



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107106529 A

(43)申请公布日 2017. 08. 29

(21)申请号 201580072316.4

(22)申请日 2015.11.04

(30)优先权数据

62/074,645 2014.11.04 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.07.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/059113 2015.11.04

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/073653 EN 2016.05.12

(71)申请人 阿莫萨治疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 A·尼瓦罗日科 N·朗德罗

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟

(51)Int.Cl.

A61K 31/215(2006.01)

C07C 225/20(2006.01)

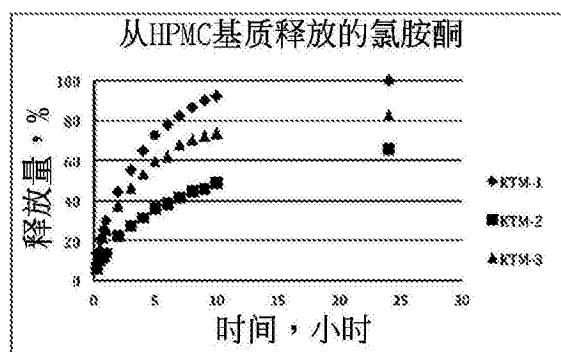
权利要求书23页 说明书50页 附图3页

(54)发明名称

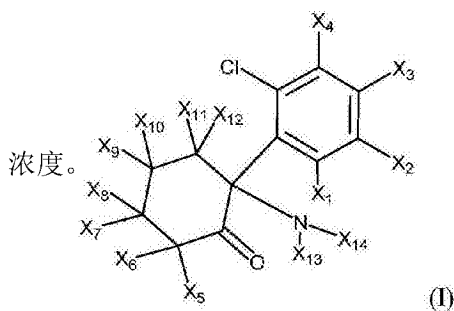
神经衰减性氯胺酮和去甲氯胺酮化合物、其衍生物和方法

(57)摘要

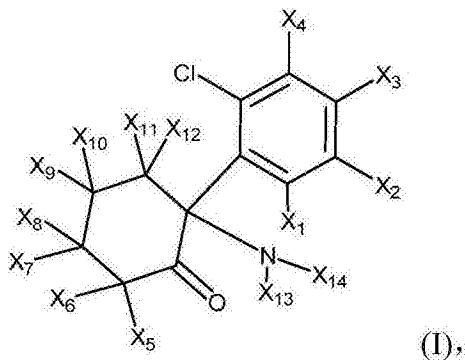
本发明针对根据式(下式I)、(I-A)和(I-B)、或表A至D或本文中提供的任何实施例中揭示的任何化合物的新颖神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物,及其医药上可接受的盐、其新颖的医药配方及其新颖的使用方法。本发明也提出新颖的口服神经衰减性氯胺酮(NAKET)和神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)控释药物配方,及其新颖的给药方法,该方法确保治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物从该口服控释药物配方中稳定释放,而不会在释放期间内产生氯胺酮、去甲氯胺酮、或衍生物的神经中毒峰值血浆



CN 107106529 A



1. 一种大体上纯的、同位素富集的式(I)化合物:



或其医药上可接受的盐

式中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘组成的群组,

以及,

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个为氘,且当 X_1 、 X_2 、 X_3 、和 X_4 各自为氘时,则 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个为氘。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中, X_1 、 X_2 、 X_3 、和 X_4 各自为氢,或其医药上可接受的盐。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中, X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、和 X_{12} 是氘,或其医药上可接受的盐。

4. 根据权利要求1至3任一项所述的化合物,其中, X_{13} 和 X_{14} 两者均为氘,或 X_{13} 和 X_{14} 两者均为氢,或其医药上可接受的盐。

5. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中, X_5 和 X_6 两者均为氘,或其医药上可接受的盐。

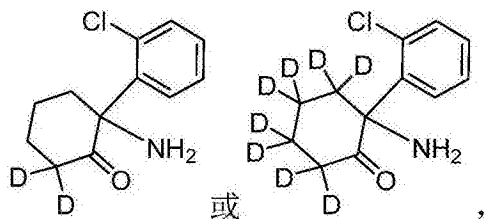
6. 根据权利要求5所述的化合物,其中, X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、和 X_{12} 各自为氢,或其医药上可接受的盐。

7. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中, X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、和 X_{12} 的至少一个为氘,或其医药上可接受的盐。

8. 根据权利要求5至7中任一项所述的化合物,其中, X_{13} 和 X_{14} 两者均为氘,或 X_{13} 和 X_{14} 两者均为氢,或其医药上可接受的盐。

9. 根据权利要求1所述的化合物,其是选自表A和B,或其医药上可接受的盐。

10. 根据权利要求1所述的化合物,其具有结构



或其医药上医药上可接受的盐。

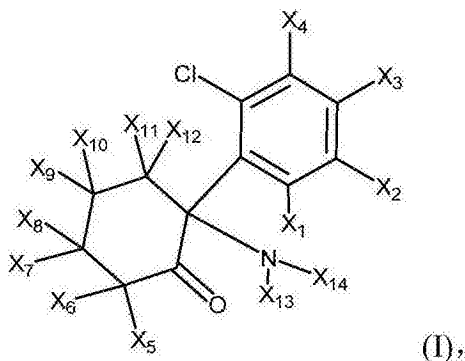
11. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中,所述化合物是S-对映体,或其医药上可接受的盐。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,其中,以式(I)中存在的同位素体的总重量计,所述式(I)化合物的纯度为至少50%,或其医药上可接受的盐。

13. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物, 其中, 在所选择的式(I)化合物中的任何独立具有氘的位置的最小氘含量为至少45%, 或其医药上可接受的盐。

14. 根据权利要求13所述的化合物, 其中, 在所选择的式(I)化合物中的任何独立具有氘的位置的最小氘含量为至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、或至少98%, 或其医药上可接受的盐。

15. 一种根据式(I)的同位素富集的化合物的医药上可接受的盐:



式中,

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘组成的群组, 以及,

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘。

16. 根据权利要求15所述的医药上可接受的盐, 其中, X_1 、 X_2 、 X_3 、和 X_4 各自为氢。

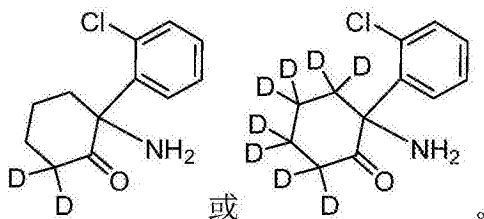
17. 根据权利要求15或16所述的医药上可接受的盐, 其中, X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、和 X_{12} 是氘。

18. 根据权利要求15或16所述的医药上可接受的盐, 其中, X_5 和 X_6 是氘。

19. 根据权利要求15至18中任一项所述的医药上可接受的盐, 其中, X_{13} 和 X_{14} 都是氘, 或 X_{13} 和 X_{14} 都是氢。

20. 根据权利要求15所述的医药上可接受的盐, 其中, 所述根据式(I)的化合物是选自表A和B的化合物。

21. 根据权利要求15所述的医药上可接受的盐, 其中, 所述式(I)的化合物具有结构



22. 根据权利要求15至21中任一项所述的医药上可接受的盐, 其中, 所述化合物是S-对映体。

23. 根据权利要求15至21中任一项所述的医药上可接受的盐, 其中, 以所述式(I)中存在的同位素体的总重量计, 式(I)化合物的纯度为至少50%。

24. 根据权利要求15至21中任一项所述的医药上可接受的盐, 其中, 在所选择的式(I)化合物中的任何独立具有氘的位置的最小氘含量为至少45%。

25. 根据权利要求24所述的医药上可接受的盐, 其中, 在所选择的式(I)化合物中的任

何独立具有氘的位置的最小氘含量为至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、或至少98%。

26. 根据权利要求15至25中任一项所述的医药上可接受的盐,其中,所述医药上可接受的盐是盐酸。

27. 一种配方,包括根据权利要求1至14中任一项的式(I)化合物或其医药上可接受的盐,或根据权利要求15至26中任一项的式(I)化合物的医药上可接受的盐。

28. 根据权利要求27所述的配方,其中,以所述式(I)中存在的同位素体的总重量计,所述式(I)化合物的纯度为至少50%。

29. 根据权利要求26或27所述的配方,其中,在所选择的式(I)化合物中的任何独立具有氘的位置的最小氘含量为至少45%。

30. 根据权利要求27至29中任一项所述的配方,大体上不含所述化合物的其它同位素体。

31. 一种药物组合物,包含:

(a) 根据权利要求1至14中任一项的式(I)化合物或其医药上可接受的盐,或根据权利要求15至26中任一项的式(I)化合物的医药上可接受的盐;以及

(b) 医药上可接受的赋形剂。

32. 根据权利要求31所述的药物组合物,其中,以所述式(I)中存在的同位素体的总重量计,所述式(I)化合物的纯度为至少50%。

33. 根据权利要求31或32所述的药物组合物,其中,在所选择的式(I)化合物中的任何独立具有氘的位置的最小氘含量为至少45%。

34. 根据权利要求33所述的药物组合物,其中,在所选择的式(I)化合物中的任何独立具有氘的位置的最小氘含量为至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、或至少98%。

35. 根据权利要求31至34中任一项所述的药物组合物,大体上不含式(I)化合物的其它同位素体。

36. 根据权利要求31至35中任一项所述的药物组合物,配制为用于口服、静脉、鼻腔或直肠给药,或配制为通过输液给药。

37. 一种配制为用于口服给药的片剂组合物,包含神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)。

38. 根据权利要求37所述的片剂组合物,其中,所述片剂组合物是单层的。

39. 根据权利要求37或38所述的片剂组合物,包含S-去甲氯胺酮。

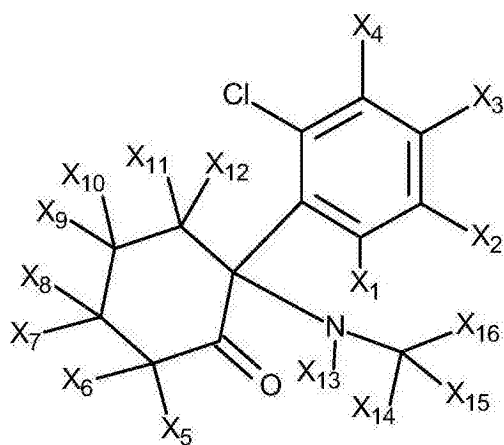
40. 根据权利要求37或38所述的片剂组合物,包含根据权利要求1至14中任一项的式(I)化合物或其医药上可接受的盐,或根据权利要求15至26任一项的式(I)化合物的医药上可接受的盐。

41. 一种配制为用于口服给药的片剂组合物,包含神经衰减性氯胺酮(NAKET)。

42. 根据权利要求41所述的片剂组合物,其中,所述片剂组合物是单层的。

43. 根据权利要求41或42所述的片剂组合物,包含S-去甲氯胺酮。

44. 根据权利要求41或42所述的片剂组合物,包含式(II)化合物:



(II)

式中，

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{15} 、和 X_{16} 各自独立选自由氢和氘组成的群组，且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{15} 、和 X_{16} 中的至少一个是氘，或其盐。

45. 根据权利要求44所述的片剂组合物，其中， X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、和 X_{12} 是氘或其盐。

46. 根据权利要求44所述的片剂组合物，其中， X_{14} 、 X_{15} 、和 X_{16} 是氘或其盐。

47. 根据权利要求44所述的片剂组合物，其中， X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、和 X_{12} 是氘；且 X_{14} 、 X_{15} 、和 X_{16} 是氘或其盐。

48. 根据权利要求44所述的片剂组合物，其中， X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、和 X_{12} 是氘； X_{13} 是氘；且 X_{14} 、 X_{15} 、和 X_{16} 是氘或其盐。

49. 根据权利要求44至48中任一项所述的片剂组合物，其中，所述式(II)化合物是S-去甲氯胺酮。

50. 根据权利要求37至49中任一项所述的片剂组合物，其中，所述组合物配制为用于最大限度的持续释放。

51. 根据权利要求37至50中任一项所述的片剂组合物，其中，所述组合物包含(i)水不溶性电中性的非离子性基质；与(ii)携带一个或多个荷负电基团的聚合物的组合。

52. 根据权利要求51所述的片剂组合物，其中，所述非离子性基质是选自纤维素基聚合物如HPMC，其是单独使用或通过选自淀粉、蜡、中性胶、聚甲基丙烯酸酯、PVA、PVA/PVP混合物、及其混合物所组成组的成分混合而得以增强。

53. 根据权利要求52所述的片剂组合物，其中，所述纤维素基聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

54. 根据权利要求51或52所述的片剂组合物，其中，所述携带一个或多个荷负电基团的聚合物是选自由聚丙烯酸、聚乳酸、聚乙醇酸、羧基化聚甲基丙烯酸酯、阳离子交换树脂、黏土、沸石、透明质酸、阴离子胶、其盐、及其混合物所组成的群组。

55. 根据权利要求54所述的片剂组合物，其中，所述阴离子胶是选自由天然材料和半合成材料所组成的群组。

56. 根据权利要求55所述的片剂组合物，其中，所述天然材料是选自由海藻酸、果胶、黄原胶、角叉菜胶、槐豆胶、阿拉伯树胶、卡拉牙胶、瓜尔胶、和黄芪胶所组成的群组。

57. 根据权利要求55所述的片剂组合物, 其中, 所述半合成材料是选自由羧甲基甲壳素和纤维素胶所组成的群组。

58. 一种抑制N-甲基-d-天冬氨酸盐 (NMDA) 受体活性的方法, 所述方法包含: 令所述NMDA受体与有效量的根据权利要求1至14中任一项的式(I) 化合物或其医药上可接受的盐、或根据权利要求15至26任一项的式(I) 化合物的医药上可接受的盐接触。

59. 一种治疗受试者受试者的疾病或病症的方法, 包含向所述受试者给药权利要求37至50中任一项的口服给药片剂组合物的步骤。

60. 一种治疗受试者受试者的疾病或病症的方法, 包含向所述受试者给药有效量的根据权利要求1至14中任一项的式(I) 化合物或其医药上可接受的盐、或根据权利要求15至26中任一项的式(I) 化合物的医药上可接受的盐的步骤。

61. 根据权利要求59或60所述的方法, 其中, 所述疾病或病症是左旋多巴诱发的运动障碍; 痴呆、耳鸣、抑郁、疼痛、阿兹海默症导致的或与阿兹海默症有关的烦乱、假延髓病效应、孤独症、延髓功能、焦虑、阿兹海默症、精神分裂症、糖尿病性神经病变、自杀倾向、创伤后紧张症 (PTSD)。

62. 根据权利要求61所述的方法, 其中, 所述疾病或病症是早老性痴呆、难治性抑郁症 (TRD)、重度抑郁症、两极型忧郁症、广泛性焦虑症、神经性疼痛、急性特通、或慢性疼痛。

63. 根据权利要求59或60所述的方法, 其中, 所述疾病或病症是精神障碍或心理障碍。

64. 根据权利要求63所述的方法, 其中, 所述疾病或病症是精神分裂症、情感障碍、物质诱发的精神病、重度抑郁症 (MDD)、躁郁症、两极型忧郁症 (BDep)、创伤后紧张症 (PTSD)、自杀倾向、焦虑、强迫症 (OCD)、或难治性抑郁症 (TRD)。

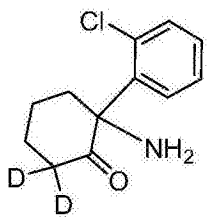
65. 根据权利要求64所述的方法, 其中, 所述疾病或病症是创伤后紧张症 (PTSD)。

66. 根据权利要求64所述的方法, 其中, 所述疾病或病症是难治性抑郁症 (TRD)。

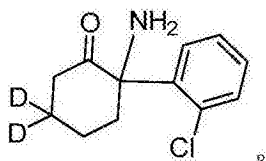
67. 一种经分离的、同位素富集的神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐。

68. 一种经分离的、富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐。

69. 根据权利要求68所述的经分离的、富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有下述结构:

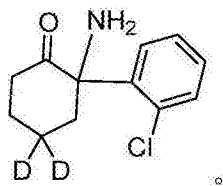


70. 根据权利要求68所述的经分离的、富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有下述结构:

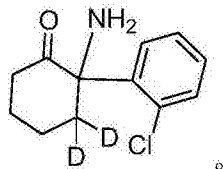


71. 根据权利要求68所述的经分离的、富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或

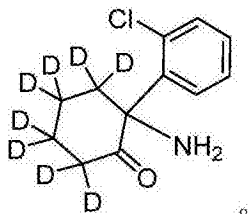
其医药上可接受的盐,其中,所述化合物具有下述结构:



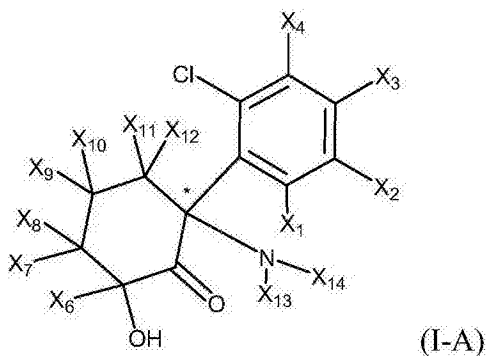
72. 根据权利要求68所述的经分离的、富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐,其中,所述化合物具有下述结构:



73. 根据权利要求68所述的经分离的、富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐,其中,所述化合物具有下述结构:



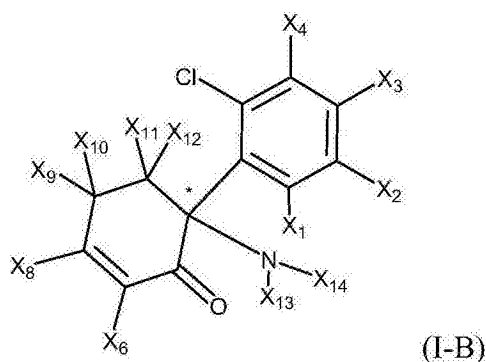
74. 根据权利要求68所述的经分离的、富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐,其中,所述化合物是选自由具有式I-A结构的化合物所组成的群组:



式中,

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘所组成的群组,且其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘。

75. 根据权利要求68所述的经分离的、富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐,其中,所述化合物是选自由具有式I-B结构的化合物所组成的群组:

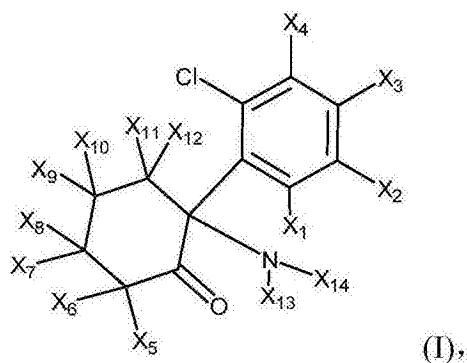


式中,

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘组成的群组,且其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘。

76. 根据权利要求68所述的经分离的、富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐,其中,所述化合物是选自由表A至D中给出的一组化合物。

77. 根据权利要求68所述的经分离的、富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐,其中,所述化合物具有下述结构:



式中,

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘所组成的群组,

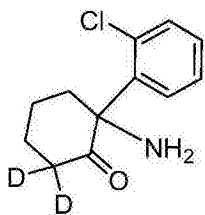
以及,

其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘,且当 X_1 、 X_2 、 X_3 、和 X_4 各自为氘时,则 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘。

78. 一种合成性物质组合物,包含同位素富集的神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐。

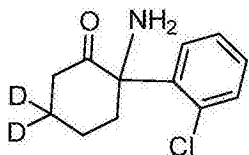
79. 一种合成性物质组合物,包含富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐。

80. 根据权利要求79所述的合成性物质组合物,其中,所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物具有下述结构:



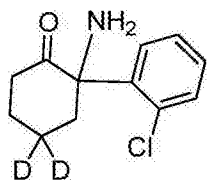
或其医药上可接受的盐。

81. 根据权利要求79所述的合成性物质组合物, 其中, 所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物具有下述结构:



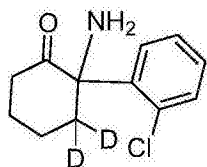
或其医药上可接受的盐。

82. 根据权利要求79所述的合成性物质组合物, 其中, 所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物具有下述结构:



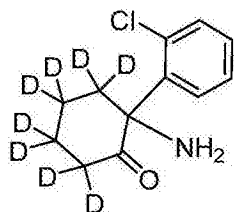
或其医药上可接受的盐。

83. 根据权利要求79所述的合成性物质组合物, 其中, 所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物具有下述结构:



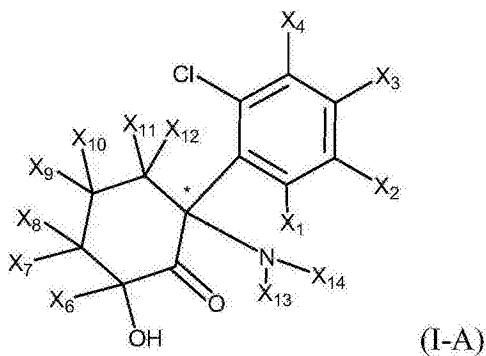
或其医药上可接受的盐。

84. 根据权利要求79所述的合成性物质组合物, 其中, 所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物具有下述结构:



或其医药上可接受的盐。

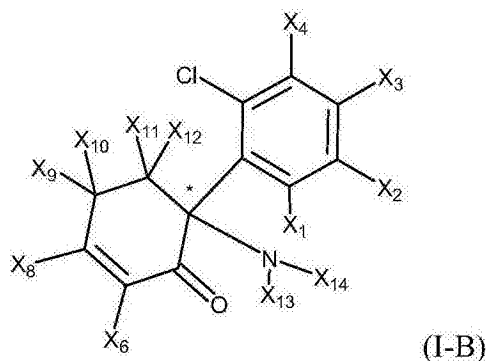
85. 根据权利要求79所述的合成性物质组合物, 其中, 所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物是选自具有式I-A结构的化合物所组成的群组:



或其医药上可接受的盐，
式中，

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘组成的群组，且其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘。

86. 根据权利要求79所述的合成性物质组合物，其中，所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物是选自具有式I-B结构的化合物所组成的群组：

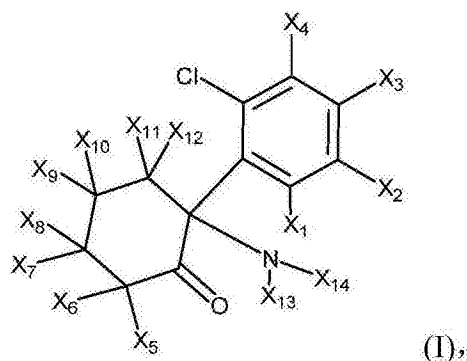


或其医药上可接受的盐，
式中，

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘组成的群组，且其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘。

87. 根据权利要求79所述的合成性物质组合物，其中，所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物是选自表A至D中给出的一组化合物或其任何医药上可接受的盐。

88. 根据权利要求79所述的合成性物质组合物，其中，所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物具有下述结构：



或其医药上可接受的盐，
式中，

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘组成的群组，
以及， X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘，且当 X_1 、 X_2 、 X_3 、和 X_4 各自为氘时，则 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘。

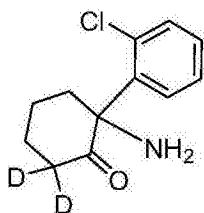
89. 一种药物组合物，用于治疗被诊断患有、受苦于、或易罹患例如可指示进行氯胺酮治疗的疾病、障碍或病症的受试者受试者，其中，所述受试者受试者有此治疗需求，所述药物组合物包含：

(a) 富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐，其量有效于

治疗、预防及/或管理所述疾病、障碍或病症；以及

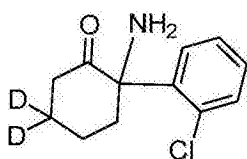
(b) 医药上可接受的赋形剂。

90. 根据权利要求89所述的药物组合物，其中，所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物具有下述结构：



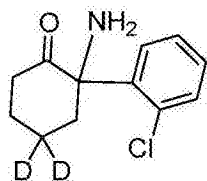
或其医药上可接受的盐。

91. 根据权利要求89所述的药物组合物，其中，所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物具有下述结构：



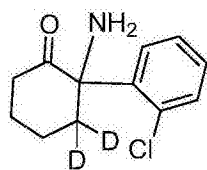
或其医药上可接受的盐。

92. 根据权利要求89所述的药物组合物，其中，所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物具有下述结构：



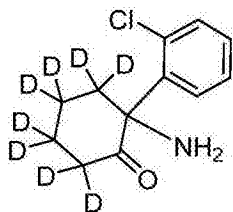
或其医药上可接受的盐。

93. 根据权利要求89所述的药物组合物，其中，所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物具有下述结构：



或其医药上可接受的盐。

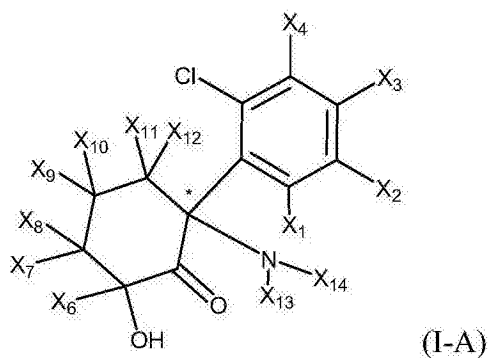
94. 根据权利要求89所述的药物组合物，其中，所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物具有下述结构：



或其医药上可接受的盐。

95. 根据权利要求89所述的药物组合物，其中，所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮

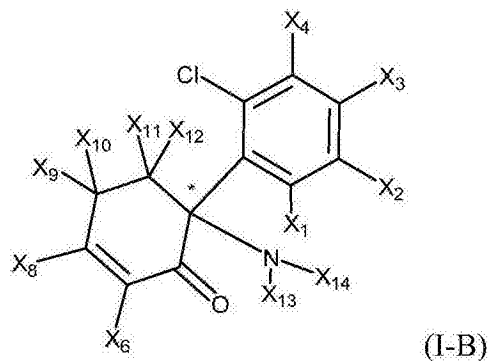
(NANKET) 化合物是选自具有式 I-A 结构的化合物组：



或其医药上可接受的盐，
式中，

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘组成的群组，且其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘。

96. 根据权利要求 89 所述的药物组合物，其中，所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物是选自具有式 I-B 结构的化合物组：

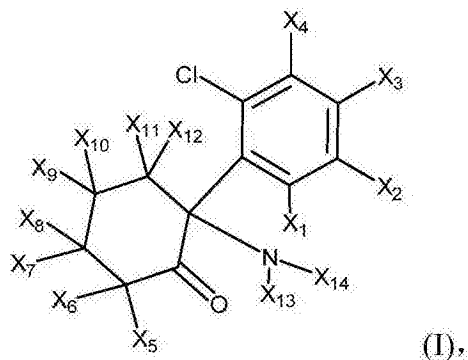


或其医药上可接受的盐，
式中，

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘组成的群组，且其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘。

97. 根据权利要求 89 所述的药物组合物，其中，所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物是选自由表 A 至 D 中给出的一组化合物或其任何医药上可接受的盐。

98. 根据权利要求 89 所述的药物组合物，其中，所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物是选自具有下述结构的化合物组：



或其医药上可接受的盐，
式中，

X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、X₁₁、X₁₂、X₁₃、和X₁₄各自独立选自由氢和氘组成的群组，
以及其中，

X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、X₁₁、X₁₂、X₁₃、和X₁₄是氘，且当X₁、X₂、X₃、和X₄各自为氘时，
则X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、X₁₁、X₁₂、X₁₃、和X₁₄中的至少一个是氘。

