



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101611029 B

(45) 授权公告日 2014. 09. 10

(21) 申请号 200780051566. 5

(22) 申请日 2007. 12. 03

(30) 优先权数据

60/871, 260 2006. 12. 21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2009. 08. 20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2007/003819 2007. 12. 03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02008/084299 EN 2008. 07. 17

(73) 专利权人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 帕特里克·R·沃霍斯特

卡罗琳·普罗克斯

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 巫肖南

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006. 01)

A61K 31/415 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2006/072828 A2, 2006. 07. 13, 说明书摘要、说明书第 8 页, 实施例 50、权利要求 1, 13, 17-20.

W0 2006/072828 A2, 2006. 07. 13, 说明书摘要、说明书第 8 页, 实施例 50、权利要求 1, 13, 17-20.

审查员 孙丽丽

权利要求书2页 说明书11页 附图1页

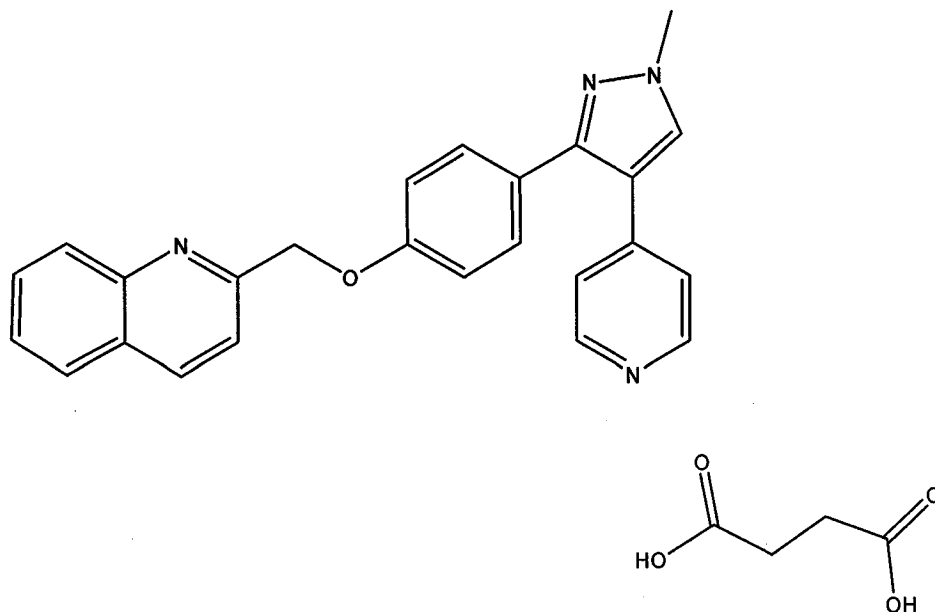
(54) 发明名称

2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉的琥珀酸盐

(57) 摘要

本发明涉及 2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉的琥珀酸盐, 以及通过对哺乳动物施用所述琥珀酸盐来治疗包括人在内的哺乳动物的中枢神经系统 (CNS) 病症和其它病症的方法。本发明还涉及包含可药用载体和所述琥珀酸盐的药物组合物。

1. 式 I 的琥珀酸盐：



式 I,

其中当通过铜辐照测量时,所述盐具有图 1 的特征 X-射线粉末衍射图。

2. 一种药物组合物,其包括根据权利要求 1 所述的琥珀酸盐和可药用载体。

3. 一种用于治疗下述疾病的药物组合物:精神失常;焦虑性病症、运动障碍、情绪障碍、神经退变性疾病和药物成瘾,所述药物组合物包括有效治疗所述病症或不良状态的量的根据权利要求 1 所述的式 I 的琥珀酸盐。

4. 根据权利要求 1 所述的式 I 的琥珀酸盐在制备治疗选自以下的病症的药物中的应用:精神失常;焦虑性病症、运动障碍、情绪障碍和神经退变性疾病。

5. 根据权利要求 4 所述的应用,其中所述病症选自下组:

痴呆症;精神错乱;遗忘症;创伤后应激失调;智力迟钝;学习障碍;注意力不足/过度活跃性疾病;与年龄相关的认知衰退,轻度、中度或重度的重性抑郁发作;躁狂或混合情绪发作;具有非典型特征的抑郁发作;具有忧郁症特征的抑郁发作;具有紧张性精神病特征的抑郁发作;产后发生的情绪发作;中风后抑郁症;重性抑郁症;心境恶劣障碍;轻性抑郁症;经前情绪障碍;精神分裂症的精神病后抑郁症;双相障碍、帕金森氏症;亨廷顿氏症;与脑创伤相关的神经退行性变;与中风相关的神经退行性变、与大脑血管梗塞相关的神经退行性变;低血糖诱发的神经退行性变;与癫痫发作相关的神经退行性变;与神经毒素中毒相关的神经退行性变;多系统萎缩症,偏执型、错乱型、紧张型、未分化型或残余型精神分裂症;精神分裂症样病症;妄想型或抑郁型情感性精神分裂症;妄想症;物质-诱发的精神失常;妄想型人格障碍;以及精神分裂型人格障碍。

6. 根据权利要求 5 所述的应用,其中所述痴呆症选自阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆、酒精中毒性痴呆、与颅内肿瘤或脑创伤相关的痴呆、与亨廷顿氏症或帕金森氏症相关的痴呆、或者与 AIDS 相关的痴呆。

