

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成20年6月19日 (2008.6.19)

【公表番号】特表2007-534696(P2007-534696A)

【公表日】平成19年11月29日 (2007.11.29)

【年通号数】公開・登録公報2007-046

【出願番号】特願2007-509729(P2007-509729)

【国際特許分類】

C 0 7 D 211/14 (2006.01)

C 0 7 D 211/70 (2006.01)

A 6 1 K 31/445 (2006.01)

C 0 7 D 211/46 (2006.01)

C 0 7 D 213/38 (2006.01)

A 6 1 K 31/4402 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

C 0 7 D 405/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/5415 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

A 6 1 K 31/553 (2006.01)

A 6 1 K 31/554 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 211/14

C 0 7 D 211/70 C S P

A 6 1 K 31/445

C 0 7 D 211/46

C 0 7 D 213/38

A 6 1 K 31/4402

A 6 1 K 31/4439

C 0 7 D 405/04

A 6 1 K 31/55

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/20

A 6 1 K 31/5415

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/551

A 6 1 K 31/553

A 6 1 K 31/554

【手続補正書】

【提出日】平成20年4月24日 (2008.4.24)

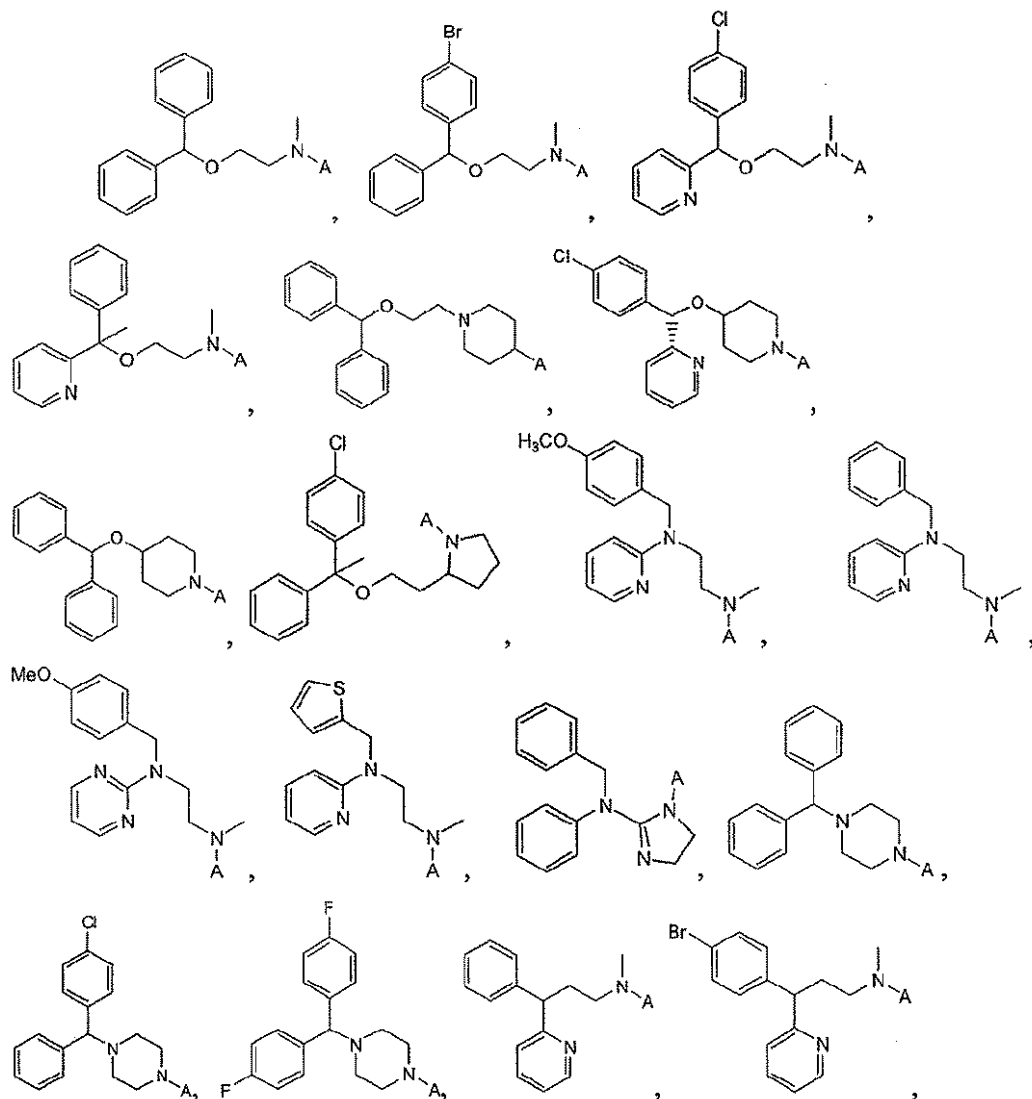
【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

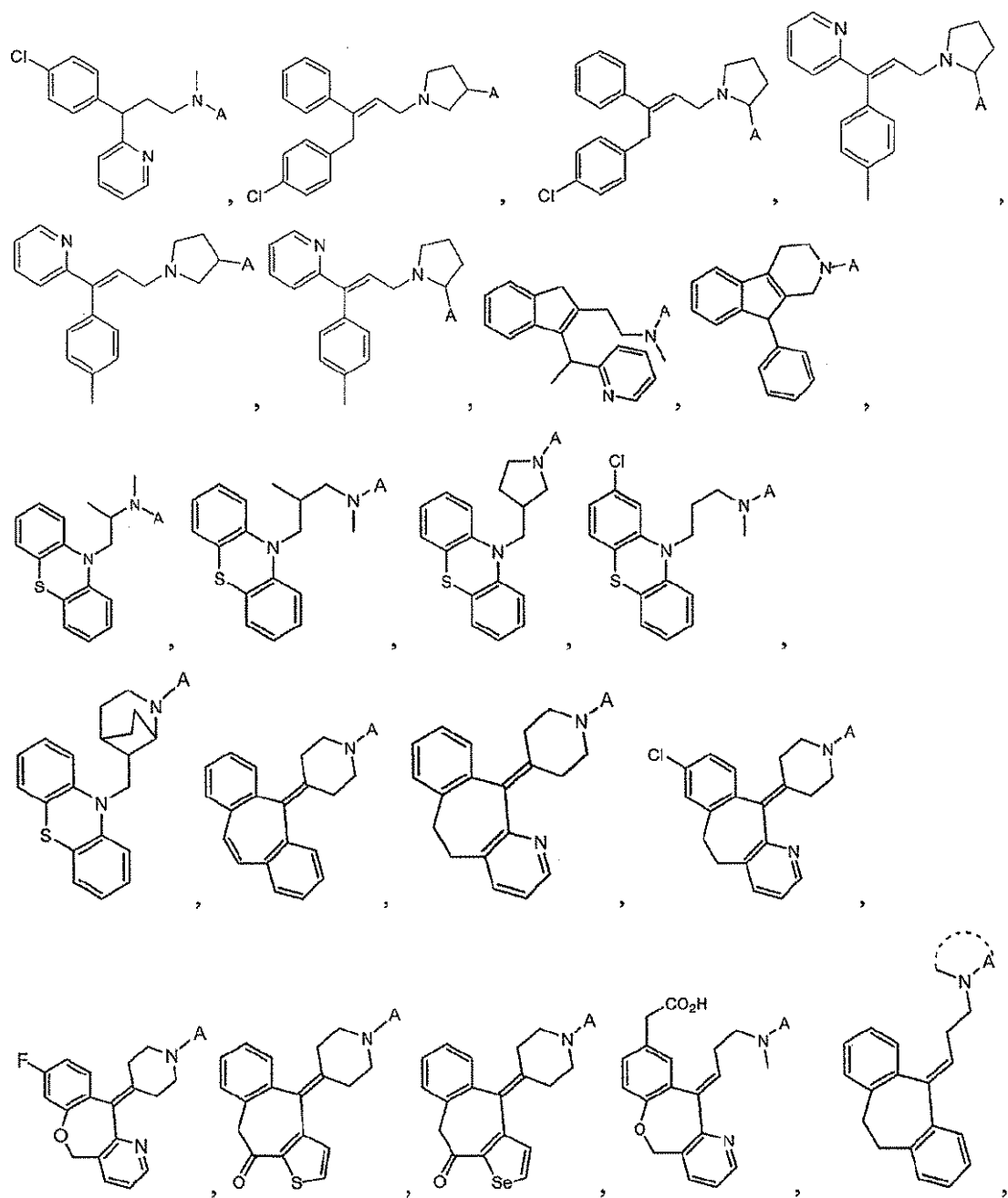
【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

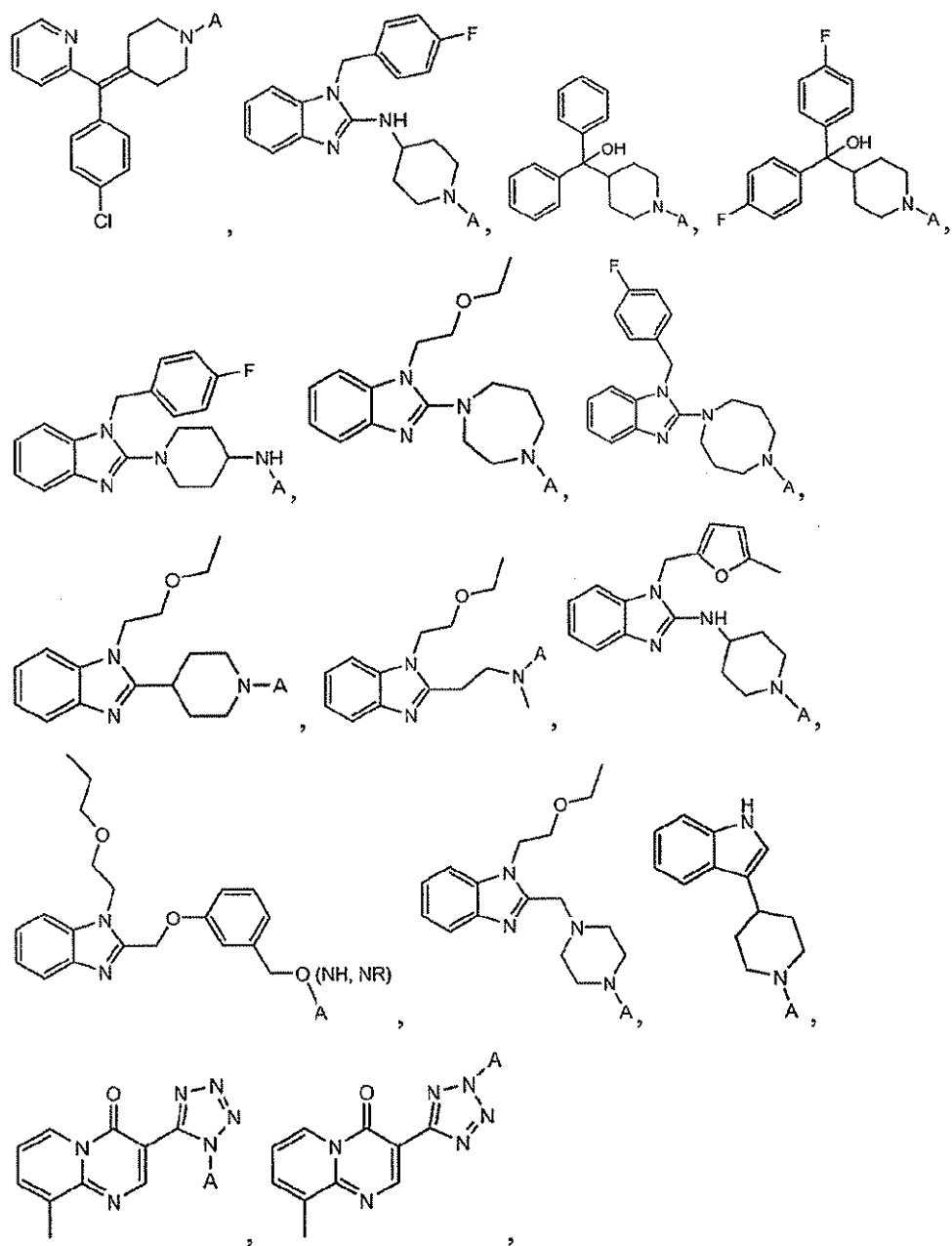
【補正の内容】



## 【化 2】



## 【化 3】



Chemical structures 1-15 are shown below:

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

8.

9.

10.

11.

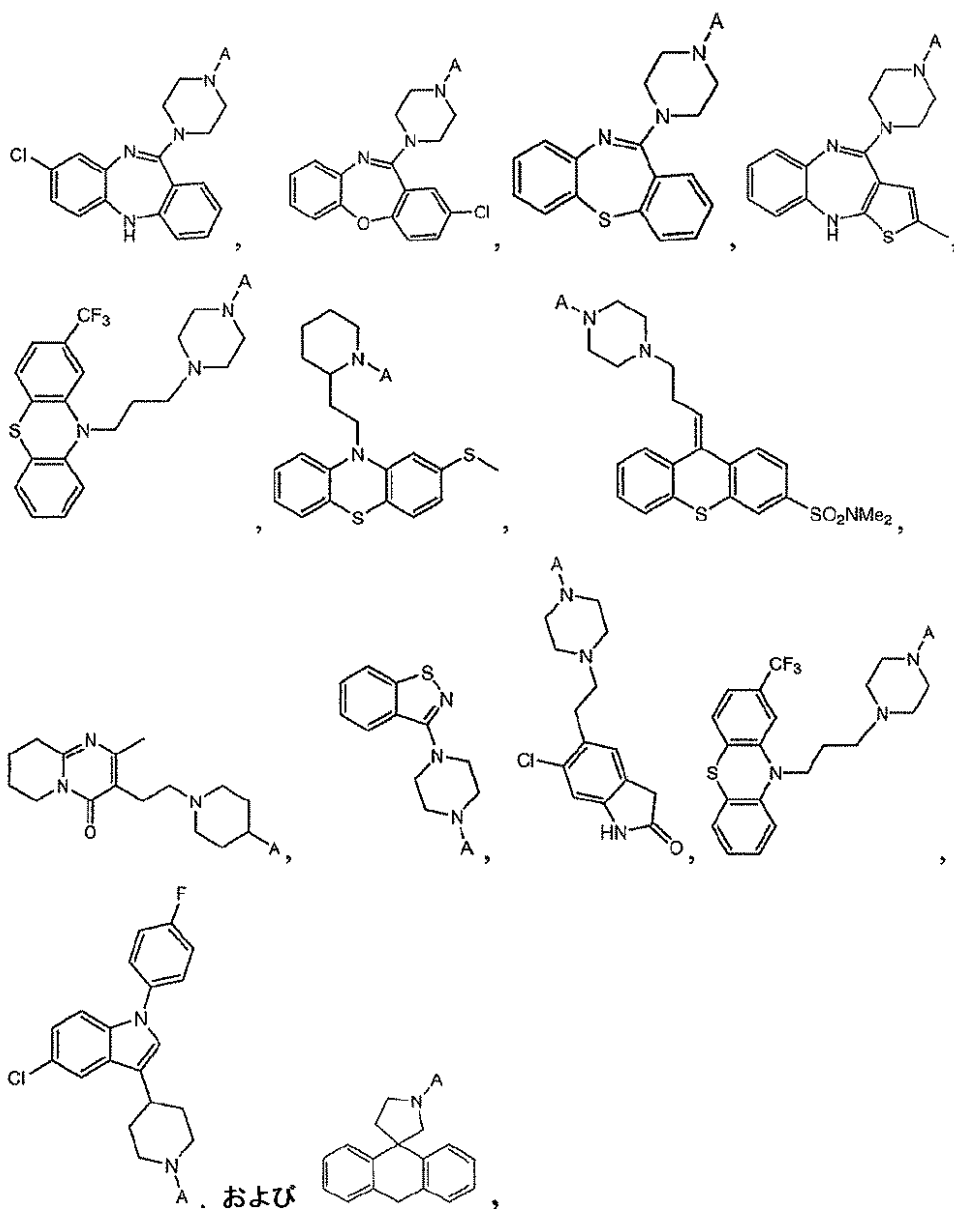
12.

13.

14.

15.

## 【化 5】

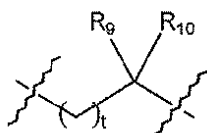


、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択され、

ここで、A は、S P および Z を含むリンカー分子であり、

S P は、

## 【化 6】



である；

ここで、t は、0 ~ 6 の整数である；

R<sub>9</sub> ~ R<sub>10</sub> は、H、CH<sub>3</sub> および CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> からなる群から選択され、そして必要に応じて、連結されて、3 員 ~ 6 員のサイズのスピロ環を形成する；そして、

Z は、CO<sub>2</sub>H および

## 【化 7】



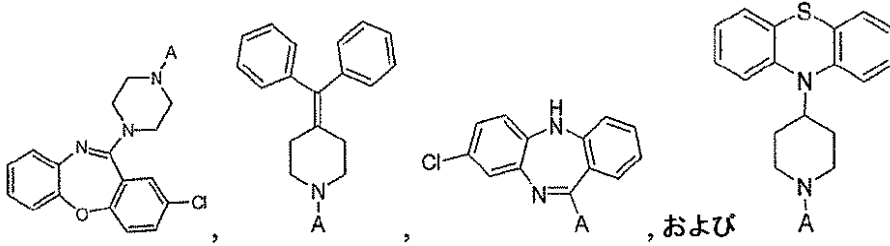
からなる群から選択されるが、但し、Z が CO<sub>2</sub>H であるとき、t は、0 ではない、

化合物。

【請求項 2】

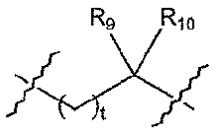
式 [ A H ] - A を有する化合物であって、[ A H ] - A は：

【化 8】



、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択され、  
ここで、A は、S P および Z を含むリンカー分子であり、  
S P は、

【化 9】



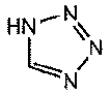
である；

ここで、t は、0 ~ 6 の整数である；

R<sub>9</sub> ~ R<sub>10</sub> は、H、CH<sub>3</sub> および CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> からなる群から選択され、そして必要  
に応じて、連結されて、3 員 ~ 6 員のサイズのスピロ環を形成する；そして、

Z は、CO<sub>2</sub>H および

【化 10】

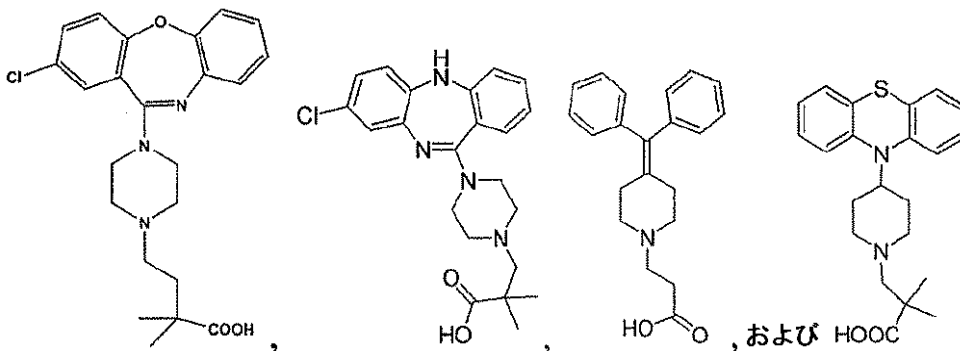


からなる群から選択されるが、但し、Z が CO<sub>2</sub>H であるとき、t は、0 ではない、  
化合物。

【請求項 3】

化合物であって：

【化 11】



、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される、化合物。

【請求項 4】

被験体における睡眠を調節するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項  
に記載の化合物の使用であって、該睡眠調節が、睡眠障害を処置する、使用。

【請求項 5】

前記睡眠障害が、不眠症である、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 6】

前記被験体が、ヒトである、請求項 5 に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】CNS 標的モジュレーターを使用する処置またはCNS 診断

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、CNS 障害を処置する方法およびこのような方法に有用な組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

眠りにつくこと、眠りを維持すること、十分な時間眠ること、または異常な睡眠行動の問題は、睡眠障害に罹った人の一般的な症状である。多数の睡眠障害（例えば、不眠症または睡眠時無呼吸）は、オンラインのMerck Manual of Medical Informationで記載されている。

【0003】

多くの睡眠障害の現在の処置には、睡眠薬処方（例えば、ベンゾジアゼピン）の使用が挙げられるが、これは、習慣性となり得、長期間の使用後に効果が失われ得、また、特定の指定群（例えば、老人）には、代謝が遅くなり得、その結果、薬剤効果が持続する。

【0004】

他のそれより穏やかな処置様式には、店頭で販売されている抗ヒスタミン剤、すなわち、ジメンヒドリナートが挙げられるが、これらは、それらの活性が厳密な鎮静作用であるようには設計されていない。この処置法はまた、多数の好ましくない副作用（例えば、所定の処置時間後の薬物鎮静作用の持続）を伴う。これらの多くの副作用は、長時間の投薬時間にわたる末梢および中枢神経系（CNS）の両方における非特異的活性が原因である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

副作用（例えば、「ハングオーバー効果」）を少なくするために不連続な時間にわたって活性が残る睡眠障害の改良処置法に使用される新しい組成物を開発する必要がある。この処置戦略は、広範囲のCNS 標的に適用可能である。

【課題を解決するための手段】

【0006】

従って、本発明は、中枢神経系（CNS）障害を処置する組成物に関する。それに加えて、本発明は、CNS 障害を処置する好都合な方法を提供する。さらに、本発明は、副作用を少なくするために不連続な時間にわたって活性が残る組成物を使用して睡眠障害を処置する方法を提供する。さらに具体的には、本発明は、睡眠障害を処置するための誘導体化（例えば、エステルまたはカルボン酸誘導体化）抗ヒスタミンアンタゴニストの組成物および使用に関する。

【0007】

それゆえ、本発明の一局面では、本発明は、睡眠障害を処置する方法である。この方法は、有効量の抗ヒスタミン化合物を投与して睡眠障害を処置する工程を包含し、ここで、該抗ヒスタミン化合物は、好ましい生体特性（FBP）を有する。

【0008】

本発明のさらなる局面は、中枢神経系（CNS）障害を処置する方法である。該方法は



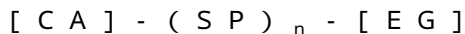
、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該治療化合物を該 CNS に浸透させ、そして該 CNS 標的を変調し、該 CNS 障害を処置する工程を包含する。従って、該治療化合物は、次式を有し得る：



ここで、CA は、活性 CNS 標的レセプターまたは活性 CNS 標的レセプター集合を変調する部分であり、DA は、薬剤活性調節部分（例えば、エステルまたはカルボン酸）であり、該薬剤活性調節部分は、該治療化合物の活性を変調する性能を提供し、SP は、スペーサ分子であり、そして n は、0 または 1 である。

【0009】

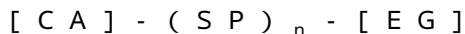
本発明の他の局面は、中枢神経系（CNS）障害を処置する方法である。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該治療化合物を該 CNS に浸透させ、そして該 CNS 標的を変調し、それにより、該 CNS 障害を処置する工程を包含する。該治療化合物は、次式を有し得る：



ここで、CA は、活性 CNS 標的レセプターまたは活性 CNS 標的レセプター集合を変調する部分であり、EG は、エステル基であり、該エステル基は、該治療化合物の半減期を変調し、SP は、スペーサ分子であり、そして n は、0 または 1 である。

【0010】

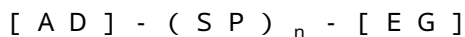
本発明のさらなる特定の局面では、本発明は、睡眠障害を処置する方法に関する。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該睡眠障害を処置する工程を包含する。従って、該治療化合物は、次式を有し得る：



ここで、CA は、活性 CNS 標的レセプターまたは活性 CNS 標的レセプター集合を変調する部分であり、EG は、エステル基であり、該エステル基は、該治療化合物の半減期を変調し、SP は、スペーサ分子であり、そして n は、0 または 1 である。

【0011】

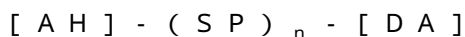
さらなる局面では、本発明は、睡眠障害を処置する方法に関する。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該睡眠障害を処置する工程を包含する。従って、該治療化合物は、次式を有し得る：



ここで、AD は、アデノシンレセプターまたはアデノシンレセプター集合をアゴナイズする部分であり、EG は、エステル基であり、該エステル基は、該治療化合物の半減期を変調し、SP は、スペーサ分子であり、そして n は、0 または 1 である。

【0012】

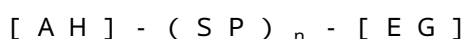
本発明の他の局面は、睡眠障害標的を処置する方法に関する。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該睡眠障害を処置する工程を包含する。従って、該治療化合物は、次式を有し得る：



ここで、AH は、ヒスタミンレセプターまたはヒスタミンレセプター集合をアンタゴナイズする部分であり、DA は、薬剤活性調節部分であり、該薬剤活性調節部分は、該治療化合物の活性を変調する性能を提供し、SP は、スペーサ分子であり、そして n は、0 または 1 である。

【0013】

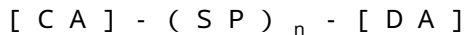
他の局面では、本発明は睡眠障害を処置する方法に関する。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該睡眠障害を処置する工程を包含する。従って、該治療化合物は、次式を有し得る：



ここで、AH は、ヒスタミンレセプターまたはヒスタミンレセプター集合をアンタゴナイズする部分であり、EG は、エステル基であり、該エステル基は、該治療化合物の半減期を変調し、SP は、スペーサ分子であり、そして n は、0 または 1 である。

## 【 0 0 1 4 】

本発明の他の局面は、睡眠障害標的を変調する方法である。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該睡眠障害標的を変調する工程を包含し、ここで、該治療化合物は、次式を含む：



ここで、CAは、活性CNS標的レセプターまたは活性CNS標的レセプター集合を変調する部分であり、DAは、薬剤活性調節部分（例えば、エステルまたはカルボン酸）であり、該薬剤活性調節部分は、該治療化合物の活性を変調する性能を提供し、SPは、スペーサ分子であり、そしてnは、0または1である。

## 【 0 0 1 5 】

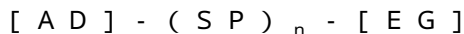
本発明の他の局面は、睡眠障害標的を変調する方法である。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該睡眠障害標的を変調する工程を包含し、ここで、該治療化合物は、次式を含む：



ここで、CAは、活性CNS標的レセプターまたは活性CNS標的レセプター集合を変調する部分であり、EGは、エステル基であり、該エステル基は、該治療化合物の半減期を変調し、SPは、スペーサ分子であり、そしてnは、0または1である。

## 【 0 0 1 6 】

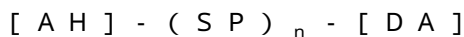
本発明の他の局面は、睡眠障害標的を変調する方法である。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該睡眠障害標的を変調する工程を包含し、ここで、該治療化合物は、次式を含む：



ここで、ADは、アデノシンレセプターまたはアデノシンレセプター集合をアゴナイズする部分であり、EGは、エステル基であり、該エステル基は、該治療化合物の半減期を変調し、SPは、スペーサ分子であり、そしてnは、0または1である。

## 【 0 0 1 7 】

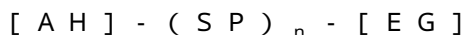
本発明の他の局面は、睡眠障害標的を処置する方法である。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該睡眠障害標的を変調する工程を包含し、ここで、該治療化合物は、次式を含む：



ここで、AHは、ヒスタミンレセプターまたはヒスタミンレセプター集合をアンタゴナイズする部分であり、DAは、薬剤活性調節部分（例えば、エステルまたはカルボン酸）であり、該薬剤活性調節部分は、該治療化合物の活性を変調する性能を提供し、SPは、スペーサ分子であり、そしてnは、0または1である。

## 【 0 0 1 8 】

本発明の他の局面は、睡眠障害標的を処置する方法である。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該睡眠障害標的を変調する工程を包含し、ここで、該治療化合物は、次式を含む：



ここで、AHは、ヒスタミンレセプターまたはヒスタミンレセプター集合をアンタゴナイズする部分であり、EGは、エステル基であり、該エステル基は、該治療化合物の半減期を変調し、SPは、スペーサ分子であり、そしてnは、0または1である。

## 【 0 0 1 9 】

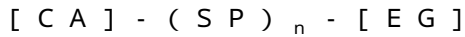
本発明の一局面は、次式を含む中枢神経系（CNS）障害標的モジュレータである：



ここで、CAは、活性CNS標的レセプターまたは活性CNS標的レセプター集合を変調する部分であり、DAは、薬剤活性調節部分（例えば、エステルまたはカルボン酸）であり、該薬剤活性調節部分は、該治療化合物の活性を変調する性能を提供し、SPは、スペーサ分子であり、そしてnは、0または1である。

## 【 0 0 2 0 】

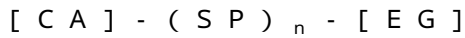
本発明の他の局面は、次式を含む CNS 障害標的モジュレータである：



ここで、CA は、活性 CNS 標的レセプターまたは活性 CNS 標的レセプター集合を変調する部分であり、EG は、エステル基であり、該エステル基は、該治療化合物の半減期を変調し、SP は、スペーサ分子であり、そして n は、0 または 1 である。

【0021】

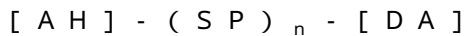
本発明の他の局面は、次式を含む睡眠障害標的モジュレータである：



ここで、CA は、活性 CNS 標的レセプターまたは活性 CNS 標的レセプター集合を変調する部分であり、EG は、エステル基であり、該エステル基は、該治療化合物の半減期を変調し、SP は、スペーサ分子であり、そして n は、0 または 1 である。

【0022】

本発明の他の局面では、睡眠障害標的モジュレータは次式を含む：



ここで、AH は、ヒスタミンレセプターまたはヒスタミンレセプター集合をアンタゴナイズする部分であり、DA は、薬剤活性調節部分（例えば、エステルまたはカルボン酸）であり、該薬剤活性調節部分は、該治療化合物の活性を変調する性能を提供し、SP は、スペーサ分子であり、そして n は、0 または 1 である。

【0023】

本発明の特定の局面では、睡眠障害標的モジュレータは、次式を含む：



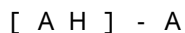
ここで、AH は、ヒスタミンレセプターまたはヒスタミンレセプター集合をアンタゴナイズする部分であり、EG は、エステル基であり、該エステル基は、該治療化合物の半減期を変調し、SP は、スペーサ分子であり、そして n は、0 または 1 である。

【0024】

本発明の他の局面は、本発明の方法に従って調製した治療化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを含有する薬学的組成物である。

【0025】

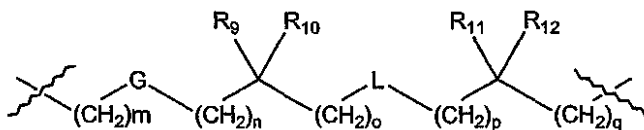
一局面では、本発明は、睡眠を調節するための改変型抗ヒスタミン化合物を提供し、該化合物は、次式を有する：



ここで、AH は、抗ヒスタミン部分であり、そして A は、SP および Z を含むリンカー分子であり、ここで、SP は、スペーサ分子であり、そして Z は、薬剤調節部分である；ここで、該スペーサ分子は、以下の構造を有する：

【0026】

【化22】

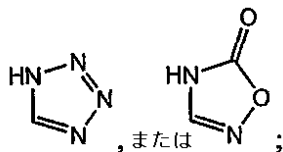


ここで、m、n、o、p、q は、個々に、0 ~ 6 の整数である；該 CH<sub>2</sub> 基は、必要に応じて、分枝であり、そして該アルキレンリンカーの任意のメンバーは、1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；G および L は、個々に、存在しないか、あるいは O、S、C(O)、SO または SO<sub>2</sub> である；R<sub>9</sub> ~ R<sub>12</sub> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> 直鎖または分枝アルキル（これは、必要に応じて、ヘテロ原子を含有する）である；そして隣接原子上の置換基は、必要に応じて、連結されて、3 員 ~ 7 員の大きさの環を形成するか、または同一原子上の置換基（すなわち、双生置換基）は、連結されて、3 員 ~ 7 員の大きさの環を形成する；ここで、Z は、CO<sub>2</sub>H、CONHS(O)<sub>2</sub>-アリール、CONHS(O)<sub>2</sub>-アルキル、CONHS(O)<sub>2</sub>-ヘテロアリール、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>H、S(O)<sub>2</sub>

NHCO - アルキル、S(O)<sub>2</sub>NHCO - アリール、S(O)NHCO - アルキル、S(O)NHCO - アリール、P(O)(OH)<sub>2</sub>、P(O)OH、

【0027】

【化23】



である；そして、該化合物は、以下の特徴の1つまたはそれ以上を有する：(i) H1レセプターに関する阻害定数( $K_i$ )は、500 nM未満である；(ii) M1、M2、M3、D1、D2、D3、1および2からなる群から選択されるオフターゲットへのオフターゲット結合に関する $K_i$ は、該H1レセプターに関する該 $K_i$ よりも10倍以上大きい；(iii) ノンレムピーク時間値は、該化合物を被験体に投与した後、3時間まで、1時間あたり55%より大きいノンレム睡眠である；(iv) ノンレム睡眠の累積全増加は、最大睡眠合併を生じる化合物用量に対して、20分間未満である；(v) 最長睡眠期間は、13分間より長い持続時間である；(vi) 処置後の正味最長睡眠期間は、該化合物を被験体に投与する少なくとも24時間前に得られたベースライン値を使用して調節したとき、3分間以上である；(vii) 平均睡眠期間は、絶対ピークで、5分間より長い；(viii) 該化合物を被験体に投与しても、感知できる程度の反跳不眠症を生じない；(ix) 該化合物を被験体に投与しても、レム睡眠を著しく阻害しない；そして(x) 該化合物を被験体に投与しても、睡眠の正常な効果に比べて、運動活動を不釣り合いに阻害しない。

【0028】

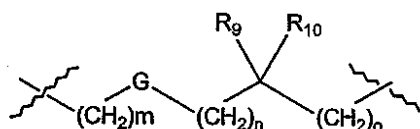
一実施形態では、前記化合物は、以下の特徴の1つまたはそれ以上を有する：(i) H1レセプターに関する阻害定数( $K_i$ )は、150 nM未満である；(ii) M1、M2およびM3からなる群から選択されるオフターゲットへのオフターゲット結合に関する $K_i$ は、10  $\mu$ Mより大きい；(iii) ノンレムピーク時間値は、該化合物を被験体に投与した後、3時間まで、1時間あたり55%より大きいノンレム睡眠である；(iv) ノンレム睡眠の累積全増加は、最大睡眠合併を生じる化合物用量に対して、20分間未満である；(v) 最長睡眠期間は、17分間より長い持続時間である；(vi) 処置後の正味最長睡眠期間は、該化合物を被験体に投与する少なくとも24時間前に得られたベースライン値を使用して調節したとき、5分間以上である；(vii) 平均睡眠期間は、絶対ピークで、6分間より長い；(viii) 該化合物を被験体に投与しても、感知できる程度の反跳不眠症を生じない；(ix) 該化合物を被験体に投与しても、レム睡眠を著しく阻害しない；そして(x) 該化合物を被験体に投与しても、睡眠の正常な効果に比べて、運動活動または運動トーンを不釣り合いに阻害しない。

【0029】

別の実施形態では、前記スペーサ分子は、以下の構造を有する：

【0030】

【化24】

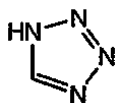


ここで、m、nおよびoは、個々に、0～6の整数であり、そして該リンカー内の該 $CH_2$ 基は、必要に応じて、分枝している；Gは、存在しないか、あるいはO、S、C(O)

、SOまたはSO<sub>2</sub>である；R<sub>9</sub>～R<sub>10</sub>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>直鎖または分枝アルキル（これは、必要に応じて、ヘテロ原子を含有する）であるか、および/または連結されて、3員～7員のサイズの環を形成する；そしてZは、CO<sub>2</sub>H、CONHS(O)<sub>2</sub>-アリアル、CONHS(O)<sub>2</sub>-アルキル、または

【0031】

【化25】



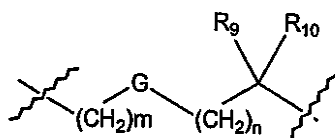
である。

【0032】

一実施形態では、前記スペーサ分子は、以下の構造を有する：

【0033】

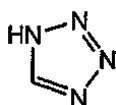
【化26】



ここで、mおよびnは、個々に、0～4の整数であり、そして該CH<sub>2</sub>部分は、必要に応じて、分枝している；Gは、存在しないか、あるいはO、S、C(O)、SOまたはSO<sub>2</sub>である；R<sub>9</sub>～R<sub>10</sub>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルであり、これは、必要に応じて、ヘテロ原子で置換されているか、分枝しているか、および/または連結されて、3員～5員のサイズの環を形成し、そしてZは、CO<sub>2</sub>H、CONHS(O)<sub>2</sub>-アリアル、CONHS(O)<sub>2</sub>-アルキル、または

【0034】

【化27】



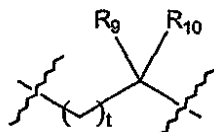
である。

【0035】

一実施形態では、前記スペーサ分子は、以下の構造を有する：

【0036】

【化28】

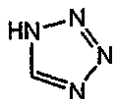


ここで、tは、0～6の整数である；R<sub>9</sub>～R<sub>10</sub>は、H、CH<sub>3</sub>またはCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり、必要に応じて、連結されて、3員～6員のサイズのスピロ環を形成する；そして

ここで、さらに、Zは、CO<sub>2</sub>Hまたは

【0037】

【化 2 9】



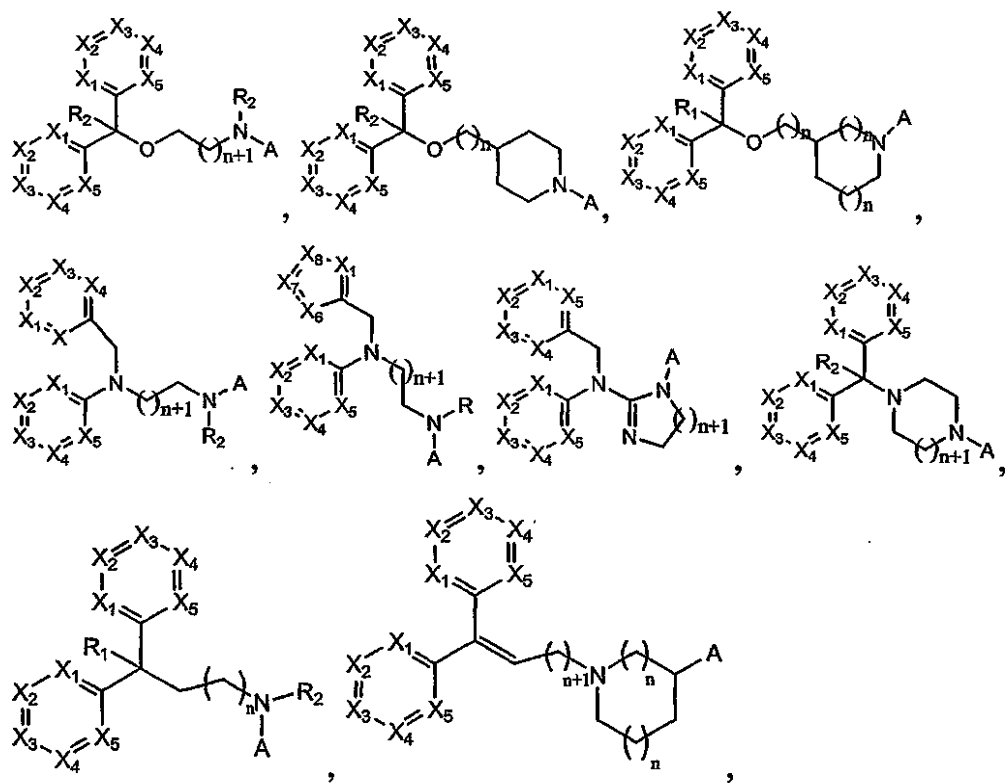
であるが、但し、ZがCO<sub>2</sub>Hであるとき、tは、0ではない。

【0038】

別の局面では、本発明は、睡眠を調節するための改変型抗ヒスタミン化合物に関し、ここで、該化合物は、以下である：

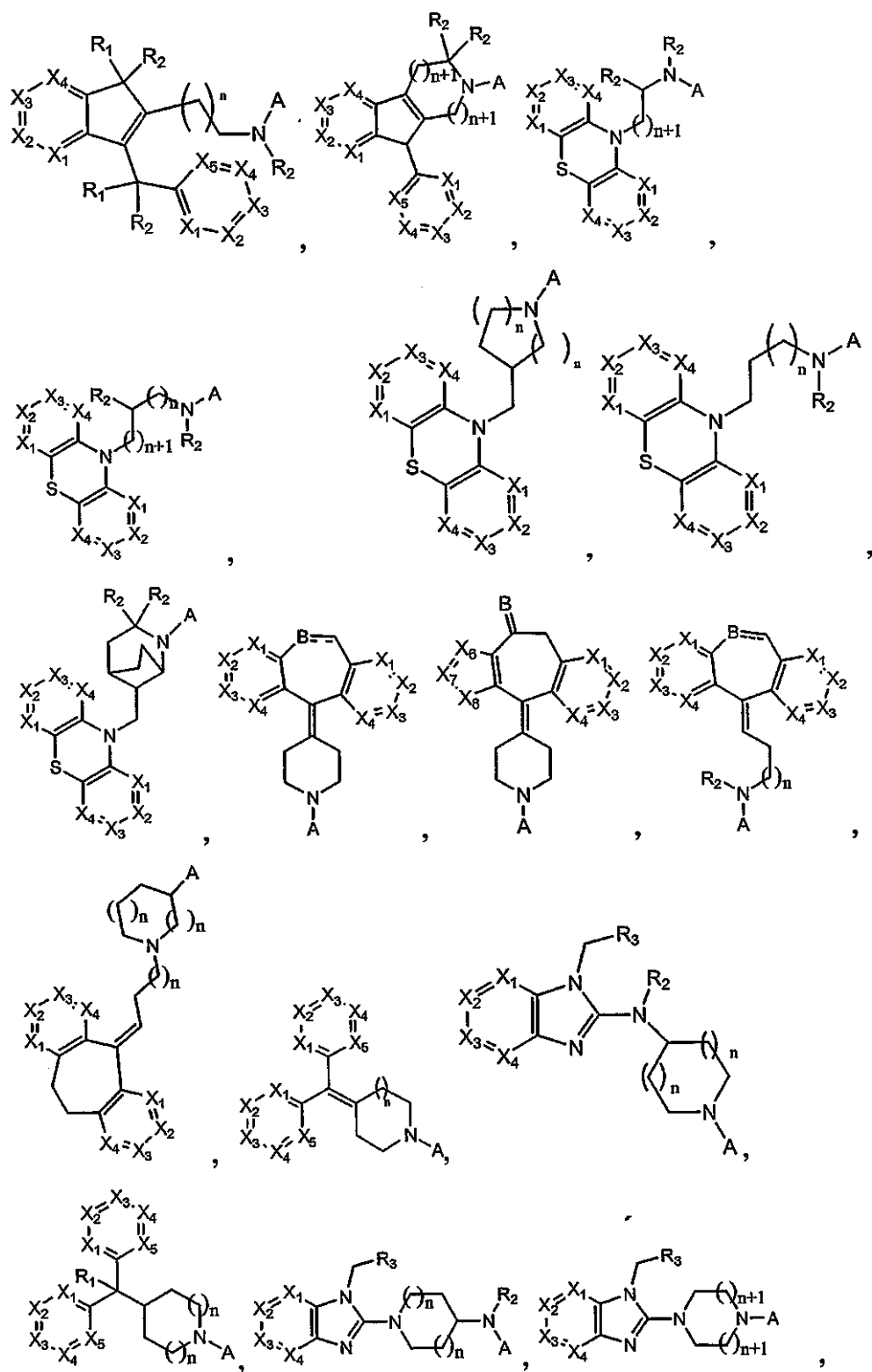
【0039】

【化 3 0】



【0040】

【化 3 1】



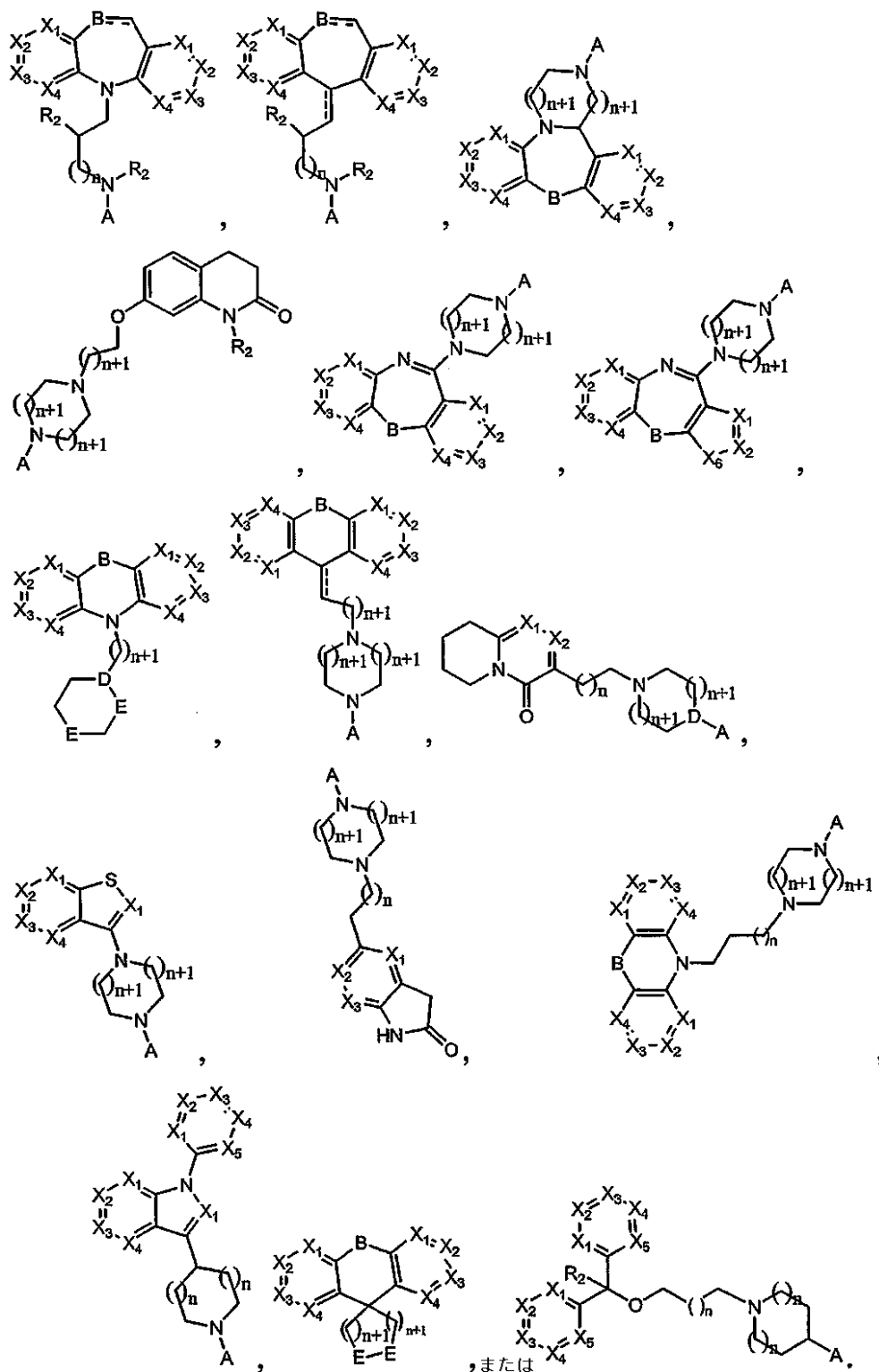
【0041】

Chemical structures 1-10, 12-13, 15-16, 18-19, 21-22, 24-25, 27-28, 30-31, 33-34, 36-37, 39-40, 42-43, 45-46, 48-49, 51-52, 54-55, 57-58, 60-61, 63-64, 66-67, 69-70, 72-73, 75-76, 78-79, 81-82, 84-85, 87-88, 90-91, 93-94, 96-97, 99-100, 102-103, 105-106, 108-109, 111-112, 114-115, 117-118, 120-121, 123-124, 126-127, 129-130, 132-133, 135-136, 138-139, 141-142, 144-145, 147-148, 150-151, 153-154, 156-157, 159-160, 162-163, 165-166, 168-169, 171-172, 174-175, 177-178, 180-181, 183-184, 186-187, 189-190, 192-193, 195-196, 198-199, 201-202, 204-205, 207-208, 210-211, 213-214, 216-217, 219-220, 222-223, 225-226, 228-229, 231-232, 234-235, 237-238, 240-241, 243-244, 246-247, 249-250, 252-253, 255-256, 258-259, 261-262, 264-265, 267-268, 270-271, 273-274, 276-277, 279-280, 282-283, 285-286, 288-289, 291-292, 294-295, 297-298, 300-301, 303-304, 306-307, 309-310, 312-313, 315-316, 318-319, 321-322, 324-325, 327-328, 330-331, 333-334, 336-337, 339-340, 342-343, 345-346, 348-349, 351-352, 354-355, 357-358, 360-361, 363-364, 366-367, 369-370, 372-373, 375-376, 378-379, 381-382, 384-385, 387-388, 390-391, 393-394, 396-397, 399-400, 402-403, 405-406, 408-409, 411-412, 414-415, 417-418, 420-421, 423-424, 426-427, 429-430, 432-433, 435-436, 438-439, 441-442, 444-445, 447-448, 450-451, 453-454, 456-457, 459-460, 462-463, 465-466, 468-469, 471-472, 474-475, 477-478, 480-481, 483-484, 486-487, 489-490, 492-493, 495-496, 498-499, 501-502, 504-505, 507-508, 510-511, 513-514, 516-517, 519-520, 522-523, 525-526, 528-529, 531-532, 534-535, 537-538, 540-541, 543-544, 546-547, 549-550, 552-553, 555-556, 558-559, 561-562, 564-565, 567-568, 569-570, 572-573, 575-576, 578-579, 581-582, 584-585, 587-588, 590-591, 593-594, 596-597, 599-600, 602-603, 605-606, 608-609, 611-612, 614-615, 617-618, 620-621, 623-624, 626-627, 629-630, 632-633, 635-636, 638-639, 641-642, 644-645, 647-648, 650-651, 653-654, 656-657, 659-660, 662-663, 665-666, 668-669, 671-672, 674-675, 677-678, 680-681, 683-684, 686-687, 689-690, 692-693, 695-696, 698-699, 701-702, 704-705, 707-708, 710-711, 713-714, 716-717, 719-720, 722-723, 725-726, 728-729, 731-732, 734-735, 737-738, 740-741, 743-744, 746-747, 749-750, 752-753, 755-756, 758-759, 761-762, 764-765, 767-768, 770-771, 773-774, 776-777, 779-780, 782-783, 785-786, 788-789, 791-792, 794-795, 797-798, 799-800, 802-803, 805-806, 808-809, 811-812, 814-815, 817-818, 820-821, 823-824, 826-827, 829-830, 832-833, 835-836, 838-839, 841-842, 844-845, 847-848, 850-851, 853-854, 856-857, 859-860, 862-863, 865-866, 868-869, 871-872, 874-875, 877-878, 880-881, 883-884, 886-887, 889-890, 892-893, 895-896, 898-899, 901-902, 904-905, 907-908, 910-911, 913-914, 916-917, 919-920, 922-923, 925-926, 928-929, 931-932, 934-935, 937-938, 940-941, 943-944, 946-947, 949-950, 952-953, 955-956, 958-959, 961-962, 964-965, 967-968, 970-971, 973-974, 976-977, 979-980, 982-983, 985-986, 988-989, 991-992, 994-995, 997-998, 1000-1001, 1003-1004, 1006-1007, 1009-1010, 1012-1013, 1015-1016, 1018-1019, 1021-1022, 1024-1025, 1027-1028, 1030-1031, 1033-1034, 1036-1037, 1039-1040, 1042-1043, 1045-1046, 1048-1049, 1051-1052, 1054-1055, 1057-1058, 1060-1061, 1063-1064, 1066-1067, 1069-1070, 1072-1073, 1075-1076, 1078-1079, 1081-1082, 1084-1085, 1087-1088, 1090-1091, 1093-1094, 1096-1097, 1099-1100, 1102-1103, 1105-1106, 1108-1109, 1111-1112, 1114-1115, 1117-1118, 1120-1121, 1123-1124, 1126-1127, 1129-1130, 1132-1133, 1135-1136, 1138-1139, 1141-1142, 1144-1145, 1147-1148, 1150-1151, 1153-1154, 1156-1157, 1159-1160, 1162-1163, 1165-1166, 1168-1169, 1171-1172, 1174-1175, 1177-1178, 1180-1181, 1183-1184, 1186-1187, 1189-1190, 1192-1193, 1195-1196, 1198-1199, 1201-1202, 1204-1205, 1207-1208, 1210-1211, 1213-1214, 1216-1217, 1219-1220, 1222-1223, 1225-1226, 1228-1229, 1231-1232, 1234-1235, 1237-1238, 1240-1241, 1243-1244, 1246-1247, 1249-1250, 1252-1253, 1255-1256, 1258-1259, 1261-1262, 1264-1265, 1267-1268, 1270-1271, 1273-1274, 1276-1277, 1279-1280, 1282-1283, 1285-1286, 1288-1289, 1291-1292, 1294-1295, 1297-1298, 1299-1300, 1302-1303, 1305-1306, 1308-1309, 1311-1312, 1314-1315, 1317-13

【 0 0 4 2 】



## 【化 3 3】

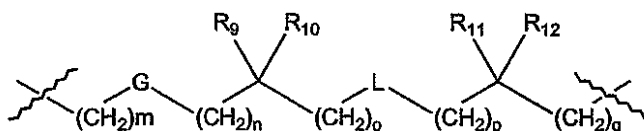


ここで、X<sub>1</sub> ~ X<sub>5</sub> は、別個に、CR または N であり、ここで、R は、H、低級アルキル、フルオロアルキル（例えば、CF<sub>3</sub>）、F、Cl、Br、低級アルコキシ、チオアルキル、低級アルコキシアルキル、フルオロアルコキシ、アルキルカルボキシルまたはアルキルカルボキシルエステルであり、そして、ここで、1 個のアリール環の X<sub>n</sub> は、他のアリール環の対応する X<sub>n</sub> と同一または異なる；X<sub>6</sub> ~ X<sub>8</sub> は、N、S、Se、O または CR であり、ここで、R は、H、低級アルキル、フルオロアルキル、F、Cl、Br、低級アルキルオキシ、チオアルキル、低級アルコキシアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル

カルボキシル、アルキルカルボキシルエステルである； $R_1$  は、 $H$ 、 $OH$ 、低級アルキルまたは低級アルキルオキシである； $R_2$  は、 $H$ または低級アルキルである； $R_3$  は、 $H$ 、アルキル、アルキルオキシまたはアルキルアリールである；ここで、各 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ は、1つの構造に複数が結合されるとき、同一または異なる； $B$ は、二重結合が存在しないとき、 $NR$ 、 $S$ 、 $O$ 、 $CH_2$ であり、または二重結合が存在するとき、 $CR$ である； $n$ は、0～4の整数であり、そして1つの構造において1回より多く存在するとき、同一または異なり得る； $D$ は、 $CH$ または $N$ である； $E$ は、 $CH_2$ または $N-A$ であるが、但し、各式内の1個の $E$ は、 $N-A$ である；そして $A$ は、 $SP$ および $Z$ を含むリンカー分子であり、ここで、 $SP$ は、スペーサ分子を含み、そして $Z$ は、薬剤調節部分を含む；ここで、該スペーサは、以下の構造を有する：

【0043】

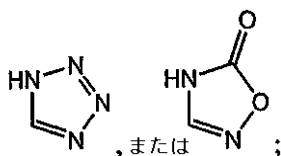
【化34】



ここで、 $m$ 、 $n$ 、 $o$ 、 $p$ 、 $q$ は、個々に、0～6の整数である；該 $CH_2$ 基は、必要に応じて、分枝であり、そして該アルキレンリンカーの任意のメンバーは、1個またはそれ以上の置換基で置換されている； $G$ および $L$ は、個々に、存在しないか、あるいは $O$ 、 $S$ 、 $C(O)$ 、 $SO$ または $SO_2$ である； $R_9 \sim R_{12}$ は、 $H$ 、 $C_1 \sim C_5$ 直鎖または分枝アルキル（これは、必要に応じて、ヘテロ原子を含有する）である；そして隣接原子上の置換基は、必要に応じて、連結されて、3員～7員の大きさの環を形成するか、または同一原子上の置換基（すなわち、双生置換基）は、連結されて、3員～7員の大きさの環を形成する；ここで、 $Z$ は、 $CO_2H$ 、 $CONHS(O)_2$ -アリール、 $CONHS(O)_2$ -アルキル、 $CONHS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $SO_3H$ 、 $SO_2H$ 、 $S(O)_2NHCO$ -アルキル、 $S(O)_2NHCO$ -アリール、 $S(O)NHCO$ -アルキル、 $S(O)NHCO$ -アリール、 $P(O)(OH)_2$ 、 $P(O)OH$ 、

【0044】

【化35】



である；そして、該化合物は、以下の特徴の1つまたはそれ以上を有する：(i) H1レセプターに関する阻害定数( $K_i$ )は、500 nM未満である；(ii) M1、M2、M3、D1、D2、D3、1および2からなる群から選択されるオフターゲットへのオフターゲット結合に関する $K_i$ は、該H1レセプターに関する該 $K_i$ よりも10倍以上大きい；(iii) ノンレムピーク時間値は、該化合物を被験体に投与した後、3時間まで、1時間あたり55%より大きいノンレム睡眠である；(iv) ノンレム睡眠の累積全増加は、最大睡眠合併を生じる化合物用量に対して、20分間未満である；(v) 最長睡眠期間は、13分間より長い持続時間である；(vi) 処置後の正味最長睡眠期間は、該化合物を被験体に投与する少なくとも24時間前に得られたベースライン値を使用して調節したとき、3分間以上である；(vii) 平均睡眠期間は、絶対ピークで、5分間より長い；(viii) 該化合物を被験体に投与しても、感知できる程度の反跳不眠症を生じない；(ix) 該化合物を被験体に投与しても、レム睡眠を著しく阻害しない；そして(x) 該化合物を被験体に投与しても、睡眠の正常な効果に比べて、運動活動を不釣り合いに阻害しない。

## 【 0 0 4 5 】

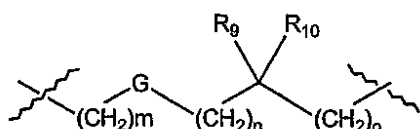
一実施形態では、前記化合物は、以下の特徴の1つまたはそれ以上を有する：(i) H<sub>1</sub> レセプターに関する阻害定数 ( $K_i$ ) は、150 nM 未満である；(ii) M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub> および M<sub>3</sub> からなる群から選択されるオフターゲットへのオフターゲット結合に関する  $K_i$  は、10  $\mu$ M より大きい；(iii) ノンレムピーク時間値は、該化合物を被験体に投与した後、3時間まで、1時間あたり55%より大きいノンレム睡眠である；(iv) ノンレム睡眠の累積全増加は、最大睡眠合併を生じる化合物用量に対して、20分間未満である；(v) 最長睡眠期間は、17分間より長い持続時間である；(vi) 処置後の正味最長睡眠期間は、該化合物を被験体に投与する少なくとも24時間前に得られたベースライン値を使用して調節したとき、5分間以上である；(vii) 平均睡眠期間は、絶対ピークで、6分間より長い；(viii) 該化合物を被験体に投与しても、感知できる程度の反跳不眠症を生じない；(ix) 該化合物を被験体に投与しても、レム睡眠を著しく阻害しない；そして(x) 該化合物を被験体に投与しても、睡眠の正常な効果に比べて、運動活動または運動トーンを不釣り合いに阻害しない。

## 【 0 0 4 6 】

別の実施形態では、前記スペーサ分子は、以下の構造を有する：

## 【 0 0 4 7 】

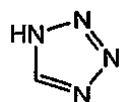
## 【 化 3 6 】



ここで、m、n および o は、個々に、0 ~ 6 の整数であり、そして該リンカー内の該 C H<sub>2</sub> 基は、必要に応じて、分枝している；G は、存在しないか、あるいは O、S、C (O)、S O または S O<sub>2</sub> である；R<sub>9</sub> ~ R<sub>10</sub> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> 直鎖または分枝アルキル（これは、必要に応じて、ヘテロ原子を含有する）であるか、および / または連結されて、3員 ~ 7員のサイズの環を形成する；そして Z は、C O<sub>2</sub> H、C O N H S (O)<sub>2</sub> - アリール、C O N H S (O)<sub>2</sub> - アルキル、または

## 【 0 0 4 8 】

## 【 化 3 7 】



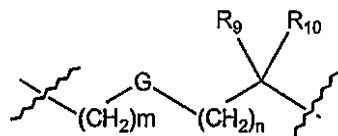
である。

## 【 0 0 4 9 】

一実施形態では、前記スペーサ分子は、以下の構造を有する：

## 【 0 0 5 0 】

## 【 化 3 8 】

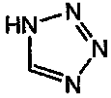


ここで、m および n は、個々に、0 ~ 4 の整数であり、そして該 C H<sub>2</sub> 部分は、必要に応じて、分枝している；G は、存在しないか、あるいは O、S、C (O)、S O または S O<sub>2</sub> である；R<sub>9</sub> ~ R<sub>10</sub> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキルであり、これは、必要に応じて、ヘ

テロ原子で置換されているか、分枝しているか、および/または連結されて、3員～5員のサイズの環を形成し、そしてZは、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アリール、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アルキル、または

【0051】

【化39】



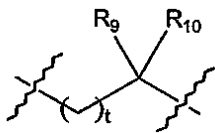
である。

【0052】

別の実施形態では、前記スペーサ分子は、以下の構造を有する：

【0053】

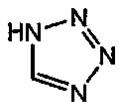
【化40】



ここで、tは、0～6の整数である； $R_9 \sim R_{10}$ は、H、 $\text{CH}_3$ または $\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、必要に応じて、連結されて、3員～6員のサイズのスピロ環を形成する；そして、ここで、さらに、Zは、 $\text{CO}_2\text{H}$ または

【0054】

【化41】

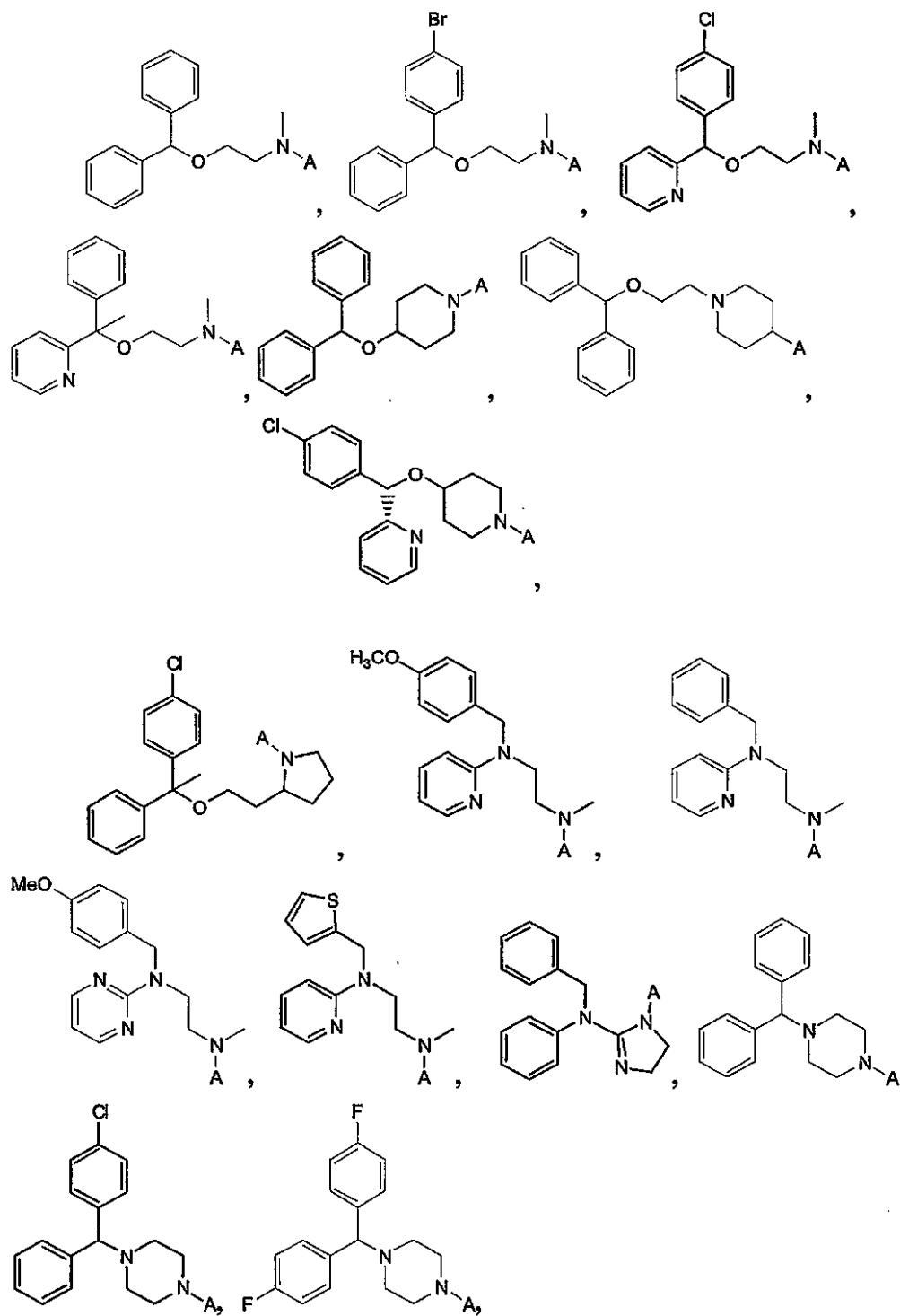


であるが、但し、Zが $\text{CO}_2\text{H}$ であるとき、tは、0ではない

別の局面では、本発明は、睡眠を調節するための改変型抗ヒスタミン化合物に関し、ここで、該化合物は、以下である：

【0055】

【化 4 2】



【 0 0 5 6 】

Chemical structures 1-10 are shown below:

1. CN(C)CCc1c(Cc2ccccc2)c3ccncc3

2. CN(C)CCc1c(Cc2ccc(Br)cc2)c3ccncc3

3. CN(C)CCc1c(Cc2ccc(Cl)cc2)c3ccncc3

4. CN1CCc2c(C=C(Cc3ccc(Cl)cc3)c4ccccc4)cn1

5. CN1CCc2c(C=C(Cc3ccccc3)c4ccncc4)cn1

6. CN1CCc2c(C=C(Cc3ccccc3)c4ccncc4)cn1

7. CN1CCc2c(C=C(Cc3ccccc3)c4ccncc4)cn1

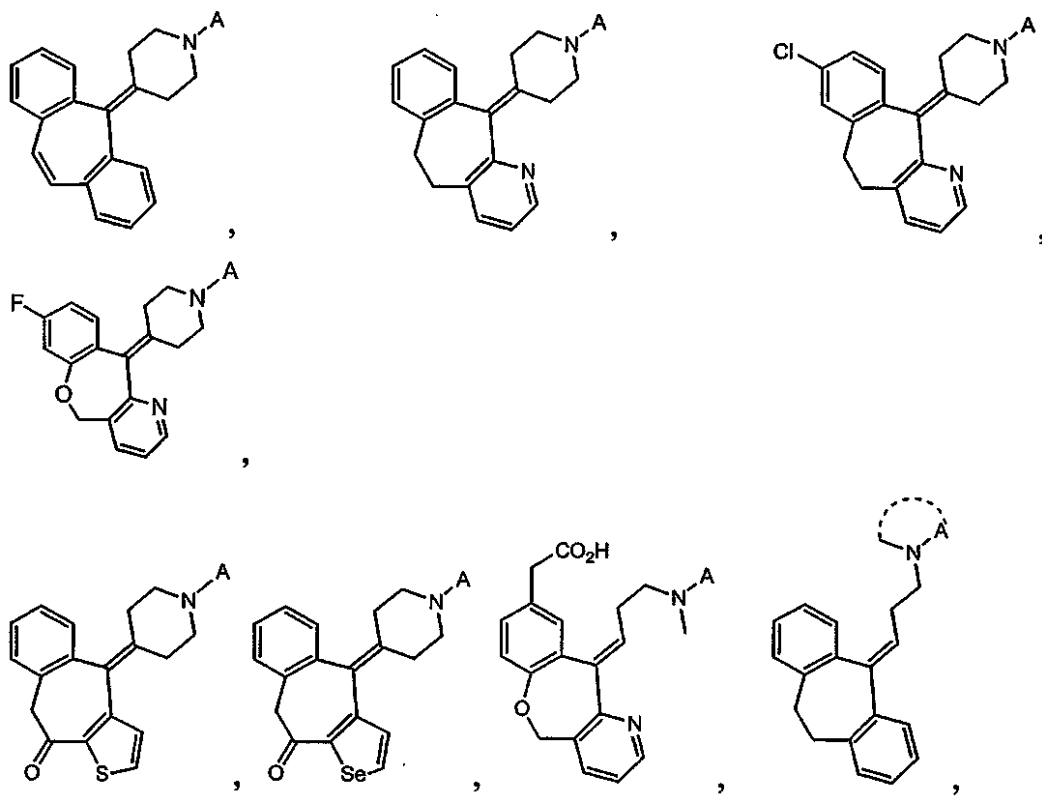
8. CN1CCc2c(C=C(Cc3ccccc3)c4ccncc4)cn1

9. CN(C)CCc1c2ccccc2n1

10. CN(C)CCc1c2ccccc2n1

【 0 0 5 7 】

【化 4 4】



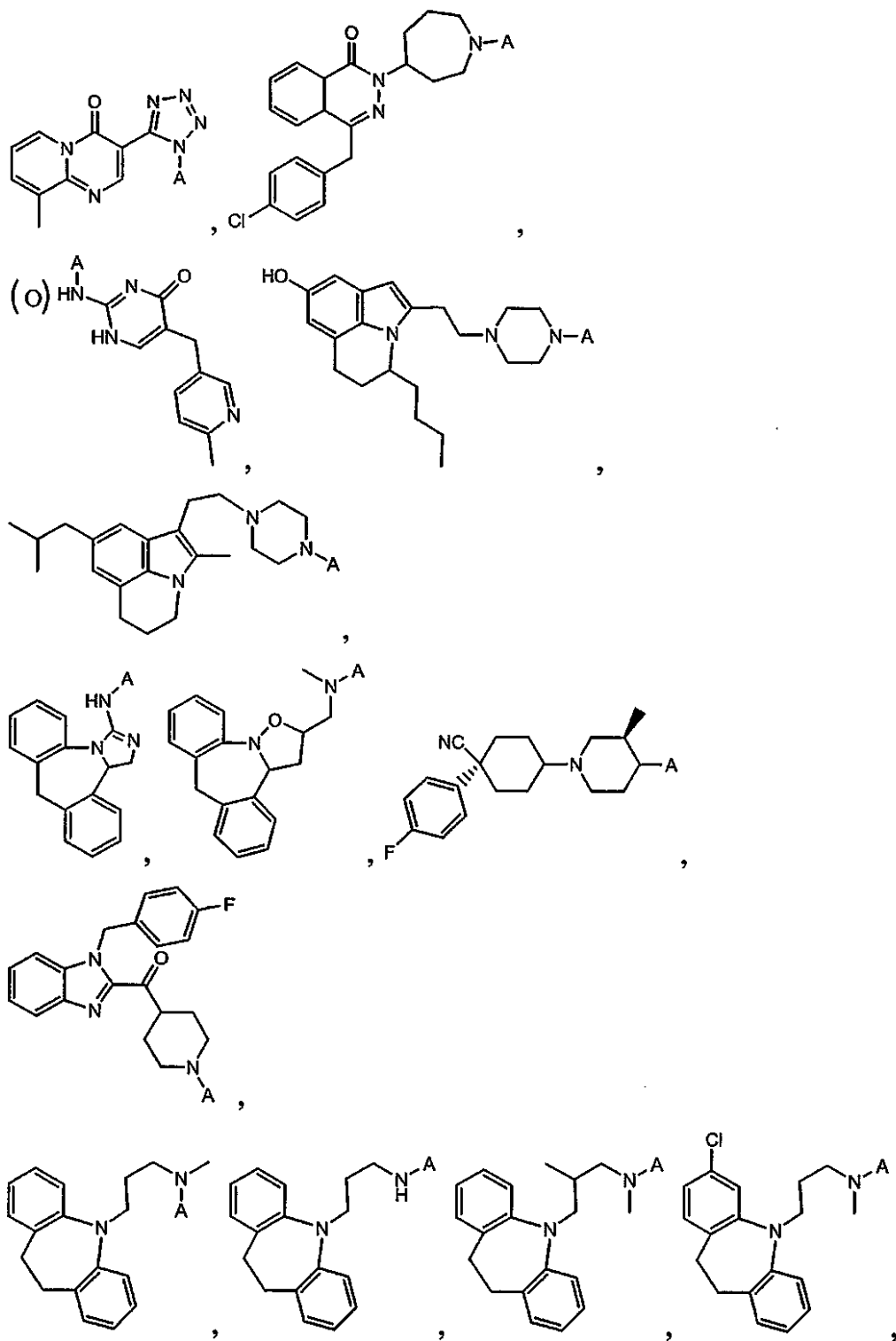
【 0 0 5 8】

[illegible]

【 0 0 5 9 】



【化 4 6】



【 0 0 6 0 】

Chemical structures 1-15 are shown below:

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

8.

