

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-504761

(P2009-504761A)

(43) 公表日 平成21年2月5日 (2009. 2. 5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/404 (2006. 01)	A 6 1 K 31/404	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/4192 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4192	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/496 (2006. 01)	A 6 1 K 31/496	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4045 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4045	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/437 (2006. 01)	A 6 1 K 31/437	4 C 2 0 4
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 61 頁) 最終頁に続く		

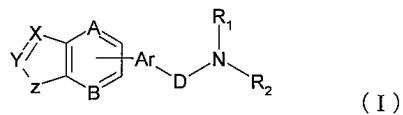
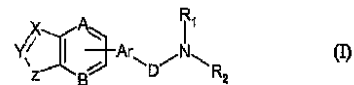
(21) 出願番号	特願2008-527115 (P2008-527115)	(71) 出願人	500137976
(86) (22) 出願日	平成18年8月16日 (2006. 8. 16)		アベンティス・ファーマスーティカルズ・
(85) 翻訳文提出日	平成20年4月4日 (2008. 4. 4)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/032027		アメリカ合衆国ニュージャージー州088
(87) 国際公開番号	W02007/024600		07.ブリッジウォーター. コーポレート
(87) 国際公開日	平成19年3月1日 (2007. 3. 1)		ドライブ55
(31) 優先権主張番号	60/709, 655	(74) 代理人	100127926
(32) 優先日	平成17年8月19日 (2005. 8. 19)		弁理士 結田 純次
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次
		(74) 代理人	100140132
			弁理士 竹林 則幸
		(74) 代理人	100091731
			弁理士 高木 千嘉
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 睡眠剤と置換ビスアリール及びヘテロアリール化合物の組み合わせ物及び治療でのその使用

(57) 【要約】

本発明は、短時間作用型睡眠剤、及び式 (I)

【化1】



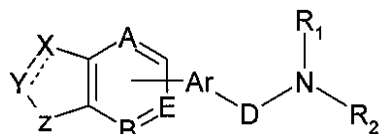
(式中、X、Y、Z、A、B、D、Ar、R₁及びR₂は、本明細書に定義したとおりである) の化合物の組み合わせに関する。本発明の組み合わせは、さまざまな睡眠障害の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

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

【化 1】



(I)

10

[式中、

【化 2】



は、X 及び Y 間の単結合又は二重結合を示し；

X は、CR、CHR、CO、N、O 又は S であり；

Y は、CR、CHR、CO、S(O)₂、N 又は NR であり；

Z は、NR、CO-NR、S(O)₂-NR であり；

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

D は、CH₂ 又は CO であり；

Ar は、置換又は無置換のアリール又はヘテロアリールであり；

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

R₃ 及び R₄ は、水素又は C₁₋₄ アルキルであり；又は

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

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

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

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

20

30

40

50

こで

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

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

アリールは、6 ～ 10 員の芳香族の単環又は二環であり；そして

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

で示される一般構造を有する上記組み合わせ物。

【請求項 2】

10

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

【請求項 3】

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

【請求項 4】

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

20

【請求項 5】

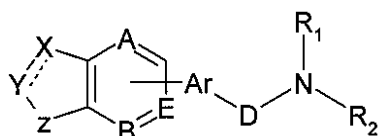
短時間作用型睡眠剤が、式 (I) の化合物と組み合わせられるゾルピデム又は薬学的に許容されるその塩である、請求項 1 に記載の組み合わせ物。

【請求項 6】

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

【化 3】

30



(I)

[式中、

【化 4】



は、X 及び Y 間の単結合又は二重結合を示し；

40

X は、CR、CHR、CO、N、O 又は S であり；

Y は、CR、CHR、CO、S(O) $_2$ 、N 又は NR であり；

Z は、NR、CO-NR、S(O) $_2$ -NR であり；

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

D は、CH $_2$ 又は CO であり；

Ar は、置換又は無置換のアリール又はヘテロアリールであり；

R は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、CN、C(O)NR $_3$ R $_4$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-4} アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、式 C $_n$ H $_x$ F $_y$ 又は OC $_n$ H $_x$ F $_y$ のフルオロアルキル又はフルオロアルコキシ（ここで、n は 1 ～ 4 の整数であり、x は 0

50

～ 8 の整数であり、 y は 1 ～ 9 の整数であり、そして x 及び y の合計は $2n + 1$ である) から選択され; ここで

R_3 及び R_4 は、水素又は C_{1-4} アルキルであり; 又は

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

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

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

ここで、置換基は、置換又は無置換のアリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-4} アルキル、ヘテロアリール C_{1-4} アルキル、ヘテロ環、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-4} アルケニル、式 $C_n H_x F_y$ 又は $O C_n H_x F_y$ のフルオロアルキル又はフルオロアルコキシ(ここで、 n は 1 ～ 4 の整数であり、 x は 0 ～ 8 の整数であり、 y は 1 ～ 9 の整数であり、そして x 及び y の合計は $2n + 1$ である)、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-NHC(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、ハロゲン及びヒドロキシから成るグループから選択され; ここで

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

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

アリールは、6 ～ 10 員の芳香族の単環又は二環であり; そして

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

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

【請求項 7】

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

【請求項 8】

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

【請求項 9】

短時間作用型睡眠剤がゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロン、ザレプロン、メラトニン、ラメルテオン、トリアゾラム、エチゾラム、プロチゾラム及びインディプロン又はそれらの誘導体、又はそれらの何れかの組み合わせの混合物から成るグループから選択される、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 10】

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

【請求項 11】

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

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

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

【請求項 1 3】

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

【請求項 1 4】

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

10

【請求項 1 5】

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

【請求項 1 6】

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

【請求項 1 7】

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

20

【請求項 1 8】

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

【請求項 1 9】

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

【請求項 2 0】

組成物が：

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

30

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

(c) 1 つの不活性層；

を含む多層錠剤にある、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

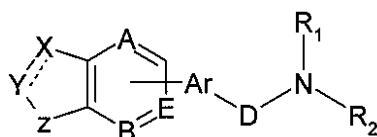
式 (I) の化合物を含有する遅延放出内部核と短時間作用型睡眠剤を含有する即時放出被覆層を含む有核錠にある、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

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

40

【化 5】



(I)

[式中、

50

【化 6】



は、X 及び Y 間の単結合又は二重結合を示し；

X は、CR、CHR、CO、N、O 又は S であり；

Y は、CR、CHR、CO、S(O)₂、N 又は NR であり；

Z は、NR、CO-NR、S(O)₂-NR であり；

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

D は、CH₂ 又は CO であり；

Ar は、置換又は無置換のアリール又はヘテロアリールであり；

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

R₃ 及び R₄ は、水素又は C₁₋₄ アルキルであり；又は

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

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

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

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

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

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

アリールは、6 ~ 10 員の芳香族の単環又は二環であり；そして

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

で示される一般構造を有する化合物である、上記使用。

【請求項 23】

睡眠障害が不眠である、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 24】

睡眠障害が一次性不眠症である、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 25】

睡眠障害が睡眠維持障害不眠である、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 26】

睡眠障害が別の精神障害に関連した不眠である、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 27】

睡眠障害が物質誘発性不眠である、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 28】

睡眠障害が閉塞性睡眠時無呼吸性不眠である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 29】

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

10

【請求項 30】

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

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、少なくとも 1 つの睡眠剤と、少なくとも 1 つの置換ビスアリール、ヘテロアリール化合物の組み合わせに関する。さらに詳しくは、本発明は、少なくとも 1 つの睡眠剤と、選択的セロトニン、 $5HT_{2A}$ 、アンタゴニストであるジアルキルアミノ -、ピペリジニル - 又はピペラジニル - 置換ビスアリール及びヘテロアリール化合物のシリーズから選択される少なくとも 1 つの化合物を含有する組み合わせに関する。本発明の組み合わせは、さまざまな睡眠障害の治療に有用である。

20

【背景技術】

【0002】

米国の成人の慢性的な不眠症は、成人人口の 10 パーセント存在すると推定され、その治療の年間の費用は 109 億ドルと推定されている (JAMA1997; 278: 2170-2177 の 2170 頁)。慢性不眠症患者は、より高いレベルのストレス、不安、抑うつ、及び身体的疾患を訴える。不眠症を治療するための最も一般的な医薬品の種類は、ベンゾジアゼピンであるが、ベンゾジアゼピンの副作用プロファイルには、昼間の鎮静、運動神経の低下、及び認識機能障害が含まれている。更にその上、1984 年の睡眠薬及び不眠症に関する米国国立衛生研究所統一見解会議 (the National Institutes of Health Consensus Conference on Sleeping Pills and Insomnia in 1984) は、薬物乱用、依存性、離脱及び反跳性不眠に関して提起された懸念を理由に、4 ~ 6 週間を超えるそれらの催眠鎮静薬の使用を止めさせるガイドラインを策定した (JAMA 1997; 278: 2170-2177 at 2170)。従って、現在使われているものより効果的な及び / 又は副作用が少ない、不眠症治療のための医薬品を得ることが望ましい。

30

【0003】

閉塞性睡眠時無呼吸の有病率は、成人人口のおおよそ 1 ~ 10 % と推定されているが、恐らく高齢者ではより高い可能性がある (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed., American Psychiatric Association, Washington D.C. (1994))。予備的証拠は、閉塞性睡眠時無呼吸を患うことが、高血圧症、心不整脈、脳梗塞、及び心筋梗塞などの心臓血管系の合併症の感受性増大に関与する可能性があることを示唆している。日中に異様な眠気に襲われることもまた、重大な合併症である。

40

【0004】

現在、閉塞性睡眠時無呼吸を治療するために使われる療法には、肥満患者の減量、経鼻持続的気道陽圧法 (夜間に使う上気道に陽圧をもたらすフェイス・マスク)、咽頭手術、及び完全に成功することが証明されていない様々な薬理作用物質の投与が挙げられる。「

50

閉塞性睡眠時無呼吸の治療」と題した総説のChest 109 (5):1346-1358 (May 1996)を参照。これは参照により本明細書に組み込まれる。これらの薬剤には、アセタゾールアミド、メドロキシプロゲステロン、オピオイド・アンタゴニスト、ニコチン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤及び向精神薬（ノルエピネフリン、ドーパミン及びセロトニンなどの生体アミンの再取り込みを阻止するものを含む）が挙げられる（同文献の1353頁）。使われているこれら多くの薬理作用物質もまた、換気抑制作用（ベンゾジアゼピンのような）又は排尿困難及び／又は男性のインポテンス（プロトリプチリン）のような他の副作用を有しており、したがって閉塞性睡眠時無呼吸を治療するためには副作用の少ない新しい薬剤が必要である。たとえセロトニンが睡眠誘発因子であり、換気刺激因子の可能性がある（同文献の1354頁）としても、 $5HT_{2A}$ 受容体アンタゴニストは閉塞性睡眠時無呼吸の治療に有用であることが見出されている。また、セロトニン・アンタゴニストがイングリッシュ・ブルドッグに作られた睡眠時無呼吸を悪化させることが記載されたAm. J. Respir Crit Care Med (153) pp 776-786 (1996)も参照されたい。しかし、セロトニン生合成メカニズムの機能障害による過剰のセロトニンが、閉塞性無呼吸を惹起しやすい疾患を誘発するかもしれないと仮定されているJournal of Physiology (466) pp 367-382 (1993)；ラットモデルで $5HT_{2A}$ アンタゴニストを用いた更なる研究のEuropean Journal of Pharmacology (259):71-74 (1994)を比較されたい。

10

【0005】

欧州出願公開特許第1262197号には、睡眠時無呼吸を含む睡眠障害の治療法であって、その様な治療を必要とする患者に、セロトニン再取り込み阻害剤（SRI）のような抗うつ剤を併用した $5HT_{1A}$ アンタゴニスト又は2-アドレナリンアンタゴニストの投与による治療法が記載されている。このような併用は、有効性の改善を示す。

20

【0006】

米国特許第6,143,792号には、特異的な $5HT_{2A}$ 受容体アンタゴニストが、睡眠時無呼吸症候群の治療に有用であることが記載されている。同様に、米国特許第6,576,670号には、特異的な $5HT_{2A}$ 及び $5HT_{2A/C}$ 受容体アンタゴニストが、いびき及び上気道高抵抗症候群の治療に有用であることが記載されている。

【0007】

米国特許第6,277,864号には、特異的な $5HT_{2A}$ 受容体アンタゴニストがさまざまな睡眠障害の治療に有用であることが記載されている。

30

【0008】

さまざまな様式及び作用持続時間を有する幾つかの睡眠剤もまた、長年にわたって開発されている。例えば、長時間作用型の睡眠剤の種類が開発されている。同様に、短時間作用型の睡眠剤の種類も開発されている。一般に、短時間作用型睡眠剤は主として催眠薬として、換言すれば睡眠相への入眠期の睡眠剤として作用する。

【0009】

短時間作用型睡眠剤の例としては、GABA-A受容体の調節剤として作用するゾルピデムが挙げられるが、これに限定されない。ゾルピデムはイミダゾピリジン系に属し、即時放出錠剤の形態又は遅延放出を可能にするガレン形態（galenic form）で経口的に投与される。ゾルピデムは迅速に作用し、70%の生物学的利用率で良く吸収される。従来の製剤で5mg～10mgの平均投与量では、投与後0.5時間から3時間の間に最大血漿濃度に到達し、半減期は平均値が約2.4時間と短く、作用時間は最大で6時間である。

40

【0010】

短時間作用型の睡眠剤の別の例として、ピラゾロピリミジン系に属するザレプロン、シクロピロロン系に属するゾピクロン、エスゾピクロン（eszopiclone）、及びそれらの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。同様にフェノチアジン及びベンゾジアゼピンを含むさまざまな他の短時間作用型睡眠剤が開発されている。これらの薬効クラスに属する具体的な化合物として、例えば、トリアゾラム、プロチゾラム又はアリメマジンが挙げられる。

【0011】

50

長時間作用型睡眠剤及び／又は睡眠補助薬もまた開発されている。下記において、当然ながら長時間作用型の睡眠剤とは、主として催眠薬であるが、同様に患者の睡眠の質及び／又は維持を改善する能力のある化合物又は作用物質をいう。「睡眠補助薬」は、主として患者の睡眠の質及び／又は維持、特に深睡眠相の維持を改善するために使われる化合物又は作用物質である。その様な睡眠補助薬の１つの例は、本明細書に記載された式（Ⅰ）の化合物のような、ドーパミンを遮断すること無しに作用する 5 H T 2 A 受容体の阻害剤である。

【 0 0 1 2 】

他の長時間作用型の睡眠剤は、例えば、カルシウムイオン調節剤のテマゼパム（temazepam）、クロナゼパム、ガボキサドール（gaboxadol）及びプレガバリン（pregabalin）及び、並びにそれらの誘導体である。

10

【 0 0 1 3 】

上記の睡眠剤及び／又は睡眠補助薬は、睡眠障害、特に不眠を改善する。しかし、短時間作用型の睡眠剤は主として入眠相に作用するのに対し、長時間作用型の睡眠剤は主として入眠相に作用するが同様に睡眠維持の要素も有し、そして睡眠補助薬はむしろ深睡眠相に作用し、従って患者の全般的な睡眠の質を改善するのを補助する。

【 0 0 1 4 】

特に、ゾピクロン及びエスゾピクロンのような短時間作用型 G A B A アゴニストは、睡眠開始及び睡眠維持の利点を与える。しかし、最適な睡眠維持効果は翌日機能障害の危険性が生じる投与量でのみ認められ、そしてそれは記憶及び歩行障害並びに呼吸器疾患の不要な危険性をもたらす可能性がある。従って、補足的なメカニズムで機能し、付加的な睡眠維持作用を提供する 5 H T 2 A 受容体の阻害剤のような薬剤が望ましいことになる。

20

【 0 0 1 5 】

さらに、ゾピクロン／エスゾピクロンは、ベンゾジアゼピンで見られる 3 / 4 睡眠期（徐波睡眠；S W S）へのマイナスの影響を有しないが、それらが S W S を著しく増強しているようには見えない。これらの期は、睡眠の回復活性に関連しており、従って睡眠維持障害不眠症の患者において低下している（少なくとも若い健常者と比較して）これらの期を増強させることにより、日中機能、並びに場合により加齢、及び睡眠不足と関連する他の疾患（脂肪過多症の亢進、除脂肪体重の減少、及び糖尿病の危険性増加を含む）の処置において改善をもたらすことができる（Van Cauter et al., JAMA, 2000; 284:861-868）。

30

【 0 0 1 6 】

セロトニン 2 A 拮抗作用（5 H T 2 A）のメカニズムは、また、位相前進及び概日プロセスの周期性の全般的な崩壊（特に認知症患者における）になりやすい高齢者の問題である、概日周期の同調を助ける。

【 0 0 1 7 】

徐波睡眠（S W S）は、覚醒（arousal）及び目覚め（awakening）のリスク低下に関連していることにも注目すべきである（Salzarulo et al., Sleep Research Online, 1999; 2:73-77）。これはとりわけ高齢患者に当てはまることかもしれない（Boselli et al., Sleep, 1998; 21:361-367）。さらに、高齢の不眠症患者では、S W S の減少が、認識機能障害と関連している（Crenshaw & Edinger, Physiol. Behav., 1999; 66:485-492）。本明細書に開示された式（Ⅰ）の化合物は、睡眠維持障害不眠症の患者において、S W S を増加させ且つ覚醒を減少させて睡眠期を覚醒状態（wakefulness）に移行させることが見出された。

40

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 8 】

従って、本発明の目的は、睡眠の質を改善し、並びに短時間及び長時間作用型睡眠剤、及び／又は睡眠補助薬のそれぞれの効果を改善することにより、患者の目覚め相（waking-up phase）に悪影響を及ぼすことなく、睡眠補助薬並びに／又は長時間及び短時間作用

50

型睡眠剤の作用の結びつけを可能にする組み合わせを提供することである。

【 0 0 1 9 】

本発明の他の目的及び更なる適用性の範囲は、以下の詳細な説明から明白になる。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 2 0 】

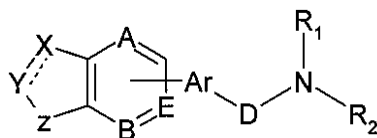
従って、本発明によれば、1つ又はそれ以上の睡眠剤と、1つ又はそれ以上の睡眠補助薬の組み合わせが提供される。本発明の組み合わせは、少なくとも1つの短時間作用型睡眠剤及び/又は長時間作用型睡眠剤及び睡眠補助薬を含む。本発明のこの側面によれば、短時間及び長時間作用型睡眠剤は即時放出又は遅延放出に適合されたガレン製剤 (galenic formulation) の形態で存在し、睡眠補助薬は即時放出に適合されたガレン製剤の形態で存在する。

10

【 0 0 2 1 】

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

【化 1】



(I)

20

[式中、

【化 2】



は、X及びY間の単結合又は二重結合を示し；

Xは、CR、CHR、CO、N、O又はSであり；

Yは、CR、CHR、CO、S(O)₂、N又はNRであり；

Zは、NR、CO-NR、S(O)₂-NRであり；

A、B及びEは、同一か又は異なり、そして互いに独立にCR又はNであり；

Dは、CH₂又はCOであり；

Arは、置換又は無置換の、アリール又はヘテロアリールであり；

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

R₃及びR₄は、水素又はC₁-₄アルキルであり；又は

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

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

30

40

50

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

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

10

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

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

アリールは、6 ~ 10 員の、芳香族の単環又は二環であり；そして

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

で示される一般構造を有する組み合わせが提供される。

【発明の効果】

【0022】

20

短時間及び長時間作用型の睡眠剤と睡眠補助薬の組み合わせは、患者の睡眠に有益な効果を得ることを可能にし、そしてこの効果はこれら 2 つの睡眠剤及び / 又は睡眠補助薬を別々に取った場合より大きい。

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

本明細書で用いられる用語は、以下の意味を有する：

本明細書で用いられる表現「 C_{1-6} アルキル」としては、メチル及びエチル基、並びに直鎖状又は分枝鎖状のプロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシル基が挙げられる。特定のアルキルとしては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル及び *tert*-ブチルがある。「 C_{1-4} アルコキシ」、「 C_{1-4} チオアルキル」、「 C_{1-4} アルコキシ C_{1-4} アルキル」、「ヒドロキシ C_{1-4} アルキル」、「 C_{1-4} アルキルカルボニル」、「 C_{1-4} アルコキシカルボニル C_{1-4} アルキル」、「 C_{1-4} アルコキシカルボニル」、「アミノ C_{1-4} アルキル」、「 C_{1-4} アルキルアミノ」、「 C_{1-4} アルキルカルバモイル C_{1-6} アルキル」、「 C_{1-4} ジアルキルカルバモイル C_{1-4} アルキル」、「モノ-又はジ- C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル」、「アミノ C_{1-4} アルキルカルボニル」、「ジフェニル C_{1-4} アルキル」、「フェニル C_{1-4} アルキル」、「フェニルカルボニル C_{1-4} アルキル」及び「フェノキシ C_{1-4} アルキル」の様なそれらから誘導される表現は、それらに準じて解釈すべきである。