7. 根据权利要求 5 所述的应用,其中所述学习障碍选自阅读障碍、数学障碍或书面表达障碍。

8. 根据权利要求 5 所述的应用,其中所述双相障碍包括 I 型双相障碍、II 型双相障碍

和循环性情感障碍。

9. 根据权利要求 4 所述的应用,其中所述病症选自包括妄想症或精神分裂症的精神失常附带的重性抑郁症。

10. 有效抑制 PDE10 的量的根据权利要求 1 所述的式 I 的琥珀酸盐在制备治疗精神失常 ;焦虑性病症、运动障碍、情绪障碍、神经退变性病症和药物成瘾的药物中的应用。

2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉的琥珀酸盐

技术领域

[0001] 本发明涉及 2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉的琥珀酸盐,以及通过对哺乳动物施用所述琥珀酸盐来治疗包括人在内的哺乳动物的中枢神经系统(CNS)病症和其它病症的方法。本发明还涉及包含可药用载体和所述琥珀酸盐的药物组合物。

背景技术

[0002] 磷酸二酯酶(PDE)是一类细胞内酶,其参与核苷酸环腺苷酸单磷酸酯(cAMP)和环鸟苷酸单磷酸酯(cGMP)到它们各自的核苷酸单磷酸酯(nucleotide monophosphate)的水解过程。环核苷酸 cAMP 和 cGMP 分别通过腺苷酰基和鸟苷酰基环化酶来合成,并且在多个细胞通道中充当二级信使(secondary messenger)。

[0003] cAMP 和 cGMP 充当调节众多细胞内过程的细胞内二级信使,特别是在中枢神经系统的神经细胞中。在神经细胞中,其包括 cAMP 和 cGMP-依赖性激酶的活化,以及随后在突触传递的急性调节中及在神经元分化和存活中涉及的蛋白质磷酸化作用。环核苷酸信号的复杂性表现为 cAMP 和 cGMP 合成和降解中涉及的酶的分子多样性。至少存在十个腺苷酰基环化酶家族、两个鸟苷酰基环化酶家族和十一个磷酸二酯酶家族。此外,已知不同类型的神经细胞能表达这些类型中每一类的多种同功酶,并且对于不同同功酶在给定神经细胞内的区分和功能特异性有充分的证据。

[0004] 调节环核苷酸信号的主要机理是通过磷酸二酯酶催化的环核苷酸分解代谢。已有由 21 种不同基因编码的 11 个已知的 PDE 家族。每种基因通常产生多种拼接变体,从而进一步增加了同功酶的多样性。通常根据环核苷酸底物特异性、调节机理和对抑制剂的敏感性来从功能性上区分 PDE 家族。此外,PDE 在整个生物体中(包括在中枢神经系统中)的表达是有差别的。由于这些不同的酶活性和区域分布,不同 PDE 的同功酶可能具有不同的生理功能。此外,能够选择性地抑制不同 PDE 家族或同功酶的化合物可能提供特定的治疗作用和/或更少的副作用。

[0005] 根据主要的氨基酸序列和截然不同的酶活性,PDE10 被鉴定为一个独特的家家族。EST 数据库的同源筛查显示小鼠 PDE10A 是 PDE 的 PDE10 家族的第一个成员(Fujishige 等, J. Biol. Chem. 274:18438-18445, 1999; Loughney, K. 等, Gene 234:109-117, 1999)。鼠科动物的同源体也已被克隆(Soderling, S 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:7071-7076, 1999),并且已经鉴定了大鼠和人基因的 N-末端拼接变体(Kotera, J. 等, Biochem. Biophys. Res. Comm. 261:551-557, 1999; Fujishige, K. 等, Eur. J. Biochem. 266:1118-1127, 1999)。存在高度的跨物种同源性(homology across species)。小鼠 PDE10A1 是 779 个氨基酸的蛋白质,其分别将 cAMP 和 cGMP 水解为 AMP 和 GMP。PDE10 对 cAMP ($K_m = 0.05 \mu M$) 的亲合性高于对 cGMP ($K_m = 3 \mu M$) 的亲合性。然而,其对 cGMP 的 V_{max} 比对 cAMP 高约 5 倍,由此得到下述暗示:PDE10 是独特的抑制 cAMP 的 cGMP 酶(Fujishige 等, J. Biol.

Chem. 274 :18438-18445, 1999)。

[0006] 与之前鉴定的PDE家族相比,多肽的PDE10家族显示出较低的序列同源程度,并且显示出对某些已知对其它PDE家族具有特异性的抑制剂不敏感。参见美国专利6,350,603,其通过引用并入本文。

[0007] 相对于其它PDE家族,PDE10在哺乳动物中的分布也很独特。PDE10的mRNA仅在睾丸和大脑中高度表达(Fujishige, K. 等, Eur J Biochem. 266 :1118-1127, 1999; Soderling, S. 等, Proc. Natl. Acad. Sci. 96 :7071-7076, 1999; Loughney, K. 等, Gene 234 :109-117, 1999)。这些早期研究表明,在大脑中,PDE10表达最高的地方是在纹状体(有尾和硬膜)、伏核和嗅结节中。最近,对PDE10mRNA(Seeger, T. F. 等, Abst. Soc. Neurosci. 26 :345.10, 2000)和PDE10蛋白(Menniti, F. S., Stick, C. A., Seeger, T. F., and Ryan, A. M., Immunohistochemical localization of PDE10 in the rat brain. William Harvey Research Conference 'Phosphodiesterase in Health and Disease', Porto, Portugal, Dec. 5-7, 2001)在啮齿类大脑中的表达特性进行了具体的分析。