99. 根据权利要求89至98中任一项所述的药物组合物，其中，所述疾病、障碍或病症选自自由疼痛、抑郁症、焦虑、创伤性脑损伤、中风、偏头痛、癫痫、精神分裂症、哮喘、创伤后障碍、躁郁症、酒精依赖、阿兹海默症、自杀倾向、孤独症、糖尿病性神经病变、耳鸣、左旋多巴诱发的运动障碍、假延髓病效应、延髓病功能等所组成的群组。

100. 根据权利要求89至98中任一项所述的药物组合物，其中，所述疾病、障碍或病症是疼痛。

101. 根据权利要求100所述的药物组合物，其中，所述疼痛是选自由下列所组成的群组：癌痛、难治性癌痛、术后疼痛、骨科疼痛、背痛、神经性疼痛、牙痛、急性疼痛、慢性疼痛、复杂性区域疼痛综合征（CRPS）、坐骨神经性疼痛、镰状细胞性疼痛、关节炎、自体免疫疾病、难治性膀胱痛、带状疱疹痛、疱疹痛、腹痛和偏头痛。

102. 根据权利要求89至101中任一项所述的药物组合物，其中，所述药物组合物是口服剂型。

103. 根据权利要求102所述的药物组合物，其中，所述口服剂型是片剂。

104. 根据权利要求102所述的药物组合物，其中，所述口服剂型是囊片剂。

105. 根据权利要求102所述的药物组合物，其中，所述口服剂型是胶囊剂。

106. 根据权利要求102所述的药物组合物，其中，所述口服剂型是软胶囊剂。

107. 根据权利要求89至101中任一项所述的药物组合物，其中，所述药物组合物的剂型是选自由下列所组成的群组：丸剂、外用剂型、眼药、耳药、阴道塞入剂型、栓剂、吸入剂和非肠道剂型。

108. 根据权利要求89至107中任一项所述的药物组合物，其中，所述药物组合物在富氘神经衰减性去甲氯胺酮（NANKET）化合物在给药至受试者的动作之后从药物组合物释放的整个释药期间内，以所述受试者的治疗有效量的血浆浓度输送所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮（NANKET）。

109. 根据权利要求89至108中任一项所述的药物组合物，其中，所述药物组合物在富氘神经衰减性去甲氯胺酮（NANKET）化合物或其医药上可接受的盐在给药至受试者的动作之后从所述药物组合物释放的整个释药期间内，并不诱发所述受试者神经中毒峰值血浆浓度。

110. 根据权利要求89至109中任一项所述的药物组合物，其中，所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮（NANKET）化合物或其医药上可接受的盐的功能活性约等于去甲氯胺酮的功能活性。

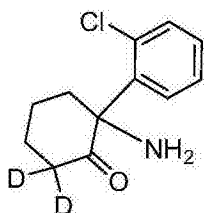
111. 根据权利要求89至110中任一项所述的药物组合物，其中，在给药动作之后，所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮（NANKET）化合物或其医药上可接受的盐在受试者体内的半衰期大于去甲氯胺酮在所述受试者体内的半衰期。

112. 根据权利要求89至110中任一项所述的药物组合物,其中,所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物或其医药上可接受的盐是通过技术性化学合成工艺生产的。

113. 一种治疗被诊断患有、受苦于或易罹患疾病、病变或病症的患者如可使用氯胺酮治疗的受试者的方法,其中,所述受试者需要所述治疗,所述方法包含:

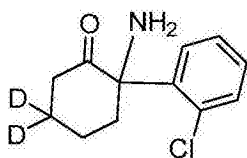
向所述受试者给药有效于治疗、预防及/或管理所述疾病、病变或病症的富氘神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物或其医药上可接受的盐。

114. 根据权利要求113所述的方法,其中,所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物具有下述结构:



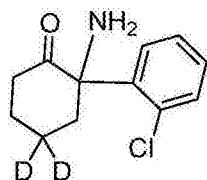
或其医药上可接受的盐。

115. 根据权利要求113所述的方法,其中,所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物具有下述结构:



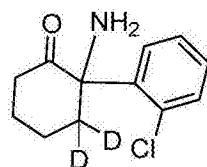
或其医药上可接受的盐。

116. 根据权利要求113所述的方法,其中,所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物具有下述结构:



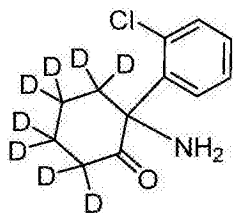
或其医药上可接受的盐。

117. 根据权利要求113所述的方法,其中,所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物具有下述结构:



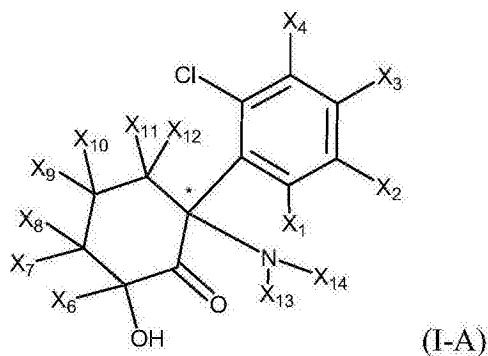
或其医药上可接受的盐。

118. 根据权利要求113所述的方法,其中,所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物具有下述结构:



或其医药上可接受的盐。

119. 根据权利要求113所述的方法, 其中, 所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物是选自具有式I-A结构的化合物的群组:

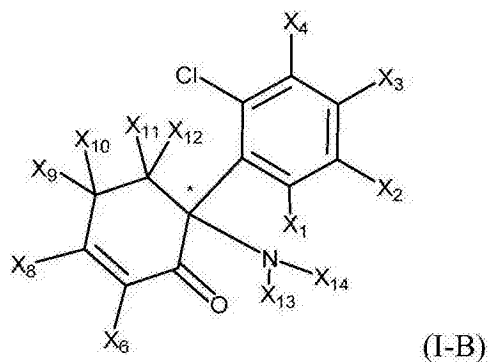


或其医药上可接受的盐,

式中,

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘所组成的群组, 且其中 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘。

120. 根据权利要求113所述的方法, 其中, 所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物是选自具有式I-B结构的化合物的群组:



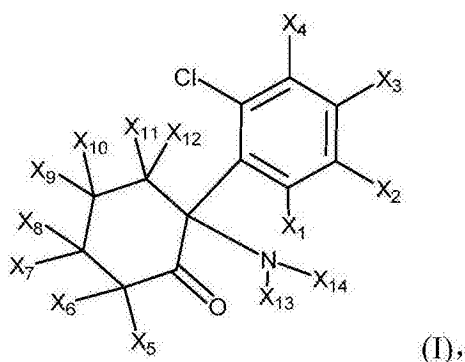
或其医药上可接受的盐,

式中,

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘组成的群组, 且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 的中至少一个是氘。

121. 根据权利要求113所述的方法, 其中, 所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物是选自由表A至D中鉴定的化合物或其任何医药上可接受的盐所组成的群组。

122. 根据权利要求113所述的方法, 其中, 所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物是选自具有下述结构的化合物的群组:



或其医药上可接受的盐，

式中，

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自氢和氘所组成的群组，以及其中，

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 是氘，且当 X_1 、 X_2 、 X_3 、和 X_4 各自为氘时，则 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘。

123. 根据权利要求113所述的方法，还包括下述步骤：

有效抑制所述受试者体内的N-甲基-D-天冬氨酸盐 (NMDA) 受体，以在所述疾病、病变或病症的治疗、预防或管理中提供治疗性益处。

124. 根据权利要求113至123中任一项所述的方法，其中，所述疾病、病变或病症选自由下列所组成的群组：疼痛、抑郁症、焦虑、创伤性脑损伤、中风、偏头痛、癫痫、精神分裂症、哮喘、创伤后应激障碍、躁郁症、酒精依赖、阿兹海默症、自杀倾向、孤独症、糖尿病性神经病、耳鸣、左旋多巴诱发的运动障碍、假延髓效应、延髓功能等。

125. 根据权利要求113至123中任一项所述的方法，其中，所述疾病、病变或病症是疼痛。

126. 根据权利要求125所述的方法，其中，所述疼痛选自由下列所组成的群组：癌痛、难治性癌痛、术后疼痛、骨科疼痛、背痛、神经性疼痛、牙痛、急性疼痛、慢性疼痛、复杂性区域疼痛综合征 (CRPS)、骨痛、背痛、坐骨神经性疼痛、镰状细胞疼痛、关节炎、自体免疫疾病、难治性膀胱痛、带状疱疹痛、疱疹痛、腹痛和偏头痛。

127. 根据权利要求113至126中任一项所述的方法，其中，所述给药包括向所述受试者给药使用富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐和医药上可接受的赋形剂配制的药物组合物。

128. 根据权利要求127所述的方法，其中，所述药物组合物是口服剂型。

129. 根据权利要求128所述的方法，其中，所述口服剂型是片剂。

130. 根据权利要求128所述的方法，其中，所述口服剂型是囊片剂。

131. 根据权利要求128所述的方法，其中，所述口服剂型是胶囊剂。

132. 根据权利要求124所述的方法，其中，所述口服剂型是软胶囊剂。

133. 根据权利要求127所述的方法，其中，所述药物组合物的剂型是选自由下列所组成的群组：丸剂、外用剂型、眼药、耳药、阴道塞入剂型、栓剂、吸入剂和非肠道剂型。

134. 根据权利要求113至133中任一项所述的方法，其中，所述方法进一步包括下述步骤：

在富氙神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物在给药至受试者的动作之后从药物组合物释放的整个释药期间内,以所述受试者的治疗有效量的血浆浓度输送所述富氙神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 或其医药上可接受的盐。

135. 根据权利要求113至134中任一项所述的方法,其中,所述富氙神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐的功能活性约等于去甲氯胺酮的功能活性。

136. 根据权利要求113至135中任一项所述的方法,其中,在给药动作之后,所述富氙神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐在受试者体内的半衰期大于去甲氯胺酮在所述受试者体内的半衰期。

137. 根据权利要求127至133中任一项所述的方法,其中,所述给药步骤进一步包括下述步骤:

在给药至所述受试者后,从所述药物组合物稳定地释放治疗有效浓度的富氙神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐。

138. 根据权利要求136所述的方法,其中,所述稳定地释放步骤进一步包括:

在所述给药至所述受试者后,在富氙神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐从药物组合物释放的整个释药期间内,从所述药物组合物稳定地释放治疗有效浓度的富氙神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐,而不造成所述受试者的神经中毒峰值血浆浓度。

139. 根据权利要求113至135中任一项所述的方法,其中,所述给药步骤进一步包括:

给药富氙神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐至所述受试者,而不造成所述受试者的神经中毒峰值血浆浓度。

140. 根据权利要求113至138中任一项所述的方法,其中,所述富氙神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐是通过技术性化学合成工艺生产的。

141. 根据权利要求113至126中任一项所述的方法,其中,所述给药步骤包含每天一次给药所述富氙神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐至所述受试者。

142. 根据权利要求113至126中任一项所述的方法,其中,所述给药步骤包含每天两次给药所述富氙神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐至所述受试者。

143. 根据权利要求113至126中任一项所述的方法,其中,所述给药步骤包含每天三次给药所述富氙神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐至所述受试者。

144. 根据权利要求113至126中任一项所述的方法,其中,所述给药步骤包含每天四次给药所述富氙神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐至所述受试者。

145. 根据权利要求113至126中任一项所述的方法,其中,所述给药步骤包含在夜间每天一次给药所述富氙神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐至所述受试者。

146. 根据权利要求113至126中任一项所述的方法,其中,所述给药步骤包含按需要给药所述富氙神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐至所述受试者。

147. 根据权利要求127至139中任一项所述的方法,其中,所述给药步骤包含每天一次给药所述药物组合物至所述受试者。

148. 根据权利要求127至139中任一项所述的方法,其中,所述给药步骤包含每天两次给药所述药物组合物至所述受试者。

149. 根据权利要求127至139中任一项所述的方法,其中,所述给药步骤包含每天三次给药所述药物组合物至所述受试者。

150. 根据权利要求127至139中任一项所述的方法,其中,所述给药步骤包含每天四次给药所述药物组合物至所述受试者。

151. 根据权利要求127至139中任一项所述的方法,其中,所述给药步骤包含在夜间每天一次给药所述药物组合物至所述受试者。

152. 根据权利要求127至139中任一项所述的方法,其中,所述给药步骤包含按需要给药所述药物组合物至所述受试者。

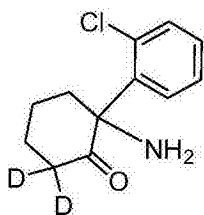
153. 一种用于口服给药的口服控释药物组合物,用于治疗被诊断患有、受苦于或易罹患疾病、病变或病症的患者,如被指示、认定或推荐使用氯胺酮治疗的患者,其中,所述患者需要使用所述口服控释药物组合物进行治疗,所述口服控释药物组合物包含:

(a) 选自氯胺酮、富氘神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、去甲氯胺酮、及/或富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐所组成的群组的药物,其量为有效于治疗、预防及/或管理所述受试者体内的疾病、病变或病症;以及

(b) 医药上可接受的赋形剂;

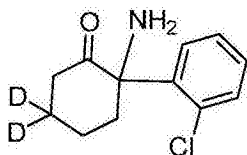
藉此,当将所述控释药物组合物口服给药至所述受试者时,所述药物从所述控释药物组合物的稳定释放得以维持,因此在所述药物从所述药物组合物释放期间,所述受试者血浆中不出现神经中毒峰值。

154. 根据权利要求153所述的口服控释药物组合物,其中,所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物具有下述结构:



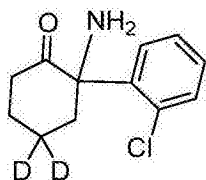
或其医药上可接受的盐。

155. 根据权利要求153所述的口服控释药物组合物,其中,所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物具有下述结构:



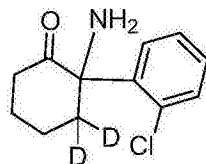
或其医药上可接受的盐。

156. 根据权利要求153所述的口服控释药物组合物,其中,所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物具有下述结构:



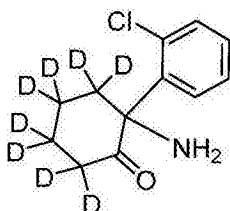
或其医药上可接受的盐。

157. 根据权利要求153所述的口服控释药物组合物, 其中, 所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物具有下述结构:



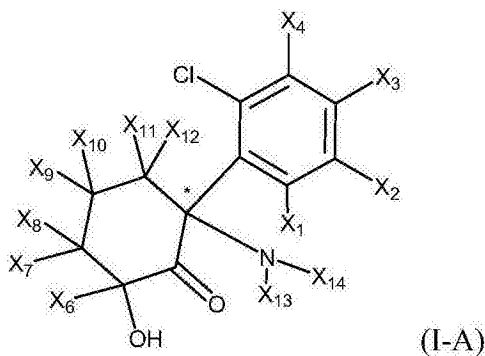
或其医药上可接受的盐。

158. 根据权利要求153所述的口服控释药物组合物, 其中, 所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物具有下述结构:



或其医药上可接受的盐。

159. 根据权利要求153所述的口服控释药物组合物, 其中, 所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物是选自具有式I-A结构的化合物组:

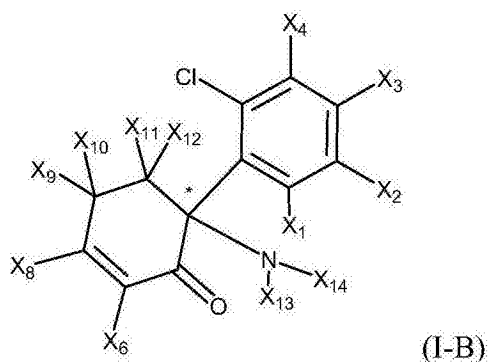


或其医药上可接受的盐,

式中,

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘组成的群组, 且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘。

160. 根据权利要求153所述的口服控释药物组合物, 其中, 所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物是选自具有式I-B结构的化合物组:

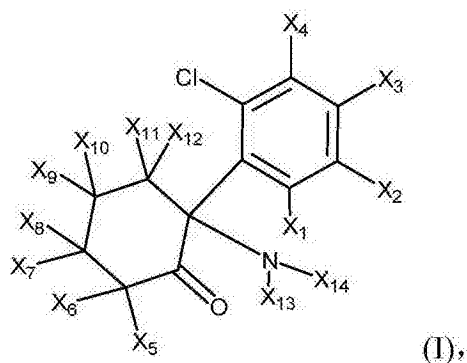


或其医药上可接受的盐，
式中，

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘组成的群组，且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘。

161. 根据权利要求153所述的口服控释药物组合物，其中，所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物是选自由表A至D中鉴定的化合物或其任何医药上可接受的盐组成的组。

162. 根据权利要求153所述的口服控释药物组合物，其中，所述富氘神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物是选自具有下述结构的化合物组：

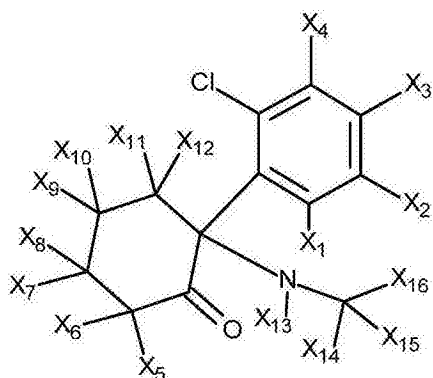


或其医药上可接受的盐，
式中，

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘组成的群组，
以及其中，

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘，且当 X_1 、 X_2 、 X_3 、和 X_4 各自为氘时，则 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘。

163. 根据权利要求153所述的口服控释药物组合物，其中，所述富氘神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物是选自具有式II结构的化合物组：



(II)

式中，

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{15} 、和 X_{16} 各自独立选自由氢和氘组成的群组，且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{15} 、和 X_{16} 中的至少一个是氘。

164. 根据权利要求153至163中任一项所述的口服控释药物组合物，其中，所述疾病、病变或病症选自由下列所组成的群组：疼痛、抑郁症、焦虑、创伤性脑损伤、中风、偏头痛、癫痫、精神分裂症、哮喘、创伤后应激障碍、躁郁症、酒精依赖、阿兹海默症、自杀倾向、孤独症、糖尿病性神经病、耳鸣、左旋多巴诱发的运动障碍、假延髓效应、延髓功能等。

165. 根据权利要求153至164中任一项所述的口服控释药物组合物，其中，所述疾病、病变或病症是疼痛。

166. 根据权利要求165所述的方法，其中，所述疼痛是选自由下列所组成的群组：癌痛、难治性癌痛、术后疼痛、骨科疼痛、背痛、神经性疼痛、牙痛、急性疼痛、慢性疼痛、复杂性区域疼痛综合征（CRPS）、骨痛、背痛、坐骨神经性疼痛、镰状细胞疼痛、关节炎、自体免疫疾病、难治性膀胱痛、带状疱疹痛、疱疹痛、腹痛和偏头痛。

167. 根据权利要求153至166中任一项所述的口服控释药物组合物，其中，所述口服控释药物组合物的剂型是片剂。

168. 根据权利要求167所述的口服控释药物组合物，其中，所述片剂是单层片剂。

169. 根据权利要求153至166中任一项所述的口服控释药物组合物，其中，所述口服控释药物组合物的剂型是囊片剂。

170. 根据权利要求169所述的口服控释药物组合物，其中，所述囊片剂是单层囊片剂。

171. 根据权利要求153至166中任一项所述的口服控释药物组合物，其中，所述口服控释药物组合物的剂型是胶囊剂。

172. 根据权利要求153至166中任一项所述的口服控释药物组合物，其中，所述口服控释药物组合物的剂型是丸剂。

173. 根据权利要求153至172中任一项所述的口服控释药物组合物，其中，在给药动作之后的富氘神经衰减性去甲氯胺酮（NANKET）化合物或其医药上可接受的盐从所述口服控释药物组合物释放的整个释药期间内，所述口服控释药物组合物以治疗有效量的血浆浓度在所述受试者体内输送富氘神经衰减性去甲氯胺酮（NANKET），以有效抑制所述受试者的N-甲基-D-天冬氨酸盐（NMDA）受体。

174. 根据权利要求153至173中任一项所述的口服控释药物组合物，其中，在给药至所述受试者之后，所述口服控释药物组合物输送治疗有效量的来自所述口服控释药物组合物

的所述药物,以有效抑制所述受试者的N-甲基-d-天冬氨酸盐(NMDA)受体。

175.根据权利要求153至173中任一项所述的口服控释药物组合物,其中,在给药至所述受试者之后,所述口服控释药物组合物输送治疗有效量的来自所述口服控释药物组合物的所述药物。

176.根据权利要求153至175中任一项所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物的释放期间延续为给药至所述受试者后的至少约8小时,以及,在所述8小时释放期间内,所述药物从口服控释药物组合物释放的程度为约50%至约100%。

177.根据权利要求153至175中任一项所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物的释放期间延续为给药至所述受试者后的至少约10小时,以及,在所述10小时释放期间内,所述药物从口服控释药物组合物释放的程度为约50%至约100%。

178.根据权利要求153至175中任一项所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物的释放期间延续为给药至所述受试者后的至少约12小时,以及,在所述12小时释放期间内,所述药物从口服控释药物组合物释放的程度为约50%至约100%。

179.根据权利要求153至175中任一项所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物的释放期间延续为给药至所述受试者后的至少约24小时,以及,在所述24小时释放期间内,所述药物从口服控释药物组合物释放的程度为约50%至约100%。

180.根据权利要求153至175中任一项所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物的释放期间延续为给药至所述受试者后的至少约36小时,以及,在所述36小时释放期间内,所述药物从口服控释药物组合物释放的程度为约50%至约100%。

181.根据权利要求153至175中任一项所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物的释放期间延续为给药至所述受试者后的至少约48小时,以及,在所述48小时释放期间内,所述药物从口服控释药物组合物释放的程度为约50%至约100%。

182.根据权利要求153至175中任一项所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物的释放期间延续为给药至所述受试者后的至少约8小时。

183.根据权利要求182所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物是氯胺酮,且在给药至所述受试者后的释放期间内,约92%的氯胺酮被释放。

184.根据权利要求153至175中任一项所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物的释放期间延续为给药至所述受试者后的至少约10小时。

185.根据权利要求184所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物是氯胺酮,且在给药至所述受试者后的释放期间内,约49%的氯胺酮被释放。

186.根据权利要求184所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物是氯胺酮,且在给药至所述受试者后的释放期间内,约56%的氯胺酮被释放。

187.根据权利要求184所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物是氯胺酮,且在给药至所述受试者后的释放期间内,约65%的氯胺酮被释放。

188.根据权利要求184所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物是氯胺酮,且在给药至所述受试者后的释放期间内,约72%的氯胺酮被释放。

189.根据权利要求184所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物是氯胺酮,且在给药至所述受试者后的释放期间内,约92.5%的氯胺酮被释放。

190.根据权利要求153至175中任一项所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物的

释放期间延续为至少12小时。

191. 根据权利要求190所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物是氯胺酮,且在给药至所述受试者后的释放期间内,约90%至约100%的氯胺酮被释放。

192. 根据权利要求153至175中任一项所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物的释放期间延续为至少约24小时。

193. 根据权利要求192所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物是氯胺酮,且在给药至所述受试者后的释放期间内,约62%的氯胺酮被释放。

194. 根据权利要求192所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物是氯胺酮,且在给药至所述受试者后的释放期间内,约78%的氯胺酮被释放。

195. 根据权利要求192所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物是氯胺酮,且在给药至所述受试者后的释放期间内,约82%的氯胺酮被释放。

196. 根据权利要求192所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物是氯胺酮,且在给药至所述受试者后的释放期间内,约92%的氯胺酮被释放。

197. 根据权利要求192所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物是氯胺酮,且在给药至所述受试者后的释放期间内,约95%的氯胺酮被释放。

198. 根据权利要求153至175中任一项所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物的释放期间延续为至少约36小时。

199. 根据权利要求198所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物是氯胺酮,且在给药至所述受试者后的释放期间内,约100%的氯胺酮被释放。

200. 根据权利要求153至175中任一项所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物的释放期间延续为至少约48小时。

201. 根据权利要求200所述的口服控释药物组合物,其中,所述药物是氯胺酮,且在给药至所述受试者后的释放期间内,约100%的氯胺酮被释放。

202. 根据权利要求153所述的口服控释药物组合物,其中,所述口服控释药物组合物是选自自由KTM-1、KTM-2、KTM-3、KTM-4、KTM-5、KTM-6、KTM-7、KTM-8、KTM-9、KTM-10、KTM-11、KTM-12、KTM-13、KTM-14、KTM-15和KTM-16组成的口服控释药物组合物的群组。

203. 一种用于口服给药至受试者的口服控释药物组合物,用于治疗被诊断患有、受苦于或易罹患疾病、病变或病症的患者,如被指示、认定或推荐使用氯胺酮治疗的患者,其中,所述患者需要使用所述口服控释药物组合物进行治疗,所述口服控释药物组合物包含:

(a) 氯胺酮、富氧神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、去甲氯胺酮、及/或富氧神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐,其量为约0.01至约10mg/kg受试者体重的范围,用于治疗、预防及/或管理所述受试者体内的疾病、病变或病症;以及

(b) 医药上可接受的赋形剂;

藉此,当将所述口服控释药物组合物口服给药至所述受试者时,所述氯胺酮、所述富氧神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、所述去甲氯胺酮、及/或所述富氧神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物、或其医药上可接受的盐从所述口服控释药物组合物的稳定释放得以维持,因此在所述氯胺酮、所述富氧神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、所述去甲氯胺酮、及/或所述富氧神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐从所述药物组合物释放期间,所述受试者血浆中不出现神经中毒峰值。

204. 一种用于口服给药至受试者的口服控释药物组合物, 用于治疗被诊断患有、受苦于或易罹患疾病、病变或病症的患者, 如被指示、认定或推荐使用氯胺酮治疗的患者, 其中, 所述患者需要使用所述口服控释药物组合物进行治疗, 所述口服控释药物组合物包含:

(a) 氯胺酮、富氧神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、去甲氯胺酮、及/或富氧神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐, 其量为约0.1至约5mg/kg受试者体重的范围, 用于治疗、预防及/或管理所述受试者体内的疾病、病变或病症; 以及

(b) 医药上可接受的赋形剂;

藉此, 当将所述口服控释药物组合物口服给药至所述受试者时, 所述氯胺酮、所述富氧神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、所述去甲氯胺酮、及/或所述富氧神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物、或其医药上可接受的盐从所述口服控释药物组合物的稳定释放得以维持, 因此在所述氯胺酮、所述富氧神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、所述去甲氯胺酮、及/或所述富氧神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物或其医药上可接受的盐从所述药物组合物释放期间, 所述受试者血浆中不出现神经中毒峰值。

神经衰减性氯胺酮和去甲氯胺酮化合物、其衍生物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请主张2014年11月4日提交的第62/074,645号美国临时专利申请案的权益权,该美国临时专利申请案通过引用而整体并入本文。

背景技术

[0003] 氯胺酮是N-甲基-d-天冬氨酸盐 (NMDA) 受体的非选择性拮抗剂,且被FDA许可用于全身麻醉的诱发和维持。它在治疗其它病症中也显示有效性,如缓解不同种类的疼痛 (Correll, 2003)、抑郁症 (Zarate, 2012)、急性脑损伤和中风 (Hertle, 2012)、癫痫 (Synowiec, 2013)、酒精依赖、阿兹海默症、哮喘和其它病变。

