酮: 将 6-{5-[2S-(4-氟苯基)-4-甲基哌嗪-1-基甲基]-呋喃-3-基}-3-三苯甲基-3H-苯并噁唑-2-酮(0.33 g, 0.51 mmol)溶于 90% TFA 水溶液(20 mL)中, 并在室温下搅拌 2 小时。在真空下除去溶剂, 并用水(3 × ~2 mL)将剩余的 TFA 共蒸发, 得到棕色固体。用 DCM: MeOH: AcOH: 水(180: 20: 3: 2)为洗脱剂层析分离, 得到 0.15 g 产物(73%)。LC/MS (长法): 保留时间, 4.39 min; (M+H) = 408。

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-D₄) δ ppm: 2.73 (td, J=12.58, 2.75 Hz, 1 H) 2.83 (s, 3 H) 3.04 (t, J=11.76 Hz, 1 H) 3.16 - 3.26 (m, 2 H) 3.33 - 3.42 (m, 2 H) 3.50 (dd, J=12.09, 1.98 Hz, 1 H) 3.65 - 3.71 (m, 2 H) 6.54 (s, 1 H) 7.07 (d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.20 (t, J=8.79 Hz, 2 H) 7.33 (dd, J=8.13, 1.54 Hz,

1 H) 7.39 (d, J=1.54 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J=8.46, 5.39 Hz, 2 H) 7.83 (d, J=0.88 Hz, 1 H)。

实施例 5

GABA 受体拮抗剂和 5HT_{2A} 受体抑制剂的组合产品对改善睡眠质量的作用的研究。

为此研究, 使用了 4 组雄性 Sprague-Dawley 大鼠, 每组包含 5 至 9 只大鼠。

A 组接受 0.3 mg/kg i.p. 实施例 4(腹膜内)

B 组接受 3 mg/kg p.o. 唑吡坦(口服, 半酒石酸盐)

C 组经腹膜接受组合产品: 0.3 mg/kg i.p. 实施例 4 和 3 mg/kg p.o. 半酒石酸唑吡坦, 这两种化合物以 5 分钟间隔口服给药。

最后, D 组接受 10 mg/kg p.o. 唑吡坦(口服, 半酒石酸盐)。在第 0 天(参照日)(此日动物仅接受载体(蒸馏水和甲基纤维素))以及第 1 天(此日动物接受有效成分), 均记录数据。每天记录数据 6 小时, 在开始记录后 15 分钟给药有效成分。

该组合产品的协同作用是以清醒时间(该 6 小时记录期间的总清醒时间)的减少、非快速眼动(NREM)持续时间(该 6 小时记录期间 NREM 睡眠的总持续时间)的增加以及 NREM 睡眠时期总数的减少来衡量的。因此, 本发明的组合产品改善了患者的睡眠质量。

实施例 6

制备含有实施例 4 和唑吡坦的胶囊

制备了含有(在小型片剂的形式中)1.18 mg 作为助眠药的实施例 4 和 6.22 mg 作为短效催眠药的半酒石酸唑吡坦的胶囊。该片剂含有如下表 I 所列的成分。

表 I

成分	重量百分数
微粉化的实施例 4	2.36
乳糖一水合物 ¹	87.14

胶化淀粉 ²	8
交联羧甲基纤维素钠 ³	2
硬脂酸镁	0.5

¹ Pharmatose DMV

² 淀粉 1500

³ Ac-di-sol (FMC)

首先制备实施例 4、乳糖一水合物、胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁的混合物。然后将该混合物置于双锥混合器内混合 30 分钟。再使用普通的旋转式压片机将均匀混合物压制成 50 mg 片剂的形式。

半酒石酸唑吡坦片剂是用表 II 所示的成分制备的。

表 II

成分	重量百分数
半酒石酸唑吡坦	10.37
乳糖	83.73
微晶纤维素 ⁴	10.0
羟丙基甲基纤维素 606 ⁵	2.1
羧甲基纤维素钠	3.2
硬脂酸镁	0.6

⁴ : Avicel (FMC)

⁵ : Pharmacoat 606 (Shin-Etsu)

将半酒石酸唑吡坦、乳糖、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素和羧甲基纤维素钠混合，加水制成颗粒。然后干燥并校准该颗粒。再将该颗粒与硬脂酸镁混合，用旋转式压片机压制成每片 60 mg 的片剂。

然后，将含有 1 mg 实施例 4 的片剂和含有 6.42 mg 半酒石酸唑吡坦的片剂装入硬明胶胶囊中。

胶囊的溶出模式可如下测定：使用美国药典规定的 II 型装置，用两种溶出介质：

- 900 ml 0.01 M 盐酸，和
- 900 ml pH 值为 6.8 的 0.05 M 磷酸钾缓冲液，温度保持为 37 +/- 0.5

℃, 同时搅拌(50 t.p. min.)

