



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 115734785 A

(43) 申请公布日 2023. 03. 03

(21) 申请号 202180042347.0

科琳·M·斯南

(22) 申请日 2021.04.13

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

(30) 优先权数据

专利代理师 曹立莉

63/009,595 2020.04.14 US

63/039,722 2020.06.16 US

(51) Int.Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/381 (2006.01)

2022.12.12

A61K 45/06 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 25/00 (2006.01)

PCT/US2021/026953 2021.04.13

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 25/22 (2006.01)

W02021/211489 EN 2021.10.21

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

(71) 申请人 桑诺维恩药品公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 凯莉·A·鲍文

赛斯卡伯特·霍普金斯

权利要求书5页 说明书78页 附图28页

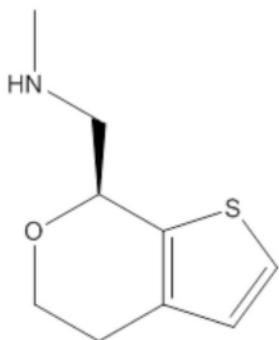
(54) 发明名称

(S)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺用于治疗神经和精神方面的病症

(57) 摘要

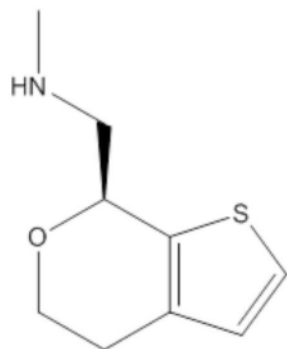
本申请涉及治疗神经或精神方面的疾病或病症如精神分裂症的方法。化合物1或其药学上可接受的盐是具有非D2作用机制的抗精神病药。通过使用化合物1或其药学上可接受的盐治疗这些病症,可以减少与靶向D2多巴胺受体的抗精神病药相关的不良事件。

1. 一种用于治疗有需要的患者的神经或精神方面的疾病或病症的方法, 包括在傍晚或晚上或大约睡前, 向所述患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,



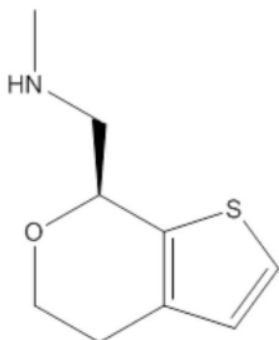
化合物 1 。

2. 一种用于治疗患有神经或精神方面的疾病或病症的患者的方法, 包括在傍晚或晚上或大约睡前, 向所述患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,



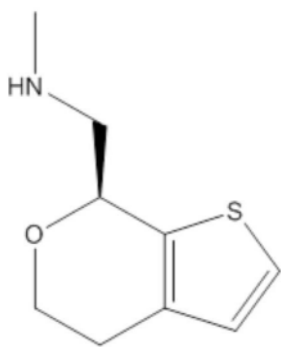
化合物 1 。

3. 一种用于治疗有需要的患者的精神分裂症的方法, 包括在傍晚或晚上或大约睡前, 向所述患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,



化合物 1 。

4. 一种用于治疗患有精神分裂症的患者的方法, 包括在傍晚或晚上或大约睡前, 向所述患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,



化合物 1。

5. 根据权利要求1至4任一项所述的方法, 其中所述化合物1或其药学上可接受的盐在傍晚或晚上给药。

6. 根据权利要求1至5任一项所述的方法, 其中所述化合物1或其药学上可接受的盐大约睡前给药。

7. 根据权利要求1至6任一项所述的方法, 其中所述化合物1或其药学上可接受的盐每天大约在同一时间给药。

8. 根据权利要求1至7任一项所述的方法, 其中所述化合物1或其药学上可接受的盐每天给药一次。

9. 根据权利要求1至8任一项所述的方法, 其中所述化合物1或其药学上可接受的盐口服给药。

10. 根据权利要求1至9任一项所述的方法, 其中所述化合物1或其药学上可接受的盐以约10mg/天至约100mg/天的日剂量向所述患者给药。

11. 根据权利要求10所述的方法, 其中所述化合物1或其药学上可接受的盐以约50mg/天的日剂量向所述患者给药。

12. 根据权利要求10所述的方法, 其中所述化合物1或其药学上可接受的盐以约75mg/天的日剂量向所述患者给药。

13. 根据权利要求1至12任一项所述的方法, 包括每天以第一剂量给药所述化合物1或其药学上可接受的盐, 然后每天以治疗剂量给药所述化合物1或其药学上可接受的盐。

14. 根据权利要求13所述的方法, 其中所述第一剂量为约50mg/天。

15. 根据权利要求13或14所述的方法, 其中所述治疗剂量为约25mg/天、约50mg/天、约75mg/天或约100mg/天。

16. 根据权利要求13至15任一项所述的方法, 其中所述第一剂量连续三天每天给药。

17. 根据权利要求13至16任一项所述的方法, 进一步包括在每天以所述第一剂量给药所述化合物1或其药学上可接受的盐之后, 且在每天以治疗剂量给药所述化合物1或其药学上可接受的盐之前, 每天以第二剂量给药所述化合物1或其药学上可接受的盐。

18. 根据权利要求17所述的方法, 其中所述第二剂量连续四天每天给药。

19. 根据权利要求17或18所述的方法, 其中所述第二剂量为约75mg/天。

20. 根据权利要求1、2和5至19任一项所述的方法, 其中所述神经或精神方面的疾病或病症是精神分裂症。

21. 根据权利要求1、2和5至19任一项所述的方法, 其中所述神经或精神方面的疾病或

病症是精神分裂症,与精神分裂症相关的认知障碍,精神分裂症谱系障碍,精神分裂症的阴性症状,轻微精神病综合征,前期精神分裂症,妄想症,精神病,精神失调症,精神错乱,图雷特综合征;焦虑和相关障碍,包括广泛性焦虑障碍(GAD)和创伤后应激障碍、行为障碍、情感障碍、抑郁症、重性抑郁障碍、心境恶劣;情绪障碍,包括双相情感障碍、双相抑郁症、难治性抑郁症(TRD)和重度抑郁症(MDD);躁狂症、季节性情感障碍、强迫症、嗜睡症、REM行为障碍、药物滥用或药物依赖、Lesch-Nyhan综合征、威尔逊氏病、自闭症谱系障碍、神经退行性疾病,包括痴呆、痴呆相关精神病(DRP)、帕金森病精神病(PDP)和阿尔茨海默氏症躁动和精神错乱,或亨廷顿舞蹈病。

22. 根据权利要求1、2和5至19任一项所述的方法,其中所述神经或精神方面的疾病或病症选自精神分裂症、轻微精神病综合征、前期精神分裂症、精神分裂型人格障碍和分裂型人格障碍。

23. 根据权利要求21所述的方法,其中所述精神病选自器质性精神病、药物引起的精神病、帕金森病性精神病和兴奋性精神病。

24. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中向患者给药所述化合物1的盐酸盐。

25. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中向患者给药所述化合物1的盐酸盐的结晶形式A。

26. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中所述方法的实施不会使患者面临临床上显著的不良反应风险。

27. 根据权利要求26所述的方法,其中所述不良反应是患者寻求药物行为的倾向。

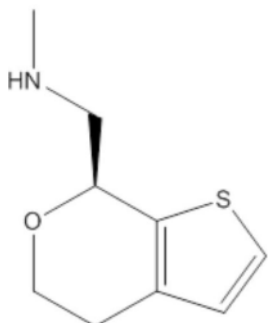
28. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中给药所述化合物1或其药学上可接受的盐在临床上不会显著增加患者寻求药物行为的倾向。

29. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中给药所述化合物1或其药学上可接受的盐在临床上不会显著增加患者滥用、不合理使用、成瘾、身体依赖或耐受的倾向。

30. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中所述化合物1或其药学上可接受的盐不是受控物质。

31. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中包含所述化合物1或其药学上可接受的盐的药物组合物不是受控物质。

32. 一种用于治疗有需要的患者的神经或精神方面的疾病或病症的方法,包括向所述患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,



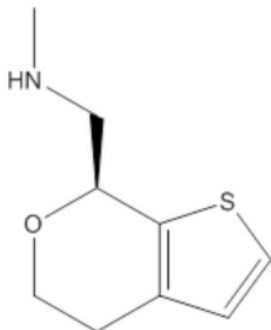
化合物 1

其中给药所述化合物1或其药学上可接受的盐在临床上不会显著增加所述患者寻求药

物行为的倾向。

33. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述寻求药物行为是滥用、不合理使用、成瘾、身体依赖或耐受。

34. 一种用于治疗患有神经或精神方面的疾病或病症的患者的方法, 包括向所述患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,

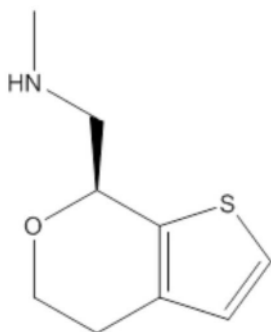


化合物 1

其中给药所述化合物1或其药学上可接受的盐在临床上不会显著增加患者寻求药物行为的倾向。

35. 根据权利要求34所述的方法, 其中所述寻求药物的行为是滥用、不合理使用、成瘾、身体依赖或耐受。

36. 一种用于治疗有需要的患者的精神分裂症的方法, 包括向所述患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,

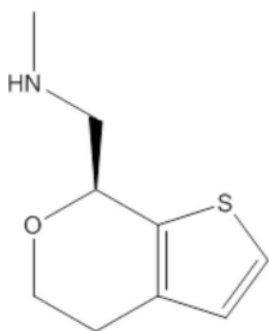


化合物 1

其中给药所述化合物1或其药学上可接受的盐在临床上不会显著增加患者寻求药物行为的倾向。

37. 根据权利要求36所述的方法, 其中所述寻求药物的行为是滥用、不合理使用、成瘾、身体依赖或耐受。

38. 一种用于治疗患有精神分裂症的患者的方法, 包括向所述患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,



化合物 1

其中给药所述化合物1或其药学上可接受的盐在临床上不会显著增加所述患者寻求药物行为的倾向。

39. 根据权利要求38所述的方法, 其中所述寻求药物的行为是滥用、不合理使用、成瘾、身体依赖或耐受。

40. 根据权利要求32至39任一项所述的方法, 其中所述化合物1或其药学上可接受的盐不是受控物质。

41. 根据权利要求32至40任一项所述的方法, 其中所述化合物1或其药学上可接受的盐在傍晚、晚上或大约睡前给药。

42. 根据权利要求32至41任一项所述的方法, 其中向所述患者给药化合物1的盐酸盐。

43. 根据前述权利要求任一项所述的方法, 还包括所述化合物1或其药学上可接受的盐与一种或多种药剂一起给药。

(S) - (4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺
用于治疗神经和精神方面的病症

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求享有于2020年6月16日递交的第63/039,722号和于2020年4月14日递交的第63/009,595号美国临时申请的优先权,其全部内容在此通过援引全部并入本文。

技术领域

[0002] 本申请涉及治疗神经和精神方面的疾病和病症的方法。

背景技术

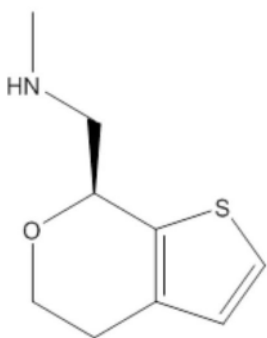
[0003] D2多巴胺受体是典型的和非典型的抗精神病药物的主要靶点(王等人《自然》555, 269-273 (2018))。但是,许多靶向D2多巴胺受体的药物会导致严重的或可能威胁生命的副作用(王等人《自然》555, 269-273 (2018))。尽管对非D2的作用机制进行了数十年的研究,但是研发既安全又有效的非D2抗精神病药物治疗法一直很有挑战性(Girgis等人, J.Psychiatric Res. (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.07.006>)。特别是,在对与精神分裂症的实验治疗有关的文献进行全面回顾之后,包括1970年至2017年之间的250项涉及谷氨酸能、血清素能、胆碱能、神经肽能、激素类、多巴胺能、代谢、维生素/自然疗法、组胺能、基于感染/炎症的研究,以及其他治疗精神分裂症的各种机制,Girgis声称:“尽管有一些有希望的[非D2]靶点,例如NMDA和 $\alpha 7$ 烟碱受体的变构调节,我们仍不能自信地声明该回顾中包括的任何一种机制新颖的实验疗法对于精神分裂症的治疗肯定有效,并且可以临床使用”。因此,需要具有疗效,同时不良反应发生率较低的治疗药物来治疗神经和精神方面的疾病和病症(例如精神分裂症)。

