(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110785171 A
(43)申请公布日 2020.02.11

(21)申请号 201880025230.X

(22)申请日 2018.04.17

(30)优先权数据
17166985.6 2017.04.19 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.10.15

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2018/052655 2018.04.17

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/193372 EN 2018.10.25

(71)申请人 诺华股份有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 K·库切尔 J·索瓦戈
D·约翰斯

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 陈润杰 黄革生

(51)Int.Cl.
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/165(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书28页

(54)发明名称

H3R反向激动剂用于治疗换班工作障碍的用途

(57)摘要

本发明涉及H3R反向激动剂用于治疗换班工作障碍的用途。

CN 110785171 A

1.1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐在制造用于治疗换班工作障碍的药物中的用途。

2.1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐在制造作为调节由于换班工作导致的昼夜节律功能障碍的药剂的药物中的用途。

3.1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐在制造用于治疗与换班工作障碍相关联的过度嗜睡的药物中的用途。

4.1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐在制造用于促进换班工作障碍患者的觉醒的药物中的用途。

5.1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐在制造用于治疗与换班工作障碍相关联的认知功能受损的药物中的用途;例如学习受损、精神运动功能受损、注意力受损、持续注意力受损、工作记忆受损、情节记忆受损、执行功能受损、听觉信息处理速度受损、听觉信息处理灵活性受损和计算能力受损,它们各自与换班工作障碍相关联。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的、1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐在制造药物中的用途,其中1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐以进一步包含至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物的形式施与。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的、1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐在制造药物中的用途,其中1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐与一种或多种其他药物活性成分组合施与。

8.根据权利要求7所述的、1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐在制造药物中的用途,其中该其他药物活性成分是促觉醒剂。

9.根据权利要求8所述的、1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐在制造药物中的用途,其中该促觉醒剂选自由莫达非尼、阿莫达非尼、咖啡因、哌醋甲酯、右旋安非他命和羟丁酸钠、或其药学上可接受的盐组成的组。

10.根据权利要求8所述的、1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐在制造药物中的用途,其中该促觉醒剂是莫达非尼或阿莫达非尼或其药学上可接受的盐。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的、1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐在制造药物中的用途,其中1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯以0.1mg/天至100mg/天的量施与,特别是1mg/天至50mg/天,例如2mg/天至10mg/天,更特别是5mg/天。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的、1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐在制造药物中的用途,其中将1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接

受的盐施与困倦失眠性换班工作障碍患者或困倦非失眠性换班工作障碍患者。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的、1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐在制造药物中的用途,其中1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐经口服施与。

14.根据前述权利要求中任一项所述的、1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐在制造药物中的用途,其中换班工作障碍与夜班、轮班、晚班或早班,特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班相关联。

15.根据前述权利要求中任一项所述的、1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐在制造药物中的用途,其中其中换班工作是夜班、轮班、晚班或早班,特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班。

16.一种组合,该组合包含1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐,以及选自由莫达非尼、阿莫达非尼、咖啡因、哌醋甲酯、右旋安非他命和羟丁酸钠、或其药学上可接受的盐组成的组的至少一种活性成分。

H3R反向激动剂用于治疗换班工作障碍的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及如本文定义的化合物(I)或其药学上可接受的盐在换班工作障碍治疗中的用途。

背景技术

[0002] 在2014年,美国睡眠医学学会出版了国际睡眠障碍分类(International Classification of Sleep Disorders)的第三版(ICSD-3),这是最新的睡眠障碍分类并提供了诊断标准。ICSD-3将睡眠障碍分为六个主要类别(即1.失眠,2.睡眠相关的呼吸障碍,3.过度嗜睡的中枢性障碍,4.昼夜节律睡眠觉醒障碍,5.异态睡眠,和6.睡眠相关的运动障碍)。

[0003] 如Neurotherapeutics[神经治疗学](2012)9:687-701中所述,昼夜节律睡眠觉醒障碍的主要特征是个体的睡眠型式与期望的或被视为社会规范的睡眠型式之间的持续或反复背离。关于昼夜节律睡眠觉醒障碍,ICSD-3包括以下:1.延迟性睡眠觉醒阶段障碍;2.晚期睡眠觉醒阶段障碍;3.不规则的睡眠觉醒节律障碍;4.非24小时睡眠觉醒节律障碍,5.换班工作障碍,6.时差障碍,和7.未另作说明的昼夜睡眠觉醒障碍。

[0004] 换班工作障碍(SWD)是一种昼夜节律睡眠觉醒障碍,其由于一些换班工人无法适应工人的睡眠觉醒时间表(例如白天睡觉和晚上活动的夜班时间表)与他/她的内部昼夜节律钟(即内源性昼夜节律)之间的不匹配而导致的。通常,SWD的特征是(白天)失眠和/或过度嗜睡(在换班期间),其发生与通常的睡眠时间期间安排的工作时间(至少部分)有关。根据ICSD-3,诊断SWD需满足的四个诊断标准是:1)在失眠或不失眠的情况下的过度嗜睡症状,伴有总睡眠时间减少或支离破碎的睡眠,并与换班工作时间表(例如,夜班)相关联,2)症状已经出现并且与换班工作时间表相关联至少三个月,3)睡眠日志和活动记录仪监测(尽可能随时并优选同时进行曝光测量)至少14天(工作日和休息日)显示出睡眠和觉醒型式受到干扰,以及4)睡眠和/或觉醒干扰无法用另一种当前的睡眠障碍、医学或神经障碍、精神障碍、药物使用、不良睡眠卫生或药物滥用障碍来更好地解释。

[0005] 换班工作包括通常在工作日上午9点至下午5点之外的工作时间表。换班根据工作时间而有不同的名称,因此换班工作例如是指“晚班(evening shift)”(即通常定义为从下午2点至午夜的工作时间)、“夜班(night shift)”(即通常定义为从下午9点到上午8点,例如从下午10点到早上6点的工作时间)、“早班(early morning shift)”(即通常定义为从上午4点开始的工作时间表)、“轮班(rotating shifts)”(例如,轮流夜班由以下组成:几个连续的夜班,例如四天,然后是几天的休息,例如两天,然后重复)、“压缩工作班”(即通常被定义为具有12小时换班的工作时间表)和“不定期班”(即不定期工作换班时间表)。有充分记录的证据(Schwartz和Roth 2006,Drake,等人2004)表明换班工作,特别是夜班对健康(例如,增加患医学障碍,例如心血管疾病、情绪障碍、疲劳和消化性溃疡的风险)、生产力(例如学习、认知、创造力和工作绩效受损)和安全性(例如与嗜睡有关的事故风险增加、警觉性受损)有重大的负面影响。SWD的患病率为换班工人群体的约10%-40%,为总群体的约3%。存

在换班工作障碍患者需要满足的重要医学需求，尤其是由于与SWD相关联的额外的健康问题、工作绩效下降、认知功能受损[例如，如通过符号数字模式测验(Symbol Digit Modalities Test，SDMT，Smith，1968)、同步听觉系列加法测验(Paced Auditory Serial Addition Test，PASAT，Rao，1990)和计算机化测试(例如，Cho等人2011，Grove等人2014)所测量的]、事故风险增加(例如，在工作中以及在上下班途中)和生活质量受损。

[0006] 已经证明，被诊断为SWD的换班工人的生活质量与健康的换班工人相比受到损害，例如，在前者群体中SF-8身体和精神组分得分明显较低(Asaoka等人，Chronobiology International[国际时间生物学]，30，2013，628)。当前用于调节觉醒和睡眠的药物(例如促进觉醒的药物)存在许多缺点。莫达非尼(modafinil){即2-(二苯甲基亚磺酰基)乙酰胺或2-[(二苯基甲基)亚磺酰基]乙酰胺}是一种促觉醒剂，其结构已在美国专利号4，177，290中公开，并已获得美国食品和药品管理局(FDA)的批准用于发作性睡病和换班工作障碍的治疗。莫达非尼和阿莫达非尼(armodafinil)(即R-莫达非尼)用于治疗与SWD相关联的过度嗜睡的用途分别公开在N.Engl.J.Med.[新英格兰医学杂志]，2005，353，476-486和Mayo Clin.Proc.[梅奥诊所学报]，2009，84(11)，958-972中。另外，它们被指示可以改善患有与阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)和发作性睡病相关联的过度嗜睡的成年患者的觉醒。但是，在欧洲，欧洲药品管理局(EMA)因为风险/获益情况不佳而建议对所有莫达非尼的适应症进行限制，除了发作性睡病以外；例如，它与皮肤或超敏反应和神经精神性障碍的发展风险增加有关。此外，特定心血管风险还与莫达非尼相关联(EMA 2010)。然而，在SWD患者中观察到平均睡眠潜伏期(mean sleep latency，MSLT)有适度但统计学上显著的改善(N.Engl.J.Med.[新英格兰医学杂志]，2005，353，476-486)。然而，这种增加的临床相关性是值得怀疑的，因为在研究结束时，许多患者仍显示出夜班期间过度嗜睡的证据。因此，有必要鉴定可用于治疗SWD的新治疗剂，特别是在工作换班(特别是夜班)的最后几个小时期间对嗜睡有效的药物。I

[0007] 已发现化合物(I)可以是具有治疗优势的治疗SWD的理想候选，这些治疗优势例如以下一种或多种：

[0008] i)它减少了工作换班期间的过度嗜睡(即提高了觉醒)，例如，与安慰剂相比，它减少了夜班期间的工作换班期间(例如从下午10点至上午8点)的过度嗜睡；

[0009] ii)它减少了在夜班的最后几个小时(即，清晨时间，例如上午4点至上午8点，特别是上午6点至上午8点)期间的过度嗜睡(即提高了觉醒)，例如，与安慰剂相比，它减少了在夜班的最后几个小时(即，清晨时间，例如上午4点至上午8点，特别是上午6点至上午8点)期间的过度嗜睡；

[0010] iii)它减少了在夜班的最后几个小时和下班回家(即，清晨时间，例如上午4点至上午8点，特别是上午6点至上午8点)期间的过度嗜睡(即提高了觉醒)，例如，与安慰剂相比，它减少了在夜班的最后几个小时和下班回家(即，清晨时间，例如上午4点至上午8点，特别是上午6点至上午8点)期间的过度嗜睡；

[0011] iv)与安慰剂相比，它增加了如通过多次睡眠潜伏期试验(MSLT)所测量的[Littner等人，Sleep[睡眠]，2005，28(10)，113-121]或在换班工作障碍患者的其他研究中进行的睡眠潜伏期[N.Engl.J.Med.[新英格兰医学杂志]，2005，353，476-486和Mayo Clin.Proc.[梅奥诊所学报]，2009，84(11)，958-972](例如，与安慰剂相比，MSLT睡眠潜伏