实施例 7

制备含有速释的实施例 4 片剂和缓释的唑吡坦片剂的胶囊。

按照以上实施例 6 所述方法制备速释的实施例 4 片剂。

按照以上实施例 6 所述方法制备缓释的半酒石酸唑吡坦片剂, 以获得具有表 III 所示组成的片剂。

表 III

成分	重量百分数
半酒石酸唑吡坦	12.4
乳糖一水合物 ⁶	33.4
羟丙基甲基纤维素 4000 mPa.s ⁷	25.0
微晶纤维素 ⁸	20.0
酒石酸氢钾	8.0
硬脂酸镁	1.0
胶体无水二氧化硅	0.2
纯水	适量

⁶ Pharmatose (DMV)

⁷ Metolose 90SH4000 (Shin-Etsu)

⁸ Avicel PH 102 (FMC)

使用同样的湿法制粒和压片方法, 如以上实施例 6 所述的制备半酒石酸唑吡坦的方法。制备含有一片或多片含 5 mg 碱形式的唑吡坦(对应于 6.22 mg 半酒石酸唑吡坦)的 50 mg 缓释片剂以及一片或多片含 1 mg 实施例 4 的 50 mg 速释片剂的胶囊。

如此制得的胶囊的体外溶出模式可用以上实施例 6 所述的方法确定。

实施例 8

制备含有速释的实施例 4 颗粒和速释的唑吡坦颗粒的混合物的胶囊。

制备 50 g 实施例 4 和 100 g 聚维酮(Pladone K29/32, BASF)在 670 g 乙醇中的混悬液。再使用流化床干燥器将 750 g 该混悬液雾化喷至 1060 g 粒度为 16-18 目的微粒上。然后, 制备 62.2 g 酒石酸唑吡坦(对应于 50g 碱形式的唑吡坦)和 100 g 聚维酮(Pladone K29/32, BASF)在 670 g 乙醇中的

混悬液。再使用流化床干燥器将 750 g 该混悬液雾化喷至 1060 g 粒度为 16-18 目的微粒上。制备这两种颗粒的混合物，其中实施例 4 与酒石酸唑吡坦的重量比为 1:5。将此混合物装入硬明胶胶囊中，其总共含有 1 mg 实施例 4 和 5 mg 碱形式的唑吡坦(对应于 6.22 mg 酒石酸唑吡坦)。每种颗粒的量可改变以调节剂量。

如此制得的胶囊的体外溶出模式可用以上实施例 6 所述的方法确定。

实施例 9

制备含有速释的实施例 4 颗粒和缓释的唑吡坦颗粒的混合物的胶囊。

按照以上实施例 8 所述方法制备速释的实施例 4 颗粒。类似地，按照以上实施例 6 所述方法制备半酒石酸唑吡坦颗粒。

在 1180 g 异丙醇/丙酮比例为 60:40(wt/wt)的混合物中，制备含有 25 g 甲基丙烯酸酯共聚物(Eudragit TM RL 100, Rohm Pharma)、143 g 甲基丙烯酸酯共聚物(Eudragit TM RS 100, Rohm Pharma)和 18.7 g 柠檬酸乙酯(Eudrafex TM, Rohm Pharma)的溶液。在流化床干燥器内以雾化喷涂的方式，用此聚合物混合物包衣半酒石酸唑吡坦颗粒，包衣的最终重量为无包衣颗粒重量的 20%。使颗粒在 35℃饱和 24 小时后，制备包衣的半酒石酸唑吡坦颗粒和实施例 4 颗粒的混合物，其比例为 1:2(实施例 4/唑吡坦)，再将此混合物装入明胶胶囊中，以提供每胶囊含有对应于 5 mg 实施例 4 和 10 mg 碱形式的唑吡坦的剂量。

