



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115154470 B

(45) 授权公告日 2024.09.20

(21) 申请号 202210483090.9

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

(22) 申请日 2017.03.09

72001

(65) 同一申请的已公布的文献号

专利代理人 李进 彭昶

申请公布号 CN 115154470 A

(51) Int.CI.

(43) 申请公布日 2022.10.11

A61K 31/506 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 45/06 (2006.01)

62/306487 2016.03.10 US

A61P 25/24 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

(56) 对比文件

201780016369.3 2017.03.09

CN 108883110 B, 2022.05.27

(73) 专利权人 詹森药业有限公司

审查员 姜凯

地址 比利时·比尔斯·特恩豪特斯路30号

(72) 发明人 J.M.肯特 W.C.德瑞维茨

权利要求书1页 说明书25页 附图10页

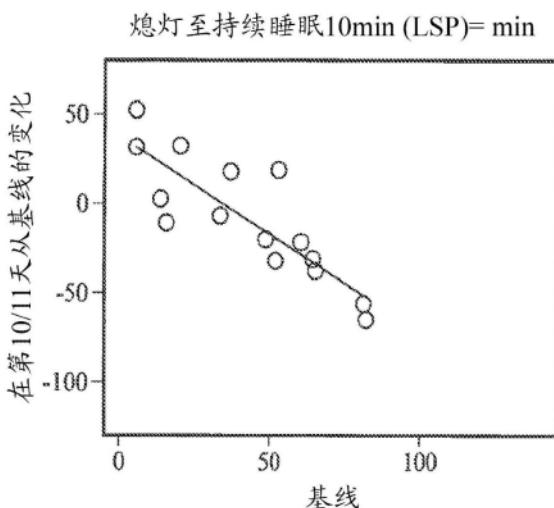
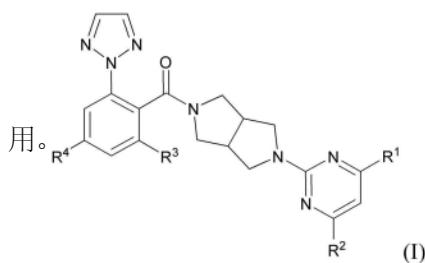
P.德波尔

## (54) 发明名称

使用食欲素-2受体拮抗剂治疗抑郁症的方法

## (57) 摘要

本发明涉及使用食欲素-2受体拮抗剂治疗抑郁症的方法。本公开尤其涉及治疗患有或诊断为患有抑郁症的受治疗者的方法，该方法包括向需要此类治疗的受治疗者施用有效量的式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R<sup>1</sup>至R<sup>4</sup>在本文中进行描述，并且其中化合物在睡眠之前施



1. 有效量的化合物[5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-  
(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于辅助治疗人类患者的抑郁症,其中所述化合物在睡眠之前施用并治疗抑郁症的精神症状,且其中所述药物是片剂、胶囊剂、糖衣丸剂、散剂、颗粒剂、锭剂或液体制剂的形式。

2. 有效量的化合物[5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-  
(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于辅助治疗人类患者的抑郁症,其中所述化合物在睡眠之前施用并治疗抑郁症的精神症状,且其中所述药物是囊剂的形式。

3. 有效量的化合物[5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-  
(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于辅助治疗人类患者的抑郁症,其中所述化合物在睡眠之前施用并治疗抑郁症的精神症状,且其中所述药物是重构用散剂的形式。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述化合物在晚上施用。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述化合物每天施用一次。

6. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述化合物口服施用。

7. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述化合物的有效量为10mg至40mg。

8. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述化合物的有效量为20mg。

9. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述抑郁症包括重性抑郁障碍、与双相障碍相关联的抑郁症或难治性抑郁症。

10. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述抑郁症为重性抑郁障碍。

11. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述抑郁症为难治性抑郁症。

12. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述抑郁症为与双相障碍相关联的抑郁症。

13. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述人类患者还用第二抗抑郁剂治疗,且所述第二抗抑郁剂为选择性血清素再摄取抑制剂、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、或它们的组合。

14. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述化合物每天施用一次,且所述每天施用一次被重复。

15. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述化合物施用至少4周。

16. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述化合物以片剂形式施用。

17. 根据权利要求1-3中任一项所述的用途,其中所述化合物在晚上施用,且在施用化合物之后,化合物在患者从睡眠醒来之前经历至少一个半衰期。

## 使用食欲素-2受体拮抗剂治疗抑郁症的方法

[0001] 本申请是申请日为2017年3月9日,申请号为201780016369.3,发明名称为“使用食欲素-2受体拮抗剂治疗抑郁症的方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2016年3月10日提交的美国临时专利申请62/306,487的优先权,该专利申请以引用方式并入本文。

### 技术领域

[0004] 本公开涉及用于治疗抑郁症的方法等等。

### 背景技术

[0005] 食欲素(也称为下视丘分泌素)是由神经元在周边区域、背内侧下丘脑和外侧下丘脑中表达的神经肽(de Lecea等人,1998;Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.95,322-327;Sakurai等人,1998,Cell 92,573-585)。食欲素能神经元突出到大脑的许多区域,包括其他下丘脑核、中线室旁丘脑、脑干核、腹侧被盖区域和伏隔核壳。(Peyron等人,1998,J.Neurosci.18,9996-10016)食欲素神经肽(归类为食欲素-A或食欲素-B)结合到七个跨膜G蛋白偶联受体食欲素-1(0X1R)和食欲素-2(0X2R)(de Lecea等人,1998,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.95,322-327;Sakurai等人,1998,Cell 92,573-585)。虽然食欲素-A对于0X1R和0X2R是非选择性的,但食欲素-B示出了对于0X2R的更高的亲和力(Sakurai等人,1998,Cell 92,573-585)。食欲素受体拮抗剂被归类为单食欲素受体(SORA)或双受体拮抗剂(DORA)。

[0006] 在非快速眼睛运动睡眠期间,在有效清醒期间表达放电的下丘脑食欲素能神经元几乎沉默,并且在快速眼睛运动睡眠期间显示瞬时放电(Lee,2005,J.Neuroscience 25(8):6716-6720;Takahashi,2008,Neuroscience,153:860-870)。这种活性模式支持食欲素是内源性的、强效的唤醒(不眠)-促进肽的概念。使用单个单元记录的研究还显示,在奖励食欲行为期间优先地活化含有0X的神经元(Hassani等人,2016.J Neuroscience 36(5):1747-1757)。然而,食欲素也被假设在过度的唤醒(例如,高度警觉、焦虑、躯体紧张、激动和/或过度沉思)中发挥作用,其发生在患有情绪障碍的患者的子集中。迄今为止,据信选择性0XR2拮抗剂的固有抗抑郁剂活性尚未经临床探索。

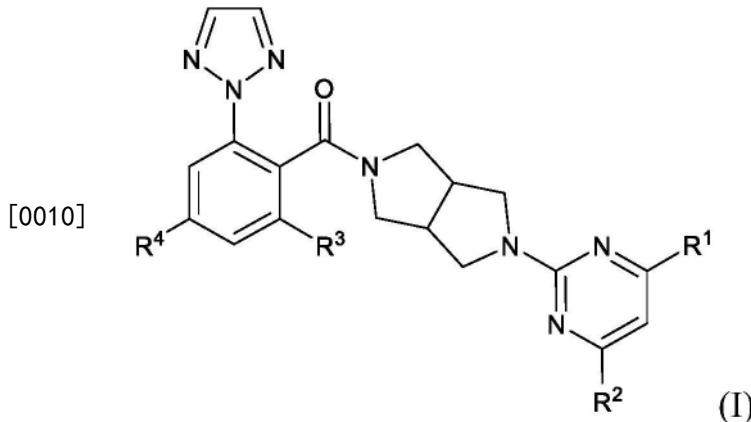
[0007] 如本领域已知的,临幊上显著改善诊断为患有重性抑郁障碍(MDD)的受治疗者的抑郁症状可能需要4周至6周,之后可开始用现有的抗抑郁剂治疗。因此,预计MDD受治疗者不能受益于较短期的抗抑郁疗法,尤其是2周或更少。仍有为抑郁症提供有效治疗的高的、未满足的医疗需要。

### 发明内容

[0008] 一般说明和下列详细说明仅为示例性和说明性的,并且不限制如所附权利要求书中所限定的本公开。根据如本文所提供的本公开的详细说明,本公开的其他方面对本领域

的技术人员将是显而易见的。

[0009] 在一个方面,提供了治疗患有或诊断为患有抑郁症的受治疗者的方法。这些方法包括向需要此类治疗的受治疗者施用有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>1</sup>至R<sup>4</sup>在本文中定义,并且其中式(I)的化合物在睡眠之前施用。



[0011] 在另一方面,根据本文所述的方法治疗的受治疗者未患有或未诊断为患有失眠障碍。

[0012] 在另外的方面,根据本文所述的方法,在晚上施用式(I)的化合物。

#### 附图说明

[0013] 参考下列结合对形成本公开的一部分的附图和示例的详细说明可更易于理解本公开。应当理解,本公开不限于本文所述和/或所示的具体装置、方法、应用、条件或参数,并且本文所用术语仅用于以举例的方式描述具体实施方案的目的,并非旨在限制本发明。此外,除非上下文另外明确地指出,否则如本说明书(包括随附权利要求书)中所用,单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数,并且提到具体数值时至少包括该具体值。当表示值的范围时,另一个实施方案包括从一个具体值和/或到其他具体值。相似地,当前面用“约”将值表示为近似值时,应当理解,具体值形成了另一个实施方案。所有范围均包括端值在内并且可组合。

[0014] 当结合附图阅读时,进一步理解发明内容以及下文的具体实施方式:

[0015] 图1至图2为[5(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]- (2-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮(化合物A)制剂的平均血浆浓度-时间分布。

[0016] 图3至图8为化合物A制剂的复合血浆浓度-时间分布。

[0017] 图9至图11为化合物A制剂的个体和平均血浆药代动力学参数对治疗曲线图。

[0018] 图12为从熄灯至10分钟睡眠的时间(min)对在第10/11天从基线的变化的线图。

[0019] 图13为总睡眠时间(min)对在第10/11天从基线的变化的线图。

[0020] 图14为在第10/11天从基线的汉密尔顿抑郁评定量表(HAM-D<sub>6</sub>)分数的持续睡眠潜伏期(LPS)变化对第11天从基线的HAM-D<sub>6</sub>变化的线图。

[0021] 图15为在第10/11天从基线的HAM-D<sub>6</sub>分数的总睡眠时间(TST)变化对在第11天从基线的HAM-D<sub>6</sub>分数变化的线图。

[0022] 图16为关于本文使用的片剂的制备的过程流程图。

## 具体实施方式

### [0023] I. 定义

[0024] 术语“抑郁症”包括重性抑郁障碍、持续抑郁障碍、与双相障碍相关联的抑郁症(又名双相抑郁症)、季节性情感障碍、精神病性抑郁症、产后抑郁症、经前焦虑障碍、境遇性抑郁症、快感缺乏症、忧郁症、中年抑郁症、晚年抑郁症、由于可识别的压力因素引起的抑郁症、难治性抑郁症、或它们的组合。在某些实施方案中，抑郁症为重性抑郁障碍。在其它实施方案中，重性抑郁障碍伴有忧郁特征或焦虑痛苦。

[0025] 本文所述的方法可用于治疗抑郁症的核心(或精神)症状。这些症状包括几乎所有活动中的抑郁情绪和失去兴趣或乐趣。

[0026] 术语“睡眠开始”是指从不眠到非快速眼睛运动(NREM)睡眠的转变；并且“睡眠”一般是指非快速眼睛运动(NREM)或快速眼睛运动(REM)睡眠。

[0027] 术语“唤醒”描述了如通过脑电图、自主快速眼睛运动和/或眼睛眨眼检测到的由 $\alpha$ 和 $\beta$ 波表征的合理警觉的意识状态。在其它实施方案中，唤醒状态可被表征为不存在NREM或REM睡眠。

[0028] 术语“晚上”包括从日落至日出的时间段，每二十四小时发生一次。在一些实施方案中，晚上是指在受治疗者睡眠之前一天中的二十四小时时间段中的时间框架。

[0029] “失眠障碍”是指使用美国精神病学协会的《精神障碍诊断和统计手册》第五版(DSM-V)和世界卫生组织的《国际睡眠障碍分类》第三版(ICSD-3)中发现的标准进行的诊断。在一些实施方案中，“失眠障碍”包括难以启动或维持睡眠与过早醒来和/或获得非恢复性睡眠，其中睡眠困难导致某种形式的日间损伤。

[0030] 本文给出的数量表述中的一些没有用术语“约”限制。应当理解，无论是否明确地使用了术语“约”，本文所给出的每个量都意在指代实际的给定值，并且还意在指代基于本领域的普通技术人员可合理推测出的此类给定值的近似值，包括此类给定值的由实验和/或测量条件所引起的近似值。

[0031] 除非另有指明，否则如本文所用，术语“治疗”(“treating”和“treatment”)等应包括出于抗击疾病、病症或障碍的目的对受治疗者或患者(优选地哺乳动物，更优选地人)进行管理和护理，并且包括施用本文所述的化合物以预防症状或并发症的发作、减轻症状或并发症或者消除该疾病、病症或障碍。类似地，“治疗”用于涵盖(a)降低一种或多种症状的频率；(b)减轻一种或多种症状的严重程度；(c)延迟或避免附加症状的发展；和/或(d)延迟或避免障碍或病症的发展，或它们的任何组合。

[0032] 如本文所用，除非另有说明，否则术语“受治疗者”和“患者”是可互换使用的，并且是指已成为治疗、观察或实验对象的动物，优选地哺乳动物，最优选地人。在一些实施方案中，受治疗者或患者已经历和/或表现出待治疗和/或预防的疾病或障碍的至少一种症状。本领域技术人员还将认识到，治疗方法针对需要此类治疗、预防或给药方案的受治疗者或患者，更具体地，针对被诊断为患有或表现出抑郁症的至少一种症状(优选地，满足重性抑郁障碍或发作的标准)的受治疗者或患者，而不论抑郁症的类型或根本原因如何。在另一个实施方案中，受治疗者未患有或未诊断为患有失眠障碍。

[0033] 本领域技术人员将认识到，其中描述预防方法的情况下，其有需要的受治疗者(即需要进行预防的受治疗者)应包括任何已经历或表现出待预防的障碍、疾病或病症的至少

一种症状的受治疗者。另外,有需要的受治疗者还可以是没有表现出待预防的障碍、疾病或病症的任何症状,但被医师、临床医生或其他医疗专业人员认为具有发展所述障碍、疾病或病症的风险的受治疗者(优选地为哺乳动物,更优选地为人)。例如,由于该受治疗者的病史,包括但不限于家族史、易患病的体质、共存的(共患)障碍或病症、遗传测试等,该受治疗者可被认为具有新发作抑郁症的风险(并因此需要二级预防或预防性治疗)。

