

(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2005-519073****(P2005-519073A)**(43) 公表日 **平成17年6月30日(2005.6.30)**

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00</b>	A 6 1 K 45/00	4 C O 6 5
<b>A 6 1 K 31/497</b>	A 6 1 K 31/497	4 C O 8 4
<b>A 6 1 P 25/00</b>	A 6 1 P 25/00	4 C O 8 6
<b>A 6 1 P 25/20</b>	A 6 1 P 25/20	
<b>A 6 1 P 43/00</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 74 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-567333 (P2003-567333)	(71) 出願人	504273807
(86) (22) 出願日	平成15年1月21日 (2003. 1. 21)		ヒプニオン, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成16年9月13日 (2004. 9. 13)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 1
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/001845		6 O 5, ウォーセスター, プラナテー
(87) 国際公開番号	W02003/068148		ション ストリート 3 8 1, ファイブ
(87) 国際公開日	平成15年8月21日 (2003. 8. 21)		ーバイオテック
(31) 優先権主張番号	60/349, 912	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成14年1月18日 (2002. 1. 18)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	60/357, 320		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成14年2月15日 (2002. 2. 15)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 睡眠標的モジュレーターを使用する睡眠障害の治療

## (57) 【要約】

本発明は、睡眠障害を治療するのに使用される組成物に関する。それに加えて、本発明は、睡眠障害を治療するのに好都合な方法を提供する。さらに、本発明は、副作用を少なくするために不連続な時間にわたって活性が残る組成物を使用して睡眠障害を治療する方法を提供する。さらに具体的には、本発明は、睡眠障害を治療するためのエステル誘導体化トラゾドン化合物の組成物および使用に関する。さらに、本発明は、セロトニンレセプタ関連障害を治療する方法に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

セロトニンレセプタ関連障害を治療する方法であって、該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該障害を治療する工程を包含し、ここで、該治療化合物は、次式を含む：

$$[EG]_r - (SP_2)_q - [SR] - (SP_1)_n - [MR]$$

ここで、SR は、セロトニンレセプタアンタゴニストであり、MR は、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、EG は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP<sub>1</sub> および SP<sub>2</sub> は、スペーサ分子であり、n、q および r は、別個に、0 または 1 であり、そして r および q は、MR が該エステル基のとき、0 である、  
方法。

10

## 【請求項 2】

セロトニンレセプタ関連障害を治療する方法であって、該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該障害を治療する工程を包含し、ここで、該治療化合物は、次式を含む：

$$[SR] - (SP)_n - [EG]$$

ここで、SR は、セロトニンレセプタアンタゴニストであり、EG は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP は、スペーサ分子であり、そして n は、0 または 1 である、  
方法。

20

## 【請求項 3】

睡眠障害を治療する方法であって、該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該睡眠障害を治療する工程を包含し、ここで、該治療化合物は、次式を含む：

$$[EG]_r - (SP_2)_q - [TZ] - (SP_1)_n - [MR]$$

ここで、TZ は、トラゾドン化合物であり、MR は、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、EG は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP<sub>1</sub> および SP<sub>2</sub> は、スペーサ分子であり、n、q および r は、別個に、0 または 1 であり、そして r および q は、MR が該エステル基のとき、0 である、  
方法。

30

## 【請求項 4】

睡眠障害を治療する方法であって、該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該睡眠障害を治療する工程を包含し、ここで、該治療化合物は、次式を含む：

$$[TZ] - (SP)_n - [EG]$$

ここで、TZ は、トラゾドン化合物であり、EG は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP は、スペーサ分子であり、そして n は、0 または 1 である、  
方法。

## 【請求項 5】

前記エステル基が、前記 TZ 化合物の生体活性に実質的に影響を与えない、請求項 4 に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記エステル基が、前記 TZ 化合物の生体活性に著しく影響を与える、請求項 4 に記載の方法。

40

## 【請求項 7】

前記エステル基が、前記 TZ 化合物の生体活性を向上させる、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

睡眠障害を治療する方法であって、該方法は、被験体に、有効量のトラゾドン化合物を投与して、該睡眠障害を治療する工程を包含し、ここで、該トラゾドン化合物は、好ましい生物学的特性 (FBP) を有する、  
方法。

## 【請求項 9】

50

前記睡眠障害が、治療され、ここで、前記治療化合物が、好ましい生物学的特性（F B P）を有する、請求項 3 または 4 に記載の方法。

【請求項 10】

前記エステルが、前記治療剤に、その目的機能を果たさせ、その結果、前記 F B P が、血液脳関門を通る C N S への浸透、エステラーゼによるエステルのインビボ加水分解の結果としての C N S での前記化合物の隔絶、前記治療化合物の前記半減期の改変、目覚め促進代謝物の形成の減少、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記エステルが、前記治療剤に、その目的機能を果たさせ、その結果、前記 T Z 化合物の好ましい生物学的特性が、電荷、薬物動態、0.25 またはそれ以上の log P の変化、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

10

【請求項 12】

前記エステルが、前記治療化合物に、その目的機能を果たさせ、その結果、前記 T Z 化合物の好ましい生物学的特性が、初期 T Z 化合物と比べて、レセプタ選択性の増加、末梢半減期の短縮、投薬量を高める性能、末梢および C N S 除去の増加、抗ムスカリン活性の減少、抗コリン作動性の減少、またはそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

前記 F B P が、前記治療化合物が活性のままである不連続な時間である、請求項 8 または 9 に記載の方法。

20

【請求項 14】

前記 F B P が、不連続な睡眠または催眠状態の誘発である、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 15】

前記 F B P が、前記被験体が前記治療化合物に対して耐性を形成する能力の低下である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

前記 F B P が、血液脳関門を通して C N S に入る浸透である、請求項 8 または 9 に記載の方法。

30

【請求項 17】

前記 F B P が、前記治療化合物の前記半減期の変調である、請求項 8 または 10 に記載の方法。

【請求項 18】

前記 F B P が、C N S での前記治療化合物の隔絶を可能にするエステラーゼによるエステルのインビボ加水分解である、請求項 8 または 10 に記載の方法。

【請求項 19】

前記 F B P が、目覚め促進代謝物の形成の減少である、請求項 8 または 10 に記載の方法。

【請求項 20】

前記目覚め促進代謝物が、m - C P P である、請求項 19 に記載の方法。

40

【請求項 21】

前記 T Z 化合物の前記好ましい生物学的特性が、電荷の変化である、請求項 8 または 11 に記載の方法。

【請求項 22】

前記 T Z 化合物の前記好ましい生物学的特性が、薬物動態の変化である、請求項 8 または 11 に記載の方法。

【請求項 23】

前記 T Z 化合物の前記好ましい生物学的特性が、0.25 またはそれ以上の log P の変化である、請求項 8 または 11 に記載の方法。

50

## 【請求項 24】

前記 T Z 化合物の前記好ましい生物学的特性が、初期 T Z 化合物と比べて、レセプタ選択性の増加である、請求項 8 または 12 に記載の方法。

## 【請求項 25】

前記 T Z 化合物の前記好ましい生物学的特性が、初期 T Z 化合物と比べて、末梢半減期の短縮である、請求項 8 または 12 に記載の方法。

## 【請求項 26】

前記 T Z 化合物の前記好ましい生物学的特性が、初期 T Z 化合物と比べて、投薬量を高める性能である、請求項 8 または 12 に記載の方法。

## 【請求項 27】

前記 T Z 化合物の前記好ましい生物学的特性が、初期 T Z 化合物と比べて、末梢および CNS 除去の増加である、請求項 8 または 12 に記載の方法。

## 【請求項 28】

前記 T Z 化合物の前記好ましい生物学的特性が、初期 T Z 化合物と比べて、抗ムスカリン活性の減少である、請求項 8 または 12 に記載の方法。

## 【請求項 29】

前記 T Z 化合物の前記好ましい生物学的特性が、初期 T Z 化合物と比べて、抗コリン作動性の減少である、請求項 8 または 12 に記載の方法。

## 【請求項 30】

前記治療化合物が、末梢と比較した CNS 内のインビボエステラーゼ活性による対応するカルボン酸への遅い変換速度の結果として、不連続な時間にわたり CNS 内で高い濃度を含む FBP を有する、請求項 13 に記載の方法。

## 【請求項 31】

前記エステル基または前記代謝物減少部分が、前記治療化合物の生体活性に実質的に影響を与えない、請求項 8 または 9 に記載の方法。

## 【請求項 32】

前記 MR を含有する前記化合物が、該 MR のない対応する化合物よりも、障害を治療する治療薬として活性が高い、請求項 30 に記載の方法。

## 【請求項 33】

前記 EG を含有する前記化合物が、該 EG のない対応する化合物よりも、障害を治療する治療薬として活性が高い、請求項 30 に記載の方法。

## 【請求項 34】

前記エステル基を含有する前記化合物が、対応する酸よりも、障害を治療する治療薬として活性が高い、請求項 30 に記載の方法。

## 【請求項 35】

前記エステル基の対応する酸が、障害を治療する治療活性剤ではない、請求項 34 に記載の方法。

## 【請求項 36】

前記 EG を含有する前記化合物が、該 EG のない対応する化合物よりも、障害を治療する治療薬として活性が低い、請求項 30 に記載の方法。

## 【請求項 37】

前記治療化合物が、中枢神経系 (CNS) に浸透することにより、不連続な睡眠状態または催眠状態を誘発する、請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 38】

前記睡眠障害が、不眠症、過眠症、睡眠発作、睡眠時無呼吸症候群、睡眠時異常行動、不隠下肢症候群および概日周期異常からなる群から選択される、請求項 8 または 9 に記載の方法。

## 【請求項 39】

前記睡眠障害が、不眠症である、請求項 38 に記載の方法。

## 【請求項 40】

10

20

30

40

50

前記睡眠障害が、過眠症である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 41】

前記睡眠障害が、睡眠発作である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 42】

前記睡眠障害が、睡眠時無呼吸症候群である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 43】

前記睡眠障害が、睡眠時異常行動である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 44】

前記睡眠障害が、不隠下肢症候群である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 45】

前記睡眠障害が、概日周期異常である、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 46】

前記概日周期異常が、時差ボケ、交替勤務障害、および睡眠相後退または前進症候群からなる群から選択される、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 47】

前記スペーサ分子が、 $(CH_2)_m$  であり、ここで、 $m$  が、1 ~ 20 から選択される整数である、請求項 3 または 4 に記載の方法。

【請求項 48】

前記エステル基が、前記治療化合物にて、該治療化合物が前記障害標的を十分に治療するように位置している、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 49】

前記治療化合物が、前記障害を十分に治療する任意の手段により、投与される、請求項 3、4、または 8 に記載の方法。

【請求項 50】

前記治療化合物が、経口投与される、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

さらに、前記治療化合物を薬学的に受容可能なビヒクル中で投与する工程を包含する、請求項 3、4 または 8 に記載の方法。

【請求項 52】

前記被験体が、追加変調因子 (AMF) の影響下にある、請求項 3、4 または 8 に記載の方法。

【請求項 53】

前記 AMF が、追加の治療上の処置である、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記 AMF が、化学不均衡である、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 55】

前記有効量の前記治療化合物が、前記 AMF の活性を高めるように作用する、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 56】

前記有効量の前記治療化合物が、前記 AMF の活性を低めるように作用する、請求項 52 に記載の方法。

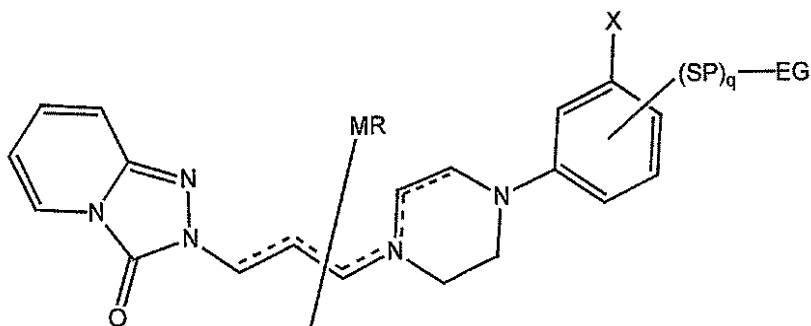
【請求項 57】

前記有効量の前記治療化合物が、前記 AMF とは無関係に作用する、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 58】

前記治療化合物が、以下からなる群から選択される、請求項 3 または 8 に記載の方法：

## 【化 1】



10

ここで、MRは、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、EGは、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SPは、スペーサ分子であり、qは、0または1であり、そしてXは、HまたはClであり、その結果、MRは、該化合物がその目的機能を果たすことができるように、上で示した点線に沿って選択され位置付けられる、方法。

## 【請求項 59】

前記スペーサ分子が、 $(CH_2)_m$ であり、ここで、mが、1～20から選択される整数である、請求項58に記載の方法。

## 【請求項 60】

前記MRが、前記点線に沿った1個またはそれ以上の位置で結合される1個またはそれ以上の部分である、請求項58に記載の方法。

20

## 【請求項 61】

前記MRが、複数の位置で結合される単一部分である、請求項60に記載の方法。

## 【請求項 62】

前記MRが、複数の位置で結合される1個より多い部分である、請求項60に記載の方法。

## 【請求項 63】

前記MRが、アルキル基である、請求項58に記載の方法。

## 【請求項 64】

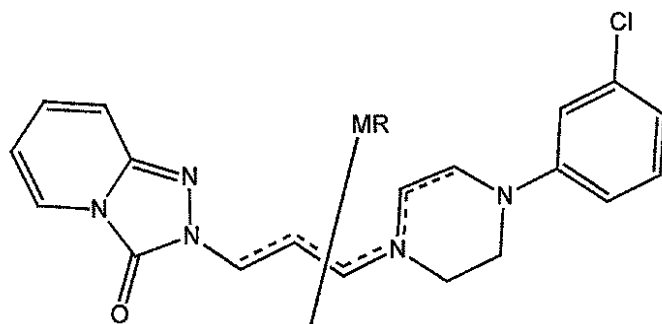
前記MRが、表2で列挙した化合物から選択される、請求項58に記載の方法。

30

## 【請求項 65】

前記治療化合物が、以下からなる群から選択される、請求項3または8に記載の方法：

## 【化 2】



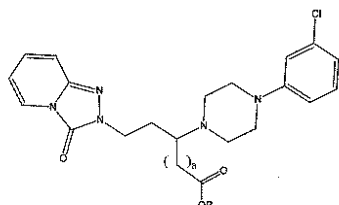
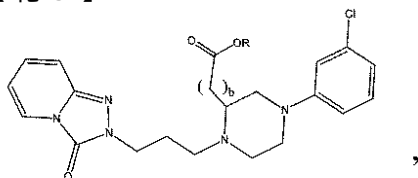
40

ここで、MRは、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、そして該化合物がその目的機能を果たすことができるように、上で示した点線に沿って選択され位置付けられる、方法。

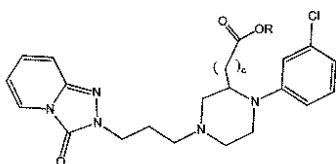
## 【請求項 66】

前記治療化合物が、以下からなる群から選択される、請求項3、4または8に記載の方法：

## 【化 3】



および



10

20

ここで、 $a = 0 \sim 5$ 、 $b = 0 \sim 5$ 、 $c = 0 \sim 5$ であり、そしてRは、該治療化合物がCNSに浸透するのを促進し目覚め促進代謝物の形成を減らし該化合物の半減期を変える特性を与える任意の基である、

方法。

## 【請求項 67】

$a = 0$ または1である、請求項 66 に記載の方法。

## 【請求項 68】

$b = 0$ または1である、請求項 66 に記載の方法。

## 【請求項 69】

$c = 0$ または1である、請求項 66 に記載の方法。

30

## 【請求項 70】

Rが、炭化水素および過フッ化炭素からなる群から選択される、請求項 66 に記載の方法。

## 【請求項 71】

前記炭化水素が、直鎖、分枝、環状、芳香族、および飽和または不飽和で脂肪族および芳香族の組合せであり、必要に応じて、O、N、Sまたはハロゲンで置換されており、さらに、鏡像異性中心を含み得る、請求項 70 に記載の方法。

## 【請求項 72】

前記炭化水素が、1個～20個の炭素を有する、請求項 70 に記載の方法。

## 【請求項 73】

Rが、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、 $t$ -ブチル基、イソブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチルおよびベンジル基からなる群から選択される、請求項 66 に記載の方法。

40

## 【請求項 74】

Rが、シクロヘキシル基である、請求項 73 に記載の方法。

## 【請求項 75】

Rが、シクロペンチル基である、請求項 73 に記載の方法。

## 【請求項 76】

Rが、シクロヘプチル基である、請求項 73 に記載の方法。

## 【請求項 77】

50

R が、シクロプロピル基である、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 8】

R が、イソブチル基である、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 9】

R が、エチル基である、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 8 0】

R が、メチル基である、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記治療化合物の処方が、睡眠障害を十分に治療するように処方される、請求項 7 9 または 8 0 に記載の方法。

10

【請求項 8 2】

前記治療化合物の処方が、不連続な時間にわたる該治療化合物の制御したインピボ吸着を与えるように使用される、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 8 3】

R が、n - プロピル基である、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 8 4】

R が、イソプロピル基である、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 8 5】

R が、t - ブチル基である、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 8 6】

20

R が、ベンジル基である、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 8 7】

R が、嵩張ったエステルである、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記嵩張ったエステルが、表 1 のエステルから選択される、請求項 8 7 に記載の方法。

【請求項 8 9】

セロトニンレセプタ関連障害標的を変調する方法であって、該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該障害標的を変調する工程を包含し、ここで、該治療化合物は、次式を含む：

$$[EG]_r - (SP_2)_q - [SR] - (SP_1)_n - [MR]$$

30

ここで、SR は、セロトニンレセプタアンタゴニストであり、MR は、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、EG は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP<sub>1</sub> および SP<sub>2</sub> は、スパーサ分子であり、n、q および r は、別個に、0 または 1 であり、そして r および q は、MR が該エステル基のとき、0 である、

方法。

【請求項 9 0】

セロトニンレセプタ関連障害標的を変調する方法であって、該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該障害標的を変調する工程を包含し、ここで、該治療化合物は、次式を含む：

$$[SR] - (SP)_n - [EG]$$

40

ここで、SR は、セロトニンレセプタアンタゴニストであり、EG は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP は、スパーサ分子であり、そして n は、0 または 1 である、

方法。

【請求項 9 1】

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

$$[EG]_r - (SP_2)_q - [TZ] - (SP_1)_n - [MR]$$

ここで、TZ は、トラゾドン化合物であり、MR は、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、EG は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP<sub>1</sub>

50



および  $SP_2$  は、スペーサ分子であり、 $n$ 、 $q$  および  $r$  は、別個に、0 または 1 であり、そして  $r$  および  $q$  は、 $MR$  が該エステル基のとき、0 である、

方法。

【請求項 9 2】

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



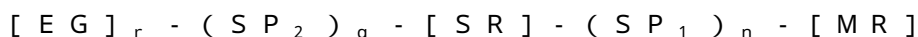
ここで、 $TZ$  は、トラゾドン化合物であり、 $EG$  は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、 $SP$  は、スペーサ分子であり、そして  $n$  は、0 または 1 である、

方法。

10

【請求項 9 3】

次式を含む、化合物：

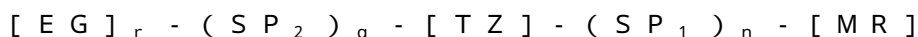


ここで、 $SR$  は、セロトニンレセプターアンタゴニストであり、 $MR$  は、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、 $EG$  は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、 $SP_1$  および  $SP_2$  は、スペーサ分子であり、 $n$ 、 $q$  および  $r$  は、別個に、0 または 1 であり、そして  $r$  および  $q$  は、 $MR$  が該エステル基のとき、0 である、

化合物。

【請求項 9 4】

次式を含む、化合物：



ここで、 $TZ$  は、トラゾドン化合物であり、 $MR$  は、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、 $EG$  は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、 $SP_1$  および  $SP_2$  は、スペーサ分子であり、 $n$ 、 $q$  および  $r$  は、別個に、0 または 1 であり、そして  $r$  および  $q$  は、 $MR$  が該エステル基のとき、0 である、

化合物。

20

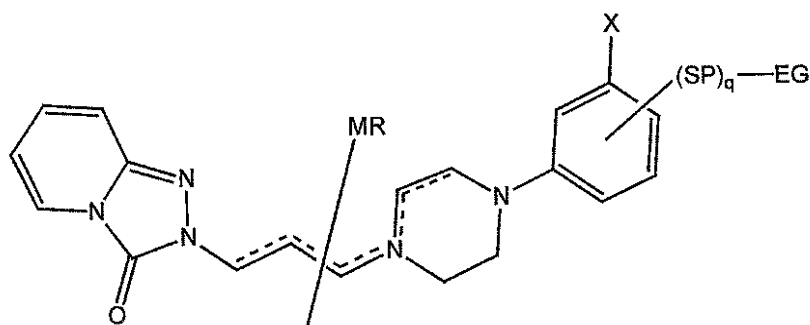
【請求項 9 5】

前記スペーサ分子が、 $(CH_2)_m$  であり、ここで、 $m$  が、1 ~ 20 から選択される整数である、請求項 9 4 に記載の方法。

【請求項 9 6】

前記治療化合物が、以下からなる群から選択される、請求項 9 4 に記載の方法：

【化 4】



40

ここで、 $MR$  は、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、 $EG$  は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、 $SP$  は、スペーサ分子であり、 $q$  は、0 または 1 であり、そして  $X$  は、 $H$  または  $Cl$  であり、その結果、 $MR$  は、該化合物がその目的機能を果たすことができるように、上で示した点線に沿って選択され位置付けられる、化合物。

【請求項 9 7】

前記スペーサ分子が、 $(CH_2)_m$  であり、ここで、 $m$  が、1 ~ 20 から選択される整数である、請求項 9 6 に記載の化合物。

50

## 【請求項 9 8】

前記 M R が、前記点線に沿った 1 個またはそれ以上の位置で結合される 1 個またはそれ以上の部分である、請求項 9 6 に記載の化合物。

## 【請求項 9 9】

前記 M R が、複数の位置で結合される単一部分である、請求項 9 8 に記載の化合物。

## 【請求項 1 0 0】

前記 M R が、複数の位置で結合される 1 個より多い部分である、請求項 9 8 に記載の化合物。

## 【請求項 1 0 1】

前記 M R が、アルキル基である、請求項 9 6 に記載の化合物。

10

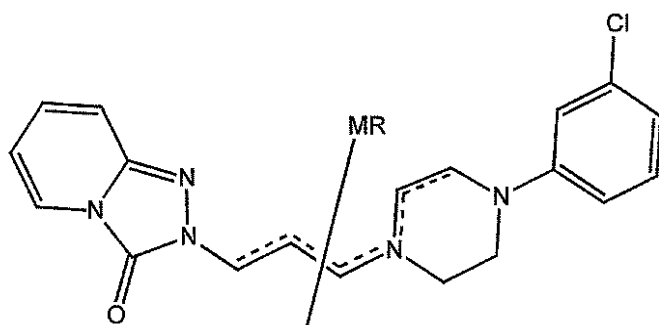
## 【請求項 1 0 2】

前記 M R が、表 2 で列挙した化合物から選択される、請求項 9 6 に記載の化合物。

## 【請求項 1 0 3】

前記治療化合物が、以下からなる群から選択される、請求項 9 4 に記載の化合物：

## 【化 5】



20

ここで、M R は、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、そして該化合物がその目的機能を果たすことができるように、上で示した点線に沿って選択され位置付けられる、

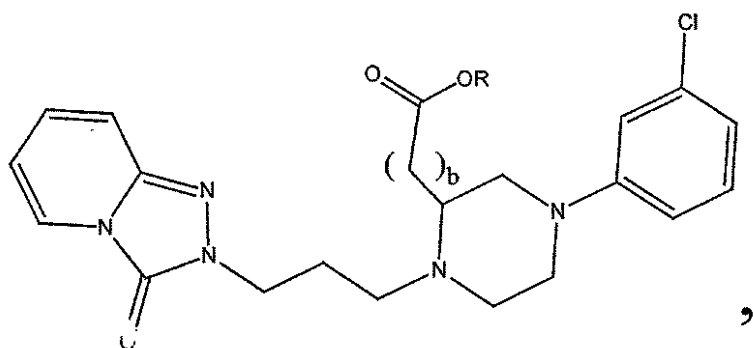
化合物。

## 【請求項 1 0 4】

前記治療化合物が、以下からなる群から選択される、請求項 9 4 に記載の化合物：

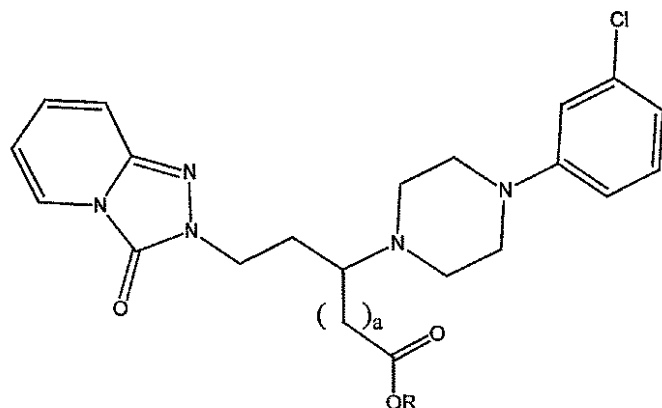
30

## 【化 6】



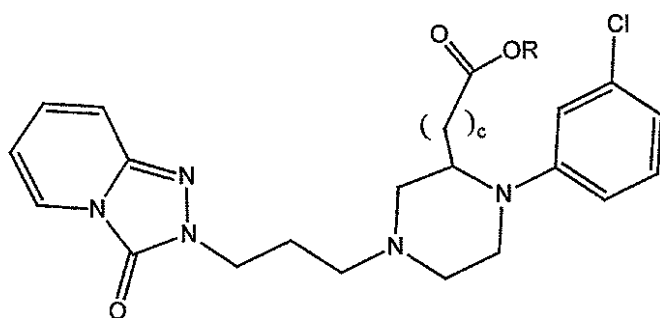
40

## 【化 7】



10

## および



20

ここで、 $a = 0 \sim 5$ 、 $b = 0 \sim 5$ 、 $c = 0 \sim 5$ であり、そしてRは、該治療化合物がCNSに浸透するのを促進し目覚め促進代謝物の形成を減らし該化合物の半減期を変える特性を与える任意の基である、