如此制得的胶囊的体外溶出模式可用以上实施例 6 所述的方法确定。

实施例 10

制备含有速释的实施例 4 颗粒和速释的唑吡坦颗粒的片剂。

按照以上实施例 8 所述方法制备速释的实施例 4 颗粒和半酒石酸唑吡坦颗粒。

制备实施例 4 与半酒石酸唑吡坦的重量比为 1:2 的两种颗粒的混合物，并加入 0.1%硬脂酸镁。然后将该混合物置于双锥混合器内混合 30 分钟。

然后使用常规的旋转式压片机将该均匀混合物压片，以制成含 5 mg 实施例 4 和 12.44 mg 半酒石酸唑吡坦(对应于 10 g 碱形式的唑吡坦)的片剂。

如此制得的胶囊的体外溶出模式可用以上实施例 6 所述的方法确定。

实施例 11

制备含有速释的实施例 4 颗粒和缓释的唑吡坦颗粒的片剂。

按照以上实施例 8 所述方法制备速释的实施例 4 颗粒，按照以上实施例 9 所述方法制备缓释的半酒石酸唑吡坦颗粒。

制备实施例 4 与半酒石酸唑吡坦的比例为 2:6 的两种颗粒的混合物，并加入 0.2%硬脂富马酸镁。然后将该混合物转移至双锥混合器内混合 30 分钟。再使用常规的旋转式压片机将该均匀混合物压片，以制成总量为 4 mg 实施例 4 和 14.93 mg 半酒石酸唑吡坦(对应于 12 g 碱形式的唑吡坦)的片剂。如此制得的胶囊的体外溶出模式可用以上实施例 6 所述的方法确定。

实施例 12

制备含有速释的实施例 4 颗粒和速释的唑吡坦颗粒的缓释肠溶衣片剂。

按照以上实施例 10 所述方法制备同时含有实施例 4 和半酒石酸唑吡坦的片剂。然后，按照本领域技术人员公知的方法以及下文所述的方法将该片剂包衣。

在 2280 g 异丙醇/丙酮比例为 65:35(wt/wt)的混合物中，制备含有 46 g 甲基丙烯酸酯共聚物(Eudragit TM RL100, Rohm Pharma)、295 g 甲基丙烯酸酯共聚物(Eudragit TM RS100, Rohm Pharma)以及 40 g 柠檬酸乙酯(Eudrafex TM, Rohm Pharma)的溶液。

在包衣锅内以雾化喷涂的方式，用此聚合物混合物包衣含 3.2 mg 实施例 4 和 12.44 mg 半酒石酸唑吡坦的片剂，包衣的最终重量为无包衣颗粒重量的 5 至 10%。

实施例 13

制备含有速释的实施例 4 层和速释的唑吡坦层的双层片剂。

用表 IV 所列的组成，按照实施例 6 用干混合物制备颗粒 A，用湿混合物制备颗粒 B。

表 IV

成分	重量百分数
颗粒 A	
实施例 4	2.95
干的乳糖一水合物 ⁹	82.71
预胶化淀粉 ¹⁰	8.00
交联羧甲基纤维素 ¹¹	2.00
羧甲基纤维素钠 ¹²	3.80
硬脂酸镁 ¹³	0.54
颗粒 B	
半酒石酸唑吡坦	6.22
乳糖一水合物 ⁹	73.88
微晶纤维素 ¹⁴	14.0
羟丙基甲基纤维素 606 ¹⁵	2.1
羧甲基纤维素钠 ¹²	3.2
硬脂酸镁 ¹³	0.6

⁹ : Pharmatose (DMV)

¹⁰ : 淀粉 1500 (Colorcon)

¹¹ : Ac-di-sol (FMC)

¹² : Blanose (Aqualon)

¹³ : Brentag AG

¹⁴ : Avicel PH 102 (FMC)

¹⁵ : Pharmacoat 606 (Shin-Etsu)

然后使用另一种压片机, 将该混合物压制成双层片剂, 第一层为包含 200 mg 颗粒 A 的速释层, 其含有 5 mg 实施例 4; 第二层为包含 200 mg 颗粒 B 的速释层, 其含有 12.44 mg 半酒石酸唑吡坦(对应于 10 mg 碱形式的唑吡坦)。

如此制得的胶囊的体外溶出模式可用以上实施例 6 所述的方法确定。

实施例 14

制备含有速释的实施例 4 层和缓释的唑吡坦层的双层片剂。

根据表 V 所列的组成, 按照实施例 6 用干混合物制备颗粒 C, 用湿混合物制备颗粒 D。

表 V

成分	重量百分数
颗粒 C	
实施例 4	2.95
干的乳糖一水合物 ¹⁶	84.00
预胶化淀粉 ¹⁷	7.70
交联羧甲纤维素 ¹⁸	2.00
羧甲基纤维素钠 ¹⁹	3.4
硬脂酸镁 ²⁰	0.54
颗粒 D	
半酒石酸唑吡坦	7.75
乳糖 150 目 ¹⁶	37.85
微晶纤维素 ²¹	20.0
酒石酸 (23)	8.4
羟丙基甲基纤维素 ²²	25.0
硬脂酸镁 ²³	1.0

¹⁶ : Pharmatose (DMV)