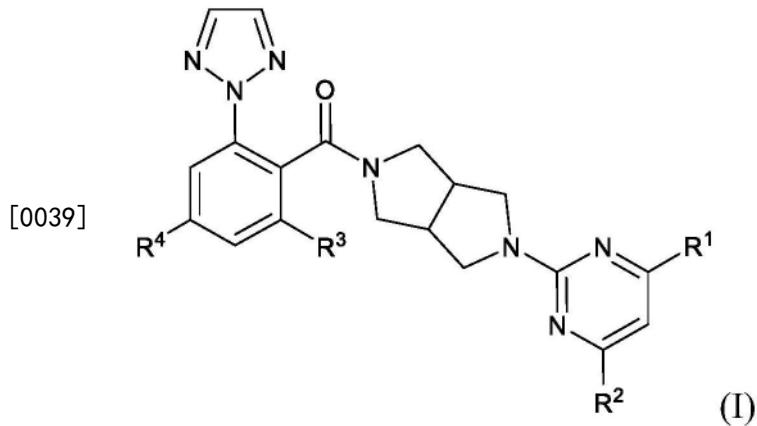
[0034] 另外,本文的定量表述中的一些被叙述为在约值X至约值Y的范围内。应当理解,其中叙述了某个范围的情况下,该范围不限于所叙述的上限和下限,而是包括在约值X至约值Y的整个范围内,或者其中的任何值或值的范围。

[0035] 如本文所用,术语“包括”、“含有”和“包含”在本文中是以其开放的、非限制性的含义使用。

## [0036] II. 化合物

[0037] 如上所述,本文所述的化合物为食欲素-2拮抗剂,并且可用于治疗抑郁症。在一些实施方案中,化合物被施用,使得它们具有小于约3小时、小于约2小时,并且优选地小于约1小时,即,小于约45分钟、小于约30分钟、小于约15分钟等等的时间。在其它实施方案中,化合物具有约4小时,并且通常小于约4小时的消除半衰期。例如,本公开的某些化合物具有约2小时至约3小时半衰期,例如约2小时、约2.1小时、约2.2小时、约2.3小时、约2.4小时、约2.5小时、约2.6小时、约2.7小时、约2.8小时,或约2.9小时至约3小时。考虑到半衰期短,在醒来时受治疗者体内剩余的化合物的量通常低于药效动力学效应所需的阈值。例如,本公开的化合物通常具有来自大于约5mg的剂量水平的药效动力学效应。

[0038] 在某些实施方案中,化合物具有式(I)的结构:



[0040] R<sup>1</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基。在一些实施方案中,R<sup>1</sup>为CH<sub>3</sub>。

[0041] R<sup>2</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基。在一些实施方案中,R<sup>2</sup>为CH<sub>3</sub>。

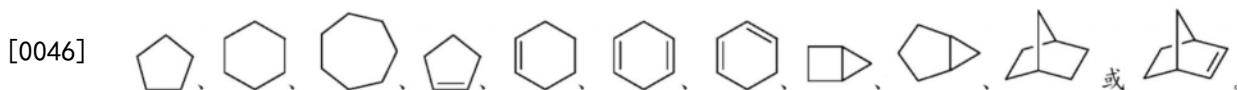
[0042] R<sup>3</sup>为H或卤素。在一些实施方案中,R<sup>3</sup>为卤素。在其它实施方案中,R<sup>3</sup>为氟。在另一个实施方案中,R<sup>3</sup>为H。

[0043] R<sup>4</sup>为H或C<sub>1-4</sub>烷氧基。在一些实施方案中,R<sup>4</sup>为H。在另一个实施方案中,R<sup>4</sup>为C<sub>1-4</sub>烷氧基。在其它实施方案中,R<sup>4</sup>为甲氧基。

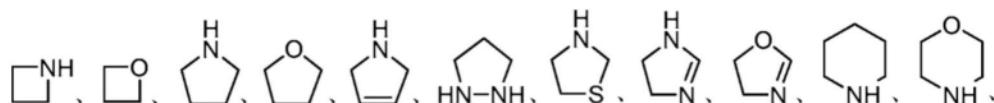
[0044] “烷基”是指链中具有1至12个碳原子的直链或支链烷基基团。烷基基团的示例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基,以及根据本领域的普通技能和本文提供的教导内容会被认为与前述示例中的任一项等同的基团。

[0045] 术语“环烷基”是指每个碳环具有5至7个环原子的饱和或部分饱和的单环、稠合多

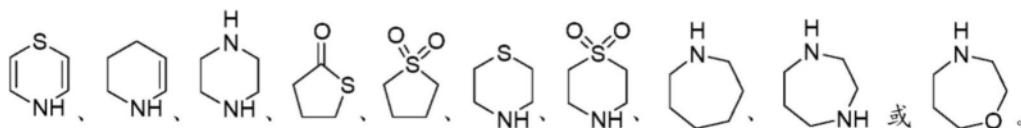
环或螺多环的碳环。环烷基基团的例示性示例包括以适当键合部分的形式出现的以下实体：



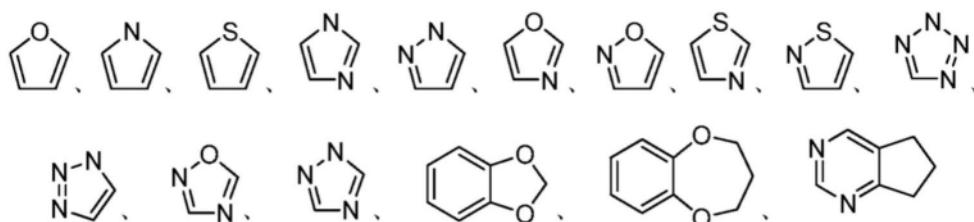
[0047] “杂环烷基”是指这样的单环环结构,其为饱和的或部分饱和的,并且每个环结构具有4至7个选自碳原子和至多两个杂原子的环原子,该杂原子选自氮、氧和硫。环结构可任选地在硫环成员上含有至多两个氧化基基团。例示性的以适当键合部分的形式出现的实体,包括:



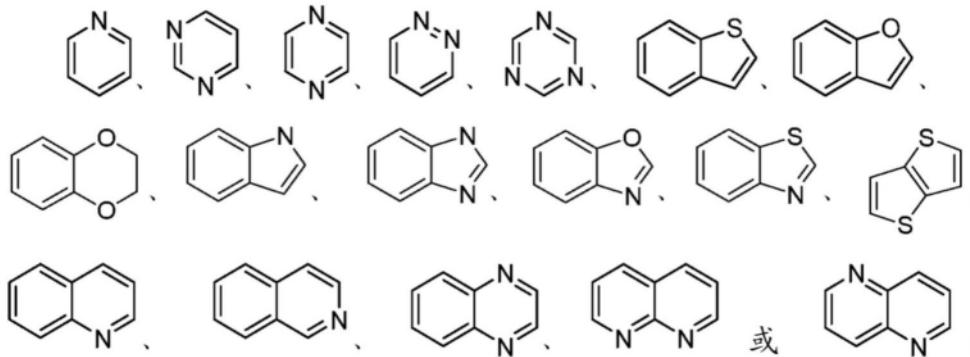
[0048]



[0049] 术语“杂芳基”是指每个杂环具有3至12个环原子的单环、稠合双环或稠合多环的芳族杂环(环结构具有环原子,该环原子选自碳原子和至多四个杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫)。杂芳基基团的例示性示例包括以适当键合部分的形式出现的以下实体:



〔0050〕



[0051] 本领域技术人员将认识到,上文列出或举例说明的杂芳基、环烷基和杂环烷基的种类并非穷举性的,并且还可选择在这些限定术语的范围内的附加种类。

[0052] “烷氧基”包括以末端氧将该烷基基团连接至分子的其余部分的直链或支链烷基基团。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基等等。

[0053] “卤素”表示氯、氟、溴或碘。

[0054] 当提及本文给出的任何式时,对于指定的变量,从可能的种类的列表中选择具体的部分并非意图限定该变量在其它地方出现时要选择相同的种类。换句话讲,除非另外指明,否则当变量不止一次出现时,从指定列表中选择该种类与对式别处的同一变量选择该

种类无关。

[0055] 术语“ $C_{i-j}$ ”(其中 $j>i$ )，当在本文中应用于一类取代基时，意在指这样的实施方案：从i到j(包括i和j)的碳成员数目中的各个和每一个都是独立实现的。举例说，术语 $C_{1-3}$ 独立地指具有一个碳成员的实施方案( $C_1$ )、具有两个碳成员的实施方案( $C_2$ )和具有三个碳成员的实施方案( $C_3$ )。

[0056] 术语 $C_{n-m}$ 烷基是指无论是直链还是支链，链中碳成员的总数N满足 $n \leq N \leq m$ (其中 $m > n$ )的脂族链。

[0057] 本文给出的任何式旨在表示具有由结构式所示的结构的化合物以及某些变型或形式。具体地，本文给出的任何式的化合物可具有不对称中心，并且因此以不同的对映体形式存在。通式所示的化合物的所有旋光异构体和立体异构体以及它们的混合物，均被认为是在该式的范围内。因此，本文给出任何式旨在表示外消旋体、一种或多种对映体形式、一种或多种非对映体形式、一种或多种阻转异构体形式、以及它们的混合物。此外，某些结构可以作为几何异构体(即顺式和反式异构体)、作为互变异构体或作为阻转异构体存在。

[0058] 化合物可包括美国专利8,653,263和美国专利公布2014/0171430中所述的那些，两个专利均以引用方式并入本文。在一些实施方案中，化合物为5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]- (2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮或其药学上可接受的盐。在其它实施方案中，化合物为5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]- (2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮。在另一个实施方案中，化合物为5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]- (2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮盐酸盐。在其它实施方案中，化合物为(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，化合物为(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。在某些实施方案中，化合物为(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮水合物。在其它实施方案中，化合物为(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮盐酸盐水合物。在另一个实施方案中，化合物为(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮氢溴酸盐水合物。

[0059] 另外，本文给出的任何式旨在还指此类化合物的水合物、溶剂化物和多晶型物、以及它们的混合物，即使此类形式没有明确列出。式(I)的化合物或式(I)的化合物的药学上可接受的盐可作为溶剂化物获得。溶剂化物包括由化合物与一种或多种溶剂相互作用或络合而形成的那些，其在溶液中或为固体或晶体形式。在一些实施方案中，溶剂为水，并且然后溶剂化物为水合物。此外，式(I)的化合物或式(I)的化合物的药学上可接受的盐的结晶形式可作为共晶体获得。在某些实施方案中，式(I)的化合物以某种结晶形式获得。在其它实施方案中，式(I)的化合物的结晶形式在性质上是立方体。在其它实施方案中，式(I)的化合物的药学上可接受的盐以某种结晶形式获得。在其它实施方案中，式(I)的化合物以几种多晶型物中的一种获得，作为结晶形式的混合物获得，作为某种多晶型物获得，或者作为某种无定形形式获得。在其它实施方案中，式(I)的化合物在溶液中在一种或多种结晶形式和/或多晶型物形式之间转变。

[0060] 本文给定的任何式还旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有本文给出式所描绘的结构,不同的是一个或多个原子被具有选定的原子量或质量数的原子所代替。可被掺入本文所述的化合物的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别诸如<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl、<sup>125</sup>I。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究(优选地用<sup>14</sup>C)、反应动力学研究(例如用<sup>2</sup>H或<sup>3</sup>H)、检测或成像技术[诸如正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射电子计算机断层扫描术(SPECT)],包括药物或底物的组织分布测定法,或者可用于患者的放射治疗。具体地,<sup>18</sup>F或<sup>11</sup>C标记的化合物对于PET可能是尤其优选的,或I<sup>123</sup>对于SPECT研究可能是尤其优选的。此外,用较重的同位素诸如氘(即<sup>2</sup>H)进行置换可以提供由更大的代谢稳定性所带来的某些治疗优势,例如体内半衰期延长或需要的剂量减少。本文所述的同位素标记的化合物及其前药,通常可以通过用容易获得的同位素标记的试剂替代非同位素标记的试剂以执行下文描述的方案中或示例和制备中所公开的程序来制备。

[0061] 本发明还包括式(I)的化合物的药学上可接受的盐、和本文例举的具体化合物的药学上可接受的盐、以及使用此类盐进行治疗的方法。

[0062] “药学上可接受的盐”旨在表示由式(I)表示的化合物的游离酸或碱的盐,该盐是无毒的、生物学上可耐受的或换句话讲在生物学上适于施用给受治疗者。一般地,参见G.S.Paulekuhn,“基于橙皮书数据库分析的活性药物成分盐选择趋势(Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database)”,J.Med.Chem.,2007,50:6665-72,S.M.Berge,“药用盐(Pharmaceutical Salts)”,J Pharm Sci.,1977,66:1-19,以及药用盐、特性、选择和使用手册(Handbook of Pharmaceutical Salts,Properties,Selection, and Use),Stahl和Wermuth编辑,Wiley-VCH and VHCA,Zurich,2002。药学上可接受的盐的示例是那些药理学有效且适于与患者组织接触而不会有不当毒性、刺激或过敏反应的盐。

[0063] 药学上可接受的盐的示例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、γ-羟丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。

[0064] 所需的药学上可接受的盐可通过本领域可用的任何合适方法制备,例如用无机酸处理游离碱,该无机酸诸如是盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、硼酸、磷酸等,或者用有机酸处理游离碱,该有机酸诸如是乙酸、苯乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、羟乙磺酸、琥珀酸、戊酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、油酸、棕榈酸、月桂酸、吡喃糖苷酸(pyranosidyl acid)(诸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、α-羟酸(诸如扁桃酸、柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(诸如天冬氨酸、戊二酸或谷氨酸)、芳族酸(诸如苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸)、磺酸(诸如月桂基磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸)、诸如本文作为示例给出的那些酸的任何相容混合物以及根据技术领域普通技术水

平而视为等同物或可接受替代物的任何其他酸及其混合物。

[0065] 当式(I)的化合物为酸诸如羧酸或磺酸时,所需的药学上可接受的盐可通过任何合适的方法制备,例如通过用无机或有机碱处理游离酸来制备,该无机或有机碱诸如胺(伯胺、仲胺或叔胺)、碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、诸如本文作为示例给出的那些碱的任何相容混合物,和根据本技术领域的普通技能水平被认为是等同物或可接受替代物的任何其他碱及其混合物。合适的盐的示例性包括衍生自以下物质的有机盐:氨基酸(诸如N-甲基-D-葡萄糖胺、赖氨酸、胆碱、甘氨酸和精氨酸)、氨、碳酸盐、碳酸氢盐、伯胺、仲胺、叔胺和环胺(诸如氨基丁三醇、芊胺、吡咯烷、哌啶、吗啉和哌嗪),以及衍生自以下物质的无机盐:钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂。

[0066] 还设想了采用此类药学上可接受的前药的式(I)的化合物和治疗方法的药学上可接受的前药。术语“前药”意指指定化合物的前体,其在施用给受治疗者之后,经由诸如溶剂分解或酶促裂解的化学或生理过程,或者在生理条件下,体内产生该化合物(例如前药接触到生理pH时被转化成式(I)的化合物)。“药学上可接受的前药”是无毒的、生物学上可耐受的和换句话讲在生物学上适于施用给受治疗者的前药。选择和制备合适的前药衍生物的示例性方法在以下文献中有描述:例如“药物设计(Design of Prodrugs)”,H.Bundgaard(编辑),Elsevier,1985。