化合物。

30

## 【請求項 105】

$a = 0$ または1である、請求項104に記載の化合物。

## 【請求項 106】

$b = 0$ または1である、請求項104に記載の化合物。

## 【請求項 107】

$c = 0$ または1である、請求項104に記載の化合物。

## 【請求項 108】

Rが、炭化水素および過フッ化炭素からなる群から選択される、請求項104に記載の化合物。

## 【請求項 109】

前記炭化水素が、直鎖、分枝、環状、芳香族、および飽和または不飽和で脂肪族および芳香族の組合せであり、必要に応じて、O、N、Sまたはハロゲンで置換されており、さらに、鏡像異性中心を含み得る、請求項108に記載の化合物。

40

## 【請求項 110】

前記炭化水素が、1個～20個の炭素を有する、請求項108に記載の化合物。

## 【請求項 111】

Rが、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $t$ -ブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチルおよびベンジル基からなる群から選択される、請求項104に記載の化合物。

## 【請求項 112】

50

R が、シクロヘキシル基である、請求項 1 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1 3】

R が、シクロペンチル基である、請求項 1 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1 4】

R が、シクロヘプチル基である、請求項 1 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1 5】

R が、シクロプロピル基である、請求項 1 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1 6】

R が、イソブチル基である、請求項 1 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1 7】

R が、n - プロピル基である、請求項 1 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1 8】

R が、イソプロピル基である、請求項 1 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1 9】

R が、t - ブチル基である、請求項 1 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2 0】

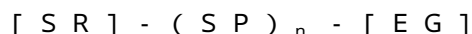
R が、ベンジル基である、請求項 1 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2 1】

前記治療化合物の処方が、不連続な時間にわたる該治療化合物の制御したインビボ吸着を与えるように使用される、請求項 1 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2 2】

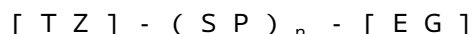
次式を含む、化合物：



ここで、SR は、セロトニンレセプターアンタゴニストであり、EG は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP は、スペーサ分子であり、n は、0 または 1 である、  
化合物。

【請求項 1 2 3】

次式を含む、化合物：



ここで、TZ は、トラゾドン化合物であり、EG は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP は、スペーサ分子であり、そして n は、0 または 1 である、  
化合物。

【請求項 1 2 4】

前記スペーサ分子が、 $(CH_2)_m$  であり、ここで、m が、1 ~ 20 から選択される整数である、請求項 1 2 3 に記載の化合物。

【請求項 1 2 5】

前記治療化合物が、不連続な時間にわたって、活性である、請求項 1 2 3 に記載の化合物。

【請求項 1 2 6】

前記治療化合物が、末梢と比較した CNS 内のインビボエステラーゼ活性による対応するカルボン酸への遅い変換速度の結果として、不連続な時間にわたり CNS 内で高い濃度を有する、請求項 1 2 5 に記載の化合物。

【請求項 1 2 7】

請求項 1 3 ~ 30 のいずれか 1 項または組合せに記載の方法。

【請求項 1 2 8】

請求項 1 ~ 1 2 7 のいずれか 1 項に記載の治療化合物、および薬学的に受容可能な担体を含有する、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 1 】

( 関連出願の参照 )

本願は、係属中の米国仮特許出願弁護士事件整理番号 H P Z - 0 1 0 - 1、出願番号第 6 0 / 3 4 9 , 9 1 2 号 (これは、2 0 0 2 年 1 月 1 8 日に出願された)、および係属中の米国仮特許出願弁護士事件整理番号 H P Z - 0 1 0 - 2、出願番号第 6 0 / 3 5 7 , 3 2 0 号 (これは、2 0 0 2 年 2 月 1 5 日に出願された) から優先権を主張している。本願はまた、係属中の米国仮特許出願第 6 0 / X X X , X X X 号 (弁護士事件整理番号 H P Z - 0 1 0 - 3) (これは、同日に出願され、「Treatment of Sleep Disorders Using Sleep Target Modulators」の表題である) と関連している。上で確認した各出願の内容は、本明細書中で参考として援用されている。 10

## 【 0 0 0 2 】

( 発明の背景 )

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

## 【 0 0 0 3 】

多くの睡眠障害の現在の治療法には、催眠薬処方 (例えば、ベンゾジアゼピン) の使用が挙げられるが、これは、習慣性となり得、長期間の使用後に効果が失われ得、また、特定の指定群 (例えば、老人) に関しては、代謝が遅くなり得、その結果、薬剤効果が持続する。 20

## 【 0 0 0 4 】

他のそれより穏やかな治療様式には、店頭で販売されている抗ヒスタミン剤、例えば、ジフェンヒドラミンまたはジメンヒドリネートが挙げられるが、これらは、それらの活性が厳密な鎮静作用であるようには設計されていない。この治療法はまた、多数の好ましくない副作用 (例えば、所定の治療時間後の薬物鎮静作用の持続 (いわゆる、二日酔い効果 (hangover effect))) を伴う。これらの多くの副作用は、長時間の投薬時間にわたる末梢および中枢神経系 (CNS) の両方における非特異的活性が原因である。 30

## 【 発明の開示 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 0 5 】

副作用 (例えば、「二日酔い効果」) を少なくするために不連続な時間にわたって活性が残る睡眠障害の改良治療法に使用される新しい組成物を開発する必要がある。

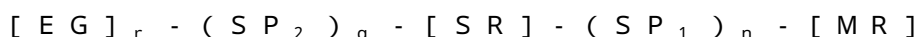
## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 0 6 】

従って、本発明は、睡眠障害を治療する組成物に関する。それに加えて、本発明は、睡眠障害を治療する好都合な方法を提供する。さらに、本発明は、副作用を少なくするために不連続な時間にわたって活性が残る組成物を使用して睡眠障害を治療する方法を提供する。さらに具体的には、本発明は、睡眠障害を治療するためのエステル誘導体化トラゾドン化合物の組成物および使用に関する。 40

## 【 0 0 0 7 】

それゆえ、本発明の 1 局面では、本発明は、セロトニンレセプタ関連障害を治療する方法に関する。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該障害を治療する工程を包含する。従って、該治療化合物は、次式を有し得る：

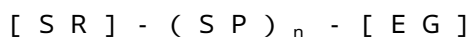


ここで、SR は、セロトニンレセプタアンタゴニストであり、MR は、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、EG は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP<sub>1</sub> および SP<sub>2</sub> は、スペーサ分子であり、n、q および r は、別個に、0 50

または 1 であり、そして  $r$  および  $q$  は、 $MR$  が該エステル基のとき、0 である。

【0008】

本発明の他の局面は、セロトニンレセプタ関連障害を治療する方法であって、該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該障害を治療する工程を包含する。従って、該治療化合物は、次式を有し得る：



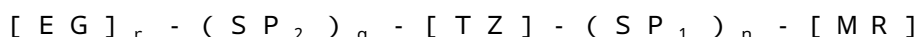
ここで、 $SR$  は、セロトニンレセプタアンタゴニストであり、 $EG$  は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、 $SP$  は、スペーサ分子であり、 $n$  は、0 または 1 である。

【0009】

本発明の他の局面では、本発明は、睡眠障害を治療する方法である。この方法は、有効量の治療化合物を投与して睡眠障害を治療する工程を包含し、ここで、該化合物は、好ましい生体特性 ( $FBP$ ) を有する。

【0010】

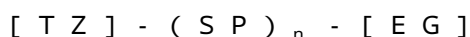
本発明のさらに他の局面は、睡眠障害を治療する方法である。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該睡眠障害を治療する工程を包含する。従って、該治療化合物は、トラゾドン化合物であり、該トラゾドン化合物は、目覚め促進代謝物が形成されないように選択され位置付けられた部分を含有する。該治療化合物は、次式を有し得る：



ここで、 $TZ$  は、トラゾドン化合物であり、 $MR$  は、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、 $EG$  は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、 $SP_1$  および  $SP_2$  は、スペーサ分子であり、 $n$ 、 $q$  および  $r$  は、別個に、0 または 1 であり、そして  $r$  および  $q$  は、 $MR$  が該治療化合物の半減期を変える該エステル基のとき、0 である。

【0011】

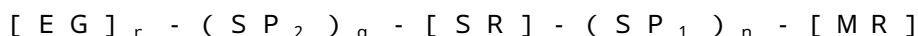
本発明の他の局面は、睡眠障害を治療する方法に関する。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該障害を治療する工程を包含する。従って、該治療化合物は、次式を有し得る：



ここで、 $TZ$  は、トラゾドン化合物であり、 $EG$  は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、 $SP$  は、スペーサ分子であり、そして  $n$  は、0 または 1 である。

【0012】

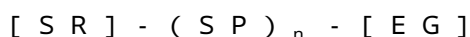
本発明の他の局面は、セロトニンレセプタ関連障害標的を変調する方法である。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該障害標的を変調する工程を包含し、ここで、該治療化合物は、次式を含む：



ここで、 $SR$  は、セロトニンレセプタアンタゴニストであり、 $MR$  は、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、 $EG$  は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、 $SP_1$  および  $SP_2$  は、スペーサ分子であり、 $n$ 、 $q$  および  $r$  は、別個に、0 または 1 であり、そして  $r$  および  $q$  は、 $MR$  が該エステル基のとき、0 である。

【0013】

本発明の他の局面は、セロトニンレセプタ関連障害標的を変調する方法である。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該障害標的を変調する工程を包含し、ここで、該治療化合物は、次式を含む：



ここで、 $SR$  は、セロトニンレセプタアンタゴニストであり、 $EG$  は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、 $SP$  は、スペーサ分子であり、そして  $n$  は、0 または 1 である。

【0014】

本発明の他の局面は、睡眠障害標的を変調する方法である。該方法は、被験体に、有効

10

20

30

40

50

量の治療化合物を投与して、該睡眠障害標的を変調する工程を包含し、ここで、該治療化合物は、次式を含む：

$$[EG]_r - (SP_2)_q - [TZ] - (SP_1)_n - [MR]$$

ここで、TZは、トラゾドン化合物であり、MRは、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、EGは、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP<sub>1</sub>およびSP<sub>2</sub>は、スペーサ分子であり、n、qおよびrは、別個に、0または1であり、そしてrおよびqは、MRが該治療化合物の半減期を変える該エステル基のとき、0である。

#### 【0015】

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

$$[TZ] - (SP)_n - [EG]$$

ここで、TZは、トラゾドン化合物であり、EGは、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SPは、スペーサ分子であり、そしてnは、0または1である。

#### 【0016】

本発明の他の局面は、次式を含む化合物である：

$$[EG]_r - (SP_2)_q - [SR] - (SP_1)_n - [MR]$$

ここで、SRは、セロトニンレセプターアンタゴニストであり、MRは、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、EGは、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP<sub>1</sub>およびSP<sub>2</sub>は、スペーサ分子であり、n、qおよびrは、別個に、0または1であり、そしてrおよびqは、MRが該エステル基のとき、0である。

#### 【0017】

さらに他の局面では、本発明は、次式を含む化合物である：

$$[SR] - (SP)_n - [EG]$$

ここで、SRは、セロトニンレセプターアンタゴニストであり、EGは、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SPは、スペーサ分子であり、nは、0または1である。

#### 【0018】

本発明の1局面は、次式を含む化合物である：

$$[EG]_r - (SP_2)_q - [TZ] - (SP_1)_n - [MR]$$

ここで、TZは、トラゾドン化合物であり、MRは、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、EGは、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP<sub>1</sub>およびSP<sub>2</sub>は、スペーサ分子であり、n、qおよびrは、別個に、0または1であり、そしてrおよびqは、MRが該治療化合物の半減期を変える該エステル基のとき、0である。

#### 【0019】

本発明のさらに他の局面は、次式を含む化合物である：

$$[TZ] - (SP)_n - [EG]$$

ここで、TZは、トラゾドン化合物であり、EGは、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SPは、スペーサ分子であり、そしてnは、0または1である。

#### 【0020】

本発明の他の局面は、本発明の方法に従って調製した治療化合物と薬学的に受容可能な担体とを含有する医薬組成物である。

#### 【0021】

(発明の詳細な説明)

本発明は、睡眠障害を治療するのに使用される組成物に関する。それに加えて、本発明は、睡眠障害を治療するのに好都合な方法を提供する。さらに、本発明は、副作用を少なくするために不連続な時間にわたって活性が残る組成物を使用して睡眠障害を治療する方法を提供する。さらに具体的には、本発明は、睡眠障害を治療するためのエステル誘導体

10

20

30

40

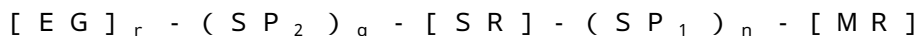
50

化トラゾドン化合物の組成物および使用に関する。

【0022】

(本発明の方法)

本発明の1局面は、セロトニンレセプタ関連障害を治療する方法である。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該障害を治療する工程を包含する。従って、該治療化合物は、次式を有し得る：



ここで、SRは、セロトニンレセプタアンタゴニストであり、MRは、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、EGは、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP<sub>1</sub>およびSP<sub>2</sub>は、スペーサ分子であり、n、qおよびrは、別個に、0または1であり、そしてrおよびqは、MRが該エステル基のとき、0である。特定の実施形態において、該障害は、睡眠障害である。

10

【0023】

「セロトニンレセプタアンタゴニスト」または「SR」との用語は、セロトニンまたは5-HT(5-ヒドロキシトリプタミン)のレセプタのアンタゴニスト、すなわち、セロトニンレセプタの活性を阻害する化合物およびセロトニンレセプタの合成または産生を下方制御(すなわち、阻止)する薬剤を含むと解釈される。

【0024】

「セロトニンレセプタ」との用語は、セロトニンまたは5-HT(5-ヒドロキシトリプタミン)のレセプタを含むと解釈される。本発明のある実施形態では、このレセプタは、5-HT<sub>2</sub>レセプタであり、これは、ロドプシン様のシグナル変換器の系統に属し、それらの7種の膜貫通配置およびG-タンパク質への官能性結合により、区別される。このセロトニン型のレセプタの全ては、セロトニンで認識されるのに対して、それらは、薬理学的に異なり、そして別々に遺伝子でコード化される。これらのレセプタは、亜型として知られているが、一般に、異なる第二メッセンジャー経路(それらは、グアニン-ヌクレオチド制御(G)タンパク質を介して、結合される)にカップリングされる。ある実施形態では、5-HT<sub>2</sub>レセプタは、ホスホリパーゼC経路を活性化して、ポリホスホイノシチドの分解を刺激する。

20

【0025】

5-HT<sub>2</sub>サブファミリーは、以下の3つのレセプタサブタイプに分類される：5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、および5-HT<sub>2C</sub>。1987年に、ヒト5-HT<sub>2C</sub>レセプタが最初に単離およびクローン化され、1990年に、ヒト5-HT<sub>2A</sub>レセプタが最初に単離およびクローン化された。これらの2つのレセプタは、幻覚薬の作用部位であると考えられる。さらに、5-HT<sub>2A</sub>レセプタおよび5-HT<sub>2C</sub>レセプタに対するアンタゴニストは、うつ病、不安、精神病および摂食障害の治療に有用であると考えられる。

30

【0026】

本発明の特定の実施形態において、セロトニンレセプタは、5-HT<sub>2A</sub>レセプタである。特定の実施形態において、5-HT<sub>2A</sub>レセプタは、他の5-HTレセプタサブタイプに対して低い親和性を有する、特異的レセプタである。あるいは、5-HT<sub>2A</sub>レセプタは、2つ以上の5-HTレセプタサブタイプに対して有意な親和性を有する、通常の5-HT<sub>2A</sub>レセプタである。

40

【0027】

用語「セロトニンレセプタ関連障害」は、5-HTレセプタに関連する任意の障害を含むことが意図される。本発明の特定の実施形態において、この障害は、5-HT<sub>2</sub>レセプタ(例えば、5-HT<sub>2A</sub>レセプタ)に関連する。セロトニンは、学習および記憶、睡眠、体温調節、気分、運動活性、疼痛、性的および攻撃的行動、食欲、神経変性の調節、ならびに生体リズムに関連するプロセスにおいて役割を果たすと考えられる。さらに、セロトニンは、病態生理学的状態(例えば、不安、うつ病、強迫性障害、精神分裂病、自殺、自閉症、片頭痛、嘔吐、アルコール中毒および神経変性障害)と関係がある。

【0028】

50



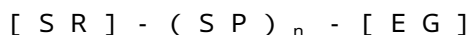
本発明の範囲内であると考えられている例示的な 5 - H T<sub>2</sub> アンタゴニストとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アディナゾラム、アロバルピタール、アロニミド、アルブラゾラム、アミトリプチリン、アモバルピタール、アモキサピン、ベンタゼパム、ベンズオクタミン、プロチゾラム、ビュープロピオン、バスプリオン、ブタバルピタール、ブタルピタール、カブリド、カルボクロラル、クロラルベタイン、クロラル水和物、クロルジアゼポキシド、クロミプラミン、クロペリドン、クロラゼペート、クロレセート、クロザピン、サイブラゼパム、デシプラミン、デクスクラモール、ジアゼパム、ジクロラルフェナゾン、ジバルブロックス、ジフェンヒドラミン、ドクサピン、エスタゾラム、エスクロルピノール、エトミデート、フェノパム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、フルボキサミン、フルオキセチン、フォサゼパム、グルテチミド、ハラゼパム、ヒドロキシジン、イミプラミン、リチウム、ロラゼパム、ロルメタゼパム、マプロチリン、メタクワロン、メラトニン、メフォバルピタール、メプロバメート、メタカロン、ミダフルール (midafur)、ミダゾラム、ネファゾドン、ニソバメート、ニトラゼパム、ノルトリプチリン、オキサゼパム、パラアルデヒド、パロキセチン、ペントバルピタール、ペルラピン、パーフェナジン、フェネルジン、フェノバルピタール、プラゼパム、プロメタジン、プロポフォル、プロトリプチリン、キアゼパム、レクラゼパム、ロレタミド、セコバルピタール、セルトラリン、スプロクロン、テマゼパム、チオリダジン、トラカゾレート、トラニルシプロマイン、トリアゾラム、トレピパム、トリセタミド、トリクロフォス、トリフルオペラジン、トリメトジン、トリミプラミン、ウルダゼパム、バルプロエート、ベンラファキシン、ザレプロン、ゾラゼパム、ゾルピデム、およびこれらの塩、ならびにこれらの組み合わせ。

10

20

## 【0029】

本発明の他の実施形態は、セロトニンレセプタ関連障害を治療する方法である。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該障害を治療する工程を包含し、ここで、該治療化合物は、次式を含む：

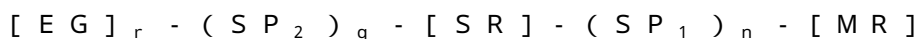


ここで、SR は、セロトニンレセプタアンタゴニストであり、EG は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP は、スペーサ分子であり、そして n は、0 または 1 である。

## 【0030】

30

本発明の他の局面は、次式を含む化合物である：



ここで、SR は、セロトニンレセプタアンタゴニストであり、MR は、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、EG は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP<sub>1</sub> および SP<sub>2</sub> は、スペーサ分子であり、n、q および r は、別個に、0 または 1 であり、そして r および q は、MR が該エステル基のとき、0 である。

## 【0031】

さらに他の局面では、本発明は、次式を含む化合物である：

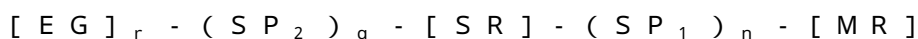


ここで、SR は、セロトニンレセプタアンタゴニストであり、EG は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP は、スペーサ分子であり、n は、0 または 1 である。

40

## 【0032】

本発明の他の局面では、本発明は、セロトニンレセプタ関連障害標的を変調する方法である。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該障害標的を変調する工程を包含する。従って、該治療化合物は、次式を有し得る：



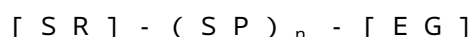
ここで、SR は、セロトニンレセプタアンタゴニストであり、MR は、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、EG は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP<sub>1</sub> および SP<sub>2</sub> は、スペーサ分子であり、n、q および r は、別個に、0

50

または 1 であり、そして  $r$  および  $q$  は、 $MR$  が該エステル基のとき、0 である。

#### 【0033】

本発明の他の局面は、セロトニンレセプタ関連障害標的を変調する方法ある。該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該障害標的を変調する工程を包含する。従って、該治療化合物は、次式を有し得る：



ここで、 $SR$  は、セロトニンレセプタアンタゴニストであり、 $EG$  は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、 $SP$  は、スペーサ分子であり、 $n$  は、0 または 1 である。

#### 【0034】

本発明の他の実施形態は、睡眠障害を治療する方法である。この治療方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該睡眠障害を治療する工程を包含する。

#### 【0035】

「睡眠障害」との用語は、当該技術分野で認められており、そして被験体が眠る能力に影響を与える障害または状態を含み、本明細書中で記述された化合物により治療可能である。睡眠障害は、一般に、被験体が眠りにつくかおよび/または眠りを維持する能力に影響を与える睡眠の乱れを含み、また、睡眠が少なすぎたり多すぎたり、睡眠に関連した異常行動を引き起こすことを含む。例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：生物学的小および概日性リズムの乱れ；神経障害、神経障害性疼痛および不穏下肢症候群のような睡眠の乱れに関連した疾患；アレルギー；麻薬に対する耐性または麻薬からの禁断症状；睡眠時無呼吸；ナルコレプシー（睡眠発作）、不眠；睡眠開始および維持障害（不眠症）（「 $DIMS$ 」）（これは、薬剤およびアルコールの使用および乱用（特に、禁断症状段階中）に由来の精神障害（特に、不安に関連したもの）の結果として、精神心理学的原因から生じ得る）、幼児期開始  $DIMS$ 、夜間筋クローヌスおよび不穏下肢および非特異的  $REM$  乱れ（これは、加齢時に見られる）；睡眠時異常行動；時差ボケ症候群；過眠症、睡眠時無呼吸、レム睡眠中断、交代勤務従業員の睡眠の乱れ、嗅覚不全、夜間恐怖、鬱病または情動/気分障害に関連した不眠症だけでなく、睡眠歩行および遺尿症、加齢に伴う睡眠障害、時間帯を横切る旅行および交替勤務の回転に関連した精神障害および身体障害、または非回復性睡眠および筋痛または睡眠時無呼吸（これは、呼吸の乱れに関連している）により現れる線維筋痛のような症状；および薬物乱用。眠りにつくこと、眠りを維持すること、十分な時間眠ること、または異常な睡眠行動の問題は、睡眠障害に罹った人の一般的な症状である。多数の睡眠障害（例えば、不眠症または睡眠時無呼吸）は、オンラインの *Merck Manual of Medicinal Information* で記載されている。

#### 【0036】

本発明の化合物の適当な量を被験体に投与することは、時間生物学的な効果を達成するかおよび/または概日周期相の乱れを緩和するために、以下の病気を予防または治療する際に有用である：睡眠-覚醒スケジュールの乱れ；時差ボケ；交替勤務；勤務および非番スケジュールに不適合な人；研修医、看護師、消防士、警察官、または夕方または夜間に起きていたり素早く起きられる状態にいる必要がある職業の人、または様々な期間にわたって職務または責務のために睡眠が奪われる人；動物に関する仕事をしている人；体内時計を有利な時間にリセットしたいと望んでいる運動選手；歩兵、または極端なレベルで起きていたり素早く起きられる状態にいる必要がある任務の軍隊の他のメンバー、および職務を遂行する際に睡眠が奪われるおそれがある人；潜水艦乗組員；または研究、調査または産業上に目的のために海面下に閉じ込められた人または地下に閉じ込められた人；地球の周りの軌道にいるか地球から月または惑星または太陽系外への空間で任務についているかこのような任務のために訓練を受けている宇宙飛行士；目が不自由か目に障害のある人または光と影の差を区別する能力が永久的または一時的に障害を受け得る人；精神病患者；不眠症；昏睡状態、または医学上、精神医学上または他の理由のために意識喪失状態のままいる必要がある人；北極または南極の住人、または異常な量の光または影がある気候

に住んでいる人；季節性情動障害（SAD）、冬季鬱病または他の形態の鬱病に罹っている人；老人；アルツハイマー病患者、または他の形態の痴呆に罹っている人；概日周期の適当な時点で医薬を投薬する必要がある患者；睡眠相遅延症候群または非24時間睡眠相候群に罹っている患者；および一次または二次不眠症または概日リズム関連不眠症に罹っている患者。本発明は、例えば、概日リズムに関連した病気だけでなく時間帯を横切る旅行および交替勤務スケジュールの回転に関連した精神および身体障害を予防または治療する際に、有用である。

#### 【0037】

「不眠症」との用語は、睡眠が困難であるか睡眠パターンが乱れたことにより特徴付けられる。不眠症は、即座の体細胞または精神事象との関係が殆どない一次的性質であり得るか、またはある程度後天性の疼痛、不安または鬱病に伴い得、さらに、Monday or r i らの米国特許第6,277,864号で記述されている。