9.

10.

11.

12.

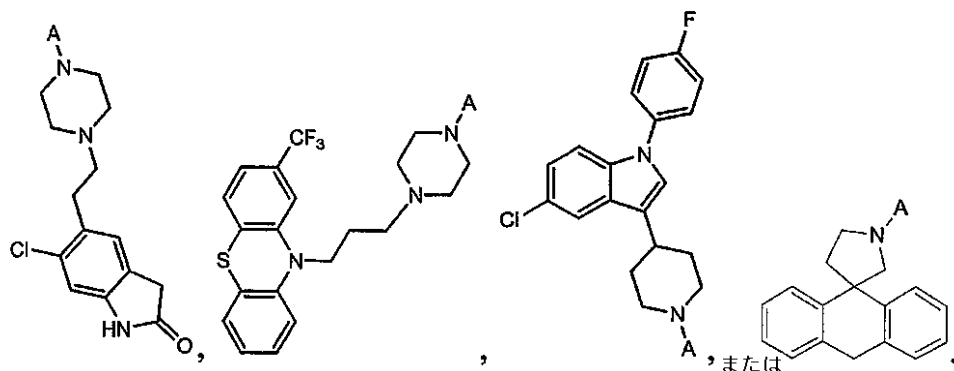
13.

14.

15.

【 0 0 6 1 】

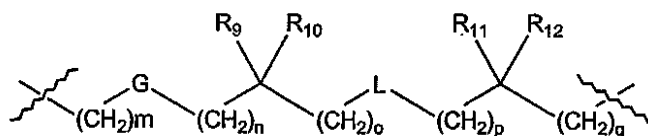
## 【化 4 8】



ここで、A は、S P および Z を含むリンカー分子であり、ここで、S P は、スペーサ分子を含み、そして Z は、薬剤調節部分を含む；ここで、該スペーサ分子は、以下の構造を有する：

## 【0062】

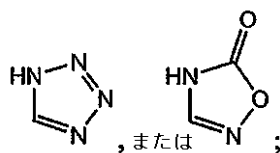
## 【化 4 9】



ここで、m、n、o、p、q は、個々に、0～6 の整数である；該  $\text{CH}_2$  基は、必要に応じて、分枝であり、そして該アルキレンリンカーの任意のメンバーは、1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；G および L は、個々に、存在しないか、あるいは O、S、C(O)、SO または  $\text{SO}_2$  である； $\text{R}_9 \sim \text{R}_{12}$  は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  直鎖または分枝アルキル（これは、必要に応じて、ヘテロ原子を含有する）である；そして隣接原子上の置換基は、必要に応じて、連結されて、3 員～7 員の大きさの環を形成するか、または同一原子上の置換基（すなわち、双生置換基）は、連結されて、3 員～7 員の大きさの環を形成する；ここで、Z は、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アリール、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アルキル、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{SO}_2\text{H}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCO}$ -アルキル、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCO}$ -アリール、 $\text{S}(\text{O})\text{NHCO}$ -アルキル、 $\text{S}(\text{O})\text{NHCO}$ -アリール、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{OH}$ 、

## 【0063】

## 【化 5 0】



である；そして、該化合物は、以下の特徴の 1 つまたはそれ以上を有する：(i) H1 レセプターに関する阻害定数 ( $K_i$ ) は、500 nM 未満である；(ii) M1、M2、M3、D1、D2、D3、1 および 2 からなる群から選択されるオフターゲットへのオフターゲット結合に関する  $K_i$  は、該 H1 レセプターに関する該  $K_i$  よりも 10 倍以上大きい；(iii) ノンレムピーク時間値は、該化合物を被験体に投与した後、3 時間まで、1 時間あたり 55 % より大きいノンレム睡眠である；(iv) ノンレム睡眠の累積全増加は、最大睡眠合併を生じる化合物用量に対して、20 分間未満である；(v) 最長睡眠期間は、13 分間より長い持続時間である；(vi) 処置後の正味最長睡眠期間は、該化

合物を被験体に投与する少なくとも 24 時間前に得られたベースライン値を使用して調節したとき、3 分間以上である；(v i i) 平均睡眠期間は、絶対ピークで、5 分間より長い；(v i i i) 該化合物を被験体に投与しても、感知できる程度の反跳不眠症を生じない；(i x) 該化合物を被験体に投与しても、レム睡眠を著しく阻害しない；そして(x) 該化合物を被験体に投与しても、睡眠の正常な効果に比べて、運動活動を不釣り合いに阻害しない。

【0064】

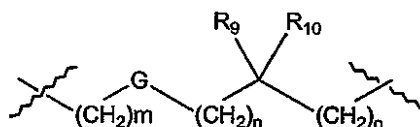
一実施形態では、前記化合物は、以下の特徴の 1 つまたはそれ以上を有する：(i) H<sub>1</sub> レセプターに関する阻害定数 ( $K_i$ ) は、150 nM 未満である；(i i) M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub> および M<sub>3</sub> からなる群から選択されるオフターゲットへのオフターゲット結合に関する  $K_i$  は、10  $\mu$ M より大きい；(i i i) ノンレムピーク時間値は、該化合物を被験体に投与した後、3 時間まで、1 時間あたり 55 % より大きいノンレム睡眠である；(i v) ノンレム睡眠の累積全増加は、最大睡眠合併を生じる化合物用量に対して、20 分間未満である；(v) 最長睡眠期間は、17 分間より長い持続時間である；(v i) 処置後の正味最長睡眠期間は、該化合物を被験体に投与する少なくとも 24 時間前に得られたベースライン値を使用して調節したとき、5 分間以上である；(v i i) 平均睡眠期間は、絶対ピークで、6 分間より長い；(v i i i) 該化合物を被験体に投与しても、感知できる程度の反跳不眠症を生じない；(i x) 該化合物を被験体に投与しても、レム睡眠を著しく阻害しない；そして(x) 該化合物を被験体に投与しても、睡眠の正常な効果に比べて、運動活動または運動トーンを不釣り合いに阻害しない。

【0065】

別の実施形態では、前記スペーサ分子は、以下の構造を有する：

【0066】

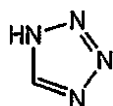
【化 5 1】



ここで、m、n および o は、個々に、0 ~ 6 の整数であり、そして該リンカー内の該 CH<sub>2</sub> 基は、必要に応じて、分枝している；G は、存在しないか、あるいは O、S、C(O)、SO または SO<sub>2</sub> である；R<sub>9</sub> ~ R<sub>10</sub> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> 直鎖または分枝アルキル（これは、必要に応じて、ヘテロ原子を含有する）であるか、および / または連結されて、3 員 ~ 7 員のサイズの環を形成する；そして Z は、CO<sub>2</sub>H、CONHS(O)<sub>2</sub>-アール、CONHS(O)<sub>2</sub>-アルキル、または

【0067】

【化 5 2】



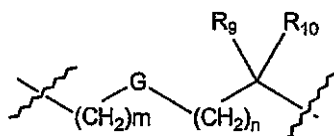
である。

【0068】

一実施形態では、前記スペーサ分子は、以下の構造を有する：

【0069】

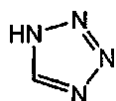
【化 5 3】



ここで、 $m$ および $n$ は、個々に、 $0 \sim 4$ の整数であり、そして該 $\text{CH}_2$ 部分は、必要に応じて、分枝している； $G$ は、存在しないか、あるいは $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{SO}$ または $\text{SO}_2$ である； $\text{R}_9 \sim \text{R}_{10}$ は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルであり、これは、必要に応じて、ヘテロ原子で置換されているか、分枝しているか、および/または連結されて、3員～5員のサイズの環を形成し、そして $Z$ は、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アリール、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アルキル、または

【0070】

【化 5 4】



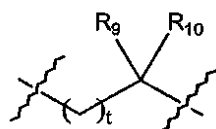
である。

【0071】

別の実施形態では、前記スペーサ分子は、以下の構造を有する：

【0072】

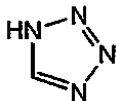
【化 5 5】



ここで、 $t$ は、 $0 \sim 6$ の整数である； $\text{R}_9 \sim \text{R}_{10}$ は、 $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ または $\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、必要に応じて、連結されて、3員～6員のサイズのスピロ環を形成する；そして $Z$ は、 $\text{CO}_2\text{H}$ または、

【0073】

【化 5 6】



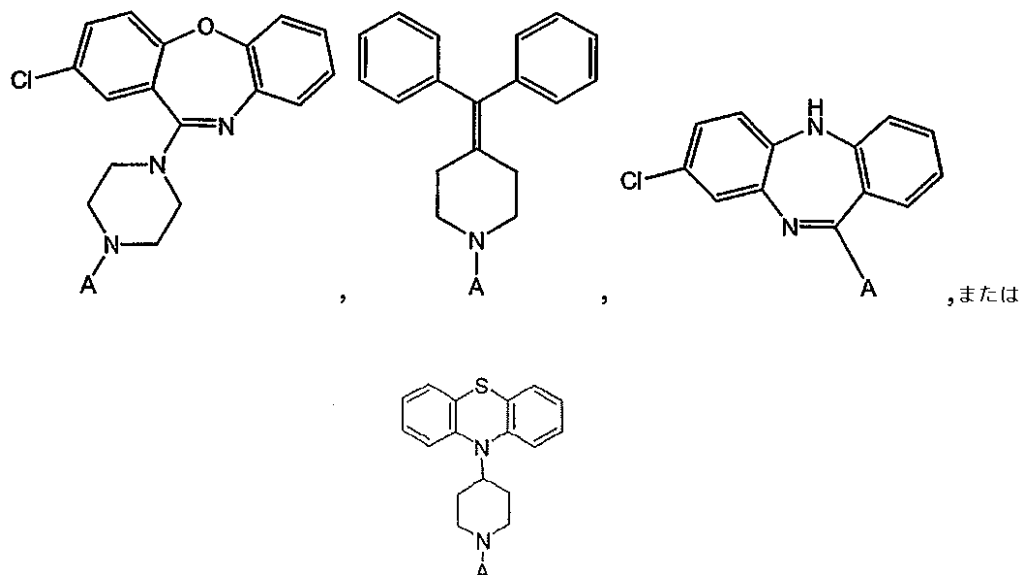
であるが、但し、 $Z$ が $\text{CO}_2\text{H}$ であるとき、 $t$ は、 $0$ ではない。

【0074】

一局面では、本発明は、睡眠を調節する改変型抗ヒスタミン化合物に関し、ここで、該化合物は、以下である：

【0075】

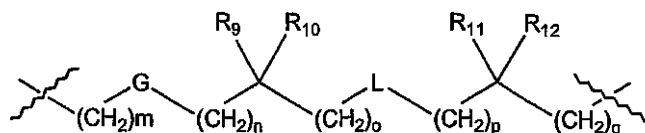
## 【化 5 7】



ここで、Aは、SPおよびZを含むリンカー分子であり、ここで、SPは、スペーサ分子であり、そしてZは、薬剤調節部分である；ここで、該スペーサは、以下の構造を有する：

## 【0076】

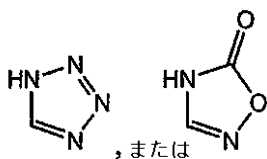
## 【化 5 8】



ここで、m、n、o、p、qは、個々に、0～6の整数である；該CH<sub>2</sub>基は、必要に応じて、分枝であり、そして該アルキレンリンカーの任意のメンバーは、1個またはそれ以上の置換基で置換されている；GおよびLは、個々に、存在しないか、あるいはO、S、C(O)、SOまたはSO<sub>2</sub>である；R<sub>9</sub>～R<sub>12</sub>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>直鎖または分枝アルキル（これは、必要に応じて、ヘテロ原子を含有する）である；そして隣接原子上の置換基は、必要に応じて、連結されて、3員～7員の大きさの環を形成するか、または同一原子上の置換基（すなわち、双生置換基）は、連結されて、3員～7員の大きさの環を形成する；ここで、Zは、CO<sub>2</sub>H、CONHS(O)<sub>2</sub>-アリール、CONHS(O)<sub>2</sub>-アルキル、CONHS(O)<sub>2</sub>-ヘテロアリール、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>H、S(O)<sub>2</sub>NHCO-アルキル、S(O)<sub>2</sub>NHCO-アリール、S(O)NHCO-アルキル、S(O)NHCO-アリール、P(O)(OH)<sub>2</sub>、P(O)OH、

## 【0077】

## 【化 5 9】



である；そして、該化合物は、以下の特徴の1つまたはそれ以上を有する：(i) H1レセプターに関する阻害定数(K<sub>i</sub>)は、500nM未満である；(ii) M1、M2、M

3、D1、D2、D3、1および2からなる群から選択されるオプターゲットへのオプターゲット結合に関する $K_i$ は、該H1レセプターに関する該 $K_i$ よりも10倍以上大きい；(iii)ノンレムピーク時間値は、該化合物を被験体に投与した後、3時間まで、1時間あたり55%より大きいノンレム睡眠である；(iv)ノンレム睡眠の累積全増加は、最大睡眠合併を生じる化合物用量に対して、20分間未満である；(v)最長睡眠期間は、13分間より長い持続時間である；(vi)処置後の正味最長睡眠期間は、該化合物を被験体に投与する少なくとも24時間前に得られたベースライン値を使用して調節したとき、3分間以上である；(vii)平均睡眠期間は、絶対ピークで、5分間より長い；(viii)該化合物を被験体に投与しても、感知できる程度の反跳不眠症を生じない；(ix)該化合物を被験体に投与しても、レム睡眠を著しく阻害しない；そして(x)該化合物を被験体に投与しても、睡眠の正常な効果に比べて、運動活動を不釣り合いに阻害しない。

#### 【0078】

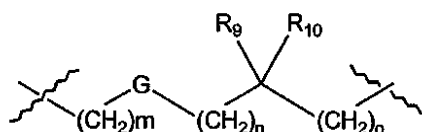
一実施形態では、前記化合物は、以下の特徴の1つまたはそれ以上を有する：(i)H1レセプターに関する阻害定数( $K_i$ )は、150nM未満である；(ii)M1、M2およびM3からなる群から選択されるオプターゲットへのオプターゲット結合に関する $K_i$ は、10 $\mu$ Mより大きい；(iii)ノンレムピーク時間値は、該化合物を被験体に投与した後、3時間まで、1時間あたり55%より大きいノンレム睡眠である；(iv)ノンレム睡眠の累積全増加は、最大睡眠合併を生じる化合物用量に対して、20分間未満である；(v)最長睡眠期間は、17分間より長い持続時間である；(vi)処置後の正味最長睡眠期間は、該化合物を被験体に投与する少なくとも24時間前に得られたベースライン値を使用して調節したとき、5分間以上である；(vii)平均睡眠期間は、絶対ピークで、6分間より長い；(viii)該化合物を被験体に投与しても、感知できる程度の反跳不眠症を生じない；(ix)該化合物を被験体に投与しても、レム睡眠を著しく阻害しない；そして(x)該化合物を被験体に投与しても、睡眠の正常な効果に比べて、運動活動または運動トーンを不釣り合いに阻害しない。

#### 【0079】

別の実施形態では、前記スペーサ分子は、以下の構造を有する：

#### 【0080】

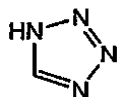
#### 【化60】



ここで、m、nおよびoは、個々に、0～6の整数であり、そして該リンカー内の該CH2基は、必要に応じて、分枝している；Gは、存在しないか、あるいはO、S、C(O)、SOまたはSO2である；R9～R10は、H、C1～C5直鎖または分枝アルキル（これは、必要に応じて、ヘテロ原子を含有する）であるか、および/または連結されて、3員～7員のサイズの環を形成する；そしてZは、CO2H、CONHS(O)2-アール、CONHS(O)2-アルキル、または

#### 【0081】

#### 【化61】



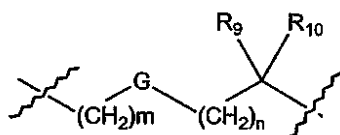
である。

#### 【0082】

一実施形態では、前記スペーサ分子は、以下の構造を有する：

【 0 0 8 3 】

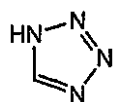
【 化 6 2 】



ここで、 $m$ および $n$ は、個々に、 $0 \sim 4$ の整数であり、そして該 $\text{CH}_2$ 部分は、必要に応じて、分枝されている； $G$ は、存在しないか、あるいは $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{SO}$ または $\text{SO}_2$ である； $\text{R}_9 \sim \text{R}_{10}$ は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルであり、これは、必要に応じて、ヘテロ原子で置換されているか、分枝しているか、および/または連結されて、 $3 \sim 5$ 員のサイズの環を形成、そして $Z$ は、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アリール、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アルキル、または

【 0 0 8 4 】

【 化 6 3 】



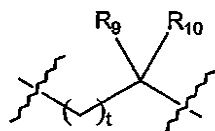
である。

【 0 0 8 5 】

別の実施形態では、前記スペーサ分子は、以下の構造を有する：

【 0 0 8 6 】

【 化 6 4 】

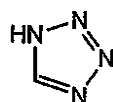


ここで、 $t$ は、 $0 \sim 6$ の整数である； $\text{R}_9 \sim \text{R}_{10}$ は、 $\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ または $\text{CH}_2\text{CH}_3$ であり、必要に応じて、連結されて、 $3 \sim 6$ 員のサイズのスピロ環を形成する；そして

$Z$ は、 $\text{CO}_2\text{H}$ または

【 0 0 8 7 】

【 化 6 5 】



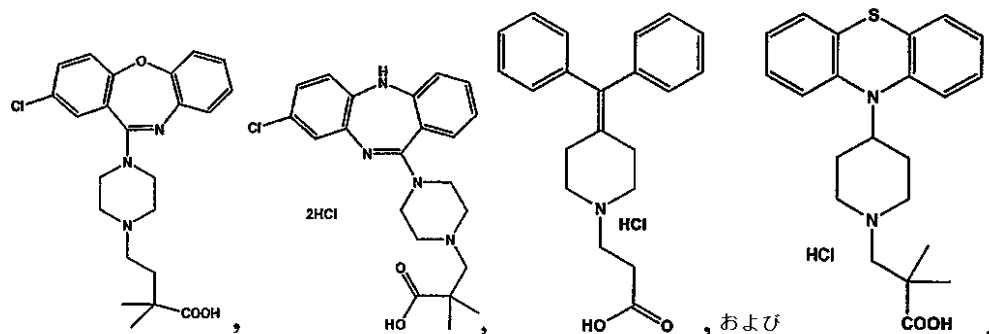
であるが、但し、 $Z$ が $\text{CO}_2\text{H}$ であるとき、 $t$ は、 $0$ ではない

一実施形態では、該改変型抗ヒスタミン化合物は、以下からなる群から選択される：

【 0 0 8 8 】



## 【化 6 6】



別の局面では、本発明の化合物は、被験体における睡眠を調節する医薬を製造する際に、使用される。

## 【0089】

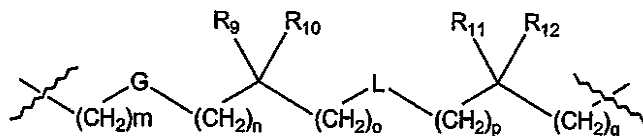
別の局面では、本発明は、次式を有する改変型抗ヒスタミン剤の治療有効量を投与することにより、被験体における睡眠を調節する方法に関する：

## [AH] - A

ここで、AHは、抗ヒスタミン部分であり、そしてAは、SPおよびZを含むリンカー分子であり、ここで、SPは、スペーサ分子であり、そしてZは、薬剤調節部分である；ここで、該スペーサは、以下の構造を有する：

## 【0090】

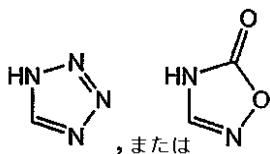
## 【化 6 7】



ここで、m、n、o、p、qは、個々に、0～6の整数である；該CH<sub>2</sub>基は、必要に応じて、分枝であり、そして該アルキレンリンカーの任意のメンバーは、1個またはそれ以上の置換基で置換されている；GおよびLは、個々に、存在しないか、あるいはO、S、C(O)、SOまたはSO<sub>2</sub>である；R<sub>9</sub>～R<sub>12</sub>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>直鎖または分枝アルキル（これは、必要に応じて、ヘテロ原子を含有する）である；そして隣接原子上の置換基は、必要に応じて、連結されて、3員～7員の大きさの環を形成するか、または同一原子上の置換基（すなわち、双生置換基）は、連結されて、3員～7員の大きさの環を形成する；ここで、Zは、CO<sub>2</sub>H、CONHS(O)<sub>2</sub>-アリール、CONHS(O)<sub>2</sub>-アルキル、CONHS(O)<sub>2</sub>-ヘテロアリール、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>H、S(O)<sub>2</sub>NHCO-アルキル、S(O)<sub>2</sub>NHCO-アリール、S(O)NHCO-アルキル、S(O)NHCO-アリール、P(O)(OH)<sub>2</sub>、P(O)OH、

## 【0091】

## 【化 6 8】



である；そして、該化合物は、以下の特徴の1つまたはそれ以上を有する：(i) H1レセプターに関する阻害定数(K<sub>i</sub>)は、500 nM未満である；(ii) M1、M2、M

3、D 1、D 2、D 3、 1 および 2 からなる群から選択されるオフターゲットへのオフターゲット結合に関する  $K_i$  は、該 H 1 レセプターに関する該  $K_i$  よりも 10 倍以上大きい；( i i i ) ノンレムピーク時間値は、該化合物を被験体に投与した後、3 時間まで、1 時間あたり 55 % より大きいノンレム睡眠である；( i v ) ノンレム睡眠の累積全増加は、最大睡眠合併を生じる化合物用量に対して、20 分間未満である；( v ) 最長睡眠期間は、13 分間より長い持続時間である；( v i ) 処置後の正味最長睡眠期間は、該化合物を被験体に投与する少なくとも 24 時間前に得られたベースライン値を使用して調節したとき、3 分間以上である；( v i i ) 平均睡眠期間は、絶対ピークで、5 分間より長い；( v i i i ) 該化合物を被験体に投与しても、感知できる程度の反跳不眠症を生じない；( i x ) 該化合物を被験体に投与しても、レム睡眠を著しく阻害しない；そして( x ) 該化合物を被験体に投与しても、睡眠の正常な効果に比べて、運動活動を不釣り合いに阻害しない。

【0092】

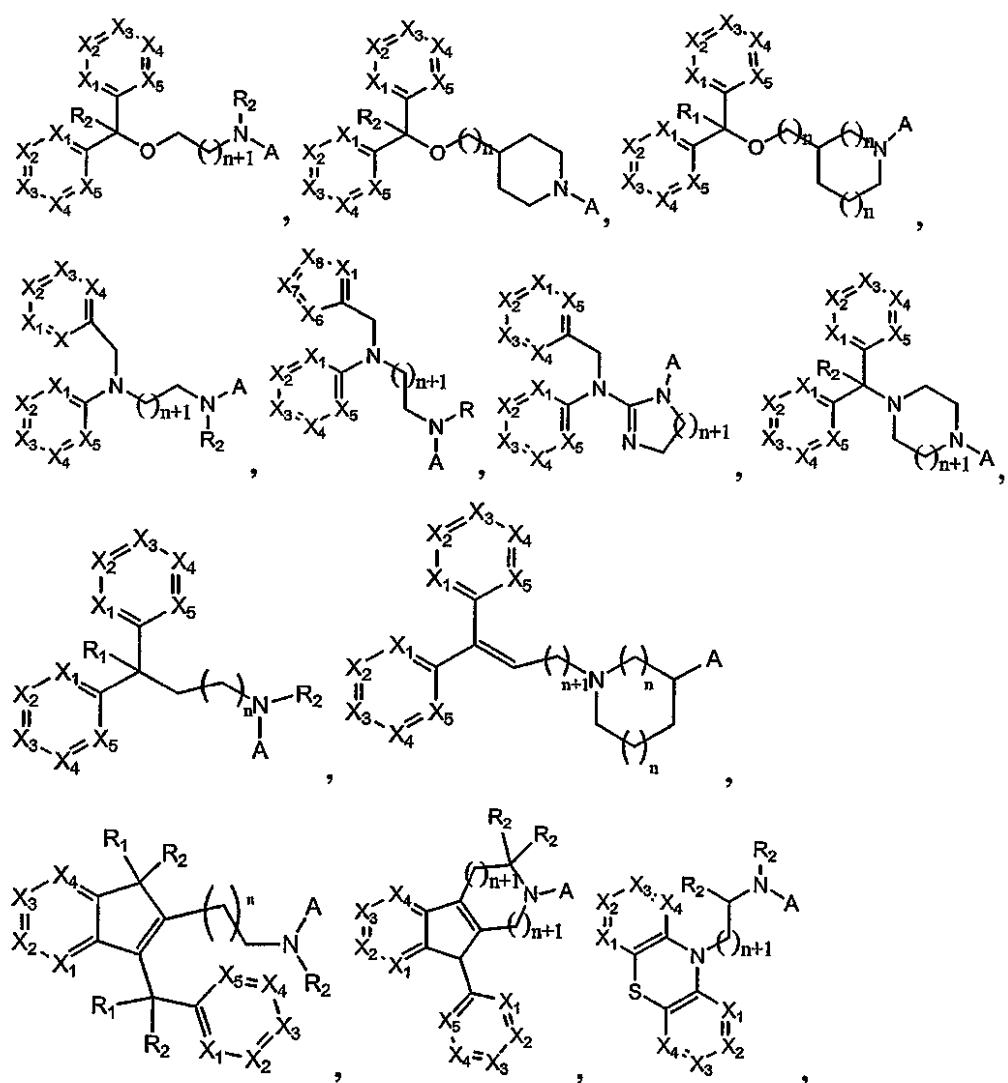
一実施形態では、前記化合物は、以下の特徴の 1 つまたはそれ以上を有する：( i ) H 1 レセプターに関する阻害定数(  $K_i$  ) は、150 nM 未満である；( i i ) M 1、M 2 および M 3 からなる群から選択されるオフターゲットへのオフターゲット結合に関する  $K_i$  は、10  $\mu$ M より大きい；( i i i ) ノンレムピーク時間値は、該化合物を被験体に投与した後、3 時間まで、1 時間あたり 55 % より大きいノンレム睡眠である；( i v ) ノンレム睡眠の累積全増加は、最大睡眠合併を生じる化合物用量に対して、20 分間未満である；( v ) 最長睡眠期間は、17 分間より長い持続時間である；( v i ) 処置後の正味最長睡眠期間は、該化合物を被験体に投与する少なくとも 24 時間前に得られたベースライン値を使用して調節したとき、5 分間以上である；( v i i ) 平均睡眠期間は、絶対ピークで、6 分間より長い；( v i i i ) 該化合物を被験体に投与しても、感知できる程度の反跳不眠症を生じない；( i x ) 該化合物を被験体に投与しても、レム睡眠を著しく阻害しない；そして( x ) 該化合物を被験体に投与しても、睡眠の正常な効果に比べて、運動活動または運動トーンを不釣り合いに阻害しない。

【0093】

別の局面では、本発明は、以下の改変型抗ヒスタミン剤の治療有効量を投与することにより、被験体における睡眠を調節する方法に関する：

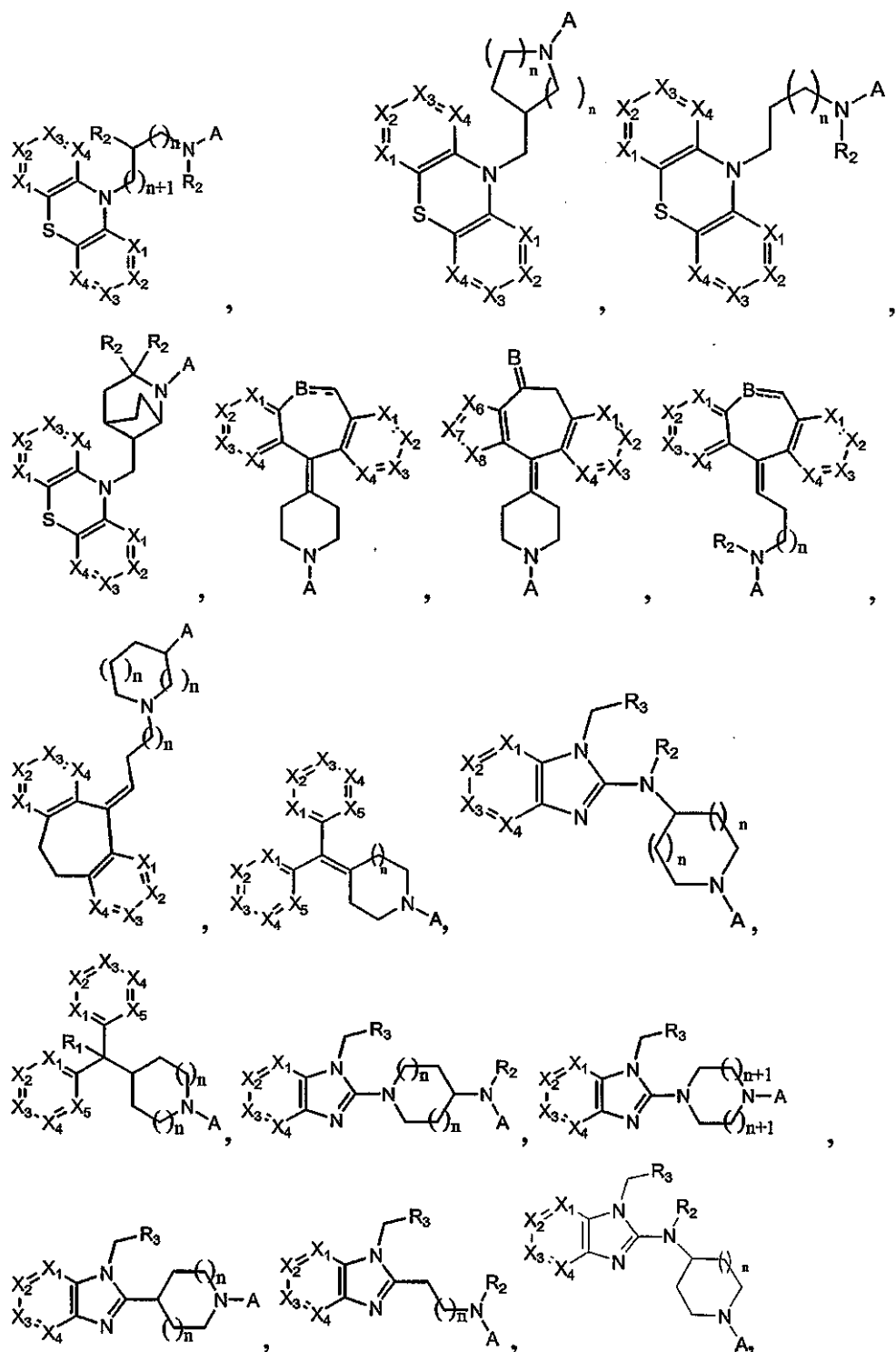
【0094】

【化 6 9】



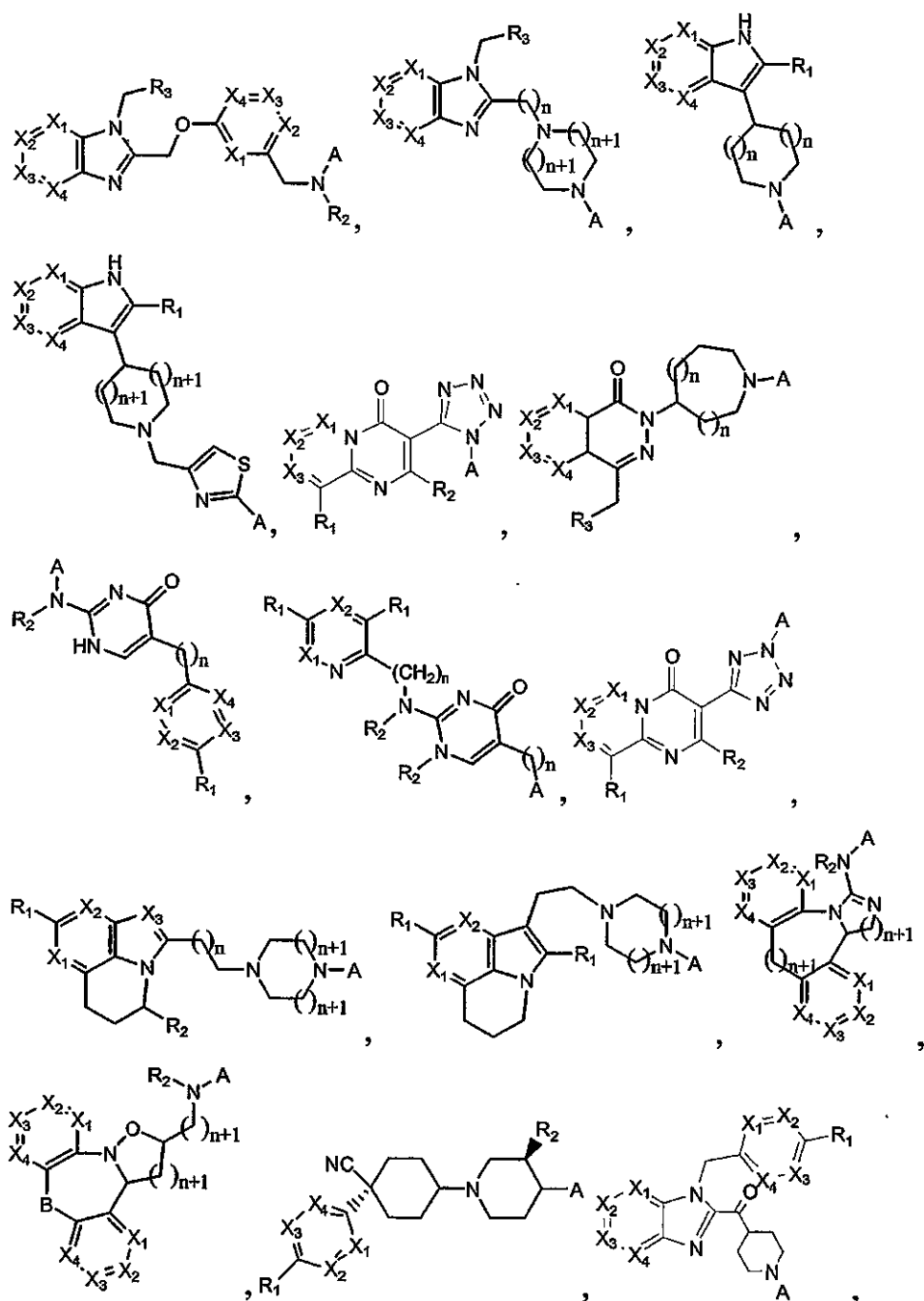
【 0 0 9 5】

【化 7 0】



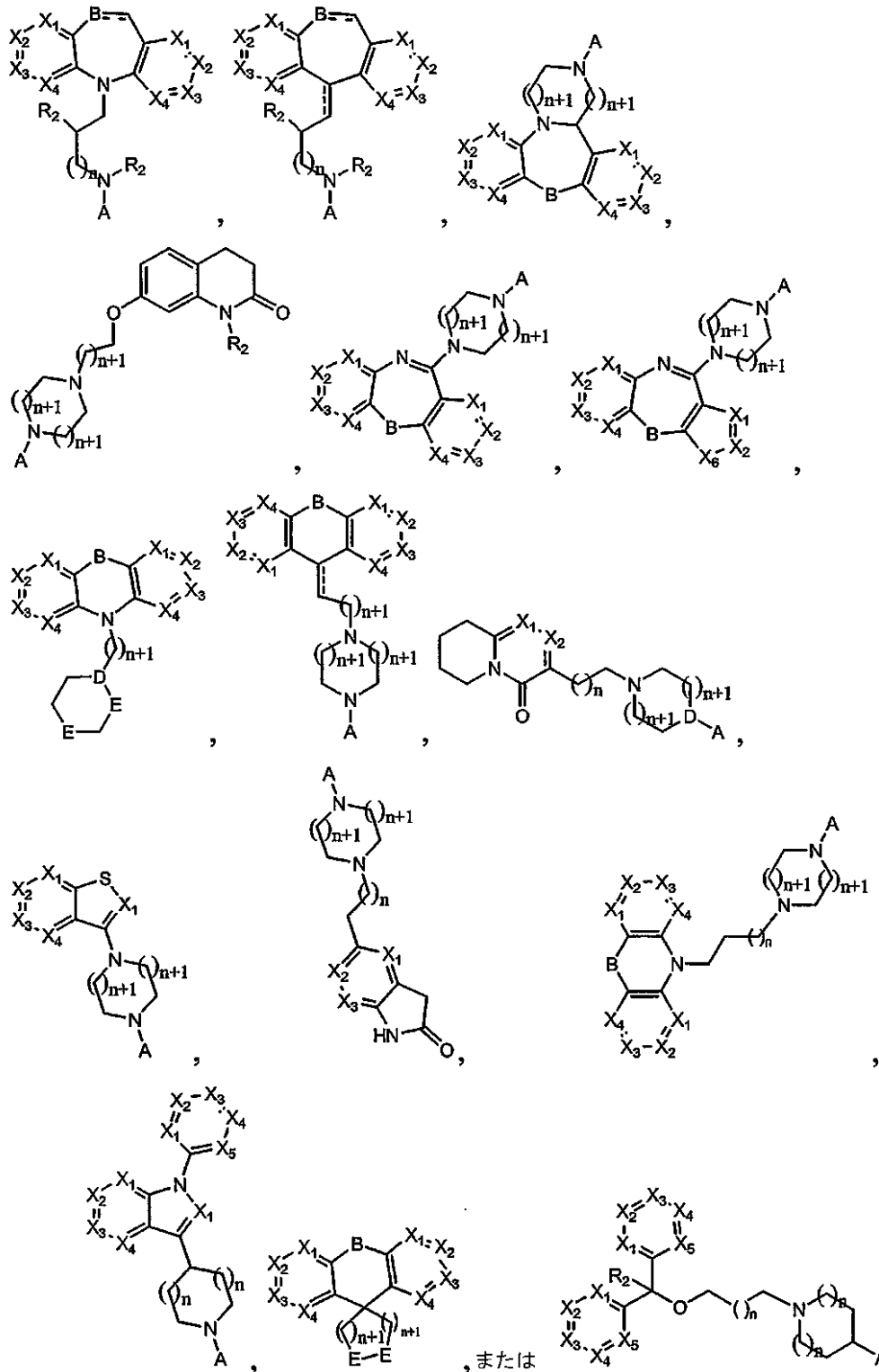
【 0 0 9 6】

【化 7 1】



【0097】

## 【化 7 2】

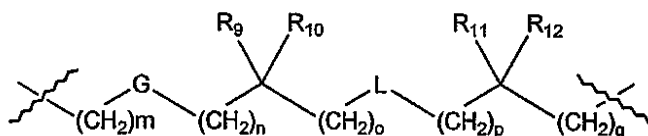


ここで、X<sub>1</sub> ~ X<sub>5</sub> は、別個に、CR または N であり、ここで、R は、H、低級アルキル、フルオロアルキル（例えば、CF<sub>3</sub>）、F、Cl、Br、低級アルコキシ、チオアルキル、低級アルコキシアルキル、フルオロアルコキシ、アルキルカルボキシルまたはアルキルカルボキシルエステルであり、そして、ここで、1 個のアリール環の X<sub>n</sub> は、他のアリール環の対応する X<sub>n</sub> と同一または異なる；X<sub>6</sub> ~ X<sub>8</sub> は、N、S、Se、O または CR であり、ここで、R は、H、低級アルキル、フルオロアルキル、F、Cl、Br、低級アルキルオキシ、チオアルキル、低級アルコキシアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル

カルボキシル、アルキルカルボキシルエステルである； $R_1$  は、 $H$ 、 $OH$ 、低級アルキルまたは低級アルキルオキシである； $R_2$  は、 $H$ または低級アルキルである； $R_3$  は、 $H$ 、アルキル、アルキルオキシまたはアルキルアールである；ここで、各 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ は、1つの構造に複数が結合されるとき、同一または異なる； $B$ は、二重結合が存在しないとき、 $NR$ 、 $S$ 、 $O$ 、 $CH_2$ であり、または二重結合が存在するとき、 $CR$ である； $n$ は、0～4の整数であり、そして1つの構造において1回より多く存在するとき、同一または異なり得る； $D$ は、 $CH$ または $N$ である； $E$ は、 $CH_2$ または $N-A$ であるが、但し、各式内の1個の $E$ は、 $N-A$ である；そして $A$ は、 $SP$ および $Z$ を含むリンカー分子であり、ここで、 $SP$ は、スペーサ分子を含み、そして $Z$ は、薬剤調節部分を含む；ここで、該スペーサは、以下の構造を有する：

【0098】

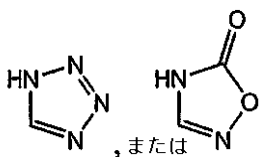
【化73】



ここで、 $m$ 、 $n$ 、 $o$ 、 $p$ 、 $q$ は、個々に、0～6の整数である；該 $CH_2$ 基は、必要に応じて、分枝であり、そして該アルキレンリンカーの任意のメンバーは、1個またはそれ以上の置換基で置換されている； $G$ および $L$ は、個々に、存在しないか、あるいは $O$ 、 $S$ 、 $C(O)$ 、 $SO$ または $SO_2$ である； $R_9 \sim R_{12}$ は、 $H$ 、 $C_1 \sim C_5$ 直鎖または分枝アルキル（これは、必要に応じて、ヘテロ原子を含有する）である；そして隣接原子上の置換基は、必要に応じて、連結されて、3員～7員の大きさの環を形成するか、または同一原子上の置換基（すなわち、双生置換基）は、連結されて、3員～7員の大きさの環を形成する；ここで、 $Z$ は、 $CO_2H$ 、 $CONHS(O)_2$ -アール、 $CONHS(O)_2$ -アルキル、 $CONHS(O)_2$ -ヘテロアール、 $SO_3H$ 、 $SO_2H$ 、 $S(O)_2NHCO$ -アルキル、 $S(O)_2NHCO$ -アール、 $S(O)NHCO$ -アルキル、 $S(O)NHCO$ -アール、 $P(O)(OH)_2$ 、 $P(O)OH$ 、

【0099】

【化74】



である；そして、該化合物は、以下の特徴の1つまたはそれ以上を有する：(i) H1レセプターに関する阻害定数( $K_i$ )は、500 nM未満である；(ii) M1、M2、M3、D1、D2、D3、1および2からなる群から選択されるオフターゲットへのオフターゲット結合に関する $K_i$ は、該H1レセプターに関する該 $K_i$ よりも10倍以上大きい；(iii) ノンレムピーク時間値は、該化合物を被験体に投与した後、3時間まで、1時間あたり55%より大きいノンレム睡眠である；(iv) ノンレム睡眠の累積全増加は、最大睡眠合併を生じる化合物用量に対して、20分間未満である；(v) 最長睡眠期間は、13分間より長い持続時間である；(vi) 処置後の正味最長睡眠期間は、該化合物を被験体に投与する少なくとも24時間前に得られたベースライン値を使用して調節したとき、3分間以上である；(vii) 平均睡眠期間は、絶対ピークで、5分間より長い；(viii) 該化合物を被験体に投与しても、感知できる程度の反跳不眠症を生じない；(ix) 該化合物を被験体に投与しても、レム睡眠を著しく阻害しない；そして(x) 該化合物を被験体に投与しても、睡眠の正常な効果に比べて、運動活動を不釣り合いに阻害しない。

## 【0100】

一実施形態では、前記化合物は、以下の特徴の1つまたはそれ以上を有する：(i) H<sub>1</sub>レセプターに関する阻害定数( $K_i$ )は、150 nM未満である；(ii) M1、M2およびM3からなる群から選択されるオフターゲットへのオフターゲット結合に関する $K_i$ は、10  $\mu$ Mより大きい；(iii) ノンレムピーク時間値は、該化合物を被験体に投与した後、3時間まで、1時間あたり55%より大きいノンレム睡眠である；(iv) ノンレム睡眠の累積全増加は、最大睡眠合併を生じる化合物用量に対して、20分間未満である；(v) 最長睡眠期間は、17分間より長い持続時間である；(vi) 処置後の正味最長睡眠期間は、該化合物を被験体に投与する少なくとも24時間前に得られたベースライン値を使用して調節したとき、5分間以上である；(vii) 平均睡眠期間は、絶対ピークで、6分間より長い；(viii) 該化合物を被験体に投与しても、感知できる程度の反跳不眠症を生じない；(ix) 該化合物を被験体に投与しても、レム睡眠を著しく阻害しない；そして(x) 該化合物を被験体に投与しても、睡眠の正常な効果に比べて、運動活動または運動トーンを不釣り合いに阻害しない。

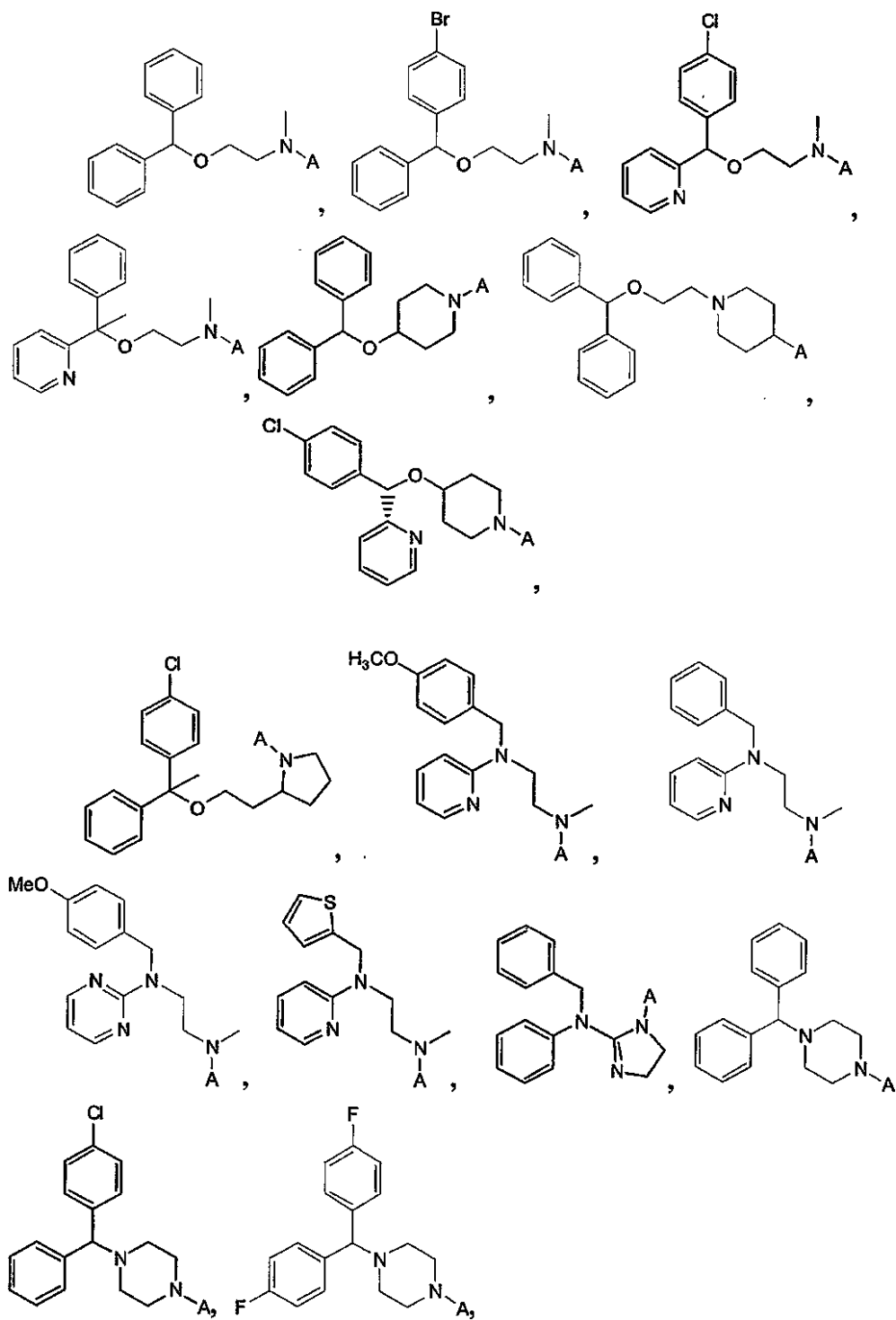
## 【0101】

一局面では、本発明は、以下の改変型抗ヒスタミン剤またはそれらの薬学的に受容可能な塩の治療有効量を投与することにより、被験体における睡眠を調節する方法に関する：

## 【0102】

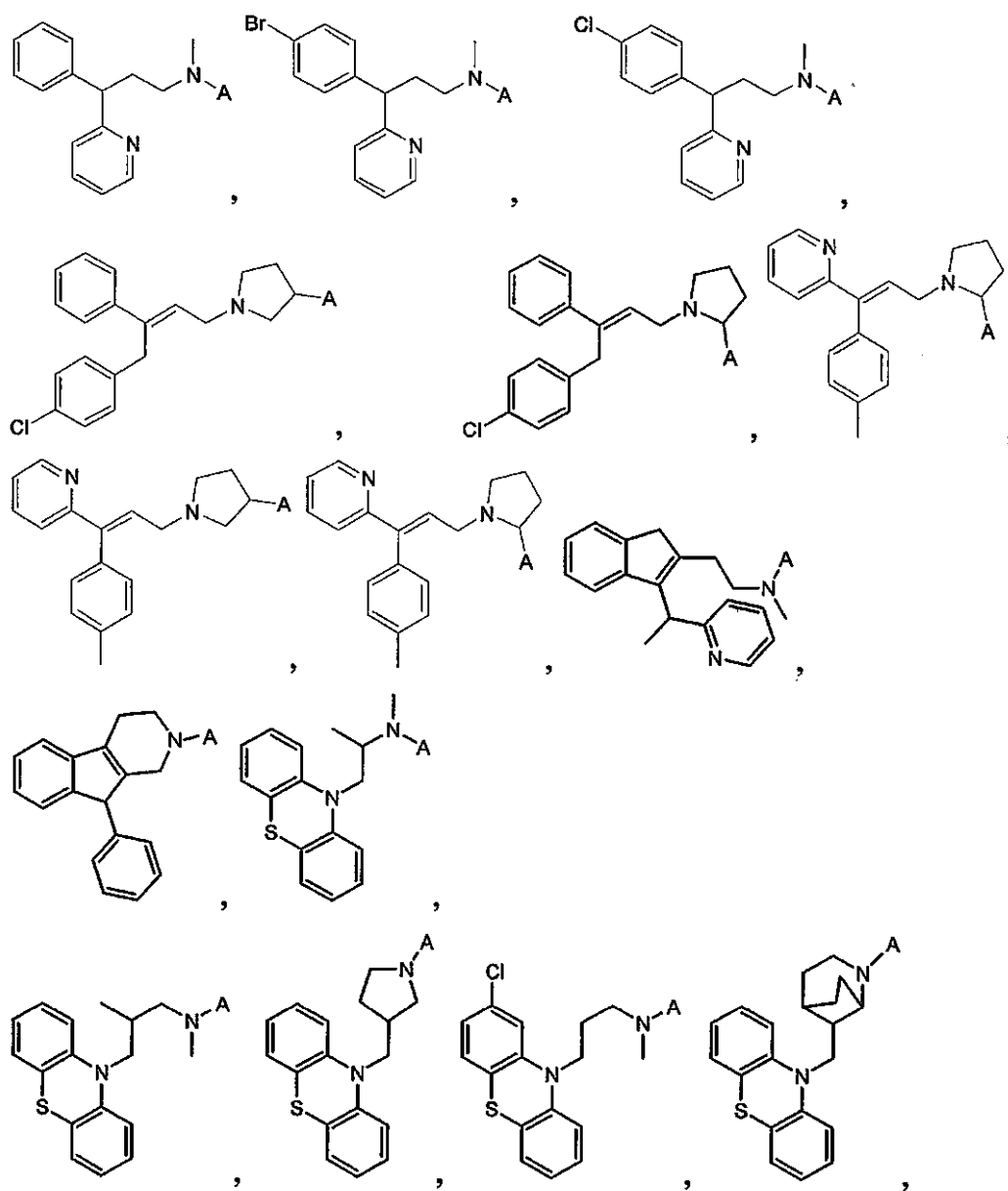


【化 7 5】



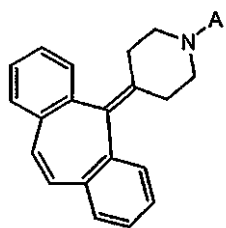
【 0 1 0 3 】

【化 7 6】

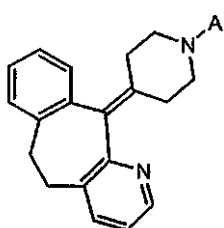


【 0 1 0 4 】

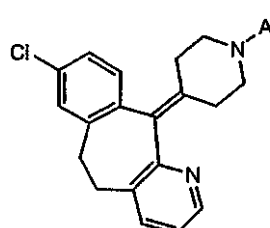
【化 7 7】



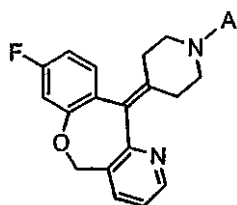
,



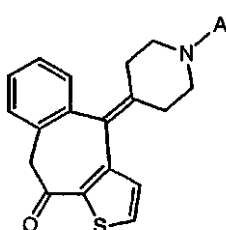
,



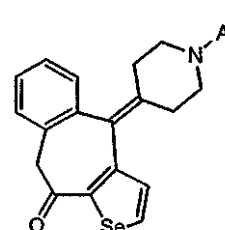
,



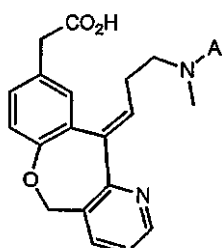
,



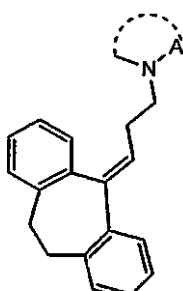
,



,



,



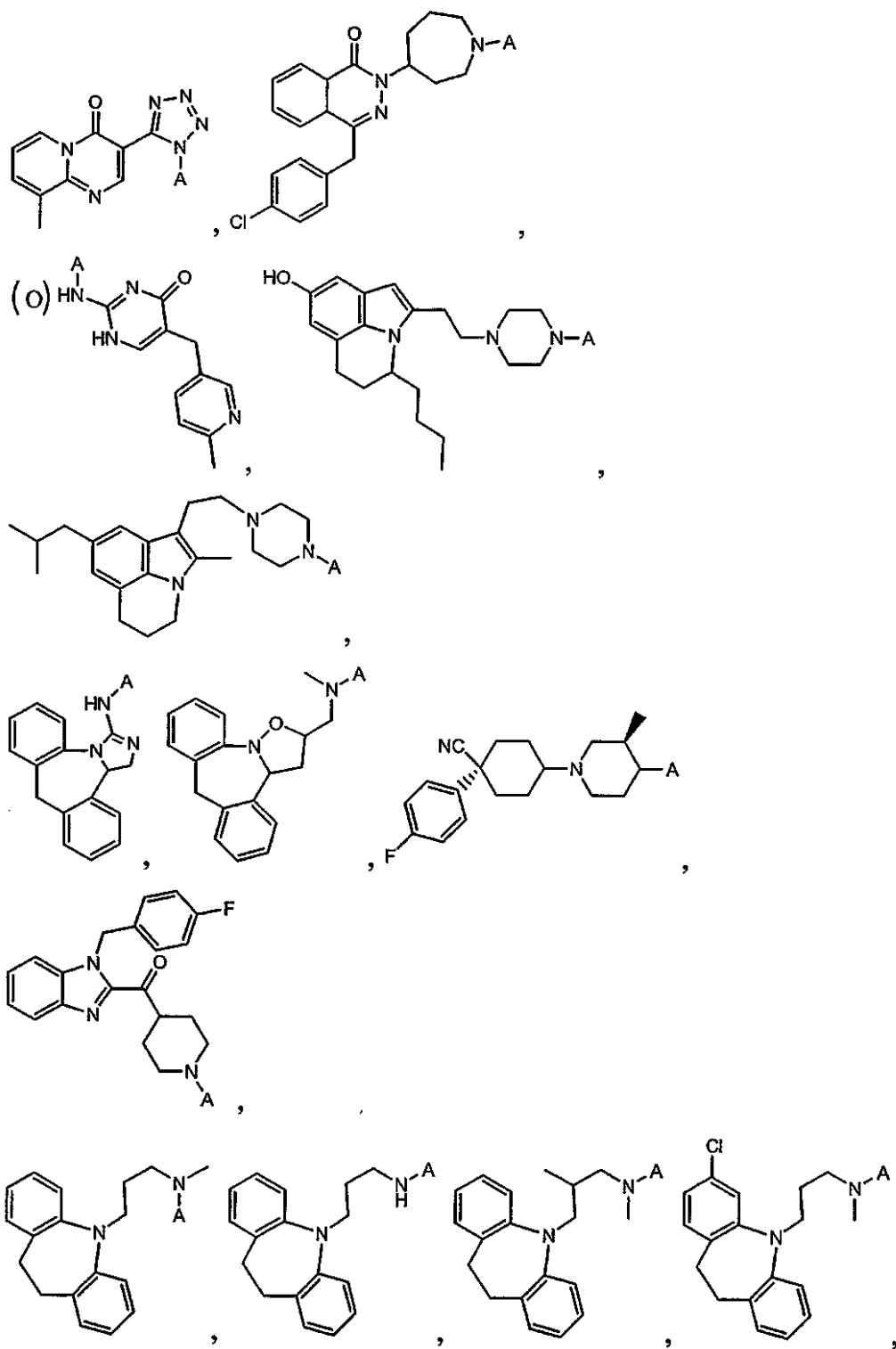
,

【 0 1 0 5】

[illegible]

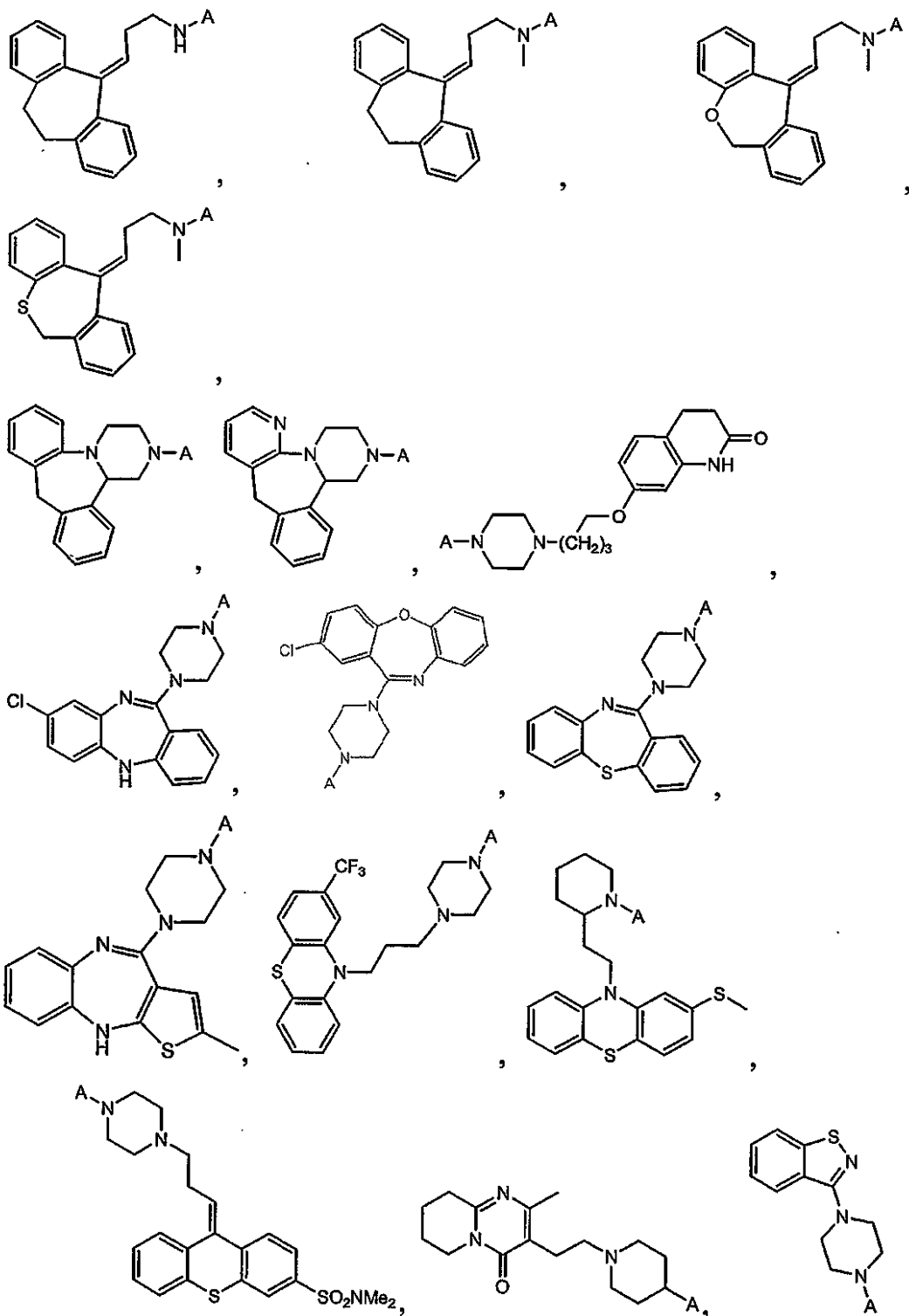
**【 0 1 0 6 】**

【化 7 9】



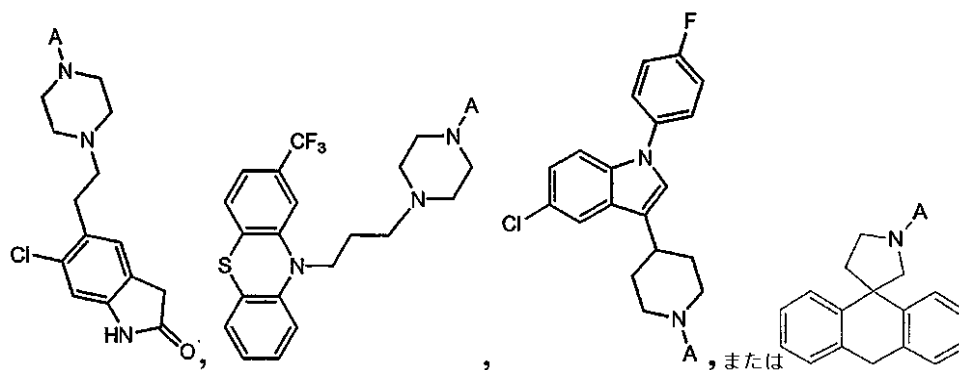
【 0 1 0 7 】

【化 8 0】



【 0 1 0 8】

## 【化 8 1】

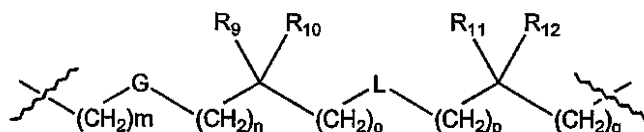


ここで、A は、S P および Z を含むリンカー分子であり、ここで、S P は、スペーサ分子であり、そして Z は、薬剤調節部分である；

ここで、該スペーサは、以下の構造を有する：

## 【0109】

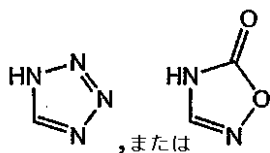
## 【化 8 2】



ここで、m、n、o、p、q は、個々に、0～6 の整数である；該  $\text{CH}_2$  基は、必要に応じて、分枝であり、そして該アルキレンリンカーの任意のメンバーは、1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；G および L は、個々に、存在しないか、あるいは O、S、C(O)、SO または  $\text{SO}_2$  である； $\text{R}_9 \sim \text{R}_{12}$  は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  直鎖または分枝アルキル（これは、必要に応じて、ヘテロ原子を含有する）である；そして隣接原子上の置換基は、必要に応じて、連結されて、3 員～7 員の大きさの環を形成するか、または同一原子上の置換基（すなわち、双生置換基）は、連結されて、3 員～7 員の大きさの環を形成する；ここで、Z は、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アリール、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アルキル、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{SO}_2\text{H}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCO}$ -アルキル、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCO}$ -アリール、 $\text{S}(\text{O})\text{NHCO}$ -アルキル、 $\text{S}(\text{O})\text{NHCO}$ -アリール、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{OH}$ 、

## 【0110】

## 【化 8 3】



である；そして、該化合物は、以下の特徴の 1 つまたはそれ以上を有する：(i) H1 レセプターに関する阻害定数 ( $K_i$ ) は、500 nM 未満である；(ii) M1、M2、M3、D1、D2、D3、1 および 2 からなる群から選択されるオフターゲットへのオフターゲット結合に関する  $K_i$  は、該 H1 レセプターに関する該  $K_i$  よりも 10 倍以上大きい；(iii) ノンレムピーク時間値は、該化合物を被験体に投与した後、3 時間まで、1 時間あたり 55 % より大きいノンレム睡眠である；(iv) ノンレム睡眠の累積全増加は、最大睡眠合併を生じる化合物用量に対して、20 分間未満である；(v) 最長睡眠期間は、13 分間より長い持続時間である；(vi) 処置後の正味最長睡眠期間は、該化