30

【0024】

本明細書で用いられる表現「 C_{2-6} アルケニル」としては、エテニル、並びに直鎖又は分枝鎖のプロペニル、ブテニル、ペンテニル、及びヘキセニル基が挙げられる。同様に、表現「 C_{2-6} アルキニル」としては、エチニル及びプロピニル、並びに直鎖状又は分枝鎖状のブチニル、ペンチニル及びヘキシニル基が挙げられる。

40

【0025】

本明細書で用いられる表現「 C_{1-4} アシル」は、「 C_{1-6} アルカノイル」と同じ意味を持ち、それはまた構造上「 $R-CO-$ 」としても表現でき、ここで R は本明細書で定義される様な C_{1-3} アルキルである。更に、「 C_{1-3} アルキルカルボニル」は、 C_{1-4} アシルと同じ意味を持つことになる。特に、「 C_{1-4} アシル」は、ホルミル、アセチル又はエタノイル、プロパノイル、 n -ブタノイルなどを意味することになる。「 C_{1-4} アシルオキシ」及び「 C_{1-4} アシルオキシアルキル」の様なそれらから誘導される

50

表現は、それらに準じて解釈すべきである。

【0026】

本明細書で用いられる表現「 C_{1-6} ペルフルオロアルキル」は、該アルキル基の全ての水素原子がフッ素原子で置換されることを意味する。例として、トリフルオロメチル及びペンタフルオロエチル、並びに直鎖状又は分枝鎖状のヘプタフルオロプロピル、ノナフルオロブチル、ウンデカフルオロペンチル及びトリデカフルオロヘキシル基が挙げられる。それらから誘導される表現「 C_{1-6} ペルフルオロアルコキシ」は、それらに準じて解釈すべきである。

【0027】

本明細書で用いられる表現「アリール」は、置換又は無置換の、フェニル又はナフチルを意味する。置換フェニル又はナフチルの特定の例としては、*o*-、*p*-、*m*-トリル、1,2-、1,3-、1,4-キシリル、1-メチルナフチル、2-メチルナフチルなどが挙げられる。「置換フェニル」又は「置換ナフチル」は、また、本明細書で更に定義する様な、又は当該技術分野で公知の任意の可能性のある置換基をも含む。従って、それらから誘導される表現「アリールスルホニル」は、それらに準じて解釈すべきである。アリールスルホニルの具体的な例としては、ベンゼンスルホニル、*p*-トルエンスルホニルなどが挙げられる。

10

【0028】

本明細書で用いられる表現「 C_{6-12} アリール C_{1-4} アルキル」は、本明細書で定義される C_{6-12} アリールが、本明細書で定義される C_{1-4} アルキルに更に結合されることを意味する。典型的な例としては、ベンジル、フェニルエチル、2-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルなどが挙げられる。

20

【0029】

本明細書で用いられる表現「ヘテロアリール」は、全ての公知のヘテロ原子を含む芳香族基が挙げられる。典型的な5員環のヘテロアリール基としては、フラニル、チエニル又はチオフェニル、ピロリル、イソピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルなどが挙げられる。典型的な6員環のヘテロアリール基としては、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの基が挙げられる。典型的な二環のヘテロアリール基としては、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ピリドフラニル、ピリドチエニルなどの基が挙げられる。

30

【0030】

同様に、表現「ヘテロアリール C_{1-4} アルキル」は、本明細書で定義したヘテロアリールが、更に、本明細書で定義した C_{1-4} アルキルに結合されることを意味する。典型的な例としては、フラニルメチル、チエニルエチル、2-(チオフェニル)プロピル、ピロリルメチル、イソピロリルエチル、ピラゾリルメチル、イミダゾリルメチルなどが挙げられる。

【0031】

本明細書で用いられる表現「ヘテロ環」としては、公知の還元されたヘテロ原子を含む環状基の全てが挙げられる。典型的な5員環のヘテロ環基としては、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、2-チアゾリニル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリルなどが挙げられる。典型的な6員環のヘテロ環基としては、ピベリジニル、ピベラジニル、モルホリニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。その他の種々のヘテロ環基としては、アジリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル及びトリアゾカニルなどが挙げられが、それらに限定されない。それらから誘導される表現「ヘテロ環 C_{1-4} アルキル」は、それらに準じて解釈すべきである。特定のヘテロ環 C_{1-4} アルキルの例としては、N-ピロリジニルメチル、N-ピロリジニルエチル、ピロリジニル-2-メチル、2-ピロリジニル-2-エチルなどが挙げられるが、それらに限定されない。同様にして、表現「 C_{1-4} アルキルヘテロ環 C_{1-4} アルキル」は、それらに準じて解釈すべきである。典型的な例と

40

50

しては、N - エチルピロリジニル - N' - メチル、2 - エチル - N - ピロリジニルエチル、N - エチル - ピロリジニル - 2 - メチル、2 - ピロリジニルエチル - 2 - エチルなどが挙げられるが、それらに限定されない。

【0032】

「ハロゲン」又は「ハロ」は、クロロ、フルオロ、ブロモ及びヨードを意味する。

【0033】

本明細書で使用される、「患者」は、例えば、ラット、マウス、犬、猫、豚の様な温血動物、及びヒトの様な霊長類を意味する。

【0034】

本明細書で使用される表現「薬学的に許容される担体」とは、医薬組成物、即ち、患者に投与可能な剤形を形成可能にするために、本発明の化合物と混合される非毒性の溶媒、懸濁剤、添加剤、補助剤、又はその他の物質を意味する。その様な担体の1例としては、非経口的投与に通常使用される薬学的に許容されるオイルがある。

10

【0035】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物の塩が、医薬製剤において使用可能であることを意味する。しかしながら、その他の塩は、本発明による化合物、又は薬学的に許容されるその塩の製造において有用である可能性がある。本発明の化合物の薬学的に許容される好適な塩には、酸付加塩、例えば、本発明に従う化合物の溶液を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、グルタル酸、酢酸、サリチル酸、ケイ皮酸、2 - フェノキシ安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、安息香酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、炭酸又はリン酸の様な薬学的に許容される酸の溶液と混合することにより生成する塩が含まれる。オルトリン酸一水素ナトリウム及び硫酸水素カリウムの様な酸金属塩もまた、生成可能である。また、その様に形成された塩は、一又は二酸塩として現れてもよく、そして実質的に無水の状態で存在可能であり、又は水和物を形成することも可能である。更に、本発明の化合物が酸部分を有する場合、薬学的に許容される好適なその塩としては、アルカリ金属塩、即ち、ナトリウム又はカリウム塩；アルカリ土類金属塩、即ち、カルシウム又はマグネシウム塩；好適な有機リガンドにより形成された塩、例えば第四級アンモニウム塩が挙げられる。

20

30

【0036】

本明細書で使用される用語「プロドラッグ」は、当該分野において一般的に認められている意味を有するものとする。その様に定義されるものとしては、薬理学的に非活性化化学物質で、代謝された場合、又は哺乳類系の様な生物系により化学的に転換された場合、薬理学的に活性な物質へ転換される物質が挙げられる。

【0037】

表現「立体異性体」は、個々の分子において、空間における原子の配向のみが異なる分子の全ての異性体に対して用いられる一般的用語である。典型的には、少なくとも1個の不斉中心に基づき通常形成される鏡像異性体（エナンチオマー）が挙げられる。本発明に従う化合物が2つ又はそれ以上の不斉中心を有する場合それらは更にジアステレオマーとして存在でき、また一定の分子は幾何異性体（シス/トランス）として存在することもできる。同様に、本発明の一定の化合物は、急速な平衡状態にある2つ又はそれ以上の構造的に異なった形態（通常互変異性体として知られている）の混合物として存在することもできる。典型的な互変異性体の例としては、ケト - エノール互変異性体、フェノール - ケト互変異性体、ニトロソ - オキシム互変異性体、イミン - エナミン互変異性体などが挙げられる。当然ながらその様なすべての異性体、及び任意の割合でのその混合物も、本発明の範囲内に包含される。

40

【0038】

本明細書で使用される用語「溶媒和物」は、溶質イオン又は分子と、1つ若しくはそれ以上の溶媒分子から成る凝集体を意味する。同様にして、「水和物」は、溶質イオン又は

50

分子と、1つ若しくはそれ以上の水分子との凝集体を意味する。

【0039】

広い意味において、用語「置換された」は、有機化合物のあらゆる許容される置換基を含むものとする。本明細書で開示される幾つかの特定の実施態様において、用語「置換された」は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ ペルフルオロアルキル、フェニル、ヒドロキシ、 $-CO_2H$ 、エステル、アミド、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ チオアルキル、 $C_1 - C_6$ ペルフルオロアルコキシ、 $-NH_2$ 、Cl、Br、I、F、 $-NH-$ 低級アルキル及び $-N$ (低級アルキル)₂ から成るグループから独立に選択される1つ又はそれ以上の置換基で置換されたことを意味する。しかしながらその他の当業者に公知の置換基もまた、これらの実施態様において使用可能である。

10

【0040】

「治療的有効量」は、名を挙げた疾患、障害又は状態を治療するのに有効な組み合わせ又は組成物の量を意味する。

【0041】

「投与する」には、経口、舌下、口腔、経皮、吸入、直腸又は注射（筋肉内、静脈内、皮下などを含む）などの任意の適切な経路を介する投与、又はその組み合わせ若しくは組成物を患者に与える任意の他の適切な方法を介する投与が含まれる。

【0042】

用語の「治療する」とは：

(i) 病気、障害及び/又は状態に罹り易いが、未だ罹っていると診断されていない患者に、その病気、障害又は状態が起こるのを予防すること；

20

(ii) 病気、障害又は状態を阻害する、即ちその進行を阻止すること；及び

(iii) 病気、障害又は状態を軽減する、即ちその病気、障害及び/又は状態の退縮を引き起こすことをいう。

【0043】

「短時間作用型睡眠剤」は、睡眠の誘発（換言すれば睡眠相への入眠期）が可能な化合物及び/又は作用物質をいう。

【0044】

「長時間作用型睡眠剤」は、主として睡眠誘発剤であるが、また睡眠の質及び/又は維持を改善する能力のある化合物又は作用物質をいう。

30

【0045】

用語の「睡眠補助薬」は、主として患者の睡眠の質及び/又は睡眠維持（特に深睡眠相）を改善するために使われる化合物又は作用物質をいう。

【0046】

用語の「回復睡眠」とは、目覚めたときに休息状態を創る睡眠を意味する。

【0047】

本明細書に用いられる用語の「睡眠障害」は、米国精神医学会（American Psychiatric Association）によって発行された精神疾患の診断と統計マニュアル第4版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (1994)、以下DSM-IVと呼ぶ）に輪郭が示された記述の全てを意味する。本発明によって治療することができる特定の睡眠障害には、不眠症、一次性不眠性、睡眠維持障害不眠、他の精神障害に関連する不眠、物質誘発性不眠及び閉塞性睡眠時無呼吸が挙げられるが、これらに限定されない。睡眠障害の更なる説明及び考察は、アメリカ睡眠障害連合会（American Sleep Disorders Association）によって発表された睡眠障害国際分類：診断とコードの手引（International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual (1990)）に記載されている。

40

【0048】

本明細書に用いられる用語の「不眠（症）」には、精神障害、他の身体的疾患及び物質誘発性睡眠障害のような、他の因子が原因で起こるものではない全ての睡眠障害が含まれる。本明細書に用いられる不眠症はまた、DSM-IVに定義された、2つの下位区分、即ち睡

50

眠異常及び睡眠時随伴症を含む、一次性睡眠障害を意味するものとする。

【0049】

用語の「一次性不眠症」は、DSM-IVに定められた定義の全てを意味するものとする。さらに、本明細書に用いられる「一次性不眠症」には、「睡眠維持障害不眠」も含まれるものとする。DSM-IVは、一次性不眠症の診断基準を以下のように掲げている：

A．主訴が、少なくとも1ヶ月間にわたる、睡眠の開始又は維持の困難、又は非回復性の睡眠である。

B．睡眠障害（又はそれに関連する日中の疲労感）が、臨床的に顕著な苦痛、又は社会的、職業的又は他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。

C．睡眠障害が、ナルコレプシー、呼吸関連睡眠障害、概日リズム睡眠障害、又は睡眠時随伴症の経過中にのみ起こるものではない。

D．その障害が、別の精神障害（例えば、大うつ病性障害、全般性不安障害、せん妄）の経過中にのみ起こるものではない。

E．その本障害が、物質（例えば、濫用薬物、投薬）又は一般身体疾患の直接的な生理学的作用によるものでない。

【0050】

本明細書に用いられる用語の「（別の）精神障害に関連する睡眠障害」には、（別の）精神障害に関連する不眠及び過眠の両者が含まれる。DSM-IVは、別の精神障害に関連する不眠症の診断基準を以下のように掲げている：

A．主訴が、少なくとも1ヶ月間にわたる、日中の疲労感若しくは日中機能障害に関連した睡眠の開始又は維持の困難、又は非回復性の睡眠である。

B．睡眠障害（又は日中統廃症）が、臨床的に顕著な苦痛、又は社会的、職業的又は他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。

C．不眠症が、別のI軸又はII軸障害（例えば、大うつ病性障害、全般性不安障害、不安を伴う適応障害、統合失調症など）と関連すると判断されるが、独立した臨床上の注意を必要とするほど十分重症である。

D．その障害が、別の睡眠障害（例えば、ナルコレプシー、呼吸関連睡眠障害、睡眠時随伴症）ではうまく説明されない。

E．その障害が、物質（例えば、濫用薬物、投薬）又は一般身体疾患の直接的な生理学的作用によるものでない。

【0051】

同様に、DSM-IVは、別の精神疾患に関連する過眠の診断基準を以下のように掲げている：

A．主訴が、殆ど毎日起こる長時間の睡眠エピソード又は日中の睡眠エピソードのいずれかによって明らかな、少なくとも1ヶ月にわたる過度の眠気である。

B．過度の眠気が、臨床的に顕著な苦痛、又は社会的、職業的又は他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。

C．過眠が、別のI軸又はII軸障害（例えば、大うつ病性障害、気分変調性障害、統合失調症など）と関連すると判断されるが、独立した臨床上の注意を必要とするほど十分重症である。

D．その障害が、別の睡眠障害（例えば、ナルコレプシー、呼吸関連睡眠障害、睡眠時随伴症）では、又は不十分な量の睡眠ではうまく説明されない。

E．その障害が、物質（例えば、濫用薬物、投薬）又は一般身体疾患の直接的な生理学的作用によるものでない。

【0052】

本明細書に用いられる用語の「物質誘発性睡眠障害」は、独立した臨床上の注意を必要とするほど十分重症であり、物質（例えば、濫用薬物、投薬、又は毒物暴露）の直接的な生理学的作用によると判断される、睡眠における顕著な障害を意味する。本明細書で言及される濫用薬物、投薬、又は毒物暴露の特定の例には、カフェイン、アルコール、アンフェタミン、オピオイド、鎮静剤、睡眠薬、抗不安薬などが挙げられるが、これらに限定さ

10

20

30

40

50

れない。DSM-IVは、物質誘発性睡眠障害の診断基準を以下のように掲げている：

A．独立した臨床上の注意を必要とするほど十分に重症である、睡眠における顕著な障害。

B．病歴、理学的検査所見、又は検査室検査所見から、次の(1)又は(2)の何れかの証拠がある：(1)物質中毒又は離脱の間、又は1ヶ月以内に発症した基準Aの症状；(2)投薬使用が、睡眠障害と病因学的に関係している。

C．その障害が、物質誘導でない睡眠障害ではうまく説明されない。症状が、物質誘導でない睡眠障害によってうまく説明できるという証拠には、次のことが含まれる：症状が、物質の使用(又は投薬使用)の開始に先んじる；症状が、急性離脱の中止後又は重篤な中毒後かなりの期間(例えば、約1ヶ月)持続する、又は用いた物質の所定の種類又は量又は使用期間から予想されるよりかなり過度である；又は独立した物質非誘発性睡眠障害の存在を示唆する別の証拠(例えば、物質とは無関係の再発性エピソードの病歴)がある。

D．本障害は、せん妄の経過中にのみ起きるものではない。

E．睡眠障害が、臨床的に顕著な苦痛、又は社会的、職業的又は他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。

【0053】

本明細書に用いられる「離脱」とは、物質使用の中止又は減少、又は薬理学的アンタゴニストの投与(又は投薬)の後に起こる、厄介な身体的変化によって特徴付けられる症候群をいう。

【0054】

本明細書に用いられる用語の「閉塞性睡眠時無呼吸」は、DSM-IVに定義されているような呼吸関連睡眠障害である。それは、また、上気道抵抗性症候群とも呼ばれ、一般に睡眠中の上気道閉塞の反復するエピソードを含み、通常大きいびき又は静寂のエピソードと交互に起こる短い喘ぎによって特徴付けられる。DSM-IVは、呼吸関連睡眠障害の診断基準を以下のように掲げている：

A．過度の眠気又は不眠を引き起こす睡眠障害で、睡眠と関連した呼吸状態(例えば、閉塞性睡眠時無呼吸、又は中枢性睡眠時無呼吸、又は肺泡低換気症候群)によると判断される。

B．その障害が、別の精神疾患ではうまく説明されず、物質(例えば、濫用薬物、投薬)又は(呼吸関連障害以外の)一般身体疾患の直接的な生理学的作用によるものでない。

【0055】

睡眠障害の主観的及び客観的な判定：睡眠の開始、持続時間、又は質(例えば、非回復性又は回復性睡眠)が損なわれているか又は改善されているかを判定するための多くの方法がある。1つの方法は、患者の自覚的な判断で、例えば、彼らが目を覚ましたとき眠いと感じるか休めたと感じるかである。他の方法は、例えば、患者が眠りに着くのにどれだけ時間が掛かるか、患者は夜中に何度目を覚ますか、睡眠中に患者は落ち着きが無いかなど、別の人による睡眠中の患者の観察を含む。もう1つの方法は、睡眠段階を客観的に測定することである。

【0056】

睡眠ポリグラフィーは、睡眠中の多数の電気生理学的パラメータを監視することであり、一般的にEEG活性、眼電図活性及び筋電図活性の測定、並びに他の測定を含む。それらの結果から、観察と並行して、睡眠潜時(眠りに着くまでに掛かる時間)だけでなく、睡眠の質の指標になる睡眠持続性(睡眠と覚醒状態の全体的なバランス)も測定できる。

【0057】

睡眠ポリグラフ計によって測定できる5つの明確な睡眠段階：急速眼球運動(REM)睡眠及び4段階の非急速眼球運動(NREM)睡眠(段階1、2、3及び4)がある。段階1NREM睡眠は、覚醒状態から睡眠に至る移行段階で、健康な成人が費やす睡眠時間の約5%を占める。独特のEEG波形(睡眠紡錘波及びK複合波)によって特徴付けられる段階2のNREM睡眠は、睡眠時間の約50%を占める。段階3及び4のNREM睡眠

10

20

30

40

50

(まとめて徐波睡眠として知られる)は最も深いレベルの睡眠であり、睡眠時間の約10～20%を占める。大半の典型的な物語のような夢が発生するREM睡眠は、全睡眠の約20～25%を占める。

【0058】

これらの睡眠段階には、特徴的な夜全体の時間的構成がある。NREM段階3及び4は、夜の最初の3分の1から半分に起こる傾向があり、睡眠不足に応じて持続時間が増加する。REM睡眠は一晩中周期的に起こる。NREM睡眠との交代は、約80～100分毎である。REM睡眠期は、朝方近く持続時間が増加する。ヒトの睡眠はまた、一生を通じて特徴的に変化する。小児期及び早期青年期においては徐波睡眠が大量で相対的に安定しているが、その後成人年齢を通じて睡眠の持続性及び深さは低下する。この低下は、増加した覚醒状態及び段階1睡眠、並びに減少した段階3及び4睡眠によって反映される。

10

【0059】

従って、本発明によれば、2つの睡眠薬の組み合わせ、又は少なくとも1つの睡眠薬と少なくとも1つの睡眠補助薬の組み合わせが提供される。本発明の組み合わせは、少なくとも1つの短時間若しくは長時間作用型睡眠剤及び睡眠補助薬を含む。本発明のこの側面によれば、短時間又は長時間作用型睡眠剤は、即時放出又は遅延放出に適合されたガレン製剤中に存在し、睡眠補助薬は、即時放出に適合したガレン製剤の形態で存在する。