期至少相差1分钟)；

[0012] v)与安慰剂相比，它改善了嗜睡的临床印象，例如，如根据对总体嗜睡的临床总体印象量表(Clinical Global Impression scale,CGI;Guy1976)所评估的；

[0013] vi)它改善了主观嗜睡，例如，与安慰剂相比，它改善了卡罗林斯卡(Karolinska)嗜睡量表(KSS,Akerstedt和Gillberg 1990)得分；

[0014] vii)它减少了过度嗜睡(即，在工作换班时间期间，例如在夜班期间提高了觉醒)，而不影响睡眠[例如，如通过睡眠日记数据或多导睡眠图(polysomnography,PSG)测量(Berry等人2016)所测量的]；

[0015] viii)它减少了过度嗜睡，而不影响白天睡眠(例如，没有引起失眠)；例如，与安慰剂相比，它减少了过度嗜睡(在工作换班时间期间，例如夜班期间)，而不影响(白天)睡眠(例如，没有引起失眠)；

[0016] ix)它改善了认知功能，例如，与安慰剂相比，它改善了选自由学习、精神运动功能、注意力、持续注意力、工作记忆、情节记忆、执行功能、听觉信息处理速度、听觉信息处理灵活性和计算能力组成的组的一个或多个认知域[例如，如通过符号数字模式测验(SDMT,Smith,1968)、同步听觉系列加法测验(PASAT,Rao,1990)和计算机化测试(例如，Cho,等人2011,Grove,等人2014)所测量的]；或

[0017] x)它具有有利的安全性，例如与皮肤反应、精神病不良事件或心血管不良事件(例如血压、心率、心电图参数)有关的有利特征；例如，与已知的治疗剂(例如莫达非尼或阿莫达非尼)相比，它具有更好的安全性。

发明内容

[0018] 本发明涉及化合物(I)或其药学上可接受的盐，用于：

[0019] -用于治疗换班工作障碍；

[0020] -用作调节由于换班工作导致的昼夜节律功能障碍的药剂；

[0021] -用于治疗与换班工作障碍相关联的过度嗜睡；

[0022] -用于促进换班工作障碍患者的觉醒；

[0023] -用于治疗换班工作障碍患者的过度嗜睡；或

[0024] -用于治疗与换班工作障碍相关联的认知功能受损；例如学习受损、精神运动功能受损、注意力受损、持续注意力受损、工作记忆受损、情节记忆受损、执行功能受损、听觉信息处理速度受损、听觉信息处理灵活性受损和计算能力受损，它们各自与换班工作障碍相关联。

[0025] 在另一方面，本发明涉及一种药物组合物，该药物组合物包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂，用于：

[0026] -用于治疗换班工作障碍；

[0027] -用作调节由于换班工作导致的昼夜节律功能障碍的药剂；

[0028] -用于治疗与换班工作障碍相关联的过度嗜睡；

[0029] -用于促进换班工作障碍患者的觉醒；

[0030] -用于治疗换班工作障碍患者的过度嗜睡；或

[0031] -用于治疗与换班工作障碍相关联的认知功能受损；例如学习受损、精神运动功能

受损、注意力受损、持续注意力受损、工作记忆受损、情节记忆受损、执行功能受损、听觉信息处理速度受损、听觉信息处理灵活性受损和计算能力受损，它们各自与换班工作障碍相关联。

[0032] 在另一方面，本发明涉及一种药物组合，该药物组合包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分，用于：

[0033] -用于治疗换班工作障碍；

[0034] -用作调节由于换班工作导致的昼夜节律功能障碍的药剂；

[0035] -用于治疗与换班工作障碍相关联的过度嗜睡；

[0036] -用于促进换班工作障碍患者的觉醒；

[0037] -用于治疗换班工作障碍患者的过度嗜睡；或

[0038] -用于治疗与换班工作障碍相关联的认知功能受损；例如学习受损、精神运动功能受损、注意力受损、持续注意力受损、工作记忆受损、情节记忆受损、执行功能受损、听觉信息处理速度受损、听觉信息处理灵活性受损和计算能力受损，它们各自与换班工作障碍相关联。

[0039] 用于根据本发明使用的与化合物(I)或其药学上可接受的盐组合的其他药物活性成分是例如促觉醒剂，例如莫达非尼、阿莫达非尼、咖啡因、哌醋甲酯、右旋安非他命和羟丁酸钠；特别是莫达非尼或阿莫达非尼。

具体实施方式

[0040] 本发明的实施例是：

[0041] 实施例(a)：

[0042] 实施例1a：化合物(I)或其药学上可接受的盐，用于治疗换班工作障碍。

[0043] 实施例2a：化合物(I)或其药学上可接受的盐，其用作调节由于换班工作导致的昼夜节律功能障碍的药剂。

[0044] 实施例3a：化合物(I)或其药学上可接受的盐，用于治疗与换班工作障碍相关联的过度嗜睡。

[0045] 实施例4a：化合物(I)或其药学上可接受的盐，用于促进换班工作障碍患者的觉醒。

[0046] 实施例5a：化合物(I)或其药学上可接受的盐，用于治疗换班工作障碍患者的过度嗜睡。

[0047] 实施例6a：化合物(I)或其药学上可接受的盐，用于治疗与换班工作障碍相关联的认知功能受损，特别是其中认知功能包括选自由学习、精神运动功能、注意力、持续注意力、工作记忆、情节记忆、执行功能、听觉信息处理速度、听觉信息处理灵活性和计算能力组成的组的认知域；在一个特定的实施例中，其中它包括选自注意力、持续注意力和精神运动功能的一个或多个认知域；在另一个特定的实施例中，其中它包括选自情节记忆、工作记忆和执行功能的一个或多个认知域。

[0048] 实施例7a：化合物(I)或其药学上可接受的盐，用于根据实施例1a至6a中任一项使用，其中化合物(I)或其药学上可接受的盐与一种或多种其他药物活性成分组合施与。

[0049] 实施例8a：化合物(I)或其药学上可接受的盐，用于根据实施例7a使用，其中该其

他药物活性成分是促觉醒剂。

[0050] 实施例9a:化合物(I)或其药学上可接受的盐,用于根据实施例8a使用,其中该促觉醒剂选自由莫达非尼、阿莫达非尼、咖啡因、哌醋甲酯、右旋安非他命和羟丁酸钠、或其药学上可接受的盐组成的组。

[0051] 实施例10a:化合物(I)或其药学上可接受的盐,用于根据实施例8a使用,其中该促觉醒剂是莫达非尼或阿莫达非尼或其药学上可接受的盐。

[0052] 实施例11a:化合物(I)或其药学上可接受的盐,用于根据实施例1a至10a中任一项使用,其中化合物(I)以0.1mg/天至100mg/天的量施与,特别是1mg/天至50mg/天,例如2mg/天至10mg/天,更特别是5mg/天。

[0053] 实施例12a:化合物(I)或其药学上可接受的盐,用于根据实施例1a至11a中任一项使用,其中将化合物(I)或其药学上可接受的盐施与困倦失眠性换班工作障碍患者或困倦非失眠性换班工作障碍患者。

[0054] 实施例13a:化合物(I)或其药学上可接受的盐,用于根据实施例1a至12a中任一项使用,其中化合物(I)或其药学上可接受的盐经口服施与。

[0055] 实施例14a:化合物(I)或其药学上可接受的盐,用于根据前述实施例中任一项使用,其中换班工作障碍与夜班、轮班、晚班或早班(特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班)相关联。

[0056] 实施例15a:化合物(I)或其药学上可接受的盐,用于根据前述实施例中任一项使用,其中换班工作是夜班、轮班、晚班或早班,特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班。

[0057] 实施例16a:一种组合,该组合包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和选自由莫达非尼、阿莫达非尼、咖啡因、哌醋甲酯、右旋安非他命和羟丁酸钠、或其药学上可接受的盐组成的组的至少一种活性成分。

[0058] 实施例(b):

[0059] 实施例1b:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,用于治疗换班工作障碍。

[0060] 实施例2b:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其用作调节由于换班工作导致的昼夜节律功能障碍的药剂。

[0061] 实施例3b:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,用于治疗与换班工作障碍相关联的过度嗜睡。

[0062] 实施例4b:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,用于促进换班工作障碍患者的觉醒。

[0063] 实施例5b:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,用于治疗换班工作障碍患者的过度嗜睡。

[0064] 实施例6b:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,用于治疗与换班工作障碍相关联的认知功能受损,特别是其中认知功能包括选自由学习、精神运动功能、注意力、持续注意力、工作记忆、情节记忆、执行功能、听觉信息处理速度、听觉信息处理灵活性和计算能力组成的组的认知域;在一个特定的实施例中,其中它包括选自注意力、持续注意力和精神运动功能的一个或多个认知域;在另一个特定的实施例中,其中它包括选自情节记忆、工作记忆和执行功能的一个或多个认知

域。

[0065] 实施例7b:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,用于根据实施例1b至6b中任一项使用,其中化合物(I)或其药学上可接受的盐与一种或多种其他药物活性成分组合施与。

[0066] 实施例8b:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,用于根据实施例7b使用,其中该其他药物活性成分是促觉醒剂。

[0067] 实施例9b:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,用于根据实施例8b使用,其中该促觉醒剂选自由莫达非尼、阿莫达非尼、咖啡因、哌醋甲酯、右旋安非他命和羟丁酸钠、或其药学上可接受的盐组成的组。

[0068] 实施例10b:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,用于根据实施例8b使用,其中该促觉醒剂是莫达非尼或阿莫达非尼或其药学上可接受的盐。

[0069] 实施例11b:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,用于根据实施例1b至10b中任一项使用,其中化合物(I)以0.1mg/天至100mg/天的量施与,特别是1mg/天至50mg/天,例如2mg/天至10mg/天,更特别是5mg/天。

[0070] 实施例12b:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,用于根据实施例1b至11b中任一项使用,其中将化合物(I)或其药学上可接受的盐施与困倦失眠性换班工作障碍患者或困倦非失眠性换班工作障碍患者。

[0071] 实施例13b:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,用于根据实施例1b至12b中任一项使用,其中化合物(I)或其药学上可接受的盐经口服施与。

[0072] 实施例14b:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,用于根据前述实施例中任一项使用,其中换班工作障碍与夜班、轮班、晚班或早班(特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班)相关联。

[0073] 实施例15b:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,用于根据前述实施例中任一项使用,其中换班工作是夜班、轮班、晚班或早班,特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班。

[0074] 实施例(c):

[0075] 实施例1c:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于治疗换班工作障碍。

[0076] 实施例2c:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,其用作调节由于换班工作导致的昼夜节律功能障碍的药剂。

[0077] 实施例3c:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于治疗与换班工作障碍相关联的过度嗜睡。

[0078] 实施例4c:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于促进换班工作障碍患者的觉醒。