[0067] 示例性的前药包括这样的化合物,其具有通过酰胺键或酯键共价连接到式(I)的化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团的氨基酸残基或者两个或更多个(例如两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链。氨基酸残基的示例包括通常用三字母符号标识的二十种天然存在的氨基酸,以及4-羟脯氨酸、羟赖氨酸、锁链素(demosine)、异锁链素(isodemosine)、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 $\beta$ -丙氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸砜。

[0068] 附加类型的前药可以通过(例如)将式(I)结构的游离羧基基团衍生为酰胺或烷基酯来制备。酰胺的示例包括衍生自氨、伯C<sub>1-6</sub>烷基胺和仲二(C<sub>1-6</sub>烷基)胺的那些。仲胺包括5元或6元杂环烷基或杂芳基环部分。酰胺的示例包括衍生自氨、C<sub>1-3</sub>烷基伯胺和二(C<sub>1-2</sub>烷基)胺的那些。酯的示例包括C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>5-7</sub>环烷基、苯基和苯基(C<sub>1-6</sub>烷基)酯。优选的酯包括甲酯。也可以通过使用包括半琥珀酸酯、磷酸酯、二甲氨基醋酸酯和磷酰氧基甲氧基羰基在内的基团衍生游离的羟基基团,然后通过诸如Fleisher在Adv.Drug Delivery Rev.1996,19,115-130中概述的那些的程序制备前药。羟基和氨基基团的氨基甲酸酯衍生物也可以产生前药。羟基基团的碳酸酯衍生物、磺酸酯和硫酸酯也可以提供前药。将羟基基团衍生为(酰氧基)甲酯和(酰氧基)乙酯,其中酰基基团可为任选地被一个或多个醚、胺或羧酸官能团取代的烷基酯,或者其中酰基基团为如上所述的氨基酸酯,也可用于产生前药。该类型的前药可如Robinson,J.Med.Chem.1996,39(I),10-18中所述进行制备。游离胺也可衍生为酰胺、磺酰胺或膦酰胺。所有这些前药部分可以掺入包括醚(-O-)、胺(-N-)和羧酸官能团(COO-)的基团。

[0069] III.组合物

[0070] 本文所述的化合物(包括式(I)的化合物)可被配制成用于施用给受治疗者的药物组合物。因此,药物组合物可包含(a)有效量的本文所述的至少一种化合物和(b)药学上可接受的赋形剂。“药学上可接受的赋形剂”是指无毒的、生物学上可耐受的或换句话讲在生

物学上适于施用给受治疗者的物质,诸如惰性物质,其被加入到药理组合物或换句话讲用作媒介物、载体或稀释剂以促进药剂的施用,并且其与该药剂相容。赋形剂的示例包括碳酸钙、磷酸钙、多种糖和多类淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇。

[0071] 含有一个或多个剂量单位的本文所述化合物的药物组合物的递送形式可使用本领域技术人员已知的或者可用的合适药物赋形剂和配混技术进行制备。组合物在本发明方法中可通过合适的递送途径施用,例如通过口服途径、肠胃外途径、直肠途径、局部途径、眼部途径施用,或者通过吸入施用。

[0072] 制剂可为片剂、胶囊剂、囊剂、糖衣丸剂、散剂、颗粒剂、锭剂、重构用散剂或液体制剂的形式。在一些实施方案中,组合物被配制用于静脉输注、局部施用或口服施用。在某些实施方案中,组合物被配制用于立即释放。

[0073] 对于口服施用,化合物可以片剂或胶囊剂的形式提供,或者作为溶液、乳液或悬浮液提供。在某些实施方案中,化合物可与食物一起服用。

[0074] 口服片剂可包括与药学上可接受的赋形剂诸如惰性填充剂、稀释剂、崩解剂、粘结剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、着色剂、助流剂和防腐剂混合的化合物。合适的惰性填充剂包括碳酸钠和碳酸钙、磷酸钠和磷酸钙、乳糖、一水乳糖、淀粉、糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露糖醇、山梨醇、羟丙甲纤维素等。示例性液态口服赋形剂包括乙醇、甘油、水等。淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲淀粉钠、微晶纤维素、交聚维酮(交联聚乙烯N-吡咯烷酮或PVP)和藻酸是合适的崩解剂。粘结剂可包括羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素或HPMC)、淀粉和明胶。如果存在的话,润滑剂可为硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。如果存在的话,助流剂可以是二氧化硅(SiO<sub>2</sub>),诸如胶态二氧化硅。如果需要,片剂可用材料诸如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯进行包衣,以延迟在胃肠道中的吸收,或者可用肠溶衣进行包衣。

[0075] 用于口服施用的胶囊剂包括硬明胶胶囊剂和软明胶胶囊剂。为了制备硬明胶胶囊剂,可将化合物与固体、半固体或液体稀释剂混合。软明胶胶囊剂可以通过将化合物与以下物质混合而制备:水、油类诸如花生油或橄榄油、液体石蜡、短链脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯的混合物、聚乙二醇400或丙二醇。

[0076] 口服施用的液体可为悬浮液、溶液、乳液或糖浆的形式,或者可冻干或作为干燥制品呈现,以用于在使用前用水或其它合适媒介物进行重构。此类液体组合物可任选地含有药学上可接受的赋形剂,诸如悬浮剂(例如,山梨醇、甲基纤维素、海藻酸钠、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶等);非含水媒介物,例如油类(例如杏仁油或分级椰子油)、丙二醇、乙醇或水;防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸);润湿剂,诸如卵磷脂;以及(如果需要)矫味剂或着色剂。

[0077] 也可通过非口服途径施用本文所述的化合物。例如,化合物可被配制用于直肠施用。对于肠胃外使用,包括静脉内、肌肉内或腹膜内途径,化合物可提供在缓冲至适当的pH和等渗度的无菌水溶液或混悬剂中,或者提供在肠胃外可接受的油中。合适的含水媒介物包括林格溶液和等渗氯化钠。此类形式将以单位剂量形式呈现,诸如安瓿或一次性注射装置,以多剂量形式呈现,诸如可从其中抽取适当剂量的小瓶,或者以可用来制备可注射制剂的固体形式或预浓缩物形式呈现。示例性的输注剂量可在约1μg/kg/分钟至1000μg/kg/分钟的化合物的范围内,与药物载体混合在数分钟至数天范围内的时间里输注。

[0078] 对于局部施用,化合物可与药物载体混合,药物与媒介物的浓度比为约0.1%至约

10%。另一种施用化合物的模式可利用贴剂来实现透皮递送。

[0079] 另选地,化合物可例如以还含有合适载体的喷雾制剂经由鼻腔或口腔途径通过吸入来施用。

[0080] VI.治疗抑郁症的方法

[0081] 如本文所述,当使用关于诊断为患有抑郁症的受治疗者的化合物时,本发明人发现了令人惊讶的、强健的抗抑郁效应。虽然不旨在受理论的限制,但据信,由于含有食欲素的神经元的活性在睡眠期间是可忽略的(通常在晚上),本文所论述的化合物的抗抑郁功效是令人惊讶的。如本文所公开,在睡眠之前(通常在晚上),本公开的化合物的施用与统计上显著的抗抑郁功效相关联,其中功效与对睡眠项目的效果无关。

[0082] 因此,提供了治疗患有或诊断为患有抑郁症的受治疗者的方法,这些方法包括向需要此类治疗的受治疗者施用有效量的本文所述的化合物。在某些实施方案中,该化合物具有式(I)。

[0083] 化合物优选地每天施用一次,并且在睡眠之前施用给受治疗者。例如,化合物在睡眠约2小时内、在约1小时内或在睡眠之前约30分钟内施用。在其它实施方案中,化合物在受治疗者醒来或打算从睡眠醒来之前至少约4小时施用,包括在受治疗者醒来或打算从睡眠醒来之前约5小时、约5.5小时、约6小时、约6.5小时、约7小时、约7.5小时、约8小时、约8.5小时、约9小时、约9.5小时、约10小时、约10.5小时、约11小时、约11.5小时、或约12小时。在某些实施方案中,化合物在受治疗者醒来或打算从睡眠醒来之前至少6小时至约12小时施用。在优选的实施方案中,化合物在晚上施用。

[0084] 在施用化合物之后,化合物在受治疗者从睡眠醒来之前经历至少一个半衰期。在其它实施方案中,化合物经历至少两个半衰期,并且优选地在受治疗者从睡眠醒来之前经历至少三个半衰期。

[0085] 有利地,化合物在施用化合物之后约6小时至约8小时之后在药效动力学效应所需的阈值以下。这与本领域的抗抑郁剂不同,其被设计成在患者体内实现稳态浓度的抗抑郁剂。本文所述的方法不同在于,在药物施用一至八小时之后,药物的浓度将降至低于药效动力学水平,并且在24小时治疗期剩余时间保持在那些水平下,直到施用下一剂量的药物为止。

[0086] 本文所述的化合物的治疗有效量包括在组织系统、动物或人中激发生物学或医学反应的量,该生物学或医学反应是研究者、兽医师、医师或其他临床医生正在寻求的,包括减轻正在治疗的疾病或障碍的症状。本领域技术人员可容易地确定待施用的最佳剂量,并且最佳剂量可随施用模式、制剂强度和疾病病症的进展而变化。此类因素包括待治疗的特定患者,包括患者的性别、年龄、体重、饮食、施用时间和伴随疾病等等。在某些实施方案中,以单个剂量单位或分剂量单位计(此类剂量单位的示例包括2.5mg、5mg、10mg和20mg片剂),本文所述化合物的每个剂量的有效量为每kg受治疗者体重每天约0.001mg至约200mg,约0.05mg/kg/天至100mg/kg/天、或约1mg/kg/天至35mg/kg/天的化合物。对于70-kg的人,合适剂量的示例性范围为约0.05g/天至约7g/天、或约0.2g/天至约2.5g/天。

[0087] 本文所述化合物的有效量也可在不参考受治疗者的体重的情况下进行描述。因此,化合物的有效量为约10mg至约60mg。在一些实施方案中,化合物的有效量为约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、或约40mg,或在由这些值中的任何两个限定的范围

内。

[0088] 化合物的有效量可以单个日剂量施用。在另一个实施方案中，每日施用化合物，并且在第一施用(即第1天)的约11天内减少或改善抑郁症的一个或多个症状。

[0089] 频率调节可通过频率的一次切换来实现，或者可通过两次或更多次施用来确定。通过这样做，主治医生等可确定用于施用的最佳频率，从而定制对患者的施用。

[0090] 这些方法还设想施用本文所述化合物的拯救剂量。如本文所用，术语“拯救剂量”是指除了规则规定的剂量之外，本文所述化合物的一个或多个附加剂量。本文所述的以拯救剂量的化合物的量可由处方医生或临床医生确定，并且将取决于本文所论述的因素中的任一个。在某些实施方案中，本文所述化合物的拯救剂量与正常施用计划期间使用的有效剂量相同。在其它实施方案中，拯救剂量不同于正常施用计划期间使用的有效剂量。

[0091] 本领域技术人员将认识到，在本文所述的方法中，患者的反应的维持可由例如临床医生、医师、精神病医生、心理医生或其他合适的医疗专业人员来确定。另外，抗抑郁剂反应的维持可通过例如不存在抑郁症(或抑郁症的一种或多种症状)的复发、不存在对抑郁症的一种或多种附加或替代治疗的需求，或不存在抑郁症的恶化而建立。医生或主治临床医生可利用本领域已知的任何技术，包括但不限于一般患者评估、诊断问卷和评估诸如临床总体印象-严重性(CGI-S)量表，EuroQo1;5维度;5级(EQ-5D-5L)、患者健康问卷-9项(PHQ-9)、Sheehan伤残量表(SDS)、抑郁症状清单-临床医师评定、30项量表(IDS-C<sub>30</sub>)、Montgomery-Åsberg抑郁症评定量表(MADRS)问卷、汉密尔顿抑郁症评定量表(HAM-D或HDRS)抑郁症Beck量表、或抑郁症状快速清单(QIDS)。如果来自上述量表或问卷中的一者或多者的分数改变，可评估和/或改变频率。

[0092] 此外，化合物可与附加活性成分组合用于治疗上述病症。附加活性成分可以同时、分开或依次施用。在一些实施方案中，附加活性成分是有效治疗由食欲素活性解决的病症、障碍或疾病的活性成分，诸如另一种食欲素调节剂或者对与特定病症、障碍或疾病相关联的另一个目标有活性的化合物。该组合可用于增强功效(例如通过在该组合中包含增强本文的化合物的功效或有效性的化合物)、减小一种或多种副作用或者降低本文所述的化合物或附加活性剂的所需剂量。在某些实施方案中，附加活性成分为抗抑郁剂。在其它实施方案中，附加活性成分为单胺能抗抑郁剂。

[0093] 因此，式(I)的化合物可与第二抗抑郁剂组合使用。第二抗抑郁剂可以是用于防治抑郁症的常规药物，诸如N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、单胺氧化酶的可逆抑制剂(RIMA)、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、去甲肾上腺素能和特异性血清素能抗抑郁剂(NaSSA)、促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)拮抗剂、α-肾上腺素受体拮抗剂和非典型抗抑郁剂。在一些实施方案中，N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂是氯胺酮，包括其外消旋体艾氯胺酮、arketamine、或它们的组合。在另一个实施方案中，去甲肾上腺素再摄取抑制剂包括阿米替林、氯米帕明、多虑平、丙咪嗪、曲米帕明、阿莫沙平、地昔帕明、马普替林、去甲替林、普罗替林、瑞波西汀、或其药学上可接受的盐。在其它实施方案中，选择性血清素再摄取抑制剂包括氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，单胺氧化酶抑制剂包括异卡波肼、苯乙肼、反苯环丙胺、司来吉兰和其药学上可接受的盐。在其他实施方案中，单胺氧化酶的可逆抑制剂包括吗氯贝胺或其药学