【0060】

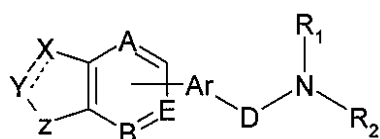
とりわけ、本発明によれば、少なくとも1つの短時間作用型睡眠剤及び下に記載される式(I)の化合物の組み合わせを提供される。式(I)の化合物は、また、米国仮出願第60/651,911号に記載されており、これは参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0061】

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

【化3】



(I)

30

[式中、

【化4】



は、X及びY間の単結合又は二重結合を示し；

Xは、CR、CHR、CO、N、O又はSであり；

Yは、CR、CHR、CO、S(O)₂、N又はNRであり；

Zは、NR、CO-NR、S(O)₂-NRであり；

40

A、B及びEは、同一か又は異なり、そして互いに独立にCR又はNであり；

Dは、CH₂又はCOであり；

Arは、置換又は無置換のアリール又はヘテロアリールであり；

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

R₃及びR₄は、水素又はC₁₋₄アルキルであり；又は

50

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

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

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

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

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

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

アリールは、6 ~ 10 員の芳香族の単環又は二環であり；そして

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

【0062】

本発明の 1 つの側面において、式 (I) の化合物であって、以下の置換基：

D は CH_2 であり；

Ar は、置換又は無置換のフェニル、ピリジニル、ピラジニル、フラニル又はチオフェニルであり；ここで、置換基は、フッ素、塩素、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ及び $-CF_3$ から選択され；

R は、それぞれ独立に、水素、CN 又は C_{1-4} アルキルから選択され；

R_1 及び R_2 は、同一か又は異なり、そして互いに独立に、置換又は無置換のベンゾイル、チオフェニルカルボニル、ピリジニルカルボニル、ピラジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピリダジニルカルボニル、ジヒドロ-ベンゾ [1, 4] ジオキシニルカルボニル、ベンゾ [1, 3] ジオキシニルカルボニル、フェニル C_{0-4} アルキル、チオフェニル C_{1-4} アルキル、アザ-ピシクロ [2, 2, 2] オクチル C_{0-4} アルキル、アザ-ピシクロ [3, 2, 1] オクチル C_{0-4} アルキル、ピペリジニル C_{0-4} アルキル、ピロリジニル C_{0-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキル及びジ C_{1-4} アルキルアミノ C_{1-4} アルキルから選択され；ここで、置換基部分は、フッ素、塩素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 OCF_3 及び CF_3 から選択された 1 つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく；又は

R_1 及び R_2 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになり、ピペラジン及びジアゼパンから成るグループから選択される無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し；ここで、置換基は、フェニル、フルオロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ピリジニル、チオフェニル、フラニル及び C_{1-4} アルキルから成るグループから選択される；

を有する化合物が好ましい。

【 0 0 6 3 】

本発明の更なる側面において、式 (I) の化合物であって、以下の置換基：

【 化 5 】



は、X 及び Y 間の二重結合を示し；

X は、C R であり；

Y は、C R であり；

Z は、N R であり；

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

A r はフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、ピリジニル、ピラジニル、フラニル又はチオフェニルであり；

R は、それぞれ独立に、水素、C N、メチル、エチル、メトキシ、フッ素、C F₃ 又は O C F₃ から選択され；

R₁ 及び R₂ は、同一か又は異なり、そして互いに独立に、ベンジル、フルオロベンジル、フルオロベンゾイル、クロロベンゾイル、イソプロポキシベンゾイル、トリフルオロメチルベンゾイル、フルオロ - トリフルオロメチルベンゾイル、トリフルオロメトキシベンゾイル、チオフェニルカルボニル、ピリジニルカルボニル、ピラジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピリダジニルカルボニル、ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニルカルボニル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソリルカルボニル、アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチルメチル、N - メチル - ピペリジニル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピロリジニルプロピル及びジメチルアミノエチルから選択され；又は

R₁ 及び R₂ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペラジン及びジアゼパンから成るグループから選択される無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し；ここで、置換基は、フェニル、フルオロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ピリジニル、チオフェニル、フラニル及びメチルから選択される；

を有する化合物が好ましい。

【 0 0 6 4 】

上に記載された実施態様内に包含される化合物の例としては、以下の化合物が挙げられるが、それらに限定されない。

N - ベンジル - N - [3 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - N' , N' - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン；

4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンズアミド；

N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - ベンズアミド；

N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - ベンズアミド；

4 - フルオロ - N - [3 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンズアミド；

チオフェン - 2 - カルボン酸 [3 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド；

チオフェン - 2 - カルボン酸 [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド；

チオフェン - 2 - カルボン酸 (2 - ジメチルアミノ - エチル) - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - アミド；

4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンズアミド；

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 4 - イルメチル) - 4 - フルオロ -
N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - ベンズアミド
・トリフルオロ酢酸塩 ;

4 - フルオロ - N - [5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - N - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - フルオロ - 3 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - (1 H - インドール - 5 - イル) - チオフェン - 2 - イルメチル] - N - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンズアミド・酢酸塩 ;

【 0 0 6 5 】

(4 - フルオロ - ベンジル) - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - N ' , N ' - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン ;

(1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 4 - イルメチル) - (4 - フルオロ - ベンジル) - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - アミン・酢酸塩 ;

N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 4 - フルオロ - N - [5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩 ;

4 - フルオロ - N - [5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - チオフェン - 2 - イルメチル] - N - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - (1 H - インドール - 5 - イル) - フラン - 2 - イルメチル] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンズアミド ;

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 R - イル) - 4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 6 - イル) - ベンジル] - ベンズアミド ;

ピリミジン - 4 - カルボン酸 [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド ;

ピリミジン - 2 - カルボン酸 [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド ;

ピリダジン - 3 - カルボン酸 [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド ;

ピリダジン - 4 - カルボン酸 [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド ;

2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - カルボン酸 [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド ;

N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - 4 - イソプロポキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンズアミド ;

N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - 3 - イソプロポキシ - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンズアミド ;

N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド ;

【 0 0 6 6 】

4 - クロロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンズアミド ;

ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - カルボン酸 [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド ;

N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 4 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

N - [4 - (1 H - インドール - 5 - イル) - チオフェン - 2 - イルメチル] - N - (

3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル) - イソニコチンアミド ;

N - [4 - (1 H - インドール - 5 - イル) - フラン - 2 - イルメチル] - N - (3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル) - イソニコチンアミド ;

N - [2 - クロロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - イソニコチンアミド ;

【 0 0 6 8 】

ピリジン - 2 - カルボン酸 [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド ;

N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ニコチンアミド ;

N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 3 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド ;

N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - イソニコチンアミド ;

N - [4 - フルオロ - 3 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - イソニコチンアミド ;

N - [4 - フルオロ - 3 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - 4 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド・酢酸塩 ;

N - [3 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - イソニコチンアミド ;

ピラジン - 2 - カルボン酸 [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミド ;

5 - [4 - フルオロ - 3 - (4 - メチル - 2 - ピリジン - 3 - イル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 H - インドール・酢酸塩 ;

5 - { 4 - フルオロ - 3 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - 1 H - インドール ;

5 - [4 - フルオロ - 3 - (4 - メチル - 2 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 H - インドール・酢酸塩 ;

5 - { 5 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル] - ピリジン - 3 - イル } - 1 H - インドール・酢酸塩 ;

5 - { 4 - フルオロ - 3 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - 1 H - インドール ;

5 - [4 - フルオロ - 3 - (2 - フラン - 2 - イル - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 H - インドール ;

5 - { 5 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル] - フラン - 3 - イル } - 1 H - インドール・トリフルオロ酢酸塩 ;

5 - { 5 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - ピリジン - 3 - イル } - 1 H - インドール・酢酸塩 ;

【 0 0 6 9 】

5 - { 5 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - フラン - 3 - イル } - 1 H - インドール ;

5 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 H - インドール ;

5 - [4 - フルオロ - 3 - (4 - メチル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 H - インドール ;

5 - { 3 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - 1 H - インドール ;

5 - { 6 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル] - ピラジン - 2 - イル } - 1 H - インドール・酢酸塩 ;

5 - { 4 - フルオロ - 3 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イ

10

20

30

40

50

ルメチル] - フェニル} - 1 H - インドール・酢酸塩；

5 - { 4 - フルオロ - 3 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリル；

5 - [3 - (4 - メチル - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 H - インドール；

5 - { 4 - フルオロ - 3 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - 3 - メチル - 1 H - インドール；

N - [5 - (3 - シアノ - 1 H - インドール - 5 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 4 - フルオロ - ベンズアミド；

5 - { 4 - フルオロ - 3 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリル；

5 - (3 - { [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - (4 - フルオロ - ベンジル) - アミノ] - メチル } - 4 - フルオロ - フェニル) - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩；

4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン - 5 - イル) - ベンジル] - N - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンズアミド；

5 - { 4 - フルオロ - 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピリジン；及び

4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 5 - イル) - ベンジル] - N - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンズアミド；又

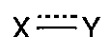
は、

薬学的に許容されるそれらの塩、又はそれらの光学若しくは立体異性体。

【 0 0 7 0 】

本発明の更に別の実施態様において、式 (I) の化合物であって、以下の置換基：

【 化 6 】



は、X 及び Y 間の二重結合を示し；

X は C R であり；

Y は N であり；

Z は N R であり；

A、B 及び E は C H であり；

A r は、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、ピリジニル、ピラジニル、フラニル又はチオフェニルであり；

R は、それぞれ独立に、水素、メチル、エチル、メトキシ、フッ素、C F ₃ 又は O C F ₃ から選択され；

R₁ 及び R₂ は、同一か又は異なり、そして互いに独立に、ベンジル、フルオロベンジル、フルオロベンゾイル、クロロベンゾイル、イソプロポキシベンゾイル、トリフルオロメチルベンゾイル、フルオロ - トリフルオロメチルベンゾイル、トリフルオロメトキシベンゾイル、チオフェニルカルボニル、ピリジニルカルボニル、ピラジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピリダジニルカルボニル、ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニルカルボニル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソリルカルボニル、N - メチル - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチルメチル、N - メチル - ピペリジニル、ピペリジニル、N - メチル - ピロリジニル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピロリジニルプロピル、メチルアミノエチル及びジメチルアミノエチルから選択され；又は

R₁ 及び R₂ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペラジン及びジアゼパンから成るグループから選択される、無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し；ここで、置換基は、フェニル、フルオロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ピリジニル、チオフェニル、フラニル及びメチルから成るグループから選択される；

を有する化合物が好ましい。

【 0 0 7 1 】

本実施態様の範囲内の化合物の例としては、以下の化合物が挙げられるが、それらに限定されない。

N - ベンジル - N - [3 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンジル] - N ' , N ' - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン・塩酸塩 ;

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - N - [5 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - ピリジン - 3 - イルメチル] - N ' , N ' - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン・酢酸塩 ;
(4 - フルオロ - ベンジル) - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンジル] - ピロリジン - 2 S - イルメチル - アミン ;

(4 - フルオロ - ベンジル) - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;

N - (4 - フルオロ - ベンジル) - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンジル] - N ' - メチル - エタン - 1 , 2 - ジアミン ;

(4 - フルオロ - ベンジル) - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンジル] - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

(4 - フルオロ - ベンジル) - [4 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - フラン - 2 - イルメチル] - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (e x o - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (e n d o - 8 - メチル - 8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) - ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 3 S - イル) - ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩 ;

4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (1 - メチル - ピロリジン - 3 R - イル) - ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩 ;

4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (1 - メチル - ピロリジン - 3 S - イル) - ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩 ;

【 0 0 7 2 】

4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピル) - ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンズアミド ;

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 R - イル) - 4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンジル] - ベンズアミド ;

キラル N - [2 - フルオロ - 5 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - ベンジル] - N - (1 - メチル - ピロリジン - 3 R - イル) - 4 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;

4 - フルオロ - N - [4 - (1 H - インダゾール - 5 - イル) - フラン - 2 - イルメチル] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンズアミド ;

5 - { 4 - フルオロ - 3 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル

メチル} - フェニル} - 1 H - インダゾール ;

5 - [4 - フルオロ - 3 - (2 S - チオフェン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 H - インダゾール・酢酸塩 ;

5 - [4 - フルオロ - 3 - (2 - チオフェン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 H - インダゾール ;

キラル 5 - [4 - フルオロ - 3 - (2 - チオフェン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 H - インダゾール・酢酸塩 ;

5 - { 4 - フルオロ - 3 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - 1 H - インダゾール ;

5 - { 5 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル] - ピリジン - 3 - イル } - 1 H - インダゾール ;

5 - { 5 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - ピリジン - 3 - イル } - 1 H - インダゾール ;

5 - { 5 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - フラン - 3 - イル } - 1 H - インダゾール ;

5 - [4 - フルオロ - 3 - (4 - メチル - 2 R - チオフェン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 H - インダゾール・酢酸塩 ;

5 - [4 - フルオロ - 3 - (4 - メチル - 2 S - チオフェン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 H - インダゾール・酢酸塩 ; 及び

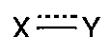
5 - { 5 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル] - フラン - 3 - イル } - 1 H - インダゾール ; 又は、

薬学的に許容されるそれらの塩、又はそれらの光学若しくは立体異性体。

【 0 0 7 3 】

本発明の別の実施態様において、式 (I) の化合物であって、以下の置換基 :

【 化 7 】



は、X 及び Y 間の二重結合を示し ;

X は N であり ;

Y は C R であり ;

Z は N R であり ;

A、B 及び E は C H であり ;

A r は、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、ピリジニル、ピラジニル、フラニル又はチオフェニルであり ;

R は、それぞれ独立に、水素、メチル、エチル、メトキシ、C F₃ 又は O C F₃ から選択され ;

R₁ 及び R₂ は、同一か又は異なり、そして互いに独立に、ベンジル、フルオロベンジル、フルオロベンゾイル、クロロベンゾイル、イソプロポキシベンゾイル、トリフルオロメチルベンゾイル、フルオロ - トリフルオロメチルベンゾイル、トリフルオロメトキシベンゾイル、チオフェニルカルボニル、ピリジニルカルボニル、ピラジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピリダジニルカルボニル、ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニルカルボニル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソリルカルボニル、N - メチル - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチルメチル、N - メチル - ピペリジニル、ピペリジニル、N - メチル - ピロリジニル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピロリジニルプロピル、メチルアミノエチル、ジメチルアミノエチル及びジメチルアミノプロピルから選択され ; 又は、

R₁ 及び R₂ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペラジン及びジアゼパンから成るグループから選択される無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し ;

ここで、置換基はフェニル、フルオロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ピリジ

10

20

30

40

50

ニル、チオフェニル、フラニル及びメチルから成るグループから選択される；
を有する化合物が好ましい。

【 0 0 7 4 】

本実施態様の範囲内の化合物の特定の例は、以下の通りであるが、それらに限定されない；

N - [3 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ベンジル] - N - ベンジル - N
, N' - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン・塩酸塩；及び

N - [3 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ベンジル] - N - ベンジル - N
, N' - ジメチルプロパン - 1 , 3 - ジアミン・塩酸塩；又は、

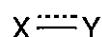
薬学的に許容されるそれらの塩、又はそれらの光学若しくは立体異性体。

10

【 0 0 7 5 】

本発明の別の実施態様において、式 (I) の化合物は以下の置換基を有する。

【 化 8 】



は、X及びY間の二重結合を示し；

XはNであり；

YはNであり；

ZはNRであり；

A、B及びEはCHであり；

20

A r は、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、ピリジニル、ピラジニル、フラニル又はチオフェニルであり；

R は水素、メチル又はエチルであり；

R₁ 及び R₂ は、同一か又は異なり、そして互いに独立に、ベンジル、フルオロベンジル、フルオロベンゾイル、ジフルオロベンゾイル、クロロベンゾイル、イソプロポキシベンゾイル、トリフルオロメチルベンゾイル、フルオロ - トリフルオロメチルベンゾイル、トリフルオロメトキシベンゾイル、チオフェニルカルボニル、ピリジニルカルボニル、ピラジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピリダジニルカルボニル、ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニルカルボニル、ベンゾ [1 , 3] ジオキシニルカルボニル、チオフェニルメチル、N - メチル - アザ - ピシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、アザ - ピシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、アザ - ピシクロ [2 . 2 . 2] オクチルメチル、N - メチル - ピペリジニル、N - イソプロピル - ピペリジニル、N - シクロプロピル - ピペリジニル、ピペリジニル、N - メチル - ピロリジニル、N - エチル - ピロリジニルメチル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピロリジニルプロピル、メチルアミノエチル、ジメチルアミノエチル及びジメチルアミノプロピルから選択され；又は

30

R₁ 及び R₂ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペラジン及びジアゼパンから成るグループから選択される無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し；

ここで、置換基はフェニル、フルオロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ピリジニル、チオフェニル、フラニル及びメチルから成るグループから選択される。

40

【 0 0 7 6 】

上に記載された実施態様の範囲内に属する式 (I) の化合物の例としては、以下の化合物が挙げられるが、それらに限定されない。

N - [3 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - ベンジル] - N - ベンジル - N
, N' - ジメチルプロパン - 1 , 3 - ジアミン；

[5 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピロリジン - 2 R - イルメチル - アミン・三塩酸塩；

[5 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - ピペリジン - 4 - イル - チオフェン - 2 - イルメチル - アミン；

[5 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペリジン - 4 - イル - アミン；

50

N - [5 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - N
- (4 - フルオロ - ベンジル) - N' - メチル - エタン - 1 , 2 - ジアミン ;

[5 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - (1 -
エチル - ピロリジン - 2 S - イルメチル) - (4 - フルオロ - ベンジル) - アミン・塩酸
塩 ;

[5 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - (4 -
フルオロ - ベンジル) - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン・塩酸塩 ;

N - [3 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - ベンジル] - N - ベンジル - N
' , N' - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン・塩酸塩 ;

N - [5 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - N
- (1 - エチル - ピロリジン - 2 S - イルメチル) - 4 - フルオロ - ベンズアミド ;

N - [3 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - ベンジル] - 4 - フルオロ - N
- (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンズアミド・塩酸塩 ;

チオフエン - 2 - カルボン酸 [5 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2 - フ
ルオロ - ベンジル] - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - アミド・塩酸塩 ;

N - [5 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - 2
, 4 - ジフルオロ - N - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンズアミド・塩酸塩
;

N - [5 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - 4
- フルオロ - N - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンズアミド ;

N - [5 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - 4
- フルオロ - N - ピペリジン - 4 - イル - ベンズアミド ;

N - [5 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - 4
- フルオロ - N - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンズアミド ;

N - [5 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - N
- (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - ベンズアミド ;

N - [5 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - N
- (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - 4 - フルオロ - ベンズアミド ;

5 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 1 H - ベンゾ
トリアゾール ;

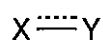
5 - [4 - フルオロ - 3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル]
- 1 H - ベンゾトリアゾール ; 及び

5 - { 4 - フルオロ - 3 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イ
ルメチル] - フェニル } - 1 H - ベンゾトリアゾール ; 又は、
薬学的に許容されるそれらの塩、又はそれらの光学若しくは立体異性体。

【 0 0 7 7 】

本発明の更に別の実施態様において、式 (I) の化合物は以下の置換基を有している。

【 化 9 】



は、X 及び Y 間の単結合を示し ;

X は C H R であり ;

Y は C H R であり ;

Z は N R であり ;

A、B 及び E は C H であり ;

A r は、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、ピリジニル、ピラジニル、フ
ラニル又はチオフエニルであり ;

R は、それぞれ独立に、水素、メチル、エチル又は C F ₃ から選択され ;

R₁ 及び R₂ は、同一か異なり、そして互いに独立に、ベンジル、フルオロベンジル、
フルオロベンゾイル、ジフルオロベンゾイル、クロロベンゾイル、イソプロポキシベンゾ

10

20

30

40

50

イル、トリフルオロメチルベンゾイル、フルオロ - トリフルオロメチルベンゾイル、トリフルオロメトキシベンゾイル、チオフェニルカルボニル、ピリジニルカルボニル、ピラジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピリダジニルカルボニル、ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニルカルボニル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソリルカルボニル、チオフェニルメチル、N - メチル - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチルメチル、N - メチル - ピペリジニル、N - イソプロピル - ピペリジニル、N - シクロプロピル - ピペリジニル、ピペリジニル、N - メチル - ピロリジニル、N - エチル - ピロリジニルメチル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピロリジニルプロピル、メチルアミノエチル、ジメチルアミノエチル及びジメチルアミノプロピルから選択され；又は、