[0079] 实施例5c:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于治疗换班工作障碍患者的过度嗜睡。

[0080] 实施例6c:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于治疗与换班工作障碍相关联的认知功能受损,特别是其中认知功能包括选自由学习、精神运动功能、注意力、持续注意力、工作记忆、情节记忆、执行功能、听觉信息处理速度、听觉信息处理灵活性和计算能力组成的组的认知域;在一个特定的实施例中,其中它包括选自注意力、持续注意力和精神运动功能的一个或多个认知域;在另一个特定的实施例中,其中它包括选自情节记忆、工作记忆和执行功能的一个或多个认知域。

[0081] 实施例7c:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于根据实施例1c至6c中任一项使用,其中该其他药物活性成分是促觉醒剂。

[0082] 实施例8c:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于根据实施例7c使用,其中该促觉醒剂选自由莫达非尼、阿莫达非尼、咖啡因、哌醋甲酯、右旋安非他命和羟丁酸钠、或其药学上可接受的盐组成的组。

[0083] 实施例9c:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于根据实施例7c使用,其中该促觉醒剂是莫达非尼或阿莫达非尼或其药学上可接受的盐。

[0084] 实施例10c:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于根据实施例1c至9c中任一项使用,其中化合物(I)以0.1mg/天至100mg/天的量施与,特别是1mg/天至50mg/天,例如2mg/天至10mg/天,更特别是5mg/天。

[0085] 实施例11c:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于根据实施例1c至10c中任一项使用,其中将化合物(I)或其药学上可接受的盐施与困倦失眠性换班工作障碍患者或困倦非失眠性换班工作障碍患者。

[0086] 实施例12c:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于根据实施例1c至11c中任一项使用,其中化合物(I)或其药学上可接受的盐经口服施与。

[0087] 实施例13c:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于根据前述实施例中任一项使用,其中换班工作障碍与夜班、轮班、晚班或早班(特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班)相关联。

[0088] 实施例14c:一种包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于根据前述实施例中任一项使用,其中换班工作是夜班、轮班、晚班或早班,特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班。

[0089] 实施例(d):

[0090] 实施例1d:一种用于在有需要的受试者中治疗换班工作障碍的方法,该方法包括向所述受试者施与有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐。

[0091] 实施例2d:一种用于在有需要的受试者中调节由于换班工作导致的昼夜节律功能障碍的方法,该方法包括向所述受试者施与有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐。

[0092] 实施例3d:一种用于在有需要的受试者中治疗与换班工作障碍相关联的过度嗜睡的方法,该方法包括向所述受试者施与有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐。

[0093] 实施例4d:一种用于在有需要的换班工作障碍患者中促进觉醒的方法,该方法包括向所述换班工作障碍患者施与有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐。

[0094] 实施例5d:一种用于在有需要的换班工作障碍患者中治疗过度嗜睡的方法,该方法包括向所述换班工作障碍患者施与有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐。

[0095] 实施例6d:一种用于在有需要的受试者中治疗与换班工作障碍相关联的认知功能受损的方法,该方法包括向所述受试者施与有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐,特别是其中认知功能包括选自由学习、精神运动功能、注意力、持续注意力、工作记忆、情节记忆、执行功能、听觉信息处理速度、听觉信息处理灵活性和计算能力组成的组的认知域;在一个特定的实施例中,其中它包括选自注意力、持续注意力和精神运动功能的一个或多个认知域;在另一个特定的实施例中,其中它包括选自情节记忆、工作记忆和执行功能的一个或多个认知域。

[0096] 实施例7d:根据实施例1d至6d中任一项所述的方法,其中化合物(I)或其药学上可接受的盐与一种或多种其他药物活性成分组合施与。

[0097] 实施例8d:根据实施例7d所述的方法,其中该其他药物活性成分是促觉醒剂。

[0098] 实施例9d:根据实施例8d所述的方法,其中该促觉醒剂选自由莫达非尼、阿莫达非尼、咖啡因、哌醋甲酯、右旋安非他命和羟丁酸钠、或其药学上可接受的盐组成的组。

[0099] 实施例10d:根据实施例8d所述的方法,其中该促觉醒剂是莫达非尼或阿莫达非尼或其药学上可接受的盐。

[0100] 实施例11d:根据实施例1d至10d中任一项所述的方法,其中化合物(I)以0.1mg/天至100mg/天的量施与,特别是1mg/天至50mg/天,例如2mg/天至10mg/天,更特别是5mg/天。

[0101] 实施例12d:根据实施例1d至11d中任一项所述的方法,其中所述受试者或换班工作障碍患者是困倦失眠性换班工作障碍患者或困倦非失眠性换班工作障碍患者。

[0102] 实施例13d:根据实施例1d至12d中任一项所述的方法,其中化合物(I)或其药学上可接受的盐经口服施与。

[0103] 实施例14d:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中换班工作障碍与夜班、轮班、晚班或早班(特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班)相关联。

[0104] 实施例15d:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中换班工作是夜班、轮班、晚班或早班,特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班。

[0105] 实施例(e):

[0106] 实施例1e:一种用于在有需要的受试者中治疗换班工作障碍的方法,该方法包括向所述受试者施与包含有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0107] 实施例2e:一种用于在有需要的受试者中调节由于换班工作导致的昼夜节律功能障碍的方法,该方法包括向所述受试者施与包含有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0108] 实施例3e:一种用于在有需要的受试者中治疗与换班工作障碍相关联的过度嗜睡的方法,该方法包括向所述受试者施与包含有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0109] 实施例4e:一种用于在有需要的换班工作障碍患者中促进觉醒的方法,该方法包括向所述换班工作障碍患者施与包含有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0110] 实施例5e:一种用于在有需要的换班工作障碍患者中治疗过度嗜睡的方法,该方法包括向所述换班工作障碍患者施与包含有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0111] 实施例6e:一种用于在有需要的受试者中治疗与换班工作障碍相关联的认知功能受损的方法,该方法包括向所述受试者施与包含有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,特别是其中认知功能包括选自由学习、精神运动功能、注意力、持续注意力、工作记忆、情节记忆、执行功能、听觉信息处理速度、听觉信息处理灵活性和计算能力组成的组的认知域;在一个特定的实施例中,其中它包括选自注意力、持续注意力和精神运动功能的一个或多个认知域;在另一个特定的实施例中,其中它包括选自情节记忆、工作记忆和执行功能的一个或多个认知域。

[0112] 实施例7e:根据实施例1e至6e中任一项所述的方法,其中化合物(I)或其药学上可接受的盐与一种或多种其他药物活性成分组合施与。

[0113] 实施例8e:根据实施例7e所述的方法,其中该其他药物活性成分是促觉醒剂。

[0114] 实施例9e:根据实施例8e所述的方法,其中该促觉醒剂选自由莫达非尼、阿莫达非尼、咖啡因、哌醋甲酯、右旋安非他命和羟丁酸钠、或其药学上可接受的盐组成的组。

[0115] 实施例10e:根据实施例8e所述的方法,其中该促觉醒剂是莫达非尼或阿莫达非尼或其药学上可接受的盐。

[0116] 实施例11e:根据实施例1e至10e中任一项所述的方法,其中化合物(I)以0.1mg/天至100mg/天的量施与,特别是1mg/天至50mg/天,例如2mg/天至10mg/天,更特别是5mg/天。

[0117] 实施例12e:根据实施例1e至11e中任一项所述的方法,其中所述受试者或换班工作障碍患者是困倦失眠性换班工作障碍患者或困倦非失眠性换班工作障碍患者。

[0118] 实施例13e:根据实施例1e至12e中任一项所述的方法,其中化合物(I)或其药学上可接受的盐经口服施与。

[0119] 实施例14e:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中换班工作障碍与夜班、轮班、晚班或早班(特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班)相关联。

[0120] 实施例15e:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中换班工作是夜班、轮班、晚班或早班,特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班。

[0121] 实施例(f):

[0122] 实施例1f:一种用于在有需要的受试者中治疗换班工作障碍的方法,该方法包括向所述受试者施与包含有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合。

[0123] 实施例2f:一种用于在有需要的受试者中调节由于换班工作导致的昼夜节律功能障碍的方法,该方法包括向所述受试者施与包含有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合。

[0124] 实施例3f:一种用于在有需要的受试者中治疗与换班工作障碍相关联的过度嗜睡的方法,该方法包括向所述受试者施与包含有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合。

[0125] 实施例4f:一种用于在有需要的换班工作障碍患者中促进觉醒的方法,该方法包括向所述换班工作障碍患者施与包含有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一

种其他药物活性成分的药物组合。

[0126] 实施例5f:一种用于在有需要的换班工作障碍患者中治疗过度嗜睡的方法,该方法包括向所述换班工作障碍患者施与包含有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合。

[0127] 实施例6f:一种用于在有需要的受试者中治疗与换班工作障碍相关联的认知功能受损的方法,该方法包括向所述受试者施与包含有效量的化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,特别是其中认知功能包括选自由学习、精神运动功能、注意力、持续注意力、工作记忆、情节记忆、执行功能、听觉信息处理速度、听觉信息处理灵活性和计算能力组成的组的认知域;在一个特定的实施例中,其中它包括选自注意力、持续注意力和精神运动功能的一个或多个认知域;在另一个特定的实施例中,其中它包括选自情节记忆、工作记忆和执行功能的一个或多个认知域。

[0128] 实施例7f:根据实施例6f所述的方法,其中该其他药物活性成分是促觉醒剂。

[0129] 实施例8f:根据实施例7f所述的方法,其中该促觉醒剂选自由莫达非尼、阿莫达非尼、咖啡因、哌醋甲酯、右旋安非他命和羟丁酸钠、或其药学上可接受的盐组成的组。

[0130] 实施例9f:根据实施例7f所述的方法,其中该促觉醒剂是莫达非尼或阿莫达非尼或其药学上可接受的盐。

[0131] 实施例10f:根据实施例1f至9f中任一项所述的方法,其中化合物(I)以0.1mg/天至100mg/天的量施与,特别是1mg/天至50mg/天,例如2mg/天至10mg/天,更特别是5mg/天。

[0132] 实施例11f:根据实施例1f至10f中任一项所述的方法,其中所述受试者或换班工作障碍患者是困倦失眠性换班工作障碍患者或困倦非失眠性换班工作障碍患者。

[0133] 实施例12f:根据实施例1f至11f中任一项所述的方法,其中化合物(I)或其药学上可接受的盐经口服施与。

[0134] 实施例13f:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中换班工作障碍与夜班、轮班、晚班或早班(特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班)相关联。

[0135] 实施例14f:根据前述实施例中任一项所述的方法,其中换班工作是夜班、轮班、晚班或早班,特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班。

[0136] 实施例(g):

