

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99807166.8

A61K 31/55

A61K 31/495

A61K 31/435

A61P 25/20

//(A61K31/55,31 : 34)(A61

K31/495,31 : 34)(A61K31/4

35,31 : 34)

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1206996C

[22] 申请日 1999.6.8 [21] 申请号 99807166.8

[30] 优先权

[32] 1998.6.9 [33] JP [31] 160270/1998

[86] 国际申请 PCT/JP1999/003057 1999.6.8

[87] 国际公布 WO1999/063977 英 1999.12.16

[85] 进入国家阶段日期 2000.12.8

[71] 专利权人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪

[72] 发明人 大川滋纪 宫本政臣

审查员 何 瑜

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 李 瑛

权利要求书 1 页 说明书 13 页 附图 1 页

[54] 发明名称 用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物

[57] 摘要

本发明提供了一种用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物，该组合物包含与至少一种选自唑吡坦、唑吡酮、三唑仑和溴替唑仑的活性成分相结合的(S)-N-[2-(1,6,7,8-四氢-2H-茚并[5,4-b]呋喃-8-基)乙基]丙酰胺。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物,它含有与至少一种选自唑吡坦、唑吡酮、三唑仑和溴替唑仑的活性成分相结合的(S)-N-[2-(1,6,7,8-四氢-2H-茚并[5,4-b]呋喃-8-基)乙基]丙酰胺。

2. 一种用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物,它含有与至少一种选自唑吡坦、唑吡酮和三唑仑的活性成分相结合的(S)-N-[2-(1,6,7,8-四氢-2H-茚并[5,4-b]呋喃-8-基)乙基]丙酰胺。

3. 与至少一种选自唑吡坦、唑吡酮、三唑仑和溴替唑仑的活性成分相结合的(S)-N-[2-(1,6,7,8-四氢-2H-茚并[5,4-b]呋喃-8-基)乙基]丙酰胺在制备一种用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物中的应用。

用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物

本发明涉及一种用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物，该组合物包含有与至少一种选自唑吡坦、唑吡酮、三唑仑和溴替唑仑的活性成分相结合的(S)-N-[2-(1,6,7,8-四氢-2H-茚并[5,4-b]呋喃-8-基)乙基]丙酰胺。

睡眠障碍按症状的特征、疾病的起因等可被分类成大约 90 种不同类型（睡眠障碍的国际分类（ICSD）：诊断和编码手册；美国睡眠障碍协会；Allen 出版公司：Lawrence（劳伦斯）、Kansas（堪萨斯）1990）。目前治疗这些障碍的大多数药物是苯并二氮杂革和它们的衍生物，非苯并二氮杂革类如唑吡坦、唑吡酮等是相对较新的催眠药，结构上不同于苯并二氮杂革，但通过苯并二氮杂革受体表现出与苯并二氮杂革类相同的活性，据信苯并二氮杂革类通过使边缘系统和下丘脑镇静降低了信息处理活动并引起睡眠。此外，已知苯并二氮杂革类不增加 REM（快速眼球运动）睡眠和只增加非-REM 睡眠。

另一方面，在 WO97/32871 中公开了各种三环化合物包括(S)-N-[2-(1,6,7,8-四氢-2H-茚并[5,4-b]呋喃-8-基)乙基]丙酰胺，作为 N-乙酰-5-甲氧基色胺兴奋剂具有优良的活性并且适用于治疗或预防睡眠障碍等。

化合物 A 和三唑仑对猴子夜间睡眠潜伏期的影响。各个数值表示出现各个睡眠步骤（SEM）的平均潜伏期。S1+S2：步骤 1 加步骤 2；S3：步骤 3；S4：步骤 4 和 REM：快速眼球运动。*P<0.05，与对照组比较（成对 t-检验）。

现已表明，已知的催眠药具有许多问题如暂时失眠症（波动失眠症）[科学，第 201 卷，第 1039-1041 页，1978]、记忆障碍如顺向健忘症[精神药理学，第 70 卷，第 231-237 页，1980，神经科学和生物行为评论，第 9 卷，第 87-94 页，1985]、在睡眠-苏醒和瞌睡后的共济失调。因此，