R₁ 及び R₂ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペラジン及びジアゼパンから成るグループから選択される無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し；ここで、置換基は、フェニル、フルオロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ピリジニル、チオフェニル、フラニル及びメチルから成るグループから選択される。

【 0 0 7 8 】

上に記載された実施態様の範囲内に属する式 (I) の化合物の例としては、以下の化合物が挙げられるが、それらに限定されない：

N - [5 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 4 - フルオロ - ベンズアミド；又は、
薬学的に許容されるその塩、又はその光学若しくは立体異性体。

【 0 0 7 9 】

本発明の、更に別の実施態様において、式 (I) の化合物は以下の置換基を有する。

【 化 1 0 】



は、X 及び Y 間の単結合を示し；

X は O、S 又は NR であり；

Y は CO であり；

Z は NR であり；

A、B 及び E は CH であり；

A_r は、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、ピリジニル、ピラジニル、フラニル又はチオフェニルであり；

R は、それぞれ独立に、水素、メチル又はエチルから選択され；

R₁ 及び R₂ は、同一か又は異なり、互いに独立に、ベンジル、フルオロベンジル、ベンゾイル、フルオロベンゾイル、ジフルオロベンゾイル、クロロベンゾイル、イソプロポキシベンゾイル、トリフルオロメチルベンゾイル、フルオロ - トリフルオロメチルベンゾイル、トリフルオロメトキシベンゾイル、チオフェニルカルボニル、ピリジニルカルボニル、ピラジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピリダジニルカルボニル、ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニルカルボニル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソリルカルボニル、チオフェニルメチル、N - メチル - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチルメチル、N - メチル - ピペリジニル、N - イソプロピル - ピペリジニル、N - シクロプロピル - ピペリジニル、ピペリジニル、N - メチル - ピロリジニル、N - エチル - ピロリジニルメチル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピロリジニルプロピル、メチルアミノエチル、ジメチルアミノエチル及びジメチルアミノプロピルから選択され；又は

R₁ 及び R₂ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペラジン及びジアゼパンから成るグループから選択される無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し；

ここで、置換基は、フェニル、フルオロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ピリジニル、チオフェニル、フラニル及びメチルから成るグループから選択される。

【 0 0 8 0 】

上に記載された実施態様の範囲内に属する式 (I) の化合物の例としては、以下の化合物が挙げられるが、それらに限定されない：

6 - (3 - { [ベンジル - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 3 H - ベンゾチアゾール - 2 - オン・塩酸塩；

N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - N - [3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - ベンジル] - ベンズアミド・塩酸塩；

4 - クロロ - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - N - [3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - ベンジル] - ベンズアミド・塩酸塩；

N - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - N - [3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - ベンジル] - ベンズアミド・塩酸塩；

6 - (3 - { [ベンジル - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン・塩酸塩；

6 - (5 - { [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - (4 - フルオロ - ベンジル) - アミノ] - メチル } - ピリジン - 3 - イル) - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン；

6 - (5 - { [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - (4 - フルオロ - ベンジル) - アミノ] - メチル } - フラン - 3 - イル) - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン；

6 - (3 - { [(1 - エチル - ピロリジン - 2 R - イルメチル) - (4 - フルオロ - ベンジル) - アミノ] - メチル } - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン・トリフルオロ酢酸塩；

6 - (4 - フルオロ - 3 - { [(4 - フルオロ - ベンジル) - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン；

6 - (5 - { [(4 - フルオロ - ベンジル) - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミノ] - メチル } - フラン - 3 - イル) - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン；

4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - ベンジル] - N - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンズアミド；

N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - N - [3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - ベンジル] - ベンズアミド・塩酸塩；

N - (1 - エチル - ピロリジン - 2 - イルメチル) - 4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - ベンジル] - ベンズアミド；

4 - クロロ - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - N - [3 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - ベンジル] - ベンズアミド・塩酸塩；

N - (1 - エチル - ピロリジン - 2 R - イルメチル) - 4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - ベンジル] - ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩；

【 0 0 8 1 】

4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - ベンジル] - N - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ベンズアミド；

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 S - イル) - 4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - ベンジル] - ベンズアミド・塩酸塩；

N - (1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 3 R - イル) - 4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - ベンジル] - ベンズアミド・塩酸塩；

N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - 4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - ベンジル] - ベンズアミド；

10

20

30

40

50

6 - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニル] - 3 H - ベンゾ
オキサゾール - 2 - オン ;

6 - { 5 - [2 R - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル
メチル] - フラン - 3 - イル } - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン ;

6 - { 5 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル
メチル] - フラン - 2 - イル } - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン ;

6 - { 5 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル
メチル] - チオフエン - 3 - イル } - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン ;

6 - [4 - フルオロ - 3 - (2 - チオフエン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イルメチル
) - フェニル] - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン ;

6 - { 5 - [2 S - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチ
ル] - フラン - 3 - イル } - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン ;

6 - { 5 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - フ
ラン - 3 - イル } - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン・酢酸塩 ;

6 - { 4 - フルオロ - 3 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラ
ジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン ;

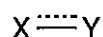
6 - { 5 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル
メチル] - ピリジン - 3 - イル } - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン・酢酸塩 ; 及び

5 - (3 - { [ベンジル - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アミノ] - メチル } - フ
ェニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン・塩酸塩 ; 又は、
薬学的に許容されるそれらの塩、又はそれらの光学若しくは立体異性体。

【 0 0 8 2 】

本発明の別の実施態様において、式 (I) の化合物は、以下の置換基を有している。

【 化 1 1 】



は、X 及び Y 間の単結合を示し ;

X は O 又は C O であり ;

Y は C H R 又は N R であり ;

Z は C O N R であり ;

A、B 及び E は、同一か又は異なり、互いに独立に、C H 又は N であり ;

A r は、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、ピリジニル、ピラジニル、フ
ラニル又はチオフエニルであり ;

R は、それぞれ独立に、水素、メチル又はエチルから選択され ;

R₁ 及び R₂ は、同一か又は異なり、互いに独立に、ベンジル、フルオロベンジル、ベ
ンゾイル、フルオロベンゾイル、ジフルオロベンゾイル、クロロベンゾイル、イソプロポ
キシベンゾイル、トリフルオロメチルベンゾイル、フルオロ - トリフルオロメチルベン
ゾイル、トリフルオロメトキシベンゾイル、チオフエニルカルボニル、ピリジニルカルボ
ニル、ピラジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピリダジニルカルボニル、ジヒ
ドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニルカルボニル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソリルカルボ
ニル、チオフエニルメチル、N - メチル - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、アザ -
ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチルメチル、N -
メチル - ピペリジニル、N - イソプロピル - ピペリジニル、N - シクロプロピル - ピペ
リジニル、ピペリジニル、N - メチル - ピロリジニル、N - エチル - ピロリジニルメチル、
ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピロリジニルプロピル、メチルアミノエチル、
ジメチルアミノエチル及びジメチルアミノプロピルから選択され ; 又は

R₁ 及び R₂ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペラジン及びジアゼ
パンから成るグループから選択される無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し、

ここで、置換基は、フェニル、フルオロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ピ
リジニル、チオフエニル、フラニル及びメチルから選択される。

【 0 0 8 3 】

上に記載された実施態様の範囲内に属する式 (I) の化合物の例としては、以下の化合物が挙げられるが、それらに限定されない。

6 - (3 - { [ベンジル - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 3 - メチル - 1 H - キナゾリン - 2 , 4 - ジオン・塩酸塩 ; 及び

7 - (3 - { [ベンジル - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アミノ] - メチル } - フェニル) - 4 H - ピリド [3 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 - オオン・塩酸塩 ; 又は、

薬学的に許容されるそれらの塩、又はそれらの光学若しくは立体異性体。

【 0 0 8 4 】

本発明の、更に別の実施態様において、式 (I) の化合物は、以下の置換基を有している。

【 化 1 2 】



は、X及びY間の二重結合を示し；

XはCRであり；

YはCRであり；

ZはNRであり；

A、B及びEは、同一か又は異なり、そして互いに独立に、CH又はNであり；

DはCOであり；

Arは、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、ピリジニル、ピラジニル、フラニル又はチオフェニルであり；

Rは、それぞれ独立に、水素、メチル、エチル、メトキシ、フッ素、CF₃又はOCF₃から選択され；

R₁及びR₂は、同一か又は異なり、そして互いに独立に、ベンジル、フルオロベンジル、ベンゾイル、フルオロベンゾイル、ジフルオロベンゾイル、クロロベンゾイル、イソプロポキシベンゾイル、トリフルオロメチルベンゾイル、フルオロ - トリフルオロメチルベンゾイル、トリフルオロメトキシベンゾイル、チオフェニルカルボニル、ピリジニルカルボニル、ピラジニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ピリダジニルカルボニル、ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシニルカルボニル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソリルカルボニル、チオフェニルメチル、N - メチル - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチルメチル、N - メチル - ピペリジニル、N - イソプロピル - ピペリジニル、N - シクロプロピル - ピペリジニル、ピペリジニル、N - メチル - ピロリジニル、N - エチル - ピロリジニルメチル、ピロリジニルメチル、ピロリジニルエチル、ピロリジニルプロピル、メチルアミノエチル、ジメチルアミノエチル及びジメチルアミノプロピルから選択され；又は

R₁及びR₂は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピペラジン及びジアゼパンから成るグループから選択される無置換又は少なくとも一置換のヘテロ環を形成し、

ここで、置換基は、フェニル、フルオロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ピリジニル、チオフェニル、フラニル及びメチルから選択される。

【 0 0 8 5 】

上に記載された実施態様の範囲内に属する式 (I) の化合物の例としては、以下の化合物が挙げられるが、それらに限定されない。

[2 - フルオロ - 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - フェニル] - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル] - メタノン ; 又は、

薬学的に許容されるその塩、又はその光学若しくは立体異性体。

【 0 0 8 6 】

本発明の化合物は、当業者に公知の手順を用いて合成することが可能である。特に、本発明の化合物の製造において用いられるいくつかの出発物質は、公知であるか又は市販さ

10

20

30

40

50

れているものである。本発明の化合物及びいくつかの前駆体化合物も、文献で報告されている類似の化合物を製造するために用いられるような方法、更に本明細書において記載されている方法により製造することができる。

【0087】

とりわけ、本明細書で開示される化合物は、以下のスキーム1～10の手順に従って合成することができ、ここで、X、Y、Z、A、B、D、E、Ar、R₁及びR₂は、特に他の指示のない限り、式(I)において定義した通りである。

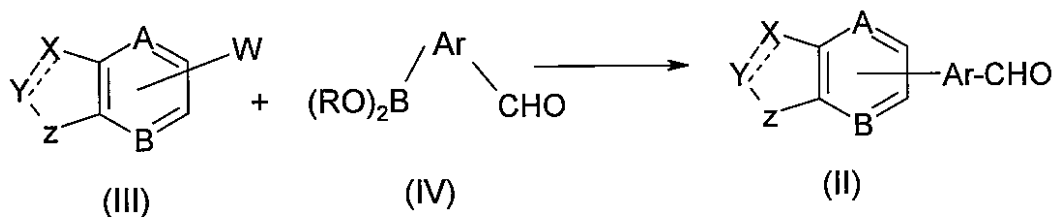
【0088】

スキーム1及び2には、式(I)の化合物の製造において用いられる重要な中間体IIの合成が式示されている。しかしながら、中間体アルデヒドIIは、当業者に公知の任意の方法により製造することができる。

10

【化13】

スキーム1



20

【0089】

スキーム1で示す様に、アルデヒドIIは、式IIIの化合物から出発して製造され、ここでWはハロゲン又はトリフルオロメタンスルホナート(トリフラート)である。図示するように、IIIを、ボロン酸又は式IV(ここで、Rは、水素、C₁～4アルキル、又は2つのRが、それらが結合している酸素原子と一緒に、5又は6員環を形成する)のエステルと反応させ、アルデヒド中間体IIが得られる。この反応は、当業者に公知の任意の方法で実施可能である。例えば、その様な付加反応は、パラジウム化合物の様な適切な触媒の存在下で行うことができる。その様なカップリング反応にとって好適なパラジウム化合物の例としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド、又はPdCl₂(dppf)(dppf=1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)などが挙げられる。反応は、また、一般的には、例えば、炭酸セシウムなどの適切な塩基の存在下で行われる。更に、この付加反応を妨げる可能性がある如何なる置換基も保護する必要がある。例えば、Z=NHである場合、窒素をこのカップリング反応を行う前に、適切に保護することができる。公知の窒素保護基が、この反応を妨げない限り採用可能である。その様な保護基は、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1999)に記載されている。反応は、更に、好適な溶媒、好ましくは、ジオキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で、そして、周囲温度以下から周囲温度以上の条件下で行われる。通常、反応は、高温下、例えば溶媒の還流温度下で、そして、好ましくは不活性雰囲気下で行われる。反応混合物は、従来法を用いて加熱でき、代りに、マイクロウェーブ照射を用いて加熱することもできる。しかしながら、上に記載した様に、その他の公知の方法も、アルデヒドII生成のためのカップリング反応を行うのに使用可能である。

30

40

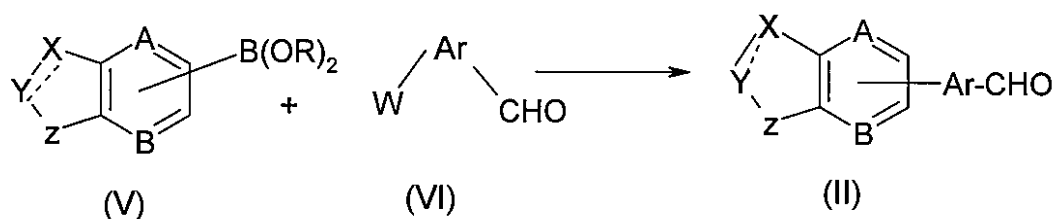
【0090】

或いはまた、アルデヒドIIは、ボロン酸又は式Vのエステル、及び式VIの芳香族アルデヒドを用いて、スキーム2に示される様に製造することができる。

このカップリング反応は、アルデヒドIIを得るために本質的に上記の条件と類似の条件下で行うことができる。

【化 1 4】

スキーム 2



10

【0091】

スキーム 3 は、D が CH_2 であり、そして R_2 が、 $Ar'CH_2$ 又は $Ar'CO$ であり、ここで Ar' が、本明細書で記載したアリール又ヘテロアリールである一連の式 I の化合物の製造を式示している。

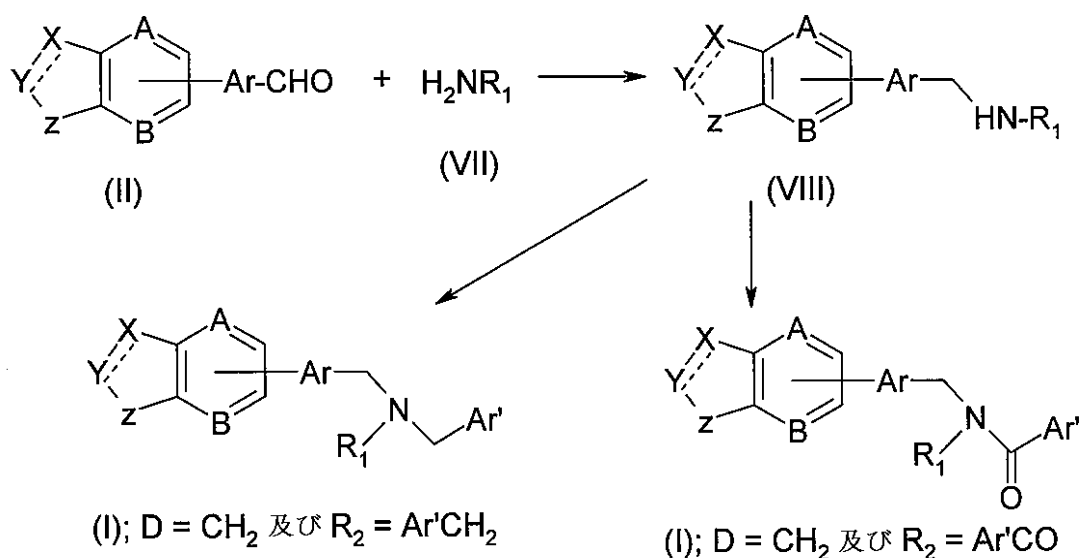
【0092】

スキーム 3 において、中間体アルデヒド II を、還元的アルキル化条件下で所望のアミンと反応させ、式 VII の化合物を生成させる。このアミンカップリング反応は、当業者に公知の任意の方法を用いて行うことができる。一般的には、その様な還元的アミノ化は、ナトリウムシアノボロヒドリド又はナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ($NaB(O_2CCH_3)_3H$) などの還元剤を用いて、テトラヒドロフラン又はジクロロエタンの様な好適な反応媒体中で行うことができる。或いはまた、アルデヒド及びアミンの反応は、例えばモレキュラーシーブの様な脱水剤の存在下で、メタノールの様な有機溶媒中で行なうことができ、ナトリウムボロヒドリドの様な還元剤の添加がこれに続く。

20

【化 1 5】

スキーム 3



30

40

【0093】

かくして生成した中間体アミノ化合物 VII を、次いで、適切な芳香族アルデヒドを用いて、別の還元的アルキル化反応に付し、式 I、ここで、 $D = CH_2$ で、 $R_2 = Ar'CH_2$ である、の化合物を生成させる。このアルキル化反応は、また、殆ど上記と類似の条件で実施することができる。即ち、式 VII の化合物を、 $Ar'CHO$ と、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ($NaB(O_2CCH_3)_3H$) の様な適切な還元剤の存

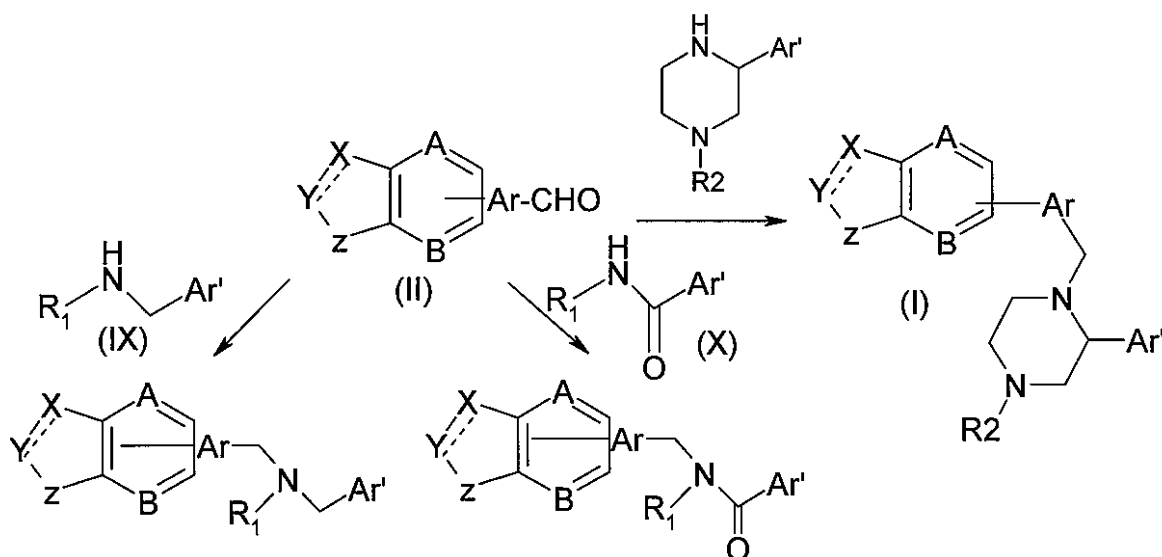
50

在下で反応させ、対応する式 I の化合物を生成させる。式 V I I I の化合物を、式 $Ar'CO_2H$ 、又はカルボン酸クロリドと反応させ、式 I、ここで、 $D = CH_2$ で、 $R_2 = Ar'CO$ である、の化合物を生成させることができる。この反応もまた、当業者に公知の任意の方法を用いて行うことができる。例えば、カルボン酸クロリドによるこのようなアシル化反応は、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンの様な適切な塩基の存在下、ジクロロメタンの様な有機溶媒中で実施することができる。或いはまた、式 V I I I の化合物を、カルボン酸及びアミンカップリング剤、例えば、 $O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'$ -テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスファート (HATU) と、ジイソプロピルエチルアミンの様な塩基の存在下で反応させることによって、式 I の化合物が得られる。