合物を被験体に投与する少なくとも24時間前に得られたベースライン値を使用して調節したとき、3分間以上である；(viii)平均睡眠期間は、絶対ピークで、5分間より長い；(ix)該化合物を被験体に投与しても、感知できる程度の反跳不眠症を生じない；(ix)該化合物を被験体に投与しても、レム睡眠を著しく阻害しない；そして(x)該化合物を被験体に投与しても、睡眠の正常な効果に比べて、運動活動を不釣り合いに阻害しない。

【0111】

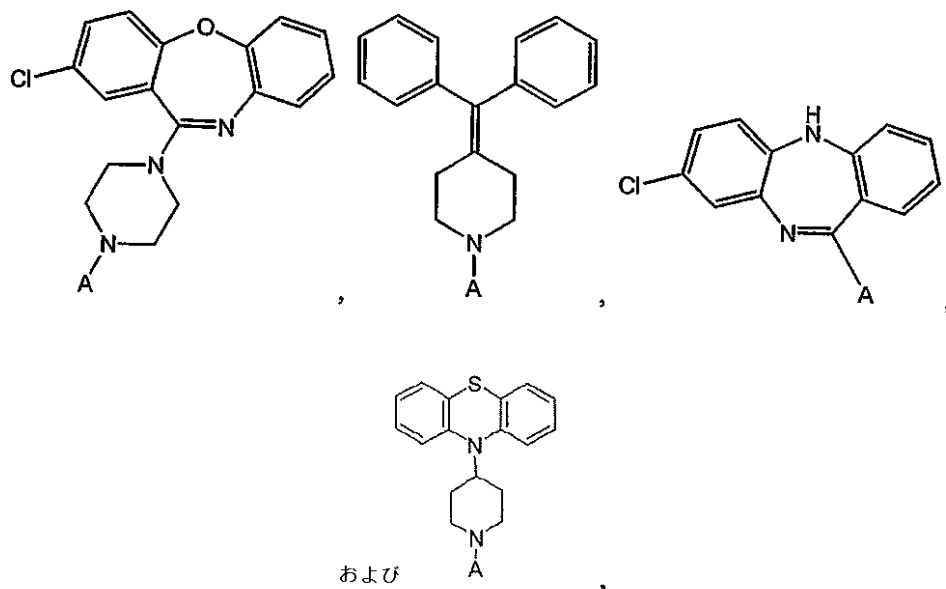
一実施形態では、前記化合物は、以下の特徴の1つまたはそれ以上を有する：(i)H1レセプターに関する阻害定数( $K_i$ )は、150nM未満である；(ii)M1、M2およびM3からなる群から選択されるオフターゲットへのオフターゲット結合に関する $K_i$ は、10 $\mu$ Mより大きい；(iii)ノンレムピーク時間値は、該化合物を被験体に投与した後、3時間まで、1時間あたり55%より大きいノンレム睡眠である；(iv)ノンレム睡眠の累積全増加は、最大睡眠合併を生じる化合物用量に対して、20分間未満である；(v)最長睡眠期間は、17分間より長い持続時間である；(vi)処置後の正味最長睡眠期間は、該化合物を被験体に投与する少なくとも24時間前に得られたベースライン値を使用して調節したとき、5分間以上である；(vii)平均睡眠期間は、絶対ピークで、6分間より長い；(viii)該化合物を被験体に投与しても、感知できる程度の反跳不眠症を生じない；(ix)該化合物を被験体に投与しても、レム睡眠を著しく阻害しない；そして(x)該化合物を被験体に投与しても、睡眠の正常な効果に比べて、運動活動または運動トーンを不釣り合いに阻害しない。

【0112】

一局面では、本発明は、以下からなる群から選択される改変型抗ヒスタミン剤の治療有効量を投与することにより、被験体における睡眠を調節する方法に関する：

【0113】

【化84】



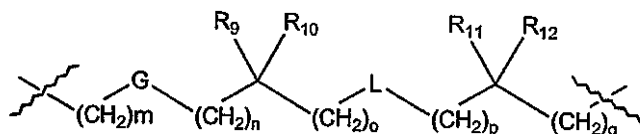
ここで、Aは、スペーサ(SP)および薬剤調節部分(Z)を含むリンカー分子である；

ここで、該スペーサは、以下の構造を有する：

【0114】



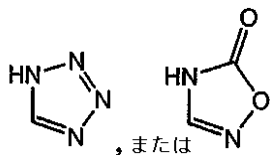
## 【化 8 5】



ここで、 $m$ 、 $n$ 、 $o$ 、 $p$ 、 $q$ は、個々に、0～6の整数である；該 $\text{CH}_2$ 基は、必要に応じて、分枝であり、そして該アルキレンリンカーの任意のメンバーは、1個またはそれ以上の置換基で置換されている； $G$ および $L$ は、個々に、存在しないか、あるいは $O$ 、 $S$ 、 $C(O)$ 、 $SO$ または $SO_2$ である； $R_9 \sim R_{12}$ は、 $H$ 、 $C_1 \sim C_5$ 直鎖または分枝アルキル（これは、必要に応じて、ヘテロ原子を含有する）である；そして隣接原子上の置換基は、必要に応じて、連結されて、3員～7員の大きさの環を形成するか、または同一原子上の置換基（すなわち、双生置換基）は、連結されて、3員～7員の大きさの環を形成する；ここで、 $Z$ は、 $CO_2H$ 、 $CONHS(O)_2$ -アリール、 $CONHS(O)_2$ -アルキル、 $CONHS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $SO_3H$ 、 $SO_2H$ 、 $S(O)_2NHCO$ -アルキル、 $S(O)_2NHCO$ -アリール、 $S(O)NHCO$ -アルキル、 $S(O)NHCO$ -アリール、 $P(O)(OH)_2$ 、 $P(O)OH$ 、

## 【0115】

## 【化 8 6】



である；そして、該化合物は、以下の特徴の1つまたはそれ以上を有する：(i) H1レセプターに関する阻害定数( $K_i$ )は、500 nM未満である；(ii) M1、M2、M3、D1、D2、D3、1および2からなる群から選択されるオフターゲットへのオフターゲット結合に関する $K_i$ は、該H1レセプターに関する該 $K_i$ よりも10倍以上大きい；(iii) ノンレムピーク時間値は、該化合物を被験体に投与した後、3時間まで、1時間あたり55%より大きいノンレム睡眠である；(iv) ノンレム睡眠の累積全増加は、最大睡眠合併を生じる化合物用量に対して、20分間未満である；(v) 最長睡眠期間は、13分間より長い持続時間である；(vi) 処置後の正味最長睡眠期間は、該化合物を被験体に投与する少なくとも24時間前に得られたベースライン値を使用して調節したとき、3分間以上である；(vii) 平均睡眠期間は、絶対ピークで、5分間より長い；(viii) 該化合物を被験体に投与しても、感知できる程度の反跳不眠症を生じない；(ix) 該化合物を被験体に投与しても、レム睡眠を著しく阻害しない；そして(x) 該化合物を被験体に投与しても、睡眠の正常な効果に比べて、運動活動を不釣り合いに阻害しない。

## 【0116】

一実施形態では、前記化合物は、以下の特徴の1つまたはそれ以上を有する：(i) H1レセプターに関する阻害定数( $K_i$ )は、150 nM未満である；(ii) M1、M2およびM3からなる群から選択されるオフターゲットへのオフターゲット結合に関する $K_i$ は、10  $\mu$ Mより大きい；(iii) ノンレムピーク時間値は、該化合物を被験体に投与した後、3時間まで、1時間あたり55%より大きいノンレム睡眠である；(iv) ノンレム睡眠の累積全増加は、最大睡眠合併を生じる化合物用量に対して、20分間未満である；(v) 最長睡眠期間は、17分間より長い持続時間である；(vi) 処置後の正味最長睡眠期間は、該化合物を被験体に投与する少なくとも24時間前に得られたベースライン値を使用して調節したとき、5分間以上である；(vii) 平均睡眠期間は、絶対ピークで、6分間より長い；(viii) 該化合物を被験体に投与しても、感知できる程度

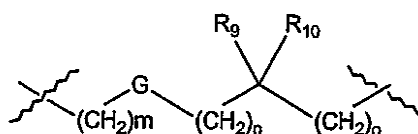
の反跳不眠症を生じない；(ix) 該化合物を被験体に投与しても、レム睡眠を著しく阻害しない；そして(x) 該化合物を被験体に投与しても、睡眠の正常な効果に比べて、運動活動または運動トーンを不釣り合いに阻害しない。

【0117】

別の実施形態では、前記スペーサは、以下である：

【0118】

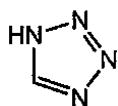
【化87】



ここで、m、nおよびoは、個々に、0～6の整数であり、そして該リンカー内の該CH<sub>2</sub>基は、必要に応じて、分枝している；Gは、存在しないか、あるいはO、S、C(O)、SOまたはSO<sub>2</sub>のいずれかである；R<sub>9</sub>～R<sub>10</sub>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>直鎖または分枝アルキルであり、ここで、該直鎖または分枝アルキルは、必要に応じて、1個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し、必要に応じて、連結されて、3員～7員のサイズの環を形成する；そしてZは、CO<sub>2</sub>H、CONHS(O)<sub>2</sub>-アリール、CONHS(O)<sub>2</sub>-アルキルまたは

【0119】

【化88】



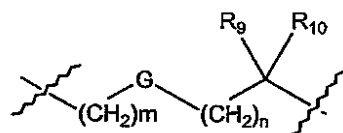
である。

【0120】

一実施形態では、前記スペーサは、以下である：

【0121】

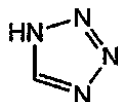
【化89】



ここで、mおよびnは、個々に、0～4の整数であり、そして該リンカー内の該CH<sub>2</sub>基は、必要に応じて、分枝している；Gは、存在しないか、あるいはO、S、C(O)、SOまたはSO<sub>2</sub>である；R<sub>9</sub>～R<sub>10</sub>は、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルであり、ここで、該アルキルは、必要に応じて、1個またはそれ以上のヘテロ原子で置換されており、必要に応じて、分枝しており、ここで、R<sub>9</sub>およびR<sub>10</sub>内のさらに別の原子は、連結されて、3員～5員のサイズの環を形成する；そしてZは、CO<sub>2</sub>H、CONHS(O)<sub>2</sub>-アリール、CONHS(O)<sub>2</sub>-アルキル、または

【0122】

【化90】



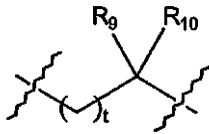
である。

【 0 1 2 3 】

別の実施形態では、前記スペーサは、以下である：

【 0 1 2 4 】

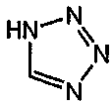
【 化 9 1 】



ここで、 $t$  は、 $0 \sim 6$  の整数である； $R_9 \sim R_{10}$  は、 $H$ 、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  であり、必要に応じて、連結されて、 $3$  員～ $6$  員のスピロ環を形成する；そして  $Z$  は、 $CO_2H$  および

【 0 1 2 5 】

【 化 9 2 】



のいずれかであるが、但し、 $Z$  が  $CO_2H$  であるとき、 $t$  は、 $0$  ではない。

【 0 1 2 6 】

別の実施形態では、前記睡眠調節は、睡眠開始までの時間を短くすること、前記平均睡眠期間を長くすること、または前記最長睡眠期間である。一実施形態では、前記睡眠調節は、睡眠障害を処置する。別の実施形態では、前記睡眠障害は、概日周期異常、不眠症、睡眠時異常行動、睡眠時無呼吸症候群、睡眠発作、および過眠症である。

【 0 1 2 7 】

一実施形態では、前記睡眠障害は、概日周期異常である。別の実施形態では、前記睡眠障害は、不眠症である。一実施形態では、前記睡眠障害は、睡眠時無呼吸症候群である。一実施形態では、前記睡眠障害は、睡眠発作である。別の実施形態では、前記睡眠障害は、過眠症である。

【 0 1 2 8 】

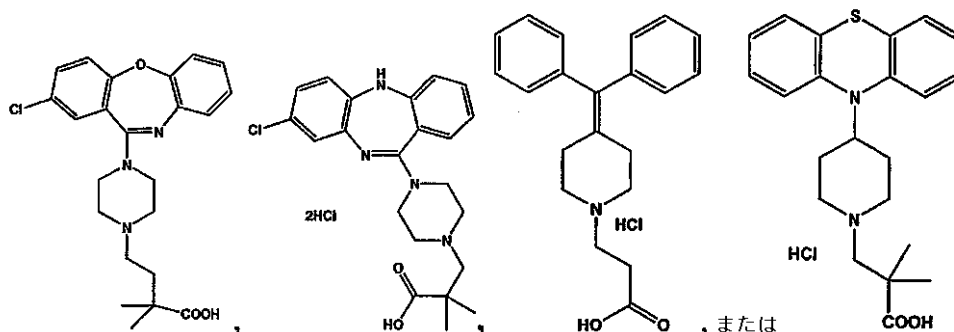
一実施形態では、前記改変型抗ヒスタミン化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、薬学的に受容可能な賦形剤を含有する薬学的組成物として、投与される。一実施形態では、前記改変型抗ヒスタミン化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、 $1$  種またはそれ以上の追加処置薬と共に投与される。別の実施形態では、前記被験体は、ヒト、コンパニオンアニマル、家畜、実験動物および野生動物からなる群から選択される。一実施形態では、前記被験体は、ヒトである。

【 0 1 2 9 】

別の局面では、本発明は、以下の改変型抗ヒスタミン剤の治療有効量を投与することにより、被験体における睡眠を調節する方法に関する：

【 0 1 3 0 】

## 【化 9 3】



## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0131】

## (発明の詳細な説明)

本発明の1つまたはそれ以上の実施形態の詳細は、以下で添付の説明で述べられている。本発明を実施または試験する際に、本明細書中で記述したものと同一または類似の任意の方法および物質が使用できるものの、今ここでは、好ましい方法および物質を記述する。本発明の他の特徴、目的および利点は、この記述から明らかとなる。本明細書では、単数形はまた、特に明記しない限り、複数形も含む。他に定義されていなければ、本明細書中で使用する全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術の当業者に一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。矛盾がある場合、本明細書が優先する。

## 【0132】

本発明は、中枢神経系(CNS)障害を処置するのに使用される組成物に関する。それに加えて、本発明は、CNS障害を処置するのに好都合な方法を提供する。さらに、本発明は、副作用を少なくするために不連続な時間にわたって活性が残る組成物を使用して睡眠障害を処置する方法を提供する。さらに、本発明は、副作用を少なくするために不連続な時間にわたって活性が残る組成物を使用して睡眠障害を処置する方法を提供する。さらに具体的には、本発明は、睡眠障害を処置するための誘導体化(例えば、エステルまたはカルボン酸誘導体化)ヒスタミンアンタゴニストの組成物および使用に関する。

## 【0133】

## (本発明の方法)

本発明の一実施形態は、中枢神経系(CNS)障害を処置する方法である。この処置方法は、中枢神経系(CNS)障害の処置を含み、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該治療化合物を該CNSに浸透させ、そして該CNS標的を変調し、それにより、該CNS障害を処置する工程を包含する。

## 【0134】

「中枢神経系(CNS)障害」との用語は、中枢神経系の障害または状態を含み、これらは、本明細書中で記述された化合物により、処置可能である。例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：鬱病；不安；麻薬常用癖；強迫性障害；情動性神経症/障害；抑鬱性神経症/障害；不安神経症；胸腺機能不全の障害；行動異常；気分障害；性的機能障害；性心理機能障害；性障害；性的障害；精神分裂病；躁鬱病；譫妄；痴呆；重症の精神遅滞および運動障害(ハンチントン病およびジルドゥラトゥーレット(Gilles de la Tourette)症候群；生物学的および概日性リズムの乱れ；摂食障害(拒食症、過食症、悪液質および肥満)；糖尿病；食欲/味覚障害；嘔吐/悪心；喘息；癌；パーキンソン病；クッシング症候群/病；好塩基球腺腫；プロラクチン産生腺腫；高プロラクチン血症；下垂体機能不全；脳下垂体腫瘍/腺腫；視床下部疾患；フローリッヒ症候群；副腎下垂体疾患；脳下垂体腫瘍/腺腫；下垂体成長ホルモン；副腎下垂体機能低下症；副腎下垂体機能亢進症；視床下部性腺機能低下症；カルマン症候群(嗅覚消失、ハイポスマ)；機能的または心因性無月経；下垂体機能不全；視床下部甲状腺機能低下症；視床下部副腎性機能障害；特発性高プロラクチン血症；成長ホルモン欠乏の視床下部

障害；特発性成長ホルモン欠乏；小人症；巨人症；末端肥大症；生物学的および概日性リズムの乱れ；および神経障害、神経障害性疼痛および不隠下肢症候群、心臓および肺疾患のような疾患に関連した睡眠の乱れ；急性および鬱血性心不全；低血圧；高血圧症；尿貯留；骨粗鬆症；狭心症；心筋梗塞；虚血性または出血性脳卒中；くも膜下出血；頭部傷害（例えば、外傷性頭部傷害に付随したくも膜下出血）；アレルギー；良性前立腺の肥大；慢性腎不全；腎疾患；糖耐性障害；片頭痛；痛覚過敏；疼痛；疼痛に対する高いまたは過剰な感受性（痛覚過敏、灼熱痛および異痛症）；急性痛；火傷疼痛；非定型顔面疼痛；神経障害性疼痛；背痛；線維筋痛；複合体領域の疼痛症候群ⅠおよびⅡ；関節炎の疼痛；スポーツ傷害疼痛；感染（例えば、HIV、ポスト・ポリオ症候群および帯状疱疹後神経痛）に関連した疼痛；幻肢痛；陣痛；癌疼痛；ポスト・化学療法疼痛；脳卒中後疼痛；手術後疼痛；神経痛；内臓痛（例えば、被刺激性腸症候群、片頭痛および狭心症）に付随した病態；尿の膀胱失調症（例えば、切迫尿失禁）；麻薬に対する耐性または麻薬からの離脱症状；睡眠障害、睡眠時無呼吸；睡眠発作、不眠症；睡眠時異常行動；時差ボケ症候群；および神経変性障害（これらは、疾病分類学的要素（例えば、脱抑制・痴呆・パーキンソン症・筋萎縮症の複合）を含む）；パリド・ボント・黒質の変性、癲癇および癲癇発作障害、多動症候群（ADHD）／認知障害、アルツハイマー性薬物乱用、脳卒中、多発性硬化症（MS）、および筋萎縮性側索硬化症（ALS）。

【0135】

「処置する」または「処置」との用語は、その状態、疾患または障害（例えば、睡眠障害）の少なくとも1つの症状をなくすか少なくするのに十分な治療有効量の化合物を投与することを包含する。

【0136】

「投与する」との用語は、この治療化合物がその目的機能を実行する性能に影響を与えない任意の手段による被験体への送達を包含する。この治療化合物は、その障害標的を十分に処置する任意の手段により、投与され得る。投与には、非経口投与、経腸投与および局所投与が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物を単独で投与することが可能であるものの、この化合物は、薬学的組成物（これは、本発明の化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを含有する組成物を包含する）として投与するのが好ましい。特定の実施形態では、この治療化合物は、経口投与される。

【0137】

投与はまた、「併用療法」における追加調節因子（AMF）の使用を包含する。「追加調節因子（AMF）」との用語は、追加因子（例えば、追加処置法または対象異常（例えば、化学的不均衡））を包含する。この追加調節因子は、本発明の化合物で変調されるものと同じまたは異なる障害標的に向けられ得ることが理解できるはずである。

【0138】

「併用療法」との用語は、追加調節因子（例えば、追加処置剤）の存在下での本発明の調節化合物の同時投与を包含する。この調節化合物の投与は、最初であり得、続いて、他の処置剤が投与され得る；または他の処置剤の投与は、最初であり得、続いて、この調節化合物（例えば、阻害化合物）が投与され得る。他の処置剤は、標的障害（例えば、睡眠障害）の症状を処置、予防または低減するのに当該技術分野で公知の任意の薬剤であり得る。

【0139】

「併用療法」（または「同時療法」）には、処置薬の共同作用から有益な効果を得る目的の特定の処置レジメンの一部として、本発明の化合物および少なくとも第二薬剤の投与を含む。その併用の有益な効果には、処置薬の組合せから生じる薬物動態学的または薬力学的な共同作用が挙げられるが、これらに限定されない。これらの処置薬を組み合わせた投与は、典型的には、規定の時間（選択する組合せに依存して、通常、分、時間、日または週）にわたって、実行される。「併用療法」は、偶発的かつ恣意的に本発明の組合せを生じる別々の単独療法レジメンの一部として、これらの処置薬の投与を包含すると解釈され得るが、これに限定されない。「併用療法」は、逐次様式（すなわち、ここで、各処置

薬は、異なる時点で投与される)でのこれらの処置薬の投与だけでなく、実質的に同時様式でのこれらの処置薬または少なくとも2種の処置薬の投与を包含すると解釈される。実質的に同時の投与は、例えば、被験体に、固定比率の各処置薬を有するカプセル剤を投与することにより、または各処置薬用の単一カプセル剤を複数回投与することにより、達成できる。各処置薬の逐次投与または実質的な連続投与は、任意の適切な経路で行うことができ、これには、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路および粘膜組織を通る直接吸収が挙げられるが、これらに限定されない。これらの処置薬は、同じ経路または異なる経路で投与できる。例えば、選択した組合せの第一処置薬は、静脈注射で投与され得るのに対して、この組合せの他の処置薬は、経口投与され得る。あるいは、例えば、全ての処置薬が経口投与され得、または全ての処置薬が静脈注射で投与され得る。これらの処置薬を投与する順序は、あまり重要ではない。「併用療法」はまた、他の生物学的に活性な成分および非薬剤療法(例えば、手術または放射線処置)との別の組合せでの上記処置薬の投与を包含する。この併用療法がさらに非薬剤処置を含む場合、この非薬剤処置は、これらの処置薬と非薬剤処置との組合せの同時作用から有益な効果が得られる限り、任意の適切な時点で、行われ得る。例えば、適切な場合、この非薬剤処置が一時的に何日または何週も処置薬の投与からはずされたときでも、依然として、この有益な効果が達成される。

#### 【0140】

それに加えて、本発明の化合物はまた、標的障害用の他の公知の処置剤と共に、投与できる。さらに、他の処置薬は、変調化合物(例えば、阻害化合物)の投与と共に投与したとき、患者に有益な任意の薬剤であり得る。他の処置剤はまた、変調化合物でもあり得る。

#### 【0141】

例えば、本発明の治療化合物は、種々の市販の薬物と結合体化して投与され得、この市販の薬物としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：抗生物質(例えば、ペンタミジン、ロメフロキサシン、メトロニダゾール)、制真菌剤、殺菌剤、ホルモン、解熱剤、抗糖尿病剤、気管支拡張剤(例えば、アミノフィリン)、止瀉剤(例えば、硫酸アトロピンを伴う塩酸ジフェノキシレート)、抗不整脈剤(例えば、リン酸ジソピラミドおよびピジソミド)、冠動脈拡張剤、グリコシド、鎮痙薬、抗高血圧剤(例えば、ベラパミルおよび塩酸ベラパミルおよびそれらのエナンチオマー、ならびにベタキソロール)、抗鬱薬、抗不安剤、他の精神病処置剤(例えば、ゾルピデム、サイクロセリンおよびミラセミド)、副腎皮質ステロイド、鎮痛薬(例えば、ジクロフェナクを伴うミソプロストール)、避妊薬(例えば、エチニルエストラジオールを伴う二酢酸エチノジオール、およびメストラノールを伴うノルエチノドレル)、非ステロイド性抗炎症剤(例えば、オキサプロゼン)、血中グルコース低下剤、コレステロール低下剤、抗痙攣剤、他の抗てんかん剤、免疫調節物質、抗コリン作用薬、交感神経遮断薬、交感神経模倣薬、血管拡張剤、抗凝固剤、抗不整脈剤(例えば、ジソピラミドまたはジソブタミド)、種々の薬学的活性を有するプロスタグランジン(例えば、ミソプロストールおよびエニソプロスト)、利尿薬(例えば、スピロノラクトン、およびヒドロクロチアジドを伴うスピロノラクトン)、睡眠補助剤(例えば、酒石酸ゾルピデム)、抗ヒスタミン剤、抗悪性腫瘍剤、腫瘍退縮性剤、抗アンドロゲン薬、抗マラリア剤、抗らい病剤、ならびに種々の他の型の薬剤。GoodmanおよびGilmanの、The Basis of Therapeutics(第8版、Pergamon Press Inc., USA, 1990)およびThe Merck Index(第11版、Merck & Co., Inc., USA, 1989)(このいずれもが、本明細書中に参考として援用される)を参照のこと。

#### 【0142】

さらに、本発明の化合物はまた、市販の大衆薬もしくは処方箋薬物のいずれか1つと結合体化してか、または組み合わせて投与され得、市販の大衆薬もしくは処方箋薬物としては以下が挙げられるが、これらに限定されない：Avobenzene/padimate-O、ACCUPRIL(登録商標)錠剤(塩酸キナプリル)、Accutaneカプセル(イソトレチノイン)、Achromycin Vカプセル((4S-(4. . . ,

4 a . . , 5 a . . , 6 . . , 1 2 a . . , ) ) - 4 - ( ジメチルアミノ ) - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - o c t B P y d r o - 3 , 6 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - p e n t B P y d r o x y - 6 - メチル - 1 , 1 1 - ジオキソ - 2 - ナフタセンカルボキサミドの一塩酸塩 )、A c t i f e d 咳止めシロップ ( リン酸コデイン、塩酸トリプロリジンおよび塩酸シュードエフェドリン )、A l d a c t a z i d e 錠剤 ( スピロノラクトンおよびヒドロクロロチアジド )、A L D O C L O R ( 登録商標 ) 錠剤 ( メチルドパおよびクロロチアジド )、A l d o r i l 錠剤 ( メチルドパ - ヒドロクロロチアジド )、A l f e r o n ( 登録商標 ) N 注射剤 ( インターフェロン . . - n 3 ( ヒト白血球由来 ) )、A L T A C E <sup>T M</sup> カプセル ( ラミプリル )、A M B I E N ( 登録商標 ) 錠剤 ( 酒石酸ゾルピデム )、A n a f r a n i l カプセル ( 塩酸クロミブラミン )、A N A P R O X ( 登録商標 ) 錠剤 ( ナプロキセンナトリウム )、A n c o b o n カプセル ( フルシトシン )、A n s a i d 錠剤 ( フルビプロフェン )、A p r e s a z i d e カプセル ( 塩酸ヒドララジンおよびヒドロクロロチアジド )、A s e n d i n 錠剤 ( 2 - クロロ - 1 1 - ( 1 - ピペラジニル ) ジベンズ ( b , f ) ( 1 , 4 ) - オキサゼピン )、A t r e t o l <sup>T M</sup> 錠剤 ( カルバマゼピン )、A u r e o m y c i n 眼軟膏 ( 塩酸クロルテトラサイクリン )、A z o G a n t a n o l ( 登録商標 ) 錠剤 ( スルファメトキサゾールおよび塩酸フェナゾピリジン )、A z o G a n t r i s i n 錠剤 ( スルフィソキサゾールおよび塩酸フェナゾピリジン )、A z u l f i d i n e ( 登録商標 ) 錠剤および E N - t a b s ( 5 - ( ( p - ( 2 - ピリジルスルファモイル ) フェニル ) - アゾ ) サリチル酸 )、B a c t r i m 錠剤 ( トリメトプリムおよびスルファメトキサゾール )、B a c t r i m I . V . 輸液 ( トリメトプリムおよびスルファメトキサゾール )、B a c t r i m 小児用懸濁剤 ( トリメトプリムおよびスルファメトキサゾール )、B a c t r i m 懸濁剤 ( トリメトプリム、およびスルファメトキサゾール )、B a c t r i m 錠剤 ( トリメトプリムおよびスルファメトキサゾール )、B e n a d r y l ( 登録商標 ) カプセル ( 塩酸ジフェンヒドラミン、U S P )、B e n a d r y l ( 登録商標 ) カプセル ( k a p s e a l ) ( 塩酸ジフェンヒドラミン、U S P )、B e n a d r y l ( 登録商標 ) 錠剤 ( 塩酸ジフェンヒドラミン、U S P )、B e n a d r y l ( 登録商標 )、非経口用 ( 塩酸ジフェンヒドラミン、U S P )、B e n a d r y l ( 登録商標 ) 無菌バイアル、アンプル、および無菌用量シリンジ ( 塩酸ジフェンヒドラミン、U S P )、C a p o t e n 錠剤 ( カプトプリル )、C a p o z i d e 錠剤 ( カプトプリル - ヒドロクロロチアジド )、C a r d i z e m ( 登録商標 ) C D カプセル ( 塩酸ジルチアゼム )、C a r d i z e m ( 登録商標 ) S R カプセル ( 塩酸ジルチアゼム )、C a r d i z e m ( 登録商標 ) 錠剤 ( 塩酸ジルチアゼム )、C h i b r o x i n 無菌点眼剤 ( 経口形態で ) ( ノルフロキサシン )、小児用 A d v i l ( 登録商標 ) 懸濁剤 ( イブプロフェン )、C i p r o ( 登録商標 ) I . V . ( シプロフロキサシン )、C i p r o ( 登録商標 ) 錠剤 ( シプロフロキサシン )、C l a r i t i n 錠剤 ( ロラタジン )、C l i n o r i l 錠剤 ( スリンダク )、C o m b i p r e s ( 登録商標 ) 錠剤 ( 塩酸クロニジンおよびクロルタリドン )、C o m p a z i n e ( 登録商標 ) 注射剤 ( マレイン酸プロクロルペラジン )、C o m p a z i n e ( 登録商標 ) 多用量バイアル ( マレイン酸プロクロルペラジン )、C o m p a z i n e ( 登録商標 ) シリンジ ( マレイン酸プロクロルペラジン )、C o m p a z i n e ( 登録商標 ) スパンスルカプセル ( マレイン酸プロクロルペラジン )、C o m p a z i n e ( 登録商標 ) 坐剤 ( マレイン酸プロクロルペラジン )、C o m p a z i n e ( 登録商標 ) シロップ ( マレイン酸プロクロルペラジン )、C o m p a z i n e ( 登録商標 ) 錠剤 ( マレイン酸プロクロルペラジン )、C o r d a r o n e 錠剤 ( 塩酸アミオダロン )、C o r z i d e 錠剤 ( ナドロールおよびベンドロフルメチアジド )、D a n t r i u m カプセル ( ダントロレンナトリウム )、D a p s o n e 錠剤 ( 4 - 4 ' , ジアミノジフェニルスルホン )、D A Y P R O ( 登録商標 ) カプレット ( c a p l e t ) ( オキサプロキシニン )、D e c l o m y c i n 錠剤 ( デメクラサイクリンまたは ( 4 S - ( 4 . . , 4 a . . , 5 a . . , 6 . . , 1 2 a . . ) - 7 - クロロ - 4 - ジメチルアミノ ) - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - o c t B P y d r o - 3 , 6 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - p e n t B P y d r o x y - 1 , 1 1

- ジオキソ - 2 - ナフタセンカルボキサミド - 塩酸塩)、DECONAMINE (登録商標) カプセル (マレイン酸クロルフェニラミンおよび塩酸 d - シュードエフェドリン)、DECONAMINE (登録商標) シロップ (マレイン酸クロルフェニラミン、および塩酸 d - シュードエフェドリン)、DECONAMINE (登録商標) 錠剤 (マレイン酸クロルフェニラミン、および塩酸 d - シュードエフェドリン)、Depakene カプセル (バルプロ酸)、Depakene シロップ (バルプロ酸)、Depakote スプリンクルカプセル (ジバルブロックスナトリウム)、Depakote 錠剤 (ジバルブロックスナトリウム)、DiaBeta (登録商標) 錠剤 (グリブリド)、Diabinese 錠剤 (クロルプロパミド)、Diamox 非経口 (アセタゾラミド)、Diamox 持続性 (sequel) (アセタゾラミド)、Diamox 錠剤 (アセタゾラミド)、Dimetane - DC、咳止めシロップ (マレイン酸プロモフェニラミン、塩酸フェニルプロパノラミンおよびリン酸コデイン)、Dimetane - DX、咳止めシロップ (マレイン酸プロモフェニラミン、塩酸フェニルプロパノラミンおよびリン酸コデイン)、Dipentum (登録商標) カプセル (オルサラジンナトリウム)、Diucardin 錠剤 (ヒドロフルメチアジド)、Diupres 錠剤 (レセルピンおよびクロロチアジド)、Diuril 経口懸濁剤 (クロロチアジド)、Diuril ナトリウム静脈内 (クロロチアジド)、Diuril 錠剤 (クロロチアジド)、Dolobid 錠剤 (ジフルニサル)、DORYX (登録商標) カプセル (ドキシサイクリンハイクレート (doxycycline hyclate))、Dyazide カプセル (ヒドロクロロチアジド、およびトリウムテレン)、Dyrenium カプセル (トリウムテレン)、Efudex クリーム (5 - フルオロウラシル)、Efudex 溶液 (5 - フルオロウラシル)、Elavil 注射剤 (アミトリプチリン HCl)、Elavil 錠剤 (アミトリプチリン HCl)、Eldepryl 錠剤 (塩酸セレギリン)、Endep 錠剤 (アミトリプチリン HCl)、Enduron 錠剤 (メチクロチアジド)、Enduronyl Forte 錠剤 (メチクロチアジド、およびデセルピジン)、Enduronyl 錠剤 (メチクロチアジド、およびデセルピジン)、Ergamisol 錠剤 (塩酸レバミゾール)、Esidrix 錠剤 (ヒドロクロロチアジド、USP)、Esimil 錠剤 (グアネチジン、一硫酸塩、USP およびヒドロクロロチアジド、USP)、Etrafon Forte 錠剤 (ペルフェナジン、USP および塩酸アミトリプチリン、USP)、Etrafon 2 - 10 錠剤 (ペルフェナジン、USP および塩酸アミトリプチリン、USP)、Etrafon 錠剤 (ペルフェナジン、USP および塩酸アミトリプチリン、USP)、Etrafon - A 錠剤 (ペルフェナジン、USP および塩酸アミトリプチリン、USP)、Eullexin カプセル (フルタミド)、Exna 錠剤 (ベンズチアジド)、FUDR 注射剤 (フロクスウリジン)、Fansidar 錠剤 (N1 - , (5, 6 - ジメトキシ - 4 - ピリミジニル) スルファニラミド、(スルファドキシニル) および 2, 4 - ジアミノ - 5 - (p - クロロフェニル) - 6 - エチルピリミジン (ピリメタミン)、Feldene カプセル (ピロキシカム)、Flexeril 錠剤 (塩酸シクロベンザプリン)、FLOXIN (登録商標) I . V . (オフロキサシン、注射剤)、FLOXIN (登録商標) 錠剤 (オフロキサシン)、フルオロウラシル注射剤 (5 - フルオロ - 2, 4 (1H, 3H) - ピリミジンジオン)、Fulvicin 錠剤 (グリセオフルビン)、Gantanol (登録商標) 懸濁剤 (スルファメトキサゾール)、Gantanol (登録商標) 錠剤 (スルファメトキサゾール)、Gantrisin 眼軟膏 / 溶液 (スルフィソキサゾール)、Gantrisin 小児用懸濁剤 (スルフィソキサゾール)、Gantrisin シロップ (スルフィソキサゾール)、Gantrisin 錠剤 (スルフィソキサゾール)、Glucotrol 錠剤 (glipizide)、Glynase PresTab 錠剤 (グリブリド)、Grifulvin V 錠剤 (グリセオフルビン)、Grifulvin 経口懸濁剤 (グリセオフルビン)、Gristactin カプセル (グリセオフルビン)、Gristactin 錠剤 (グリセオフルビン)、Gris - PEG 錠剤 (グリセオフルビン)、Griivate 錠剤 (グリセオフルビン)、Griivate 懸濁剤 (グリセオフルビン)、Haldol Decanoate 50 注射剤 (デカン酸ハロペリドール)、Ha



l d o l   D e c a n o a t e   1 0 0 注射剤（デカン酸ハロペリドール）、H a l d o  
 l 錠剤（デカン酸ハロペリドール）、H i b i s t a t 殺菌ハンドリンス（グルコン酸ク  
 ロルヘキシジン）、H I S M A N A L （登録商標）錠剤（アステミゾール）、H y d r o  
 D I U R I L 錠剤（ヒドロクロロチアジド）、H y d r o m o x 錠剤（キネタゾン）、H  
 y d r o p r e s 錠剤（レセルピンおよびヒドロクロロチアジド）、I n d e r i d e （  
 登録商標）錠剤（塩酸プロプラノロールおよびヒドロクロロチアジド）、I n d e r i d  
 e s カプセル（登録商標）（塩酸プロプラノロールおよびヒドロクロロチアジド）、I n  
 t a l 吸入剤（クロモリンナトリウム）、I n t r o n   A 注射剤（組換えインターフェ  
 ロン、  
 、  
 - 2 b）、L a m p r e n e カプセル（クロファジミン）、L a s i x 経  
 口溶液（フロセミド）、L a s i x 錠剤（フロセミド）、L a s i x 注射剤（フロセミド  
 ）、L i m b i t r o l 錠剤（クロルジアゼポキシドおよび塩酸アミトリプチリン）、L  
 o d i n e カプセル（エトドラク）、L o p r e s s o r   H C T 錠剤（酒石酸メトプロ  
 ロール   U S P およびヒドロクロロチアジド、U S P ）、L o t e n s i n 錠剤（塩酸ベ  
 ナゼプリル）、L O Z O L （登録商標）錠剤（インダパミド）、L u d i o m i l 錠剤（  
 塩酸マプロチリン   U S P ）、M a r p l a n 錠剤（イソカルボキサジド）、M A X A Q  
 U I N （登録商標）錠剤（ロメフロキサシンH C l ）、M a x z i d e 錠剤（トリアムテ  
 レンU S P およびヒドロクロロチアジド、U S P ）、M e l l a r i l （登録商標）濃縮  
 （チオリダジン）、M e l l a r i l （登録商標）錠剤（チオリダジン）、M e l l a r  
 i l - S 懸濁剤（チオリダジン）、M e p e r g a n 注射剤（塩酸メペリジンおよび塩酸  
 プロメタジン）、メトトレキサート錠剤（メトトレキサート）、M e v a c o r 錠剤（ロ  
 バスタチン）、M i c r o n a s e 錠剤（グリブリド）、M i n i z i d e カプセル（塩  
 酸プラゾシンおよびポリチアジド）、M i n o c i n 静脈内（（4 S - （4  
 、  
 、  
 5 a  
 、  
 、  
 1 2 a  
 ）） - 4 , 7 - ビス（ジメチル

アミノ） - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - o c t B P y d r o - 3 , 1 0  
 , 1 2 , 1 2 a - t e t r B P y d r o x y - 1 , 1 1 - ジオキソ - 2 - ナフトセンカル  
 ボキサミドー塩酸塩）、M i n o c i n 経口懸濁剤（（4 S - （4  
 、  
 、  
 5 a  
 、  
 、  
 1 2 a  
 ）） - 4 , 7 - ビス（ジメチルアミノ） - 1 , 4 , 4 a , 5 ,  
 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - o c t B P y d r o - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - t e t r B P  
 y d r o x y - 1 , 1 1 - ジオキソ - 2 - ナフトセンカルボキサミドー塩酸塩）、M i n  
 o c i n カプセル（（4 S - （4  
 、  
 、  
 5 a  
 、  
 、  
 1 2 a  
 ）） -  
 4 , 7 - ビス（ジメチルアミノ） - 1 , 4 , 4 a , 5 , 5 a , 6 , 1 1 , 1 2 a - o c t  
 B P y d r o - 3 , 1 0 , 1 2 , 1 2 a - t e t r B P y d r o x y - 1 , 1 1 - ジオキ  
 ソ - 2 - ナフトセンカルボキサミドー塩酸塩）、M o d u r e t i c 錠剤（アミロリド、  
 H C l - ヒドロクロロチアジド）、M o n o d o x （登録商標）カプセル（ドキシサイク  
 リンー水和物）、M o n o p r i l 錠剤（フォシノプリル（f o s i n o p r i l ）ナト  
 リウム）、小児用M o t r i n 液体懸濁剤（イブプロフェン）、M o t r i n 錠剤（イブ  
 プロフェン）、M y k r o x 錠剤（メトラゾン）、N A P R O S Y N （登録商標）懸濁剤  
 （ナプロキセン）、N A P R O S Y N （登録商標）錠剤（ナプロキセン）、N a v a n e  
 カプセル（チオチキセン）、N a v a n e 筋肉内（チオチキセン）、N e g G r a m カブ  
 レット（c a p l e t ）（ナリジクス酸）、N e g G r a m 懸濁剤（ナリジクス酸）、N  
 e p t a z a n e 錠剤（メタゾラミド）、N i p e n t 注射剤（ペントスタチン）、N o  
 r m o d y n e 錠剤（ラベタロール   H C l ）、N O R O X I N 錠剤（ノルフロキサシン  
 ）、N o r p r a m i n 錠剤（塩酸デシブラミン、U S P ）、o r e t i c 錠剤（ヒドロ  
 クロロチアジド）、O r e t i c y l   F o r t e 錠剤（ヒドロクロロチアジドおよびデ  
 セルピジン）、O r i n a s e 錠剤（トルブタミド）、O r n a d e カプセル（塩酸フェ  
 ニルプロパノラミンおよびマレイン酸クロルフェニラミン）、O r u d i s カプセル（ケ  
 トプロフェン）、O x s o r a l e n ローション（メトキシブソラレン）、P B Z 錠剤（  
 塩酸トリペレナミン   U S P ）、P B Z - S R 錠剤（塩酸トリペレナミン、U S P ）、p  
 H i s o H e x 局所乳剤（ヘキサクロロフェン）、P & S   P L U S （登録商標）局所タ

ールゲル（粗コールタール）、Pamelor（登録商標）カプセル（ノルトリブチリンHCl）、Pamelor（登録商標）溶液（ノルトリブチリンHCl）、Paxil錠剤（塩酸パロキセチン）、Pediazole経口懸濁剤（エチルコハク酸エリスロマイシン、USPおよびスルフィソキサゾール アセチル、USP）、Penetrex、TM、錠剤（エノキサシン）、Pentasaカプセル（メサラミン）、Periactionシロップ（シプロヘブタジンHCl）、Periaction錠剤（シプロヘブタジン、HCl）、Phenergan錠剤（塩酸プロメタジン）、Phenergan注射剤（塩酸プロメタジン）、Phenergan座剤（塩酸プロメタジン）、Phenerganシロップ（塩酸プロメタジン）、Polytrim（登録商標）点眼剤（硫酸トリメトプリムおよび硫酸ポリミキシンB）、Pravachol（プラバスタチンナトリウム）、Prinivil（登録商標）錠剤（リシノプリル、MSD）、Prinzide錠剤（リシノプリル - ヒドロクロロチアジド）、Prolixinエリキシル剤（塩酸フルフェナジン）、Prolixinエナンテート（enanthate）（塩酸フルフェナジン）、Prolixin注射剤（塩酸フルフェナジン）、Prolixin経口濃縮（塩酸フルフェナジン）、Prolixin錠剤（塩酸フルフェナジン）、ProSom錠剤（エスタゾラム）、Prozac（登録商標）経口溶液（塩酸フルオキセチン）、Prozac（登録商標）経口 Pulvules（登録商標）（塩酸フルオキセチン）、ピラジナミド錠剤（ピラジナミド）、QUINAGLUTE（登録商標）錠剤（グルコン酸キニジン）、Quinidex錠剤（硫酸キニジン）、Relafen錠剤（ナブメトン）、Ru-Tuss IIカプセル（マレイン酸クロルフェニラミンおよび塩酸フェニルプロパノラミン）、Seldane錠剤（テルフェナジン）、Septtra錠剤（トリメトプリムおよびスルファメトキサゾール）、Septtra懸濁剤（トリメトプリムおよびスルファメトキサゾール）、Septtra I.V. 輸液（トリメトプリムおよびスルファメトキサゾール）、Septtra錠剤（トリメトプリムおよびスルファメトキサゾール）、Ser-Ap-Es錠剤（レセルピン、USP、塩酸ヒドララジン、USPおよびヒドロクロロチアジド、USP）、Sinequanカプセル（ドキセピン、HCl）、Solganal注射剤（アウロチオグルコース、IJS P）、Stelazine濃縮（塩酸トリフルオペラジン）、Stelazine注射剤（塩酸トリフルオペラジン）、Stelazine錠剤（塩酸トリフルオペラジン）、Surmontilカプセル（塩酸トリミプラミン）、SYMMETRELカプセルおよびシロップ（塩酸アマンタジン）、Taractan濃縮（クロロプロチキセン）、Taractan注射剤（クロロプロチキセン）、Taractan錠剤（クロロプロチキセン）、TAVIST（登録商標）シロップ（フマル酸クレマスチン、USP）、TAVIST（登録商標）錠剤（フマル酸クレマスチン、USP）、TAVIST（登録商標）- 1 12時間救援医薬品（relief medicine）（フマル酸クレマスチン、USP）、TAVIST（登録商標）- D 12時間救援医薬品（フマル酸クレマスチン、USP）、Tegretol錠剤（カルバマゼピン、USP）、Tegretol懸濁剤（カルバマゼピン、USP）、Temaril錠剤（酒石酸トリメブラジン）、Temarilシロップ（酒石酸トリメブラジン）、Temarilカプセル（酒石酸トリメブラジン）、TENORETIC（登録商標）錠剤（アテノロールおよびクロルタリドン）、Terramycin筋肉内注入溶液（オキシテトラサイクリン）、Thiosulfil Forte錠剤（スルファメチゾール）、Thorazineアンブル剤（塩酸クロルプロマジン）、Thorazine濃縮（塩酸クロルプロマジン）、Thorazine多用量バイアル（塩酸クロルプロマジン）、Thorazineカプセル（塩酸クロルプロマジン）、Thorazine座剤（塩酸クロルプロマジン）、Thorazineシロップ（塩酸クロルプロマジン）、Thorazine錠剤（塩酸クロルプロマジン）、Timolide錠剤（マレイン酸チモロール - ヒドロクロロチアジド）、Tofranilアンブル剤（塩酸イミプラミン USP）、Tofranil錠剤（塩酸イミプラミン USP）、Tofranilカプセル（塩酸イミプラミン USP）、Tolinase錠剤（トラザミド）、Triaminic Expectorant DH（塩酸フェニルプロパノラミンおよびグア

ニフェネシン)、Triaminic 経口幼児滴剤(塩酸フェニルプロパノラミン、マレイン酸フェニラミンおよびマレイン酸ピリラミン)、Triavil 錠剤(ペルフェナジン・アミトリプチリン HCl)、Trilafon 濃縮(ペルフェナジン USP)、Trilafon 注射剤(ペルフェナジン USP)、Trilafon 錠剤(ペルフェナジン、USP)、Trinalin 錠剤(マレイン酸アザタジン、USP、および硫酸シュードエフェドリン、USP)、Vaseretic 錠剤(マレイン酸エナラプリル・ヒドロクロロチアジド)、Vasosulf 点眼剤(スルファセタミドナトリウム・塩酸フェニレフリン)、Vasotec I.V. (マレイン酸エナラプリル)、Vasotec 錠剤(マレイン酸エナラプリル)、Velban (登録商標)バイアル(硫酸ビンブラスチン、USP)、Vibramycin カプセル(ドキシサイクリン・水和物)、Vibramycin 静脈内(ドキシサイクリン・水和物)、Vibramycin 経口懸濁剤(ドキシサイクリン・水和物)、Vibra-Tab 錠剤(オキシテトラサイクリン)、Vivactil 錠剤(プロトリプチリン HCl)、Voltaren 錠剤(ジクロフェナクナトリウム)、X-SEB T (登録商標)シャンプー(shampoo) (粗コールタール)、Zaroxolyn 錠剤(メトラゾン)、ZESTORETIC (登録商標)経口(リシノプリルおよびヒドロクロロチアジド)、ZESTRIL (登録商標)錠剤(リシノプリル)、ZITHROMAX<sup>TM</sup> カプセル(アジスロマイシン)、Zocor 錠剤(シンバスタチン)、ZOLOFT (登録商標)錠剤(塩酸セルトラリン)など。

#### 【0143】

本発明の化合物はまた、光療法または電気刺激のような物理的方法と併用して、投与され得る。

#### 【0144】

用語「薬学的に受容可能なキャリア」は、薬学的に受容可能な物質、組成物または媒体(例えば、液状または固形充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料)であって、本発明の化合物を、その目的機能を果たすことができるように、被験体内またはそこに運搬または輸送することに関与しているものを意味する。典型的には、このような化合物は、ある臓器または身体部分から他の臓器または身体部分へと運搬または輸送される。各キャリアは、処方物の他の成分と相溶性であり患者に有害ではないという意味で、「受容可能」でなければならない。

#### 【0145】

薬学的に受容可能なキャリアとして作用することができる物質のいくつかの例には、以下が挙げられる：糖(例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース)；デンプン(例えば、コーンスターチおよびジャガイモデンプン)；セルロースおよびその誘導体(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース)；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；滑石；賦形剤(例えば、カカオバターおよび坐剤ワックス)；オイル(例えば、落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油)；グリコール(例えば、プロピレングリコール)；ポリオール(例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール)；エステル(例えば、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル)；寒天；緩衝剤(例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム)；アルギン酸；発熱物質・自由水；等張性生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；および医薬処方物で使用する他の無毒の相溶性物質。

#### 【0146】

湿潤剤、乳化剤および潤滑剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム)だけでなく、着色剤、離型剤、被覆剤、甘味料、調味料および香料、防腐剤および酸化防止剤もまた、これらの組成物中に存在できる。

#### 【0147】

薬学的に受容可能な酸化防止剤の例には、以下が挙げられる：水可溶性酸化防止剤(例えば、アスコルビン酸、塩酸システイン、硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸水素ナトリウ

ム、亜硫酸ナトリウムなど)；油溶性酸化防止剤(例えば、アスコルビン酸パルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、 $\alpha$ -トコフェロールなど)；および金属キレート化剤(例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸など)。

#### 【0148】

本発明の処方物には、経口投与、鼻内投与、局所投与、経皮投与、口腔内投与、舌下投与、直腸投与、膣内投与および/または非経口投与に適切なものが挙げられる。これらの処方物は、好都合には、単位投薬形態で存在し得、そして薬学分野で周知の任意の方法により、調製され得る。単位投薬形態を生成するためにキャリア物質と組み合わせられ得る活性成分の量は、一般に、処置効果を生じる化合物の量である。一般に、100%のうち、この量は、約1%~約99%、好ましくは、約5%~約70%、最も好ましくは、約10%~約30%の活性成分の範囲である。

#### 【0149】

これらの処方物または組成物を調製する方法は、本発明の化合物を、このキャリアおよび必要に応じて、1種またはそれ以上の補助成分と会合させる工程を包含する。一般に、これらの処方物は、本発明の化合物を液状キャリアまたは細かく分割した固形キャリアまたはそれらの両方と均一かつ密接に会合させることにより、次いで、必要なら、その生成物を成形することにより、調製される。

#### 【0150】

経口投与に適切な本発明の処方物は、カプセル、カシュ剤、丸薬、錠剤、薬用ドロップ(味付け基剤(通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント)を使用する)、粉剤、顆粒の形態であるか、または水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁液、または水中油形または油中水形乳濁液、またはエリキシル剤またはシロップ、または香錠(不活性基剤(例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア)を使用する)および/またはうがい薬などであり得、各々は、活性成分として、所定量の本発明の化合物を含有する。本発明の化合物はまた、巨丸剤、舐剤またはペーストとして、投与され得る。

#### 【0151】

経口投与用の本発明の固形投薬形態(カプセル、錠剤、丸薬、糖衣錠、粉剤、顆粒など)では、その活性成分は、1種またはそれ以上の薬学的に受容可能なキャリア(例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二ナトリウム、および/または以下のいずれかと混合される：充填剤または増量剤(例えば、デンプン、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトールおよび/またはケイ酸)；結合剤(例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアカシア)；加湿剤(例えば、グリセロール)；崩壊剤(例えば、寒天-寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカのデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩および炭酸ナトリウム)；溶液緩染剤(例えば、パラフィン)；吸収促進剤(例えば、四級アンモニウム化合物)；湿潤剤(例えば、セチルアルコールおよびグリセリンモノステアレート)；吸収剤(例えば、カオリンおよびベントナイト粘土)；潤滑剤(例えば、滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物)；および着色剤。カプセル、錠剤および丸薬の場合、これらの薬学的組成物はまた、緩衝剤を含有し得る。類似の形式の固形組成物はまた、ラクトースまたは乳糖のような賦形剤だけでなく高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する軟質および硬質充填ゼラチンカプセルにおいて、充填剤として、使用され得る。

#### 【0152】

錠剤は、必要に応じて、1種またはそれ以上の補助成分と共に、圧縮または成形により、製造され得る。圧縮錠剤は、結合剤(例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース)、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤(例えば、グリコール酸ナトリウムデンプンまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)、表面活性剤または分

散剤を使用して、調製され得る。成形錠剤は、適切な機械にて、不活性液状希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することにより、製造され得る。

【0153】

本発明の薬学的組成物の錠剤および他の固形投薬形態（例えば、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒）は、必要に応じて、被覆および外殻（例えば、腸溶性被覆、および製薬処方分野で周知の他の被覆）と共に、保存（score）または調製され得る。それらはまた、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（所望の放出プロフィールを得るために割合を変える際に）、他の高分子マトリックス、リボソームおよび/または微小球体を使用して、その中の活性成分の遅い放出、すなわち、徐放を生じるように、処方され得る。それらは、例えば、細菌保持フィルターで濾過することにより、または使用直前に滅菌固形組成物（これらは、滅菌水、または他のある種の無菌注射可能媒体に溶解できる）の形態で滅菌剤と混合することにより、滅菌され得る。これらの組成物はまた、必要に応じて、不透明化剤を含有し得、活性成分のみまたは活性成分を優先的に、必要に応じて、遅延様式で、消化管の一部に放出する組成物であり得る。使用され得る包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが挙げられる。この活性成分はまた、もし適切なら、1種またはそれ以上の上記賦形剤とのマイクロカプセル化形態であり得る。

【0154】

本発明の化合物を経口投与する液状投薬形態には、薬学的に受容可能な乳濁液、マイクロ乳濁液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤が挙げられる。上記成分に加えて、これらの液状投薬形態は、当該技術分野で通常使用される不活性希釈剤（例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤（例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、オイル（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセリン、テトラヒドロフラニルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、およびそれらの混合物））を含有し得る。不活性希釈剤のほかに、これらの経口組成物はまた、補助剤、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味料、調味料、着色剤、香料および防腐剤を含有できる。

【0155】

これらの活性化合物に加えて、懸濁液は、懸濁剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天-寒天およびトラガカント、およびそれらの混合物を含有し得る。

【0156】

直腸投与または腔内投与用の本発明の薬学的組成物の処方は、坐剤として提供され得、これは、1種またはそれ以上の本発明の化合物と、1種またはそれ以上の適切な非刺激性賦形剤またはキャリアと混合することにより調製され得、これは、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリチル酸塩を含み、そして室温で固体であるが、体温では、液状となり、従って、直腸腔または腔で融けて、この活性成分を放出する。

【0157】

腔内投与に適切な本発明の処方物には、また、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡剤または噴霧剤が挙げられ、これらは、当該技術分野で公知の適切なキャリアを含有する。

【0158】

本発明の化合物を局所投与または経皮投与する投薬形態には、粉剤、噴霧剤、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチおよび吸入剤が挙げられる。この活性化合物は、無菌条件下にて、薬学的に受容可能なキャリア、および必要であり得る任意の防腐剤、緩衝剤または推進剤と混合され得る。

【0159】

これらの軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、本発明の活性成分に加えて、賦形剤（例えば、動物性脂肪および植物性脂肪、オイル、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガcant、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物）を含有し得る。

【0160】

粉剤および噴霧剤は、本発明の化合物に加えて、賦形剤（例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物）を含有し得る。噴霧剤は、さらに、通例の推進剤（例えば、クロロフルオロハイドロカーボンおよび揮発性非置換炭化水素（例えば、ブタンおよびプロパン））を含有できる。

【0161】

経皮パッチは、さらに、本発明の化合物を体内に制御送達するという利点がある。このような投薬形態は、この化合物を適切な媒体に溶解または分散することにより、製造できる。この化合物が皮膚を横切る流動を高めるために、吸収向上剤もまた、使用できる。このような流動速度は、速度制御膜を提供することにより、またはこの活性化合物を高分子マトリックスまたはゲルに分散することにより、いずれかにより、制御できる。

【0162】

眼科処方、眼軟膏、粉剤、溶液などもまた、本発明の範囲内であると考慮される。

【0163】

非経口投与に適切な本発明の薬学的組成物は、以下と組み合わせて、1種またはそれ以上の本発明の化合物を含有する：1種またはそれ以上の薬学的に受容可能な無菌等張性水性または非水性溶液、分散液、懸濁液または乳濁液、または無菌粉末であって、これは、使用直前に、無菌注射可能溶液または分散液に再構成され得、酸化防止剤、緩衝液、静菌剤、溶質（これは、その処方を、予定した受容者の血液と等張性にする）または懸濁剤または増粘剤を含有し得る。

【0164】

本発明の薬学的組成物中で使用され得る適切な水性および非水性キャリアの例には、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）およびそれらの適切な混合物、植物油（オリーブ油）、および注射可能有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）が挙げられる。適切な流動性は、例えば、被覆物質（例えば、レシチン）を使用することにより、分散液の場合、適切な粒径を維持することにより、また、界面活性剤を使用することにより、維持できる。

【0165】

これらの組成物はまた、補助剤（例えば、防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤）を含有し得る。微生物の作用の阻止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸など）を含有させることにより、保証され得る。これらの組成物に等張剤（例えば、糖、塩化ナトリウムなど）を含有させることもまた、望まれ得る。それに加えて、注射可能医薬品形態の長期間にわたる吸収は、吸収を遅らせる試薬（例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン）を含有させることにより、引き起こされ得る。

【0166】

いくつかの場合では、薬剤の効果を長くするために、皮下注射または筋肉内注射からの薬剤の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶性に乏しい結晶性物質または非晶質物質の液状懸濁液を使用することにより、達成され得る。次いで、この薬剤の吸収速度は、その溶解速度に依存しており、これは、順に、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与した薬投薬形態の遅延吸収は、その薬剤をオイル媒体に溶解または懸濁することにより、達成される。

【0167】

注射可能デポー形態は、生物分解性重合体（例えば、ポリ乳酸-ポリグリコリド）中に、対象化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することにより、製造される。薬

剤と重合体との比、および使用する特定の重合体の性質に依存して、その薬剤放出速度は、制御できる。他の生物分解性重合体の例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射可能処方または、この薬剤をリボソームまたはマイクロ乳濁液（これらは、体組織と相溶性である）に取り込むことにより、調製される。

【0168】

本発明の薬剤は、経口的、非経口的、局所的または直腸的に、投与され得る。それらは、もちろん、各投与経路に適切な形態により、投与される。例えば、それらは、錠剤またはカプセル形態で、注射、注入または吸入による注射、吸入、眼ローション、軟膏、坐剤などの投与により、ローションまたは軟膏により局所的に、また、坐剤により直腸的に、投与される。経口注射投与が好ましい。

【0169】

本明細書中で使用する「非経口投与」および「非経口的に投与する」との用語は、通常、注射による経腸投与および局所投与以外の投与様式を意味し、これには、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、関節内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経胸腔、皮下、関節内、角質下、くも膜下、脊髄内および胸骨内への注射および注入が挙げられるが、これらに限定されない。

【0170】

本明細書中で使用する「全身投与」および「全身的に投与する」、「末梢投与」および「末梢的に投与する」との語句は、化合物、薬剤または他の物質の中樞神経系以外への投与（例えば、皮下投与）を意味し、その結果、それは、患者の系に入り、それゆえ、代謝および他の類似のプロセスを受ける。

【0171】

これらの化合物は、処置用に、任意の適切な投与経路により、ヒトおよび動物に投与され得、これには、例えば、経口的に、鼻内的（例えば、噴霧による）、直腸的、腔内的、非経口的、大槽内的および局所的（口腔内および舌下を含めて、粉末、軟膏または点眼液により）に、投与され得る。

【0172】

選択した投与経路にかかわらず、本発明の化合物（これは、適切な水和形態および/または本発明の薬学的組成物で、使用され得る）は、当業者に公知の通常の方法により、薬学的に受容可能な投薬形態に処方される。

【0173】

本発明の薬学的組成物中の活性成分の実際の投薬量レベルは、特定の患者、組成物および投与様式に対して、その患者に有害となることなく、所望の処置応答を達成するのに有効な活性成分の量を得るために、変えられ得る。

【0174】

選択される投薬量レベルは、種々の要因に依存しており、これには、使用する本発明の特定の化合物の活性、投与経路、投与時間、使用する特定の化合物の排泄速度、使用する特定の化合物と併用される他の薬剤、化合物および/または物質、処置する患者の年齢、性別、体重、病気、一般的な健康状態および病歴、および医学分野で周知の類似の要因が挙げられる。

【0175】

通常の技術を有する医師または獣医師は、必要な薬学的組成物の有効量を容易に決定して処方できる。例えば、医師または獣医師は、その薬学的組成物で使用する本発明の化合物の用量を、所望の処置効果を得るのに必要な量より少ないレベルで開始でき、所望の効果が達成されるまで、その投薬量を徐々に多くできる。

【0176】

その投薬レジメンは、有効量を構成するものに影響を与え得る。これらの障害標的モジュレータ（例えば、CNS障害標的モジュレータ）は、CNS障害に付随した状態の発症前または発症後のいずれかで、被験体に投与できる。さらに、いくつかの分割した投薬量だけでなく、ずらした投薬量は、毎日または順次に投与できるか、その用量は、連続的に

注入できるか、大量瞬時投与であり得る。さらに、これらの障害標的モジュレータ（例えば、CNS障害標的モジュレータ）の投薬量は、処置状況または予防状況の危急性により、比例的に増加または減少できる。

【0177】

「被験体」との用語は、CNS関連障害（例えば、睡眠障害）に罹り得る動物（例えば、哺乳動物（例えば、ネコ、イヌ、ウマ、ブタ、ウシ、ヒツジ、齧歯類、ウサギ、リス、クマ、霊長類（例えば、チンパンジー、ゴリラおよびヒト）））を包含する。

【0178】

これらの化合物の「治療有効量」との用語は、障害（例えば、CNS障害）に付随した状態を処置または予防するのに必要または十分な量である。この有効量は、被験体のサイズおよび体重、病気の種類または特定の化合物のような要因に依存して、変わり得る。例えば、この治療化合物の選択は、「有効量」を構成するものに影響を与え得る。当業者は、前記要因を研究して、過度の実験なしで治療化合物の有効量に関する判定を行うことができる。

【0179】

「CNSに浸透する」との用語は、本発明の化合物が血液脳関門（BBB）を通して（すなわち、浸透して）CNSに入る好ましい生体特性を包含する。

【0180】

「治療化合物」との用語は、それらの目的機能を実行する（例えば、CNS障害を処置するかおよび／またはCNS標的を変調する）ことができる本発明の化合物を包含する。本発明の治療化合物は、本明細書中で詳細に記述されている。

【0181】

従って、この治療化合物は、次式を有し得る：



ここで、CAは、活性CNS標的レセプターまたは活性CNS標的レセプター集合を変調する部分である。

【0182】

「薬剤活性調節部分」または「DA」との用語は、その治療化合物の活性を変調する性能を与える部分である。例には、官能部分、例えば、エステル基、カルボン酸基またはアルコール基が挙げられ、これらは、薬剤の活性を変調する性能（例えば、薬剤の半減期を変調（増大）する性能）、薬剤が血液脳関門を通過する性能または薬剤が所望のレセプターと選択的に結合する性能を与えるように選択され、処置薬内に位置付けられる。本発明の特定の実施形態では、この薬剤活性調節部分は、エステル基（EG）である。特定の実施形態では、この薬剤の活性（例えば、処置薬の半減期）は、そのエステル基のエステルカルボニルに近い立体バルクを選択し位置付けることによって、このエステル基の加水分解速度を制御することにより、変調される。代替実施形態では、この立体バルクは、このエステル基のカルボニルに近いCA部分（例えば、AH部分）で選択され位置付けられた置換により、提供される。

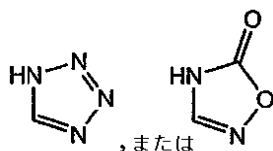
【0183】

いくつかの局面では、薬剤調節部分[DA]は、Zで表わされる。一実施形態では、Zは、CO<sub>2</sub>H、CONHS(O)<sub>2</sub>-アリール（これは、必要に応じて、置換されている）、CONHS(O)<sub>2</sub>-アルキル（これは、必要に応じて、置換されている）、CONHS(O)<sub>2</sub>-ヘテロアリール（これは、必要に応じて、置換されている）、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>H、S(O)<sub>2</sub>NHCO-アルキル、S(O)<sub>2</sub>NHCO-アリール、S(O)NHCO-アルキル、S(O)NHCO-アリール、P(O)(OH)<sub>2</sub>、P(O)OH、

【0184】



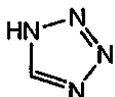
## 【化 9 4】



である。別の実施形態では、Zは、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アリール、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アルキルまたは

## 【0185】

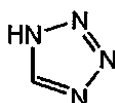
## 【化 9 5】



である。さらに別の実施形態では、Zは、 $\text{CO}_2\text{H}$ または

## 【0186】

## 【化 9 6】



である。

## 【0187】

特定の実施形態では、この薬剤調節部分は、カルボン酸、またはカルボン酸バイオアイソスター（以下、「バイオアイソスター」と呼ぶ）であり、これは、例えば、上記「Z」として、載せられている。本発明の特定の実施形態では、このカルボン酸またはバイオアイソスターの存在により、分子内塩架橋（これは、プロトン化アミンカチオンとの対応するカルボン酸（またはバイオアイソスター）のカルボキシレート（またはバイオアイソスター）を含む）を形成する性能が得られ、これらの両方は、この化合物中にて、血液および小腸に存在するpH範囲で、存在している。一実施形態では、血液脳関門を通るCNSへの浸透は、立体配置的親油性、（すなわち、特定の立体配置（例えば、カルボキシレートアニオン（またはバイオアイソスター）とプロトン化アミンとの間の内部塩架橋形成）の結果としての親油性）から生じる。他の実施形態では、立体配置的親油性のために、同じ分子内の塩架橋の存在により、また、この化合物の経口吸収が可能となる。他の実施形態では、このカルボン酸の存在は、その化合物が所望のレセプターと選択的に結合する性能を向上させる。

## 【0188】

「エステル基」との用語は、有機エステル官能性を包含し、これは、対応する治療化合物の活性を変調し特性を変える性能を与えるように、選択され化合物内に位置付けられる。この有機エステル基は、末端（例えば、置換基）または内部であり得る。このエステルのカルボキシレートは、左から右または右から左（例えば、逆エステル）に配向され得る。本発明のエステルの例には、炭化水素および過フッ化炭化水素が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、これらの炭化水素は、1個～20個の炭素原子を有する。特定の実施形態では、これらの炭化水素は、直鎖、分枝、環状、芳香族、および脂肪族と芳香族との組合せであり得、これらは、必要に応じて、O、N、Sおよび/またはハロゲンで置換されており、さらに、キラル中心を含み得る。特定の実施形態では、このエステルは、n-プロピル、イソプロピル、t-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびベンジル基であり得る。

【 0 1 8 9 】

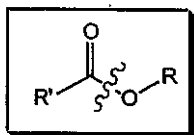
「嵩高いエステル」との用語は、治療化合物の加水分解速度が変調（例えば、低下）されるように、治療化合物の活性が変えられる（例えば、活性の長さが増す（すなわち、治療化合物の半減期が長くなる））ように、十分な立体特性を有するエステルを含むと解釈される。嵩高いエステル基の例は、表 1 で描写されている。

【 0 1 9 0 】

【 化 9 7 】

表 1

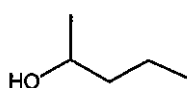
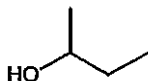
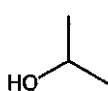
## H1 アンタゴニストエステル用の嵩高い基



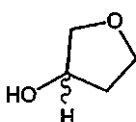
R' = 親薬剤コア構造

R = 以下のアルコールに由来のエステル

タイプ A:



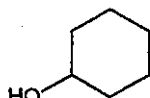
タイプ B:



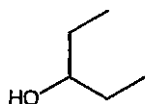
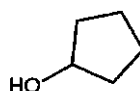
Aldrich R, S 混合物

および純粋な R または S 異性体、

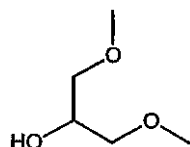
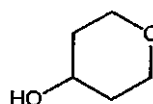
R, S 混合物を有するエステルをまず調製



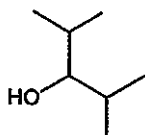
Aldrich



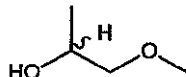
Aldrich

1,3-ジメトキシ-2-プロパノール  
Tyger Scientific Inc.  
Ewing, NJ

Aldrich



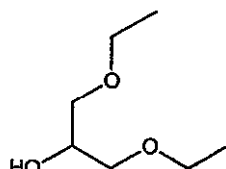
Aldrich



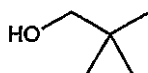
Aldrich R, S 混合物

および純粋な R または S 異性体、

R, S 混合物を有するエステルをまず調製



Lancaster または TCI



Aldrich

特定の実施形態では、このエステルは、メチル、エチルまたは n - プロピルである。特定の実施形態では、この嵩高いエステルは、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチルまたは第三級ブチルエステルではない。本発明の特定の実施形態では、このエステルは、C - 1 ~ C - 4 エステルではない。その治療化合物が、ジフェンヒドラミン様化合物、トリプロリジン様化合物およびドキセピン様化合物である本発明の実施形態では、このエステルは、C - 1 ~ C - 4 エステルおよび / または C - 3 ~ C - 4 嵩高いエステルではない。