¹⁷ : 淀粉 1500 (Colorcon)

¹⁸ : Ac-di-sol (FMC)

¹⁹ : Blanose (Aqualon)

²⁰ : Brentag AG

²¹ : Avicel PH 102 (FMC)

²² : Metolose 90SH4000 (Shin-Etsu)

²³ : Brentag AG

然后使用另一种压片机, 将该混合物压制成双层片剂, 第一层为包含 150 mg 颗粒 C 的速释层, 其含 3.75 mg 实施例 4; 第二层为包含 200 mg 颗粒 D 的缓释层, 其含 15.50 mg 半酒石酸唑吡坦(对应于 12.45 mg 碱形式的唑吡坦)。

如此制得的胶囊的体外溶出模式可用以上实施例 5 所述的方法确定。

实施例 15

制备包含一层速释的实施例 4 层、一层非活性层以及第三层缓释的唑吡坦层的三层片剂。

根据下面表 VI 所列的组成, 按照实施例 6 用于混合物制备颗粒 E 和 F,

用湿混合物制备颗粒 G。

表 VI

成分	重量百分数
颗粒 E(速释)	
实施例 4	2.36
干的乳糖一水合物 ²⁴	87.14
预胶化淀粉 ²⁵	8.0
交联羧甲基纤维素 ²⁶	2.0
羧甲基纤维素钠 ²⁷	3.8
硬脂酸镁 ²⁸	0.54
颗粒 F(非活性)	
干的乳糖一水合物 ²⁴	60.0
微晶纤维素 ²⁹	24.0
酒石酸 ³⁰	10.0
羟乙基纤维素	5.0
硬脂酸镁 ²⁸	1.0
颗粒 G(缓释)	
半酒石酸唑吡坦	5.0
乳糖 200 目 ²⁴	67.7
微晶纤维素 ²⁹	20.0
羟丙基甲基纤维素 606 ³¹	2.5
羧甲基纤维素钠 ²⁷	3.8
硬脂酸镁 ²⁸	1.0

²⁴: Pharmatose (DMV)

²⁵: 淀粉 1500 (Colorcon)

²⁶: Ac-di-sol (FMC)

²⁷: Blanose (Aqualon)

²⁸: Brentag AG

²⁹: Avicel PH 102 (FMC)

³⁰: Brentag AG

³¹: Pharmacoat (Shin-Etsu)

按照实施例 13, 将混合物压制成三层片剂: 125 mg 颗粒 E 的外层, 含 2.5 mg 实施例 4; 125 mg 颗粒 F 的中层, 以及第三层 300 mg 颗粒 G 的外层, 含 15 mg 半酒石酸唑吡坦(对应于 12.06 mg 碱形式的唑吡坦)。

实施例 16

制备包含唑吡坦内芯和实施例 4 外层包衣的干法包衣片剂。

按照实施例 6 及表 VII 所列组成制备颗粒。

表 VII

成分	重量百分数
内芯(缓释)	
半酒石酸唑吡坦	15.55
乳糖一水合物 200 目 ³²	36.05
微晶纤维素 ³³	18.0
羟丙基甲基纤维素 ³⁴	21.0
酒石酸 ³⁵	8.4
硬脂酸镁 ³⁵	1.0
外层包衣(速释)	
实施例 4	1.96
乳糖一水合物 150 目 ³²	52.00
微晶纤维素 ³³	39.84
羟丙基甲基纤维素 606 ³⁴	2.2
羧甲基纤维素钠 ³⁶	3.0
硬脂酸镁 ³⁵	1.0

³²: Pharmatose (DMV)

³³: Avicel PH 102 (FMC)

³⁴: Metolose 90SH4000 (Shin-Etsu)

³⁵: Brentag AG

³⁶: Blanose (Aqualon)

使用另一种压片机, 将形成内芯的颗粒压制成小片剂, 再进行第二层干法包衣操作。此操作产生 80 mg 缓释片剂, 其包含 12.44 mg 半酒石酸唑吡坦(对应于 10 mg 碱形式的唑吡坦)。

使用另一种压片机, 将形成外层包衣的颗粒压制成容纳片芯小片剂的外层。外层质量为 301 mg 并含 5 mg 实施例 4。

根据本发明的另一方面, 本发明的主题是使用至少一种长效催眠药和/或助眠药, 与至少一种短效催眠药相结合, 制备用于预防和/或治疗睡眠障碍的药物。

尽管已通过前述的某些实施例对本发明加以说明，但不应理解为本发明将受其限制；而应理解为本发明涵盖了上文所公开的全部范围。在不背离本发明的精神和范围的情况下，可进行各种修改并提出各种实施方案。