需要开发不存在这些问题的催眠药。

本发明的发明者进行了深入细致的研究，结果他们发现(S)-N-[2-(1,6,7,8-四氢-2H-茚并[5,4-b]呋喃-8-基)乙基]丙酰胺(在本文上下文中称为化合物A)与至少一种选自唑吡坦、唑吡酮、三唑仑和溴替唑仑的活性成分相结合(作为一种药物混合物、组合剂量形式或相伴的药物疗法)可产生临床上有益的效果，作为一种药物表现出在治疗和预防睡眠障碍中卓越的效力，基本上没有如反跳失眠症、记忆障碍、睡眠-苏醒和瞌睡后的共济失调的副作用，因此比使用任何上述活性成分的单-治疗更安全。本发明在上述发现的基础上已被开发。

即，本发明提供了一种用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物，它含有与至少一种选自唑吡坦、唑吡酮、三唑仑和溴替唑仑的活性成分相结合的化合物A，

一种减少给哺乳动物施用苯并二氮杂萘类的量和(或)其副作用的方法，该方法包括向该哺乳动物施用有效量的与苯并二氮杂萘类相结合的N-乙酰-5-甲氧基色胺兴奋剂，

一种减少给哺乳动物施用苯并二氮杂萘类的量和(或)其副作用的方法，该方法包括向该哺乳动物施用有效量的与苯并二氮杂萘类相结合的化合物A，

一种减少为了治疗或预防睡眠障碍而给哺乳动物施用活性成分(唑吡坦、唑吡酮、三唑仑和/或溴替唑仑)的量和(或)副作用的方法，该方法包括向该哺乳动物施用有效量的与至少一种选自唑吡坦、唑吡酮、三唑仑和溴替唑仑的活性成分相结合的化合物A，和

一种用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物，该组合物含有与至少一种选自非苯并二氮杂萘类的活性成分相结合的化合物A，等。

在本发明中所使用的化合物A可用在WO 97/32871中公开的实施例11的方法或与其类似的方法来制备。

唑吡坦是N,N,6-三甲基-2-(4-甲基苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-乙酰胺并且能够用在日本专利未审查公开第8384/1988(S63)(USP 4794185)号中公开的方法或与其类似的方法来制备。

唑吡酮是 4-甲基-1-哌嗪羧酸 6-(5-氯-2-吡啶基)-6,7-二氢-7-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-5-基酯并且能够用在日本专利未审查公开第 76892/1973(S48) (USP 3862149)号中公开的方法或与其类似的方法来制备。

三唑仑是 8-氯-6-(2-氯苯基)-1-甲基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]苯并二氮杂萘并且能够用在日本专利未审查公开第 76892/1973(548) (USP 3987052)号中公开的方法或与其类似的方法来制备。

溴替唑仑是 8-溴-6-(邻-氯苯基)-1-甲基-4HS-三唑并[3,4C]噻吩并[2,3e]1,4-二氮杂萘并且能够用在日本专利未审查公开第 80899/1976(S51) (USP 4094984)号中公开的方法或与其类似的方法来制备。

本发明中的用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物含有与至少一种选自唑吡坦、唑吡酮、三唑仑和溴替唑仑的活性成分相结合的化合物 A 作为活性成分。该组合物可以适合每个上述组分的剂型被口服或将每个上述组分与一种药理上可接受的载体或赋形剂混合，然后将它们组合的剂型被口服。

本发明中的用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物含有与至少一种选自唑吡坦、唑吡酮、三唑仑和溴替唑仑的活性成分相结合的化合物 A，例如，可以通过下列过程制得的可选择的形式被提供。(1)上述组分可任意选择地与一种药物上可接受的赋形剂等用已知的制药工艺混合提供一种剂型，(2)各个组分被独立地加工，选择性地与一种药物上可接受的赋形剂等一起加工，同时或错开地与独立剂型结合使用，或(3)各个组分被独立地加工，选择性地与一种药物上可接受的赋形剂等一起加工，以提供独立制备的剂型如套装(试剂盒)。在本发明的药物组合物中，各个组分在独立加工以提供独立制得的剂型的情况下，它们可被一个病人同时服用或错开服用，各个剂型的给药次数可以是相等的或不等的。

本发明的用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物可以以含有全部活性成分的单一剂型的形式被提供，或以各个活性成分或它们的一部分被单独制备的多剂型的形式被提供。活性成分的量是从大约 0.01 至大约 100