[0137] 实施例1g:化合物(I)或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗换班工作障碍的药物的用途。

[0138] 实施例2g:化合物(I)或其药学上可接受的盐用于制造用作调节由于换班工作导致的昼夜节律功能障碍的药剂的药物的用途。

[0139] 实施例3g:化合物(I)或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗与换班工作障碍相关联的过度嗜睡的药物的用途。

[0140] 实施例4g:化合物(I)或其药学上可接受的盐用于制造用于促进换班工作障碍患者的觉醒的药物的用途。

[0141] 实施例5g:化合物(I)或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗换班工作障碍患者的过度嗜睡的药物的用途。

[0142] 实施例6g:化合物(I)或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗与换班工作障碍相关联的认知功能受损的药物的用途,特别是其中认知功能包括选自由学习、精神运动功

能、注意力、持续注意力、工作记忆、情节记忆、执行功能、听觉信息处理速度、听觉信息处理灵活性和计算能力组成的组的认知域;在一个特定的实施例中,其中它包括选自注意力、持续注意力和精神运动功能的一个或多个认知域;在另一个特定的实施例中,其中它包括选自情节记忆、工作记忆和执行功能的一个或多个认知域。

[0143] 实施例7g:化合物(I)或其药学上可接受的盐用于制造根据实施例1g至6g中任一项所述的药物的用途,其中化合物(I)或其药学上可接受的盐与一种或多种其他药物活性成分组合施与。

[0144] 实施例8g:化合物(I)或其药学上可接受的盐用于制造根据实施例7g所述的药物的用途,其中该其他药物活性成分是促觉醒剂。

[0145] 实施例9g:化合物(I)或其药学上可接受的盐用于制造根据实施例8g所述的药物的用途,其中该促觉醒剂选自由莫达非尼、阿莫达非尼、咖啡因、哌醋甲酯、右旋安非他命和羟丁酸钠、或其药学上可接受的盐组成的组。

[0146] 实施例10g:化合物(I)或其药学上可接受的盐用于制造根据实施例8g所述的药物的用途,其中该促觉醒剂是莫达非尼或阿莫达非尼或其药学上可接受的盐。

[0147] 实施例11g:化合物(I)或其药学上可接受的盐用于制造根据实施例1g至10g中任一项所述的药物的用途,其中化合物(I)以0.1mg/天至100mg/天的量施与,特别是1mg/天至50mg/天,例如2mg/天至10mg/天,更特别是5mg/天。

[0148] 实施例12g:化合物(I)或其药学上可接受的盐用于制造根据实施例1g至11g中任一项所述的药物的用途,其中将化合物(I)或其药学上可接受的盐施与困倦失眠性换班工作障碍患者或困倦非失眠性换班工作障碍患者。

[0149] 实施例13g:化合物(I)或其药学上可接受的盐用于制造根据实施例1g至12g中任一项所述的药物的用途,其中化合物(I)或其药学上可接受的盐经口服施与。

[0150] 实施例14g:化合物(I)或其药学上可接受的盐用于制造根据前述实施例中任一项所述的药物的用途,其中换班工作障碍与夜班、轮班、晚班或早班(特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班)相关联。

[0151] 实施例15g:化合物(I)或其药学上可接受的盐用于制造根据前述实施例中任一项所述的药物的用途,其中换班工作是夜班、轮班、晚班或早班,特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班。

[0152] 实施例(h):

[0153] 实施例1h:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造用于治疗换班工作障碍的药物的用途。

[0154] 实施例2h:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造用作调节由于换班工作导致的昼夜节律功能障碍的药剂的药物的用途。

[0155] 实施例3h:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造用于治疗与换班工作障碍相关联的过度嗜睡的药物的用途。

[0156] 实施例4h:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造用于促进换班工作障碍患者的觉醒的药物的用途。

[0157] 实施例5h:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋

形剂的药物组合物用于制造用于治疗换班工作障碍患者的过度嗜睡的药物的用途。

[0158] 实施例6h:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造用于治疗与换班工作障碍相关联的认知功能受损的药物的用途,特别是其中认知功能包括选自由学习、精神运动功能、注意力、持续注意力、工作记忆、情节记忆、执行功能、听觉信息处理速度、听觉信息处理灵活性和计算能力组成的组的认知域;在一个特定的实施例中,其中它包括选自注意力、持续注意力和精神运动功能的一个或多个认知域;在另一个特定的实施例中,其中它包括选自情节记忆、工作记忆和执行功能的一个或多个认知域。

[0159] 实施例7h:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造根据实施例1h至6h中任一项所述的药物的用途,其中化合物(I)或其药学上可接受的盐与一种或多种其他药物活性成分组合施与。

[0160] 实施例8h:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造根据实施例7h所述的药物的用途,其中该其他药物活性成分是促觉醒剂。

[0161] 实施例9h:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造根据实施例8h所述的药物的用途,其中该促觉醒剂选自由莫达非尼、阿莫达非尼、咖啡因、哌醋甲酯、右旋安非他命和羟丁酸钠、或其药学上可接受的盐组成的组。

[0162] 实施例10h:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造根据实施例8h所述的药物的用途,其中该促觉醒剂是莫达非尼或阿莫达非尼或其药学上可接受的盐。

[0163] 实施例11h:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造根据实施例1h至10h中任一项所述的药物的用途,其中化合物(I)以0.1mg/天至100mg/天的量施与,特别是1mg/天至50mg/天,例如2mg/天至10mg/天,更特别是5mg/天。

[0164] 实施例12h:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造根据实施例1h至11h中任一项所述的药物的用途,其中将化合物(I)或其药学上可接受的盐施与困倦失眠性换班工作障碍患者或困倦非失眠性换班工作障碍患者。

[0165] 实施例13h:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造根据实施例1h至12h中任一项所述的药物的用途,其中化合物(I)或其药学上可接受的盐经口服施与。

[0166] 实施例14h:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造根据前述实施例中任一项所述的药物的用途,其中换班工作障碍与夜班、轮班、晚班或早班(特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班)相关联。

[0167] 实施例15h:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物用于制造根据前述实施例中任一项所述的药物的用途,其中换班工作是夜班、轮班、晚班或早班,特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班。

[0168] 实施例(j):

[0169] 实施例1j:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于制造用于治疗换班工作障碍的药物。

[0170] 实施例2j:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于制造用作调节由于换班工作导致的昼夜节律功能障碍的药剂的药物。

[0171] 实施例3j:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于制造用于治疗与换班工作障碍相关联的过度嗜睡的药物。

[0172] 实施例4j:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于制造用于促进换班工作障碍患者的觉醒的药物。

[0173] 实施例5j:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于制造用于治疗换班工作障碍患者的过度嗜睡的药物。

[0174] 实施例6j:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于制造用于治疗与换班工作障碍相关联的认知功能受损的药物,特别是其中认知功能包括选自由学习、精神运动功能、注意力、持续注意力、工作记忆、情节记忆、执行功能、听觉信息处理速度、听觉信息处理灵活性和计算能力组成的组的认知域;在一个特定的实施例中,其中它包括选自注意力、持续注意力和精神运动功能的一个或多个认知域;在另一个特定的实施例中,其中它包括选自情节记忆、工作记忆和执行功能的一个或多个认知域。

[0175] 实施例7j:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于制造根据实施例1j至6j中任一项所述的药物,其中该其他药物活性成分是促觉醒剂。

[0176] 实施例8j:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于制造根据实施例7j所述的药物,其中该促觉醒剂选自由莫达非尼、阿莫达非尼、咖啡因、哌醋甲酯、右旋安非他命和羟丁酸钠、或其药学上可接受的盐组成的组。

[0177] 实施例9j:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于制造根据实施例7j所述的药物,其中该促觉醒剂是莫达非尼或阿莫达非尼或其药学上可接受的盐。

[0178] 实施例10j:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于制造根据实施例1j至9j中任一项所述的药物,其中化合物(I)以0.1mg/天至100mg/天的量施与,特别是1mg/天至50mg/天,例如2mg/天至10mg/天,更特别是5mg/天。

[0179] 实施例11j:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于制造根据实施例1j至10j中任一项所述的药物,其中将化合物(I)或其药学上可接受的盐施与困倦失眠性换班工作障碍患者或困倦非失眠性换班工作障碍患者。

[0180] 实施例12j:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于制造根据实施例1j至11j中任一项所述的药物,其中化合物(I)或其药学上可接受的盐经口服施与。

[0181] 实施例13j:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分的药物组合,用于制造根据前述实施例中任一项所述的药物,其中换班工作障碍与夜班、轮班、晚班或早班(特别是夜班,例如永久性夜班或轮流夜班)相关联。

[0182] 实施例14j:包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和至少一种其他药物活性成分

的药物组合，用于制造根据前述实施例中任一项所述的药物，其中换班工作是夜班、轮班、晚班或早班，特别是夜班，例如永久性夜班或轮流夜班。

[0183] 通用术语

[0184] 如本文所用，术语“换班工作睡眠障碍”或“换班工作障碍”(SWSD或SWD)应相关于ICSD-3诊断标准(其通过引用并入本文)来理解。

[0185] 如本文所用，术语“换班工作障碍患者”、“被诊断为换班工作障碍的患者”或“患有换班工作障碍的患者”是指换班工人，例如夜班工人、轮班工人、晚班工人或早班工人，其中夜班、晚班和早班如上所述。特别地，它是指诊断有SWD的夜班工人，例如永久性夜班工人或轮流夜班工人，例如，表现为失眠(即警觉失眠)、表现为伴有过度嗜睡的失眠(即困倦失眠)或表现出过度嗜睡而没有失眠(即困倦非失眠)的夜班工人。如本文所用，“诊断有SWD”是指根据ICSD-3标准(，其通过引用并入本文)对SWD的确诊。

[0186] 如本文所用，术语“失眠”是指但不限于难以入睡，难以维持睡眠，比预期早醒或在没有干预的情况下难以睡眠。在另一个实施例中，失眠还指例如在临床研究的进行期间发生并被报告为不良事件的任何睡眠障碍，在这种特定情况下，“失眠”是指一个事件，而不是对障碍的诊断，例如，失眠可以通过常规采集不良事件来评估(Czeisler等人2005,2009)。药物对睡眠的影响(例如对睡眠质量的影响)还可以通过PSG评估(Berry等人2016)。