[0004] 如本文所公开的,化合物1作为治疗精神分裂症患者的新型药物,已获得美国食品和药物管理局(FDA)的突破性疗法认定。当初步临床证据表明该药物在一个或多个临床显著终点相对于现有疗法有实质性改善时,突破性疗法旨在加快针对严重或危及生命的疾病的药物的开发和审查。FDA根据本文公开的临床试验的关键2期数据,授予化合物1突破性疗法称号。

发明内容

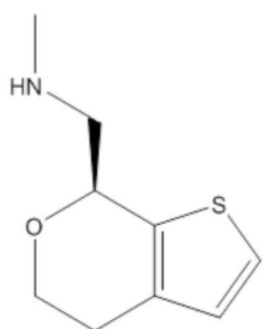
[0005] 本申请涉及治疗神经和精神方面的疾病和病症的方法。

[0006] 在一些实施例中,提供一种治疗患有神经或精神方面的疾病或病症的患者的方法,包括在傍晚或晚上或大约睡前向患者口服给药化合物1或其药学上可接受的盐,



化合物 1。

[0007] 在一些实施例中,提供一种治疗患者的神经或精神方面的疾病或病症的方法,包括在傍晚或晚上或大约睡前向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,



化合物 1

其中该方法使患者的不良反应最小化。在一些实施例中,该方法使对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关的不良反应最小化。

[0008] 在一些实施例中,提供一种治疗患者的神经或精神方面的疾病或病症的方法,包括在傍晚或晚上或大约睡前向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中该方法基本上没有不良反应。在一些实施例中,患者发生不良反应的风险与安慰剂大致相同或相似。

[0009] 在一些实施例中,提供一种治疗患者的神经或精神方面的疾病或病症的方法,其中该方法基本上没有发生对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关的不良反应,所述方法包括在傍晚或晚上或大约睡前向患者给药选自化合物1或其药学上可接受的盐的对多巴胺D2受体没有直接亲和力的治疗有效量的抗精神病药。

[0010] 在一些实施例中,提供一种在需要治疗神经或精神方面的疾病或病症的过程中使患者的不良反应最小化的方法,该方法包括在傍晚或晚上或大约睡前向患者给药治疗有效量的对多巴胺D2受体无直接亲和力的抗精神病药,其中所述抗精神病药是化合物1或其药学上可接受的盐,并且该方法可以使对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关的不良反应最小化。

[0011] 在一些实施例中,提供一种治疗患者的神经或精神方面的疾病或病症,而不使患者遭受临床上重大不良反应风险的方法,该方法包括在傍晚或晚上或大约睡前向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中不良反应的风险与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关。在一些实施例中,该疾病或病症是精神分裂症。

[0012] 在一些实施例中,提供向有需要的患者给药抗精神病药且不会引起临床上重大不

不良反应风险的方法,包括在傍晚或晚上或大约睡前向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中患者不会经历临床上重大不良反应。

[0013] 在一些实施例中,提供一种治疗患者的神经或精神方面的疾病或病症,且不会引起临床上重大不良反应风险的方法,该方法包括在傍晚或晚上或大约睡前向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,患者患有精神分裂症。

[0014] 在一些实施例中,不良反应是指以下一种或多种:心血管不良反应(例如,房性心动过速、心动过缓、心血管功能不全、心悸、直立性心动过速综合征、血压升高、高血压、低血压、潮热、QT间期延长、体位性低血压或直立性心动过速)、锥体外系不良反应(例如,静坐不能、躁动、关节僵硬、肌肉骨骼僵硬、颈强直、姿势性震颤或颤动)、高催乳素血症、失眠、焦虑、头痛、精神分裂症、嗜睡、烦乱、恶心、腹泻和消化不良。

[0015] 在一些实施例中,该方法对于治疗患者的神经或精神方面的疾病或病症有效。在一些实施例中,该方法使阳性和阴性症状量表(PANSS)总评分、PANSS子项评分(阴性、阳性、一般精神病理学)、临床总体印象严重度(CGI-S)评分、简明阴性症状量表(BNSS)总评分和蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表(MADRS)总评分中的一项或多项得到改善。

[0016] 在一些实施例中,提供一种治疗患者的神经或精神方面的疾病或病症的方法,包括在傍晚或晚上或大约睡前向患者给药治疗有效量的对多巴胺D2受体没有直接亲和力的抗精神病药,其中该方法基本上没有发生患者不良反应,其中该不良反应与对多巴胺D2具有亲和力的抗精神病药有关。

[0017] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐是化合物1盐酸盐的晶型A。

附图说明

[0018] 图1示出了实施例1.1研究的PANSS总评分较基线变化的MMRM分析。

[0019] 图2示出了实施例1.1研究的PANSS阳性子量表评分较基线变化的MMRM分析。

[0020] 图3示出了实施例1.1研究的PANSS阴性子量表评分较基线变化的MMRM分析。

[0021] 图4示出了实施例1.1研究的PANSS一般精神病理学子量表评分较基线变化的MMRM分析。

[0022] 图5示出了实施例1.1研究的CGI-S评分较基线变化的MMRM分析。

[0023] 图6示出了实施例1.1研究的BNSS总评分较基线变化的MMRM分析。

[0024] 图7示出了实施例1.1的研究的MADRS总评分较基线变化的MMRM分析。

[0025] 图8示出了实施例1.1的研究中催乳素水平从基线到第4周的中值变化。

[0026] 图9示出了在双盲治疗(实施例1.1)和开放标签扩展研究(实施例1.2)期间观察到的PANSS总评分。

[0027] 图10示出了在双盲治疗(实施例1.1)和开放标签扩展研究(实施例1.2)期间观察到的PANSS阳性子项评分。

[0028] 图11示出了在双盲治疗(实施例1.1)和开放标签扩展研究(实施例1.2)期间观察到的PANSS阴性子项评分。

[0029] 图12示出了在双盲治疗(实施例1.1)和开放标签扩展研究(实施例1.2)期间观察到的PANSS一般精神病理学子项评分。

[0030] 图13示出了在双盲治疗(实施例1.1)和开放标签扩展研究(实施例1.2)期间观察

到的CGI-S评分。

[0031] 图14示出了在双盲治疗(实施例1.1)和开放标签扩展研究(实施例1.2)期间观察到的BNSS总评分。

[0032] 图15示出了在双盲治疗(实施例1.1)和开放标签扩展研究(实施例1.2)期间观察到的MADRS总评分。

[0033] 图16示出了催乳素水平在第26周时较开放标签基线的变化。

[0034] 图17示出了(A)体重和(B)体重指数(BMI)在第26周时较开放标签基线的变化。

[0035] 图18示出了脂质在第26周时较开放标签基线的变化:(A)总胆固醇(总体)、(B)甘油三酸酯(总体)、(C)高密度脂蛋白(HDL)(总体)和(D)低密度脂蛋白(LDL)(总体)。

[0036] 图19示出了血糖测量值第26周时较开放标签基线的变化:(A)葡萄糖(总体)和(B)糖化血红蛋白(HbA1c)。

[0037] 图20示出了(A)实施例1.2中因各种原因中止研究的时间和(B)相对于其他药物的比较数据。

[0038] 图21和图22示出了化合物1盐酸盐的晶型A的XRPD图;图21是在透射模式下测量的,图22是在反射模式下测量的。

[0039] 图23是化合物1盐酸盐的晶型A的DSC热分析图。

[0040] 图24A示出了实施例5的自我给药(可卡因替代)试验中的平均($\pm$ SEM)输液次数。

[0041] 图24B示出了实施例5的自我给药(苯丙胺替代)试验中的平均($\pm$ SEM)输液次数。

[0042] 图24C示出了实施例5的自我给药(海洛因替代)试验中的平均($\pm$ SEM)输液次数。

[0043] 图25A示出了实施例5的药物辨别研究(po=口服)中对化合物1的平均($\pm$ SEM)安非他明适当的杠杆响应百分比。

[0044] 图25B示出了实施例5的药物辨别研究中对化合物1的平均($\pm$ SEM)响应率。

[0045] 图26A示出了实施例5的药物辨别研究中对化合物1的平均($\pm$ SEM)MDMA适当的杠杆响应百分比。

[0046] 图26B示出了实施例5的药物辨别研究中对丁螺环酮的平均($\pm$ SEM)安非他明适当的杠杆响应百分比。

[0047] 图27A示出了实施例5的可卡因恢复研究在提示诱导的恢复试验(cue-induced reinstatement test)期间主动按压杠杆的平均($\pm$ SEM)次数。

[0048] 图27B示出了实施例5的可卡因恢复研究中可卡因主要诱导的恢复试验(cocaine prime-induced reinstatement)期间主动按压杠杆的平均($\pm$ SEM)次数。

具体实施方式

[0049] 本文引用的所有公开文献的全部内容在此通过援引全部并入本文。

[0050] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术术语和科学术语的含义与本申请所属领域的普通技术人员通常所理解的相同。因此,以下术语旨在具有下述含义。

[0051] 如本文中所使用的,单数形式“一”、“一个”和“该”也旨在包括复数形式,除非上下文另有明确指示。

[0052] 除非另有说明,词语“包括”(或与之相关的任何变化,例如“含有”、“包含”等)旨在为开放式的。例如,“A包括1、2和3”是指A包括但不限于1、2和3。

[0053] 如本文所使用的,术语“治疗”是指逆转、减轻、延迟疾病或病症或者其一种或多种症状的发作,或者抑制疾病或病症或者其一种或多种症状的进展,包括但不限于治疗效果。在一些实施例中,治疗可以在一种或多种症状已经发展(例如,症状急性加重)之后给药。在一些实施例中,治疗可以在没有症状时给药。例如,治疗可以在症状发作之前(例如,根据症状的历史和/或根据遗传或其他易感性因素)向受试者给药。在症状消失之后,也可以继续治疗,例如以预防或延迟其复发。

[0054] 治疗效果包括根除和/或改善正在治疗的潜在病症;它还包括根除和/或改善与潜在病症相关的一种或多种症状,从而在受试者身上观察到改善,虽然受试者可能仍然患有潜在病症。在一些实施例中,“治疗”包括以下一种或多种:(a)抑制该病症(例如,减少由该病症引起的一种或多种症状,和/或削弱该病症的程度);(b)减缓或抑制与该病症相关的一种或多种症状的发展(例如,稳定该病症和/或延迟该病症的恶化或进展);和/或(c)缓解该病症(例如,使临床症状消退、改善该病症、延迟该病症的进展,和/或提高生活质量)。

[0055] 如本文所使用的,“施用”或“给药”化合物1或其药学上可接受的盐包括使用任何合适的制剂或给药途径(如本文所述),将化合物1或其药学上可接受的盐,或前药或其他药学上可接受的衍生物投递(delivery)给受试者。

[0056] 如本文所使用的,术语“治疗有效量”或“有效量”是指有效引起所需生物或医学反应的量,包括当给予受试者用于治疗病症时足以实现该病症治疗目的的化合物的量。有效量将根据病症及其严重性以及待治疗的受试者的年龄、体重等而变化。有效量可以是一个或多个剂量(例如,可能需要单剂量或多剂量以实现期望的治疗终点)。如果与一种或多种其它药剂联合使用,产生或获得了期望的或有益的结果,则可以认为给予的有效量是有效的。由于化合物的联合作用、相加或协同作用,可以任选地降低任何共同给药的化合物的合适剂量。

[0057] 如本文所使用的,“延缓”病症的发展是指延迟、阻碍、减缓、稳定和/或推迟病症的发展。延缓可以具有不同的时间长度,取决于疾病的病史和/或所治疗的个体。

[0058] 如本文所使用的,“预防”是指防止疾病发作以使疾病的临床症状不发展的方案。因此,“预防”涉及在受试者身上可检测到疾病迹象之前向受试者给药的治疗(例如,在不存在可检测的病症综合症的情况下向受试者实施疗法)。受试者可能是有该疾病患病风险的个体。

[0059] 如本文所使用的,“处于风险中”的个体是指可能发展为需要治疗的病症的个体。这可以通过例如一种或多种风险因素来显示,该危险因素是与病症的发展相关的可测量参数,并且在本领域中是已知的。

[0060] 如本文所使用的,“受试者”或“患者”,即考虑给药的对象,包括但不限于人(即任何年龄组的男性或女性,例如儿童受试者(例如婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如年轻人、中年人或老年人))和/或其它灵长类(例如食蟹猴、恒河猴);哺乳动物,包括商业相关的哺乳动物,例如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗;和/或鸟类,包括商业相关的鸟类,例如鸡、鸭、鹅、鹌鹑和/或火鸡。如本文所使用的,“受试者”或“患者”可互换使用。