上可接受的盐。在另一个实施方案中，血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂包括文拉法辛或其药学上可接受的盐。在其他实施方案中，非典型抗抑郁剂包括安非他酮、锂、奈法唑酮、曲唑酮、维洛沙秦、西布曲明或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，第二抗抑郁剂包括阿地唑仑、阿拉丙酯、安咪奈丁、阿米替林/利眠宁组合、阿替美唑、azamianserin、巴嗪普令、苯呋拉林、二苯美仑、双胺苯吲哚、比培那醇、溴法罗明、安非他酮、卡罗沙酮、西文氯胺、氯帕明、西莫沙酮、西酞普兰、氯美醇、氯伏胺、氮卓尼尔、地阿诺、地美替林、二苯西平、二苯噻庚英、屈昔多巴、乙非辛、艾司唑仑、苯哌三唑酮、非莫西汀、酚加宾、非唑拉明、氟曲辛、咪唑克生、吲达品、茚洛秦、伊普吲哚、左丙替林、利托西汀、洛非帕明、美地沙明、美他帕明、美曲吲哚、米安色林、米那普仑、苯哒吗啉、米氮平、monirelin、奈拉西坦、奈福泮、尼拉胺、诺米芬辛、去甲氟西汀、奥替瑞林、奥沙氟生、匹那西泮、吡吲哚(pirlindone)、苯噻啶、利坦色林、咯利普兰、斯克罗明(sercloremine)、司普替林、西布曲明、舒布硫胺、舒必利、替尼沙秦、胺苯噁唑酮、泰莫泊林(thymoliberin)、噻奈普汀、替氟卡宾、托芬那辛、托非索洋、托洛沙酮、托莫西汀、维拉必利、维喹啉、齐美利定佐美他平、或其药学上可接受的盐；或圣约翰药草、贯叶连翘或其提取物。

[0094] 在一些实施方案中，式(I)的化合物与艾氯胺酮共施用。在另一个实施方案中，式(I)的化合物与艾氯胺酮诸如例如依次分开施用。式(I)的化合物可在艾氯胺酮之前或之后施用。

[0095] V.试剂盒

[0096] 本文还描述了用于施用本文所述的一种或多种化合物给患者治疗抑郁症的试剂盒。代表性试剂盒包括一个或多个剂量单位，该剂量单位包含有效量的本文所述的用于施用给患者和给定频率下的一种或多种化合物。

[0097] 剂量单位可通过任何方式配制以供递送。在某些实施方案中，剂量单位被配制用于口服、静脉内、鼻内、肌肉内、舌下、透皮、耳部或直肠递送。在某些实施方案中，剂量单位被配制用于口服递送。

[0098] 剂量单位可被配制成含有任何量的本文所述的化合物，这取决于施用途径。因此，每个剂量单位可包含患者所需的剂量，或可包含本文所述化合物的一部分，该部分为单个剂量所需。

[0099] 还任选地包括在试剂盒中的是抑郁症症状评定量表问卷。该问卷可供患者单独使用或与医师组合使用。该问卷可用于确定患者在化合物施用的任何阶段的抑郁症水平。在一个实施方案中，问卷是本文所指出的问卷中的一个或多个。

[0100] 用于执行受权利要求书保护的方法和施用化合物的指令也可包括在本文所述的试剂盒中。

[0101] 可组织试剂盒以指示包括本文所述化合物的单种制剂或制剂的组合，每种制剂含有本文所述的化合物。组合物可被细分以含有适当量的本文所述的化合物。单位剂量可为包装组合物，诸如包装粉末、小瓶、安瓿、预填充的注射器、片剂、囊片、胶囊剂、或含有液体的小袋。

[0102] 本文所述的化合物可为单个剂量或用于连续或周期性不连续施用。对于连续施用，试剂盒可包括本文所述的每个剂量单位中所述的化合物。当需要改变本文所述化合物的浓度时，需要含有本文所述化合物的组合物的组分，或需要组合物内随时间推移的本文

所述化合物或其他试剂的相对比率时,试剂盒可包括一系列剂量单位。

[0103] 试剂盒可包括包装或容器,其具有被配制用于期望递送途径的本文所述的化合物。试剂盒还可包括给药指令、关于本文所述化合物的插入件、用于监测化合物的循环水平的指令、或它们的组合。用于使用化合物的材料还可被包括,并且包括但不限于试剂、孔板、容器、标记物或标签等。此类试剂盒可以适于处理所需指示的方式包装。

[0104] 考虑到期望的指示和递送途径,在此类试剂盒中包括的其他合适的部件对于本领域的技术人员而言将是显而易见的。试剂盒还可包括或包装有用于帮助将化合物注射/施用给患者的器械。此类器械包括但不限于吸入器、注射器、移液管、镊子、量匙、滴管,或任何此类医学批准的递送装置。其他器械可包括允许体外读取或监测反应的装置。

[0105] 化合物可以干燥、冻干或液体形式提供。当作为干燥形式提供试剂或组分时,通常通过添加溶剂来进行重构。溶剂可以另一种包装方式提供,并且可由本领域的技术人员选择。

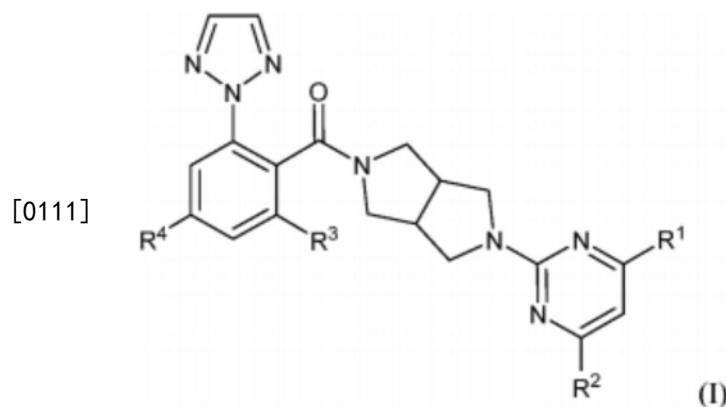
[0106] 多个包装件或试剂盒对用于分配药剂的应用是本领域技术人员已知的。在某些实施方案中,包装件为标记的泡罩包装件、刻度式分配器包装件或瓶子。

[0107] 提供了用于优化用于患者的化合物的剂量的方法,该患者具有或预先有倾向于抑郁症。这些方法可包括(a)向患者施用有效量的化合物,(b)分析化合物的效果,以及(c)在限定的持续时间内较不频繁地向患者施用有效量的化合物。

[0108] VI.方面

[0109] 本公开至少包括以下方面。

[0110] 方面1:一种治疗患有或诊断为患有抑郁症的受治疗者的方法,包括向需要此类治疗的受治疗者施用有效量的式(I)的化合物:



[0112] 其中,R<sup>1</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基;R<sup>2</sup>为C<sub>1-4</sub>烷基;R<sup>3</sup>为H或卤素;并且R<sup>4</sup>为H或C<sub>1-4</sub>烷氧基;或其药学上可接受的盐或水合物,其中所述化合物在睡眠之前施用。

[0113] 方面2:根据方面1所述的方法,其中所述受治疗者未患有或未诊断为患有失眠障碍。

[0114] 方面3:根据前述方面中任一项所述的方法,其中R<sup>3</sup>为卤素。

[0115] 方面4:根据前述方面中任一项所述的方法,其中R<sup>3</sup>为氟。

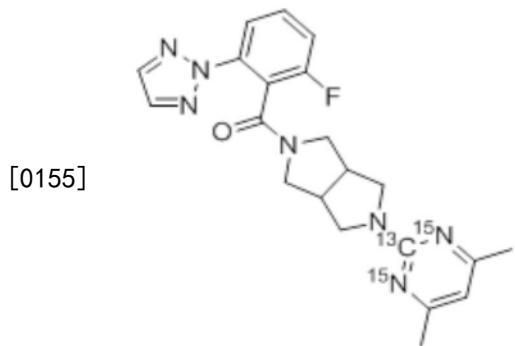
[0116] 方面5:根据前述方面中任一项所述的方法,其中R<sup>4</sup>为H。

[0117] 方面6:根据方面1或方面2所述的方法,其中R<sup>4</sup>为C<sub>1-4</sub>烷氧基。

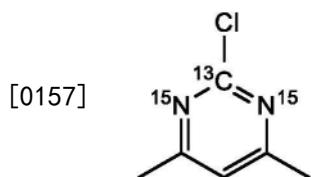
[0118] 方面7:根据方面1、方面2或方面6中任一项所述的方法,其中R<sup>4</sup>为甲氧基。

- [0119] 方面8:根据方面1、方面2、方面6或方面7中任一项所述的方法,其中R<sup>3</sup>为H。
- [0120] 方面9:根据前述方面中任一项所述的方法,其中R<sup>1</sup>为CH<sub>3</sub>。
- [0121] 方面10:根据前述方面中任一项所述的方法,其中R<sup>2</sup>为CH<sub>3</sub>。
- [0122] 方面11:根据方面1或方面2所述的方法,其中所述化合物为5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]- (2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮或其药学上可接受的盐。
- [0123] 方面12:根据方面1、方面2或方面11所述的方法,其中所述化合物为5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]- (2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮。
- [0124] 方面13:根据方面1、方面2或方面11所述的方法,其中所述化合物为5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]- (2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮盐酸盐。
- [0125] 方面14:根据方面1或方面2所述的方法,其中所述化合物为(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮或其药学上可接受的盐。
- [0126] 方面15:根据方面1、方面2或方面12中任一项所述的方法,其中所述化合物为(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮。
- [0127] 方面16:根据方面1至方面3中任一项所述的方法,其中所述化合物为(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮水合物。
- [0128] 方面17:根据方面1至方面3中任一项所述的方法,其中所述化合物为(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮盐酸盐水合物。
- [0129] 方面18:根据方面1至方面3中任一项所述的方法,其中所述化合物为(5-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)甲酮氢溴酸盐水合物。
- [0130] 方面19:根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述化合物在晚上施用。
- [0131] 方面20:根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述化合物被施用,使得所述化合物具有小于约1小时的到最大血浆浓度的时间。
- [0132] 方面21:根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述化合物具有约2小时至约3小时的消除半衰期。
- [0133] 方面22:根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述化合物在受治疗者打算从睡眠醒来之前约至少4小时施用给受治疗者。
- [0134] 方面23:根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述化合物在施用所述化合物之后约6小时至约8小时之后低于药效动力学效应所需的阈值。
- [0135] 方面24:根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述化合物在所述受治疗者醒来之前经历至少两个半衰期。
- [0136] 方面25:根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述化合物的稳态没有实现。

- [0137] 方面26:根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述化合物每天施用。
- [0138] 方面27:根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述化合物口服施用。
- [0139] 方面28根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述有效量为约0.05mg/kg/天至约100mg/kg/天。
- [0140] 方面29:根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述有效量为约10mg至约40mg。
- [0141] 方面30:根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述化合物每天施用,并且所述抑郁症的一个或多个症状在第一次施用约11天内减少或改善。
- [0142] 方面31:根据前述方面中任一项所述的方法,其中所述抑郁症包括重性抑郁障碍、持续抑郁障碍、与双相障碍疾病相关联的抑郁症、季节性情感障碍、精神病性抑郁症、产后抑郁症、经前焦虑障碍、境遇性抑郁症、快感缺乏症、忧郁症、中年抑郁症、晚年抑郁症、由于可识别的压力因素引起的抑郁症、难治性抑郁症、或它们的组合。
- [0143] 方面32:根据方面31所述的方法,其中所述抑郁症为重性抑郁障碍。
- [0144] 方面33:根据方面32所述的方法,其中所述重性抑郁障碍伴有忧郁特征或焦虑痛苦。
- [0145] 方面34:根据前述方面中任一项所述的方法,还包括施用第二抗抑郁剂。
- [0146] 方面35:根据方面34所述的方法,其中所述第二抗抑郁剂为去甲肾上腺素再摄取抑制剂、选择性血清素再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、单胺氧化酶的可逆抑制剂、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能和特异性血清素能抗抑郁剂、促肾上腺皮质激素释放因子拮抗剂、 $\alpha$ -肾上腺素受体拮抗剂、非典型抗抑郁剂、NMDA拮抗剂、或它们的组合。
- [0147] 方面36:根据方面35所述的方法,其中所述NMDA拮抗剂为艾氯胺酮。
- [0148] 以下实施例是为了帮助理解本公开而阐述的,并非旨在且不应该被解释为以任何方式限制所附权利要求书中所阐述的本发明。
- [0149] 实施例
- [0150] 实施例1
- [0151] 执行该实施例以确定[5(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]- (2-氟-2[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮(化合物A)的固体剂量制剂在单剂量片剂施用之后相对于悬浮液制剂的血浆药代动力学(PK)和生物利用率。还论述了半空腹条件对固体剂量制剂的生物利用率以及固体和口服悬浮液制剂耐受性程度的影响。
- [0152] (i) 试剂和测试参数
- [0153] [5(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]- (2-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮(化合物A)如美国专利8,653,263实施例107中的方法B中所述制备,不同之处在于使用乙醇代替乙醇/2-丙醇混合物进行重结晶。
- [0154] 内部标准为同位素标记的[5(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]- (2-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮,其具有以下结构。



[0156] 内部标准如美国专利8,653,263实施例107中的方法B中所述制备,不同之处在于,步骤b使用同位素标记的中间体92执行,即2-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯、双HC1盐,其使用以下结构的同位素标记的2-氯-4,6-二甲基嘧啶制备:



[0158] 在每个治疗期期间,收集血液样品用于PK测量。具体地,每次收集3mL的静脉血液样品以用于确定化合物血浆浓度。使用血液取样的实际时间来估计以下血浆化合物A PK参数:

- [0159] •  $C_{\max}$  峰值血浆浓度。
- [0160] •  $t_{\max}$  达到峰值血浆浓度的时间。
- [0161] •  $AUC_{\text{last}}$  在研究药物给药后0小时至t小时在血浆浓度-时间曲线下的面积,通过梯形求和计算(时间t是最后的可量化浓度 $C_{\text{last}}$ 的时间)。
- [0162] •  $AUC_{\infty} = AUC_{\text{last}} + C_{\text{last}}/\lambda_z$ 。
- [0163] •  $\lambda_z$  消除率常数,通过ln线性血浆浓度-时间曲线的端点的线性回归确定。
- [0164] •  $t_{1/2}$  终末半衰期,定义为 $0.693/\lambda_z$ 。
- [0165] • CL/F血管外施用之后药物的总清除率,未针对绝对生物利用率进行校正,计算为剂量/ $AUC_{\infty}$ 。
- [0166] •  $Vd/F$  血管外施用之后的表观体积分布,未针对绝对生物利用率进行校正。
- [0167] 使用LC-MS/MS确定化合物A血浆水平,该LC-MS/MS使用表1至表4中阐述的设备和参数。
- [0168] 表1

HPLC 系统			
泵	具有 SCL-10 Avp 系统控制器的 LC-10 Advp (Shimadzu) 和 DGI-14A 在线脱气器		
压力限制(psi)	0-3500		
泵送模式	二元		
总流量(mL/min)	0.350		
初始泵 B 浓度(%)	20.0		
柱加热器	Shimadzu CTO10ACvp		
烘箱温度(℃)	30.0		
自动取样器	SIL HTc (Shimadzu)		
注射体积(μL)	2.00		
冷却器温度(℃)	4		
Shimadzu SIL HTc 特性			
[0169]	冲洗体积(μL)	500	
	针行程(mm)	47	
	冲洗速度(μL/s)	35	
	取样速度(μL/s)	5.0	
	净化时间(min)	1.0	
	冲洗浸渍时间(秒)	5	
	冲洗模式	在抽吸之前和之后	
梯度			
时间(min)	模块	事件	参数
1.50	泵	泵 B 浓度	50
1.51	泵	泵 B 浓度	90
2.50	泵	泵 B 浓度	90
2.51	泵	泵 B 浓度	20
3.00	控制器	停止	