10

#### 【0038】

「治療する」または「治療」との用語は、その状態、疾患または障害（例えば、睡眠障害）の少なくとも1つの症状を軽減するかまたは除去するのに十分な治療有効量の化合物を投与することを包含する。本明細書中での治療との言及がそこで述べた疾患／障害および症状の治療だけでなく予防（防止）にも拡張されることは、当業者に理解される。

#### 【0039】

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

20

#### 【0040】

投与はまた、「併用療法」における追加調節因子（AMF）の使用を包含する。「追加調節因子（AMF）」との用語は、追加因子（例えば、追加治療法または対象異常（例えば、化学的不均衡））を包含する。この追加調節因子は、本発明の化合物で変調されるものと同一または異なる障害標的に向けられるか影響を与え得ることが理解されるべきである。「併用療法」との用語は、追加調節因子（例えば、追加治療剤）の存在下での本発明の調節化合物の同時投与を包含する。この調節化合物の投与は、最初であり得、続いて、他の治療剤が投与され得る；または他の治療剤の投与は、最初であり得、続いて、この調節化合物（例えば、阻害化合物）が投与され得る。他の治療剤は、標的障害（例えば、睡眠障害）の症状を治療、予防または低減するのに当該技術分野で公知の任意の薬剤であり得る。さらに、調節化合物（例えば、阻害化合物）の投与と組み合わせて投与される場合、他の治療剤は、患者に有益である任意の薬剤であり得る。

30

#### 【0041】

例えば、本発明の治療化合物は、種々の市販の薬物と結合体化して投与され得、この市販の薬物としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：抗生物質（例えば、ペンタミジン、ロメフロキサシン、メトロニダゾール）；制真菌剤；殺菌剤；ホルモン；解熱剤；抗糖尿病剤；気管支拡張剤（例えば、アミノフィリン）；止瀉剤（例えば、硫酸アトロピンを伴う塩酸ジフェノキシレート）；抗不整脈剤（例えば、リン酸ジソピラミドおよびピジソミド）；冠動脈拡張剤；グリコシド；鎮痙薬；抗高血圧剤（例えば、ベラパミルおよび塩酸ベラパミルおよびそれらのエナンチオマー、ならびにベタキソロール）；抗鬱薬；抗不安剤；他の精神病治療剤（例えば、ゾルピデム、サイクロセリンおよびミラセミド）；副腎皮質ステロイド；鎮痛薬（例えば、ジクロフェナクを伴うミソプロストール）；避妊薬（例えば、エチニルエストラジオールを伴う二酢酸エチノジオール、およびメストラノールを伴うノルエチノドレル）；非ステロイド性抗炎症剤（例えば、オキサプロゼン）；血中グルコース低下剤；コレステロール低下剤；抗痙攣剤；他の抗てんかん剤；免

40

50

疫調節物質；抗コリン作用薬；交感神経遮断薬；交感神経模倣薬；血管拡張剤；抗凝固剤；抗不整脈剤（例えば、ジソピラミドまたはジソブタミド）、種々の薬学的活性を有するプロスタグランジン（例えば、ミソプロストールおよびエニソプロスト）；利尿薬（例えば、スピロノラクトン、およびヒドロクロロチアジドを伴うスピロノラクトン）；睡眠補助剤（例えば、酒石酸ゾルピデム）；抗ヒスタミン剤；抗悪性腫瘍剤；腫瘍退縮性剤；抗アンドロゲン薬；抗マラリア剤；抗らい病剤；ならびに種々の他の型の薬剤。GoodmanおよびGilmanの、The Basis of Therapeutics（第8版、Pergamon Press Inc., USA, 1990）およびThe Merck Index（第11版、Merck & Co., Inc., USA, 1989）（このいずれもが、本明細書中に参考として援用される）を参照のこと。

10

#### 【0042】

他の治療剤はまた、変調化合物でもあり得る。それに加えて、本発明の化合物はまた、標的障害の治療に公知の他の化合物と組み合わせ、投与できる。例えば、このトラゾドン化合物は、以下を含めた、睡眠の質を高めて睡眠障害を予防し治療するのに有用であることが当該技術分野で公知の他の化合物と併用して、投与され得る：メラトニンの産生を抑制または刺激するのに有用であることが当該技術分野で公知の化合物、例えば、メラトニン作動性、ノルアドレナリン作動性およびセロトニン作動性の再摂取遮断薬、  
- 1 -  
ノルアドレナリン作動性アゴニスト、モナミンオキシダーゼ阻害剤、ニューロペプチドYアゴニストまたはアンタゴニスト；ニューロキニン-1アゴニスト；サブスタンスP；  
- アドレナリン作動性遮断薬およびベンゾジアゼピン（例えば、アテノロール）；メラトニンの産生を刺激するのに有用であることが当該技術分野で公知の他の化合物（三環系抗鬱薬および  
- 2 -  
アドレナリン作動性アンタゴニストを含めて）；メラトニン前駆体（例えば、トリプトファン、5-ヒドロキシトリプトファン、セロトニンおよびN-アセチルセロトニン）だけでなく、メラトニン類似物、メラトニンアゴニストおよびメラトニンアンタゴニスト、およびメラトニンそれ自体。それに加えて、このトラゾドン化合物は、以下を含めた、睡眠の質を高めて睡眠障害を予防し治療するのに有用であることが当該技術分野で公知の他の化合物と併用して、投与され得る：例えば、鎮静薬、催眠薬、不安緩解薬、抗精神病薬、抗不安薬、マイナートランキライザー、ベンゾジアゼピン、バルピツール酸系催眠薬だけでなく、それらの混合物および組合せ。このトラゾドン化合物はまた、光療法または電気刺激のような物理的方法と併用して、投与され得る。

20

30

#### 【0043】

それに加えて、このトラゾドン化合物は、以下から選択される1種またはそれ以上の補助活性成分の治療有効量と共に、投与され得る：充血除去剤、アスピリン、（アセチルサリチル酸）、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、鎮咳剤および去痰薬。該補助成分は、the Physicians' Desk Referenceで記述されているように、当業者に公知のレベルで投薬される。代表的なNSAIDには、ナプロキセン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ベノキサプロフェン、フリビプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロキン酸（buclox ic acid）、またはそれらの薬学的に受容可能な塩が挙げられるが、これらに限定されない。

40

#### 【0044】

さらに、本発明の化合物はまた、市販の一般薬または処方医薬とのいずれか1つまたは組み合わせとともに投与され得、これらとしては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：Avobenzene / padimate - O、ACCUPRIL（登録商標）錠剤（塩酸キナラプリル）、Accutaneカプセル（イソトレチノイン）、Achromycin Vカプセル（4S - （4 , 4a , 5a , 6 , 12a , ）） - 4 - （ジメチルアミノ） - 1 , 4 , 4a , 5 , 5a , 6 , 11 , 12a - オクトBPydro - 3 , 6 , 10 , 12 , 12a - ペントBPydroxy - 6 - メチル - 1 , 11 - ジオキ

50

ソ - 2 - ナフタセンカルボン酸の一塩酸塩)、A c t i f e d 咳止めシロップ(リン酸コ  
 デイン、塩酸トリプロリジンおよび塩酸シュードエフェドリン)、A l d a c t a z i d e  
 錠剤(スピロノラクトンおよびヒドロクロロチアジド)、A L D O C L O R (登録商標  
 )錠剤(メチルドパおよびクロロチアジド)、A l d o r i l 錠剤(メチルドパ - ヒドロ  
 クロロチアジド)、A l f e r o n (登録商標)N注射剤(インターフェロン - n 3 ( 10  
 ヒト白血球由来))、A L T A C E <sup>T M</sup> カプセル(ラミプリル)、A M B I E N (登録商  
 標)錠剤(酒石酸ゾルピデム)、A n a f r a n i l カプセル(塩酸クロミプラミン)、  
 A N A P R O X (登録商標)錠剤(ナプロキセンナトリウム)、A n c o b o n カプセル  
 (フルシトシン)、A n s a i d 錠剤(フルビプロフェン)、A p r e s a z i d e カプ  
 セル(塩酸ヒドララジンおよびヒドロクロロチアジド)、A s e n d i n 錠剤(2 - クロ  
 ロ - 11 - (1 - ピペラジニル)ジベンゾ(b, f)(1, 4) - オキサゼピン)、A t  
 r e t o l <sup>T M</sup> 錠剤(カルバマゼピン)、A u r e o m y c i n 眼軟膏(塩酸クロロテト  
 ラサイクリン)、A z o G a n t a n o l (登録商標)錠剤(スルファメトキサゾール  
 および塩酸フェナゾピリジン)、A z o G a n t r i s i n 錠剤(スルフイソキサゾール  
 および塩酸フェナゾピリジン)、A z u l f i d i n e (登録商標)錠剤およびE N -  
 t a b s (5((p - (2 - ピリジルスルファモイル)フェニル) - アゾ)サリチル酸)  
 、B a c t r i m 錠剤(トリメトプリムおよびスルファメトキサゾール)、B a c t r i  
 m I . V . 注入(トリメトプリムおよびスルファメトキサゾール)、B a c t r i m 小  
 児用懸濁剤(トリメトプリムおよびスルファメトキサゾール)、B a c t r i m 懸濁剤( 20  
 トリメトプリムおよびスルファメトキサゾール)、B a c t r i m 錠剤(トリメトプリム  
 およびスルファメトキサゾール)、B e n a d r y l (登録商標)カプセル(塩酸ジフェ  
 ンヒドラミン U S P)、B e n a d r y l (登録商標)カプセル(塩酸ジフェンヒドラ  
 ミン U S P)、B e n a d r y l (登録商標)錠剤(塩酸ジフェンヒドラミン U S P)  
 )、B e n a d r y l (登録商標)非経口(ジフェンヒドラミン12塩酸塩 U S P)、  
 B e n a d r y l (登録商標)滅菌バイアル、アンプルおよび滅菌用量シリンジ(塩酸ジ  
 フェンヒドラミン U S P)、C a p o t e n 錠剤(カプトプリル)、C a p o z i d e  
 錠剤(カプトプリル - ヒドロクロロチアジド)、C a r d i z e m (登録商標)C D カプ  
 セル(塩酸ジルチアゼム)、C a r d i z e m (登録商標)S R カプセル(塩酸ジルチア  
 ゼム)、C a r d i z e m (登録商標)錠剤(塩酸ジルチアゼム)、C h i b r o x i n  
 滅菌点眼剤(経口形態で)(ノルフロキサシン)、小児用A d v i l (登録商標)懸濁剤 30  
 (イブプロフェン)、C i p r o (登録商標)I . V . (シプロフロキサシン)、C i p  
 r o (登録商標)錠剤(シプロフロキサシン)、C l a r i t i n 錠剤(ロラタジン)、  
 C l i n o r i l 錠剤(スリンダク)、C o m b i p r e s (登録商標)錠剤(塩酸クロ  
 ニジンおよびクロロサリドン)、C o m p a z i n e (登録商標)注射剤(マレイン酸プロ  
 クロルペラジン)、C o m p a z i n e (登録商標)多用量バイアル(マレイン酸プロ  
 クロルペラジン)、C o m p a z i n e (登録商標)シリンジ(マレイン酸プロクロルペ  
 ラジン)、C o m p a z i n e (登録商標)スパンスルカプセル(マレイン酸プロクロル  
 ペラジン)、C o m p a z i n e (登録商標)坐剤(マレイン酸プロクロルペラジン)、  
 C o m p a z i n e (登録商標)シロップ(マレイン酸プロクロルペラジン)、C o m p  
 a z i n e (登録商標)錠剤(マレイン酸プロクロルペラジン)、C o r d a r o n e 錠 40  
 剤(塩酸アミオダロン)、C o r z i d e 錠剤(ナドロールおよびベンドロフルメチアジ  
 ド)、D a n t r i u m カプセル(ダントロレンナトリウム)、D a p s o n e 錠剤(4  
 - 4' ジアミノジフェニルスルホン)、D A Y P R O (登録商標)カプレット(オキサプ  
 ロキシン)、D e c l o m y c i n 錠剤(デメクラサイクリンまたは(4 S - (4 a , 4  
 a , 5 a , 6 , 12 a ) - 7 - クロロ - 4 - ジメチルアミノ) - 1 , 4 , 4 a  
 , 5 , 5 a , 6 , 11 , 12 a - オクトB P y d r o - 3 , 6 , 10 , 12 , 12 a - ペ  
 ントB P y d r o x y - 1 , 11 - ジオキソ - 2 - ナフタセンカルボキサミド一塩酸塩)  
 、D E C O N A M I N E (登録商標)カプセル(マレイン酸クロルフェニラミンおよび塩  
 酸d - シュードエフェドリン)、D E C O N A M I N E (登録商標)シロップ(マレイン  
 酸クロルフェニラミンおよび塩酸d - シュードエフェドリン)、D E C O N A M I N E ( 50

登録商標)錠剤(マレイン酸クロルフェニラミンおよび塩酸d-シュードエフェドリン)、Depakeneカプセル(バルプロ酸)、Depakeneシロップ(バルプロ酸)、Depakoteスプリンクルカプセル(ジバルブロックスナトリウム)、Depakote錠剤(ジバルブロックスナトリウム)、DiaBeta(登録商標)錠剤(グリブリド)、Diabinese錠剤(クロロプロパミド)、Diamox非経口(アセタゾラミド)、Diamox続(sequel)(アセタゾラミド)、Diamox錠剤(アセタゾラミド)、Dimetane-DC咳止めシロップ(マレイン酸ブロムフェニラミン、塩酸フェニルプロパノールアミンおよびリン酸コデイン)、Dimetane-DX咳止めシロップ(マレイン酸ブロムフェニラミン、塩酸フェニルプロパノールアミンおよびリン酸コデイン)、Dipentum(登録商標)カプセル(オルサラジンナトリウム) 10、Diucardin錠剤(ヒドロフルメチアジド)、Diupres錠剤(レセルピンおよびクロロチアジド)、Diuril経口懸濁剤(クロロチアジド)、Diurilナトリウム静注(クロロチアジド)、Diuril錠剤(クロロチアジド)、Dolobid錠剤(ジフルニサル)、DORYX(登録商標)カプセル(ドキシサイクリンヒクレート(hyclate))、Dyazideカプセル(ヒドロクロロチアジドおよびトリアムテレン)、Dyreniumカプセル(トリアムテレン)、Efudexクリーム(5-フルオロウラシル)、Efudex液剤(5-フルオロウラシル)、Elavil注射剤(アミトリプチリンHCl)、Elavil錠剤(アミトリプチリンHCl)、Eldapryl錠剤(塩酸セレギリン)、Endep錠剤(アミトリプチリンHCl)、Enduron錠剤(メチクロチアジド)、Enduronyl Forte錠剤(メチクロチアジドおよびデセルピジン) 20、Enduronyl錠剤(メチクロチアジドおよびデセルピジン)、Ergarnisol錠剤(塩酸レバミゾール)、Esidrix錠剤(ヒドロクロロチアジド USP)、Esimil錠剤(グアネチジン-硫酸塩 USPおよびヒドロクロロチアジド USP)、Etrafon Forte錠剤(ペルフェナジン、USPおよび塩酸アミトリプチリン、USP)、Etrafon 2-10錠剤(ペルフェナジン、USPおよび塩酸アミトリプチリン、USP)、Etrafon錠剤(ペルフェナジン、USPおよび塩酸アミトリプチリン、USP)、Etrafon-A錠剤(ペルフェナジン、USPおよび塩酸アミトリプチリン、USP)、Eulexinカプセル(フルタミド)、Exna錠剤(ベンズチアジド)、FUDR注射剤(フロクスウリジン)、Fansidar錠剤(N1-(5,6-ジメトキシ-4-ピリミジニル)スルファニルアミド(スルファドキシニ)および2,4-ジアミノ-5-(p-クロロフェニル)-6-エチルピリミジン(ピリメタミン)、Feldeneカプセル(ピロキシカム) 30、Flexeril錠剤(シクロベンザプリン塩酸塩)、FLOXIN(登録商標)I.V.(オフロキサシン注射剤)、FLOXINS(登録商標)錠剤(オフロキサシン)、Fluorouracil注射剤(5-フルオロ-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン)、Fulvicin錠剤(グリセオフルビン)、Gantanol(登録商標)懸濁剤(スルファメトキサゾール)、Gantanol(登録商標)錠剤(スルファメトキサゾール)、Gantrisin眼軟膏/液剤(スルフイソキサゾール)、Gantrisin小児用懸濁剤(スルフイソキサゾール)、Gantrisinシロップ(スルフイソキサゾール)、Gantrisin錠剤(スルフイソキサゾール)、Glucotrol錠剤(グリピジン) 40、Glynase PresTab錠剤(グリブリド)、Grifulvin V錠剤(グリセオフルビン)、Grifulvin経口懸濁剤(グリセオフルビン)、Gristactinカプセル(グリセオフルビン)、Grisactin錠剤(グリセオフルビン)、Gris-PEG錠剤(グリセオフルビン)、Grivate錠剤(グリセオフルビン)、Grivate懸濁剤(グリセオフルビン)、Haldol Decanoate 50注射剤(デカン酸ハロペリドール)、Haldol Decanoate 100注射剤(ハロペリドールデカン酸塩)、Haldol錠剤(デカン酸ハロペリドール)、Hibistat殺菌性ハンドリンス(グルコン酸クロルヘキシジン)、HISMANAL(登録商標)錠剤(アステミゾール)、HydroDIURIL錠剤(ヒドロクロロチアジド)、Hydromox錠剤(キネタゾン)、Hydropr 50

es錠剤(レセルピンおよびヒドロクロロチアジド)、Inderide(登録商標)錠  
 剤(塩酸プロプラノロールおよびヒドロクロロチアジド)、Inderidesカプセル  
 (登録商標)(塩酸プロプラノロールおよびヒドロクロロチアジド)、Intal吸入剤  
 (クロモリンナトリウム)、Intron A注射剤(組換えインターフェロン - 2b)  
 )、Lampreneカプセル(クロファジミン)、Lasix経口液剤(フロセミド)  
 、Lasix錠剤(フロセミド)、Lasix注射剤(フロセミド)、Limbicrol  
 錠剤(クロロジアゼポキシドおよび塩酸アミトリプチリン)、Lodineカプセル(エ  
 トドラク)、Lopressor HCT錠剤(酒石酸メトプロロール USPおよび  
 ヒドロクロロチアジド USP)、Lotensin錠剤(塩酸ベナゼプリル)、LOZ  
 OL(登録商標)錠剤(インダパミド)、Ludiomil錠剤(塩酸マプロチリン U 10  
 SP)、Marplan錠剤(イソカルボキサジド)、MAXAQUIN(登録商標)錠  
 剤(ロメフロキサシン HCl、Maxzide錠剤(トリアムテレン USPおよびヒ  
 ドロクロロチアジド USP)、Mellaril(登録商標)濃縮物(チオリダジン)  
 、Mellaril(登録商標)錠剤(チオリダジン)、Mellaril-S懸濁剤(チ  
 オリダジン)、Mepergan注射剤(塩酸メペリジンおよび塩酸プロメタジン)  
 、Methotrexate錠剤(メトトレキサート)、Mevacor錠剤(ロバスタ  
 チン)、Micronase錠剤(グリブリド)、Minizideカプセル(塩酸プラ  
 ゴシンおよびポリチアジド)、Minocin静注((4S-(4a,4a,5a,  
 12a))-4,7-ビス(ジメチルアミノ))-1,4,4a,5,5a,6,11,  
 12a-オクトBPydro-3,10,12,12a-tetrBPydroxy-1 20  
 ,11-ジオキソ-2-ナフタセンカルボキサミドー塩酸塩)、Minocin経口懸濁  
 剤((4S-(4a,4a,5a,12a))-4,7-ビス(ジメチルアミノ))-1,4,4a,5,5a,6,11,  
 12a-オクトBPydro-3,10,12,12a-tetrBPydroxy-1,11-ジオキソ-2-ナフ  
 タセンカルボキサミドー塩酸塩)、Minocinカプセル((4S-(4,4a,5a,12a))  
 )-4,7-ビス(ジメチルアミノ))-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オ  
 クトBPydro-3,10,12,12a-tetrBPydroxy-1,11-ジ  
 オキソ-2-ナフタセンカルボキサミドー塩酸塩)、Moduretic錠剤(アミロリ  
 ドHCl-ヒドロクロロチアジド)、Monodox(登録商標)カプセル(ドキシサイ  
 クリンー水和物)、Monopril錠剤(ホシノプリルナトリウム)、小児用Motr 30  
 rin液体懸濁剤(イブプロフェン)、Motrin錠剤(イブプロフェン)、Mykro  
 x錠剤(メトラゾン)、NAPROSYN(登録商標)懸濁剤(ナプロキセン)、NAP  
 ROSYN(登録商標)錠剤(ナプロキセン)、Navaneカプセル(チオチキセン)  
 、Navane筋注(チオチキセン)、NegGramカプレット(ナリジクス酸)、N  
 egGram懸濁剤(ナリジクス酸)、Neptazane錠剤(メタゾラミド)、Ni  
 pent注射剤(ペントスタチン)、Normodyne錠剤(ラベタロール HCl)  
 、NOROXIN錠剤(ノルフロキサシン)、Norpramin錠剤(塩酸デシプラミ  
 ンUSP)、oretic錠剤(ヒドロクロロチアジド)、Oreticyl Fort 40  
 e錠剤(ヒドロクロロチアジドおよびデセルピジン)、Orinase錠剤(トルブタミ  
 ド)、Ornadeカプセル(塩酸フェニルプロパノールアミンおよびマレイン酸クロル  
 フェニラミン)、Orudisカプセル(ケトプロフェン)、Oxsoralenローシ  
 ョン(メトキシプソラレン)、PBZ錠剤(塩酸トリペレナミン USP)、PBZ-S  
 R錠剤(塩酸トリペレナミン USP)、pHisoHex局所エマルジョン(ヘキサク  
 ロロフェン)、P&S PLUS(登録商標)局所タールゲル(粗コールタール)、Pa  
 melor(登録商標)カプセル(ノルトリプチリン HCl)、Pamelor(登録  
 商標)液剤(ノルトリプチリン HCl)、Paxil錠剤(塩酸パロキセチン)、Pe  
 diazole経口懸濁剤(エチルコハク酸エリスロマイシン、USPおよびスルフイソ  
 キサゾールアセチル、USP)、Penetrex<sup>T M</sup>錠剤(エノキサシン)、Pent  
 asaカプセル(メサラミン)、Periactinシロップ(シプロヘプタジン HCl)  
 1)、Periactin錠剤(シプロヘプタジン HCl)、Phenergan錠剤 50

(塩酸プロメタジン)、Phenergan注射剤(塩酸プロメタジン)、Phenergan坐剤(塩酸プロメタジン)、Phenerganシロップ(塩酸プロメタジン)、Polytrim(登録商標)点眼剤(硫酸トリメトプリムおよび硫酸ポリミキシニンB)、Pravachol(プラバスタチンナトリウム)、Prinivil(登録商標)錠剤(リシノプリル、MSD)、Prinzide錠剤(リシノプリルヒドロクロロチアジド)、Prolixinエリキシル(塩酸フルフェナジン)、Prolixinエナントート(塩酸フルフェナジン)、Prolixin注射剤(塩酸フルフェナジン)、Prolixin経口濃縮(塩酸フルフェナジン)、Prolixin錠剤(塩酸フルフェナジン)、ProSom錠剤(エスタゾラム)、Prozac(登録商標)経口液剤(塩酸フルオキセチン)、Prozac(登録商標)経口Pulvules(登録商標)(塩酸フルオキセチン)、Pyrazinamide錠剤(ピラジナミド)、QUINAGLUTE(登録商標)錠剤(グルコン酸グアニジン)、Quinidex錠剤(硫酸キニジン)、Relafen錠剤(ナブメトン)、Ru-Tuss IIカプセル(マレイン酸クロルフェニラミンおよび塩酸フェニルプロパノールアミン)、Seldane錠剤(テルフェナジン)、Septtra錠剤(トリメトプリムおよびスルファメトキサゾール)、Septtra懸濁剤(トリメトプリムおよびスルファメトキサゾール)、Septtra.I.V.注入(トリメトプリムおよびスルファメトキサゾール)、Septtra錠剤(トリメトプリムおよびスルファメトキサゾール)、Ser-Ap-Es錠剤(レセルピン USP、塩酸ヒドララジン USPおよびヒドロクロロチアジド USP)、Sinequanカプセル(ドキシピン HCl)、Solganal注射剤(アウロチオグルコース、USP)、Stelazine濃縮(塩酸トリフルオペラジン)、Stelazine注射剤(塩酸トリフルオペラジン)、Stelazine錠剤(塩酸トリフルオペラジン)、Surmontilカプセル(マレイン酸トリミプラミン)、SYMMETRELカプセルおよびシロップ(塩酸アマンタジン)、Taractan濃縮(クロルプロチキセン)、Taractan注射用(クロルプロチキセン)、Taractan錠剤(クロルプロチキセン)、TAVIST(登録商標)シロップ(フマル酸クレマスチン、USP)、TAVIST(登録商標)錠剤(フマル酸クレマスチン、USP)、TAVIST(登録商標)-1 12時間放出医薬品(フマル酸クレマスチン、USP)、TAVIST(登録商標)-D 12時間放出医薬品(フマル酸クレマスチン、USP)、Tegretol錠剤(カルバマゼピン USP)、Tegretol懸濁剤(カルバマゼピン USP)、Temaril錠剤(酒石酸トリメブラジン)、Temarilシロップ(酒石酸トリメブラジン)、Temarilカプセル(酒石酸トリメブラジン)、TENORETIC(登録商標)錠剤(アテノロールおよびクロロサリドン)、Terramycin筋肉内用剤(オキシテトラサイクリン)、Thiosulfil Forte錠剤(スルファメチゾール)、Thorazineアンプル(塩酸クロルプロマジン)、Thorazine濃縮(塩酸クロルプロマジン)、Thorazine多用量バイアル(塩酸クロルプロマジン)、Thorazineカプセル(塩酸クロルプロマジン)、Thorazine坐剤(塩酸クロルプロマジン)、Thorazineシロップ(塩酸クロルプロマジン)、Thorazine錠剤(塩酸クロルプロマジン)、Timolide錠剤(マレイン酸チモロール-ヒドロクロロチアジド)、Tofranilアンプル(塩酸イミプラミン USP)、Tofranil錠剤(塩酸イミプラミン USP)、Tofranilカプセル(塩酸イミプラミン USP)、Tolinas錠剤(トラザミド)、Triaminic Expectoant DH(塩酸フェニルプロパノールアミンおよびグアイフェネシン)、Triaminic経口小児用ドロップ(塩酸フェニルプロパノールアミン、マレイン酸フェニラミンおよびマレイン酸ピリラミン)、Triavil錠剤(ペルフェナジン-アミトリプチリン HCl)、Trilafon濃縮(ペルフェナジン USP)、Trilafon注射剤(ペルフェナジン USP)、Trilafon錠剤(ペルフェナジン、USP)、Trinalin錠剤(マレイン酸アザタジン、USP、および硫酸シュードエフェドリン、USP)、Vaseretic錠剤(マレイン酸エナラプリル-ヒドロクロロチアジド)、Vasosulf点眼剤(スルファセタ