[0187] 如本文所用，术语“过度嗜睡”(ES)应相关于标准化技术(例如基于ICSD-3标准，其通过引用并入本文)来理解。例如，如由相关指南[Littner等人，Sleep[睡眠]，2005,28(10)，113-121]所建议的或在换班工作障碍患者的其他研究[N.Engl.J.Med.[新英格兰医学杂志]，2005,353,476-486和Mayo Clin.Proc.[梅奥诊所学报]，2009,84(11)，958-972]中进行的，通过多次睡眠潜伏期试验[MSLT](即确定平均(±SD)MSLT潜伏期)，将过度嗜睡评估为主观嗜睡。在SWD患者中，显示了MSLT的平均睡眠潜伏期比无症状的晚上工人短3.2分钟(Gumenyuk等人，Chronobiology International[国际时间生物学]，29,7,2012,928-936)，且患有中度至重度过度嗜睡的SWD患者的(晚上)睡眠潜伏期为<6分钟(Drake，等人2014，Gumenyuk，等人2014，Czeisler，等人2005，Czeisler，等人2009)。另外，可以通过卡罗林斯卡(Karolinska)嗜睡量表[KSS]将过度嗜睡评估为主观嗜睡，该量表为9点量表：1.高度警觉，2.非常警觉，3.警觉，4.相当警觉，5.既不警觉也不困倦，6.有些困倦迹象，7.困倦，但是无需费力来保持清醒，8.困倦，但是要稍微用劲来保持清醒，9.非常困倦，要非常用劲来保持清醒。

[0188] 如本文所用，术语“促觉醒剂”是指例如与未经治疗观察到的过度嗜睡相比，能够减少过度嗜睡的活性剂。

[0189] 如本文所用，术语“促进觉醒”是指例如与未经治疗观察到的过度嗜睡相比，减少过度嗜睡。

[0190] 术语“睡眠诱导剂”是指能够诱导睡眠和/或改善患者的睡眠质量的化合物。

[0191] 如本文所用，术语“昼夜节律功能障碍”是指昼夜节律的破坏(即“体内时钟”，其调节例如睡眠模式，诸如每24小时何时入睡和何时醒来，其中正常的昼夜节律钟由24小时内的明暗周期设置)。如本文所用，术语“调节”在用于提及“昼夜节律功能障碍”时是指改变由人类的昼夜时间节律系统调节的生理功能(例如睡眠-觉醒周期；觉醒和/或睡眠的量，觉醒和/或睡眠的发生时间)或行为(例如警觉性)，例如如通过标记物所测量的(例如，Gumenyuk

等人,2012)。

[0192] 如本文所用,术语“认知功能”是指例如专注、记住事物、做出决定、解决问题或思考的能力。认知功能包括选自由学习、精神运动功能、注意力、持续注意力、工作记忆、情节记忆、执行功能、听觉信息处理速度、听觉信息处理灵活性和计算能力组成的组的一个或多个认知域。在一个特定的实施例中,它包括选自由精神运动功能、注意力、持续注意力、工作记忆、情节记忆、执行功能、听觉信息处理速度、听觉信息处理灵活性和计算能力组成的组的一个或多个认知域;更特别地,选自由精神运动功能、注意力、持续注意力、工作记忆、情节记忆和执行功能组成的组的认知域。

[0193] 术语“认知功能受损”是指与认知功能有关的一个或多个认知域中的缺陷,特别是选自由学习(即,学习受损)、精神运动功能(即,精神运动功能受损)、注意力(即,注意力受损)、持续注意力(即,持续注意力受损)、工作记忆(即,工作记忆受损)、情节记忆(即,情节记忆受损)、执行功能(即,执行功能受损)、听觉信息处理速度(即,听觉信息处理速度受损)、听觉信息处理灵活性(即,听觉信息处理灵活性受损)和计算能力(即,计算能力受损)组成的组的一个或多个认知域中的缺陷;例如,如通过符号数字模式测验(SDMT,Smith,1968)、同步听觉系列加法测验(PASAT,Rao,1990)和计算机化测试(例如Cho,等人2011,Grove,等人2014)所测量的。在一特定实施例中,认知功能受损是指注意力受损、持续注意力受损或精神运动功能受损。在另一个特定实施例中,它是指学习受损、情节记忆受损、工作记忆受损或执行功能受损。

[0194] 如本文所用,术语“受损”是指缺陷,例如能力下降或降低。

[0195] 如本文所用,术语“注意力”是指但不限于选择性地专注于环境的一个方面而忽略其他事物的能力。

[0196] 如本文所用,术语“持续注意力”是指但不限于维持对连续活动或刺激的始终如一关注的能力。

[0197] 如本文所用,术语“执行功能”是指但不限于规划、展示认知灵活性和/或选择相关感觉信息的能力。

[0198] 如本文所用,术语“情节记忆”是指但不限于基于回忆的识别或“记住”,诸如记住最近呈现的信息或事件。

[0199] 如本文所用,术语“工作记忆”是指但不限于用于存储和检索的快速记忆过程,包括在将输入信息转换成长期记忆之前将输入信息保留在短期记忆中所需的过程。

[0200] 术语“学习”是指但不限于例如通过指导或经验获得新知识或技能的能力。

[0201] 术语“精神运动功能”是指但不限于感觉或认知过程与运动活动的协调,如受试者通过完成任务所表明的。例如,这可以由获得目标,有效且准确地参与目标并在参与目标期间有效解决问题所需的人员来表明。

[0202] 术语“听觉信息”是指例如通过语音或视频通讯发送的音频信息。

[0203] 术语“信息处理速度”是指但不限于在一段时间内在大脑中维持和操纵信息的能力以及处理该信息的速度。

[0204] 如本文所用,术语“听觉信息处理速度”是指但不限于由听觉输入所接收的信息处理的速率和速度。

[0205] 如本文所用,术语“听觉信息处理灵活性”是指但不限于在精神上操纵由听觉输入

所接收的信息的能力。

[0206] 如本文所用，术语“计算能力”是指但不限于例如随着数字的读取而在人脑中将连续数字加和的能力。

[0207] 本发明化合物的术语“治疗有效量”是指本发明化合物的量，该量将引起受试者的生物学或医学反应，例如减轻症状、缓解病症、减缓或延迟疾病进展等。在另一个实施例中，术语“治疗有效量”是指本发明化合物的量，该量当施与于受试者时有效用以至少部分地缓解和/或改善病症、或障碍或疾病。

[0208] 如本文所用，术语“受试者”是指人(男性或女性)。

[0209] 如本文所用，术语“患者”是指患病并将从治疗中受益的人。

[0210] 如本文所用，如果此类受试者(患者)会在生物学上、医学上或生活质量方面从这类治疗中获益，那么所述受试者是对治疗“有需要的”。

[0211] 如本文所用，在一个实施例中，任何疾病或障碍的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指改善疾病或障碍(即，减缓或阻止或减小疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一个实施例中，“治疗(treat、treating或treatment)”是指缓解或改善至少一个身体参数，包括不能被患者辨别的那些。在仍另一个实施例中，“治疗(treat、treating或treatment)”是指在身体上(例如，可辨别的症状的稳定化)，在生理上(例如，身体参数的稳定化)或二者调节疾病或障碍。例如，所述治疗的一个方面是所述治疗应对患者具有最小的不利影响，例如所使用的药剂应该具有高水平的安全性，例如不会产生已知治疗方案的副作用。

[0212] 本文中的术语“药物组合物”被限定为是指含有至少一种要施与受试者的活性成分或治疗剂的混合物或溶液，用以治疗影响受试者的特定病症(即疾病或病症或其至少一种临床症状)。

[0213] 如本文所用，术语“药学上可接受的赋形剂”包括如本领域技术人员所知的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如，抗细菌剂、抗真菌剂)、等渗剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、染料等及其组合(参见，例如，Remington′s Pharmaceutical Sciences[雷明顿医药科学]，第22版马克出版公司(Mack Printing Company)，2013，第1049-1070页)。除非任何常规载体与活性成分不相容，否则考虑将其用于治疗或药物组合物中。

[0214] 术语“药物”、“活性物质”、“活性成分”、“药物活性成分”、“活性剂”或“治疗剂”应理解为是指游离形式或药学上可接受盐形式的化合物，特别是本文指定类型的化合物。

[0215] 术语“组合”或“药物组合”是指一种单位剂型的固定组合(例如，胶囊、片剂、囊片或颗粒)、非固定组合或用于组合施与的部件试剂盒，其中本发明化合物和一种或多种组合配偶体(例如本文指定的另一种药物，也称为其他“药物活性成分”、“治疗剂”或“助剂”)可以同时或在时间间隔内分别独立施与，尤其是在这些时间间隔允许组合配偶体显示出合作，例如协同效应的情况下。本文所用的术语“共同施与”或“组合施与”等意在包括将所选择的组合配偶体施与需要其的单个受试者(例如患者)，并且旨在包括其中这些药剂不必通过相同的施与途径或同时施与的治疗方案。术语“固定组合”是指活性成分(例如本发明化合物和一种或多种组合配偶体)都以单一实体或剂量的形式同时施与患者。术语“非固定组合”是指活性成分(例如本发明化合物和一种或多种组合配偶体)均作为分开的实体同时或

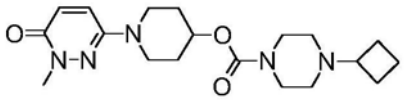
在没有特定的时间限制下顺序地施与患者，其中这种施与在患者体内提供了这两种化合物的治疗有效水平。

[0216] 本发明化合物可以通过与其他药剂相同或不同的施与途径分开施与，或在相同的药物组合物中一起施与。在本发明的组合疗法中，本发明化合物和其他治疗剂可以由相同或不同的制造商生产和/或配制。此外，可以将本发明化合物和另一种治疗剂一起形成组合疗法：(i)在将组合产品释放给医师之前(例如，在包含本发明化合物和另一种治疗剂的试剂盒的情况下)；(ii)在施与前不久由医师本人(或在医师指导下)；(iii)在患者本身中，例如在顺序施与本发明化合物和其他治疗剂期间。

[0217] 如本文所用，术语“一个/种(a/an)”、“该(the)”以及在本发明的上下文中使用的类似术语(特别是在权利要求的上下文中)应被解释为涵盖单数和复数二者，本文中除非另外指示或与上下文明显相矛盾。

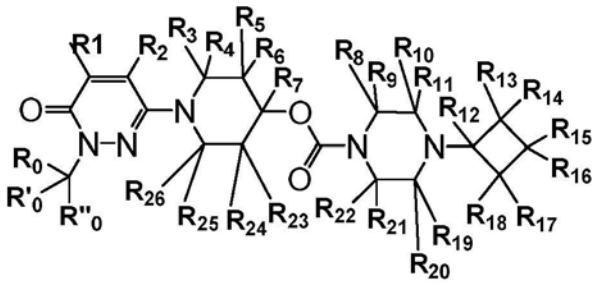
[0218] 本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如“如”)的使用仅旨在更好地说明本发明，而不对另外要求保护的本发明范围做出限制。

[0219] 如本文所用，如上文和下文所用的本发明化合物，称为化合物(I)，是具有下式的1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯：