[0008] 已报道了PDE抑制剂的多种治疗用途,包括阻塞性(obtrusive)肺病、过敏症、高血压、心绞痛、充血性心力衰竭、抑郁症和勃起机能障碍(WO 01/41807A2,其通过引用并入本文)。

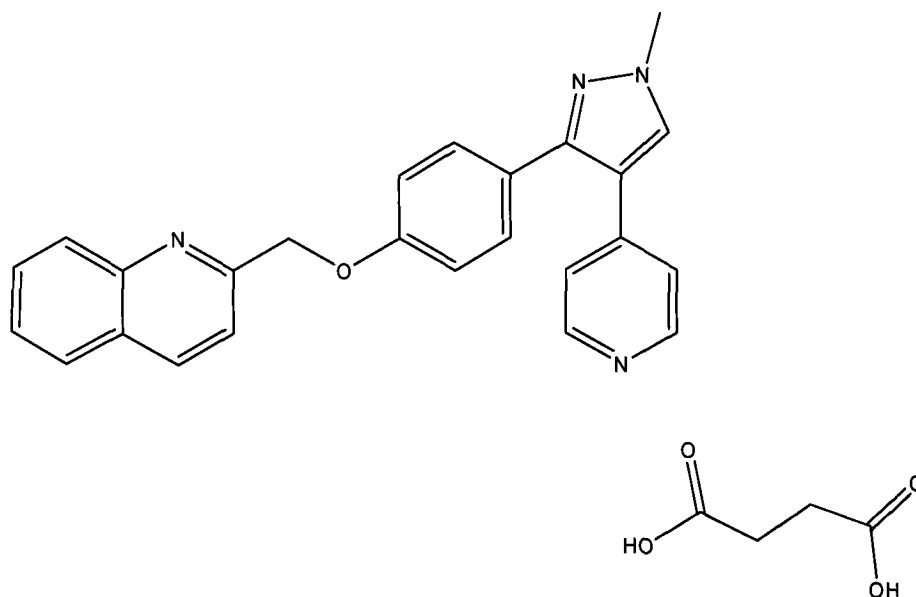
附图说明

[0009] 图1是2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉琥珀酸盐的X-射线粉末衍射图。

发明内容

[0010] 本发明提供了2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉的琥珀酸盐(以下也称“琥珀酸盐”),其如式I所示:

[0011]



[0012] 式I

[0013] 式I的喹啉化合物的另一个名称是2-[4-(1-甲基-4-吡啶-4-基-1H-吡

唑-3-基)-苯氧基甲基]-喹啉。通常,琥珀酸盐也可以称为琥珀酸的盐。

[0014] 本发明的琥珀酸盐是可用于治疗精神分裂症和其它 CNS 疾病的 PDE10 抑制剂。

具体实施方式

[0015] 在本发明中,术语“盐”或“琥珀酸盐”意指涵盖包含以固体状态相关(包括通过离子键和/或氢键)的琥珀酸和所述喹啉化合物(式 I)的所有固态形式。

[0016] 在药物开发领域中,通常认为重要的是发现该药物的最稳定的晶形。这种最稳定的晶形是有可能具有最好的化学稳定性从而在制剂中具有最长保存期的形式。寻找最稳定的形式是艰苦的,并且结果是不可预测的。

[0017] 在本文中,“晶体”是指具有有序的长程(long range)分子结构的物质。可通过多种技术来确定晶形的结晶度,包括,例如,粉末 X-射线衍射法、水汽吸附法、差示扫描量热法、溶液量热法、偏振光显微术和溶解性质。

[0018] 晶体有机化合物由在三维空间中以周期性阵列排布的大量原子构成。结构周期性通常显示出不同的物理性质,例如由大部分光谱探针(例如,X-射线衍射、红外和固态 NMR)得到的强烈明晰的光谱特征。X-射线衍射(XRD)被公认为确定固体结晶度的最灵敏方法之一。如布拉格定律所预示的,晶体在与晶格面间距相对应的特定角度产生明晰的衍射峰。相反,无定形材料不具备长程有序性。它们通常在分子之间保有额外的空间,就像在液态中那样。由于缺少长程有序的重复晶格,无定形固体通常显示具有宽漫射晕的无特征的 XRD 图案。

[0019] 粉末 X-射线衍射(PXRD)已被报道用于表征有机化合物(例如,可用于药物组合物中的化合物)的不同晶形。参见,例如,美国专利 5,504,216(Holohan 等)、5,721,359(Dunn 等)、5,910,588(Wangnick 等)、6,066,647(Douglas 等)、6,225,474(Matsumoto 等)、6,239,141(Allen 等)、6,251,355(Murata 等)、6,288,057(Harkness)、6,316,672(Stowell 等)和 6,329,364(Groleau)。

[0020] 在许多药物应用中,优选晶体材料。与相同物质的无定形形式相比,晶体形式通常在热力学上是更稳定的。这种热力学稳定性优选反映在晶体形式的较低溶解度和较高物理稳定性中。晶体固体中分子的规则堆积更适于阻止化学杂质的引入。因此,晶体材料通常比它们的无定形对应体具有更高的化学纯度。晶体固体中的堆积通常将分子限制在明确界定的晶格位置,并且降低了作为化学反应先决条件的分子流动性。因此,除非常少的公知例外之外,晶体固体比具有相同分子组成的无定形固体具有更高的化学稳定性。

