



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113423568 A

(43) 申请公布日 2021.09.21

(21) 申请号 201980091790.X

(22) 申请日 2019.12.17

(30) 优先权数据

62/780,804 2018.12.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.08.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/066894 2019.12.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/131899 EN 2020.06.25

(71) 申请人 细胞内治疗公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 李鹏 张强 R·戴维斯

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 张建 黄革生

(51) Int.Cl.

*B32B 5/00* (2006.01)

*H01B 1/04* (2006.01)

*B82Y 30/00* (2006.01)

权利要求书3页 说明书25页

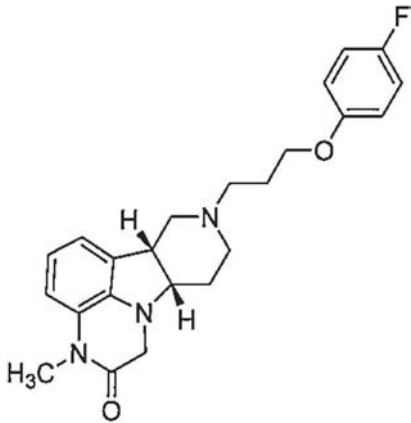
(54) 发明名称

有机化合物

(57) 摘要

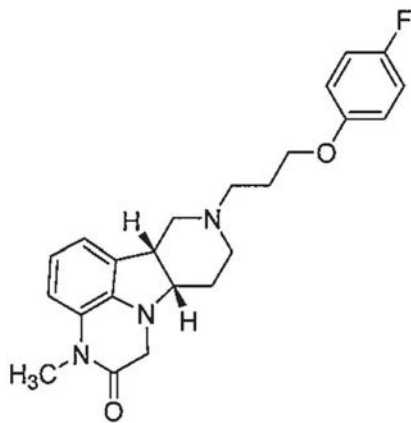
本发明涉及游离形式、或可药用盐形式、和/或如本文所述的基本上纯形式的特定取代的杂环稠合的 $\gamma$ -咔啉、其药物组合物、及用于治疗涉及5-HT<sub>2A</sub>受体、血清素转运蛋白(SERT)和/或涉及多巴胺D1和D2受体信号传导系统的途径的疾病的方法。

1. 游离形式或可药用盐形式的式I化合物，



其中所述化合物为分离或纯化的形式。

2. 药物组合物，其包含游离形式或可药用盐形式、任选地分离或纯化的游离形式或盐形式的式I化合物：



式 I

所述化合物与可药用稀释剂或载体混合。

3. 根据权利要求2的化合物，其中所述组合物被配制成持续或延迟释放，任选地被配制成可注射贮库。

4. 根据权利要求3的组合物，其中所述组合物进一步包含聚合物基质。

5. 根据权利要求4的组合物，其中所述聚合物基质是可生物降解的聚(d,1-丙交酯-共-乙交酯)微球。

6. 用于治疗或预防中枢神经系统障碍的方法，其包括向需要其的患者施用根据权利要求1的化合物或根据权利要求2-5中任一项的药物组合物。

7. 根据权利要求6的方法，其中所述中枢神经系统障碍是涉及血清素5-HT<sub>2A</sub>、多巴胺D<sub>2</sub>和/或D<sub>1</sub>受体系统和/或血清素再摄取转运蛋白(SERT)途径的障碍。

8. 根据权利要求6的方法，其中所述中枢神经系统障碍是选自以下的障碍：肥胖、焦虑、抑郁(例如难治性抑郁)和MDD(重度抑郁障碍)、精神病(包括与痴呆相关的精神病，如晚期帕金森病中的幻觉，或偏执型妄想)、精神分裂症、睡眠障碍(特别是与精神分裂症和其它精神病学和神经病学疾病相关的睡眠障碍)、性障碍、偏头痛、与头部疼痛相关的病症、社交恐怖症、痴呆中的激动(例如，阿尔茨海默病中的激动)、孤独症和相关孤独性障碍中的激动、

胃肠道障碍例如胃肠道动力功能障碍,以及痴呆例如阿尔茨海默病或帕金森病的痴呆;和心境障碍;强迫症(OCD)、强迫性人格障碍(OC PD)、一般性焦虑障碍、社交性焦虑障碍、惊恐障碍、广场恐怖症、强迫性赌博障碍、强迫性进食障碍、身体畸形症、臆想症、病理性修饰障碍、偷窃狂、纵火狂;注意力缺陷多动障碍(ADHD)、注意力缺陷障碍(ADD)、冲动控制障碍;和相关障碍,及其组合。

9. 根据权利要求6的方法,其中所述中枢神经系统障碍是选自以下的障碍:(i)患有抑郁的患者中的精神病,例如精神分裂症;(2)患有精神病例如精神分裂症的患者中的抑郁;(3)与精神病例如精神分裂症或帕金森病相关的心境障碍;(4)与精神病例如精神分裂症或帕金森病相关的睡眠障碍;和(5)物质使用障碍和/或物质诱导的障碍,任选地,其中所述患者患有焦虑的残留症状或焦虑症。

10. 根据权利要求6的方法,其中所述中枢神经系统障碍选自强迫症(OCD)、强迫性人格障碍(OC PD)、一般性焦虑症、社交性焦虑症、惊恐障碍、广场恐怖症、强迫性赌博障碍、强迫性进食障碍、身体畸形症、臆想症、病理性修饰障碍、偷窃狂、纵火狂、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、注意力缺陷障碍(ADD)、冲动控制障碍、和相关障碍。

11. 根据权利要求6的方法,其中所述中枢神经系统障碍是抑郁、焦虑或其组合。

12. 根据权利要求11的方法,其中所述抑郁和/或焦虑是急性抑郁和/或急性焦虑。

13. 根据权利要求12的方法,其中所述要治疗的病症是急性焦虑(例如,与一般性焦虑障碍、惊恐障碍、特异恐怖症或社交性焦虑障碍、或社交避免相关的短期焦虑发作)。

14. 根据权利要求12的方法,其中要治疗的病症是急性抑郁(例如,急性重度抑郁发作、急性短期抑郁发作、急性复发性短暂抑郁发作)。

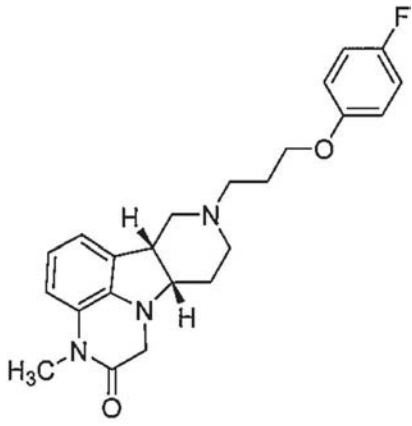
15. 根据权利要求12的方法,其中所述要治疗的病症是治疗抗性抑郁(例如,对采用选自下述的抗抑郁药治疗没有响应的抑郁:选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)、血清素再摄取抑制剂(SRI)、三环抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)、多巴胺再摄取抑制剂(DRI)、SRI/NRI、SRI/DRI、NRI/DRI、SRI/NRI/DRI(三重再摄取抑制剂)、血清素受体拮抗剂或其任意组合)。

16. 根据权利要求6至15中任一项的方法,其中所述患者对采用选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)如西酞普兰、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林的治疗没有响应或不能耐受采用其治疗的副作用。

17. 根据权利要求6至15中任一项的方法,其中所述患者对血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)如文拉法辛、西布曲明、度洛西汀、阿托西汀、去甲文拉法辛、米那普仑和左米那普仑的治疗没有响应或不能耐受采用其治疗的副作用。

18. 根据权利要求6至15中任一项的方法,其中所述患者对采用抗精神病药如氯米帕明、利培酮、喹硫平和奥氮平的治疗没有响应或不能耐受采用其治疗的副作用。

19. 游离形式或可药用盐形式的式I化合物:



式 I

在制备用于治疗或预防中枢神经系统障碍的药物中的用途,其中所述化合物为分离或纯化的形式。

## 有机化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是要求2018年12月17日提交的美国临时申请No.62/780,804的优先权和权益的国际申请,将其通过援引整体并入本文作为参考。

## 发明领域

[0003] 本发明涉及新化合物,即特定取代的杂环稠合的 $\gamma$ -咔啉类,与其相关的新方法和用途,及其药物组合物,如在治疗疾病中的使用方法,所述疾病涉及:5-HT<sub>2A</sub>受体、血清素转运蛋白(SERT)和/或涉及多巴胺D1和D2受体信号传导系统的途径,例如以下的疾病或障碍:如焦虑、精神病、精神分裂症、睡眠障碍、性功能障碍、偏头痛、与头部疼痛相关的病症、社交恐怖、胃肠道障碍例如胃肠道动力功能障碍和肥胖;抑郁和与精神病或帕金森病相关的心境障碍;精神病例如与抑郁相关的精神分裂症;双相性精神障碍;情感障碍;和其它精神病学和神经病学病症;以及本发明还涉及与其它活性剂的组合。

[0004] 发明背景

[0005] 已知取代的杂环稠合的 $\gamma$ -咔啉类在治疗中枢神经系统障碍中是5-HT<sub>2</sub>受体、特别是5-HT<sub>2A</sub>和5-HT<sub>2C</sub>受体的激动剂或拮抗剂。这些化合物已经作为用于治疗与5-HT<sub>2A</sub>受体调节相关的障碍的新化合物公开在美国专利No.6,548,493;7,238,690;6,552,017;6,713,471;7,183,282;U.S.RE39680和U.S.RE39679中,所述与5-HT<sub>2A</sub>受体调节相关的障碍例如肥胖、焦虑、抑郁、精神病、精神分裂症、睡眠障碍、性功能障碍、偏头痛、与头部疼痛相关的病症、社交恐怖、胃肠道障碍例如胃肠道动力功能障碍和肥胖。PCT/US08/03340(WO 2008/112280)及其US等同文件US 2010/113781和美国申请序列号10/786,935(公布为US 2004/209864)也公开了制备取代的杂环稠合的 $\gamma$ -咔啉类的方法及其这些 $\gamma$ -咔啉类作为血清素激动剂和拮抗剂在控制和预防中枢神经障碍例如成瘾行为和睡眠障碍中的用途。

[0006] 此外,WO/2009/145900(及其等同US 2011/071080)公开了特定的取代的杂环稠合的 $\gamma$ -咔啉类在治疗精神病和抑郁障碍的组合以及患有精神病或帕金森病的患者的睡眠、抑郁性障碍和/或心境障碍中的用途。除了与精神病和/或抑郁相关的病症之外,本专利申请公开并要求保护这些化合物以低剂量选择性拮抗5-HT<sub>2A</sub>受体而不影响或最低程度影响多巴胺D2受体的用途,从而用于治疗睡眠障碍而没有与多巴胺D2途径的高占用率有关的副作用或与常规镇静-催眠剂(例如,苯并二氮杂~~草~~)相关的其它途径(例如,GABAA受体)的副作用,包括但不限于药物依赖性的发展、肌肉张力减退、虚弱、头痛、视力模糊、眩晕、恶心、呕吐、上腹部不适、腹泻、关节痛和胸痛。WO 2009/114181(及其等同的US 2011/112105)也公开了制备这些取代的杂环稠合的 $\gamma$ -咔啉类的甲苯磺酸加成盐晶体的方法。

[0007] 常规的抗抑郁药通常需要数周或数月才能达到其全部效果。例如,选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI),如舍曲林(Zolofte,Lustral)、依他普仑(Lexapro,Cipralext)、氟西汀(Prozac)、帕罗西汀(Seroxat)和西酞普兰,被认为是抑郁(包括重度抑郁障碍)的一线治疗剂,因为它们对抑郁和焦虑症状的副作用相对轻微,并且具有广泛的作用。然而,SSRI通常不是立即有效,因此不特别适用于抑郁的急性治疗。这种延迟的作用开始增加了自杀行

为的风险。苯并二氮杂 $\text{革}$ 可用于焦虑的急性治疗,但可能成瘾并具有用药过量的高风险。最近,氯胺酮已被试验作为治疗抗性抑郁、双相性精神障碍和重度抑郁障碍的速效抗抑郁药,但它具有显著的副作用和用药过量的风险,并且它不是口服有效的。