[0061] “药学上可接受的”或“生理上可接受的”是指可用于制备适用于兽医或人类制药用途的药物组合物的化合物、盐、组合物、剂型和其他材料。

[0062] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内,适合

与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应等,并具有合理的收益/风险比的那些盐。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences (1977,66,1-19)中详细描述了药学上可接受的盐。本申请化合物的药学上可接受的盐包括来源于合适的无机和有机的酸和碱的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的氨基盐,或者是通过使用本领域中使用的其他方法(例如离子交换)形成的氨基盐。其他药学上可接受的盐包括:己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐(cyclopentanepropionate)、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸酯盐等。虽然药学上可接受的抗衡离子优选用于制备药物制剂,但是其他阴离子作为合成中间体是完全可接受的。因此当这些盐是化学中间体时,X可能是药学上不需要的阴离子,例如碘化物、草酸盐、三氟甲磺酸盐等。

[0063] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的赋形剂”包括但不限于任何粘合剂、填充剂、助剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂、乳化剂、抗结块剂、调味剂、干燥剂、增塑剂、崩解剂、润滑剂、聚合物基体体系、聚合物涂层体系和抛光剂,这些添加剂均已获得美国食品和药物管理局的批准可以用于人类或家畜。

[0064] 如本文所使用的,“临床上重大”不良反应风险是指在统计学上显著高于安慰剂的风险。当不良反应或特定不良反应的风险小于、等于或近似于安慰剂时,该风险在临床上不显著。

[0065] 如本文所使用的,“临床上有意义的”不良反应风险指的是小于对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药发生相同不良反应风险,但不一定在统计学上有显著差异。当不良反应风险或特定不良反应事件小于对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药时,该风险在临床上就没有意义。在一些实施例中,临床上有意义的不良反应风险可以由治疗和/或向有需要的患者开抗精神病药的普通技术人员确定。在一些实施例中,临床上有意义的不良反应风险可以在整个患者群体中通过比较计算来确定。

[0066] 如本文所使用的,“基本上没有”不良反应的方法是指不良反应发生率小于、等于或近似于安慰剂的方法。

[0067] 如本文所使用的,“使不良反应最小化”是指与使用对D2多巴胺受体具有亲和力的抗精神病药治疗的患者群体中的不良反应的典型发生率相比,在统计学上显著降低患者群体中不良反应的发生率。此类对D2多巴胺受体具有亲和力的抗精神病药(例如,如本文所定义)将对D2多巴胺受体具有治疗亲和力,因此本领域的技术人员可以提议将直接靶向D2多巴胺受体作为主要的(单独与其他受体相结合)作用机制。相应地,单个患者发生不良反应的相应风险降低了。在一些实施例中,不良反应的发生率是指患者群体中特定不良反应

的发生频率或百分比。在一些实施例中,不良反应的发生率是指个体受试者经历的不良反应的总数。

[0068] 如本文所使用的,“抗精神病药”是一类专门用于治疗、预防或控制精神病的药物,例如精神分裂症或双相情感障碍,并且更广泛地用于治疗各种神经和精神疾病。第一代抗精神病药被称为“典型的抗精神病药”,包括氯丙嗪、氯普噻吨、左美丙嗪、美索达嗪、哌氰嗪、丙嗪、硫利达嗪、洛沙平、吗茛酮、奋乃静、替沃噻吨、氟哌啶、氟哌噻吨、氟奋乃静、氟哌啶醇、哌咪清、普鲁氯嗪、硫丙拉嗪、三氟拉嗪和珠氯噻醇。第二代抗精神病药被称为“非典型抗精神病药”,包括阿立哌唑、阿塞那平马来酸盐、氯氮平、伊潘立酮、卢拉西酮、奥氮平、奥氮平/氟西汀、帕潘立酮、喹硫平、利培酮和齐拉西酮。典型的和非典型的抗精神病药均靶向D2多巴胺受体并对D2多巴胺受体具有亲和力。

[0069] “不良反应”是与人类使用药物有关的任何不良医疗事件,无论是否与药物相关。如本文所使用的,“不良反应”包括与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药相关的事件。在一些实施例中,不良反应是药物寻求行为。在一些实施例中,药物寻求行为是滥用、不合理使用、成瘾、身体依赖性和/或耐受性。在一些实施例中,不良反应是滥用、不合理使用、成瘾、身体依赖性和/或耐受性。在一些实施例中,给药化合物1或其药学上可接受的盐在临床上不会显著增加患者寻求药物行为的倾向。在一些实施例中,给药化合物1或其药学上可接受的盐在临床上不会显著增加患者滥用、不合理使用、成瘾、身体依赖性 or 耐受性的倾向。在一些实施例中,给药化合物1或其药学上可接受的盐在临床上不会显著增加患者滥用、不合理使用、成瘾或身体依赖性的倾向。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐不是受控物质。如本文所使用的,术语“滥用”是指有意地、非治疗性地使用一种药物,以达到预期的心理或生理效果,即使只有一次。如本文所使用的,术语“不合理使用”是指个人出于治疗目的,以医疗保健提供者开具处方以外的方式或在没有开具处方的情况下,故意使用某种药物。如本文所使用的,术语“成瘾”是指一系列行为、认知和生理现象,其中可能包括强烈希望服用该药物、控制药物使用困难(例如,尽管存在有害后果,仍继续使用药物,比其他活动和义务更优先考虑使用药物),以及可能的耐受性或身体依赖性。身体依赖性并不等同于成瘾;患者可能在身体上依赖某种药物,但对这种药物没有上瘾。同样,滥用也不等同于成瘾。耐受性、身体依赖性和戒断症状都是预料中的生物学现象,这些现象是某些药物长期治疗的结果。这些现象本身并不表示成瘾状态。如本文所使用的,术语“身体依赖性”是指对反复使用药物作出反应而产生的生理适应,表现为突然停药或大幅度减少药物剂量后的戒断症状和体征。如本文所使用的,术语“耐受性”是指一种生理状态,其特征是反复给药后对药物的反应减弱(例如,需要更高剂量的药物才能产生之前低剂量药物所产生的相同效果)。如本文所使用的,术语“受控物质”是指包含在《美国法典》第21章第811-814节附表I、II、III、IV或V中的药物或其他物质,或直接前体,该附表通过引用并入本文。

[0070] 本领域普通技术人员会将“与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关的不良反应”理解为D2抗精神病疗法典型的不良反应。在一些实施例中,与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关的不良反应是抗精神病药的类作用中的任何一种或多种。在一些实施例中,与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关的不良反应是典型的抗精神病药的类作用中的任何一种或多种。在一些实施例中,与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关的不良反应是非典型抗精神病药的类作用中的任何一种或多种。在一些实施例

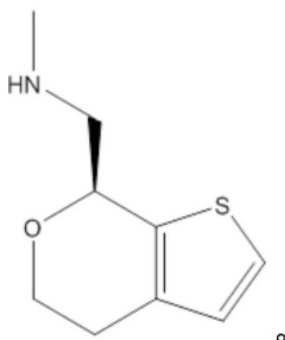
中,与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关的不良反应是心血管不良反应或锥体外系不良反应。在一些实施例中,与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关的不良反应包括心血管不良反应(例如,房性心动过速、心动过缓、心血管功能不全、心悸、直立性心动过速综合征、血压升高、高血压、低血压、潮热、QT间期延长、体位性低血压或直立性心动过速)、锥体外系不良反应(例如,静坐不能、躁动、关节僵硬、肌肉骨骼僵硬、颈强直、姿势性震颤或颤动)、高催乳素血症、失眠、焦虑、头痛、精神分裂症、嗜睡、烦乱、恶心、腹泻和消化不良。

[0071] 关于时间(例如睡觉时间),本文使用的“大约”是指指定时间±不超过三小时,例如指定时间±3小时、指定时间±2小时、指定时间±1小时、指定时间±30分钟或指定时间±15分钟。

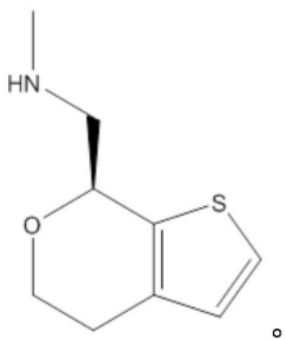
[0072] 如本文所用,“睡觉时间”是指受试者通常为了睡觉而上床休息的时间。

[0073] 本申请描述了各种实施例。本领域普通技术人员在查看本申请时将容易认识到,可以以任何变型来组合各种实施例。例如,本申请的实施例包括治疗各种疾病、患者群体、施用各种剂量的剂型、使各种不良反应最小化和改善各种功效措施等。各种实施例的任何组合均在本申请的范围内。

[0074] 本文所指的用于本申请方法的化合物1或其药学上可接受的盐具有以下结构:



除非另有说明,或除非上下文另外要求,否则对于本申请,术语“化合物1”还包括其药学上可接受的盐:



[0075] 化合物1的化学名称为(S)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺(可以缩写为“(S)-TPMA”)或其药学上可接受的盐。本领域普通技术人员理解化合物的命名法的多样性。因此,化合物1也可以称为(S)-1-(4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺、(S)-1-(5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺等,或其药学上可接受的盐。例如,化合物1或其药学上可接受的盐已被确定为SEP-0363856或SEP-856,并已获得美国食品和药物管理局(FDA)的突破性疗法认定,作为治疗具有精神分裂症

的病人的创新疗法。当初步临床证据表明该药物在一个或多个临床显著终点相对于现有疗法有实质性改善时,授予突破性疗法认定旨在加快针对严重或危及生命的疾病的药物的开发和审查。基于本文公开的临床试验的关键的二期数据,FDA授予化合物1或其药学上可接受的盐突破性疗法认定。化合物1或其药学上可接受的盐是具有非直接D2作用机制的抗精神病药,其在精神病和抑郁症的动物模型中显示出广泛的功效。化合物1或其药学上可接受的盐具有抗精神病和抗抑郁功效的分子靶点,该分子靶点被认为是痕量胺相关受体1 (TAAR1) 和5HT_{1A}受体的激活剂。例如,如Dedic等人在药理学与实验治疗学杂志 (371,1-14 (2019)) 上所公开的,针对几种已知分子靶点(离子通道、G蛋白偶联受体 (GPCR) 和酶) 并以10 μ M对化合物1进行测试,化合物1显示出对 α_{2A} 、 α_{2B} 、D₂、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}和5-HT₇受体特异性结合>50%的抑制性。进一步的受体池筛选和后续的功能测试表明,化合物1在几种受体上表现出一定的活性。对人TAAR1受体 (EC_{50} 为 $0.14 \pm 0.062 \mu$ M,最大功效 (E_{max}) = $101.3\% \pm 1.3\%$) 和5-HT_{1A}受体 (EC_{50} = 2.3μ M,值范围在0.1至3 μ M之间, E_{max} = $74.7\% \pm 19.6\%$) 具有激动作用。在D2受体功能试验中,化合物1表现出较弱的部分激动作用, EC_{50} 值为 $10.44 \pm 4 \mu$ M (cAMP, E_{max} = $23.9\% \pm 7.6\%$) 和8 μ M (β -抑制蛋白招募 (arrestin recruitment), E_{max} = 27.1%)。不受特定作用机制的约束,理论上化合物1也可作为突触前多巴胺调节剂。

[0076] 化合物1可以游离碱或药学上可接受的盐的形式用于本文所述的方法。在一些实施例中,化合物1的HCl盐用于本文所述的方法。

[0077] 化合物1或其药学上可接受的盐可以根据PCT专利公开号W02011/069063 (2014年4月29日授权的美国专利第8,710,245号) 或PCT专利公开号W02019/161238 (在此出于所有目的通过引用将其全文并入本文) 或与其相似的方法所描述的制作方法制得。

[0078] 化合物1或其药学上可接受的盐可以是无定形或结晶形式。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的晶型用于本文所述的方法中。在一些实施例中,化合物1的HCl盐的晶型A用于本文所述的方法中。

[0079] 在一些实施例中,化合物1的HCl盐的晶型A通过在2 θ 值为 $9.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.1 \pm 0.2^\circ$ 处(在一些实施例中还包括在 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 处) 具有峰,以及在一些实施例中,还包括在 $17.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.8 \pm 0.2^\circ$ 和 $27.1 \pm 0.2^\circ$ 中的两处或多处具有主峰的粉末X射线衍射图来表征。实施例4提供了制备化合物1的HCl盐的晶型A的实施例方法。