10

【化 16】

スキーム 4



20

(I); $D = CH_2$ 及び $R_2 = Ar'CH_2$ (I); $D = CH_2$ 及び $R_2 = Ar'CO$

30

【0094】

或いはまた、スキーム 3 で示されるタイプの式 I の化合物は、アルデヒド II 及びスキーム 4 で式示される適切なアミノ化合物 IX 又は X から出発して、製造することができる。また、式 II の化合物を、示されたピペリジン誘導体の様な環状アミンと反応させて式 I の対応する化合物を生成させることができる。このアミノ化反応も、上記と類似の条件で実施することができる。即ち、アルデヒド II を、適切なアミン IX、又はピペリジン誘導体、又は好適なアミド X と、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ($NaB(O_2CCH_3)_3H$) の様な適切な還元剤の存在下で反応させ、対応する式 I の化合物を生成させる。

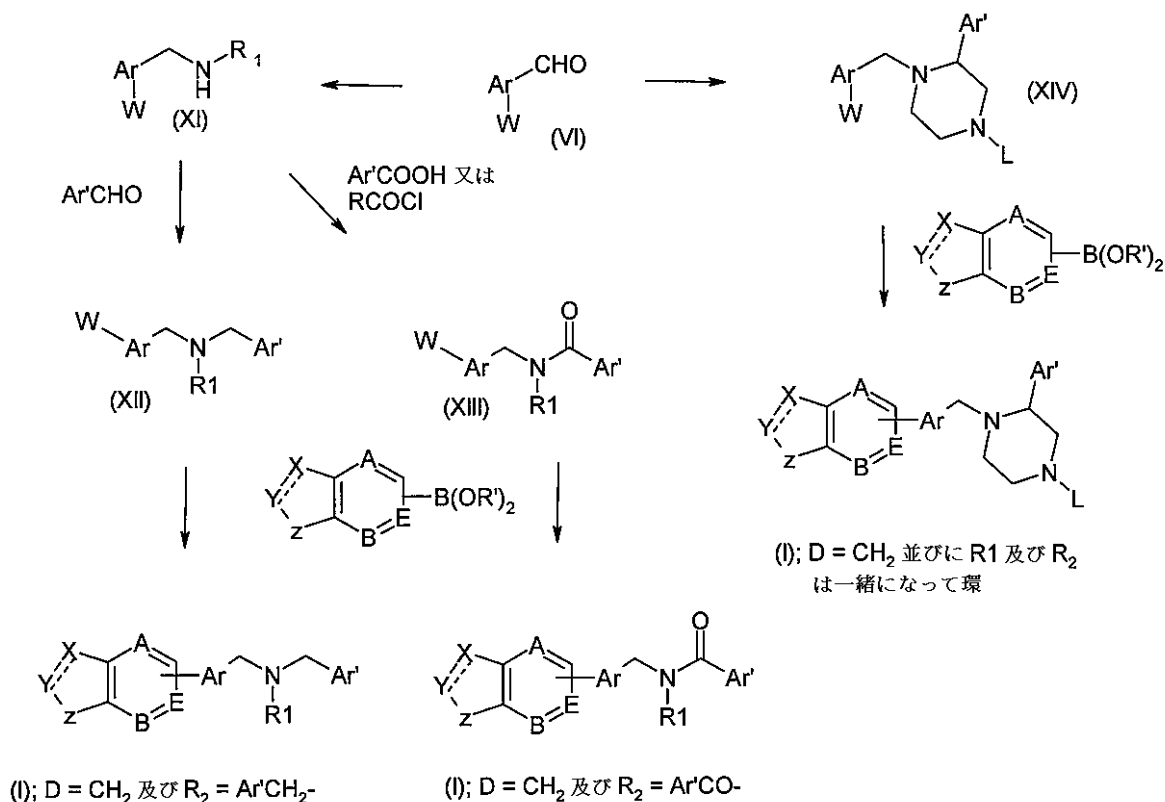
40

【0095】

スキーム 5 には、式 I の化合物を製造するための合成方法の更なる変法が示される。このアプローチにおいて、式 V I のハロ芳香族アルデヒドを、初めにアミンと反応させて式 X I の化合物を生成させ、これをアラルキルハライド又は芳香族カルボン酸と反応させて、式 X I I 及び X I I I の対応する化合物を生成させる。後者の化合物を、最後にボロン酸又は式 V のエステルと反応させ、式 I、ここで、 $D = CH_2$ であり、 R_2 は $Ar'CH_2$ 又は $Ar'CO$ である、の対応する化合物を生成させる。

【化 17】

スキーム 5



10

20

30

40

【0096】

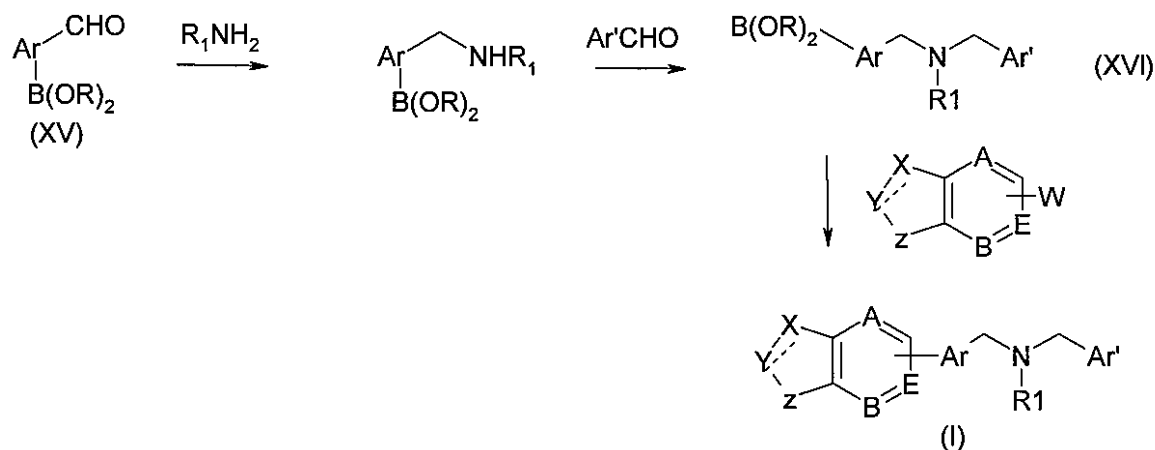
同様の反応条件は、上に記載した様にスキーム 5 に示された種々の工程において採用できる。例えば、ハロ芳香族アルデヒド VI のアミンとの還元的アミノ化反応は、同様の還元的アミノ化反応に関して上記で議論した様に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドライドの様な還元剤の存在下での還元条件の作用を受ける。その様にして生成したアミノ化合物 XI を、次いで、式 $\text{Ar}'\text{CH}_2$ - ハロのアリールメチルハライドの様なアラルキルハライド、又は $\text{Ar}'\text{CO}_2\text{H}$ の様な芳香族カルボン酸とスキーム 4 に記載した条件下でそれぞれ反応させるアリール化又はアリーロイル化に付し、式 XII 及び XIII の対応する化合物を得る。最後に、そのそれぞれをホウ素化合物 V と反応させて、式 I の対応する化合物を生成させる。

【0097】

式 I の化合物は、また、スキーム 6 で概略を示す様に、上記の方法を用いて製造することができる。例えば、ボラニル芳香族アルデヒド XV のアミンとの還元的アルキル化反応は、同様の還元的アルキル化反応について上記で議論した様に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドライドの様な還元剤の存在下での還元条件で作用を受ける。更に、得られたアミンのアルデヒドとの類似の条件下での処理により、ボラニルアミン XVI が得られる。このボロン酸又はエステルを、次いでアリール又はヘテロアリールハライド、又はトリフルオロメタンスルホナートと、既に記載した適切な有機金属カップリング剤の存在下でカップリングさせ、式 I の化合物を得る。

【化 18】

スキーム 6



10

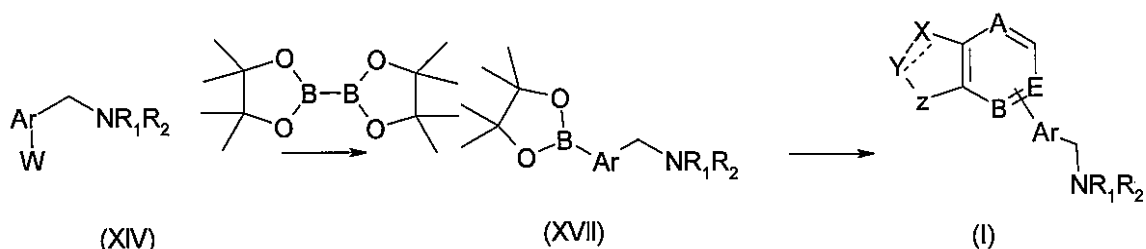
【0098】

スキーム 7 に示す同様の方法で、ボラニルアミン X V I I は、アミノ置換アリールハライド又はトリフラートを、ビス(ピナコラト)ジボロンの様なボリル化剤と、 $\text{Pd}(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ の様な有機金属カップリング剤の存在下、ジオキサン、ジメチルスルホキシド又はジメチルホルムアミドの様な有機溶媒中、高温下で処理することにより、製造することができる。このボロン酸又はエステルは、アリールハライド又はトリフルオロメタンスルホナートと上記の条件下で、又は例えば fibreCat-1001 を用いて、テトラブチルアンモニウムブロミドの様な相転移触媒、炭酸セシウムの様な塩基の存在下、ジオキサン及び水の様な有機溶媒混合物中、高温下でカップリングさせることができる。

20

【化 19】

スキーム 7



30

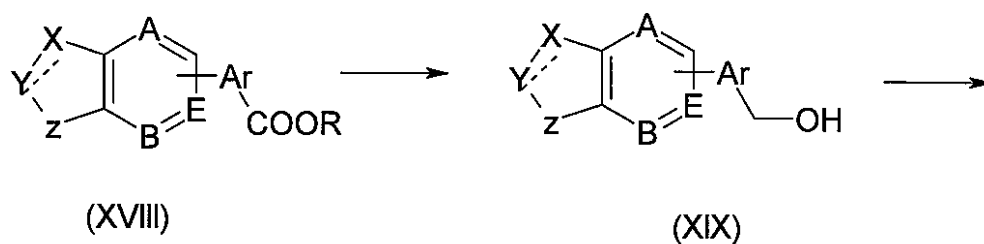
【0099】

式 I の化合物は、また、スキーム 8 に概要を示す通りに製造することができる。カルボン酸又はエステルは、スキーム 1 及び 2 においてアルデヒドについて記載した通り製造することができる。酸又はエステルのアルコール X I X への還元は、例えば、リチウムアルミニウムヒドライドの様な水素化物還元剤を、ジエチルエーテル又は THF の様な適切な溶媒中使用することを含む、当技術分野で公知の幾つかの方法により実施することができる。かくして製造したアルコールは、ハライド、メシラート、トリフラート又はノシラートへの転換により活性化することができる。例えば、メシラートは、アルコールをメタンスルホニルクロリド、又はメタンスルホン酸無水物により、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンの様な塩基の存在下、DCM 又は DCE の様な適切な溶媒中で処理することにより製造することができる。次いで、化合物 X X は適切なアミンで処理することにより式 I の目的化合物に転換することができる。

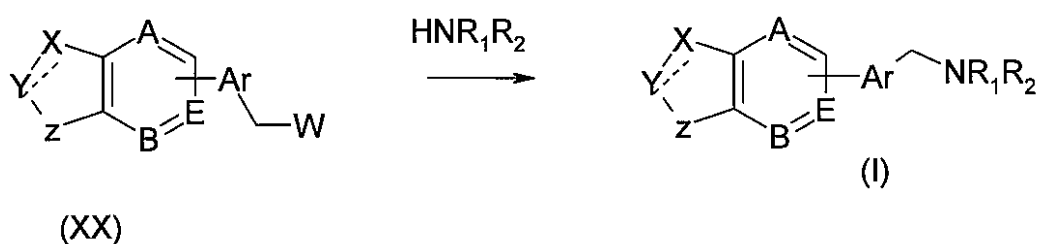
40

【化 2 0】

スキーム 8



10



20

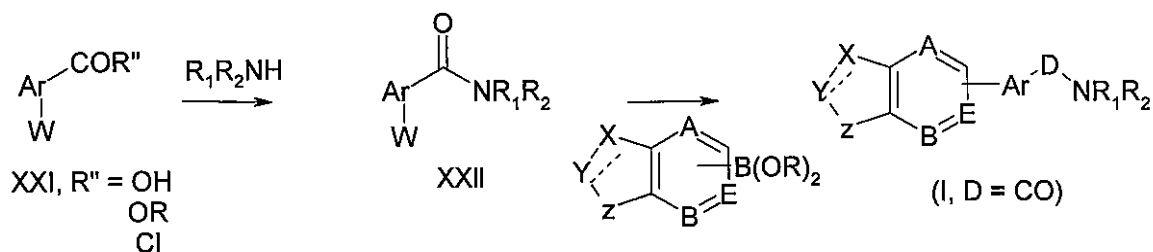
【 0 1 0 0】

D = COである式 I の化合物は、還元的アルキル化反応をアミド生成反応で置き換える上記の方法と類似の方法で製造することができる。例えば（スキーム 9）、スキーム 5 に記載した方法と関連のある方法で、カルボン酸又はカルボン酸誘導体のアミド化は、公知の多数の方法により実施可能である。例えば、アミド X X I I は、カルボン酸 X X I（R = H）の場合、これを、アミンと、H O B T、H O A T 又は H A T U の様なカップリング剤の存在下、トリエチルアミン又はジイソプロピルアミンの様な塩基と共に、例えば、ジメチルホルムアミド又はジクロロメタンの様な適切な溶媒中で処理することにより得られる。続いて、上に記載した有機金属カップリング剤により、式 I（D = CO）の化合物

30

【化 2 1】

スキーム 9



40

【 0 1 0 1】

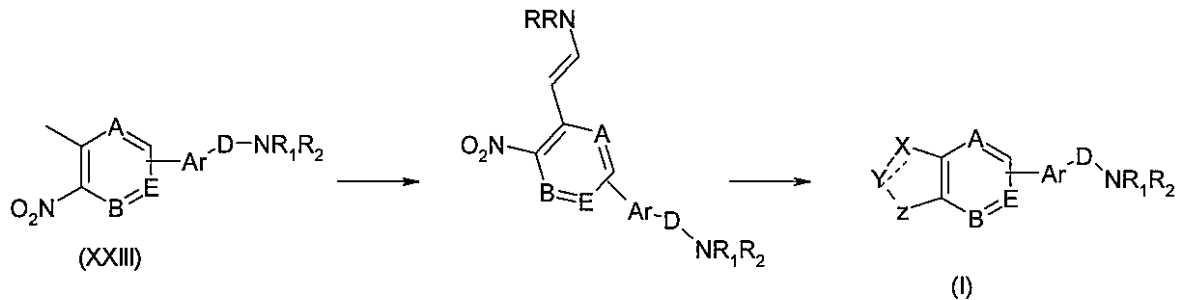
本発明の化合物の製造における別のアプローチにおいて、X、Y 及び Z により形成されたヘテロ環は、当業者に公知の多数の方法により製造することができる。例えば、スキーム 10 に示す様に、インドールは、適切に置換されたピアリール又はヘテロアリール（上記の方法により製造される）から製造することができる。ニトロ化合物 X X I I I を、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの、ジメチルホルムアミドの様な好適な溶媒中での処理と、それに続く、Pd 又は Pt 触媒（例えば、炭素上に 10 % Pd を担持）を用

50

いた水素化により、X、Y及びZがC=C-Nであって、インドールの一部である式Iの化合物が得られる。

【化22】

スキーム10



10

【0102】

本明細書に記載した短時間作用型の睡眠剤は、また、当分野において記載された公知の種々の方法により製造することができる。例えば、ゾルピデムの製造は、米国特許第4382938号に記載されており、これは、参照により本明細書に組み込まれる。

【0103】

短時間及び/又は長時間作用型睡眠剤と睡眠補助薬の組み合わせは、患者の睡眠に関して有益な効果を得ることを可能にし、しかもこの効果は、それら2種類の睡眠剤を別々に摂った場合より大きくなる。

20

【0104】

本発明の第一の側面によれば、短時間作用型睡眠剤及び式(I)の化合物は即時に放出される。2つの作用物質は、それら個別の薬物動態特性に従って血漿中に現われる。一般に、短時間作用型睡眠剤は長時間作用型睡眠剤より早く血漿中に現われる。更に、本発明のこの側面において、2つの薬剤間で相乗効果を出しながら、それぞれの薬剤が互いに独立に作用メカニズムを展開する。

【0105】

本発明の更に別の側面において、短時間作用型睡眠剤は遅れて放出され、式(I)の化合物のような睡眠補助薬が即時に放出される。本発明のこの側面によれば、短時間作用型睡眠剤の作用は、血漿中の滞留時間の伸長と共に高まる。従って、2つの作用物質は、同時にしかも相乗効果をもって作用することができる。

30

【0106】

本発明の枠組みの中で使用できる短時間作用型睡眠剤の例は、具体的には、GABA-A受容体の調節剤、ベンゾジアゼピン、メラトニン誘導体、メラトニン受容体のアゴニストである。例えば、短時間作用型睡眠剤は、特に、ゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロン、ザレプロン、メラトニン、ラメルテオン、トリアゾラム、エチアゾラム、エチゾラム、プロチゾラム及びインディプロン、及びそれらの誘導体、及び/又は混合物の中から選択することが出来る。

40

【0107】

本発明の枠組みの中で使用できる長時間作用型睡眠剤及び/又は睡眠補助薬の例は、特に、5HT2A受容体のアンタゴニスト、GABA-A受容体の調節剤、ベンゾジアゼピン及びカルシウムイオン調節剤である。例えば、長時間作用型睡眠剤及び/又は睡眠補助薬は、とりわけ、式(I)の化合物、テマゼパム(temazepam)、クロナゼパム、ガボキサドール(gaboxadol)、プレガバリン(pregabalin)、及びそれらの誘導体、及び/又は混合物の中から選択することが出来る。

【0108】

上記の短時間又は長時間作用型睡眠剤及び/又は睡眠補助薬は、1個又はそれ以上の不

50

斉炭素原子を含むことができる。それらは、従って、エナンチオマー又はジアステレオマーの形態で存在することができる。これらのエナンチオマー又はジアステレオマー、及びラセミ混合物を含むそれらの混合物は、本発明の一部である。

【0109】

上記の短時間又は長時間作用型睡眠剤及び／又は睡眠補助薬は、また、遊離の塩基又は酸、及び薬学的に許容されるそれらの塩の形態で存在することができる。そのような塩も、同様に本発明の一部である。それらの塩は、薬学的に許容される酸又は塩基を用い、当技術分野でよく知られている手順に従って製造することができる。

【0110】

上記の短時間又は長時間作用型睡眠剤及び／又は睡眠補助薬は、また、水和物又は溶媒和物の形態で、即ち1個又はそれ以上の分子の水又は溶媒との会合体又は結合体の形態で存在することができる。そのような水和物及び溶媒和物も、同様に本発明の一部である。

【0111】

本発明の1つの実施態様によれば、その組み合わせは、短時間作用型睡眠剤として酒石酸ゾルピデム、及び睡眠補助薬として式(I)の化合物を含む。

【0112】

別の側面によれば、本発明は、活性成分として少なくとも1つの短時間作用型睡眠剤、及び少なくとも1つの長時間作用型睡眠剤、及び／又は睡眠補助薬を含む医薬組成物に関する。本発明の医薬組成物は、有効量の、少なくとも1つの短時間作用型睡眠剤、及び少なくとも1つの長時間作用型睡眠剤、及び／又は睡眠補助薬、又は薬学的に許容されるそれら作用物質の塩、該作用物質の水和物若しくは溶媒和物、並びに少なくとも1つの薬学的に許容される添加剤を含む。

【0113】

添加剤は、所望の製剤形態及び投与方法に従って、当業者に公知の通常の添加剤の中から選択される。短時間又は長時間作用型睡眠剤及び睡眠補助薬は、上記のものの中から選択することができる。

【0114】

適切な投与の単位投与量包装には、錠剤、特に多層錠剤、被覆錠剤、核付き錠剤(tablet with a core)、軟及び硬カプセル剤、散剤、顆粒剤、及び経口液剤若しくは経口懸濁剤のような経口投与経路の形態、舌下又は口投与形態による投与の形態が含まれる。

【0115】

本発明の別の実施態様において、本発明による組成物中に存在する長時間作用型睡眠剤及び／又は睡眠補助薬及び短時間作用型睡眠剤は、即時的に放出される。

【0116】

本発明の更に別の実施態様において、本発明による組成物中に存在する長時間作用型睡眠剤及び／又は睡眠補助薬は即時放出され、短時間作用型睡眠剤は遅延放出される。

【0117】

即時放出の実体は、例えば、即時放出性を有する錠剤若しくはカプセルのような医薬品の即時放出性を有する単位；又はカプセル中に製剤化された錠剤の形態のいくつかのこれらの単位；1つの錠剤の即時放出システム；多層錠剤中に組み込まれた即時放出層；錠剤又はペレット(pellet)内の1つ又はそれ以上の被膜層であっても良い。