[0008] 在过去的二十年中,至少六次安慰剂对照临床试验研究了氯胺酮作为速效抗抑郁药。在Berman等人的一项研究中,涉及23-56岁的重度抑郁发作的患者,发现仅在24小时之后,与安慰剂相比,以0.5mg/kg的总剂量40分钟输注氯胺酮导致Hamilton抑郁评级量表(HDRS)的得分显著提高。Zarate等人于2006年显示了类似的结果。氯胺酮的作用在静脉内输注之后早至4小时开始,并且可持续长达2周。然而,氯胺酮的批准的医学用途由于副作用而受到限制,所述副作用包括知觉障碍、焦虑、头晕、人格解体的感觉和甚至精神病(并且其是携带成瘾和滥用的风险的表III药物)。氯胺酮还产生分离性作用,例如幻觉和谵妄,以及痛觉缺失和健忘,这些作用都与传统的抗抑郁药无关。这些分离性作用和其它作用似乎是由与介导氯胺酮抗抑郁作用的那些不同的细胞途径介导的。

[0009] 与主要在单胺神经递质范围(即,血清素、去甲肾上腺素和多巴胺)之内起作用的传统抗抑郁药不同,氯胺酮是选择性NMDA受体拮抗剂。目前最广泛开处方的抗抑郁药是SSRI、单胺氧化酶抑制剂和三环抗抑郁药(主要是血清素摄取、去甲肾上腺素摄取和/或多巴胺摄取的抑制剂)。氯胺酮通过与单胺无关的单独系统起作用,并且这是其更快速作用的主要原因。氯胺酮直接拮抗突触外谷氨酸能NMDA受体,这也间接导致AMPA型谷氨酸受体的活化。下游效应涉及脑源性神经营养因子(BDNF)和mTOR(例如mTORC1)激酶途径。

[0010] 抑郁症的动物研究已经显示与mTOR(例如,mTOR1)表达的降低有关。mTOR是一种丝氨酸/苏氨酸和酪氨酸激酶,其是磷脂酰肌醇3-激酶家族(PI3K家族)的成员。其作为mTOR复合物1(mTOR1)和mTOR复合物2(mTOR2)的主要组分起作用。mTOR通路是哺乳动物代谢和生理学的主要调节剂,影响细胞生长和存活、细胞骨架组织、突触可塑性、记忆保持、神经内分泌调节和神经元从应激(例如缺氧应激)中恢复。研究已显示mTOR信号传导的活化逆转由应激源(包括慢性应激)引起的一些突触和行为缺陷。有证据表明氯胺酮的抗抑郁作用可通过其mTOR信号传导的活化(与其促进储存的BDNF的释放组合)介导。研究表明,单一抗抑郁有效剂量的氯胺酮可在小鼠和大鼠的额叶前皮质和海马中诱导磷mTOR以及phospho-p70S6激酶和phospho4EBP176,177的快速起效(在施用30分钟内)。这表明了氯胺酮诱导的蛋白质翻译以mTOR活化依赖性方式发生的机制。

[0011] 最近令人惊奇地发现,某些稠合的杂环 $\gamma$ -咪啉,例如在U.S.8,309,722和U.S.8,598,119中公开的那些,特别是鲁特培酮(lumateperone)(下式B的化合物),经由NMDA和AMPA电流的间接多巴胺D1受体依赖性增强与mTOR(例如mTORC1)信号传导通路的活化结合而表现出速效抗抑郁作用,并且与抗炎性质同时存在(paralleled)。因此,预期这样的化合物可单独或与其它抗焦虑或抗抑郁药物联合用作抑郁和焦虑的口服有效的、速效的治疗,而没有氯胺酮和其它目前的药理学方法的不良副作用。与抑郁症的传统治疗如SSRI(其通常在开始每日给药后3-4周开始作用)相反,预测本文所述化合物的独特药理学特征引起立即开始作用(例如,在开始给药后数小时至数天)。此外,与苯并二氮杂 $\text{革}$ 药物不同,本文所述的化合物似乎是无成瘾性的。因此,它们特别适用于治疗急性抑郁发作,包括自杀意念和严重急性抑郁和/或严重急性焦虑。

[0012] 其它取代的杂环稠合的  $\gamma$ -咪啉公开在W02017/132408和US2017/319580中,将其全部内容通过援引并入本文作为参考。

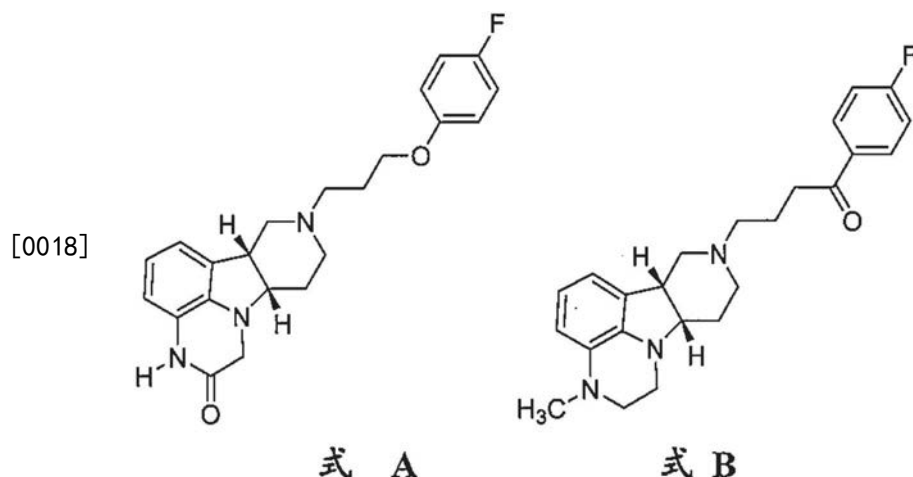
[0013] 相关公开W02017/132408和US2017/319580公开了新的杂环稠合的  $\gamma$ -咪啉类,其结构与上述专利例如美国专利US8,309,722和US8,598,119中公开的结构有些相关。这些新化合物保留了现有化合物的许多独特的药理学活性,包括血清素受体抑制、SERT抑制和多巴胺受体调节。然而,发现这些新化合物出人意料地也对 $\mu$ -阿片受体显示出显著活性。

[0014] 仍然需要具有强血清素受体、血清素转运体(SERT)和/或多巴胺D1和D2受体活性但不具有 $\mu$ -阿片受体活性并且具有改善的药代动力学性质的化合物。

[0015] 发明概述

[0016] 本公开内容的化合物出人意料地发现对血清素受体(例如5-HT<sub>2A</sub>)、血清素转运蛋白(SERT)、多巴胺受体(例如D1和/或D2)具有强效活性,与现有技术化合物相比具有显著改善的药代动力学稳定性,并且没有 $\mu$ -阿片受体活性。还认为本公开内容的化合物经由其D1受体活性还可增强NMDA和AMPA介导的通过mTOR通路的信号传导。

[0017] 下面所示的式A和B化合物都是强效的血清素5-HT<sub>2A</sub>受体拮抗剂和强效的D1/D2受体调节剂,但它们对SERT和 $\mu$ -阿片受体具有广泛不同的活性。



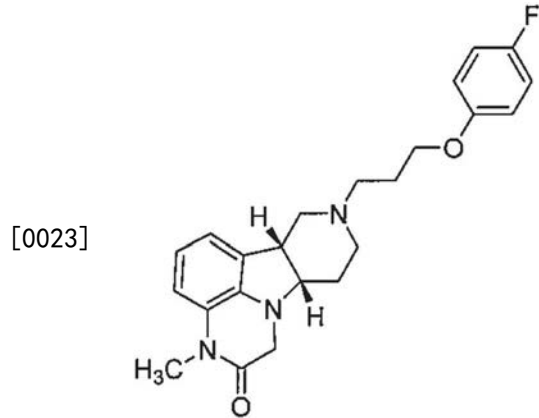
[0019] 尽管它们的结构非常相似,但出人意料地发现式A的化合物是相对弱的SERT拮抗剂,但是是非常强的 $\mu$ -阿片拮抗剂。相反,式B的化合物是非常强的SERT拮抗剂,并且没有 $\mu$ -阿片活性。两种化合物都与D1和D2多巴胺受体结合良好,尽管式B的化合物在结合方面显示出近似相等(D2/D1比率为1.20),然而式A的化合物显示出高三倍以上的D2结合(D2/D1比率为3.20)。进一步认为式B的化合物经由其D1受体活性,也增强了NMDA和AMPA介导的通过mTOR通路的信号传导。

[0020] 低剂量的抗精神病药物(APD)增强了抗抑郁药在患有治疗抗性抑郁症(TRD)的患者中的有效性(Tohen等人,2010)。在分子水平上,低浓度的抗精神病药物和选择性血清素摄取抑制剂(SSRI)的组合应用强力地和协同地增加NMDA受体对内侧前额叶皮质层(mPFC)中锥体神经元的活性。此外,APD与SSRI的组合应用增强了mPFC中的AMPA受体电流-这是单独使用任一种治疗都看不到的效果。有趣的是,在mPFC中经由NMDA和AMPA受体的谷氨酸能神经传递的这种增强是由非麻醉剂量的氯胺酮来模拟的,氯胺酮是一种在TRD患者中提供快速抗抑郁功效的活性剂。总之,该数据表明APD和SSRI性质的组合对于减轻TRD是有效的。

[0021] 已经发现,式B的化合物(鲁米哌隆)具有APD和SSRI的性质,并且通过在大鼠mPFC

切片中对NMDA和AMPA受体介导的作用而增强谷氨酸能神经传递。鲁特培酮的作用与其它速效抗抑郁治疗剂(包括奥氮平(D2-受体拮抗剂APD)与氟西汀和氯胺酮的组合使用)的作用一致,因此支持了与对焦虑和难治性抑郁症的急性治疗作用一致的鲁特培酮的分子作用。

[0022] 本公开内容提供式I的化合物,其用于治疗或预防中枢神经系统障碍。在第一方面,本公开内容涉及式I的化合物(化合物1):



式 I

[0024] 其为游离或盐形式,例如分离的或纯化的游离或盐形式。

[0025] 本公开内容提供游离或盐形式(例如分离或纯化的游离或盐形式)的式I的化合物的其它示例性的实施方案,包括:

[0026] 1.1游离形式(即,游离碱形式)的化合物1;

[0027] 1.2盐形式,例如可药用盐形式的化合物1;

[0028] 1.3化合物1.2,其中所述盐是选自以下的酸加成盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸等;

[0029] 1.4固体形式的化合物1,或1.1-1.3中的任一个;

[0030] 1.5化合物1或1.1-1.4中的任一个,其中碳原子CH基本上以R构型或S构型存在,例如,其中在该碳上具有R构型或S构型的非对映异构体以大于70%的非对映体过量存在,例如大于75%,或大于80%,或大于85%,或大于90%,或大于95%,或大于97%,或大于98%或大于99%的非对映异构体过量;

[0031] 1.6化合物1或1.1-1.5中的任一个,其为分离或纯化的形式。

[0032] 在第二方面,本公开内容提供药物组合物(药物组合物2),其包含例如与可药用稀释剂或载体混合的化合物1或1.1-1.6中的任一个。本公开内容提供了药物组合物2的另外的示例性实施方案,包括:

[0033] 2.1药物组合物2,其中式I的化合物或1.1-1.6中的任一个为固体形式;

[0034] 2.2药物组合物2或2.1,其中式I的化合物为可药用盐形式,例如,选自化合物1.3或1.4的化合物。

[0035] 在优选的实施方案中,本公开内容的药物组合物包含游离形式或可药用盐形式的式I或1.1-1.6中任一个的化合物,其与可药用稀释剂或载体混合。

[0036] 在进一步的实施方案中,本公开内容的药物组合物是缓释或延迟释放制剂,例如

贮库制剂。在一个实施方案中,贮库制剂(药物组合物2.3)是药物组合物2或2.1-2.2中的任一个,优选游离形式或可药用盐形式,并且优选与可药用稀释剂或载体混合,例如,作为可注射贮库提供缓释或延迟释放。