[0080] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐基本上是光学纯。在一些实施例中,相对于化合物1及其在组合物中的(R)-对映体的总量,包含化合物1或其药学上可接受的盐的组合物包含大于或等于约90%、95%、97%、99%、99.5%、99.7%或99.9%的化合物1。在一些实施例中,化合物1的HCl盐的基本上光学纯的晶型A用于本文所述的方法。

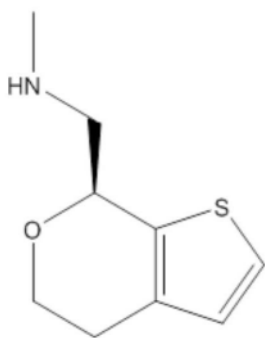
[0081] 本文还提供了药物组合物和剂型,其包含化合物1或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。本文提供的组合物和剂型可进一步包含一种或多种其他活性成分。化合物1或其药学上可接受的盐可以作为本文所述的药物组合物的一部分施用。

[0082] 选择合适的药物治疗神经或精神方面的疾病或病症包括寻找一种不会对患者造成或很少造成不良反应的药物。如本文所公开的,希望避免试验和错误的方法来治疗神经或精神方面的疾病或病症的医生可以从可用的抗精神病药中选择化合物1来治疗患者,而

不会有临床上重大不良反应风险。例如,对于有QT间期延长风险的患者,这可能很重要,因为QT间期延长是严重的不良反应,甚至可能导致死亡。如本文所公开的,与对多巴胺D2受体具有亲和力的某些抗精神病药不同,化合物1不会引起临床上重大QT间期延长的风险,并且可以为面临QT间期延长的风险升高的患者提供更安全的剂量。以前未曾使用神经或精神方面的药物治疗过的患者,QT间期延长的风险未知。然而,在本文提供的一些实施例中,化合物1可以在没有临床上重大QT间期延长风险的情况下给药。其他不良反应(例如心血管事件)可能需要一段时间才能表现出来,例如体重增加、血脂或血糖水平改变。随着时间的推移,此类事件可能会导致患者出现心血管问题。通过给药化合物1,可以避免或大大减少不良反应。

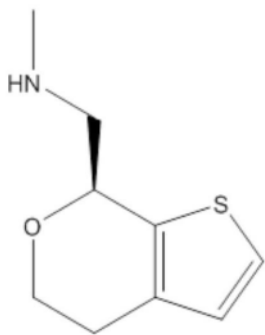
[0083] 本申请涉及治疗神经和精神方面的疾病和病症,例如精神分裂症的方法。

[0084] 在一些实施例中,提供了一种治疗患有神经或精神方面的疾病或病症的患者的方法,该方法包括向患者口服化合物1或其药学上可接受的盐。



化合物 1

[0085] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的神经或精神方面的疾病或病症的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,



化合物 1

其中该方法可使患者的不良反应最小化。在一些实施例中,该方法可使与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关的不良反应最小化。

[0086] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的神经或精神方面的疾病或病症的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中该方法基本上没有发生不良反应。在一些实施例中,该方法在患者中产生不良反应的风险与安慰剂大致相同或相似。

[0087] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的神经或精神方面的疾病或病症的方法,其中该方法基本上没有发生对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药的不良反应,所述方

法包括向患者给药选自化合物1或其药学上可接受的盐的对多巴胺D2受体没有直接亲和力的治疗有效量的抗精神病药。

[0088] 在一些实施例中,提供了一种使需要治疗神经或精神方面的疾病或病症的患者的不良反应最小化的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的对多巴胺D2受体没有直接亲和力的抗精神病药,其中所述抗精神病药是化合物1或其药学上可接受的盐,并且该方法使与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关的不良反应最小化。在一些实施例中,与使用对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药治疗相比,该方法降低了此类不良反应的发生率。

[0089] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的神经或精神方面的疾病或病症且使患者免于承担临床上重大不良反应风险的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中不良反应风险与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关。

[0090] 在一些实施例中,提供了向有需要的患者给药抗精神病药且不会引起临床上重大不良反应风险的方法,包括向患者给药治疗有效量的化合物1或药学上可接受的盐,其中患者未经历临床上重大不良反应。在一些实施例中,该方法治疗患者的神经或精神方面的疾病或病症(例如精神分裂症)。

[0091] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的神经或精神方面的疾病或病症的方法,包括向患者给药治疗有效量的对多巴胺D2受体没有直接亲和力的抗精神病药,其中该方法基本上没有发生患者不良反应,该不良反应与对多巴胺D2具有亲和力的抗精神病药有关。

[0092] 在一些实施例中,提供了化合物1或其药学上可接受的盐在治疗如本文所述的神经或精神方面的疾病或病症中使不良反应最小化的用途。还提供了化合物1或其药学上可接受的盐用于治疗如本文所述的神经或精神方面的疾病或病症,例如使不良反应最小化。还提供了化合物1或其药学上可接受的盐在制备用于治疗如本文所述的神经或精神疾病或病症的药物中的用途,例如使不良反应最小化。

[0093] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在29天的治疗期中每天给药。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在26周或30周的治疗期中每天给药。

[0094] 在一些实施例中,不良反应是指以下任何一种或多种:心血管不良事件(例如,房性心动过速、心动过缓、心血管功能不全、心悸、直立性心动过速综合征、血压升高、高血压、低血压、潮热、QT间期延长、体位性低血压或直立性心动过速)、锥体外系不良事件(例如,静坐不能、躁动、关节僵硬、肌肉骨骼僵硬、颈强直、姿势性震颤或颤动)、高催乳素血症、失眠、焦虑、头痛、精神分裂症、嗜睡、烦乱、恶心、腹泻和消化不良。

[0095] 在一些实施例中,本申请的方法对于治疗患者的神经或精神方面的疾病或病症有效。在一些实施例中,该方法导致阳性和阴性症状量表(PANSS)总评分、PANSS子项评分(阴性、阳性、一般精神病理学)、临床总体印象严重度(CGI-S)评分、简明阴性症状量表(BNSS)总评分和蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表(MADRS)总评分中的一项或多项得到改善。

[0096] 在一些实施例中,该方法导致以下一项或多项结果:

PANSS总评分较基线有所降低,例如,PANSS总评分较基线降低至少1、2、3、4、5、7、10、15或17(例如,至少17.2),或者PANSS总评分较基线降低至少1%、2%、3%、4%、5%、7%、10%、15%或20%,或者PANSS总评分的效应值至少为0.1、0.2、0.3或0.4(例如,至少

0.45),或者PANSS响应率与安慰剂相比具有统计学上的显著改善(例如,相对于安慰剂,响应率提高至少1%、2%、3%、4%、5%、7%、10%、15%或20%);

PANSS阴性子量表评分较基线有所降低,例如,PANSS阴性子量表评分较基线降低至少0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5或3(例如,至少3.1),或者PANSS阴性子量表评分较基线降低至少1%、2%、3%、4%、5%、7%、10%、15%或20%,或者PANSS阴性子量表评分的效应值至少为0.1、0.2、0.3或0.35(例如,至少0.37);

PANSS阳性子量表评分较基线有所降低,例如,PANSS阳性子量表评分较基线降低至少1、2、3、4或5(例如,至少5.5),或者PANSS阳性子量表评分较基线降低至少1%、2%、3%、4%、5%、7%、10%、15%或20%,或者PANSS阳性子量表评分的效应值至少为0.1、0.2或0.3(例如,至少0.32);

PANSS一般精神病理子量表评分较基线有所降低,例如,PANSS一般精神病理子量表评分较基线降低至少1、2、3、4、5、7或9(例如,至少9),或者PANSS一般精神病理子量表评分较基线降低至少1%、2%、3%、4%、5%、7%、10%、15%或20%,或者PANSS一般精神病理子量表评分效应值至少为0.1、0.2、0.3、0.4或0.5(例如,至少0.51);

CGI-S评分较基线有所降低,例如,CGI-S评分较基线降低至少0.2、0.4、0.6、0.8或1(例如,至少1),或者CGI-S评分较基线降低至少1%、2%、3%、4%、5%、7%、10%、15%或20%,或者CGI-S评分的效应值至少为0.1、0.2、0.3、0.4或0.5(例如,至少0.52);

BNSS总评分较基线有所降低,例如BNSS总评分较基线降低至少1、2、3、4、5、6或7(例如,至少7.1),或者BNSS总评分较基线降低至少1%、2%、3%、4%、5%、7%、10%、15%或20%,或者BNSS总评分的效应值至少为0.1、0.2、0.3、0.4或0.45(例如,至少0.48);和

MADRS总评分较基线有所降低,例如,MADRS总评分较基线降低至少0.5、1、1.5、2、2.5或3(例如,至少3.3),或者MADRS总评分较基线降低至少1%、2%、3%、4%、5%、7%、10%、15%或20%,或者MADRS总评分的效应值至少为0.1、0.2或0.3(例如,至少0.32)。

[0097] 在一些实施例中,在29天的治疗期后测量PANSS(总评分或分项评分)、CGI-S、BNSS或MADRS评分降低了多少。

[0098] 在一些实施例中,在30周的治疗期后测量评分降低了多少。在一些实施例中,本申请的方法导致(i)治疗30周后PANSS总评分较基线降低至少约30;(ii)治疗30周后PANSS阳性子量表评分较基线降低至少约10;(iii)治疗30周后PANSS阴性子量表评分较基线降低至少约5;(iv)治疗30周后PANSS一般精神病理子量表评分较基线降低至少约15;(v)治疗30周后CGI-S评分较基线降低至少约1.5;(vi)治疗30周后BNSS总评分较基线降低至少约10;和/或(vii)治疗30周后MADRS总评分较基线降低至少约5。

[0099] 在一些实施例中,本申请的方法使治疗期间(例如29天、26周或30周)导致中止的不良反应的数量减少。例如,在一些实施例中,该方法使在26周或30周的治疗期间由于不良反应而中断治疗的患者少于50%、少于40%或少于35%。

[0100] 在一些实施例中,神经或精神方面的疾病或病症是精神分裂症。在一些实施例中,患者的精神分裂症急性加重。在一些实施例中,治疗精神分裂症包括改善精神分裂症的症状。在一些实施例中,治疗精神分裂症包括治疗精神分裂症的阴性症状。

[0101] 在一些实施例中,神经或精神方面的疾病或病症是帕金森氏病精神病。

[0102] 在一些实施例中,神经或精神方面的疾病或病症是精神分裂症谱系障碍、精神分

裂症的阴性症状、轻微精神病综合征、前期精神分裂症、妄想症、精神病、精神失调症、精神错乱、图雷特综合征、创伤后应激障碍、行为障碍、情感障碍、抑郁症、双相抑郁症、重度抑郁症、恶劣心境、躁狂症、季节性情感障碍、强迫症、嗜睡症、REM行为障碍、药物滥用或药物依赖、Lesch-Nyhan综合征、威尔逊病、自闭症、阿尔茨海默氏病躁动和精神病、或亨廷顿舞蹈病。

[0103] 在一些实施例中，神经或精神方面的疾病或病症选自精神分裂症、轻微精神病综合征、前期精神分裂症、精神分裂型人格障碍和分裂型人格障碍。

[0104] 在一些实施例中，神经或精神方面的疾病或病症是阿尔茨海默氏病躁动和精神病。在一些实施例中，患者患有痴呆。在一些实施例中，神经或精神方面的疾病或病症是与痴呆有关的精神病。

[0105] 在一些实施例中，所述精神病选自器质性精神病、药物引起的精神病、帕金森氏病精神病和兴奋性精神病。

[0106] 在一些实施例中，神经或精神方面的疾病或病症是选自双相情感障碍和双相抑郁症的躁郁症。

[0107] 在一些实施例中，患者对抗精神病药反应不足，上述抗精神病药是至少一种典型的抗精神病药或至少一种非典型抗精神病药。在一些实施例中，患者对抗精神病药反应不足，其中该抗精神病药是多种典型的抗精神病药或多种非典型的抗精神病药。在一些实施例中，患者对抗精神病药反应不足，其中该抗精神病药是典型的抗精神病药（例如，氯丙嗪、氯普噻吨、左美丙嗪、美索达嗪、哌氰嗪、丙嗪、硫利达嗪、洛沙平、吗茛酮、奋乃静、替沃噻吨、氟哌啶、氟哌噻吨、氯苯那嗪、氟哌啶醇、哌咪清、普鲁氯嗪、硫丙拉嗪、三氟拉嗪和珠氯噻醇）或非典型抗精神病药（例如阿立哌唑、阿塞那平马来酸盐、氯氮平、伊潘立酮、卢拉西酮、奥氮平、奥氮平/氟西汀、帕潘立酮、喹硫平、利培酮和齐拉西酮）。