[0220] ，

[0221] 其可以如WO 2014/013469中，例如实例1.5中所述制备。WO 2014/013469(其通过引用并入本文)也描述了其体外生物学数据，根据第40至42页，以及其固体形式，例如结晶形式中的游离形式，即实例II.1.1(即游离形式的A形式)和实例II.1.2(即游离形式的B形式)，以及盐，例如柠檬酸盐(即实例II.2.1:柠檬酸盐的A形式;实例II.2.2:柠檬酸盐的B形式)、盐酸盐(即实例II.4.1:盐酸盐的A形式;实例II.4.2:盐酸盐的B形式)、富马酸盐(即实例II.3.1:富马酸盐的A形式;实例II.3.2:富马酸盐的B形式)，包括其制剂。如本文所用，1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯或其药学上可接受的盐特别是指游离形式(例如游离形式的A或B形式)、柠檬酸盐(例如柠檬酸盐的A或B形式)、盐酸盐(例如盐酸盐的A或B形式)、富马酸盐(例如富马酸盐的A或B形式)。在一个实施例中，本发明化合物1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯为游离形式的A形式。在另一个实施例中，本发明化合物1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯为游离形式的B形式。

[0222] 在一个实施例中，1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯也旨在表示同位素标记的形式。同位素标记的化合物具有所述式所示的结构，不同之处在于一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的原子取代。可掺入本发明化合物中的同位素包括，例如氢的同位素，即具有下式的化合物：

[0223] 

[0224] 其中R0、R'0、R"0、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10、R11、R12、R13、R14、R15、R16、R17、R18、R19、R20、R21、R22、R23、R24、R25和R26各自独立地选自H或氘;条件是化合物中至少存在一个氘。在其他实施例中,化合物中存在多个氘原子。在一个实施例中,例如,R0、R'0和R"0是氘原子。在另一个实施例中,例如,R12是氘原子。在又另一个实施例中,例如R1和R2为氘。在另一个实施例中,例如,R13至R18为氘原子。

[0225] 此外,掺入某些同位素,特别是氘(即^{2}H或D)可提供更高代谢稳定性导致的某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或减少的剂量要求或治疗指数或耐受性的改善。应当理解,在本文中氘被认为是本发明化合物的取代基。氘的浓度可以由同位素富集因子定义。如本文使用的,术语"同位素富集因子"是指同位素丰度与特定同位素的天然丰度之间的比率。如果将本发明化合物中的取代基表示为氘,则该化合物对于每个指定氘原子的同位素富集因子为至少3500(每个指定氘原子掺入52.5%氘)、至少4000(掺入60%氘)、至少4500(掺入67.5%氘)、至少5000(掺入75%氘)、至少5500(掺入82.5%氘)、至少6000(掺入90%氘)、至少6333.3(掺入95%氘)、至少6466.7(掺入97%氘)、至少6600(掺入99%氘)或至少6633.3(掺入99.5%氘)。应当理解,术语"同位素富集因子"能以与对氘描述的相同方式应用于任何同位素。

[0226] 可以掺入本发明化合物中的同位素的其他实例包括氢(除了氘)、碳、氮、氧和氟的同位素,分别例如^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F。因此,应当理解,本发明包括掺入任何上述同位素中一种或多种的化合物,包括例如放射性同位素,例如^{3}H和^{14}C,或其中掺入非放射性同位素例如^{2}H和^{13}C的那些。这种同位素标记的化合物可用于代谢研究(用^{14}C)、反应动力学研究(例如用^{2}H或^{3}H)、检测或成像技术,例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或底物组织分布测定,或用于患者的放射治疗。特别地,^{18}F或标记的化合物对于PET或SPECT研究可能是特别期望的。同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与所描述的本发明化合物的制备相似的方法通过使用合适的同位素标记的试剂代替先前所用的非标记试剂来制备。

[0227] 如本文所用,术语"游离形式(free form/free forms)"是指非盐形式的化合物,例如相应化合物的碱游离形式或酸游离形式,例如,本文所指出的化合物(例如化合物(I)或其他药物活性成分,例如如本文所定义的促觉醒剂)。

[0228] 如本文所用,术语"盐(salt/salts)"或"盐形式"是指相应化合物的酸加成盐或碱加成盐,例如本文所指出的化合物(例如化合物(I)或其他药物活性成分,例如如本文所定义的促觉醒剂)。"盐"特别地包括"药学上可接受的盐"。术语"药学上可接受的盐"是指保留化合物的生物有效性和特性的盐,并且这些盐典型地不是生物学上或其他方面不希望的。如本文指定的化合物(例如化合物(I)或其他药物活性成分,例如如本文所定义的促觉醒剂)可以通过存在氨基和/或羧基或其类似基团而形成酸盐和/或碱盐。本发明化合物通过

存在与其相似的氨基而能够形成酸加成盐，例如其柠檬酸盐、盐酸盐、富马酸盐、己二酸盐、马来酸盐或癸二酸盐；特别是其柠檬酸盐、盐酸盐和富马酸盐。因此，如本文所用，术语1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯的药学上可接受的盐是指1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-基4-环丁基哌嗪-1-甲酸酯的药学上可接受的酸加成盐。

[0229] 可以用无机酸和有机酸形成药学上可接受的酸加成盐。

[0230] 可以衍生出盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0231] 可以衍生出盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

[0232] 可以用无机碱和有机碱形成药学上可接受的碱加成盐。

[0233] 可以衍生出盐的无机碱包括例如铵盐和来自元素周期表第I至XII列的金属。在某些实施例中，盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜；特别合适的盐包括铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0234] 可以衍生出盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺；取代的胺(包括天然存在的取代的胺)；环胺；碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括异丙胺、苄星、胆碱盐、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨丁三醇。

[0235] 药学上可接受的盐可以通过常规化学方法由碱性或酸性部分合成。通常，可以通过使化合物的游离酸形式与化学计量量的适当碱(例如Na、Ca、Mg或K的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应，或通过使化合物的游离碱形式与化学计量量的适当酸反应来制备这些盐。这样的反应通常在水或有机溶剂或两者的混合物中进行。通常，在可行的情况下，希望使用非水介质，如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。其他合适的盐的清单可以参见例如：“Remington′s Pharmaceutical Sciences[雷明顿医药科学]”，第22版马克出版公司(Mack Printing Company)(2013)以及Stahl和Wermuth撰写的“Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use[药用盐手册：性质、选择和用途]”(Wiley-VCH,Weinheim,2011,第2版)。

[0236] 本文指定的化合物(例如化合物(I)或其他药物活性成分，例如如本文定义的促觉醒剂)可以通过常规途径施与，特别是口服，诸如以片剂、胶囊、囊片或颗粒形式，其可以根据本领域已知的制药技术来制造(例如，“Remington Essentials of Pharmaceutics[雷明顿医药基础]”，2013，第1版，Linda Felton编辑，医药出版社(Pharmaceutical Press)出版2012,ISBN 978 0 85711 105 0；特别是第30章)，其中药物赋形剂例如如“Handbook of Pharmaceutical Excipients[药物赋形剂手册]，2012，第7版，Raymond C.Rowe,Paul J.Sheskey,Walter G.Cook和Marian E.Fenton编辑，ISBN 978 0 85711 027 5”所述。

[0237] 本发明的药物组合物或组合可以是单位剂型(例如片剂、胶囊、囊片或颗粒)，其包含量为0.1mg至100mg，特别是1mg至50mg，例如2mg至10mg，更特别是5mg的化合物(I)(指化合物(I)的游离形式的量，并且如果使用其盐，则将相应地调整该量；特别是化合物(I)为游离形式，例如游离形式的A形式或游离形式的B形式)。对于上述用途/治疗方法，适当的剂量可以根据多种因素而变化，例如年龄、体重、性别、施与途径或所用的盐。在例如体重50-70kg的患者中，指定的日剂量为0.1mg至100mg，特别是1mg至50mg，例如2mg至10mg，更特别是5mg化合物(I)(指化合物(I)的游离形式的量，并且如果使用其盐，则将相应地调整该量；

特别是化合物(I)为游离形式,例如游离形式的A形式或游离形式的B形式)。

[0238] 参考文献:

[0239] Rao SM.A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis.Milwaukee,Wis,USA:Medical College of Wisconsin;1990.

[0240] Smith,A.(1968).The symbol-digit modalities test:a neuropsychologic test of learning and other cerebral disorders.In J.Helmuth(Ed.),Learning disorders(pp.83-91).Seattle:Special Child Publications.

[0241] EMA(2010)European Medicines Agency(2010)Press release:European Medicines Agency recommends restricting the use of modafinil.

[0242] Guy W(1976)ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.

[0243] Akerstedt T and Gillberg M(1990)Subjective and objective sleepiness in the active individual p.29-37.

[0244] Berry RB,Brooks R,Gamaldo CE,Harding SM,Lloyd RM,Marcus CL and Vaughn BV for the American Academy of Sleep Medicine.The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events:Rules,Terminology and Technical Specifications,Version 2.3.www.aasmnet.org.Darien,Illinois:American Academy of Sleep Medicine,2016.

[0245] Cho W,Maruff P,Connell J,et al.(2011)Additive effects of a cholinesterase inhibitor and a histamine inverse agonist on scopolamine deficits in humans.Psychopharmacology(Berl),218(3):513-24.

[0246] Czeisler CA,Walsh JK,Roth T,et al.(2005)Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder.N Engl J Med,353:476-86.

[0247] Czeisler CA,Walsh JK,Wesnes KA,et al.(2009)Armodafinil for treatment of excessive sleepiness associated with shift work disorder:a randomized controlled study.Mayo Clin Proc,84:958-72.

[0248] Drake C,Gumenyuk V,Roth T,et al.(2014)Effects of armodafinil on simulated driving and alertness in shift work disorder.Sleep,37:1987-94.

[0249] Drake CL,Roehrs T,Richardson G,et al.(2004)Shift work sleep disorder:prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers.Sleep,27:1453-62.

[0250] Grove RA,Harrington CM,Mahler A,et al.(2014)A randomized,double-blind,placebo-controlled,16-week study of the H3 receptor antagonist,GSK239512 as a monotherapy in subjects with mild-to-moderate Alzheimer's disease.Curr Alzheimer Res,11(1):47-58.

[0251] Gumenyuk V,Howard R,Roth T,et al.(2014)Sleep loss,circadian mismatch,and abnormalities in reorienting of attention in night workers with shift work disorder.Sleep,37:545-56.

[0252] Schwartz JR and Roth T(2006)Shift work sleep disorder:burden of

illness and approaches to management.Drugs,66:2357-70.

[0253] Howard R,Roth T,Drake CL(2014)The effects of armodafinil on objective sleepiness and performance in a shift work disorder sample unselected for objective sleepiness.J Clin Psychopharmacol p.369-73.