[0037] 在进一步的实施方案中,本公开内容提供药物组合物2.4,其为药物组合物2或2.1-2.3中的任一个,其中式1及以下的化合物是在聚合物基质中。在实施方案中,本公开内容的化合物分散或溶解在聚合物基质内。在进一步的实施方案中,聚合物基质包含用于贮库制剂的标准聚合物,例如选自羟基脂肪酸的聚酯及其衍生物的聚合物,或 $\alpha$ -氰基丙烯酸烷基酯的聚合物、聚草酸亚烷基酯、聚原酸酯、聚碳酸酯、聚原碳酸酯、聚氨基酸、透明质酸酯及其混合物。在进一步的实施方案中,聚合物选自聚丙交酯、聚d,1-丙交酯、聚乙交酯、PLGA50:50、PLGA 85:15和PLGA 90:10聚合物。在另一个实施方案中,聚合物选自聚(乙醇酸)、聚-D,L-乳酸、聚-L-乳酸、前述物质的共聚物、聚(脂肪族羧酸)、共聚草酸酯、聚己内酯、聚二噁烷酮、聚(原碳酸酯)、聚(缩醛)、聚(乳酸-己内酯)、聚原酸酯、聚(乙醇酸-己内酯)、聚酞和天然聚合物,包括白蛋白、酪蛋白和蜡,例如甘油单硬脂酸酯和甘油二硬脂酸酯等。在优选的实施方案中,聚合物基质包含聚(d,1-丙交酯-共-乙交酯)。

[0038] 例如,在药物组合物2.4的一个实施方案中,化合物是游离形式或可药用盐形式的式1或1.1及以下的化合物。在药物组合物2.4的另一个实例中,化合物是游离形式或可药用盐形式的式1或1.1及以下的化合物,其与可药用稀释剂或载体混合。在药物组合物2.4的另一个实例中,化合物是式1或1.1及以下的化合物,其与可药用稀释剂或载体混合,其中所述稀释剂或载体包括聚合物基质,任选地其中所述聚合物基质包括聚(d,1-丙交酯-共-乙交酯)共聚物。

[0039] 在一些实施方案中,药物组合物2.4特别用于缓释或延迟释放,其中本公开内容的化合物在聚合物基质降解时释放。这些组合物可以配制成在长达180天,例如约14天至约30天至约180天的时间内,控释和/或缓释本公开内容的化合物(例如,作为贮库组合物)。例如,聚合物基质可以在约30、约60或约90天的时间内降解和释放本公开内容的化合物。在另一个实例中,聚合物基质可以在约120天或约180天的时间内降解和释放本公开内容的化合物。

[0040] 在仍然另一个实施方案中,本公开内容的药物组合物,例如本公开内容的储库组合物,例如药物组合物2.3,被配制用于通过注射施用。

[0041] 在进一步的实施方案中,本公开内容提供在渗透控制释放口服递送系统(OROS)中的如上所述的式1或1.1及以下的化合物,所述渗透控制释放口服递送系统描述在US公开号2001/0036472中,将其公开内容通过援引整体并入作为参考。因此,在第七方面的一个实施方案中,本公开内容提供药物组合物或装置,其包含(a)含有如上文所述的游离形式或可药用盐形式的式1或1.1及以下中任一项的化合物或本发明的药物组合物的明胶胶囊;(b)位于所述明胶胶囊上的多层壁,按照从胶囊向外的顺序其包含:(i)屏障层,(ii)可膨胀层,和(iii)半渗透层(semipermeable layer);和(c)通过壁形成的或可通过壁形成的孔(药物组合物P.1)。

[0042] 在另一个实施方案中,本发明提供包含明胶胶囊的组合物,所述明胶胶囊含有液体的、游离形式或可药用盐形式的式1或1.1及以下的化合物或本发明的药物组合物(例如,药物组合物2或2.1-2.4中任一种),所述明胶胶囊被复合壁包围,所述复合壁包含与明胶胶

囊外表面接触的屏障层、与屏障层接触的可膨胀层、围绕可膨胀层的半渗透层、和在壁中形成的或可在壁中形成的出口孔(药物组合物P.2)。

[0043] 在仍然另一个实施方案中,本发明提供包含明胶胶囊的组合物,所述明胶胶囊含有液体的、游离形式或可药用盐形式的式1或1.1及以下的化合物或本发明的药物组合物(例如,药物组合物2或2.1-2.4中任一种),所述明胶胶囊被复合壁包围,所述复合壁包含与明胶胶囊外表面接触的屏障层、与屏障层接触的可膨胀层、围绕可膨胀层的半渗透层、和在壁中形成的或可在壁中形成的出口孔,其中所述屏障层在可膨胀层与出口孔处的环境之间形成密封物(药物组合物P.3)。

[0044] 在仍然另一个实施方案中,本发明提供包含明胶胶囊的组合物,所述明胶胶囊含有液体的、游离形式或可药用盐形式的式1或1.1及以下的化合物或本发明的药物组合物(例如,药物组合物2或2.1-2.4中任一种),所述明胶胶囊被以下层包围:与明胶胶囊外表面接触的屏障层、与一部分屏障层接触的可膨胀层、至少围绕可膨胀层的半渗透层、和在剂型中形成的或可在剂型中形成的出口孔,所述出口孔从明胶胶囊的外表面延伸至使用环境(药物组合物P.4)。可膨胀层可以在一个或多个离散的部分,例如位于明胶胶囊相对侧或相对端的两个部分中形成。

[0045] 在一个特定的实施方案中,在渗透-控制释放口服递送系统中(即,药物组合物P.1-P.4中)的本发明的化合物是液体制剂,该制剂可以是纯的液体活性剂、在溶液、混悬液、乳剂或自乳化组合物等中的液体活性剂。

[0046] 关于包括明胶胶囊、屏障层、可膨胀层、半渗透层和孔特征的渗透-控制释放口服递送系统组合物的更多的信息可以在US 2001/0036472中找到,将其内容通过援引整体并入作为参考。

[0047] 用于本公开内容的1或1.1及以下的化合物或药物组合物的其它渗透-控制释放口服递送系统可以在U.S公开号2009/0202631中找到,将其内容通过援引整体并入作为参考。因此,在第七方面的另一个实施方案中,本发明提供组合物或装置,其包含(a)两个或多个层,所述的两个或多个层包含第一层和第二层,所述第一层包含上文所述的游离形式或可药用盐形式的1或1.1及以下的化合物或药物组合物,所述第二层包含聚合物;(b)包围所述的两个或多个层的外壁;和(c)在所述外壁中的孔(药物组合物P.5)。

[0048] 组合物P.5优选利用包围三层核芯的半渗透膜:在这些实施方案中,第一层被称为第一药物层,并且含有少量的药物(例如1或1.1及以下的化合物)和渗透剂例如盐,被称作第二药物层的中间层含有更高量的药物、赋形剂,并且不含盐;被称作推进层的第三层含有渗透剂,并且不含药物(药物组合物P.6)。通过胶囊形片剂的第一药物层末端上的膜钻至少一个孔。

[0049] 组合物P.5或P.6可以包含:确定隔室的膜,所述膜包围着内保护性底衣,在其中形成或可在其中形成至少一个出口孔,且该膜的至少一部分是半渗透性的;与所述膜的所述半渗透部分进行流体连通的远离出口孔的隔室内的可膨胀层;与出口孔相邻的第一药物层;和位于第一药物层与可膨胀层之间的隔室内的第二药物层,所述药物层包含游离形式或其可药用盐形式的本发明的化合物(药物组合物P.7)。根据第一药物层和第二药物层的相对粘度,得到不同的释放特性。必须鉴定每层的最佳粘度。在本发明中,通过加入盐氯化钠调节粘度。从核芯中的递送特性取决于药物层各自的重量、制剂和厚度。

[0050] 在一个特定的实施方案中,本发明提供组合物P.7,其中第一药物层包含盐且第二药物层不含有盐。药物组合物P.5-P.7可以任选包含在膜与药物层之间的流动促进层。

[0051] 药物组合物P.1-P.7可以通常被称为渗透控制释放口服递送系统组合物。

[0052] 在第三方面,本发明提供治疗或预防中枢神经系统障碍的方法(方法3),其包括向需要其的患者施用式1或1.1及以下的化合物或药物组合物2或2.1-2.4或P.1-P.7。

[0053] 在第三方面的进一步的实施方案中,本公开内容提供方法3,其中所述方法进一步描述如下:

[0054] 3.1方法3,其中所述中枢神经系统障碍是涉及血清素5-HT<sub>2A</sub>、多巴胺D2和/或D1受体系统和/或血清素再摄取转运蛋白(SERT)途径的障碍,如在US 2011/071080中类似的描述,将其内容通过援引整体并入本文作为参考;

[0055] 3.2方法3或3.1,其中所述中枢神经系统障碍是选自以下的障碍:肥胖、焦虑、抑郁(例如难治性抑郁(refractory depression)和MDD(重度抑郁障碍(major depressivedisorder))、精神病(包括与痴呆相关的精神病,如晚期帕金森病中的幻觉,或偏执型妄想(paranoid delusion))、精神分裂症、睡眠障碍(特别是与精神分裂症和其它精神病学和神经病学疾病相关的睡眠障碍)、性障碍、偏头痛、与头部疼痛相关的病症、社交恐怖症、痴呆中的激动(例如,阿尔茨海默病中的激动)、孤独症和相关孤独性障碍中的激动、和胃肠道病症例如胃肠道动力功能障碍,以及痴呆例如阿尔茨海默病或帕金森病的痴呆;和心境障碍;强迫症(OCD)、强迫性人格障碍(OC PD)、一般性焦虑障碍、社交性焦虑障碍、惊恐障碍、广场恐怖症、强迫性赌博障碍、强迫性进食障碍、身体畸形症、臆想症、病理性修饰障碍、偷窃狂、纵火狂;注意力缺陷多动障碍(ADHD)、注意力缺陷障碍(ADD)、冲动控制障碍;和相关障碍,及其组合;

[0056] 3.3方法3或3.1,其中所述中枢神经系统障碍是选自以下的障碍:(i)患有抑郁的患者中的精神病,例如精神分裂症;(2)患有精神病例如精神分裂症的患者中的抑郁;(3)与精神病相关的心境障碍,例如精神分裂症或帕金森病;(4)与精神病例如精神分裂症或帕金森病相关的睡眠障碍;和(5)物质使用障碍和/或物质诱导的障碍,任选地,其中所述患者患有焦虑的残留症状或焦虑症;

[0057] 3.4方法3或3.1,其中所述中枢神经系统障碍是精神病,例如精神分裂症,且所述患者是患有抑郁的患者;

[0058] 3.5方法3或3.1,其中所述中枢神经系统障碍选自强迫症(OCD)、强迫性人格障碍(OC PD)、社交性焦虑障碍、惊恐障碍、广场恐怖症、强迫性赌博障碍、强迫性进食障碍、身体畸形症和冲动控制障碍;

[0059] 3.6方法3或3.1,其中所述中枢神经系统障碍是强迫症(OCD)或强迫性人格障碍(OC PD);

[0060] 3.7方法3或3.1,其中所述中枢神经系统障碍是抑郁,且所述患者是患有精神病例如精神分裂症或帕金森症的患者;

[0061] 3.8方法3或3.1,其中所述中枢神经系统障碍是睡眠障碍;

[0062] 3.9方法3.8,其中所述睡眠障碍是睡眠维持性失眠、频繁唤醒和/或感觉未恢复精神的醒来(waking up feeling unrefreshed);

[0063] 3.10方法3.7或3.8,其中所述患者还患有抑郁;