[0004] 氯胺酮用于治疗疼痛的口服功效已经被大量研究者证实并在近期评述 (Blonk, 2010)。多数情况下,氯胺酮通常作为从可商购的可注射配方 (1或10%氯胺酮水溶液) 制备的口服溶液而使用,时常与用于掩味的果汁或糖浆混合。固体剂型的氯胺酮也有若干例报导。特别是Yanagihara等人 (Yanagihara 1999, 2003) 报导了通过干法和湿法制粒制备的口服氯胺酮片剂的制备,其人体内的药代动力学与口服给药的糖浆配方相似。此外,Chong已经制备了总重量为1g且氯胺酮负载量为25mg的作为明胶基锭剂的氯胺酮的口服和舌下配方 (Chong, 2009)。

[0005] 当口服给药时,氯胺酮经由N-去甲基化进行首次肝代谢,并转化为活性代谢物去甲氯胺酮。氯胺酮的消除半衰期估计为2至3小时,而去甲氯胺酮为4小时。因此,口服给药氯胺酮的治疗窗口相对较短,建议该药物以多次日剂量口服给药,如每天3至5次,以实现想要的治疗效果。

[0006] 而且,固体剂型的氯胺酮一直受限于它的能力,它无法在不产生氯胺酮浓度的神经中毒峰值的前提下提供治疗有效剂量,甚至短期治疗有效剂量。事实上,超过最优效力的药物血浆浓度 (10至300ng/ml) 导致更显著的副作用,如镇静作用、幻觉、眩晕、及/或恶心,这些副作用可能不仅具有即时反应,而且影响治疗依从性。

[0007] 为了实现最优治疗指数,在较长时间内维持稳定的全身药物水平的最成功的给药途径似乎是输液 (Correll, 2004)。这一给药模式给出对该给药方式的直接定量控制,并有可能消除神经性副作用如源自氯胺酮的拟神经病毒性血浆浓度峰值的存在。然而,输液进程在患者管理以及过程成本方面存在挑战,难以在重症监护室 (ICU) 外给药。

[0008] 同样,对于模拟氯胺酮输液结果且不给出神经中毒 (如,拟神经病毒性) 血浆浓度的有效、更便利、且可控的氯胺酮配方仍存在需求,该配方填补了使用氯胺酮治疗病症如疼痛、抑郁症、创伤性脑损伤、中风、癫痫、酒精依赖、或阿兹海默症的空白。

发明内容

[0009] 本发明克服了上述与氯胺酮疗法相关的劣势和缺点,并针对新颖的、分离的及/或大体上纯的、同位素富集的神经衰减性去甲氯胺酮化合物、使用该化合物配制的新颖药物组合物、及其使用方法的发现,用于 (i) 治疗、(ii) 预防及/或 (iii) 管理被诊断患有、受苦于

或易罹患例如被认为、指出、试图或推荐使用氯胺酮治疗的疾病、病变或病症的受试者,该疾病、病变或病症包括疼痛、抑郁症、焦虑、创伤性脑损伤、中风、偏头痛、癫痫、精神分裂症、哮喘、创伤后应激障碍、躁郁症、酒精依赖、阿兹海默症、自杀倾向、孤独症、糖尿病性神经病、耳鸣、左旋多巴诱发的运动障碍、假延髓效应、延髓功能等。

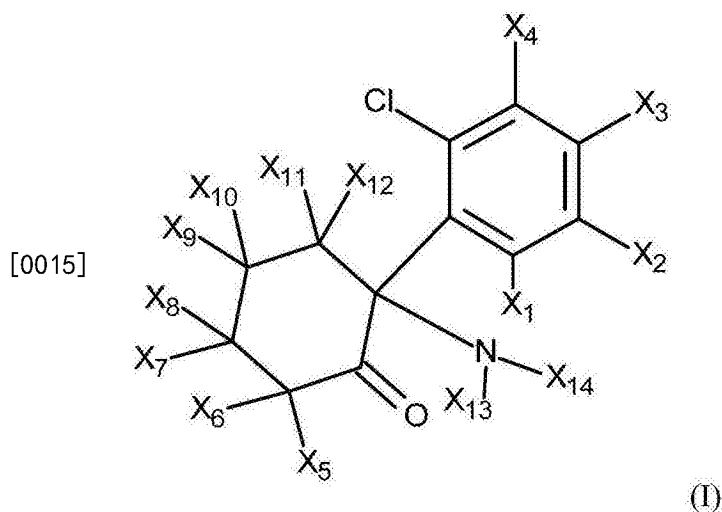
[0010] 根据本发明,该新颖的、分离的及/或大体上纯的、同位素富集的神经衰减性去甲氯胺酮化合物可配制为适用于口服给药(立即释放或控释)、非肠道给药、外用给药、直肠给药、阴道给药、鼻腔给药、吸入给药或液体给药的药物组合物,如口服剂型,如丸剂(如,片剂、胶囊剂、囊片剂、锭剂、糖锭剂、缓释剂、软胶囊剂、囊剂、微丸剂、大丸剂、软锭剂、口腔崩解片剂、舌下片剂和口含片剂)、薄膜、粉末、颗粒、晶体、溶液、糖浆、乳液和悬浮液;外用剂型,如贴剂、霜剂、油膏、凝胶液、糖浆、皮肤贴剂、真皮贴剂、软膏剂、药膏和植入物;眼部和耳部剂型,如滴剂、悬浮液、乳液、霜剂和凝胶;阴道环和插入物;栓剂;吸入剂型,如气凝胶、吸入剂、喷雾剂和汽化剂;以及非肠道剂型,如皮内(ID)、肌肉(IM)、骨内(IO)、腹膜内(IP)、静脉内(IV)、尾部、鞘内(ITH)、皮下(SC)给药剂型等。

[0011] 又根据本发明,该新颖的、分离的及/或大体上纯的、同位素富集的神经衰减性去甲氯胺酮化合物和使用该化合物配制的新颖药物组合物适用于(i)治疗任何具有被认为、试图、指出或推荐使用氯胺酮治疗的迹象的受试者,无论该氯胺酮使用迹象是FDA许可的或没有被临床试验认可的;及/或(ii)预防及/或管理任何可以被认为、试图、指出或推荐使用氯胺酮治疗的疾病、病变或病症,包括但不限于涉及诸如下列的任何疾病、病变或病症的治疗、预防及/或管理:疼痛、抑郁症、焦虑、创伤性脑损伤、中风、偏头痛、癫痫、精神分裂症、哮喘、创伤后应激障碍、躁郁症、酒精依赖、阿兹海默症、自杀倾向、孤独症、糖尿病性精神病、耳鸣、左旋多巴诱发的运动障碍、假延髓效应、延髓功能等。

[0012] 本发明也针对新颖口服控释神经衰减性氯胺酮(NAKET)及/或神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)药物配方及其使用方法的发现,用于口服给药,如口服控释片剂配方;用于提供比现有口服氯胺酮组合物改善的疗效和安全性。就此而言,该新颖口服神经衰减性氯胺酮(NAKET)及/或神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)药物配方被独特地设计,以确保治疗有效量的NAKET化合物如氯胺酮及/或任何式II化合物、及/或NANKET化合物如去甲氯胺酮、任何式I、(I-A)、(I-B)化合物及/或表A至D中揭示的任何化合物在进行给药至受试者的动作后的释药期间内,从该新颖口服药物配方中稳定释放。十分出人意料的是,如本发明所预期,本发明的新颖口服控释神经衰减性氯胺酮(NAKET)及/或神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)药物配方达到了这一疗效,而未造成可能诱发副作用的氯胺酮及/或去甲氯胺酮血浆浓度的神经中毒峰值,该副作用为例如镇静作用及/或拟精神病效应如幻觉、眩晕、和恶心。

[0013] 此外,本发明提供用于本发明的配方和方法中的新颖衍生物。在特别的具体实施形式中,本发明提供NAKET化合物及/或NANKET化合物的口服药物配方。某些特定的具体实施形式中,本发明的口服控释药物配方和给药方法,在一次口服给药动作后的释药期间内,提供NAKET化合物及/或NANKET化合物向受试者体内的稳定给药,该释药期间为约12小时或更长,例如,约24小时或更长、约36小时或更长、或甚至约48小时或更长,现在,向对象提供安全且治疗有效的NAKET化合物及/或NANKET化合物的口服治疗,该化合物包括氯胺酮和去甲氯胺酮。

[0014] 据此,本发明的一方面,提供式I化合物:



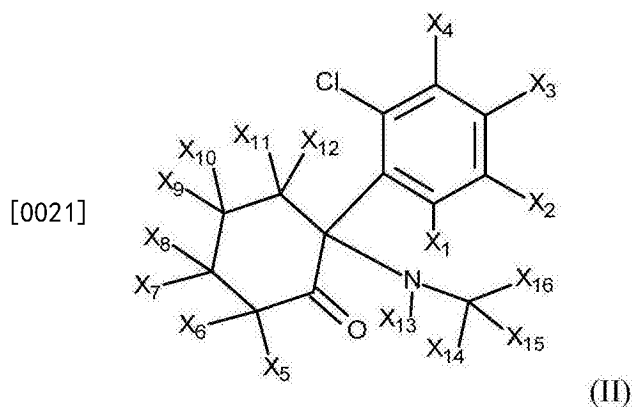
[0016] 其中，

[0017] X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘所组成的群组，且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘；或其盐。

[0018] 另一方面，本发明提供包含式I、(I-A)、(I-B)化合物及/或表A至D中揭示的任何化合物的新颖药物配方。

[0019] 再另一方面，本发明提供可口服给药的控释药物组合物，如控释单层片剂组合物，如与基质组合物配伍的控释单层片剂，包含治疗有效量的神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物，该化合物包括去甲氯胺酮、任何式I、(I-A)、(I-B)化合物及/或表A至D中揭示的任何化合物。

[0020] 又另一方面，本发明提供包含神经衰减性氯胺酮(NAKET)化合物的新颖药物配方，该化合物包括式II表示的氯胺酮：



[0022] 其中，

[0023] X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{15} 、和 X_{16} 各自独立选自由氢和氘所组成的群组，且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{15} 、和 X_{16} 中的至少一个是氘。

[0024] 另一方面，本发明提供可口服给药的控释药物组合物，如控释单层片剂组合物，如与基质组合物配伍的控释单层片剂，包含治疗有效量的神经衰减性氯胺酮(NAKET)化合物，该化合物包括氯胺酮及/或任何式II化合物。

[0025] 与该新颖的、分离的及/或大体上纯的、同位素富集的神经衰减性去甲氯胺酮化合

物类似,使用神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物及/或神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物,包括去甲氯胺酮、任何式I、(I-A)、(I-B) 化合物及/或表A至D中揭示的任何化合物,配制的口服控释药物组合物,适用于(1) 治疗具有任何可被认为、试图、指出或推荐使用氯胺酮治疗的迹象的受试者,无论该氯胺酮治疗迹象是FDA许可的或未经临床试验认可的;及/或(2) 预防及/或管理任何可被认为、试图、指出或推荐使用氯胺酮治疗的疾病、病变或病症。因此,另一独特的方面,本发明提供治疗受试者的方法,该方法包含对此需要的受试者给药本发明的口服控释药物组合物的步骤,该组合物使用治疗有效量的包括氯胺酮和任何式II化合物的神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物及/或包括去甲氯胺酮、任何式I、(I-A)、(I-B) 化合物和表A至D中揭示的任何化合物的神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 化合物配制,如本文中揭示,例如,该口服控释药物组合物是口服控释单层片剂组合物,因此,(1) 该受试者被有效治疗,而不在进行口服给药动作后在该受试者体内造成氯胺酮及/或去甲氯胺酮血浆浓度的神经中毒峰值,及/或(2) 诸如可被认为、试图、指出或推荐使用氯胺酮治疗的疾病、病变及/或病症,如疼痛、抑郁症、焦虑、创伤性脑损伤、中风、偏头痛、癫痫、精神分裂症、哮喘、创伤后应激障碍、躁郁症、酒精依赖、阿兹海默症、自杀倾向、孤独症、糖尿病性精神病、耳鸣、左旋多巴诱发的运动障碍、假延髓效应、延髓功能等得以有效治疗、预防及/或管理,而不在进行口服给药动作后在该受试者体内造成氯胺酮及/或去甲氯胺酮血浆浓度的神经中毒峰值。

[0026] 鉴于以上所述,氯胺酮领域技术人员现在应容易知悉,本发明通过向开处方医生提供安全有效的疗法来替代目前使用的氯胺酮疗法而给出较当前氯胺酮治疗的显着优点,该替代疗法可模拟氯胺酮输液疗法并在可被认为、试图、指出或推荐进行氯胺酮治疗的疾病、病变及/或病症的治疗、预防及/或管理中提供治疗性益处,包括但不限于任何涉及,举例而言,如疼痛、抑郁症、焦虑、创伤性脑损伤、中风、偏头痛、癫痫、精神分裂症、哮喘、创伤后应激障碍、躁郁症、酒精依赖、阿兹海默症、自杀倾向、孤独症、糖尿病性精神病、耳鸣、左旋多巴诱发的运动障碍、假延髓效应、延髓功能等疾病、病变或病症的治疗、预防及/或管理。

[0027] 十分出人意料的是,本发明的该新颖口服控释NAKET及/或NANKET药物配方和方法通过在口服给药动作之后,在该药物从该口服控释NAKET及/或NANKET药物配方中释放的整个释药期间内,策略性实现并维持治疗有效的氯胺酮及/或去甲氯胺酮血浆浓度,如不超过约10至300ng/ml氯胺酮血浆浓度而实施了这一重要且需要的治疗性目标,以有效治疗、预防及/或管理疾病、病变及/或病症,而不造成氯胺酮及/或去甲氯胺酮血浆浓度的神经中毒峰值。

附图说明

[0028] 虑及下述的本发明详细说明书并连同例示性说明本发明具体实施形式的后附图式和实施例,本发明的前述及其它目标、优点和特征及该目标、优点和特征得以实现的方式将变得更加容易知悉,其中:

[0029] 图1是氯胺酮从具有或不具有聚丙烯酸的HPMC基质(组合物KTM-1至KTM-3)中释放的释放曲线的图式说明;

[0030] 图2是氯胺酮从具有或不具有乳糖的Kollidon基质(组合物KTM-4至KTM-11)中释

放的释放曲线的图式说明;

[0031] 图3是氯胺酮从具有或不具有聚丙烯酸的脂质基质(组合物KTM-9至KTM-12)中释放的释放曲线的图式说明;

[0032] 图4是氯胺酮从两种不同分子量的PEO基质中释放的释放曲线的图式说明;

[0033] 图5是给药KTM-2片剂后,比格犬血液中氯胺酮浓度对于时间的图式说明;

[0034] 图6关于大鼠肝组织匀浆代谢检验,比较去甲氯胺酮与氘代去甲氯胺酮化合物11和12的半衰期;以及

[0035] 图7关于大鼠体内去甲氯胺酮与双氘代去甲氯胺酮化合物11的药代动力学(PK)数据。

具体实施方式

[0036] 氯胺酮用于治疗病症如疼痛或抑郁症、或用于偏头痛(如,具有预兆)、难治性哮喘、酒精依赖、癫痫、脑损伤及/或中风的市场,已经广泛聚焦在注射或输液给药上,盖因氯胺酮常常造成超出某些血浆浓度的后果,而这些血浆浓度会导致严重的神经性副作用。由于口服给药氯胺酮的治疗窗口相对较短,因此需要每天口服给药多剂量的药物,加上氯胺酮超出拟精神病毒性血浆浓度的可能性,片剂或胶囊形式的氯胺酮在商业上通常是失败的。尽管通常认为持续释放配方适用于全部药物,但这一配方的实施需要创造性贡献,且对于氯胺酮尚未实现。这一证据可能并不比市场上的大规模商业需求更明显。

[0037] 就此而言,当前专业人员更渴望得到氯胺酮静脉输液的具有24小时治疗有效血浆浓度曲线的替代品,同时争取使用氯胺酮的经长期研究并可预计的作为治疗剂的特性。然而,其它NMDA受体拮抗剂如右美沙芬或金刚烷胺的复杂分层片剂,尽管该片剂提供继独立配制的外层释放后进行芯材料延迟释放,仍未能实现超过12小时的NMDA受体拮抗剂释药时间。

[0038] 作为证据,测试了该领域已知的用于有效控制释放的非活性药物成分的几种常见基质,均不能实现24小时释放曲线。使用由羟丙基甲基纤维素和淀粉构成的控制释放基质,在约12小时的时候观察到氯胺酮的完全释放。再者,在含有多达20%的Compritol AT0 888 (Glycerol behenate, Gattesfosse)的脂质基质中,氯胺酮不会被保留超过4至6小时。

[0039] 但是,为了在类似氯胺酮输液但更便于患者护理的每天一次应用中维持治疗有效的药物浓度,氯胺酮及/或去甲氯胺酮释放应接近12至24小时,且应用方式并不给出氯胺酮及/或去甲氯胺酮血浆浓度的峰值。如是,本发明提供口服控释神经衰减性氯胺酮(NAKET)配方及/或口服控释神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)配方、治疗方法、和给药方法,其确保治疗有效浓度的氯胺酮及/或去甲氯胺酮从口服控释药物组合物稳定地释放,而不造成氯胺酮及/或去甲氯胺酮血浆浓度的镇静作用或拟精神病毒性峰值。

[0040] 特别地,本发明提供NAKET化合物包括氯胺酮的口服控释配方,如单层片剂配方。某些特定的具体实施形式中,该口服控释NAKET配方和给药方法在一次给药动作后向受试者提供12小时或更长,如24小时或更长,如长达36小时的稳定的NAKET给药,例如,该给药动作是设计量的配方的口服给药而不论是以单丸给药或以多丸给药。

[0041] 另一特定方面,本发明提供NANKET化合物包括去甲氯胺酮的口服控释配方,如单层片剂配方。某些特定的具体实施形式中,该口服控释NANKET配方和给药方法在一次给药

动作后向受试者提供12小时或更长,如24小时或更长,如长达36小时的稳定的NAKET给药,例如,该给药动作是设计量的控释配方的口服给药而不论是以单丸给药或以多丸给药。然而,某些具体实施形式中,为了实现这些NAKET及/或NANKET控释配方的优点如防篡改改性,这一治疗窗口的减小是所希望的。

[0042] 将参考下述定义揭示本发明,包括化合物、方法、和药物组合物/配方,方便起见,这些定义详述如下。除非明确排除,本文中使用的术语定义如下:

[0043] I. 定义

[0044] 本文中,除非明确排除或与语境明显矛盾,本发明语境(尤其在权利要求语境)中使用的术语“一”、“该”及类似术语解释为覆盖单数和复数。

[0045] 本文中使用的词“及/或”作为缩写,用以表示“及”,是揭示项目组合的表达;以及“或”,是揭示选择形式的术语的表达。例如,“氯胺酮及/或去甲氯胺酮”是下述:(1)氯胺酮和去甲氯胺酮(即,两者)以及(2)氯胺酮或去甲氯胺酮(即,任一者)的缩写。

[0046] 当指代本发明的化合物时,术语“化合物”指代具有同一化学结构的分子的集合或群体,但在这些分子的构造中可能存在同位素变种。因此,该领域技术人员将明确,由含有指明的氘源自的特定化学结构表示的化合物,也会含有较少量的在该结构中所指定氘位置的乙醇或多处具有氢原子的同位素体。本发明化合物中这些同位素体的相对量将取决于包括下列的因素:用来作成该化合物的氘代试剂的同位素纯度、以及用以制备该化合物的多个合成步骤中氘的并入效率。然而,如上文所述,以该化合物为基准计,这些同位素体的相对量优选为小于约49.9%。其它具体实施形式中,以该化合物为基准计,这些同位素体的总相对量将小于约47.5%、小于约40%、小于约32.5%、小于约25%、小于约17.5%、小于约10%、小于约5%、小于约3%、小于约1%、或小于约0.5%。

[0047] 本文中,“同位素富集的”指代合成性富集有一种或多种重原子同位素(如,氘)的化合物。因为同位素富集并非100%有效,可能存在富集状态较低且将具有较低质量的化合物杂质。同样,因为过富集(不想要的富集)和天然同位素丰度,可能存在较大质量的杂质。

[0048] 本发明的某些化合物拥有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键;按照绝对立体化学可定义为(R)-异构体或(S)-异构体的对映体、外消旋体、非对映体、互变异构体、几何异构体、立体异构体形式,且各种异构体为本发明的范畴所涵盖。本发明的化合物并不包括该技艺中已知不适用于合成及/或分离的化合物。本发明意为包括外消旋形式和光学纯形式的化合物。可使用手性合成子或手性试剂制备光学活性的(R)-异构体和(S)-异构体,或使用传统技术进行拆分。当本文中揭示的化合物含有烯键或其它几何不对称中心时,除非明确排除,倾向于该化合物包括E和Z两种几何异构体。

[0049] 除非另作说明,本文中描述的结构也意为包括该结构的全部立体化学形式;即,每一不对称中心的R构型和S构型。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映体混合物和非对映体混合物处于本发明的范畴内。

[0050] 本文中,术语“约”意为特定数值的可接受的误差幅度,其部分取决于该数值是如何测量或测定的。某些具体实施形式中,本文中使用的“约”将被该领域技术人员理解为该特定术语加减最高20%幅度。其它具体实施形式中,某些具体实施形式中,本文中使用的“约”将被该领域技术人员理解为该特定术语加减最高10%幅度。

[0051] 本文中,术语“分离的”意为已经移除或不合其它化合物或该化合物首次形成时存

在的生物学及/或化学材料。属于“分离的”包含从天然来源分离的化合物以及化学合成的化合物。

[0052] 本文中,属于“大体上纯的”意为,经标准分析方法如薄层色谱(TLC)、凝胶电泳、高效液相色谱(HPLC)、核磁共振(NMR)、和质谱(MS)测定的足够同质性,显现不含可容易检测的杂质;或足够纯,经进一步纯化不会可检测地改变该物质的理化性质、或生物和药学性质如酶促活性和生物活性。某些具体实施形式中,“大体上纯的”指代分子集合,其中,经标准分析方法测定,至少约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约97%、约98%、约98.5%、约99%、约99.5%、或约99.9%或更多的分子为单一化合物,包括其外消旋混合物或其单一立体异构体。

[0053] 术语“医药上可接受的盐”意为包括依据本文中揭示化合物中发现的特定取代基,使用相对非毒性的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本发明的化合物含有相对酸性的官能性时,可通过令该化合物的中性形式与足量的所希望的碱接触而获得碱加成盐,该碱可以是纯物质或溶解在适当的惰性溶剂中。医药上可接受的碱加成盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机胺盐、或镁盐、或类似的盐。当本发明的化合物具有将对碱性的官能性时,通过令所述化合物的中性形式与足量的所希望的酸接触而获得酸加成盐,所述酸可以是纯物质或溶解在适当的惰性溶剂中。医药上可接受的酸加成盐的实例包括从无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、单氢碳酸、磷酸、单氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、单氢硫酸、氢碘酸、或亚磷酸等衍生的盐,以及从相对非毒性的有机酸如醋酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、棕榈酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、草酸、甲磺酸等衍生的盐。也包括氨基酸如天冬氨酸等的盐,以及有机酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(见,举例而言,Berge et al.,“Pharmaceutical Salts”,Journal of Pharmaceutical Science,1977,66,1-19)。本发明的某些具体化合物含有可将该化合物转化为碱加成盐或酸加成盐的碱性和酸性两种官能性。

[0054] 因此,本发明的化合物可作为盐而存在,如与医药上可接受的酸形成的盐。本发明包括此类盐。此类盐的非限制性实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、醋酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、丙酸盐、酒石酸盐(如,(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐、或包括外消旋混合物的其混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐、和氨基酸盐如谷氨酸盐,以及四级铵盐(如,碘甲烷、碘乙烷等)。可通过该领域技术人员所知的方法制备这些盐。

[0055] 优选通过以传统方式接触与碱或酸形成的盐并分离母体化合物,而制备中性形式的该化合物。该化合物的母体形式的某些物理性质如在极性溶剂中的溶解度可不同于多种盐形式。

[0056] 除了盐形式之外,本发明提供前药形式的化合物。本文中揭示的化合物的前药是在生理条件下容易进行化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。本文中揭示的化合物的前药可在给药后在体内转化。此外,在体外环境如,举例而言,当与适当的酶或化学试剂接触时,前药可通过化学或生物化学方法转化为本发明的化合物。

[0057] 本发明的某些化合物可以非溶剂合物形式以及溶剂合物形式存在,包括水合形式。通常,溶剂合物形式与非溶剂合物形式等价,且均为本发明的范畴所涵盖。本发明的某些化合物可以多晶形式或无定形的形式存在。通常,对于本发明的预期用途,全部物理形式均等价,且倾向于处于本发明的范畴内。

[0058] “医药上可接受的赋形剂”和“医药上可接受的载剂”指代辅助将活性剂给药至受试者并被该受试者吸收的物质,该物质可包括在本发明的组合物中而不造成患者的显着的毒性副作用。医药上可接受的赋形剂的非限制性实例包括水、NaCl、生理盐水、乳酸化林格溶液、生理蔗糖溶液、生理葡萄糖溶液、粘合剂、填料、崩解剂、润滑剂、涂层、甜味剂、芳香剂、盐溶液(如,林格溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物如乳糖、直链淀粉或淀粉、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯基吡咯啉、和着色剂等。这些制剂可以经消毒,且若需要,与部与本发明化合物进行有害反应的助剂如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂、及/或芳香物质等混合。该领域技术人员将认识到,其它药学赋形剂可用于本发明中。

[0059] 术语“制剂”倾向于包括该活性化合物与作为载剂的封装材料的配方,提供一种胶囊,在该胶囊内,具有或不具有其它载剂的活性组分被该载剂环绕,因此活性组分与载剂联合。同样,包括扁囊剂和菱锭剂。片剂、粉末、胶囊、丸剂、扁囊剂、和菱锭剂可作用适用于口服给药的固体剂型而使用。

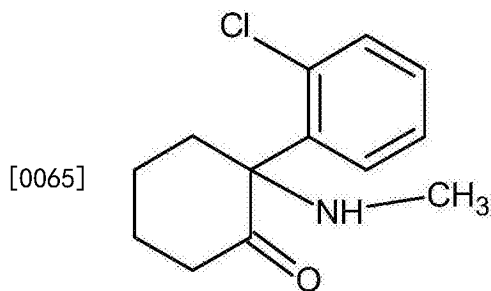
[0060] “接触”是根据其平时一般意义使用的,且指代令至少两种截然不同的品种(如,化学化合物,包括生物分子或细胞)变得足够接近以反应、相互作用或物理碰触的进程。但应知悉,所得反应产物可直接从所加入试剂之间的反应产生或从来自所加入试剂的一种或多种能在该反应混合物中产生的中间体产生。

[0061] 术语“接触”可包括令两个品种反应、相互作用、物理碰触,其中,该两个品种可以是本文中揭示的化合物以及蛋白质或酶。一些具体实施形式中,接触包括令本文中揭示的化合物与信号传递通道中牵涉的蛋白质或酶相互作用。

[0062] 如本文中定义,关于蛋白质的术语“活化(activation、activate、activating)”等指代蛋白质从初始非活性或失活状态转化为生物活性衍生物。这些术语引用活化(activation、activating)、敏化、或上调信号转导或酶促活性或疾病中下降的蛋白质的量。