## 【0191】

本明細書中で使用する「炭化水素」との用語は、置換または非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、および芳香族、すなわち、アリアル部分を含む。「アルキル」との用語は、飽和脂肪族基を含み、これには、直鎖アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなど）、分枝鎖アルキル基（イソプロピル、第三級ブチル、イソブチルなど）、シクロアルキル（脂環族）基（シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル）、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基が挙げられる。アルキルとの用語は、さらに、その炭化水素骨格の1個またはそれ以上の炭素を置き換えた酸素原子、窒素原子、イオウ原子またはリン原子をさらに含有するアルキル基を含む。特定の実施形態では、直鎖または分枝鎖アルキルは、その骨格内に、6個またはそれより少ない炭素原子（例えば、直鎖について $C_1 \sim C_6$ 、分枝鎖について $C_3 \sim C_6$ ）、さらに好ましくは、4個またはそれより少ない炭素原子を有する。同様に、好ましいシクロアルキルは、それらの環構造内に、3個～8個の炭素原子、さらに好ましくは、5個または6個の炭素原子を有する。 $C_1 \sim C_6$ との用語は、1個～6個の炭素原子を含有するアルキル基を含む。

## 【0192】

さらに、アルキルとの用語は、「非置換アルキル」および「置換アルキル」の両方を含み、後者は、その炭化水素骨格の1個またはそれ以上の炭素上の水素を置換基で置き換えたアルキル部分を意味する。このような置換基には、例えば、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノおよびアルキルアリアルアミノを含めて）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含めて）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、または芳香族またはヘテロ芳香族部分が挙げられ得る。シクロアルキルは、さらに、例えば、上記置換基で置換できる。「アルキルアリアル」または「アラルキル」部分は、アリアル（例えば、フェニルメチル（ベンジル））で置換されたアルキルである。「アルキル」との用語はまた、天然および非天然アミノ酸の側鎖を含む。

## 【0193】

「アリアル」との用語は、0個～4個のヘテロ原子を含有し得る5員および6員の単一環芳香族基を含む基、例えば、ベンゼン、フェニル、ピロール、フラン、チオフエン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジンなどを含む。さらに、「アリアル」との用語は、多環式（例えば、三環式、二環式）アリアル基、例えば、ナフタレン、ベンゾキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフエン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリンまたはインドリジンを含む。その環構造内にヘテロ原子を有するアルキル基はまた、「アリアル複素環」、「複素環」、「ヘテロアリアル」または「ヘテロ芳香族」とも呼ばれ得る。この芳香環は、1個またはそれ以上の環位置で、上記のような置換基（例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アル

キルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含めて）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含めて）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族またはヘテロ芳香族部分）で置換できる。アリール基はまた、多環（例えば、テトラリン）を形成するために、脂環族または複素環式の環（これは、芳香族ではない）と縮合または架橋できる。

【0194】

「アルケニル」との用語は、長さおよび上記アルキルとの可能な置換の点で、不飽和脂肪族基アナログを含むが、少なくとも1個の二重結合を含有する。

【0195】

例えば、「アルケニル」との用語は、直鎖アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなど）、分枝鎖アルケニル基、シクロアルケニル（脂環族）基（シクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル）、アルキルまたはアルケニル置換シクロアルケニル基、およびシクロアルキルまたはシクロアルケニル置換アルケニル基を含む。アルケニルとの用語は、さらに、その炭化水素骨格の1個またはそれ以上の炭素を置き換えた酸素原子、窒素原子、イオウ原子またはリン原子をさらに含有するアルケニル基を含む。特定の実施形態では、直鎖または分枝鎖アルケニル基は、その骨格内に、6個またはそれより少ない炭素原子（例えば、直鎖について $C_1 \sim C_6$ 、分枝鎖について $C_3 \sim C_6$ ）を有する。同様に、好ましいシクロアルケニルは、それらの環構造内に、3個～8個の炭素原子、さらに好ましくは、5個または6個の炭素原子を有する。 $C_2 \sim C_6$ との用語は、2個～6個の炭素原子を含有するアルケニル基を含む。

【0196】

さらに、アルケニルとの用語は、「非置換アルケニル」および「置換アルケニル」の両方を含み、後者は、その炭化水素骨格の1個またはそれ以上の炭素上の水素を置換基で置き換えたアルケニル部分を意味する。このような置換基には、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含めて）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含めて）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族またはヘテロ芳香族部分が挙げられ得る。

【0197】

「アルキニル」との用語は、長さおよび上記アルキルとの可能な置換の点で、不飽和脂肪族基アナログを含むが、少なくとも1個の三重結合を含有する。

【0198】

例えば、「アルキニル」との用語は、直鎖アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなど）、分枝鎖アルキニル基、およびシクロアルキルまたはシクロアルケニル置換アルキニル基を含む。アルキニルとの用語は、さらに、その炭化水素骨格の1個またはそれ以上

の炭素を置き換えた酸素原子、窒素原子、イオウ原子またはリン原子をさらに含有するアルキニル基を含む。特定の実施形態では、直鎖または分枝鎖アルキニル基は、その骨格内に、6個またはそれより少ない炭素原子（例えば、直鎖について $C_1 \sim C_6$ 、分枝鎖について $C_3 \sim C_6$ ）を有する。

#### 【0199】

さらに、アルキニルとの用語は、「非置換アルキニル」および「置換アルキニル」の両方を含み、後者は、その炭化水素骨格の1個またはそれ以上の炭素上の水素を置換基で置き換えたアルキニル部分を意味する。このような置換基には、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含めて）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含めて）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族またはヘテロ芳香族部分が挙げられ得る。

#### 【0200】

炭素数を特に明記しない限り、本明細書中で使用する「低級アルキル」とは、その骨格構造内に1個～5個の炭素原子を有する上で定義したアルキルを意味する。「低級アルケニル」および「低級アルキニル」は、例えば、2個～5個の炭素原子の鎖長を有する。

#### 【0201】

「アシル」との用語は、アシルラジカル（ $CH_3CO\cdot$ ）またはカルボニル基を含有する化合物および部分を含む。「置換アシル」との用語は、1個またはそれ以上の水素原子を、例えば、以下のもので置き換えたアシル基を含む：アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含めて）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含めて）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族またはヘテロ芳香族部分。

#### 【0202】

「アシルアミノ」との用語は、アシル部分をアミノ基に結合した部分を含む。例えば、この用語は、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、カルバモイル基およびウレイド基を含む。

#### 【0203】

「アロイル」との用語は、カルボニル基に結合したアリールまたはヘテロ芳香族部分を備えた化合物および部分を含む。アロイル基の例には、フェニルカルボキシ、ナフチルカルボキシなどが挙げられる。

#### 【0204】

「アルコキシアルキル」、「アルキルアミノアルキル」および「チオアルコキシアルキル」との用語は、その炭化水素骨格の1個またはそれ以上の炭素を置き換える酸素原子、

窒素原子またはイオウ原子をさらに含有する上記アルキル基を含む。

【0205】

「アルコキシ」との用語は、酸素原子に共有結合した置換および非置換アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基を含む。アルコキシ基の例には、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基およびペントキシ基が挙げられる。置換アルコキシ基の例には、ハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。これらのアルコキシ基は、以下のような基で置換できる：アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノおよびアルキルアリアルアミノを含めて）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含めて）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、または芳香族またはヘテロ芳香族部分。ハロゲン置換アルコキシ基の例には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシなどが挙げられる。

【0206】

「アミン」または「アミノ」との用語は、窒素原子を少なくとも1個の炭素またはヘテロ原子に共有結合した化合物を含む。「アルキルアミノ」との用語は、窒素原子を少なくとも1個の追加アルキル基に結合した基および化合物を含む。「ジアルキルアミノ」との用語は、窒素原子を少なくとも2個の追加アルキル基に結合した基および化合物を含む。「アリアルアミノ」および「ジアリアルアミノ」との用語は、それぞれ、窒素を少なくとも1個または2個のアリアル基に結合した基を含む。「アルキルアリアルアミノ」、「アルキルアミノアリアル」または「アリアルアミノアルキル」との用語は、少なくとも1個のアルキル基および少なくとも1個のアリアル基に結合したアミノ基を意味する。「アルカミノアルキル」との用語は、アルキル基にも結合した窒素原子に結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を意味する。

【0207】

「アミド」または「アミノカルボキシ」との用語は、カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素に結合した窒素原子を含有する化合物または部分を含む。この用語は、「アルカミノカルボキシ」基を含み、これは、カルボキシ基に結合したアミノ基に結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を含む。それは、アリアルアミノカルボキシ基を含み、これは、カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素に結合したアミノ基に結合したアリアル部分またはヘテロアリアル部分を含む。「アルキルアミノカルボキシ」、「アルケニルアミノカルボキシ」、「アルキニルアミノカルボキシ」および「アリアルアミノカルボキシ」との用語は、それぞれ、アルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分およびアリアル部分を窒素原子に結合した部分を含み、この窒素原子は、順に、カルボニル基の炭素に結合される。

【0208】

「カルボニル」または「カルボキシ」との用語は、二重結合で酸素原子に連結された炭素を含有する化合物および部分を含む。カルボニルを含有する部分の例には、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、エステル、無水物などが挙げられる。

【0209】

「チオカルボニル」または「チオカルボキシ」との用語は、二重結合でイオウ原子に連結された炭素を含有する化合物および部分を含む。

【0210】

「エーテル」との用語は、2個の異なる炭素原子またはヘテロ原子に結合した酸素原子を含有する化合物または部分を含む。例えば、この用語は、「アルコキシアルキル」を含み、これは、他のアルキル基に共有結合した酸素原子に共有結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を意味する。

【0211】

「チオエーテル」との用語は、2個の異なる炭素またはヘテロ原子に結合したイオウ原子を含有する化合物および部分を含む。チオエーテルの例には、アルキチオアルキル、アルキチオアルケニルおよびアルキチオアルキニルが挙げられるが、これらに限定されない。「アルキチオアルキル」との用語は、アルキル基に結合したイオウ原子に結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を備えた化合物を含む。同様に、「アルキチオアルケニル」および「アルキチオアルキニル」との用語は、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基がイオウ原子（これは、アルキニル基に共有結合している）に結合した化合物または部分の意味する。

【0212】

「ヒドロキシ」との用語は、 $-OH$ または $-O^-$ を備えた基を含む。

【0213】

「ハロゲン」との用語は、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素などを含む。「過ハロゲン化」（例えば、過フッ素化）との用語は、一般に、例えば、全ての水素をハロゲン原子（例えば、フッ素）で置き換えた部分（例えば、過フッ化炭素）を意味する。

【0214】

「ポリシクリル」または「多環式ラジカル」との用語は、2個またはそれ以上の炭素原子が2個の隣接環と共通している2個またはそれ以上の環状環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリールおよび/またはヘテロシクリル）を意味する（例えば、これらの環は、「縮合環」である）。非隣接原子を介して結合した環は、「架橋」環と呼ばれている。この多環の各環は、上記のような置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含めて）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含めて）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキル、アルキルアリール、または芳香族またはヘテロ芳香族部分で置換できる。

【0215】

「ヘテロ原子」との用語は、炭素または水素以外の任意の元素の原子を含む。好ましいヘテロ原子には、窒素、酸素、イオウおよびリンがある。

【0216】

特定の実施形態では、このエステル基は、その治療化合物の生体活性に実質的に影響を与えない。あるいは、他の特定の実施形態では、このエステル基は、この治療化合物の生体活性に著しく影響を与えない。本発明の一実施形態では、このエステル基は、この治療化合物の生体活性を向上させる。

【0217】

このエステルがメチルまたはエチルエステルであるとき、この治療化合物の処方、標的疾患を十分に処置するように処方される。それに加えて、この治療化合物の処方、不連続な時間にわたる治療化合物の制御したインピボ吸着を与えるように使用できる。

## 【0218】

本発明の特定の実施形態では、この薬剤活性変調基（例えば、エステル基、カルボン酸基またはアルコール基）を含有する化合物は、この基を持たない対応する化合物よりも、望ましくないレセプターと対比して、所望のレセプターに対する改良された選択性を有する。本発明の特定の実施形態では、この薬剤活性変調基（例えば、エステル基、カルボン酸基またはアルコール基）を含有する化合物は、障害を処置する処置剤として、この基を持たない対応する化合物よりも、活性が高い。特定の実施形態では、このエステルは、障害を処置する処置剤として、このエステルの対応する酸よりも活性が高い。特定の実施形態では、このエステルの対応する酸は、障害を処置する処置活性剤ではない。代替実施形態では、エステルの対応する酸は、障害を処置する処置剤として、その酸の対応するエステルよりも活性が高い。特定の実施形態では、このカルボン酸薬剤活性変調基は、アミンを備えた内部塩を与え、血液脳関門の通過を促進する。

## 【0219】

当業者は、これらのエステル基が、上記のように、チオエステルに伸長できることを認識する。このエステル基に代えて、不安定アミドもまた使用され得、ここで、そのインビボ加水分解は、CNSにあるペプチダーゼにより、実行される。

## 【0220】

「生体活性」との用語は、本発明の化合物の目的生体機能（例えば、CNS障害の処置）に関連した活性を含む。

## 【0221】

「標的を変調する」または「標的の変調」との用語は、標的障害のレセプターまたはレセプター群をアゴナイズまたはアンタゴナイズする作用を含む。それゆえ、レセプターまたはレセプター群をアゴナイズまたはアンタゴナイズする化合物は、本明細書中では、標的モジュレータ（例えば、CNS障害標的モジュレータ）と呼ばれている。「標的モジュレータ」との用語は、標的（例えば、CNS障害標的（例えば、睡眠障害標的））を変調するのに使用される化合物または組成物（例えば、薬学的組成物）を含む。

## 【0222】

「改変」または「改変する」との用語は、その薬剤活性調節部分（例えば、エステル基）の1つまたはそれ以上の因子（例えば、親油性、電子特性および/または立体的サイズ）を変えることにより、インビボで、この治療化合物の物理的または化学的パラメータ（例えば、半減期）を制御または調節することを含む。

## 【0223】

「スペーサ分子」または「SP」との用語は、この化合物がその目的機能を果たすことができるように化合物内に位置付けられた分子または部分を含む。特定の実施形態では、このスペーサ分子は、存在し得る。あるいは、他の特定の実施形態では、このスペーサ分子は、存在し得ない。特定の実施形態では、このスペーサ分子は、 $(CH_2)_m$ であり得、ここで、mは、1～20から選択される整数である。それに加えて、このスペーサ分子（例えば、エステル基またはカルボン酸基に対する $(CH_2)_m$ リンカー）は、1個またはそれ以上の置換基で置換できる。一実施形態では、このスペーサ分子は、一置換されている。本発明の他の実施形態では、このスペーサ分子は、二置換されている。特定の実施形態では、本発明のリンカーは、双生的に（geminally）ジアルキル化（例えば、双生ジメチル化（gem-dimethylated））されているか、単独で、非環式アルキル基以外の置換基（例えば、ヘテロ原子）または環式置換基で置換されており、ここで、このスペーサ分子の炭素の1個またはそれ以上は、この環（例えば、複素環（例えば、テトラヒドロピランまたはテトラヒドロフラン）または環状アルキル（例えば、シクロプロピル））に含有されている。しかしながら、このスペーサ分子の置換は、その分子内の他の箇所での置換とは無関係である。

## 【0224】

一局面では、スペーサ分子（「SP」）は、薬剤調節部分Zを有する抗ヒスタミン部分（「AH」）に連結する。得られた化合物は、以下の式を有する：

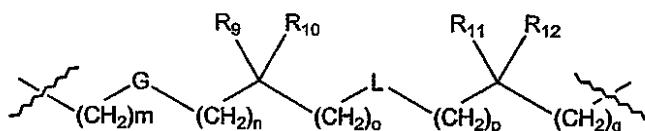


[ A H ] - S P - [ Z ]

一実施形態では、S P は、以下の化学構造を有する：

【 0 2 2 5 】

【 化 9 8 】



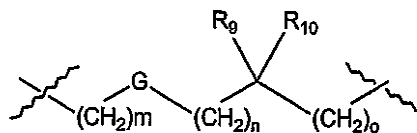
ここで、m、n、o、p、q は、個々に、0～6の整数であり、該CH<sub>2</sub>基は、必要に応じて、分枝であり、そして該アルキレンリンカーの任意のメンバー（例えば、Z基を有する抗ヒスタミン剤に連結する分子の一部）は、1個またはそれ以上の置換基で置換されている；GおよびLは、個々に、存在しないか、あるいはO、S、C(O)、SOまたはSO<sub>2</sub>である；R<sub>9</sub>～R<sub>12</sub>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>直鎖または分枝アルキル（これは、必要に応じて、ヘテロ原子を含有する）である。必要に応じて、隣接原子上の置換基は、連結されて、3員～7員の大きさの環を形成するか、または同一原子上の置換基（すなわち、双生置換基）は、連結されて、3員～7員の大きさの環を形成する。必要に応じて、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>およびそれらが結合する炭素は、存在しない。

【 0 2 2 6 】

別の実施形態では、S P は、以下の化学構造を有する：

【 0 2 2 7 】

【 化 9 9 】



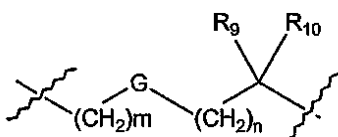
ここで、m、nおよびoは、個々に、0～6の整数であり、そして該リンカー内の該CH<sub>2</sub>基は、必要に応じて、分枝している；Gは、存在しないか、あるいはO、S、C(O)、SOまたはSO<sub>2</sub>である；R<sub>9</sub>～R<sub>10</sub>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>直鎖または分枝アルキル（これは、必要に応じて、ヘテロ原子を含有する）であるか、および/または連結されて、3員～7員のサイズの環を形成する。

【 0 2 2 8 】

さらに別の実施形態では、S P は、以下の化学構造を有する：

【 0 2 2 9 】

【 化 1 0 0 】



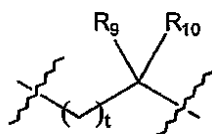
ここで、mおよびnは、個々に、0～4の整数であり、そして該CH<sub>2</sub>部分は、必要に応じて、分枝している；Gは、存在しないか、あるいはO、S、C(O)、SOまたはSO<sub>2</sub>である；R<sub>9</sub>～R<sub>10</sub>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキルであり、これは、必要に応じて、ヘテロ原子で置換されているか、分枝しているか、および/または連結されて、3員～5員のサイズの環を形成する。

【 0 2 3 0 】

さらに別の実施形態では、S P は、以下の化学構造を有する：

【 0 2 3 1 】

## 【化 1 0 1】



ここで、 $t$  は、 $0 \sim 6$  の整数である； $R_9 \sim R_{10}$  は、 $H$ 、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  であるか、あるいは低級アルキルまたは低級ヘテロアルキルであり、そして連結されて、 $3$  員～ $6$  員のサイズのスピロ環を形成する。

## 【0 2 3 2】

「標的」との用語は、治療化合物に有用な作用点として確認されているレセプターまたはレセプター群（例えば、 $CNS$  標的（例えば、睡眠障害標的（例えば、ヒスタミンレセプター）））である。

## 【0 2 3 3】

「レセプター」との用語は、標的障害の活性に関連したまたはその原因となる被験体内の特異的結合部位または作用部位（例えば、ヒスタミンレセプターまたはアデノシンレセプター）を含む。

## 【0 2 3 4】

「レセプター群」との用語は、 $2$  個またはそれ以上のレセプターを含み、これらは、同じレセプター型を含有し得るか、または $2$  個またはそれ以上のレセプター型を含有し得る。

## 【0 2 3 5】

本明細書中で使用する「アナログ」との用語は、（異なる元素の原子による特定の原子の置換または特定の官能基の存在、あるいは、他の官能基での特定の官能基の置換のように）、組成が僅かに異なること以外は他のものと構造的に類似した化学化合物を意味する。それゆえ、アナログは、構造または起源の点で参照化合物と異なること以外は、機能および外観の点で類似または同程度の化合物である。例えば、参照化合物は、ドキシペミンのような参照抗ヒスタミン剤であり得、そしてアナログは、この参照抗ヒスタミン剤と類似の化学構造または化学特性を有する物質である。

## 【0 2 3 6】

例えば、「抗ヒスタミン誘導体」との用語において、本明細書中で使用する「誘導体」との用語は、共通の核構造を有する化合物であって、本明細書中で記述する種々の基で置換された化合物を意味する。例えば、式  $A \sim A A A$  で表わされる化合物の全ては、抗ヒスタミン誘導体であり、そして共通の核として、式  $A \sim A A A$  の $1$  つを有する。

## 【0 2 3 7】

「ノンレムピーク時間」との用語は、 $LD_{12:12}$ （ $12$  時間の光および $12$  時間の闇）に収容したときに夜行性実験用ラットにおいて明かりを消した $6$  時間後に、概日時間（ $CT$ ） $18$  で薬剤投与して、処置後 $1$  時間あたりのノンレム睡眠の絶対ピーク量として、定義される。 $1$  時間あたりの $55\%$  ノンレム睡眠の名目規準は、 $1$  時間あたりのノンレム睡眠の $33$  分間に等しい。

## 【0 2 3 8】

本明細書中で使用する「累積ノンレム睡眠」との用語は、薬剤の催眠効果の全持続期間にわたって測定されたノンレム睡眠の分間の数における正味の総増加として定義され、これは、典型的には、必ずしもそうではないが、最初の $6$  時間の処置後で起こり、類似のビヒクルコントロール処理に比して、 $24$  時間前に記録された日の対応する未処理ベースライン時間中に起こったノンレム睡眠の分間における正味の全総数に対して、調整される。

## 【0 2 3 9】

本明細書中で定義する「睡眠期間」との用語は、連続またはほぼ連続した睡眠の別個の事象を意味し、これは、ノンレム睡眠、レム睡眠、またはノンレム睡眠とレム睡眠の両方の段階から構成され、その事象の前後で、 $2$  回より多い隣接した $10$  秒の覚醒状態により

、境界が定められる。

【0240】

本明細書中で使用する「最長睡眠期間の長さ」との用語は、所定時間の処置後で開始して起こる単一の最も長い睡眠事象または「期間」中において動物が眠った状態のままである（ノンレム睡眠および／またはレム睡眠段階）分間の全数として、定義される。「睡眠期間長さ」の測定規準は、睡眠が10秒間の事象で連続して測定されると想定しており、そして優勢な状態に基づいて点数化され、計算されるか、そうでなければ、その事象を規定する10秒間隔中における別個の睡眠段階（この場合、睡眠段階は、ノンレム睡眠、レム睡眠または覚醒状態として、定義される）として、決定される。

【0241】

「平均睡眠期間の長さ」との用語は、各事象または期間の個々の持続時間とは無関係に、所定時間で開始する各睡眠期間の平均持続期間（分）として、定義される。

【0242】

「反跳不眠症」とは、催眠薬の睡眠促進効果後に起こる再発した、逆説的な、あるいは代償的な覚醒状態の期間として、定義される。

【0243】

「レム睡眠阻害」とは、CT-18（明かりを消した6時間後；LD 12:12）またはCT-5（明かりを消した5時間後；LD 12:12）における処置後のレム睡眠時間の減少として、定義される。CT-18またはCT-5のいずれかで投与したときに、15分間より長くレム睡眠時間を減少させる化合物は、許容されないと見なされる。

【0244】

ノンレム睡眠または覚醒状態と比較して、レム睡眠は、換気の低下および偶発性心血管の変化を引き起こす。反跳不眠症中にて、レム睡眠の生理学的効果は、拡大され、そして正常な睡眠サイクルを妨害する。

【0245】

本明細書中で定義する「不釣り合いな運動活動（locomotor activity）の阻害」とは、睡眠に起因する行動的活動の予想された正常な低下を超える運動活動の低下である。

【0246】

本発明は、本発明の抗ヒスタミンアナログまたは抗ヒスタミン誘導体（これは、ヒスタミンレセプターまたはヒスタミンレセプター集合をアンタゴナイズする部分である）の有効量を投与することにより、睡眠を調節する方法を提供する。

【0247】

有効な睡眠モジュレーターは、高い効力および低い副作用と一致する特定の特性を有する。これらの特性には、被験体における所望の半減期、所望の鎮静効果の制御された開始、および精神運動または他の中枢神経系（CNS）副作用（例えば、記憶欠損、筋緊張の低下、うなだれた眼瞼または眠気）に対する検出可能な影響がないか最小であることが挙げられる。例えば、有効な睡眠モジュレーターは、ヒトにおいて、7時間未満、6時間未満、5時間未満、4時間未満、およそ3時間、または3～7時間の範囲の半減期を有する。

【0248】

有効な睡眠モジュレーターを開発する1つのアプローチは、睡眠調節活性を有する公知の化合物または化合物群をストラテジー的に誘導体化することである。誘導体化は、1つまたはそれ以上の生物学的特性を向上し得、化合物が改良された様式で機能できるようになる。好ましい生物学的特性の例には、不連続な睡眠または催眠状態の誘発、不連続な期間における治療化合物の活性、血液脳関門を通してCNSに入る浸透（これは、例えば、置換基の親油性または立体配置的親油性（すなわち、特定の立体配置（例えば、カルボキシレートアニオンとプロトン化アミンとの間での内部塩の形成）の結果としての親油性）、治療化合物の半減期の調節、電荷の変化、薬物動態の変化、log Pの1つまたはそれ以上の値の変化、レセプター選択性の増大、末梢半減期の低下、投薬を高める性能、抗

コリン作用性の減少、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0249】

誘導体化の結果、種々の効果が生じ、そして異なる作用機構を変える。例えば、いくつかの状況では、特定の官能基（例えば、エステル、カルボン酸またはアルコール基）を含む化合物は、この基がない化合物と比較したとき、望ましくないレセプターと対比して望ましいレセプターに対する選択性が向上する。他の状況では、特定の官能基を含む化合物は、睡眠障害を処置する処置薬として、この基がない対応する化合物よりも活性である。誘導体化された化合物の効果は、その付加の種類に依存している。

#### 【0250】

好ましい生物学的特性を向上させ、そして望ましくない副作用を減らすために、化合物を誘導体化することにより、望ましくない標的に対する効果を最小にしつつ、望ましい標的に対する化合物の所望レベルの効果を維持することに基づいて、ストラテジーを実行することが可能となる。

#### 【0251】

本発明の化合物はまた、プロドラッグを生成するように誘導体化できる。「プロドラッグ」には、インビボで代謝的に変換されて活性薬剤を産生する薬剤の前駆体形状が挙げられる。本発明は、さらに、インビボで本発明の方法で使用される睡眠調節化合物に変換されるプロドラッグの使用を考慮している（例えば、R. B. Silverman, 1992, 「The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action」、Academic Press, Chp. 8を参照のこと）。このようなプロドラッグは、この睡眠調節化合物の体内分布を変える（例えば、典型的には、血液脳関門を横断しない化合物を、血液脳関門を横断できるようにする）か、またはその薬物動態を変える。例えば、アニオン性基（例えば、カルボキシレート、サルフェートまたはスルホネート）は、例えば、アルキル基（例えば、メチル基）またはフェニル基でエステル化でき、エステルが生じる。このエステルは、被験体に投与したとき、酵素的または非酵素的、還元的または加水分解的に開裂されて、このアニオン性基が暴露される。このようなエステルは、環状（例えば、環状サルフェートまたはスルホネート）であり得るか、あるいは2個またはそれ以上の部分は、連結基を介して、エステル化され得る。アニオン性基は、開裂して中間体睡眠調節化合物を暴露する部分（例えば、アシルオキシメチルエステル）でエステル化でき、これは、引き続いて、分解されて、この活性睡眠調節化合物を生じる。一実施形態では、このプロドラッグは、還元形状のカルボキシレート、サルフェートまたはスルホネート（例えば、アルコールまたはチオール）であり、これは、インビボで、この睡眠調節化合物に酸化される。さらに、アニオン性部分は、インビボで能動的に輸送される部分または標的臓器に選択的に吸収される部分にエステル化できる。

#### 【0252】

このストラテジーは、臨床用途でのそれらの有効性および安全性を向上させるために、睡眠調節化合物に適用される。

#### 【0253】

特に、本発明の治療化合物は、次式を含み得る：



ここで、CAは、活性CNS標的レセプターまたは活性CNS標的レセプター集合を変調する部分であり、EGは、エステル基であり、該エステル基は、該治療化合物の半減期を変調し、SPは、スペーサ分子であり、そしてnは、0または1である。

#### 【0254】

特定の実施形態では、このCNS障害は、睡眠障害である。CNS障害が睡眠障害である現発明の特定の実施形態では、本発明の治療化合物は、次式の1つを含み得る：



[ A H ] - ( S P )<sub>n</sub> - [ D A ]、または

[ A H ] - ( S P )<sub>n</sub> - [ E G ]

ここで、A Hは、ヒスタミンレセプターまたはヒスタミンレセプター集合をアンタゴナイズする部分であり、A Dは、アデノシンレセプターまたはアデノシンレセプター集合をアゴナイズする部分であり、D Aは、薬剤活性調節部分であり、該薬剤活性調節部分は、該治療化合物の活性を変調する性能を提供し、E Gは、エステル基であり、該エステル基は、該治療化合物の半減期を変調し、S Pは、スペーサ分子であり、そしてnは、0または1である。

#### 【0255】

レセプター（例えば、アデノシンレセプター）を「アゴナイズする化合物」との用語は、そのレセプターの活性を誘発する化合物およびレセプターの合成または生成を上方制御（すなわち、誘発）する試薬を含むと解釈される。

#### 【0256】

レセプター（例えば、ヒスタミンレセプター）を「アンタゴナイズする化合物」との用語は、そのレセプターの活性を阻害する化合物およびレセプターの合成または生成を下方制御（すなわち、阻害）する試薬を含むと解釈される。

#### 【0257】

「アデノシンレセプターアゴニスト」との用語は、当該技術分野で認められたアロステリックおよびノンアロステリックアデノシンレセプターアゴニストを含むと解釈され、これには、シクロヘキシルアデノシン、ペントスタチン、コンホマイシンおよびプリン、およびアデノシン合成の増大にアデノシン前駆体として有用なアデニル誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。アデノシンは、心保護特性および神経保護特性を有することが報告されている。それは、酸素の供給または要求の変化に応答して細胞から放出されると報告されており、強力な血管拡張薬であると言われ、血流の代謝制御に関与していると考えられている。しかしながら、アデノシンは、ヒトの血液内では、半減期が短く（< 1秒）、従って、有効なレベルを達成するには、高いレベルのアデノシンを投与する必要がある。しかしながら、高い用量のアデノシンは、毒性であることが報告されており、それゆえ、その処置可能性を制限する。また、局所的に（すなわち、標的組織内の標的部位で）アデノシン濃度を高めることにより、アデノシンの有益な効果が得られ、その毒性全身副作用が最小にされることが考えられている。本発明の特定の実施形態では、上記式[ A D ] - ( S P )<sub>n</sub> - [ E G ]の治療化合物は、局所アデノシン濃度を高めるために、本発明の方法で使用され得る。

#### 【0258】

「ヒスタミンアンタゴニスト」、「抗ヒスタミン剤」および「A H」との用語は、交換可能に使用され、ヒスタミンまたはヒスタミンレセプター群をアンタゴナイズする任意の化合物を含むと解釈される。抗ヒスタミン剤とは、H<sub>1</sub>レセプターに結合してヒスタミンの作用を阻害する化合物である。特定の実施形態では、本発明の化合物は、約100 μM未満（例えば、約10 μM未満）の親和性で、ヒスタミンレセプターに結合する。一実施形態では、本発明の抗ヒスタミン剤は、塩基性窒素原子から2個～5個の原子だけ分離された少なくとも2個のアリール環を含有する。特定の実施形態では、これらの2個のアリール環は、同じ原子に連結されている。「ヒスタミンアンタゴニスト」との用語は、当該技術分野で認められた抗ヒスタミン剤を含むと解釈され、これには、第一世代および第二世代の両方の抗ヒスタミン剤が挙げられる。例えば、本発明の抗ヒスタミン剤には、エチレンジアミン、エタノールアミン、アルキルアミン、フェノチアジン、ピペラジン、ピペリジン、ケトチフェン、エバスタン、テルフェナジン、アクリバスチン、トリプロリジン、ドクセピン、アミトリプチリン、トリミブラミン、プロトリプチリン、ノルトリプチリン、デシプラミン、フェニラミン、ジフェンヒドラミン、メキタジン、シプロヘプタジン、クレマスチン、ジフェニルピラリン、プロメタジン、ホモクロルシクリジン、アリメマ

ジン、メピラミン、メタブラリン、ペロキサチン、トラゾドン、ネファゾドン、ヒドロキシジン、メクリジン、ロラチジン、アゼラスチン、レボカバステチン、セチリジン、フェキソフェナジン、ミゾラスチン、ミルタザピンおよびアステミゾールが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 2 5 9 】

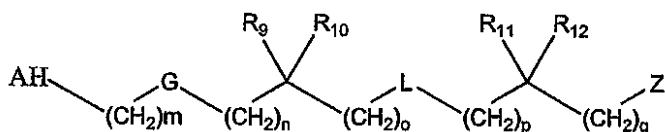
本発明の抗ヒスタミン剤の種類には、また、フェニラミン様化合物、ドキシセピン様化合物、ジフェンヒドラミン様化合物、トリプロリジン様化合物、フェニラミンアナログおよびアクリバステチンアナログが挙げられる（例えば、表 2 および 3 を参照）。抗ヒスタミン剤の種類は、置換または非置換であり得ることが理解できるはずである。それに加えて、その置換基は、この化合物がその目的機能を果たすことができるように選択され、その分子内で位置付けられる。これらの置換基の特定の例および位置は、以下で述べる。

【 0 2 6 0 】

一局面では、本発明は、抗ヒスタミン核（AH）（これは、塩基性窒素を含有する）をリンカー分子 A（これは、スペーサ S P および薬剤調節部分 Z を含む）で変性することにより、睡眠調節化合物を開発することに関する。一実施形態では、この改変型抗ヒスタミン剤は、以下の構造を有する：

【 0 2 6 1 】

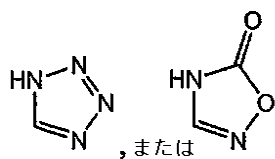
【 化 1 0 2 】



ここで、m、n、o、p、q は、個々に、0 ~ 6 の整数であり、該 CH<sub>2</sub> 基は、必要に応じて、分枝であり、そして該アルキレンリンカーの任意のメンバー（例えば、Z 基を有する抗ヒスタミン剤に連結する分子の一部）は、1 個またはそれ以上の置換基で置換されている；G および L は、個々に、存在しないか、あるいは O、S、C(O)、SO<sub>2</sub> または SO<sub>2</sub> である；R<sub>9</sub> ~ R<sub>12</sub> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> 直鎖または分枝アルキル（これは、必要に応じて、ヘテロ原子を含有する）である。必要に応じて、隣接原子上の置換基は、連結されて、3 員 ~ 7 員の大きさの環を形成するか、または同一原子上の置換基（すなわち、双生置換基）は、連結されて、3 員 ~ 7 員の大きさの環を形成する；そして Z は、CO<sub>2</sub>H、CONHS(O)<sub>2</sub>-アリール（これは、必要に応じて、置換されている）、CONHS(O)<sub>2</sub>-アルキル（これは、必要に応じて、置換されている）、CONHS(O)<sub>2</sub>-ヘテロアリール（これは、必要に応じて、置換されている）、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>H、S(O)<sub>2</sub>NHCO-アルキル、S(O)<sub>2</sub>NHCO-アリール、S(O)NHCO-アルキル、S(O)NHCO-アリール、P(O)(OH)<sub>2</sub>、P(O)OH、

【 0 2 6 2 】

【 化 1 0 3 】



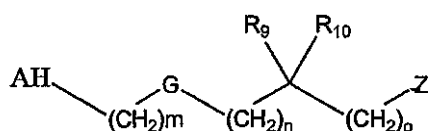
である。

【 0 2 6 3 】

別の実施形態では、この改変型抗ヒスタミン剤は、以下の構造を有する：

【 0 2 6 4 】

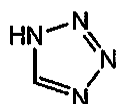
## 【化 1 0 4】



ここで、 $m$ 、 $n$ および $o$ は、個々に、 $0 \sim 6$ の整数であり、そして該リンカー内の該 $\text{CH}_2$ 基は、必要に応じて、分枝している； $G$ は、存在しないか、あるいは $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{SO}$ または $\text{SO}_2$ である； $\text{R}_9 \sim \text{R}_{10}$ は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ 直鎖または分枝アルキル（これは、必要に応じて、ヘテロ原子を含有する）であるか、および/または連結されて、 $3$ 員 $\sim 7$ 員のサイズの環を形成する；そして $Z$ は、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アリーール、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アルキル、または

## 【0 2 6 5】

## 【化 1 0 5】



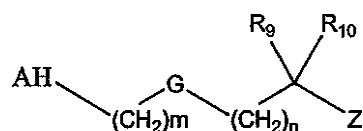
である。

## 【0 2 6 6】

さらに別の実施形態では、この改変型抗ヒスタミン剤は、以下の構造を有する：

## 【0 2 6 7】

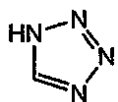
## 【化 1 0 6】



ここで、 $m$ および $n$ は、個々に、 $0 \sim 4$ であり、そして該 $\text{CH}_2$ 部分は、必要に応じて、分枝している； $G$ は、存在しないか、あるいは $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{SO}$ または $\text{SO}_2$ である； $\text{R}_9 \sim \text{R}_{10}$ は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルであり、これは、必要に応じて、ヘテロ原子で置換されているか、分枝しているか、および/または連結されて、 $3$ 員 $\sim 5$ 員のサイズの環を形成し、そして $Z$ は、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アリーール、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アルキル、または

## 【0 2 6 8】

## 【化 1 0 7】



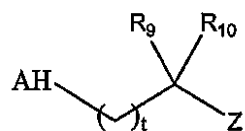
である。

## 【0 2 6 9】

さらに別の実施形態では、この改変型抗ヒスタミン剤は、以下の構造を有する：

## 【0 2 7 0】

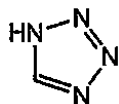
【化 1 0 8】



ここで、 $t$  は、 $0 \sim 6$  の整数である； $R_9 \sim R_{10}$  は、 $H$ 、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  であり、必要に応じて、連結されて、 $3$  員～ $6$  員のサイズのスピロ環を形成する；そして  $Z$  は、 $CO_2H$  または

【0 2 7 1】

【化 1 0 9】



である。

【0 2 7 2】

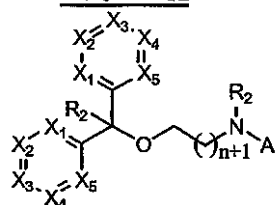
抗ヒスタミン核は、スパーサ  $SP$  および薬剤調節部分  $Z$  を含むリンカー分子  $A$  を加えることにより、変性される。全ての可能な異性体は、特に明記しない限り、考慮される。抗ヒスタミン核の例には、以下の一般式が挙げられる：

【0 2 7 3】

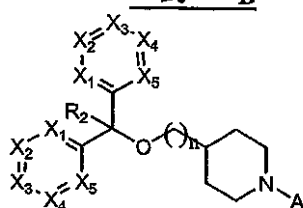


【化 1 1 0】

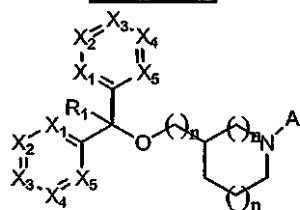
式 A



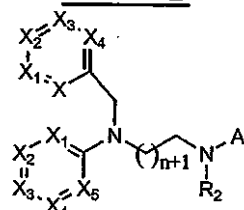
式 B



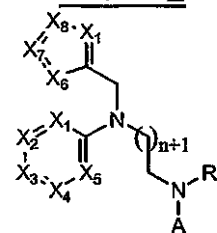
式 C



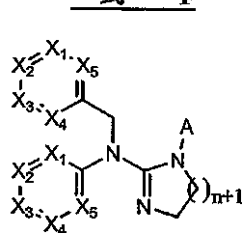
式 D



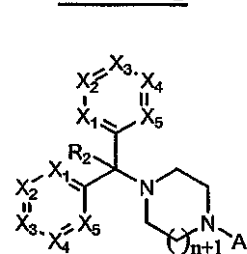
式 E



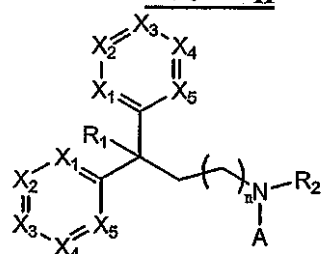
式 F



式 G



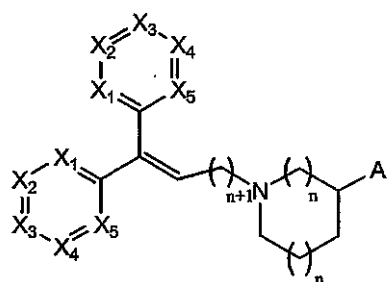
式 H



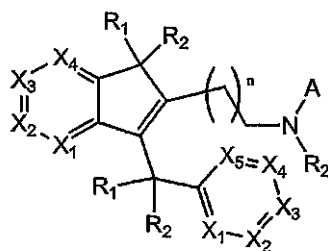
【 0 2 7 4】

【化 1 1 1】

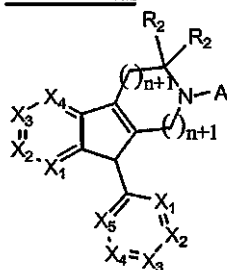
式 I



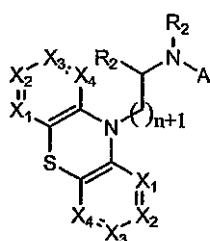
式 J



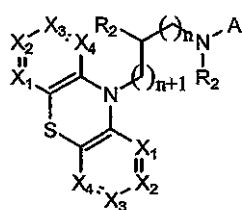
式 K



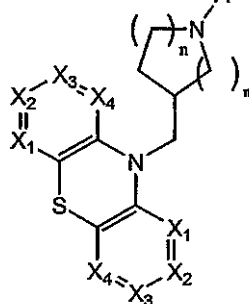
式 L



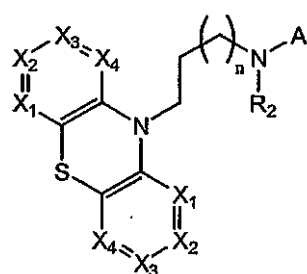
式 M



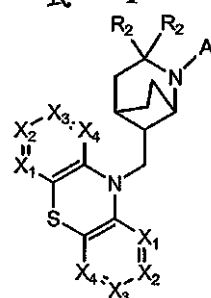
式 N



式 O



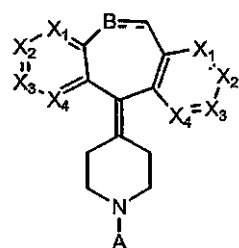
式 P



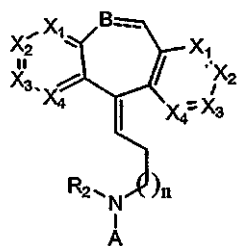
【 0 2 7 5 】

【化 1 1 2】

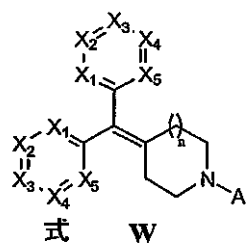
式 Q



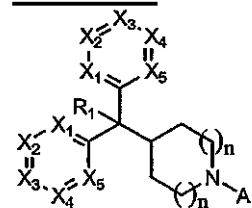
式 S



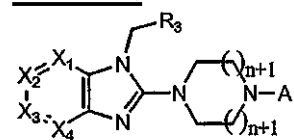
式 U



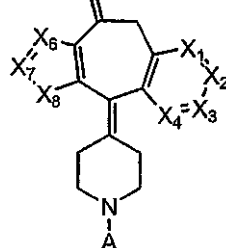
式 W



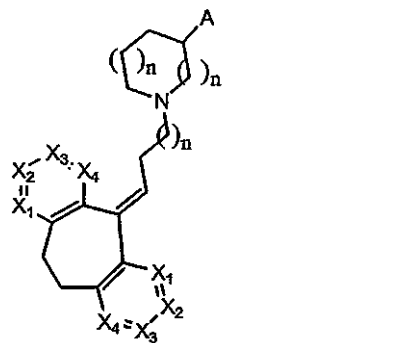
式 Y



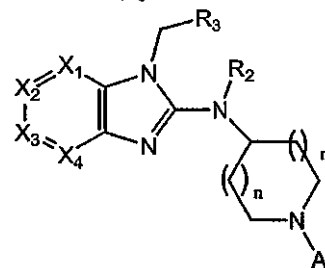
式 R



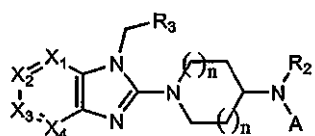
式 T



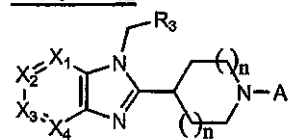
式 V



式 X



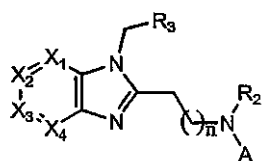
式 Z



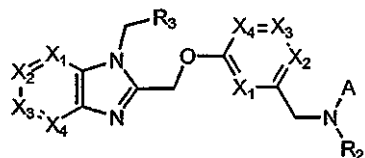
【 0 2 7 6 】

【化 1 1 3】

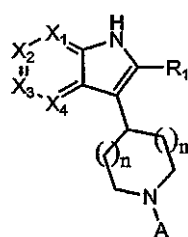
式 AA



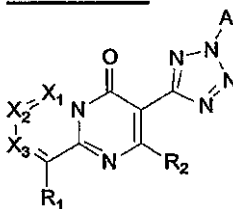
式 CC



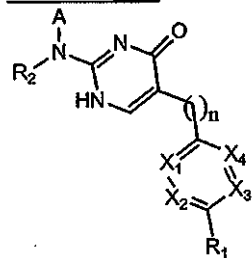
式 EE



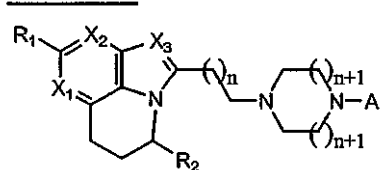
式 FF



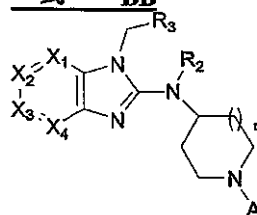
式 HH



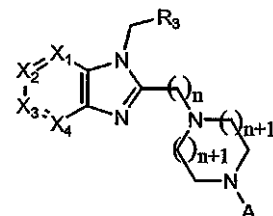
式 II



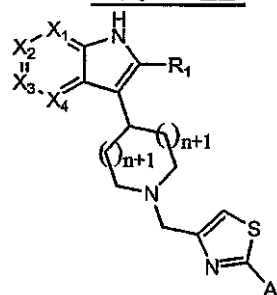
式 BB



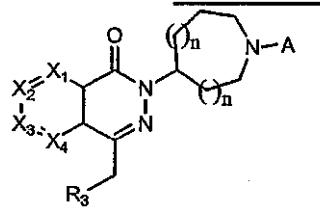
式 DD



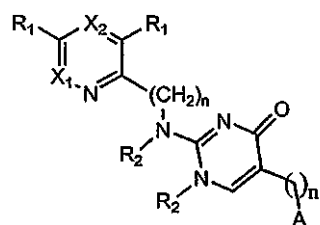
式 EE'



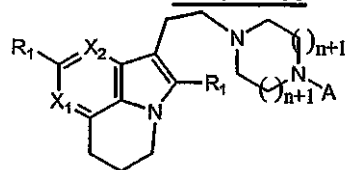
式 GG



式 HH'



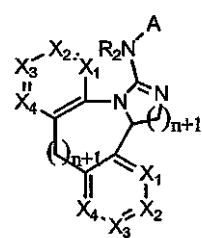
式 JJ



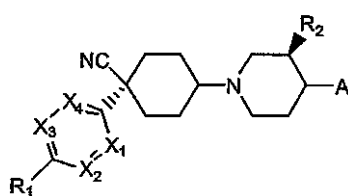
【 0 2 7 7 】

【化 1 1 4】

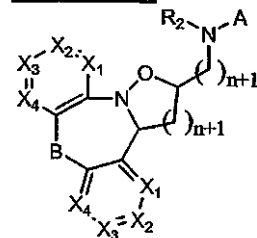
式 KK



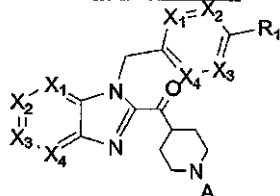
式 MM



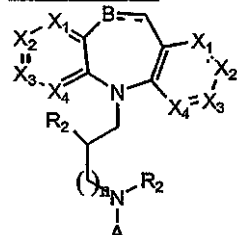
式 LL



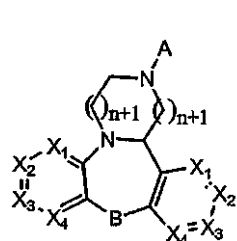
式 NN



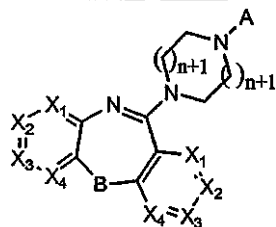
式 OO



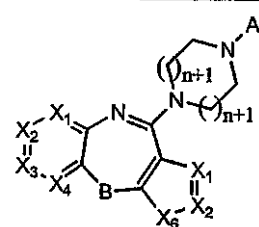
式 QQ



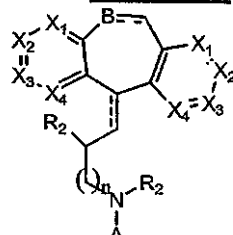
式 SS



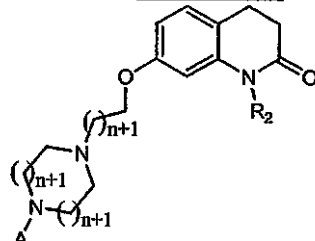
式 TT



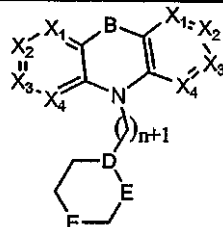
式 PP



式 RR

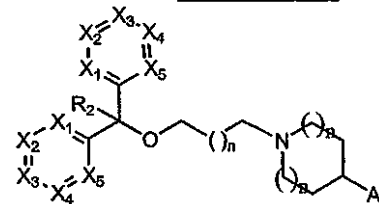
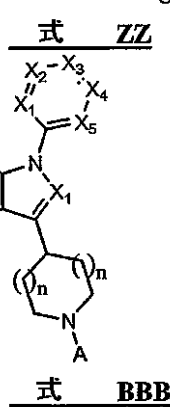
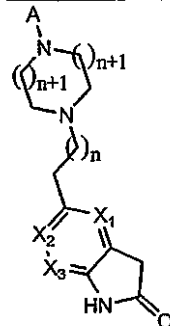
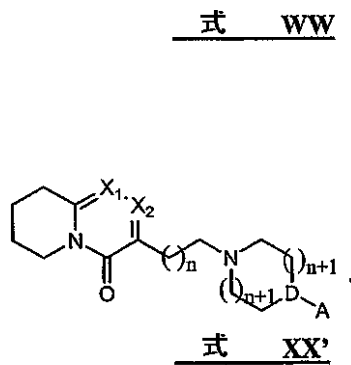
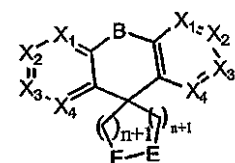
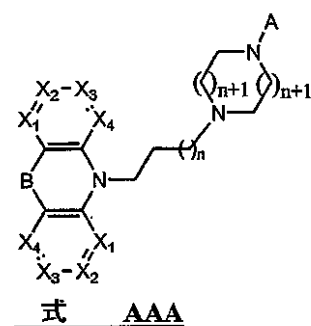
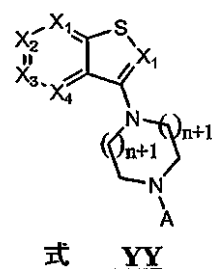
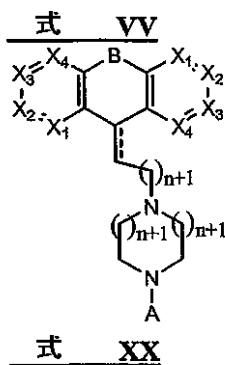


式 UU



【 0 2 7 8】

## 【化 1 1 5】



## 【0 2 7 9】

式 A ~ A A A の各々について、 $X_1 \sim X_5$  は、別個に、C R または N から選択され、ここで、R は、H、低級アルキル、フルオロアルキル（例えば、 $CF_3$ ）、F、Cl、Br、低級アルコキシ、チオアルキル、低級アルコキシアルキル、フルオロアルコキシ（例えば、 $CF_3O$ ）、アルキルカルボキシル、アルキルカルボキシルエステルであり、そして、ここで、1 個のアリール環の  $X_n$  は、他のアリール環の対応する  $X^n$  と同一または異なる； $X_6 \sim X_8$  は、N、S、Se、O および C R からなる群から選択され、ここで、R は、H、低級アルキル、フルオロアルキル（例えば、 $CF_3$ ）、F、Cl、Br、低級アルキルオキシ、チオアルキル、低級アルコキシアルキル、フルオロアルコキシ（例えば、 $CF_3O$ ）、アルキルカルボキシル、アルキルカルボキシルエステルである； $R_1$  は、H、OH、低級アルキル、低級アルキルオキシである； $R_2$  は、H および低級アルキルである； $R_3$  は、H、アルキル、アルキルオキシ、アルキルアリールである；ここで、各  $R_1$ 、

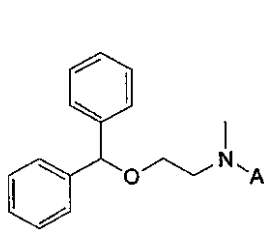
$R_2$ 、 $R_3$  は、1つの構造に複数が結合されるとき、同一または異なり、例えば、もし、2個の $R_1$ が存在するなら、各 $R_1$ は、別個に定義され、そして同じ種類または異なり得る； $B$ は、二重結合が存在しないとき、 $NR$ 、 $S$ 、 $O$ 、 $CH_2$ であり、または二重結合が存在するとき、 $CR$ である； $n$ は、0～4の整数であり、そして1つの構造において1回より多く存在するとき、同一または異なり得る； $D$ は、 $CH$ または $N$ である；そして $E$ は、 $CH_2$ または $N-A$ であるが、但し、各式内の1個の $E$ は、 $N-A$ である。全ての可能な異性体は、特に明記しない限り、考慮される。

【0280】

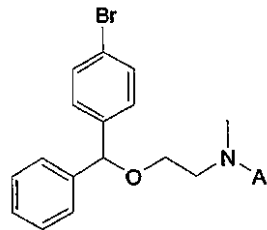
式Aに従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【0281】

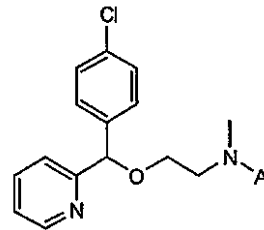
【化116】



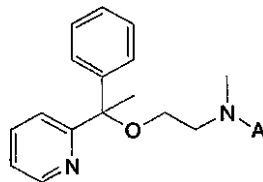
ジフェンヒドラミン  
アナログ



ブロモジフェンヒドラミン  
アナログ



カルビノキサミン  
アナログ



ドキシラミン  
アナログ

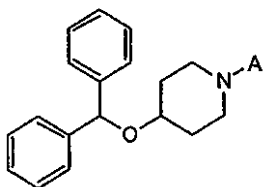
。

【0282】

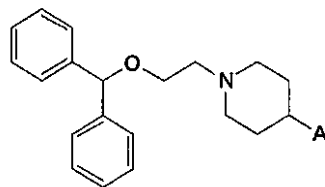
式Bに従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【0283】

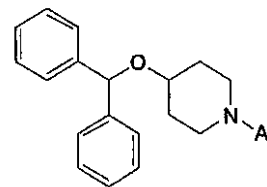
【化117】



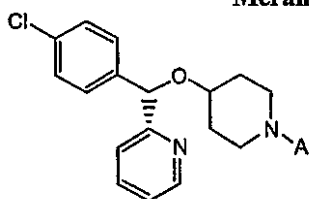
ジフェニルピラリン  
アナログ



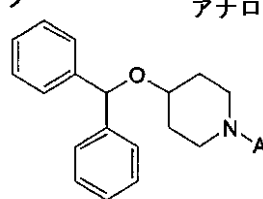
**BM-113 (Les Laboratoires  
Meram)** アナログ



エバスチンおよび  
カルバスチン (Carbastine)  
アナログ



ベトタスチン  
アナログ



**WY-49051**  
アナログ

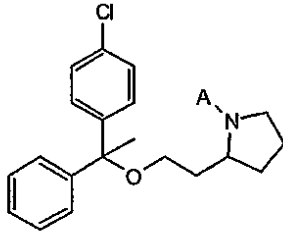
。

【 0 2 8 4 】

式 C に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 2 8 5 】

【 化 1 1 8 】



クレマスチン

アナログ

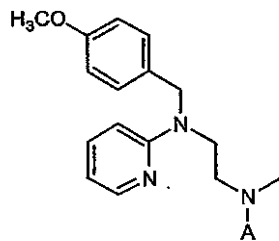
。

【 0 2 8 6 】

式 D に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

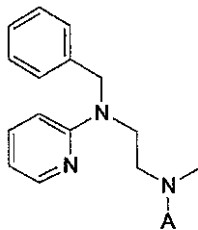
【 0 2 8 7 】

【 化 1 1 9 】



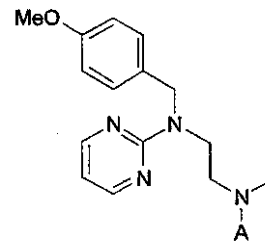
ピリラミン

アナログ



トリフェナミン

アナログ



トンジルアミン

アナログ

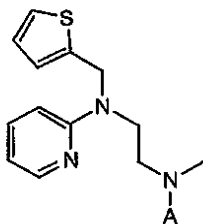
。

【 0 2 8 8 】

式 E に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 2 8 9 】

【 化 1 2 0 】



メタピリレン

アナログ

。

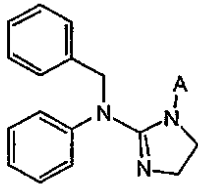
【 0 2 9 0 】

式 F に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：



【 0 2 9 1 】

【 化 1 2 1 】



アンタゾリン

アナログ

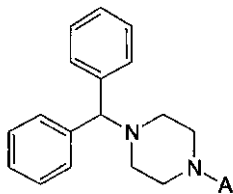
。

【 0 2 9 2 】

式 G に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

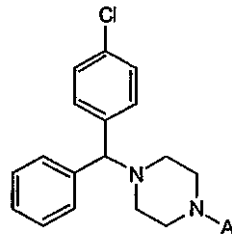
【 0 2 9 3 】

【 化 1 2 2 】

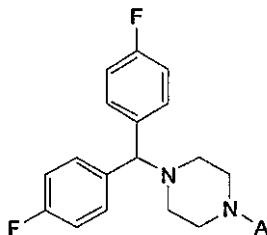


シクリジン

アナログ

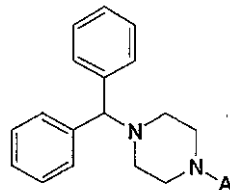


クロルシクリジン、メクリジン、  
ヒドロキシジン、ブクリジン、セチリジン、  
UCB-35440 (H1、ロイコトリエン合成、5-リボ  
阻害剤) アナログ



エフレチリジン

アナログ



**ZCR-2060 (Zeria Pharmaceutical  
Co),** オキサトミド、タゴリジン (H1/LT/リボ)  
阻害剤 アナログ

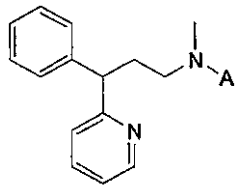
。

【 0 2 9 4 】

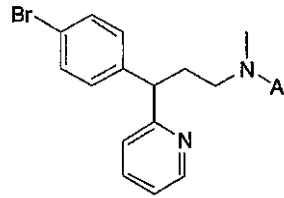
式 H に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 2 9 5 】

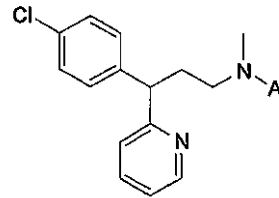
## 【化 1 2 3】



フェニラミン  
アナログ



ブロムフェニラミン  
アナログ



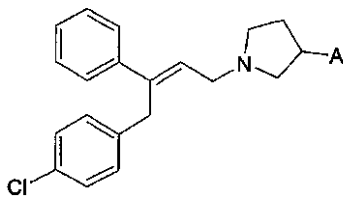
クロルフェニラミン  
アナログ

## 【 0 2 9 6】

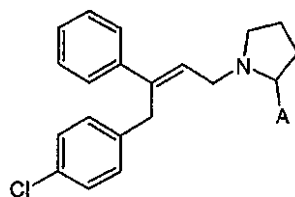
式 I に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

## 【 0 2 9 7】

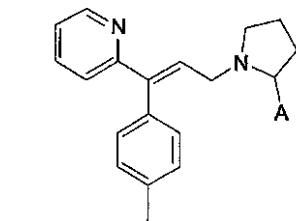
## 【化 1 2 4】



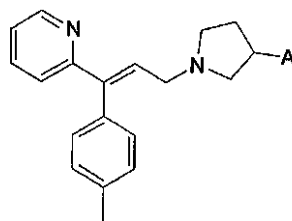
ピロブタミン  
アナログ



トリプロリジン  
アナログ



アクリバステン  
アナログ

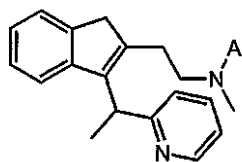


## 【 0 2 9 8】

式 J に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

## 【 0 2 9 9】

## 【化 1 2 5】



ジメチンデン

アナログ

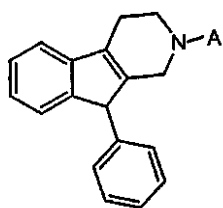
。

## 【 0 3 0 0】

式 K に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

## 【 0 3 0 1】

## 【化 1 2 6】



フェニンダミン

アナログ

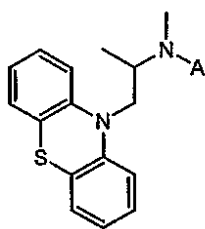
。

## 【 0 3 0 2】

式 L に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

## 【 0 3 0 3】

## 【化 1 2 7】



プロメタジン

アナログ

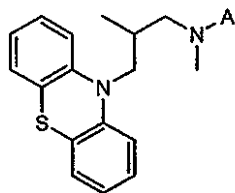
。

## 【 0 3 0 4】

式 M に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

## 【 0 3 0 5】

## 【化 1 2 8】



トリメプラジン  
アナログ

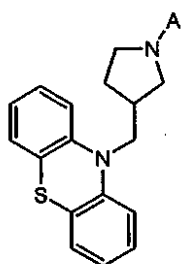
。

## 【 0 3 0 6】

式 N に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

## 【 0 3 0 7】

## 【化 1 2 9】



メトジラジン  
(Methdilazine)  
アナログ

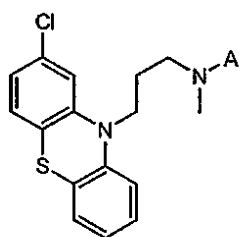
。

## 【 0 3 0 8】

式 O に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

## 【 0 3 0 9】

## 【化 1 3 0】



クロプロマジン  
アナログ

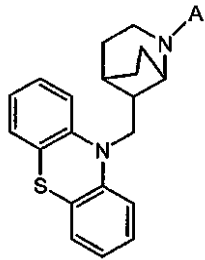
。

## 【 0 3 1 0】

式 P に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

## 【 0 3 1 1】

## 【化 1 3 1】



メキタジン  
アナログ

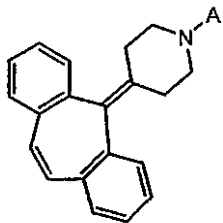
。

## 【 0 3 1 2】

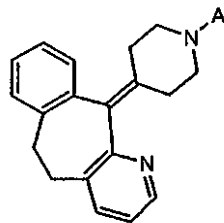
式 Q に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

## 【 0 3 1 3】

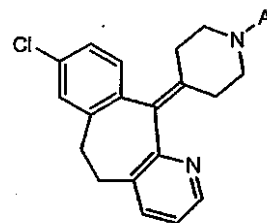
## 【化 1 3 2】



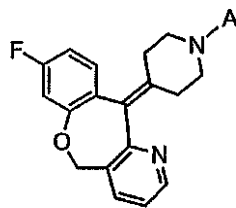
シクロベンザプリン  
アナログ



アザタジン  
アナログ



ロラタジン、デスロラタジン、  
およびルパタジンアナログ



HSR-609 (Hokuriku)  
アナログ

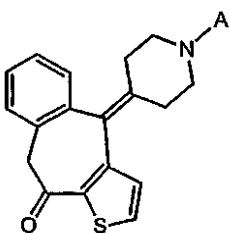
。

## 【 0 3 1 4】

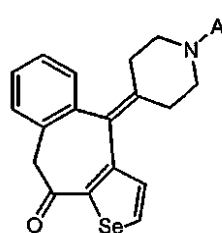
式 R に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

## 【 0 3 1 5】

## 【化 1 3 3】



ケトチフェン  
アナログ



セレノチフェン  
(Selenotifen)  
アナログ

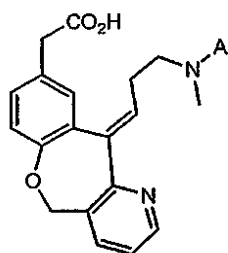
。

【 0 3 1 6 】

式 S に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 1 7 】

【 化 1 3 4 】



オロパタジン

アナログ

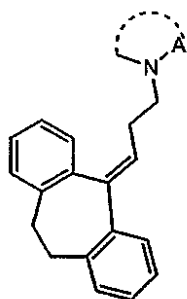
。

【 0 3 1 8 】

式 T に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 1 9 】

【 化 1 3 5 】

**REN 1869**

アナログ

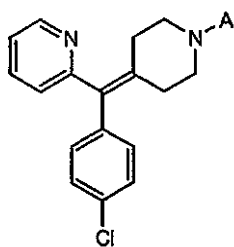
。

【 0 3 2 0 】

式 U に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 2 1 】

【 化 1 3 6 】

**Schering Plough** (二重H1 および  
H3アンタゴニスト) アナログ

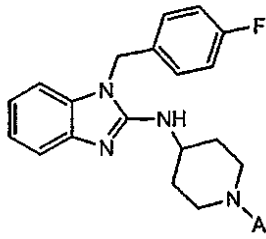
。

【 0 3 2 2 】

式 V に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 2 3 】

【 化 1 3 7 】



アステミゾールおよび  
テカステミゾール(Tecastemizole)  
アナログ

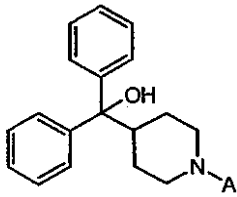
。

【 0 3 2 4 】

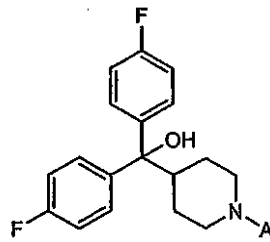
式Wに従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 2 5 】

【 化 1 3 8 】



フェキソフェナジン、テルフェナジン  
およびSchering-Plough アナログ



KA-398 (Dr. Willmar Schwabe  
GmbH & Co) アナログ

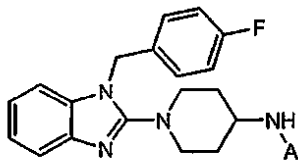
。

【 0 3 2 6 】

式Xに従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 2 7 】

【 化 1 3 9 】



ミゾラスチン  
アナログ

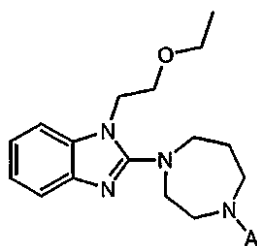
。

【 0 3 2 8 】

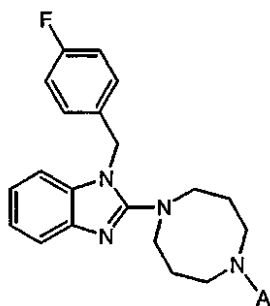
式Yに従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 2 9 】