- [0064] 3.11方法3.7、3.8或3.9,其中所述患者还患有精神病,例如,精神分裂症;
- [0065] 3.12方法3.7-3.11,其中所述患者还患有帕金森症;
- [0066] 3.13方法3或3.1,其中所述中枢神经系统障碍是抑郁、焦虑或其组合;
- [0067] 3.14方法3.13,其中所述抑郁和/或焦虑是急性抑郁和/或急性焦虑;
- [0068] 3.15方法3.14,其中所述要治疗的急性抑郁和/或急性焦虑在一周内,例如在三天内,例如在一天内得到减轻;
- [0069] 3.16方法3.14或3.15,其中所述患者被诊断为具有自杀想法(suicidal ideation)和/或自杀趋势;
- [0070] 3.17方法3.13-3.16中任一种,其中所述要治疗的病症是急性焦虑(例如,与一般性焦虑障碍、惊恐障碍、特异恐怖症或社交性焦虑障碍、或社交避免相关的短期焦虑发作(short-duration anxious episode));
- [0071] 3.18方法3.13-3.17中任一种,其中要治疗的病症是急性抑郁(例如,急性重度抑郁发作、急性短期抑郁发作、急性复发性短暂抑郁发作);
- [0072] 3.19方法3.13-3.18中任一种,其中所述要治疗的病症是治疗抗性抑郁(例如,对采用选自下述的抗抑郁药治疗没有响应的抑郁:选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)、血清素再摄取抑制剂(SRI)、三环抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NRI)、多巴胺再摄取抑制剂(DRI)、SRI/NRI、SRI/DRI、NRI/DRI、SRI/NRI/DRI(三重再摄取抑制剂)、血清素受体拮抗剂或其任意组合);
- [0073] 3.20方法3.13-3.19中任一种,其中所述要治疗的病症选自双相性抑郁和重度抑郁障碍;
- [0074] 3.21方法3.13-3.20中任一种,其中所述患者显示在小于3周,例如小于2周,或小于1周,或1天至7天,或1至5天,或1至3天,或1至2天,或约1天,或小于2天,或小于1天(例如,12-24小时)之内对治疗的急性响应;
- [0075] 3.22方法3或3.1-3.21中任一种,其中所述患者对采用选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)如西酞普兰、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林的治疗没有响应或不能耐受采用其治疗的副作用;
- [0076] 3.23任一项前述的方法,其中所述患者对血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)如文拉法辛、西布曲明、度洛西汀、阿托西汀、去甲文拉法辛、米那普仑和左米那普仑的治疗没有响应或不能耐受采用其治疗的副作用;
- [0077] 3.24任一项前述的方法,其中所述患者对采用抗精神病药如氯米帕明、利培酮、喹硫平和奥氮平的治疗没有响应或不能耐受采用其治疗的副作用;
- [0078] 3.25任一项前述的方法,其中所述患者不能耐受常规抗精神病药物的副作用,所述常规抗精神病药物例如氯丙嗪、氟哌啶醇、氟哌利多、氟奋乃静、洛沙平、美索达嗪、吗茛酮、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、丙嗪、硫利达嗪、替沃噻吨、三氟拉嗪、氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮和齐拉西酮;
- [0079] 3.26任一项前述的方法,其中所述患者不能耐受常规抗精神病药物的副作用,所述常规抗精神病药物例如氟哌啶醇、阿立哌唑、氯氮平、奥氮平、喹硫平、利培酮和齐拉西酮;
- [0080] 3.27方法3或3.1,其中所述中枢神经系统疾病或障碍是药物依赖(例如,阿片类依

赖(即,阿片类使用障碍)、可卡因依赖、苯丙胺依赖和/或酒精依赖)、或药物或酒精依赖(例如,鸦片、可卡因或苯丙胺依赖的戒断),以及任选地其中所述患者还患有共病(eo-morbidity),如焦虑、抑郁或精神病;任选地,其中所述患者还患有目前或之前的阿片类用药过量;

[0081] 3.28前述方法中的任一项,其中所述患者患有药物依赖性障碍,任选地与任何前述的障碍结合,例如,其中所述患者患有阿片类依赖和/或酒精依赖,或者从药物或酒精依赖的戒断,任选地其中所述患者患有焦虑或焦虑障碍的残余症状、或抑郁或精神病等;进一步任选地其中所述患者患有阿片类用药过量;

[0082] 3.29方法3或3.1,其中所述中枢神经系统障碍是疼痛障碍,例如与疼痛相关的病症,如头部疼痛、特发性疼痛、神经性疼痛、慢性疼痛(例如,中度至中等重度慢性疼痛,例如,在需要24小时持续治疗其它疾病的患者中)、纤维肌痛、牙痛、外伤性疼痛或慢性疲劳;

[0083] 3.30任一项前述方法,其中所述患者对非麻醉性镇痛药和/或阿片(opiate)和阿片类药物(opioid drugs)没有响应或对其副作用不能耐受,或者其中在所述患者中禁忌使用阿片类药物,例如由于先前的药物滥用或药物滥用的可能性高,所述药物例如阿片和阿片类药物,包括,例如吗啡、可待因、蒂巴因、东罂粟碱、吗啡二丙酸酯、吗啡二烟酸酯、二氢可待因、丁丙诺啡、埃托啡、氢可酮、氢吗啡酮、羟考酮、羟吗啡酮、芬太尼、 $\alpha$ -甲基芬太尼、阿芬太尼、曲凡替尼、布芬太尼、瑞芬太尼、奥芬太尼、舒芬太尼、卡芬坦尼、哌替啶、普鲁丁、二甲哌替啶、丙氧酚、右旋丙氧酚、美沙酮、地芬诺酯、地佐辛、喷他佐辛、非那佐辛、布托啡诺、纳布啡、左啡诺、左美沙芬、曲马多、他喷他多和阿尼利定、或其任意组合;

[0084] 3.31前述方法中的任一项,其中所述有效量为1mg-1000mg,优选2.5mg-50mg;

[0085] 3.32前述方法中的任一项,其中所述有效量为1mg-100mg/天,优选2.5mg-50mg/天;

[0086] 3.33前述方法中的任一项,其中所述要治疗的病症是运动障碍,例如在接受多巴胺能药物的患者中,例如选自左旋多巴和左旋多巴辅助物(卡比多巴、COMT抑制剂、MAO-B抑制剂)、多巴胺激动剂,和抗胆碱能药例如左旋多巴;

[0087] 3.34前述方法中的任一项,其中所述患者患有帕金森病;

[0088] 3.35前述方法中的任一项,其中所述方法包括施用游离形式的式1的化合物;

[0089] 3.36方法3.1至3.35中的任一项,其中所述方法包括施用盐形式(例如可药用盐形式)的式1的化合物;

[0090] 3.37方法3.1至3.35中的任一项,其中所述方法包括施用式1或1.1至1.6中任一种化合物;

[0091] 3.38任一项前述方法,其中所述方法包括施用包含式1或1.1至1.6中任一项的化合物与可药用稀释剂或载体混合的药物组合物;

[0092] 3.39方法3.36,其中所述药物组合物为药物组合物2,或2.1-2.4中的任一项或P.1至P.7中的任一项;

[0093] 3.40任一项前述方法,其中所述方法包括在约14天,约30至约180天的时期,优选经约30、约60或约90天的时期,施用配制成化合物的控制-和/或缓释-释放形式的式1或1.1-1.6中任一项的化合物;

[0094] 3.41任一项前述方法,其中所述方法进一步包括同时施用一种或多种另外的治疗

剂,任选地,其中本公开内容的化合物和/或一种或多种另外的治疗剂的剂量以比所述化合物或活性剂作为单一疗法使用时更低的剂量提供。

[0095] 本公开内容的化合物,本公开内容的药物组合物,或本公开内容的贮库组合物可以与第二治疗剂,特别地以比单独活性剂用作单一疗法时更低的剂量组合使用,以便增强组合活性剂的治疗活性而不会引起常规单一疗法中通常发生的不期望的副作用。例如,本公开内容的化合物可以与其它抗抑郁药、抗精神病药、其他安眠剂和/或用于治疗帕金森症或心境障碍的活性剂同时、顺序或同时期(contemporaneously)施用。在另一个实例中,可以通过将本公开内容的化合物与一种或多种游离或盐形式的第二治疗剂联合施用来降低副作用或使其最小化,其中(i)第二治疗剂或(ii)本公开内容的化合物和第二治疗剂的剂量低于所述活性剂/化合物作为单一疗法施用的剂量。在一个具体实施方案中,本发明的化合物用于治疗接受多巴胺能药物的患者的运动障碍,所述多巴胺能药物例如选自左旋多巴和左旋多巴辅助剂(卡比多巴、COMT抑制剂、MAO-B抑制剂)、多巴胺激动剂和抗胆碱能药,例如用于治疗帕金森病。

[0096] 物质使用障碍和物质引起的障碍是由DSM第五版(《精神障碍诊断和统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders),或DSM-V)定义的两类与物质有关的障碍。物质使用障碍是由于个人继续施用某种物质而导致的症状模式,无论结果出现问题。物质引起的障碍是物质使用引起的障碍。物质引起的障碍括中毒、戒断、物质诱导的精神障碍(包括物质诱发的精神病)、物质诱导的双相情感障碍和相关障碍、物质诱导的抑郁障碍、物质诱导的焦虑障碍、物质诱导的强迫症和相关障碍、物质诱导的睡眠障碍、物质诱导的性功能障碍、物质诱导的谵妄和物质诱导的神经认知障碍。

[0097] DSM-V包括将物质使用障碍分类为轻度、中度或重度的标准。在本文公开的方法的一些实施方案中,物质使用障碍选自轻度物质使用障碍、中度物质使用障碍或重度物质使用障碍。在一些实施方案中,物质使用障碍为轻度物质使用障碍。在一些实施方案中,物质使用障碍为中度物质使用障碍。在一些实施方案中,物质使用障碍为重度物质使用障碍。

[0098] 在接受物质使用或物质滥用治疗的患者中,焦虑是高度普遍的合并症。物质滥用障碍的常见治疗方法是将部分阿片激动剂丁丙诺啡与阿片拮抗剂纳洛酮的组合,但这些药物均未对焦虑产生任何显著作用,因此导致第三种药物例如苯二氮杂~~草~~类抗焦虑药的普遍后果。这使得治疗方案和患者顺应性更加困难。相反,本公开内容的化合物提供阿片药物拮抗作用以及血清素拮抗作用和多巴胺调节作用。这可能导致对患有与焦虑伴随的物质使用或滥用疾病的患者的治疗显著增强。在接受物质使用或物质滥用治疗的患者中,抑郁也是高度普遍的病症。因此,抗抑郁药如SSRI,也通常是患有物质滥用治疗的患者伴随使用的药物。本公开内容的化合物也可通过提供物质使用或物质滥用以及焦虑和抑郁的治疗在这种患者中增强治疗。

[0099] 本公开内容的化合物也可以具有抗焦虑特性,改善需要用抗焦虑剂治疗患者的需要,其中所述患者患有合并的焦虑症。因此,在一些实施方案中,本公开内容提供根据方法3或方法3.1-3.41的任一种的方法,其中中枢神经系统障碍为物质成瘾、物质使用障碍和/或物质诱导的障碍或物质滥用障碍,例如,在患有焦虑症或被诊断为合并症或残存性障碍的焦虑症患者中,其中所述方法不包含进一步施用抗焦虑剂,例如苯并二氮杂~~草~~类。

[0100] 在本公开内容的一些另外的实施方案中,本公开内容的药物组合物或本公开内容的贮库组合物可以与第二治疗剂组合使用,特别是以比当单独的活性剂作为单一疗法使用时更低的剂量,以便增强组合的活性剂的治疗活性而不会引起不希望的副作用。

[0101] 本公开内容的化合物可以与任何这类另外的治疗剂同时、顺序或同时施用。

[0102] 在第三方面的进一步的实施方案中,本发明提供:

[0103] 3.42方法3.41,其中所述一种或多种另外的治疗剂选自例如调节GABA活性(例如增强活性和有利于GABA传递)的化合物、GABA-B激动剂、5-HT调节剂(例如,5-HT<sub>1A</sub>激动剂、5-HT<sub>2A</sub>拮抗剂、5-HT<sub>2A</sub>反激动剂等)、褪黑素受体激动剂、离子通道调节剂(例如,阻滞剂)、血清素-2拮抗剂/再摄取抑制剂(SARI)、食欲肽(orexin)受体拮抗剂、H3激动剂或拮抗剂、去甲肾上腺素能激动剂或拮抗剂、甘丙肽激动剂、CRH拮抗剂、人生长激素、生长激素激动剂、雌激素、雌激素激动剂、神经激肽-1药物、抗抑郁药、阿片激动剂和/或部分阿片激动剂、阿片拮抗剂和/或阿片反向激动剂;和抗精神病药,例如非典型抗精神病药,上述药物是游离形式或可药用盐形式;

[0104] 3.43方法3.42,其中所述治疗剂是调节GABA活性(例如,增强所述活性和便于GABA传递)的化合物;

[0105] 3.44方法3.43,其中所述GABA化合物选自多塞平、阿普唑仑、溴西洋、氯巴占、氯硝西洋、氯拉卓酸(clorazepate)、地西洋、氟硝西洋、氟西洋、劳拉西洋、咪达唑仑、硝西洋、奥沙西洋、替马西洋、三唑仑、英地普隆、佐匹克隆、艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦、gabaxadol、氨己烯酸、噻加宾、EVT 201 (Evotec Pharmaceuticals) 和艾司唑仑中的一种或多种;