[0063] 如本文中定义,关于蛋白质抑制剂相互作用的术语“抑制(inhibition、inhibit、inhibiting)”等意为对蛋白质的活性或功能产生相对于不存在该抑制剂情况下该活性或功能的负面影响(如,降低)。具体实施形式中,抑制意为对蛋白质的浓度或水平产生相对于不存在该抑制剂情况下该浓度或水平的负面影响(如,降低)。具体实施形式中,抑制指代疾病或疾病症状的减轻。具体实施形式中,抑制指代特定蛋白质靶标的活性的下降。因此,抑制包括,至少部分地包括,部分或总体地阻断刺激;减少、防止、延迟活化;或失活、减感、或下调信号转导或酶促活性或蛋白质的量。具体实施形式中,抑制指代直接相互作用(如,抑制剂结合至该靶标蛋白质)导致的靶标蛋白质活性的下降。具体实施形式中,抑制指代间接相互作用(如,抑制剂结合至一活化靶标蛋白质的蛋白质,从而防止该靶标蛋白质的活化)导致的靶标蛋白质活性的下降。

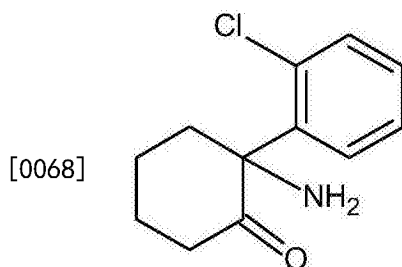
[0064] 在本文中单独使用时,术语“氯胺酮”是该领域公认的,是分子(R,S)-2-(2-氯苯基)-2-(甲基胺基)环己酮的通用名,或



氯胺酮

[0066] 氯胺酮是广为人知的药物,水溶性极佳(如,盐酸氯胺酮在水中的溶解度为约200mg/ml),且因此具有从聚合物基质中快速释放的高倾向性。术语“氯胺酮”意欲包括外消旋和对映体富集如对映体纯的两种形式。某些具体实施形式中,该氯胺酮是外消旋氯胺酮。某些具体实施形式中,该氯胺酮对映体富集一种对映体。特定的具体实施形式中,该氯胺酮富集S对映体。特定的具体实施形式中,该氯胺酮富集R对映体。

[0067] 本文中单独使用时,术语“去甲氯胺酮”是该领域公认的,是分子(R,S)-2-(2-氯苯基)-2-(氨基)环己酮的通用名,或



去甲氯胺酮

[0069] 去甲氯胺酮是氯胺酮去甲基化的代谢产物,多被认为是活性的,且显示与氯胺酮相似但略慢的清除性;但与氯胺酮相比,这一活性已经被显着降低(大约三分之一)。术语“去甲氯胺酮”意欲包括外消旋和对映体富集如对映体纯的两种形式。某些具体实施形式中,该去甲氯胺酮是外消旋氯胺酮。某些具体实施形式中,该去甲氯胺酮对映体富集一种对映体。特定的具体实施形式中,该去甲氯胺酮富集S对映体。特定的具体实施形式中,该去甲氯胺酮富集R对映体。

[0070] 本文中,词语“最大极限维持的释放”揭示了本发明某些配方的释放窗口被配制为延长释放期至最大值,而该最大值终究受限于消化道将全部药物随食物一起消化排泄的时间。

[0071] 词语“防篡改”在该领域中被公认为揭示药物配方的某些方面,令该配方更难以通过提取用于静脉应用或通过破碎作为毒品而滥用该配方的药物部分;并因此降低药物滥用的风险。

[0072] 本文中,术语“稳定”揭示了分子浓度如氯胺酮浓度的适当水平或稳态水平。

[0073] 本文中,术语“合成的”或“合成地”指代非天然出现且通过人工生产如经化学合成的本文中揭示的化合物或组合物。本文中揭示的“合成的”化合物或组合物不会包括生物体内产生的化合物或所给药的化合物或药剂的代谢产物。

[0074] 本文中,术语“组合物”等价于术语“配方”。

[0075] 本文中,词语“给药动作”揭示了在短时间窗口如少于10分钟内以一丸或多丸形式

向受试者给药给定剂量。

[0076] 本文中,词语“释药期间”揭示了神经衰减性氯胺酮从基质中释放以提供氯胺酮和去甲氯胺酮的血浆浓度的时间窗口。释药期间的开始时间定义为口服给药至受试者的点,这一时间点被认为约等于进入胃部并被胃酶和酸初始溶解的时间点。

[0077] 本文中,除非另有指定,术语“治疗(treat、treating、treatment)”指代疾病、病变或病症或与该疾病、病变或病症相关的一个或多个症状的消除或缓解。某些具体实施形式中,该术语指代将本发明配方给药至患有疾病、病变或病症的受试者而最小化该疾病、病变或病症的进展或恶化。一些具体实施形式中,该术语指代,在特定疾病、病变或病症的症状开始显现后,给药本文提供的配方。本文中,术语“治疗(treat、treating、treatment)”等覆盖了受试者如哺乳动物体内疾病、病变或病症的治疗,且包括下述至少一者:(i)抑制该疾病、病变或病症,即,部分地或完全地停止其发展;(ii)减轻该疾病、病变或病症,即,造成该疾病、病变或病症的症状的衰退,或缓解该疾病、病变或病症的症状;以及(iii)令该疾病、病变或病症逆转或衰退,优选消除或治愈该疾病、病变或病症。特定的具体实施形式中,术语“治疗(treat、treating、treatment)”等覆盖了哺乳动物如灵长类如人体内的疾病、病变或病症的治疗,且包括上述(i)、(ii)、和(iii)的至少一者。如该领域已知的,可能需要根据患者的年龄、体重、一般健康情况、性别、饮食、给药时间、药物相互作用和病症的严重性进行调整,且该领域技术人员可基于本文中揭示的发明通过常规实验确定该调整。

[0078] 本文中,术语“受试者”和“患者”可互换使用。术语“受试者”和“患者”指代动物(如,鸟如鸡、鹌鹑或火鸡)或哺乳动物,包括非灵长类(如,牛、猪、马、绵羊、兔、豚鼠、大鼠、猫、狗、和小鼠)和灵长类(如,猴、黑猩猩和人)。特定的具体实施形式中,该受试者是人。

[0079] 本文中,除非另有指定,术语“预防及/或防止(prevent、preventing、prevention)”指代预防疾病、病变或病症或其一个或多个症状的出现、复发或蔓延。某些具体实施形式中,该术语指代,在症状出现之前,将具有或不具有其它额外的活性化合物的神经衰减性氯胺酮(NAKET)、神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐给药至受试者,特别是具有罹患本文中提供的疾病、病变或病症的风险的患者。该术语涵盖对特定疾病、病变或病症的症状的抑制或减轻。特别地,具有疾病、病变或病症的家族病史的受试者,是某些具体实施形式中预防策略的最佳人选。此外,具有复发病状病史的受试者也是实施该预防策略的潜在人选。就此而言,“预防及/或防止(prevent、preventing、prevention)”可与术语“预防性治疗”互换使用。某些具体实施形式中,通过给药预防有效量的本发明的神经衰减性氯胺酮(NAKET)、神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)、或本文中揭示的任何化合物(如,氯胺酮、去甲氯胺酮、根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐而实现所述预防。

[0080] 本文中,除非另有指定,“治疗有效量”或“有效量”的活性剂,如神经衰减性氯胺酮(NAKET)、神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,是足以在疾病、病变或病症的治疗或管理中提供治疗性益处的量,或足以迟滞或最小化与该疾病、病变或病症相关的一个或多个症状

的量。治疗有效量的神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 意为单独使用或与其它疗法或化合物 (如, NANKET) 的神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 的量, 其在该疾病、病变或病症的治疗或管理中提供治疗性益处。同样, 治疗有效量的本文中揭示的任何化合物 (如, 根据式 (I)、(I-A)、(I-B)、和 (II) 任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐, 意为单独使用或与其它疗法或化合物 (如, NANKET) 的本文中揭示的任何化合物 (如, 根据式 (I)、(I-A)、(I-B)、和 (II) 任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐的量, 其在该疾病、病变或病症的治疗或管理中提供治疗性益处。术语“治疗有效量”可涵盖改善整体疗法的量; 减轻或避免症状或造成疾病、病变或病症的量; 或提升其它治疗剂的治疗效力的量。可通过考虑多种因素来确定用于需要此治疗的特定患者的治疗有效量, 该因素例如待治疗的病症、患者的整体监控情况、给药方法、副作用的严重性等。对于本文中揭示的任何化合物, 该治疗有效量可从细胞培养试验中初步确定。靶标浓度将是能实现本文中揭示的方法的活性化合物浓度, 如使用本文中揭示的方法或该领域已知方法所测。如该领域中习知的, 人体内使用的治疗有效量也可从动物模型测得。举例而言, 用于人类的剂量可表述为实现在动物体内已经发现有效的浓度。可通过如上文所述者监控化合物有效性和上调或下调剂量来调整人体内的剂量。基于上述和其它方法调整以实现人体内的最大效力, 完全处于该领域技术人员的能力范围内。

[0081] 本文中, 除非另有指定, 术语“管理 (manage、managing、management)”指代预防或减缓疾病、病变或病症或其一个或多个症状的发展、蔓延或恶化。通常, 受试者从预防剂及/或治疗剂获得的有益效果并不导致该疾病、病变或病症的治愈。就此而言, 术语“管理 (manage、managing、management)”涵盖治疗已经苦于特定疾病、病变或病症且症状试图尝试预防或最小化该疾病、病变或病症复发的受试者。

[0082] 本文中, 除非另有指定, “预防有效量”的活性剂如神经衰减性氯胺酮 (NAKET), 是足以预防疾病、病变或病症或防止其复发的量。预防有效量的神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 意为, 单独使用或与其它药剂 (如, NANKET) 合用的神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 的量, 在该疾病的预防中提供预防性益处。术语“预防有效量”可涵盖改善整体预防性的量或提升其它预防剂的预防效力的量。同样, 预防有效量的本文中揭示的任何化合物 (如, 根据式 (I)、(I-A)、(I-B)、和 (II) 任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐, 意为单独使用或与其它疗法或化合物 (如, NANKET) 合用的本文中揭示的任何化合物 (如, 根据式 (I)、(I-A)、(I-B)、和 (II) 任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物) 的量, 在该疾病的预防中提供预防性益处。

[0083] 本文中, 词语“神经中毒峰值”用来揭示在给药至受试者的动作之后, 氯胺酮及/或去甲氯胺酮的血浆浓度峰值, 该峰值会产生镇静作用的副作用及/或拟精神病效应, 如幻觉、眩晕、及恶心; 其不仅具有即时反响, 也对治疗依从性造成负面效应。特别地, 早血液浓度水平大于300ng/L时, 氯胺酮副作用变得更加显着。

[0084] “患者”或“受试者”或“有此需要的受试者”指代被诊断患有、受苦于或易罹患疾病、病变或病症的活的生物体或动物, 其中, 该疾病、病变或病症可通过给药本文中提供分离的及/或大体上纯的、同位素富集的神经衰减性去甲氯胺酮化合物, 包括使用该化合物配

制的药物组合物,或新颖口服控释NAKET或NANKET药物组合物进行治疗。非限制性实例包括人、其它哺乳动物、牛、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、绵羊、奶牛、鹿、及其它非哺乳类动物。一些具体实施形式中,患者是人。

[0085] 可依据患者的需求和所采用的化合物而改变剂量。在本发明的情境中,给药至患者的剂量应足以影响该患者随时间的有益治疗性响应。剂量大小也将通过生存、天性、和任何有害副作用事件而确定。确定用于特定境况的适当剂量处于从业者的技能范围内。通常,治疗以较小剂量开始,该剂量小于该化合物的最佳剂量。之后,以小增量增加该剂量,直至达到该情形下的最佳效果。可单独调整剂量和增量,以提供对正在治疗的特定临床迹象有效的给药化合物水平。这将提供与个体疾病状态严重性相称的治疗方案。

[0086] II. 本发明的化合物

[0087] 虑及氯胺酮广为人知的用途和本文中揭示的发现,氯胺酮可配制为口服制剂,以提供口服控释神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 药物配方,如具有比现有口服配方降低的神经学副作用,本发明的方法和NAKET配方可包含氯胺酮或其某些衍生物。进一步基于这一关于本文中揭示的氯胺酮、氯胺酮衍生物、及其配方的集体性理解以提供NAKET,本发明也提供去甲氯胺酮在作为神经衰减性去甲氯胺酮 (NANKET) 而单独给药或与其它药剂(如,包括NAKET)组合给药中的用途,并认为某些去甲氯胺酮衍生物在这些NANKET配方的给药中具有优势。

[0088] 据此,本发明提供本发明的方法和配方,其可包含氯胺酮及/或去甲氯胺酮、或其衍生物、以及本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。某些具体实施形式中,在不显着影响本文中揭示的配方、或氯胺酮/去甲氯胺酮实现所希望的本文中揭示的治疗效果的能力的前提下,即,具有与该氯胺酮/去甲氯胺酮衍生物从口服控释药物配方释放的治疗有效浓度(如,基于迹象)相似的稳定释放而不造成产生镇静作用或拟精神病毒性峰值的氯胺酮或去甲氯胺酮衍生物血浆浓度,该氯胺酮或去甲氯胺酮、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)或其医药上可接受的盐可以任何方式进行衍生。

[0089] 本发明的某些具体实施形式中,氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,是对映体富集的,如,对于一种对映体是光学纯的。特定的具体实施形式中,氯胺酮及/或去甲氯胺酮、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐是S对映体(如,式(I)、(I-A)、和(I-B)任一者中由“*”标记的碳具有S-构型)富集的,如S-去甲氯胺酮。

[0090] A. 氘代衍生物

[0091] 本发明的特定具体实施形式中,该衍生物可以是氘代衍生物。举例而言,该氯胺酮或去甲氯胺酮可氘代为具有一个氘原子。某些具体实施形式中,该氯胺酮或去甲氯胺酮可氘代为具有两个氘原子。某些具体实施形式中,该氯胺酮或去甲氯胺酮可氘代为具有三个

氘原子。某些具体实施形式中,该氯胺酮或去甲氯胺酮可氘代为具有超过三个的氘原子。

[0092] 本发明的化合物中,除非另有说明,任何未具体指定为特定的同位素如氘的原子,意为表示该原子的任何适当的同位素。除非另有说明,当一位置具体指定未“H”或“氢”时,理解为该位置具有天然同位素组成丰度的氢。应认识到,依据合成中所用化学材料的来源,合成性化合物中出现了天然同位素丰度的一些改变。因此,特定化合物的制备将固有地含有少量氘代同位素体及/或含¹³C的同位素体。虽然存在这一改变,与本发明化合物的适宜同位素替代程度相比,这种天然丰度适宜的氢同位素和碳同位素的浓度小且不重要。见,例如,Wada E et al,Seikagaku 1994,66:15;Ganes L Z et al.,Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol 1998,119:725。本发明的化合物中,当特定位置被指定为具有氘时,理解为该位置的氘丰度大幅度大于氘的天然丰度,而氘的天然丰度约为0.015%。典型地,在所述化合物中指定为氘的每一原子处,指定为具有氘的位置的最小同位素富集因子为至少3000 (45%氘并入度)。

[0093] 本文中,术语“同位素富集因子”意为特定同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比。某些具体实施形式中,本发明的化合物中每一指定氘原子的同位素富集因子为至少约3500 (每一指定氘原子的氘合并度为52.5%)、至少约4000 (60%氘合并度)、至少4500 (67.5%氘合并度)、至少约5000 (75%氘合并度)、至少5500 (82.5%氘合并度)、至少约6000 (90%氘合并度)、至少约6333.3 (95%氘合并度)、至少约6466.7 (97%氘合并度)、至少约6600 (99%氘合并度)、或至少约6633.3 (99.5%氘合并度)。

[0094] 某些具体实施形式中,本发明的任何化合物中未指定为氘的每一原子以其天然同位素丰度存在。

[0095] i. 氘代去甲氯胺酮及相关化合物

[0096] 考虑到本公开及理解,由于可导致这些物质的代谢性氧化降低的动态氘同位素效应,氘代去甲氯胺酮在临床应用上尤其具有吸引力。去甲氯胺酮的这些体内代谢转化是通过CYP酶介导的,且通过这些羟基化衍生物的脱氢、羟基化和醛糖酸化反应而发生在该分子的环己酮部分的有效部分中。但是,一些代谢产物发源于芳基环的氢化。通常,该氘同位素效应,连同本发明的配方一起,给出用于本文中揭示方法中的非常有益的治疗方法。

[0097] 一方面,本发明的特征在于,神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物、或其医药上可接受的盐。

[0098] 一方面,本发明的特征在于,经纯化的神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物、或其医药上可接受的盐。

[0099] 另一方面,本发明的特征在于,本文中揭示的同位素富集的神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物、或其医药上可接受的盐。

[0100] 一方面,本发明特征在于,纯的、同位素富集的神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物、或其医药上可接受的盐,如本文中揭示。

[0101] 又一方面,本发明特征在于,包含神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物、或其医药上可接受的盐的配方,如本文中揭示。

[0102] 另一方面,本发明的特征在于,一种组合物,其包含本文中揭示的神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物或其医药上可接受的盐。

[0103] 另一方面,本发明的特征在于,本文中揭示的神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化

合物的医药上可接受的盐、或其医药上可接受的盐。

[0104] 另一方面,本发明的特征在于,分离的神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物、或其医药上可接受的盐。

[0105] 另一方面,本发明的特征在于,同位素富集的(如,氘富集的)神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物、或其医药上可接受的盐。

[0106] 另一方面,本发明的特征在于,物质的合成性组合物,包含神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物、或其医药上可接受的盐。

[0107] 另一方面,本发明的特征在于,物质的合成性组合物,包含同位素富集的(如,氘富集的)神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物、或其医药上可接受的盐。

[0108] 另一方面,本发明的特征在于,用于治疗被诊断患有、受苦于、或易罹患疾病、病变或病症(如,可使用氯胺酮进行治疗的疾病、病变或病症)的受试者的药物组合物,其中,该受试者需要此治疗,所述药物组合物包含:

[0109] (a) 本文中揭示的神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物或其医药上可接受的盐;以及

[0110] (b) 医药上可接受的赋形剂。

[0111] 又一方面,本发明的特征为药物组合物,其包含

[0112] (a) 本文中揭示的神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物或其医药上可接受的盐;以及

[0113] (b) 医药上可接受的赋形剂。

[0114] 另一方面,本发明的特征在于,治疗被诊断患有、受苦于、或易罹患疾病、病变或病症(如,可使用氯胺酮进行治疗的疾病、病变或病症)的受试者的方法,该方法包含向该受试者给药本文中揭示的神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物、或其医药上可接受的盐,其量为有效用于治疗、预防、及/或管理该疾病、病变或病症。

[0115] 一方面,本发明的特征在于,式(I)化合物、或其医药上可接受的盐。

[0116] 一方面,本发明的特征在于,纯化的式(I)化合物、或其医药上可接受的盐。

[0117] 另一方面,本发明的特征在于,本文中揭示的同位素富集的式(I)化合物、或其医药上可接受的盐。

[0118] 一方面,本发明的特征在于,纯的、同位素富集的式(I)化合物、或其医药上可接受的盐,如本文中揭示。

[0119] 又其它方面,本发明的特征在于,一种配方,包含本文中揭示的式(I)化合物或其医药上可接受的盐

[0120] 另一方面,本发明的特征在于,一种组合物,包含本文中揭示的式(I)化合物、或其医药上可接受的盐。

[0121] 另一方面,本发明的特征在于,本文中揭示的式(I)化合物的医药上可接受的盐、或其医药上可接受的盐。

[0122] 另一方面,本发明的特征在于,经分离的式(I)化合物、或其医药上可接受的盐。

[0123] 另一方面,本发明的特征在于,同位素富集的(如,氘富集的)式(I)化合物、或其医药上可接受的盐。

[0124] 另一方面,本发明的特征在于,物质的合成性组合物,包含式(I)化合物、或其医药

上可接受的盐。

[0125] 另一方面,本发明的特征在于,物质的合成性组合物,包含同位素富集的(如,氘富集的)式(I)化合物、或其医药上可接受的盐。

[0126] 另一方面,本发明的特征在于,用于治疗被诊断患有、受苦于、或易罹患疾病、病变或病症(如,可使用氯胺酮进行治疗的疾病、病变或病症)的受试者的药物组合物,其中,所述受试者需要此治疗,所述药物组合物包含:

[0127] (c) 本文中揭示的式(I)化合物、或其医药上可接受的盐;以及

[0128] (d) 医药上可接受的赋形剂。

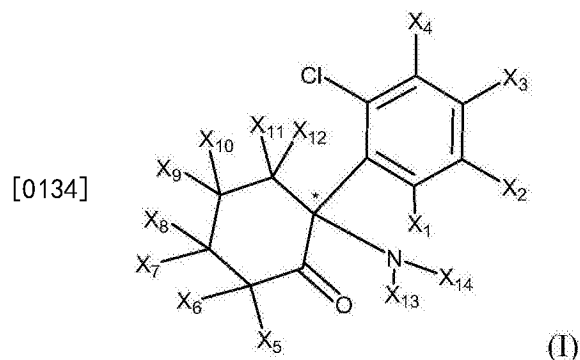
[0129] 又一方面,本发明的特征在于,一种药物组合物,包含:

[0130] (c) 本文中揭示的式(I)化合物或其医药上可接受的盐;以及

[0131] (d) 医药上可接受的赋形剂。

[0132] 另一方面,本发明的特征在于,用于治疗被诊断患有、受苦于、或易罹患疾病、病变或病症(如,可使用氯胺酮进行治疗的疾病、病变或病症)的受试者的方法,该方法包含向该受试者给药本文中揭示的式(I)化合物、或其医药上可接受的盐,其量为有效用于治疗、预防、及/或管理所述疾病、病变或病症。

[0133] 本发明的某些具体实施形式中,式(I)化合物具有下述结构,



[0135] 或其医药上可接受的盐,

[0136] 其中,

[0137] X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘所组成的群组,且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘。

[0138] 式(I)的某些具体实施形式中,当 X_1 、 X_2 、 X_3 、和 X_4 各自为氘时,则 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘。

[0139] 式(I)的某些具体实施形式中, X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、和 X_{12} 中的至少一个是氘。

[0140] 式(I)的某些具体实施形式中, X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、和 X_{12} 是氘。其它具体实施形式中, X_{13} 和 X_{14} 是氘。

[0141] 式(I)的某些具体实施形式中, X_5 和 X_6 是氘, X_7 和 X_8 是氘, X_9 和 X_{10} 是氘,及/或 X_{11} 和 X_{12} 是氘。

[0142] 式(I)的某些具体实施形式中, X_5 和 X_6 是氘。式(I)的某些具体实施形式中, X_7 和 X_8 是氘, X_9 和 X_{10} 是氘,及/或 X_{11} 和 X_{12} 是氘。其它具体实施形式中, X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自为氘。

[0143] 式(I)的某些具体实施形式中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 是氘。

- [0144] 式(I)的某些具体实施形式中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 是氢。
- [0145] 式(I)的某些具体实施形式中, X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 是氘。
- [0146] 式(I)的某些具体实施形式中, X_5 、 X_6 、 X_7 和 X_8 是氢。
- [0147] 式(I)的某些具体实施形式中, X_{13} 和 X_{14} 是氘。
- [0148] 式(I)的某些具体实施形式中, X_{13} 和 X_{14} 是氢。
- [0149] 某些具体实施形式中,式(I)化合物可经分离。
- [0150] 某些具体实施形式中,式(I)化合物可经纯化。据此,本发明提供一组合物,其含有的氘代衍生物比非氘代类似物含量高。
- [0151] 某些具体实施形式中,式(I)化合物是经分离或纯化的,如,以式(I)中存在的同位素体总量为基准且以重量计,式(I)化合物以至少50%(如,至少约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约97%、约98%、约98.5%、约99%、约99.5%、或约99.9%或更高)的纯度存在。因此,特定的具体实施形式中,包含式(I)化合物的组合物中该化合物的同位素体的分布中,以重量计,至少约50%的同位素体是所列举的化合物。其它具体实施形式中,以重量计,至少约90%、约95%、约97%、约98%、约98.5%、约99%、约99.5%、或约99.9%或更多的同位素体是所列举的化合物。
- [0152] 某些具体实施形式中,在式(I)化合物的指定位置,式(I)化合物中指定为氘的任何位置处的氘合并度为至少约45%(如,至少约52.5%、至少约60%、至少约67.5%、至少约75%、至少约82.5%、至少约90%、至少约95%、至少约97%、至少约99%、或至少约99.5%)。因此,特定的具体实施形式中,包含式(I)化合物的组合物中该化合物的同位素体的分别中,至少约45%的同位素体在该指定位置包括D。其它具体实施形式中,至少约90%、约95%、约97%、约98%、约98.5%、约99%、约99.5%、或约99.9%或更多的同位素体在该指定位置包括D。
- [0153] 某些具体实施形式中,式(I)化合物“大体上不含”该化合物的其它同位素体。举例而言,存在小于约50%、小于约25%、小于约10%、小于约5%、小于约2%、小于约1%、或小于约0.5%的其它同位素体。
- [0154] 术语“同位素体”指代一物质,其具有与本发明的特定化合物相同的化学结构和分子式,但在一个或多个位置具有不同的同位素组成,如H对于D。因此,同位素体在其同位素组成方面不同于本发明的特定化合物。
- [0155] 一方面,本发明的特征为式(I-A)或(I-B)化合物、或其医药上可接受的盐。
- [0156] 一方面,本发明的特征为纯化的式(I-A)或(I-B)化合物、或其医药上可接受的盐。
- [0157] 另一方面,本发明特征在于,同位素富集的式(I-A)或(I-B)化合物、或其医药上可接受的盐、如本文中揭示。
- [0158] 一方面,本发明的特征为纯化的、同位素富集的式(I-A)或(I-B)化合物、或其医药上可接受的盐,如本文中揭示。
- [0159] 又一方面,本发明的特征为一种配方,其包含本文中揭示的式(I-A)或(I-B)化合物或其医药上可接受的盐。
- [0160] 另一方面,本发明的特征为一种组合物,其包含本文中揭示的式(I-A)或(I-B)化合物或其医药上可接受的盐。
- [0161] 另一方面,本发明的特征为本文中揭示的式(I-A)或(I-B)化合物或其医药上可接

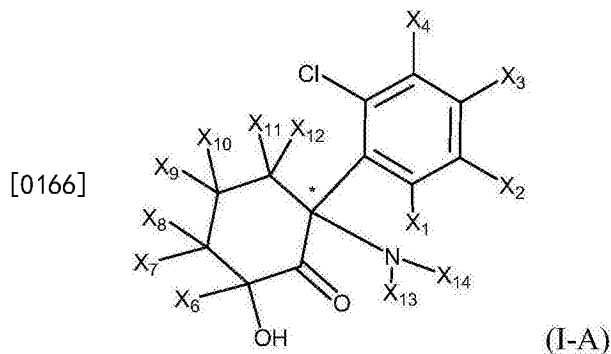
受的盐。

[0162] 又一方面,本发明的特征在于一种药物组合物,其包含

[0163] (a) 本文中揭示的式 (I-A) 或 (I-B) 化合物或其医药上可接受的盐;以及

[0164] (b) 医药上可接受的赋形剂。

[0165] 本发明的某些具体实施形式中,式 (I-A) 化合物具有下述结构,



[0167] 或其医药上可接受的盐,

[0168] 其中,

[0169] $X_1, X_2, X_3, X_4, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}$, 和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘所组成的群组, 且 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}$, 和 X_{14} 中的至少一个是氘。