## 【化 1 4 0】



エメダスチン  
アナログ



KAA-276 (Kissel)  
アナログ

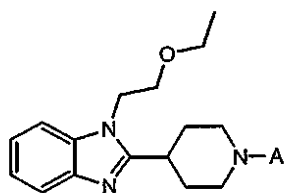
。

## 【 0 3 3 0 】

式 Z に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

## 【 0 3 3 1 】

## 【化 1 4 1】



ピラスチン (Bilastine)  
(FAES Farma SA) アナログ

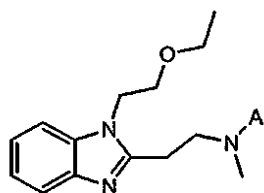
。

## 【 0 3 3 2 】

式 A A に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

## 【 0 3 3 3 】

## 【化 1 4 2】



DF-111301 (Dompe-Farm SpA)  
アナログ

。

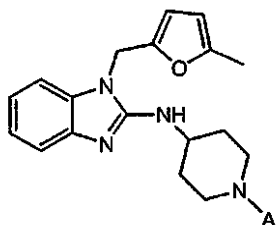
## 【 0 3 3 4 】

式 B B に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

## 【 0 3 3 5 】



【化 1 4 3】



ノベラスチン (Janssen)  
アナログ

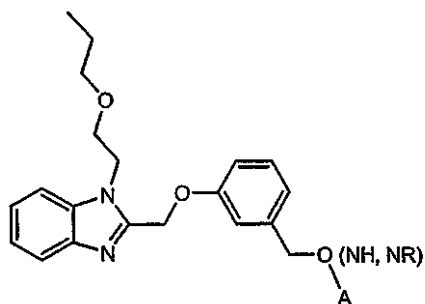
。

【 0 3 3 6】

式 C C に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 3 7】

【化 1 4 4】



YUF-K-9015 (二重LTD4およびH1アンタゴニスト)  
アナログ

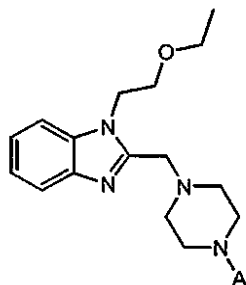
。

【 0 3 3 8】

式 D D に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 3 9】

【化 1 4 5】



E-4716 (Laboratorios Dr. Esteve SA)  
アナログ

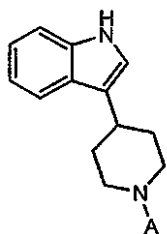
。

【 0 3 4 0】

式 E E に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 4 1】

【化 1 4 6】

**FK-613 (Fujisawa)**

アナログ

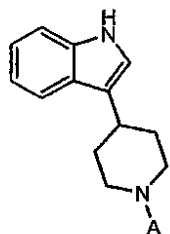
。

【 0 3 4 2】

式 E E' に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 4 3】

【化 1 4 7】

**FK-613 (Fujisawa)**

アナログ

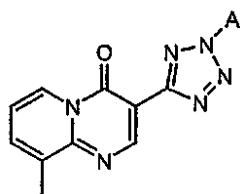
。

【 0 3 4 4】

式 F F' に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 4 5】

【化 1 4 8】



ペミロラスト

アナログ

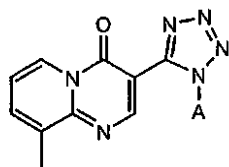
。

【 0 3 4 6】

式 F F' に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 4 7】

## 【化 1 4 9】



ペミロラスト  
アナログ

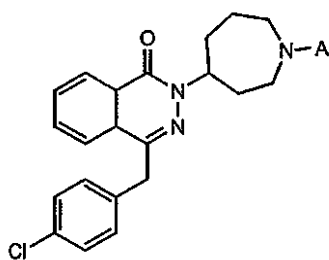
。

## 【 0 3 4 8】

式 G G に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

## 【 0 3 4 9】

## 【化 1 5 0】



アゼラスチン  
アナログ

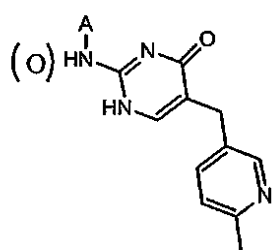
。

## 【 0 3 5 0】

式 H H に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

## 【 0 3 5 1】

## 【化 1 5 1】



テメラスチン  
アナログ

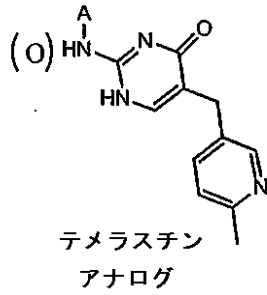
。

## 【 0 3 5 2】

式 H H ' に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

## 【 0 3 5 3】

【化 1 5 2】



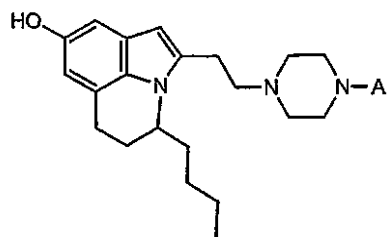
。

【 0 3 5 4】

式 I I に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 5 5】

【化 1 5 3】



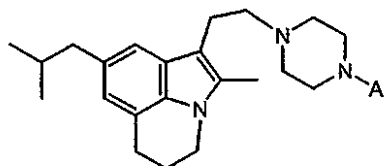
。

【 0 3 5 6】

式 J J に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 5 7】

【化 1 5 4】



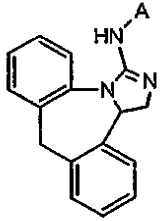
。

【 0 3 5 8】

式 K K に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 5 9】

【化 1 5 5】



エピナスチン  
アナログ

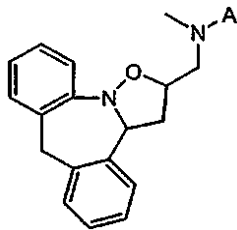
。

【 0 3 6 0】

式 LL に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 6 1】

【化 1 5 6】



**R-107500 (Janssen)**  
アナログ

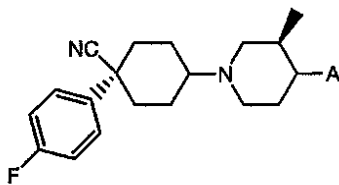
。

【 0 3 6 2】

式 MM に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 6 3】

【化 1 5 7】



レボカバスチン  
アナログ

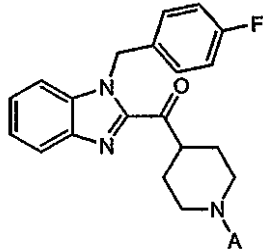
。

【 0 3 6 4】

式 NN に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 6 5】

【化 1 5 8】



アベンティス／インフラザイム二重H1／NK1  
アンタゴニストアナログ

。

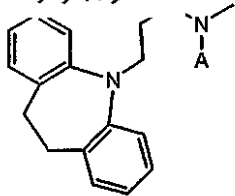
【0366】

式〇〇に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

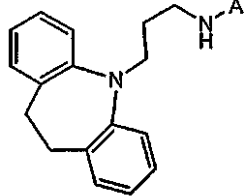
【0367】

【化 1 5 9】

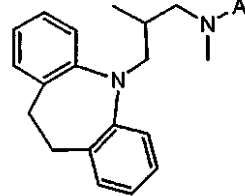
アナログ



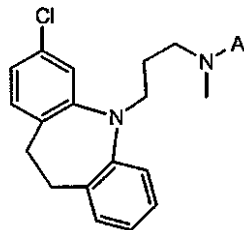
イミプラミン  
アナログ



デスイミプラミンおよびプロトリプチリン  
アナログ



トリミプラミン  
アナログ



クロミプラミン  
アナログ

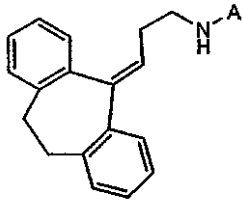
。

【0368】

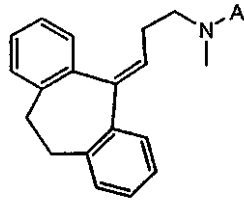
式PPに従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【0369】

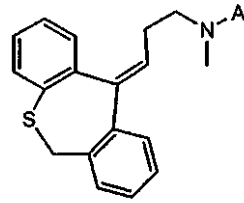
## 【化 1 6 0】



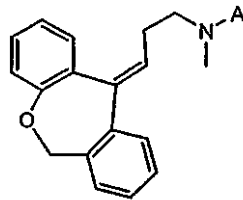
ノルトリプチリン  
アナログ



アミトリプチリン  
アナログ



ドチエピン  
アナログ



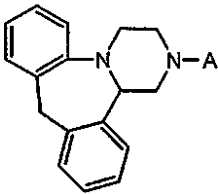
ドキセピン  
アナログ

## 【 0 3 7 0 】

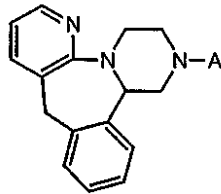
式 Q Q に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

## 【 0 3 7 1 】

## 【化 1 6 1】



ミアンセリン  
アナログ



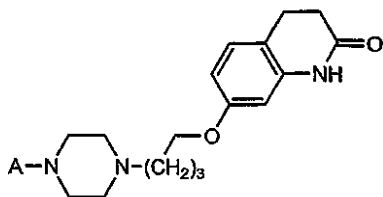
ミルトラザピン  
アナログ

## 【 0 3 7 2 】

式 R R に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

## 【 0 3 7 3 】

## 【化 1 6 2】



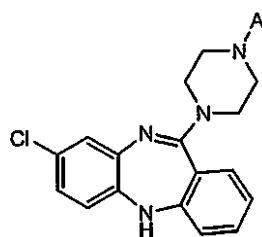
アリピラゾール  
アナログ

## 【 0 3 7 4 】

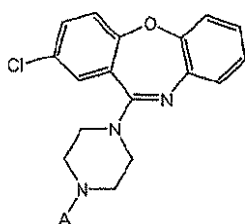
式 S S に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 7 5 】

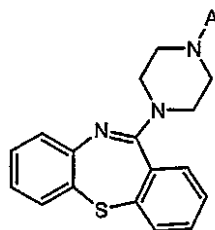
【 化 1 6 3 】



クロザピン  
アナログ



ロキサピン  
アナログ



クエチアピン  
アナログ

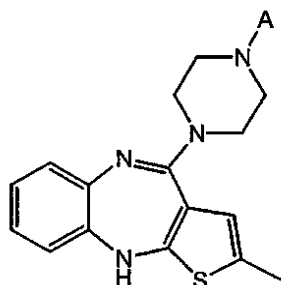
。

【 0 3 7 6 】

式 T T に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 7 7 】

【 化 1 6 4 】



オランザピン  
アナログ

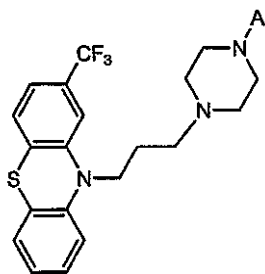
。

【 0 3 7 8 】

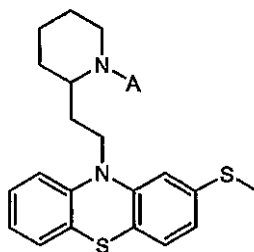
式 U U に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 7 9 】

【 化 1 6 5 】



フルフェナジンおよびペルフェナジン  
アナログ



チオリダジン  
アナログ

。

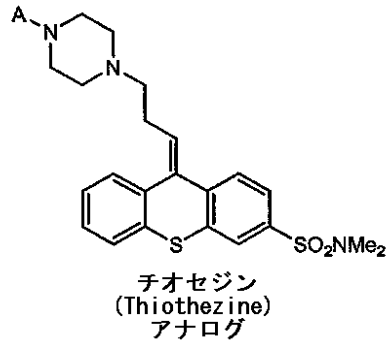
【 0 3 8 0 】

式 V V に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 8 1 】



【化 1 6 6】



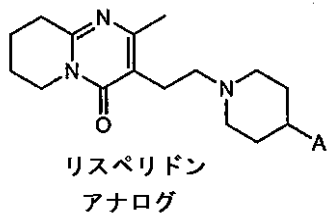
。

【 0 3 8 2】

式 WW に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 8 3】

【化 1 6 7】



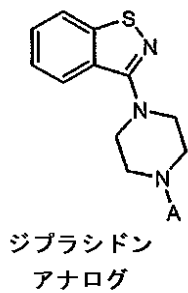
。

【 0 3 8 4】

式 XX に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 8 5】

【化 1 6 8】



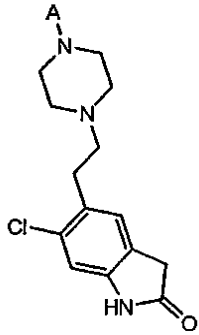
。

【 0 3 8 6】

式 XX' に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 8 7】

【化 1 6 9】



ジブラシドン  
アナログ

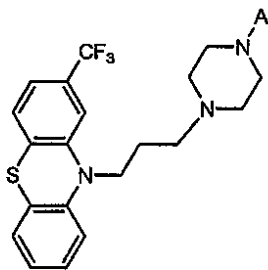
。

【 0 3 8 8 】

式 Y Y に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 8 9 】

【化 1 7 0】



トリフロペラジン  
アナログ

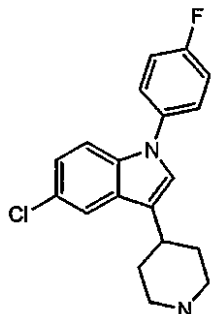
。

【 0 3 9 0 】

式 Z Z に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 9 1 】

【化 1 7 1】



セルチンドール  
アナログ

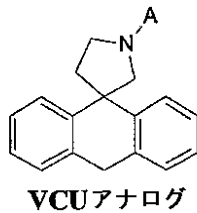
。

【 0 3 9 2 】

式 A A A に従った改変型抗ヒスタミン剤の具体例には、以下が挙げられる：

【 0 3 9 3 】

【 化 1 7 2 】



一般に、別の局面において、本発明は、睡眠を調節するための改変型抗ヒスタミン剤の使用に関する。好ましい化合物は、副作用を減少させて睡眠を調節する。例えば、式 A - A A A の化合物は、副作用を軽減して睡眠を調節する。第一に、多くの睡眠薬とは異なり、これらの化合物は、レム睡眠を阻害しない。したがって、これらの化合物によって誘導される睡眠は、人間の天然の睡眠サイクルにより密接に類似し得る。第二に、これらの使用は、反跳不眠を生じない。ノンレム睡眠または覚醒と比較して、レム睡眠は、換気低下および発作性の心血管変化を生じる。反跳不眠の間、レム睡眠の生理学的効果が高められ、正常な睡眠サイクルを妨げる。これらの化合物で処置された被験体は、反跳不眠の症状を示さない。最後に、これらの化合物は、運動活動 ( l o c o m o t o r a c t i v i t y ) も阻害せず、体温に悪影響も与えない。

【 0 3 9 4 】

本発明の改変型抗ヒスタミン剤についての好ましいインビトロ選択基準は、表 2 に示される。

【 0 3 9 5 】

【 化 1 7 3 】

表 2

| インビトロ結合基準   |   |
|---|---|
| H1 結合 (一次標的)  | Ki < 500 nモル  |
| オフターゲット結合   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>コリン作用性 M1, M2, M3</li> <li>ドーパミン D1, D2, D3</li> <li>アドレナリン作用性 α1, α2</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>測定した H1 レセプターの Ki の 10 倍を上回る Ki</li> <li>測定した H1 レセプターの Ki の 10 倍を上回る Ki</li> <li>測定した H1 レセプターの Ki の 10 倍を上回る Ki</li> </ul> |

より好ましくは、オフターゲット結合の K i は、測定された H 1 レセプターの K i の 5 0 倍である。いくつかの実施形態において、オフターゲット結合の K i は、測定された H 1 レセプターの K i の 1 0 0 倍である。

【 0 3 9 6 】

インビトロ結合アッセイは、H 1 結合 (すなわち、一次標的結合)、ならびに M 1 結合、M 2 結合および M 3 結合 (すなわち、オフターゲット結合) を決定するために使用される。これらの結合アッセイは、改変型抗ヒスタミン剤が H 1 レセプター、M 1 レセプター、M 2 レセプターおよび M 3 レセプターから公知の標準物質を置換する能力を測定し、ここで、H 1 はヒスタミンレセプターであり、そして M 1、M 2 および M 3 はコリン作用性 (ムスカリン作用性) レセプターである。類似のアッセイが、H 1 レセプターとドーパミンレセプター ( D 1、D 2 および D 3 ) とを用いて、そして H 1 レセプターとアドレナリン作用性レセプター ( 1 および 2 ) とを用いて行われる。

【 0 3 9 7 】

ヒスタミンレセプター（H<sub>1</sub>）に対する結合研究は、結合親和性を示し、それゆえ、この結合アッセイの結果は、改変型抗ヒスタミン剤化合物の活性の指標である。ムスカリン作用性レセプターに対する結合研究は、化合物が、その化合物の抗コリン作用性活性に関与するムスカリン作用性レセプターに結合する程度を示す。ムスカリン作用性レセプターへの結合は、多くの公知の抗ヒスタミン剤に関する数種の望ましくない副作用（例えば、口内乾燥）を生じる。H<sub>1</sub>レセプターに対する化合物の結合に対して、M<sub>1</sub>レセプター～M<sub>3</sub>レセプターに対する化合物の結合が減少することは、ムスカリン作用性レセプターよりもヒスタミンレセプターに対してその化合物がより高い特異性を有することの指標である。さらに、ヒスタミンレセプターに対して増大された特異性を有する薬物は、抗コリン作用性の副作用がより小さい。

#### 【0398】

本発明の改変型抗ヒスタミン剤（本明細書で「試験化合物」または「本発明の化合物」とも称される）のH<sub>1</sub>結合は、H<sub>1</sub>レセプターに対する所定の試験化合物、または一連の試験化合物の特異的結合を測定すること、およびその結合を、公知の標準物質（すなわち、参照化合物）の特異的結合と比較することによって決定される。このH<sub>1</sub>結合アッセイで使用される参照化合物としては、例えば、トリプロリジン（ $K_i$  3.3 nM）、クロルフェニラミン（ $K_i$  103.0 nM）、ピリラミン（ $K_i$  1.9 nM）、シプロヘプタジン（ $K_i$  8.5 nM）、シメチジン（ $K_i > 10,000$ ）およびジマブリティ（ $K_i > 10,000$ ）が挙げられる。（例えば、Changら、J. Neurochem., 32: 1653-63（1979）（改変を加えて）；Martinez-Mirら、Brain Res., 526: 322-27（1990）；およびHaaksmeら、Pharmac. Ther., 47: 73-104を参照のこと）。

#### 【0399】

例えば、H<sub>1</sub>結合アッセイの一実施形態において、H<sub>1</sub>レセプターは、ウシの細胞膜に由来し、そして放射性リガンドである [<sup>3</sup>H]ピリラミン（15～25 Ci/mmol）（最終リガンド濃度2.0 nM）が、H<sub>1</sub>レセプターに対する特異的結合を検出するために使用される。このアッセイの特徴としては、1.3 nMの $K_D$ （結合親和性）および組織1 mg（湿潤重量）あたり6.2 fmolの $B_{max}$ （レセプター数）が挙げられる。トリプロリド（10 μM）が、非特異的な決定因子、参照化合物およびポジティブコントロールとして使用される。結合反応は、50 mM NA-KPO<sub>4</sub>（pH 7.5）中で、25℃にて60分間行われる。この反応は、ガラス繊維フィルターでの急速な真空濾過によって終結させる。このフィルター上に捕捉された放射活性のレベルが測定され、コントロール値と比較されて所定の試験化合物とH<sub>1</sub>結合部位との間の相互作用が確認される。

#### 【0400】

M<sub>1</sub>結合アッセイは、M<sub>1</sub>に対する所定の試験化合物の特異的結合を測定すること、およびその特異的結合を参照化合物の特異的結合と比較することによって、試験化合物のM<sub>1</sub>結合を決定する。（例えば、Buckleyら、Mol. Pharmacol. 35: 469-76（1989）（改変を加えて）を参照のこと）。M<sub>1</sub>結合アッセイで使用される参照化合物としては、例えば、スコポラミン、メチルBr（ $K_i$  0.09 nM）；4-DAMPメチオジド（methiodide）（ $K_i$  0.27 nM）；ピレンゼピン（ $K_i$  2.60 nM）；HHSID（ $K_i$  5.00 nM）；およびメトクトラミン（methoctramine）（ $K_i$  29.70 nM）が挙げられる。

#### 【0401】

例えば、M<sub>1</sub>結合アッセイの一実施形態において、M<sub>1</sub>ムスカリン作用性レセプターは、CHO細胞で発現されるヒト組換えM<sub>1</sub>であり、そして放射性リガンドである [<sup>3</sup>H]-スコポラミン、N-メチルクロリド（80～100 Ci/mmol）（最終リガンド濃度0.5 nM）がM<sub>1</sub>に対する特異的結合を検出するために使用される。このアッセイの特徴としては、0.05 nMの $K_D$ （結合親和性）およびタンパク質1 mgあたり4.2 pmolの $B_{max}$ （レセプター数）が挙げられる。（-）-スコポラミン、メチル-、プロミド（臭化メチルスコポラミン）（1.0 μM）が非特異的な決定因子、参照化合物お

よびポジティブコントロールとして使用される。結合反応は、PBS中で、25 にて60分間行われる。この反応は、ガラス繊維フィルター上での急速な真空濾過によって終結させる。このフィルター上に捕捉された放射活性のレベルが測定され、コントロール値と比較されて所定の試験化合物とクローン化されたムスカリン作用性M1結合部位との間の相互作用が確認される。

#### 【0402】

M2結合アッセイは、M2に対する所定の試験化合物の特異的結合を測定すること、およびその特異的結合を参照化合物の特異的結合と比較することによって、試験化合物のM2結合を決定する。(例えば、Buckleyら、Mol. Pharmacol. 35: 469-76 (1989) (改変を加えて)を参照のこと)。M2結合アッセイで使用される参照化合物としては、例えば、スコポラミン、メチルBr ( $K_i$  0.3 nM); 4-DAMPメチオジド ( $K_i$  20.7 nM); メクトラミン ( $K_i$  20.460 nM); HHSID ( $K_i$  212.7 nM); およびピレンゼピン ( $K_i$  832.9 nM) が挙げられる。

#### 【0403】

例えば、M2結合アッセイの一実施形態において、M2ムスカリン作用性レセプターは、CHO細胞で発現されるヒト組換えM2であり、そして放射性リガンドである [ $^3H$ ] - スコポラミン, N-メチルクロリド (80~100 Ci/mmol) (最終リガンド濃度0.5 nM) がM2に対する特異的結合を検出するために使用される。このアッセイの特徴としては、0.29 nMの  $K_D$  (結合親和性) およびタンパク質1 mgあたり2.1 pmolの  $B_{max}$  (レセプター数) が挙げられる。( ) - スコポラミン, メチル-, プロミド (臭化メチルスコポラミン) (1.0  $\mu$ M) が非特異的決定因子、参照化合物およびポジティブコントロールとして使用される。結合反応は、PBS中で、25 にて60分間行われる。この反応は、ガラス繊維フィルター上での急速な真空濾過によって終結させる。このフィルター上に捕捉された放射活性のレベルが測定され、コントロール値と比較されて所定の試験化合物とクローン化されたムスカリン作用性M2結合部位との間の相互作用が確認される。

#### 【0404】

M3結合アッセイは、M3に対する所定の試験化合物の特異的結合を測定すること、およびその特異的結合を参照化合物の特異的結合と比較することによって、試験化合物のM3結合を決定する。(例えば、Buckleyら、Mol. Pharmacol. 35: 469-76 (1989) (改変を加えて)を参照のこと)。M3結合アッセイで使用される参照化合物としては、例えば、スコポラミン、メチルBr ( $K_i$  0.3 nM); 4-DAMPメチオジド ( $K_i$  0.8 nM); HHSID ( $K_i$  14.5 nM); ピレンゼピン ( $K_i$  153.3 nM); およびメクトラミン ( $K_i$  700.0 nM) が挙げられる。

#### 【0405】

例えば、M3結合アッセイの一実施形態において、M3ムスカリン作用性レセプターは、CHO細胞で発現されるヒト組換えM3であり、そして放射性リガンドである [ $^3H$ ] - スコポラミン, N-メチルクロリド (80~100 Ci/mmol) (最終リガンド濃度0.5 nM) がM3に対する特異的結合を検出するために使用される。このアッセイの特徴としては、0.14 nMの  $K_D$  (結合親和性) およびタンパク質1 mgあたり4.0 pmolの  $B_{max}$  (レセプター数) が挙げられる。( ) - スコポラミン, メチル-, プロミド (臭化メチルスコポラミン) (1.0  $\mu$ M) が非特異的決定因子、参照化合物およびポジティブコントロールとして使用される。結合反応は、10 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EDTAを含む50 mM TRIS-HCl (pH 7.4) 中で、25 にて60分間行われる。この反応は、ガラス繊維フィルター上での急速な真空濾過によって終結させる。このフィルター上に捕捉された放射活性のレベルが測定され、コントロール値と比較されて所定の試験化合物とクローン化されたムスカリン作用性M3結合部位との間の相互作用が確認される。

## 【 0 4 0 6 】

本発明の改変型抗ヒスタミン剤についての好ましいインビトロ選択基準は、表 3 に示される。

## 【 0 4 0 7 】

## 【 化 1 7 4 】

表 3

| インビトロ結合基準   |   |
|---|---|
| H1 結合（一次標的）   | Ki < 150 nモル  |
| オフターゲット結合   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>コリン作用性 M1</li> <li>コリン作用性 M2</li> <li>コリン作用性 M3</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ki &gt; 10 uM</li> <li>Ki &gt; 10 uM</li> <li>Ki &gt; 10 uM</li> </ul> |

H 1 結合（一次標的結合）、ならびに M 1、M 2 および M 3 結合（オフターゲット結合）は、上に記載される H 1 結合アッセイ、M 1 結合アッセイ、M 2 結合アッセイおよび M 3 結合アッセイを用いて決定される。

## 【 0 4 0 8 】

本発明の改変型抗ヒスタミン剤についての他のインビトロ選択基準としては、h E R G 結合が挙げられる。

## 【 0 4 0 9 】

一次標的結合およびオフターゲット結合は、上に記載されるように決定される。試験化合物が、望ましい一次標的（H 1）結合および一次標的 / オフターゲット結合比を示す場合、H E R G 結合（オフターゲット結合）は、h E R G ブロック比較研究を用いて哺乳動物細胞中で発現されるクローン化された h E R G チャネルにおける所定の試験化合物の効果の評価して決定される。（例えば、Brown および Rampe、Pharmaceutical News 7 : 15 - 20 (2000) ; Rampe ら、FEBS Lett. , 417 : 28 - 32 (1997) ; Weirich および Antoni、Basic Res. Cardiol. 93 補遺 1 : 125 - 32 (1998) ; ならびに Yap および Camm、Clin. Exp. Allergy , 29 補遺 3、174 - 81 (1999) を参照のこと）。

## 【 0 4 1 0 】

h E R G のオフターゲット結合（ヒトの心室における遅延整流電流（ $I_{Kr}$ ）に関与する心臓のカリウムチャネル）が評価される。なぜなら、 $I_{Kr}$  の阻害が、非心臓病薬による心臓の活動電位の延長に関して最も一般的な原因であるからである。（Brown および Rampe (2000)、Weirich および Antoni (1998) ; ならびに Yap および Camm (1999) を参照のこと。活動電位期間の増大は、危険な心室性不整脈、トルサード・ド・ポワントに関連している QT 間隔の延長を引き起こす。（Broen および Rampe (2000)）。

## 【 0 4 1 1 】

h E R G アッセイにおいて、h E R G チャネルは、内因性  $I_{Kr}$  を欠くヒト胚腎細胞株（HEK 293）で発現される。哺乳動物細胞株での発現は、Xenopus 卵母細胞での一時的な発現よりも好ましい。なぜなら、後者は、h E R G チャネルブロッカーに対して一貫して 10 ~ 100 倍低い感受性を示すからである。（Rampe 1997 を参照のこと）。

## 【 0 4 1 2 】

h E R G アッセイの一実施形態において、ポジティブコントロール（すなわち、参照化合物）は、テルフェナジン（Sigma, St. Louis MO）であり、これは、6

0 nMの濃度でhERG電流を約75%までブロックすることが示されている。試験化合物は、HEPES緩衝化生理食塩水(HB-PS)+0.1%ジメチルスルホキシド(DMSO)中に加えられる。各試験化合物は、10 μMの濃度でHEK293細胞を発現するhERGに適用される(n=3、ここで、nは細胞数である)。細胞は、定常状態のブロックに到達するのに必要な時間の間試験化合物に曝露されるが、その時間は10分未満である。ポジティブコントロール(60 mMテルフェナジン)は、2つの細胞(n=2)に適用される。

#### 【0413】

次いで、hERGに曝露された細胞は、レコーディングチャンバーに移され、HB-PS溶液で過融解される。全細胞レコーディング用のピペット溶液は、アスパラギン酸カリウム(130 mM)、MgCl<sub>2</sub>(5 mM)、EGTA(5 mM)、ATP(4 mM)、およびHEPES(10 mM)を含み、pHはKOHで7.2に調整される。試験化合物に起因するhERG電流の開始および定常状態のブロックは、-80 mVの保持電位から、固定振幅でのパルスパターン(脱分極: +20 mVで2秒間; 再分極: -50 mVで2秒間)を用いて測定され、10秒間隔で繰り返される。ピークテイル電流は、2秒間工程の間に-50 mVまで測定される。定常状態は、試験化合物またはポジティブコントロール化合物を適用する前に少なくとも30秒間維持される。ピークテイル電流は、新しい定常状態が達成されるまで測定される。

#### 【0414】

ビヒクルコントロールおよびポジティブコントロールについて22で記録された代表的なhERG電流トレーシングは、図3に示される。コントロールおよび試験化合物の適用後の記録を重ね合わせた。下のパネルは、電圧刺激を示す(予備パルス +20 mV; 試験パルス -50 mV; 保持電位 -80 mV)。

#### 【0415】

上に記載される好ましいインビトロ選択基準、最も好ましいインビトロ選択基準および他のインビトロ選択基準に加えて、本発明の改変型抗ヒスタミン剤は、以下の好ましいインビボ睡眠覚醒生理学的評価を用いて選択される。

#### 【0416】

(ノンレム睡眠): 改変型抗ヒスタミン剤は、成体の雄性Wistarラットにおいて、薬物が経口送達される場合に、(i)ピークノンレム量が処置後3時間まで1時間あたり55%のノンレムを超える; そして(ii)ノンレム睡眠におけるこの増加の性質が、処置後最初の6時間のノンレム睡眠における正味の累積総増加(対応する概日時間24時間前でのベースラインに対して調整、ビヒクルコントロール処置と比較)が、睡眠の発作の長さによって測定されるような最大睡眠合併を与える化合物用量に対して少なくとも合計20分である場合に、選択される。

#### 【0417】

用語「ノンレムピーク睡眠時間」は、概日時間(CT)18(これは、LD12:12(12時間の明かりおよび12時間の暗闇)の明暗サイクルで飼育した場合の夜行性の実験室ラットにおいて、消灯の6時間後)で起こる薬物投与で、処置後の1時間あたりのノンレム睡眠の絶対的なピーク量として定義される。1時間あたり55%のノンレム睡眠の名目の基準は、1時間あたり33分間のノンレム睡眠と等価である。

#### 【0418】

本明細書中で使用される場合、用語「累積ノンレム睡眠」は、同様のビヒクルコントロール処置と比較して、薬物の催眠効果の全期間にわたって測定された、ノンレム睡眠の時間数の正味の合計総増加と定義され、この催眠効果は、代表的に、処置後最初の6時間で起こり(必ずしもそうとは限らない)、24時間前に記録された日の対応する無処置ベースライン時間の間に起こったノンレム睡眠の正味の合計総時間数に対して調整される。

#### 【0419】

本明細書中で使用される場合、用語「睡眠期間(sleep bout)」とは、2回以上の連続的な10秒間の覚醒によるエピソードの前後で区切られる、ノンレム睡眠段階

、レム睡眠段階、またはノンレム睡眠段階とレム睡眠段階との両方からなる連続睡眠もしくは連続に近い睡眠の別個の期間をさす。以下の非限定的な記載はこの概念を示す：

【 0 4 2 0 】

【 化 1 7 4 A 】

WWWWSSSSWSSSSSSWSSSSSSWSSSSSSWWWW

ここで、各々の文字は、10秒ごとに観察される覚醒の主要状態（S = 睡眠、W = 目覚めている状態）を表す。測定された睡眠「期間」は、21回の10秒間、つまり3.5分間である。

【 0 4 2 1 】

（睡眠合併）：改変型抗ヒスタミン剤は、成体の雄性Wistarラットにおいて、（i）処置後の最も長い連続睡眠エピソード（すなわち、「睡眠期間」）の絶対的期間が、13分間より長い；（ii）処置後の正味の最長睡眠期間が、24時間前のベースラインに対して調整されかつビヒクル処置と比較して計算された場合に3分以上である；そして（iii）1時間ベースで、時間あたりで平均化された場合の各睡眠の平均絶対的期間が5分以上である場合に、選択される。上記の選択基準は、睡眠および覚醒の段階が10秒ごとに連続して決定されること（例えば、10秒間の睡眠は「期間」と記録する）、睡眠および覚醒がEEG基準およびEMG基準を用いてポリグラフで測定されることを想定し、そして睡眠期間（ノンレム睡眠および/またはレム睡眠からなる）は、そのエピソードが2回よりも多い連続的な10秒間の覚醒期間によって妨げられるまでの連続的な「期間」と定義される。

【 0 4 2 2 】

本明細書中で使用される場合、用語「最長睡眠期間の長さ」は、処置の所定の時間後の初期に起こる単一の最も長い睡眠期間の間の、動物が眠り（ノンレム睡眠段階およびレム睡眠段階）を維持する合計時間数と定義される。「睡眠期間の長さ」測定基準は、睡眠が10秒間の期間で連続的に測定され、かつその期間を規定する10秒間の間隔の間に、主要状態に基づいて記録されるか、算出されるか、または他の場合には別個の睡眠段階（ここで、睡眠段階は、ノンレム睡眠、レム睡眠、または覚醒と定義される）として決定されることを想定する。

【 0 4 2 3 】

用語「平均の睡眠期間の長さ」は、各エピソードもしくは期間の個々の期間に依存しない、所定の時間で始まる各エピソードもしくは期間および全エピソードもしくは期間の平均期間（秒単位）と定義される。

【 0 4 2 4 】

（連続的に測定された副作用）：改変型抗ヒスタミン剤は、成体の雄性Wistarラットにおいて、これらの化合物が、（i）相当量の反跳不眠を生じない；（ii）レム睡眠をそれほど妨げない；そして睡眠自体の正常な効果と比較して、運動の運動活動および/または運動の調子を不釣り合いに妨げない場合に、選択される。これらの3つの副作用変数についての限界規定は以下の通りである：

「反跳不眠」は、催眠薬または睡眠薬の睡眠促進効果の後に起こる反跳的、逆説的または代償的覚醒の期間と定義される。反跳不眠は、代表的には、CT-18（LD 12：12として、消灯の6時間後）で処置6～18時間後の通常の概日休息期の間に観察されるが、処置後の最初の30時間の間の任意の時間に起こり得る。反跳は、成体の雄性Wistarラットにおいて、反跳不眠に関連する過剰な累積覚醒が、化合物の催眠効果もしくは睡眠効果によって生じる睡眠の正味の累積増加の20%よりも大きい場合は、許容されないと考えられる。

【 0 4 2 5 】

成体の雄性Wistarラットにおいて、反跳不眠は、薬物によって誘発される睡眠効果の後にベースライン（24時間前）での対応する時間と比較した覚醒の増加として現れ



、反跳不眠は累積的に測定される。以下の非限定的な記載は、この測定を示す：CT - 18 (LD 12 : 12として、消灯の6時間後) に実験室ラットに投与された化合物Aは、処置後の最初の6時間の間に、睡眠時間において50分の累積増加(24時間前のベースライン睡眠測定と比較して)を生じた。この化合物の睡眠促進効果が治まった後、この動物は、24時間前のベースラインと比較して覚醒における累積増加を示した。この化合物の睡眠効果は50分間のさらなる睡眠を生じたので、その後の合計10分を超える覚醒の累積増加(反跳不眠)が許容されない。

【0426】

「レム睡眠障害」は、CT - 18 (消灯6時間後；LD 12 : 12) またはCT - 5 (点灯の5時間後；LD 12 : 12) での処置後のレム睡眠時間の減少として定義される。CT - 18 またはCT - 5 のいずれかで投与される場合に、(ベースラインに対して、そしてビヒクル処置について調整して) 15分間よりも長くレム睡眠時間を減少させる化合物は、許容し得ないと考えられる。

【0427】

本明細書中で規定されるように、「不釣り合いな運動活動障害」は、睡眠に起因する行動の活動における正常かつ予測される減少を超える、運動活動の減少である。論理は、動物が眠っている場合に、通常は運動活動における対応する減少が存在することを指図する。睡眠化合物または催眠性化合物(hypnotic compound or soporific compound)が睡眠単独によって説明されるものよりも20%上回って運動活動レベルを低下させる場合、その化合物は、許容し得ないと考えられる。運動活動(LMA)または運動の調子は、同じ動物において客観的な睡眠覚醒測定と同時に測定される限りは、任意の形態の行動性運動活動モニター(非特異的運動、遠隔測定ベースの活動モニタリング、三次元運動検出デバイス、ホイールランニング活動、試験的測定、筋電図記録など)を用いて客観的に定量される。

【0428】

一実施形態において、動物のケージ内の運動活動は、その動物の腹腔に外科移植された生物遠隔測定デバイスを用いて測定される；移植可能なデバイスおよび関連する遠隔測定レシーバは、動物がケージ内を動く場合にどれだけ多くの動物がケージ内を動くのかを検出する。睡眠および覚醒は、10秒間で同時に測定される。単位時間あたりの運動活動のカウントは、同じ単位あたりの同時の覚醒量で除算され、その単位時間に対する「運動活動強度」(LMAI)指標が得られる。ビヒクルと比較して20%を上回って覚醒の単位時間あたりの運動活動を減少させる、CT - 18 (消灯6時間後；LD 12 : 12) で投与される睡眠化合物または催眠性化合物は、許容し得ないと判断される。

【0429】

より好ましい実施形態において、本発明の改変型抗ヒスタミン剤は、表4に示されるインビボでの睡眠 - 覚醒評価および生理学的評価基準を用いて選択される：

【0430】

【化 1 7 5】

表 4

| スコア-2000  | 絶対値                | ビヒクルのみに対するベースライン値からの変更                      |
|-----------|--------------------|---|
| ノンレムピーク時間 | > 55%睡眠/時間ピーク      | 該当なし  |
| 累積ノンレム    | 該当なし               | T <sub>1-6</sub> におけるMSBLに対してED100で20分間を上回る |
| 最長睡眠期間    | > 17分間絶対的ピーク       | 5分間を上回る                                     |
| 平均睡眠期間    | > 6分間絶対的ピーク        | SARカットで使用されない                               |
| 反跳不眠      | 正味のノンREM睡眠利得の20%未満 | 該当なし  |
| レム睡眠阻害    | 該当なし               | 15分間を超えない、CT5でのRx                           |
| LMAI      | 該当なし               | 20%のLMAI減少を超えない                             |

これらの睡眠 - 覚醒評価および生理学的評価基準を評価するための方法は、上に記載される。表4の2番目の列に示される「絶対値」とは、各試験化合物について決定される値をさし、表4の3番目に示される「変更」は、ビヒクル値がベースラインに対して調整される場合にこの絶対値がビヒクルと異なる調整値を反映する。

【0431】

いくつかの実施形態において、最も長い睡眠期間は、13分間よりも長い。他の実施形態において、これは17分間を超える。いくつかの実施形態において、処置後の正味の最長睡眠期間は、3分間以上である。他の実施形態において、これは6分間以上である。

【0432】

本発明の改変型抗ヒスタミン剤を選択するために使用される他のインビボの睡眠 - 覚醒評価および生理学的評価基準は、ビヒクルに対するベースラインの変化としての急性体温および潜在性体温の測定を含む。1～6時間で、急性体温変化は、-0.50を超えないべきであり、潜在性体温変化は、+0.50を超えないべきである。急性体温(T<sub>1-6</sub>)は、ビヒクルに対して、24時間前に測定される対応するベースラインについて調整される(ビヒクルからの減少)。薬物処置の7～18時間後(T<sub>7-18</sub>)に測定される潜在性体温は、ビヒクルに対して、24時間前に測定される対応するベースラインについて調整される(ビヒクルからの減少)。

【0433】

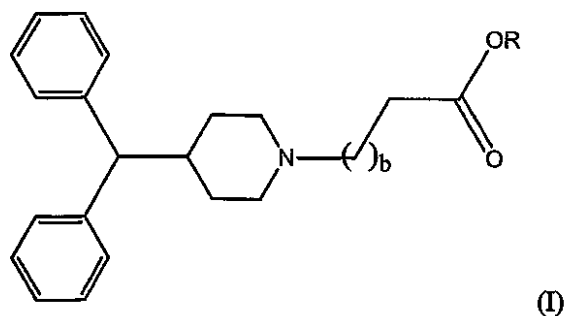
本発明は、睡眠を調節する方法を提供し、この方法は、式A～AAAまたは(I)～(VI)の化合物あるいはそれらの薬学的に有効な塩の治療有効量を被験体に投与する工程を包含する。この方法は、数種の様式(睡眠の開始時間を遅延させること、平均の睡眠期間の長さを増加させること、および最大の睡眠期間の長さを増加させることが挙げられる)で睡眠を調節する。

【0434】

「フェニラミン様化合物」との用語は、同じ原子に結合した2個のアリール基(これらは、三環式の環系を介して連結されていない)を含有する抗ヒスタミン剤を含むと解釈される。それに加えて、フェニラミン様化合物は、炭素原子(これは、そのアリール基、ペリジン環に結合される)を連結する酸素原子を欠いていることで、ジフェニラミン様化合物と区別される。特定の実施形態では、フェニラミン様化合物は、式(I)および式(II)で表わされる：

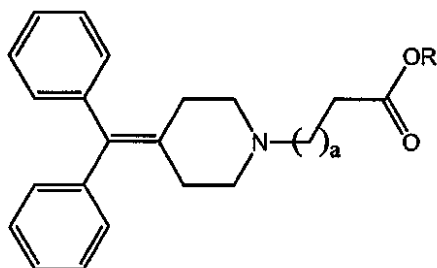
【0435】

## 【化 1 7 6】



(I)

および



(II)

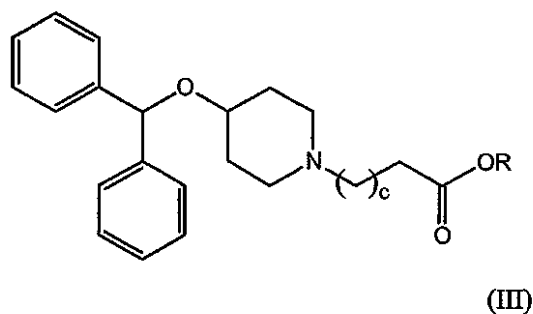
ここで、 $a = 0 \sim 5$  であり、 $b = 0 \sim 5$  であり、そして R は、H、または前記治療化合物が CNS に浸透して該化合物の半減期を変える特性を与える任意の基である。

## 【0 4 3 6】

「ジフェニラミン様化合物」との用語は、同じ原子に結合した 2 個のアリール基（これらは、三環式の環系を介して連結されていない）を含有する抗ヒスタミン剤を含むと解釈され、これは、炭素原子（これは、そのアリール基、ピペリジン環に結合される）を連結する酸素原子が存在していることで、フェニラミン様化合物と区別される。特定の実施形態では、ジフェニラミン様化合物は、式 (III) で表わされる：

## 【0 4 3 7】

## 【化 1 7 7】



(III)

ここで、 $c = 0 \sim 5$  であり、そして R は、H、または前記治療化合物が CNS に浸透して該化合物の半減期を変える特性を与える任意の基である。

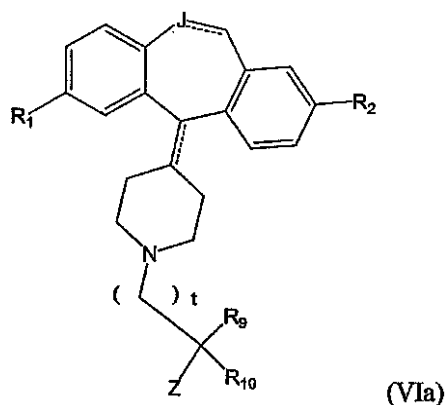
## 【0 4 3 8】

「ドキセピン様化合物」との用語は、三環式の環系、例えば、7 員環（すなわち、これは、ドキセピンのものと類似している）を介して同じ原子に連結された 2 個のアリール基を含有するドキセピンまたは抗ヒスタミン剤のアナログを含むと解釈される。それに加えて、ドキセピン様化合物は、ピペリジン環を有し得るか、またはその環は、直鎖構造、例

えば、アルキレン基（すなわち、これは、ドキセピンのものと類似している）により置き換えることができる。特定の実施形態では、ドキセピン様化合物は、式（V I a）および（V I b）により表わされる：

【 0 4 3 9 】

【 化 1 7 8 】

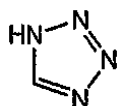


ここで、点線の結合は、存在するか、または存在せず、 $t$  は、0 と 6 の間である； $J$  は、 $O$ 、 $S$ 、 $CH$ （二重結合が存在するとき）、 $CH_2$  または  $C(O)$  であり、 $R_1$  および  $R_2$  は、別個に、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CF_3$ 、 $CH_3$ 、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $CH_2OCH_3$ 、 $CH_2OCH_2CH_3$  である； $R_9 \sim R_{10}$  は、 $H$ 、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  であるか、あるいは低級アルキルまたは低級ヘテロアルキルであり、これは、必要に応じて、3 員～7 員のサイズのスピロ環を形成する；そして  $Z$  は、 $CO_2H$ 、 $CONHS(O)_2$ -アリール、 $CONHS(O)_2$ -アルキル、

または

【 0 4 4 0 】

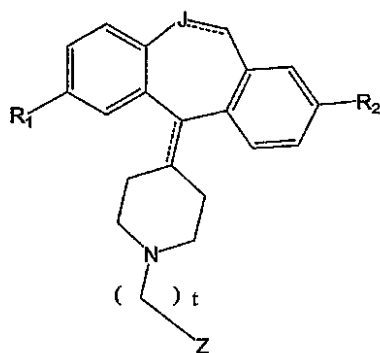
【 化 1 7 9 】



である。 $Z$  が  $COOH$  であるとき、 $R_1$  および  $R_2$  の少なくとも 1 個と  $R_9$  および  $R_{10}$  の少なくとも 1 個とは、 $H$  ではない。

【 0 4 4 1 】

【 化 1 8 0 】



ここで、点線は、結合の存在または非存在を表わす； $R_1$  および  $R_2$  は、この化合物がその意図した機能を果たすことができるように選択された置換基、例えば、抗ヒスタミン剤用に記述された置換基である； $J$  は、 $O$ 、 $S$ 、 $CH$ （二重結合が存在するとき）または  $CH_2$  であり、そして  $t$  は、1～6 である。このアルキレンリンカーの任意のメンバーは、

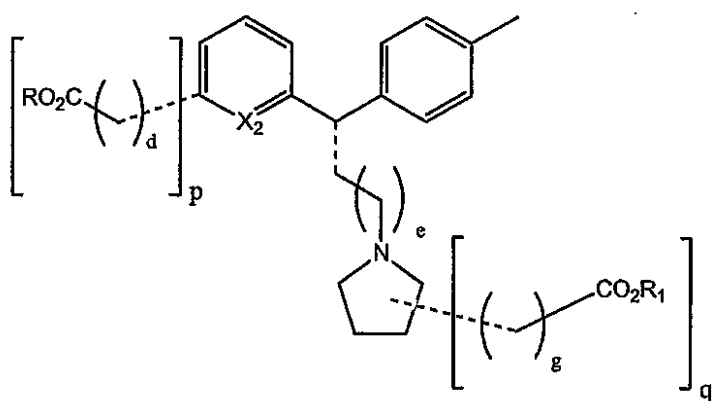
1 個またはそれ以上の置換基で置換されているか、または 2 個の異なる原子上の置換基は、連結されて、3 員～7 員のサイズの環を形成できるか、または同じ原子上の置換基は、連結されて、3 員～7 員のサイズのスピロ環を形成できる。一実施形態では、 $t$  は、1～4 である。特定の実施形態では、 $t$  は、1、2 または 3 である。 $Z$  は、 $\text{COOH}$  または  $\text{COOR}$  であり、ここで、 $R$  は、直鎖または分枝低級アルキルである。 $Z$  が  $\text{COOH}$  であるとき、このリンカーは、非置換ではなく、そして  $R_1$  および  $R_2$  の少なくとも 1 個は、 $H$  ではない。

【0442】

「トリプロリジン様化合物」との用語は、同じ原子に連結された 2 個のアリール基（これらは、三環式の環系を介しては連結されていない）を含有する抗ヒスタミン剤を含むと解釈されるが、これは、ピロリジン環が存在することで区別される。特定の実施形態では、トリプロリジン様化合物は、式 (IV) により表わされる：

【0443】

【化181】



(IV)

ここで、 $d = 0 \sim 5$  であり、 $e = 0 \sim 5$  であり、 $g = 0 \sim 5$  であり、該点線は、単結合または二重結合を表わし、そして  $R$  および  $R_1$  は、別個に、 $H$ 、または該治療化合物が  $\text{CN}$  に浸透して該化合物の前記半減期を変える特性を与える任意の基であり、 $p$  および  $q$  は、0 または 1 である。特定の実施形態では、 $p$  および  $q$  は、共に 1 になることはない。このエステルまたはカルボン酸基への  $(\text{CH}_2)_m$  リンカーは、1 個またはそれ以上の置換基で置換できる。いくつかの実施形態では、この  $\text{COOH}$  は、上で定義したようなバイオアイソスター  $Z$  で置き換えられる。

【0444】

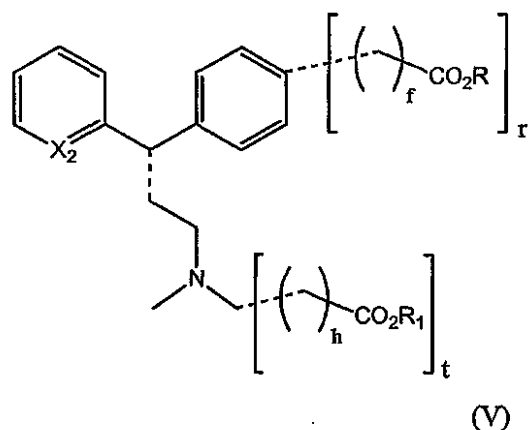
「アクリバスチンアナログ」との用語は、式 (IV) の特定の実施形態を含むと解釈され、ここで、 $\text{CO}_2R$  を含む側鎖は、(スキーム 1 で描写しているように)、アクリレート、例えば、アクリル酸である。

【0445】

「フェニラミンアナログ」との用語は、同じ原子に連結された 2 個のアリール基（これらは、三環式の環系を介しては連結されていない）を含有する抗ヒスタミン剤を含むと解釈される。それに加えて、フェニラミンアナログは、ジメチルアミン部分が存在することにより、区別される。特定の実施形態では、フェニラミンアナログは、式 (V) により表わされる：

【0446】

## 【化 1 8 2】



ここで、 $f = 0 \sim 5$ であり、 $h = 0 \sim 5$ であり、該点線は、単結合または二重結合を表わし、そして $R$ および $R_1$ は、別個に、 $H$ 、または前記治療化合物が $CNS$ に浸透して該化合物の前記半減期を変える特性を与える任意の基であり、 $X_2$ は、 $CH$ または $N$ であり、そして $r$ および $t$ は、 $0$ または $1$ である。特定の実施形態では、 $r$ および $t$ は、共に $1$ になることはない。このエステルまたはカルボン酸基への $(CH_2)_m$ リンカーは、 $1$ 個またはそれ以上の置換基で置換できる。

## 【0447】

本発明の抗ヒスタミン剤は、 $1$ 個またはそれ以上の置換基で置換され得、これらは、その目的機能を果たすことができるように選択され、その分子内で位置付けられる。例えば、この置換基は、任意の利用可能な位置（例えば、そのアリール環、スパーサ分子、薬剤活性調節部位、任意の分枝部分または他の置換基）で設置できる。代表的な置換基には、本明細書中で定義した置換または非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、および芳香族、すなわち、アリール部分が挙げられる。特に、本発明の抗ヒスタミン剤は、以下を含む置換基（これらに限定されないが）で置換され得る：水素；ハロゲン、例えば、臭素、塩素またはフッ素；ジメチルアミノカルボニル；フルオロアルキル、例えば、トリフルオロメチル；ヒドロキシ；アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル、例えば、メチルまたはエチル；アルコキシ、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、例えば、メトキシまたはプロポキシ；カルボン酸；メチルヒドロキシ；メチルカルボニル；シアノ；アミノメチル；（アミノアルキル）；エトキシカルボニルメトキシ；シアノメチルオキシ；（アセトキシエチル）オキシ；（ヒドロキシオキシエチル）オキシ；モルホリノエチルオキシ；（テトラゾール-5-イル）メチルオキシ；カルボキシメチルオキシ；ジメチルアミノカルボニルメチルオキシ；モルホリノカルボニルメチルオキシ；（1-エトキシカルボニル-1-メチルエチル）オキシ；（1-カルボキシ-1-メチルエチル）オキシ；（2-メトキシエチル）オキシ；（1-ジメチルアミノカルボニル-1-メチルエチル）オキシ；（1-エトキシカルボニル）シクロブトキシ；（1-カルボキシ）シクロブトキシ；（1；1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル）オキシ；（2；2-ジメチル-2-ヒドロキシエチル）オキシ；アシルオキシ；シクロアルキル；アリールアルキル；アルコキシカルボニル；および置換または非置換アミン。

## 【0448】

特定の実施形態では、これらのアリール環は、 $1$ 個またはそれ以上の置換基で置換され得、それらの各々は、同一または異なり得、例えば、以下が挙げられる：水素、ハロゲン、アルキル、フルオロアルキル、例えば、トリフルオロエチル、ヒドロキシ、アルコキシ、および他の置換基、例えば、 $-(O)_u - (CH_2)_t - C(O)OR_4$ 、 $-(O)_u - (CH_2)_t - OC(O)R_4$ 、 $-(O)_u - (CH_2)_t - C(O) - NR_5R_6$ または $-(O)_u - (CH_2)_t - NHC(O)O - R_4$ （こ

ここで：t は、整数（例えば、0～約3の整数）であり、そしてメチレン基 - - (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> - - は、置換または非置換であり得る；そしてR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>またはR<sub>6</sub>は、別個に、水素、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基または非芳香族複素環基である）。あるいは、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、非芳香族複素環を形成できる。

#### 【0449】

脂肪族基、芳香族基（炭素環およびヘテロアリール）、非芳香族複素環またはベンジル基上の適切な置換基には、例えば、以下が挙げられる：電子吸引基、ハロゲン、アジド、シアノ、フルオロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、カルボン酸、ヒドロキシ、- - CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、- - NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、- - OS(O)<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、- - S(O)<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、スルホン酸、スルホンアミド、グアニジノ、- - (O)<sub>u</sub> - - (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> - - C(O)OR<sub>4</sub>、- - (O)<sub>u</sub> - - (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> - - OC(O)R<sub>4</sub>、- - (O)<sub>u</sub> - - (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> - - C(O) - - NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、- - (O)<sub>u</sub> - - (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> - - NHC(O)O - - R<sub>4</sub>、- - Q - - H、- - Q - (脂肪族基)、- - Q - (置換脂肪族基)、- - Q - (アリール)、- - Q - (芳香族基)、- - Q - (置換芳香族基)、- - Q - - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - (置換または非置換芳香族基)、- - Q - (非芳香族複素環基)または- - Q - - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - (非芳香族複素環基)ここで：pは、1～5の整数である；R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>またはR<sub>6</sub>は、別個に、- H、脂肪族基、置換脂肪族基、芳香族基、置換芳香族基、非芳香族複素環基、- - NHC(O) - - O - (脂肪族基)、- - NHC(O) - - O - (芳香族基)または- - NHC(O) - - O - (非芳香族複素環基)である；R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、非芳香族複素環を形成する；tは、0～約3の整数である；メチレン、- - (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> - - は、置換または非置換であり得る；そしてQは、- - O - -、- - S - -、- - S(O) - -、- - S(O)<sub>2</sub> - -、- - C(O) - -、- - OC(O) - -、- - C(O)O - -、- - C(O)C(O) - - O - -、- - O - - C(O)C(O) - -、- - C(O)NH - -、- - NHC(O) - -、- - OC(O)NH - -、- - NHC(O)O - -、- - NH - - C(O) - - NH - -、- - S(O)<sub>2</sub>NH - -、- - NHS(O)<sub>2</sub> - -、- - N(R<sub>7</sub>) - -、- - C(NR<sub>7</sub>)NHNH - -、- - NHNHC(NR<sub>7</sub>) - -、- - NR<sub>8</sub>C(O) - - または- - NR<sub>8</sub>S(O)<sub>2</sub> - - であり、ここで：R<sub>7</sub>は、水素、脂肪族基、ベンジル基、アリール基または非芳香族複素環基である；R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>は、別個に、水素、ヒドロキシ、脂肪族基、置換脂肪族基、ベンジル基、アリール基または非芳香族複素環基である；そしてuは、0または1である。

#### 【0450】

置換非芳香族複素環、ベンジル基または芳香族基はまた、置換基として、脂肪族基または置換脂肪族基を有し得る。それに加えて、置換脂肪族基はまた、置換基として、オキソ基、エポキシ基、非芳香族複素環、ベンジル基、置換ベンジル基、芳香族基または置換芳香族基を有し得る。置換非芳香族複素環はまた、置換基として、= O、= S、= NHまたは= N（脂肪族基、芳香族基または置換芳香族基）を有し得る。置換脂肪族基、置換芳香族基、置換非芳香族複素環または置換ベンジル基は、1個より多い置換基を有し得る。アシル基には、置換および非置換脂肪族カルボニル、芳香族カルボニル、脂肪族スルホニルおよび芳香族スルホニルが挙げられる。適切な電子吸引基には、例えば、アルキルアミン、アルキルスルホニル、カルボキサミド、カルボン酸アルキルエステル、- CH = NH、- CN、- NO<sub>2</sub>およびハロゲンが挙げられる。

#### 【0451】

本発明の特定の実施形態では、この治療化合物は、好ましい生体特性を有する。本発明の一実施形態では、本発明は、睡眠障害を処置する方法である。この方法は、有効量の抗ヒスタミン剤化合物を投与して睡眠障害を処置する工程を包含し、ここで、該抗ヒスタミン剤化合物は、好ましい生体特性（FBP）を有する。

#### 【0452】

「好ましい生体特性（FBP）」との用語は、この化合物が機能強化した様式でその目

的機能を果たすことができる１つまたはそれ以上の生体特性を含む。好ましい生体特性の例には、不連続な睡眠または催眠状態の誘発、不連続な時間にわたる治療化合物の活性、脳関門を通るＣＮＳへの浸透（これは、例えば、置換基の親油性または立体配置的親油性（すなわち、特定の立体配置（例えば、カルボキシレートアニオンとプロトン化アミンとの間の内部塩形成）の結果としての親油性）から生じる）、治療化合物の半減期の変調、ＣＮＳでの前記治療化合物の隔絶を可能にするエステラーゼによるエステルのインビボ加水分解、電荷の変化、薬物動態の変化、１またはそれ以上の $\log P$ の変化、レセプター選択性の増加、末梢半減期の短縮、投薬量を高める性能、末梢除去の増加、抗ムスカリン活性の減少、抗コリン作動性、およびそれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。「ＦＢＰ」との用語は、単一の特性または２つまたはそれ以上の特性の組合せを含むと解釈することが理解できるはずである。本発明の特定の実施形態では、この治療化合物は、ＣＮＳに浸透することにより、不連続な睡眠または催眠状態を誘発する。本発明の特定の実施形態では、このＦＢＰには、末梢と比較したＣＮＳ内のインビボエステラーゼ活性による対応するカルボン酸への遅い変換速度の結果として、不連続な時間にわたるＣＮＳ内での高い濃度が挙げられる。他の実施形態では、このＦＢＰには、イオン結合（これは、対応するカルボン酸のカルボキシレートイオンを含む）の存在（例えば、その化合物内での窒素原子との双性イオン種形成または塩架橋形成）の結果として、不連続な時間にわたるＣＮＳ内での治療化合物の高い濃度が挙げられる。

#### 【０４５３】

その治療化合物が不連続な時間にわたって活性である特定の実施形態では、この前記ＦＢＰは、被験体が治療化合物に対して耐性を形成する能力の低下である。「耐性」との用語は、特定の治療化合物に繰り返し曝すことが原因で、その化合物の連続投与により被験体が効果を受けにくくなる自然な傾向を含む。耐性は、典型的には、化合物が被験体内でその活性状態で存在している時間の増加と同時に起こる可能性が高いことが理解できるはずである。耐性が低いと、処置有効性が高くなる。

#### 【０４５４】

「不連続な睡眠または催眠状態」との用語は、規定時間にわたって本発明の活性治療化合物の存在により誘発される意識状態を含む。これは、既存の処置法（例えば、抗ヒスタミン剤 - これは、末梢において長期間にわたって活性薬剤濃度を維持する鎮静効果に使用される）から生じる長引くハングオーバー効果とは対照的である。

#### 【０４５５】

「不連続な時間」との用語は、その治療化合物が活性である規定時間を含み、これは、そのエステル基の物理的特性および反応特性に依存している。本発明の一実施形態では、この治療化合物の半減期は、１～８時間である。好ましい実施形態では、この治療化合物の半減期は、６時間である。

#### 【０４５６】

「隔絶」との用語は、ＣＮＳでの高い濃度および末梢からのより急速な除去を有することを含む。加水分解の生成物は、おそらく、末梢よりも遅い速度で、種々のカルボキシレート排出機構により、脳で存在し得、規定時間、すなわち、不連続な時間にわたって、そのカルボキシレートのＣＮＳ隔絶を生じる。本発明の一実施形態では、加水分解したカルボキシレート含有代謝物の除去は、主に、その代謝物の高い極性が原因で、遊離カルボキシレートとして、または第ⅠⅠ段階後の追加代謝物として、いずれかで、腎臓を通る排出として、起こる。他の実施形態では、除去は、主に、肝臓での代謝により、例えば、そのエステルの加水分解に続いたグルクロン酸抱合および胆汁への排出により、起こる。特定の実施形態では、脳は、この除去を助ける。

#### 【０４５７】

本発明の別の実施形態は、睡眠障害標的を変調する方法であって、該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該治療化合物をＣＮＳに浸透し該睡眠障害標的を変調する工程を包含し、ここで、該治療化合物は、上記のとおりであり、次式のいずれか１つを含む：



$[CA] - (SP)_n - [DA]$ 、  
 $[CA] - (SP)_n - [EG]$ 、  
 $[AD] - (SP)_n - [EG]$ 、  
 $[AH] - (SP)_n - [DA]$ 、または  
 $[AH] - (SP)_n - [EG]$

ここで、CAは、活性CNS標的レセプターまたは活性CNS標的レセプター集合を変調する部分であり、ADは、アデノシンレセプターまたはアデノシンレセプター集合をアゴナイズする化合物であり、AHは、ヒスタミンレセプターまたはヒスタミンレセプター集合をアンタゴナイズする化合物であり、DAは、薬剤活性調節部分であり、該薬剤活性調節部分は、該治療化合物の活性を変調する性能を提供し、EGは、エステル基であり、該エステル基は、該治療化合物の半減期を変調し、SPは、スペーサ分子であり、そしてnは、0または1である。

#### 【0458】

さらなる実施形態では、本発明は、次式を含むCNS障害標的モジュレータである：

$[CA] - (SP)_n - [EG]$ 、または  
 $[CA] - (SP)_n - [EG]$ 、

ここで、CAは、活性CNS標的レセプターまたは活性CNS標的レセプター集合を変調する部分であり、DAは、薬剤活性調節部分であり、該薬剤活性調節部分は、該治療化合物の活性を変調する性能を提供し、EGは、エステル基であり、該エステル基は、該治療化合物の半減期を変調し、SPは、スペーサ分子であり、そしてnは、0または1である。

#### 【0459】

本発明の別の実施形態は、次式を含む睡眠障害標的モジュレータである：

$[CA] - (SP)_n - [EG]$ 、

ここで、CAは、活性CNS標的レセプターまたは活性CNS標的レセプター集合を変調する部分であり、EGは、エステル基であり、該エステル基は、該治療化合物の半減期を変調し、SPは、スペーサ分子であり、そしてnは、0または1である。

#### 【0460】

本発明の特定の実施形態では、睡眠障害標的モジュレータは、次式を含む：

$[AH] - (SP)_n - [DA]$ 、または  
 $[AH] - (SP)_n - [EG]$

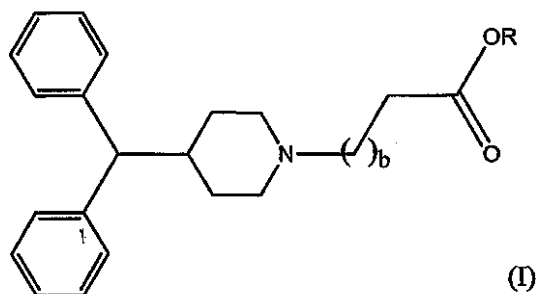
ここで、AHは、ヒスタミンレセプターまたはヒスタミンレセプター集合をアンタゴナイズする化合物であり、DAは、薬剤活性調節部分であり、該薬剤活性調節部分は、該治療化合物の活性を変調する性能を提供し、EGは、エステル基であり、該エステル基は、該治療化合物の半減期を変調し、SPは、スペーサ分子であり、そしてnは、0または1である。

#### 【0461】

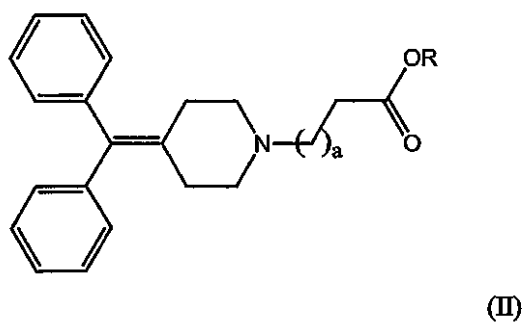
本発明によれば、CNS障害（例えば、睡眠障害）を処置するのに使用されるフェニラミン様治療化合物の特定の実施形態は、以下である：

#### 【0462】

## 【化 1 8 3】



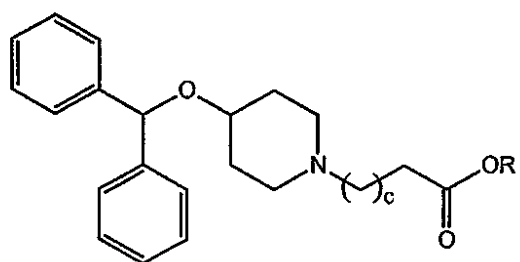
および



ここで、 $a = 0 \sim 5$ であり、 $b = 0 \sim 5$ であり、そしてRは、H、または前記治療化合物がCNSに浸透して該化合物の半減期を変える特性を与える任意の基である。障害を処置するのに使用される治療化合物の他の実施形態では、このジフェンヒドラミン様化合物は、以下である：

## 【0 4 6 3】

## 【化 1 8 4】



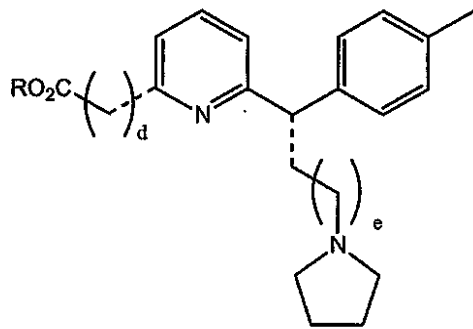
ここで、 $c = 0 \sim 5$ であり、そしてRは、H、または前記治療化合物がCNSに浸透して該化合物の半減期を変える特性を与える任意の基である。

## 【0 4 6 4】

障害を処置するのに使用される治療化合物の他の実施形態では、このトリプロリジン様化合物は、以下である：

## 【0 4 6 5】

【化 1 8 5】



(IV)

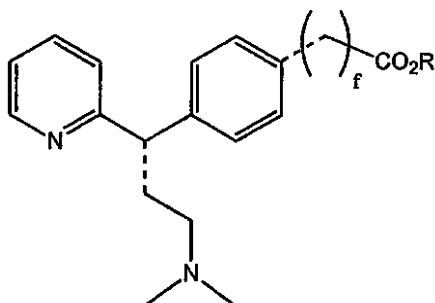
ここで、 $d = 0 \sim 5$ であり、 $e = 0 \sim 5$ であり、該点線は、単結合または二重結合を表わし、そしてRは、H、または前記治療化合物がCNSに浸透して該化合物の半減期を変える特性を与える任意の基である。

【0 4 6 6】

障害を処置するのに使用される治療化合物の他の実施形態では、このフェニラミン様化合物は、以下である：

【0 4 6 7】

【化 1 8 6】



(V)

ここで、 $f = 0 \sim 5$ であり、該点線は、単結合または二重結合を表わし、そしてRは、H、または前記治療化合物がCNSに浸透して該化合物の半減期を変える特性を与える任意の基である。

【0 4 6 8】

本発明の好ましい実施形態では、 $a = 0$ または1である； $b = 0$ または1である； $c = 0$ または1である； $d = 1$ または2である； $e = 1$ または2である；そして $f = 1$ または2である。(I)、(II)、(III)、(IV)、and (V)の特定の実施形態では、Rは、嵩高いアルキルである。