[0106] 3.45方法3.42,其中所述治疗剂是另外的5HT<sub>2A</sub>拮抗剂;

[0107] 3.46方法3.42,其中所述另外的5HT<sub>2A</sub>拮抗剂选自酮色林、利培酮、依利色林、氟利色林(volinanserin) (Sanofi-Aventis,法国)、普凡色林(pruvanserin)、MDL100907 (Sanofi-Aventis,法国)、HY 10275 (Eli Lilly)、APD 125 (Arena Pharmaceuticals, San Diego, CA) 和AVE8488 (Sanofi-Aventis,法国)中的一种或多种;

[0108] 3.47方法3.42,其中所述治疗剂是褪黑激素受体激动剂;

[0109] 3.48方法3.47,其中所述褪黑激素受体激动剂选自褪黑激素、雷美替胺(**ROZEREM®**, Takeda Pharmaceuticals, 日本)、VEC-162 (Vanda Pharmaceuticals, Rockville, MD)、PD-6735 (Phase II Discovery) 和阿戈美拉汀中的一种或多种;

[0110] 3.49方法3.42,其中所述治疗剂是离子通道阻滞剂;

[0111] 3.50方法3.49,其中所述离子通道阻滞剂是拉莫三嗪、加巴喷丁和普加巴林中的一种或多种;

[0112] 3.51方法3.42,其中所述治疗剂是食欲肽受体拮抗剂;

[0113] 3.52方法3.42,其中所述食欲肽受体拮抗剂选自食欲肽、1,3-联芳基脲、SB-334867-a (GlaxoSmithKline, UK)、GW649868 (GlaxoSmithKline) 和苯甲酰胺衍生物;

[0114] 3.53方法3.42,其中所述治疗剂是血清素-2拮抗剂/再摄取抑制剂(SARI);

[0115] 3.54方法3.53,其中所述血清素-2拮抗剂/再摄取抑制剂(SARI)选自Org 50081 (Organon-Netherlands)、利坦色林、奈法唑酮、serzone和曲唑酮中的一种或多种;

[0116] 3.55方法3.42,其中所述治疗剂是5HT<sub>1a</sub>激动剂;

- [0117] 3.56方法3.55,其中所述5HT<sub>1a</sub>激动剂选自瑞匹诺坦、沙立佐坦、依他匹隆、丁螺环酮和MN-305 (MediciNova, San Diego, CA) 中的一种或多种;
- [0118] 3.57方法3.42,其中所述治疗剂是神经激肽-1药物;
- [0119] 3.58方法3.57,其中所述神经激肽-1药物是卡索匹坦 (GlaxoSmithKline);
- [0120] 3.59方法3.42,其中所述治疗剂是抗精神病药;
- [0121] 3.60方法3.59,其中所述抗精神病药选自氯丙嗪、氟哌啶醇、氟哌利多、氟奋乃静、洛沙平、美索达嗪、吗茛酮、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、丙嗪、硫利达嗪、替沃噻吨、三氟拉嗪、氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮和帕潘立酮;
- [0122] 3.61方法3.42,其中所述治疗剂是抗抑郁药;
- [0123] 3.62方法3.61,其中所述抗抑郁药选自阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、西酞普兰、氯米帕明、地昔帕明、多塞平、度洛西汀、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、丙米嗪、异卡波胂、马普替林、米氮平、奈法唑酮、去甲替林、帕罗西汀、硫酸苯乙胂 (phenelazinesulfate)、普罗替林、舍曲林、反苯环丙胺、曲唑酮、曲米帕明和文法拉辛;
- [0124] 3.63方法3.42,其中所述抗精神病药是非典型抗精神病药;
- [0125] 3.64方法3.63,其中所述非典型抗精神病药选自氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮和帕潘立酮;
- [0126] 3.65方法3.42,其中所述治疗剂选自莫达非尼、阿莫非尼、多塞平、阿普唑仑、溴西洋、氯巴占、氯硝西洋、氯拉卓酸、地西洋、氟硝西洋、氟西洋、劳拉西洋、咪达唑仑、硝西洋、奥沙西洋、替马西洋、三唑仑、英地普隆、佐匹克隆、艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦、gabaxadol、氨己烯酸、噻加宾、EVT 201 (Evotec Pharmaceuticals)、艾司唑仑、酮色林、利培酮、依利色林、氟利色林 (Sanofi-Aventis, 法国)、普凡色林、MDL 100907 (Sanofi-Aventis, 法国)、HY 10275 (Eli Lilly)、APD 125 (Arena Pharmaceuticals, San Diego, CA)、AVE8488 (Sanofi-Aventis, 法国)、瑞匹诺坦、沙立佐坦、依他匹隆、丁螺环酮、MN-305 (MediciNova, San Diego, CA)、褪黑激素、雷美替胺 (ramelteon) (**ROZEREM®**, Takeda Pharmaceuticals, Japan)、VEC-162 (Vanda Pharmaceuticals, Rockville, MD)、PD-6735 (Phase II Discovery)、阿戈美拉汀、拉莫三嗪、加巴喷丁、普加巴林、食欲肽、1,3-联芳基脲、SB-334867-a (GlaxoSmithKline, UK)、GW649868 (GlaxoSmithKline)、苯甲酰胺衍生物、Org 50081 (Organou-Netherlands)、利坦色林、奈法唑酮、serzone、曲唑酮、卡索匹坦 (GlaxoSmithKline)、阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、西酞普兰、氯米帕明、地昔帕明、多塞平、度洛西汀、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、丙米嗪、异卡波胂、马普替林、米氮平、奈法唑酮、去甲替林、帕罗西汀、硫酸苯乙胂、普罗替林、舍曲林、反苯环丙胺、曲唑酮、曲米帕明、文法拉辛、氯丙嗪、氟哌啶醇、氟哌利多、氟奋乃静、洛沙平、美索达嗪、吗茛酮、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、丙嗪、硫利达嗪、替沃噻吨、三氟拉嗪、氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮和帕潘立酮;
- [0127] 3.66方法3.42,其中所述治疗剂是H<sub>3</sub>激动剂;
- [0128] 3.67方法3.42,其中所述治疗剂是H<sub>3</sub>拮抗剂;
- [0129] 3.68方法3.42,其中所述治疗剂是去甲肾上腺素能激动剂或拮抗剂;
- [0130] 3.69方法3.42,其中所述治疗剂是甘丙肽激动剂;
- [0131] 3.70方法3.42,其中所述治疗剂是CRH拮抗剂;

- [0132] 3.71方法3.42,其中所述治疗剂是人生长激素;
- [0133] 3.72方法3.42,其中所述治疗剂是生长激素激动剂;
- [0134] 3.73方法3.42,其中所述治疗剂是雌激素;
- [0135] 3.74方法3.42,其中所述治疗剂是雌激素激动剂;
- [0136] 3.75方法3.42,其中所述治疗剂是神经激肽-1药物;
- [0137] 3.76方法3.42,其中所述治疗剂是抗帕金森病剂,例如L-多巴、eo-careldopa、duodopa、stalova、Symmetrel、苯扎托品、比哌立登、溴隐亭、恩他卡朋、培高利特、普拉克索、丙环定、罗匹尼罗、司来吉兰和托卡朋;
- [0138] 3.77方法3.42,其中所述治疗剂是阿片激动剂或部分阿片激动剂,例如 $\mu$ -激动剂或部分激动剂,或 $\kappa$ -激动剂或部分激动剂,包括混合激动剂/拮抗剂(例如,具有部分 $\mu$ -激动剂活性和 $\kappa$ -拮抗剂活性的活性剂);
- [0139] 3.78方法3.77,其中所述治疗剂是丁丙诺啡,任选地,其中所述方法不包括用抗焦虑剂例如GABA化合物或苯二氮杂~~革~~的共同治疗;
- [0140] 3.79方法3.42,其中所述治疗剂是阿片受体拮抗剂或反向激动剂,例如完全阿片拮抗剂,例如选自纳洛酮、纳屈酮、纳美芬、美沙酮、纳洛芬、左洛啡烷(levallorphan)、samidorphan、nalodeine、cyprodime或norbinaltorphimine。
- [0141] 在本发明的另一个方面,本公开内容的化合物(例如,化合物1或1.1-1.6中任一种)和如方法3.28至3.79中描述的一种或多种第二治疗剂的组合可以呈如上所述的药物组合物或贮库组合物施用于患者。所述组合组合物可以包括联合药物的混合物、以及两种或多种单独的药物组合物,其中单独的组合物可以例如一起共同施用于患者。
- [0142] 在第四方面,本公开内容提供化合物1、或1.1-1.6中任一种、或药物组合物2、或2.1-2.4中任一种在方法3或方法3.1-3.79中任一种的用途。
- [0143] 在第五方面,本公开内容提供化合物1、或1.1-1.6中任一种、或药物组合物2、或2.1-2.4中任一种在制备用于治疗或预防如方法3或方法3.1-3.79中任一种提供的中枢神经系统障碍的药物中的用途。
- [0144] 在第六方面,本公开内容提供化合物1、或1.1-1.6中任一种、或药物组合物2、或2.1-2.4中任一种,用于方法3或方法3.1-3.79的任一种中。
- [0145] 发明详述
- [0146] 词语“治疗”应理解为涵盖疾病症状的预防和治疗或改善和/或疾病病因的治疗。在具体的实施方案中,词语“治疗”(treatment和treating)指预防或改善疾病的症状。
- [0147] 术语“患者”可以包括人类或非人类患者。
- [0148] 精神障碍诊断和统计手册,第五版(“DSM-5”)定义“重度抑郁障碍”(MDD)为在相同的两周期间具有五种或更多种症状组,其中症状表示患者的上述功能的变化。所述五种症状选自情绪低落、对几乎所有活动的兴趣或快感显著降低、体重变化显著、失眠或睡眠不足、精神运动激动或迟缓、疲劳、无价值或过度内疚感、思考或不明确能力降低、和死亡或自杀意念的反复思维,其中每种这样的症状几乎每天都存在。至少,MDD诊断至少需要情绪低落或丧失兴趣或快感作为五种症状之一。MDD可由一种或多种“重度抑郁发作”组成,所述“重度抑郁发作”可间隔数周或数月(间隔超过2周才有资格成为单独发作)。DSM-5注意到在重度抑郁发作期间一直存在自杀行为的风险。

[0149] 根据其性质,就DSM-5将其与“持续性抑郁障碍”区分而言,MDD是急性病症,在“持续性抑郁障碍”中,患者具有许多与MDD相同的症状,但持续至少2年。除了MDD之外,DSM-5还定义“短期抑郁发作”为具有情绪低落和至少四个定义MDD的其它症状至少4天,但少于14天。DSM进一步定义“复发性短暂抑郁”为情绪低落和至少四种其它抑郁症状的同时存在2-13天,每月至少一次,并持续至少连续12个月。因此,复发性短暂抑郁类似地由定期复发的抑郁的短暂发作组成。

[0150] DSM-5还包括作为患有双相性精神障碍患者的诊断标准之一的重度抑郁发作。因此,表现出重度抑郁发作的患者可能患有重度抑郁障碍或双相性精神障碍。

[0151] 显而易见的是,特别需要在重度抑郁发作的最早阶段有效治疗抑郁,因为这种发作的每一天都可能对患者产生深远的后果,而典型的SSRI抗抑郁药需要2-4周才能出现有益效果。对于短期抑郁发作以及复发性短暂抑郁的个体发作的治疗也是如此。

[0152] 因此,如本文使用的术语“急性抑郁”指可能短暂或慢性发作的抑郁的初始期(例如,持续2天至2周,或2周至2个月,或2个月至2年,或更长时间)。因此,“急性抑郁”可以指重度抑郁发作、短期抑郁发作或复发性短暂抑郁发作的初始期。在本领域中,特别需要治疗这类抑郁发作的急性阶段。在抑郁的急性阶段开始的治疗可在对其有响应的患者中无限期地持续。