[0170] 式 (I-A) 的某些具体实施形式中, 当 X_1, X_2, X_3 , 和 X_4 各自为氘时, 则 $X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}$, 和 X_{14} 中的至少一个是氘。

[0171] 式 (I-A) 的某些具体实施形式中, $X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}$, 和 X_{12} 中的至少一个是氘。

[0172] 式 (I-A) 的某些具体实施形式中, $X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}$, 和 X_{12} 是氘。其它具体实施形式中, X_{13} 和 X_{14} 是氘。

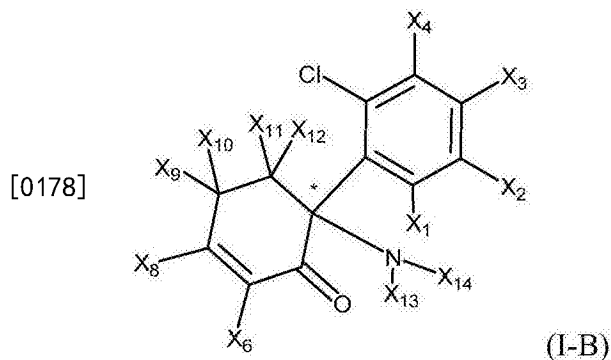
[0173] 式 (I-A) 的某些具体实施形式中, X_6 是氘, X_7 和 X_8 是氘, X_9 和 X_{10} 是氘, 及/或 X_{11} 和 X_{12} 是氘。

[0174] 式 (I-A) 的某些具体实施形式中, X_6 是氘。式 (I) 的某些具体实施形式中, X_7 和 X_8 是氢, X_9 和 X_{10} 是氢, 及/或 X_{11} 和 X_{12} 是氢。其它具体实施形式中, $X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}$, 和 X_{14} 各自为氢。

[0175] 式 (I-A) 的某些具体实施形式中, X_6, X_7 , 和 X_8 是氘。

[0176] 式 (I-A) 的某些具体实施形式中, X_6, X_7 , 和 X_8 是氢。

[0177] 本发明的某些具体实施形式中, 式 (I-B) 的化合物具有下述结构,



[0179] 或其医药上可接受的盐,

[0180] 其中,

[0181] X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自独立选自由氢和氘所组成的群组,且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘。

[0182] 式(I-B)的某些具体实施形式中,当 X_1 、 X_2 、 X_3 、和 X_4 各自为氘时,则 X_6 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 中的至少一个是氘。

[0183] 式(I-B)的某些具体实施形式中, X_6 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、和 X_{12} 的至少一个是氘。

[0184] 式(I-B)的某些具体实施形式中, X_6 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、和 X_{12} 是氘。其它具体实施形式中, X_{13} 和 X_{14} 是氘。

[0185] 式(I-B)的某些具体实施形式中, X_6 是氘, X_8 是氘, X_9 和 X_{10} 是氘,及/或 X_{11} 和 X_{12} 是氘。

[0186] 式(I-B)的某些具体实施形式中, X_6 是氘。式(I)的某些具体实施形式中, X_8 是氢, X_9 和 X_{10} 是氢,及/或 X_{11} 和 X_{12} 是氢。其它具体实施形式中, X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自为氢。

[0187] 式(I-B)的某些具体实施形式中, X_6 和 X_8 是氘。

[0188] 式(I-B)的某些具体实施形式中, X_6 和 X_8 是氢。

[0189] 式(I-A)及/或(I-B)的某些具体实施形式中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 是氘。

[0190] 式(I-A)及/或(I-B)的某些具体实施形式中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 是氢。

[0191] 式(I-A)及/或(I-B)的某些具体实施形式中, X_{13} 和 X_{14} 是氘。

[0192] 式(I-A)及/或(I-B)的某些具体实施形式中, X_{13} 和 X_{14} 是氢。

[0193] 某些具体实施形式中,式(I-A)及/或(I-B)的化合物可以是分离的。

[0194] 某些具体实施形式中,式(I-A)及/或(I-B)化合物可经纯化。据此,本发明提供以组合物,该组合物中氘代衍生物的含量高于非氘代的类似物。

[0195] 某些具体实施形式中,式(I-A)及/或(I-B)化合物经分离或纯化。举例而言,以式(I-A)中存在的同位素体的总量为基准且以重量计,式(I-A)化合物以至少约50% (如,至少约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约97%、约98%、约98.5%、约99%、约99.5%、或约99.9%或更大)的纯度存在;或者,以式(I-B)中存在的同位素体的总量为基准且以重量计,式(I-B)化合物以至少约50% (如,至少约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约97%、约98%、约98.5%、约99%、约99.5%、或约99.9%或更大)的纯度存在。因此,特定的具体实施形式中,包含式(I-A)及/或(I-B)化合物的组合物包括的该化合物的同位素体的分布中,以重量计,至少50%的同位素体为所列举的化合物。一些具体实施形式中,以重量计,至少约90%、约95%、约97%、约98%、约98.5%、约99%、约99.5%、或约99.9%或更多的同位素体是所列举的式(I-A)化合物。其它具体实施形式中,以重量计,至少约90%、约95%、约97%、约98%、约98.5%、约99%、约99.5%、或约99.9%或更多的同位素体是所列举的式(I-B)化合物。

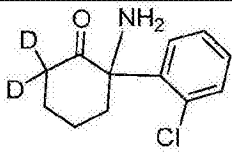
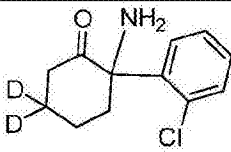
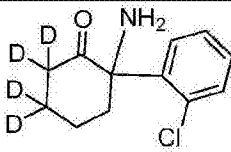
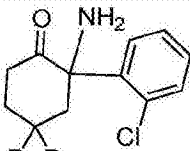
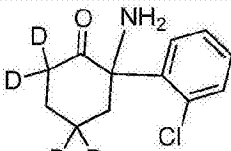
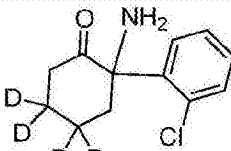
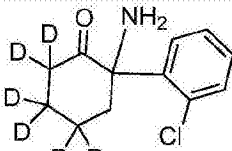
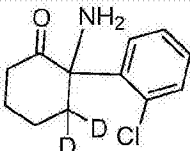
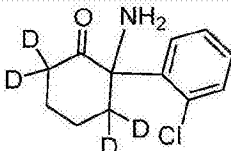
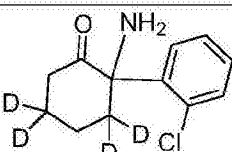
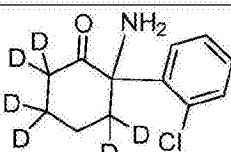
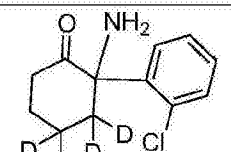
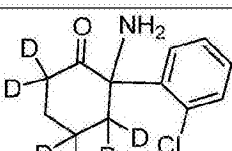
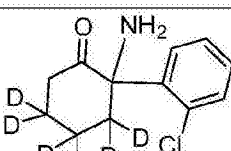
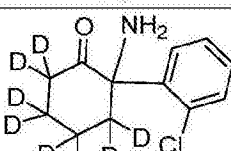
[0196] 某些具体实施形式中,在式(I-A)化合物的指定位置,式(I-A)化合物中指定为氘的任何位置的最小氘合并度为至少约45% (如,至少约52.5%、至少约60%、至少约67.5%、至少约75%、至少约82.5%、至少约90%、至少约95%、至少约97%、至少约99%、或至少约99.5%或更多)。因此,特定的具体实施形式中,包含式(I-A)化合物的组合物中包括的该化合物的同位素体的分布中,至少约45%的同位素体在该指定位置包括D。其它具体实施形式中,至少约90%、约95%、约97%、约98%、约98.5%、约99%、约99.5%、或约99.9%或更多的同位素体在该指定位置包括D。

[0197] 某些具体实施形式中,在式(I-B)化合物的指定位置,式(I-B)化合物中指定为氘的任何位置的最小氘合并度为至少约45%(如,至少约52.5%、至少约60%、至少约67.5%、至少约75%、至少约82.5%、至少约90%、至少约95%、至少约97%、至少约99%、或至少约99.5%或更多)。因此,特定的具体实施形式中,包含式(I-B)化合物的组合物中包括的该化合物的同位素体的分布中,至少约45%的同位素体在该指定位置包括D。其它具体实施形式中,至少约90%、约95%、约97%、约98%、约98.5%、约99%、约99.5%、或约99.9%或更多的同位素体在该指定位置包括D。

[0198] 某些具体实施形式中,式(I-A)及/或(I-B)化合物“大体上不含”该化合物的其它同位素体。举例而言,存在小于约50%、小于约25%、小于约10%、小于约5%、小于约2%、小于约1%、或小于约0.5%的其它同位素体。

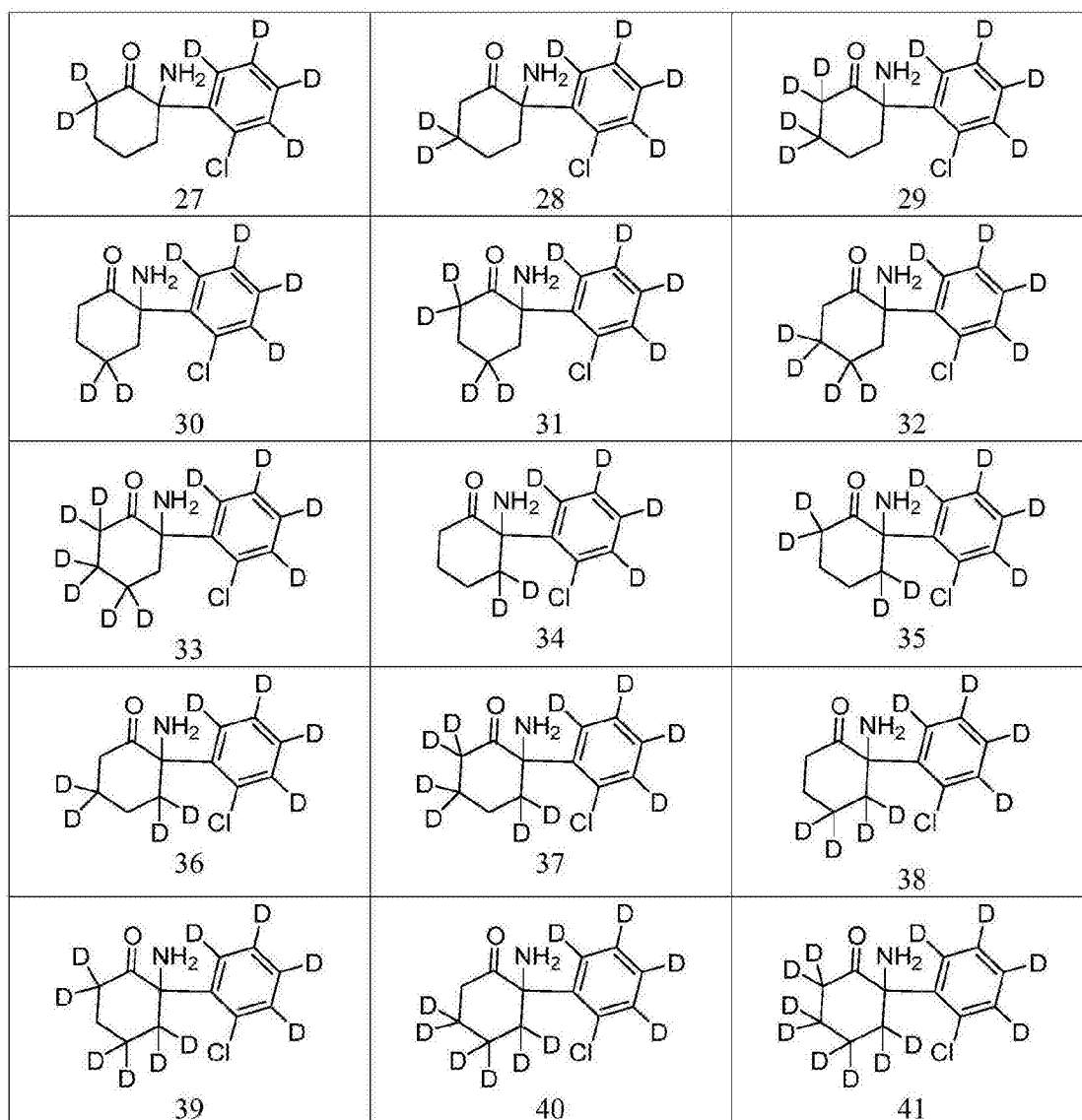
[0199] 根据式(I)、(I-A)、和(I-B)的例示性化合物提供于下表A至D中。

[0200] 表A. 例示性式(I)化合物

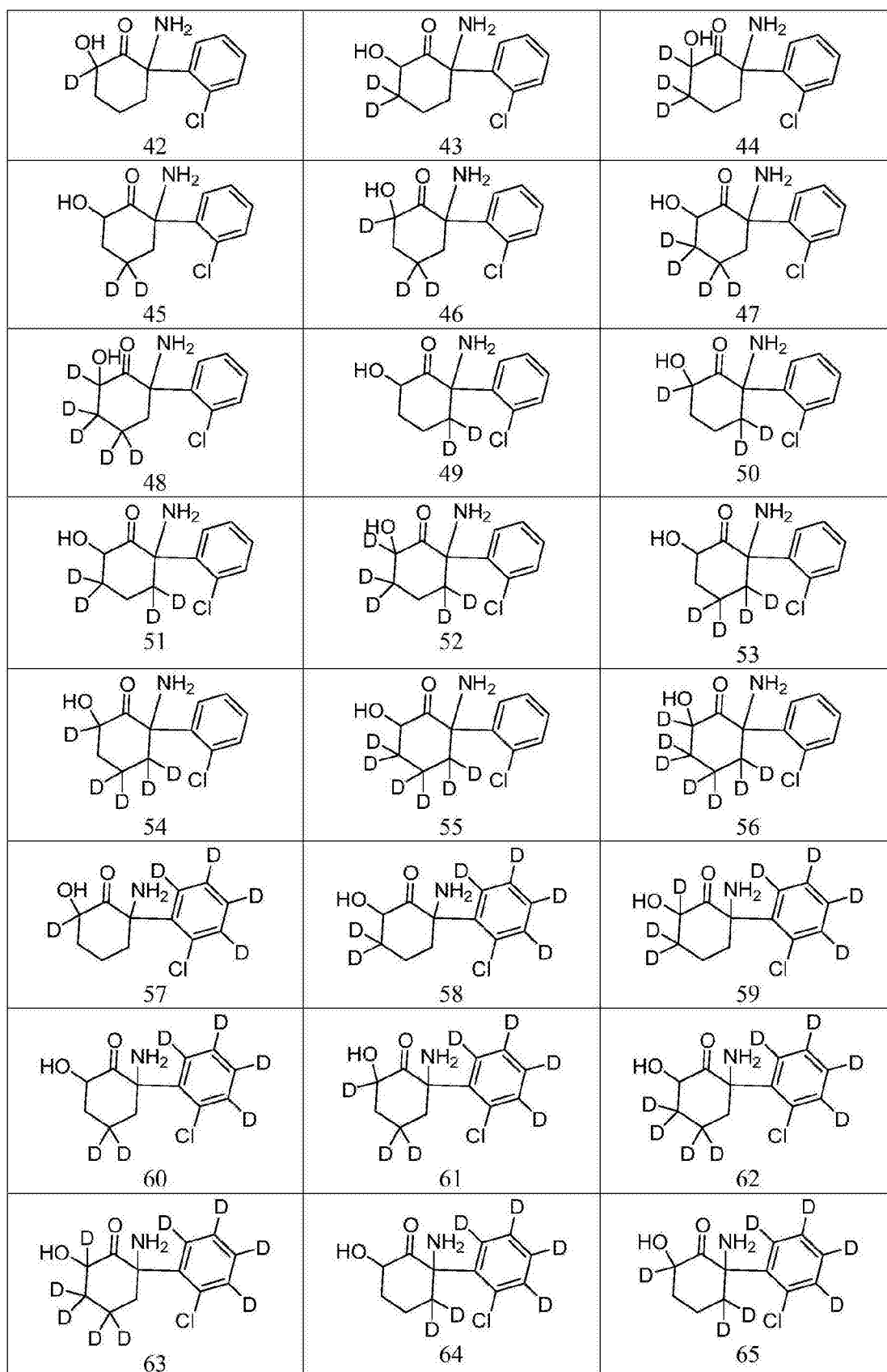
[0201]	 11	 13	 14
	 15	 16	 17
	 18	 19	 20
[0202]	 21	 22	 23
	 24	 25	 26

[0203] 表B. 例示性式(I)化合物

[0204]

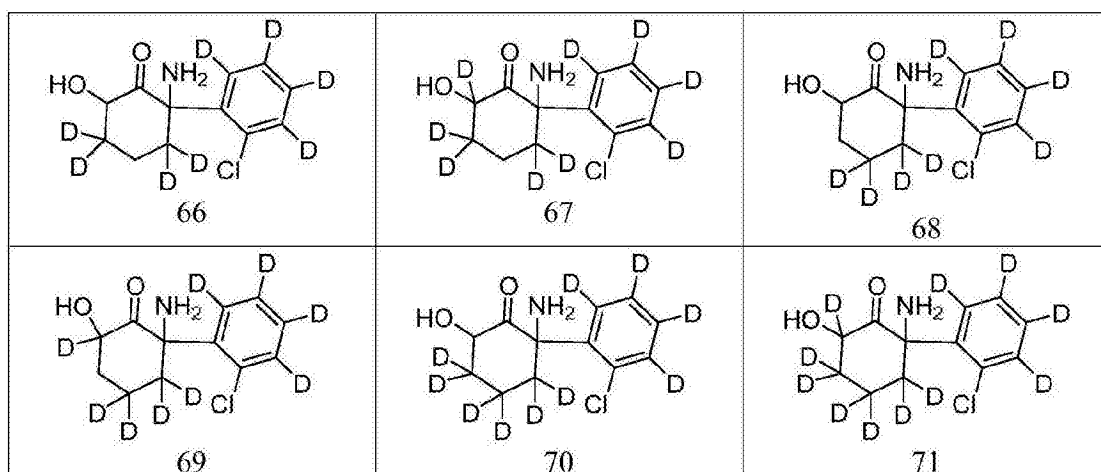


[0205] 表C. 例示性式(I-A) 化合物



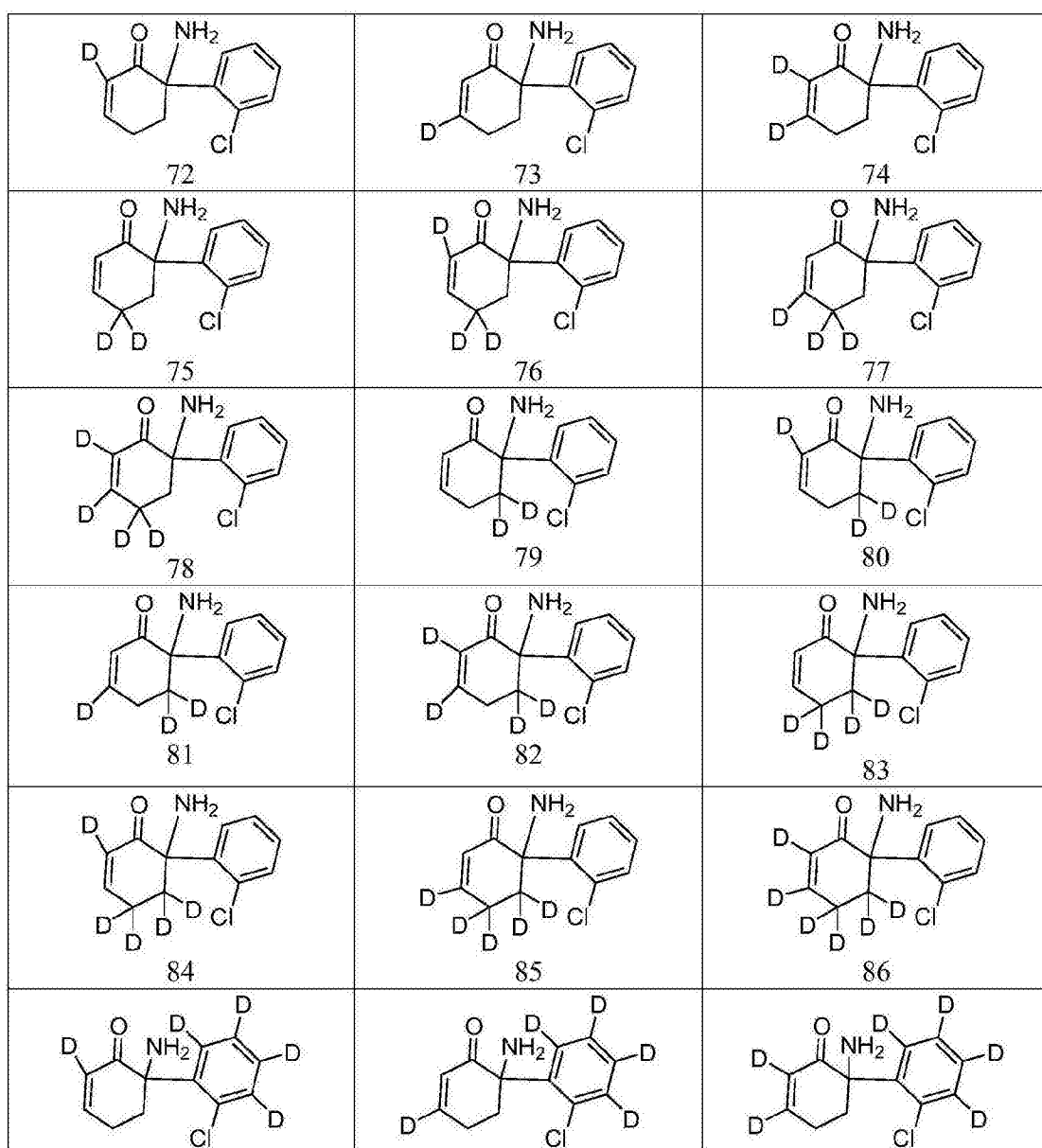
[0206]

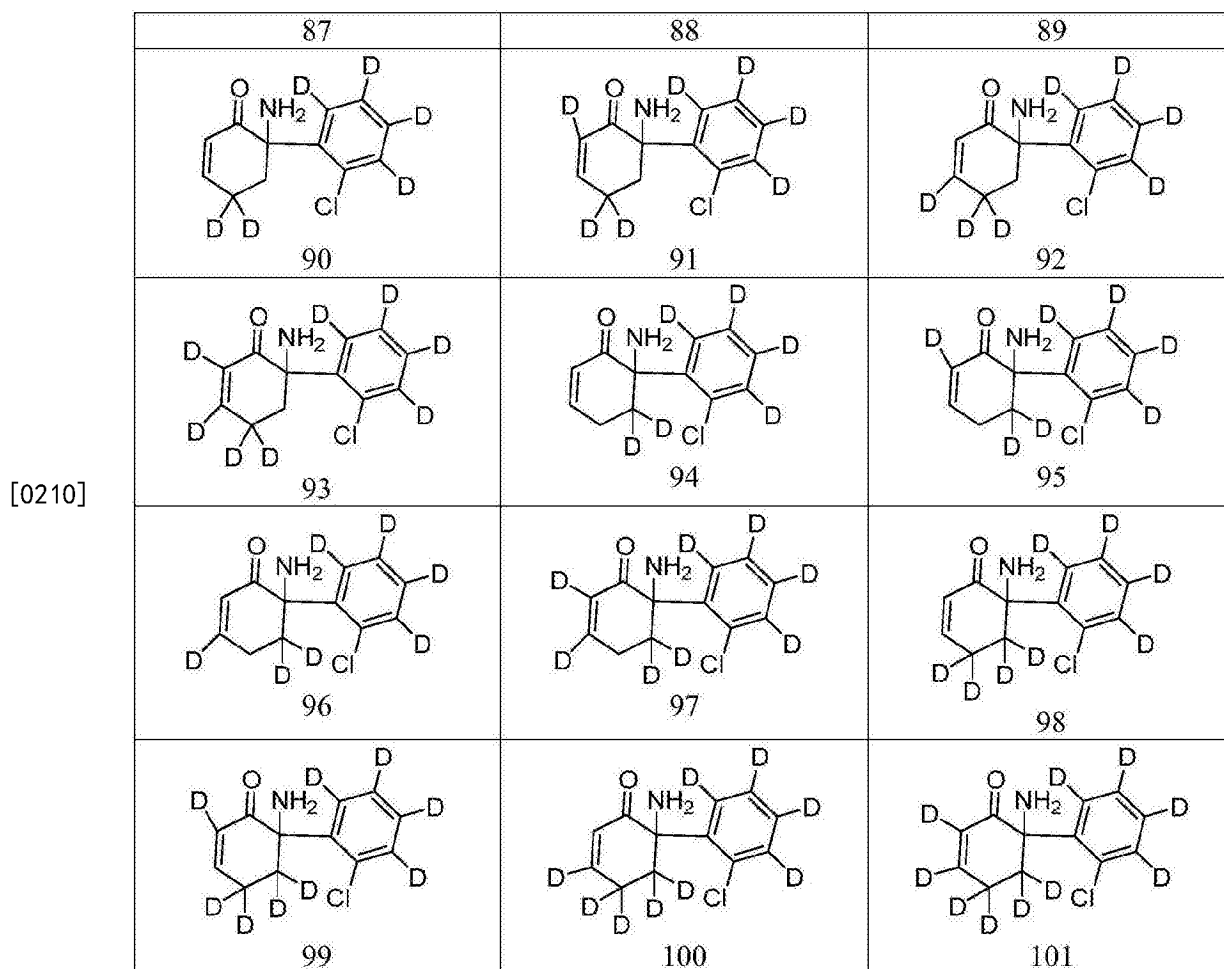
[0207]



[0208] 表D. 例示性式(I-B) 化合物

[0209]





[0211] ii. 氘代氯胺酮

[0212] 一方面,本发明特征在于,神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、或其医药上可接受的盐。

[0213] 一方面,本发明的特征在于,纯化的神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、或其医药上可接受的盐。

[0214] 另一方面,本发明的特征在于,本文中揭示的同位素富集的神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、或其医药上可接受的盐。

[0215] 一方面,本发明的特征在于,纯的、同位素富集的神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、或其医药上可接受的盐,如本文中揭示。

[0216] 又一方面,本发明的特征在于,一种配方,其包含本文中揭示的神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、或其医药上可接受的盐。

[0217] 另一方面,本发明的特征在于,一种组合物,包含本文中揭示的神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、或其医药上可接受的盐。

[0218] 另一方面,本发明的特征在于,神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物的医药上可接受的盐、或其医药上可接受的盐,如本文中揭示。

[0219] 另一方面,本发明的特征在于,经分离的神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、或其医药上可接受的盐。

[0220] 另一方面,本发明的特征在于,同位素富集的(如,氘富集的)神经衰减性氯胺酮

(NAKET) 化合物、或其医药上可接受的盐。

[0221] 另一方面,本发明的特征在于,物质的合成性组合物,包含神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、或其医药上可接受的盐。

[0222] 另一方面,本发明的特征在于,物质的合成性组合物,包含同位素富集的(如,氘富集的)神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、或其医药上可接受的盐。