10

20

30

40

50



ミドナトリウム - 塩酸フェニレフリン)、Vasotec I.V. (マレイン酸エナラプリル)、Vasotec 錠剤 (マレイン酸エナラプリル)、Velban (登録商標) バイアル (硫酸ビンブラスチン、USP)、Vibramycin カプセル (ドキシサイクリン-水和物)、Vibramycin 静注 (ドキシサイクリン-水和物)、Vibramycin 経口懸濁剤 (ドキシサイクリン-水和物)、Vibra-Tab 錠剤 (オキシテトラサイクリン)、Vivactil 錠剤 (プロトリプチリン HCl)、Voltaren 錠剤 (ジクロフェナクナトリウム)、X-SEB T (登録商標) シャンプー (粗コールタール)、Zaroxolyn 錠剤 (メトラゾン)、ZESTORETIC (登録商標) 経口 (リシノプリルおよびヒドロクロロチアジド)、ZESTRIL (登録商標) 錠剤 (リシノプリル)、ZITHROMAX<sup>TM</sup> カプセル (アジスロマイシン)、Zocor 錠剤 (シンパスタチン)、ZOLOF T (登録商標) 錠剤 (塩酸セルトラリン) など。

10

#### 【0045】

用語「薬学的に受容可能な担体」は、薬学的に受容可能な物質、組成物または媒体 (例えば、液状または固形充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料) であって、本発明の化合物を、その目的機能を果たすことができるように、被験体内またはそこに運搬または輸送することに関与しているものが挙げられる。典型的には、このような化合物は、ある器官または身体部分から他の器官または身体部分へと運搬または輸送される。各担体は、処方物の他の成分と適合性であり患者に有害ではないという意味で、「受容可能」でなければならない。薬学的に受容可能な担体として作用することができる物質の一部の例には、以下が挙げられる：糖 (例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース) ; デンプン (例えば、コーンスターチおよびジャガイモデンプン) ; セルロースおよびその誘導体 (例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース) ; 粉末トラガカント ; 麦芽 ; ゼラチン ; 滑石 ; 賦形剤 (例えば、カカオバターおよび座薬ワックス) ; オイル (例えば、落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油) ; グリコール (例えば、プロピレングリコール) ; ポリオール (例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール) ; エステル (例えば、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル) ; 寒天 ; 緩衝剤 (例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム) ; アルギン酸 ; 発熱物質 - 自由水 ; 等張性生理食塩水 ; リンゲル液 ; エチルアルコール ; リン酸緩衝液 ; および医薬処方物で使用される他の無毒の適合性物質。

20

30

#### 【0046】

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

#### 【0047】

薬学的に受容可能な酸化防止剤の例には、以下が挙げられる：水可溶性酸化防止剤 (例えば、アスコルビン酸、塩酸システイン、硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど) ; 油溶性酸化防止剤 (例えば、アスコルビルパルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール (BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン (BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、 $\alpha$ -トコフェロールなど) ; および金属キレート化剤 (例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸など)。

40

#### 【0048】

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

50

～約30%の活性成分の範囲である。

【0049】

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

【0050】

経口投与に適切な本発明の処方物は、カプセル、カシュ剤、丸薬、錠剤、薬用ドロップ（味付け基剤（通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント）を使用する）、粉10  
剤、顆粒の形態であるか、または水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁液、または水中油（O/W）形または油中水（W/O）形液体乳濁液、またはエリキシル剤またはシロップ、または香錠（不活性基剤（例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア）を使用する）および/またはうがい薬などであり得、各々は、活性成分として、所定量の本発明の化合物を含有する。本発明の化合物はまた、巨丸剤、舐剤またはペーストとして、投与され得る。

【0051】

経口投与用の本発明の固形投薬形態（カプセル、錠剤、丸薬、糖衣錠、粉剤、顆粒など）では、その活性成分は、1種またはそれ以上の薬学的に受容可能な担体（例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、および/または以下のいずれかと混合される20  
：充填剤または増量剤（例えば、デンプン、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトールおよび/またはケイ酸）；結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアカシア）；加湿剤（例えば、グリセロール）；崩壊剤（例えば、寒天-寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカのデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩および炭酸ナトリウム）；溶液緩染剤（例えば、パラフィン）；吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム化合物）；湿潤剤（例えば、セチルアルコールおよびグリセリンモノステアレート）；吸収剤（例えば、カオリンおよびベントナイト粘土）；潤滑剤（例えば、滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物）；および着色剤。カプセル、錠剤および丸薬の場合、これらの医薬30  
組成物はまた、緩衝剤を含有し得る。類似の形式の固形組成物はまた、ラクトースまたは乳糖のような賦形剤だけでなく高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する軟質および硬質充填ゼラチンカプセルにおいて、充填剤として、使用され得る。

【0052】

錠剤は、必要に応じて、1種またはそれ以上の補助成分と共に、圧縮または成形により、製造され得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、グリコール酸ナトリウムデンプンまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散剤を使用して、調製され得る。成形錠剤は、適切な機械にて、不活性液状希釈剤で湿ら40  
せた粉末化合物の混合物を成形することにより、製造され得る。

【0053】

本発明の医薬組成物の錠剤および他の固形投薬形態（例えば、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒）は、必要に応じて、被覆および外殻（例えば、腸溶性被覆、および製薬処方分野で周知の他の被覆）と共に、保存（score）または調製され得る。それらはまた、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（所望の放出プロフィールを得るために割合を変える際に）、他の高分子マトリックス、リポソームおよび/または微小球体を使用して、その中の活性成分の遅い放出、すなわち、徐放を生じるように、処方され得る。それらは、例えば、細菌保持フィルターで濾過することにより、または使用直前に滅菌固形組成物（これらは、滅菌水、または他のある種の無菌注射可能媒体に溶解できる）の形態で滅菌剤と混合することにより、滅菌され得る。これらの組成物はまた、必要に応じて50

、不透明化剤を含有し得、活性成分のみまたは活性成分を優先的に、必要に応じて、遅延様式で、消化管の一部に放出する組成物であり得る。使用され得る包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが挙げられる。この活性成分はまた、もし適切なら、1種またはそれ以上の上記賦形剤とのマイクロカプセル化形態であり得る。

【0054】

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

10

【0055】

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

20

【0056】

直腸投与または腔内投与用の本発明の医薬組成物の処方は、座薬として提供され得、これは、1種またはそれ以上の本発明の化合物と、1種またはそれ以上の適切な非刺激性賦形剤または担体と混合することにより調製され得る。例えば、本発明の処方物は、カカオバター、ポリエチレングリコール、座薬ワックスまたはサリチル酸塩から調製され得、これらは、室温で固体であるが、体温では、液状となり、従って、直腸腔または腔で融けて、この活性成分を放出する。

【0057】

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

30

【0058】

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

【0059】

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

40

【0060】

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

【0061】

経皮パッチは、さらに、本発明の化合物を体内に制御送達するという利点がある。この

50

ような投薬形態は、この化合物を適切な媒体に溶解または分散することにより、製造できる。この化合物が皮膚を横切る流動を高めるために、吸収向上剤もまた、使用できる。このような流動速度は、速度制御膜を提供することにより、またはこの活性化合物を高分子マトリックスまたはゲルに分散することにより、いずれかにより、制御できる。

【0062】

眼科処方、眼軟膏、粉剤、溶液などもまた、本発明の範囲内であると考慮される。

【0063】

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

10

【0064】

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

20

【0065】

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

【0066】

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

30

【0067】

注射可能デポー形態は、生物分解性重合体（例えば、ポリラクチド - ポリグリコリド）中にて、対象化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することにより、製造される。薬剤と重合体との比、および使用する特定の重合体の性質に依存して、その薬剤放出速度は、制御できる。他の生物分解性重合体の例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射可能処方物はまた、この薬剤をリポソームまたはマイクロ乳濁液（これらは、体組織と適合性である）に取り込むことにより、調製される。

40

【0068】

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

【0069】

本明細書中で使用する「非経口投与」および「非経口的に投与する」との用語は、通常

50

、注射による経腸投与および局所投与以外の投与様式を意味し、これには、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、関節内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経胸腔、皮下、関節内、角質下、くも膜下、脊髄内および胸骨内への注射および注入が挙げられるが、これらに限定されない。

【0070】

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

【0071】

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

【0072】

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

【0073】

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

【0074】

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

【0075】

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

【0076】

その投薬レジメンは、有効量を構成するものに影響を与え得る。これらの障害標的モジュレータ（例えば、睡眠障害標的モジュレータ）は、睡眠障害に付随した状態の発症前または発症後のいずれかで、被験体に投与できる。さらに、いくつかの分割した投薬量だけでなく、ずらした投薬量は、毎日または順次に投与できるか、その用量は、連続的に注入できるか、大量瞬時投与であり得る。さらに、これらの障害標的モジュレータ（例えば、睡眠障害標的モジュレータ）の投薬量は、治療状況または予防状況の危急性により、比例的に増加または減少できる。

【0077】

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

【0078】

これらの化合物の「治療有効量」との用語は、障害（例えば、睡眠障害）に付随した状態を治療または予防するのに必要または十分な量である。この有効量は、被験体のサイズおよび体重、病気の種類または特定の化合物のような要因に依存して、変わり得る。例えば、この治療化合物の選択は、「有効量」を構成するものに影響を与え得る。当業者は、

10

20

30

40

50

前記要因を研究して、過度の実験なしで治療化合物の有効量に関する判定を行うことができる。

【 0 0 7 9 】

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

【 0 0 8 0 】

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

【 0 0 8 1 】

従って、この治療化合物は、次式を有し得る：



ここで、T Z は、トラゾドン化合物であり、M R は、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、E G は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、S P<sub>1</sub> および S P<sub>2</sub> は、スペーサ分子であり、n、q および r は、別個に、0 または 1 であり、そして r および q は、M R が該治療化合物の半減期を変える該エステル基のとき、0 である。

【 0 0 8 2 】

さらに、エステル部分は、目覚め促進代謝物の形成を阻害する部分、すなわち、M R として機能でき、またはその目的には、別の基が使用できる。もし、この目覚め促進代謝物の形成を阻害するのに、別の基を使用するなら、エステラーゼ触媒不活性化を介してその半減期を制御するために、エステル基は、必要に応じて、その薬剤の他の箇所で位置付けることができる。しかしながら、もし、目覚め促進代謝物の形成を阻害するのに、エステル基を使用するなら、この薬剤の半減期を制御するために、同じエステル基が使用できるが、必ずしもそうではない。

【 0 0 8 3 】

「トラゾドン化合物」または「T Z」との用語は、トラゾドンまたはその類似物を含むと解釈される。これらのトラゾドン類似物には、この類似物がその意図した機能を果たす性能に著しく影響を与えないトラゾドン含有置換基が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 8 4 】

「代謝物減少部分」または「M R」との用語は、形成される目覚め促進代謝物が減少するように、その治療化合物の代謝を減らす性能を与える部分である。あるいは、M R は、代謝物の活性を変調させる部分であり得る。例には、官能基部分 ( 例えば、エステル基またはアルキル基 ) が挙げられ、これらは、形成される目覚め促進代謝物を減少する性能を与えるように選択され、この治療薬内で位置付けられる。ある実施形態では、M R は、その薬剤の活性 ( 例えば、半減期 ) を変調する性能を与える。本発明のある実施形態では、この代謝物減少部分は、エステル基、E G である。あるいは、本発明の特定の実施形態では、M R は、表 2 で以下で描写するように、アルキル ( 例えば、シクロプロピルまたは g e m - ジメチル ) である。

【 0 0 8 5 】

「目覚め促進代謝物」との用語は、この治療化合物の代謝物を含むと解釈され、これは、インビボで、睡眠障害に対する治療効果を減らすものを生じる。ある実施形態では、この目覚め促進代謝物は、メタ - クロロフェニルピペラジン ( m - C P P ) である。

【 0 0 8 6 】

「エステル基」または「E G」との用語は、交換可能に使用され、そして有機エステル官能性を包含すると解釈され、これは、対応する治療化合物の特性を変調し特性 ( 例えば、半減期または代謝物形成 ) を変える性能を与えるように、選択され化合物内に位置付けられる。ある実施形態では、E G は、この治療化合物の半減期を変えるか、および / または目覚め促進代謝物の形成を減らす。この有機エステル基は、末端 ( 例えば、置換基 ) ま

10

20

30

40

50

たは内部であり得る。このエステルのカルボキシレートは、左から右または右から左（例えば、逆エステル）に配向され得る。本発明のエステルの例には、炭化水素および過フッ化炭化水素が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、これらの炭化水素は、1個～20個の炭素原子を有する。ある実施形態では、これらの炭化水素は、直鎖、分枝、環状、芳香族、または飽和または不飽和脂肪族基と芳香族基との組合せであり得、これらは、必要に応じて、O、N、Sおよび/またはハロゲンで置換されており、さらに、キラル中心を含み得る。特定の実施形態では、このエステルは、n-プロピル、イソプロピル、t-ブチル、イソブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびベンジル基であり得る。

【0087】

10

特定の実施形態では、この薬剤の活性（例えば、治療薬の半減期）は、そのエステル基のエステルカルボニルの近くにある立体的なバルクの選択および位置決めによって、またはそのエステルまたはそれに隣接して電子求引部分または電子供与部分を組み込むことによって、このエステル基の加水分解速度を制御することにより、変調される。ある実施形態では、この立体的なバルクは、嵩高いエステル基の選択により、提供される。代替実施形態では、この立体的なバルクは、そのエステル基のカルボニルの近いTZ部分で選択され位置付けられた置換基により、提供される。

【0088】

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

20

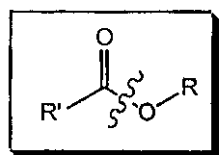
【0089】

（表1）

（H1アンタゴニスト用の嵩高いエステル基）

【0090】

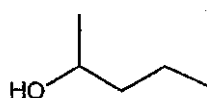
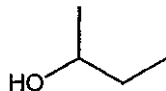
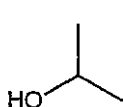
【表 1】



R' = 親薬剤コア構造

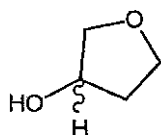
R = 以下のアルコールに由来のエステル

A 型 :

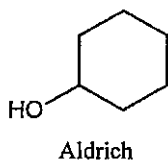


10

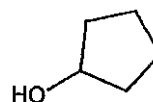
B 型 :



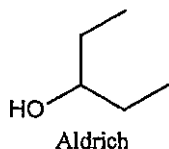
R,S 混合物 および純粋な R 鏡像異性体  
または S 鏡像異性体として Aldrich  
最初に R,S 混合物でエステルを調製する



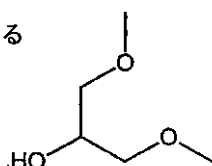
Aldrich



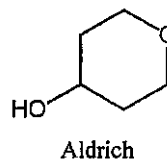
20



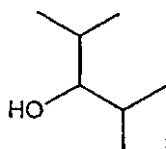
Aldrich



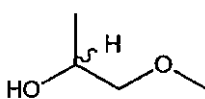
1,3-ジメトキシ-2-プロパノール  
Tyger Scientific Inc.  
Ewing, NJ



Aldrich

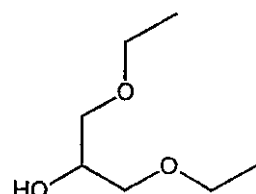


Aldrich



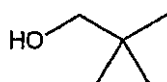
R,S 混合物として Aldrich  
純粋な R 鏡像異性体または S 鏡像異性体として  
Acros

最初に R,S 混合物でエステルを調製する



Lancaster または TCI

30



Aldrich

## 【0091】

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

40

50



6. との用語は、1個～6個の炭素原子を含有するアルキル基を含む。

【0092】

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

10

20

【0093】

「アリール」との用語は、0個～4個のヘテロ原子を含有し得る5員および6員の単一環芳香族基を含む基、例えば、ベンゼン、フェニル、ピロール、フラン、チオフエン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジンなどを含む。さらに、「アリール」との用語は、多環式（例えば、三環式、二環式）アリール基、例えば、ナフタレン、ベンゾキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフエン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリンまたはインドリジンを含む。その環構造内にヘテロ原子を有するアルキル基はまた、「アリール複素環」、「複素環」、「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」とも呼ばれ得る。この芳香環は、1個またはそれ以上の環位置で、上記のような置換基（例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル（alkyl amino acarbonyl）、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含めて）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含めて）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族またはヘテロ芳香族部分）で置換できる。アリール基はまた、多環（例えば、テトラリン）を形成するために、脂環族または複素環式の環（これは、芳香族ではない）と縮合または架橋できる。

30

40

【0094】

「アルケニル」との用語は、長さおよび可能な置換の点で上記アルキルと類似するが、少なくとも1個の二重結合を含有する、不飽和脂肪族基を含む。

50

## 【0095】

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

10

## 【0096】

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

20

30

## 【0097】

「アルキニル」との用語は、長さおよび可能な置換の点で上記アルキルと類似するが、少なくとも1個の三重結合を含有する、不飽和脂肪族基を含む。

## 【0098】

例えば、「アルキニル」との用語は、直鎖アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなど）、分枝鎖アルキニル基、およびシクロアルキルまたはシクロアルケニル置換アルキニル基を含む。アルキニルとの用語は、さらに、その炭化水素骨格の1個またはそれ以上の炭素を置き換えた酸素原子、窒素原子、イオウ原子またはリン原子を含有するアルキニル基を含む。ある実施形態では、直鎖または分枝鎖アルキニル基は、その骨格内に、6個またはそれより少ない炭素原子（例えば、直鎖について $C_2 \sim C_6$ 、分枝鎖について $C_3 \sim C_6$ ）を有する。 $C_2 \sim C_6$ との用語は、2個～6個の炭素原子を含有するアルキニル基を含む。

40

## 【0099】

さらに、アルキニルとの用語は、「非置換アルキニル」および「置換アルキニル」の両方を含み、後者は、その炭化水素骨格の1個またはそれ以上の炭素上の水素を置換基で置き換えたアルキニル部分を意味する。このような置換基には、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニ

50

ル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含めて）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含めて）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族またはヘテロ芳香族部分が挙げられ得る。

#### 【0100】

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

#### 【0101】

「アシル」との用語は、アシルラジカル（ $\text{CH}_3\text{CO}-$ ）またはカルボニル基を含有する化合物および部分を含む。「置換アシル」との用語は、1個またはそれ以上の水素原子を、例えば、以下のもので置き換えたアシル基を含む：アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含めて）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含めて）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族またはヘテロ芳香族部分。

#### 【0102】

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

#### 【0103】

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

#### 【0104】

「アルコキシアルキル」、「アルキルアミノアルキル」および「チオアルコキシアルキル」との用語は、その炭化水素骨格の1個またはそれ以上の炭素を置き換える酸素原子、窒素原子またはイオウ原子をさらに含有する上記アルキル基を含む。

#### 【0105】

「アルコキシ」との用語は、酸素原子に共有結合した置換および非置換アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基を含む。アルコキシ基の例には、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基およびペントキシ基が挙げられる。置換アルコキシ基の例には、ハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。これらのアルコキシ基は、以下のような基で置換できる：アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホ

10

20

30

40

50

スホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含めて）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含めて）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、サルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族またはヘテロ芳香族部分。ハロゲン置換アルコキシ基の例には、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0106】

10

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

20

【0107】

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

30

【0108】

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

【0109】

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

【0110】

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

40

【0111】

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

50

たはアルキニル基がイオウ原子（これは、アルキニル基に共有結合している）に結合した化合物または部分を意味する。

【 0 1 1 2 】

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

【 0 1 1 3 】

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

【 0 1 1 4 】

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

【 0 1 1 5 】

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

【 0 1 1 6 】

ある実施形態では、このエステル基または代謝物減少部分（EGまたはMR）は、その治療化合物の生体活性に実質的に影響を与えない。あるいは、他のある実施形態では、このエステル基または代謝物減少部分（EGまたはMR）は、この治療化合物の生体活性に著しく影響を与える。1実施形態では、このエステル基または代謝物減少部分（EGまたはMR）は、この治療化合物の生体活性を低下させる。あるいは、本発明の他の実施形態では、このエステル基または代謝物減少部分（EGまたはMR）は、この治療化合物の生体活性を向上させる。

【 0 1 1 7 】

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

【 0 1 1 8 】

本発明のある実施形態では、この代謝物減少部分基（例えば、エステル基）を含有する化合物は、この基を持たない対応する化合物よりも、例えば、この目覚め促進代謝物の産生を減少するために、障害を治療する治療薬として活性が高い。本発明の他の実施形態では、このエステル基を含有する化合物は、対応する酸よりも、障害を治療する治療薬として、活性が高い。他の実施形態では、このエステルの対応する酸は、障害を治療する治療

10

20

30

40

50

活性剤ではない。

【0119】

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

【0120】

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

【0121】

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

【0122】

「標的モジュレータ」との用語は、標的（例えば、睡眠障害標的）を変調するのに使用される化合物または組成物（例えば、医薬組成物）を含む。

【0123】

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

【0124】

「レセプタ」との用語は、標的障害の活性に関連したまたはその原因となる被験体内の特定の結合部位または作用部位を含む（例えば、5-HT<sub>2A</sub>レセプタ）。

【0125】

「レセプタの群」との用語は、同じレセプタ型を含み得るか2種またはそれ以上のレセプタ型を含み得る2個またはそれ以上のレセプタを包含する。

【0126】

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

【0127】

レセプタ（例えば、5-HT<sub>2A</sub>レセプタ）を「アンタゴナイズする化合物」との用語は、そのレセプタの活性を阻害する化合物およびレセプタの合成または生成を下方制御（すなわち、阻害）する試薬を含むと解釈される。

【0128】

「変性」または「変性する」との用語は、その代謝物減少部分（例えば、エステル基）の1つまたはそれ以上の因子（例えば、親油性、電子特性および/または立体的サイズ）を変えることにより、インビボでのこの治療化合物の物理的または化学的パラメータ（例えば、半減期）を制御または調節する工程を包含する。

【0129】

「スペーサー分子」、「SP」、「SP<sub>1</sub>」または「SP<sub>2</sub>」との用語は、この化合物がその目的機能を果たすことができるように化合物内に位置付けられた分子または部分を含む。ある実施形態では、このスペーサー分子は、存在し得る。あるいは、他のある実施形態では、このスペーサー分子は、存在しないかもしれない。ある実施形態では、このスペーサー分子は、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>であり得、ここで、mは、1~20から選択される整数である。それに加えて、このスペーサー分子（例えば、エステル基またはカルボン酸基に対する(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>リンカー）は、1個またはそれ以上の置換基で置換できる。1実施形態では、このスペーサー分子は、一置換されている。本発明の他の実施形態では、このスペーサー分子は、二置換されている。特定の実施形態では、本発明のリンカーは、ジェミナルにジアルキル化（例えば、gem-ジメチル化）されているか、単独で、非環式アルキル基以外の置換基（例えば、ヘテロ原子）または環式置換基で置換されており、ここで、

10

20

30

40

50

このスペーサー分子の炭素の1個またはそれ以上は、この環（例えば、複素環（例えば、テトラヒドロピランまたはテトラヒドロフラン）または環状アルキル（例えば、シクロプロピル））に含有されている。しかしながら、このスペーサー分子の置換は、その分子内の他の箇所での置換とは無関係である。

【0130】

特に、本発明の治療化合物は、次式を含む：



ここで、TZは、トラゾドン化合物であり、EGは、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SPは、スペーサ分子であり、そしてnは、0または1である。

【0131】

本発明のある実施形態では、この治療化合物は、好ましい生体特性を有する。本発明の1実施形態では、本発明は、睡眠障害を治療する方法である。この方法は、有効量のトラゾドン化合物を投与して睡眠障害を治療する工程を包含し、ここで、該トラゾドン化合物は、好ましい生体特性（FBP）を有する。