[0153] DSM-5定义了多种焦虑病症,包括一般性焦虑症、惊恐障碍、社交性焦虑症和特定恐惧症。与上述抑郁病症类似,焦虑病症的特征可以为短期的反复发作,如惊恐发作,其可在慢性病症的过程中持续存在。例如,DSM-5定义一般性焦虑症为需要过度焦虑和担心发生许多天,不超过至少6个月,这与大量事件或活动有关。惊恐发作定义为强烈恐惧或强烈不适的突然激增(abrupt surge),在数分钟内达到峰值,但其可以响应预期的刺激或意外刺激而反复复发。因此,对于上述抑郁病症,需要可以治疗焦虑或恐慌症状的速效抗焦虑剂,然而一些最常见的焦虑症的治疗是SSRI和其它抗抑郁药,它们需要2-4周才能提供缓解。

[0154] 如本文使用的“急性焦虑”指任何短期焦虑发作,例如从持续一天或更短至一周,其可以是慢性焦虑过程的一部分(例如持续2天至2周,或2周至2个月,或2个月至2年,或更长)。因此,“急性焦虑”可以包括惊恐发作或对触发刺激或事件(例如,对触发特定恐怖症的刺激、触发社交性焦虑或一般性焦虑的事件)的焦虑反应的任何特定情况。在本领域中特别需要治疗这种焦虑发作的急性阶段。在焦虑的急性阶段期间开始的治疗可以在对其有响应的那些患者中无限期地持续。

[0155] 在患有焦虑症,尤其是社交性焦虑症的患者中,以及在患有创伤性焦虑症的患者中,社交回避可能是关键的和使人虚弱的症状。社交回避通常是患有重度焦虑的人是否能够维持家庭关系或就业关系的关键决定因素之一。已经出人意料地发现,某些具有5-HT<sub>2A</sub>和多巴胺受体活性的取代的稠合的 $\gamma$ -咪啉,如鲁特培酮,在治疗精神疾病的情绪感受症状(例如精神分裂症患者的情绪感受负面症状)中是有效的。精神分裂症的负面症状可分为两类:情绪感受(例如,情绪退缩、被动社交退缩、主动社交回避)和情绪表达(例如,钝化作用、协调差、缺乏自主性和运动迟缓)。在患有急性恶化的精神分裂症的两个临床研究中,每天一次(60mg P.O.)施用鲁特培酮长达28天,与安慰剂相比,导致情绪感受症状的显著且出乎意料的改善。这些是与人际关系功能最密切相关的症状。因此,包括式I的化合物的这类化合物可以高度有效地治疗其它精神障碍如社交性焦虑症或其中社交退缩和社交

回避是症状的任何其它精神障碍的情绪感受症状。

[0156] 如果没有特别地指出或从上下文清楚可见,则如本文使用的以下术语具有以下含义:

[0157] 术语“可药用稀释剂或载体”旨在表示在药物制剂中 useful 并且不含引起致敏性、致热原或致病性且已知可能引起或促进疾病的物质的稀释剂和载体。因此,可药用稀释剂或载体不包括体液,例如血液、尿液、脊髓液、唾液等,以及它们的组成成分如血细胞和循环蛋白。适合的可药用稀释剂和载体可以在有关药物制剂的几篇众所周知的任一专著中找到,例如Anderson, Philip O.;Knoben, James E.;Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, 第3版, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, 第9版, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman 编著, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 第20版, Lippincott Williams & Wilkins., 2000; 和 Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 第32版 (The Pharmaceutical Press, London, 1999); 将所有文献通过援引整体并入本文作为参考。

[0158] 术语化合物的“纯化的”、“以纯化形式”或“以分离和纯化的形式”指在从合成方法分离之后,所述化合物的物理状态(例如来自反应混合物)或其天然来源或组合。因此,术语化合物的“纯化的”、“以纯化形式”或“以分离和纯化的形式”指得自纯化过程或本文所述或本领域技术人员众所周知的方法(例如色谱、重结晶、LC-MS和LC-MS/MS技术等)之后所述化合物的物理状态,其纯度足以通过本文所述或本领域技术人员众所周知的标准分析技术表征。

[0159] 术语“同时”当涉及治疗用途时,指向患者施用两种或多种活性成分作为用于治疗疾病或病症的方案的一部分,无论两种或多种活性剂是在相同或不同的时间施用还是通过相同或不同的施用途径施用。两种或多种活性成分的同时施用可以在同一天的不同时间,或在不同日期或以不同频率进行。

[0160] 术语“同时”当涉及治疗用途时指两种或多种活性成分通过相同的施用途径在相同或几乎相同的时间施用。

[0161] 术语“分别地”当涉及治疗用途时指两种或多种活性成分通过不同的施用途径在相同或几乎相同的时间施用。

[0162] 本公开内容的化合物旨在用作药物,因此可药用盐是优选的。不适合药物使用的盐可用于例如分离或纯化本发明的游离化合物,因此也包括在本公开内容的化合物的范围内。

[0163] 本公开内容的化合物可以包含一个或多个手性碳原子。因此,该化合物以各个异构体形式存在,例如对映异构体或非对映异构体形式或作为各个形式的混合物存在,例如外消旋/非对映异构体混合物。可以存在任何异构体,其中不对称中心为(R)-、(S)-或(R,S)-构型形式。应当将本发明理解为涵盖各个旋光异构体及其混合物(例如,外消旋/非对映异构体混合物)。因此,本发明的化合物可以为外消旋混合物,或其可以主要为纯的或基本上纯的异构体形式,例如大于70%的对映异构体/非对映异构体过量(“ee”),优选大于80% ee,更优选大于90% ee,最优选大于95% ee。所述异构体的纯化和所述异构体混合物的分离

可以通过本领域公知的标准技术完成(例如柱色谱、制备TLC、制备HPLC、模拟移动床等)。

[0164] 本质上,关于双键或环的取代基的几何异构体,可以以顺式(Z)或反式(E)形式存在,并且两种异构体形式都包括在本发明的范围内。

[0165] 还旨在使本公开内容的化合物涵盖其稳定和不稳定的同位素。稳定同位素是非放射性同位素,与相同物种(即元素)的富集核素相比,它包含一个额外的中子。预期将保留包含这样的同位素的化合物的活性,并且这样的化合物还将用于测量非同位素类似物的药物动力学。例如,在本公开内容的化合物上的某个位置上的氢原子可以被氘(一种不具有放射性的稳定同位素)替代。已知的稳定同位素的实例包括但不限于氘、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 。或者,不稳定同位素,例如与相同物种(即元素)的富集核素例如 $^{123}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 相比,含有额外中子的放射性同位素可以替代I、C和F的相应富集物种。本发明的化合物的有用同位素的另一个实例是 $^{11}\text{C}$ 同位素。这些放射性同位素可用于本发明化合物的放射成像和/或药物动力学研究。另外,具有天然同位素分布的原子被较重的同位素取代,当这些取代在代谢上稳定的位置上进行时,可导致药物动力学速率发生期望的变化。例如,当氢的位置为酶或代谢活性位点时,引入氘( $^2\text{H}$ )代替氢可减缓代谢降解。

[0166] 本公开内容的化合物可以以贮库制剂的形式被包括,例如通过将本发明的化合物分散在、溶解在或包封在组合物如本文所述的聚合物基质中,从而使得所述化合物随着聚合物随时间降解而被持续地释放。本发明的化合物从聚合物基质中的释放提供了化合物的控制释放和/或延迟释放和/或持续释放,例如从药物贮库组合物中释放,释放入该药物贮库被施用的受试者,例如温血动物例如人中。因此,药物贮库经持续的一段时间、例如14-180天、优选约30天、约60天或约90天将本发明的化合物以治疗特定疾病或医学病症的有效浓度递送至受试者。

[0167] 用于本发明的组合物(例如,本发明的贮库组合物)中的聚合物基质的聚合物可以包括羟基脂肪酸的聚酯及其衍生物或其它试剂,如聚乳酸、聚乙醇酸、聚柠檬酸、聚苹果酸、聚- $\beta$ -羟基丁酸、 $\epsilon$ -己内酯开环聚合物、乳酸-乙醇酸共聚物、2-羟基丁酸-乙醇酸共聚物、聚乳酸-聚乙二醇共聚物或聚乙醇酸-聚乙二醇共聚物)、 $\alpha$ -氰基丙烯酸烷基酯的聚合物(例如,聚(2-氰基丙烯酸丁酯))、聚草酸亚烷基二醇酯(例如聚草酸丙二醇酯(polytrimethylene oxalate)或聚草酸丁二醇酯(polytetramethylene oxalate))、聚原酸酯、聚碳酸酯(例如聚碳酸乙二醇酯或聚碳酸乙二醇丙二醇酯(polyethylenepropylencarbonate))、聚原碳酸酯、聚氨基酸(例如,聚- $\gamma$ -L-丙氨酸、聚 $\gamma$ -苄基-L-谷氨酸或聚- $\gamma$ -甲基-L-谷氨酸)、透明质酸酯等,可以使用这些聚合物中的一种或多种。

[0168] 如果聚合物是共聚物,则它们可以是无规、嵌段和/或接枝共聚物中任一种。当上述 $\alpha$ -羟基羧酸、羟基二羧酸和羟基三羧酸在它们的分子中具有旋光性时,可以使用D-异构体、L-异构体和/或DL-异构体中任一种。其中,可以使用 $\alpha$ -羟基羧酸聚合物(优选乳酸-乙醇酸聚合物)、其酯、聚- $\alpha$ -氰基丙烯酸酯等,乳酸-乙醇酸共聚物(也称为聚(丙交酯- $\alpha$ -乙交酯)或聚(乳酸-共-乙醇酸),且下文称作PLGA)是优选的。因此,在一个方面,用于所述聚合物基质的聚合物是PLGA。如本文使用的术语PLGA包括乳酸的聚合物(也称为聚丙交酯、聚(乳酸)或PLA)。最优选地,聚合物是生物可降解的聚(d,l-丙交酯-共-乙交酯)聚合物。

[0169] 在一个优选的实施方案中,本发明的聚合物基质是生物相容性的和可生物降解的

聚合材料。术语“生物相容性”被定义为无毒的、无致癌性的并且在身体组织中不显著诱导炎症的聚合物材料。基质材料应当是可生物降解的,其中聚合物材料应当通过身体过程降解成易于被身体处置的产物并且不应在体内蓄积。既然聚合物基质与身体是生物相容性的,生物降解的产物也应当与身体是生物相容性的。特别有用的聚合物基质材料的实例包括聚(乙醇酸)、聚-D,L-乳酸、聚-L-乳酸、上述物质的共聚物、聚(脂肪族羧酸)、共聚草酸酯、聚己内酯、聚二烷酮、聚(原碳酸酯)、聚(缩醛)、聚(乳酸-己内酯)、聚原酸酯、聚(乙醇酸-己内酯)、聚酸酐和天然聚合物,包括白蛋白、酪蛋白和蜡,如甘油单硬脂酸酯和二硬脂酸酯等。用于实施本发明的优选的聚合物是d1-(聚丙交酯-共-乙交酯)。优选的是,在这样的共聚物中丙交酯与乙交酯的摩尔比是约75:25至50:50。

[0170] 有用的PLGA聚合物可以具有约5,000至500,000道尔顿、优选约150,000道尔顿的重均分子量。根据要达到的降解速率,可以使用不同分子量的聚合物。对于药物释放的扩散机制而言,聚合物应当保持完整至所有药物从聚合物基质中被释放,然后降解。药物也可以随着聚合物赋形剂生物侵蚀而从聚合物基质中释放。

[0171] PLGA可以通过任何常规方法制备或者可以是可商购获得的。例如,PLGA可以使用适合的催化剂通过开环聚合由环状丙交酯、乙交酯等生产(参见EP-005848182;Effects of polymerization variables on PLGA properties:molecular weight,composition and chain structure)。

[0172] 据认为PLGA是通过降解整个固体聚合物组合物而可生物降解的,这是由于可水解和酶可裂解的酯键在生物条件下(例如在水和温血动物例如人的组织中发现的生物酶的存在下)分解,从而形成乳酸和乙醇酸导致的。乳酸和乙醇酸均是水溶性的、无毒的正常代谢产物,其可以进一步生物降解成二氧化碳和水。换言之,认为PLGA利用在水的存在下、例如在温血动物例如人体内在水的存在下其酯基团的水解而降解,产生乳酸和乙醇酸,并且生成酸性微环境。乳酸和乙醇酸是温血动物例如人体内在正常生理条件下不同代谢途径的副产物,因此是良好耐受的,并且产生最小的全身毒性。