%，按组合物的总重量计。该组合物可由病人通过口服的途径来服用，如片剂、细颗粒剂、胶囊剂和颗粒剂等，优选的是片剂、细颗粒剂和胶囊剂。

本发明中的药物组合物可用任何本身是已知的方法或它们的可行的类似方法与以任何本身是已知的方法使用的药物上可接受的载体一起组配。

所述的载体包括任何适用于组配药物的普通的有机和无机载体。例如，可用的是赋形剂、润滑剂、结合剂、崩解剂等用来组配固体制剂；和溶剂、加溶剂、悬浮剂、等渗剂、缓冲剂、安慰剂等用于组配液体制剂。如果需要，可以进一步使用其它添加剂如普通的防腐剂、抗氧化剂、着色剂、甜味剂、吸附剂、润湿剂等。

赋形剂包括，例如，乳糖、白糖、D-甘露糖醇、淀粉、玉米淀粉、结晶纤维素、轻质硅酸酐等。

润滑剂包括，例如，硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石粉、胶体二氧化硅等。

粘合剂包括，例如，结晶纤维素、白糖、D-甘露糖醇、糊精、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、蔗糖、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等。

崩解剂包括，例如，淀粉、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、L-羟丙基纤维素等。

溶剂包括，例如，注射用水、乙醇、丙二醇、碳蜡、芝麻油、玉米油、橄榄油等。

加溶剂包括，例如，聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、苯甲酸苄基酯、乙醇、三氨基甲烷、胆甾醇、三乙醇胺、碳酸钠、柠檬酸钠等。

悬浮剂包括，例如，表面活性剂如硬脂酰三乙醇胺、十二烷基硫酸钠、十二烷基氨基丙酸、卵磷脂、苯扎氯铵、氯化苄乙氧铵、单硬脂酸甘油酯等；亲水性聚合物如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素等。

等渗剂包括，例如，葡萄糖、D-山梨糖醇、氯化钠、甘油、D-甘

露糖醇等。

缓冲剂包括，例如，磷酸盐、乙酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐液体缓冲剂等。

安慰剂包括，例如，苜醇等。

防腐剂包括，例如，对羟基苯甲酸盐、氯丁醇、苜醇、苯乙醇、脱氢乙酸、山梨酸等。

抗氧化剂包括，例如，亚硫酸盐、抗坏血酸等。

光稳定剂包括，例如，二氧化钛等。

含有用于本发明的化合物 A 的药物组合物能以各种剂型被提供，例如，按照本身是已知的方法，如在 WO 97/32871 中公开的方法或与其类似的方法以片剂(包括糖衣片剂、包膜片剂)、粉剂、颗粒剂、胶囊剂(包括软胶囊剂)、液体、注射液、栓剂、持续释放制剂、膏药和口香糖等形式被提供。

含有至少一种选自唑吡坦、唑吡酮、三唑仑和溴替唑仑的成份的药物组合物能够用在含有化合物 A 的上述药物组合物中所用的相同方法来制备。

含有与至少一种选自唑吡坦、唑吡酮、三唑仑和溴替唑仑的活性成分相结合的化合物 A 的用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物与使用任何上述活性成分进行单独治疗时的情况相比较，能够减少所需要的活性成分的用量(剂量)。即，在本发明中，与用唑吡坦、唑吡酮、三唑仑和溴替唑仑的活性成分进行单独疗法治疗或预防睡眠障碍时相比较，优选的是使用更低的量。在本发明中，例如，将分开使用时不能产生有益效果的各个量的活性成分组合表现出对睡眠的作用并且减少成问题的副作用(例如，波动失眠症、记忆障碍、睡眠-苏醒和眩睡后的共济失调)。换句话说，在本发明中，唑吡坦、唑吡酮、三唑仑和/或溴替唑仑的量能被减少到不产生副作用的量和在更低的量时能产生对睡眠的作用。

化合物 A 在单独治疗剂量中不会产生副作用。

含有与至少一种选自唑吡坦、唑吡酮、三唑仑和溴替唑仑的活性成分相结合的化合物 A 的用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物适用于治