【0118】

遅延放出の実体は、例えば、遅延放出錠剤若しくはカプセルの様な、医薬品を遅延放出する単位；又はカプセル中に製剤化されたいくつかのこれらの単位；多層錠剤中に組み込まれた遅延放出層；いくつかの被覆を持つ錠剤中に組み込まれた遅延放出の核又は被覆層；崩壊性錠剤内の遅延放出ペレットであっても良い。

【0119】

長時間作用型睡眠剤及び／又は睡眠補助薬、及び短時間作用型睡眠剤は、本発明に基づいて1つの単一医薬組成物に、又はその代替として、同時に、時間差を置いて、若しくは連続して投与するための別々の医薬組成物に処方することができる。

【 0 1 2 0 】

経口的には、本発明による組成物中に存在する活性成分の投与量は、長時間作用型睡眠剤では約 0.1 から約 30 mg まで、又は式 (I) の化合物の様な睡眠補助薬では約 0.1 から約 30 mg まで、及び短時間作用型睡眠剤では約 0.1 から約 30 mg まで変動する。

【 0 1 2 1 】

例えば、本発明による組成物は、約 0.2 から約 15 mg、特に 1 から 10 mg の式 (I) の化合物、及び約 0.2 から約 20 mg、特に 1 から 10 mg の塩基形態のゾルピデムを含有する。

【 0 1 2 2 】

より高い又はより低い投薬量が適切である特殊な例があってもよく、その様な投薬量は本発明の範囲外ではない。常套手段によると、それぞれの患者に適切な投薬量は、投与方法、該患者の体重及び反応に応じて医師が決定する。

【 0 1 2 3 】

本発明による組成物の実施態様において、組成物が、短時間作用型睡眠剤を含む 1 つ又はそれ以上の即時放出錠剤、及び長時間作用型睡眠剤及び / 又は睡眠補助薬を含む 1 つ又はそれ以上の即時放出錠剤を含むカプセルにあってもよい。

【 0 1 2 4 】

本発明による組成物の別の実施態様において、組成物が、短時間作用型睡眠剤を含む 1 つ又はそれ以上の遅延放出錠剤、及び長時間作用型睡眠剤及び / 又は睡眠補助薬を含む 1 つ又はそれ以上の即時放出錠剤を含むカプセルにあってもよい。

【 0 1 2 5 】

本発明による組成物の別の実施態様において、組成物が、短時間作用型睡眠剤の即時放出ペレットと、長時間作用型睡眠剤及び / 又は睡眠補助薬の即時放出ペレットの混合物を含むカプセルにあってもよい。

【 0 1 2 6 】

本発明による組成物の更に別の実施態様において、組成物が、短時間作用型睡眠剤の即時放出ペレットと、長時間作用型睡眠剤及び / 又は睡眠補助薬の即時放出ペレットの混合物を含むカプセルにある。

【 0 1 2 7 】

本発明による組成物の更なる実施態様において、組成物が、短時間作用型睡眠剤の即時放出ペレット、及び長時間作用型睡眠剤及び / 又は睡眠補助薬を含む錠剤にあってもよい。

【 0 1 2 8 】

本発明による組成物の更に別の実施態様において、組成物が、短時間作用型睡眠剤の遅延放出ペレット、及び長時間作用型睡眠剤及び / 又は睡眠補助薬の即時放出ペレットを含む錠剤にあってもよい。

【 0 1 2 9 】

本発明による組成物の別の実施態様において、組成物が、長時間作用型睡眠剤及び / 又は睡眠補助薬の即時放出ペレット、及び短時間作用型睡眠剤の即時放出ペレットを含む腸溶性の遅延放出錠剤にあってもよい。

【 0 1 3 0 】

本発明による組成物の別の実施態様において、組成物が、長時間作用型睡眠剤及び / 又は睡眠補助薬を含む遅延放出内部核を含み、そして即時放出性被覆層が長時間作用型睡眠剤及び / 又は睡眠補助薬を含むことを特徴とする有核錠にあってもよい。

【 0 1 3 1 】

本発明の別の側面において、本発明の組み合わせ及び / 又は本発明の組み合わせを含む医薬組成物によって治療できる特定の病気、障害又は状態には、いかなる限定もなしに広範な睡眠障害が含まれる。既に上文に記した如く、本発明によって治療することができる特定の睡眠障害には、不眠症、一次性不眠症、睡眠維持障害不眠、別の精神障害に関連す

10

20

30

40

50

る不眠、物質誘発性不眠及び閉塞性睡眠時無呼吸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0132】

本発明による組成物は、当業者に公知の方法に従って製造することができる。

【0133】

従って、長時間作用型睡眠剤及び／又は睡眠補助薬を含む１つ又はそれ以上の小型化した即時放出錠剤、及び短時間作用型睡眠剤を含む１つ又はそれ以上の小型化した即時放出錠剤は、以下のように製造することができる。

【0134】

即時放出錠剤は、微結晶セルロース、マンニトール、ソルビトール、乳糖などの賦形剤と活性成分の塩基形態又は塩との混合物の直接打錠法によって製造することができる。崩壊剤又は滑沢剤などの他の添加剤を加えても良い。これらの機能的な添加剤間の選択、及びこれらの賦形剤の選択は、当業者が熟知している。

【0135】

別の実施態様によれば、錠剤は、賦形剤、適切な崩壊剤及びポリマーと混合した１つ又はそれ以上の活性成分の混合物を水又は溶媒を用いて造粒、次いで得られたペレットの校正及び乾燥、滑沢剤の添加、続く打錠機による打錠によって製造することができる。錠剤製造のさまざまな方法は、例えば、B. B. Sheth, F. J. Bandelin, R. JF. Shangraw, Compressed tablets, in Pharmaceutical dosage forms: Tablets, Vol 1, published by H. A. Lieberman and L. Lachman, Dekker N. Y. (1980) のような文献に概説されている。

【0136】

長時間作用型睡眠剤及び／又は睡眠補助薬を含む１つ又はそれ以上の小型化した即時放出錠剤、及び短時間作用型睡眠剤を含む１つ又はそれ以上の小型化した遅延放出錠剤を含むカプセルは、当分野で公知の方法に従って製造することができる。

【0137】

短時間作用型睡眠剤を含む遅延放出錠剤は、拡散性の低い被覆剤ポリマーを用いて、上記のような即時放出錠剤を被覆することによって製造することができる。そのようなポリマーは、Rohm Pharma から全て入手できる市販品のEudragitTM RS（登録商標）、EudragitTM RL（登録商標）、EudragitTM NE（登録商標）などの商品名の、エチルセルロース・コポリマー及びメチルメタアクリレート・ポリマーの中から選択することができる。

【0138】

被覆方法は、コーティング機械又は流動床装置内で、錠剤上へのポリマー溶液の粉末化にあってもよい。採用され得る溶媒は、使用するポリマーの性質によって、有機溶媒又は水性溶媒の何れかである。被覆の方法は、J. M. Bakan, Microencapsulation, in L. Lachman, H. Lieberman and J. L. Kanig (Eds), The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lea & Febinger, Philadelphia, USA, 1986; J. M. McGinity, Aqueous Polymer Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, Dekker NY, 1989に特に記載されている。

【0139】

遅延放出錠剤もまた、崩壊剤を使うことなく製剤中にマトリックスを形成する添加剤を取り込ませることで製造することができる。マトリックスを形成する添加剤の例は、親水性ポリマー、特にヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースであり、それらは水性液体と接触すると膨張するものであり、それらは膨張したポリマーのネットワークを介して活性成分の放出を制御することができる。そのような添加剤は、錠剤の全質量の約１０質量％から約４０質量％の量で使われる。

【0140】

遅延放出錠剤は、また、塩基性の活性成分の場合、小腸内で中性pH条件のその溶出を維持させるために、以下に示すものから選択される薬学的に許容される有機酸を用いて処方することができる。使用できる有機酸の例は、中でもマレイン酸、酒石酸、リンゴ酸、

10

20

30

40

50

フマル酸、乳酸、クエン酸、アジピン酸及びコハク酸である。

【0141】

長時間及び短時間作用型睡眠剤及び／又は睡眠補助薬の即時放出ペレットの混合物を含むカプセルは、以下のように製造することができる。長時間及び短時間作用型睡眠剤及び／又は睡眠補助薬の即時放出ペレットは、活性成分を、水中、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースで、又はエタノールのような有機溶媒中、又は球形顆粒上の結合剤として働く他の適切なポリマー中で浮遊状態で析出させることによって製造することができる。流動床を用いた被覆装置が一般に用いられる。球形顆粒又はペレットを形成させるために流動床を備えた高速造粒混合機又は回転凝集機内で粒子を凝集させることができる。これらの方法は、K. W. Olson, A. M. Mehta, Int. J. Phar. Tech & Prod. Mfr. 6 18-24, 1985に記載されている。ペレットは、一般に、例えば、C. Vervaet, L. Baert & J. P. Remon, Int. J. Pharm. 116 (1995) 131-146に記載されているように、凝塊押し出し又は溶融に続いて球形化することによって製造することが出来る。

10

【0142】

使用される添加剤は、一般に、微結晶セルロース、マンニトールのような可塑性が優れたものである。一般に、少量の結合剤が加えられる。ドデシル硫酸ナトリウムのような界面活性剤も、押し出しを容易にするために組み入れることができる。

【0143】

長時間作用型睡眠剤及び／又は睡眠補助薬の即時放出ペレットと、短時間作用型睡眠剤の遅延放出ペレットの混合物を含むカプセルは、以下のように製造することができる。即時放出ペレットは、上記のように製造することができる。遅延放出ペレットは、塩基性の活性成分の場合、小腸内で中性pH下のその溶出の間、ペレット内部の局所的なpHを維持させるために、薬学的に許容される有機酸又はその様な有機酸の酸性塩を含ませることができる。

20

【0144】

或いは、ペレットは、例えば、低pHレベルで低下した活性成分の溶解性を補償するために、pHが約5より高いところで活性成分の透過を可能にする、例えば、EudragitTM S（登録商標）という製品のような、中性pH下で溶解し酸性pHに対して不浸透性のポリマーを含有する、pH感受性の膜で被覆することができる。

【0145】

長時間作用型睡眠剤及び／又は睡眠補助薬及び短時間作用型睡眠剤の幾つかの即時放出ペレットを含む錠剤は、以下のように製造することができる。その種々のペレットをマトリックス中に入れることができ、そのマトリックス自体も睡眠剤の1つを含有することができる。その結果、錠剤は、流体に接触すると崩壊し、活性成分若しくは即時放出ペレットを急速に放出し、又は即時放出ペレットの被膜から急速に放出する。

30

【0146】

1個又はいくつかの長時間作用型睡眠剤及び／又は睡眠補助薬の即時放出ペレット及び1個又はいくつかの短時間作用型睡眠剤の遅延放出ペレットを含む錠剤は、以下のように製造することができる。

1) 錠剤は、活性成分を含まないマトリックスに入れた、活性成分を含有する即時放出ペレット及び遅延放出ペレットの混合物にあり得る。

40

2) 或いは、2つの睡眠剤及び／又は睡眠補助薬を含むペレットは、マトリックス自体が2つの治療薬の1つを含むマトリックスに入れても良い。

【0147】

本発明の別の実施態様によれば、遅延放出ペレットは、活性成分及び添加剤を含み、活性成分を含まないマトリックスに入れた被覆層から即時放出を可能にするこの層で被覆することができる。ペレットを取り囲むマトリックスは、錠剤の圧縮がペレットを覆う膜の完全性を損うことがないように製剤化される。錠剤は、流体に接触すると崩壊し、マトリックス又は即時放出ペレットから、又は即時放出ペレットの被覆層から長時間作用型睡眠剤及び／又は睡眠補助薬を急速に放出し、次いで遅延放出ペレットから短時間作用型睡眠

50

剤を放出する。

【 0 1 4 8 】

本発明の医薬組成物は、また、多層錠の形態に含めることが出来る。その様な多層錠は：

- ・それぞれの層が長時間作用型睡眠剤及び / 又は睡眠補助薬の 1 回投与量、及び最後に短時間作用型睡眠剤の 1 回投与量を含む即時放出性の 1 層又は数層；

- ・それぞれの層が短時間作用型睡眠剤の 1 回投与量を含む遅延放出性の 1 層又はそれ以上の層；及び

- ・最後に、如何なる活性成分も含まないが、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースなどのセルロース誘導体のよ

うな親水性ポリマー、又は乳糖、ソルビトール、マンニトールのような可溶性賦形剤、1 つ又はそれ以上の他の親水性ポリマー及び / 又は 1 つ又はそれ以上の他の可溶性添加剤を含み、この層が遅延放出層からの活性成分放出を調節する補助的な層；

を含む。各層は、最終的には、優れた圧縮性、滑沢性及びバインダー性を錠剤に持たせるために、他の添加剤を含む。

【 0 1 4 9 】

本発明の別の実施態様は、短時間作用型睡眠剤が、最終的には、薬学的に許容される有機酸と共に含まれる核にある。核は、長時間作用型睡眠剤及び / 又は睡眠補助薬を含むポリマー層で被覆されており、そのポリマー層が流体と接触するとこれらの薬物が急速又は即時的に放出され、一方、短時間作用型睡眠剤はコアから放出される。最終的に、コア及び被膜層は、結腸において放出を可能にするように製剤化することができる。多重被覆錠剤の各構成要素は、優れた圧縮性、滑沢性及びバインダー性を持たせるために、他の添加剤を含むことができる。多層錠剤及び多重被覆錠剤の製造方法は、W. C. Gunsell, Compression coated and layer tablets in pharmaceutical dosage forms: tablets, Vol 1, published by H. A. Lieberman and L. Lachman, Dekker N. Y. (1980) に具体的に記載されている。

【 0 1 5 0 】

本発明を更に以下の実施例によって詳細に説明するが、これは説明の目的のためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【 実施例 】

【 0 1 5 1 】

(一般)

実施例 1 ~ 4 は、数種の具体的な式 (I) の化合物の製造例を示す。実施例 5 は、本発明の組み合わせの使用法を示し、そして実施例 6 ~ 16 は、本発明の式 (I) の化合物と短時間作用型睡眠剤の組み合わせの医薬組成物の製造方法を提供する。

【 0 1 5 2 】

一般的には、不活性雰囲気下で反応を行った。全ての市販化学薬品及び溶媒は試薬グレードであり、そして特に他の規定がない限り、更に精製せずに使用した。全ての反応を、水溶液中の反応又は特に指示のある場合を除いて、湿気を除去するため標準的技術を使用して行った。フラッシュクロマトグラフィーは、シリカゲル 60 (35 ~ 70 μm) を用いて、文献的手順 (Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. Org. Chem. 1978 43, 2923) により、又は市販のシリカゲル・カートリッジ (例えば、Isco Redi Sep) を用いたこの方法の変法に従って実施した。集束した、又はシングルモードマイクロウエーブによる照射を用いた反応は、CEM社又はPersonal Chemistry社からの機器を用いて行った。¹ H NMR スペクトルは、300 MHz 又は 400 MHz で、Gemini-300、Varian VXR-300、又は Varian Inova-400 スペクトロメータで行い、そして特に指示の無い限り、DMSO - d₆ 又は CDCl₃ の様な重水素化溶媒中で測定した。ケミカルシフト値は、内部標準として、テトラメチルシラン (TMS) を基準として、百万分率 (ppm) で示した。液体クロマトグラフィー質量分析 (LC / MS) は、Platform LC-MS スペクトロメータで、陽イオン及び陰イオンモードで操作するエレクトロスプレー源を用いて、そしてインラ

インで、HP1100 DAD 検出器及び S E D E X - E L S 検出器を備えた H P 1 1 0 0 で、カラムとして Waters XTerra MS-C18 : 3.5 μ m ; 4.6 \times 30 mm ; 又は、Phenomenex Luna-C18 (2) : 30 \times 4.6 mm : 水中 0.1 % ギ酸 / アセトニトリルで溶離 (短時間型 L C / M S) し、又は Finnigan TSQ-700 マススペクトロメータで、陽イオンモードで操作するエレクトロスプレー源を備え、そして 254 nm で操作するインライン HP 1050 シングル波長 UV 検出器を備え、Higgins Clipseus のカラム : C 1 8 : 5 μ m ; 100 \times 3.0 mm ; 水中 0.1 % ギ酸 / アセトニトリルの溶離液 (長時間型 L C / M S) 、又は Micromass LCTAPI LC-TOF (飛行時間型) マススペクトロメータ及び Masslynx データシステムを用いて測定した。イオン化モード = エレクトロスプレー (e s i) 、値は Synergi 2U HYDRO-RP : 20 \times 4 mm カラム : 水中 0.1 % トリフルオロ酢酸 (T F A) / アセトニトリル溶離液 (方法 3) を用いてプロトン化分子イオン ($M^+ + 1$) について測定した。

10

【 0 1 5 3 】

実施例及びそれに続く調製例において使われる用語は、以下に示す意味を有するものとする : 「 k g 」はキログラムを意味し、「 g 」はグラムを意味し、「 m g 」はミリグラムを意味し、「 μ g 」はマイクログラムを意味し、「 p g 」はピコグラムを意味し、「 l b 」はポンドを意味し、「 o z 」は、オンスを意味し、「 m o l 」はモルを意味し、「 m m o l 」はミリモルを意味し、「 μ m o l e 」は、マイクロモルを意味し、「 n m o l e 」はナノモルを意味し、「 L 」はリットルを意味し、「 m L 」又は「 m l 」はミリリットルを意味し、「 μ L 」はマイクロリットルを意味し、「 g a l 」は、ガロンを意味し、「
」は摂氏の度を意味し、「 R_f 」は保持因子を意味し、「 m p 」又は「 m . p . 」は融点を意味し、「 d e c 」は分解を意味し、「 b p 」又は「 b . p . 」は沸点を意味し、「 m m H g 」は水銀柱ミリメートルの圧力を意味し、「 c m 」はセンチメートルを意味し、「 n m 」は、ナノメートルを意味し、「 a b s . 」は無水を意味し、「 c o n c . 」は、濃縮されたを意味し、「 c 」は濃度 : g / m L を意味し、「 d p p f 」は、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンを意味し、「 T H F 」はテトラヒドロフランを意味し、「 D M F 」はジメチルホルムアミドを意味し、「 D M A P 」はジメチルアミノピリジンを意味し、「 D M S O 」はジメチルスルホキシドを意味し、「 N M P 」は 1 - メチル - 2 - ピロリジノンを意味し、「 D C M 」はジクロロメタンを意味し、「 D C E 」はジクロロエタンを意味し、「 E t O A c 」は酢酸エチルを意味し、「 M e O H 」はメタノールを意味し、「 H O A c 」又は「 A c O H 」は酢酸を意味し、「 H ₂ O 」は水を意味し ; 「
N a O H 」は水酸化ナトリウムを意味し、「 H C l 」は塩酸を意味し、「 C s ₂ C O ₃ 」は炭酸セシウムを意味し、「 M g S O ₄ 」は、硫酸マグネシウムを意味し、「 N a ₂ S O ₄ 」は、硫酸ナトリウムを意味し、「ブライン」は飽和の塩化ナトリウム水溶液を意味し、「 H A T U 」は、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスファートを意味し、「 M 」はモルを意味し、「 m M 」はミリモルを意味し、「 μ M 」は、マイクロモルを意味し、「 n M 」はナノモルを意味し、「 N 」は規定を意味し、「 T L C 」は、薄層クロマトグラフィーを意味し、「 H P L C 」は高速液体クロマトグラフィーを意味し、「 H R M S 」は高解像度マススペクトルを意味し、「 L . O . D . 」は、乾燥減量を意味し、「 μ C i 」はマイクロキュリーを意味し、「 i . p . 」は腹腔内を意味し、「 i . v . 」は、静脈内を意味し、a n h y d = 無水 ; a q = 水性 ; m i n = 分 ; h r = 時間 ; d = 日 ; s a t . = 飽和 ; s = 一重線、d = 二重線 ; t = 三重線 ; q = 四重線 ; m = 多重線 ; d d = 二重線の二重線 ; b = 広幅 ; L C = 液体クロマトグラフィー ; M S = マススペクトログラフ ; E S I / M S = エレクトロスプレーイオン化 / マススペクトログラフ ; R T = 保持時間 ; M = 分子イオン。