[0021] 本发明的琥珀酸盐的晶体多晶形物的晶形具有图 1 所示的粉末 X-射线衍射图谱。本文中所用的特征衍射峰是识别所述晶形的独特峰。优选地,所述特征峰选自衍射图案中约 20 个最强的峰,更优选选自约 10 个最强的峰,最优选选自约 3-5 个最强的峰。

[0022] 对于可实际用于人或动物治疗的药物形式,还需要该药物形式为不潮解的,更具体的说,显示出极小的吸湿性。包含高吸湿性药物的剂型需要保护性包装,并且如果储存在潮湿环境中则可能显示转变为溶解态。因此,需要鉴定药物的不潮解的晶体盐。

[0023] 晶体或非晶体的药物可以以无水形式存在,或者作为水合物或溶剂合物或水合物/溶剂合物存在。药物的水合状态和溶剂合状态影响其溶解度和溶解特性。在本文中,术语“溶剂合物”指活性药物成分(API)分子与溶剂分子在固态中的结合。通常,用于使 API 从

溶液中结晶的溶剂分子会进入到固态晶格中,但并不限于这种制备方法。当所述溶剂为水时,使用术语“水合物”。

[0024] 熔点也是药物制备中的一个重要物理参数。为能够在工业用压片机上制造片剂,需要药物的熔点大于约 60℃,优选大于 100℃,更优选大于 120℃,以防止药物在片剂制造期间融化。在这种情况下,优选的药物形式是具有最高熔点的形式。此外,需要具有高熔点来确保在直接日晒下和在诸如赤道附近的地区出现的高环境储存温度下固体药物在固体剂型中的化学稳定性。

[0025] 已发现 2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉的琥珀酸盐具有如下优点,即,具有使其能够被配制为药物所需的特性。也就是说,它不潮解,具有高熔点,不吸湿,并且具有晶体形式。

[0026] 式 I 的琥珀酸盐可以以不同的多晶形物形式存在,而本发明涵盖了所有这些多晶形物形式。

[0027] 本发明包括 2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉盐的所有可药用的经同位素标记的化合物,在所述经同位素标记的化合物中一个或多个原子被具有相同原子序数但原子量或质量数不同于所述原子的原子量或质量数的原子所替代。

[0028] 本发明的式 I 的琥珀酸盐涵盖了其无水形式和溶剂合物或水合物形式。所述盐可以与诸如但不限于水、丙酮和诸如乙醇、丙醇、丁醇、丙二醇等的醇的溶剂形成溶剂合物或水合物。

[0029] 优选地,式 I 的琥珀酸盐是无水的。

[0030] 在本发明的实施方式中,当用铜辐照 (copper radiation) 测量时,所述琥珀酸盐具有 $2\theta \pm 0.1^\circ$ 为 12.2、15.8、16.7、21.0、24.2 和 / 或 26.6 的特征 X-射线粉末衍射峰。

[0031] 在另一实施方式中,当使用铜辐照测量时,所述琥珀酸盐具有 $2\theta \pm 0.1^\circ$ 为 15.8、21.0 和 26.6 的特征 X-射线粉末衍射峰。

[0032] 在另一实施方式中,当使用铜辐照测量时,所述琥珀酸盐具有 $2\theta \pm 0.1^\circ$ 为 15.8、16.7、21.0、24.2 和 26.6 的特征 X-射线粉末衍射峰。

[0033] 在另一实施方式中,式 I 的琥珀酸盐具有图 1 的特征 X-射线粉末衍射图。

[0034] 在又一实施方式中,式 I 的琥珀酸盐具有 $184 \pm 3^\circ\text{C}$ 的熔融起始温度 (melting onset temperature)。

[0035] 在另一实施方式中,在约 1% 到 90% ($\pm 2\%$) 湿度时进行的等温 $f_{25.1 \pm 0.1}^\circ\text{C}$ 水汽吸附测试中,所述琥珀酸盐在 $90 \pm 2\%$ 的相对湿度时的重量增加小于 0.5%。

[0036] 本发明涉及一种包含式 I 的琥珀酸盐和可药用载体的药物组合物。优选地,所述药物组合物中的琥珀酸盐为晶体。

[0037] 本发明还涉及一种用于治疗下述病症或不良状态的药物组合物:即用于治疗某些精神失常和不良状态如精神分裂症、妄想症和药物诱发的精神病;焦虑性病症如恐慌和强迫症;以及运动障碍,包括帕金森氏症和亨廷顿氏症,所述组合物包含有效抑制 PDE10 的量的式 I 的琥珀酸盐。

[0038] 在本文中,术语“抑制 PDE10”是指阻止或治疗性地显著降低 PDE10 的活性。本领域技术人员能够容易地确定一种化合物是否抑制 PDE10 的活性。例如,在 2006 年 7 月 13

日公开的美国专利申请公开第 2006/0154931 号 (USSN 11/326, 221) 中可以找到能便利地用于评估对 PDE10 的抑制的分析方法。

[0039] 在本文中,术语“治疗”是指对该术语所针对的病症或不良状态或者该病症或不良状态的一种或多种症状的逆转、减轻、抑制其发展或者预防。在本文中,术语“治疗”是指进行治疗的行为,其中“进行治疗”的定义如上所述。

[0040] 在另一实施方式中,本发明涉及一种用于治疗以下病症或不良状态的药物组合物:即治疗精神失常和不良状态如精神分裂症、妄想症和药物诱发的精神病;焦虑性病症如恐慌和强迫症;以及运动障碍,包括帕金森氏症和亨廷顿氏症,所述药物组合物包含有效治疗所述病症或不良状态的量的式 I 的琥珀酸盐。