疗和/或预防,例如,睡眠障碍(例如,原发性失眠症、睡眠-苏醒韵律失调(例如,工作变动综合症、时差综合症(高速飞行时引起的生理节奏的破坏)、季节性忧郁症、生殖障碍、神经内分泌失调、老年痴呆症、早老性痴呆、伴随衰老的各种失调、脑血管病(例如,脑溢血等)、脑损伤、脊柱损伤、癫痫、焦虑症、抑郁症、躁狂抑郁精神病、精神分裂症、酒精中毒、帕金森症、高血压、动脉硬化、心律不齐、月经前紧张综合症、青光眼、癌症、艾滋病和哺乳动物(例如,人、猫、狗、猴等)的糖尿病。此外,该组合物对预防衰老、免疫调节和排卵期调节(例如,避孕)也是有效的。化合物 A 单独地适用于治疗和/或预防,例如,睡眠障碍(例如,原发性失眠症、睡眠-苏醒韵律失调(例如,工作转变综合症、时差综合症(高速飞行时引起的生理节奏的破坏)、季节性忧郁症、生殖障碍、神经内分泌失调、老年痴呆症、早老性痴呆、伴随衰老的各种失调、脑血管病(例如,脑溢血等)、脑损伤、脊柱损伤、癫痫、焦虑症、抑郁症、躁狂抑郁精神病、精神分裂症、酒精中毒、帕金森症、高血压、动脉硬化、心律不齐、月经前紧张综合症、青光眼、癌症、艾滋病和哺乳动物(例如,人、猫、狗、猴等)的糖尿病,还可预防衰老、免疫调节和排卵期调节(例如,避孕)。

本发明的用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物是低毒性的和能安全地用于人口服。

尽管本发明的药物组合物的剂量的变化是根据施用组合物的对象、所用的给药途径、受治疗者的病况、所用的活性成分的种类等,例如,作为用于睡眠障碍的成人(体重大约 60 公斤)各个活性成分的剂量,下列的量在一天中一次或数次施用,同时或间隔 30 分钟或 3 小时。

化合物 A 的剂量可以是大约 0.05 至大约 10 毫克/体重,优选的是从大约 0.1 至大约 3 毫克的体重每次服用量。

对于一次给药,唑吡坦的剂量可以是大约 0.2 至大约 10 毫克/体重,优选的是从大约 0.5 至大约 5 毫克/体重。

对于一次给药,唑吡酮的剂量可以是约 0.2 至约 10 毫克/体重,优选的是从大约 0.5 至大约 5 毫克/体重。

对于一次给药，三唑仑的剂量可以从约 0.01 至约 0.5 毫克/千克/体重，优选的是从约 0.02 至约 0.3 毫克/千克/体重。

对于一次给药，溴替唑仑的剂量可以从约 0.01 至约 1 毫克/体重，优选的是从约 0.05 至约 0.3 毫克/体重。

在本发明的用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物中，化合物 A 与至少一种选自唑吡坦、唑吡酮、三唑仑和溴替唑仑的活性成分的混合比（相对剂量）是每份（重量）化合物 A 0.1 至 30 份（重量）。

本发明的用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物可以与其它活性成分一起使用（例如，含有苯并二氮杂革化合物的苯并二氮杂革型药物如安定、阿普唑仑、艾司唑仑等；含有脂肪酸衍生物的睡眠节律调节剂如辛羟丁酰胺和它的盐等；含有顺-9、10-十八碳烯酰胺的减少睡眠物质等。这些其它活性成分和化合物 A 和至少一种选自唑吡坦、唑吡酮、三唑仑和溴替唑仑的活性成分用本身是已知的方法进行混合制成药物组合物（例如，片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂包括软胶囊剂、液体、注射液、栓剂、持续释放制剂等）；或者它们可以被分开地组配成不同的制剂，这些制剂可以给同一个对象同时或在不同时间施用。

本发明将参照下列参考实施例，制备实施例和实验实施例在下文中更详细地加以叙述，但是，这些实施例是本发明的一些实施方案的具体说明，而无意于对本发明的范围加以限制。在不背离本发明范围的范围内能作出各种变化和改进。

实施例

参考实施例 1

2,3-二氢苯并咪喃-5-醛

向 2,3-二氢苯并咪喃(100.0 克, 832 毫摩尔)在 N,N -二甲基甲酰胺(134.0 克, 1.83 摩尔)中的溶液中滴加三氯氧磷(255.1 克, 1.66 摩尔), 然后混合物在 80-90℃ 下搅拌 7.5 小时, 将混合物冷却至室温, 倒入水(1 升)中, 并搅拌 15 小时, 产物用甲苯(1.5 升)萃取, 萃取液用水(500 毫升)洗, 接着用碳酸氢钠的饱和水溶液(500 毫升)洗, 在减压下浓缩以获得 115.9 克(产率: 94%)的标题化合物。