[0170] 表2

检测器	
检测器	质谱仪 API 4000 (AB Sciex)
离子源	涡轮离子喷雾
持续时间(min)	4.00
极性	正 MRM
分辨率 Q1	单位
分辨率 Q3	单位
强度阈值(cps)	0.00
CUR	30.0
CAD	5.00
气体 1 (psi)	40.0
气体 2 (psi)	50.0
IS (V)	5000
温度(℃)	600
I <sub>He</sub>	接通

[0172] 表3

质量相关的参数							
	化合物	Q1 质量	Q3 质量	DP (V)	CE (V)	CXP (V)	时间(ms)
[0173]	化合物 A	408.2	190.0	80	39	13	300
	内部标准化合物 B	411.2	190.0	80	39	13	300

[0174] 表4

坯料基质			
[0175]	基质	物种	抗凝结剂
	血浆	人	EDTA
	分析柱	XBridge BEH C18 柱	
	尺寸(mm)	50 × 2.1	
	粒度(μm)	3.5	
	典型的背压	1500	
	前柱/过滤器	玻璃料过滤器	
HPLC 试剂			
	流动相 A	0.1% 甲酸在水中 将甲酸(2.00mL)与水(2000mL)混合	
[0176]	流动相 B	乙腈	
	冲洗溶剂	2-丙醇:乙腈:水:甲酸(40:40:20:0.1 v/v/v/v) 将丙醇(400mL)与乙腈(400mL)与水(200mL)和甲酸(1mL)混合	
	稀释溶剂	0.1% 甲酸在水中 将甲酸(1.00mL)与水(1000mL)混合	
	储备稀释溶剂	二甲基亚砜:乙腈(50:50, v/v) 将二甲基亚砜(50.0mL)与乙腈(50.0mL)混合	
	系统检查稀释溶剂	0.1% 甲酸在水中:乙腈(80:20, v/v) 将 0.1% 甲酸(80.0mL)在水中与乙腈(20.0mL)混合	

[0177] 根据以下所述,为化合物A和一种用于内部标准化合物B的储备溶液制备两种储备溶液。

[0178] • 化合物A储备溶液:该溶液通过将化合物A(1.00mg)溶解于储备稀释溶剂(10.0mL)中来制备。

[0179] • 化合物A过曲线储备溶液:该溶液通过将化合物A(2.00mg)溶解于2.00mL的储备稀释溶剂(2.00mL)中来制备。

[0180] • 化合物B储备溶液:该溶液通过将化合物B(1.00mg)溶解于10.0mL的储备稀释溶剂(2.00mL)中来制备。

[0181] 根据以所述制备化合物A和内部参考物的标准储备溶液。

[0182] • 化合物A标准溶液1(10.0μg/mL):将化合物A储备溶液(1000μL)与储备稀释溶剂(10.0mL)组合。

[0183] • 化合物A标准溶液2(1.00μg/mL):将化合物A储备溶液(100μL)与储备稀释溶剂(10.0mL)组合。

[0184] • 化合物A标准溶液3(0.100μg/mL):将化合物A储备溶液(10.0μL)与储备稀释溶剂(10.0mL)组合。

[0185] • 化合物B工作溶液(200mg/mL):将化合物B储备溶液(200μL)与储备稀释溶剂

(100mL)组合。

[0186] 使用以下方案制备样品以供测试:

[0187] (i) 室温下的血浆样品被均质化。

[0188] (ii) 将样品在约 $2500\times g$ 和 $20^{\circ}\text{C}$ 下离心5分钟。

[0189] (iii) 将血浆样品( $50.0\mu\text{L}$ )移入1.2mL圆底收集板中。

[0190] (iv) 将储备稀释溶剂( $50.0\mu\text{L}$ )加入到坯料,并且将内部标准工作溶液加入到所有其它管。然后将管涡旋10秒。

[0191] (v) 将乙腈( $100\mu\text{L}$ )加入到每个管,并且将管再次涡旋混合10秒。

[0192] (vi) 将乙腈( $250\mu\text{L}$ )另外加入到每个管,并且将管再次涡旋混合60秒。

[0193] (vii) 将样品在约 $2500\times g$ 和 $20^{\circ}\text{C}$ 下离心5分钟。

[0194] (viii) 使用液化器将上清液( $50.0\mu\text{L}$ )转移到1.2mL圆底收集板中。

[0195] (ix) 将甲酸在水中(0.1%; $400\mu\text{L}$ )加入到每个管,并且将管涡旋混合10秒。

[0196] 色谱图和峰面积积分的曲线图由Analyst(1.6.2版,MDS Sciex,Concord,Canada)进行。使用Watson 7.3生物分析LIMS(Thermo Fisher Scientific)进行计算。

[0197] (ii) 药物组合物

[0198] 含有化合物A的悬浮液通过重构粉末(100mg化合物A)与羟丙甲纤维素(5mg/mL)溶液来制备,以提供口服5mg/mL化合物A的口服悬浮液。用于重构的羟丙甲纤维素为用于注射的无菌水中的0.5%羟丙甲纤维素溶液。

[0199] 用于制备悬浮液的具体程序如下:

[0200] (i) 将含有化合物A的粉末加入到小瓶。

[0201] (ii) 为了实现所期望的悬浮液浓度,将适量的0.5% HPMC溶液加入到小瓶。

[0202] (iii) 将干净的搅拌棒加入到小瓶。

[0203] (iv) 由于需要悬浮药物物质,将具有旋转棒的小瓶置于磁力搅拌板上,并且调节速度以温和地在液体中产生涡旋。一旦实现温和涡旋,将搅拌棒的速度增加,以在2500RPM(约2400至约2600)下快速涡旋。

[0204] (v) 将组合物混合最少约24小时至约36小时。

[0205] (vi) 混合之后,将悬浮液准备好使用,并且抽取所需的体积以供给药。

[0206] 含有化合物A的片剂含有表5中阐述的组分。

[0207] 表5

组分	量/单位剂量	
	(以毫克/片为单位)	(以%w/w为单位)
化合物 A	20	13.3
一水乳糖	80	53.3
微晶纤维素	40.5	27
交聚维酮	7.5	5
二氧化硅胶体	1	0.7
硬脂酸镁	1	0.7
总计	150	100

[0210] 如图16中所述并且根据以下直接压缩方法制备片剂:

[0211] A.筛选与共混

[0212] 1. 使用07L039R03125筛网以1000rpm使所有材料通过Quadro Comil,除硬脂酸镁外。随后将添加材料按以下顺序加入到筛网:

[0213] (i) 约1/2的一水乳糖

[0214] (ii) 化合物A

[0215] (iii) 胶态二氧化硅

[0216] (iv) 交聚维酮

[0217] (v) 微晶纤维素

[0218] (vi) 约一半的一水乳糖

[0219] 2. 将混合物以20rpm共混20分钟。

[0220] 3. 通过#40筛将硬脂酸镁筛分。

[0221] 4. 将步骤3的混合物以20rpm共混5分钟。

[0222] B.压缩

[0223] 使用配有“D”型7.0mm圆形浅凹打孔器和适当模具的旋转式压机来压缩片剂。过程中参数在表6中阐述。

[0224] 表6

片剂参数	限制
说明	白色至灰白色圆形双凸片剂,两侧上皆平
脆碎度	不超过(NMT) 1.0%
硬度	5.0kp至13.0kp(目标8.0kp)
崩解时间	NMT 15分钟
单独的片剂重量变化	150mg ± 7.5% (139.0mg至161.0mg)
10片片剂的组重量	1.5g ± 5% (1.425g至1.575g)
厚度	3.35mm至3.75mm(目标3.50mm)

[0226] (iii)PK参数的测量

[0227] 介于18岁和55岁之间(包括端值在内)的18名男性受治疗者进行了测试。受治疗者在研究药物施用之前30天(时期1的第一天被排除在外)内未在14天内或在小于药物半衰期的5倍(以较长者为准)的时期或有效的CYP3A或CYP2C19诱导剂的情况下接受有效的细胞色素P450(CYP) 3A和CYP2C19抑制剂。

[0228] 受治疗者在3个治疗期中的每个的第1天接受单个口服剂量为20mg的化合物A(悬浮液或作为固体剂量制剂)。每个受治疗者的总研究持续时间(包括筛选和后续访问)为约7周至8周。

[0229] 该研究由3个阶段组成:资格筛选检查(在第一剂量施用之前的介于21天和2天之间),3路交叉单剂量开放标签治疗阶段(其由给药之间的至少6天的洗涤期分离的3个治疗期),以及后续访问(在最后剂量施用之后7至14天内)。

[0230] 所有注册的受治疗者随机分配给三种治疗中的一种:

[0231] • 治疗A:20mg口服悬浮液制剂的化合物A(空腹状态)

[0232] • 治疗B:20mg固体制剂的化合物A(空腹状态)

[0233] • 治疗C:20mg固体制剂的化合物A(半空腹状态)

[0234] (iii) 结果

[0235] 将混合效果模型应用于天然对数变换的 $C_{\max}$ 和AUC。该模型包括作为固定效果的序列、时期、治疗,以及作为随机效果的受治疗者。对于参数中的每个,比较包括:

[0236] • 固体剂量制剂(空腹)对口服悬浮液制剂(空腹)

[0237] • 固体剂量制剂(空腹)对固体剂量制剂(半空腹)

[0238] 口服施用后,将化合物A快速吸收并达到 $C_{\max}$ ,其中中值 $t_{\max}$ 值在0.5小时至1.0小时的范围内。在 $C_{\max}$ 之后,化合物A浓度以单一指数方式快速下降(直到12小时后剂量)。悬浮液(空腹)和片剂(半空腹)的平均 $t_{1/2}$ 值类似(约2小时)。然而,空腹条件下片剂的平均 $t_{1/2}$ 值长于预期(约5小时)。在一些受治疗者体内发现终止阶段期间的血浆浓度的期望低水平,从而导致 $t_{1/2}$ 值在1.9小时至17.3小时的范围内。参见图1至图11。

[0239] 实施例2

[0240] 该实施例作为多中心双盲苯海拉明和安慰剂控制的研究进行。注册介于18岁和64岁之间(包括端值在内)诊断为患有MDD的男性和女性。在筛选时,受治疗者在IDS-C<sub>30</sub>上具有≥30的总分数,对应于中度至严重抑郁症。

[0241] 收集血液和唾液以用于评估生物标记等等。将静脉血液样品(每次3mL)在介于上午8:00和10:00之间的空腹条件下收集以用于确定[5(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-[2-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基]-甲酮血浆浓度以及与免疫系统活性相关的生物标记物,测量下丘脑垂体肾上腺(HPA)轴活化、神经营养因子和代谢因子。还收集药代动力学(PK)血液样品。分析血浆样品以使用LC-MS/MS确定化合物A的浓度。收集唾液以用于测量皮质醇的浓度。将唾液浓度的皮质醇作为生物标记物加入。

[0242] 四十八个受治疗者随机分配(以2:1:1比率)给20mg化合物A、25mg苯海拉明或安慰剂q.d.,对于有生育潜力的女性(WOCBP),在晚上超过10天,或对于男性和非生育潜力的女性(WONCBP)为4周(每天一次)。受治疗者接收作为胶囊剂的药物,其含有1片20mg化合物A、1片25mg苯海拉明或安慰剂。从第1天到第28天,男性和WONCBP每天晚上刚好在睡前服用1个胶囊剂。从第1天至第10天,WOCBP每天晚上刚好在睡前服用1个胶囊剂。在第3天和第14天发生了2次后续访问。

[0243] 为了评估抑郁症的症状,在筛选和研究期间进行了评价。具体地,抑郁症的症状使用简明国际神经精神访谈(Mini International Neuropsychiatric Interview)(MINI)6.0访谈或用于抑郁症-17的汉密尔顿评定量表(HDRS17)执行。另外,执行多导睡眠描记术(PSG)以定量睡眠阶段,包括延迟到持久睡眠(LSP)和总睡眠时间(TST)。此后,在治疗期间与治疗后第3天和第14天,抑郁症的症状发生在第11天和第29天。在第一剂量和第十剂量施用研究药物之后,记录PSG过夜。

[0244] (i) 剂量学

[0245] 发现化合物A为食欲素-2受体的口服活性选择性拮抗剂。口服施用20mg之后,将化合物A短时间达到最大血浆浓度( $T_{\max} < 1$ 小时),并且特征在于半衰期短(2小时至3小时)。日间施用化合物A在健康受治疗者中引起嗜睡,而夜间施用减少了持续睡眠的延迟(LPS),并且延长患有失眠障碍(ID)的受治疗者的总睡眠时间(TST)。化合物A对LPS和TST的影响的量值与基线处失眠的水平直接相关。参见图12至图15。

[0246] 夜间施用(在睡前30分钟内)导致化合物A至血浆间歇暴露。因此,证明重复(10天)

日剂量施用不会导致积聚。

[0247] (ii) HDRS<sub>17</sub>/HAM-D<sub>6</sub>

[0248] 通过在研究期间对17个项目分数求和来计算HDRS<sub>17</sub>总分数。HDRS<sub>17</sub>总分数在0至52的范围内,其中更高的分数指示更严重的抑郁症。为了校正研究药物对睡眠的可能效果,从HDRS<sub>17</sub>移除与睡眠相关的项目以计算(睡眠项目)-经调节的HDRS。因此,通过将不包括3个失眠问题(4-失眠早期、5-失眠中期和6-失眠晚期)的项目分数求和来计算经调节的HDRS<sub>17</sub>总分数。HDRS<sub>17</sub>经调节的总分数在0至46的范围内。来自HDRS<sub>17</sub>(HAM-D<sub>6</sub>)的6项子级被分析并提供有关核心抑郁症状的信息,并且对治疗响应敏感。六个项目包括抑郁情绪、罪恶感、工作和兴趣、精神运动迟缓、精神性焦虑和全身(疲劳和疼痛)。

[0249] 表7

研究	时间	平均分±标准偏差		
		安慰剂 (N=12)	化合物 A 20mg (N=22)	苯海拉明 25mg (N=13)
总 HDRS <sub>17</sub>	基线	18.7 (5.71)	18.7 (4.65)	20.0 (5.12)
	第 11 天从基线变化	-3.6 (4.03)	-5.5 (3.86)	-4.1 (3.66)
平均经调节的 HDRS <sub>17</sub>	基线	13.7 (4.98)	14.4 (3.36)	15.1 (4.41)
	第 11 天从基线变化	-2.3 (3.03)	-4.5 (2.76)*	-2.3 (2.81)

[0250] [0251] 表7中的结果表明,施用20mg化合物A之后观察到的总HDRS<sub>17</sub>的改善主要与睡眠中的变化无关(-5.5点对-4.5点),而与睡眠相关的变化似乎对苯海拉明(-4.1对-2.3)更重要。