[0041] 可根据本发明治疗的精神失常的例子包括但不限于:精神分裂症,例如妄想型、错乱型、紧张性、未分类或残余型精神分裂症;精神分裂症样病症;情感性精神分裂症,例如妄想症或抑郁型;妄想症;物质-诱发的精神失常,例如由酒精、安非他命、大麻、可卡因、迷幻剂、吸入剂、鸦片样物质或苯西克定诱发的精神失常;妄想型人格障碍;以及精神分裂型人格障碍。

[0042] 可根据本发明治疗的运动障碍的例子包括但不限于:选自亨廷顿氏症和与多巴胺激动剂疗法相关的运动障碍、帕金森氏症、多动腿综合征和特发性震颤。

[0043] 可根据本发明治疗的其它病症是强迫症、图雷特综合征及其它痉挛病症。

[0044] 在另一实施方式中,本发明涉及一种治疗哺乳动物的焦虑性病症或不良状态的方法,该方法包括对所述哺乳动物施用有效抑制 PDE10 的量的式 I 的琥珀酸盐。

[0045] 本发明还提供了一种治疗哺乳动物的焦虑性病症或不良状态的方法,该方法包括对所述哺乳动物施用有效治疗所述病症或不良状态的量的式 I 的琥珀酸盐。

[0046] 可根据本发明治疗的焦虑性病症的例子包括但不限于:恐慌症;恐旷症;特异恐惧症;社交恐惧症;强迫症;创伤后应激失调;急性压力症;以及泛焦虑症。

[0047] 本发明进一步提供了一种治疗包括人在内的哺乳动物的药物成瘾如酒精、安非他命、可卡因或鸦片成瘾的方法,所述方法包括对所述哺乳动物施用有效治疗药物成瘾的量的式 I 的琥珀酸盐。

[0048] 本发明还提供了一种治疗包括人在内的哺乳动物的药物成瘾如酒精、安非他命、可卡因或鸦片成瘾的方法,所述方法包括对所述哺乳动物施用有效抑制 PDE10 的量的式 I 的琥珀酸盐。

[0049] 在本文中,“药物成瘾”指对药物的异常需求,通常表现为动机障碍 (motivational disturbances),例如摄取所需药物的强迫性冲动和强烈药物渴望的急性发作。

[0050] 本发明进一步提供了一种治疗包括人在内的哺乳动物的包含注意力和/或认知能力的缺陷作为症状的病症的方法,所述方法包括对所述哺乳动物施用有效治疗所述病症的量的式 I 的琥珀酸盐。

[0051] 本发明还提供了一种治疗包括人在内的哺乳动物的包含注意力和/或认知能力的缺陷作为症状的病症的方法,所述方法包括对所述哺乳动物施用有效抑制 PDE10 的量的式 I 的琥珀酸盐。

[0052] 本发明还提供了一种治疗包括人在内的哺乳动物的包含注意力和/或认知能力的缺陷作为症状的病症的方法,所述方法包括对所述哺乳动物施用有效治疗所述病症或不

良状态的量的式 I 的琥珀酸盐。

[0053] 在本文中,“包含注意力和 / 或认知能力的缺陷作为症状的病症”中的短语“注意力和 / 或认知能力的缺陷”指特定个体相对于同龄种群中的其它个体在一个或多个认知方面如记忆力、智力或者学习和逻辑能力方面的功能低下。“注意力和 / 或认知能力的缺陷”也指任何特定个体在一个或多个认知方面的功能减退,例如在与年龄相关的认知衰退中出现的。

[0054] 可根据本发明治疗的包含注意力和 / 或认知能力的缺陷作为症状的病症是痴呆症,例如阿尔茨海默氏病、多梗塞性 (multi-infarct) 痴呆、酒精中毒性痴呆或与其它药物相关的痴呆、与颅内肿瘤或脑创伤相关的痴呆、与亨廷顿氏症或帕金森氏症相关的痴呆、或者与 AIDS 相关的痴呆;精神错乱;遗忘症;创伤后应激失调;智力迟钝;学习障碍,例如阅读障碍、数学障碍或者书面表达障碍;注意力不足 / 过度活跃的病症;以及与年龄相关的认知衰退。

[0055] 本发明还提供了一种治疗包括人在内的哺乳动物的情绪障碍或者情绪急性发作 (mood episode) 的方法,所述方法包括对所述哺乳动物施用有效治疗所述障碍或急性发作的量的式 I 的琥珀酸盐。

[0056] 本发明还提供了一种治疗包括人在内的哺乳动物的情绪障碍或者情绪急性发作的方法,所述方法包括对所述哺乳动物施用有效抑制 PDE10 的量的式 I 的琥珀酸盐。

[0057] 可根据本发明治疗的情绪病症和情绪急性发作的例子包括但不限于:轻度、中度或重度的重性抑郁发作,躁狂或混合情绪发作,轻度躁狂情绪发作;具有非典型特征的抑郁发作;具有忧郁症特征的抑郁发作;具有紧张性精神病特征的抑郁发作;产后发生的情绪发作;中风后 (post-stroke) 抑郁症;重性抑郁症;心境恶劣 (dysthymic) 障碍;轻性抑郁症;经前情绪障碍;精神分裂症的精神病后抑郁症;诸如妄想症或精神分裂症的精神失常附带的重性抑郁症;双相障碍 (bipolar disorder),例如 I 型双相障碍、II 型双相障碍和循环性情感障碍。