参考实施例 2

(E)-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-丙烯酸乙酯

向冰冷却的叔丁醇钠(90.4 克, 941 毫摩尔)在甲苯(1 升)中的悬浮液中滴加膦酰基乙酸三乙基酯(211.0 克, 941 毫摩尔), 接着加入 2,3-二氢苯并呋喃-5-醛(115.9 克, 782 毫摩尔), 将混合物搅拌 1 小时, 然后加入乙酸(12 克, 200 毫摩尔)和水(604 毫升)。分出的有机层用水(525 毫升)洗, 接着用碳酸氢钠的饱和水溶液(263 毫升)洗和在减压下浓缩, 向剩余物中加入甲醇(525 毫升)和水(525 毫升)并将混合物搅拌 30 分钟, 用过滤法收集沉淀的结晶得到 161.2 克(产率: 94%)的标题化合物。

参考实施例 3

3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙酸乙酯

向(E)-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-2-丙烯酸乙酯(160.0 克, 733 毫摩尔)在乙酸(960 毫升)的溶液中加入吸附在活性碳上的 5%钯(32.0 克, 50%水合的), 混合物在氢气氛(环境压力下)下于 50℃搅拌 3.5 小时。滤掉催化剂和得到含有 156.7 克(产率: 97%)的标题化合物的滤液, 将其提供用于下步。

参考实施例 4

3-(6,7-二溴-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙酸

将乙酸钠(59.2 克, 722 毫摩尔)溶解在参考实施例 3 中得到的 3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙酸乙酯(156.7 克, 711 毫摩尔)在乙酸中的溶液中, 向溶液中加入溴(708 克, 4.43 摩尔), 反应混合物在室温下搅拌 4 小时然后加入预冷的 15%的亚硫酸钠水溶液(2527 克)接着与乙腈(480 毫升)一起回流 2 小时。冷却后, 过滤收集结晶并用水洗得到 179.3 克(产率: 72%)的标题化合物。

参考实施例 5

4,5-二溴-1,2,6,7-四氢-8H-茚并[5,4-b]呋喃-8-酮

将 3-(6,7-二溴-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)丙酸(10.0 克, 28.6 毫摩尔)、二氯甲烷(35 毫升)、亚硫酸氯(5.11 克, 40.8 毫摩尔)和 N,N-二甲基甲酰胺(30 毫克)加热至回流 1 小时, 冷却后, 低于 0℃下向反应混合

物中加入氯化铝(4.66 克, 43.3 毫摩尔)和然后将混合物搅拌 30 分钟, 将反应混合物倒入预冷的甲醇(200 毫升)中, 然后搅拌 30 分钟, 过滤收集沉淀的结晶, 用水(500 毫升)洗接着用甲醇(500 毫升)洗得到 7.9 克(产率: 89%)的标题化合物。

参考实施例 6

1,2,6,7-四氢-8H-茚并[5,4-b]呋喃-8-酮

向 4,5-二溴-1,2,6,7-四氢-8H-茚并[5,4-b]呋喃-8-酮(18.4 克, 55.4 毫摩尔)在甲醇中的悬浮液中加入吸附在活性炭上的 10%钨(2.0 克, 50%水分)接着加入乙酸钠(12.6 克, 154 毫摩尔), 混合物在氢气氛(4kgf/cm²)下在 40℃搅拌 1.5 小时, 过滤出晶体和滤液在减压下浓缩, 过滤收集结晶, 用水洗和在甲醇:水=5:1 中连续重结晶得到 800 克(产率: 83%)的标题化合物。

参考实施例 7

(E)-(1,6,7,8-四氢-2H-茚并[5,4-b]呋喃-8-亚基)乙腈

向 1,2,6,7-四氢-8H-茚并[5,4-b]呋喃-8-酮(250.0 克, 1.44 摩尔)和(氰基甲基)磷酸二乙基酯(304.8 克, 1.72 摩尔)在甲苯(6.25 升)中的一个溶液滴加 28% 甲醇钠在甲醇(332.8 克, 1.72 摩尔)中的溶液, 在相同温度下搅拌 2 小时后, 向反应混合物中加入水(2.5 升)以分出有机层, 将有机层用水(1 升)洗和在减压下浓缩, 过滤收集结晶得到 250.4 克(产率: 88%)的标题化合物。