[0254] Muehlbach MJ,Walsh JK(1995)The effects of caffeine on simulated night-shift work and subsequent daytime sleep.Sleep p.22-9.

[0255] Walsh JK,Randazzo AC,Stone KL,et al.(2004)Modafinil improves alertness,vigilance,and executive function during simulated night shifts.Sleep p.434-9.

[0256] Wesensten NJ,Killgore WD,Balkin TJ(2005)Performance and alertness effects of caffeine,dextroamphetamine,and modafinil during sleep deprivation.J Sleep Res p.255-66.

[0257] Kiviranta T,Tuomisto L and Airaksinen EM(1994)Diurnal and age-related changes in cerebrospinal fluid tele-methylhistamine levels during infancy and childhood.Pharmacol Biochem Behav,49:997-1000.

[0258] Gumenyuk V,Roth T and Drake CL(2012)Circadian phase,sleepiness,and light exposure assessment in night workers with and without shift work disorder.Chronobiol Int,29:928-36.

[0259] Iannone R,et al(2010)Acute alertness-promoting effects of a novel histamine subtype-3 receptor inverse agonist in healthy sleep-deprived male volunteers.Clin.Pharmacol.Ther.p.831-839.

[0260] Esbenshade TA,et al(2208)The histamine H3 receptor:an attractive target for the treatment of cognitive disorders.Br.J.Pharmacol.154(6):1166-81.

[0261] 缩写

[0262] ICSD＝国际睡眠障碍分类

[0263] SWD或SWSD＝换班工作障碍或换班工作睡眠障碍

[0264] SDMT＝符号数字模式测验[Smith,1968]，

[0265] PASAT＝同步听觉系列加法测验[Rao,1990]

[0266] MSLT＝多次睡眠潜伏期试验[Littner等人,Sleep[睡眠],2005,28(10),113-121]

[0267] CGI-S＝临床总体印象-严重程度量表[CGI-S,Guy 1976]

[0268] KSS＝卡罗林斯卡(Karolinska)嗜睡量表[Akerstedt和Gillberg 1990]

[0269] PSG＝多导睡眠图[Berry等人2016]

[0270] LCMS或LC-MS＝液相色谱-质谱

[0271] PK＝药代动力学

[0272] HA＝组胺

[0273] hr(s)＝小时

[0274] tMeHA＝tele-甲基组胺

[0275] CSF＝脑脊液

[0276] PD＝药效学

[0277] FIH＝人类首次

[0278] HV＝健康志愿者

[0279] ECG＝心电图

[0280] AE＝不良事件

[0281] SAE＝严重不良事件

[0282] EOS＝研究结束?

[0283] SD＝标准偏差

[0284] CV＝变异系数

[0285] CI＝置信区间

[0286] ANOVA＝方差分析

[0287] min＝分钟

[0288] 实例

[0289] 下列实例用于说明本发明而不限制其范围。

[0290] 方法：

[0291] 实例1：

[0292] 研究设计

[0293] 在健康志愿者(HV)中对单次口服剂量的化合物(I)(游离形式)进行了随机、双盲、安慰剂对照、平行组、探索性研究，以研究化合物(I)对神经递质在大脑中的释放的药效学作用。该研究共招募16名受试者，这是人类首次(FIH)研究的一部分。将受试者以1:1的比例随机分配，以接受单剂量的化合物(I)或安慰剂。

[0294] 在研究第1天下午(约16:00)，对HV进行腰椎穿刺，并放置一根脊髓导管以重复进行脑脊液(CSF)采样。根据最佳实践标准，由委员会认证的麻醉师在严格的手术无菌条件下放置脊髓导管。在施与研究药物(化合物(I)或安慰剂)之前收集两个CSF样品。在晚上(约18:00)施与研究药物。此后，在药物施与后16小时内再收集10个CSF样品。采样的确切时间(给药后0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12和16小时)。在同一时期，还采集了血液样本进行药代动力学(PK)分析。在CSF采样过程中和此后约24小时，受试者保持卧床休息。采取了以下安全预防措施：(1)确保受试者适当补水；(2)定期评估导管插入部位的局部感染或CSF渗漏的早期迹象；(3)研究者考虑采取预防性干预措施/治疗以减少静脉血栓形成的风险。

[0295] 向受试者施与的化合物(I)(游离形式)的剂量为100mg。给药后72小时进行安全性、耐受性和PK评估。如果没有禁止性的安全性发现，由研究人员决定，可以在研究的第4天，允许受试者离开研究中心。受试者被要求返回研究站点，以进行该研究完整评估。安全评估包括体格检查、心电图(ECG)、生命体征、标准临床实验室评估(血液学、血液化学和尿分析)、不良事件(AE)和严重不良事件(SAE)监控。

[0296] 生物标记物分析：

[0297] 使用LC-MS方法在CSF中测量与化合物(I)的药效(PD)作用相关的生物标记物(例如组胺[HA]、tele-甲基组胺[tMeHA])。

[0298] 组胺的LC-MS条件(％＝体积百分比)：Acquity二元溶剂管理器/应用生物系统公司(Applied Biosystems)API 5000；流动相A：乙腈，B：10mM甲酸铵pH3；梯度：10％A持续

0.25min,0.25min内增加至15％A,4min内增加至25％A,0.10min内增加至90％A,90％A持续0.9min,在0.10min内恢复至10％A,10％A持续2.40min;运行时间:8min;流速:0.35mL/min;分析柱:Acquity BEH C18,150x 2.1mm,1.7μm;温度:30℃。所需化合物组胺LC-MS:Rt＝3.85min,m/z 246(M+H)+

[0299] tele-甲基组胺的LC-MS条件(％＝体积百分比):Acquity二元溶剂管理器/应用生物系统公司(Applied Biosystems)API 5000;流动相A:乙腈,B:10mM甲酸铵pH9;梯度:15％A持续0.25min,在4.75min内增加至25％A,在0.10min内增加至90％A,90％A持续0.50min,在0.10min内恢复至15％A,15％A持续0.60min;运行时间:6.3min;流速:0.65mL/min;分析柱:Acquity BEH C18,150x 2.1mm,1.7μm;温度:70℃。所需化合物tele-甲基组胺LC-MS:Rt＝4.66min,m/z 260$(M+H)^+$

[0300] 化合物(I)可以诱导组胺在受试者中的释放,从而促进觉醒。tMeHA是HA的直接分解产物,因此可以用作HA释放的标记物。在动物中,HA的半衰期为约20分钟。因此,HA由于其短半衰期而不是化合物(I)的理想机理PD标记物。HA被酶组胺-N-甲基转移酶转变成无活性的代谢物tMeHA。大脑中的tMeHA通过单胺氧化酶(MAO-B)和醛脱氢酶进行氧化脱氨,最后形成t-甲基-咪唑乙酸,该过程的半衰期为约2-3小时。由于其分解速度较慢,因此预期tMeHA是比HA本身更有用的具有化合物(I)活性的PD标记。

[0301] 统计分析:

[0302] 使用重复测量的混合模型(MMRM)评估了化合物(I)对CSF生物标记物的作用。使用包括治疗和时间点、治疗*时间点相互作用项以及作为固定效应的对数转换基线的模型对这些参数进行对数转换并分析。受试者中的非结构化残差协方差矩阵被认为是理想的,但由于缺乏拟合度,因此使用了替代协方差结构(自回归)。在每个剂量水平上计算相对于安慰剂的平均差异(及其90％CI)。将这些进行反转换,以给出每个剂量与安慰剂之间的几何比(及其90％CI)。

[0303] 受试者:研究人群由18-55岁的男性和女性(没有怀孕可能性)健康志愿者(HV)组成。受试者体重至少50kg以参与研究,体重指数(BMI)在18-29.9kg/m2之间。BMI＝体重(kg)/[身高(m)]2。受试者能够与研究者很好地沟通,以了解并遵守研究要求。受试者的健康状况良好,如通过病史、体格检查、生命体征、心电图、脑电图(静止状态和过度换气以及间歇性光刺激范例)和实验室检查所确定的。受试者在他们的病史中具有可能会在用化合物(I)进行治疗期间或腰椎导管放置过程中呈现风险的某些病状,将这些受试者排除在研究之外。

[0304] 结果:

[0305] 在两个治疗组中,平均CSF HA水平在服药后(夜间)约6至8小时下降,但在最后一个测量点(第2天早晨)恢复到大致基线水平。CSF中HA的时间过程反映了大脑HA水平的众所周知的昼夜变化(Kiviranta等人1994)。在化合物(I)(游离形式,100mg,单一单位剂量)和安慰剂组之间没有观察到平均CSF HA水平之间差异的明显趋势。

[0306] 表:CSF中组胺的模型调整的几何平均值与基线比率的治疗比较参数:组胺(pg/mL)

[0307]

给药后小时数 治疗	治疗相对于安慰剂的比较 几何平均值	估计值	(90% CI)	P-值
0.5, 100 mg	1.27	1.16	(0.85, 1.58)	0.426
安慰剂	1.09			
1.0, 100 mg	1.09	0.96	(0.70, 1.31)	0.812
安慰剂	1.14			
1.5, 100 mg	0.95	0.97	(0.71, 1.33)	0.882
安慰剂	0.98			
2.0, 100 mg	1.02	0.99	(0.71, 1.39)	0.967
安慰剂	1.03			
3.0, 100 mg	1.01	1.15	(0.83, 1.58)	0.482
安慰剂	0.88			
4.0, 100 mg	0.73	0.79	(0.58, 1.08)	0.211
安慰剂	0.93			
6.0, 100 mg	0.63	0.64	(0.46, 0.88)	0.022
安慰剂	0.98			
8.0, 100 mg	0.83	1.14	(0.82, 1.58)	0.521
安慰剂	0.73			
12.0, 100 mg	0.84	1.14	(0.81, 1.58)	0.527
安慰剂	0.74			
16.0, 100 mg	0.92	0.82	(0.59, 1.15)	0.333
安慰剂	1.12			

[0309] 在安慰剂组中，平均CSF tMeHA水平在给药后约12小时从基线下降，并在最后一个测量点表现出向基线上升的趋势。相比之下，在施与化合物(I)约10小时后，平均tMeHA水平与基线相比增加，然后返回基线。对于整个观察期，化合物(I)组中tMeHA与基线的平均比值高于安慰剂组。在给药后1.5小时和所有后续采样点处的组间差异具有统计学显著性。