[0108] 在一些实施例中，患者是老年人。

[0109] 在一些实施例中，治疗神经或精神方面的疾病或病症包括改善神经或精神方面的疾病或病症的症状。

[0110] 在一些实施例中，患者具有以下一项或多项特征：

患者是成年人；

患者被诊断出患有精神分裂症至少6个月；

患者的精神病症状急性加重至少2个月；

患者之前因精神分裂症急性加重住院治疗不超过2次；

患者的基线PANSS总评分至少为80；

患者在以下两项或多项的基本PANSS评分至少为4：错觉、概念混乱、幻觉行为和不寻常的思想内容；以及

患者的基线CGI-S总评分至少为4。

[0111] 在一些实施例中，不良反应是指以下一种或多种：心血管不良反应（例如，房性心动过速、心动过缓、心血管功能不全、心悸、直立性心动过速综合征、血压升高、高血压、低血压、潮热、QT间期延长、体位性低血压或直立性心动过速）、锥体外系不良反应（例如，静坐不能、躁动、关节僵硬、肌肉骨骼僵硬、颈强直、姿势性震颤或颤动）、高催乳素血症、失眠、焦虑、头痛、精神分裂症、嗜睡、烦乱、恶心、腹泻和消化不良。

[0112] D2多巴胺受体是典型的和非典型的抗精神病药的主要靶点(王等人《自然》555, 269-273 (2018))。不幸的是,由于针对相关受体的混杂活性,许多靶向D2多巴胺受体的药物会引起严重且可能威胁生命的副作用(王等人,《自然》555, 269-273 (2018))。与D2多巴胺受体具有亲和力的当前可用的抗精神病药包括典型的抗精神病药,例如氯丙嗪、氯普噻吨、左美丙嗪、美索达嗪、哌氰嗪、丙嗪、硫利达嗪、洛沙平、吗茛酮、奋乃静、替沃噻吨、氟哌啶、氟哌噻吨、氯苯那嗪、氟哌啶醇、哌咪清、普鲁氯嗪、硫丙拉嗪、三氟拉嗪和珠氯噻醇;以及非典型的抗精神病药,例如阿立哌唑、阿塞那平马来酸盐、氯氮平、伊潘立酮、卢拉西酮、奥氮平、奥氮平/氟西汀、帕潘立酮、喹硫平、利培酮和齐拉西酮。与典型的和非典型的抗精神病药有关的不良反应包括心血管不良反应(例如,房性心动过速、心动过缓、心血管功能不全、心悸、直立性心动过速综合征、血压升高、高血压、低血压、潮热、QT间期延长、体位性低血压或直立性心动过速)、锥体外系不良反应(例如,静坐不能、躁动、关节僵硬、肌肉骨骼僵硬、颈强直、姿势性震颤或颤动)、高催乳素血症、失眠、焦虑、头痛、精神分裂症、嗜睡、烦乱、恶心、腹泻和消化不良。

[0113] 在一些实施例中,与抗精神病药有关的不良反应是使用FAERS的EBGM评级所定义的类效应不良反应中的任何一种或多种。在一些实施例中,与抗精神病药有关的不良反应是以下任何一种或多种:高催乳素血症、血清催乳素异常、血清催乳素增高、乳溢、齿轮强直、肥胖、代谢综合征、静坐不能、口下颌肌张力障碍、帕金森病、流涎、眼动危象、强迫症、肌强直、II型糖尿病、糖尿病、超重、帕金森病步态、舌痉挛、迟发性运动障碍、动作迟缓、抽搐、精神运动性阻滞、锥体外系疾病、遗尿、糖耐量减低、唾液分泌过多、肌张力障碍、糖尿、躁动、斜颈、空腹血糖异常、强迫性皮肤搔抓症、体重指数增加、运动机能亢进、病毒性肝炎、运动障碍、血清甘油三酯升高、心电图QT间期延长、睡眠障碍、体位性高血压、磨牙症、食欲增加、眨眼过多、慢性胰腺炎、体重增加、血脂异常、不宁腿综合征、咬舌或颈强直。

[0114] 在一些实施例中,化合物1不会引起以下任何一种或多种不良反应的临床风险显著增加:高催乳素血症、血清催乳素异常、血清催乳素增高、乳溢、齿轮强直、肥胖、代谢综合征、静坐不能、口下颌肌张力障碍、帕金森病、流涎、眼动危象、强迫症、肌强直、II型糖尿病、糖尿病、超重、帕金森病步态、舌痉挛、迟发性运动障碍、动作迟缓、抽搐、精神运动性阻滞、锥体外系疾病、遗尿、糖耐量减低、唾液分泌过多、肌张力障碍、糖尿、躁动、斜颈、空腹血糖异常、强迫性皮肤搔抓症、体重指数增加、运动机能亢进、病毒性肝炎、运动障碍、血清甘油三酯升高、心电图QT间期延长、睡眠障碍、体位性高血压、磨牙症、食欲增加、眨眼过多、慢性胰腺炎、体重增加、血脂异常、不宁腿综合征、咬舌或颈强直。

[0115] 化合物1或其药学上可接受的盐对D2多巴胺受体没有直接亲和力。如本文所述(如下文实施例),当将化合物1或其药学上可接受的盐施用于患者时,不会引起与靶向D2多巴胺受体的典型或非典型的抗精神病药相关的不良反应和严重不良反应的高发生率。令人惊讶地,如本文的实施例(如实施例1、实施例2)所述,化合物1具有强大的功效,但其不良反应的发生率与安慰剂相似。特别地,患者发生心血管不良反应(包括QT间期延长、体位性低血压、直立性心动过速)、锥体外系不良反应、高催乳素血症、失眠、焦虑和头痛的几率在临床上无显著意义(即小于等于安慰剂,或与安慰剂大致相同或相似)。

[0116] 在一些实施例中,本申请的方法使心血管不良反应最小化。在一些实施例中,该方法基本上没有发生心血管不良反应。在一些实施例中,患者发生心血管不良反应的风险与

安慰剂大致相同或相似。在一些实施例中，该方法导致少于或等于5%的患者发生心血管事件。在一些实施例中，该方法导致少于或等于4.2%的患者发生心血管不良反应。在一些实施例中，该方法在29天的治疗期间导致小于或等于5%（例如，小于或等于4.2%）的患者发生心血管不良反应。在一些实施例中，该方法在26周的治疗期间导致小于或等于6%（例如，小于或等于5.8%）的患者发生心血管事件。在一些实施例中，该方法导致心血管不良反应的患者百分比比安慰剂高不超过1%。

[0117] 在一些实施例中，患者由于服用对多巴胺D2受体具有直接亲和力的抗精神病药导致发生心血管不良反应的风险升高。在一些实施例中，患者具有心血管疾病史。在一些实施例中，患者曾因之前的抗精神病疗法而发生心血管不良反应。在一些实施例中，患者易因与多巴胺D2受体具有直接亲和力的抗精神病药而发生心血管不良反应。

[0118] 在一些实施例中，在治疗期间未主动监测患者的心血管不良反应。在一些实施例中，在治疗期间未通过心电图监测来监测患者。在一些实施例中，未警告患者心血管不良反应。在一些实施例中，患者未同时治疗心血管不良反应。

[0119] 在一些实施例中，心血管不良反应的特征是房性心动过速、心动过缓、心血管功能不全、心悸、直立性心动过速综合征、血压升高、高血压、低血压或潮热。在一些实施例中，心血管不良反应的特征是房性心动过速、心动过缓、心血管功能不全、心悸、直立性心动过速综合征、血压升高、高血压、低血压、潮热、QT间期延长、体位性低血压或直立性心动过速。

[0120] 在一些实施例中，本申请的方法使锥体外系不良反应最小化。在一些实施例中，该方法基本上没有发生锥体外系不良反应。在一些实施例中，患者发生锥体外系不良反应的风险与安慰剂大致相同或相似。在一些实施例中，该方法导致少于或等于5%的患者发生锥体外系不良反应。在一些实施例中，该方法导致少于或等于3.3%的患者发生锥体外系不良反应。在一些实施例中，该方法在29天的治疗期内导致少于或等于5%的患者发生锥体外系不良反应。在一些实施例中，该方法在26周的治疗期内导致甚至少于或等于5%（例如，少于或等于3.2%）的患者发生锥体外系不良反应。在一些实施例中，该方法导致患者发生锥体外系不良反应的百分比不超过安慰剂。

[0121] 在一些实施例中，患者由于服用对多巴胺D2受体具有直接亲和力的抗精神病药导致发生锥体外系不良反应的风险升高。在一些实施例中，患者曾因之前的抗精神病疗法而发生锥体外系不良反应。在一些实施例中，患者易因服用与多巴胺D2受体具有直接亲和力的抗精神病药而发生锥体外系不良反应。

[0122] 在一些实施例中，患者未被警告锥体外系不良反应。

[0123] 在一些实施例中，锥体外系不良反应的特征为静坐不能、躁动、关节僵硬、肌肉骨骼僵硬、颈强直、姿势性震颤或颤动。

[0124] 在一些实施例中，本申请的方法使QT间期延长最小化。在一些实施例中，该方法基本上没有发生QT间期延长。在一些实施例中，患者发生QT间期延长的风险与安慰剂大致相同或相似。在一些实施例中，该方法导致少于或等于5%的患者发生QT间期延长。在一些实施例中，该方法导致少于或等于1%的患者发生QT间期延长。在一些实施例中，该方法在29天的治疗期内基本上没有发生QT间期延长。在一些实施例中，该方法导致患者发生QT间期延长的百分比不超过安慰剂。

[0125] 在一些实施例中，患者由于服用抗精神病药导致QT间期延长的风险升高。在一些

实施例中,患者曾因之前的抗精神病疗法而发生QT间期延长。在一些实施例中,患者易因与多巴胺D2受体有直接亲和力的抗精神病药物而发生QT间期延长。在一些实施例中,患者患有低钾血症、丙型肝炎、HIV、心电图T波异常等疾病,患者为女性、老年人或正在服用已知会增加QT间期延长风险的第二活性剂。

[0126] 在一些实施例中,未主动监测到患者的QT间期延长。在一些实施例中,未警告患者QT间期延长。在一些实施例中,患者未同时治疗QT间期延长。

[0127] 在一些实施例中,QT间期延长具有以下一项或全部特征:

在任何时间点,患者的QTcF间隔大于450毫秒的情况在基线上均不存在;和
对于至少一项基线后测量,QTcF间隔较基线增加大于或等于30毫秒。

[0128] 在一些实施例中,QT间期延长具有以下一项或全部特征:

如果患者是男性,则患者在任何时间点的QTcF间隔大于450毫秒的情况在基线上均不存在;如果患者是女性,则在任何时间点QTcF间隔大于470毫秒的情况在基线上均不存在;和

对于至少一项基线后测量,QTcF间隔较基线增加大于或等于30毫秒。

[0129] 在一些实施例中,QT间期延长具有以下一项或两项特征:

如果患者是男性,则患者在任何时间点的QTcF间隔大于450毫秒的情况在基线上均不存在;如果患者是女性,则在任何时间点QTcF间隔大于470毫秒的情况在基线上均不存在;和

对于至少一项基线后测量,QTcF间隔较基线增加大于或等于60毫秒。

[0130] 心电图(ECG)的QTc间隔延长可能与尖端扭转型室性心动过速(torsade de pointes)的发展有关,尖端扭转型室性心动过速是一种可能导致晕厥的室型心律失常,并可能发展为室颤和猝死。健康成年人的平均QTc间隔约为400毫秒。QTc间隔为500毫秒或更大被认为是尖端扭转型室性心动过速的重要危险因素。

[0131] 在一些实施例中,本申请的方法使高催乳素血症最小化。在一些实施例中,该方法基本上没有发生高催乳素血症。在一些实施例中,患者发生高催乳素血症的风险与安慰剂大致相同或相似。在一些实施例中,该方法不具有临床上高催乳素血症的显著风险。在一些实施例中,该方法在29天的治疗期内基本上没有发生高催乳素血症。在一些实施例中,该方法在26周的治疗期内基本上没有发生高催乳素血症。在一些实施例中,该方法导致患者发生高催乳素血症的百分比不超过安慰剂。