【0132】

「好ましい生体特性（FBP）」との用語は、この化合物が機能強化した様式でその目的機能を果たすことができる1つまたはそれ以上の生体特性を含む。好ましい生体特性の例には、不連続な睡眠または催眠状態の誘発、不連続な時間にわたる治療化合物の活性、血液脳関門を通るCNSへの浸透、治療化合物の半減期の調節、CNSでの前記治療化合物の隔絶を可能にするエステラーゼによるエステルのインビボ加水分解、目覚め促進代謝物（例えば、m-CPP）の形成の低下、電荷の変化、薬理動態の変化、0.25またはそれ以上のlog Pの変化、レセプター選択性の増加、末梢半減期の短縮、投薬量が高める性能、末梢除去の増加、CNSからの除去の増加、抗ムスカリン活性の減少、抗コリン作動性の減少、およびそれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。「FBP」との用語は、単一の特性または2つまたはそれ以上の特性の組合せを含むと解釈することが理解できるはずである。本発明の特定の実施形態では、この治療化合物は、CNSに浸透することにより、不連続な睡眠または催眠状態を誘発する。本発明のある実施形態では、このFBPには、末梢と比較したCNS内のインビボエステラーゼ活性による対応するカルボン酸への遅い変換速度の結果として、不連続な時間にわたるCNS内での高い濃度が挙げられる。

【0133】

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

【0134】

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

【0135】

「不連続な時間」との用語は、その治療化合物が活性である規定時間を含み、これは、そのエステル基の物理的特性および反応特性に依存している。本発明の1実施形態では、この治療化合物の半減期は、1～8時間である。好ましい実施形態では、この治療化合物の半減期は、4～6時間である。これらの半減値内の範囲は、本発明の範囲内であると解釈されることが理解できるはずである。

【0136】

「隔絶」との用語は、CNSでの高い濃度および末梢からのより急速な除去を有するこ

10

20

30

40

50

とを含む。加水分解の生成物は、おそらく、末梢よりも遅い速度で、種々のカルボキシレート排出機構により、脳で存在し得、規定時間、すなわち、不連続な時間にわたって、そのカルボキシレートの CNS 隔絶を生じる。本発明の 1 実施形態では、加水分解したカルボキシレート含有代謝物の除去は、主に、その代謝物の高い極性が原因で、遊離カルボキシレートとして、または第 I I 段階後のさらなる代謝として、いずれかで、腎臓を通る排出として、起こる。他の実施形態では、除去は、主に、肝臓での代謝により、例えば、そのエステルの加水分解に続いたグルクロン酸抱合および胆汁への排出により、起こる。ある実施形態では、脳は、種々の活性輸送機構を介した CNS からの除去を助ける。

#### 【0137】

本発明の他の実施形態は、睡眠障害標的を調節する方法であって、該方法は、被験体に、有効量の治療化合物を投与して、該睡眠障害を処置する工程を包含し、ここで、該治療化合物は、上記のとおりであり、次式の 1 つを含む：

$$[EG]_r - (SP_2)_q - [TZ] - (SP_1)_n - [MR], \text{ または } \\ [TZ] - (SP)_n - [EG]$$

ここで、TZ は、トラゾドン化合物であり、MR は、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、EG は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP、SP<sub>1</sub> および SP<sub>2</sub> は、スペーサ分子であり、n、q および r は、別個に、0 または 1 であり、そして r および q は、MR が該治療化合物の半減期を変える該エステル基のとき、0 である（すなわち、EG がまた目覚め促進代謝物の形成を減らすように、EG = MR である）。

#### 【0138】

本発明の他の実施形態は、次式を含む睡眠障害標的モジュレーターである：

$$[EG]_r - (SP_2)_q - [TZ] - (SP_1)_n - [MR]$$

ここで、TZ は、トラゾドン化合物であり、MR は、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、EG は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP<sub>1</sub> および SP<sub>2</sub> は、スペーサ分子であり、n、q および r は、別個に、0 または 1 であり、そして r および q は、MR が該治療化合物の半減期を変える該エステル基のとき、0 である。

#### 【0139】

本発明の他の実施形態では、睡眠障害標的モジュレーターは、次式を含む：

$$[TZ] - (SP)_n - [EG]$$

ここで、TZ は、トラゾドン化合物であり、EG は、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SP は、スペーサ分子であり、そして n は、0 または 1 である。

#### 【0140】

本発明によれば、障害を治療するのに使用される治療化合物の特定の実施形態は、以下である：

#### 【0141】

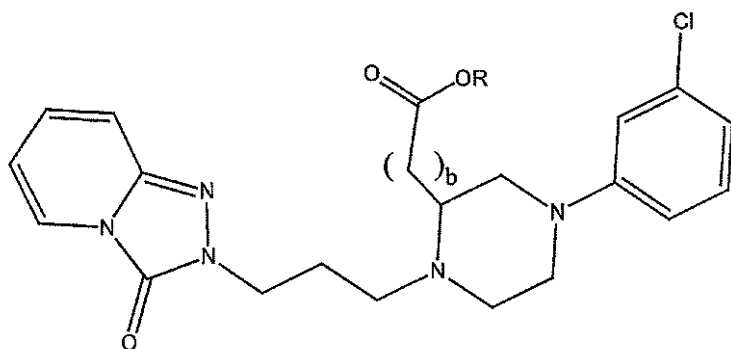
10

20

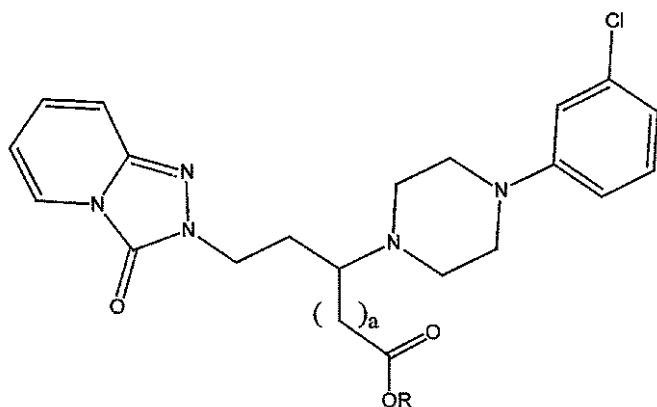
30



## 【化 8】

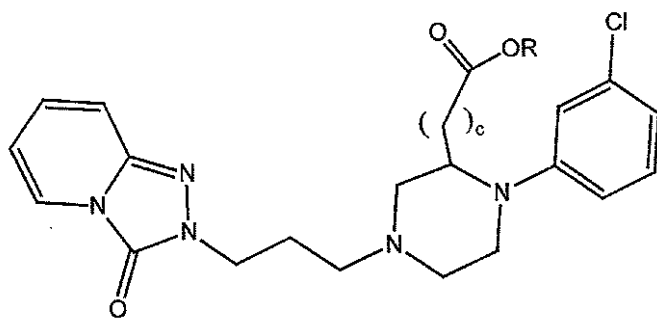


10



20

および



30

## 【 0 1 4 2 】

ここで、 $a = 0 \sim 5$ 、 $b = 0 \sim 5$ 、 $c = 0 \sim 5$ であり、そしてRは、該治療化合物がCNSに浸透するのを促進し目覚め促進代謝物の形成を減らし、そして/または該化合物の半減期を変える特性を与える任意の基である。本発明の好ましい実施形態では、 $a = 0$ または1である； $b = 0$ または1である；そして $c = 0$ または1である。

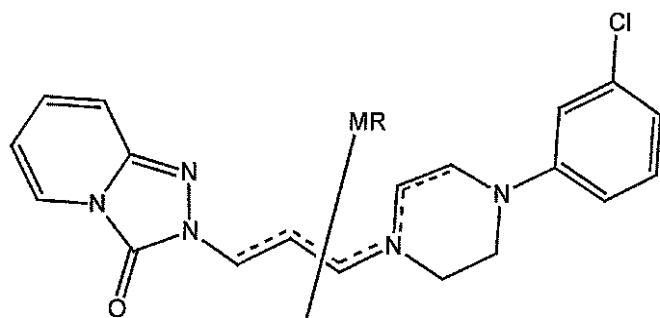
40

## 【 0 1 4 3 】

障害を治療するのに使用される治療化合物のさらなる特定の実施形態は、以下である：

## 【 0 1 4 4 】

## 【化 9】



10

## 【0145】

ここで、MRは、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分である。MRは、該化合物がその目的機能を果たすことができるように、上で示した点線に沿って選択され位置付けられる。

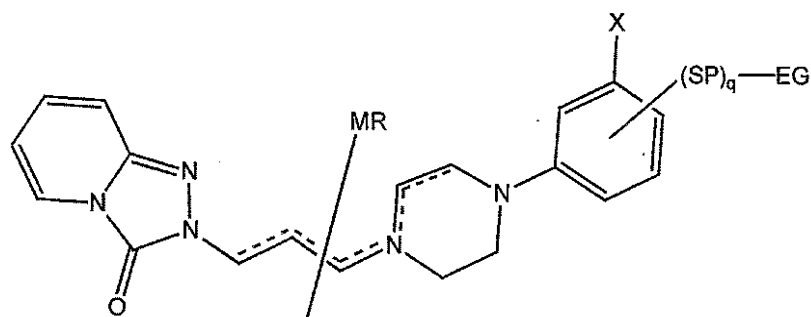
## 【0146】

さらに他の特定の実施形態では、障害を治療するのに使用される治療化合物は、次式を有し得る：

## 【0147】

## 【化10】

20



30

## 【0148】

ここで、MRは、目覚め促進代謝物の形成を減らす代謝物減少部分であり、EGは、該治療化合物の半減期を変えるエステル基であり、SPは、スペーサ分子であり、qは、0または1であり、そしてXは、HまたはClであり、その結果、MRは、該化合物がその目的機能を果たすことができるように、上で示した点線に沿って選択され位置付けられる。MRは、1個またはそれ以上の基（すなわち、官能部分）であり得、これらは、点線に沿った複数の位置で結合できる（例えば、単一のMR基が複数の位置で結合され得るか、または1個より多いMR基が複数の位置で結合され得る）ことが理解できるはずである。ある実施形態では、MRは、アルキルである。特定の実施形態では、本発明の治療化合物は、表2で列挙した化合物から選択される。

40

## 【0149】

【表 2】

表 2

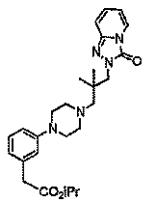
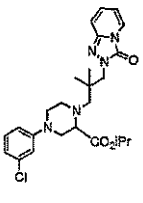
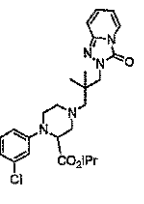
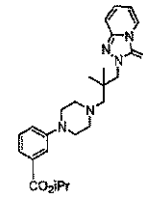
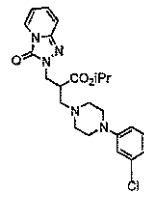
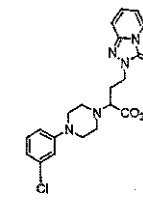
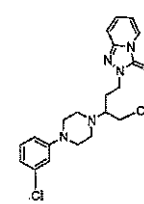
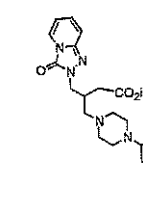
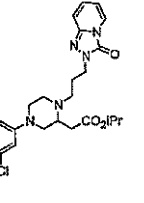
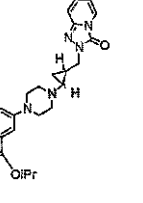
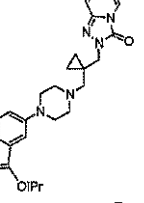
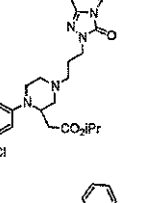
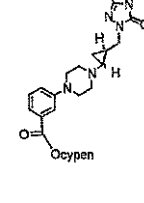
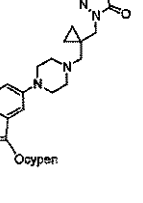
構造	シリーズ番号	構造	シリーズ番号
	18d-オキサレート		遊離塩基
	18f-オキサレート		遊離塩基
	19d-オキサレート		N/A
	18a-HCl		N/A
	N/A		遊離塩基
	19a-HCl		N/A
	19f-オキサレート		N/A

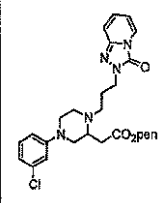
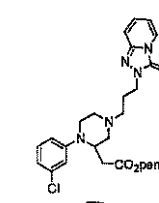
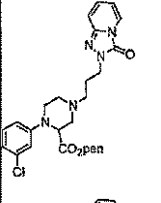
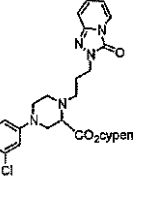
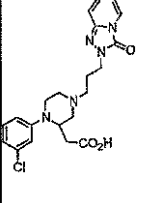
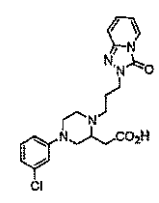
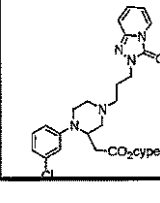
10

20

30

40

	N/A		N/A	
	N/A		N/A	10
	N/A		N/A	
	N/A		N/A	20
	N/A		N/A	
	N/A		N/A	30
	N/A		N/A	40

	N/A		N/A
	N/A		N/A
	N/A		N/A
	N/A		

10

20

## 【 0 1 5 2 】

本発明の他の実施形態は、医薬組成物であり、これは、本発明の方法に従って調製された治療化合物と、薬学的に受容可能な担体とを含有する。

## 【 0 1 5 3 】

他の実施形態では、本発明は、本明細書中で記述した任意の新規化合物を含むと解釈される。

## 【 0 1 5 4 】

さらに、上記化合物は、類似物がその意図される機能を果たす性能に著しく影響を与えない当該技術分野で認められた置換基を含有する類似物を含むと解釈される。さらに、本明細書中で記述した本発明の化合物の任意の新規合成もまた、本発明の範囲内に含まれると解釈される。

30

## 【 0 1 5 5 】

アッセイは、本発明の範囲内で有用な化合物を設計および/または選択するのに使用できる。SCORE方法は、実施例2で記述しているが、このようなアッセイの一例である。複数のアッセイ要素（例えば、全睡眠時間、累積ノンレム睡眠プロフィール、最大ノンレム睡眠期間長さ、平均ノンレム睡眠期間長さ、ノンレム睡眠時間、行動プロフィールのノンレム睡眠開始、睡眠潜時、レム睡眠時間、レム睡眠期間長さ、累積レム睡眠プロフィール、最大覚醒期間長さ、平均覚醒期間長さ、歩行運動活動、歩行運動活動強度、体温および飲酒）は、本発明で有用な治療化合物を規定するのに使用される。例えば、鎮静薬または覚醒促進化合物として有用な治療化合物を決定する際に、上で列挙した成分の全ては、好ましい治療化合物を決定する際に、使用される。抗うつ治療化合物は、好ましい治療化合物を決定するために、全睡眠時間、累積ノンレム睡眠プロフィール、最大ノンレム睡眠期間長さ、レム睡眠時間、レム睡眠期間長さ、歩行運動活動、歩行運動活動強度、および体温の要素を使用する。

40

## 【 実施例 】

## 【 0 1 5 6 】

（発明の例示）

本発明は、さらに、以下の実施例で説明するが、これらは、限定するものと解釈される

50

べきではない。本明細書中で記述した化合物は、当該技術分野で認められた合成戦略によって、得ることができる。

【0157】

(実施例1)

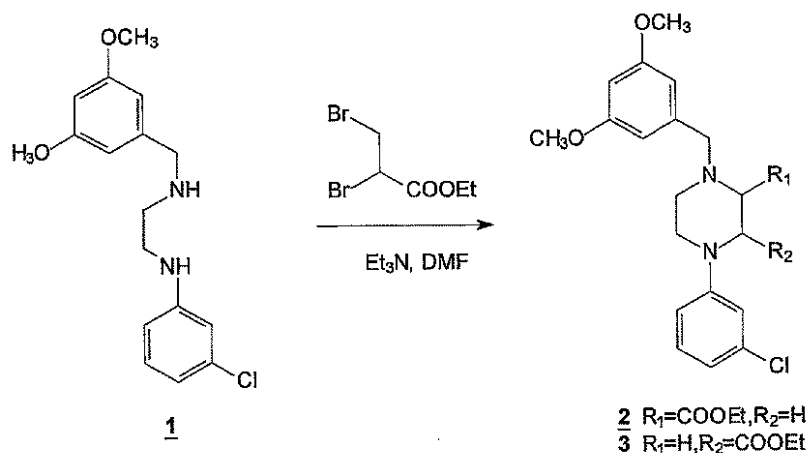
本発明の化合物およびその中間体の数個の合成プロトコルを以下で記述し、また、以下で示した対応する図式で描写する。

【0158】

化合物1。Lis, R.; Marisca, A. J. A Convenient Synthesis of N-Aryl-N'-Benzyl-1,2-Ethanediamines. Synth. Commun. 1988, 18, 45-50で報告された手順と類似の手順に従って、化合物1を合成した。 10

【0159】

【化11】



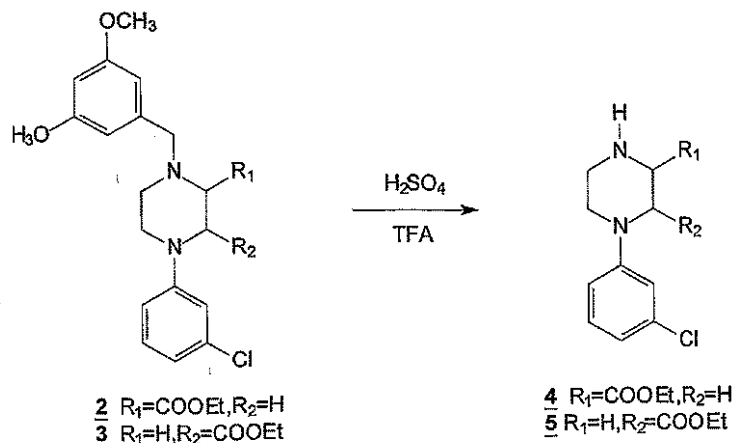
20

【0160】

化合物2および3。化合物1 (19.5 g、60.93 mmol) および2,3-ジブ  
ロモプロピオン酸エチル (30.2 g、117.36 mmol) をDMF (55 mL) に  
溶解した。トリエチルアミン (32.5 mL、234.72 mmol) を加えて、スラリー 30  
ーを得、これを、次いで、油浴にて、110 で、17時間加熱した。その反応物を室温  
まで冷却し、そして1N NaOH (80 mL) を加えた。得られた固形物を濾過によっ  
て回収し、そして2-プロパノールにより結晶化して、化合物3 (9.2 g) を得た。次  
いで、母液を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (シリカ) で精製して、化合物2  
(4.1 g) を得た。化合物2および3は、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMRおよびLC-  
MSで確認した。

【0161】

## 【化 1 2】



10

## 【0 1 6 2】

化合物 5。H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> の 5% CF<sub>3</sub>COOH (12 mL) 溶液に、化合物 2 (2.1 g、5 mmol) およびメトキシベンゼン (1.1 g、10 mmol) を加えた。その反応物を、60 で、40 時間加熱した後、水 (5 mL)、1 N NaOH (10 mL)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) を加えた。その有機層を分離し、そして乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を除去して、化合物 5 (760 mg、60%) を得た。化合物 5 は、<sup>1</sup>H-NMR および LC-MS で確認した。

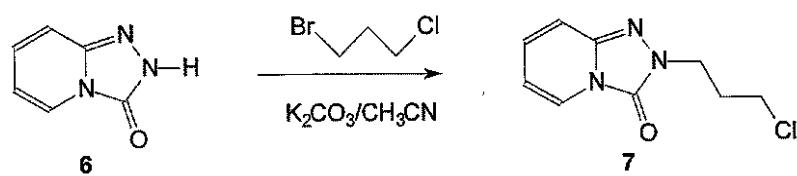
20

## 【0 1 6 3】

化合物 4。化合物 5 の手順と同じ手順に従って、化合物 2 から、収率 75% で、化合物 4 を調製した。

## 【0 1 6 4】

## 【化 1 3】



30

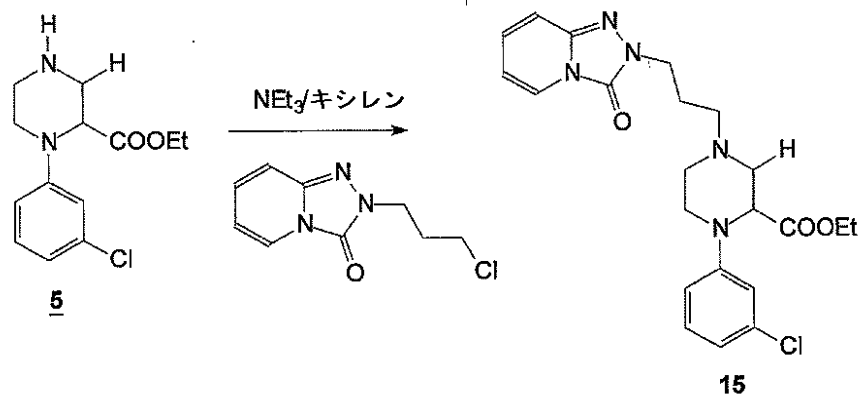
## 【0 1 6 5】

2-(3-クロロプロピル)-1,2,4-トリアゾ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン (7)。MeCN (15 mL) 中の 1,2,4-トリアゾ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン (6)、1.35 g、10 mmol)、1-ブromo-3-クロロプロパン (4.13 g、26 mmol) および炭酸カリウム (2.07 g、15 mmol) の混合物を、8 時間還流した。濾過により不溶物質を除去した後、その濾液を濃縮し、その残留物を CHCl<sub>3</sub> (150 mL) で抽出した。溶媒を蒸発した後、その残留物質をカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘプタン、1:2) で精製して、2-(3-クロロプロピル)-1,2,4-トリアゾ[4,3-a]ピリジン-3(2H)-オン、化合物 7 (1.47 g、70%) を得た。化合物 7 は、<sup>1</sup>H-NMR および LC-MS で確認した。

40

## 【0 1 6 6】

## 【化 1 4】



10

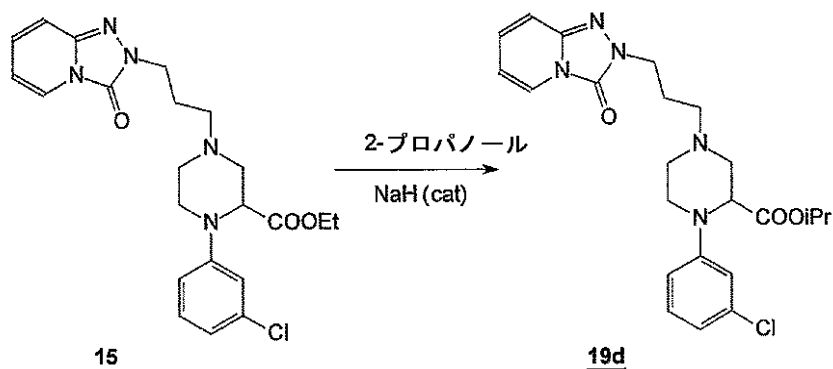
## 【0 1 6 7】

化合物 15。化合物 6 (1.45 g、6.9 mmol) および 1-(3-クロロフェニル)-2-カルベトキシピペラジン (5) (1.75 g、6.9 mmol) およびトリエチルアミン (2 mL、14.4 mmol) をキシレン (20 mL) に吸収し、そして 12 時間還流した。室温まで冷却した後、その溶液を水で洗浄し、そして減圧下にて蒸発させた。その残留物を EtOAc (100 mL) に溶解し、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そしてカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘプタン、2 : 3) で精製して、化合物 15 (1.65 g、65%) を得た。化合物 15 は、<sup>1</sup>H-NMR および LC-MS で確認した。

20

## 【0 1 6 8】

## 【化 1 5】



30

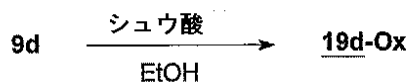
## 【0 1 6 9】

化合物 19d。15 (2.2 g、4.95 mmol) の 2-プロパノール (15 mL) 攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油分散体、約 60 mg) を加えた。12 時間後、真空下にて溶媒を除去した。次いで、その残留物を EtOAc (100 mL) に溶解し、ブラインで洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そしてカラムクロマトグラフィー (EtOAc / ヘプタン、1 : 2) で精製して、化合物 19d (1.58 g、70%) を得た。化合物 19d は、<sup>1</sup>H-NMR および LC-MS で確認した。

40

## 【0 1 7 0】

## 【化 1 6】



## 【0 1 7 1】

化合物 19d - オキサレート。化合物 19d (770 mg、1.68 mmol) のエタ

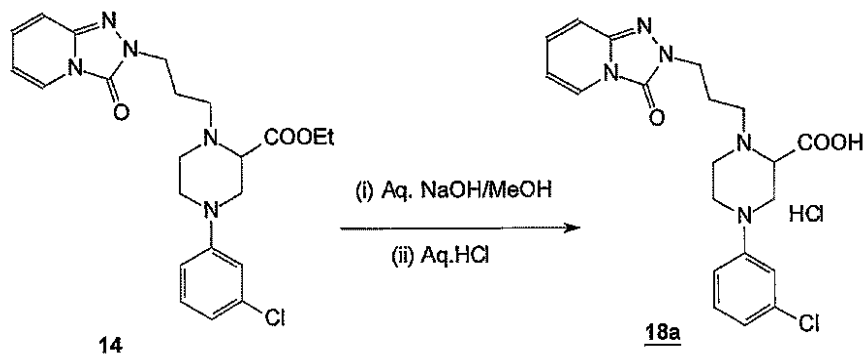
50



ノール (1.25 mL) 攪拌溶液に、1 アリコートで、シュウ酸 (150 mg、1.68 mmol) のエタノール (1 mL) 溶液を加えた。その混合物は、この添加が終わると固形になり、そして攪拌を促進するために、酢酸エチル (2 mL) を加えた。1 時間攪拌した後、その固形物を吸引で集め、そして酢酸エチル (5 mL) で洗浄した。乾燥後、白色粉末 (730 mg、85%) として、そのシュウ酸塩である 19d-Ox を得た。<sup>1</sup>H-NMR および元素分析は、その構造に一致していた。