参考实施例 8

(E)-2-(1,6,7,8-四氢-2H-茚并[5,4-b]-8-茚)乙胺盐酸盐

向(E)-(1,6,7,8-四氢-2H-茚并[5,4-b]呋喃-8-亚基)乙腈(30.0 克, 152 毫摩尔)在甲苯(500 毫升)中的溶液加入甲醇(100 毫升), 14.4%氢氧化钠水溶液(10.5 克)和阮内钴(44 克), 混合物在氢气氛(2kgf/cm²)下于 35℃搅拌 5.5 小时, 过滤出结晶后, 向滤液中加入水(160 毫升)和 1N HCl(150 毫升), 然后混合物在 40℃搅拌 30 分钟, 分出含水层并加入饱和氯化钠水溶液(320 毫升), 过滤收集沉淀的结晶得到 30.0 克(产率: 83%)的标题化合物。

参考实施例 9

(S)-2-[1,6,7,8-四氢-2H-茚并[5,4-b]呋喃-8-基]乙胺盐酸盐
将(E)-2-(1,6,7,8-四氢-2H-茚并[5,4-b]呋喃-8-亚基)乙基胺(1.00 克, 5.00 毫摩尔), $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(\text{R})\text{-BINAP}]_2\text{NEt}_3$ (21.0 毫克)和甲醇(10 毫升)在氮气氛下装入哈斯特洛伊耐蚀镍基合金高压釜中, 将氢气引入容器中直至 100 个大气压, 混合物在 50℃ 搅拌 20 小时, 将反应体系减压至正常压力下, 接着用高效液相色谱法测定转化率和产物旋光纯度, (S)-2-[1,6,7,8-四氢-2H-茚并[5,4-b]呋喃-8-基]乙基胺), 转化率为 100% 和光学纯度为 88.8% e.e.

向减压下浓缩得到的剩余物(1.02 克)中加入甲苯(10 毫升), 混合物在冰浴上冷却, 在搅拌下向其中加入 2% 盐酸(10 毫升), 将反应混合物搅拌 30 分钟, 然后在减压下浓缩至留下剩余物(1.21 克), 将浓缩液溶于甲醇(5 毫升), 向其中加入丙酮(10 毫升)。把混合物冷却至 0℃, 然后将其过滤以收集标题化合物(0.64 克)。更进一步地, 将滤液在减压下浓缩, 浓缩液(0.34 克)从甲醇(1.5 毫升)和丙酮(3.0 毫升)的混合物中重结晶得到标题化合物(0.17 克, 总共得到 0.81 克, 产率 68%)。该盐酸盐用 5% 氢氧化钠的水溶液处理产生(S)-2-[1,6,7,8-四氢-2H-茚并[5,4-b]呋喃-8-基]乙胺, 产物的光学纯度用高效液相色谱测定, 其为 100% e.e.

参考实施例 10

(S)-N-[2-(1,6,7,8-四氢-2H-茚并[5,4-b]呋喃-8-基)乙基]丙酰胺(化合物 A)

在 15℃ 下向(S)-2-(1,6,7,8-四氢-2H-茚并[5,4-b]呋喃-8-基)乙胺盐酸盐(100.0 克, 417 毫摩尔)在四氢呋喃(250 毫升)中的一个悬浮液滴加 7.1% 氢氧化钠水溶液(538 毫升), 向反应混合物滴加丙酰氯(44.4 克, 480 毫摩尔), 在室温下持续搅拌 30 分钟, 加入水(800 毫升)过滤收集沉淀出的结晶接着从乙醇:水=1:2 中重结晶得到 99.5 克(产率: 92%)的标题化合物。

制备实施例 1

(1) 化合物 A 10.0 克

- | | |
|---------|--------|
| (2)乳糖 | 60.0 克 |
| (3)玉米淀粉 | 35.0 克 |
| (4)明胶 | 3.0 克 |
| (5)硬脂酸镁 | 2.0 克 |