[0223] 另一方面,本发明的特征在于,用于治疗被诊断患有、受苦于、或易罹患疾病、病变或病症(如,可使用氯胺酮进行治疗的疾病、病变或病症)的受试者的药物组合物,其中,所述受试者需要此治疗,所述药物组合物包含:

[0224] (a) 本文中揭示的神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、或其医药上可接受的盐;以及

[0225] (b) 医药上可接受的赋形剂。

[0226] 又一方面,本发明的特征在于,一种药物组合物,包含

[0227] (a) 本文中揭示的神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、或其医药上可接受的盐;以及

[0228] (b) 医药上可接受的赋形剂。

[0229] 另一方面,本发明的特征在于,用于治疗被诊断患有、受苦于、或易罹患疾病、病变或病症(如,可使用氯胺酮进行治疗的疾病、病变或病症)的受试者的方法,该方法包含向该受试者给药本文中揭示的神经衰减性氯胺酮 (NAKET) 化合物、或其医药上可接受的盐,其量为有效用于治疗、预防、及/或管理该疾病、病变或病症。

[0230] 一方面,本发明的特征在于,式 (II) 化合物、或其医药上可接受的盐。

[0231] 一方面,本发明的特征在于,纯化的式 (II) 化合物、或其医药上可接受的盐。

[0232] 另一方面,本发明的特征在于,本文中揭示的同位素富集的式 (II) 化合物、或其医药上可接受的盐。

[0233] 一方面,本发明的特征在于,本文中揭示的纯的、同位素富集的式 (II) 化合物、或其医药上可接受的盐。

[0234] 又一方面,本发明的特征在于,一种配方,包含本文中揭示的式 (II) 化合物、或其医药上可接受的盐。

[0235] 另一方面,本发明的特征在于,一种组合物,包含本文中揭示的式 (II) 化合物、或其医药上可接受的盐。

[0236] 另一方面,本发明的特征在于,本文中揭示的式 (II) 化合物的医药上可接受的盐、或其医药上可接受的盐。

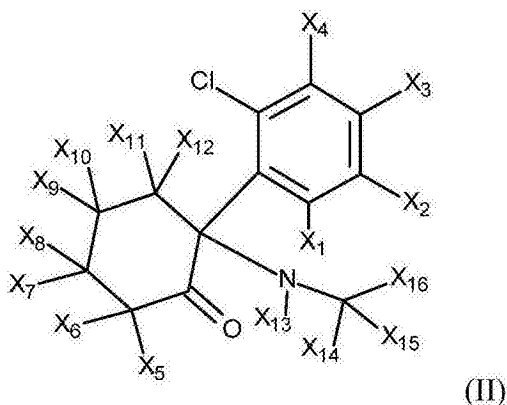
[0237] 又一方面,本发明的特征在于,一种药物组合物,包含

[0238] (a) 本文中揭示的式 (II) 化合物或其医药上可接受的盐;以及

[0239] (b) 医药上可接受的赋形剂。

[0240] 本发明的某些具体实施形式中,式 (II) 化合物具有下述结构:

[0241]



[0242] 其中,

[0243] X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{15} 、和 X_{16} 各自独立选自由氢和氘所组成的群组,且 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、 X_{14} 、 X_{15} 、和 X_{16} 中的至少一个是氘。

[0244] 式(II)的某些具体实施形式中, X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、和 X_{12} 是氘。

[0245] 式(II)的某些具体实施形式中, X_{14} 、 X_{15} 、和 X_{16} 是氘。式(II)的某些具体实施形式中, X_{14} 、 X_{15} 、和 X_{16} 是氢。

[0246] 式(II)的某些具体实施形式中, X_{13} 是氢。式(II)的某些具体实施形式中, X_{13} 是氘。

[0247] 式(II)的某些具体实施形式中, X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、和 X_{12} 是氘;且 X_{14} 、 X_{15} 、和 X_{16} 是氘。

[0248] 式(II)的某些具体实施形式中, X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、和 X_{12} 是氘; X_{13} 是氘;且 X_{14} 、 X_{15} 、和 X_{16} 是氘。

[0249] 式(II)的某些具体实施形式中, X_5 和 X_6 是氘, X_7 和 X_8 是氘, X_9 和 X_{10} 是氘,及/或 X_{11} 和 X_{12} 是氘。

[0250] 式(II)的某些具体实施形式中, X_5 和 X_6 是氘。式(II)的某些具体实施形式中, X_7 和 X_8 是氢, X_9 和 X_{10} 是氢,及/或 X_{11} 和 X_{12} 是氢。其它具体实施形式中, X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 X_{11} 、 X_{12} 、 X_{13} 、和 X_{14} 各自为氢。

[0251] 式(II)的某些具体实施形式中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 是氘。

[0252] 式(II)的某些具体实施形式中, X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 是氢。

[0253] 式(II)的某些具体实施形式中, X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 是氘。

[0254] 式(II)的某些具体实施形式中, X_5 、 X_6 、 X_7 、和 X_8 是氢。

[0255] 式(II)的某些具体实施形式中, X_{13} 和 X_{14} 是氘。

[0256] 式(II)的某些具体实施形式中, X_{13} 和 X_{14} 是氢。

[0257] 某些具体实施形式中,式(II)化合物可以经分离。

[0258] 某些具体实施形式中,式(II)化合物可以经纯化。

[0259] 据此,本发明提供一种组合物,其含有的氘代衍生物含量高于非氘代类似物。

[0260] 某些具体实施形式中,式(II)化合物是经分离或纯化的,如,以式(II)中存在的同位素体总量为基准且以重量计,式(II)化合物以至少约50% (如,至少约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约97%、约98%、约98.5%、约99%、约99.5%、或约99.9%或更大)的纯度存在。因此,特定的具体实施形式中,包含式(II)化合

物的组合物包括的该化合物的同位素体的分布中,以重量计,至少约50%的同位素体是所列举的化合物。其它具体实施形式中,以重量计,至少约90%、约95%、约97%、约98%、约98.5%、约99%、约99.5%、或约99.9%或更多的同位素体是所列举的化合物。

[0261] 某些具体实施形式中,在式(II)化合物的指定位置,式(II)化合物中指定为具有D的任何位置的最小氘合并度为至少约45%(如,至少约52.5%、至少约60%、至少约67.5%、至少约75%、至少约82.5%、至少约90%、至少约95%、至少约97%、至少约99%、或至少约99.5%或更大)。因此,特定的具体实施形式中,包含式(II)化合物的组合物中包括的该化合物的同位素体的分布中,至少约45%的同位素体在该指定位置包括D。其它具体实施形式中,至少约90%、约95%、约97%、约98%、约98.5%、约99%、约99.5%、或约99.9%或更多的同位素体在该指定位置包括D。

[0262] 某些具体实施形式中,式(II)化合物“大体上不含”该化合物的其它同位素体,如,存在小于约50%、小于约25%、小于约10%、小于约5%、小于约2%、小于约1%、或小于约0.5%的同位素体。

[0263] III. 本发明的配方

[0264] 某些具体实施形式中,本发明提供一种药物组合物,如,配制用于口服给药的药物组合物如丸剂(如,片剂、胶囊剂、囊片剂、锭剂、糖锭剂、缓释剂、软胶囊剂、囊剂、微丸剂、大丸剂、软锭剂、口腔崩解片剂、舌下片剂和口含片剂)、配制用于口服给药如单层片剂组合物,包含神经衰减性氯胺酮(NAKET)、或其医药上可接受的盐,如具有比现有口服配方或本文中揭示的任何化合物(如,氯胺酮;去甲氯胺酮;根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物;或表A至D中揭示的任何化合物;或本文中提供的实施例中揭示的任何化合物)下降的神经学毒副作用的化合物。为清楚起见,本发明中采用的“神经衰减性氯胺酮(NAKET)”是氯胺酮或氯胺酮衍生物,其被加工为以相似方式起作用,配制为确保治疗有效浓度的氯胺酮及/或氯胺酮衍生物从口服药物组合物稳定地释放,而不产生氯胺酮及/或氯胺酮衍生物血浆浓度的镇静作用或拟精神病毒性峰值。已经有充分证据表明,氯胺酮血浆浓度的这些峰值具有严重的导向拟精神病的副作用,包括但不限于,幻觉、眩晕、和恶心;其不仅具有即时反响,而且对治疗依从性产生负面效应。就此而言,本发明提供用于口服给药的新颖且富有创造性的配方,其包含诸如用于神经衰减性氯胺酮(NAKET)化合物包括氯胺酮的长期稳定释放的最优介质,具有降低的镇静作用和拟精神病副作用。

[0265] 某些具体实施形式中,本发明提供一种药物组合物,如,配制用于口服给药的药物组合物如丸剂(如,片剂、胶囊剂、囊片剂、锭剂、糖锭剂、缓释剂、软胶囊剂、囊剂、微丸剂、大丸剂、软锭剂、口腔崩解片剂、舌下片剂和口含片剂),如单层片剂组合物,包含神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)、或其医药上可接受的盐,如具有比现有口服配方或本文中揭示的任何化合物(如,氯胺酮;去甲氯胺酮;根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物;或表A至D中揭示的任何化合物;或本文中提供的实施例中揭示的任何化合物)下降的神经学毒副作用的化合物。为清楚起见,本发明中采用的“神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)”是去甲氯胺酮或去甲氯胺酮衍生物,其被加工为以相似方式起作用,配制为确保治疗有效浓度的去甲氯胺酮及/或去甲氯胺酮衍生物从口服药物组合物稳定地释放,而不产生去甲氯胺酮及/或去甲氯胺酮衍生物血浆浓度的镇静作用或拟精神病毒性峰值。

[0266] 某些具体实施形式中,该神经衰减性氯胺酮是拟精神病衰减性氯胺酮(PAKET),其

中,该神经中毒峰值是拟精神病毒性峰值,包括但不限于,幻觉、眩晕、和恶心。

[0267] 某些具体实施形式中,该神经衰减性氯胺酮是拟精神病衰减性去甲氯胺酮(PANKET),其中,该神经中毒峰值是拟精神病毒性峰值,包括但不限于,幻觉、眩晕、和恶心。

[0268] 某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药的片剂组合物,如单层片剂组合物)包含本文中揭示的任何化合物(如,氯胺酮、去甲氯胺酮、根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0269] 本发明的某些具体实施形式中,该片剂组合物是适用于持续给药,优选最大限度持续给药的控释片剂。

[0270] 本发明的某些具体实施形式中,该片剂组合物适用于防篡改。特定的具体实施形式中,该片剂组合物包含聚环氧乙烷(PEO),如分子量(MW)约2,000至约7,000KDa的PEO,与HPMC合用。特定的具体实施形式中,该片剂组合物可进一步包含聚乙二醇(PEG),如PEG 8K。特定的具体实施形式中,该片剂组合物可进一步包含携带一个或多个荷负电基团的聚合物,如聚丙烯酸。特定的具体实施形式中,该包含PEO的片剂组合物进一步进行如挤出情况下的加热/退火。

[0271] 本发明的某些具体实施形式中,该NAKET包含(i)水不溶性电中性非离子性基质;(ii)携带一个或多个荷负电基团的聚合物;以及(iii)氯胺酮或氯胺酮衍生物的组合。

[0272] 本发明的某些具体实施形式中,该NANKET包含(i)水不溶性电中性非离子性基质;(ii)携带一个或多个荷负电基团的聚合物;以及(iii)去甲氯胺酮或去甲氯胺酮衍生物的组合。

[0273] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物包括下列的组合:(i)水不溶性电中性非离子性基质;(ii)携带一个或多个荷负电基团的聚合物;以及(iii)本文中揭示的任何化合物(如,氯胺酮、去甲氯胺酮、根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)或其医药上可接受的盐。

[0274] 本发明的某些具体实施形式中,该携带一个或多个荷负电基团的聚合物是选自由聚丙烯酸、聚乳酸、聚乙醇酸、聚甲基丙烯酸酯碳酸酯、阳离子交换树脂、黏土、沸石、透明质酸、阴离子性胶、其盐、及其混合物组成的组。特定的具体实施形式中,该阴离子性胶选自天然材料和半合成材料组成的组。特定的具体实施形式中,该天然材料选自由海藻酸、果胶、黄原胶、角叉菜胶、槐豆胶、阿拉伯树胶、刺梧桐胶、瓜尔胶、和黄芪胶组成的组。其它特定的具体实施形式中,该半合成材料选自由羧甲基甲壳素和纤维素胶组成的组。

[0275] 此外,不欲受缚于理论,某些具体实施形式中,该携带一个或多个荷负电基团如在本文中揭示的那些酸性聚合物中的酸性部分的聚合物的角色,令人惊奇地给出了氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐在该基质中的显著滞留。特定的具体实施形式中,这一负电荷可原位创造,举例而言,基于因pKa而在某些pH条件下释放质子或通过负电荷的静电相互作用/创造而构建负电荷。尚需注意,酸性聚合物可以是响应弱酸的盐,其将在胃部变为相关的质子化酸;不欲受缚于理论,其将中和该电荷且可降低氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或

表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐与该基质的相互作用。此外,该释放基质可通过有助于适宜固体剂型制备的其它非活性药物成分如填料、崩解剂、流动改进剂、润滑剂、着色剂、遮味剂进一步补充。

[0276] 本发明的某些具体实施形式中,该片剂组合物适用于防篡改。特定的具体实施形式中,该片剂组合物包含聚环氧乙烷(PEO),如MW约2,000至约7,000KDa的PEO。特定的具体实施形式中,该包含PEO的片剂组合物进一步被加热/退火,如挤出。

[0277] 本发明的某些具体实施形式中,该非离子性基质选自纤维素基聚合物如HPMC,单独使用或通过与选自由淀粉、蜡、中性胶、聚甲基丙烯酸酯、PVA、PVA/PVP共混物、及其混合物组成组的组混合而予以增强。

[0278] 本发明的某些具体实施形式中,该纤维素基聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC)。特定的具体实施形式中,以重量计,该片剂组合物包含约20至60%的羟丙基甲基纤维素、约10至30%的淀粉、或其任意组合。

[0279] 某些具体实施形式中,该药物组合物配制为用于直肠或阴道给药。

[0280] 某些具体实施形式中,该药物组合物配制为用于鼻腔或吸入给药,如气溶胶、吸入剂、喷雾剂和蒸发剂。

[0281] 某些具体实施形式中,该药物组合物配制为用于口腔内给药。

[0282] 某些具体实施形式中,该药物组合物配制为用于肠胃外给药,如静脉给药、肌肉给药、皮内给药、皮下给药、骨内给药、尾部给药、鞘内给药或腹腔内给药。

[0283] 某些具体实施形式中,该药物组合物配制为用于通过输液给药。

[0284] 某些具体实施形式中,该药物组合物配制为用于舌下给药、口腔崩解给药或口腔含化给药。

[0285] 某些具体实施形式中,该药物组合物配制为用于眼内给药或耳内给药。

[0286] 某些具体实施形式中,该药物组合物配制为用于外用给药,如贴剂、霜剂、油膏、凝胶液、喷剂、皮肤贴剂、牙科贴剂、香油、药膏和植入物。

[0287] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物如,配制为用于诸如口服给药(如,口腔内给药或片剂、囊片剂、软胶囊剂、囊剂或胶囊剂组合物)、直肠给药、阴道给药、鼻腔给药、吸入给药、耳内给药、眼内给药、外用给药、舌下给药、口腔崩解给药、口腔含化给药、肠胃外给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物,包含用于治疗疼痛的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。本发明的特定具体实施形式中,所治疗的疼痛是癌痛,如难治性癌痛。本发明的特定具体实施形式中,所治疗的疼痛是术后疼痛。本发明的特定具体实施形式中,所治疗的疼痛是骨科疼痛。本发明的特定具体实施形式中,所治疗的疼痛是背痛。本发明的特定具体实施形式中,所治疗的疼痛是神经性疼痛。本发明的特定具体实施形式中,所治疗的疼痛是牙痛。本发明的特定具体实施形式中,所治疗的疼痛是阿片耐药性患者的慢性疼痛。

[0288] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗抑郁症的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或

其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0289] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗脑损伤的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0290] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗中风的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0291] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗偏头痛如先兆偏头痛的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0292] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗难治性哮喘的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0293] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗酒精依赖的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0294] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗创伤后压力心理障碍症(PTSD)的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0295] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗抑郁症(如,难治性抑郁症(TRD)或躁郁症)的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0296] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗重度抑郁症(MDD)的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0297] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗焦虑(如,一般性焦虑症)的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0298] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗精神分裂症的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0299] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗躁郁症的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0300] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗自杀倾向或自杀观念的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0301] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗孤独症的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或

其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0302] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗糖尿病性精神病的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0303] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗神经性疼痛的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0304] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗急性疼痛(如,急性创伤痛)的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0305] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗慢性疼痛的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0306] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗左旋多巴诱发的运动障碍的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0307] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗或缓解假延髓效应或延髓功能的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0308] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗阿兹海默症或与阿兹海默症相关的病症(如,艾兹海默氏痴呆或艾兹海默氏躁动)的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0309] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含用于治疗耳鸣的治疗有效量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0310] 本发明的某些具体实施形式中,该药物组合物(如,配制为用于口服给药(如,口腔内给药或片剂组合物)、直肠给药、阴道给药、静脉给药、皮下给药或肌肉给药、或配制为通过输液给药的药物组合物),包含一定量的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,所述量为在约12至24小时的期间内,如约24的期间内,以约0.05至2毫克/公斤/小时的速率从基质释放。

[0311] 本发明的某些具体实施形式中,所述神经衰减性氯胺酮实现氯胺酮(或氯胺酮衍生物)与其代谢物去甲氯胺酮(或相应的代谢去甲氯胺酮衍生物)、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐在血浆中的组合浓度为约10至500纳克/毫升的范围,并在整个释药期间内维持这一浓度。特定的具体实施形式中,该神经衰减性氯胺酮实现氯胺酮(或氯胺酮衍生物)与其代谢物去甲氯胺酮(或相应的代谢去甲氯胺酮衍生物)、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐在血浆中的组合浓度为约10至300纳克/毫升的范围,并在整个释药期间内维持这一浓度。特定的具体实施形式中,该神经衰减性氯胺酮实现氯胺酮(或氯胺酮衍生物)与其代谢物去甲氯胺酮(或相应的代谢去甲氯胺酮衍生物)在血浆中的组合浓度为约10至100纳克/毫升、或约50至100纳克/毫升的范围,并在整个释药期间内维持这一浓度。特定的具体实施形式中,该神经衰减性氯胺酮实现氯胺酮(或氯胺酮衍生物)与其代谢物去甲氯胺酮(或相应的代谢去甲氯胺酮衍生物)在血浆中的组合浓度为约10至20纳克/毫升的范围,并在整个释药期间内维持这一浓度。

[0312] 本发明的某些具体实施形式中,该神经衰减性去甲氯胺酮(或去甲氯胺酮衍生物)、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,实现了约10至500纳克/毫升的血浆浓度,并在整个释药期间内维持这一浓度。特定的具体实施形式中,该神经衰减性去甲氯胺酮(或去甲氯胺酮衍生物)、或本文中揭示的任何

化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,实现了约10至300纳克/毫升的血浆浓度,并在整个释药期间内维持这一浓度。特定的具体实施形式中,该神经衰减性去甲氯胺酮(或去甲氯胺酮衍生物)、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,实现了约10至100纳克/毫升的血浆浓度,并在整个释药期间内维持这一浓度。特定的具体实施形式中,该神经衰减性去甲氯胺酮(或去甲氯胺酮衍生物)、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,实现了约10至20纳克/毫升的血浆浓度,并在整个释药期间内维持这一浓度。

[0313] 本发明的某些具体实施形式中,该NAKET或NANKET、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,在本发明的配方中的释药期间为大于4小时。

[0314] 本发明的某些具体实施形式中,该NAKET或NANKET、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,在本发明的配方中的释药期间为大于约8小时。

[0315] 本发明的某些具体实施形式中,该NAKET或NANKET、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,在本发明的配方中的释药期间为大于约12小时。

[0316] 本发明的某些具体实施形式中,该NAKET或NANKET、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,在本发明的配方中的释药期间为大于约16小时。

[0317] 本发明的某些具体实施形式中,该NAKET或NANKET、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,在本发明的配方中的释药期间为大于约20小时。

[0318] 本发明的某些具体实施形式中,该NAKET或NANKET、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,在本发明的配方中的释药期间为大于约24小时。

[0319] 本发明的某些具体实施形式中,该NAKET或NANKET、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,在本发明的配方中的释药期间为大于(或等于)约24小时。

[0320] 本发明的某些具体实施形式中,该NAKET或NANKET、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,在本发明的配方中的释药期间为大于(或等于)约32小时。

[0321] 本发明的某些具体实施形式中,该NAKET或NANKET、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,在本发明的配方中的释药期间为大于(或等于)约36小时。

[0322] 本发明的某些具体实施形式中,该NAKET或NANKET、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,在本发明的配方中的释药期间为小于约48小时。

[0323] 本发明的某些具体实施形式中,该NAKET或NANKET、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,在本发明的配方中的释药期间为小于约36小时。

[0324] 本发明的某些具体实施形式中,本发明的片剂组合物每天使用2次(BID)、每天3次(TID)或每天4次(QID)。

[0325] 本发明的某些具体实施形式中,本发明的片剂组合物每天使用一次(QD)。

[0326] 本发明的某些具体实施形式中,本发明的片剂组合物在夜间(QHS)使用。

[0327] 本发明的某些具体实施形式中,本发明的片剂组合物视需要(PRN)使用。

[0328] 本发明的某些具体实施形式中,该口服药物组合物被增强。特定的具体实施形式中,由于给药的效率,该配方能使用更少的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物用于治疗,以实现与本发明未揭示的比较性口服片剂相同的效果。

[0329] 本发明的某些具体实施形式中,提供适宜的单一单元剂量的口服给药动作,一次可包含单丸或多丸。

[0330] 此外,为了在胃部的酸性环境中保护该片剂并维持长期的释药,在某些具体实施形式中可使用多种类型的肠溶包衣。

[0331] 本发明的某些具体实施形式中,单层片剂或囊片剂包覆有由非活性药物成分构成的保护层以形成控释配方,如用来确保该药物从该基质稳定地释放并避免早期释放时间点的浓度激增。

[0332] 本发明的另一具体实施形式提供一配方,其中,氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐作为控释配方,其确保治疗有效浓度的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐从该口服控释配方中稳定地释放,而不造成镇定作用或拟精神病毒性的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或

表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其药学上可接受盐的血浆浓度峰值。这一配方包含氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,配制为渗透控释药物组合物,如片剂、囊片剂或颗粒剂。这些配方中,含有氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其药学上可接受盐的单一芯层(如,本文中揭示的其它片剂配方所定义的),被具有或不具有药物输送口的半透膜所环绕。不欲受缚于理论,因为这些系统使用水渗透压来控制活性材料的输送,预计输送速率将与胃肠道条件无关。结合本发明的新颖和创造性方面,可使用渗透性不对称膜技术或AMT(如,针对涂覆有通过受控相分离生产的不溶性不对称微孔膜的单层片剂、囊片剂或颗粒剂的技术)来生产可用于本文中揭示的治疗方法和试剂盒的配方。

[0333] 本发明的某些具体实施形式中,氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,可配制为其医药上可接受的盐,如,盐酸氯胺酮、天冬氨酸氯胺酮、琥珀酸氯胺酮等,因此,氯胺酮/去甲氯胺酮平衡离子并不显着影响本文中揭示的配方中的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,也不影响氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐实现本文中所希望的疗效的能力,即,从口服药物组合物如片剂、囊片剂、胶囊剂、软胶囊、囊剂或颗粒剂相似地稳定释放治疗有效的浓度(如,基于使用说明书),而不产生镇静作用或拟精神病毒性的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其药学上可接受盐的浓度峰值。这一范畴内,例示性盐可包括但不限于:与无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、高氯酸、硫酸或磷酸形成的盐;与有机酸如甲磺酸、三氟甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、富马酸、草酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、酒石酸形成的盐;以及,与该领域技术人员所熟知的其它矿物酸和碳酸形成的盐。其它实例可包括与无机阳离子如钠、钾、钙、镁、锂、铝、锌等形成的盐;以及,与药学可接受的胺如氨、烷基胺、羟烷基胺、赖氨酸、精氨酸、N-甲基葡萄糖胺、普鲁卡因等形成的盐。特定的具体实施形式中,该医药上可接受的盐是盐酸盐。

[0334] 本发明的另一具体实施形式提供使用氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐治疗受试者的试剂盒,其包含本文中揭示的任意一种包含神经衰减性氯胺酮(NAKET)及/或神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合

物)、或其药学上可接受盐的配方的药物组合物,如口服给药的药物组合物如丸剂;以及用于治疗、预防或关联本文中揭示的疾病、病变或病症如疼痛的使用说明书。

[0335] 本发明的特定具体实施形式中,所治疗的疼痛是癌痛,如难治性癌痛。

[0336] 本发明的特定具体实施形式中,所治疗的疼痛是术后疼痛。

[0337] 本发明的特定具体实施形式中,所治疗的疼痛是骨科疼痛。

[0338] 本发明的特定具体实施形式中,所治疗的疼痛是背痛。

[0339] 本发明的特定具体实施形式中,所治疗的疼痛是神经性疼痛。

[0340] 本发明的特定具体实施形式中,所治疗的疼痛是牙痛。

[0341] 本发明的特定具体实施形式中,所治疗的疼痛是阿片类耐药性患者的慢性疼痛。

[0342] 本发明的另一具体实施形式提供使用氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐治疗受试者的试剂盒,其包含任意一种包含神经衰减性氯胺酮(NAKET)、神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)、及/或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其药学上可接受盐的本发明配方的药物组合物,如口服给药的片剂药物组合物如丸剂,以及用于治疗脑损伤的使用说明书。

[0343] 本发明的另一具体实施形式提供使用氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐治疗受试者的试剂盒,其包含任意一种包含神经衰减性氯胺酮(NAKET)、神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)、及/或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其药学上可接受盐的本发明配方的药物组合物,如口服给药的片剂药物组合物如丸剂,以及用于治疗抑郁症的使用说明书。

[0344] 本发明的另一具体实施形式提供使用氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐治疗受试者的试剂盒,其包含任意一种包含神经衰减性氯胺酮(NAKET)、神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)、及/或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其药学上可接受盐的本发明配方的药物组合物,如口服给药的片剂药物组合物如丸剂,以及用于治疗偏头痛如先兆性偏头痛的使用说明书。

[0345] 本发明的另一具体实施形式提供使用氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐治疗受试者的试剂盒,其包含任意一种包含神经衰减性氯胺酮(NAKET)、神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)、及/或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其药

学上可接受盐的本发明配方的药物组合物,如口服给药的片剂药物组合物如丸剂,以及用于治疗难治性哮喘的使用说明书。

[0346] 本发明的另一具体实施形式提供使用氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐治疗受试者的试剂盒,其包含任意一种包含神经衰减性氯胺酮(NAKET)、神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)、及/或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其药学上可接受盐的本发明配方的药物组合物,如口服给药的片剂药物组合物如丸剂,以及用于治疗中风的使用说明书。

[0347] 本发明的另一具体实施形式提供使用氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐治疗受试者的试剂盒,其包含任意一种包含神经衰减性氯胺酮(NAKET)、神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)、及/或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其药学上可接受盐的本发明配方的药物组合物,如口服给药的片剂药物组合物如丸剂,以及用于治疗酒精依赖的使用说明书。