[0132] 在一些实施例中,患者由于服用对多巴胺D2受体具有直接亲和力的抗精神病药,导致发生高催乳素血症的风险升高。在一些实施例中,患者曾因之前的抗精神病疗法而发生高催乳素血症。在一些实施例中,患者易因一种与多巴胺D2受体具有直接亲和力的抗精神病药而发生高催乳素血症。

[0133] 在一些实施例中,未主动监测到患者的高催乳素血症。在一些实施例中,未警告患者高催乳素血症。在一些实施例中,患者未同时治疗高催乳素血症。

[0134] 高催乳素血症是指催乳素水平显著升高,已知在某些抗精神病药的给药过程中会发生。

[0135] 在一些实施例中,该方法的代谢效应与安慰剂相同或相似,例如患者体内的总胆固醇、HDL胆固醇、LDL胆固醇、甘油三酯和/或葡萄糖水平与安慰剂相同或相似。在一些实施

例中,该方法不会导致临床上明显的体重增加。

[0136] 在一些实施例中,本申请的方法最大限度地减少体位性低血压。在一些实施例中,该方法基本上没有发生体位性低血压。在一些实施例中,患者体内体位性低血压的风险与安慰剂大致相同或相似。在一些实施例中,该方法导致少于或等于5%的患者发生体位性低血压。在一些实施例中,该方法导致少于或等于4.2%的患者发生体位性低血压。在一些实施例中,该方法在29天的治疗期内导致少于或等于5%的患者发生体位性低血压。在一些实施例中,该方法导致患者发生体位性低血压的几率不超过安慰剂。

[0137] 在一些实施例中,患者因服用抗精神病药而导致发生体位性低血压的风险升高。在一些实施例中,患者因之前的抗精神病疗法而发生体位性低血压的病史。在一些实施例中,患者易因对多巴胺D2受体具有直接亲和力的抗精神病药而发生体位性低血压。

[0138] 在一些实施例中,未主动监测到患者的体位性低血压。在一些实施例中,未警告患者体位性低血压。在一些实施例中,患者未同时治疗体位性低血压。

[0139] 在一些实施例中,本申请的方法最大限度地减少直立性心动过速。在一些实施例中,该方法基本上没有引起直立性心动过速。在一些实施例中,患者发生直立性心动过速的风险与安慰剂大致相同或相似。在一些实施例中,该方法导致少于或等于5%的患者发生直立性心动过速。在一些实施例中,该方法导致少于或等于4.2%的患者发生直立性心动过速。在一些实施例中,该方法在29天的治疗期间导致少于或等于5%的患者发生直立性心动过速。在一些实施例中,该方法导致患者发生直立性心动过速的百分比比安慰剂高不超过2%。

[0140] 在一些实施例中,患者因服用抗精神病药导致发生直立性心动过速的风险升高。在一些实施例中,患者因之前的抗精神病疗法而发生直立性心动过速的病史。在一些实施例中,患者易因服用对多巴胺D2受体具有直接亲和力的抗精神病药而发生直立性心动过速。

[0141] 在一些实施例中,未主动监测到患者的直立性心动过速。在一些实施例中,未警告患者直立性心动过速。在一些实施例中,患者未同时治疗直立性心动过速。

[0142] 化合物1是具有非D2作用机制的抗精神病药,在精神病和抑郁症的动物模型中显示出广泛的功效。如下文实施例所述,化合物1显示出治疗精神分裂症的功效。具体来说,阳性和阴性症状量表(PANSS)总评分、PANSS子项评分(阴性、阳性、一般精神病理学)、临床总体印象-严重度(CGI-S)评分、简明阴性症状量表(BNSS)总评分和蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表(MADRS)总分均显示,用化合物1治疗的遭受精神分裂症急性加重的患者的病情有所改善(例如,与安慰剂相比)。

[0143] 因此,在一些实施例中,本申请的方法导致以下一项或多项结果:

- PANSS总评分较基线降低至少17.2;
- PANSS总评分的效应值至少为0.45;
- PANSS阳性子量表评分较基线降低至少5.5;
- PANSS阳性子量表评分的效应值至少为0.32;
- PANSS阴性子量表评分较基线降低至少3.1;
- PANSS阴性子量表评分的效应值至少为0.37;
- PANSS一般精神病理学子量表评分较基线降低至少9;

- PANSS一般精神病理学子量表评分的效应值至少为0.51;
- CGI-S评分较基线降低至少1;
- CGI-S评分的效应值至少为0.52;
- BNSS总评分较基线降低至少7.1;
- BNSS总评分的效应值至少为0.48;
- MADRS总评分较基线降低至少3.3;和/或
- MADRS总评分的效应值至少为0.32。

[0144] 在一些实施例中,本文所述的方法进一步包括治疗患者的失眠、焦虑或头痛的症状。在一些实施例中,患者发生失眠、焦虑、头痛或它们的任何组合的风险小于安慰剂。在一些实施例中,该方法最大限度地减少失眠、焦虑、头痛或它们的任何组合。

[0145] 在一些实施例中,症状是失眠。在一些实施例中,症状是焦虑。在一些实施例中,症状是头痛。在一些实施例中,本文所述的方法进一步包括治疗患者的头晕。在一些实施例中,失眠、焦虑、头痛、精神分裂症、嗜睡、躁动、恶心、腹泻和消化不良的风险,无论是单独还是作为一个群体,在临床上都不显著(即小于、相同或大约相同或类似于安慰剂)。

[0146] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐每天给药一次。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在4周的治疗期中每天给药(例如每天一次)。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在29天的治疗期中每天给药(例如每天一次)。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在1个月或更长时间(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月,或1、2、3、4或5年;长期地,持续地)内每天给药(例如每天一次)。在一些实施例中,口服给药化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在傍晚或晚上(例如,每天傍晚或晚上一次)给药。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐大约睡前(例如,每天睡前一次)给药。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在傍晚或晚上或大约睡前(例如,每天傍晚或晚上或睡前给药一次)给药。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在每天大约相同的时间(例如,每天傍晚或晚上或大约睡前的同一时间)给药。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐以约10mg至约250mg、约10mg至约200mg、约10mg至约150mg、约10mg至约100mg、约25mg至约100mg、约25mg、约50mg、约75mg或约100mg的日剂量(例如,日滴定剂量、日治疗剂量)给药。

[0147] 在一些实施例中,给药化合物1或其药学上可接受的盐包括滴定期和治疗期。在一些实施例中,在滴定期给药第一剂量的化合物1或其药学上可接受的盐,然后在治疗期给药治疗剂量的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,第二剂量的化合物1或其药学上可接受的盐在滴定期的第一剂量之后和治疗期给药的治疗剂量之前给药。第一剂量可以小于治疗剂量。在一些实施例中,第一剂量为每天50mg,第二剂量(如果给药)为每天75mg,治疗剂量为每天50mg,每天75mg或每天100mg。在一些实施例中,滴定期是3天,随后是治疗期(例如,从第4天开始并持续至,例如第29天,或持续六个月或更长时间,例如一年)。在一些实施例中,滴定期是7天,随后是治疗期(例如,从第8天开始并持续至,例如第29天,或持续六个月或更长时间,例如一年)。在滴定期为7天的一些实施例中,在第1-3天每天给药50mg化合物1或其药学上可接受的盐,并且在第4-7天每天给药75mg化合物1或其药学上可接受的盐。

[0148] 在一些实施例中,治疗剂量可以减少至较低的剂量(例如,从100mg剂量至75mg剂

量,从75mg剂量至50mg剂量,从50mg剂量至25mg剂量)。在一些实施例中,75mg剂量可以减少至50mg剂量。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐以每天约25mg至每天约100mg(例如,每天约25mg、每天约50mg、每天约75mg或每天约100mg)的灵活剂量给药。

[0149] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者精神分裂症的方法,包括每天以第一剂量持续1-3天向患者给药化合物1或其药学上可接受的盐,然后每天向患者给药治疗剂量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中第一剂量小于治疗剂量。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在第1-3天以第一剂量每天给药,并且化合物1或其药学上可接受的盐在第3天后(例如,在第4-29天)以治疗剂量每天给药。在一些实施例中,第一剂量是50mg,治疗剂量是75mg。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐每天给药一次。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐口服给药(例如,每天一次)。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在傍晚或晚上(例如,每天傍晚或晚上一次)给药。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐大约睡前(例如,每天睡前一次)给药。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在傍晚或晚上或大约睡前(例如,每天傍晚或晚上或睡前一次)给药。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐每天大约在同一时间(例如,每天傍晚或晚上或大约睡前的同一时间)给药。

[0150] 在一些实施例中,提供了治疗患者精神分裂症的方法,包括每天向患者给药50mg化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐每天给药一次。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在29天的治疗期内每天给药。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在6个月或更长时间(例如,7、8、9、10、11或12个月,或1、2、3、4或5年)内每天给药。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐口服给药。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在傍晚或晚上(例如,每天傍晚或晚上一次)给药。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐大约睡前(例如,每天睡前一次)给药。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在傍晚或晚上或在大约睡前(例如,每天傍晚或晚上或大约睡前一次)给药。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐每天大约在同一时间(例如,每天傍晚或晚上或大约睡前的同一时间)给药。

[0151] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的精神分裂症的方法,包括:

在治疗期内,每天经口服或给予患者75mg的化合物1或其药学上可接受的盐;

确定患者在治疗期内是否经历了不良反应;和

如果患者在治疗期间发生不良反应,将化合物1或其药学上可接受的盐的剂量减少至每天50mg。

[0152] 在一些实施例中,该方法还包括在治疗期间监测患者的不良反应。

[0153] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的精神分裂症的方法,该方法包括经口服给予患者治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,以在一次给药后1-4小时和多次给药后2-4小时在患者体内达到化合物1或其药学上可接受的盐的最大血药浓度,其中治疗有效量为每天50mg或75mg。

[0154] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的精神分裂症的方法,该方法包括经口服给予患者治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,以在7天内达到化合物1或其药学上可接受的盐的稳态血药浓度,其中治疗有效量为每天50mg或75mg。

[0155] 在一些实施例中,提供了一种在患有精神分裂症的患者中治疗失眠、焦虑或头痛

症状的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,症状是失眠。在一些实施例中,症状是焦虑症。在一些实施例中,症状是头痛。

[0156] 在一些实施例中,提供了一种治疗与精神分裂症相关的患者的失眠、焦虑或头痛症状的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0157] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的精神分裂症的方法,包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中患者发生失眠、焦虑或头痛或它们的任何组合的几率均少于安慰剂。

[0158] 在一些实施例中,提供了一种降低精神分裂症患者的PANSS总评分的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,该方法导致(i) PANSS总评分较基线降低至少17.2或(ii) PANSS总评分中的效应值至少为0.45。

[0159] 在一些实施例中,提供了一种降低精神分裂症患者的CGI-S评分的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,该方法导致(i) CGI-S评分较基线降低至少1或(ii) CGI-S评分的效应值至少为0.52。

[0160] 在一些实施例中,提供了一种降低精神分裂症患者的BNSS总评分的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,该方法导致(i) BNSS总评分较基线降低至少7.1,或者(ii) BNSS总评分中的效应值至少为0.48。

[0161] 在一些实施例中,提供了一种降低精神分裂症患者的MADRS总评分的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,该方法导致(i) MADRS总评分较基线降低至少3.3,或(ii) MADRS总评分的效应值至少为0.32。

[0162] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐可以作为药物组合物的一部分给药。本申请的药物组合物可以通过吸入、局部、直肠、鼻、口腔、舌下、阴道或经植入型药盒,口服或肠胃外给药。本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输液技术。

[0163] 在一些实施例中,该组合物经口服、腹膜内或静脉给药。本申请的组合物的无菌注射剂型可以是水性或油性的悬浮液。这些悬浮液可以根据本领域已知的技术,使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制。无菌注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。

[0164] 在一些实施例中,本申请的药学上可接受的组合物可以以任何口服可接受的剂型口服给药,所述剂型包括胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。

[0165] 在一些实施例中,本申请的药物组合物包括一种或多种药学上可接受的赋形剂,包括一种或多种粘合剂、膨松剂、缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、增粘剂或还原剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、乳浊剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、掩味剂、增香剂、调味剂、稀释剂、抛光剂、聚合物类体系、增塑剂和其他已知的添加剂,以提供良好的药物外观或帮助制备包括本申请组合物的药物或药品。本领域技术人员所熟知的载体和赋形剂的实施例在以下文章中进行了详细描述:例如Ansel、Howard C.等人的Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System(费城:Lippincott, Williams&Wilkins, 2004年);Gennaro、Alfonso R.等人的Remington: The Science and Practice of Pharmacy(费城:Lippincott, Williams&Wilkins, 2000年);和Rowe、Raymond C的Handbook of Pharmaceutical Excipients(芝加哥, Pharmaceutical