[0310] 表:CSF中tele-甲基组胺的模型调整的几何平均值与基线比率的治疗比较

参数：tele-甲基组胺（pg/mL）					
			治疗相对于安慰剂的比较		
给药后小时数	治疗	几何平均值	估计值	（90% CI）	P-值
0.5	100 mg	1.01	1.02	（0.74, 1.40）	0.917
	安慰剂	0.99			
1.0	100 mg	1.17	1.10	（0.80, 1.50）	0.629
	安慰剂	1.07			
1.5	100 mg	1.30	1.39	（1.01, 1.90）	0.086
	安慰剂	0.94			
2.0	100 mg	1.73	1.77	（1.23, 2.55）	0.011
	安慰剂	0.98			
3.0	100 mg	1.64	1.88	（1.35, 2.64）	0.002
	安慰剂	0.87			
4.0	100 mg	1.21	1.63	（1.18, 2.26）	0.014
	安慰剂	0.74			
6.0	100 mg	1.59	1.85	（1.32, 2.59）	0.003
	安慰剂	0.86			
8.0	100 mg	1.20	2.14	（1.51, 3.04）	<0.001
	安慰剂	0.56			
12.0	100 mg	0.79	2.45	（1.75, 3.44）	<0.001
	安慰剂	0.32			
16.0	100 mg	1.04	1.57	（1.10, 2.22）	0.036
	安慰剂	0.66			

[0311]

[0312] 结论：

[0313] 化合物(I)诱导了CSF中平均tMeHA水平的强劲增加，为该化合物在人脑中的药理活性提供了直接证据。相比之下，安慰剂组中平均tMeHA浓度在夜间下降，这可能反映了生物标记物的昼夜节律。在平均HA水平中未检测到治疗反应，这可能是由于CSF中HA的短半衰期，这使得该神经递质的测量非常具有挑战性。

[0314] 在夜间，CSF中HA的浓度低，因为HA释放显示出明显的昼夜变化(Kiviranta等人1994)。以上结果表明，化合物(I)可以在夜间增加人脑中的HA释放。高水平的HA释放可促进觉醒(Iannone,2010)并改善人类的认知(Esbenshade,2008;Cho,2011)，这可能有利于换班工作障碍(SWD)患者，这些患者在夜班或早班期间患有过度嗜睡(ES)和认知障碍受损，这超出了正常的觉醒时间。

[0315] 实例2：

[0316] 研究设计

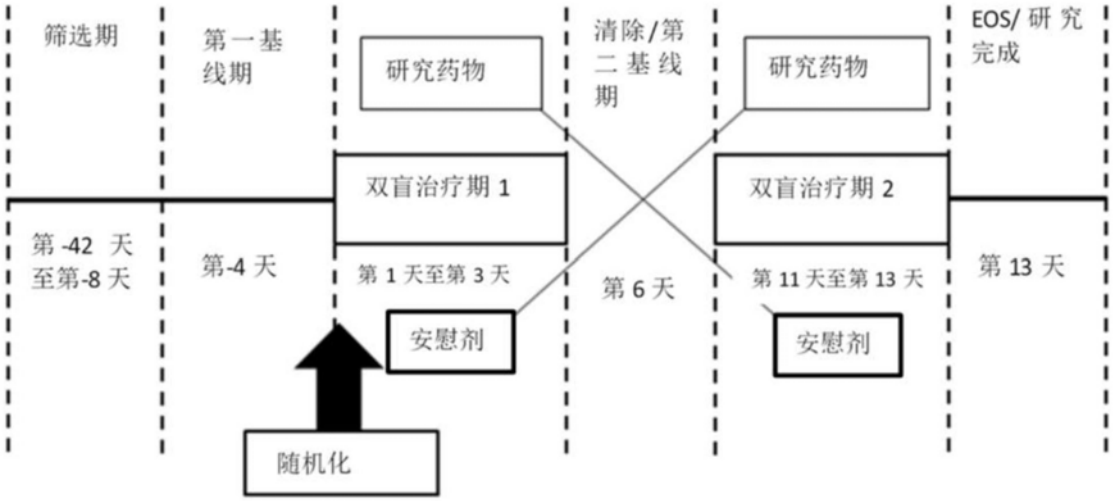
[0317] 这是一项随机、双盲、安慰剂对照、交叉、多中心概念验证(PoC)研究，其中SWD患者进行室内模拟实验室夜班。这项非验证性研究包括两个治疗组：化合物(I)(游离形式5mg；单一单位剂型)和安慰剂。

[0318] 如方案1所示，该研究采用2x2交叉设计，具有两个治疗期和两个顺序。该研究中将

总共46名受试者随机分组。所有受试者均接受两种治疗(化合物(I)和安慰剂),每个治疗期均接受一次,并且治疗顺序是随机的。

[0319] 方案1:

[0320]



[0321] 初始筛选期包括针对合格性进行筛选,然后活动记录仪(门诊)记录两周(连续14天),以根据ICSD-3标准(将其通过引用并入本文)确认SWD诊断。随后,在患者至少工作了3个夜班之后,连续几天在睡眠实验室中进行白天睡眠PSG和夜间MSLT,以分别排除任何其他睡眠障碍并估计客观嗜睡的严重程度。每个治疗期之前的基线包括三天的门诊活动记录仪监测和作为门诊就诊进行的其他基线评估。对基线时间段进行计时,使它们对应于受试者在常规工作环境中进行的夜班。因此,受试者在进行夜班时间表的至少连续三个晚上之后进入治疗期的睡眠实验室临床站点。

[0322] 每个治疗期包括两个晚上的治疗和伴随的评估,以及介于其间的一天(第2天)的恢复睡眠。在第3天留在研究中心恢复睡眠是任选的。

[0323] 在两个治疗期中的评估是相同的。在正常的夜班时间表的至少连续三个晚上之后,受试者从约10:00开始进入睡眠实验室临床站点(第1天)进行白天的睡眠期,。第1天未进行任何睡眠评估,但按照评估时间表中的规定进行了其他基线评估。

[0324] 在第一个治疗期进行睡眠实验室评估,然后在第二个治疗期重复进行。在第1个晚上,在18:00与20:30之间进行基线认知测试和安全评估。认知功能可以通过符号数字模式测验(SDMT,Smith,1968)、同步听觉系列加法测验(PASAT,Rao,1990)和计算机化测试(例如,Cho,等人2011,Grove,等人2014)测量。受试者在约21:00接受第一剂量的指定药物,然后在整个晚上定期进行一系列评估。使用KSS和MSLT在1:30、3:30、5:30和7:30评估觉醒。在0:30、2:30、4:30和6:30进行计算机化测试和纸笔测试SDMT,以评估对精神运动功能、注意力和持续注意力的影响。此外,受试者在4:30进行最多三次计算机化测试和两次纸笔测试(PASAT和SDMT),以评估工作记忆、执行功能、情节记忆、听觉信息处理速度、听觉信息处理灵活性和计算能力。在MSLT检查以外的评估夜期间,不允许受试者小睡。他们不断受到站点人员的监督,以确保他们在测试夜保持清醒。

[0325] 在第2天,从约10:00开始,受试者会留在诊所中以恢复睡眠,并进行PSG以评估白天睡眠。第2天卧床花费的总时间应与第1天相似,且不得超过30分钟。与PSG并行,还使用多达两台便携式设备(一台可穿戴,另一台放置在床垫下)对睡眠进行调查。还要求受试者在

评估时间表中指定的日期醒来后填写睡眠日记。

[0326] 受试者在第2晚约21:00接受第二剂量的指定药物。然后,受试者重复与第1晚约相同的时间进行的所有相同评估。此外,还在7:30测试期后使用临床总体印象改善(Clinical Global Impression-Improvement,CGI-I)子量表(Guy 1976)评估了嗜睡的总体临床印象。在第3天早上完成所有评估后,受试者可以留在诊所进行第3天恢复睡眠,也可以为他们提供安全的返家以恢复睡眠。

[0327] 在两天的研究期内进行了稀疏的PK采样。根据每个受试者的夜班时间表,将治疗期间隔1-3周的清除期。在两个治疗期均完成后,受试者进行研究完整评估,并退出研究。

[0328] 统计模型和分析方法

[0329] 主要变量:

[0330] 睡眠潜伏期得分的平均值是该研究的主要变量。

[0331] 在每个时期,在第2天(第1晚)和第3天(第2晚)的约1:30、3:30、5:30和7:30,对每个受试者进行睡眠潜伏期试验评估。将受试者在一个时期内的所有睡眠潜伏期的平均值定义为该受试者在该时期内的平均睡眠潜伏期得分。

[0332] 主要变量的统计分析:

[0333] 使用混合效应ANOVA模型分析平均睡眠潜伏期得分数据,其中将治疗和时期作为固定效应,受试者作为随机效应。报告了每种疗法的最小二乘估计和治疗差异(化合物(I)相对于安慰剂)连同95%置信区间。在对SWD患者或健康换班工人进行短疗程的研究中,通常的方法是比较用药后的病状,并且与基线相比没有变化(Howard,Roth和Drake 2014;Drake,等人2014;Muehlbach和Walsh 1995;Walsh,等人2004;Wesensten,Killgore和Balkin 2005)。这种方法的原因是MSLT的高变异性(需要至少三个测试的平均值作为基线),并且基线和给药后的MSLT结果需要时间匹配,因为MSLT结果取决于昼夜节律。

[0334] 执行以下评估:

[0335] a.统计学显著性:报告了来自以上拟合的ANOVA模型的化合物(I)相对于安慰剂的单侧(优效)p-值。

[0336] b.报告了治疗差异的估计值(化合物(I)相对于安慰剂)。

[0337] 图形显示:为了彻底研究睡眠潜伏期时间曲线,使用适合的图形工具(例如箱形图或算术平均值(SD)统计数据)将化合物(I)和安慰剂的数据进行叠加。

[0338] 描述性总结:

[0339] 将睡眠潜伏期数据按治疗和时间点汇总。报告了汇总的统计数据,例如N、平均值、SD、CV和范围。

[0340] 次要终点:

[0341] 安全性和PK是该研究的次要终点。

[0342] 次要变量:

[0343] 安全性:标准安全性终点,例如不良事件、生命体征、血液学、血液化学和尿分析。白天PSG的结果(即客观的睡眠测量,例如总睡眠时间、睡眠效率、入睡潜伏期(sleep onset latency)、入睡后苏醒、REM发作潜伏期、清醒次数的测量值)。

[0344] PK:化合物(I)血浆浓度

[0345] 样品量计算

[0346] 该研究共招募了46名受试者。

[0347] 根据Czeisler(2005)等人,与安慰剂相比,SWD患者的主要终点增加2分钟被认为是‘真实效果’。此外,根据其他睡眠障碍研究经验,使用4分钟的SD和20％的退出率。

[0348] 疗效标准:

[0349] a.统计学显著性:与安慰剂相比,睡眠潜伏期的显著增加,其特征在于p-值<0.1;以及

[0350] b.与安慰剂相比,MSLT睡眠潜伏期增加至少1分钟,其特征在于估计的平均差异>1分钟

[0351] 基于模拟练习,使用ANOVA模型评估样品量,其中将治疗和时期作为固定效应。