[0348] 具体实施形式中,本发明的特征在于,用于口服给药至受试者的口服控释药物组合物,用来治疗被诊断患有、受苦于或易罹患疾病、病变或病症如可被指示、认为或推荐进行氯胺酮治疗的疾病、病变或病症的受试者,其中,该受试者需要使用所述口服控释药物组合物治疗,所述口服控释药物组合物包含:

[0349] (a) 选自由氯胺酮、富氧神经衰减性氯胺酮(NAKET)化合物、去甲氯胺酮、及/或富氧神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)化合物或其医药上可接受的盐所组成组的药物,其量为有效于治疗、预防及/或管理该受试者的该疾病、病变或病症;以及

[0350] (b) 医药上可接受的赋形剂;

[0351] 借此,当该控释药物组合物被口服给药至该受试者时,所述药物从该控释药物组合物的稳定释放得以维持,因此,在所述药物从所述药物组合物中释放的释药期间内,该受试者血浆中不出现神经中毒峰值。

[0352] 该试剂盒的某些具体实施形式中,使用说明书形成用于该药物组合物的包装的一体化组分。

[0353] A. 本发明的通用片剂配方

[0354] 本发明的配方包含口服给药的药物组合物,如片剂、胶囊剂、囊片剂、软胶囊剂和囊剂组合物,其可包括未包衣的片剂或包衣片剂、囊片剂和囊剂(包括膜衣、糖衣片剂、和抗胃液/肠溶衣片剂)。用于口服用途的该口服药物组合物可包括活性成分,如氯胺酮及/或去甲氯胺酮、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,与医药上可接受的非活性赋形剂如稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、粉末流动改进剂、润湿剂、甜味剂、芳香剂、着色剂和防腐剂。此外,本发明的口服药物组合物是用于

口服给药的固体剂型,如通过干法颗粒化使用一种或多种粉末或颗粒的压实方法获得。某些具体实施形式中,该口服药物组合物可使用湿法颗粒化技术获得。某些具体实施形式中,该口服药物组合物可通过模塑、加热/退火、或挤出技术获得。

[0355] 某些具体实施形式中,该口服片剂是正圆形固体筒状,其末端表面是平面或曲面,且其边缘可以是斜面。特定的具体实施形式中,该表面为斜面。此外,它们可具有线条或断点(刻痕)、符号或其它标记。

[0356] 某些具体实施形式中,该断点的意图是,为了提供少于一片的剂量,允许将该片剂精确细分。本发明的某些具体实施形式中,该片剂组合物包含一种或多种赋形剂,如稀释剂、粘合剂、崩解剂、助流剂、润滑剂、能改变剂型和活性成分在胃肠道内行为的物质、由相关的国家或地区机构授权的着色物质、以及芳香物质。当使用这些赋形剂时,必需确保它们不对该活性成分的稳定性、溶解速率、生物应用性、安全性或效力产生负面影响;该剂型的任何组分之间必须不存在不相容性。

[0357] 包衣片剂是以一层或多层物质的混合物层覆盖的片剂,该物质是例如天然或合成树脂、聚合物、胶、填料、糖、增塑剂、多元醇、蜡、由适宜的国家或地区机构授权的着色物质、以及芳香物质。这些包衣材料并不含有任何活性成分如,氯胺酮、去甲氯胺酮、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。该片剂可因多种原因而进行包衣,如包含活性成分不从该基质、空气、湿度或光条件下中急剧释放,遮蔽令人讨厌的味道和气味,或改善外观。用于包衣的物质可作为溶液或悬浮液而应用。

[0358] 某些具体实施形式中,用于该口服药物组合物如片剂的制造过程符合优质生产规范(GMP)的要求。某些具体实施形式中,在口服药物组合物的制造中,进行选自下列的一种或多种测量:确保与赋形剂的混合时以确保均质性的方式进行的;确保该口服药物组合物拥有适当的机械强度,以避免在后续加工如包衣、存储和配送时破碎或断裂;最小化活性成分的降解;最小化微生物污染的风险;最小化交叉污染的风险。此外,在制造为了提供少于一片的剂量而要将片剂细分的具有刻痕的片剂(携带断点或标记的片剂)时,酌情进行测量,以确保关于被细分部分的质量或含量的均匀性的断点有效性,因此令患者接收所希望的剂量。

[0359] 通常,适当剂量范围为约0.01至约10mg每千克/接受者体重/每天,该范围优选约0.1至约5mg每千克/体重/每天。用于配方和给药的其它技术细节充分揭示于科学和专利文献中,见,如,最新版的《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton Pa. ("Remington's")).在与可接受的载剂配伍后,药物组合物可置于适宜的容器中并标记用于治疗所指出的病症。对于NAKET或NANKET配方、或包含本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其药学上可接受盐的配方的给药,这一标记将会包括,如,涉及给药量、给药频次、给药方法、治疗方案和适应症的使用指南。

[0360] B.符合专著

[0361] 某些具体实施形式中,本发明的配方遵照某些工业上接受的专著,以遵守联邦食品、药品及化妆品法案。特别地,在目视检查、质量的均匀性分析、含量的均匀性分析、及/或

溶解/崩解分析下,本发明的配方符合且被认为可接受,上述全部分析是通过相关专着构建的。

[0362] 某些具体实施形式中,制造过程中,通过实施中间控制而确认和监控某些过程。这些被设计用以保障每一阶段生产的有效性。片剂生产过程中的中间控制包括最终润滑共混物的含水量、颗粒的尺寸、最终混合物的流动、以及,只要有关,片剂芯在包衣之前的质量均匀性。片剂生产过程中的中间控制也可包括所完成的剂型的维度(厚度、直径)、质量均匀性、硬度及/或压毁力、脆性、崩解或溶解速率(举例而言,对于控释片剂)。可用来证明上述某些属性的适当的测试方法是该领域中已知的。

[0363] 某些具体实施形式中,可能需要或确实需要包装来胜任对该药物组合物的保护,以令该药物组合物包括片剂在运输过程中不受光、湿度和损毁的影响。

[0364] 其它具体实施形式中,可商用的配方(如,试剂盒)符合在优质生产规范(GMP)下构建的标签要求。该标签包括:

[0365] (1) 药物产品的名称;

[0366] (2) 活性成分的名称;应尽可能使用国际非专利药品名称(INN);

[0367] (3) 每一片剂中活性成分的量,以及该容器内片剂的数目;

[0368] (4) 制造商所分配的批次(份额)编号;

[0369] (5) 有效期限,以及,当需要时,生产日期;

[0370] (6) 可能需要的任何具体储存条件或操作注意事项;

[0371] (7) 可能需要的使用指南、警告、和注意事项;

[0372] (8) 制造商或对将该产品投放到市场上负责的人的名字和地址;

[0373] (9) 对于使用指南包括细分以提供少于一片的剂量的刻痕片剂,该标签也应包括:使用期间内,未立即服用或给药的那些被细分部分的储存条件。

[0374] 某些具体实施形式中,该药物组合物如片剂,能经受包括包装和运输的处理而不丧失其完整性。

[0375] IV. 本发明的方法

[0376] 本发明的配方可用于本发明的方法中,如,本发明的治疗方法。如此,本发明关于本发明的配方或组合物(如,药物组合物)的使用方法,如用于治疗疼痛,该配方或组合物含有神经衰减性氯胺酮(NAKET)、神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)、及/或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。如此,某些具体实施形式中,本发明提供对不同种类的疼痛的管理,所述疼痛包括但不限于,难治性癌痛、神经性疼痛、术后疼痛、复杂的局部疼痛综合征(CRPS)、偏头痛如先兆性偏头痛、及其它病症,包括抑郁症、酒精依赖、难治性哮喘、癫痫、急性脑损伤和中风、阿兹海默症和其它病变,该管理包含口服给药本文中揭示的本发明的配方。某些具体实施形式中,本发明的配方可用作独立疗法。某些具体实施形式中,本发明的配方可用作辅助/组合疗法。

[0377] 某些具体实施形式中,本发明提供对不同种类的疼痛的管理,该疼痛包括但不限于,癌痛如难治性癌痛;神经性疼痛;阿片诱发的痛觉过敏和阿片诱发的耐药性;神经痛;术后/外科手术后疼痛;复杂的局部疼痛综合征(CRPS);中风;截肢;严重的化学性或热烧伤;扭伤、韧带撕裂、骨折、创伤和其它组织损伤;牙科手术、程序和疾病;镇痛和分娩;理疗过程

中的疼痛;辐射中毒;获得性免疫缺陷综合征(AIDS);硬膜(或硬膜外)纤维化;骨科疼痛;背痛;失败的背部手术和失败的椎板切除术;坐骨神经痛;疼痛的镰状细胞危象;关节炎;自体免疫疾病;难治性膀胱痛;与某些病毒相关的疼痛如,带状疱疹痛或疱疹痛;急性恶心如,可造成恶心的疼痛或频繁伴有严重恶心的腹痛;偏头痛如先兆性偏头痛;以及其它病症,包括抑郁症(如,急性抑郁症或慢性抑郁症)、伴随疼痛的抑郁症、酒精依赖、急性躁动、难治性哮喘、急性哮喘(如,可诱发哮喘的不相关疼痛病症)、癫痫、急性脑损伤和中风、阿兹海默症及其它病变。此外,本发明包括对这些类型的疼痛或病症的任何组合的治疗/管理。

[0378] 某些具体实施形式中,所治疗/管理的疼痛是急性爆发性疼痛或可能出现在慢性疼痛病症中的与激怒相关的疼痛。

[0379] 本发明的特定具体实施形式中,所治疗/管理的疼痛是癌痛,如难治性癌痛。

[0380] 本发明的特定具体实施形式中,所治疗/管理的疼痛是术后疼痛。

[0381] 本发明的特定具体实施形式中,所治疗/管理的疼痛是骨科疼痛。

[0382] 本发明的特定具体实施形式中,所治疗/管理的疼痛是背痛。

[0383] 本发明的特定具体实施形式中,所治疗/管理的疼痛是神经性疼痛。

[0384] 本发明的特定具体实施形式中,所治疗/管理的疼痛是牙痛。

[0385] 本发明的特定具体实施形式中,所治疗/管理的病症是抑郁症。

[0386] 本发明的特定具体实施形式中,所治疗/管理的疼痛是阿片类耐药性患者的慢性疼痛。

[0387] 具体实施形式中,本发明关于通过调节NMDA活性来治疗疾病或病症的方法,其中,该方法包含给药有效量的本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)的化合物、或其医药上可接受的盐、或表A至D中揭示的任何化合物、或包含NAKET或NANKET的化合物)至有此需要的受试者。具体实施形式中,该疾病或病症选自:左旋多巴诱发的运动障碍;痴呆(如,艾兹海默氏痴呆)、耳鸣、难治性抑郁症(TRD)、重度抑郁症、神经性疼痛、由阿兹海默症导致的或与之相关的躁动、假延髓效应、孤独症、延髓功能、一般性焦虑障碍、阿兹海默症、精神分裂症、糖尿病性精神病、急性疼痛、抑郁症、躁郁症、自杀倾向、神经性疼痛、或创伤后紧张症(PTSD)。具体实施形式中,该疾病或病症是精神障碍或心理失常(如,精神分裂症、情感障碍、物质诱发的精神病、重度抑郁症(MDD)、躁郁症、双极性抑郁症(BDep)、创伤后紧张症(PTSD)、自杀观念、焦虑、强迫症(OCD)、和难治性抑郁症(TRD))。其它具体实施形式中,该疾病或病症是神经障碍(如,亨廷顿症(HD)、阿兹海默症(AD)、或全身性红斑狼疮(SLE))。

[0388] 举例而言,一个具体实施形式中,本发明提供使用氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐治疗受试者的方法,该方法包含向受试者给药本发明的包含神经衰减性氯胺酮(NAKET)、神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)、及/或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其药学上可接受盐的口服给药片剂组合物如基质组合物的步骤,从而治疗该受试者。

[0389] 该给药医师可通过调整NAKET、NANKET、及/或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提

供的任何实施例中的化合物)、或其药学上可接受盐的量和时机,基于对被治疗的病变或病症的一个或多个征兆的观察而给药,从而提供预防性或治疗性的治疗方法。

[0390] 另一具体实施形式中,本发明提供连续口服给药氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其药学上可接受盐的方法,包含将氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐配置为片剂如单层片剂的步骤,其在完整的释药期间内,提供治疗有效浓度的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐从口服片剂中稳定地释放,而不造成神经系统毒性峰值如,无镇静作用或拟精神病毒性的血浆氯胺酮浓度峰值,从而生产神经衰减性氯胺酮(NAKET)、神经衰减性去甲氯胺酮(NANKET)、及/或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其药学上可接受盐的片剂组合物如单层片剂组合物;以及,将该片剂组合物口服给药至受试者,因此,NAKET、NANKET、及/或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,向该受试者提供连续的治疗有效浓度的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐。

[0391] 本发明的某些具体实施形式中,该受试者是哺乳动物。

[0392] 本发明的某些具体实施形式中,该哺乳动物是人。

[0393] 另一具体实施形式中,本发明提供配制氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其药学上可接受盐的方法,该方法用以确保治疗有效浓度的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐从口服片剂中稳定地释放,而不造成神经系统毒性峰值如,镇静作用或拟精神病毒性的血浆氯胺酮浓度峰值。特定的具体实施形式中,该方法包含下述步骤:合并(i)不溶于水的电中性非离子性基质;(ii)携带一个或多个荷负电基团的聚合物;以及(iii)氯胺酮或其衍生物,以生产神经衰减性氯胺酮口服给药片剂组合物如单层片剂组合物。特定的具体实施形式中,该方法包含下述步骤:合并(i)不溶于水的电中性非离子性基质;(ii)携带一个或多个荷负电基团的聚合物;以及(iii)去甲氯胺酮或其衍生物,以生产神经衰减性去甲氯胺酮口服给药片剂组合物如单层片剂组合物。特定的具体实施形式中,该方法包含下述步骤:合并(i)不溶于水的电中性非离子性基质;(ii)携带一个或多个荷负电基团的聚合物;以及(iii)本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,以生产神经衰减

性口服给药片剂组合物如单层片剂。另一特定的具体实施形式中,该方法包含下述步骤:合并(i)聚环氧乙烷(PEO)如MW约2,000至约7,000KDa的PEO和HPMC,以及(ii)氯胺酮或其衍生物,以生产神经衰减性氯胺酮口服给药片剂组合物如单层片剂组合物。另一特定的具体实施形式中,该方法包含下述步骤:合并(i)聚环氧乙烷(PEO)如MW约2,000至约7,000KDa的PEO和HPMC,以及(ii)去甲氯胺酮或其衍生物,以生产神经衰减性去甲氯胺酮口服给药片剂组合物如单层片剂组合物。特定的具体实施形式中,该方法包含合并聚环氧乙烷(PEO)和HPMC、以及氯胺酮的步骤,该片剂组合物可进一步包含聚乙二醇(PEG)如PEG 8K、携带一个或多个荷负电基团的聚合物如聚丙烯酸,及/或可进一步加热/退火如挤出条件下的处理。另一特定的具体实施形式中,该方法包含下述步骤:合并(i)聚环氧乙烷(PEO)如MW约2,000至约7,000KDa的PEO和HPMC,以及(ii)本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐,以生产神经衰减性口服给药片剂组合物如单层片剂组合物。

[0394] 某些具体实施形式中,本发明的配方可与其它活性治疗剂如阿片联合给药,以减轻疼痛。特定的具体实施形式中,本发明的配方用来减少治疗患者所必需的阿片的量。

[0395] 某些具体实施形式中,本发明的配方不与其它活性治疗剂联合给药。

[0396] 某些具体实施形式中,本发明的配方可与氯胺酮的其它配方如氯胺酮的快释配方联合给药。

[0397] 另一具体实施形式中,本发明提供配制氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其药学上可接受盐的方法,该方法用来确保治疗有效浓度的氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐从口服片剂中稳定地释放,而不造成镇静作用或拟精神病毒性的该氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其药学上可接受盐的血浆浓度峰值。该方法包含将氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其医药上可接受的盐配制为渗透性控制释放片剂。这些配方中,含有氯胺酮、去甲氯胺酮、或其衍生物、或本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物)、或其药学上可接受盐的单一芯层,被具有或不具有药物输送口的半透膜所环绕。某些具体实施形式中,可使用与本发明的新颖且创造性的药物组合物(如,包含本文中揭示的任何化合物(如,根据式(I)、(I-A)、(I-B)、和(II)任一者的化合物、或表A至D中揭示的任何化合物、或本文中提供的任何实施例中的化合物的该NAKET或NANKET片剂配方或药物组合物)、或其医药上可接受的盐)的组合以及渗透性不对称膜技术或AMT(如,针对涂覆有通过受控的相分离生产的不溶性、不对称性微孔膜的单层片剂的技术),来生产可用于本文中揭示的方法和试剂盒中的配方。

[0398] [实施例]

[0399] 通过下述实施例来例示性说明本发明,但本发明并不欲以任何方式被该实施例所限制。

[0400] 实施例1.使用基于HPMC和淀粉的基质的缓释氯胺酮片剂配方

[0401] 使用基于羟丙基甲基纤维素 (HPMC) Methocel KM100CR与预凝胶的淀粉Starch 1500的组合的控制释放基质,通过干法颗粒化生产该配方。将Methocel、Starch 1500、氯胺酮和Cab-o-Sil (胶体二氧化硅) 粗混,过40目筛以打碎凝聚体。随后加入微晶纤维素,将该混合物在100ml管状混合器中以200rev/分钟共混15分钟。氯胺酮片剂KTM-1的完全组成在表1中表示。

[0402] 共混后,加入硬脂酸镁,再共混3分钟。使用TDP压片机和9mm模具压制含有20mg氯胺酮的200mg凸形片剂。通过施加8kN的压力,生成硬度为13至15kP范围的片剂。在II型溶解仪(桨叶) (Distek Premiere 5100溶解系统,Distek Inc.,North Brunswick,USA) 在100rpm和37℃,使用pH=6.8的1x PBS缓冲液作为浸没介质而溶解片剂。每批测试三粒片剂。

[0403] 以预设的时间间隔,抽取(不放回) 1ml样品、过滤并检验。通过HPLC使用安捷伦1100机构和UV检测器 (210nm) 测量所释放的氯胺酮的量。注射样品的体积为20微升,使用4.6x150mm、5微米的Zorbax SB-Phenyl柱,使用70%醋酸铵 (10mM) 与30%乙腈的混合物作为流动相,流速1.5毫升/分钟,柱温40℃。使用已知浓度的氯胺酮溶液来计算所释放的药物的量。

[0404] 该方法的线性范围是0.001至0.5毫克/毫升浓度。药物释放并不依赖于该浸没介质的pH。在pH 1和6.8时显示相似的释放曲线。在10小时的时间点,约92.5%的氯胺酮已经被释放。

[0405] (图1).表1.基于HPMC基质的氯胺酮片剂组合物

[0406]

成分	制造商的商标	KTM-1	KTM-2	KTM-3
HPMC	Methocel KM100 CR	50.0%	41.7%	45.5%
预凝胶化的淀粉	Starch 1500	19.0%	15.8%	17.3%
微晶纤维素	Avicel PH-200	20.0%	16.7%	18.2%
氧化硅	Cabosil M-5P	0.5%	0.4%	0.5%
氯胺酮	盐酸氯胺酮	10.0%	8.3%	9.1%
聚丙烯酸	Carbopol 974 NF	0.0%	16.7%	9.1%
硬脂酸镁	Spectrum	0.5%	0.4%	0.5%
总计		100%	100%	100%

[0407] 实施例2.使用HPMC和聚丙烯酸酯的神经衰减性氯胺酮片剂配方

[0408] 通过干法颗粒化,之后进行实施例1中揭示的通用过程将氯胺酮配制为片剂形式。通过加入聚丙烯酸和Carbopol 974 NF (Noveon) 将表1中的控制配方KTM-1补充为总含量分别为16.7%和9.1%,以作成组合物KTM-2和KTM-3(见表1)。

[0409] 结果,这一加入令人惊奇地导致了释药的显著减缓(图1)。与KTM-1相比,在10小时的时间点,KTM-2显示仅49%的药物被释放;而在24小时,62%的氯胺酮被释放。

[0410] 此外,KTM-3中的水平被降低至约9%的Carbopol (即,聚丙烯酸)产生了与每天一次的氯胺酮应用的24小时窗口密切匹配的释药曲线。在24小时释放的药物的量为约82%。组合物KTM-3被认为是对体内释药速率进行给定典型加速的进展。

[0411] 实施例3.使用Kollidon SR的36小时神经衰减性氯胺酮片剂的样品配方

[0412] 基于氯胺酮与该聚合物基质的其它原位静电相互作用以滞留该药物的潜力,选择聚醋酸乙烯酯/聚维酮基聚合物 (Kollidon®SR)。该聚合物由80%的聚醋酸乙烯酯和19%的聚维酮以物理混合物形式组成,使用0.8%的十二烷基硫酸钠和0.2%的胶体氧化硅予以稳定化。Kollidon SR具有良好的可压缩性,且典型显示不依赖于溶解介质 (pH和盐/离子含量)的释药曲线。

[0413] 使用与实施例2相似的方案生产含有20mg氯胺酮的200mg片剂,使用Kollidon SR与微晶纤维素的混合物来生产配方KTM-11。该片剂的组成表示在表2中。该片剂显示15至20kP范围的良好硬度,10小时的药物释放为56%,24小时的药物释放为78%,预期在36小时与48小时之间的时间点,药物释放完全 (图2)。

[0414] 约10%的乳糖的加入 (配方KTM-4) 导致更快的释药,10小时释药量为约72%,24小时释药量为约95%。

[0415] 表2. 基于Kollidon基质的氯胺酮片剂组合物

[0416]

成分	制造商的商标	KTM-11	KTM-4
Kollidon	Kollidon SR	66.8%	60.0%
微晶纤维素	Avicel PH-200	22.3%	19.0%
氯胺酮	盐酸氯胺酮	9.9%	10.0%
乳糖	Lactopress 250	0%	10.0%
硬脂酸镁	Spectrum	0.5%	1.0%
总计		100%	100%

[0417] 实施例4. 使用山嵛酸甘油酯的神经衰减性氯胺酮的亲脂性基质片剂配方

[0418] 山嵛酸甘油酯 (Compritol®, 888AT0, Gattefosse) 是甘油的疏水性脂肪酸酯,其在制造持续释放的片剂时,可用作亲脂性基质的形成剂。当被压缩时,其形成不溶性网状结构,令溶解流体逐步渗透,接着,扩散控制的药物释放出现并通过基质通道和孔隙。与使用可膨胀聚合物如HPMC且依赖于扩散和侵蚀机制的亲水性基质系统不同,药物从不溶性基质系统的释放取决于水渗透的速率和程度以及包埋在该基质中的药物的水溶性。

[0419] 使用Compritol (20%)、二碱式磷酸钙和乳糖 (配方KTM-9) 制备含有20mg氯胺酮的200mg片剂。该片剂显示相对低的硬度,为6至7kP的范围,且在8小时内释放约92%的药物。约10%的聚丙烯酸的加入 (配方KTM-12) 导致释药减缓,10小时的释药量为约65%,而24小时的释药量为约92%。

[0420] 实施例5. 使用基于PEO的基质的控制释放氯胺酮片剂配方

[0421] 聚环氧乙烷 (PEO) 是用于缓释固体剂型的已知成分。已经被证实其显示与HPMC相似的配方功能性。可通过干法颗粒化以及通过湿法挤出生产活性药物成分的固态分散体,从而生产PEO基配方。作为热塑性聚合物,PEO的玻璃化温度为80至100℃范围 (取决于分子量;用于缓释配方的级别典型是平均分子量在900至7,000KDa M以内),PEO将在挤出过程中

融化,从而溶解该药物。

[0422] 使用两种级别的PEO (MW约2,000和约7,000KDa) 与HPMC组合的混合物(分别为配方KTM-13、14) 生产含有20mg氯胺酮的220m片剂。通过改变该组合物中的下述附加变量并处理而探索释药性质: i) PEO的分子量; (ii) 作为原型化酸性成分的聚丙烯酸的加入,本文中揭示为具有减缓释药的潜力(配方KTM-15); (iii) 高分子量PEG 8K的加入(配方KTM-16); (iv) 片剂在120℃烘箱内退火20分钟,以模拟通过挤出实现的机械性质(配方KTM-15a)。

[0423] 片剂KTM-13至16的完整组成表示在表3中。

[0424] 该片剂显示相对高的硬度,为15至20kP范围,且在退火时增加为30至35kP,表明通过改善抗压毁性而能够获取防篡改性质。当改变任何上述变量时,我们观察到了释药性质的微小不同,在约12小时的时间内实现了约90至100%的释药量。

[0425] 表3. 基于PEO基质的氯胺酮片剂组合物

成分	制造商的商标	KTM-13	KTM-14	KTM-15	KTM-16
PEO, MW=2 M	Colorcon, N60K	67.9%	0.0%	60.3%	52.7%
PEO, MW=7 M	Colorcon, WSR-303 LEO	0.0%	67.9%	0.0%	0.0%
HPMC	Methocel KM100 CR	22.6%	22.6%	22.6%	22.6%
PEG、8K	Spectrum	0.0%	0.0%	0.0%	15.2%
氯胺酮	盐酸氯胺酮	9.1%	8.3%	9.1%	9.1%
聚丙烯酸	Carbopol 974 NF	0.0%	0.0%	7.6%	0.0%
硬脂酸镁	Spectrum	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%
总计		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

[0427] 实施例6. 本发明的神经衰减性氯胺酮片剂组合物的体内效能

[0428] 在比格犬体内测试本文中揭示的KTM-2配方的药代动力学。特别地,将一片配方KTM-2连同10ml水一起,口服给药至一条雄性犬和一条雌性犬,两条犬在给药前已经禁食12小时。

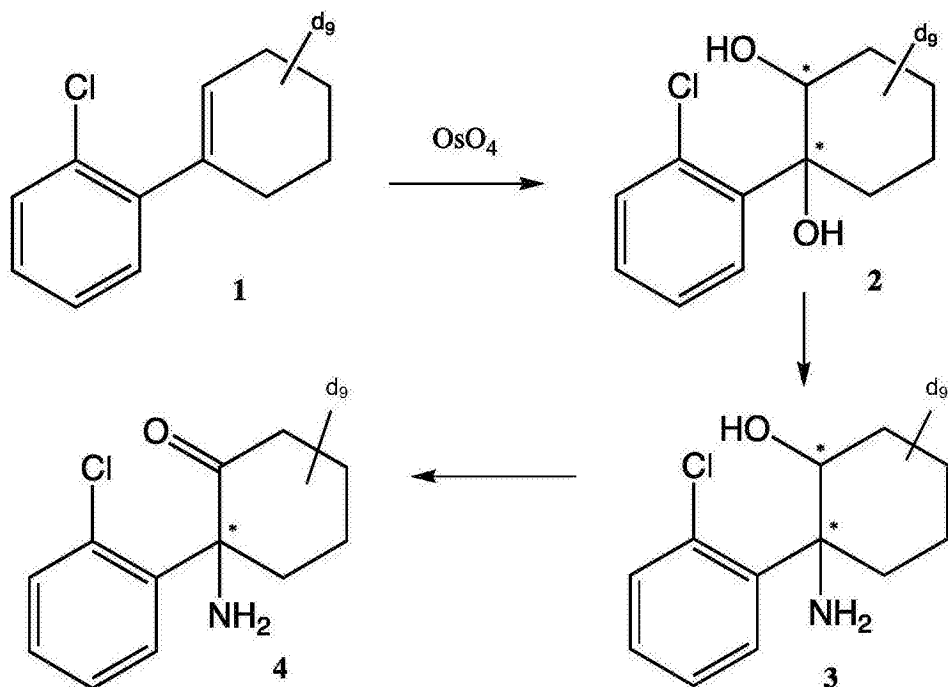
[0429] 在0、0.5、1、2、4、8、和24小时的时间点抽取血液样品。使用LC/MS/MS方法(安捷伦1200/AB SCIEX 4000QTRAP成套仪器),遵循Nettoa等人(Biomed.Chromatogr.,2011)揭示的通用过程定量血浆中的氯胺酮和去甲氯胺酮;使用从Sigma-Aldrich购买的氯胺酮和去甲氯胺酮的相关分析标样。