Press, 2005年)。

[0166] 在一些实施例中,赋形剂的非限制性实施例包括但不限于,玉米淀粉、马铃薯淀粉或其他淀粉、明胶,天然和合成的胶,例如阿拉伯胶、海藻酸钠、海藻酸、其他海藻酸盐、黄芪粉、瓜耳胶、纤维素及其衍生物(例如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素(例如,2208、2906、2910号)、羟丙基纤维素、二氧化钛、滑石粉、碳酸钙(例如颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖结合剂、高岭土、硅酸、山梨糖醇、淀粉、预胶化淀粉、琼脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾、羟基乙酸淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、其他淀粉、预胶化淀粉、其他淀粉、粘土、其他藻胶、其他纤维素、树胶、硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨糖醇、甘露醇、聚乙二醇、其他乙二醇、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、滑石粉、氢化植物油(例如、花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂、Sylloid硅胶(AEROSIL200(气相二氧化硅,由马里兰州巴尔的摩的W.R.Grace公司生产)、合成二氧化硅的凝聚型气溶胶(由得克萨斯州普莱诺的Degussa公司销售)、CAB-O-SIL(由马萨诸塞州波士顿的Cabot公司销售的热解二氧化硅产品)、着色剂,以及它们的混合物。

[0167] 在一些实施例中,根据已知和既定实践,药物组合物由一种或多种药学上可接受的赋形剂配制。因此,在一些实施例中,组合物被配制成,例如,液体、粉末、酏剂、可注射溶液或悬浮液。

[0168] 在一些实施例中,口服制剂可以以片剂、囊片或胶囊的形式提供,其中药理活性成分与惰性固体稀释剂混合。

[0169] 在一些实施例中,口服剂型是固体口服剂型。在一些实施例中,固体口服剂型包括片剂,并且在一些实施例中,固体口服剂型包括胶囊。片剂还可以包括造粒剂和崩解剂,并且可以是包衣的或未包衣的。

[0170] 在一些实施例中,可以提供局部用制剂,例如局部用溶液剂、洗剂、霜剂、软膏剂、凝胶剂、泡沫剂、贴剂、粉剂、固体剂、海绵剂、胶带、气化剂、糊剂或酏剂。

[0171] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的合适的日剂量是可有效产生治疗效果的化合物的最低剂量。这样的有效剂量通常取决于本文所述的因素,或如本领域普通技术人员所理解的因素。通常,患者经口服、静脉内和皮下给药的化合物1或其药学上可接受的盐的剂量范围为每天每千克体重约0.005mg至每千克体重约5mg。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的口服剂量为每天每千克体重约0.125mg至每千克体重约2.5mg。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的口服剂量为每天每千克体重约0.25mg至每千克体重约2.5mg。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的口服剂量为每天每千克体重约0.125mg至每千克体重约1.125mg。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的口服剂量为每天约10mg至约300mg。在另一个实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的口服剂量为每天约20mg至约250mg。在另一个实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的口服剂量为每天约100mg至约300mg。在另一个实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的口服剂量为每天约10mg至约100mg。在另一个实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的口服剂量为每天约50mg至约75mg。在另一个实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的口服剂量为每天约50mg至约200mg。以上列举的每个剂量范围都可以配

制成单个或多个单位剂量制剂。

[0172] 在一些实施例中,口服给药化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐每天给药。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐以每天约50mg或约75mg的剂量给药。

[0173] 在一些实施例中,该方法在单次口服给药后1-4小时和多次口服给药后2-4小时在患者体内达到化合物1或其药学上可接受的盐的最大血药浓度。在一些实施例中,该方法在单次口服给药后1-4小时在患者体内达到化合物1或其药学上可接受的盐的最大血药浓度。在一些实施例中,该方法在多次口服给药后2-4小时在患者体内达到化合物1或其药学上可接受的盐的最大血药浓度。

[0174] 在一些实施例中,该方法在7天内在患者体内实现了化合物1或其药学上可接受的盐的稳态血药浓度。

[0175] 在一些实施例中,在29天的治疗期内每天给药化合物1或其药学上可接受的盐。

[0176] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐可以与一种或多种第二活性剂组合使用,以治疗、预防和/或控制本文所述的疾病和病症。

[0177] 本申请的一些实施例包括治疗神经和精神疾病和病症的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。一些实施例包括预防或控制神经和精神疾病和病症的方法,包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐以预防或控制该疾病。

[0178] 《精神障碍诊断与统计手册》(第五版,以下简称“DSM-5”)由美国精神病学协会于2013年出版,并经过后续修订,该手册提供了一种标准的诊断系统,本领域技术人员可以据此诊断各种疾病和病症。

[0179] 如本文所使用的,术语“情绪障碍”包括抑郁症、重度抑郁症、重度抑郁障碍、轻度抑郁症、无精神病的重度抑郁症、患有精神病的重度抑郁症、忧郁症(之前称为内源性抑郁症)、非典型性抑郁症、心境恶劣障碍、躁狂抑郁症、双向障碍、双相抑郁症、双相I型障碍、双相II型障碍、双相III型障碍、循环性情绪障碍和慢性轻躁狂。

[0180] 精神疾病是大脑的病理状况,其特征易于可识别的症状,这些症状导致认知、情感或情绪或行为的最高综合方面的异常。这些症状在症状的严重性、持续时间和功能障碍方面可能有所不同。精神疾病困扰着全世界数以百万计的人,给人类带来巨大的痛苦,并由于患者生产力的丧失而导致巨大的经济负担。情绪障碍是一种精神疾病,通常被定义为一种异质性、典型复发性疾病,包括以普遍性情绪障碍、精神运动功能障碍和植物人症状为特征的单相(抑郁症)和双相(躁狂抑郁症)障碍。自杀是情绪障碍患者中最严重的并发症,是导致15%至25%具有情绪障碍的未经治疗的患者死亡的原因;在全部自杀人员中,未确认或未得到充分治疗的抑郁症患者占50%至70%。

[0181] 在一些实施例中,神经障碍是:抑郁症(例如,重度抑郁障碍或心境恶劣);双相障碍、季节性情感障碍;认知缺陷;纤维肌痛;疼痛(例如,神经性疼痛);睡眠相关的障碍(例如,睡眠呼吸暂停、失眠、嗜睡症、猝倒),包括由精神状况引起的睡眠障碍;慢性疲劳综合征;注意缺陷障碍(ADD);注意缺陷多动障碍(ADHD);不宁腿综合征;精神分裂症;焦虑症(例如,一般性焦虑症、社交焦虑症、恐慌症);强迫症;创伤后应激障碍;季节性情感障碍(SAD);经前焦虑症;绝经后血管舒缩症状(例如,潮热、盗汗);神经退行性疾病(例如,帕金森氏病、

阿尔茨海默病和肌萎缩性脊髓侧索硬化症)；躁狂症；心境恶劣障碍；循环性情绪障碍；肥胖症；和药物滥用或药物依赖(例如，可卡因成瘾、尼古丁成瘾)。在另一实施例中，化合物1或其药学上可接受的盐可用于治疗、预防和/或控制两种或更多种并存的病症/症状，例如精神病和抑郁症。

[0182] 神经障碍还包括脑功能障碍，包括但不限于，老年痴呆、阿尔茨海默型痴呆、认知、记忆力减退、健忘/遗忘综合症、癫痫、意识障碍、昏迷、注意力下降、语言障碍、伦诺克斯综合症、自闭症和多动综合征。

[0183] 在一些实施例中，本申请的方法所治疗的疾病或病症包括以下一种或多种：情绪障碍、双相障碍(BPD)、双相抑郁症、睡眠障碍、REM行为障碍、精神障碍、伴有激越和/或躁动的阿尔茨海默病、帕金森氏病精神病、精神分裂症、轻微精神病综合征、前期精神分裂症和情感分裂障碍。

[0184] 在一些实施例中，神经或精神疾病或病症是以下的一种或多种：情绪障碍、双相障碍(BPD)、双相抑郁症、睡眠障碍、REM行为障碍、精神障碍、伴有激越和/或躁动的阿尔茨海默氏病、帕金森氏病精神病、精神分裂症、轻微精神病综合征、前期精神分裂症和情感分裂障碍。

[0185] 在一些实施例中，神经或精神疾病或病症选自精神病，包括精神分裂症(偏执型、紊乱型、紧张型或未分化型)、精神分裂症样的障碍、分裂情感性障碍、妄想症、短暂性精神病、共有型精神病、心理作用性障碍、攻击、精神错乱、帕金森病、兴奋性精神病，由于一般医学状况和物质诱发或药物诱发(例如苯环己哌啶、氯胺酮和其他解离性麻醉剂、安非他明及其他精神兴奋剂和可卡因)的精神障碍的精神病，与情感障碍有关的精神病，短暂的反应性精神病，分裂情感性精神病，“精神分裂症谱系”障碍，例如精神分裂症或分裂型人格障碍、或者与精神病相关的疾病(例如，重度抑郁症、躁狂(双相)抑郁症、阿尔茨海默病和创伤后应激综合症)，包括精神分裂症和其他精神病的阳性、阴性和认知症状；焦虑症，包括急性应激障碍、广场恐惧症、广泛性焦虑症、强迫症、惊恐发作、恐慌症、创伤后应激障碍、分离性焦虑症、社交恐惧症、特定恐惧症、药物诱发的焦虑症和一般医学状况引起的焦虑症；物质相关性障碍和成瘾行为(包括由物质引起的谵妄、持续性痴呆、持续性遗忘症、精神病性障碍或焦虑症；对包括酒精、安非他命、大麻、可卡因、致幻剂、吸入剂、尼古丁、阿片类药物、苯环己哌啶、镇静剂、催眠药或抗焦虑药等物质的耐受性、依赖性 or 戒断)；以及伴有激越和/或精神病的阿尔茨海默病。

[0186] 在一些实施例中，神经或精神疾病或病症选自抑郁症，包括但不限于单相抑郁症、季节性抑郁症和产后抑郁症、非典型性抑郁症、紧张性抑郁症、老年性抑郁症、内源性抑郁症、抑郁型抑郁症、围产期抑郁症、情境抑郁症、慢性抑郁症、双相抑郁症、重度抑郁症(MDD)、具有综合特征的重度抑郁症(MDD-MF)、难治性抑郁症(TRD)和心境恶劣，以及与情绪低落(悲伤)、注意力不集中、失眠、疲劳、食欲不振、过度内疚和自杀念头、经前综合症(PMS)和经前焦虑症(PDD)、由于一般医学状况引起的情绪障碍以及物质诱发的情绪障碍。

[0187] 在一些实施例中，神经或精神疾病或病症选自双相障碍，包括但不限于，双相抑郁、双相I型障碍、双相II型障碍、循环性情绪障碍、物质/药物诱导的双相和相关障碍、由于其他医学状况引起的双相和相关障碍、其他特定双相和相关障碍，以及非特定双相和相关障碍。

[0188] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症选自进食障碍,包括但不限于饮食失调,例如,肥胖症、神经性贪食症、异食癖和强迫性饮食失调。

[0189] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症选自睡眠障碍,包括但不限于失眠、睡眠紊乱、时差、睡眠过度、猝倒、睡眠呼吸暂停、阻塞性睡眠呼吸暂停、REM睡眠行为障碍、不宁腿综合征、周期性肢体运动障碍、昼夜节律性睡眠障碍、睡眠相位后移综合征、梦游、夜惊、遗尿、快速眼动睡眠行为障碍、轮班工作睡眠障碍、白天过度嗜睡、非24小时睡醒周期障碍、睡眠麻痹和嗜睡症。

[0190] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症是双相障碍。双相障碍(包括双相I型和双相II型)是一种严重的精神病,患病率为约人口的2%,并且对两性有相似的影响。它是一种复发-缓解型疾病,其特征是在情绪升高(躁狂)和抑郁之间循环,这使其与其他疾病(例如,重度抑郁症和精神分裂症)区分开来。

[0191] 尽管大多数人都会经历严重的抑郁情绪,但双相I型的定义标准是发生完全的躁狂发作。躁狂的症状包括情绪升高或烦躁不安、活动过度、过于夸张、睡眠需求减少、思绪翻腾,在某些情况下还包括精神错乱。抑郁发作的特征是兴趣缺失、情绪低落、绝望、自卑、注意力不集中和无精打采。双相II型被定义为重度抑郁发作和轻度躁狂发作(躁狂程度较轻),但是患者在抑郁状态下的时间更多。其他相关疾病包括循环性情绪障碍。