【0 4 6 9】

一実施形態では、本発明は、ドキセピン、フェニラミン、ジフェンヒドラミン、トリプロリジンまたはアクリバスチンである。

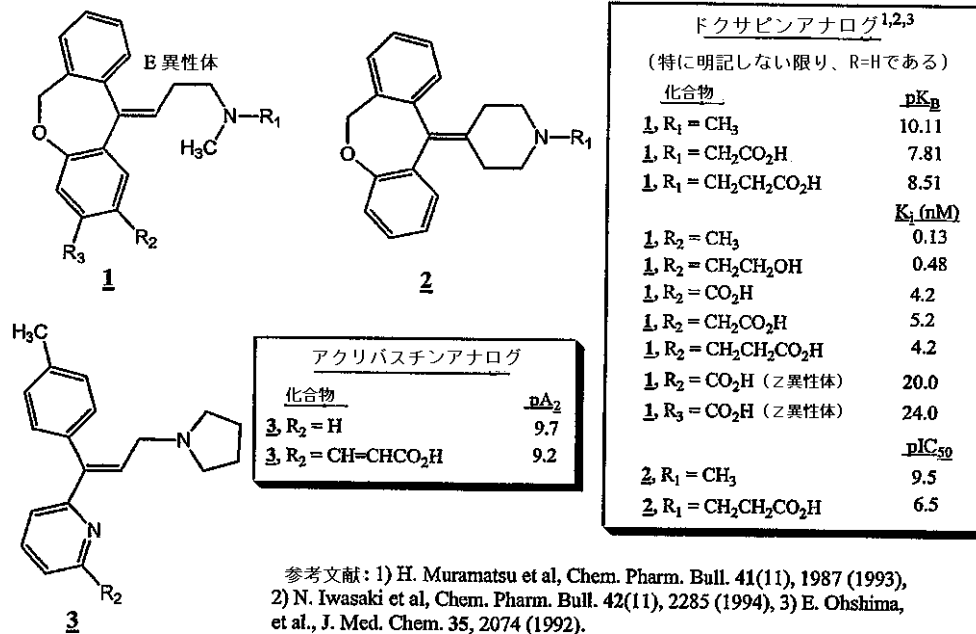
【0 4 7 0】

本発明のさらなる実施形態は、ドキセピンおよびアクリバスチンのいくつかのアナログの組成物である。いくつかの化合物の構造だけでなくそれらの活性は、スキーム1で示されている。これらの化合物は、本発明の他の抗ヒスタミン剤化合物に関連した抗-H1活性を示した。

【0 4 7 1】

## 【化 1 8 7】

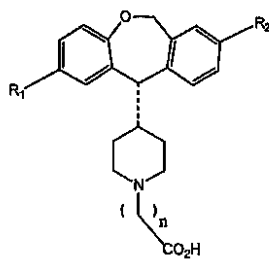
スキーム 1



本発明の特定の実施形態では、このドクセピン様治療化合物は、次式により表わされる

## 【 0 4 7 2 】

## 【化 1 8 8】



(IV)

ここで、該点線は、単結合または二重結合を表わす；

R<sub>1</sub> = H、OH、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHである；

R<sub>2</sub> = H、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、Cl、Brである；そして

n は、1、2 または 3 である。

## 【 0 4 7 3 】

特定の実施形態では、これらの R<sub>1</sub> 置換基は、この薬剤のインビボ半減期を変える。特定の実施形態では、これらの R<sub>2</sub> 置換基は、その H<sub>1</sub> レセプター結合親和性を高める。それに加えて、このスペーサ分子（例えば、カルボン酸基に対する (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> リンカー）は、1 個またはそれ以上の置換基で置換できる。一実施形態では、このスペーサ分子は、一置換されている。本発明の他の実施形態では、このスペーサ分子は、二置換されている。特定の実施形態では、本発明のリンカーは、双生的にジアルキル化（例えば、双生ジメチル化）されているか、単独で、非環式アルキル基以外の置換基（例えば、ヘテロ原子）または環式置換基で置換されており、ここで、このスペーサ分子の炭素の 1 個またはそれ以上は、この環（例えば、複素環（例えば、テトラヒドロピランまたはテトラヒドロフラ

ン)または環状アルキル(例えば、シクロプロピル))に含有されている。しかしながら、このスペーサ分子の置換は、 $R_1$ 位置および $R_2$ 位置での置換とは無関係である。

【0474】

ドクセピン様化合物に関する本発明の特定の実施形態では、 $R_1$ および $R_2$ が共にHであるとき、このアルキルスペーサ分子は、そのカルボン酸に対して、単一または二重に、アルキルで置換されており、これには、双生ジアルキル化(例えば、双生ジメチル化)が挙げられる。特定の実施形態では、本発明の化合物は、式(V)のドクセピン様化合物ではなく、ここで、このアルキルスペーサ分子は、置換されておらず、そして $R_1$ および $R_2$ は、H、ハロゲン、 $CF_3$ 、OH、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシからなる群から選択される。他の実施形態では、このアルキルスペーサ分子が置換されていないとき、 $R_1$ および $R_2$ は、共にHになることはない。一実施形態では、このスペーサ分子が置換されていないとき、 $n$ は、2または3ではない。

【0475】

本発明の別の実施形態は、本発明の方法に従って調製される治療化合物と薬学的に受容可能なキャリアとを含有する薬学的組成物である。

【0476】

別の実施形態では、本発明は、任意の新規化合物を含むと解釈され、これには、本明細書中で記述した中間体として調製される化合物が挙げられる。本発明の範囲はまた、本発明の化合物内での立体中心の存在を含むと解釈され、これには、それらのラセミ体に富んだ形態および立体異性体に富んだ形態の両方が挙げられる。さらに、上記化合物は、アナログがその目的機能を果たす性能に著しく影響を与えない当該技術分野で認められた置換基を含有するアナログを含むと解釈される。さらに、本明細書中で記述した本発明の化合物の任意の新規合成もまた、本発明の範囲内に含まれると解釈される。

【0477】

アッセイは、本発明の範囲内で有用な化合物を設計および/または選択するのに使用できる。SCORE方法は、実施例10で記述しているが、このようなアッセイの一例である。複数のアッセイ要素(例えば、全睡眠時間、累積ノンレム睡眠プロフィール、最大ノンレム睡眠期間長さ、平均ノンレム睡眠期間長さ、ノンレム睡眠時間、行動プロフィールのノンレム睡眠開始、睡眠潜時、レム睡眠時間、レム睡眠期間長さ、累積レム睡眠プロフィール、最大覚醒期間長さ、平均覚醒期間長さ、運動活動、運動活動強度、体温および飲酒)は、本発明で有用な化合物を規定するのに使用される。例えば、鎮静薬または覚醒促進化合物として有用な化合物を決定する際に、上で列挙した成分の全ては、好ましい治療化合物を決定する際に、使用される。抗鬱治療化合物は、好ましい治療化合物を決定するために、全睡眠時間、累積ノンレム睡眠プロフィール、最大ノンレム睡眠期間長さ、レム睡眠時間、レム睡眠期間長さおよび体温の要素を使用する。

【0478】

本発明は、さらに、以下の実施例で説明するが、これらは、限定するものと解釈すべきではない。

【0479】

(合成の準備)

本発明の化合物およびその中間体の数個の合成プロトコルを以下で示し、適切なスキームでさらに描写する。これらの化合物は、関連化合物の標識番号を直接参照して、本明細書中では、シリーズと呼ぶ。

【実施例】

【0480】

(実施例1)

(抗ヒスタミン剤中間体の合成)

本発明の化合物の数個の合成プロトコルを以下で示し、そしてスキーム2でさらに描写する。

【0481】

( 4 - [ ジフェニル ( ヒドロキシ ) メチル ] - 1 - メチルピペリジン ( 9 ) )

ベンゾフェノン ( 60 g、0.33 mol ) の無水 THF ( 200 mL ) 溶液を、20 分間にわたって、グリニヤール試薬 ( これは、THF ( 1 L ) 中に、新たに蒸留した 4 - クロロ - 1 - メチルピペリジン、Mg ( 1.3 mol ) から調製した ) 59 g ( 0.44 mol ) に滴下した。一晩攪拌した後、その反応混合物をクエンチし (  $H_2O$  に次いで希 HCl )、そして酢酸エチルで抽出した (  $2 \times 500$  mL )。合わせた有機物を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、アルコール 9 ( 89.5 g ) を得た。このアルコールを、さらに精製することなく、使用した。その構造を、 $^1H$  NMR で確認した。

【 0482 】

( 4 - ( ジフェニルメチリデン ) - 1 - メチルピペリジン ( 10 ) )

アルコール 9 ( 27.3 g、97 mmol ) を濃 HCl ( 360 mL ) に懸濁し、そして還流状態 ( 96 を超える油浴温度 ) で、2 時間加熱した。その混合物を氷浴で冷却したのちに続いて、酢酸エチル ( 300 mL ) を加えた。この酸性混合物に、その pH が 14 になるまで、水酸化ナトリウム ( 200 g ) の水 ( 400 mL ) 溶液 ( これは、10 まで冷却した ) を滴下した。次いで、酢酸エチル ( 200 mL ) を加え、その有機層を分離し、そしてブライン ( 200 mL ) で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル (  $2 \times 300$  mL ) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮して、褐色オイルとして、23 g の生成物を得た。 $^1H$  NMR により、この生成物の構造を確認した。

【 0483 】

( 4 - ( ジフェニルメチル ) - 1 - メチルピペリジン ( 12 ) )

ホウ水素化ナトリウム ( 6 g、160 mmol ) および固形アルコール 9 ( 4.5 g、16 mmol ) を、スパチュラを使用して、かなり均一な固形混合物に混合した。その系を通る急速な  $N_2$  流れと共に、この固形混合物を、攪拌したトリフルオロ酢酸 ( 200 mL ) ( これは、0 まで冷却した ) に、断続的に ( 45 分間にわたって、慎重かつ少しずつ ) 加えた。加熱が偏り圧力が急速に蓄積して非常に可燃性の  $H_2$  が発生することを防止するために、この  $NaBH_4$  混合物の添加中には、特別な注意を払った。この添加が完了した後、その反応混合物を乾燥状態まで蒸発させた。5.2 g の 9 およびそれに比例した量の他の試薬を使用して、上記手順を繰り返した。2 つの実験から合わせた残留物を EtOAc /  $CH_2Cl_2$  で希釈したのちに続いて、NaOH 水溶液を加え、次いで、その水層が 11 の pH を維持するまで、固形 NaOH を加えた。その有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、そして固化したオイルまで蒸発させた。EtOAc 中の 10% MeOH / 10% Et<sub>3</sub>N を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより、白色結晶性固形物として、6.75 g の 12 を得た。

【 0484 】

( 1 - エトキシカルボニル 4 - ( ジフェニルメチリデン ) ピペリジン ( 19 ) )

アルケン - アミン 10 ( 23 g ) をトルエン ( 150 mL ) に懸濁し、そこで、無水炭酸カリウム ( 13 g ) を加えた。次いで、この混合物を 15 分間攪拌し、濾過し、その濾液を濃縮して、18.5 g の精製 1 - メチル 4 - ( ジフェニルメチリデン ) ピペリジンを得た。この精製した物質を無水トルエン ( 100 mL ) に溶解し、そこで、無水炭酸カリウム ( 38 g、275 mmol ) を加えた。攪拌しながら、クロロギ酸エチル ( 26.7 g、245 mmol、3.5 当量 ) をゆっくりと加え、その混合物を、還流状態で、一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、次いで、その混合物を濾過した。反応容器および濾過ケーキをトルエン ( 50 mL ) で引き続いて洗浄し、次いで、濾過した固形物を水 ( 125 mL ) と酢酸エチル ( 100 mL ) との間で分配した。この固形物内の炭酸カリウムを溶解するには、攪拌が必要であり、引き続いて、層分離した。その有機層を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、2.9 g の出発物質アミンを得た。この反応容器および濾過ケーキを洗浄することから得たトルエン層を  $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、そして濃縮し、その残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( 5 / 1 のヘプタン / EtOAc ) で精製して、11.47 g ( 51% ) の 19 を得た。 $^1H$  NMR により

、この生成物および出発物質アミンの構造を確認した（カーバメート 21 は、同様に調製した）。

【0485】

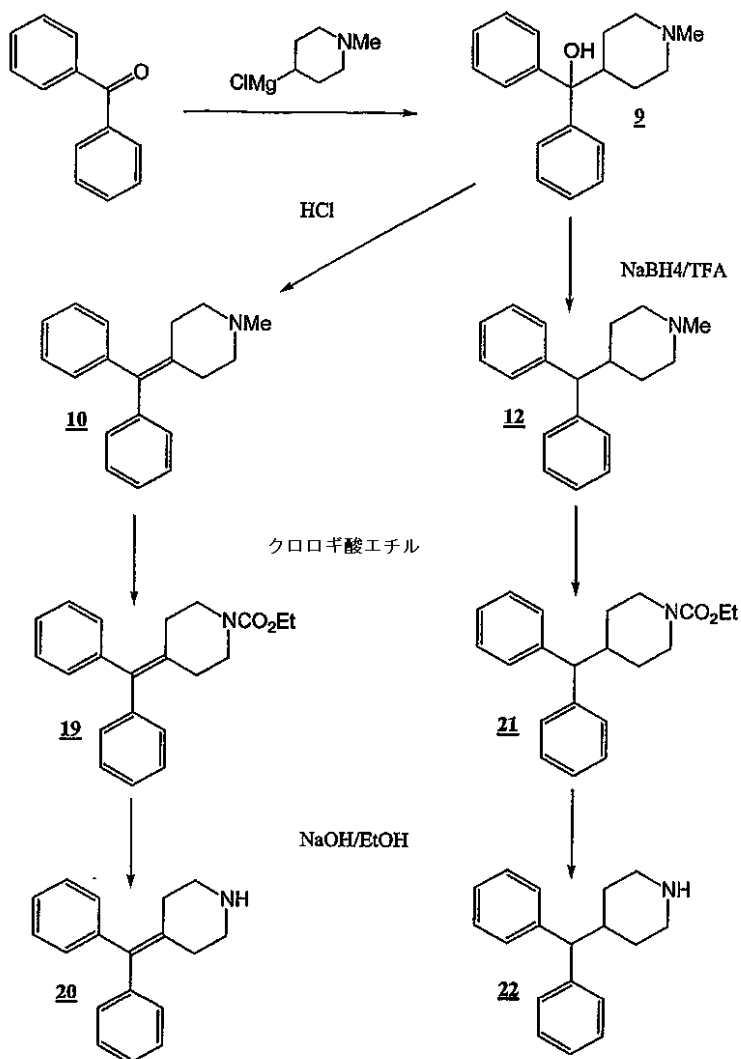
（4 - （ジフェニルメチリデン）ピペリジン（20））

水（30 mL）中の水酸化ナトリウム（15.85 g、396 mmol）を、エタノール（150 mL）に溶解したカーバメート 1 - エトキシカルボニル 4 - （ジフェニルメチリデン）ピペリジン 19（11.47 g、35.7 mmol）に加えた。その混合物を室温まで冷却し、次いで、水（100 mL）と酢酸エチル（150 mL）との間で分配した。この混合物を攪拌して、その固形物を溶解し、そして層分離した。その有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、別の水層を酢酸エチル（100 mL）で抽出した。合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。この黄色オイルを高真空により乾燥して、黄白色ワックス状固形物として、6.7 g（75%）の 20 を得た。 $^1\text{H}$  NMR を使用して、この生成物の構造を確認した（アミン 22 は、同様に調製した）。

【0486】

【化189】

スキーム 2



。

【0487】

（中間体からの抗ヒスタミン剤の合成）

実施例 1 で記述した合成中間体から抗ヒスタミン剤を調製する数個の合成プロトコルを、実施例 2 ~ 5 にて、以下で示し、そしてスキーム 3 でさらに描写する。

【 0 4 8 8 】

( 実施例 2 )

( フェニラミン様シリーズ 1 1 実験 )

( 3 - [ 4 - ( ジフェニルメチリデン ) ピペリジン - 1 - イル ] プロパン酸イソブチル ( 1 1 e ) )

2 0 ( 0 . 7 8 2 g 、 3 . 1 4 m m o l ) 、アクリル酸イソブチル ( 0 . 5 6 m L 、 3 . 8 9 m m o l ) およびエタノール ( 5 m L ) の溶液を、7 5 ° で、2 時間振盪し、次いで、乾燥状態まで蒸発させて、粘稠な黄色オイルとして、1 . 0 4 g の 1 1 e を得、これを、さらに精製することなく、使用した。その構造は、<sup>1</sup> H NMR で確認した。( プロパン酸エステル 1 1 b 、 1 1 c および 1 1 f は、同様に調製した ( スキーム 6 におけるアクリル酸シクロペンチルの合成を参照 ) ) 。

【 0 4 8 9 】

( 3 - [ 4 - ( ジフェニルメチリデン ) ピペリジン - 1 - イル ] プロパン酸イソブチル ( 1 1 d ) )

1 1 b ( 1 . 2 0 g 、 3 . 5 m m o l ) の 2 - プロパノール ( 1 5 m L ) 攪拌溶液に、水素化ナトリウム ( 鉱油中の 6 0 % 分散液、約 1 5 m g ) を加えた。1 時間後、不溶な固形物がなくなった後、T L C により、酸 1 1 a の分解の証拠が明らかとなり、次いで、その混合物を、さらに 4 8 時間攪拌した。この混合物を濃縮し、少量の 1 : 1 のヘプタン : 酢酸エチルに懸濁し、濾過して不溶な固形物 ( 3 2 3 m g 、 1 1 a ) を除去し、そしてフラッシュクロマトグラフィーで精製して、5 6 0 m g ( 4 3 % ) の 1 1 d を得た。これらの構造を、<sup>1</sup> H NMR および L C / M S で確認した。( プロパン酸エステル 1 1 f は、同様に調製した ( この手順は、1 1 f を調製する第二の方法に相当する ) ) 。

【 0 4 9 0 】

( 3 - [ 4 - ( ジフェニルメチリデン ) ピペリジン - 1 - イル ] プロパン酸シクロペンチル ( 1 1 f - O x ) )

1 1 f ( 8 8 5 m g 、 2 . 2 6 m m o l ) の温エタノール ( 5 . 5 m L ) 攪拌溶液に、1 個のアリコートで、シュウ酸 ( 1 9 0 m g 、 2 . 1 1 m m o l ) のエタノール ( 3 m L ) 溶液を加えた。この混合物は、1 0 秒間攪拌した後、固体になった。この固体塊を壊し、1 . 5 時間攪拌した後、その固形物を吸引濾過により集め、そしてエタノールで洗浄した。乾燥した後、白色粉末 ( 9 6 1 m g 、 9 6 % ) として、シュウ酸塩 1 1 f - O x を得た。<sup>1</sup> H NMR 、M S および元素分析は、この生成物の構造と一致していた。( 1 1 d のシュウ酸塩は、同様に調製した ) 。

【 0 4 9 1 】

( 3 - [ 4 - ( ジフェニルメチリデン ) ピペリジン - 1 - イル ] プロパン酸エチル、H C l 塩 ( 1 1 c - H C l ) )

1 1 c ( 8 1 2 m g 、 2 . 3 2 m m o l ) のイソプロピルエーテル ( 4 0 m L ) 攪拌溶液に、2 M H C l / エーテル ( 1 . 4 5 m L ) を加えた。3 0 分間攪拌した後、得られた沈殿物を濾過し、イソプロピルエーテルで洗浄し、そして沸騰 H<sub>2</sub> O ( 2 m L ) で再結晶して、クリーム白色粉末として、6 0 8 m g の 1 1 c - H C l 塩酸塩を得た。その構造は、<sup>1</sup> H NMR 、M S および元素分析で確認した。( 1 1 e の H C l 塩は、同様に調製した ) 。

【 0 4 9 2 】

カルボン酸 1 1 a の H C l 塩は、1 6 a - H C l を調製するのに使用した様式と同じ様式で、調製した ( 1 6 シリーズに関する実験を参照 ) 。

【 0 4 9 3 】

( 実施例 3 )

( フェニラミン様シリーズ 1 3 実験 )

( 3 - [ 4 - ( ジフェニルメチリデン ) ピペリジン - 1 - イル ] プロパン酸メチル ( 1



3 b ) )

22 ( 1.99 g、7.92 mmol ) の MeOH ( 8 mL ) 溶液に、アクリル酸メチル ( 699 mg、8.12 mmol ) の MeOH ( 3 mL ) 溶液を加えた。75 で3時間振盪した後、その反応混合物を、乾燥状態まで蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー ( 4 : 1 のヘプタン / EtOAc ) にかけて、無色粘稠オイルとして、2.54 g の 13 b が得られ、これは、放置すると、結晶化した。その構造は、<sup>1</sup>H NMR で確認した。(プロパン酸エステル 13 c および 13 e は、同様に調製した)。

【0494】

( 3 - [ 4 - (ジフェニルメチリデン)ピペリジン - 1 - イル ] プロパン酸イソプロピル ( 13 d ) )

13 b ( 799 mg、2.37 mmol ) のイソプロピルアルコール ( 10 mL ) 溶液に、NaH の分散液 ( 約 20 mg の 60 % オイル分散液 ) を加えた。得られた混合物を、直ちに、しっかりと栓をし、そして室温で、2時間攪拌した。この反応混合物を乾燥状態まで蒸発させ、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (これは、3 : 1 のヘプタン / EtOAc を使用する) にかけて、無色の粘稠オイルとして、0.75 g の 13 d を得た。その構造を、<sup>1</sup>H NMR で確認した。(プロパン酸エステル 13 e および 13 f は、それぞれ、イソブタノールおよびシクロペンタノールを使用して、同様に調製した (上で言及したように、13 e はまた、アクリル酸イソブチルを使用して、先の方法により調製した) )。

【0495】

( 3 - [ 4 - (ジフェニルメチリデン)ピペリジン - 1 - イル ] プロパン酸イソブチル ( 13 e - オキサレート ) )

13 e ( 583 mg、1.54 mmol ) のエチルアルコール ( 3 mL ) 攪拌溶液に、シュウ酸 ( 138 mg、1.53 mmol ) の H<sub>2</sub>O ( 3 mL ) 溶液を加えたが、沈殿物は形成されなかった。乾燥状態まで蒸発させると、固形物が得られ、これを、沸騰イソプロピルアルコールから再結晶して、白色結晶性固形物として、622 mg の 13 e シュウ酸塩 ( 13 e - オキサレート ) を得た。その構造は、<sup>1</sup>H NMR、MS および元素分析で確認した。( 13 c、13 d および 13 f のシュウ酸塩は、同様に調製した)。

【0496】

カルボン酸 13 a は、16 a を調製するのに従った様式と同じ様式で、調製した ( 16 シリーズについての実験を参照 )。

【0497】

( 実施例 4 )

( フェニラミン様シリーズ 15 実験 )

( [ 4 - (ジフェニルメチリデン)ピペリジン - 1 - イル ] エタン酸イソプロピル ( 15 d ) )

アミン 20 ( 779 mg、3.12 mmol )、プロモ酢酸イソプロピル ( 575 mg、3.18 mmol )、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1.34 g、3 当量 ) およびアセトニトリル ( 28 mL ) の混合物を、還流状態で、一晚攪拌した。その反応混合物を濾過し、乾燥状態まで蒸発させ、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー (これは、5 : 1 のヘプタン / EtOAc を使用する) にかけて、オイルとして、0.78 g の 15 d が得られ、これは、放置すると、結晶化した。その構造は、<sup>1</sup>H NMR で確認した。(酢酸エステル 15 b および 15 c は、同様に調製した)。

【0498】

( [ 4 - (ジフェニルメチリデン)ピペリジン - 1 - イル ] エタン酸シクロペンチル ( 15 e ) )

イソブチルアルコール ( 10 mL ) および水素化ナトリウム ( 60 % オイル分散液 258 mg ) の混合物に、( N<sub>2</sub> 下に )、15 b ( 1.02 g、3.17 mmol ) の無水 THF ( 10 mL ) を加えた。1時間攪拌した後、その反応混合物を水と EtOAc との間で分配したが、ここで、少量のブラインを加えて、乳濁液の形成を防止した。次いで、

その有機層を分離し、その水層をE t O A cでさらに抽出し、合わせた有機物をN a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー（これは、5 : 1のヘプタン / E t O A cを使用する）にかけると、オイルとして、0 . 8 gの1 5 eが得られた。（酢酸エステル1 5 fは、同様に調製した）。

【0 4 9 9】

（[ 4 - （ジフェニルメチリデン）ピペリジン - 1 - イル ] エタン酸イソプロピルシュウ酸塩（1 5 d - オキサレート））

1 5 d（9 1 0 m g、2 . 6 m m o l）のエタノール（1 2 m L）攪拌溶液に、シュウ酸（2 3 4 m g、2 . 6 m m o l）のエタノール（4 m L）溶液を滴下した。その反応混合物を、1 5 分間にわたって、- 1 5 まで冷却した後、その固形物を濾過し、冷エタノールで洗浄し、減圧乾燥して、白色結晶固形物として、8 9 1 m gの1 5 d - オキサレートを得た。その生成物の構造は、<sup>1</sup> H N M R、M Sおよび元素分析で確認した。（1 5 c、1 5 eおよび1 5 fのシュウ酸塩は、同様に調製した）。

【0 5 0 0】

（実施例5）

（フェニラミン様シリーズ1 6 実験）

（[ 4 - （ジフェニルメチル）ピペリジン - 1 - イル ] エタン酸メチル（1 6 b））

2 2（2 . 1 8 g、8 . 6 8 m m o l）、プロモ酢酸メチル（1 . 4 4 g、9 . 3 9 m m o l）、アセトニトリル（4 0 m L）およびK<sub>2</sub> C O<sub>3</sub>（5 . 5 4 g、4 . 6 当量）の混合物を、還流状態で、一晚攪拌し、乾燥状態まで蒸発させ、そしてシリカゲルクロマトグラフィー（これは、4 : 1のヘプタン / E t O A cを使用する）にかけて、白色固形物として、1 . 3 gの1 6 bを得た。その構造は、<sup>1</sup> H N M Rで確認した。（1 6 cおよび1 6 dの酢酸塩は、同様に調製した）。

【0 5 0 1】

（[ 4 - （ジフェニルメチル）ピペリジン - 1 - イル ] エタン酸イソブチル（1 6 e））

1 6 b（7 0 0 m g）、イソブチルアルコール（1 0 m L）、無水T H F（5 m L）および水素化ナトリウム（6 0 %オイル分散液1 5 m g）の混合物を、密封バイアル中で調製し、そして7 5 で、3 時間振盪し、引き続いて、H 2 O / E t O A c二相混合物に注いだ。その水層を除去し、そしてE t O A cで1 回抽出した。合わせた有機物をN a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー（これは、5 : 1のヘプタン / E t O A cを使用する）にかけると、無色オイルとして、6 6 5 m gの1 6 eを得た。その構造は、<sup>1</sup> H N M Rで確認した。（1 6 fの酢酸塩は、同様に調製した）。

【0 5 0 2】

（[ 4 - （ジフェニルメチル）ピペリジン - 1 - イル ] エタン酸イソブチル（1 6 e - オキサレート））

シュウ酸（1 6 0 m g）、1 6 e（6 5 0 m g）およびイソプロピルアルコールの混合物を、乾燥状態まで蒸発させた。得られた固形物を、沸騰イソプロピルアルコールから再結晶して、白色結晶性固形物として、6 7 2 m gの1 6 eシュウ酸塩（1 6 e - オキサレート）を得た。その生成物の構造は、<sup>1</sup> H N M R、M Sおよび元素分析で確認した。（1 6 c、1 6 dおよび1 6 eのシュウ酸塩は、同様に調製した）。

【0 5 0 3】

（[ 4 - （ジフェニルメチル）ピペリジン - 1 - イル ] エタン酸、H C l 塩（1 6 a - H C l））

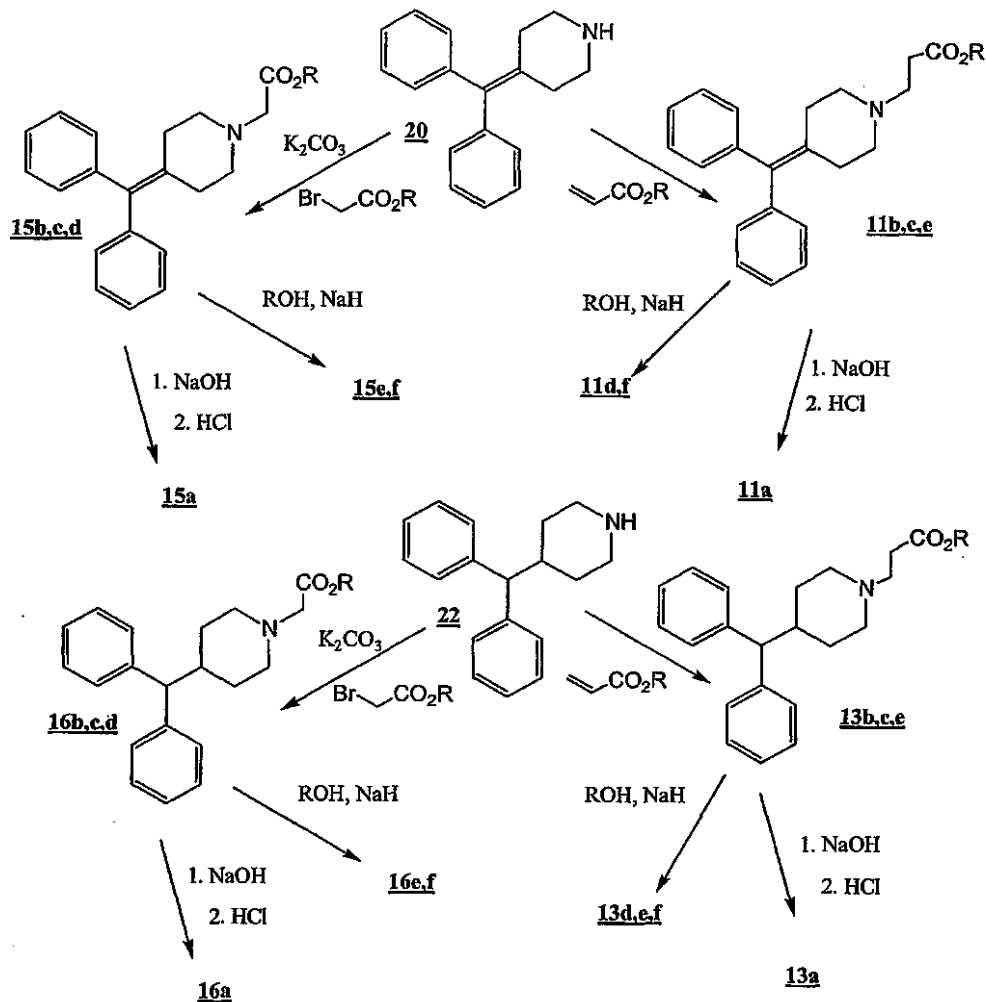
水酸化ナトリウム（6 . 1 g）、水（2 5 m L）およびT H F（1 2 5 m L）の混合物を振盪した。1 6 b（7 4 7 m g、2 . 2 1 m m o l）に、得られた二相混合物の下層および上層の両方の4 分の1を加えた。一晚攪拌した後、その反応混合物を水およびE t O A cで希釈し、次いで、濃H C lで酸性化した。その有機層を除去した後、その水層をE t O A cで2 回抽出した。合わせた有機物をN a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、乾燥状態ま

で蒸発し、エタノールで水分を除去して、ガラス状固形物として、801mgの16a-HClを得、これを、擦り落として、粉末にした。<sup>1</sup>H NMRスペクトルにより、この固形物がHClおよび16a酢酸塩の9:1混合物からなっていることが明らかとなった。

【0504】

【化190】

スキーム3



【0505】

(抗ヒスタミン剤の合成)

シリーズ6および18の抗ヒスタミン剤を調製するための合成プロトコルは、それぞれ、実施例6および7にて、以下で示し、それぞれ、スキーム4および5でさらに描写する。

【0506】

(実施例6)

(ジフェンヒドラミン様シリーズ6実験)

(4-(ジフェニルメトキシ)-1-(エトキシカルボニル)ピペリジン(4a))

4-(ジフェニルメトキシ)-1-(メチル)ピペリジン(これは、その市販のHCl塩を中和することにより調製した; 4g、14.2mmol、1当量)を、無水トルエン(20mL)中にて、室温で、窒素下にて、攪拌した。5分間にわたって、クロロギ酸エ

チル (4.66 g、43 mmol、4.1 mL、3 当量) を加えると、相当な泡立ちが認められた。その混合物を、油浴 (浴温 104 ) を使って、1 時間のうちに、還流状態まで加熱した。次いで、この混合物を室温まで冷却し、そこで、クロロギ酸エチル (4 mL) を加えた。この混合物を、還流状態 (浴温 = 104 ) で、7 時間加熱し、再度、室温まで冷却した。冷却した混合物を濃縮し、その残留物を乾燥カラムクロマトグラフィー (4 × 8.5 cm シリカ床; 2 : 1 のヘプタン : 酢酸エチル) で精製して、僅かに黄色のオイルとして、3.49 g (72 %) の 4a を得た。<sup>1</sup>H NMR は、その構造と一致していた。

【0507】

(4 - (ジフェニルメトキシ) ピペリジン (5) )

(4 - (ジフェニルメトキシ) - 1 - (エトキシカルボニル) ピペリジン (4a) ) (1.45 g、33.7 mmol) を、エタノール (72 mL) に溶解した。水酸化ナトリウム (8.2 g、205 mmol) の冷水 (12 mL) 溶液をゆっくりと加えると、僅かな程度の加熱が検出された。その混合物を、還流状態で、17 時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。この混合物を、引き続いて、水 (100 mL) および酢酸エチル (100 mL) で希釈し、そして 0.5 時間攪拌して、得られた固形物を溶解した。それらの有機層および水層を分離し、その有機層を水 (100 mL) で洗浄した。別の水層を酢酸エチル (100 mL) で抽出し、それらの有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、粘稠な黄色オイルとして、7.88 g (87.5 %) の 5 を得た。その構造は、<sup>1</sup>H NMR で確認した。

【0508】

(3 - [4 - (ジフェニルメトキシ) ピペリジン - 1 - イル] プロパン酸メチル (6b) )

4 - (ジフェニルメトキシ) ピペリジン (5) (1.4 g、5.2 mmol)、アクリル酸メチル (560 mg、6.5 mmol) およびメタノール (9.5 mL) の溶液を、予め加熱した環状振盪機に、75 で、3 時間置いた。その黄色溶液を濃縮して、黄色オイルとして、1.8 g (98 %) の 6b を得た。その構造は、<sup>1</sup>H NMR で確認した。(プロパン酸エステル 6c および 6e は、同様に調製した)。

【0509】

(3 - [4 - (ジフェニルメトキシ) ピペリジン - 1 - イル] プロパン酸イソプロピル (6d) )

6a - HCl (1.14 g、3.0 mmol) の予め冷却した (氷浴) 無水 THF 溶液に、攪拌しつつ、1 個のアリコートで、塩化オキサリル (7.27 g、57.3 mmol、5 mL) を加えた。一旦、その初期の泡立ちが止まると、フラスコを窒素下に密封し、その混合物を 1.75 時間攪拌した。その磁気攪拌棒を、この溶液混合物から除去するとすぐに無水 THF で洗浄し、次いで、この混合物をロータリーエバポレーターで濃縮して、黄色 - 白色固形物を得た。この固形物を、高真空下に、1 時間乾燥した。次いで、その固形物を 2 - プロパノール (15 mL) に懸濁し、そして 4 - エチルモルホリン (440 mg、400 μL、3.8 mmol、1.28 当量) を加えた。この懸濁液の上には、蒸気が形成され、そのスラリーは、約 2 分後、橙色 - 黄色溶液になった。2.5 日間攪拌した後、この反応混合物を濃縮した。その残留物をジクロロメタン (25 mL) に溶解し、そして 1 N KOH (15 mL) で洗浄した。層分離し、その水層をジクロロメタン (25 mL) で抽出した。両方の有機層を水 (25 mL) で洗浄し、合わせ、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、976 mg (84 %) の暗橙色 - 黄色オイルを得た。このオイルをフラッシュクロマトグラフィー (2 : 1 のヘプタン : 酢酸エチル) で精製して、黄色オイルとして、774 mg (67 %) の 6d を得た。<sup>1</sup>H NMR および LC/MS により、その構造を確認した。(6f のプロパン酸エステルは、同様に調製した)。

【0510】

(3 - [4 - (ジフェニルメトキシ) ピペリジン - 1 - イル] プロパン酸イソプロピル

( 6 d )、代替手順)

6 b ( 384 mg、1.09 mmol ) の 2 - プロパノール ( 8 mL ) 攪拌溶液に、水素化ナトリウム ( 60 % 鉱油分散液、約 15 mg ) を加えた。僅か 1 時間後、不溶性固形物は存在していなかったものの、TLC により、酸 6 a の分解の証拠が明らかとなった。その反応が完結したことを TLC で確認した後、その混合物を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー用に、少量の 2 : 1 のヘプタン : 酢酸エチルに溶解した。この不溶性固形物を濾過により単離すると ( 58 mg )、6 a であることが分かった。その溶液をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、無色オイルとして、300 mg ( 72 % ) の 6 d を得た。純度 ( LC / MS ) : 99.6 % ( m / z = 381 )。(プロパン酸エステル 6 f もまた、この代替手順により、調製した)。

【 0511】

( 3 - [ 4 - (ジフェニルメトキシ) ピペリジン - 1 - イル ] プロパン酸塩酸塩 ( 6 a - HCl ) )

6 b ( 5.8 g、16.4 mmol ) のメタノール ( 58 mL ) 攪拌溶液に、室温で、水素化ナトリウム ( 1.3 g、32.5 mmol、1.98 当量 ) の水 ( 16 mL ) 溶液をゆっくりと加えると、温度が僅かに上昇した。その溶液を、還流状態で、1.25 時間加熱し、室温まで冷却し、そして濃縮した。得られた残留物を水 ( 75 mL ) に溶解し、その pH を濃 HCl ( 約 2.5 mL ) で 2 に調節した。次いで、その濃厚混合物をクロロホルム ( 3 × 80 mL ; 6 a - HCl は、クロロホルムに溶解性である ) で抽出し、合わせた有機層をブライン ( 100 mL ) で洗浄した。それらの有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、白色針状物 ( 5.3 g、86 % ) として、6 a - HCl を得た。その構造は、<sup>1</sup>H NMR および LC / MS で確認した。

【 0512】

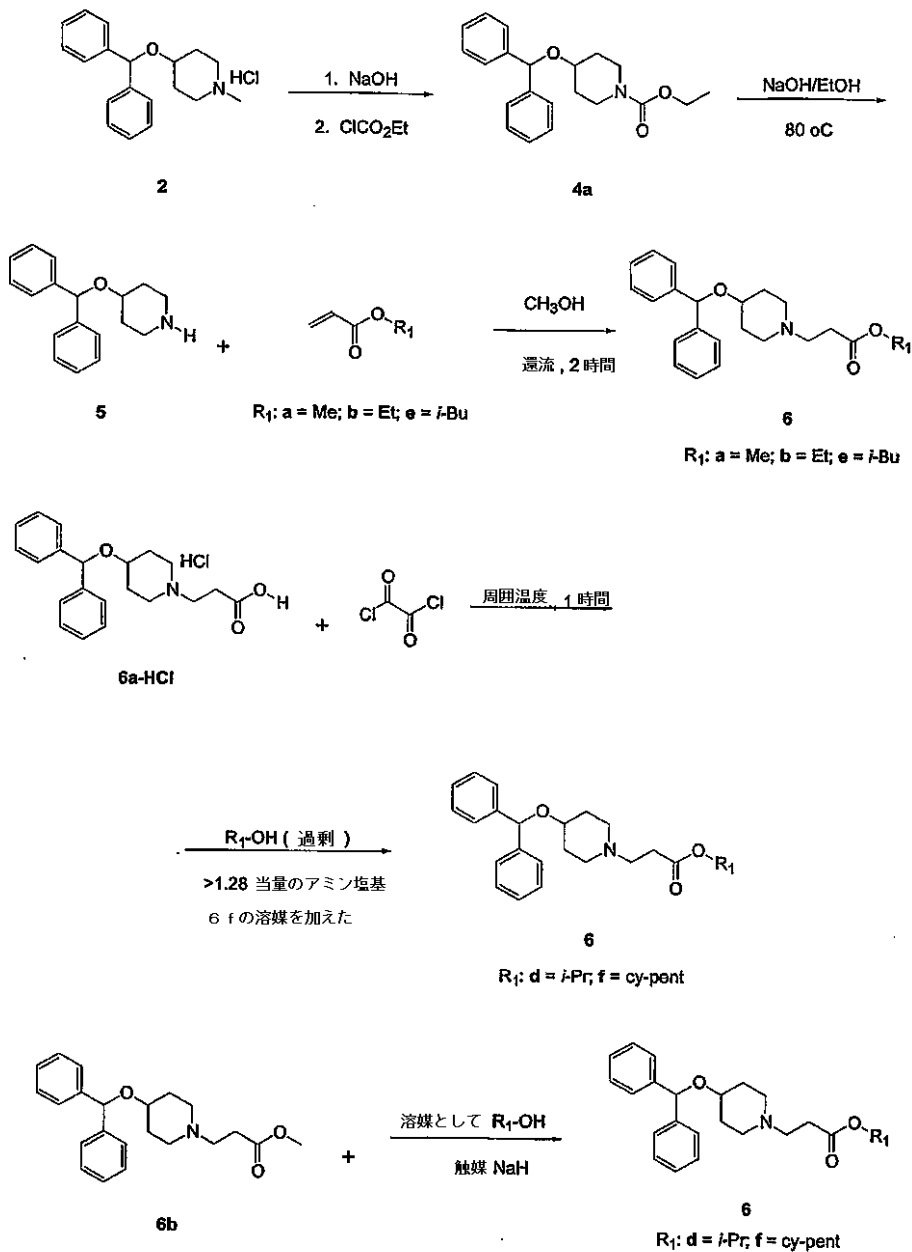
( 3 - [ 4 - (ジフェニルメトキシ) ピペリジン - 1 - イル ] プロパン酸エチルシュウ酸塩 ( 6 c - Ox ) )

3 - [ 4 - (ジフェニルメトキシ) ピペリジン - 1 - イル ] プロパン酸エチル ( 530 mg、1.44 mmol ) のエタノール ( 3 mL ) 攪拌溶液に、1 個のアリコートで、シュウ酸 ( 130 mg、1.44 mmol ) のエタノール ( 3 mL ) 溶液を加えた。その混合物は、この添加が終わると、固体になり、そこで、さらに多くのエタノール ( 2 mL ) を加えて、攪拌を促進した。1 時間攪拌した後、この固形物を吸引濾過により集め、そしてエタノール ( 2 mL ) で洗浄した。乾燥した後、白色粉末 ( 595 mg、90 % ) として、シュウ酸塩 6 c - Ox を得た。<sup>1</sup>H NMR、LC / MS および元素分析は、その構造と一致していた。( 6 d、6 e および 6 f のシュウ酸塩は、同様に調製した)。

【 0513】

## 【化 1 9 1】

## スキーム 4



。

## 【0 5 1 4】

(実施例 7)

(フェニラミンアナログシリーズ 18 実験)

(4 - (3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - ピリジル)プロピル)安息香酸 (18 a))  
 (+ / -) - プロモフェニラミン 17 (これは、そのマレイン酸塩を中和することにより得た; 38 g、120 mmol) を、窒素下にて、無水 THF に溶解し、その溶液を、ドライアイス / アセトン浴にて、冷却した。その反応混合物に、*n*-ブチルリチウム (1.6 M、ヘキサン、90 mL、144 mmol) を滴下して、赤色溶液を得た。2 時間攪拌した後、その浴をゆっくりと室温まで暖めつつ、この溶液に、二酸化炭素を泡立たせた。得られた混合物を一晩攪拌し、その反応を水 (500 mL) でクエンチした。その水層を酢酸エチル (2 × 500 mL) で抽出した。その有機層を捨て、この水層を黄色ペーストまで濃縮した。このペーストを水酸化ナトリウム (1 N、150 mL) およびクロロホ

ルム (200 mL) に温浸し、そして層分離した。その水層をクロロホルム (200 mL) および酢酸エチル (2 × 150 mL) で抽出した。そのクロロホルム層を濃縮して、未反応 17 (17 g、44%) を得た。その酢酸エチル層を濃縮して、1.4 g の錯体混合物を得、これを捨てた。その水層を濃厚オイルに濃縮し、濾過して不溶性固形物を濾過し、そしてエタノール (100 mL) および水 (40 mL) に溶解した。その pH を、濃 HCl (約 7 mL) を慎重に加えることにより、2 に調節した。得られた溶液を濃縮し、1 : 1 のメタノール : エタノールに溶解し、濾過して不溶な NaCl を除去し、そして褐色オイル (13 g) に濃縮した。このオイルをカラムクロマトグラフィー (8.5 / 1 / 0.5 の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / トリエチルアミン) で精製して、白色固形物 (3 g、8%) として、18a を得た。その構造は、<sup>1</sup>H NMR、LC / MS および元素分析で確認した。

【0515】

(4 - (3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - ピリジル) プロピル) 安息香酸エチル (18c))

酸 18a (927 mg、3.26 mmol) を、塩化オキサリル (5 mL) 中に、室温で、2 分間攪拌し、そして無水トルエン (4 mL) を加えて、攪拌を促進した。1 時間後、その混合物を濃縮した。エタノール (10 mL) およびトリエチルアミン (1.35 mL) を加え、その暗黄色混合物を一晩攪拌した。次いで、この混合物を濃縮し、そして酢酸エチル (25 mL) と水 (25 mL) との間で分配した。層分離し、その水層を酢酸エチル (10 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL) で洗浄し、合わせた水層を酢酸エチル (20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、オイルとして、18c を得た。フラッシュクロマトグラフィー (4 / 1 の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH) で精製すると、黄色オイルとして、18c (136 mg) が得られた。その構造は、<sup>1</sup>H NMR および LC / MS で確認した。(エステル 18d、18e および 18f は、同様に調製した)。

【0516】

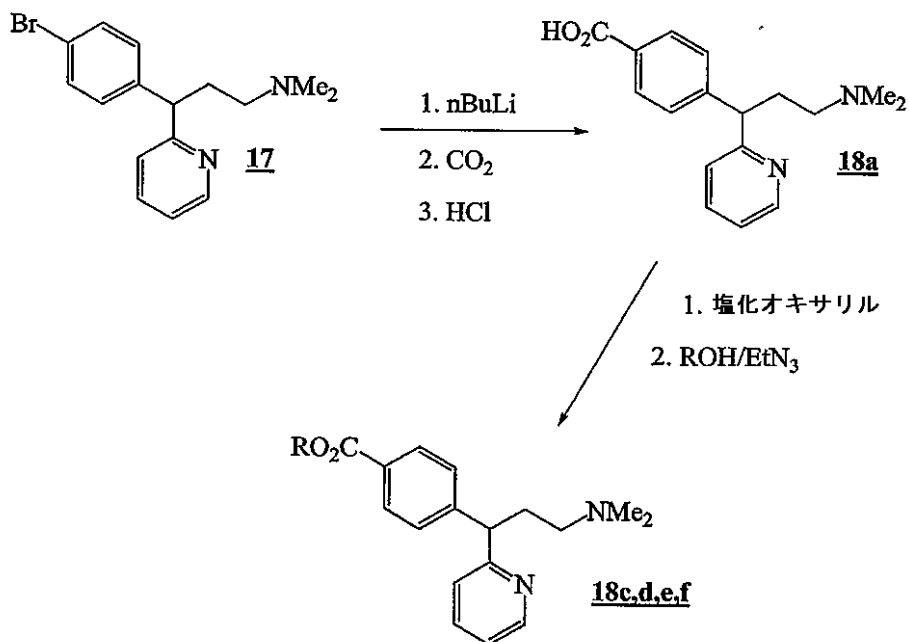
(4 - (3 - ジメチルアミノ - 1 - (2 - ピリジル) プロピル) 安息香酸エチル、シュウ酸塩 (18c - Ox))

18c (185 mg、0.59 mmol) のエタノール (0.5 mL) 攪拌溶液に、1 個のアリコートで、シュウ酸 (52 mg、0.58 mmol) のエタノール (0.5 mL) 溶液を加えた。この混合物は、30 秒間攪拌した後、固体になった。この固体塊を壊し、エタノール (0.75 mL) を加え、1.5 時間攪拌した後、その固形物を吸引濾過により集め、引き続いて、エタノールで洗浄した。乾燥した後、白色粉末 (167 mg、72%) として、シュウ酸塩 18c - Ox を得た。<sup>1</sup>H NMR、MS および元素分析は、この生成物の構造と一致していた。(18e のシュウ酸塩は、同様に調製した)。

【0517】

【化 1 9 2】

スキーム 5



。  
【0518】

(トリプロリジンシリーズの合成)

トリプロリジンシリーズを調製する合成プロトコルは、実施例8にて、以下で示し、スキーム6でさらに描写する。

【0519】

(実施例8)

(トリプロリジン様シリーズ7実験)

(6-プロモ-2-ピリジル4-トリルケトン(3))

1. 6 M n-BuLi / ヘキサン (132 mL) の攪拌冷却 (-78) 溶液に、1時間20分間にわたって、1 (50.02 g, 0.211 mol) の溶液を加えた。-78 でさらに15分後、p-トルニトリル (25.64 g, 0.219 mol) の無水THF (100 mL) 溶液を迅速に (4分間) 加え、その反応混合物を、さらに4.75時間攪拌した。この間、その温度が -78 から -20 へとゆっくりと上昇するように制御した。その反応物を、室温で、一晩攪拌し、次いで、2 N HCl (500 mL) を加えることにより、クエンチした。その有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして固形物に蒸発させた。沸騰エタノールから再結晶すると、灰白色固形物として、36.74 g のケトン3が得られた。その生成物の構造は、<sup>1</sup>H NMR で確認した。

【0520】

(アクリル酸シクロペンチル)

シクロペンタノール (88 g, 1 mol) およびトリエチルアミン (175 mL) の無水THF (500 mL) 攪拌溶液に、その反応の過熱を防止するのに十分に遅い速度で、塩化アクリロイル (75 mL) を加えた。その反応混合物を一晩放置し、セリットのパッドで濾過し、オイルに蒸発させ、そして蒸留して、無色液体 (沸点 74 ~ 79 / 約 60 mmHg) として、アクリル酸シクロペンチルを得た。その生成物の構造は、<sup>1</sup>H NMR で確認した。

【0521】

((E)-3-[6-(4-トルイル)-2-ピリジル]アクリル酸エチル(5c))



ケトン 3 ( 16.90 g、61.2 mmol )、トリフェニルホスフィン ( 1.64 g、6.25 mmol )、トリブチルアミン ( 15 mL ) およびアクリル酸エチル ( 16 mL ) の混合物を攪拌し、そして 7 時間加熱した ( 125 ~ 135 の温浴 )。4 時間および 6 時間で、アクリル酸エチルの 2 個の追加アリコート ( 各 7 mL ) を加えた。その反応物を室温まで冷却した後、この反応混合物を水 ( 300 mL ) および EtOAc ( 300 mL ) に注いだ。その水層を EtOAc でさらに抽出した。合わせた有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー ( これは、ヘキサン / EtOAc ( 8 : 1 で開始 ) を使用する ) にかけると、黄色結晶性固形物として、15.49 g の 5c を得た。その構造は、 $^1\text{H}$  NMR で確認した。( ケト - アクリレート 5e および 5f は、それぞれ、アクリル酸イソブチルおよびアクリル酸シクロペンチルを使用して、同様に調製した )。

#### 【 0522 】

( ( 2 - ピロリジノエチル ) トリフェニルホスホニウムブロマイド )

2 - フェノキシエチルブロマイド ( 90.6 g、0.45 mol )、トリフェニルホスフィン ( 119.2 g、0.45 mol ) およびフェノール ( 854 g ) の混合物を、溶解物に加熱し、次いで、温油浴 ( 107 ~ 114 ) で、約 24 時間攪拌した。その反応混合物を 6 : 1 のヘプタン / EtOAc ( 3 x 2 L )、9 : 1 のヘプタン / EtOAc ( 3 x 0.5 L ) およびヘプタン ( 300 mL ) で抽出して、オイルを得、これは、固化した。この反応混合物を DMSO に溶解した後、その混合物を暖め、ピロリジン ( 150 mL ) で処理し、そして温油浴 ( 50 ~ 55 ) で、1.5 時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、再結晶のために播種し、そして結晶化が完結したことが明らかとなるまで、t - ブチルメチルエーテル ( TBME ) の量を増やして、ゆっくりと断続的に処理した。その固形物を濾過し、TBME で洗浄し、次いで、ヘプタンで洗浄し、そして減圧乾燥して、90.27 g の所望生成物を得た。その構造は、 $^1\text{H}$  NMR で確認した。

#### 【 0523 】

( トリブロリジン E , E - 7c )

( 2 - ピロリジノエチル ) トリフェニルホスホニウムブロマイド ( 17.24 g、39.18 mmol ) の無水 THF ( 250 mL ) 攪拌冷却 ( 0 ) 懸濁液に、約 4 分間にわたって、1.6 M n - BuLi / ヘキサン 25 mL の溶液を加えた。このイリド形成反応混合物を、0 で、さらに 10 分間攪拌し、続いて、5c ( 4.52 g、15.3 mmol ) の無水 THF ( 75 mL ) 溶液の 1 個のアリコートを加えた。0 で 2 分間だけ攪拌した後、その反応混合物を、水 ( 100 mL ) を加えることにより、クエンチした。次いで、この反応混合物を EtOAc で 2 回抽出し、合わせた有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー ( これは、MeOH / EtOAc ( 5 % MeOH で開始 ) を使用する ) にかけると、黄色結晶性固形物として、1.42 g ( 25 % ) の E , E - 7c が得られ、また、2.42 g ( 42 % ) の E , Z - 7c が得られた。これらの生成物の構造は、 $^1\text{H}$  NMR および MS で確認した。( トリブロリジンエステル E , E - 7e は、同様に調製した )。

#### 【 0524 】

( トリブロリジン E , E - 7f )

E , E - 7c ( 1.116 g、2.96 mmol ) のシクロペンタン ( 10 mL ) および無水 THF ( 8 mL ) 溶液に、水素化ナトリウム ( 60 % オイル分散液 25 mg ) を加えた。反応フラスコに栓をした後、その反応混合物を、室温で、1.5 時間攪拌し、そして飽和ブライン ( 30 mL ) を加えることにより、クエンチした。この混合物を EtOAc で 2 回抽出し、合わせた有機物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー ( これは、MeOH / EtOAc ( 2 % MeOH で開始 ) を使用する ) にかけると、粘稠オイルとして、1.04 g の所望生成物が得られた。その生成物の構造は、 $^1\text{H}$  NMR で確認した。( トリブロリジンエステル E , E - 7d は、同様に調製した )。

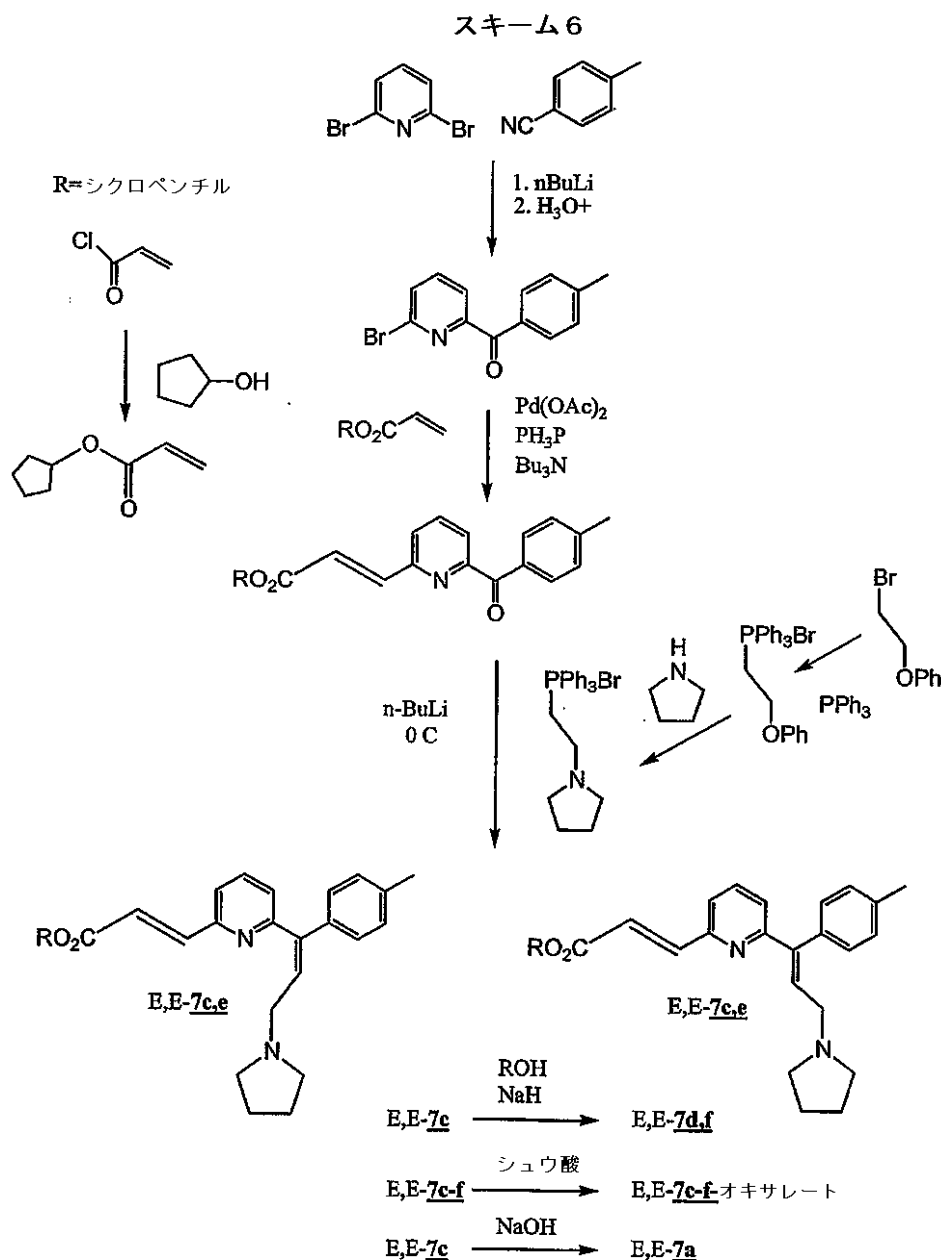
#### 【 0525 】

(トリプロリジン E, E - 7 e - オキサレート)

E, E - 7 e (1.63 g) の EtOH 攪拌溶液に、シュウ酸 (362 mg、4 mmol) のエタノール (4 mL) 溶液を加えた。乾燥状態まで蒸発させた後、得られたオイルを EtOAc に溶解し、再度、乾燥状態まで蒸発させると、固形物が生成した。沸騰 EtOAc から再結晶すると、灰白色粉末として、1.59 g のそのシュウ酸塩が得られた。その構造は、<sup>1</sup>H NMR、LC/MS および元素分析で確認した。(7 c、7 d および 7 f の E, E - 異性体のシュウ酸塩は、同様に調製した)。

【0526】

【化193】



トリプロリジン酸 E, E - 7 a は、上記酸 11 a、13 a、15 a および 16 a を調製するのに使用した様式と類似の様式で、調製した。

【0527】

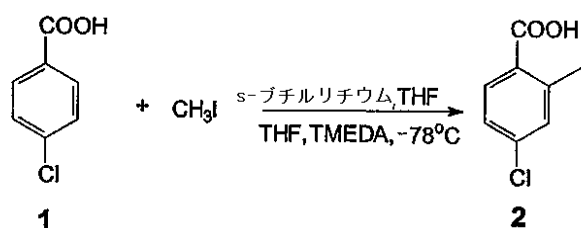
(実施例 9)

(ドクセピン様シリーズ実験)

工程 1 :

【 0 5 2 8 】

【 化 1 9 4 】



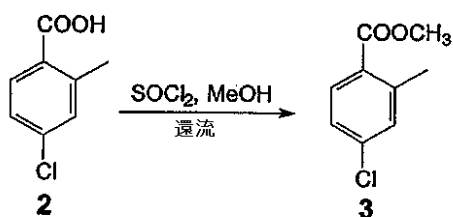
THF (150 mL) および N, N, N, N - テトラメチルエチレンジアミン (27.8 mL、0.1853 mol、2.5 当量) の混合物を、 $-78^\circ\text{C}$  まで冷却した。その温度を  $-65^\circ\text{C}$  と  $-78^\circ\text{C}$  の間で維持しつつ、 $s\text{-butyllithium}$  (0.2 mol) をゆっくりと加えた (40 分間)。さらに 20 分間攪拌した後、その温度を  $-65^\circ\text{C}$  と  $-78^\circ\text{C}$  の間で維持しつつ、60 分間にわたって、4 - クロロ安息香酸 (11.60 g、0.0741 mol、1.0 当量) (これは、THF (150 mL) に溶解した) を加えた。2 時間後、ヨードメタンを加え、攪拌を 1 時間継続し、その時点で、冷却浴を除いた。水 (164 mL) をゆっくりと加え、その反応混合物を室温まで暖めた。次いで、層分離し、その水層を第三級ブチルメチルエーテル ( $3 \times 100\text{ mL}$ ) で洗浄し、そして HCl で、pH 1 ~ 2 まで酸性化した。引き続いて、その生成物を濾過により集め、水で洗浄し、そして減圧下にて、 $60^\circ\text{C}$  で、乾燥して、化合物 2 (10.63 g、84.0%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR は、その構造と一致していた。

【 0 5 2 9 】

工程 2 :

【 0 5 3 0 】

【 化 1 9 5 】



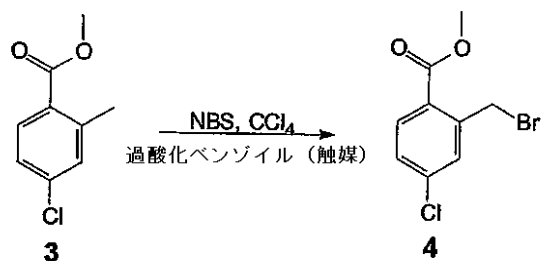
化合物 2 (10.62 g、62.3 mmol、1.0 当量) をメタノール (200 mL) に溶解し、塩化チオニル (11.3 mL、155.25 mmol、2.5 当量) をゆっくりと加えた。その反応溶液を 5 時間還流し、溶媒を除去し、そのオイルを塩化メチレン (200 mL) に吸収した。その有機層を  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 100\text{ mL}$ ) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮し、そして乾燥して、化合物 3 (10.86 g、94.4%) を得た。その構造は、 $^1\text{H}$  NMR で確認した。

【 0 5 3 1 】

工程 3 :

【 0 5 3 2 】

## 【化 1 9 6】



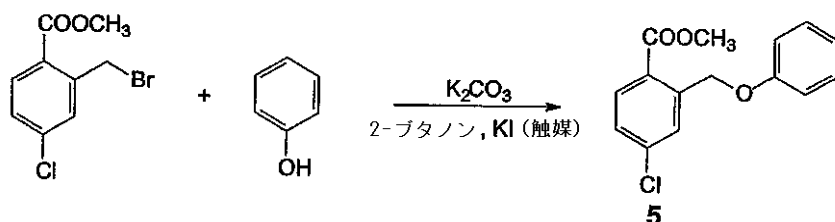
化合物 4 (10.86 g、58.8 mmol、1.0 当量) を四塩化炭素 (100 mL) に溶解し、そして N - プロモスクシンイミド (15.7 g、88.2 mmol、1.5 当量) を加え、続いて、過酸化ベンゾイル (0.05 g) を加えた。その混合物を一晩還流した。次いで、この反応混合物を濾過し、その固形物をジクロロメタンで洗浄した。合わせた有機濾液を濃縮し、そして乾燥して、化合物 4 (7.1 g、45.8 %) を得た。その構造は、<sup>1</sup>H NMR で確認した。

## 【0 5 3 3】

工程 4 :

## 【0 5 3 4】

## 【化 1 9 7】



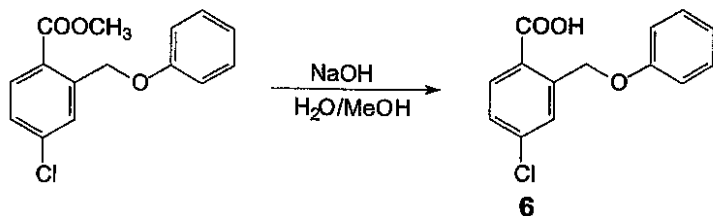
フェノール (2.79 g、29.63 mmol、1.1 当量) を 2 - ブタノン (75.0 mL) に溶解し、そして炭酸カリウム (11.17 g、80.82 mmol、3.0 当量) を加え、続いて、化合物 4 (7.1 g、26.94 mmol、1.0 当量) を 2 - ブタノン (75.0 mL) に溶解した。触媒量のヨウ化カリウム (0.05 g) を加え、その混合物を一晩還流した。冷却した反応混合物を濾過し、それらの固形物を 2 - ブタノンで洗浄した。合わせた濾液を酢酸エチル (75 mL) で吸収し、そして 5 % NaOH 水溶液 (2 × 50 mL)、ブライン (40 mL) および水 (50 mL) で洗浄した。その有機相を濃縮し、そしてシリカゲルで精製して、化合物 5 (9.32 g) を得た。その構造は、<sup>1</sup>H NMR で確認した。

## 【0 5 3 5】

工程 5 :

## 【0 5 3 6】

## 【化 1 9 8】



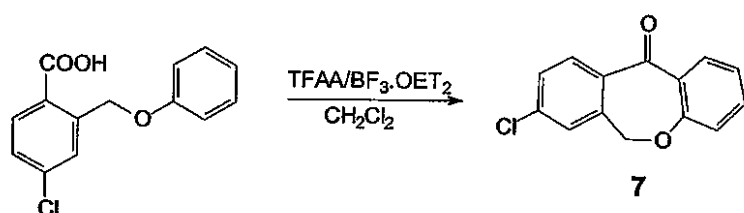
NaOH (4.0 g、3.0 当量) の H<sub>2</sub>O (20 mL) 溶液を化合物 5 (9.32 g、1.0 当量) (これは、MeOH (50 mL) に溶解した) に加え、そして 45 分間還流した。冷却後、溶媒を除去し、H<sub>2</sub>O を加え (100 mL)、そして水層 (水性抽出物 - 1) を酢酸エチルで抽出した。その生成物を酢酸エチル層に抽出した。次いで、その有機相を水 / 5% NaOH (3 × 75 mL) に抽出した (水性抽出物 - 2)。水性抽出物 1 および 2 (これらは、合わせなかった) を、HCl で、pH 1 ~ 2 まで酸性化した。得られた白色沈殿物をジクロロメタン (3 × 75 mL) に吸収した。溶媒を除去し乾燥した後、水性抽出物 - 1 からは、一部の生成物であるが殆ど化合物 - を含有する固形物 1.61 g が得られ、また、水性抽出物 - 2 からは、生成物 (化合物 6) 5.68 g が得られた。それらの構造は、<sup>1</sup>H NMR で確認した。

【0537】

工程 6 :

【0538】

【化199】



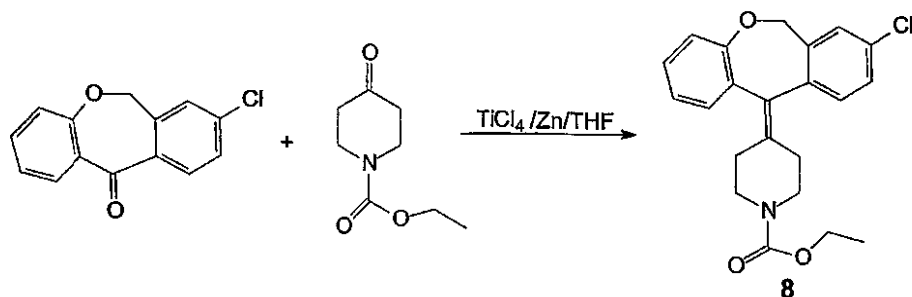
化合物 6 (6.0 g、22.84 mmol、1.0 当量) をジクロロメタン (75.0 mL) に溶解し、無水トリフルオロ酢酸 (7.2 g、34.26 mmol、1.5 当量) を加え、続いて、触媒量の三フッ化ホウ素エーテラート (0.4 mL) を加えた。反応混合物を、4 時間にわたって、40 °C まで加熱した。この反応混合物を水 (50 mL)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (2 × 50 mL) および水 (50 mL) で洗浄した。その有機相を MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その粗生成物を 120 g の Redi Sep カラム (これは、勾配溶離液であるヘプタン / 酢酸エチルを使用する) で精製して、化合物 7 (3.69 g、66.0%) を得た。その構造は、<sup>1</sup>H NMR および LC / MS で確認した。

【0539】

工程 7 :

【0540】

【化200】



ケトン 7 を McMurray 反応にかけた。従って、0 °C で、無水 THF (60 mL) 中の亜鉛粉 (5.31 g、81.2 mmol、5.4 当量) の混合物に、塩化チタン (4.05 mL、36.85 mmol) をゆっくりと加えた。次いで、その混合物を 2.5 時間還流した。N-カルベトキシ-4-ピペリドン (5.5 mL、36.3 mmol、2.4 当量) およびケトン 7 (3.69 g、15.12 mmol、1.0 当量) を無