[0252] 通过将6个项目分数求和来计算HAM-D<sub>6</sub>分数,并且在0至22的范围内。较高的分数指示核心症状的更大严重性。

[0253] 表8

分数	时间	平均分±标准偏差		
		安慰剂 (N=12)	化合物 A 20mg (N=22)	苯海拉明 25mg (N=13)
平均 HDRS <sub>17</sub> 焦虑/ 体化因子分数	基线	4.3 (1.56)	4.8 (1.56)	5.1 (1.80)
	第 11 天从基线变化	-0.8 (1.40)	-1.6 (1.50)	-0.9 (1.12)
平均 HAM-D <sub>6</sub>	基线	9.0 (3.57)	10.4 (2.09)	10.6 (3.31)
	第 11 天从基线变化	-1.5 (2.15)	-3.8 (2.22)**	-1.8 (2.01)

[0254] [0255] 表8中的结果示出了从HDRS焦虑/体化因子中基线的变化不考虑到化合物A组中的抑郁症评定的观察改善。然而,抑郁症的核心症状(每个HAM-D<sub>6</sub>)确实考虑到化合物A组中抑郁症评定的观察改善。

[0256] (iii) 多导睡眠描记术

[0257] 在第1/2天和第10/11天过夜,将研究药物对多导睡眠描记术(PSG)衍生的参数的影响进行评估。此外,在第5/6天过夜,将PSG记录直至强制唤醒并到强制唤醒后。制备两个筛选PSG记录,并且将基线值计算为在筛选1和2处记录的平均值。

[0258] (a) 总睡眠时间 (TST)

[0259] TST被定义为用于快速眼珠运动 (REM) 和非REM睡眠中花费的总分钟。与安慰剂相比,化合物A和苯海拉明两者在第1/2天将TST增加过夜。由于在第10/11天安慰剂治疗的受治疗者的TST增加,因此化合物A和苯海拉明的相对效果较不明显。参见表9。虽然总体研究群体没有满足失眠障碍的标准 (TST<360分钟),但个体受治疗者具有低至263分钟的基线TST值。因此,关于失眠障碍的存在,将群体混合。

[0260] 表9

时间 (min)	化合物		
	安慰剂 (N=12)	化合物 A 20mg (N=22)	苯海拉明 25mg (N=13)
基线	376 (56.2)	380 (50.1)	382 (47.2)
第 1/2 天从基线的变化	7.4 (52.07)	30.9 (54.06)	28.3 (33.92)
第 10/11 天从基线的变化	20.7 (64.44)	26.56 (56.11)	33.92 (46.01)

[0262] 化合物A对TST的影响与在基线处的TST持续时间成比例(图13)。然而,观察到LPS变化的量值与核心抑郁症状改善之间无关系(图15),其支持独立于对失眠的效果的抗抑郁效果。

[0263] (b) 延迟至持久睡眠

[0264] LPS被定义为从熄灯至持续睡眠10分钟的实耗时间(以分钟计)。与安慰剂相比,在第1/2天过夜,化合物A和苯海拉明两者均适度地减小LPS。由于在第10/11天过夜的安慰剂治疗的受治疗者中的LPS减少,因此化合物A和苯海拉明的相对效果较不明显。参见表10。总体而言,研究群体的特征在于长期(>20分钟)LPS。与TST类似,关于失眠障碍的存在,在基线处用LPS值(低至4.5分钟)将群体混合。

[0265] 表10

时间 (min)	化合物		
	安慰剂 (N=12)	化合物 A 20mg (N=22)	苯海拉明 25mg (N=13)
基线	53.8 (40.12)	40.9 (22.62)	36.0 (19.20)
第 1/2 天从基线变化	3.4 (46.39)	8.7 (36.04)	6.7 (26.40)
第 10/11 天从基线变化	17.5 (51.40)	9.2 (30.41)	0.3 (30.57)

[0267] 化合物A对LPS的影响与基线处的LPS持续时间成比例(图12)。然而,观察到LPS变化的量值与核心抑郁症状改善之间无关(图14),其支持独立于对失眠的效果的抗抑郁效果。

[0268] (iv) 总结

[0269] 这些结果表明,与安慰剂和苯海拉明相比,化合物A的抗抑郁剂效果较大且临床相关。令人惊讶的是,化合物A的效果与对抑郁症的核心症状的效果极大地有关,并且与其对睡眠相关项目的效果总体无关。抗抑郁剂效果在治疗之后至少14天持续。具有重要意义的是,第11天(第一次评估)已经观察到改善,并在治疗中断后持续。

[0270] 实施例3

[0271] 执行该实施例以示出化合物A可用于辅助疗法。具体地,将化合物A施用给诊断为患有MDD的受治疗者(i)作为单一疗法和(ii)与已知的抗抑郁剂组合,并且使用HDRS17和HAM-D6量表评估受治疗者的抑郁症状。

[0272] 在第1组中,在10天后的晚上,三十七个受治疗者随机分配(以2:1:1比率)至20mg化合物A、25mg苯海拉明或安慰剂q.d..在第2组中,在10天后的晚上,十个受治疗者随机分配(以2:1:1比率)给20mg化合物A、25mg苯海拉明或安慰剂q.d..第2组中的每个受治疗者还服用了一定量的抗抑郁剂,该抗抑郁剂选自度洛西汀、西酞普兰、帕罗西汀或舍曲林,以及如由他们的主治医生所规定的。为了评估两个组的抑郁症症状,在筛选和第11天,即,在研究之后一天,使用HDRS<sub>17</sub>和HAM-D<sub>6</sub>独立执行评估,如实施例2中所述。评估结果汇总于表11和表12中。在表11至表12中,#表示Cohen效应量,\*表示P<0.05(统计学上显著),并且\*\*表示P<0.01。

[0273] 表11

平均分±SD				
第 I 组				
量表	时间	安慰剂 (N=8)	化合物 A 20mg (N=18)	苯海拉明 25mg (N=11)
HDRS17	基线	19.5 (5.40)	19.4 (4.80)	21.5 (3.78)
	第 11 天从基线变化	-2.5 (4.14)	-5.1 (3.97)	-4.2 (4.00)
	效应量化合物 A 对安慰剂#		-0.64	
经调节的 HDRS	基线	14.4 (4.50)	14.9 (3.37)	16.4 (3.35)
	第 11 天从基线变化	-1.4 (3.29)	-4.3 (2.97)*	-2.1 (3.02)
	效应量化合物 A 对安慰剂#		-0.93	
焦虑-体化因子	基线	4.4 (1.41)	5.1 (1.53)	5.5 (1.51)
	第 11 天从基线变化	-0.8 (1.49)	-1.6 (1.65)	-0.8 (1.17)
	效应量化合物 A 对安慰剂#		-0.51	
HAM-D <sub>6</sub>	基线	9.6 (3.70)	10.8 (2.07)	11.7 (2.05)
	第 11 天从基线变化	-0.8 (2.25)	-3.6 (2.33)**	-1.7 (2.15)
	效应量化合物 A 对安慰剂#		-1.22	

[0275] 表12

第 2 组				
		安慰剂 (N=4)	化合物 A 20mg (N=4)	苯海拉明 25mg (N=2)
HDRS17	基线	17.0 (6.78)	15.5 (2.08)	11.5 (0.71)
	第 11 天从基线变化	-5.8 (3.20)	-7.0 (3.37)	-3.5 (0.71)

	效应量化合物 A 对安慰剂 <sup>#</sup>		-0.37	
[0277] 经调节的 HDRS	基线	12.3 (6.29)	11.8 (1.89)	8.0 (1.41)
	第 11 天从基线变化	-4.3 (0.96)	-5.5 (1.29)	-3.5 (0.71)
	效应量化合物 A 对安慰剂 <sup>#</sup>		-1.06	
焦虑-体化因子	基线	4.3 (2.06)	3.5 (1.00)	2.5 (0.71)
	第 11 天从基线变化	-1.0 (1.41)	-1.8 (0.50)	-1.5 (0.71)
	效应量化合物 A 对安慰剂 <sup>#</sup>		-0.76	
HAM-D <sub>6</sub>	基线	7.8 (3.40)	8.8 (1.26)	4.5 (0.71)
	第 11 天从基线变化	-3.0 (0.82)	-4.8 (1.50)	-2.0 (1.41)
	效应量化合物 A 对安慰剂 <sup>#</sup>		-1.49	

[0278] 这些结果表明,化合物A在未治疗和抗抑郁剂药物治疗受治疗者中具有抗抑郁剂功效,其中MDD支持其作为单一疗法和辅助疗法的功效。

[0279] 本文档所引用或描述的每项专利、专利申请和专利公开的公开内容均以引用方式全文并入本文。

[0280] 本领域内的技术人员将会知道可对本公开的优选实施方案作出许多改变和修改,而且此类改变和修改不脱离本公开精神的情况下进行。因此,所附权利要求旨在覆盖落入本公开的真实精神和范围内的所有此类等同变化。