[0173] 在另一个实施方案中,用于本发明的聚合物基质可以包含星形聚合物,其中聚酯的结构是星形的。这些聚酯具有单一多元醇残基,其作为中心部分,被酸残基链围绕。所述多元醇部分可以是例如葡萄糖或例如甘露醇。这些酯是已知的,描述在GB 2,145,422和美国专利No.5,538,739中,将其内容通过援引并入作为参考。

[0174] 星形聚合物可以使用多羟基化合物、例如多元醇、例如葡萄糖或甘露醇作为起始物制备。所述多元醇含有至少3个羟基并且具有至多约20,000道尔顿的分子量,其中多元醇的至少1个、优选至少2个、例如平均3个羟基是酯基的形式,其含有聚丙交酯或共-聚丙交酯链。支链聚酯例如聚(d,1-丙交酯-共-乙交酯)具有中心葡萄糖部分,其具有射线状的线型聚丙交酯链。

[0175] 如上文所述的本发明的贮库组合物(例如,组合物6和6.1-6.10,在聚合基质中)可以包含微粒或纳米粒形式或液体形式的聚合物,本发明的化合物分散或包封在其中。“微粒”指含有在溶液中的或固体形式的本发明的化合物的固体颗粒,其中这样的化合物分散在或溶解在用作颗粒基质的聚合物内。通过适当选择聚合物材料,可以制备微粒制剂,其中得到的微粒既显示出扩散释放(diffusional release),又显示出生物降解释放性质。

[0176] 当聚合物是微粒形式时,可以使用任何合适的方法,例如通过溶剂蒸发或溶剂提

取方法制备微粒。例如,在溶剂蒸发方法中,可以将本发明的化合物和聚合物溶于挥发性有机溶剂(例如,酮如丙酮、卤代烃如氟仿或二氯甲烷、卤代芳族烃、环醚如二噁烷、酯如乙酸乙酯、腈如乙腈、或醇如乙醇)中,并分散在含有合适的乳液稳定剂(例如聚乙烯醇,PVA)的水相中。然后,蒸发有机溶剂,得到其中包封了本发明的化合物的微粒。在溶剂提取方法中,可以将本发明的化合物和聚合物溶解在极性溶剂(例如,乙腈、二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯或甲酸甲酯)中,然后分散在水相(例如水/PVA溶液)中。生成乳剂,得到其中包封了本发明的化合物的微粒。喷雾干燥是用于制备微粒的可替代的生产技术。

[0177] 用于制备本发明的微粒的另一种方法还描述在美国专利No.4,389,330和美国专利No.4,530,840中。

[0178] 本发明的微粒可以通过能产生具有用在可注射组合物中可接受的大小范围的微粒的任意方法制备。一种优选的制备方法是美国专利No.4,389,330中描述的方法。在该方法中,将活性剂溶解在或分散在合适的溶剂中。向含有活性剂的介质中以相对于活性成分而言提供具有期望的活性剂载荷的产品的量加入聚合物基质材料。任选地,可以将微粒产品的所有成分一起混合在溶剂介质中。

[0179] 在实施本发明中可以使用的用于本发明的化合物和聚合物基质材料的溶剂包括有机溶剂,例如丙酮;卤代烃,如氯仿、二氯甲烷等;芳族烃化合物;卤代芳族烃化合物;环醚;醇,如苯醇;乙酸乙酯等。在一个实施方案中,用于实施本发明的溶剂可以是苯醇和乙酸乙酯的混合物。用于制备用于本发明的微粒的另外的信息可以在美国专利公开号2008/0069885中找到,将其内容通过援引整体并入本文作为参考。

[0180] 微粒中掺入的本公开内容的化合物的量通常在约1重量%至约90重量%、优选30至50重量%、更优选35至40重量%范围内。重量%是指本公开内容的化合物的份数/微粒总重量。

[0181] 药物贮库组合物可以包含可药用稀释剂或载体,例如水混溶性的稀释剂或载体。

[0182] 渗透-控制释放口服递送系统组合物的详细描述可以在美国公开号2009/0202631中找到,将其内容通过援引整体并入作为参考。

[0183] “治疗有效量”是当施用于患有疾病或障碍的受试者时经预期用于治疗的时间有效地导致疾病或障碍减轻、缓解或消退的本发明化合物(例如,如药物贮库中含有的)的任何量。

[0184] 在实施本发明中采用的剂量当然将取决于例如待治疗的具体疾病或病症、使用的本发明的具体化合物、施用方式和期望的疗法。除非另有说明,否则用于施用的本发明化合物的量(无论是以游离碱还是以盐形式施用)指或基于游离碱形式的本发明化合物的量(即,基于游离碱的量计算的量)。

[0185] 本发明的化合物可以通过任何令人满意的途径施用,包括口服、肠胃外(静脉内、肌内或皮下)或经皮施用,但优选口服施用。在某些实施方案中,本发明的化合物例如以贮库制剂形式优选通过胃肠外,例如通过注射施用。

[0186] 一般而言,对于如上所述的方法3及以下的令人满意的结果指在口服施用每日一次约1mg至100mg,优选每日一次2.5mg-50mg,例如2.5mg、5mg、10mg、20mg、30mg、40mg或50mg(优选经由口服施用)的级别的剂量时获得的。在一些实施方案中,特别地关于睡眠障碍,令人满意的结果是在口服施用每日一次2.5mg-5mg,例如2.5mg、3mg、4mg或5mg的游离形式或

可药用盐形式本发明的化合物(优选经由口服施用)的级别的剂量时获得的。

[0187] 对于其中贮库制剂用于实现更长的作用持续时间的本文公开的病症的治疗而言,剂量比更短作用的组合物更高,例如高于1-100mg、例如25mg、50mg、100mg、500mg、1,000mg、或高于1000mg。本公开内容的化合物的作用时间可以通过控制聚合物组成,即聚合物:药物的比例和微粒大小来控制。其中本发明的组合物是贮库组合物时,优选通过注射施用。

[0188] 本发明的化合物的可药用盐可通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,可以通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量的合适的酸在水中或在有机溶剂中或在这两者的混合物中反应来制备这样的盐;通常,非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。

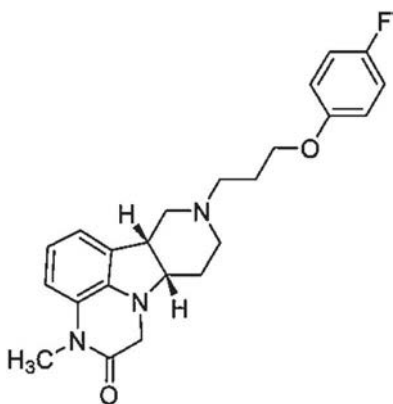
[0189] 包含本公开内容的化合物的药物组合物可以使用常规的稀释剂或赋形剂(实例包括但不限于芝麻油)和盖仑制剂领域中已知的技术来制备。因此,口服剂型可包括片剂、胶囊、溶液、混悬剂等。

[0190] 现有技术公开了通常适用于与本文公开的化合物相关的稠合的杂环 $\gamma$ -咪啉的大量合成方法。本领域技术人员可以按照或调整如美国专利RE39,680;U.S.7,183,282;U.S.8,309,722;U.S.9,751,883;和美国专利公开2017/0319580中描述的方法。

[0191] 制备的化合物的非对映异构体可以通过在室温下,例如使用**CHIRALPAK®** AY-H,  $5\mu$ ,  $30 \times 250\text{mm}$ 的HPLC来分离,用10%乙醇/90%己烷/0.1%二甲基乙胺洗脱。可以在230nm处检测峰,得到98-99.9% ee的非对映异构体。

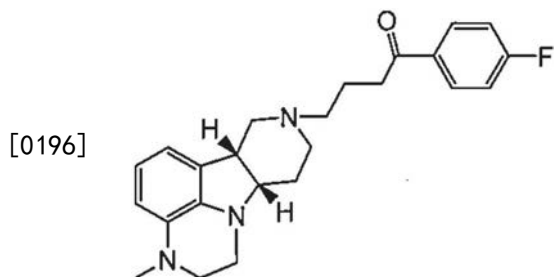
[0192] 实施例1: (6bR, 10aS) -8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-3-甲基-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-2(3H)-酮的合成

[0193]



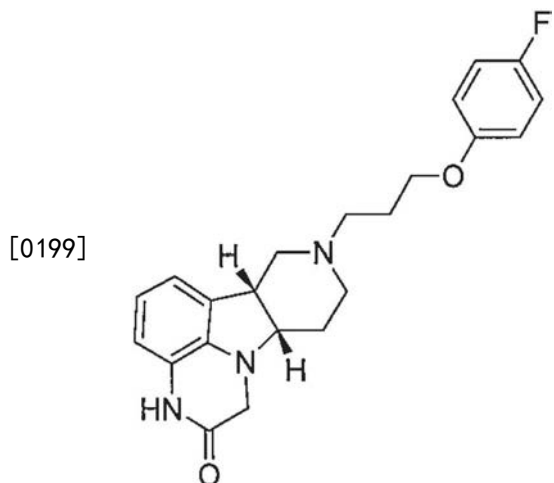
[0194] 于0°C将氢化钠(在矿物油中60%, 32mg, 0.786mmol)加入到(6bR, 10aS) -8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-2(3H)-酮(0.1g, 0.262mmol)在DMF(1mL)中的溶液中。于0°C搅拌混合物30分钟,并加入碘甲烷(19.6 $\mu$ L, 0.315mmol)。于0°C搅拌反应混合物1小时,并加入水(4mL)。用乙酸乙酯(3 $\times$ 4mL)萃取混合物,并经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥合并的有机相。过滤混合物,并将滤液蒸发至干。通过柱色谱纯化残余物,使用0-100%的在乙酸乙酯中的混合溶剂[乙酸乙酯/甲醇/7N  $\text{NH}_3$  (10:1:0.1v/v)]洗脱。得到呈黄白色固体的标题化合物(110g, 产率99%)。MS (ESI) m/z 396.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d):  $\delta$ 7.02-6.95 (m, 2H), 6.95-6.85 (m, 2H), 6.85-6.76 (m, 3H), 4.09-3.99 (m, 3H), 3.93 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.16-2.65 (m, 4H), 2.29 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.73 (m, 2H)。

[0195] 实施例2:4-((6bR,10aS)-3-甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并-[3',4':4,5]-吡咯并[1,2,3-de]喹啉-8-(7H)-基)-1-(4-氟苯基)-1-丁酮的合成



[0197] 将(6bR,10aS)-3-甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并-[3',4':4,5]-吡咯并[1,2,3-de]喹啉(约11.8g,约50mmol)、4-氯-4'-氟丁酰苯(15.0g,74.8mmol)、三乙胺(30mL,214mmol)和碘化钾(12.6g,76mmol)在二噁烷(65mL)和甲苯(65mL)中的悬浮液加热回流7小时。在过滤并蒸发溶剂之后,加入200ml的DCM。将DCM溶液用盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并浓缩至约55ml。将浓缩的溶液滴加到600ml的0.5N HCl醚溶液中。过滤出固体,并用乙醚洗涤,然后溶于水中。将得到的水溶液用2N NaOH碱化,并用DCM萃取。合并DCM层,用盐水洗涤(2×200mL),干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。蒸发溶剂,将残余物经硅胶层析,得到4-((6bR,10aS)-3-甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并-[3',4':4,5]-吡咯并[1,2,3-de]喹啉-8-(7H)-基)-1-(4-氟苯基)-1-丁酮。

[0198] 实施例3:(6bR,10aS)-8-(3-(4-氟苯氧基)丙基)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-2(3H)-酮的合成



[0200] 将(6bR,10aS)-6b,7,8,9,10,10a-六氢-1H-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-2(3H)-酮(100mg,0.436mmol)、1-(3-氯丙氧基)-4-氟苯(100 $\mu\text{L}$ ,0.65mmol)和KI(144mg,0.87mmol)在DMF(2mL)中的混合物用氩气脱气3分钟,并加入DIPEA(150 $\mu\text{L}$ ,0.87mmol)。将得到的混合物加热至78 $^{\circ}\text{C}$ ,并在该温度下搅拌2小时。将混合物冷却至室温,然后过滤。通过硅胶柱色谱纯化滤饼,使用在甲醇/7N  $\text{NH}_3$ 在甲醇中的混合物(1:0.1v/v)中的0-100%的乙酸乙酯梯度作为洗脱液,得到部分纯化的产物,其进一步用半制备HPLC系统、使用在含有0.1%甲酸的水中的0-60%乙腈梯度纯化16分钟,得到呈固体的标题产物(50mg,产率30%)。MS (ESI)  $m/z$  406.2[M+1] $^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 10.3(s,1H), 7.2-7.1(m,2H), 7.0-6.9(m,2H), 6.8(dd,  $J=1.03, 7.25\text{Hz}$ , 1H), 6.6(t,  $J=7.55\text{Hz}$ , 1H), 6.6(dd,  $J=1.07, 7.79\text{Hz}$ , 1H), 4.0(t,  $J=6.35\text{Hz}$ , 2H), 3.8(d,  $J=14.74\text{Hz}$ , 1H), 3.3-3.2(m,3H), 2.9