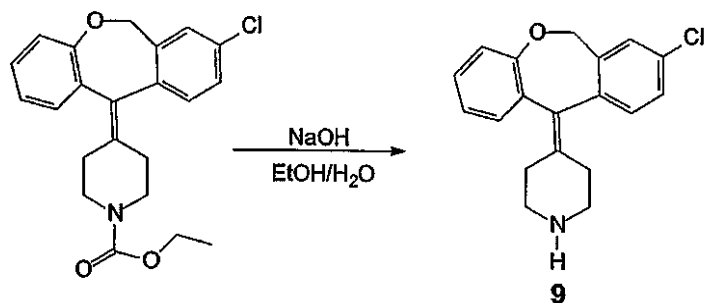
水THF (40.0 mL) に溶解し、このチタン(0)混合物に加え、その反応混合物を6時間還流した。次いで、 $K_2CO_3$ の水溶液(10%水溶液150 mL)を加え、そして30分間攪拌した。引き続いて、この混合物をセリットのパッドで濾過し、その固形物を酢酸エチルで洗浄した。層分離し、その有機相を集め、 $MgSO_4$ で乾燥し、そして濃縮して、化合物8(8.15 g、HPLCで80.0%の純度)を得た。その構造は、 $^1H$  NMRおよびLC/MSで確認した。

【0541】

工程8:

【0542】

【化201】



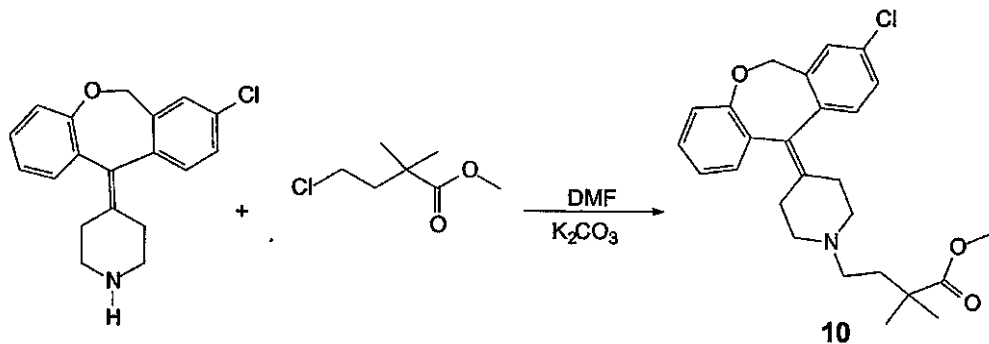
化合物8をエタノール(60.0 mL)に溶解し、そして水酸化ナトリウム(10.2 g、254.76 mmol、12.0当量)の $H_2O$ (15.0 mL)水溶液を加え、一晚還流した。それらの固形物を濾過により除き、次いで、エタノールで洗浄した。その濾液を濃縮し、その油性残留物をジクロロメタン(155 mL)および $H_2O$ (40 mL)に吸収した。その水層を $CH_2Cl_2$ (3×50 mL)で抽出し、その有機層と合わせた。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、3.95 gの粗製化合物9を得た、化合物9の構造は、 $^1H$  NMRおよびLC/MSで確認し、その粗製物質を、さらに精製することなく、次の工程に持ち込んだ。

【0543】

工程9:

【0544】

【化202】



化合物9(2.0 g、6.41 mmol、1.0当量)、 $K_2CO_3$ (1.77 g、12.82 mmol、2.0当量)、ハライド(5.28 g、32.05 mmol、5.0当量)およびDMF(25.0 mL)を合わせ、そして一晚にわたって、100℃まで加熱した。その粗反応混合物を $H_2O$ (30 mL)および $CH_2Cl_2$ (35 mL)と混合した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、そして濃縮した。その粗製物質をシリカカラムで精製して、化合物10(1.2 g)を得た。その構造は、 $^1H$  NMRおよび

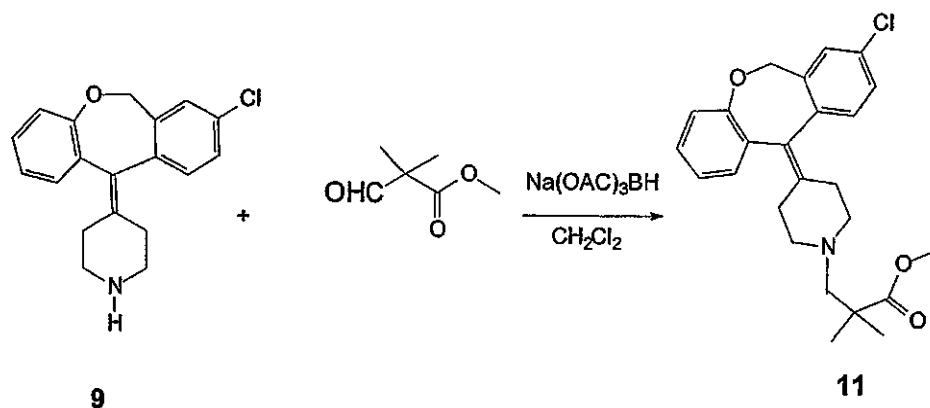
LC / MS で確認した。

【0545】

工程 10 :

【0546】

【化203】



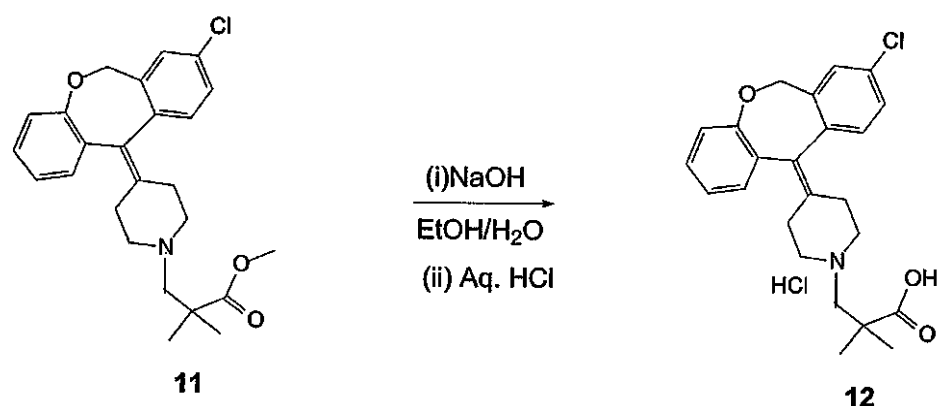
化合物 9 (2.0 g、6.41 mmol、1.0 当量)、アルデヒド (1.7 g、13 mmol、2.0 当量) および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) を、窒素下にて、フラスコに入れ、そして 0 °C まで冷却した。制御したアリコートで、 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (2.6 g、12.32 mmol、1.9 当量) を加え、そして 0 °C で、30 分間攪拌した。その反応混合物を室温にし、一晩攪拌した。次いで、この混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) で希釈し、引き続いて、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (30 mL) を加え、この反応混合物を 10 分間攪拌した。その有機相を分離し、その水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮し、その粗製物質をシリカカラムで精製して、化合物 11 (1.72 g) を得た。その構造は、 $^1\text{H}$  NMR および LC / MS で確認した。

【0547】

工程 11 :

【0548】

【化204】



化合物 11 (1.6 g、3.76 mmol、1 当量) をエタノール (40.0 mL) に溶解した。水酸化ナトリウム (2.0 g、50 mmol、13.0 当量) の  $\text{H}_2\text{O}$  (9.0 mL) 溶液を加え、そして一晩還流した。その固形物を濾過により除き、次いで、溶媒を留去した。その残留物を  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL) に吸収し、そして  $\text{HCl}$  で pH 1 まで酸性化し、そして 20 分間攪拌した。得られた固形物を濾過し、ヘプタンで洗浄し、そして高真空下にて乾燥して、化合物 12 (1.59 g) を得た。化合物 12 の構造は、 $^1\text{H}$  NMR、MS および元素分析で確認した。

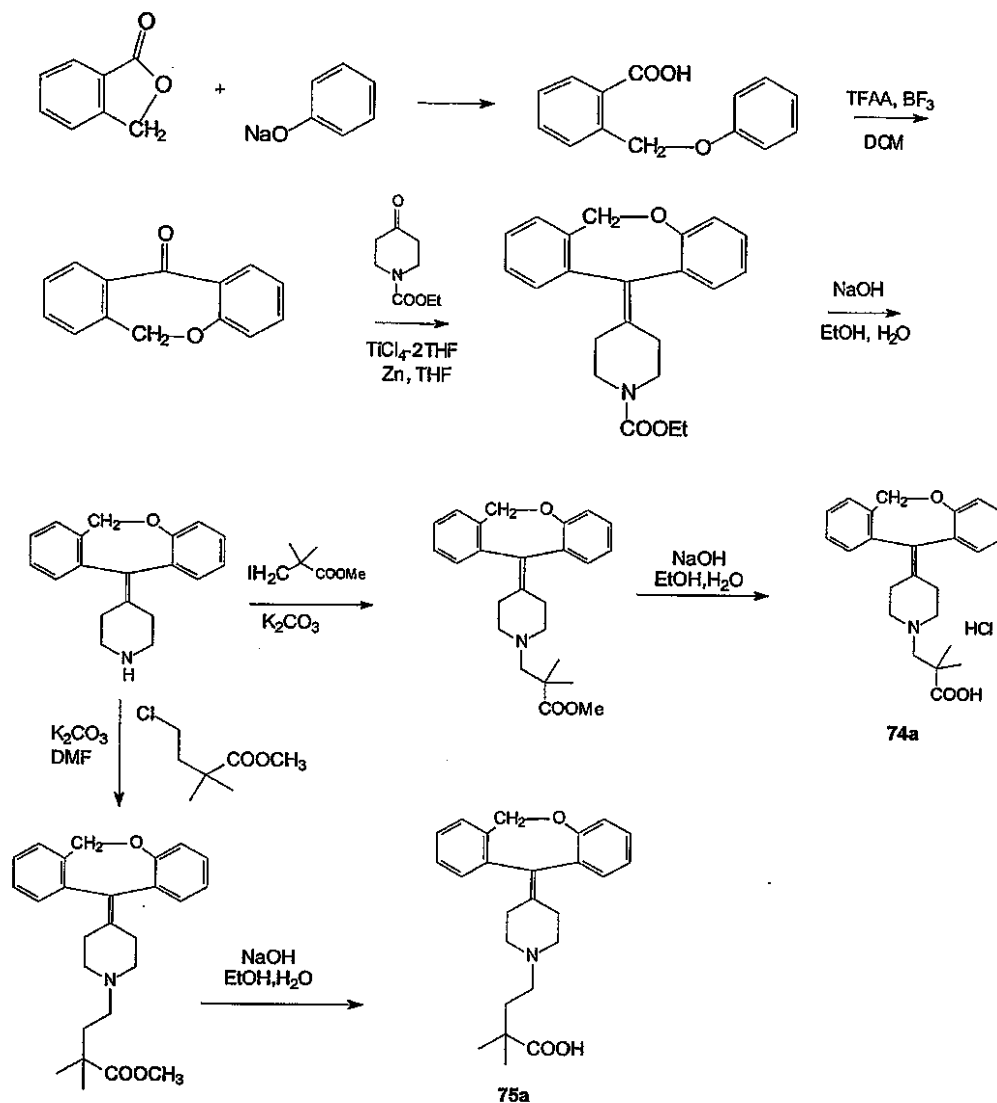
【 0 5 4 9 】

以下で示したスキーム 7 ~ 12 は、置換の度合いを変えて（すなわち、スペーサ分子上の  $R_1$  および  $R_2$  位置での種々の置換基およびそれらの組合せ）、本発明の化合物の数種のドクセピン様化合物の合成を描写している。

【 0 5 5 0 】

【 化 2 0 5 】

スキーム 7

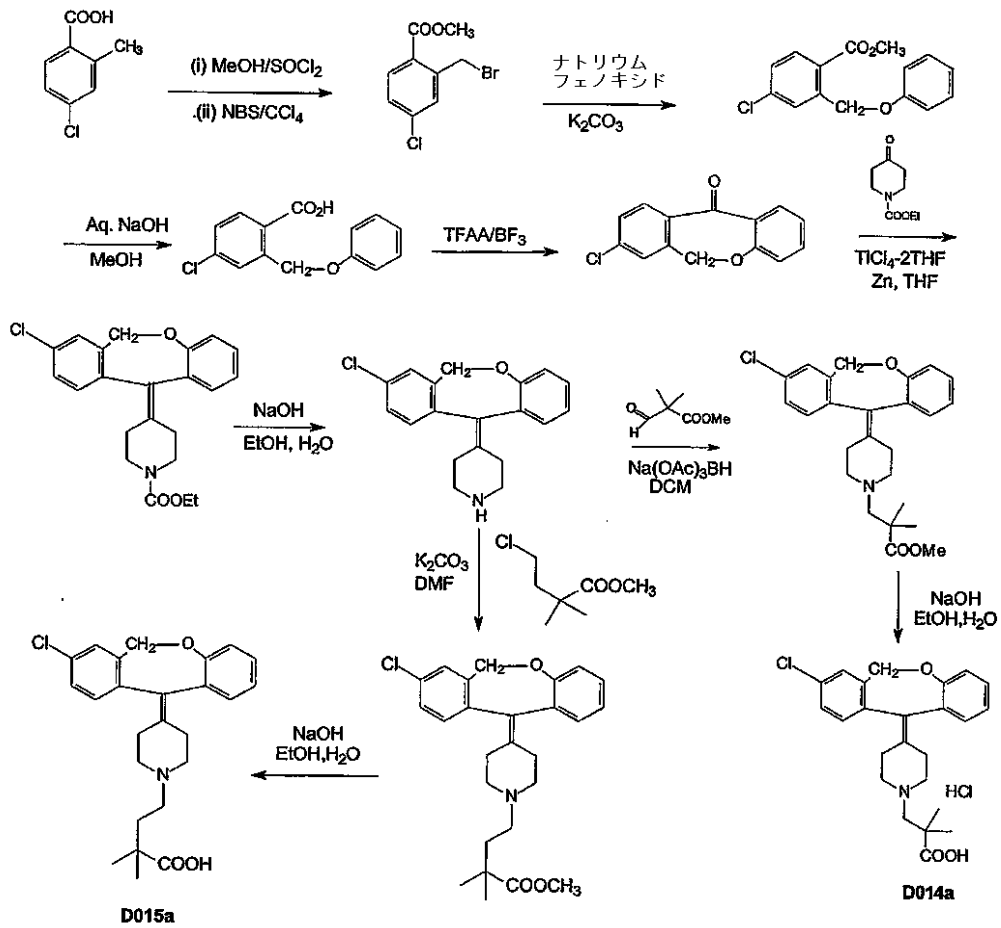


【 0 5 5 1 】



【化 2 0 6】

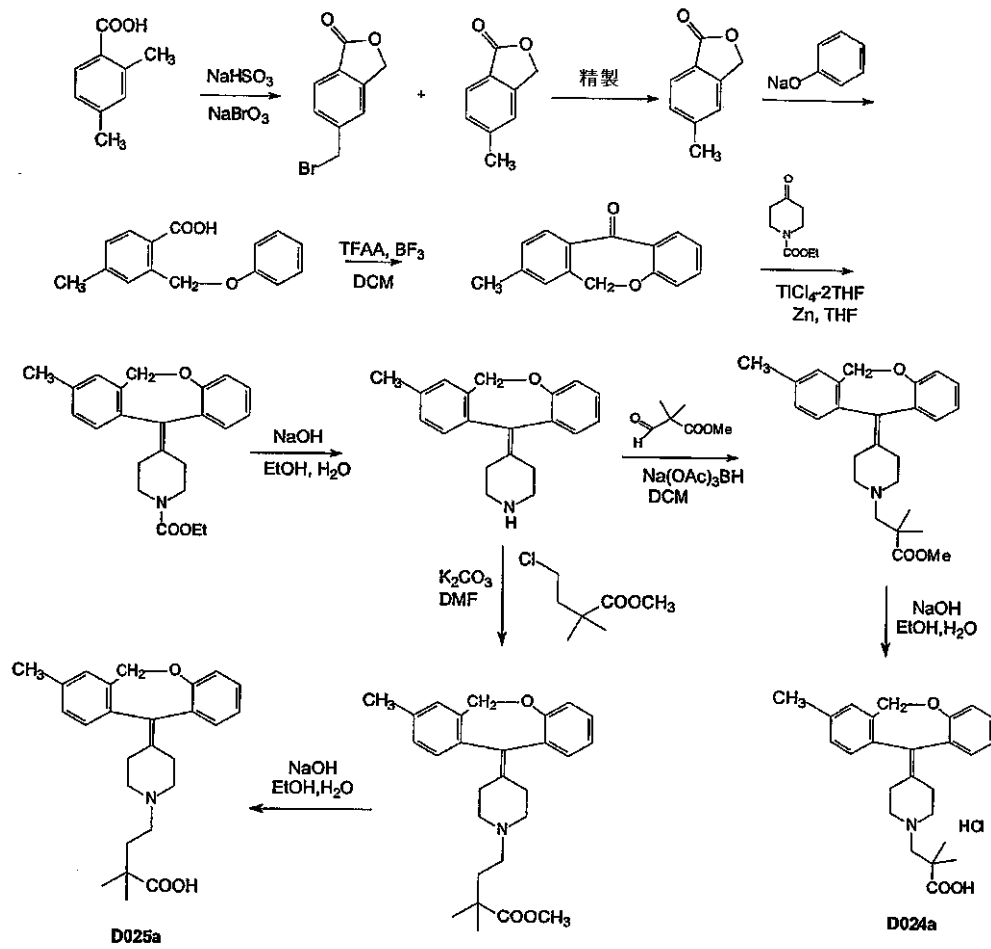
スキーム 8



【 0 5 5 2】

【化 2 0 7】

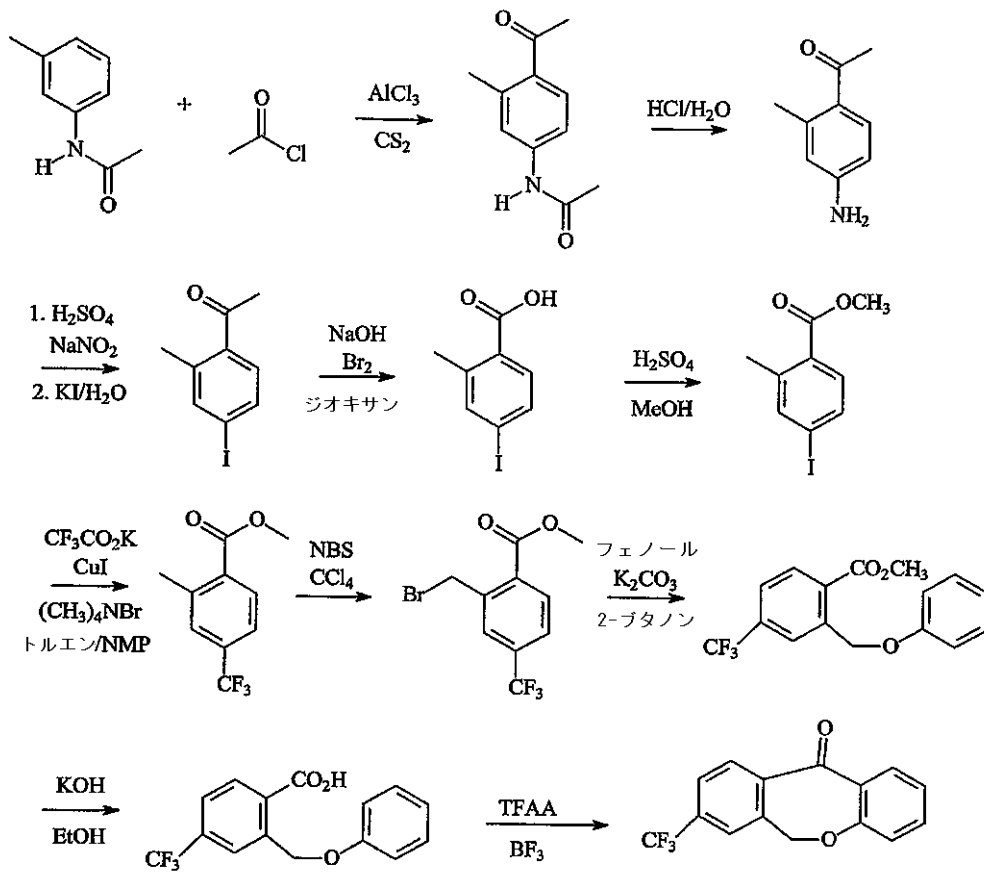
## スキーム 9



【 0 5 5 3】

【化 2 0 8】

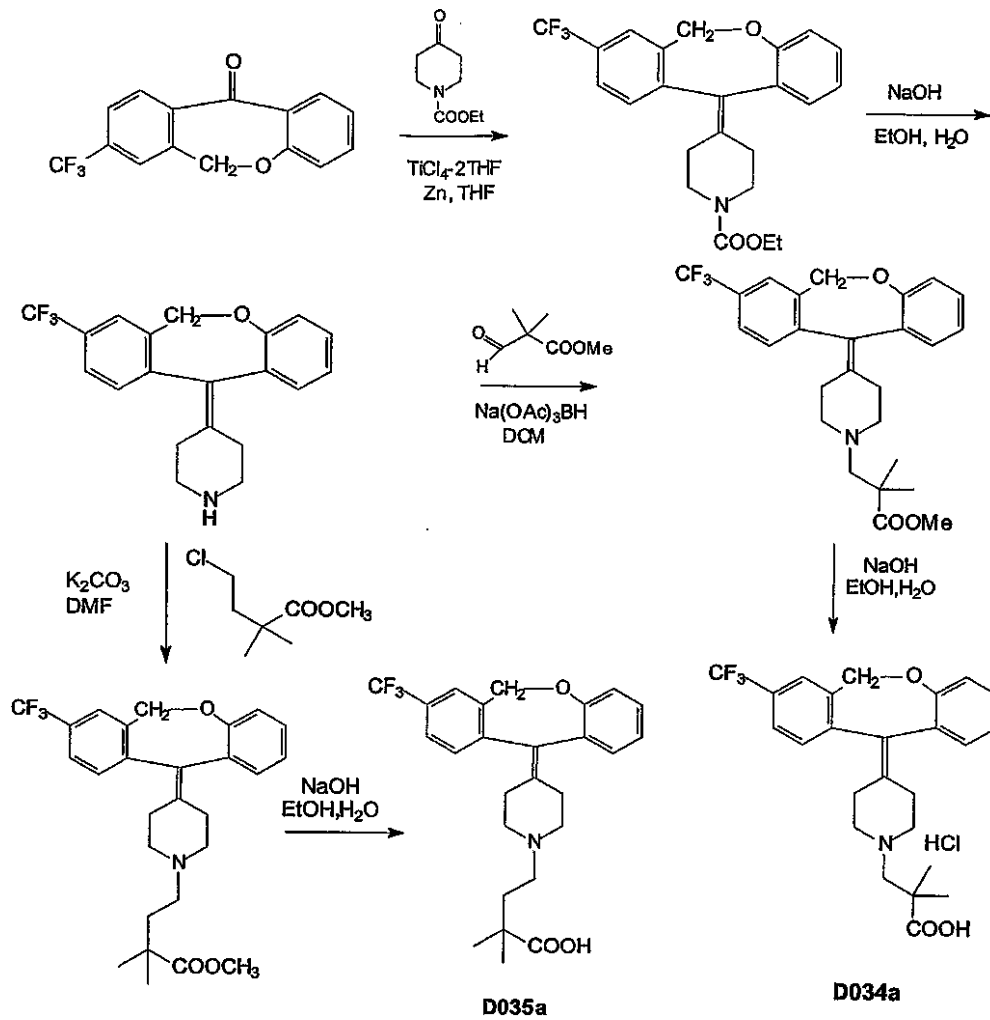
## スキーム 10 A



【 0 5 5 4】

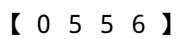
【化209】

スキーム10B



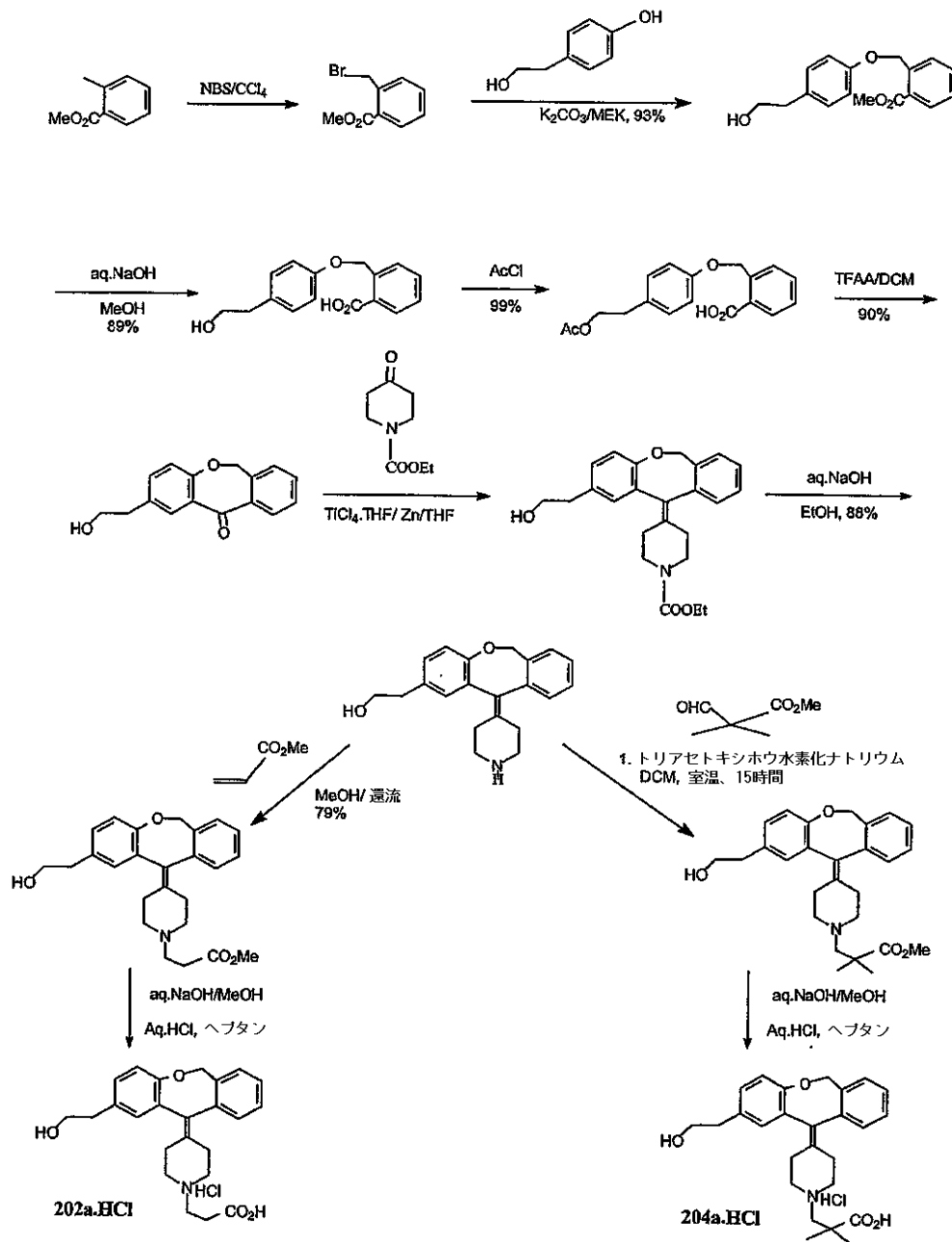
【0555】

スキーム 11



【化 2 1 1】

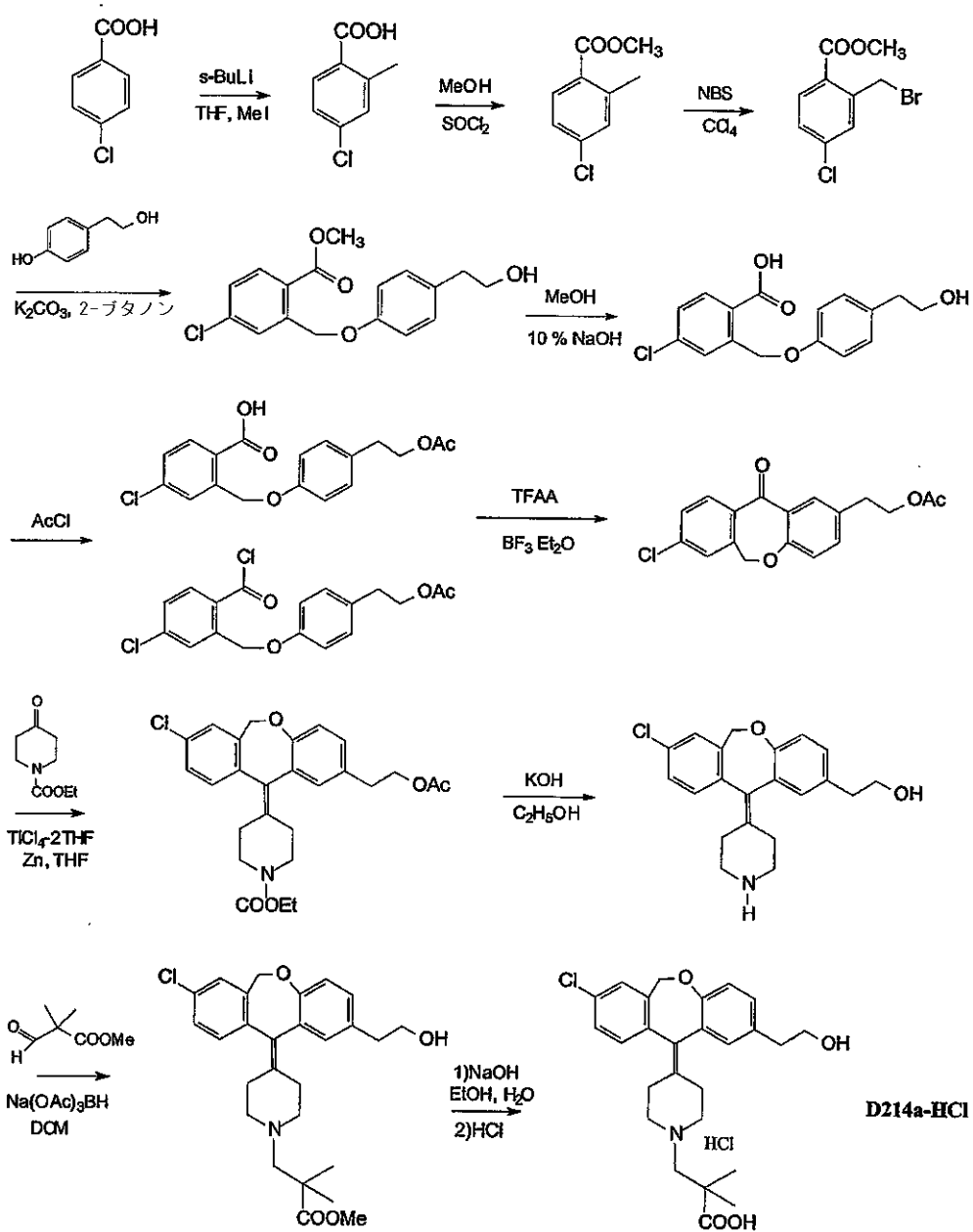
## スキーム 12



【 0 5 5 7】

【化 2 1 2】

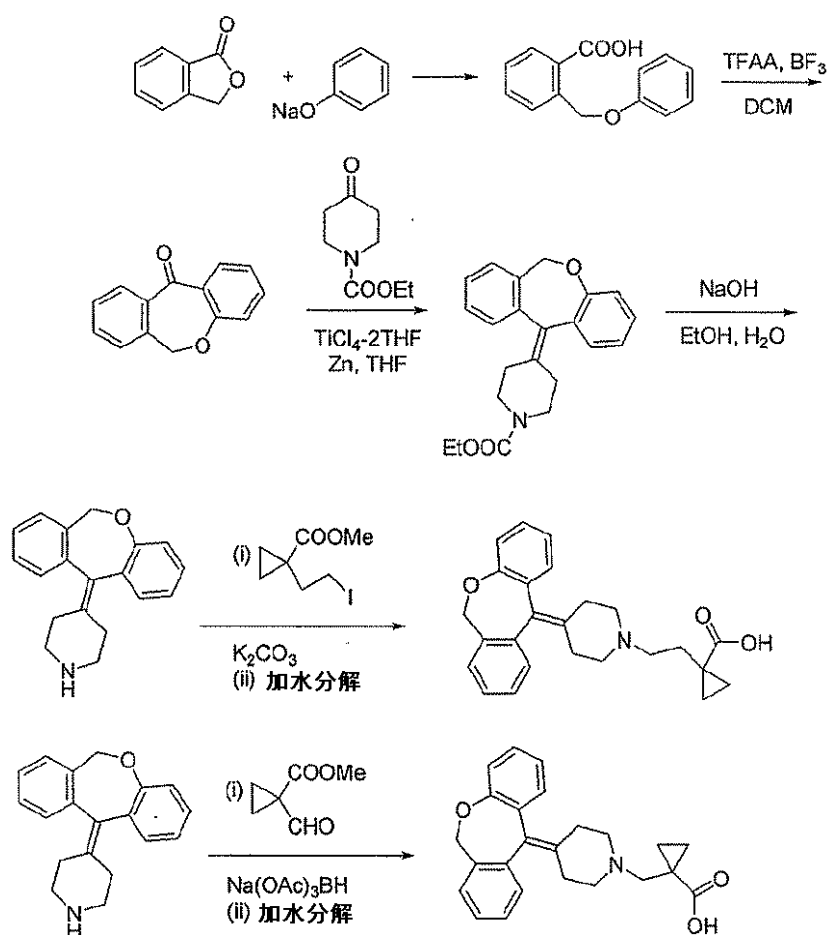
## スキーム 13



【 0 5 5 8】

【化 2 1 3】

スキーム 14

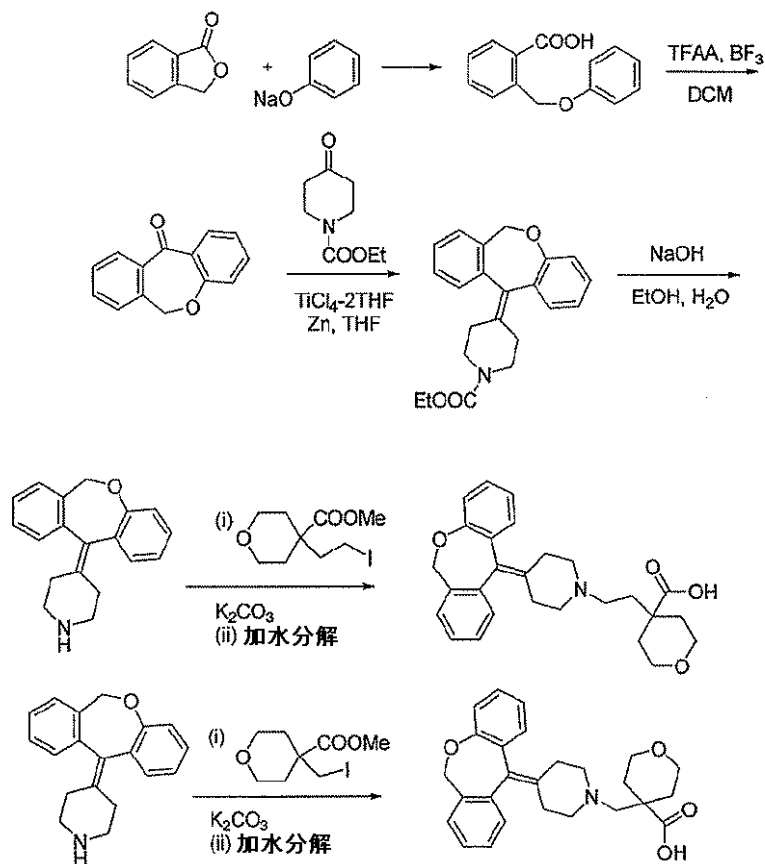


【 0 5 5 9】



## 【化 2 1 4】

スキーム 15



## 【0560】

(実施例10)

哺乳動物における睡眠は、実質的な脳の活性を伴う急速眼球運動(REM)の期間中に起こる睡眠と、減少した脳の活性を伴うノンREM(NREM)睡眠の期間中に起こる睡眠とに分けられ得る。代表的に、正常な夜間睡眠期間は、最初にNREM睡眠により占有され、従ってNREMの蓄積は、総睡眠蓄積の度合いとして扱われ得、例えば、有意に減少したNREMは、不眠症および「睡眠の借り(sleep debt)」の蓄積と関連付けられ得、例えば、蓄積した生理学的な睡眠の必要性は、十分な量の付加的な睡眠が蓄積されるまで、持続する傾向にある。従って、処置と関連付けられるNREMの増加は、不眠症の処置において処置の効果を示し得る。

## 【0561】

睡眠の質は睡眠の持続性または睡眠の維持と関連付けられ得る。例えば、睡眠時無呼吸の被験体は、睡眠期間中何度も起きる(例えば、被験体は持続的な睡眠を維持することが難しい)。そのような被験体は、睡眠の典型的な夜間期間(例えば8時間)を蓄積し得るが、この睡眠は睡眠時無呼吸により引き起こされる目覚めのため爽快ではない。従って、処置と関連づけられる最長連続睡眠期間(longest uninterrupted sleep bout)(LUSB)の増加は、睡眠の持続性を増強する処置の効果を示し得、そのため睡眠維持不眠症(sleep maintenance insomnia)の処置において処置の効果を示し得る。

## 【0562】

睡眠-覚醒、自発運動および体温を、3つの化学処方物(発明の3つの抗ヒスタミンクラスの化合物、11f、15fおよび6fを個々に含む)で処置した雄性Wistarラ

ットにおいてモニターした。処置をCT - 18 (概日時間、消灯後6時間)で施し、そしてノンREM睡眠時間の増加、睡眠の持続の増加により特徴づけられる頑強な睡眠性の効果を生み出すが、REM睡眠の阻害または不眠症のリバウンドの徴候はない。上記に列挙した発明の化合物を試験するのに有用な一般的な実験条件は以下に記載される。

【0563】

I. 動物および手術 成熟、雄性Wistarラット(手術時250g、Charles River Laboratories)を麻酔し(ネンプタール、62mg/kg)、長期的に電氣的脳造影図(EEG)および筋電図(EMG)の記録を可能にするために、外科的に頭蓋移植を施した。体温および自発運動を、外科的に腹部に配置した小型のトランスミッター(Minimitter)を介してモニターした。EEGの記録のための頭蓋移植はステンレス鋼のスクリューからなる(前頭に2つ[ブレグマから+3.2AP、±2.0ML]および後頭に2つ[-6.9AP、±5.5ML])。2つのテフロン(登録商標)コートしたスチール鋼ワイヤーをEMGの記録のために頂部の菱形筋肉(trapezoid muscle)下に配置した。手術の前にすべてのリードを小型のコネクターにしっかり結合し、そしてエチレンオキシドでガス滅菌した。移植アセンブリを歯科用アクリルで頭蓋に接着した。最低3週間を手術からの回復に見込んだ。

【0564】

II. 記録環境 カスタムデザインされたスチール鋼キャビネットの別々の換気された個室内に配置された個々の記録ケージで、各ラットを継続的に飼育した。各Nalgeneマイクロアイソレーターケージをフィルタートップライザー(filter-top riser)および低トルクスイベルコミュテーター(low-torque swivel-commutator)で増強した。食事および水は自由に摂取できた。24時間の明暗サイクル(12時間明るく、12時間暗い)を、研究を通してケージから5cm離れた4ワットの蛍光灯を用いて維持した。動物は処置の前後、少なくとも48時間の間邪魔されない。

【0565】

III. 自動化生理学的モニタリング 睡眠および覚醒を、インターネットベースの睡眠-覚醒および生理学的モニタリングシステムである「SCORE-2000™」を用いて決定した。このシステムは、継続的および同時に遠隔測定を介して増幅したEEG(帯域通過1~30Hz)、完全なEMG(帯域通過10~100Hz)、体温および非特異的自発運動活性(LMA)をモニターし、そして飲水活性をモニターする。覚醒状態をEEG特徴抽出およびパターンマッチングアルゴリズムを用いてNREM睡眠、REM睡眠、覚醒または支配された覚醒として10秒ごとにオンラインで分類した。この分類アルゴリズムは、個々に伝達されるEEG覚醒状態のテンプレート、さらに支配された覚醒とREM睡眠を識別するためのEMG基準、さらに行動依存性の前後関係のルール(例えば動物が飲水していた場合覚醒している)を用いた。飲水および自発運動(LMA)を10秒ごとに離散事象として記録したが、体温は各分で記録した。自発運動をケージの真下の遠隔測定レシーバー(Minimitter, Sunriver, Oregon)により検出した。遠隔測定の測定値(LMAおよび体温)は、スコアリングアルゴリズムではなく;従って、睡眠の記録および遠隔測定データは独立した測定値である。

【0566】

IV. 処置および研究デザイン

A. 処置のタイミング 化合物をCT - 18で活動が優位である期間のピークに投与し、十分な時間を確保するために、電気をつける前(処置後6時間)に経時的な処置効果を調べた。

【0567】

B. ビヒクルおよび投与ルート 化合物を滅菌の0.25%メチルセルロースまたは0.5%のメチルセルロースに懸濁した(1~2ml/kg)。処置物を腹腔内ボラスとして投与した。

【0568】

C. 研究デザインおよびコントロール 平行群 (parallel group) 研究デザインを使用した。ビヒクルコントロールを大きなプールから流し ( $N > 200$ ) : 貯蔵したビヒクルコントロールのサブセットを活性処置群の24時間前処置のベースラインとのコンピューター化された適合をもとに選択した。

【0569】

D. 試験される薬物 本発明の3つの抗ヒスタミン性新規化学化合物、11f (30 mg/kg および 10 mg/kg) ならびに 6f (30 mg/kg) および 15f (30 mg/kg) を原理研究の証拠のために試験した。

【0570】

(試験された化合物の結果)

11f は、30 mg/kg および 10 mg/kg の両処置後、有意に処置後3時間の総睡眠時間を増加し (それぞれ  $N = 11$  および 9、ここで  $N$  は投与群あたりの動物数)、睡眠期間の長さにより評価される睡眠の持続性を増加した。処置後最初の5時間の睡眠期間中、用量に対する最大の睡眠期間の長さ (睡眠の持続性の測定) における効果を図1(c) に示す。11f は、ビヒクルコントロールに比較して 10 mg/kg および 30 mg/kg の両方で睡眠の持続を増加した。ゾルピデム (Zolpidem) の処置効果も比較として示す。自発運動の付随する減少は 11f の睡眠誘導性の効果に平行した。これらの効果は、鎮静 - 催眠 (hypnotic/soporific) 薬物の原型であり、鎮静 - 催眠薬市場を先導する Ambien (登録商標) (ゾルピデム) の治療用量と同等かまたは良いか比較した。しかしながら 11f は REM 睡眠の障害を生じないかまたは雄性 Wistar ラットにおいて 10 mg/kg または 30 mg/kg で不眠症を繰り返さなかった。REM 睡眠の障害および不眠症の繰り返しは、現在の上市された処方鎮静催眠薬に一般的に観察される所望しない副作用である。投与量から時間の関数として 11f (30 mg/kg)、鎮静催眠薬の標準的なポジティブコントロール (ゾルピデム、10 mg/kg) およびビヒクルコントロールから生じる総睡眠時間の比較は、図1(a) に時系列プロットとして表す。時系列プロットは処置前後の睡眠パターンを示し、ここで矢印は 11f の第1の催眠効果を示す。

【0571】

11f (HY2325)、ゾルピデムおよびビヒクルコントロールの処置後最初の5時間中の総睡眠時間 (TST) における累積効果を、ベースラインに (BL) に比較して図1(b) に示す。11f (30 mg/kg) はゾルピデム (10 mg/kg) よりさらに TST を誘導したことが明らかである。

【0572】

HY2325 - 01に関連する発明化合物、6f ( $N = 5$ ) および 15f ( $N = 5$ ) はビヒクルコントロール動物に比較して処置後2~3時間、ノンREM睡眠時間の増加を生じる。さらに、6f および 15f は、研究された条件下で REM 睡眠の障害または不眠症の繰り返しを生じなかった。

【0573】

11f、6f および 15f は、発明の代表的な新規の抗ヒスタミン性催眠化学化合物である。11f は睡眠、例えば睡眠時間および睡眠持続 (睡眠期間の長さ) を実験用ラットにおいて用量依存的な様式で増加した。6f および 15f の単回投薬はまた、実験用ラットにおいて睡眠を増加した。

【0574】

発明のさらなる化合物を上記の方法論を用いて試験し、その結果を以下表5に示す。

【0575】

【化 2 1 5】

表 5

| 化合物<br>(CT-18で)          | 用量<br>(mg/kg) | オンセット<br>(分) | 持続期間<br>(時間) | 平均<br>発作<br>期間<br>(分) | 最大<br>発作<br>期間<br>(分) | NREM<br>ピーク<br>(%/時間) | NREM<br>累積<br>(分) | 反跳<br>不眠症 | 運動の<br>障害 | REM<br>障害 |
|--------------------------|---------------|--------------|--------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Ambien</b><br>(ソルピデム) | 30 IP         | 5            | 3-4          | 5.8                   | 13.1                  | 58.2                  | 58.7              | あり        | あり        | あり        |
| ドキセピン様                   | 30 PO         | 90           | 4-5          | 11                    | 25.1                  | 72.0                  | 44.8              | なし        | なし        | あり        |
| (8a)                     | 30 PO         | 65           | 5-6          | 12.2                  | 28.9                  | 75.5                  | 65.8              | なし        | なし        | なし        |
| (73a)                    | 30 PO         | 45           | 5-6+         | 14.5                  | 27.6                  | 62.2                  | 47.3              | なし        | なし        | なし        |
| (74a)                    | 30 PO         | 70-80        | 5-6          | 9.9                   | 22.3                  | 64.4                  | 43.4              | なし        | なし        | なし        |
| (75a)                    | 30 PO         | 70-85        | 4            | 6.8                   | 13.6                  | 58.8                  | 33.9              | なし        | なし        | なし        |
| (75a)                    | 45 PO         | 70-85        | 5            | 10.8                  | 19.4                  | 58.2                  | 33.9              | なし        | なし        | なし        |
| (7a)                     | 30 PO         | 130          | 5-6          | 7.3                   | 16.9                  | 56.9                  | 29.5              | なし        | なし        | なし        |
| (7d)                     | 30 PO         | 85           | 5            | 12.9                  | 25.0                  | 76.9                  | 54.1              | なし        | なし        | なし        |
| フェニラミン様                  |               |              |              |                       |                       |                       |                   |           |           |           |
| (11a)                    | 30 PO         | 85           | 6            | 11.2                  | 18.7                  | 67.3                  | 41.2              | 小さい       | なし        | なし        |
| (11d)                    | 30 PO         | 135          | 6            | 11.0                  | 20.1                  | 58.5                  | 55.5              | なし        | なし        | なし        |
| (11e)                    | 30 PO         | 80           | 6            | 8.3                   | 19.1                  | 59.6                  | 49.6              | なし        | なし        | なし        |
| ジフェンヒドラミン様               |               |              |              |                       |                       |                       |                   |           |           |           |
| (53a)                    | 30 PO         | 30           | 4            | 4.3                   | 9.1                   | 49.2                  | 17.4              | なし        | なし        | なし        |
| (6a)                     | 30 PO         | 65           | 5            | 7.0                   | 12.8                  | 56.4                  | 26.5              | なし        | なし        | なし        |
| トリプロリジン様                 |               |              |              |                       |                       |                       |                   |           |           |           |
| (16a)                    | 30 PO         | 180          | 5            | 5.4                   | 11.8                  | 57.9                  | 20.7              | なし        | なし        | なし        |

注釈: PO は経口投与でありそして IP は腹腔内投与である。

(実施例 1 1)

(シリーズ 1 1 化合物の H 1、M 1、M 2 および M 3 の結合アッセイ)

I. 緒言

以下の結合アッセイを、公知の標準的な H 1、M 1、M 2 および M 3 レセプターからの置換により上記に記載されるシリーズ 1 1 化合物について行い、ここで H 1 はヒスタミンレセプターならびに M 1、M 2 および M 3 レセプターはムスカリンレセプターである。

【0 5 7 6】

ヒスタミンレセプター、H 1 に対する結合研究は結合親和性を示すため、結合アッセイ

の結果は、化合物の活性の指標である。

#### 【0577】

加えて、ムスカリンレセプターに対する結合研究は、化合物の抗コリン活性の原因である化合物がムスカリンレセプターに結合する程度を示す。ムスカリンレセプターへの結合は、多くの公知の抗ヒスタミン薬のいくつかの所望しない副作用（例えば口渇）を引き起こす。H1レセプターへの化合物の結合に相対して、M1～M3レセプターへの化合物の結合の減少は、ムスカリンレセプターに比較してヒスタミンレセプターへの化合物の高い特異性を示す1つの指標である。さらに、ヒスタミンレセプターへの特異性が増加した薬物は、抗コリン性の副作用がより少なくなる。

#### 【0578】

##### II. 結合アッセイ

発明の抗ヒスタミン薬（明細書中に「試験化合物」または「発明の化合物」として、また称される）のH1結合は、与えられた試験化合物または一連の化合物のH1レセプターへの特異的結合を測定し、公知の標準化合物（すなわち参照化合物）の特異的結合と比較することにより決定される。H1結合アッセイに用いられる参照化合物は、例えばトリプロリジン（ $K_i$  3.3 nM）、クロルフェニラミン（ $K_i$  103.0 nM）、ピリラミン（ $K_i$  1.9 nM）、シクロヘプタジン（ $K_i$  8.5 nM）、シメチジン（ $K_i > 10,000$ ）およびジマプリト（ $K_i > 10,000$ ）が挙げられる。（Changら、J. Neurochem., 32: 1653～63（1979）（改訂あり）；Martinez-Mirら、Brain Res., 526: 322～27（1990）；およびHaaksmeら、Pharmac. Ther., 47: 73～104（1990）を参照せよ）。

#### 【0579】

本H1結合アッセイにおいて、H1レセプターはウシ細胞膜由来であり、放射リガンドの[<sup>3</sup>H]ピリラミン（15～25 Ci/mmol）を最終リガンド濃度2.0 nMでH1レセプターの特異的結合の検出に用いた。アッセイの特徴は、1.3 nMの $K_D$ （結合親和性）および6.2 pmol/mg組織（湿重量）の $B_{max}$ （レセプター数）が挙げられる。トリプロリジン（10 μM）を非特異的決定因子、参照化合物およびポジティブコントロールとして用いた。結合反応は、50 mM NaKPO<sub>4</sub>（pH 7.5）中、25℃で60分間行った。反応をガラス繊維濾紙上に急速真空濾過により停止した。濾紙上に捕捉された放射活性の値を、与えられた試験化合物とH1結合部位との間の任意の相互作用を確かめるために測定し、コントロール値と比較した。

#### 【0580】

M1結合アッセイは、与えられた試験化合物のM1への特異的結合を測定し、参照化合物の特異的結合と比較することにより試験化合物のM1結合を決定する。

#### 【0581】

M1結合アッセイの一実施形態において、M1ムスカリン性レセプターは、CHO細胞に発現されたヒトリコンビナントM1であり、そしてM1結合アッセイに用いられる参照化合物は、例えばスコポラミン、臭化メチル（ $K_i$  0.09 nM）；4-DAMPメチオダイド（ $K_i$  0.27 nM）；ピレンゼピン（ $K_i$  2.60 nM）；NHSID（ $K_i$  5.00 nM）；およびメトクトラミン（ $K_i$  29.70 nM）が挙げられる。（Buckleyら、Mol. Pharmacol., 35: 469～76（1989）（改訂あり）を参照せよ）。

#### 【0582】

本M1（ヒトリコンビナント）結合アッセイにおいて、放射リガンドの[<sup>3</sup>H]-スコポラミン、N-メチルクロリド（80～100 Ci/mmol）を最終リガンド濃度0.5 nMでM1の特異的結合の検出に用いた。アッセイの特徴は、0.05 nMの $K_D$ （結合親和性）および4.2 pmol/mgタンパク質の $B_{max}$ （レセプター数）が挙げられる。（-）-スコポラミン、臭化メチル（メチルスコポラミンブロマイド）（1.0 μM）を非特異的決定因子、参照化合物およびポジティブコントロールとして用いた。結合

反応は、 $10\text{ mM MgCl}_2$ 、 $1\text{ mM EDTA}$ を含む $50\text{ mM TRS-HCl}$  ( $\text{pH } 7.4$ ) 中、 $25^\circ\text{C}$  で  $60$  分間行った。反応をガラス繊維濾紙上に急速真空濾過により停止した。濾紙上に捕捉された放射活性の値を、与えられた試験化合物とクローン化ムスカリン  $M1$  結合部位との間の任意の相互作用を確かめるために測定し、コントロール値と比較した。

#### 【0583】

$M1$  結合アッセイの別の実施形態において、 $M1$  レセプターはウシの線条体膜由来であった。 $M1$  結合アッセイの本実施形態において使用する参照化合物は、たとえばアトロピン ( $K_i 0.4\text{ nM}$ ) ; ピレンジピン ( $K_i 4.5\text{ nM}$ ) ; およびテレンゼピン ( $K_i 64.5\text{ nM}$ ) が挙げられる。(改訂のある Watson ら、Life Sciences、32:3001~11 (1983) ; および Luthin および Wolfe、Molec. Pharmacol.、26:164~69 (1984) を参照せよ)。

#### 【0584】

本  $M1$  アッセイにおいて、放射リガンドの [ $^3\text{H}$ ] - ピレンゼピン ( $70\sim80\text{ Ci/mmole}$ ) を最終リガンド濃度  $1.0\text{ nM}$  で  $M1$  の特異的結合の検出に用いた。アッセイの特徴は、 $2.2\text{ nM}$  の  $K_D$  (結合親和性) および  $1.4\text{ pmol/mg}$  タンパク質の  $B_{\text{max}}$  (レセプター数) が挙げられる。硫酸アトロピン ( $0.1\text{ }\mu\text{M}$ ) を非特異的決定因子、参照化合物およびポジティブコントロールとして用いた。結合反応は、 $25\text{ mM HEPES}$  ( $\text{pH } 7.4$ ) 中、 $25^\circ\text{C}$  で  $60$  分間行った。反応をガラス繊維濾紙上に急速真空濾過により停止した。濾紙上に捕捉された放射活性の値を、与えられた試験化合物とムスカリン  $M1$  結合部位との間の任意の相互作用を確かめるために測定し、コントロール値と比較した。

#### 【0585】

$M2$  結合アッセイは、与えられた試験化合物の  $M2$  への特異的結合を測定し、参照化合物の特異的結合と比較することにより試験化合物の  $M2$  結合を決定する。

#### 【0586】

一実施形態において、 $M2$  レセプターは、CHO細胞に発現されたヒトリコンビナント  $M2$  である。 $M2$  結合アッセイに用いる参照化合物は、例えば、スコポラミン、臭化メチル ( $K_i 0.3\text{ nM}$ ) ; 4-DAMPメチオダイド ( $K_i 20.7\text{ nM}$ ) ; メトクトラミン ( $K_i 20.4\text{ nM}$ ) ; HHSID ( $K_i 212.7\text{ nM}$ ) ; およびピレンゼピン ( $K_i 832.9\text{ nM}$ ) が挙げられる。(Buckley ら、Mol. Pharmacol.、35:469~76 (1989) (改訂あり) を参照せよ)。

#### 【0587】

本  $M2$  (ヒトリコンビナント) アッセイにおいて、放射リガンドの [ $^3\text{H}$ ] - スコポラミン、N-塩化メチル ( $80\sim100\text{ Ci/mmole}$ ) を最終リガンド濃度  $0.5\text{ nM}$  で  $M2$  の特異的結合の検出に用いた。アッセイの特徴は、 $0.29\text{ nM}$  の  $K_D$  (結合親和性) および  $2.1\text{ pmol/mg}$  タンパク質の  $B_{\text{max}}$  (レセプター数) が挙げられる。( ) - スコポラミン、臭化メチル (メチルスコポラミンプロマイド) ( $1.0\text{ }\mu\text{M}$ ) を非特異的決定因子、参照化合物およびポジティブコントロールとして用いた。結合反応は、 $10\text{ mM MgCl}_2$ 、 $1\text{ mM EDTA}$ を含む $50\text{ mM TRS-HCl}$  ( $\text{pH } 7.4$ ) 中、 $25^\circ\text{C}$  で  $60$  分間行った。反応をガラス繊維濾紙上に急速真空濾過により停止した。濾紙上に捕捉された放射活性の値を、与えられた試験化合物とクローン化ムスカリン  $M2$  結合部位との間の任意の相互作用を確かめるために測定し、コントロール値と比較した。

#### 【0588】

$M2$  結合アッセイの別の実施形態において、 $M2$  レセプターは、ラットの心臓膜に由来する。 $M2$  結合アッセイの本実施形態に用いる参照化合物は、例えば、アトロピン ( $K_i 0.7\text{ nM}$ ) ; 4-DAMPメチオダイド ( $K_i 3.0\text{ nM}$ ) ; メトクトラミン ( $K_i 11.8\text{ nM}$ ) ; HHSID ( $K_i 151.7\text{ nM}$ ) ; およびピレンゼピン ( $K_i 273.5\text{ nM}$ ) が挙げられる。(Hammer ら、Life Sciences、38:165

3 ~ 62 (1986) 改訂あり、Wangら、Life Sciences, 41: 1751 ~ 60 (1987); および Elberleinら、TIPS, 50 (1989) を参照せよ)。

#### 【0589】

本M2アッセイにおいて、放射リガンドの $[^3\text{H}]$ -AF-DX384 (70 ~ 120 Ci/mmole) を最終リガンド濃度3.0 nMでM2の特異的結合の検出に用いた。アッセイの特徴は、6.4 nMの $K_D$  (結合親和性) および2.1 pmol/mg タンパク質の $B_{max}$  (レセプター数) が挙げられる。メトクトラミン (10  $\mu\text{M}$ ) を非特異的決定因子、参照化合物およびポジティブコントロールとして用いた。結合反応は、10 mM Na-KPO<sub>4</sub> (pH 7.4) 中、25 °C で60分間行った。反応をガラス繊維濾紙上に急速真空濾過により停止した。濾紙上に捕捉された放射活性の値を、与えられた試験化合物とムスカリンM2結合部位との間の任意の相互作用を確かめるために測定し、コントロール値と比較した。

#### 【0590】

M3結合アッセイは、与えられた試験化合物のM3への特異的結合を測定し、参照化合物の特異的結合と比較することにより試験化合物のM3結合を決定する。

#### 【0591】

一実施形態において、M3レセプターは、CHO細胞に発現されたヒトリコンビナントM3である。M3結合アッセイに用いる参照化合物は、例えば、スコポラミン、臭化メチル ( $K_i$  0.3 nM); 4-DAMPメチオダイド ( $K_i$  0.8 nM); HHSID ( $K_i$  14.5 nM); ピレンゼピン ( $K_i$  153.3 nM); およびメトクトラミン ( $K_i$  700.0 nM) が挙げられる。(Buckleyら、Mol. Pharmacol. 35: 469 ~ 76 (1989) (改訂あり) を参照せよ)。

#### 【0592】

本M3 (ヒトリコンビナント) アッセイにおいて、放射リガンドの $[^3\text{H}]$ -スコポラミン、N-塩化メチル (80 ~ 100 Ci/mmole) を最終リガンド濃度0.2 nMでM1の特異的結合の検出に用いた。アッセイの特徴は、0.14 nMの $K_D$  (結合親和性) および4.0 pmol/mg タンパク質の $B_{max}$  (レセプター数) が挙げられる。( ) -スコポラミン、臭化メチル (メチルスコポラミンブロマイド) (1.0  $\mu\text{M}$ ) を非特異的決定因子、参照化合物およびポジティブコントロールとして用いた。結合反応は、10 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EDTAを含む50 mM TRIS-HCl (pH 7.4) 中、25 °C で60分間行った。反応をガラス繊維濾紙上に急速真空濾過により停止した。濾紙上に捕捉された放射活性の値を、与えられた試験化合物とクローン化ムスカリンM3結合部位との間の任意の相互作用を確かめるために測定し、コントロール値と比較した。

#### 【0593】

M3結合アッセイの別の実施形態において、M3レセプターは、ブタの回腸膜に由来する。M3結合アッセイの本実施形態に用いる参照化合物は、例えば、4-DAMPメチオダイド ( $K_i$  37.5 nM); およびHHSID ( $K_i$  281.0 nM); (HanackおよびPfeifferら、Digestion, 45: 196 ~ 201 (1990) 改訂あり; Vanderheydenら、J. Neurolog. Sci., 97: 67 ~ 80 (1990); およびSmithら、J. Pharmacol. Exp. Ther., 256 (3): 1173 ~ 81 (1990) を参照せよ)。

#### 【0594】

本M3アッセイにおいて、放射リガンドの $[^3\text{H}]$ -スコポラミン、N-塩化メチル (70 ~ 87 Ci/mmole) を最終リガンド濃度1.0 nMでM2の特異的結合の検出に用いた。アッセイの特徴は、1.4 nMの $K_D$  (結合親和性) および7.7 pmol/mg タンパク質の $B_{max}$  (レセプター数) が挙げられる。4-DAMPメチオダイド (10  $\mu\text{M}$ ) を非特異的決定因子、参照化合物およびポジティブコントロールとして用いた。結合反応は、142 mM

NaCl 1、5、6 mM KCl、2、2 mM CaCl<sub>2</sub>、3、6 mM Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、1 mM MgCl<sub>2</sub> および 5、6 グルコースを含む 30 mM HEPES (pH 7.4) 中、37℃ で 2 時間行った。反応をガラス繊維濾紙上に急速真空濾過により停止した。濾紙上に捕捉された放射活性の値を、与えられた試験化合物とムスカリン M3 結合部位との間の任意の相互作用を確かめるために測定し、コントロール値と比較した。

【0595】

III. 結果

表 6 のデータは、示されるように、シリーズ 11 化合物において行われた上記に記載されるアッセイの結果を示す。

【0596】

【化 216】

表 6

| 化合物番号       | H1      |         | M1      |         | M2      |         | M3      |         |
|-------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|             | IC50    | Ki      | IC50    | Ki      | IC50    | Ki      | IC50    | Ki      |
| 酸 11a       | 3.08E-7 | 1.19E-7 | >1.0E-5 | >1.0E-5 | >1.0E-5 | >1.0E-5 | >1.0E-5 | >1.0E-5 |
| イソプロピル 11d  | 3.78E-7 | 1.47E-7 | 8.00E-6 | 6.96E-7 | 8.29E-7 | 2.70E-7 | 6.08E-6 | 2.70E-6 |
| イソブチル 11e   | 7.18E-7 | 2.79E-7 | 3.76E-6 | 2.89E-7 | 3.55E-6 | 1.15E-6 | 2.59E-6 | 7.10E-7 |
| シクロペンチル 11f | 1.07E-6 | 4.16E-7 | 2.21E-6 | 1.70E-7 | -----   | -----   | -----   | -----   |
| S-THF 11g   | 1.96E-7 | 8.61E-8 | 4.68E-6 | 3.60E-7 | 5.70E-6 | 2.08E-6 | 5.71E-6 | 1.56E-6 |
| R-THF 11h   | 2.01E-7 | 8.83E-8 | 2.24E-6 | 1.72E-7 | 2.14E-6 | 6.97E-7 | 2.20E-6 | 6.03E-7 |
| THP 11i     | 2.00E-7 | 8.78E-8 | 2.21E-7 | 1.70E-8 |         | 7.20E-8 | 2.33E-6 | 1.03E-6 |

。

【0597】

IV. 結論

A. 表 6 のデータに示される興味深い傾向は、テトラヒドロフランエステルおよびテトラヒドロピランエステルが非酸素置換エステルより H1 レセプターに対してより高い親和性を示すようである。

【0598】

この増加した親和性は、増加した水溶解性を表すものであり得るか、または変化した環構造は、エステルのカルボニルで立体特性に影響（例えば酸素の存在による環構造での有益な変化）を有し得る。あるいは、酸素の存在は、他の方法において分子の物理学的な特性の変化（例えば電子的特性がエステルの開裂の制御を助ける）を与え得るか、または酸素の存在は、増加したレセプターとの結合相互作用を通してレセプター親和性を増加する。

。

【0599】

B. さらにデータは、化合物が M1、M2 および M3 レセプターと比較して、H1 レセプターに高い親和性を有することを示しており、上記に記載されるように、これら薬物は抗コリン性の副作用を減少させるはずであることを示している。

【0600】

C. 表 6 はまた、11h および 11g のエナンチオマ化合物の結合データは、H1 レセプターに対しての結合親和性において実質的な差は生じないが、ムスカリンレセプターに対しての結合親和性において実質的な差を示す。これは、ムスカリンレセプターが立体化学的選択を有し、そのためレセプターの選択性は、副作用の少ない治療化合物の選択を助けるために用いられ得る。

【0601】

D. さらに表 6 のデータから、治療エステル化合物に対応する酸はムスカリンレセプターに対して検出可能な親和性を減らすことが理解され得る。上記に示したように、この特性は、治療化合物の抗コリン性副作用を減少させるために用いられ得る。

【0602】



(実施例 12)

(付加的な化合物シリーズのための H<sub>1</sub>、M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub> および M<sub>3</sub> 結合アッセイ)

以下の結合アッセイを、公知の標準的な H<sub>1</sub>、M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub> および M<sub>3</sub> レセプターからの置換により上記に記載されるシリーズ 11 化合物について行い、ここで H<sub>1</sub> はヒスタミンレセプターならびに M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub> および M<sub>3</sub> レセプターはムスカリンレセプターである。

【0603】

ヒスタミンレセプター、H<sub>1</sub> に対する結合研究は結合親和性を示すため、結合アッセイの結果は、化合物の活性の指標である。

【0604】

加えて、ムスカリンレセプターに対する結合研究は、化合物の抗コリン活性の原因である化合物がムスカリンレセプターに結合する程度を示す。ムスカリンレセプターへの結合は、多くの公知の抗ヒスタミン薬のいくつかの所望しない副作用（例えば口渇）を引き起こす。H<sub>1</sub> レセプターへの化合物の結合に相対して、M<sub>1</sub> ~ M<sub>3</sub> レセプターへの化合物の結合の減少は、ムスカリンレセプターに比較してヒスタミンレセプターへの化合物の高い特異性を示す 1 つの指標である。さらに、ヒスタミンレセプターへの特異性が増加した薬物は、抗コリン性の副作用がより少なくなる。

【0605】

H<sub>1</sub> レセプターの結合アッセイは実施例 11 に記載されるものと同じであり、そして M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub> および M<sub>3</sub> 結合アッセイは実施例 11 に記載されるヒトリコンビナントを発現した細胞のものと同じである。

【0606】

表 7 のデータは、示されるように、種々の化合物において行われた上記に記載されるアッセイの結果を示す。

【0607】

【化 217】

表 7  
H<sub>1</sub> アンタゴニストシリーズ  
レセプター結合データ (K<sub>i</sub> nM)

|               | H <sub>1</sub> | M <sub>1</sub> | M <sub>2</sub> | M <sub>3</sub> |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| ドキセピン様        |                |                |                |                |
| (8a)          | 62.5           | >10,000        | >10,000        | >10,000        |
| (73a)         | 42.8           | >10,000        | >10,000        | >10,000        |
| (74a)         | 109            | >10,000        | >10,000        | >10,000        |
| (75a)         | 47.9           | >10,000        | 3,331          | >10,000        |
| (7a)          | 55.1           | >10,000        | >10,000        | >10,000        |
| (dox7d-シュウ酸塩) | 198            | >10,000        | >10,000        | >10,000        |
| ジフェンヒドラミン様    |                |                |                |                |
| (53a)         | 16.1           | >10,000        | >10,000        | >10,000        |
| (6a)          | 56.1           | >10,000        | >10,000        | 8,900          |
| トリプロリジン様      |                |                |                |                |
| (16a)         | 43.9           | >10,000        | >10,000        | >10,000        |

データは、化合物が M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub> および M<sub>3</sub> レセプターと比較して H<sub>1</sub> レセプターに対してより高い親和性を有することを示している。

【0608】

(実施例 13)

(付加的な化合物シリーズのための H E R G 結合アッセイ)

I. 緒言

以下のhERG遮断比較研究を、哺乳動物細胞に発現されたクローン化hERGチャネルにおいて与えられた試験化合物の効果を評価するために用いた。(BrownおよびRampe、Pharmaceutical News 7:15~20(2000); Rampeら、FEBS Lett., 417:28~32(1997); WeirichおよびAntoni、Basic Res. Cardiol. 93 Suppl. 1:125~32(1998); およびYapおよびCamm、Clin. Exp. Allergy, 29 Suppl 3, 174~81(1999)を参照せよ)。

#### 【0609】

ヒトの心室での急激な遅延整流電流( $I_{Kr}$ )の原因であるカリウムチャネルであるhERGのオフターゲット結合を、 $I_{Kr}$ の阻害が非心臓性薬物による心臓作用電位延長の最もよくある原因であるため評価する。(BrownおよびRampe(2000)、WeirichおよびAntoni(1998); およびYapおよびCamm(1999)を参照せよ)。増加した作用電位の持続は、危険な心室性不整脈と関連付けられているQT間隔の延長、トルサード=ド=ボワントを引き起こす。(BrownおよびRampe(2000))。

#### 【0610】

##### II. 結合アッセイ

hERGアッセイにおいて、hERGチャネルを内因性 $I_{Kr}$ を欠損したヒト胎児腎臓細胞株(HEK293)に発現した。哺乳動物細胞株での発現は、後でhERGチャネルブロッカーに一貫して10~100倍低い感受性を証明したように、アフリカツメガエル卵母細胞において一時的な発現に好ましい。(Rampe 1997を参照せよ)。