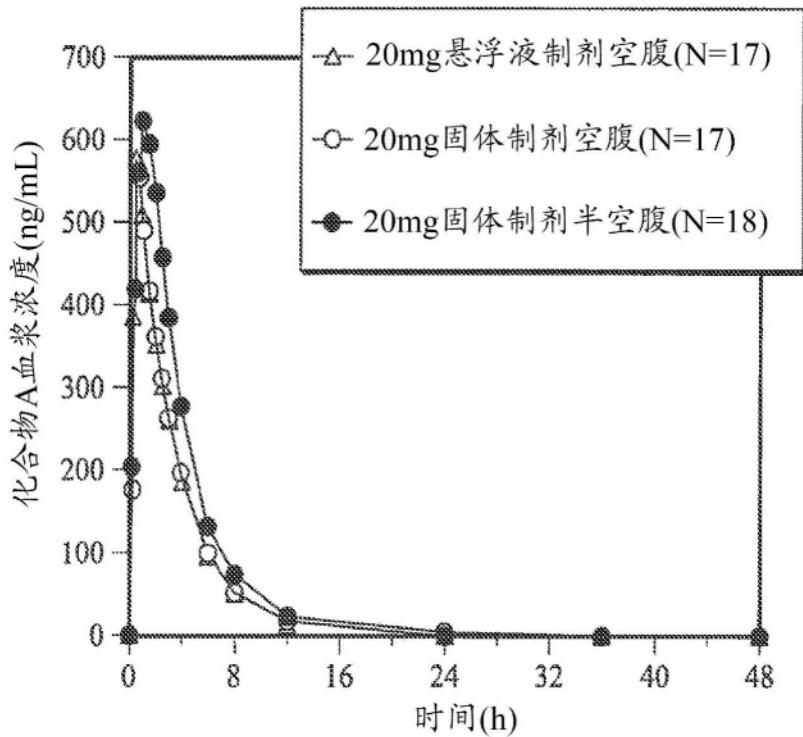


图1

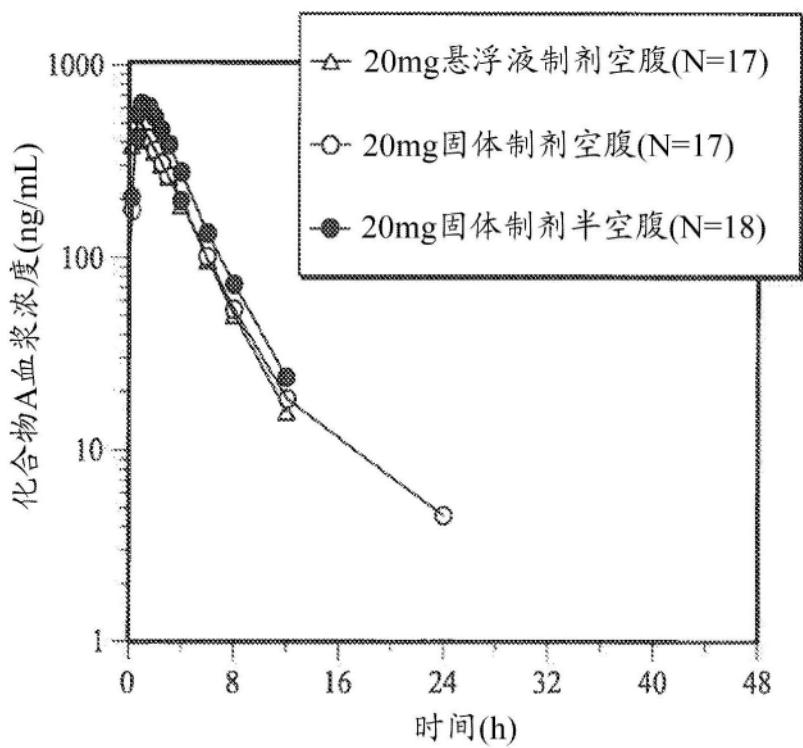


图2

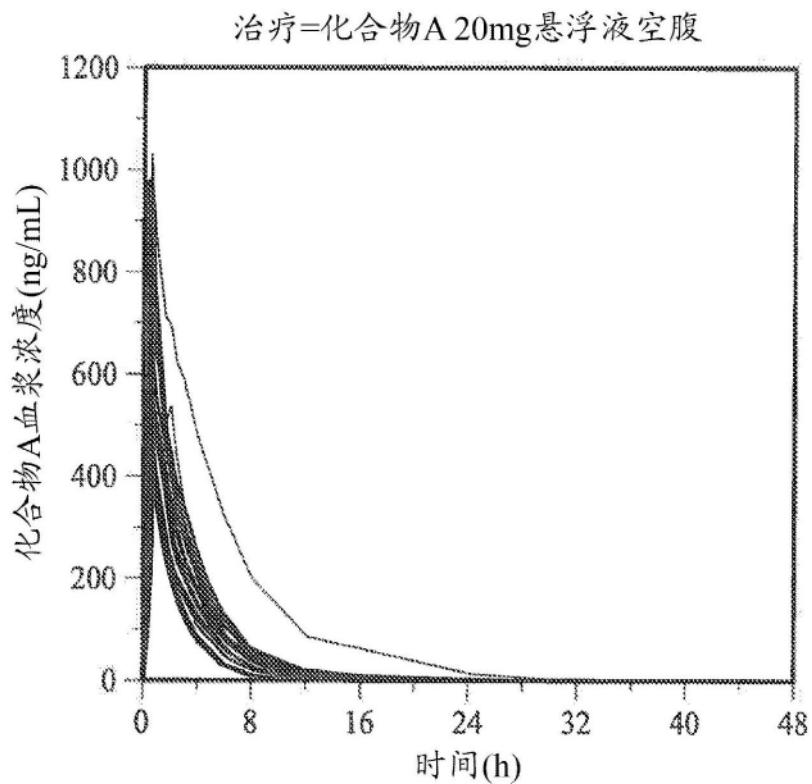


图3

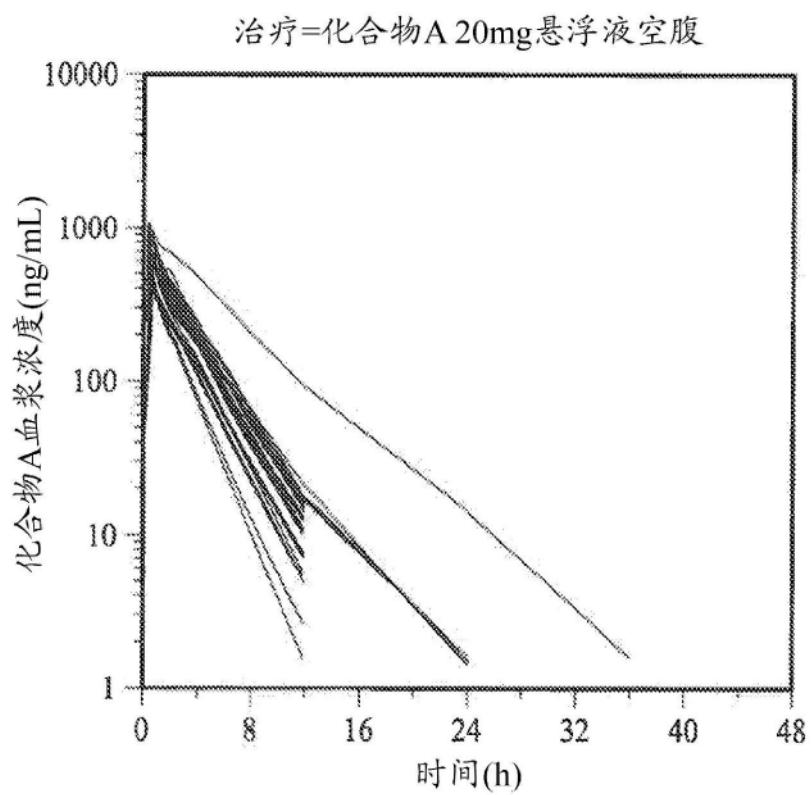


图4

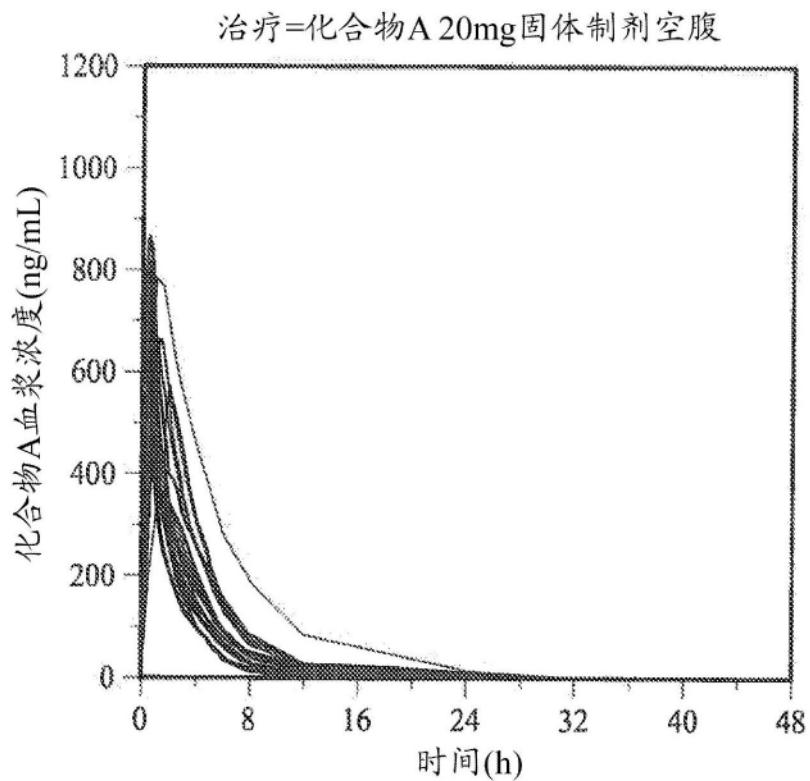


图5

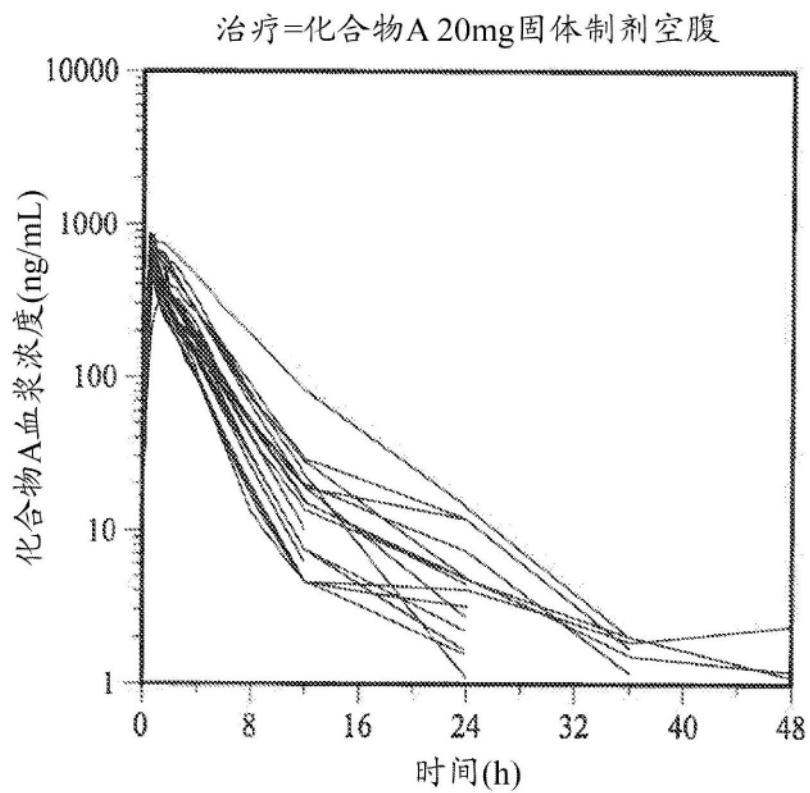


图6

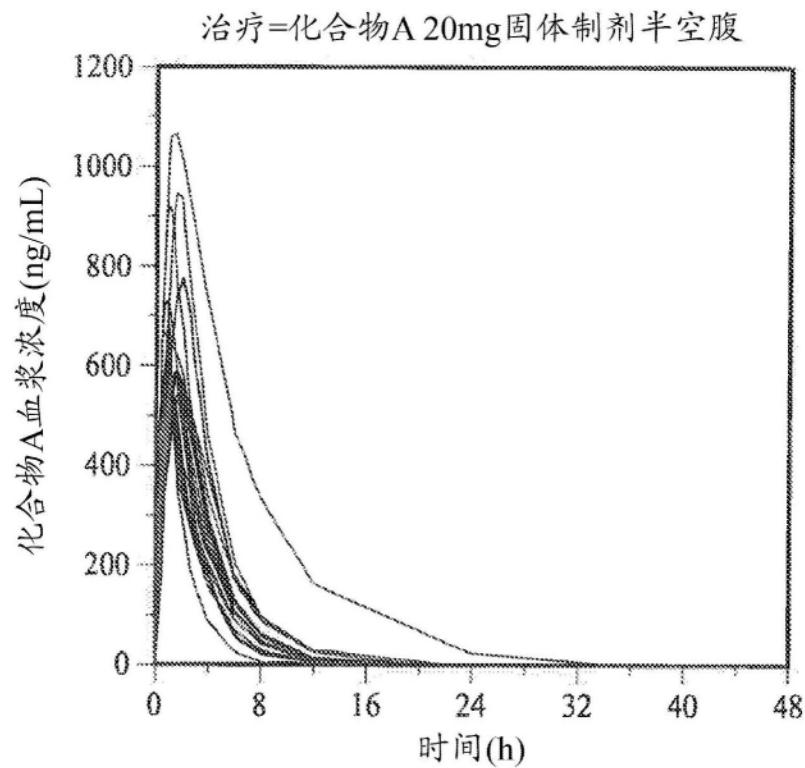


图7

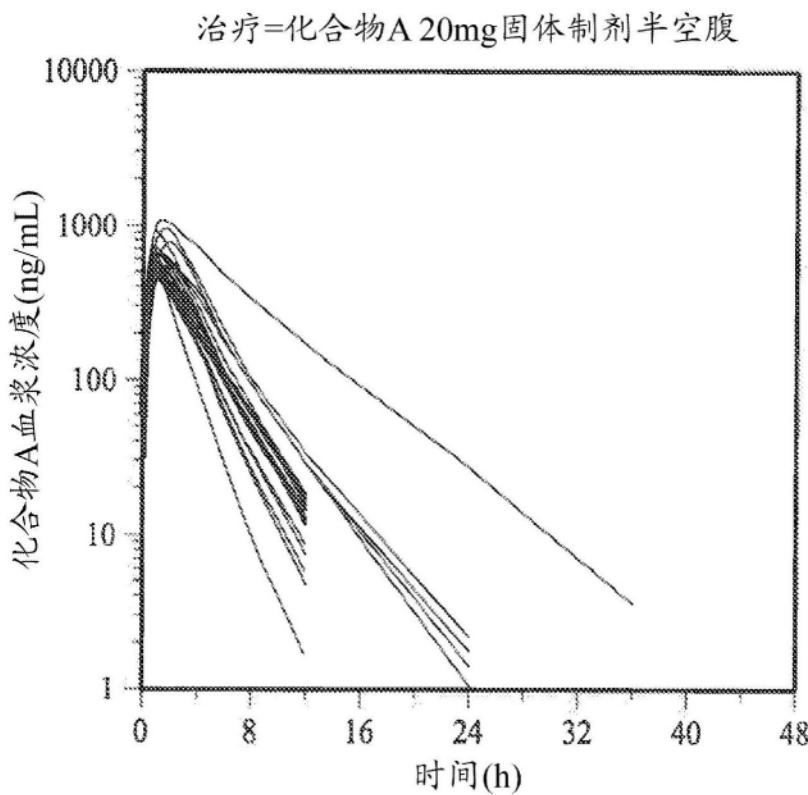


图8