【0172】

【化17】



10

【0173】

化合物 18a-HCl。化合物 14 (1.2 g、2.7 mmol) を MeOH (20 mL) に溶解し、そして NaOH 水溶液 (2 N) を加えた。その反応物を 2 時間還流し、そして室温まで冷却した。溶媒を除去し、その残留物を、分取 HPLC を使用して精製して、18a のナトリウム塩を得た。このナトリウム塩を、MeOH (10 mL) に溶解し、そして水性 HCl (3 mL、1 N) を添加して、45 分間攪拌した。その溶液を濃縮して、化合物 18a-HCl を得、これを、<sup>1</sup>H-NMR、LC-MS および元素分析で確認した。

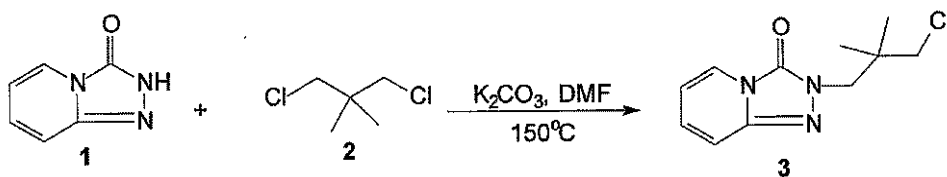
20

【0174】

(gem-ジメチル架橋を有するトラゾドン)

【0175】

【化18】



30

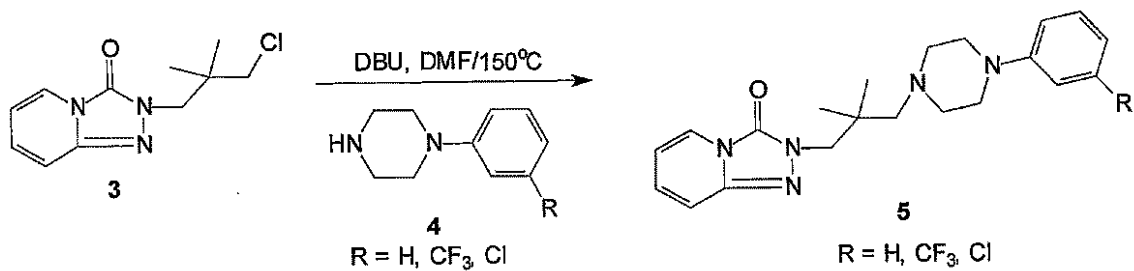
【0176】

化合物 3。DMF (100 mL) 中の 1, 2, 4-トリアゾロ (4, 3-a) ピリジン-3 (2H)-オン (11.2 g、82.88 mmol) (1)、1, 3-ジクロロ-2, 2-ジメチルプロパン (2) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (23.0 g、21.71 mmol) の混合物を、150 で、48 時間攪拌した。生成物 3 (5.4 g、収率 27%) をシリカゲルカラム精製で単離し、そして <sup>1</sup>H-NMR、LC-MS で確認した。

40

【0177】

## 【化 19】



## 【0178】

10

化合物 5。化合物 3 (1.0 当量) を DMF (25 mL) に溶解した。その溶液に、アミン (4) (1.5 当量) および 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]ウンデク-7-エン (DBU、1.5 当量) を加え、この溶液を、48 時間にわたって、150℃まで加熱した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー後、生成物 5 (収率 12% ~ 20%) を単離し、そして  $^1H$ -NMR、LC-MS で確認した。

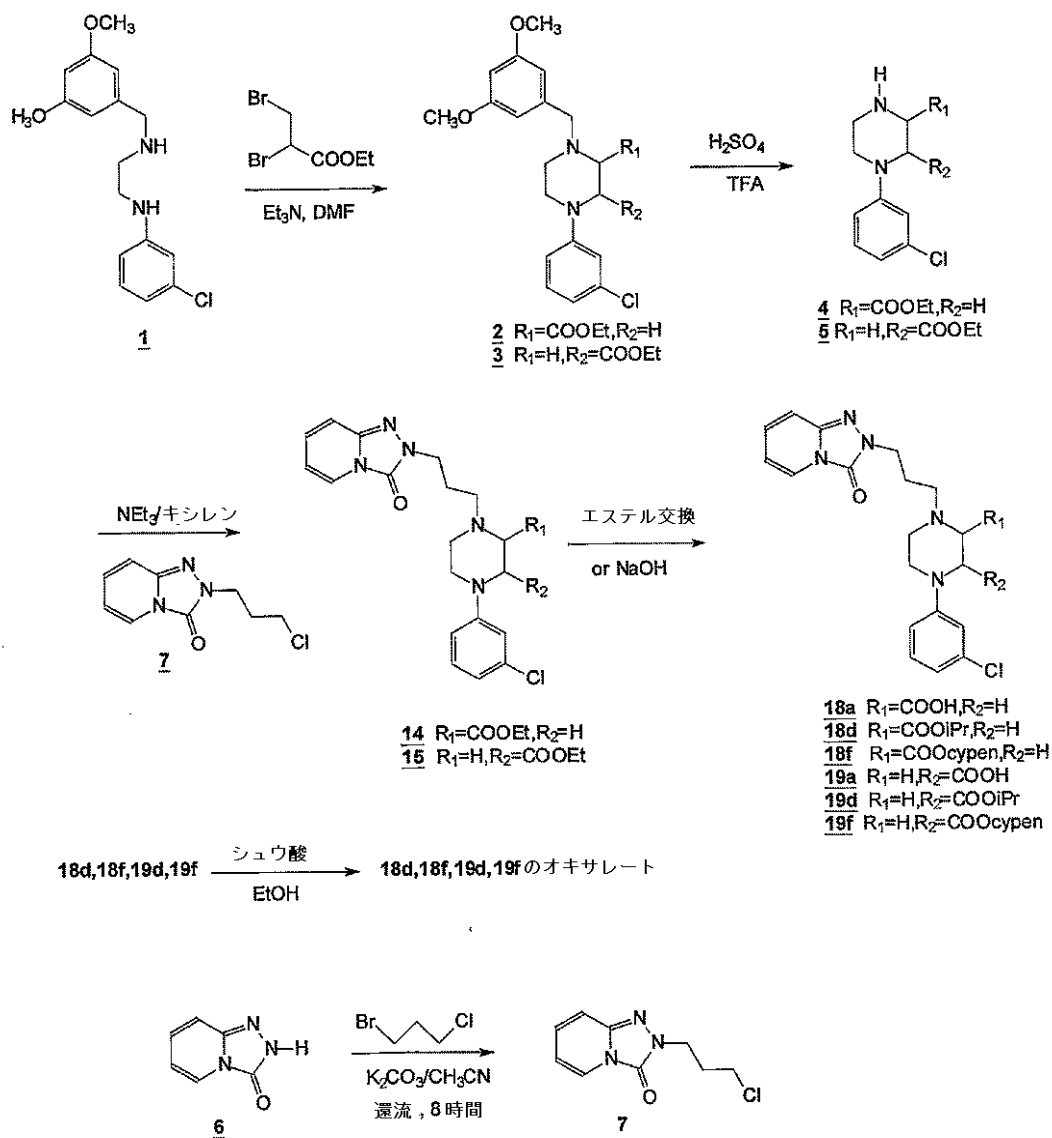
## 【0179】

(図式 I a)

(ピペリジン環上のトラゾドン類似物エステルを合成する経路)

## 【0180】

## 【化 2 0】



10

20

30

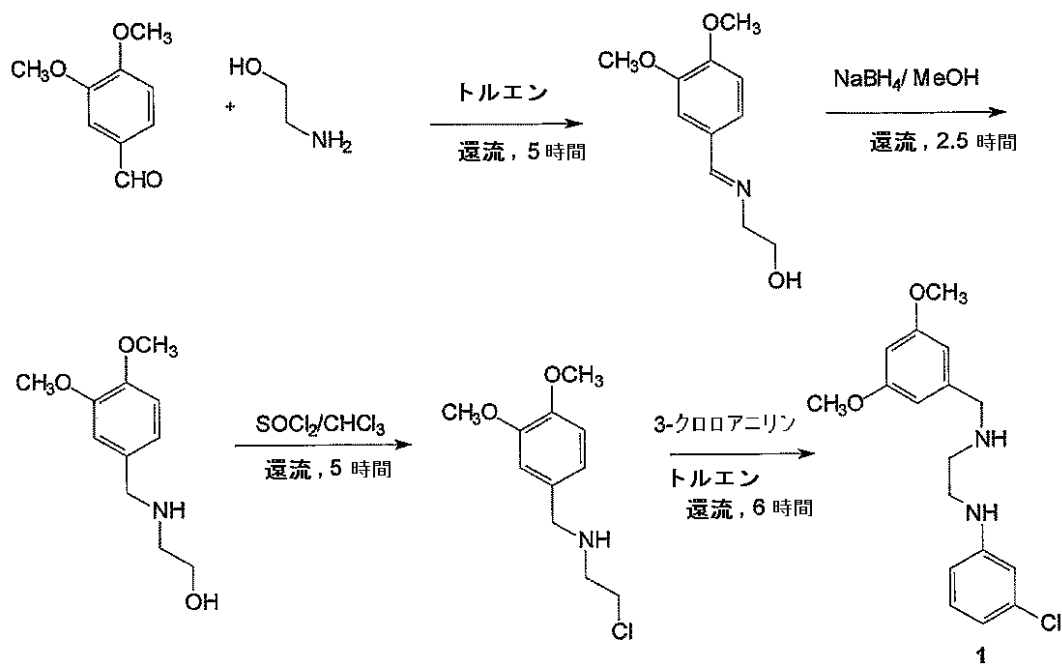
## 【0181】

(図式 I b)

(化合物 1 を合成する経路)

## 【0182】

## 【化 2 1】



10

20

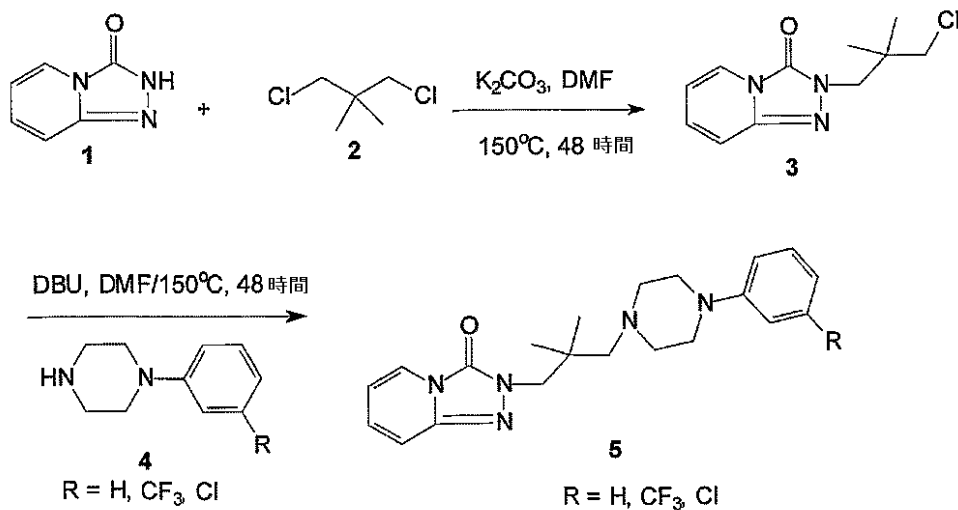
## 【 0 1 8 3】

( 図式 I c )

( Gem - ジメチル誘導体化トラゾドン類似物の合成経路 )

## 【 0 1 8 4】

## 【化 2 2】



30

## 【 0 1 8 5】

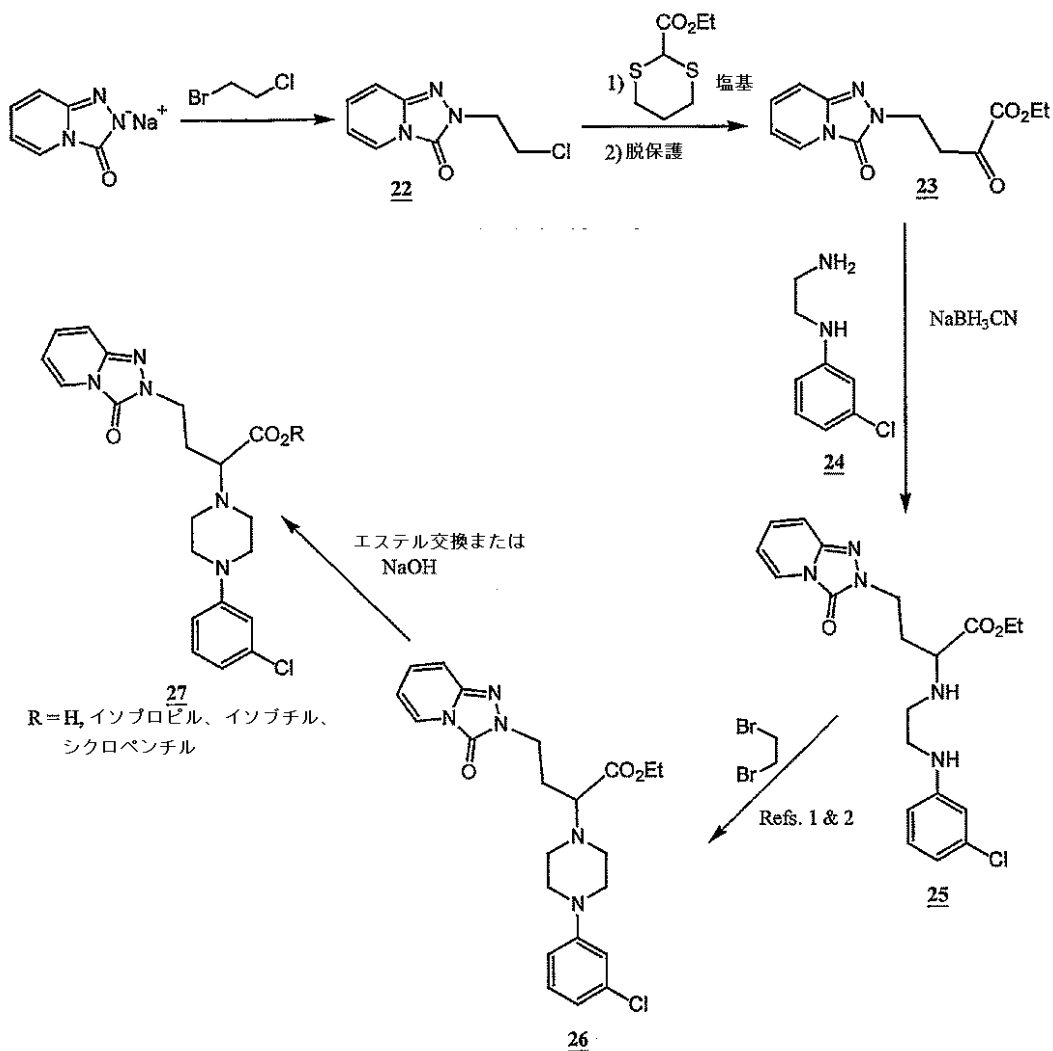
( 図式 I I )

( トラゾドン類似物を合成する経路：ピペリジン環に隣接したエステル )

## 【 0 1 8 6】

40

## 【化 2 3】



10

20

## 【0187】

30

注記：1の合成から24を得ることができる。もし、24が23と環式アミナールを形成するなら、それは、平衡化せず、25に還元し、次いで、このピペリジン環(31)を予め形成し、そして1)23と得られたエナミンを還元するか、または2)23の - ハロエステル類似物でアルキル化できる。

## 【0188】

参考文献：1) G. B. Phillipsら、J. Med. Chem., 1992, 35, 743 - 750. 2) G. Le Bihanら、J. Med. Chem., 1999, 42, 1587 - 1603. 3) M. Giannangeliら、J. Med. Chem., 1999, 42, 336 - 345.

## 【0189】

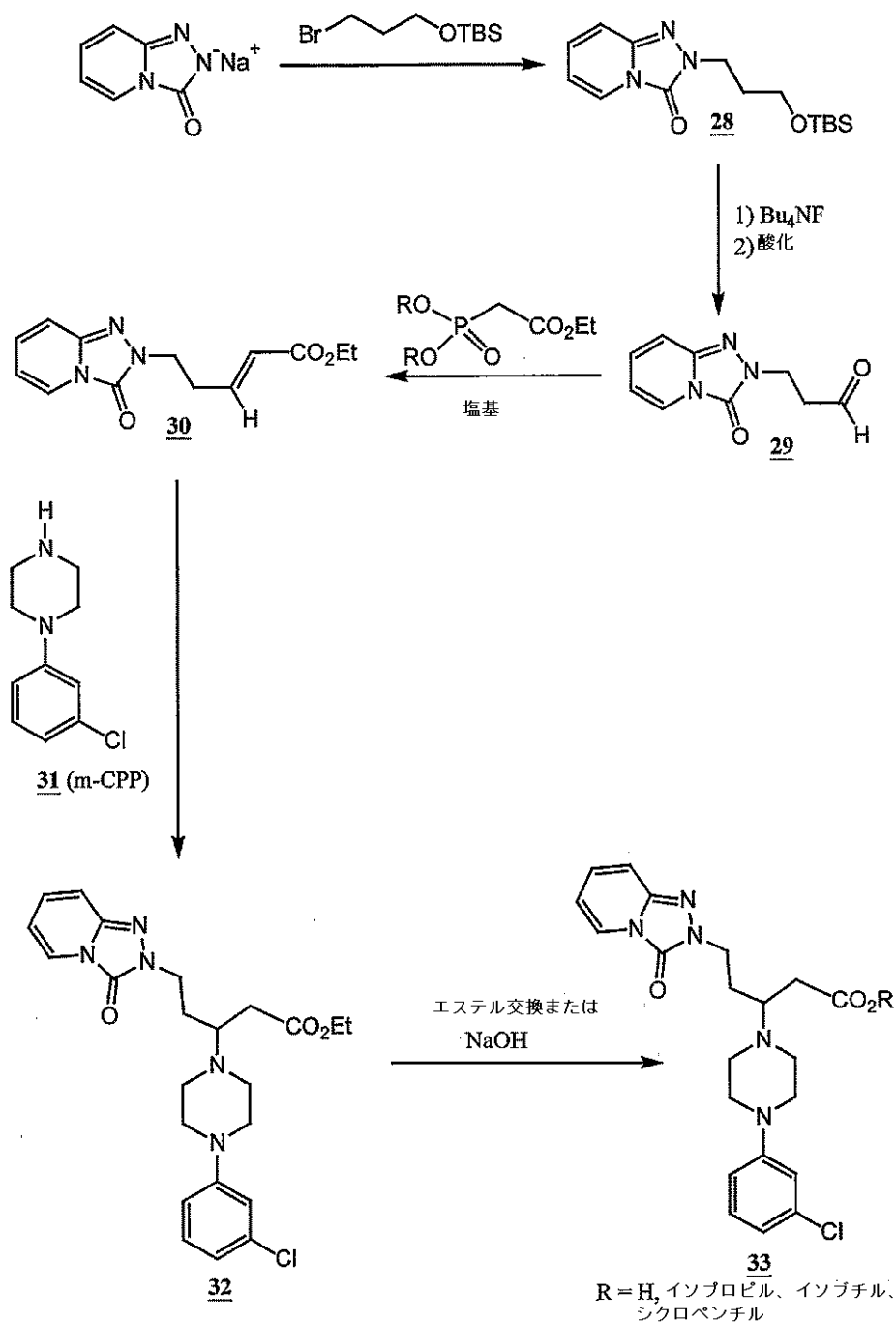
40

(図式III)

(トラゾドン類似物を合成する経路：ピペリジン環に隣接した相同エステル)

## 【0190】

## 【化 2 4】



## 【0191】

注記：31は、1を1, 2 - ジブromoエタンでアルキル化することによって脱保護することにより、得ることができる。

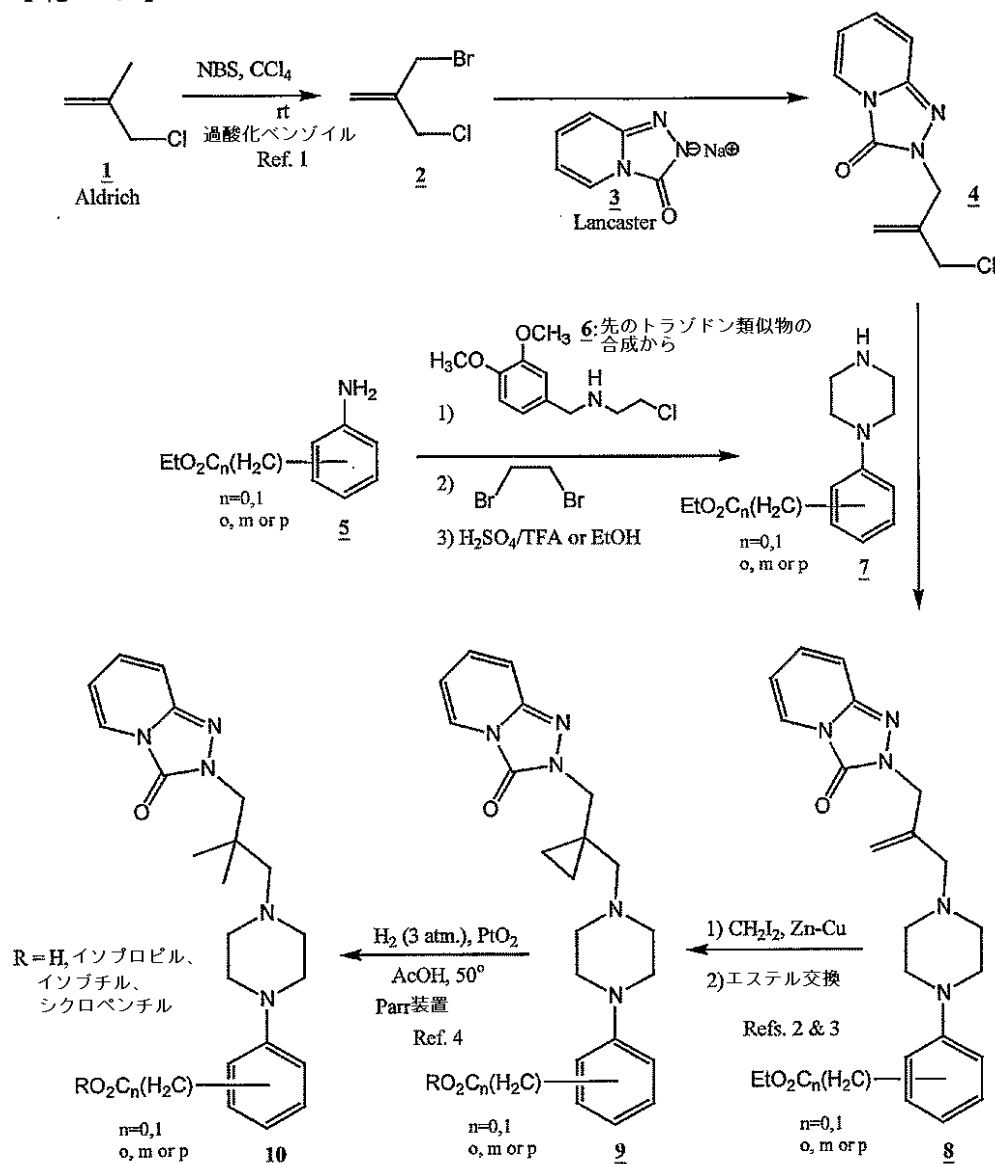
## 【0192】

(図式IV)

(シクロプロピルおよびGem - ジメチル誘導体化トラゾドン類似物を合成する経路)

## 【0193】

## 【化 2 5】



10

20

30

## 【0194】

注記：化合物 5 は、Aldrich, TCI から入手可能であるか、または文献化合物であるか、いずれかである。

## 【0195】

参考文献：1) Stollner, A. 5、Tetrahedron Lett. (1990), 31(3), 361-4. 2) Motherwell, W. B. 5、Contemp. Org. Synth. (1994), 1(4), 219-241. 3) Simmons, H. E. 5、Org. React. (1973), 20, 1. 4) Woodworth, C. W. 5、Chem. Comm. (1968), 569-570.