(dd, J=6.35, 11.13Hz, 1H), 2.7-2.6 (m, 1H), 2.5-2.3 (m, 2H), 2.1 (t, J=11.66Hz, 1H), 2.0 (d, J=14.50Hz, 1H), 1.9-1.8 (m, 3H), 1.7 (t, J=11.04Hz, 1H)。

[0201] 实施例4: 实施例1、2和3的化合物的受体结合特性

[0202] 测定实施例1、2和3的化合物(分别对应于式1、式B和式A)的受体结合。使用以下文献程序, 将其中每篇均通过援引整体并入本文作为参考: 5-HT<sub>2A</sub>: Bryant, H.U. et al. (1996), Life Sci., 15: 1259-1268; D2: Hall, D.A. 和 Strange, P.G. (1997), Brit. J. Pharmacol., 121: 731-736; D1: Zhou, Q.Y. et al. (1990), Nature, 347: 76-80; SERT: Park, Y.M. et al. (1999), Anal. Biochem., 269: 94-104; Mu opiate receptor: Wang, J.B. et al. (1994), FEBS Lett., 338: 217-222。

[0203] 一般而言, 结果表示为在测试化合物存在下获得的对照特异性结合的百分比:

**测定的特异性结合**                      **X100**

[0204]

**对照特异性结合**

[0205] 和对照特异性结合的抑制百分比:

$$[0206] \quad 100 - \left( \frac{\text{测定的特异性结合}}{\text{对照特异性结合}} \times 100 \right)$$

[0207] IC<sub>50</sub> 值(引起对照特异性结合的半数最大抑制的浓度)和Hill系数(nH)是通过竞争曲线的非线性回归分析确定的, 所述竞争曲线是使用Hill等式曲线拟合, 用平均重复值产生的:

$$[0208] \quad Y = D + \left[ \frac{A-D}{1 + (C/C_{50})^{nH}} \right]$$

[0209] 其中Y=特异性结合, A=曲线的左渐近线, D=曲线的右渐近线, C=化合物的浓度, C<sub>50</sub>=IC<sub>50</sub>, 且nH=斜率因数。该分析是使用内部(in-house)软件进行且通过与商用软件**SigmaPlot®4.0 for Windows®** (©1997, SPSS Inc.)所产生的数据比较来验证。其中使用Cheng Prusoff公式计算抑制常数(Ki):

$$[0210] \quad Ki = \frac{IC_{50}}{(1 + L/K_D)}$$

[0211] 其中L=分析中放射性配体的浓度, KD=放射性配体对受体的亲和力。使用Scatchard曲线确定KD。

[0212] 得到以下受体亲和力结果:

受体	化合物 1(实施例 1)	式 B(实施例 2)	式 A(实施例 3)
	<b>Ki (nM)或最大抑制</b>		
<b>5-HT<sub>2A</sub></b>	<b>3.0</b>	<b>10</b>	<b>8.3</b>
<b>D2</b>	<b>114</b>	<b>49</b>	<b>160</b>
<b>D1</b>	<b>40</b>	<b>41</b>	<b>50</b>
<b>SERT</b>	<b>10.2</b>	<b>16</b>	<b>590</b>
<b>μ 阿片受体</b>	<b>&gt; 10,000</b>	<b>&gt; 10,000</b>	<b>11</b>

[0213]

[0214] 在基于细胞的功能试验中,使用表达人D2S受体的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,在激动剂信号传导测定和拮抗剂信号传导测定中,进一步研究实施例1的化合物。为了评价化合物的激动剂或拮抗剂活性,测定了这些化合物抑制毛喉素刺激的cAMP积累或逆转由30nM的喹吡罗产生的抑制的能力。

[0215] 在测试之前,使表达人重组(hD2S)受体(FAST-0102C)的CHO-K1细胞在无抗生素的培养基中生长,然后通过用PBS-EDTA(5mM EDTA)轻轻冲洗来分离,通过离心回收,并再悬浮于测定缓冲液(5mM KCl,1.25mM MgSO<sub>4</sub>,124mM NaCl,25mM HEPES,13.3mM葡萄糖,1.25mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>,1.45mM CaCl<sub>2</sub>,0.5g/L无蛋白酶的BSA,补充有1mM IBMX)中。

[0216] 对于激动剂试验,将12μL的细胞(2,500个细胞/孔)与6μL的毛喉素(10μM的最终测定浓度)和6μL的浓度递增的试验化合物在384孔板的各孔中混合,然后在室温下培养30分钟。在加入裂解缓冲液并培养1小时之后,使用Cisbio“cAMP Dynamic2 Assay Kit”(Cisbio,62AM4PEB)测量cAMP的浓度。测定所有测定点,一式三份,数据呈现为平均值与标准偏差。使用XLfit软件(IDBS)进行曲线拟合,并使用4参数对数拟合确定亲和常数。

[0217] 对于拮抗剂试验,将12μL的细胞(2,500个细胞/孔)与6μL的递增浓度的测试化合物在384孔板的各孔中混合,然后在室温下培养10分钟。然后,加入6μL的喹吡罗(最终测定浓度30nM,对应于其测量的EC<sub>80</sub>)和毛喉素(10μM的最终测定浓度)的混合物,并将板在室温下培养30分钟。在加入裂解缓冲液并培养1小时之后,用Cisbio“cAMP Dynamic2 Assay Kit”测量cAMP的浓度。测定所有测定点,一式三份,数据呈现为平均值与标准偏差。使用XLfit软件(IDBS)进行曲线拟合,并使用4参数对数拟合确定亲和常数。对于拮抗剂,使用改进的Cheng Prusoff公式 $K_B = IC_{50} / (1 + (A/EC_{50A}))$ 计算表观解离常数(K<sub>B</sub>),其中A=测定中参照激动剂的浓度(30nM的喹吡罗),EC<sub>50A</sub>=参照激动剂的EC<sub>50</sub>值(喹吡罗,3.2nM的EC<sub>50</sub>)。

[0218] 将结果显示在下表中。

[0219]

化合物	拮抗剂IC <sub>50</sub> (nM)	激动剂EC <sub>50</sub> (nM)	表观解离常数,K <sub>B</sub> (nM)
IC201376	907	没有活性(>3μM)	87.42

[0220] 结果表明实施例1的化合物对D2S受体具有拮抗剂活性,但没有可检测的激动剂活性。

[0221] 实施例5:动物药代动力学数据

[0222] 使用标准方法,在大鼠中研究实施例1、2和3的化合物的药代动力学特性。

[0223] 实施例5a:实施例1化合物的大鼠PK研究

[0224] 将手术改造的大鼠每笼一只圈养,并在研究开始前随意提供水和商业啮齿动物饮

食。在研究之前至少12小时和研究期间,使动物停止进食,直到给药后四小时,此时恢复进食。对动物进行IV、SC和PO给药,并按照下表中的研究设计收集血液样品。经由JVC或尾静脉收集血液样品(~0.25mL),置于含有肝素钠作为抗凝剂的冷冻的血液收集管中,并保持在冰上直到离心。然后,将血液样品在2至8°C的温度、3,000g下离心5分钟。经由HPLC和MS/MS检测定量血浆样品中的药物水平。使用非房室药物数据分析软件PK Solutions2.0 (Summit Research Services, Montrose, CO) 计算基于组几何均值浓度相对于时间数据的药物动力学参数。

组#	给药途径	总动物数 N=	剂量 (mg/kg)	给药溶液浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	剂量溶媒	采样时间点
[0225]	IV	5	1	0.5	2	10%Trapposol /1%吐温 80 水 溶液	0.03、0.08、 0.25、0.5、1、 2、6、8、24 和 48hr
	SC	5	1	0.5	2	PEG 400	0.03、0.08、 0.25、0.5、1、 2、6、8、24

							和 48hr
[0226]	PO	5	1	0.5	2	PEG 400	0.03、0.08、 0.25、0.5、1、 2、6、8、24 和 48hr

[0227] 将结果概括在下表中。

[0228]	IV (1mg/kg)	PO (1mg/kg)	SC (1mg/kg)
30分钟 (ng/mL)	116	4.2	23.6
1小时 (ng/mL)	70	2.9	28.1
6小时 (ng/mL)	1.6	1.4	12.8
24小时 (ng/mL)	--	--	1.3
48小时 (ng/mL)	--	--	--
Cmax (ng/mL)	505	5.0	34.0
AUC (ng·hr/mL)	270	22.6	246.8
生物利用度	100%	10%	90%
t-1/2 (hr)	1.0	--	--

[0229] 实施例5b: 实施例2的化合物的大鼠PK研究

[0230] 根据如在实施例5a给出的相同方法进行该研究,收集的血液样品如下表所示。

组#	给药途径	总动物数 N=	剂量 (mg/kg)	给药溶液浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	剂量溶媒	采样时间点
[0231] 1	IV	6	1	0.2	5	50 mM 柠檬酸盐/磷酸盐缓冲液 pH 3.1	0.03、0.08、0.25、0.5、2、4、6、8和12hr
2	PO	6	10	2	5	0.02N HCl	0.25、0.5、1、2、4、6、8、12和24hr

[0232] 3	SC	5	45	12	3	20% (w/w) Trapposol /0.05%EDTA /0.5% 间亚硫酸氢钠的盐水溶液	0.083、0.25、0.5、1、2、6、12、24和48hr
----------	----	---	----	----	---	--	---------------------------------

[0233] 将有代表性的结果列在下表中 (\* 指血浆浓度低于可测量的定量水平) :

	研究 1		研究 2
	IV (1mg/kg)	PO (10mg/kg)	SC (45mg/kg)
30 分钟(ng/mL)	92.5	12.2	704.7
1 小时(ng/mL)	--	13.8	699.7
6 小时(ng/mL)	3.1	1.5	498.4
[0234] 12 小时(ng/mL)	0.5	0.3	168.3
24 小时(ng/mL)	--	*	12.3
C <sub>max</sub> (ng/mL)		13.8	746.8
AUC (ng-hr/mL)	230.6	56	7627
生物利用度	100%	2%	73%
t-1/2 (hr)	1.4	--	--

[0235] 实施例5c: 实施例3的化合物的大鼠PK研究

[0236] 在第一项研究中, 向大鼠通过以1mg/kg静脉内推注(IV)在45%的Trapposol溶媒中或以10mg/kg口服(PO)在0.5%CMC溶媒中施用实施例2的化合物(每组N=3)。在第二项研究中, 向大鼠以10mg/kg PO或3mg/kg皮下(SC)分别施用在45%的Trapposol溶媒中的实施例2的化合物(每组N=6)。在给药后0到48小时的时间点测量药物的血浆浓度。将有代表性的结果列在下表中 (\* 指血浆浓度低于可测量的定量水平) :

	研究 1		研究 2		
	IV(1mg/kg)	PO(10mg/kg)	PO(10mg/kg)	SC(3mg/kg)	
[0237]	30分钟(ng/mL)	99.0	30.7	54.9	134.4
	1小时(ng/mL)	47.3	37.2	60.6	140.9
	6小时(ng/mL)	1.1	9.4	21.0	18.2
	24小时(ng/mL)	*	0.1	0.4	1.9
	48小时(ng/mL)	*	*	ND	ND
[0238]	Cmax(ng/mL)	314.8	37.2	60.6	140.9
	AUC(ng-hr/mL)	182	215	409	676
	生物利用度	100%	12%	22%	123%
	t-1/2 (hr)	1.1		-	

[0239] 总之,这些结果显示本公开内容的化合物被良好地吸收且分配给脑和组织,并且保持相当长的半衰期以能够每日一次施用治疗剂量。