将化合物 A(10.0 克)、乳糖(60.0 克)和玉米淀粉(35.0 克)混合和混合物与 10%(重量/体积)溶解明胶水溶液(明胶 3.0 克)一起用 1 毫米筛目的筛子进行造粒,和在 40℃下干燥和筛选。如此得到的颗粒与硬脂酸镁(2.0 克)混合和压缩制成未包衣的片剂,未包衣的片剂用含有甘蔗糖、二氧化钛、滑石和阿拉伯树胶的液体包糖衣和用蜂蜡抛光产生 1000 片包衣片剂。

制备实施例 2

- | | |
|----------|--------|
| (1)化合物 A | 10.0 克 |
| (2)乳糖 | 70.0 克 |
| (3)玉米淀粉 | 50.0 克 |
| (4)可溶性淀粉 | 7.0 克 |
| (5)硬脂酸镁 | 3.0 克 |

化合物 A(10.0 克)和硬脂酸镁(3.0 克)与 70 毫升溶解的可溶性淀粉水溶液(7.0 克的可溶淀粉)一起造粒,将颗粒干燥并与乳糖(70.0 克)和玉米淀粉(50.0 克)混合,将混合物压缩成 1000 片。

制备实施例 3

- | | |
|----------|--------|
| (1)化合物 A | 1.0 克 |
| (2)乳糖 | 60.0 克 |
| (3)玉米淀粉 | 35.0 克 |
| (4)可溶性淀粉 | 3.0 克 |
| (5)硬脂酸镁 | 2.0 克 |

将化合物 A(1.0 克)、乳糖(60.0 克)和玉米淀粉(35.0 克)混合和用筛孔为 1 毫米的一个筛子将混合物与 30 毫升 10%(重量/体积)溶解明胶水溶液(明胶 3.0 克)一起造粒,并在 40℃下干燥和筛选。如此制得的颗粒与硬脂酸镁(2.0 克)混合和压缩产生未包衣的片剂,未包衣的片剂用含有甘蔗糖、二氧化钛、滑石和阿拉伯树胶的溶液包糖衣和用蜂蜡抛光以产生 1000 片

包衣片剂。

实验实施例

方法

六只雌性食酸干果猕猴(*Macaca fascicularis*), 重为 2.8 - 4.2 千克, 分别饲养在温度保持在 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 12 小时光照/黑暗循环(6:00 起照明)的一个房间中。在戊巴比妥钠麻醉下植入用于脑电图记录(EEG)、肌电图记录(EMG)和眼电图记录(EOG)的不锈钢螺丝和双极性电极, 从外科手术恢复后, 猴子们完全习惯了位于一个隔音和防电的房间中的记录室($60 \times 60 \times 80$ 厘米)。在 17:50 - 17:55 口服化合物 A(0.003 毫克/千克)和/或三唑仑(0.03 毫克/千克), 化合物 A 和三唑仑被悬浮在 0.5% 甲基纤维素溶液(MC)中。对照猴子服用 0.5% MC。用具有红外光感应性的视频照相机观察受试动物的行为, 在一具有脑电图记录仪(EE5518, NEC 医学系统公司, 东京, 日本)的 MO 盘上记录 EEG、EMG 和 EOG。从 18:00 至 6:00 进行全部记录。EEG 功率谱分析也用一配有个人计算机的快速付立叶变换(FFT)系统连续进行。根据这些 EEG、EMG 和 EOG 数据和行为, 在各 20 秒的出现时间进行视觉判断, 我们根据 Rechtshaffen 和 Kales(1968)基本上地对睡眠 - 苏醒阶段进行分类(即, 阶段 W, 阶段 1+2, 阶段 3, 阶段 4 和快速眼球运动阶段(REM))。从 18:00 起确定各睡眠阶段的潜伏期(首次出现各睡眠阶段前的时间)。夜间各睡眠阶段的出现和其它睡眠参数也得到确定。

结果

用化合物 A(0.003 毫克/千克, 口服)进行治疗对任何睡眠阶段的潜伏期没有任何显著影响。单独使用三唑仑(0.03 毫克/千克, 口服)对睡眠潜伏期也未产生任何显著影响。用三唑仑(0.03 毫克/千克)进行治疗未影响一般行为, 也未引起使用高剂量三唑仑时见到的共济失调和镇静。同时服用化合物 A 和三唑仑对睡眠潜伏期的影响示于图 1 中。同时服用化合物 A 和三唑仑缩短了深慢波睡眠、阶段 3 和阶段 4 的潜伏期, 并且它显著地缩短了阶段 4 睡眠的潜伏期。同时服用对猴子们的一般行为也没有显著影响。