40

## 【0196】

(実施例 2)

(SCORE-2000<sup>TM</sup> を使用するトラゾドンとトラゾドン代謝物の比較)

睡眠-覚醒、運動活性および体温を、トラゾドン (10 mg/kg, n=7) およびトラゾドンの主要代謝物 (m-CPP) (3 mg/kg, n=6 および 10 mg/kg, n=7) で処置された雄性 Wistar ラットにおいてモニターした。トラゾドンを、CT-18 (消灯 6 時間後) で投与した。トラゾドン代謝物 (m-CPP) を、CT-5 (点灯 5 時間後) で投与した。トラゾドンは、最初の 1 時間の間、睡眠を妨害したが、次の 1 時間において非常に催眠性であった。トラゾドン睡眠効果は、増加したノンレム睡眠時間

50

および増加した連続睡眠によって特徴付けられたが、REM睡眠障害、反動性不眠症 ( rebound insomnia )、または不均衡な運動活性変化の証拠はなかった。対照的に、トラゾドン代謝物 ( m - CPP ) は、処置後 2 ~ 3 時間ノンレム睡眠に有意に干渉し、処置後 7 時間レム睡眠に干渉した。これらの効果の後に、反動性過剰傾眠が続いた。睡眠 - 覚醒に対する m - CPP 効果の一次的過程は、睡眠 - 覚醒に対するトラゾドン作用の初期効力および持続時間が、トラゾドン分子の医科学的改変によるトラゾドン代謝の m - CPP 成分を不活性化することによって大いに増大され得るという作用証拠を提供する。

#### 【 0 1 9 7 】

これらの有用性処置睡眠障害に対する本発明の化合物の試験において使用される一般的実験条件が、以下に記載される。

#### 【 0 1 9 8 】

##### ( I . 動物および外科手術 )

成体の雄性 Wistar ラット ( 外科手術時 250 g、Charles River Laboratories ) を、麻酔し ( Nembutal、62 mg / kg )、そして頭蓋移植植物を用いて外科手術的に調整され、長期にわたる電気脳造影図 ( EEG ) および筋電図 ( EMG ) の記録を可能にする。体温および運動活性を、腹部に外科手術的に配置されるミニチュアトランスミッター ( Minimitter ) によってモニターした。頭蓋移植植物は、EEG 記録のためのステンレス鋼螺旋 ( 2 つの前頭 [ プレグマ由来の + 3 . 2 AP、± 2 . 0 ML ] および 2 つの後頭 [ - 6 . 9 AP、± 5 . 5 ML ] ) からなった。2 つのテフロン ( 登録商標 ) コートされたステンレス鋼ワイヤを、EMG 記録のために項部菱形筋肉 ( nuchal trapezoid muscle ) の下に位置決めされる。全てのリードを、外科手術の前にミニチュアコネクタにはんだ付けし、エチレンオキシド中でガス滅菌した。移植植物アセンブリを、歯科用アクリルで頭蓋に固定した。最小限 3 週間によって、外科手術回復が可能になった。

#### 【 0 1 9 9 】

##### ( II . 記録環境 )

各ラットを、注文設計のステンレス鋼キャビネットの、別々に換気される区画内に配置される、その個々自体の記録籠に恒久的に収容した。各 Nalgene 微小単離器籠を、フィルタートップライザーおよび低トルク回り継ぎ手交換子を用いて増強した。食餌および水は、随意に利用可能であった。24 時間明 - 暗サイクル ( 12 時間光、12 時間暗黒 ) を、籠から 5 cm の 4 ワット蛍光バルブを使用して、研究の間中維持した。動物を、処置の前後少なくとも 36 時間、平静にした。

#### 【 0 2 0 0 】

##### ( III . 自動化生理学的モニタリング )

睡眠および覚醒を、「SCORE - 2000<sup>TM</sup>」 ( インターネットベースの睡眠 - 覚醒および生理学的モニタリングシステム ) を使用して決定した。このシステムは、増幅された EEG ( 帯域 1 ~ 30 Hz ; デジタル化速度 400 Hz )、積分 EMG ( 帯域 10 ~ 100 Hz、遠隔測定法による体温および非特異的運動活性 ( LMA )、ならびに飲用活性を、連続的かつ同時にモニターする。覚醒状態を、EEG 特性抽出およびパターン一致アルゴリズムを使用して、10 秒ごとに、ノンレム ( NREM ) 睡眠、レム睡眠、覚醒、または 優性覚醒としてオンラインで分類した。この分類アルゴリズムは、個々に教示された EEG 覚醒状態テンプレート、およびレム睡眠を 優性覚醒から区別するための EMG 基準、および拳動依存前後関係規則 ( 例えば、動物が飲用していた場合、これは覚醒していた ) を使用する。飲用および運動活性 ( LMA ) を、10 秒ごとに別個の事象として記録し、その一方で、体温を、1 分ごとに記録した。運動活性を、籠の下で遠隔測定受信器 ( Minimitter , Sunriver , Oregon ) によって検出した。遠隔測定値 ( LMA および体温 ) は、スコア付けアルゴリズムの部分ではなく、従って、睡眠スコア付けおよび遠隔測定データは、独立の測定値であった。

#### 【 0 2 0 1 】

10

20

30

40

50



( I V . 処置および研究の設計 )

( A . 処置のタイミング )

化合物を、C T - 1 8 ( 活性優性期間のピーク ) で投与し、以下を確実にした : ( i ) 前覚醒は、催眠薬効果とポジティブに相互作用するのに十分であった、そして ( i i ) 十分な時間によって、点灯 ( 処置の 6 時間後 ) 前に処置効果の時間経過を調べることを可能にした。トラゾドン代謝物 ( m - C P P ) を、C T - 5 ( 一日睡眠 - 覚醒リズムの齧歯類休止期の間) で投与し、以下を確実にした : ( i ) 化合物の覚醒 - 促進効果に対する最大アッセイ感度、および ( i i ) レム睡眠に対する化合物の効果に対する最大アッセイ感度。

【 0 2 0 2 】

10

( B . ビヒクルおよび投与経路 )

化合物を、滅菌 0 . 2 5 % メチルセルロース ( 1 m l / k g ) 中に懸濁した。処置を、腹腔内ボラスとして施与した。

【 0 2 0 3 】

( C . 研究設計および制御 )

平行群研究設計を使用した。ビヒクルコントロールを、大きなプール ( N > 2 0 0 ) から引き出した : プールされたビヒクルコントロールのサブセットを、活性処置群の処置前 2 4 時間ベースラインとの計算された一致に基づいて、選択した。

【 0 2 0 4 】

( D . 試験された薬物 )

20

トラゾドンおよびトラゾドン代謝物 ( m - C P P ) を、この基礎研究の照明のために試験した。トラゾドンを、1 0 m g / k g で投与した。トラゾドン代謝物 ( m - C P P ) を、3 m g / k g および 1 0 m g / k g で投与した。

【 0 2 0 5 】

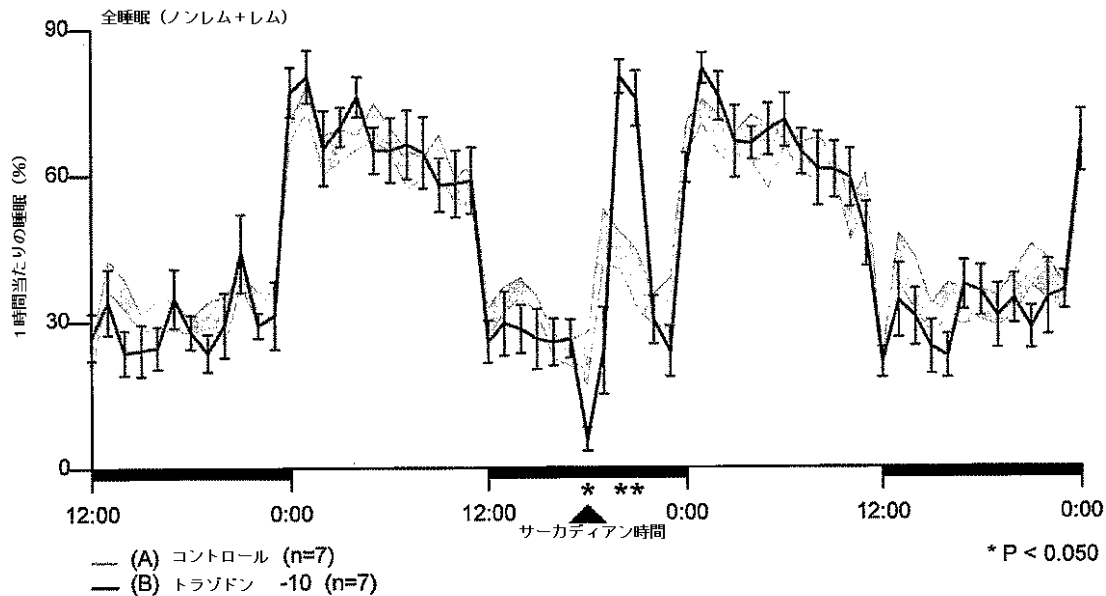
( V . 結果 )

トラゾドン ( 1 0 m g / k g I P、n = 7 ) は、処置後最初の 2 時間の間、睡眠に干渉するが、ノンレム睡眠時間 ( 図 1 ) その後の 2 ~ 3 時間の睡眠暴発 ( b o u t ) 持続時間 ( 図 2 ) を著しくかつ有意に増加し、そして続く想像上の日 ( L D 1 2 : 1 2 の明暗サイクルの点灯期 ) の最初の 2 ~ 3 時間において睡眠強化 ( s l e e p c o n s o l i d a t o n ) を増強する。トラゾドンは、反動性不眠症、不均衡な運動障害、または有害な処置後の熱制御事象の証拠を生じなかった。トラゾドンの睡眠強化効果は、特に顕著である。なぜなら、これらの効果は、最新のベンゾジアゼピン鎮静性催眠薬 ( 例えば、ゾルピデム ) での同等の処置と比較される場合、大きさがより強かった。

30

【 0 2 0 6 】

## 【化 2 6】



10

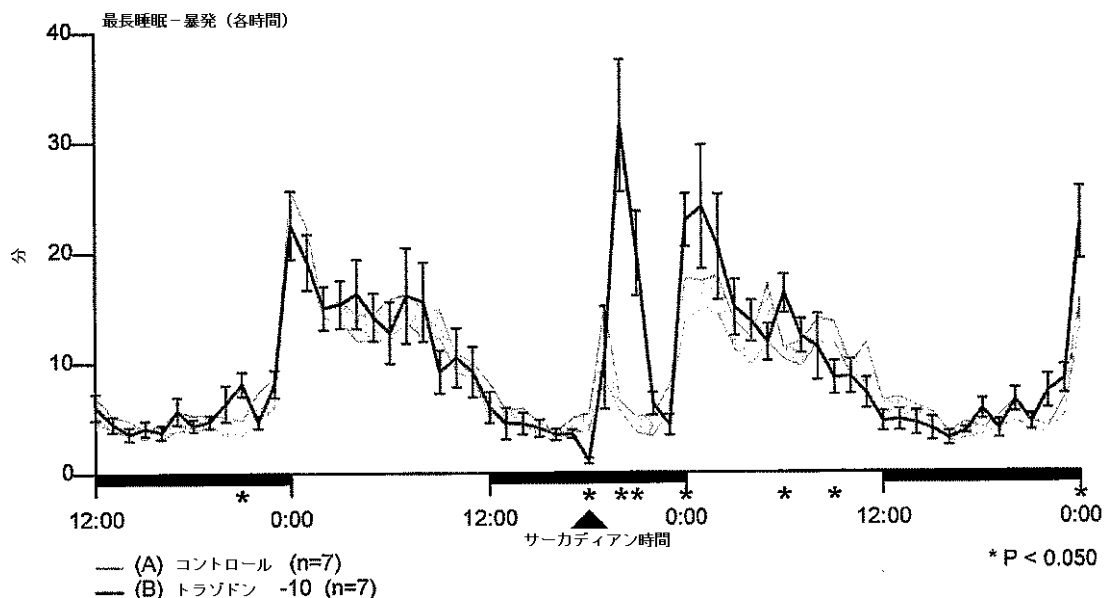
## 【 0 2 0 7】

図 1 . ラットの全睡眠時間に対するトラゾドン ( 1 0 m g / k g I P ) の効果。データを、1 時間ごとの平均 ( 平均 ± S E M ) としてプロットする。データを、処置の 3 0 時間前および 3 0 時間後にプロットする ( 赤三角 )。睡眠の初期干渉、その後のビヒクルに比べて強い催眠効果に留意のこと。

20

## 【 0 2 0 8】

## 【化 2 7】



30

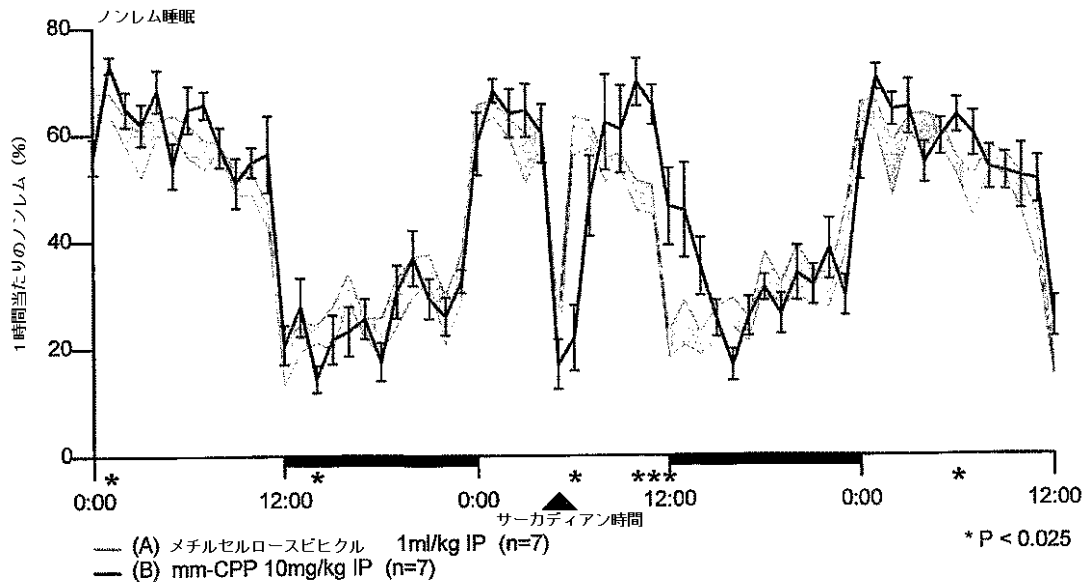
## 【 0 2 0 9】

図 2 . ラットにおける睡眠暴発長 ( 睡眠強化 ) に対するトラゾドン ( 1 0 m g / k g I P ) の効果。データを、1 時間ごとの平均 ( 平均 ± S E M ) としてプロットする。データを、処置の 3 0 時間前および 3 0 時間後にプロットする ( 赤三角 )。処置後の睡眠強化の強い増大に留意のこと。

40

## 【 0 2 1 0】

## 【化 2 8】



10

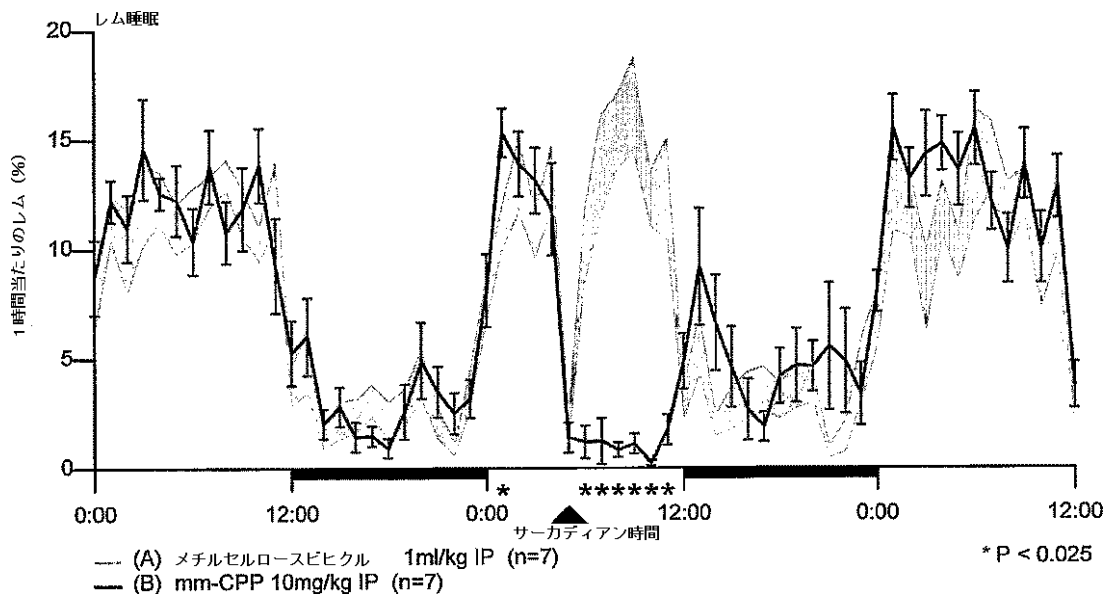
## 【 0 2 1 1】

図 3 . ラットにおけるノンレム睡眠に対する m - C P P ( 1 0 m g / k g I P ) の効果。データを、図 1 と同様にプロットする。睡眠の初期干渉および続いての反動性過剰傾眠の初期干渉に留意のこと（過剰傾眠は、矢印で示される）。

20

## 【 0 2 1 2】

## 【化 2 9】



30

40

## 【 0 2 1 3】

図 4 . ラットにおける R E M 睡眠に対する m - C P P ( 1 0 m g / k g I P ) の効果。図 1 と同様にプロットする。処置後レム睡眠の事実上の消去に留意のこと（矢印）。

## 【 0 2 1 4】

トラゾドン代謝物 ( m - C P P ) ( 3 m g / k g I P 、 n = 6 、 および 1 0 m g / k g I P 、 n = 7 ) は、処置 2 ~ 3 時間後に、強くかつ用量依存的に、睡眠に干渉する。睡眠との干渉は、処置後 2 ~ 3 時間続くノンレム睡眠の用量依存的減少によって特徴付けられ、より高い用量において処置後 7 時間まで続くレム睡眠の著しい用量依存的減少によって特徴付けられる。m - C P P によって引き起こされる睡眠干渉の後には、ノンレム睡

50

眠および睡眠暴発長測定の間方において反映される反動性過剰傾眠が続く。m - C P P によって引き起こされる睡眠干渉（覚醒の増加）の時間経過は、トラゾドン処置後の睡眠の初期干渉と非常に強く相関した（上記される）。さらに、m - C P P によって引き起こされる反動性過剰傾眠は、トラゾドン投与の後のキャリーオーバー（c a r r y o v e r）効果の時間経過と非常に強く相関した。一緒にすると、トラゾドン誘導睡眠の開始の遅延は、トラゾドン代謝物（m - C P P）の睡眠 - 干渉特徴によって、部分的にまたは完全に引き起こされることが、ありそうである。トラゾドンの催眠性キャリーオーバー効果が、トラゾドン代謝物（m - C P P）によって誘導される反動性過剰傾眠によって、部分的にまたは完全に引き起こされることが、さらにありそうである。

【0215】

10

（V．結論）

トラゾドン代謝物（m - C P P）の所望されない効果（睡眠干渉、反動性過剰傾眠、R E M睡眠障害および交感神経作用効果）が、トラゾドン分子の医科学的改変によって不活性化され得る場合、トラゾドンは、鎮静催眠薬としてかなり可能性を有する。この研究からのデータを基礎として、トラゾドン代謝物（m - C P P）の不活性化によって、トラゾドンの効力が上昇し、薬物キャリーオーバーが低下することが予想される。

【0216】

（実施例3）

（S C O R E - 2 0 0 0<sup>T M</sup>を使用するトラゾドンとトラゾドンアナログとの比較）

睡眠 - 覚醒、運動活性および体温を、トラゾドン（30mg / kg、n = 9）および H Y - 2 7 2 5（19f）（30mg / kg、n = 8）を用いて処置された雄性 W i s t a r ラットにおいてモニターした。これらの有用性処置睡眠障害に対する本発明の化合物の試験において使用される一般的実験条件は、実施例2に記載される。

20

【0217】

（結果）

トラゾドンは、睡眠に最初に干渉し（図5：矢印；下のプロット）、その一方で、H Y - 2 7 2 5 は、作用のより迅速な催眠開始を有し、そして睡眠に干渉しない（図2：上のプロット）。トラゾドン処置の後の睡眠中の初期干渉は、トラゾドン代謝物（m - C P P）の形成によって引き起こされと考えられる。H Y - 2 7 2 5 は、この代謝物の形成を低減または排除するように設計される。

30

【0218】

図6は、トラゾドン処置（三角）が、レム睡眠を障害し（図6：矢印、下のプロット）、その一方で、H Y - 2 7 2 5 は、レム睡眠を障害しない。

【0219】

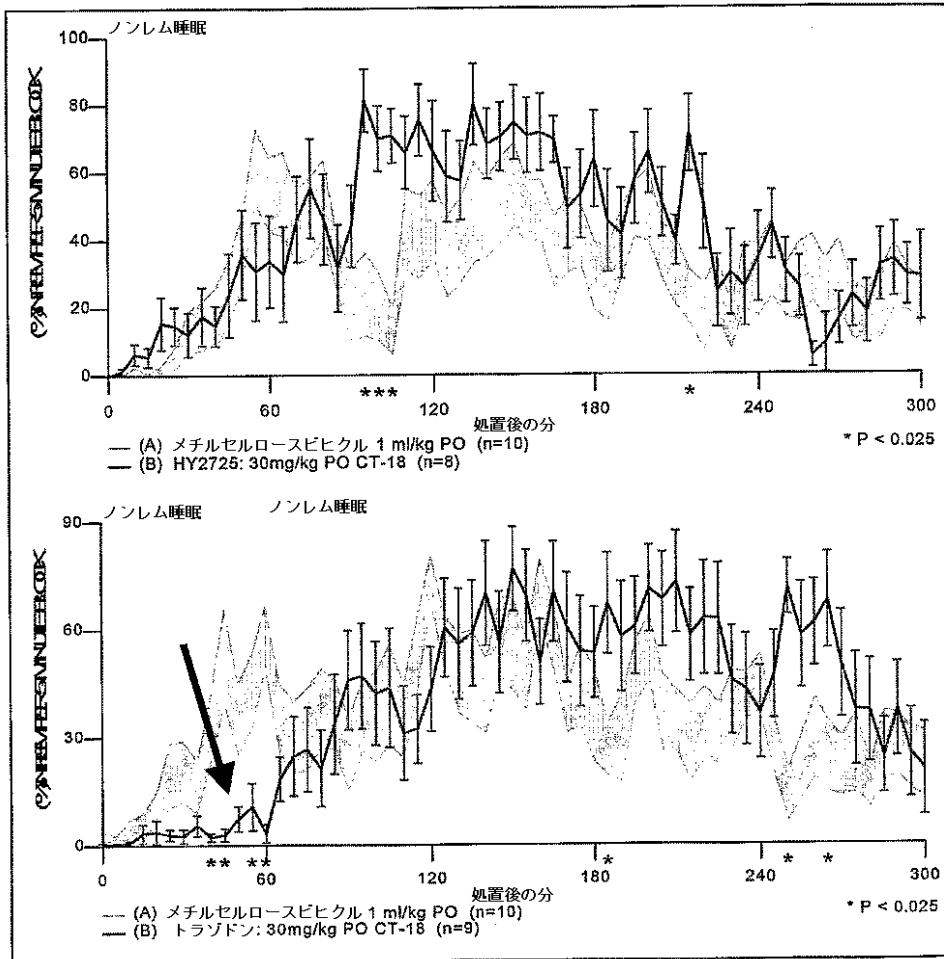
さらに、H Y - 2 7 2 5（シクロペンチルエステルアナログ）は、処置後、睡眠強化を強力かつ用量依存的に増加する（図7：三角）。

【0220】

（図5）

【0221】

【化 3 0】



10

20

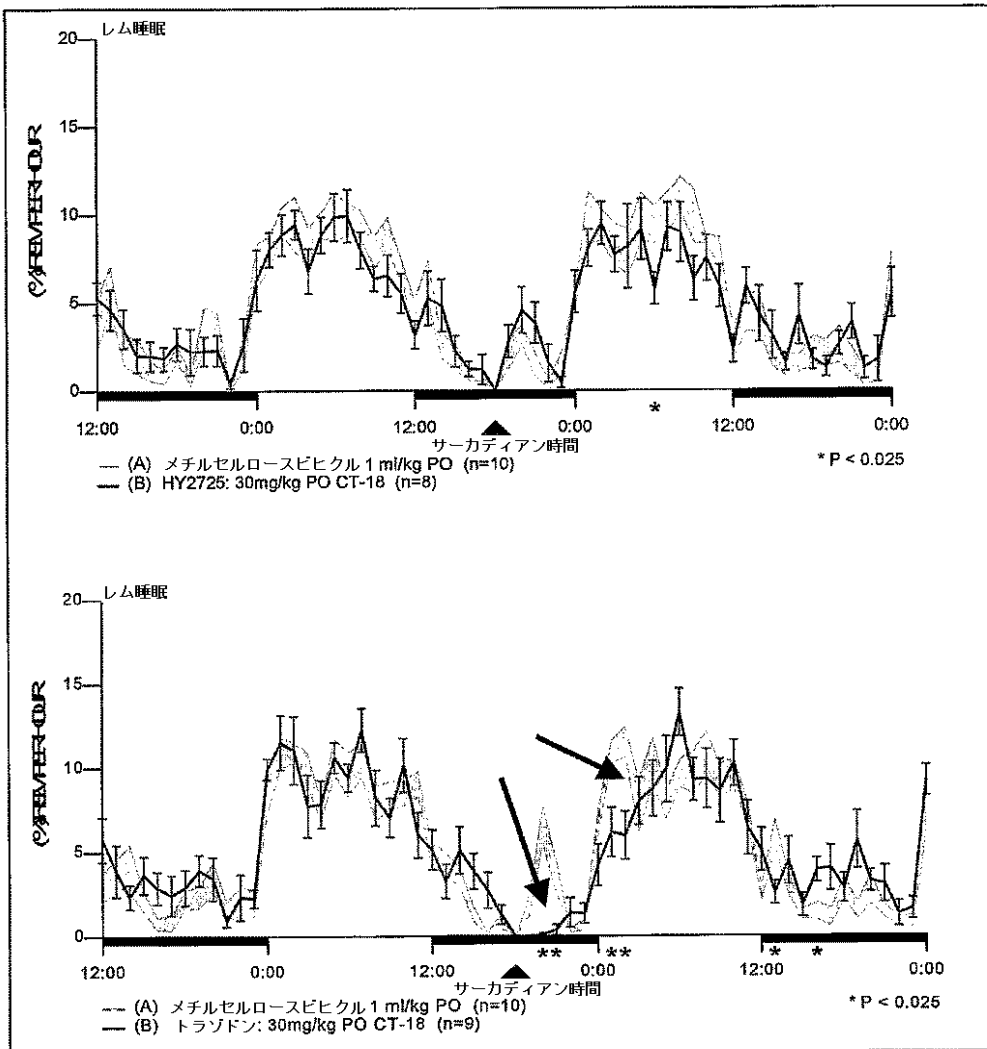
【 0 2 2 2 】

( ☒ 6 )