[0058] 本发明进一步提供了一种治疗包括人在内的哺乳动物的神经退变性病症或不良状态的方法,该方法包括对所述哺乳动物施用有效治疗所述病症或不良状态的量的式 I 的琥珀酸盐。

[0059] 本发明进一步提供了一种治疗包括人在内的哺乳动物的神经退变性病症或不良状态的方法,该方法包括对所述哺乳动物施用有效抑制 PDE10 的量的式 I 的琥珀酸盐。

[0060] 在本文中,除非另外指明,“神经退变性病症或不良状态”指由中枢神经系统中的神经细胞丧失功能和 / 或死亡导致的病症或不良状态。通过施用下述药剂能够有助于这些病症和不良状态的治疗:即,所述药剂能防止这些病症或不良状态中有风险的神经细胞丧失功能或死亡和 / 或增强受损或健康的神经细胞的功能,从而补偿由于存在风险的神经细胞丧失功能或死亡而导致的功能损失。在本文中,术语“神经营养药剂”指具有部分或所有这些特性的物质或药剂。

[0061] 可根据本发明治疗的神经退变性病症或不良状态的例子包括但不限于:帕金森氏症;亨廷顿氏症;痴呆症,如阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆、与 AIDS 相关的痴呆和额颞叶痴呆;与脑创伤相关的神经退行性变;与中风相关的神经退行性变、与脑血管梗塞相关的神经退行性变;低血糖诱发的神经退行性变;与癫痫发作相关的神经退行性变;与神经

毒素中毒相关的神经退行性变；以及多系统萎缩症。

[0062] 在本发明的一种实施方式中，所述神经退变性病症或不良状态包括哺乳动物（包括人）的纹状体棘状神经元的神经退行性变。

[0063] 在本发明的另一个实施方式中，所述神经退变性病症或不良状态是亨廷顿氏症。

[0064] 本发明还提供了一种用于治疗下述病症或不良状态的药物组合物：即，治疗精神失常、妄想症和药物诱发的精神病；焦虑性病症、运动障碍、情绪障碍、神经退变性病症和药物成瘾，所述药物组合物包括有效治疗所述病症或不良状态的量的式 I 的琥珀酸盐。

[0065] 本发明还提供了一种用于治疗精神失常、妄想症和药物诱发的精神病；焦虑性病症、运动障碍、情绪障碍和神经退变性病症的方法，该方法包括施用有效治疗所述病症的量的式 I 的琥珀酸盐。

[0066] 本发明还提供了一种治疗选自如下的病症的方法：痴呆症、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆、酒精中毒性痴呆或者与其它药物相关的痴呆、与颅内肿瘤或脑创伤相关的痴呆、与亨廷顿氏症或帕金森氏症相关的痴呆、或者与 AIDS 相关的痴呆；精神错乱；遗忘症；创伤后应激失调；智力迟钝；学习障碍，如阅读障碍、数学障碍或书面表达障碍；注意力不足/过度活跃性病症；与年龄相关的认知衰退，轻度、中度或重度的重性抑郁发作；躁狂或混合情绪发作；轻度躁狂情绪发作；具有非典型特征的抑郁发作；具有忧郁症特征的抑郁发作；具有紧张性精神病特征的抑郁发作；产后发生的情绪发作；中风后抑郁症；重性抑郁症；心境恶劣障碍；轻性抑郁症；经前情绪障碍；精神分裂症的精神病后抑郁症；包括妄想症或精神分裂症的精神失常附带的重性抑郁症；双相障碍包括 I 型双相障碍、II 型双相障碍和循环性情感障碍、帕金森氏症；亨廷顿氏症；痴呆症，阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆、与 AIDS 相关的痴呆、额颞叶痴呆；与脑创伤相关的神经退行性变；与中风相关的神经退行性变、与大脑血管梗塞相关的神经退行性变；低血糖诱发的神经退行性变；与癫痫发作相关的神经退行性变；与神经毒素中毒相关的神经退行性变；多系统萎缩症、妄想型、错乱型、紧张性、未分类或残余型精神分裂症；精神分裂症样病症；情感性精神分裂症，如妄想症或抑郁型；妄想症；物质 - 诱发的精神失常，由酒精、安非他命、大麻、可卡因、迷幻剂、吸入剂、鸦片样物质或者苯西克定诱发的精神病；妄想型人格障碍；以及精神分裂型人格障碍。

[0067] 本发明还提供了一种治疗精神失常、妄想症和药物诱发的精神病；焦虑性病症、运动障碍、情绪障碍、神经退变性病症和药物成瘾的方法，该方法包括施用有效抑制 PDE10 的量的式 I 的琥珀酸盐。

[0068] 本发明的式 I 的琥珀酸盐（下称“活性化合物”）可通过口服、透皮（如通过使用贴片）、鼻内、舌下、直肠、肠胃外或者局部途径之一来施用。优选透皮和口服施用。最优选地，所述活性化合物以单一剂量或分离剂量施用的剂量范围为每天约 0.25mg 至约 1500mg，优选每天约 0.25 到约 300mg，但是根据所治疗个体的体重和不良状态以及所选的具体施用途径必然会有一些变化。然而，最优选采用的剂量水平是约 0.01mg 到约 10mg/kg 体重/天。然而，根据所治疗患者的体重和不良状态和他们各自对所述药物的响应以及所选的药物制剂的类型和进行这种施用的时间长度和间隔，可能会有变化。在某些情况下，低于前述范围下限的剂量水平已经足够了，而在其它情况下，可采用更大的剂量而不会引起任何有害的副作用，只要这类更大剂量首先被分为多个小剂量，用于全天施用。