[0430] 两条犬的药物耐受性良好,未观察到生理上或行为上的副作用。该研究显示,药物从该基质持续稳定地释放了24小时,且氯胺酮/去甲氯胺酮总浓度处置治疗相关水平内,并未检测到浓度峰值。合并的氯胺酮/去甲氯胺酮血浆浓度(两条犬体内)对于时间的图显示在图5中。

[0431] 这一实验证实了良好的体内外相关性,并确认了本文中概括的与本发明配方的研发和制备相关的通用途径,如,适用于人类临床试验。

[0432] 实施例7. 氘代去甲氯胺酮的对映体选择性合成

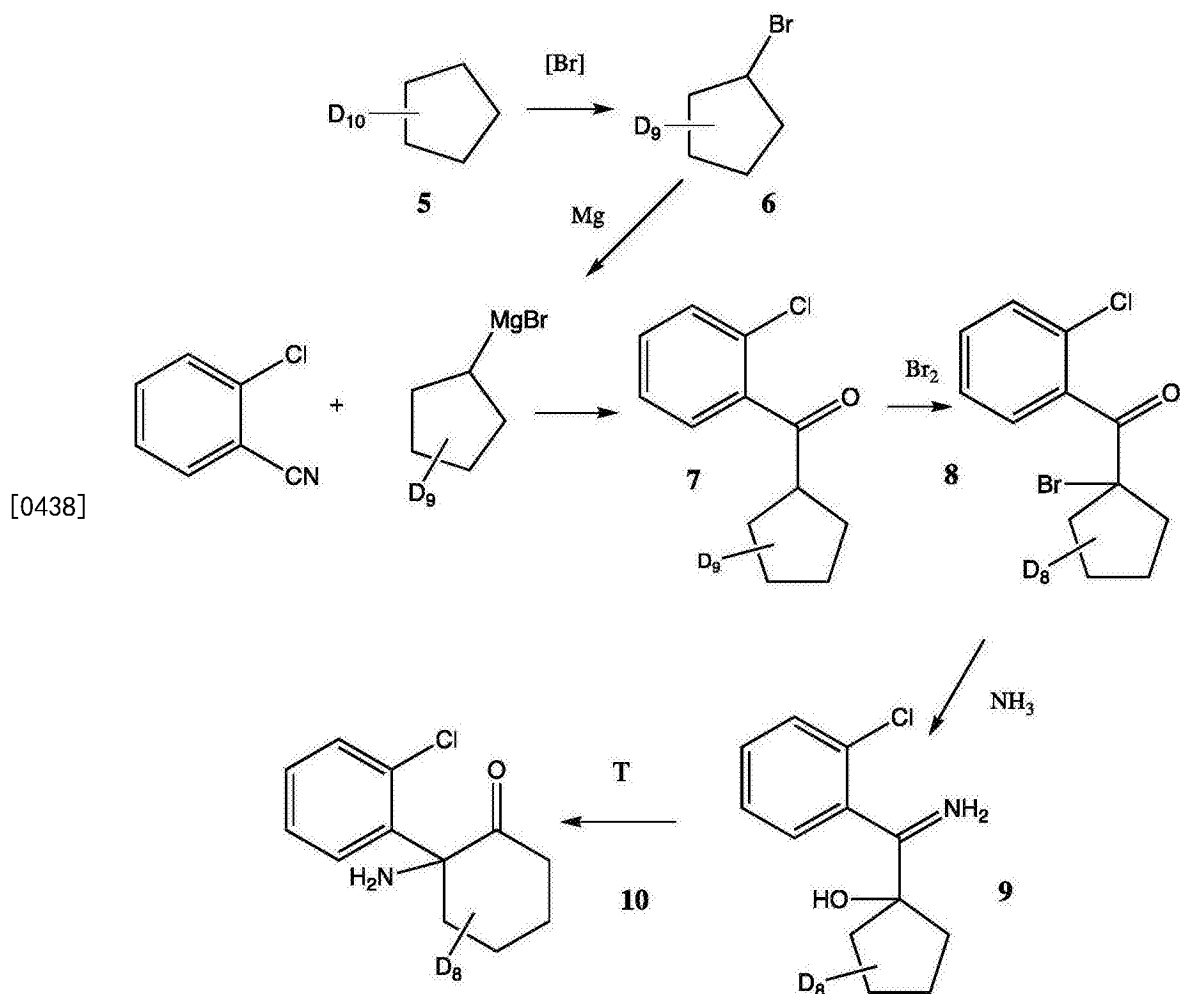
[0433] 反应式1



[0435] 遵循Bierman et al., 2011揭示的用于非氘代材料的反应水性而实施该合成(反应式1)。起始的2-氯苯基-1-环己烯-d₁₀ 1是从环己烯-d₁₂制备的,而后者通过可商购的环己醇-d₁₀ (CDN Isotopes)脱水而得。第一步中,通过使用氢醌1,4-酞嗪二基二醚改性的四氧化锇使用Sharples不对称合成(Kolb, 1994)将2-氯苯基-1-环己烯二羟基化,以获得(-)-(1S,2S)-1-(2-氯苯基)环己烷-1,2-二醇2,从正己烷中结晶后,产率为90%,85% ee。第二步中,通过Ritter转换(Senanayake et al., 1996)将化合物2转化为(-)-(1S,2S)-1-氨基-1-(2-氯苯基)环己-2-醇3,95% ee,产率为79%。第三步中,3的改性的Jones氧化(Yang et al., 1985)生成了(S)-2-氨基-2-(2-氯苯基)环己酮((+)-S-去甲氯胺酮)4 (Parcell, 1981)。通过手性HPLC测定的手性纯度为ee99%。游离的S-去甲氯胺酮碱的比旋光度测量为[a]_D+3.2° (c=2, EtOH)。NMR和MS光谱证实了产物身份。

[0436] 实施例8. 氘代去甲氯胺酮的非对映体选择性合成

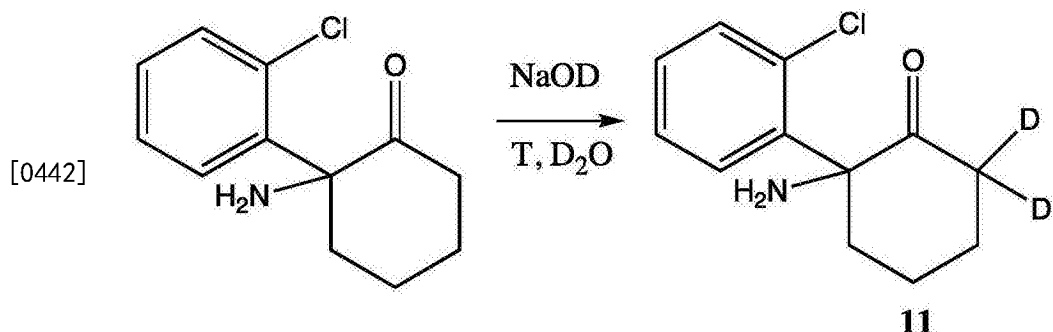
[0437] 反应式2



[0439] 遵循Parcell,1981揭示的通用反应顺序实施该合成(反应式2)。第一步中,邻氯苯甲腈与环戊基溴化镁(通过可商购的环戊烷-d₁₀的溴化给出环戊基溴-d₉ 6,随后通过Grignard反应获得)反应以给出氘代1-氯苯基-环戊基酮7,之后通过该酮的 α -溴化给出8,随后与氨反应以形成 α -羟基胺:1-羟基环戊基-(1-氯苯基)-酮-N-甲基亚胺9。9的扩环热重排生成了外消旋去甲氯胺酮10,整体产率为70%。NMR和MS光谱证实了产物身份。

[0440] 实施例9.通过氘交换合成氘代去甲氯胺酮

[0441] 反应式3



[0443] 已知,邻近该羰基的亚甲基上的氢原子的质子交换容易操作。因此,可通过在NaOD (0.1M)的存在下,在80℃重水溶液(0.01M)中研究去甲氯胺酮中的氘交换,并以氢NMR追踪反应。通过在对应该羰基亚甲基的约2.3ppm的多重态信号的变化而追踪该反应进程。30分钟内,随着与失去两个质子相一致的信号积分强度的下降,观察到了精细结构的简化。在

80至90℃加热24小时后,氘代程度为70至80%。24小时后,延长反应时间并未导致产率的增加和累积的降解杂质。在最优条件下,在氘代甲醇或氘代乙醇与氘代水的混合物中进行氘交换,该混合物中,醇构成了该混合物的40至90%。这些条件下,发现氢-氘交换甚至在室温下仍非常迅速,且在加入碱之后立即记录的全NMR氢谱显示靶标质子完全消失,而谱图的剩余质子保留。蒸发溶剂后,通过氯仿萃取该碱性反应混合物,以定量产率获得氘代去甲氯胺酮11(反应式3)。在中性和酸性pH时,氘代去甲氯胺酮适用于朝着氢交换进行反应。当使用少量水、盐酸或醋酸原位处理该溶液时,我们没有观察到11在氘代氯仿中的NMR谱图变化。

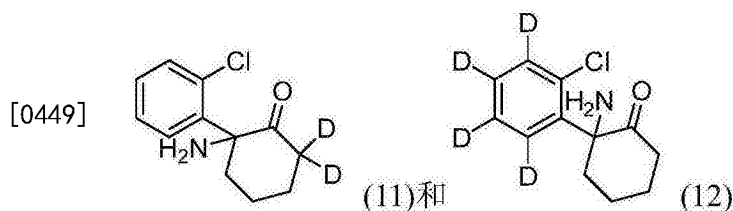
[0444] 备选过程中,将去甲盐酸氯胺酮(20mg)置于5ml螺帽小管内,并在磁力搅拌下溶解于1ml CD_3OD 中。将 D_2O (0.2ml)加入该溶液中,随后加入溶解于氘代水(0.1ml)中的40% NaOD 。将反应混合物在室温搅拌10分钟,减压蒸干。残质使用 D_2O (1ml)处理,以3x2ml乙酸乙酯萃取。以 Na_2SO_4 干燥该乙酸乙酯萃取液后,蒸发溶剂,得到18mg (90%)的氘代去甲氯胺酮11白色固体。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.7 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H)、7.4-7.3 (m, 2H)、7.3-7.2 (m, 1H)、2.8-2.7 (m, 1H)、2.1-2.0 (m, 1H)、1.9-1.7 (m, 3H)、1.7-1.6 (m, 1H)。LC/MS: m/z 224 (M^++1)。

[0445] 实施例10. 使用环己酮- d_8 进行去甲氯胺酮10的非对映体选择性合成

[0446] 使用Sulake等人(2011)报导的反应式进行氘代去甲氯胺酮化合物11的另一合成,该合成始于氯溴苯,氯溴苯在THF中被转化为Grignard试剂,再与可商购的环己酮- d_8 (CDN isotopes)反应以给出1-(2-氯苯基)环己醇。使用p-TSA在苯中进行环己醇的脱水,从而以定量产率提供1-(2-氯苯基)环己烯,之后使用间氯过氧基苯甲酸 (m-CPBA)进行扩环,生成1-(2-氯苯基)-7-氧杂双环[4.1.0]庚烷。使用HBr进行的环氧化物的区域选择性开环提供溴羟基中间体,该中间体随后使用氯铬酸吡啶鎓 (PCC)在DCM中氧化,生成响应的酮化合物。溴化物与叠氮基的亲核交换和使用Staudinger条件的叠氮化物还原反应,给出了去甲氯胺酮化合物11,整体产率为60%。

[0447] 实施例11. 氘代去甲氯胺酮的体外代谢活性

[0448] 氘代去甲氯胺酮11和12具有下述结构。



[0450] 将氘代去甲氯胺酮11 (10微升的2 μM 溶液)在200微升介质中孵化,该介质由100mg大鼠肝微粒体、NADPH再生系统 (1mM NADP、1单位/毫升的异柠檬酸脱氢酶、5mM异柠檬酸、5mM氯化镁)、和25mM磷酸盐缓冲液 (pH 7.4)组成。通过在不同时间点 (0至60分钟)加入300微升乙腈而终止反应。使用离心机将所沉淀的盐和蛋白质旋转去除,剩余溶液以300微升水稀释,再注射入LC/MS (安捷伦1200系统和ABS Sciex 4000QTRAP LC/MS/MS质谱仪串联)中进行代谢物的分析。

[0451] 去甲氯胺酮的代谢转化得到了多种与该环己基和芳基的不同位置的羟基化相关的产物、以及脱氢为脱氢-去甲氯胺酮相关的产物,一些产物在体内作为葡糖苷酸而被消除。可通过评估主要峰的消失速率而估算去甲氯胺酮的代谢稳定性。

[0452] 我们观察到,化合物11的半衰期比非氘代去甲氯胺酮增加了约80%。发现,在苯环

上进行氘取代的四氘代去甲氯胺酮(化合物12)的半衰期与非氘代去甲氯胺酮相似。该数据显示于图6中。对于全氘代环己酮材料,预期集体动力学氘同位素效应(氘代类似物vs.非氘代类似物的反应速率降低)将会更显著,为>100%。

[0453] 实施例12. 氘代去甲氯胺酮的体内药代动力学

[0454] 在大鼠体内研究氘代去甲氯胺酮的药代动力学。令一组3只经外科手术插入颈动脉导管(Charles River, Andover, MA)的Wistar雌性大鼠(200至250g)禁食12小时,随后通过尾静脉注射而给药各自为0.8mg/kg的去甲氯胺酮和氘代去甲氯胺酮化合物11的溶液混合物。在0分钟、15分钟、30分钟、60分钟、2小时、4小时、6小时、8小时、和24小时的时间点抽血,使用LC/MS光谱仪(各分析质的定量限为约1ng/ml)同时分析所得血浆中的去甲氯胺酮和氘代去甲氯胺酮化合物11。实验数据显示于图7中。通过使用WinNonLin软件包拟合数据点而计算终末半衰期。发现,去甲氯胺酮的终末半衰期 $T_{1/2}$ 为2.07小时,而双氘代化合物11为2.83小时,约40%的增加表明,化合物11上的氘取代使得代谢转化显著减缓。

[0455] 我们预期,全氘代化合物10的终末半衰期进一步延长至超过3小时,与由于动力学氘同位素效应相关的代谢氧化为羟基化产物而造成的去甲氯胺酮的消除减缓相一致。

[0456] 实施例13. 氘代去甲氯胺酮的NMDA受体活性

[0457] 通过膜片箝方法,我们测量了培养的大鼠海马体神经元对氘代化合物10的电生理学功能响应,以证实氘取代并未改变NMDA受体活性。我们使用外消旋氯胺酮作为参考标准,其显示受体抑制的 IC_{50} 为2.2 μ M,该值处于文献数据范围内。去甲氯胺酮是较弱的抑制剂,其 IC_{50} 为14.7 μ M,仍符合先前报导的数据。本检验中,双氘代去甲氯胺酮化合物11的 IC_{50} 为25.9 μ M,非常接近非氘代去甲氯胺酮。

[0458] 我们预期,全氘代化合物10将在该浓度范围内具有与双氘代去甲氯胺酮化合物10和非氘代去甲氯胺酮类似的全功能活性。

[0459] 参考文献:

[0460] 1. Correll E.G., Jahangir Maleki, J., Gracely E.J., Muir J.J., Harbut R.E. Sub-anesthetic Ketamine Infusion Therapy: A Retrospective Analysis of a Novel Therapeutic Approach to Complex Regional Pain Syndrome, *Pain Medicine*, 5 (2004) 263-275.

[0461] 2. Zarate Jr. C.A., Brutsche N.E., Ibrahim L., Franco-Chaves J., Diazgranados N., Cravchik A., Selter J., Marquardt C.A., Liberty V., Luckenbaugh D.A. Replication of Ketamine's Antidepressant Efficacy in Bipolar Depression: A Randomized Controlled Add-On Trial, *Biol. Psych.*, 71 (2012) 939-946.

[0462] 3. Hertle D.N., Dreier J.P., Woitzik J., Hartings J.A., Bullock R., Okonkwo D.O., Shutter L.A., Vidgeon S., Strong A.J., Kowoll C., Dohmen C., Diedler J., Veltkamp R., Bruckner T., Unterberg A.W., Sakowitz O.W. Effect of Analgesics and Sedatives on the Occurrence of Spreading Depolarizations Accompanying Acute Brain Injury, *Brain*, 135 (2012) 2390-8.

[0463] 4. Synowiec A.S., Singh D.S., Yenugadhati V., Valeriano J.P., Schramke C.J., Kelly K.M. Ketamine Use in the Treatment of Refractory Status Epilepticus, *Epilepsy Res.* 105 (2013) 183-8.

[0464] 5.Blonk M.I.,Koder B.G.,van den Bemt P.M.L.A.,Huygen F.J.P.M.Use of Oral Ketamine in Chronic Pain Management:A Review,Eur.J.Pain,14(2010)466-472.

[0465] 6.Chong C.,Schug S.A.,Page-Sharp M.,Jenkins B.,Ilett K.F.Development of a Sublingual/Oral Formulation of Ketamine for Use in Neuropathic Pain.Preliminary Findings from a Three-Way Randomized,Crossover Study,Clin.Drug Invest.2009,29(5)317.

[0466] 7.Yanagihara Y.,Ohtani M.,Matsumoto M.,Kariya S.,Uchino K.,Hiraishi T.,Ashizawa N.,Aoyama T.,Yamamura Y.,Iga T.Preparation of Ketamine Tablets for Treatment of Patients with Neuropathic Pain,Yakugaku Zasshi,1999,119(12)980-7.

[0467] 8.Yanagihara Y,Ohtani M,Kariya S,et al.Plasma Concentration Profiles of Ketamine and Norketamine After Administration of Various Ketamine Preparations to Healthy Japanese Volunteers.Biopharm.Drug Dispos.2003,24:37-43.

[0468] 9.Analgesic Immediate and Controlled Release Pharmaceutical Compositions,US Patent 6,194,000 B1.

[0469] 10.J.D.Nettoa,G.C.Muske,G.L.Makerb,and Robert D.Trengove,Liquid chromatography tandem mass spectrometry for the simultaneous quantitative analysis of ketamine and medetomidine in ovine plasma,Biomed.Chromatog.,2011,25,1374-1380.

[0470] 11.M.Biermann,K.I.Hardcastle,N.V.Moskalev,P.A.Crooks,(2011),Acta Cryst.,E67,p.936.

[0471] 12.Kolb,H.C.,VanNieuwenhze,M.S.and Sharpless,B.K.,(1994).Chem.Rev.,94,p.2483-2547.

[0472] 13.Parcell,R.F.and Sanchez,P.J.(1981),J.Org.Chem.46,p.5055-5060.

[0473] 14.Senanayake,C.H.,Larsen,R.D.,DiMichele,L.M.,Liu,J.,Toma,P.H.,Ball,R.G.,Verhoeven,T.R.and Reider,P.J.(1996),Tetrahedron Asymmetry,7,p.1501-1506.

[0474] 15.Sulake,R.S.,Chen,C.,Lin,H.-R.and Lua,A-C.,(2011),Bioorg.Med.Chem.Let.,p.5719.

[0475] 通过引用并入

[0476] 本文所引用的全部专利、公开的专利申请案和其它公开案清楚地通过引用而以其整体并入本文。

[0477] 等效声明

[0478] 使用不超过常规实验的手段,该领域技术人员应意识到或能确定本文中揭示的具体过程的大量等效应用。这些等效应用应认为是处于本发明范畴内,且被权利要求书覆盖。再者,本文中提供的任何用数字或字母表示的范围适用于包括那些范围的上限值和下限值。此外,至少在一个具体实施形式中,任何列举或分组适用于表示所列举的独立具体实施形式的缩写或便捷方式(如,例如特定的疼痛迹象);同样,该列表的每一成员应认为是单独的具体实施形式。

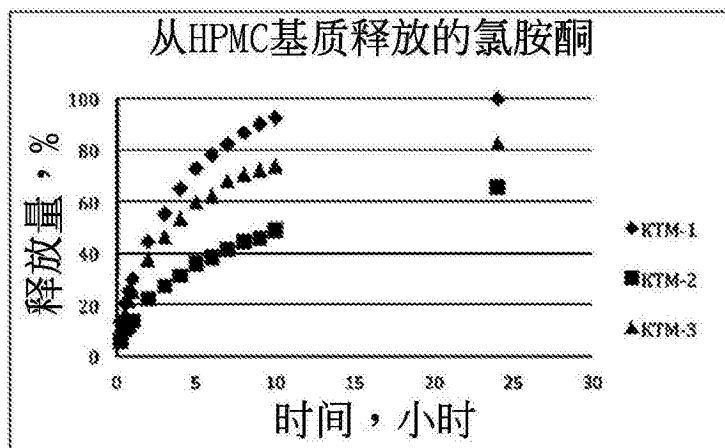


图1

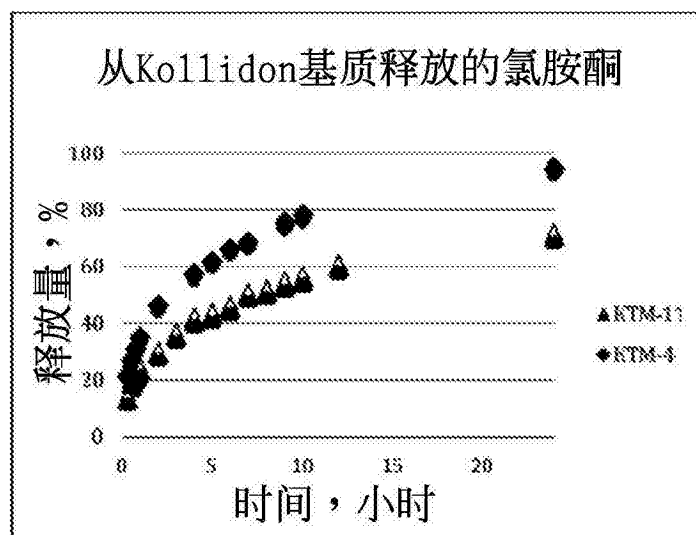


图2

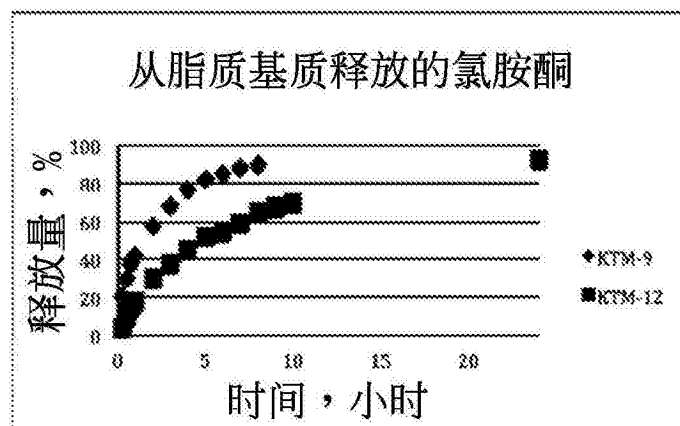


图3

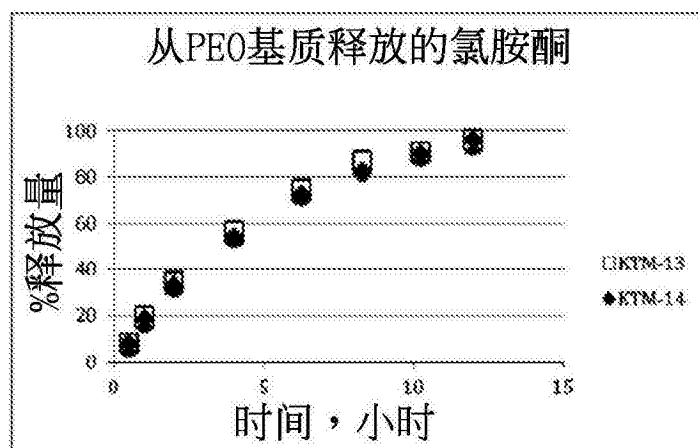


图4

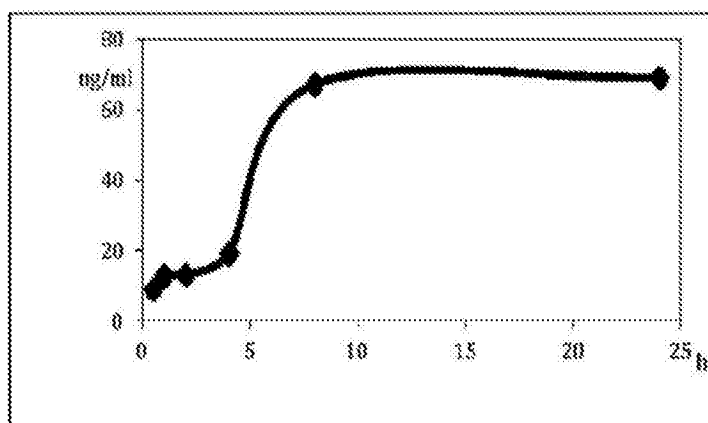
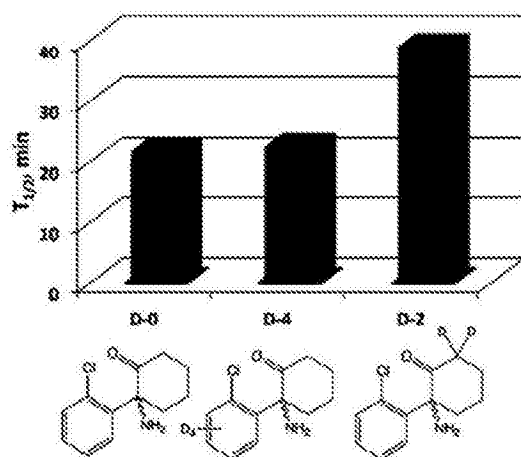


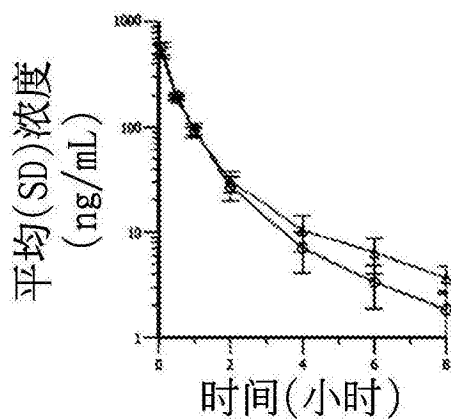
图5

S9大鼠肝组织匀浆新陈代谢化验



去甲氯胺酮、化合物12和化合物11（从左至右）的大鼠肝组织匀浆新陈代谢化验

图6



大鼠体内的PK数据(三角形表示双氘化的去甲氯胺酮化合物11，圆形表示未氘化的去甲氯胺酮)

图7