#### 【0611】

hERGアッセイにおいて、ポジティブコントロール(すなわち、参照化合物)はテルフェナジン(Sigma, St. Louis MO)であり、60nMの濃度でhERG電流を約75%遮断することが示されている。試験化合物をHEPES緩衝化生理学的食塩水(HB-PS)+0.1%ジメチルスルホキシド(DMSO)に移した。各試験化合物をhERGを発現しているHEK293に10μMの濃度で加えた(n=3、n=細胞の数)。細胞を、10分より長くはないが、定常状態遮断に至るのに必要な時間試験化合物に曝露した。ポジティブコントロール(60mMテルフェナジン)を2つの細胞に加えた(n=2)。

#### 【0612】

それから曝露したhERGは、記録チャンバ-に移し、HB-PS溶液で灌流した。全細胞の記録のためのピペット溶液は、アスパラギン酸カリウム(130mM)、MgCl<sub>2</sub>(5mM)、EGTA(5mM)、ATP(4mM)およびHEPES(10mM)を含みKOHでpH7.2に調整した。試験化合物によるhERG電流の開始および定常状態の遮断を、10秒間の間隔で、-80mVの保持電位から固定された振幅のパルスパターンを用いて測定した(脱分極: +20mV、2秒間; 再分極: -50mV、2秒間)。ピークテール電流を2秒間ステップの間-50mVまで測定した。試験化合物またはポジティブコントロール化合物を加える前少なくとも30秒間定常状態を維持した。ピークテール電流を新しい定常状態に達するまで測定した。

#### 【0613】

22で記録されたビヒクルコントロールおよびポジティブコントロールの代表的なhERG電流の追跡を図3に示す。コントロールおよび試験化合物適用後の記録を重ねた。下のパネルは、電圧刺激を示す(プレパルス、20mV; 試験パルス、-50mV; 保持電位、-80mV)。

#### 【0614】

##### (実施例14)

##### (レセプター選択性の決定)

本発明の一実施形態において、H1選択性は他のレセプターに相対的に増加した(すなわち、アドレナリン性レセプター、ムスカリン性レセプター、セロトニン性レセプターお

よび他のレセプターでの結合による望まれない副作用がより少ない高い催眠性化合物となる)。

【0615】

この点に関して、ドキセピン様化合物である(8a)の結合アッセイを、レセプター選択性を決定するために、以下表9に示される種々のレセプターを用いて行った。以下に示される結果から明らかなように、H1に対する(8a)の選択性を、前駆体分子のドキセピンより激的に改善した。

【0616】

【化218】

表 8

| レセプター                    | パーセント阻害 (1.0E-6) |             |
|--------------------------|------------------|-------------|
|                          | ドキセピン            | (8a)        |
| アドレナリン性、 $\alpha$ 1、非選択性 | 92.1             | 1.7         |
| アドレナリン性、 $\alpha$ 2、非選択性 | 53.5             | -1.8        |
| ヒスタミン、H1                 | <b>100.5</b>     | <b>89.1</b> |
| ヒスタミン、H2                 | 74.7             | 33.4        |
| ムスカリン、M1(ヒトリコンビナント)      | 88.9             | 3.3         |
| ムスカリン、M2(ヒトリコンビナント)      | 74.0             | 8.2         |
| ムスカリン、非選択性、中枢            | 95.2             | 4.4         |
| ムスカリン、非選択性、末梢            | 88.4             | 15.0        |
| ノルエピネフリントランスポーター         | 97.8             | -3.9        |
| セロトニントランスポーター            | 75.3             | 9.3         |
| セロトニン、非選択的               | 68.4             | 17.0        |
| シグマ、非選択的                 | 52.5             | -2.9        |
| HERG                     | 23 %**           | 4 %         |

\*\* セルダンなど = 100%

(実施例15)

(フルフェナジン、ペルフェナジンおよびチオラジジンのアナログ)

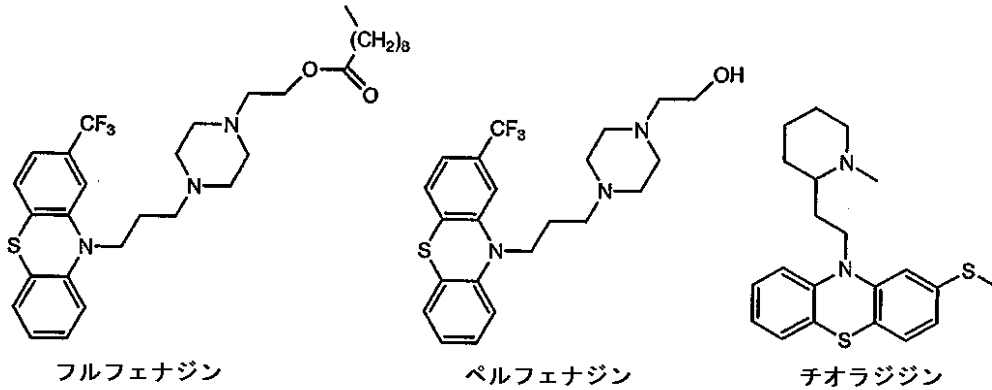
下記に記載されるいくつかのクラスの睡眠誘導性化合物で処置した雄性Wistarラットの睡眠-覚醒、自発運動および体温を実施例10に記載されるようにモニターする。これらクラスの睡眠誘導性化合物のH1結合を実施例11および実施例12に記載されるようにアッセイし、レセプター選択性を実施例13に記載されるようにアッセイする。

【0617】

睡眠誘導性化合物1つのクラスは、抗ヒスタミン薬のフルフェナジン、ペルフェナジンおよびチオラジジン:

【0618】

## 【化 2 1 9】



に関連する。

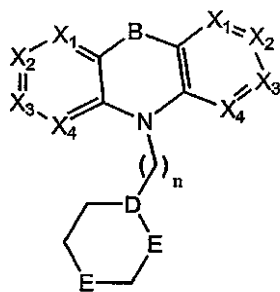
## 【 0 6 1 9】

フルフェナジン、ペルフェナジンおよびチオラジジンの睡眠誘導性の誘導体は、式 U U

:

## 【 0 6 2 0】

## 【化 2 2 0】



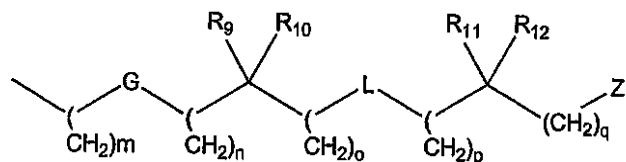
で表され、

ここで：

一実施形態において、改変した抗ヒスタミン薬は以下の構造

## 【 0 6 2 1】

## 【化 2 2 1】



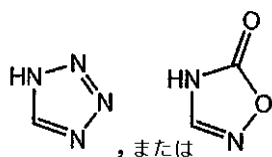
をもつリンカー A を有し、

ここで m、n、o、p、q は独立して 0 ~ 6 であり、CH<sub>2</sub> 基を必要に応じて分枝し、そしてアルキレンリンカーの任意のメンバー（例えば、Z 基をもつピペリジン環に結合している分子の一部）を、1 つ以上の置換基で置換する；G および L は、独立して非存在、O、S、SO、SO<sub>2</sub> または C(O) であり；R<sub>9</sub> ~ R<sub>12</sub> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> 直鎖または C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> 分枝鎖（必要に応じてヘテロ原子を含む）である。必要に応じて、隣接する原子上の置換基を、3 ~ 7 の大きさの環を形成するために結合するか、または同じ原子上の置換基（すなわちジェミナル置換基）を、3 ~ 7 の大きさの環を形成するために結合する；そして Z は CO<sub>2</sub>H、CONHS(O)<sub>2</sub>-アリール（必要に応じて置換される）、CONHS(O)<sub>2</sub>-アルキル（必要に応じて置換される）、CONHS(O)<sub>2</sub>-ヘテ

ロアリール（必要に応じて置換される）、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{SO}_2\text{H}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCO}$ -アルキル、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCO}$ -アリール、 $\text{S}(\text{O})\text{NHCO}$ -アルキル、 $\text{S}(\text{O})\text{NHCO}$ -アリール、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{OH}$ 、

【0622】

【化222】



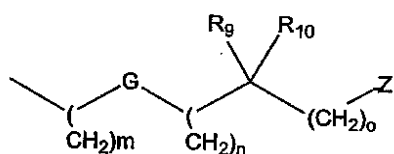
である。

【0623】

別の実施形態において、改変した抗ヒスタミン薬は以下の構造

【0624】

【化223】

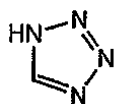


をもつリンカーを有し、

ここで  $m$ 、 $n$  および  $o$  は独立して 0 ~ 6 であり、リンカー中の  $\text{CH}_2$  基を必要に応じて分枝し； $\text{X}$  は非存在かあるいは  $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$  または  $\text{C}(\text{O})$  であり； $\text{R}_9 \sim \text{R}_{10}$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  直鎖または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  の分枝したアルキル（必要に応じてヘテロ原子を含む）であり、そして / または  $\text{R}_9 \sim \text{R}_{10}$  を、3 ~ 7 の大きさの環を形成するために結合し； $\text{Z}$  は  $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アリール、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アルキルまたは

【0625】

【化224】



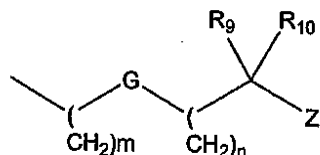
である。

【0626】

さらに別の実施形態において、改変した抗ヒスタミン薬は以下の構造

【0627】

【化225】



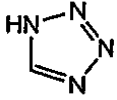
をもつリンカーを有し、

ここで  $m$  および  $n$  は独立して 0 ~ 4 であり、 $\text{CH}_2$  部分を必要に応じて分枝し； $\text{X}$  は非

存在かあるいはO、SまたはSOであり； $R_9 \sim R_{10}$ は、H、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、必要に応じて置換基をもつ分枝であり、そして/または $R_9 \sim R_{10}$ を3～7の大きさの環を形成するために結合し；Zは $CO_2H$ 、 $CONHS(O)_2$ -アリーール、 $CONHS(O)_2$ -アルキルまたは

【0628】

【化226】



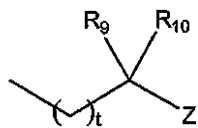
である。

【0629】

さらに別の実施形態において、改変した抗ヒスタミン薬は以下の構造

【0630】

【化227】

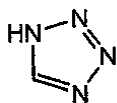


をもつリンカーを有し、

ここでtは0と6の間であり； $R_9 \sim R_{10}$ は、H、 $CH_3$ または $CH_2CH_3$ であり、そして必要に応じて $R_9 \sim R_{10}$ を3～6の大きさのスピロ環を形成するために結合し；そしてZは $CO_2H$ 、 $CONHS(O)_2$ -アリーール、 $CONHS(O)_2$ -アルキルまたは

【0631】

【化228】



である。

【0632】

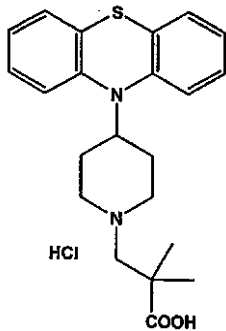
プロメタジンの睡眠誘導性の誘導体を以下の機能的基準を有しているとしてさらに特徴づける：(i) H1レセプター結合に関して500nMより小さい阻害定数( $K_i$ ) (ii) M1、M2、M3、D1、D2、D3、1および2からなる群から選択される標的外に対する標的外の結合に関する $K_i$ がH1レセプターに関する $K_i$ より10倍大きい；(iii) 該化合物を被検体に投与した後3時間まで、ノンREMピーク時間値が1時間あたり55%ノンREM睡眠より大きい；(iv) ノンREM睡眠における蓄積の総増加が、最大睡眠強化を引き起こす用量で20分以上；(v) 最長睡眠期間が持続して13より長い；(vi) 該化合物を被験体に投与する前少なくとも24時間で得られるベースライン値を調整して用いる場合、処置後の正味の最長睡眠期間が3分以上である；(vii) 平均睡眠期間が完全なピークで5分より長い；(viii) 該化合物の被験体への投与は感知できる量の反跳不眠を生じない；(ix) 該化合物の被験体への投与は感知できるほどREM睡眠を阻害しない；そして(x) 該化合物の被験体への投与は正常な睡眠の作用に関して自発運動を不均衡に阻害しない。

【0633】

効果的な睡眠調節化合物の選択基準を満たしているフルフェナジン、ペルフェナジンおよびチオラジジンのアナログの1つの例は、化合物UU1であり、以下の化学構造：

【0634】

【化229】



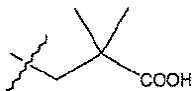
を有する。

【0635】

化合物UU1は化合物UUのジェネリック構造から派生される特異的化合物であり、ここでリンカーAは以下の構造：

【0636】

【化230】



を有する。

【0637】

化合物UU1は以下の機能的基準を有する：(i) H1レセプター結合に関して500 nMより小さい阻害定数( $K_i$ ) (ii) M1、M2、M3、D1、D2、D3、および2からなる群から選択される標的外に対する標的外の結合に関する $K_i$ がH1レセプターに関する $K_i$ より10倍大きい；(iii) 該化合物を被検体に投与した後3時間まで、ノンREMピーク時間値が1時間あたり55%ノンREM睡眠より大きい；(iv) ノンREM睡眠における蓄積の総増加が、最大睡眠強化を引き起こす用量で20分以上；(v) 最長睡眠期間が持続して13より長い；(vi) 該化合物を被検体に投与する前少なくとも24時間で得られるベースライン値を調整して用いる場合、処置後の正味の最長睡眠期間が3分以上である；(vii) 平均睡眠期間が完全なピークで5分より長い；(viii) 該化合物の被検体への投与は感知できる量の反跳不眠を生じない；(ix) 該化合物の被検体への投与は感知できるほどREM睡眠を阻害しない；そして(x) 該化合物の被検体への投与は正常な睡眠の作用に関して自発運動を不均衡に阻害しない。

【0638】

さらに特異的に、化合物UU1はH1結合アッセイにおいて測定されるようにH1レセプターに強力な結合親和性を有する( $K_i = 13.6$  nM)。さらに、コリン性(ムスカリン)レセプターM1、M2およびM3に対して非常に弱い結合親和性を示す(>10,000)。

【0639】

図4に示したように、化合物UU1でラットを処置すると有意に処置後総睡眠時間を増加した。本図において、化合物UU1、10 mg/kg経口投与(HY10124)処置を細線で示し；平均±SEM、そしてメチルセルロースビヒクルコントロール(1 mg/kg経口投与)処置は太い灰色の線で示した；±SEM。処置時間を三角で示す。13匹のラットを化合物UU1で処置し、そして13匹のラットをビヒクルで処置した。

【0640】

図 5 に示すように、雄性 W i s t a r ラットにおいて 10 m g / k g で睡眠期間により評価されるように、化合物 U U 1 は睡眠の持続を増加した。この図において、化合物 U U 1、10 m g / k g 経口投与 ( H Y 1 0 1 2 4 ) 処置を細線で示し平均  $\pm$  S E M、そしてメチルセルロースビヒクルコントロール ( 1 m g / k g 経口投与 ) 処置は太い灰色の線で示した ;  $\pm$  S E M。処置時間を三角で示す。13 匹のラットを化合物 U U 1 で処置し、そして 13 匹のラットをビヒクルで処置した。

【 0 6 4 1 】

化合物 U U 1 は、増加した睡眠時間および増加した睡眠強化を含む鎮静催眠特性を有する。化合物 U U 1 は、ラットにおいて不均衡な運動阻害または体温の副作用を引き起こす証拠はない。

【 0 6 4 2 】

( 実施例 1 6 )

( S c h e r i n g P l o u g h ( H 1 / H 3 デュアルアンタゴニスト ) )

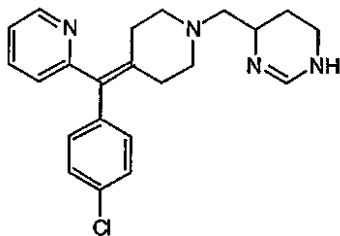
下記に記載されるいくつかのクラスの睡眠誘導性化合物で処置した雄性 W i s t a r ラットの睡眠 - 覚醒、自発運動および体温を実施例 1 0 に記載されるようにモニターする。これらクラスの睡眠誘導性化合物の H 1 結合を実施例 1 1 および実施例 1 2 に記載されるようにアッセイし、レセプター選択性を実施例 1 3 に記載されるようにアッセイする。

【 0 6 4 3 】

睡眠誘導性化合物の 1 つのクラスは、抗ヒスタミン薬の S c h e r i n g P l o u g h ( H 1 / H 3 デュアルアンタゴニスト ) :

【 0 6 4 4 】

【 化 2 3 1 】



**Schering-Plough (Dual H1/H3 アンタゴニスト)**

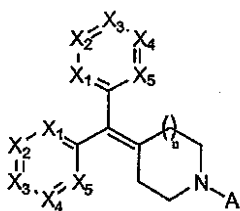
に関連する。

【 0 6 4 5 】

S c h e r i n g P l o u g h ( H 1 / H 3 デュアルアンタゴニスト ) の睡眠誘導性の誘導体は、式 U U :

【 0 6 4 6 】

【 化 2 3 2 】



で表され、

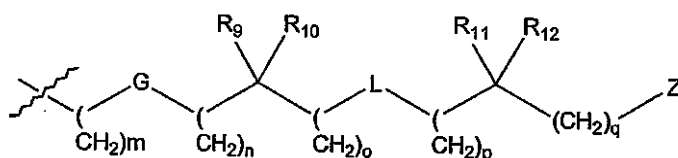
ここで :

— 実施形態において、睡眠調節化合物は以下



【 0 6 4 7 】

【 化 2 3 3 】



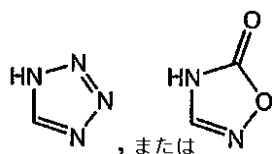
をもつリンカー A を有し、

ここで

ここで  $m$ 、 $n$ 、 $o$ 、 $p$ 、 $q$  は独立して 0 ~ 6 であり、 $\text{CH}_2$  基を必要に応じて分枝し、そしてアルキレンリンカーの任意のメンバー（例えば、 $Z$  基をもつピペリジン環に結合している分子の一部）を、1 つ以上の置換基で置換する； $G$  および  $L$  は、独立して非存在、 $O$ 、 $S$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$  または  $\text{C}(\text{O})$  であり； $R_9 \sim R_{12}$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  直鎖または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  分枝鎖（必要に応じてヘテロ原子を含む）である。必要に応じて、隣接する原子上の置換基を、3 ~ 7 の大きさの環を形成するために結合するか、または同じ原子上の置換基（すなわちジェミナル置換基）を、3 ~ 7 の大きさの環を形成するために結合する；そして  $Z$  は  $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アリール（必要に応じて置換される）、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アルキル（必要に応じて置換される）、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール（必要に応じて置換される）、 $\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{SO}_2\text{H}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCO}$ -アルキル、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCO}$ -アリール、 $\text{S}(\text{O})\text{NHCO}$ -アルキル、 $\text{S}(\text{O})\text{NHCO}$ -アリール、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{OH}$ 、

【 0 6 4 8 】

【 化 2 3 4 】



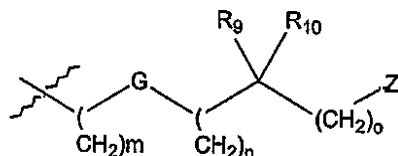
である。

【 0 6 4 9 】

別の実施形態において、睡眠調節化合物は以下の構造

【 0 6 5 0 】

【 化 2 3 5 】

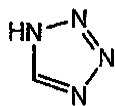


を有し、

ここで  $m$ 、 $n$  および  $o$  は独立して 0 ~ 6 であり、リンカー中の  $\text{CH}_2$  基を必要に応じて分枝し； $G$  は非存在かあるいは  $O$ 、 $S$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$  または  $\text{C}(\text{O})$  であり； $R_9 \sim R_{10}$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  直鎖または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  の分枝したアルキル（必要に応じてヘテロ原子を含む）であり、そして / または  $R_9 \sim R_{10}$  を、3 ~ 7 の大きさの環を形成するために結合し； $Z$  は  $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アリール、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -アルキルまたは

【 0 6 5 1 】

【化 2 3 6】



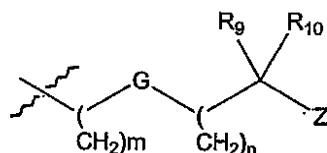
である。

【 0 6 5 2】

さらに別の実施形態において、睡眠調節化合物は以下の構造

【 0 6 5 3】

【化 2 3 7】

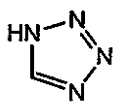


を有し、

ここでmおよびnは独立して0～4であり、CH<sub>2</sub>部分を必要に応じて分枝し；Gは非存在かあるいはO、SまたはSOであり；R<sub>9</sub>～R<sub>10</sub>は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル、必要に応じてヘテロ原子置換をもつ分枝であり、そして/またはR<sub>9</sub>～R<sub>10</sub>を3～5の大きさの環を形成するために結合し；ZはCO<sub>2</sub>H、CONHS(O)<sub>2</sub>-アリール、CONHS(O)<sub>2</sub>-アルキルまたは

【 0 6 5 4】

【化 2 3 8】



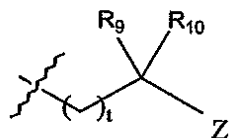
である。

【 0 6 5 5】

さらに別の実施形態において、睡眠調節化合物は以下の構造

【 0 6 5 6】

【化 2 3 9】

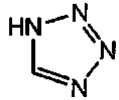


を有し、

ここでtは0と6の間であり；R<sub>9</sub>～R<sub>10</sub>は、H、CH<sub>3</sub>またはCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり、そして必要に応じてR<sub>9</sub>～R<sub>10</sub>を3～6の大きさのスピロ環を形成するために結合し；そしてZはCO<sub>2</sub>H、CONHS(O)<sub>2</sub>-アリール、CONHS(O)<sub>2</sub>-アルキルまたは

【 0 6 5 7】

【化 2 4 0】



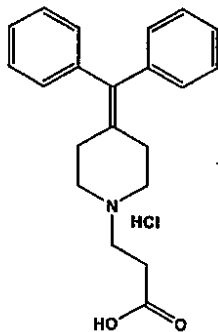
である。

【 0 6 5 8】

効果的な睡眠調節化合物の選択基準を満たしている Schering Plough (H 1 / H 3 デュアルアンタゴニスト) の1つの例は、化合物 U 1 であり、以下の化学構造：

【 0 6 5 9】

【化 2 4 1】



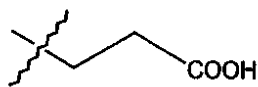
を有する。

【 0 6 6 0】

化合物 U 1 は化合物 U のジェネリック構造から派生される特異的化合物であり、ここでリンカー A は以下の構造：

【 0 6 6 1】

【化 2 4 2】



を有する。

【 0 6 6 2】

化合物 U 1 は、以下の機能的基準を有している：( i ) H 1 レセプター結合に関して 500 nM より小さい阻害定数 ( $K_i$ ) ( i i ) M 1、M 2、M 3、D 1、D 2、D 3、1 および 2 からなる群から選択される標的外に対する標的外の結合に関する  $K_i$  が H 1 レセプターに関する  $K_i$  より 10 倍大きい；( i i i ) 該化合物を被検体に投与した後 3 時間まで、ノンREM ピーク時間値が 1 時間あたり 55 % ノンREM 睡眠より大きい；( i v ) ノンREM 睡眠における蓄積の総増加が、最大睡眠強化を引き起こす用量で 20 分以上；( v ) 最長睡眠期間が持続して 13 より長い；( v i ) 該化合物を被験体に投与する前少なくとも 24 時間で得られるベースライン値を調整して用いる場合、処置後の正味の最長睡眠期間が 3 分以上である；( v i i ) 平均睡眠期間が完全なピークで 5 分より長い；( v i i i ) 該化合物の被験体への投与は感知できる量の反跳不眠を生じない；( i x ) 該化合物の被験体への投与は感知できるほど REM 睡眠を阻害しない；そして ( x ) 該化合物の被験体への投与は正常な睡眠の作用に関して自発運動を不均衡に阻害しない。

【 0 6 6 3】

さらに特異的に、化合物U1はH1結合アッセイにおいて測定されるようにH1レセプターに強力な結合親和性を有する ( $K_i = 119 \text{ nM}$ )。さらに、コリン性 (ムスカリン) レセプターM1、M2およびM3に対して非常に弱い結合親和性を示す ( $> 10,000$ )。

#### 【0664】

図6に示したように、化合物U1でラットを処置すると有意に処置後総睡眠時間を増加した。本図において、化合物U1、 $10 \text{ mg/kg}$  経口投与 (HY2353) 処置を細線で示し；平均  $\pm$  SEM、そしてメチルセルロースビヒクルコントロール ( $1 \text{ mg/kg}$  経口投与) 処置は太い灰色の線で示した； $\pm$  SEM。処置時間を三角で示す。10匹のラットを化合物U1で処置し、そして10匹のラットをビヒクルで処置した。

#### 【0665】

図7に示すように、雄性Wistarラットにおいて  $10 \text{ mg/kg}$  で睡眠期間により評価されるように、化合物U1は睡眠の持続を増加した。この図において、化合物U1、 $10 \text{ mg/kg}$  経口投与 (HY2353) 処置を細線で示し平均  $\pm$  SEM、そしてメチルセルロースビヒクルコントロール ( $1 \text{ mg/kg}$  経口投与) 処置は太い灰色の線で示した； $\pm$  SEM。処置時間を三角で示す。10匹のラットを化合物U1で処置し、そして10匹のラットをビヒクルで処置した。

#### 【0666】

化合物U1は、増加した睡眠時間および増加した睡眠強化を含む鎮静催眠特性を有する。化合物U1は、ラットにおいて不均衡な運動障害または体温の副作用を引き起こす証拠はない。

#### 【0667】

(実施例17)

(クロザピン、ロキサピンおよびクエチアピン (Quetiapine) 化合物)

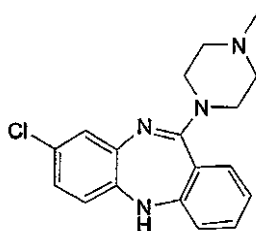
下記に記載されるいくつかのクラスの睡眠誘導性化合物で処置した雄性Wistarラットの睡眠 - 覚醒、自発運動および体温を実施例10に記載されるようにモニターする。これらクラスの睡眠誘導性化合物のH1結合を実施例11および実施例12に記載されるようにアッセイし、レセプター選択性を実施例13に記載されるようにアッセイする。

#### 【0668】

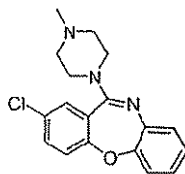
睡眠誘導性化合物の1つのクラスは、抗ヒスタミン薬のクロザピン、ロキサピンおよびクエチアピン：

#### 【0669】

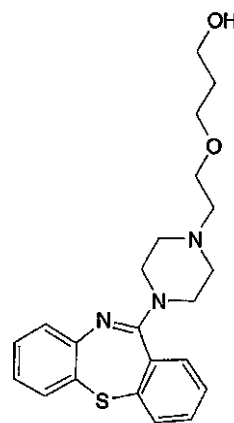
【化243】



クロザピン



ロキサピン



クエチアピン  
(quetiapine)

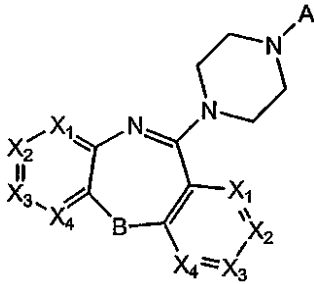
に関連する。

【 0 6 7 0 】

クロザピン、ロキサピンおよびクエチアピンの睡眠誘導性の誘導体は、式 S S :

【 0 6 7 1 】

【 化 2 4 4 】



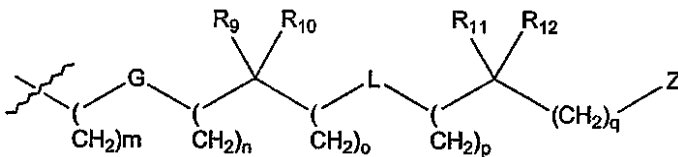
で表され、

ここで：

一実施形態において、睡眠調節化合物は以下の構造

【 0 6 7 2 】

【 化 2 4 5 】

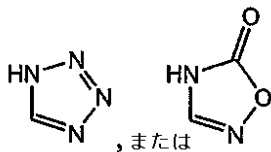


をもつリンカー A を有し、

ここで m、n、o、p、q は独立して 0 ~ 6 であり、CH<sub>2</sub> 基を必要に応じて分枝し、そしてアルキレンリンカーの任意のメンバー（例えば、Z 基をもつピペリジン環に結合している分子の一部）を、1 つ以上の置換基で置換する；G および L は、独立して非存在、O、S、SO、SO<sub>2</sub> または C(O) であり；R<sub>9</sub> ~ R<sub>12</sub> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> 直鎖または C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> 分枝鎖（必要に応じてヘテロ原子を含む）である。必要に応じて、隣接する原子上の置換基を、3 ~ 7 の大きさの環を形成するために結合するか、または同じ原子上の置換基（すなわちジェミナル置換基）を、3 ~ 7 の大きさの環を形成するために結合する；そして Z は CO<sub>2</sub>H、CONHS(O)<sub>2</sub>-アリーール（必要に応じて置換される）、CONHS(O)<sub>2</sub>-アルキル（必要に応じて置換される）、CONHS(O)<sub>2</sub>-ヘテロアリーール（必要に応じて置換される）、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>H、S(O)<sub>2</sub>NHCO-アルキル、S(O)<sub>2</sub>NHCO-アリーール、S(O)NHCO-アルキル、S(O)NHCO-アリーール、P(O)(OH)<sub>2</sub>、P(O)OH、

【 0 6 7 3 】

【 化 2 4 6 】



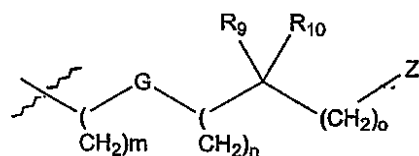
である。

【 0 6 7 4 】

別の実施形態において、睡眠調節化合物は以下の構造

【 0 6 7 5 】

## 【化 2 4 7】

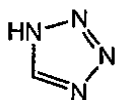


を有し、

ここで  $m$ 、 $n$  および  $o$  は独立して  $0 \sim 6$  であり、リンカー中の  $\text{CH}_2$  基を必要に応じて分枝し； $X$  は非存在かあるいは  $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{SO}$ 、 $\text{SO}_2$  または  $\text{C}(\text{O})$  であり； $\text{R}_9 \sim \text{R}_{10}$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  直鎖または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  の分枝したアルキル（必要に応じてヘテロ原子を含む）であり、そして / または  $\text{R}_9 \sim \text{R}_{10}$  を、 $3 \sim 7$  の大きさの環を形成するために結合し； $Z$  は  $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$  - アリール、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$  - アルキルまたは

## 【0 6 7 6】

## 【化 2 4 8】



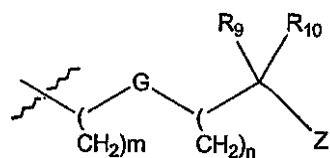
である。

## 【0 6 7 7】

さらに別の実施形態において、睡眠調節化合物は以下の構造

## 【0 6 7 8】

## 【化 2 4 9】

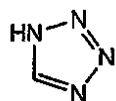


を有し、

ここで  $m$  および  $n$  は独立して  $0 \sim 4$  であり、 $\text{CH}_2$  部分を必要に応じて分枝し； $X$  は非存在かあるいは  $\text{O}$ 、 $\text{S}$  または  $\text{SO}$  であり； $\text{R}_9 \sim \text{R}_{10}$  は、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$  アルキル、必要に応じて置換基をもつ分枝であり、そして / または  $\text{R}_9 \sim \text{R}_{10}$  を  $3 \sim 7$  の大きさの環を形成するために結合し； $Z$  は  $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$  - アリール、 $\text{CONHS}(\text{O})_2$  - アルキルまたは

## 【0 6 7 9】

## 【化 2 5 0】



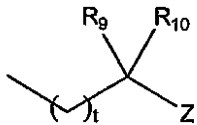
である。

## 【0 6 8 0】

さらに別の実施形態において、睡眠調節化合物は以下の構造

## 【0 6 8 1】

## 【化 2 5 1】

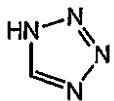


を有し、

ここで  $t$  は 0 と 6 の間であり； $R_9 \sim R_{10}$  は、 $H$ 、 $CH_3$  または  $CH_2CH_3$  であり、そして必要に応じて  $R_9 \sim R_{10}$  を 3 ～ 6 の大きさのスピロ環を形成するために結合し；そして  $Z$  は  $CO_2H$ 、 $CONHS(O)_2$  - アリール、 $CONHS(O)_2$  - アルキルまたは

## 【0 6 8 2】

## 【化 2 5 2】



である。

## 【0 6 8 3】

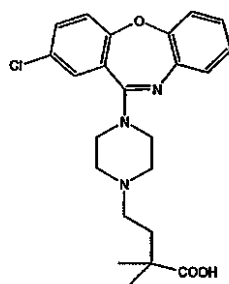
フルフェナジン、ペルフェナジンおよびチオラジジンの睡眠誘導性の誘導体を以下の機能的基準を有しているとしてさらに特徴づける：(i)  $H1$  レセプター結合に関して  $500\text{ nM}$  より小さい阻害定数 ( $K_i$ ) (ii)  $M1$ 、 $M2$ 、 $M3$ 、 $D1$ 、 $D2$ 、 $D3$ 、1 および 2 からなる群から選択される標的外に対する標的外の結合に関する  $K_i$  が  $H1$  レセプターに関する  $K_i$  より 10 倍大きい；(iii) 該化合物を被検体に投与した後 3 時間まで、ノンREMピーク時間値が 1 時間あたり 55% ノンREM睡眠より大きい；(iv) ノンREM睡眠における蓄積の総増加が、最大睡眠強化を引き起こす用量で 20 分以上；(v) 最長睡眠期間が持続して 13 より長い；(vi) 該化合物を被験体に投与する前少なくとも 24 時間で得られるベースライン値を調整して用いる場合、処置後の正味の最長睡眠期間が 3 分以上である；(vii) 平均睡眠期間が完全なピークで 5 分より長い；(viii) 該化合物の被験体への投与は感知できる量の反跳不眠を生じない；(ix) 該化合物の被験体への投与は感知できるほどREM睡眠を阻害しない；そして(x) 該化合物の被験体への投与は正常な睡眠の作用に関して自発運動を不均衡に阻害しない。

## 【0 6 8 4】

効果的な睡眠調節化合物の選択基準を満たしているクロザピン、ロキサピンおよびクエチアピンのアナログの1つの例は、化合物SS1であり、ここでリンカーAは以下の構造：

## 【0 6 8 5】

## 【化 2 5 3】

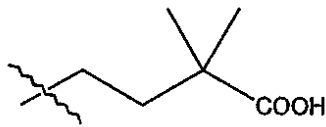


を有する。

## 【 0 6 8 6 】

化合物 S S 1 は、化合物 S S の一般構造に由来する特定の化合物であり、ここで、リンカー A は以下の構造：

## 【 化 2 5 4 】



を有する。

## 【 0 6 8 7 】

いくつかのインビトロおよびインビボの基準を満たすことにより、化合物 S S 1 は有望な睡眠調節化合物である。さらに特異的に、化合物 S S 1 は、H 1 結合アッセイにおいて測定されるように H 1 レセプターに強力な結合親和性を有する ( $K_i = 23.9 \text{ nM}$ )。さらに、コリン性 (ムスカリン) レセプター M 1、M 2 および M 3 に対して非常に弱い結合親和性を示す ( $> 10,000$ )。

## 【 0 6 8 8 】

図 8 に示したように、化合物 S S 1 でラットを処置すると有意に処置後総睡眠時間を増加した。本図において、化合物 S S 1、 $10 \text{ mg/kg}$  経口投与 (HY 10197) 処置を細線で示し；平均  $\pm$  SEM、そしてメチルセルロースビヒクルコントロール ( $1 \text{ mg/kg}$  経口投与) 処置は太い灰色の線で示した； $\pm$  SEM。処置時間を三角で示す。11 匹のラットを化合物 U U 1 で処置し、そして 11 匹のラットをビヒクルで処置した。

## 【 0 6 8 9 】

図 9 に示すように、雄性 Wistar ラットにおいて  $10 \text{ mg/kg}$  で睡眠期間により評価されるように、化合物 S S 1 は睡眠の持続を増加した。この図において、化合物 U U 1、 $10 \text{ mg/kg}$  経口投与 (HY 10197) 処置を細線で示し平均  $\pm$  SEM、そしてメチルセルロースビヒクルコントロール ( $1 \text{ mg/kg}$  経口投与) 処置は太い灰色の線で示した； $\pm$  SEM。処置時間を三角で示す。11 匹のラットを化合物 U U 1 で処置し、そして 11 匹のラットをビヒクルで処置した。

## 【 0 6 9 0 】

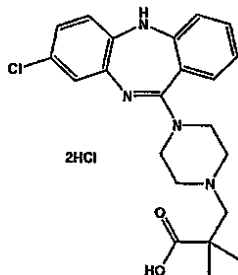
化合物 S S 1 は、増加した睡眠時間および増加した睡眠強化 (睡眠持続性) を含む鎮静催眠特性を有する。化合物 S S 1 は、ラットにおいて不均衡な運動障害または体温の副作用を引き起こす証拠はない。

## 【 0 6 9 1 】

効果的な睡眠調節化合物の選択基準を満たしているクロザピン、ロキサピンおよびクエチアピンのアナログの 1 つの例は、化合物 S S 2 であり、以下の化学構造：

## 【 0 6 9 2 】

## 【 化 2 5 5 】



を有する。

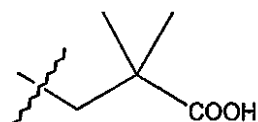
## 【 0 6 9 3 】



化合物 S S 2 は化合物 S S のジェネリック構造から派生される特異的化合物であり、ここでリンカー A は以下の構造：

【 0 6 9 4 】

【 化 2 5 6 】



を有する。

【 0 6 9 5 】

いくつかのインビトロおよびインビボの基準を満たすことにより、化合物 S S 2 は有望な睡眠調節化合物である。さらに特異的に、化合物 S S 2 は、H 1 結合アッセイにおいて測定されるように H 1 レセプターに強力な結合親和性を有する ( $K_i = 23.4 \text{ nM}$ )。さらに、コリン性 (ムスカリン) レセプター M 1、M 2 および M 3 に対して非常に弱い結合親和性を示す ( $> 10,000$ )。

【 0 6 9 6 】

図 1 0 に示したように、化合物 S S 2 でラットを処置すると有意に処置後総睡眠時間を増加した。本図において、化合物 S S 2、 $10 \text{ mg/kg}$  経口投与 (H Y 1 0 2 1) 処置を細線で示し；平均  $\pm$  S E M、そしてメチルセルロースビヒクルコントロール ( $1 \text{ mg/kg}$  経口投与) 処置は太い灰色の線で示した； $\pm$  S E M。処置時間を三角で示す。11匹のラットを化合物 U U 1 で処置し、そして11匹のラットをビヒクルで処置した。

【 0 6 9 7 】

図 1 1 に示すように、雄性 W i s t a r ラットにおいて  $10 \text{ mg/kg}$  で睡眠期間により評価されるように、化合物 S S 2 は睡眠の持続を増加した。この図において、化合物 U U 1、 $10 \text{ mg/kg}$  経口投与 (H Y 1 0 2 1) 処置を細線で示し平均  $\pm$  S E M、そしてメチルセルロースビヒクルコントロール ( $1 \text{ mg/kg}$  経口投与) 処置は太い灰色の線で示した； $\pm$  S E M。処置時間を三角で示す。11匹のラットを化合物 U U 1 で処置し、そして11匹のラットをビヒクルで処置した。

【 0 6 9 8 】

化合物 S S 2 は、増加した睡眠時間および増加した睡眠強化 (睡眠持続性) を含む鎮静催眠特性を有する。化合物 S S 2 は、ラットにおいて不均衡な運動阻害または体温の副作用を引き起こす証拠はない。

【 0 6 9 9 】

( 実施例 1 8 )

( 抗ヒスタミン化合物の臨床評価 )

ヒト臨床試験の目的は、改変した抗ヒスタミン薬の効果についてデータを収集することである。そのようなデータは、例えば、身体検査からの臨床徴候および症状、有害事象、検査安全性 (laboratory safety) (例えば、血液学、血清臨床化学、尿検査)、バイタルサイン (例えば、血圧、心拍数、体温、呼吸数)、および心電図 (E C G) のデータが挙げられる。

【 0 7 0 0 】

臨床試験は、以下のように行われる：

I . 被験体の選択

最小 1 8 人の被験体を用いる (各 9 被験体の 2 登録群)。以下の包括的な基準を満たしている被験候補者は、研究に参加する資格がある：

- ・ 1 8 ~ 4 5 歳の健康な成人男性被験体。
- ・ 少なくとも体重  $60 \text{ kg}$  で、理想体重の 1 5 % 以内 (Desirable Weights of Adults, Metropolitan Life Insurance

Company, 1983を参照せよ)。

- ・臨床的に有意でないスクリーニング結果を有する医学的に健康な被験体（例えば、検査プロフィール、病歴、ECGS、身体検査）。
- ・以下の除外基準の1つを満たしている被験候補者は、研究に参加する資格がない：
  - ・心臓血管、肺、肝、腎、血液、消化器、内分泌、免疫、皮膚、神経または精神の病気の有意な病歴があるかまたはその状態にある。
  - ・睡眠障害の病歴があるかまたはその状態にある。
  - ・研究前、90日以内にH1レセプターアンタゴニスト（すなわち、テルフェナジン、アステミゾール）を用いる処置を必要とする慢性または季節性のアレルギーの病歴がある。
  - ・過去2年以内にアルコール中毒または薬物乱用の病歴があるかまたはその状態にある。
  - ・たばこまたはニコチンを研究前、90日以内使用する。
  - ・研究薬物、研究処方物の可能性のある賦形剤（Captisol（登録商標）；サッカリンナトリウム，F.C.C.；グリセリン，U.S.P.；オレンジ香料；メチルセルロール400センチポアズ，U.S.P.；精製水）または関連した化合物に対して公知の過敏症であるかまたは特異体質である。
  - ・研究前、90日以内に、血液または血液製剤の提供（標準またはそれ以上の提供量）をした。
  - ・最初の投薬前、90日以内に、別の臨床試験に参加した。
  - ・薬物吸収、薬物代謝、薬物分布または薬物排泄において影響を有し得る病気、医学的状态または外科手術のいずれかの病歴があるかまたはその状態にある。
  - ・研究前、30日以内に、体重が減少したか増加した（±10%）。
  - ・研究前、30日以内に、過量のカフェイン含有飲料（例えば、1日あたり5カップ以上のコーヒー）の習慣的な消費（例えば飲まない日より飲む日が多い）がある。
  - ・研究者（Investigator）または臨床試験依頼者（Sponsor）の考えにより、被験体を研究に適していないとする任意の状態。
  - ・禁止された薬物の研究前使用または併用。

#### 【0701】

研究のスクリーニング評価を終え、全ての適格基準に合い、そして研究を了承した各被験体に、唯一の識別番号を割り当て、改変した抗ヒスタミン薬の指定された用量およびプラセボを無作為化スキームに従って与える。無作為化スキームは、薬物を調製する薬剤部のスタッフ（薬物の投与に関わらない）のみが入手可能で、被験体、分析者または有害事象のモニタリングおよび評価を担うスタッフメンバーは入手できない。

#### 【0702】

被験体は以下の理由のため研究責任者（Principal Investigator）により研究から離脱され得る：

- ・主要排除基準の二次的な発生
- ・健康を守るため
- ・有害事象
- ・採血が困難
- ・研究の完全性を守るため・プロトコルの妨害
- ・研究指導に従わない。

#### 【0703】

臨床報告は、被験体の離脱の理由および離脱に関する詳細を含む。研究の完結の前に試験から離脱した被験体は、研究の完了のために計画されたすべての工程を行う。何らかの有害事象（重篤であろうと重篤でなかろうと）または臨床的に有意な異常検査値により離脱した被験体は、研究者またはモニタリングの医師により評価され、研究者による判断として、症状または値が正常な値または受容可能な値に戻るまで処置され、そして/または経過観察される。

#### 【0704】

II. 研究制限

被験体は、研究に先立つ7日の間、処方薬または一般薬（ハーブ製品を含む）を最終薬物動態サンプリング期間の最終サンプルが採取されるまで摂取しない。さらに、以下の物質を含む食物および飲料の摂取は、示すように禁止される：

- ・メチルキサンチン：各投薬前72時間およびサンプル採取の期間を通して、すなわちカフェイン飲料および等価なもの（例えばチョコレートバー）は禁止される。
- ・アルコール：各投薬前72時間およびサンプル採取の期間を通して禁止される。

#### 【0705】

研究開始前30日の間に摂取される全ての薬物は、記録される。研究前90日に慢性または季節性のアレルギーのために摂取されるいずれの薬物も記録する。

#### 【0706】

研究前被験体スクリーニング：インフォームドコンセントの書類を、スクリーニング時に与える。投薬前14日以内に、名前、性別、年齢、人種、体重（kg）、身長（cm）、アルコールの使用、タバコの使用を含む医療履歴データおよび人口統計学的データを記録する。各被験体は、完全なバイタルサイン、12-リードのECGおよび指定される臨床検査を含む身体検査を受ける。臨床検査は以下のものが挙げられる：

- a) ヘモグロビン、MCV、赤血球細胞数、ヘマトクリット、MCHC、分化血小板およびMCHを含めた白血球数を含む血液検査；
- b) 血液尿素窒素、アルブミン、ALT（SGOT）、クレアチニン、アルカリホスファターゼ、グルコース、総ビリルビン、クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）、ナトリウム、尿酸、AST（SGOT）およびトリグリセリド；
- c) 外観および色、グルコース、窒素、pH、ケトン、ウロビリルビノーゲン、比重、ビリルビン、白血球、タンパク質および血液を含む尿分析；
- d) HIV、尿中薬物スクリーン、HbsAg、カンナビノイド、HCV、ベンゾジアゼピン、HCV、アンフェタミン、A型肝炎（IgM）、オピエート、アルコール、コカインおよびコチニン（continine）を含む追加試験。

#### 【0707】

被験体の管理：被験体は、投薬前少なくとも36時間から投与後24時間の事象の完了まで宿泊する。被験体は追跡訪問のために、最終投薬後または早期離脱後1週に戻る。

#### 【0708】

被験体は薬物投与に続く最初の4時間、ベットに半横臥のままである。しかしながら、有害事象が起こればいつでも被験体を適切な場所に配置するかまた適切な向きに横たわせる。被験体は、限定期間の間どんな時も活発な運動を約束しない。

#### 【0709】

標準的な食事を1日目、2日目に提供する。1日目において被験体は、投薬前最小10時間および投薬後少なくとも4時間、絶食することが必要とされる。しかしながら、食後状態において、前回の投薬のオプシオンがグループ2の第3期間で用いられる場合、標準的高脂肪食が投薬前30分に与えられる。この場合、高脂肪朝食は、バターで炒められた2個の卵、2片のベーコン、2枚のバターを塗ったトースト、4オンスのハッシュブラウンポテトおよび8オンスの全乳からなる（すなわち、脂肪からのカロリーがおよそ50%）。カフェインを含む食物および飲料またはそれに等価なもの（例えばチョコレートバー）は、制限期間中禁止される。

#### 【0710】

水は投薬前2時間から投薬後2時間まで許されない。水は、他のすべての時間で許される。標準的な食事は投薬後およそ4時間および9時間、および投薬後適切な時間で提供される。

#### 【0711】

##### III. 薬物投与

各投与（登録）群の投薬順序に関する無作為化スケジュールに従って割り当てられるように、被験体は各期間投薬を受ける。被験体は、1杯の投薬カップで割り当てられた投与

量を受け、二重盲検を維持するために各投与群内ですべての用量、活性薬物およびプラセボが同量投与される。被験体は用量を飲み込むための説明を受ける。

【0712】

全量240mLの水が投薬に与えられる。指定された水の割り当て（投薬量をもとに薬剤師により割り当てられる）を空の投薬カップに加え、すすぐために旋回させ、被験体により飲み込まれる。この工程を2回繰り返し、それから水の残りは被験体により消費される。

【0713】

第一のヒト用量レベルに関して開始用量は、全臨床研究の毒性プロファイルおよび安全性プロファイルをベースにしている。ヒトからラットへの等価な体表面積の変換は6分の1である（Toxicological Handbook, Michael J. Derelanko, CRC press, Boca Raton, FL）。ラットのための30mg/kg/日のNOAELおよび体表の等価基準をベースに60kgの個人における等用量は300mg/日（ $1/6 \times 30\text{mg/kg/日}$  [ラットNOAEL]  $\times 60\text{kg}$ ）である。ラット（30mg/kg/日）におけるNOAEL用量をベースにすると、ラットにおいて3mg用量はおよそ1/10のNOAEL用量である。

【0714】

研究の投薬に関連すると判断される用量を制限する毒性（WHO Common Toxicity Criteria - Appendix Iに基づいて修正されたグレードスケールによるグレード3またはグレード4）がどの投与量レベルでも6被験体のうち2被験体に観察される場合、用量の増大を止め、投薬前に最大耐量（MTD）を考慮する。

【0715】

どの用量レベルでも1人の被験体が用量を制限する毒性を経験する場合、研究責任者（臨床試験依頼者との協議のうえ）はふさわしい臨床判断により、計画されている次の用量レベル進むか、あるいは計画した用量から次の用量レベルを下方に調整するかを決定する。この協議は、計画した用量で進めるか用量を下方に調整するかを決定するために前回投薬群に続いて全ての群でなされる。さらに、安全性の問題または耐用性の問題を起こすことが、よりゆるやかに増大させる必要を示唆する先行する用量から明らかになる場合（すなわち、グレード3またはグレード4の事象でない）、計画した用量は中間用量で置き換えられ得る。

【0716】

投与量の増大は、研究責任者の意見により十分な安全性および耐用性が前の低用量で証明される場合のみ許容される。すべての場合において、研究責任者は被験体の安全性に関連するすべての因子の評価をベースに、用量を調整するかあるいは研究を中止するか決定するためにふさわしい判断を用いる。

【0717】

研究責任者は、チェックインデータ（例えば、身体検査の結果、バイタルサイン、質問表および臨床検査結果（例えば、血清化学、血液検査、尿検査および尿中薬物スクリーニング））をスクリーニング期間またはその前の期間から臨床的に有意な変化のために再調査する。

【0718】

IV. 臨床所見

血液学パネル、血清化学パネルおよび尿検査をスクリーニングで、各投薬のあと24時間および最終投薬後の1週あるいは早期離脱時点に各チェックインで行う。血液サンプル（およそ7mL）を、投薬前、内在している静脈内カテーテルからヘパリンナトリウムを含む空のガラスチューブに採取し、そして投薬後0.25時間、0.5時間、0.75時間、1.0時間、1.5時間、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、18時間および24時間で採取する。尿サンプルを投薬前および0～8時間インターバルの期間で採取する。インターバルの間に採取されたサンプルを貯蔵しない。各排泄をサンプルとみなす。排尿時間は自由であり、計画されない（投与前の排泄および8時

間インターバルの最後での排泄を除いて)。

【0719】

バイタルサインをスクリーニング中測定する。バイタルサインの時間がECGのみと一致するとき、バイタルサインをECG 10分前にとる。バイタルサインの時間が採血または採血およびECGと一致するとき、採決を10分前行う。呼吸および体温を各投薬のあと24時間および最終投薬後の1週あるいは早期離脱時点に各チェックインでモニターする。血圧および心拍数の単回測定を半横臥状態で最小5分後行う。研究制限中にとられる測定値を0(投薬前)；投薬後0.25時間、0.5時間、0.75時間、1.0時間、1.5時間、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、18時間および24時間および最終投薬後1週あるいは早期離脱時点に各チェックインでAVS機械を用いてモニターする。1分あたり100ビートより多いいずれの心拍数測定値に関して、心拍数を2分後再チェックする。1日目、投薬前およそ24時間で、血圧および心拍数の3回測定を、2分離して上記に記載されるように測定する。

【0720】

標準12リードのECGを1日目において投薬前1時間および投薬後1時間、1.5時間、2時間、3時間、4時間および6時間の1日目の時間と一致する時間；1日目において投薬前1時間および投薬後1時間、1.5時間、2時間、3時間、4時間、6時間および24時間；および最終投与または早期離脱の後1週で各被験体にスクリーニングで行う。さらにECGは、必要と判断された場合、他の時間で行う。すべての標準12リードECGを10秒間記録する。ECGのタイミングおよび記録手法をすべての被験体で統一する。被験体を各12リードECG評価の前、少なくとも1分間横にする。研究責任者はPR間隔、QRS間隔、QT間隔およびQTc間隔を評価する。ECGの時間が血液の採取と一致する場合、ECGを採取の後にとる。

【0721】

内科医は開く被験体を各投薬の後24時間、および最終投薬または早期離脱の後1週で、各チェックインスクリーニングで検査する。追加の検査を必要と判断された場合、他の時間で行う。

【0722】

投与前1時間および投与後1時間、2時間、6時間および24時間でバイタルサインを測定する直前に、被験体をビジュアルアナログスケールで表し、非常に眠い(Very Sleepy)と非常に/広く覚醒(Alert/Wide Awake)との間に広がる点で100mmの線を横切って垂直に印を描くことを問い、これはその時点での覚醒レベルを最もよく示す。

【0723】

被験体に試験中、経験したどんな有害事象または介入性の病気も、研究医師または研究スタッフに報告することを説明する。さらに有害事象に関連する特別な問診を、投薬前、投薬後、2時間、4時間、8時間および24時間、ならびに最終投与または早期離脱の後1週間で実施する。質問は答えにバイアスがかからないように特別でない方法で提示する。

【0724】

有害事象(重篤であろうと重篤でなかろうと)または臨床的に異常な臨床検査値を有する被験体はだれでも研究者またはモニタリング医師により評価され、そして症状または値が正常または受容可能な値にもどるまで処置されそして/または追跡される。病院の緊急治療室であるいはその近くの医師が重篤な有害事象はいずれも処置を施す。適切な場所で、医学的試験および検査を事象の解決を記録するために行う。結論を、例えば解決した、改善した、変化しない、悪化した、致命的であるまたはわからない(追跡できない)に分類する。

【0725】

V. 報告

臨床試験中に起こるすべての有害事象を記録する。有害事象をMedDRA(バージョ

ン 4 . 1 ) を用いてコードする。有害事象 ( *adverse event / experience* ( *AE* ) ) は、医薬品を投与される患者または臨床研究の被験体において、いずれも不当な医療事件であり、必ずしもこの処置と因果関係を有するわけではない ( *ICH / WHO* ) 。そのため有害事象 ( *AE* ) は、医薬品の使用と時間的に関連される好ましくなくまた意図できでないいずれの徴候 ( 例えば異常な検査所見を含む ) 、症状または病気であり、いずれにせよ医薬品と関連しているとみなされる ( *ICH / WHO* ) 。

#### 【 0 7 2 6 】

研究者は、各事象を再調査し、薬物処置との関係性を評価する ( すなわち、関係しない、起こりそうにない、可能性がある、おそらく、ほぼ確実に ) 。報告される各徴候および症状を 3 点の重症度スケール ( 軽い、中等度、重篤 ) に等級化し、そしてこのデータならびに各事象の開始時間、薬物投与との時間関連性、期間および結果を記録する。重篤度を評定するために以下の定義を用いる： ( 1 ) 軽い：有害事象は容易に耐えることができ、日常の活動に影響しない； ( 2 ) 中等度：有害事象は日常の活動に影響するが、被験体は機能できる； ( 3 ) 重篤：有害事象は耐えられず、医療介入を必要とする。

#### 【 0 7 2 7 】

上記の有害事象がいずれも重篤な場合、特別な手続きに従う。すべての重篤な有害事象は有害事象が薬物関連性であろうとなかろうと 2 4 時間以内に依頼者に報告され、その後記載により 4 8 時間以内に報告する。

#### 【 0 7 2 8 】

重篤な有害事象 ( *SAE* ) は、いずれの用量でも有害な医療出来事であり、死を招き、生命を脅かし、永久的に身体障害または無能力になり、入院を必要とし、入院が続き、先天的異常であり、被験体を危険にさらし得るかまたは上記に記載される 1 つ以上の他の結果を防ぐために発明を必要とし得る。

#### 【 0 7 2 9 】

##### V I . 薬物動態

以下の薬物動態学的パラメーターを、ノンコンパートメント手法および適切で有効な薬物動態ソフトウェア ( 例えば、*WinNonlin Professional* ) を用いて、改変した抗ヒスタミン化合物の個々の血漿濃度から計算する。BLQとして報告される濃度の値はゼロへ向かう。濃度データが入手可能な場合、できることなら暫定的な計算を時間間で行う ( 非 Q C . d データ ) 。用量増加は薬物動態学的計算に依存しない。

#### 【 0 7 3 0 】

平均、標準偏差、変動係数、相乗平均、中央値および最大値をそ含む記述統計を、投薬群による各薬物動態学的パラメーターで計算する。評価される各化合物の自然対数に変換した AUC ( 0 ~ t ) 、 AUC ( 0 ~ i n f ) および C<sub>max</sub> の記述統計を各用量レベルで提供する。さらに、時間に対する平均濃度および中央値濃度のグラフを提供する。

#### 【 0 7 3 1 】

研究処置に続く用量比例を、共変するので自然対数に変換した用量を含む直線モデルを用いて自然対数に変換した薬物動態学的変数の AUC ( 0 ~ t ) 、 AUC ( 0 ~ i n f ) および C<sub>max</sub> を分析することにより調査する。共変量の傾きの 9 5 % 信頼区間が 1 の値を含む場合、用量比例と判断される。AUC ( 0 ~ t ) 、 AUC ( 0 ~ i n f ) および C<sub>max</sub> の用量直線もまた直線モデルにより調査される。

#### 【 0 7 3 2 】

##### V I I . 安全性の評価

逐語的用語、好ましい用語、処置、重篤度および処置との関係を含む被験体処置により発生する有害事象のデータリストを提供する。

#### 【 0 7 3 3 】

有害事象を経験する被験体の数および有害事象の数を頻度数を用いて用量レベルによりまとめる。

#### 【 0 7 3 4 】

検査評価およびバイタルサインの評価を含む安全性データを投薬群および収集時間点で

まとめる。記述統計を定量的な安全性データで算出し、そして頻度を定量的安全性データの分類を集計する。さらにベースラインの表からの意味のある変化をバイタルサインに提供し、正常範囲外のシフトを表すシフト表を臨床検査結果に提供する。

#### 【0735】

E C Gの結果は、正常および異常に分類し投薬群および収集時間点による頻度を用いてまとめる記述統計は、P R 間隔、Q R S 間隔、Q T 間隔およびQ T c 間隔で計算される。

#### 【0736】

身体検査における変化を最終報告のテキストに表す。

#### 【0737】

心拍数データを記述統計およびベースラインの値からの個々の変化を用いて処置群および時間点でまとめる。ベースラインからの意味のある変化の結果を、各時間点で活性投薬群をプラセボ群と比較するのに用いる。用量レベルにつき6人の完結した被験体からのデータは、1分につき20ビートの差を検出するために80%確実性を提供するはずである。暫定的な解析は以下の各期間で完結される。

#### 【0738】

V I I I . 有効性の評価

V A S の鎮静スコア記述統計を用いて各用量レベルで収集時間点によりまとめられる。

#### 【0739】

( 実施例 19 )

( 抗ヒスタミン化合物の前臨床評価 )

発明の抗ヒスタミン薬(明細書中に試験化合物としても称される)に関するヒト臨床試験の前に、前臨床試験を行う。前臨床評価には以下の試験が挙げられる:

i . 前臨床の吸収、分布、代謝および排泄

試験化合物を、ラット、イヌおよびカニクイザルに3mg/kgの用量で、経口投与および静脈内投与をする。血漿サンプルを薬物動態学的解析のためにすべての種から採取する。各動物モデルにおいて、試験化合物の $T_{max}$ (時間単位)および半減期(時間単位)を決定する。

#### 【0740】

脳は親化合物の脳レベルを決定するために経口投与後のラットから採取する。血漿中の遊離薬物が脳と平衡になるか(血漿に対する遊離薬物の割合が1)決定するために、脳および血漿中遊離薬物濃度をラットで比較する。

#### 【0741】

試験化合物を投与される各動物種の尿は、未変化の試験化合物および代謝物のための試験手段である。

#### 【0742】

試験化合物がCYP 1A2、2C9、2C19、2D6または3Aの活性を阻害するかどうか決定するために、商業的に入手可能なヒトミクロソーム調製物のシトクロームP450の阻害をインビトロで与えられた化合物に関して行う。さらに、ラット、イヌ、サルおよびヒトの肝細胞培養物においてインビトロの代謝割合を各化合物に関して決定する。

#### 【0743】

i i . 心臓への影響の焦点

プロジェクトの臨床候補者の選択期の際に評価される最初の毒性学的問題は、Q T 間隔の延長である。歴史的に、H1アンタゴニストはこの作用に関連している。まれな事例においてQ T 延長は、生命を脅かす心臓の不整脈に発展し得る。Q T 延長を引き起こす可能性の化合物を予測するための最もよいインビトロ試験であるhERG結合アッセイは、与えられる化合物がこの作用を生じる可能性を研究するために選ばれる試験系である。安定な細胞株にトランスフェクトされたヒトhERGチャネルを電気生理学的に研究し、チャネル電流のパーセント阻害を報告した。スクリーニングアッセイモードにおいて、与えられる化合物の試験濃度でチャネル電流の%阻害を決定する。これを相対的に考えるために

、セルダン ( S e l d a n e ) をチャネルの 1 0 0 % 遮断を生じるポジティブコントロールとして 6 0 n M で用いる。

【 0 7 4 4 】

試験化合物が Q T 間隔にいくらかの変化を生じさせるか決定するために、化合物を遠隔測定装置を取り付けたビーグル犬で試験する。持続的に E C G および動脈血圧をモニターするための装置をイヌに埋め込む。イヌ ( 4 の群 ) をラテン方格クロスオーバーデザインで試験し、3つの異なる用量およびプラセボを受ける各イヌを用いる。2つの試験を 0 . 3 m g / k g 、 1 m g / k g 、 3 m g / k g 、 1 0 m g / k g および 3 0 m g / k g の用量で実施する。Q T 間隔の変化または補正 Q T 時間を投与される試験化合物の各用量で記録する。心拍数および血圧における影響をまたモニターする。

【 0 7 4 5 】

i i i . 急性ラット研究

本研究の目的は、試験化合物の毒性および最大耐容用量 ( M T D ) をラットに強制経口投与を介して与えられる場合、評価することである。雄性 C r l : C D ( 登録商標 ) ( S D ) I G S B R ラットを 5 群に分けた。投薬の開始時、動物は体重 1 5 0 g ~ 2 5 0 g の範囲でおおよそ 7 週齢である。各群に、5日間1日1回、5 0 m g / k g 、 1 0 0 m g / k g 、 1 5 0 m g / k g 、 2 0 0 m g / k g または 2 5 0 m g / k g の H Y 2 9 0 1 を与える。生きているすべての動物を 6 日目に屠殺する。毒性の評価は、死亡率、臨床観察および体重のデータをベースにする。

【 0 7 4 6 】

i v . 急性イヌ研究

本研究の目的は、試験化合物の毒性および最大耐容用量 ( M T D ) を用量を増加しながらイヌに強制経口投与を介して与えられる場合、評価することである。雄性純血ビーグル犬を研究に割り当てる。投薬の開始時、動物は体重 8 . 0 k g ~ 1 0 . 9 k g の範囲で少なくとも 6 月齢である。イヌに試験化合物を含む投薬調製物各群を、3日間1日1回、2 5 m g / k g 、 5 0 m g / k g または 7 5 m g / k g と用量を上げて与え、4日目は投薬せず、5日目は 4 0 m g / k g の 1 用量である。7 5 m g / k g で観察される毒性の臨床徴候の発生および重篤度により、4日目に投与はしない。

【 0 7 4 7 】

イヌは 0 . 2 5 時間 ± 5 分、0 . 5 時間 ± 5 分、0 . 7 5 時間 ± 5 分、1 . 0 時間 ± 5 分、1 . 5 時間 ± 5 分および 2 . 0 時間 ± 5 分および投薬後 8 時間 ± 1 5 分および 2 4 時間 ± 1 5 分で観察される。1日目および6日目に体重を量る。

【 0 7 4 8 】

投与前および5日目に 4 0 m g / k g 投与後 1 時間、4 時間および 2 4 時間で、心電図を行い、血圧を測定する。

【 0 7 4 9 】

v . リカバリー研究を含む 1 4 日ラット研究

本研究の目的は、少なくとも 1 4 日間ラットに強制経口投与を介して投与する場合、試験化合物の毒性および最大耐容用量 ( M T D ) を評価し、そして 1 4 日までのリカバリー期間の後作用の可逆性、持続性または遅延した発生を算定することである。

【 0 7 5 0 】

雄性 C r l : C D ( 登録商標 ) ( S D ) I G S B R ラットを 4 つの主な研究群と毒物動態学のための 3 つの群の 7 群に分ける。各群に、2 0 0 m M の酢酸緩衝液中に 0 . 2 5 % のメチルセルロース 4 0 0 c p s または体重 1 k g あたり 1 0 m g 、 3 0 m g または 1 5 0 m g の被験物質 ( m g / k g / d a y ) を含む投与調製物を 5 m L / k g の投薬容量で与える。

【 0 7 5 1 】

毒性の評価は、死亡率、臨床観察および眼の観察、体重、食物消費、臨床病理学、臓器重量ならびに肉眼的所見および顕微鏡的所見をベースにする。血液サンプルを、毒物動態学の評価のために採取する。



## 【 0 7 5 2 】

v i . リカバリー研究を含む 1 4 日イヌ研究

強制経口投与（１相）またはカプセル（２相）を介して少なくとも 1 4 日間、毎日イヌに投与したとき試験化合物の毒性および毒物動態を決定した。7 日（１相）または 1 4 日（２相）のリカバリー期間の後に観察できる作用の可逆性、持続性または遅延した発生もまた評価する。3 m g / k g / d a y 、 1 0 m g / k g / d a y 、 3 0 m g / k g / d a y および 7 0 m g / k g / d a y の用量で研究した。

## 【 0 7 5 3 】

上記の方法およびプロトコールは発明の他の抗ヒスタミン薬の前臨床試験において有用である。

## 【 0 7 5 4 】

（参考としての援用）

すべての特許、公表された特許出願および明細書に引用される他の文献は、参考としてその全体が本明細書中に明白に援用される。

## 【 0 7 5 5 】

（等価物）

当業者は、定法の実験のみを用いて、本明細書中に特に記載される本発明の特定の実施形態に対する多くの等価物を認識するか、または確認し得る。そのような等価物は特許請求の範囲に包含されることが意図される。

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 7 5 6 】

【図 1 A】図 1 A は、睡眠障害に関連したパラメータに対する本発明の化合物の効果を描写しているグラフである。

【図 1 B】図 1 B は、睡眠障害に関連したパラメータに対する本発明の化合物の効果を描写しているグラフである。

【図 1 C】図 1 C は、睡眠障害に関連したパラメータに対する本発明の化合物の効果を描写しているグラフである。

【図 2 A】図 2 A は、指定されたレセプターに対する参照化合物の結合を描写しているグラフである。

【図 2 B】図 2 B は、指定されたレセプターに対する参照化合物の結合を描写しているグラフである。

【図 2 C】図 2 C は、指定されたレセプターに対する参照化合物の結合を描写しているグラフである。

【図 2 D】図 2 D は、指定されたレセプターに対する参照化合物の結合を描写しているグラフである。

【図 2 E】図 2 E は、指定されたレセプターに対する参照化合物の結合を描写しているグラフである。

【図 2 F】図 2 F は、指定されたレセプターに対する参照化合物の結合を描写しているグラフである。

【図 2 G】図 2 G は、指定されたレセプターに対する参照化合物の結合を描写しているグラフである。

【図 3】図 3 は、ビヒクルコントロールおよびポジティブコントロールに対する 2 2 で記録された典型的な h E R G カレントトレイシングを描写しているグラフである。

【図 4】図 4 は、C T - 1 8（三角）にて 1 0 m g / k g の濃度で投与された化合物 U U 1（H Y 1 0 1 2 4）の睡眠強固効果を描写しているグラフである。

【図 5】図 5 は、C T - 1 8（三角）にて 1 0 m g / k g の濃度で投与された化合物 U U 1（H Y 1 0 1 2 4）の睡眠連続性促進効果を描写しているグラフである。

【図 6】図 6 は、C T - 1 8（三角）にて 3 0 m g / k g の濃度で投与された化合物 U 1（H Y 2 3 5 3）の睡眠強固効果を描写しているグラフである。

【図 7】図 7 は、C T - 1 8（三角）にて 3 0 m g / k g の濃度で投与された化合物 U 1

(HY2353)の睡眠連続性促進効果を描写しているグラフである。

【図8】図8は、CT-18(三角)にて10mg/kgの濃度で投与された化合物SS1(HY10197)の睡眠強固効果を描写しているグラフである。

【図9】図9は、CT-18(三角)にて10mg/kgの濃度で投与された化合物SS1(HY10197)の睡眠連続性促進効果を描写しているグラフである。

【図10】図10は、CT-18(三角)にて10mg/kgの濃度で投与された化合物SS2(HY10121)の睡眠強固効果を描写しているグラフである。

【図11】図11は、CT-18(三角)にて10mg/kgの濃度で投与された化合物SS2(HY10121)の睡眠連続性促進効果を描写しているグラフである。