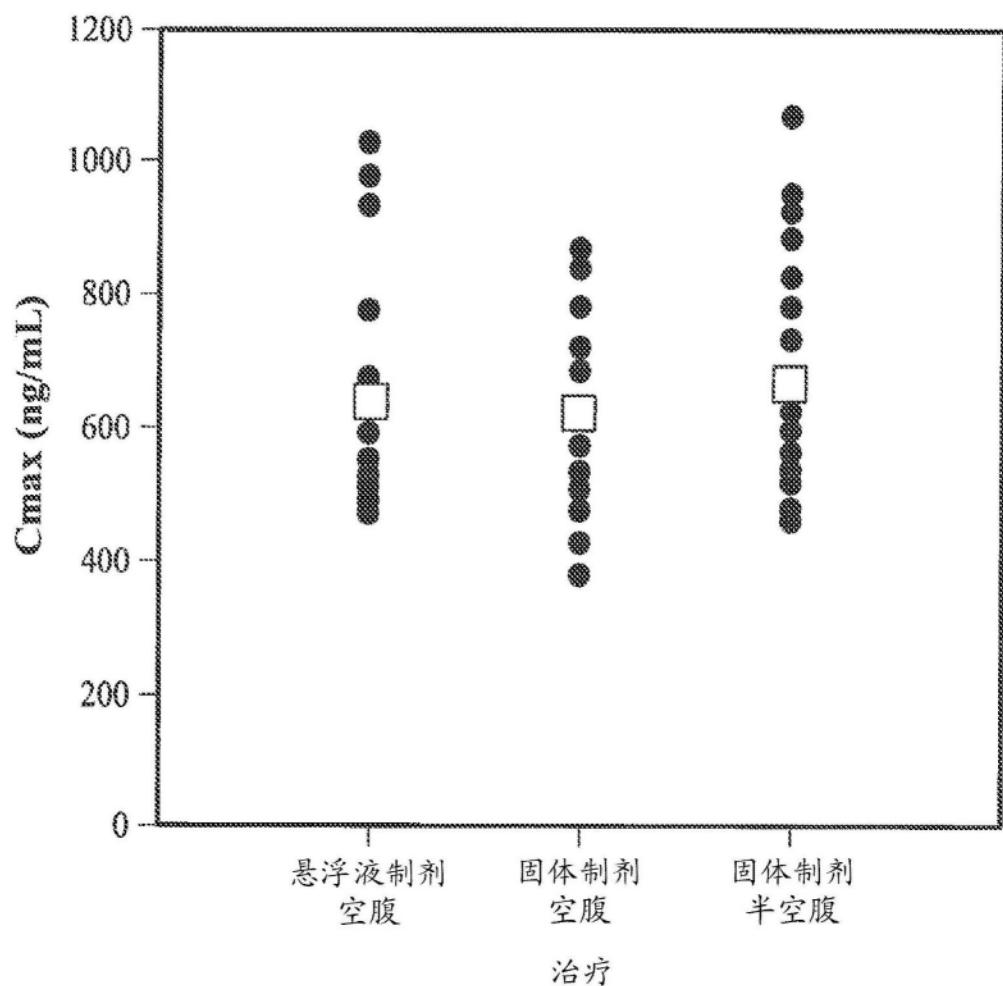


图9

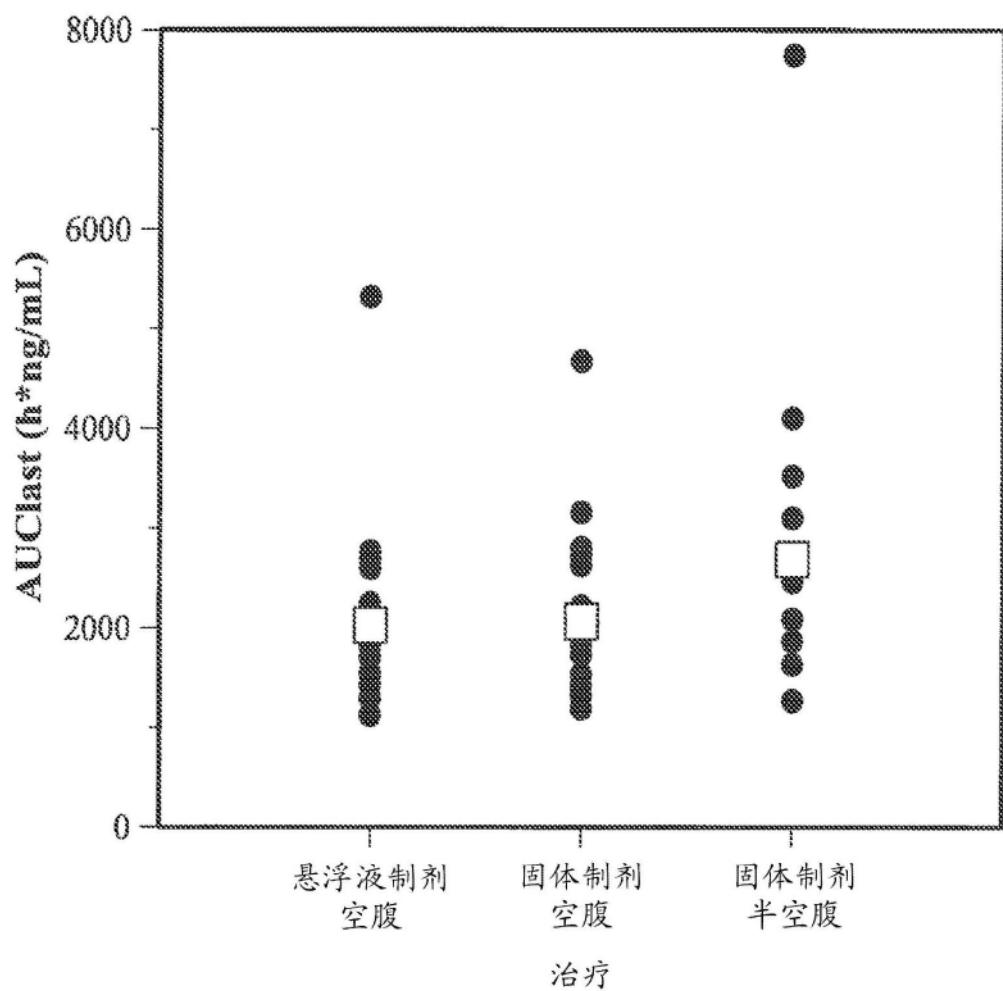


图10

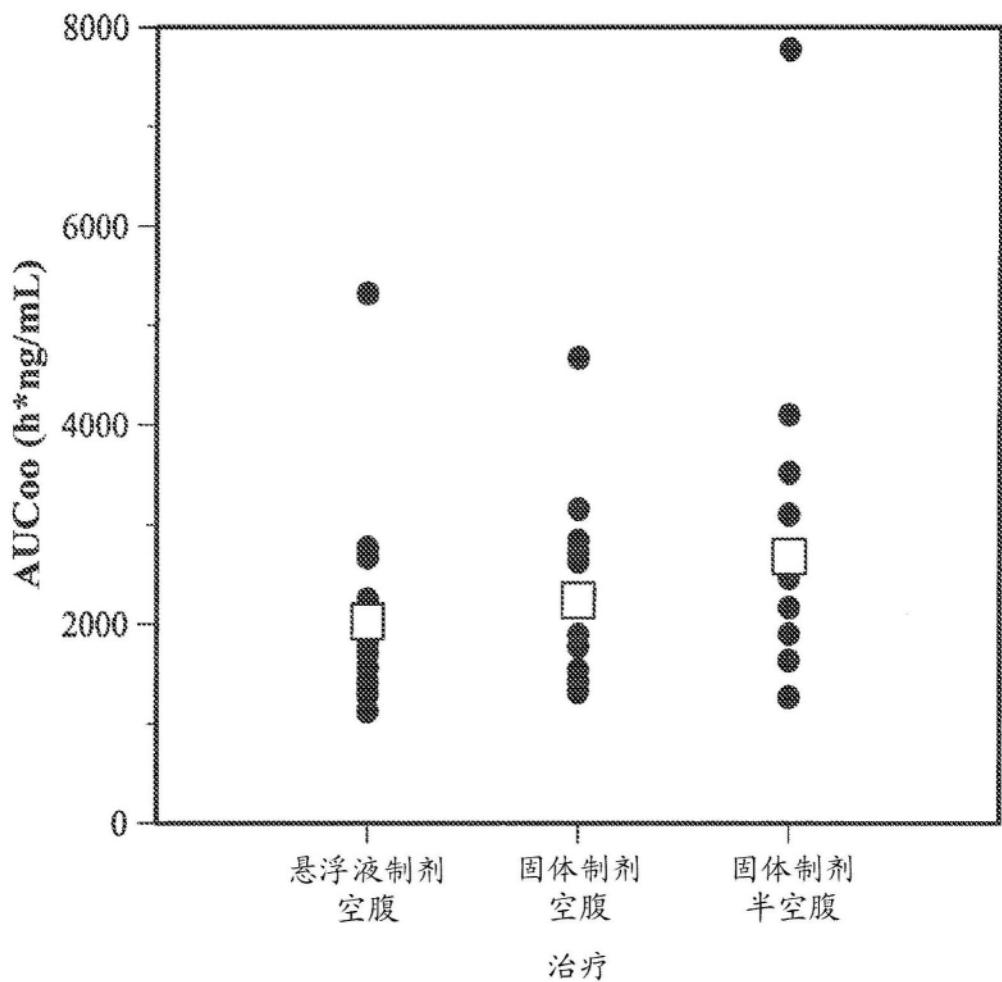


图11

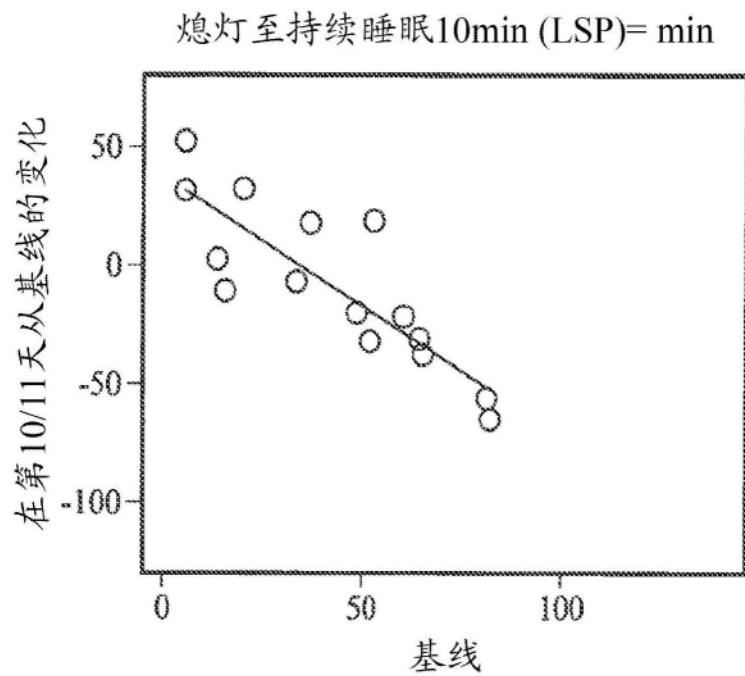


图12

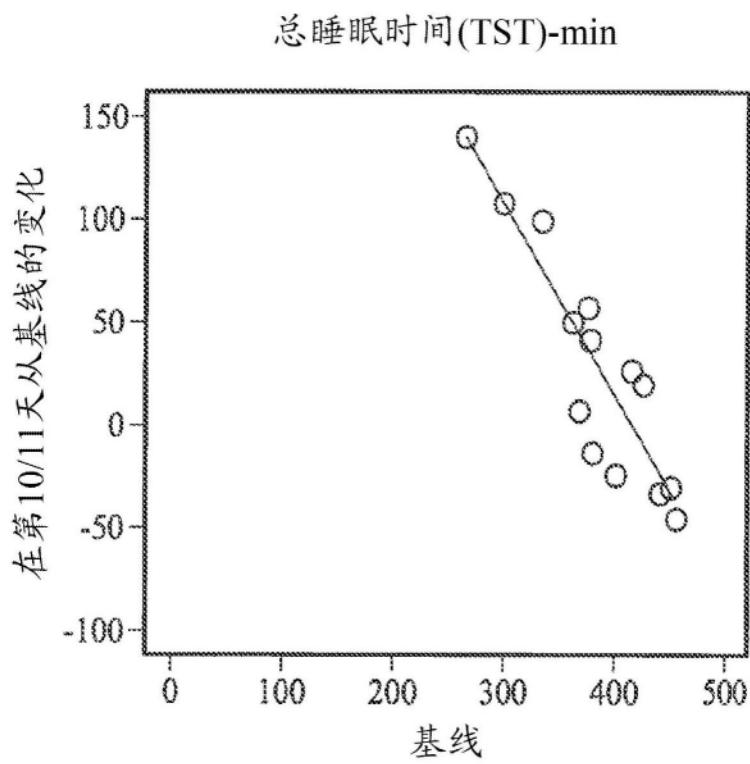


图13

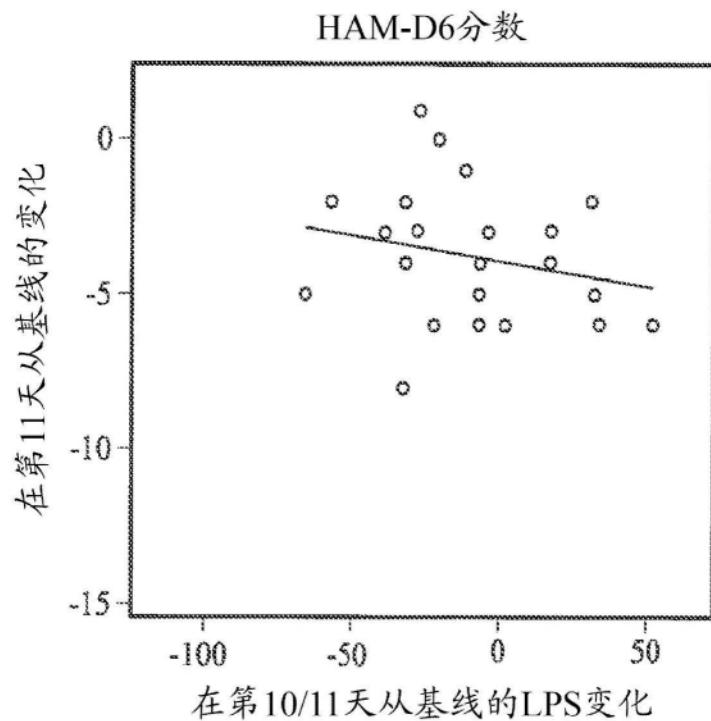


图14

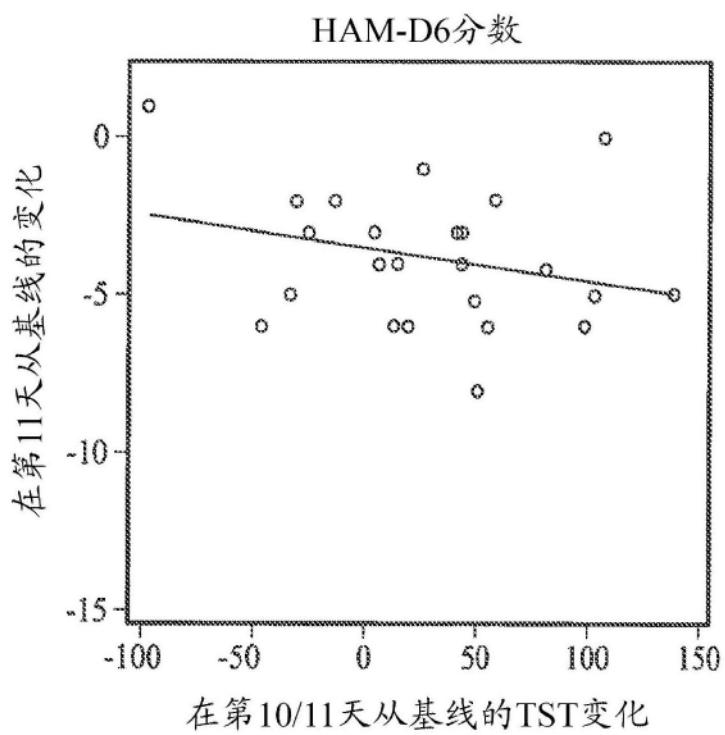


图15

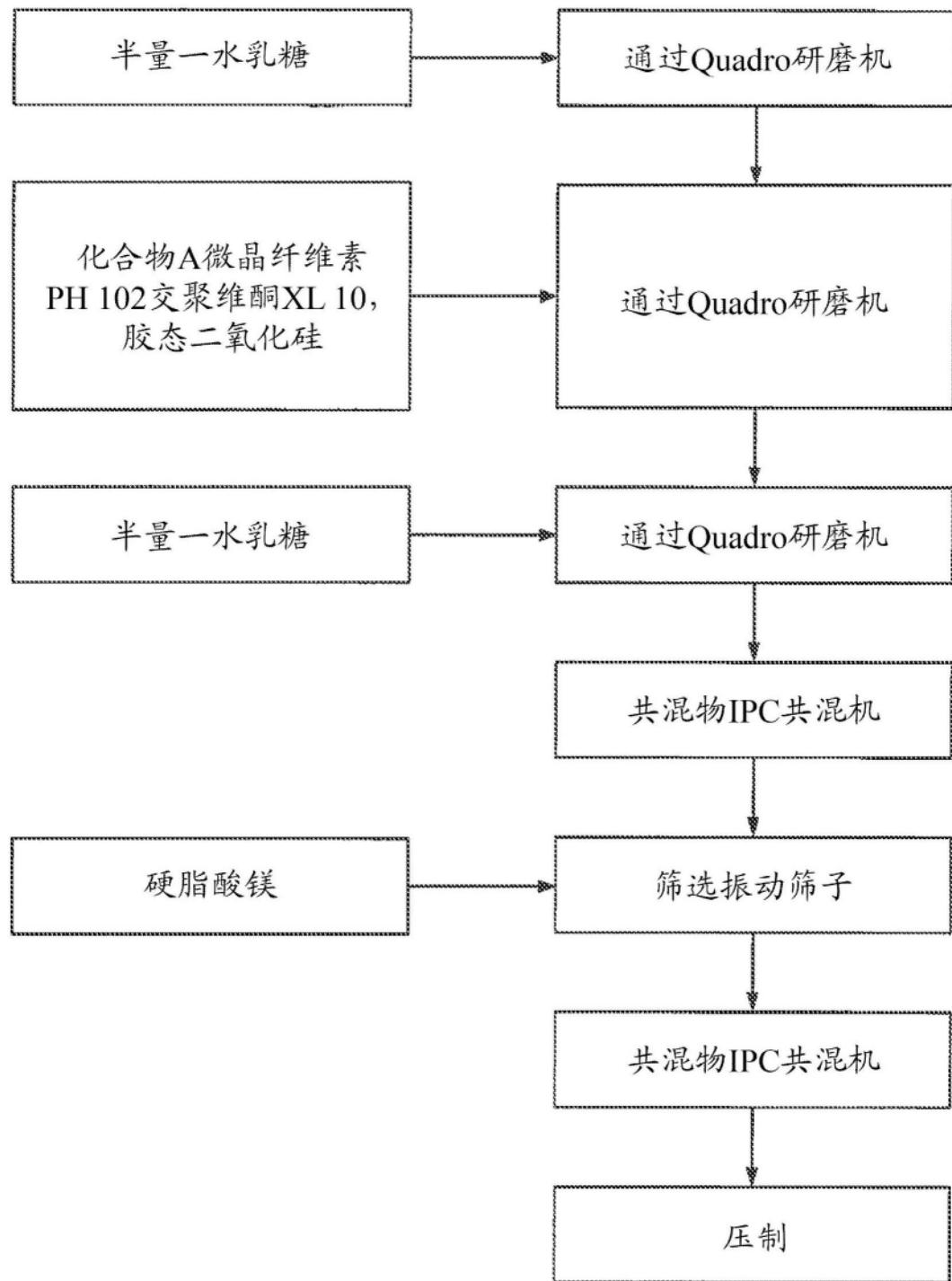


图16