20

30

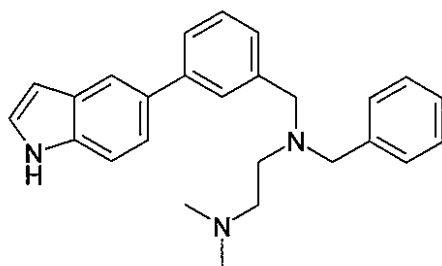
40

【 0 1 5 4 】

〔 実施例 1 〕

N - ベンジル - N - [3 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - N ' , N ' - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン

【化 2 3】



工程 1 : 3 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンズアルデヒド

10

ジオキサン (4 5 0 m L) 中の 5 - プロモ - インドール (8 . 7 g 、 4 4 . 4 m m o l) 、 3 - ホルミルベンゼンボロン酸 (1 0 g 、 6 6 . 7 m m o l) 、 水中炭酸セシウム (2 M 、 8 8 . 8 m L 、 1 7 8 m m o l) の混合物を脱気し (真空排気、窒素加圧、3 回) 、 $PdCl_2(dppf)DCM$ (1 . 1 g 、 1 . 3 m m o l) を加え、混合物を上記の通りもう一回脱気した。得られた混合物を、1 0 0 で 3 時間加熱し、次いで室温に冷却するにまかせ、ジエチルエーテル及び水の間で分配した。水相をジエチルエーテルで抽出し、合せた有機相を水、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、蒸発させて、粗生成物を得た。シリカゲルを用いたクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘプタンで溶離) で精製し、所望の生成物 (5 . 6 g) を得た。

工程 2 : N - ベンジル - N - [3 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンジル] - N ' , N ' - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン

20

ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (4 8 0 m g 、 2 . 3 m m o l) を、3 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ベンズアルデヒド (2 5 0 m g 、 1 . 1 m m o l) 及び N ' - ベンジル - N , N - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン (6 0 0 m g 、 3 . 4 m m o l) 及び酢酸 (2 0 4 m g 、 3 . 4 m m o l) のテトラヒドロフラン (8 m L) 溶液に加えた。混合物を常温で終夜攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、飽和の重炭酸ナトリウム溶液を注意深く加えて中和した。層を分離し、有機相をポリスチレン支持のイソシアナート樹脂 (1 . 4 9 m m o l / g 、 1 . 7 g) で、2 時間処理した。混合物を濾過し、濾液を 1 M の炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。水相を酢酸エチルで抽出し、合せた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、標題の化合物 (2 9 0 m g) を得た。

30

LC / MS (短時間法) : 保持時間 : 2 . 6 1 m i n ; (M + H) = 3 8 4 . 5 0 。

1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) δ : 2 . 2 0 (s , 6 H) 2 . 4 9 - 2 . 5 5 (m , 2 H) , 2 . 6 5 - 2 . 6 8 (m , 2 H) 3 . 6 6 (s , 2 H) 3 . 6 9 (s , 2 H) 6 . 6 1 (b r s , 1 H) 7 . 2 1 - 7 . 2 6 (m , 3 H) 7 . 2 8 - 7 . 3 4 (m , 3 H) 7 . 3 5 - 7 . 4 1 (m , 3 H) 7 . 4 5 (s , 2 H) 7 . 5 2 (d , 1 H , J = 7 . 6 H z) , 7 . 6 4 (s , 1 H) 7 . 8 5 (s , 1 H) 8 . 2 6 (s , 1 H) 。

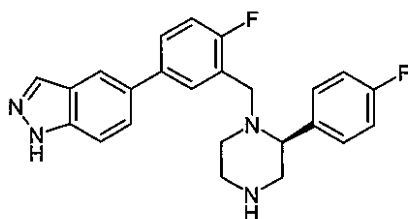
【 0 1 5 5 】

〔実施例 2〕

5 - { 4 - フルオロ - 3 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - 1 H - インダゾール

40

【化 2 4】



【 0 1 5 6 】

工程 1 : 2 S - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジン

50

エチレンジアミン (7.4 g、123.5 mmol) のエタノール (100 mL) 溶液を、4 - フルオログリオキサール (21.0 g、123.5 mmol) のエタノール (300 mL) 溶液に撹拌しつつ、滴下しながら15分間かけて加え、そして反応溶液を4時間放置した。ナトリウムボロヒドリド (23.5 g、622 mmol) を加え、混合物を終夜、室温で撹拌した。水 (200 mL) を加え、そして混合物を1時間撹拌し、次いで大半のエタノールを減圧下で除去した。濃縮した溶液をDCM (4 × 100 mL) で抽出し、抽出物を合一し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、淡黄色の固体 (19.0 g、86%) を得た。この物質 (8.8 g) をメタノール (60 mL) に溶解し、そしてN - アセチル - L - ロイシン (16.5 g、95.2 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液に加えた。酢酸エチル (550 mL) を加え、混合物を室温で終夜放置した。沈殿物を濾過し、乾燥して、固体 (9.0 g) を得、それを4 MのNaOH水溶液 (100 mL) に溶解し、そしてDCM (4 × 100 mL) で抽出した。抽出物を合せ、ブラインで洗浄し、溶媒を減圧下で除去し、固体 (3.1 g) を得た。この固体をEtOAcから再結晶し、S - エナンチオマー (標題化合物) (2.23 g) を得た。エナンチオマー余剰は、キラルクロマトグラフィー条件として、カラム: Phenomenex Chirex (S)-ICR: 250 × 4.6 mm; 溶媒: n - ヘプタン / エタノール = 80 / 20 + 0.3% TFA; L = 254 nm; 流速 = 1 mL / min; UV感度 = 0.1 AU; n - ヘプタン / エタノール = 75 / 25 中化合物 (約1 mg)、対照として、信頼性のあるキラル化合物及びラセミ体を使用; を用いたキラルクロマトグラフィーで定量した。

10

20

【0157】

工程2: 3S - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

2S - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジン (3.75 g、20.83 mmol) をジクロロメタンに溶解し、0 に冷却した。二炭酸ジ - tert - ブチル (4.77 g、21.87 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を加え、反応溶液を0 で1時間放置した。溶媒を減圧下で除去し、結晶性白色固体 (5.85 g) を得た。

【0158】

工程3: 5 - プロモ - インダゾール - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

二炭酸ジ - tert - ブチル (11.4 g、52.21 mmol)、トリエチルアミン (6.27 g、62.16 mmol) 及び4 - (N, N - ジメチルアミノ)ピリジン (304 mg、2.49 mmol) を、順番に5 - プロモインダゾール (9.8 g、49.73 mmol) のテトラヒドロフラン溶液に室温に加えた。混合物を室温で71.5時間撹拌し、次いで16時間還流下で加熱した。揮発物を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタンに溶解し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。クロマトグラフィー (ジエチルエーテル / ヘプタンで溶離) で精製し、標題化合物 (13.98 g) を得た。

30

LC: 保持時間: 3.93 min。

【0159】

工程4: 5 - (4 - フルオロ - 3 - ホルミルフェニル) - インダゾール - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

40

ジオキサン (16 mL) 中の、5 - プロモ - インダゾール - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル (3.37 mmol)、2 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル) - ベンズアルデヒド (1.01 g、4.04 mmol)、PdCl₂ (dppf) DCM (27 mg、0.03 mmol) の混合物を脱気し (減圧脱気、そしてアルゴンで加圧; 3回)、水中炭酸セシウム (2 M、6.73 mL、13.46 mmol) を加え、そして混合物を上記の通りに、更に3回脱気した。得られた混合物を、85 で6時間加熱し、次いで室温に冷却するままにし、終夜放置した。混合物をジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄した。水相をジクロロメタンで抽出し、合せた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させ、粗生成物を得た。シリカゲル上でのクロマトグラフィー (ジエチルエーテル / ヘプタンで溶離)

50

で標題の化合物 (8 2 0 m g) を得た。

【 0 1 6 0 】

工程 5 : 5 - { 4 - フルオロ - 3 - [2 S - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イルメチル] - フェニル } - 1 H - インダゾール

3 S - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 5 0 m g 、 0 . 5 4 m m o l) 及び 5 - (4 - フルオロ - 3 - ホルミルフェニル) - インダゾール - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (2 1 0 m g 、 0 . 6 2 m m o l) を D C E (5 m L) に溶解し、そして氷酢酸 (3 2 m g 、 0 . 5 4 m m o l) を加え、次いでナトリウムトリス - アセトキシボロヒドリド (3 4 1 m g 、 1 . 6 m m o l) を加えた。反応溶液を、終夜室温で撹拌した。ジクロロメタンを加え、混合物を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を得た。クロマトグラフィー (メタノール / ジクロロメタンで溶離) で精製し、生成物 (2 0 0 m g) を得た。これを 9 5 % T F A 水で、1.5 時間処理した。揮発物を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテル (3 x) で摩砕し、生成物 (7 0 m g) を得た。

10

L C / M S (長時間型) : 保持時間 : 6 . 1 4 m i n ; (M + H) = 4 0 5 。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , メタノール - D_4) p p m : 2 . 5 7 (t d , J = 1 2 . 6 4 , 2 . 6 4 H z , 1 H) 3 . 0 9 - 3 . 3 6 (m , 5 H) 3 . 4 1 (d , J = 1 3 . 6 H z , 1 H) 3 . 6 7 (d d , J = 1 1 . 4 3 , 3 . 0 8 H z , 1 H) 3 . 7 7 (d , J = 1 3 . 6 H z , 1 H) 7 . 1 0 - 7 . 2 1 (m , 3 H) 7 . 5 3 - 7 . 6 2 (m , 6 H) 7 . 9 4 (t , J = 1 . 3 2 H z , 1 H) 8 . 1 1 (s , 1 H) 。

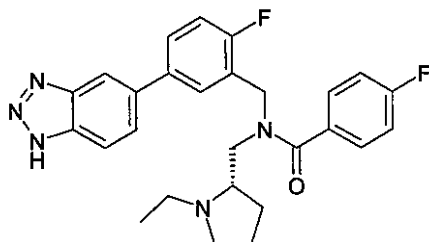
20

【 0 1 6 1 】

〔 実施例 3 〕

N - [5 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - N - (1 - エチル - ピロリジン - 2 S - イルメチル) - 4 - フルオロ - ベンズアミド

【 化 2 5 】



30

【 0 1 6 2 】

工程 1 : (1 - エチル - ピロリジン - 2 S - イルメチル) - [2 - フルオロ - 5 - (1 - トリチル - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - ベンジル] - アミン

2 - フルオロ - 5 - (1 - トリチル - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - ベンズアルデヒド (3 6 8 m g 、 0 . 7 6 m m o l) 、 (S) - (+) - 1 - エチル - 2 - アミノメチルピロリジン (1 2 0 m g 、 0 . 8 3 m m o l) 及びモレキュラーシーブのメタノール (1 0 m L) 中の混合物を、周囲温度で 3 時間撹拌した。混合物を - 7 8 °C に冷却し、ナトリウムボロヒドリド (7 2 m g 、 1 . 9 m m o l) を加え、混合物を室温まで温まるにまかせ、終夜撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタンで稀釈し、水で洗浄した。水相をジクロロメタンで抽出し、合せた有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。クロマトグラフィー (メタノール / ジクロロメタンで溶離) で精製し、生成物 (2 5 5 m g) を得た。

40

【 0 1 6 3 】

工程 2 : N - (1 - エチル - ピロリジン - 2 S - イルメチル) - 4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 - トリチル - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - ベンジル] - ベンズアミド

H A T U (1 2 2 m g 、 0 . 3 2 m m o l) を、1 - エチル - ピロリジン - 2 - イルメ

50

チル) - [2 - フルオロ - 5 - (1 - トリチル - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - ベンジル] - アミン (1 2 7 m g 、 0 . 2 1 m m o l) 、 4 - フルオロ安息香酸 (4 5 m g 、 0 . 3 2 m m o l) 及びジイソプロピルエチルアミン (8 2 m g 、 0 . 6 4 m m o l) のジメチルホルムアミド (1 m L) 溶液に加えた。得られた混合物を周囲温度で終夜撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和の重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、粗生成物を得た。クロマトグラフィー (メタノール / ジクロロメタンで溶離) による精製で、生成物 (9 8 m g) を得た。

L C / M S : 保持時間 : 3 . 3 9 m i n ; (M + H) = 7 1 8 . 5 7 。

【 0 1 6 4 】

工程 3 : N - [5 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2 - フルオロ - ベンジル] - N - (1 - エチル - ピロリジン - 2 S - イルメチル) - 4 - フルオロ - ベンズアミド
メタノール (4 m L) 中の、N - (1 - エチル - ピロリジン - 2 - イルメチル) - 4 - フルオロ - N - [2 - フルオロ - 5 - (1 - トリチル - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - ベンジル] - ベンズアミド (1 4 3 m g 、 0 . 2 m m o l) 、 及びジオキサン中の 4 M の H C l (2 m L) を、室温で 2 4 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を H P L C で精製した。得られた物質を塩酸で処理し、標題の化合物 (1 0 0 m g) を得た。

L C / M S (長時間型) : 保持時間 : 5 . 6 4 m i n ; (M + H) = 4 7 6 。

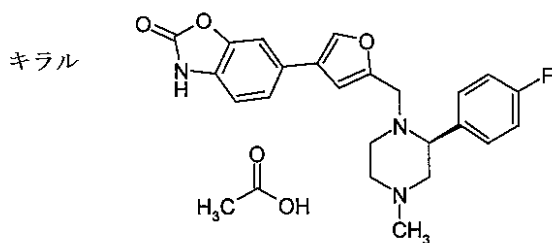
¹ H N M R (4 0 0 M H z , メタノール - D₄) p p m : 1 . 2 9 - 1 . 4 6 (m , 3 H) 1 . 8 6 - 1 . 9 9 (m , 1 H) 2 . 0 4 - 2 . 1 9 (m , 2 H) 2 . 3 1 (d d d , J = 1 3 . 1 9 , 7 . 0 3 H z , 1 H) 3 . 0 8 - 3 . 2 8 (m , 2 H) 3 . 4 8 (b r s , 1 H) 3 . 6 8 - 3 . 7 8 (m , 2 H) 3 . 8 5 (d d , J = 1 4 . 7 3 , 5 . 4 9 H z , 1 H) 4 . 0 2 (d d , J = 1 4 . 7 3 , 5 . 4 9 H z , 1 H) 4 . 7 6 - 4 . 9 5 (m , 2 H) 7 . 1 8 - 7 . 3 2 (m , 3 H) 7 . 5 1 - 7 . 6 4 (m , 3 H) 7 . 7 1 - 7 . 7 9 (m , 2 H) 7 . 9 8 (d , J = 8 . 5 7 H z , 1 H) 8 . 0 6 (s , 1 H) 。

【 0 1 6 5 】

【 実施例 4 】

6 - { 5 - [2 S - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル] - フラン - 3 - イル } - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン

【 化 2 6 】



【 0 1 6 6 】

工程 1 : 6 - ブロモ - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン

3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン (2 0 g 、 0 . 1 5 m o l) の D C M (5 0 0 m L) 溶液に、臭素 (8 . 3 4 m L 、 0 . 1 6 m o l) を加えた。室温で 1 9 . 5 時間撹拌した後、生成したオレンジ色の沈殿物を濾過し、オレンジ色が消えるまで D C M で洗浄した。濾液を元の体積の約 3 3 % まで濃縮し、濾過し、前述の通りに洗浄した。合一した固体は 2 8 . 3 6 g であった。生成物はクリーンではあるが、約 8 ~ 9 % の出発物質を含むことが ¹ H N M R により判明し、従って生成物の真の収率が 2 6 . 7 2 g 、 8 4 % であることが分かった。

【 0 1 6 7 】

工程 2 : 6 - ブロモ - 3 - トリチルベンゾオキサゾール - 2 - オン

6 - ブロモ - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン (15 g、約 0.07 mol ; 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オンを 8 ~ 9 % 含む)、及びトリエチルアミン (11.1 mL、0.08 mol) の DCM (250 mL) 溶液に、トリチルクロリド (21.5 g、0.08 mol) を加えた。溶液を室温で 18 時間攪拌し、次いで蒸留水 (3 × 250 mL)、ブライン (250 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、蒸発させて、オフホワイト色の固体を得た。生成物を、還流中の EtOAc に溶解し、数時間一定に攪拌しつつ、室温に冷却するにまかせた。固体 (21.16 g) を集め、濾液を沈殿が起こるまで濃縮し、数時間再加熱 (還流) し、二回目の結晶化 (7.88 g) を起こさせるため、攪拌しつつ冷却するにまかせた。NMR 及び HPLC により、生成物 (29.04 g、91 %) が非常にクリーンであることが分かった。

10

【 0168 】

工程 3 : 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - トリチル - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン

脱気した無水 DMSO 中の、6 - ブロモ - 3 - トリチルベンゾオキサゾール - 2 - オン (2.5 g、5.48 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (1.53 g、6.03 mmol)、酢酸カリウム (2.15 g、21.91 mmol) 及び PdCl₂ (dppf) DCM (447 mg、0.55 mmol) を排気し、そして窒素で再加圧した。この方法を、反応混合物中の酸素量が最少になるまで数回繰り返した。混合物を 85 (油浴温度) で、窒素雰囲気下、2.5 時間加熱した。反応物を DCM (700 mL) で希釈し、蒸留水 (各回 300 mL) で 2 回、そしてブライン (300 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、蒸発させ、暗褐色のシロップ状物を得た。

20

反応を繰り返し、生成物を上記で製造したものと一緒に合せ、シリカゲルのカラムで、Et₂O / ヘプタン = 20 / 80 % で溶離し、所望の生成物を白色粉末 (3.76 g、68 %) として得た。¹HNMR スペクトルより、生成物は、いくらかピナコール関連物質が残留していること以外はクリーンであることが分かった。若干純度が落ちる物質 (0.5 g) も回収し、後の製造で精製するために保存した。

【 0169 】

工程 4 : 4 - (4 - ブロモフラン - 2 - イルメチル) - 3 S - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

3 S - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1.0 g、3.57 mmol) 及び 4 - ブロモ - 2 - フルアルデヒド (0.63 g、3.6 mmol) を DCE (15 mL) に溶解し、そして氷酢酸 (0.23 mL、3.55 mmol) を加え、次いでナトリウムトリス - アセトキシボロヒドリド (2.30 g、10.85 mmol) を加えた。反応物を、終夜室温で攪拌した。DCM (50 mL) を加え、混合物を水 (1 × 50 mL) 及びブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去して油状物質を得、それは放置することにより、固化した (1.6 g、定量的粗収率)。

30

LC / MS : 保持時間 : 4.32 min ; (M + H) = 439。

【 0170 】

工程 5 : 1 - (4 - ブロモフラン - 2 - イルメチル) - 2 S - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジン - トリフルオロ酢酸塩

4 - (4 - ブロモフラン - 2 - イルメチル) - 3 S - (4 - フルオロフェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.68 g、1.55 mmol) を、95 % TFA 水 / DCM = 70 / 30 の混合物に溶解し、そして 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、ゴム状物質 (0.90 g、定量的粗収率) を得た。

40

LCMS : 保持時間 : 2.33 min ; (M + H) = 339.23。

【 0171 】

工程 6 : 1 - (4 - ブロモフラン - 2 - イルメチル) - 2 S - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピペラジン

1 - (4 - ブロモフラン - 2 - イルメチル) - 2 S - (4 - フルオロフェニル) - ピペ

50

ラジン・ジ - トリフルオロ酢酸塩 (0.60 g、1.06 mmol) のメタノール (15 mL) 溶液を、37%ホルムアルデヒド水溶液 (2.5 mL、約30 mmol) で処理し、次いでナトリウムトリス - アセトキシボロヒドリド (1.25 g、5.5 mmol) で処理した。反応物を室温で、終夜撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去し、ゴム状物質を得た。水 (20 mL) を加え、そして10 MのNaOH水で、pH 11に調整した。混合物をDCM (4 × 20 mL) で抽出し、合せたDCM層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、濃厚な褐色の油状物質 (0.35%、94%) を得た。この化合物をフラッシュ・シリカゲル・クロマトグラフィーで、DCM / MeOH / AcOH / 水 = 240 / 15 / 3 / 2を溶離液として用いて精製した。