很清楚与三唑仑相结合的化合物 A 对睡眠障碍有优异的疗效而无副作用。

(Rechtschaffen, A 和 Kales, A.A.: 人受试者的睡眠阶段的标准术语、技术和评分体系手册, Bethesda, M. D. 美国卫生, 教育和福利部, 1968)。

工业实用性

用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物含有与至少一种选自唑吡坦、唑吡酮、三唑仑和溴替唑仑的活性成分相结合的(S)-N-[2-(1,6,7,8-四氢-2H-茚并[5,4-b]呋喃-8-基)乙基]丙酰胺(化合物 A), 以一种剂量形式或多种独立的剂量形式存在以及包括给哺乳动物服用该组合物的治疗或预防方法适用于治疗和/或预防, 例如, 睡眠障碍[例如, 原发性失眠症、睡眠-苏醒韵律失调(例如, 工作变动综合症、时差综合症(高速飞行时引起的生理节奏的破坏), 季节性忧郁症, 生殖障碍、神经内分泌失调、老年痴呆症、早老性痴呆、伴随衰老的各种失调、脑血管病(例如, 脑溢血等), 脑损伤、脊柱损伤、癫痫、焦虑症、抑郁症、躁狂抑郁精神病、精神分裂症、酒精中毒、帕金森综合症、高血压、动脉硬化、心律不齐、月经前紧张综合症、青光眼、癌症、艾滋病和哺乳动物(例如, 人、猫、狗、猴等)的糖尿病。此外, 该组合物对预防衰老、免疫调节和排卵期调节(例如, 避孕)也是有效的。化合物 A 单独地适用于治疗和/或预防, 例如, 睡眠障碍(例如, 原发性失眠症、睡眠-苏醒韵律失调(例如, 工作变动综合症), 时差综合症(高速飞行时引起的生理节奏的破坏), 季节性忧郁症、生殖障碍、神经内分泌失调、老年痴呆症、早老性痴呆、伴随衰老的各种失调, 脑血管病(例如, 脑溢血等)、脑损伤、脊柱损伤、癫痫、焦虑症、抑郁症、躁狂抑郁精神病、精神分裂症、酒精中毒、帕金森氏症、高血压、动脉硬化、心律不齐、月经前紧张综合症、青光眼、癌症、艾滋病和哺乳动物(例如, 人、猫、狗、猴等)的糖尿病, 还可预防衰老、免疫调节和排卵期调节(例如, 避孕)。

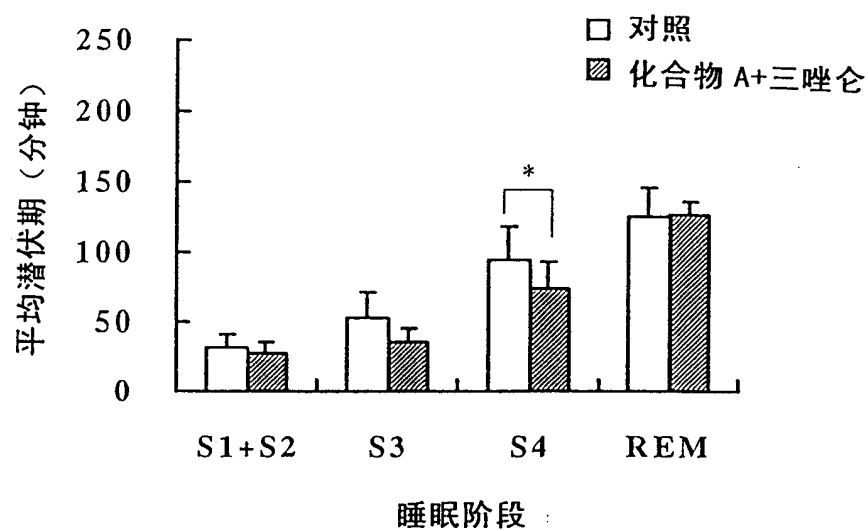


图 1