[0069] 所述化合物可通过前述若干途径中的任一途径单独施用或者与可药用载体或稀

释剂联合施用。更具体地,所述活性化合物可以众多不同的剂量形式施用,例如它们可与各种可药用惰性载体结合为片剂、胶囊、透皮贴片、糖锭、锭剂、硬糖、粉末剂、喷雾剂、乳膏剂、油膏剂、栓剂、胶冻、凝胶剂、糊剂、洗液、软膏剂、水性溶液、水悬浮体、注射溶液、酏剂、糖浆剂等等。这类载体包括固体稀释剂或填充剂、无菌水性介质和各种无毒的有机溶剂。此外,可对口服药物组合物进行适当地增甜和 / 或调味。通常,这类剂量形式中活性化合物的浓度水平为约 5.0wt% 到约 70wt%。

[0070] 对于口服施用,包含各种赋形剂如微晶纤维素、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙和甘氨酸的片剂可与各种崩解剂如淀粉(优选玉米、土豆或木薯淀粉)、藻酸和某些复合硅酸盐以及粒化粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶一起使用。此外,可使用诸如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石的润滑剂用于压片目的。类似类型的固体组合物也可用作明胶胶囊中的填充剂;在这种情况下优选的材料还包括乳糖或乳糖及高分子量聚乙二醇。当需要用于口服使用的水性悬浮液和 / 或酏剂时,所述活性成分可与各种增甜剂或调味剂,着色剂,乳化剂和 / 或悬浮剂(如果需要的话),以及诸如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种组合的稀释剂组合。

[0071] 对于肠胃外施用,可使用活性化合物在可药用油性或水性载体中的溶液,所述载体例如但不限于芝麻油、花生油或者丙二醇水溶液。如果必要,所述水性溶液应适当缓冲,且所述液体稀释剂首先调节为等渗的。所述溶液的制备是在无菌条件下,并且很容易通过本领域技术人员公知的标准药物技术实现。

[0072] 肠胃外施用可通过注射进行,包括静脉内、关节内、肌内和皮下形式。水性溶液适用于静脉内注射目的。油性溶液适用于关节内、肌内和皮下注射目的。还可以将所述活性化合物局部施用,这可以根据标准药物实践通过乳膏剂、贴片、胶冻、凝胶剂、糊剂、软膏剂等等方式实现。

[0073] 用于制备游离碱(free base)化合物的方法可参见 2006 年 7 月 13 日公开的美国专利申请 2006/0154931(USSN 11/326,221),其全文通过引用并入本文。

[0074] 通过以下实施例对本发明进行了说明。然而,应当理解本文充分描述并在权利要求中记载的发明不应受以下实施例的细节所限制。

[0075] 实施例

[0076] 实施例 1. 2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉琥珀酸盐的制备

[0077] 向 25°C 的游离碱化合物 2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉(3.0g, 7.6mmol)在乙酸乙酯(75ml)中的溶液中加入 25°C 的在 75ml 乙酸乙酯中的 900mg(7.6mmol)琥珀酸。混合物在 25°C 搅拌 12h。过滤所得沉淀,用二乙醚洗涤,并真空干燥,得到 3.13g 标题化合物的白色棱镜状晶体。

[0078] $^1\text{H-NMR}$:(400MHz, CD_3OD) δ 8.38(d, J = 8.3Hz, 1H), 8.32(m, 2H), 8.03(d, J = 8.3Hz, 1H), 8.00(m, 1H), 7.94(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.75(m, 1H), 7.74(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.60(m, 1H), 7.35(dd, J = 8.7, 2.1Hz, 2H), 7.28(m, 2H), 7.10(dd, J = 8.7, 2.1Hz, 2H), 5.37(s, 2H), 3.93(s, 3H), 2.54(s, 4H);

[0079] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CD_3OD) δ 175.0158.9157.9149.5148.6147.2142.8137.9132.0130.0130.0128.0127.9127.8126.9125.9122.7119.6117.2114.970.737.928.7;

[0080] 无水琥珀酸盐的元素分析, 计算值 :C, 68.22 ;H, 5.13 ;N, 10.97。实测值 :C, 68.05 ;H, 4.99 ;N, 10.87。熔点 : $184 \pm 3^{\circ}\text{C}$

[0081] 收集 2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉的琥珀酸盐的粉末 X-射线衍射的方法

[0082] 粉末 X-射线衍射 (PXRD) 图

[0083] 使用配有铜辐射源、固定狭缝 (散度 (divergence) 1.0mm, 抗散射 (antiscatter) 1.0mm, 接收 0.6mm) 和 Kevex 固态探测器的 Bruker D5000 衍射计 (Madison Wisconsin) 收集实施例 1 的盐的粉末 X-射线衍射图。以 $\theta-2\theta$ 角度计配置, 在铜波长 $K\alpha_1 = 1.54056$ 和 $K\alpha_2 = 1.54439$ (相对强度 0.5), 以 0.040 度的步长和 1 秒的步进时间从 3.0 到 40.0 度的 2θ 角, 从平板样品支架收集数据。X-射线管电压和电流分别设定为 40kV 和 30mA。使用 Bruker DIFFRAC Plus 软件收集和分析数据。通过置于石英支架中来制备样品。(应当指出 Bruker D5000 衍射计的操作类似 Siemens D5000 型)。结果见表 1, 其提供了采用 0.30 反射宽度和 1.0 阈值时相对强度大于等于 6% 的所有反射 (线) 的 2θ 值和相对强度。