LC / MS : 保持時間 ; 2.28 min ; (M + H) = 353。

10

【0172】

工程7 : 6 - { 5 - [2 S - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル] - フラン - 3 - イル } - 3 - トリチル - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン 1 - (4 - プロモフラン - 2 - イルメチル) - 2 S - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピペラジン (0.164 g、0.33 mmol) 及び6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 3 - トリチル - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン (0.105 g、0.30 mmol) をジオキサン (8 mL) に溶解し、そして、2 MのCs₂CO₃水 (0.65 mL、1.3 mmol) を加えた。混合物にPdCl₂ (dppf) DCM (0.027 g、0.03 mmol) 溶液を加える際、脱気し、窒素を注入した (3回)。更に脱気した後、反応溶液を100℃で、4時間加熱し、その時点で、T.L.C.で監視して反応が完了していた。DCM (20 mL) を混合物に加え、水 (3 × 20 mL) 及びブライン (1 × 20 mL) で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。DCM / MeOH / AcOH / 水 = 240 / 15 / 3 / 2を溶離液として用いたクロマトグラフィーで、生成物 (0.11 g、68%) を得た。

20

LC / MS : 保持時間 : 3.13 min ; (M + H) = 650。

【0173】

工程8 : 6 - { 5 - [2 S - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル] - フラン - 3 - イル } - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン 6 - { 5 - [2 S - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル] - フラン - 3 - イル } - 3 - トリチル - 3 H - ベンゾオキサゾール - 2 - オン (0.33 g、0.51 mmol) を、90% TFA水 (20 mL) に溶解し、室温で2時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留したTFAを、水 (3 × 約2 mL) を用いて共蒸発 (co-evaporation) させ、褐色の固体を得た。

30

DCM / MeOH / AcOH / 水 = 180 / 20 / 3 / 2を溶離液として用いるクロマトグラフィーにより、生成物 (0.15 g、73%) を得た。

LC / MS (長時間型) : 保持時間 ; 4.39 min ; (M + H) = 408。

¹H NMR (400 MHz, メタノール - D₄) ppm : 2.73 (t d, J = 12.58, 2.75 Hz, 1H) 2.83 (s, 3H) 3.04 (t, J = 11.76 Hz, 1H) 3.16 - 3.26 (m, 2H) 3.33 - 3.42 (m, 2H) 3.50 (d d, J = 12.09, 1.98 Hz, 1H) 3.65 - 3.71 (m, 2H) 6.54 (s, 1H) 7.07 (d, J = 8.13 Hz, 1H) 7.20 (t, J = 8.79 Hz, 2H) 7.33 (d d, J = 8.13, 1.54 Hz, 1H) 7.39 (d, J = 1.54 Hz, 1H) 7.56 (d d, J = 8.46, 5.39 Hz, 2H) 7.83 (d, J = 0.88 Hz, 1H)。

40

【0174】

〔実施例5〕

GABA受容体アンタゴニスト及び5HT_{2A}受容体阻害剤の組み合わせが、睡眠の質の改善に及ぼす効果の検討

この検討のために、1群5～9匹の雄性Sprague-Dawleyラットを4群使用した。

A群には、実施例4の化合物を0.3 mg / kg、i.p. (腹腔内) 投与し、

50

B群には、ゾルピデム（半酒石酸塩）を 3 mg / kg 、p . o .（経口）投与し；

C群には、実施例4の化合物を 0.3 mg / kg 、i . p . 及びゾルピデム半酒石酸塩を 3 mg / kg 、p . o . を併用して投与し、2つの化合物を5分の間隔で経口的に投与した。

最後に、D群には、ゾルピデム（半酒石酸塩）を 10 mg / kg 、p . o .（経口）を投与した。データは、動物が担体のみ（蒸留水及びメチルセルロース）を投与した時を日0（基準日）、そして動物に活性成分を投与した時を日1として記録した。データは1日6時間記録し、活性成分は記録開始の15分後に投与した。

本組み合わせの相乗効果は、目を覚ましている時間（6時間記録中の全覚醒時間）の減少、非急速眼球運動（NREM）持続時間（6時間記録中の全NREM睡眠持続時間）の増加、及びNREM睡眠周期回数の全体的減少によって測定した。このようにして本発明の組み合わせは、患者の睡眠の質を増強する。

【0175】

〔実施例6〕

実施例4の化合物及びゾルピデムを含むカプセルの製造

睡眠補助薬として実施例4の化合物（ 1.18 mg ）、及び短時間作用型睡眠剤としてゾルピデム半酒石酸塩（ 6.22 mg ）を小型錠剤の形態で含有するカプセルを調製した。錠剤は、下記の表Iに記載した成分を含有した。

【表1】

表 I

成分	質量パーセント
微分化した実施例4の化合物	2.36
乳糖・一水和物 ¹	87.14
ゼラチン化澱粉 ²	8
クロスカルメロース・ナトリウム ³	2
ステアリン酸マグネシウム	0.5

¹ : Pharmatose DMV

² : Starch 1500

³ : Ac-di-sol (FMC)

【0176】

最初に、実施例4の化合物、乳糖・一水和物、ゼラチン化澱粉、クロスカルメロース・ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムの混合物を製造した。次いで混合物を双円錐形混合機（biconic mixer）に入れ30分間混合した。次いで、均一な混合物を、通常の回転式打錠機を用いて50mg錠剤の形態に圧縮した。

【0177】

ゾルピデム半酒石酸塩の錠剤を、下記の表IIに示した成分を用いて調製した。

【表 2】

表 I I

成分	質量パーセント
ゾルピデム半酒石酸塩	10.37
乳糖	83.73
微結晶セルロース ⁴	10.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 606 ⁵	2.1
カルボキシメチルセルロースナトリウム	3.2
ステアリン酸マグネシウム	0.6

⁴ : Avicel (FMC)⁵ : Pharmacoat (Shin-Etsu)

【0178】

ゾルピデム半酒石酸塩、乳糖、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロース・ナトリウムと一緒に混合し、次いで水を用いて造粒した。次いで粒状物を乾燥し、校正した。次に粒状物をステアリン酸マグネシウムと混合し、回転式打錠機を用いて、錠剤当たり60mgの質量に圧縮した。

【0179】

次に、実施例4の化合物(1mg)及びゾルピデム半酒石酸塩(6.42mg)の1回量の錠剤を、1つのゼラチン硬カプセル内に導入した。

【0180】

カプセルの溶出プロフィールは、2つの溶出媒体：

・900mLの0.01M塩酸；

・900mLの0.05Mリン酸カリウム緩衝液pH6.8、攪拌(50t.p.分)しながら37+/-0.5に維持；

を用い、米国薬局方II装置を使って測定した。

【0181】

〔実施例7〕

実施例4の化合物の即時放出錠剤及びゾルピデムの遅延放出錠剤を含むカプセルの調製

実施例4の化合物の即時放出錠剤は、上記実施例6に記載した方法に従って調製した。

ゾルピデム半酒石酸塩の遅延放出錠剤を、上記実施例6に記載した方法に従って調製し、下記の表IIIに示す組成を有する錠剤を得た。

10

20

30

【表 3】

表 I I I

成分	質量パーセント
ゾルピデム半酒石酸塩	12.4
乳糖・一水和物 ⁶	33.4
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 4000mPa.s ⁷	25.0
微結晶セルロース ⁸	20.0
酒石酸水素カリウム	8.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0
コロイド状無水シリカ	0.2
精製水	適量

⁶ : Pharmatose (DMV)⁷ : Metolose 90S4000 (Shin-Etsu)⁸ : Avicel PH 102 (FMC)

【0182】

上記の実施例 6 でゾルピデム半酒石酸塩について記したのと同じ湿式造粒及び圧縮法を用いた。ゾルピデム塩基 (5 mg、ゾルピデム半酒石酸塩の 6.22 mg に相当) を含む 1 個又はそれ以上の 50 mg 遅延放出錠剤、及び実施例 4 の化合物 (1 mg) を含む 1 個又はそれ以上の 50 mg 即時放出錠剤を含有するカプセル剤を調製した。

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

【0183】

〔実施例 8〕

実施例 4 の化合物の即時放出ペレット及びゾルピデムの即時放出ペレットの混合物を含むカプセルの調製

実施例 4 の化合物 (50 g) 及びポビドン (Pladone K29/32, BASF) (100 g) をエタノール (670 g) に入れ、懸濁液を調製した。次いで、その懸濁液 (750 g) を、流動床乾燥機を用いて、粒度 16 ~ 18 メッシュの微粒 (microgranules) (1,060 g) に粉末化した。次に、酒石酸ゾルピデム (62.2 g、ゾルピデム塩基の 50 g に相当) 及びポビドン (Pladone K29/32, BASF) (100 g) をエタノール (670 g) に入れ、懸濁液を調製した。次いでその懸濁液 (750 g) を、流動床乾燥器を用いて、粒度 16 ~ 18 メッシュの微粒 (1,060 g) に粉末化した。質量で、酒石酸ゾルピデムが 5 に対して実施例 4 の化合物が 1 の比率の、2 つのペレットの混合物を製造した。この混合物は、全量で実施例 4 の化合物 (1 mg) 及び塩基形態でゾルピデム (5 mg、酒石酸ゾルピデムの 6.22 g に相当) を有するようにカプセルに詰めた。それぞれのペレット量は、用量を調整するために変更することができる。

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

【0184】

〔実施例 9〕

実施例 4 の化合物の即時放出ペレット及びゾルピデムの遅延放出ペレットの混合物を含むカプセルの調製

実施例 4 の化合物の即時放出ペレットを、上記の実施例 8 に記載した方法に従って調製

した。同様に、ゾルピデム半酒石酸塩のペレットを、上記の実施例 6 に記載したようにして調製した。

メタクリレート共重合体 (Eudragit TM RL 100, Rohm Pharma) (25 g)、メタクリレート共重合体 (Eudragit TM RS 100, Rohm Pharma) (143 g) 及びクエン酸エチル (Eudrafex TM, Rohm Pharma) (18.7 g) を、イソプロパノール/アセトン 60 : 40 (質量/質量) の混合液 (1,180 g) 中に含む溶液を調製した。ゾルピデム半酒石酸塩のペレットを、流動床乾燥器内での粉末化によってこのポリマー混合物で被覆し、最終被覆量は非被覆ペレット質量の 20 質量%を示した。ペレットを 35 で 24 時間飽和させた後、被覆したゾルピデム半酒石酸塩のペレット及び実施例 4 の化合物のペレットの混合物を 1 : 2 (実施例 4 の化合物/ゾルピデム) の比率で調製し、この混合物を、カプセル当たり実施例 4 の化合物 (5 mg) 及びゾルピデム塩基 (10 mg) に相当する量になるように、ゼラチンカプセルに入れた。

10

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

【0185】

〔実施例 10〕

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

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

20

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

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

【0186】

〔実施例 11〕

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

30

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

2 種類のペレットの混合物を、実施例 4 の化合物 (2 部) 及びゾルピデム半酒石酸塩 (6 部) の比率で調製し、0.2% のステアリルフマル酸マグネシウムを添加した。次いで、混合物を双円錐型混合機に移し 30 分間混合した。次に、均一な混合物を従来の回転式打錠機を用いて圧縮して、実施例 4 の化合物 (4 mg) 及びゾルピデム半酒石酸塩 (14.93 mg、ゾルピデム塩基の 12 mg に相当) を有する錠剤を得た。このように調製したカプセルのインビトロ溶出プロファイルは、上記の実施例 6 に記載した方法を用いて確立できた。

【0187】

〔実施例 12〕

実施例 4 の化合物の即時放出ペレット及びゾルピデムの即時放出ペレットを含む、腸溶性遅延放出錠剤の調製

40

実施例 4 の化合物及びゾルピデム半酒石酸塩の両者を含む錠剤を、実施例 10 に記載した方法に従って調製した。次いで、錠剤を当業者に公知の方法及び後述の方法に従って被覆した。

メタクリレート共重合体 (Eudragit TM RL100, Rohm Pharma) (46 g)、メタクリレート共重合体 (Eudragit TM RS100, Rohm Pharma) (295 g) 及びクエン酸エチル (Eudrafex TM, Rohm Pharma) (40 g) を、イソプロパノール/アセトン 65 : 35 (質量/質量) 混合液 (2,280 g) 中に含む溶液を製造した。

50

実施例 4 の化合物 (3 . 2 m g) 及びゾルピデム半酒石酸塩 (1 2 . 4 4 m g) を含む錠剤を、コーティングパン内での微粉化によってこのポリマー混合物で被覆し、最終被覆量は非被覆ペレット質量の 5 ~ 1 0 質量 % を示した。

【 0 1 8 8 】

〔実施例 1 3 〕

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

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

【表 4 〕

表 I V

成分	質量パーセント
A 粒子	
実施例 4 の化合物	2 . 9 5
乾燥乳糖・一水和物 ⁹	8 2 . 7 1
アルファ化澱粉 ¹⁰	8 . 0 0
クロスカルメロース ¹¹	2 . 0 0
カルボキシメチルセルロースナトリウム ¹²	3 . 8 0
ステアリン酸マグネシウム ¹³	0 . 5 4
B 粒子	
ゾルピデム半酒石酸塩	6 . 2 2
乳糖・一水和物 ⁹	7 3 . 8 8
微結晶セルロース ¹⁴	1 4 . 0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 6 0 6 ¹⁵	2 . 1
カルボキシメチルセルロース・ナトリウム ¹²	3 . 2
ステアリン酸マグネシウム ¹³	0 . 6

⁹ : Pharmatose (DMV)

¹⁰ : Starch 1500 (Colorcon)

¹¹ : Ac-di-sol (FMC)

¹² : Blanose (Aqualon)

¹³ : Brentag AG

¹⁴ : Avicel PH 102 (FMC)

¹⁵ : Pharmacoat 606 (Shin-Etsu)

【 0 1 8 9 】

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

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

【 0 1 9 0 】

〔実施例 1 4 〕

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

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

【表 5】

表 V

成分	質量パーセント
C 粒子	
実施例 4 の化合物	2.95
乾燥乳糖・一水和物 ¹⁶	84.00
アルファ化澱粉 ¹⁷	7.70
クロスカルメロース ¹⁸	2.00
カルボキシメチルセルロースナトリウム ¹⁹	3.4
ステアリン酸マグネシウム ²⁰	0.54
D 粒子	
ゾルピデム半酒石酸塩	7.75
乳糖 150 メッシュ ¹⁶	37.85
微結晶セルロース ²¹	20.0
酒石酸 (23)	8.4
ヒドロキシプロピルメチルセルロース ²²	25.0
ステアリン酸マグネシウム ²³	1.0

¹⁶ : Pharmatose (DMV)

¹⁷ : Starch 1500 (Colorcon)

¹⁸ : Ac-di-sol (FMC)

¹⁹ : Blanoose (Aqualon)

²⁰ : Brentag AG

²¹ : Avicel PH 102 (FMC)

²² : Metolose 90SH4000 (Shin-Etsu)

²³ : Brentag AG

【0191】

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

このように調製したカプセルのインビトロ溶出プロフィールは、上記の実施例 5 に記載した方法を用いて確立できた。

【0192】

〔実施例 15〕

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

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

【表 6】

表 V I

成分	質量パーセント
E 粒子 (即時放出)	
実施例 4 の化合物	2.36
乾燥乳糖・一水和物 ²⁴	87.14
アルファ化澱粉 ²⁵	8.0
クロスカルメロース ²⁶	2.0
カルボキシメチルセルロースナトリウム ²⁷	3.8
ステアリン酸マグネシウム ²⁸	0.54
F 粒子 (不活性)	
乾燥乳糖・一水和物 ²⁴	60.0
微結晶セルロース ²⁹	24.0
酒石酸 ³⁰	10.0
ヒドロキシエチルセルロース	5.0
ステアリン酸マグネシウム ²⁸	1.0
G 粒子 (遅延放出)	
ゾルピデム半酒石酸塩	5.0
乳糖 200メッシュ ²⁴	67.7
微結晶セルロース ²⁹	20.0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 606 ³¹	2.5
カルボキシメチルセルロースナトリウム ²⁷	3.8
ステアリン酸マグネシウム ²⁸	1.0

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

【0193】

混合物を実施例 4 の化合物 (2.5 mg) を含む E 粒子 (125 mg 量) の外側の層、F 粒子 (125 mg) の中間層及び第 3 のゾルピデム半酒石酸塩 (15 mg、ゾルピデム塩基の 12.06 mg に相当) を含む G 粒子 (300 mg 量) の外側の層を実施例 13 に従って圧縮し、三層錠にした。

【0194】

〔実施例 16〕

10

20

30

40

50

ゾルピデムの内部核及び実施例 4 の化合物の外部被覆を含む有核錠の調製

実施例 6 に従い、下記の表 V I I に記載した組成に基づいて粒子を調製した。

【表 7】

表 V I I

成分	質量パーセント
内部核 (遅延放出)	
ゾルピデム半酒石酸塩	1 5. 5 5
乳糖・一水和物、2 0 0 メッシュ ³²	3 6. 0 5
微結晶セルロース ³³	1 8. 0
ヒドロキシプロピルメチルセルロース ³⁴	2 1. 0
酒石酸 ³⁵	8. 4
ステアリン酸マグネシウム ³⁵	1. 0
外部被覆 (即時放出)	
実施例 4 の化合物	1. 9 6
乳糖・一水和物、1 5 0 メッシュ ³²	5 2. 0 0
微結晶セルロース ³³	3 9. 8 4
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 6 0 6 ³⁴	2. 2
カルボキシメチルセルロースナトリウム ³⁶	3. 0
ステアリン酸マグネシウム ³⁵	1. 0

³² : Pharmatose (DMV)

³³ : Avicel PH 102 (FMC)

³⁴ : Metolose 90SH4000 (Shin-Etsu)

³⁵ : Brentag AG

³⁶ : Blanose (Aqualon)

【0 1 9 5】

内部核を形成する粒子は、第 2 層を備えた有核錠とする操作を行う前に、オルタネイティブ打錠機を用いて小さな錠剤に圧縮した。この操作で、ゾルピデム半酒石酸塩 (1 2 . 4 4 m g 、ゾルピデム塩基の 1 0 m g に相当) を含む遅延放出錠剤 (8 0 m g) を製造した。

【0 1 9 6】

外部被覆層を形成する粒子は、小さな内部核錠剤にすることができるオルタネイティブ打錠機を用いて圧縮した。その外部層は、3 0 1 m g の質量を有し、実施例 4 の化合物 (5 m g) を含有した。

【0 1 9 7】

別の側面によれば、本発明の目的は、睡眠障害の予防及び / 又は治療を目的とする医薬を製造するため、少なくとも 1 種類の長時間作用型睡眠剤及び / 又は睡眠補助薬を、少なくとも 1 種類の短時間作用型睡眠剤と組み合わせて使用することにある。

【0 1 9 8】

本発明を、前記のいくつかの実施例によって説明してきたが、それによって限定されると解釈すべきではなく、むしろ本発明は上文に開示されたような包括的な領域を包含する。さまざまな変更及び実施態様は、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく行うことができる。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/032027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/135

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2006/086705 A1 (AVENTIS PHARMA INC [US]; FINK DAVID MARK [US]; SMITH HELEN KATHERINE []) 17 August 2006 (2006-08-17) cited in the application the whole document	1-30



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 2007

Date of mailing of the international search report

03/04/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Engl, Brigitte

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/032027

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006086705	A1	17-08-2006	NONE

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/5517 (2006.01)	A 6 1 K 31/5517
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 9/24 (2006.01)	A 6 1 K 9/24
A 6 1 K 9/28 (2006.01)	A 6 1 K 9/28
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
C 0 7 D 209/14 (2006.01)	C 0 7 D 209/14
C 0 7 D 403/10 (2006.01)	C 0 7 D 403/10
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ゲアリー・ティ・エモンズ

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 8 8 2 . ワシントン . オークウッドレーン 5

(72)発明者 サタパーナ・コングサームト

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 9 4 0 . マディソン . クールセンウェイ 1 4

(72)発明者 クレイグ・エヌ・カーソン

アメリカ合衆国ペンシルベニア州 1 9 0 8 7 . ウェイン . ブルックサイドアヴェニュー 6 1 3

(72)発明者 コリン・エム・レゴフ

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 7 0 4 2 . モントクレア . ゲイツアヴェニュー 8 0

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB06 BB09 CC34 CC42 CC75 DD03 DD06 DD34 EE01
 4C076 AA36 AA37 AA38 AA40 AA42 AA51 AA53 AA94 BB01 CC01
 DD38A DD38B DD67A DD67B EE12H EE12M EE31A EE31B EE32H EE32M
 EE32P FF04 FF05 FF06 FF21 FF31 FF33 GG11 GG12 GG14
 GG16
 4C084 AA02 AA03 AA19 BA32 BA44 BA50 MA02 MA35 MA36 MA37
 MA52 NA02 NA05 NA12 ZA052 ZC752
 4C086 AA01 AA02 BC13 BC50 BC61 BC70 CB05 CB13 CB26 GA02
 GA07 GA09 MA02 MA04 MA35 MA36 MA37 MA52 NA02 NA05
 NA12 ZA05 ZC75
 4C204 BB01 BB09 CB03 DB01 EB01 FB01 GB13