【 0 2 2 3 】

30

## 【化3 1】

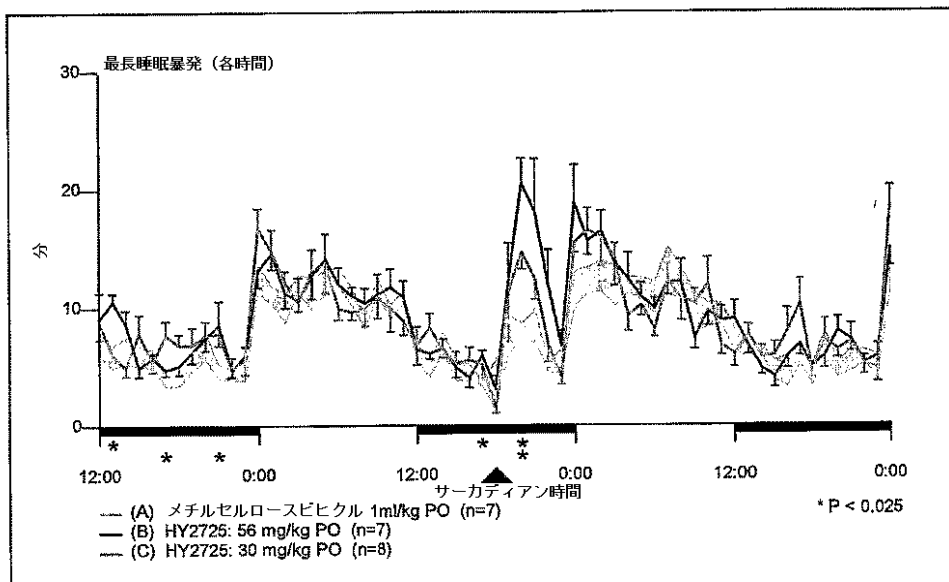


## 【0 2 2 4】

(図7)

## 【0 2 2 5】

## 【化3 2】



## 【0 2 2 6】

親トラゾドン化合物および化合物 19f について決定されたいくつかの興味深い SCORE 成分を、以下に示す。化合物 19f は、初期睡眠干渉を示さず、そしてレム睡眠阻害を示さず、その一方で、トラゾドンは、有意な初期睡眠干渉および有意なレム睡眠阻害を示す。さらに、19f の作用の持続時間は、トラゾドンと比較される場合、有意に減少される。

【0227】

(SCORE - 2000<sup>TM</sup> 睡眠 - 覚醒アッセイを使用する所見の要旨)

【0228】

【化33】

	トラゾドン	化合物 <u>19f</u>	10
初期睡眠干渉	++++	なし	
レム睡眠阻害	++++	なし	
睡眠強化の増加	+++	++++	
睡眠時間の増加	+++	+++	
反動性不眠症	なし	なし	
不均衡な運動阻害	なし	なし	
体温 (CV) 有害事象	有	無	
作用の持続時間	7-9 時間	5-6 時間	20

【0229】

(結論)

実施例 2 に議論されるように、トラゾドン代謝物 (m - CPP) の所望されない効果 (睡眠干渉、反動性過剰傾眠、REM 睡眠阻害および交感神経作用効果) が、トラゾドン分子の医科学的改変によって不活性化され得る場合、トラゾドンは、鎮静催眠薬としてかなり可能性を有する。この研究からのデータ (化合物 19f について得られた実験結果を含む) を基礎として、トラゾドン代謝物 (m - CPP) の不活性化によって、トラゾドンの効力が上昇し、薬物キャリアオーバーが低下することが予想される。

【0230】

(実施例 4)

(カルボン酸誘導体化トラゾドン化合物の活性の決定)

睡眠 - 覚醒、運動活性および体温を、HY - 2724 (19a) で処置された雄性 Wistar ラットにおいてモニターした (30 mg / kg、n = 7)。これらの有用性処置睡眠障害に対する本発明の化合物の試験において使用される一般的実験条件は、実施例 2 に記載される。

【0231】

(結果)

図 8 は、HY - 2725 (19f ; シクロペンチルエステル) が、睡眠の増加および睡眠強化において有効でない。HY - 2724 は、全ての測定された変数において、睡眠 - 覚醒に対して不活性であった。

【0232】

(図 8)

【0233】

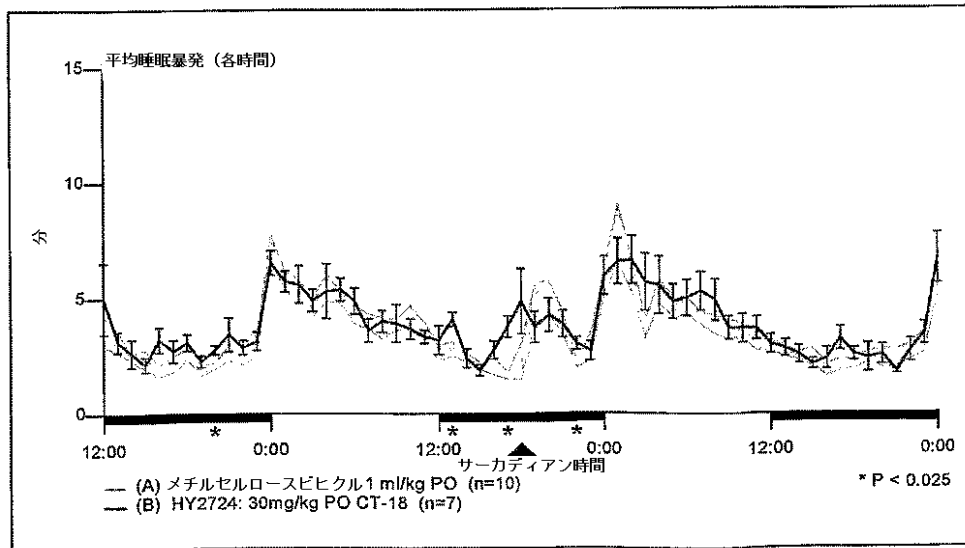
10

20

30

40

## 【化 3 4】



10

## 【 0 2 3 4】

## ( 結論 )

この研究からのデータを基礎として、例えば、エステラーゼによってエステルから酸形態まで一旦代謝されると、対応する酸は、不活性になることは明らかである。活性化合物のこの「非活性化」は、エステル誘導体化合物の半減期を有意に制御（改変）する能力を提供するべきである。

20

## 【 0 2 3 5】

## ( 実施例 5 )

( 5 - HT<sub>2A</sub> 結合研究 )

結合アッセイを、ラット 5 - HT<sub>2A</sub> レセプターおよびヒト 5 - HT<sub>2A</sub> レセプターの両方を使用して、上記されるトラゾドン、HY - 2725 (19f)、HY - 2650 (19d) および HY - 2724 (19a) に対して実施した。結果を、表 3 に示す。

## 【 0 2 3 6】

5 - HT<sub>2A</sub> レセプターに対する結合研究は、結合親和性を示し、従って、結合アッセイの結果は、化合物の活性の指標である。

30

## 【 0 2 3 7】

表 3 は、上で同定された化合物に対するラット 5 - HT<sub>2A</sub> レセプター結合およびヒト 5 - HT<sub>2A</sub> レセプター結合を示す。催眠効果および睡眠強化は、HY - 2725、HY - 2650 および HY - 2724 に対する 5 - HT<sub>2A</sub> での結合親和性に相関する。HY - 2725 結合親和性が、トラゾドンより小さいが、使用される HY 2725 化合物は、2つのアイソマーのラセミ混合物であった。従って、HY - 2725 の有効な結合親和性は、トラゾドンに等しくてもほとんど等しくてもよい。HY - 2725 が、代謝物 (m - CPP) を生じないので、HY - 2725 催眠効力が、トラゾドンより高いことが仮定される。

40

## 【 0 2 3 8】

## ( 表 3 )

## 【 0 2 3 9】



【表 3】

化合物	側鎖	5HT-2a (Ki nM)	
		ラット	ヒト
トラゾドン	なし	8.11	286
HY-2725	シクロペンチル	18.7	757
HY-2650	イソプロピル	50.3	2,103
HY-2724	酸	989	>10,000

10

## 【0240】

(参考による援用)

本明細書中で引用される全ての特許、刊行された特許出願および他の参考の全体の内容は、本明細書中で、その全体を参考として明白に援用される。

## 【0241】

(等価物)

当業者は、慣用的な実験のみを使用して、本発明の特定の実施形態に対する多くの等価物が、本明細書中に具体的に記載されることが、理解されるか、または確かめられ得る。このような等価物は、添付の特許請求の範囲において含まれることが意図される。

20

## 【図面の簡単な説明】

## 【0242】

【図1】ラットの全睡眠時間に対するトラゾドン(10mg/kg IP)の効果。データを、1時間ごとの平均(平均±SEM)としてプロットする。データを、処置の30時間前および30時間後にプロットする(赤三角)。睡眠の初期干渉、その後のビヒクルに比べて強い催眠効果に留意のこと。

【図2】ラットにおける睡眠暴発長(睡眠強化)に対するトラゾドン(10mg/kg IP)の効果。データを、1時間ごとの平均(平均±SEM)としてプロットする。データを、処置の30時間前および30時間後にプロットする(赤三角)。処置後の睡眠強化の強い増大に留意のこと。

30

【図3】ラットにおけるノンレム睡眠に対するm-CPP(10mg/kg IP)の効果。データを、図1と同様にプロットする。睡眠の初期干渉および続いての反動性過剰傾眠の初期干渉に留意のこと(過剰傾眠は、矢印で示される)。

【図4】ラットにおけるREM睡眠に対するm-CPP(10mg/kg IP)の効果。図1と同様にプロットする。処置後レム睡眠の事実上の消去に留意のこと(矢印)。

【図5】なし。

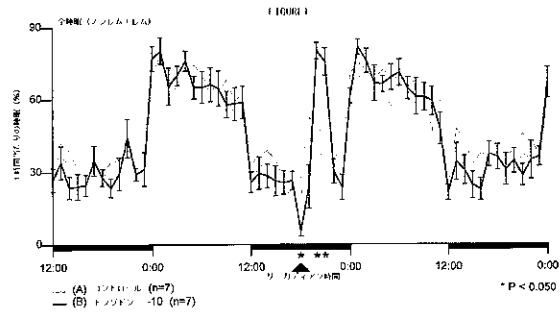
【図6】なし。

【図7】なし。

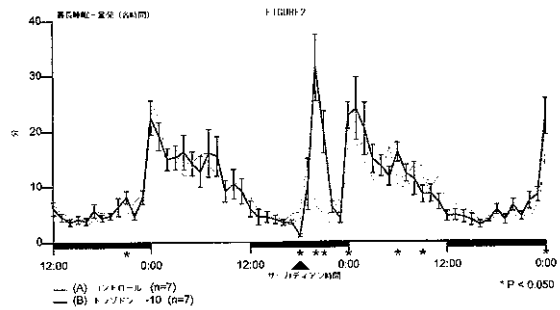
【図8】図8は、HY-2725(19f;シクロペンチルエステル)が、睡眠の増加および睡眠強化において有効でない。HY-2724は、全ての測定された変数において、睡眠-覚醒に対して不活性であった。

40

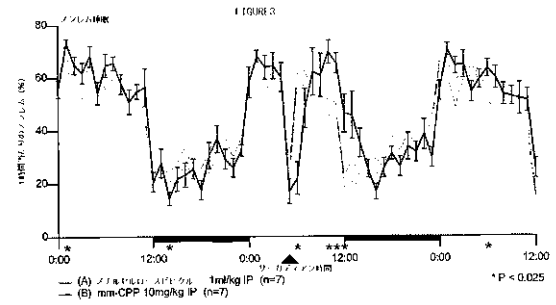
【図 1】



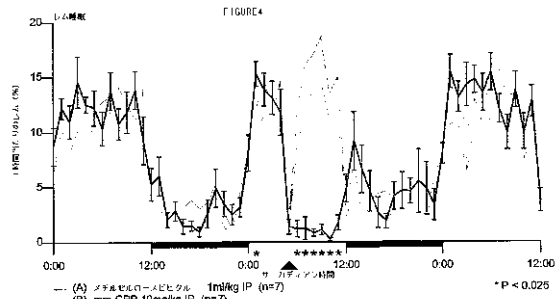
【図 2】



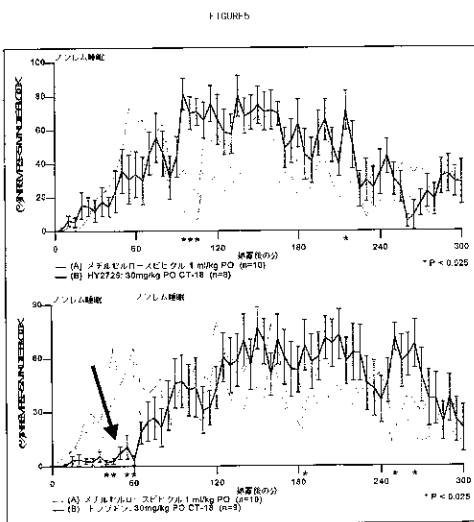
【図 3】



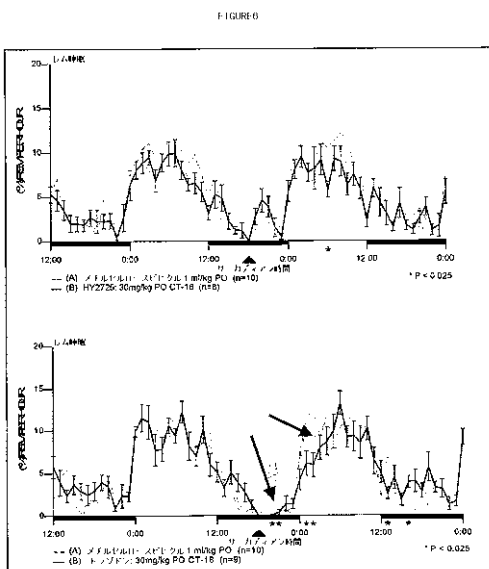
【図 4】



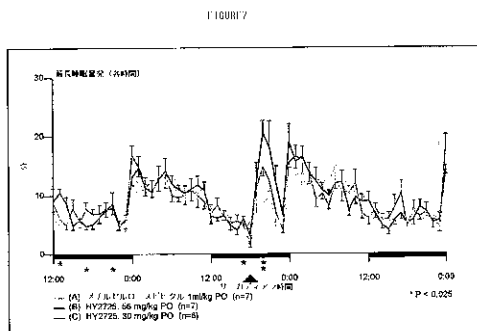
【図 5】



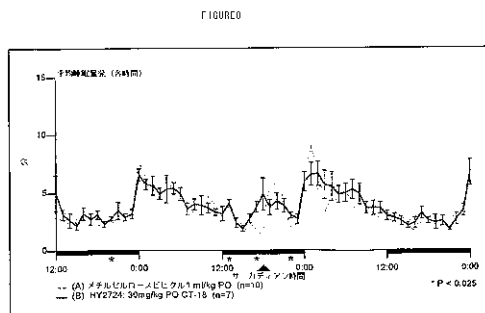
【図 6】



【図 7】



【図 8】



## 【手続補正書】

【提出日】平成16年9月24日(2004.9.24)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

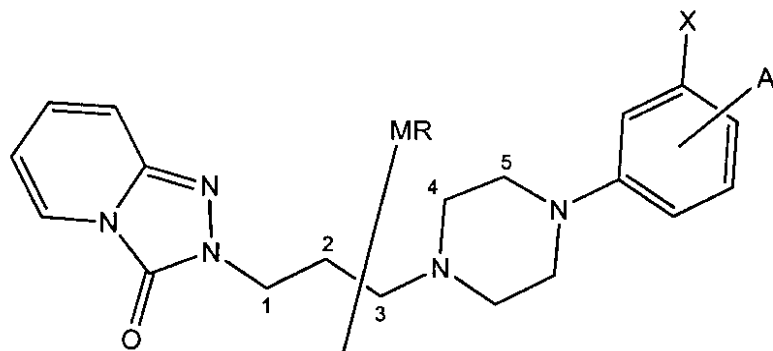
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

改変されたトラゾドン化合物であって、次式：

【化 1】



を有し、ここで、MRは1つ以上の代謝物減少置換基であって、該代謝物減少置換基は1つ以上のC<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub>に結合し、そして該代謝物減少置換基は、該改変トラゾドン化合物からの目覚め促進代謝物の形成を阻害する効果を有し；AはHまたは-(SP)q-EGを

表し、ここで、S Pはスペーサ分子を表し、qは0または1であり、そしてE Gは、該改変されたトラゾドン化合物の半減期を改変する効果を有するエステル基を表し；そしてXはHまたはClであり、ただし、AがHである場合、XはClである、  
トラゾドン化合物。

【請求項2】

M Rが、1つ以上の以下の置換基：トリフルオロメチル；gem-ジメチル；置換型または非置換型プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、i-ブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、シクロヘキシル、ヘプチル、シクロヘプチル、オクチル、シクロオクチル、ノニル、デシル、もしくはベンジル；および/または1つ以上のエステルもしくはチオエステル基を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記1つ以上のエステル基が、 $-R_1-COOR_2$ によって独立的に表され、ここで、 $R_1$ は単結合またはスペーサ分子を表し、そして $R_2$ は1と20との間の炭素原子を有する炭化水素またはペルフルオロカーボン基を表し、該基は、必要に応じて、O、N、Sまたはハロゲンと置換され、そして不斉中心をさらに含み得る、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

前記 $R_2$ が、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、シクロプロピル、t-ブチル、i-ブチル、ペンチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびベンジルから選択され、ここで、 $R_2$ は、必要に応じてO、N、Sまたはハロゲンと置換され、そして不斉中心をさらに含み得る、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

前記スペーサ分子が、メチルのような $C_1 \sim 5$ アルキル基である、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

M Rが、2つ以上の $C_1 \sim 5$ に結合される単一の置換基を表す、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

M Rが、1つ以上の $C_1 \sim 5$ に結合される2つ以上の置換基を表す、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

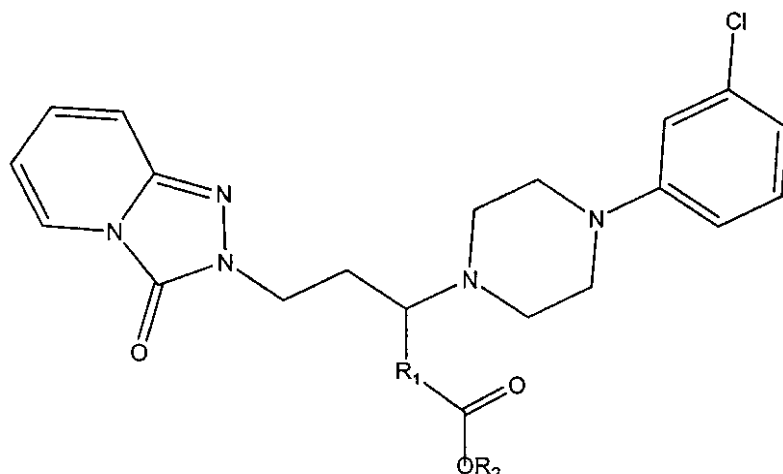
【請求項8】

前記スペーサ分子が、 $(CH_2)_m$ であって、ここで、mは1～20から選択される整数である、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

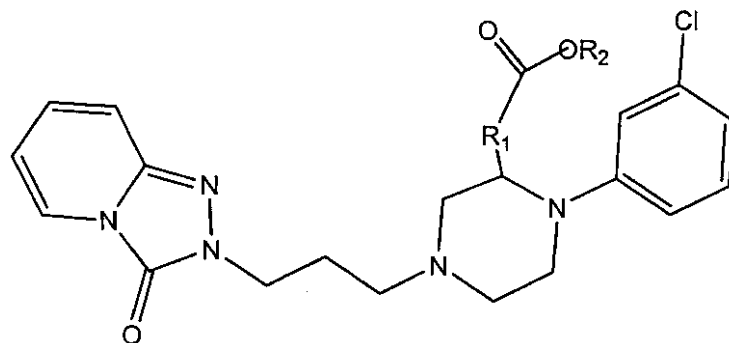
【請求項9】

請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物であって、以下：

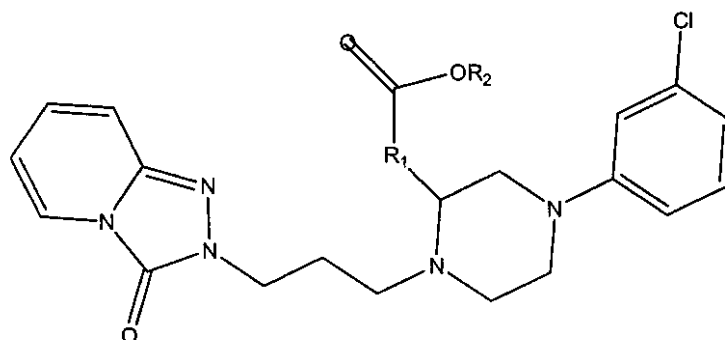
【化2】



## 【化 3】



および

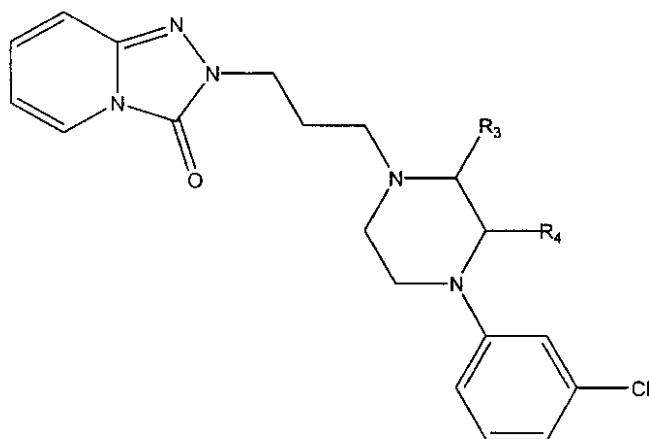


からなる群から選択される、化合物。

## 【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、次式：

## 【化 4】



を有し、ここで、 $R_3$  および  $R_4$  の一方は、 $\text{COO}$ -イソプロピルまたは  $\text{COO}$ -シクロペンチルであり、そして  $R_3$  および  $R_4$  の他方は、 $\text{H}$ 、 $\text{COO}$ -イソプロピルまたは  $\text{COO}$ -シクロペンチルである、化合物。

## 【請求項 11】

前記目覚め促進代謝物が、メタクロロフェニルピペラジンのような、フェニルピペラジン代謝物である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物および薬学的に受容可能な賦形剤またはキャリアを含む、睡眠障害の処置に使用するための薬学的組成物。

## 【請求項 13】

前記睡眠障害が、不眠症、過眠症、睡眠発作、睡眠時無呼吸症候群、睡眠時異常行動、

不穩下肢症候群、および概日周期異常からなる群から選択される、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記概日周期異常が、時差ボケ、交替勤務障害、および睡眠相後退または前進症候群からなる群から選択される、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記組成物が、経口投与されるように適合された、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

請求項 1 2 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物の製造における、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US03/01845
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61K 31/496; C07D 487/04 US CL : 514/253.04; 544/362 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/253.04; 544/362		
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 practicable, search terms used) CAS ONLINE STRUCTURE SEARCH		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,116,852 A (GAMMANS) 26 May 1992.	I-128
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 application or patent 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 in 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 October 2003 (08.10.2003)		Date of mailing of the international search report 14 JAN 2004
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Emily Bernhardt Telephone No. (703) 308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/01845

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claim Nos.: 1-63,65-69, 89-107, 122-128 (all in part)  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
Please See Continuation Sheet
3. ☐ Claim Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/01845

**Continuation of Box I Reason 2:**

The present application fails to comply with the clarity, conciseness, support and disclosure requirements of PCT Articles 5 and 6 to such an extent that a meaningful search for the full scope of the claims is impossible. Consequently the search has been carried out for compounds specifically described in Table 2 of the description, namely esterified trazodone derivatives and particularly claimed in claims 64, 70-88 and 108-121.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
// C 0 7 D 471/04	A 6 1 P 43/00	1 2 3
C 0 7 M 7:00	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IT,LU,MC,NL,PT,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,M X,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ハンガウアー, デービッド ジー.  
アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 4 0 5 1, イースト アムハースト, ヒデン オークス  
ドライブ 8 4 3 1

(72)発明者 レイトン, ハリー ジェファークソン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 4 5, ブルックリン, ブルック ストリート 2  
5

(72)発明者 エドガー, デール エム.  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 8, ウェイランド, グローブ ストリート 1  
5

F ターム(参考) 4C065 AA03 BB03 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK05 LL04 PP15  
QQ05  
4C084 AA17 MA05 MA17 MA22 MA23 MA28 MA35 MA37 MA41 MA43  
MA52 MA55 MA56 MA57 MA59 MA60 MA63 NA06 NA14 NA15  
ZA022 ZA052 ZC422 ZC542  
4C086 AA01 AA02 CB05 MA01 MA04 MA05 MA17 MA22 MA23 MA28  
MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 MA56 MA57 MA59 MA60  
MA63 NA06 NA14 NA15 ZA02 ZA05 ZC42 ZC54