[0084] 表 1 : 2-((4-(1-甲基-4-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)苯氧基)甲基)喹啉琥珀酸盐 (实施例 1) 的粉末 X-射线衍射反射

[0085]

角度	相对强度 *
$2-\theta \pm 0.2^{\circ}$	%
10.5	20.6
11.3	11.6
11.8	13.0

[0086]

角度	相对强度 *
$2-\theta \pm 0.2^{\circ}$	%
12.2	40.6
13.5	8.7
14.3	9.8
15.8	71.6
16.7	54.6
17.6	6.5

18.4	11.8
18.8	33.7
19.2	24.2
19.9	14.2
20.3	44.8
21.0	100
21.3	51.2
21.6	61.2
21.9	29.5
22.3	16.1
22.6	13.9
23.2	25.5
24.2	59.7
25.4	20.2
25.6	22.0
26.6	76.9
27.4	19.4
27.2	24.7
27.4	51.1
28.3	11.0
28.8	10.2
29.4	13.6
30.1	9.8
31.1	9.8

[0087]

角度	相对强度 *
$2-\theta \pm 0.2^{\circ}$	%
31.4	10.3
32.1	7.1
32.9	8.1
33.3	8.1
35.4	9.8
37.0	7.7

[0088] * 相对强度可随粒度和形状改变。

[0089] 本文所描述和要求保护的发明不受本文公开的具体实施方式的范围限制,因为这些实施方式仅用于说明所述发明的几个方面。任何等同的实施方式均落入本发明的范围。事实上,除本文显示和描述的实施方式外,在前述描述的基础上,本发明的各种变体对本领域技术人员而言是显而易见的。这类变体也应当落入所附权利要求的范围内。

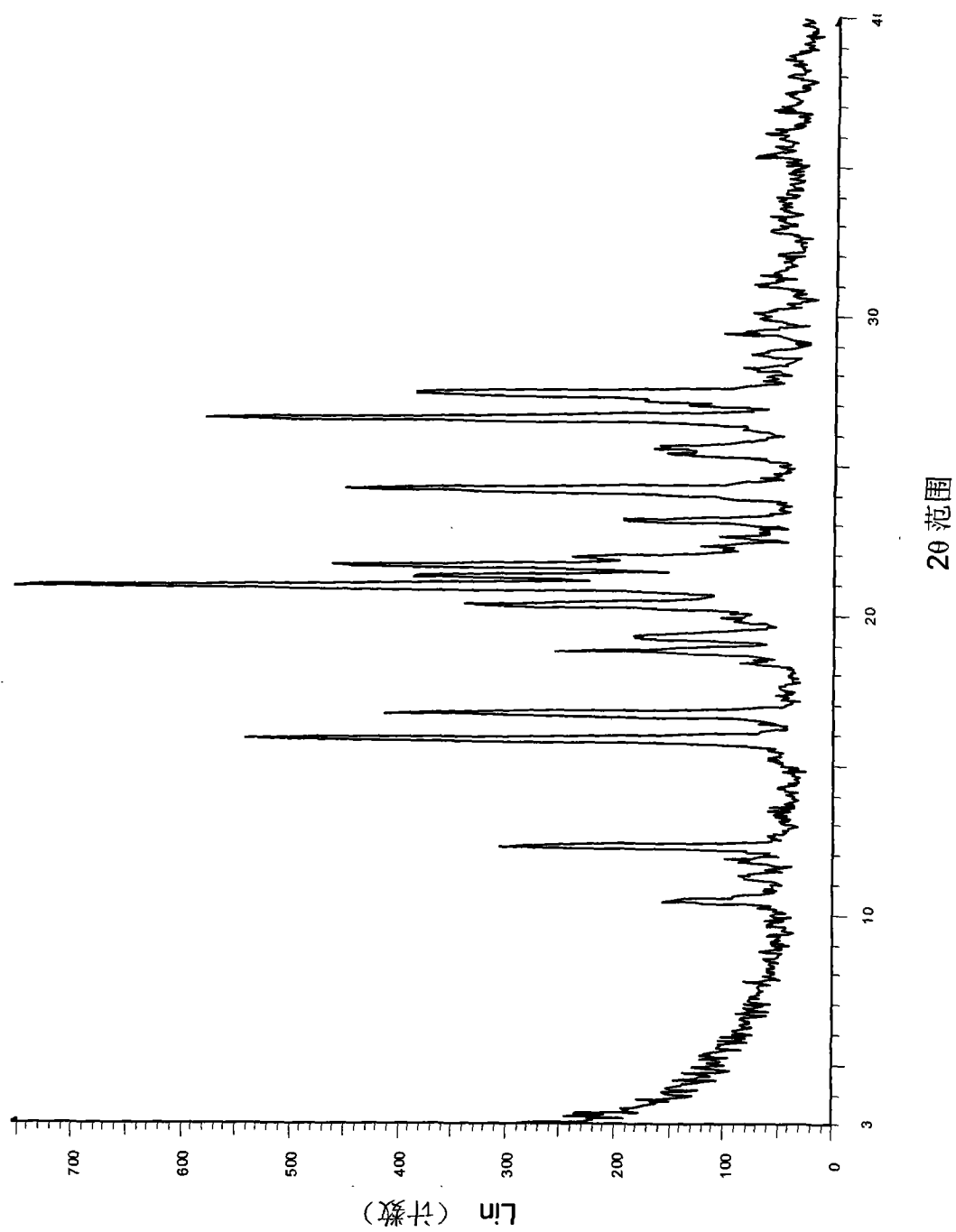


图 1