[0192] 在双相II型障碍中,抑郁发作与轻度躁狂(相对较轻的非精神病性时期,通常<1周)交替发生。在轻度躁狂发作期间,情绪高昂、睡眠需求减少、精神运动活动加速,超出了患者的正常水平。通常,这种变化是由昼夜节律因素引起的(例如,上床睡觉时情绪抑郁,清晨醒来处于轻度躁狂状态)。睡眠过度 and 暴饮暴食是典型特征,并可能季节性(例如,秋季或冬季)复发。抑郁期会出现失眠和食欲不振。对于某些人来说,轻度躁狂期是可以自适应的,因为它们与高能量、自信和超常的社会功能有关。许多患者通常会在抑郁期结束时感到愉悦的情绪升高,除非特别询问,否则他们不会报告这种情况。

[0193] 具有重度抑郁发作和双相障碍家族史(非正式地称为双相III型)的患者通常表现出不易察觉的轻度躁狂倾向;他们的性格被称为“情感增盛”(即积极进取、雄心勃勃且以成就为导向)。

[0194] 在循环性情绪障碍中,不太严重的轻度躁狂期和轻微抑郁期遵循不规则的病程,每个周期持续几天。循环性情绪障碍通常是双相II型障碍的前兆。但它也可能以极端的情绪状态出现,而不会因严重的情绪障碍而复杂化。在这种情况下,与迟钝性抑郁症的短暂周期相伴随的低自信心和睡眠增加、兴高采烈或热情增加和睡眠缩短交替出现。在另一种形式中,低级抑郁特征占主导,双相性倾向主要通过抗抑郁药诱发兴高采烈或兴奋程度来显示。在慢性轻度躁狂中,临床上很少见的一种形式,兴高采烈时期占主导,习惯性睡眠时间减少至<6小时。出现这种形式的人会持续变得开朗、自信、精力充沛、充满计划、无远见、过度投入和爱管闲事。他们冲动焦躁不安,喜欢冒失地与人搭话。

[0195] 因此,在一些实施例中,神经系统或精神的疾病或病症是以下一种或多种:双相I型障碍、双相II型障碍、循环性情绪障碍、其他特定的双相和相关的障碍,或者非特定的双相和相关的障碍,以及以焦虑苦恼为指标的双相I型障碍或双相II型障碍,其具有混合特征、快速循环周期、忧郁特征、非典型特征、心境一致的精神病特征、情绪不一致的精神病特征、紧张症、围产期发作和/或季节性模式。Hu等人的最新论文[Prim Care Companion CNS

Disord.2014;16(2):PCC.13r01599]强调指出,双相障碍虽然在基层医疗机构中经常发生,但通常会被误诊或未被诊断。DSM-5试图通过纳入混合指标来捕获具有亚综合征混合症状的大部分患者。

[0196] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症是抑郁症。抑郁症包括但不限于,单相抑郁症、季节性抑郁症和产后抑郁症、非典型性抑郁症、紧张性抑郁症、老年抑郁症、内源性抑郁症、抑郁型抑郁症、围产期抑郁症、情境抑郁症、慢性抑郁症、双相抑郁症、重度抑郁症(MDD)、具有综合特征的重度抑郁症(MDD-MF)、耐药性抑郁症(TRD)和心境恶劣,以及与情绪低落(悲伤)、注意力不集中、失眠、疲劳、食欲不振、过度内疚和自杀念头、经前综合症(PMS)和经前焦虑症(PDD)、由于一般医学状况引起的情绪障碍以及物质诱发的情绪障碍有关。

[0197] 抑郁症是一种情感障碍,其发病机理无法用任何单一原因或理论来解释。不幸的是,对于用抗抑郁药物治疗的临床反应欠佳的抑郁症患者的治疗选择有限。开始抗抑郁治疗的患者中约百分之三十(30%)对通常用于治疗抑郁的一线抗抑郁药表现出次优的或延迟的临床反应。

[0198] 典型地,如果患者在用抗抑郁药治疗数周后表现出次优的或延迟的临床反应,则临床医生的最初方法是增加抗抑郁药的剂量。如果增加剂量后患者的反应仍不令人满意,许多临床医生将采用的最常见方法是:a)换用另一种抗抑郁药;或者b)增加第二种抗抑郁药;或者c)通过服用诸如碳酸锂、甲状腺激素(三碘甲状腺氨酸)、精神刺激药、莫达非尼、非典型抗精神病药、丁螺环酮或哌罗洛尔之类的药物尝试增强治疗。

[0199] 临床抑郁症在其完整的症状表达中表现为重度抑郁症,发作进程不同,发作周期之间具有不同程度的残留表现。情绪通常是沮丧、急躁和/或焦虑。患者可能会表现出痛苦的、紧锁眉头、嘴角向下弯曲、姿势颓废、缺乏眼神交流以及单音节(或缺失)讲话。这种病态情绪可能伴随着充满内疚和自我贬低的想法、专注力下降、犹豫不定,对日常活动的兴趣减少、社交退缩、无助、绝望以及反复出现死亡和自杀的念头。睡眠障碍很常见。在某些情况下,这种病态情绪很严重,患者以泪洗面。患者抱怨无法体验正常的情绪-包括悲伤、高兴和喜悦-并感到世界变得苍白无色、了无生机和死气沉沉。

[0200] 忧郁症(以前称为内源性抑郁症)的特征是明显的精神运动减慢(思维和活动)或者烦乱(例如,躁动、搓手、言语迫切)、体重减轻、莫名内疚和丧失体验快乐的能力。情绪和活动每天都会变化,早晨达到最低点。大多数忧郁症患者抱怨在深夜难以入睡,多次觉醒,和在清晨失眠。性欲往往会降低或丧失。可能发生闭经。厌食和体重减轻可能导致消瘦和继发性电解质平衡紊乱。

[0201] 在非典型抑郁症中,与植物人相反的特征是主要的临床表现;它们包括焦虑-恐惧症状、夜间恶化、初期失眠、嗜睡(通常持续到白天)、食欲亢进、体重增加。与忧郁症患者不同,非典型抑郁症患者在面对潜在的积极事件时情绪会变得开朗起来,但经常会因为一点点的逆境而陷入严重的沮丧。非典型抑郁症和双相II型障碍有很多重叠。

[0202] 在轻郁症中,抑郁症状通常在儿童或青少年期开始隐伏,并在多年或数十年中经历间歇性或低度的过程;重度抑郁发作可能使之复杂化(双重抑郁)。在单纯的心境恶劣中,抑郁的临床表现发生在低于阈值的水平,并且与抑郁性格明显重叠:习惯性地忧郁、悲观、无幽默感或无趣;被动和无精打采;性格内向;多疑、吹毛求疵或怨天尤人;自我批评、自我责难和自我贬低;并沉浸在缺点、失败和负面事件中。

[0203] 对许多抑郁症患者的全面评估显示出双相性特征,并且多达五分之一的抑郁症患者也发展出明显的轻度躁狂或狂热。大多数从单相障碍到双相障碍的转变都在抑郁临床表现发作的5年内发生。转变的预测因素包括抑郁症的早期发作(<25岁)、产后抑郁症、抑郁症的频繁发作、采用躯体治疗(例如抗抑郁药、光疗、剥夺睡眠、电休克治疗)时情绪快速升高,以及连续三代出现情绪障碍的家族史。

[0204] 在发作期之间,双相障碍患者表现出抑郁情绪,并且有时表现出高能量活动;双相抑郁症的发展和社会功能的打乱比单相抑郁症更为普遍。在双相障碍中,与单相障碍相比,抑郁发作期更短(3至6个月)、发病年龄更年轻、发作更突然、以及周期(从一次发作到下一次发作的时间)更短。在双相障碍的快速循环形式(通常定义为每年 ≥ 4 次发作)中,周期性尤为突出。此外,双相障碍的抑郁发作期是BPD的治疗难点。例如,精神病学家指出,在所有双相障碍中,约25%的患者在躁狂发作期间难以治疗,而在抑郁症的发作期间约70%难以治疗。

[0205] 因此,在一些实施例,神经或精神方面的疾病或病症是以下一种或多种:双相抑郁症、重度抑郁障碍(MDD)、持续性抑郁障碍(心境恶劣)、经前焦虑症(PMDD)、具有混合特征的重度抑郁障碍(MDD-MF)、由其他医学状况引起的抑郁障碍、其他特定的抑郁障碍、非特定的抑郁障碍或耐药性抑郁症(TRD)、以焦虑痛苦为指标的重度抑郁障碍,具有混合特征、忧郁特征、非典型特征、心境一致的精神病特征、心境不一致的精神病特征、紧张症、围产期发作,和/或季节性模式和季节的性情感障碍。

[0206] 应当理解,TRD是在临床精神病学中用于描述对至少两种抗抑郁药的适当疗程没有充分反应的重度抑郁症(MDD)病例的术语。

[0207] 在一些实施例,抑郁障碍与急性自杀或自杀念头有关。美国食品和药物管理局已采用“黑匣子”标签警告,表明抗抑郁药可能会增加患有抑郁障碍(例如MDD)的某些儿童、青少年和年轻人(不超过24岁)的自杀想法和行为的风险。在一些实施例,相信本申请的组合物和方法不会增加患有抑郁障碍(例如MDD)的儿童、青少年和/或年轻人的自杀想法和/或行为的风险。在一些实施例,本申请提供了用于治疗儿童、青少年和/或年轻人中的抑郁障碍(例如MDD)、而不会增加自杀想法和/或行为的风险的一种或多种症状的药物和方法。

[0208] 在一些实施例,神经或精神方面的疾病或病症是精神分裂症。精神分裂症是一种来源不明的疾病,通常在成年初期首次出现,其显著特点是,如精神病症状、阶段性进展和发展、和/或社交行为和专业能力下降。典型的精神病症状是思想内容混乱(例如,多重、零碎、不连贯、难以置信或简单的妄想内容或迫害想法)和心智混乱(例如,无关联、异想天开、缺乏连贯性以致于无法理解),感觉(例如,幻觉)、情绪(例如肤浅或不适当的情绪)、自我感知、意图、冲动和/或人际关系的障碍,以及精神运动障碍(例如,紧张症)。其他症状也与这种疾病有关。精神分裂症可分为亚组:偏执型,特征是妄想和幻觉、无思维障碍、行为紊乱和情感冷淡;紊乱型,也称为“青春型精神分裂症”,其中思维障碍和情感冷淡同时存在;紧张型,其中精神运动障碍很明显,症状可包括紧张性木僵和蜡样屈曲;和未分化型,其中存在精神病症状,但尚未达到偏执型、紊乱型或紧张型的标准。精神分裂症的症状通常表现为三大类:阳性、阴性和认知症状。阳性症状是代表正常经历的“过度”症状,例如幻觉和妄想。阴性症状是指患者缺乏正常体验(如快感缺乏和缺少社交互动)的症状。认知症状与精

精神分裂症的认知障碍有关,例如缺乏持续性注意和决策力不足。

[0209] 因此,在一些实施例中,神经或精神方面的疾病或病症是以下一种或多种:精神分裂型(人格)障碍、妄想症、短暂性精神病、精神分裂症样疾病、精神分裂症、情感分裂症、物质/药物诱发的精神病、由于其他医学状况导致的精神病性疾病、其他特定的精神分裂症谱以及其他精神病性障碍、非特定的精神分裂症谱和其他精神病性障碍。

[0210] 应当理解,分裂情感性障碍包括既包括精神分裂症又包括情绪障碍的方面的疾病,例如重度抑郁障碍、双相障碍等。

[0211] 在一些实施例中,神经或精神方面的疾病或病症是焦虑症。焦虑症的特征是恐惧、担忧和不安,通常由于对情况的过度反应而普遍存在且无明确目的。焦虑症在引起恐惧、焦虑或回避行为的对象的情况或类型以及相关的认知观念方面有所不同。焦虑与恐惧的不同之处在于,焦虑是对感知到的未来威胁的情感反应,而恐惧与感知到的或真实的直接威胁相关。它们在相关思想或信念的内容上也有所不同。焦虑症的实例包括分离性焦虑症、选择性缄默症、特定恐惧症、社交焦虑症(社交恐惧症)、恐慌症、惊恐发作、广场恐惧症、广泛性焦虑症、物质/药物诱发的焦虑症、由其他医学状况引起的焦虑症、疾病焦虑症、社交(语用)交流障碍、其他特定的焦虑症和未指定的焦虑症;与压力源有关的障碍,包括反应性依恋障碍、去抑制性社会参与障碍、创伤后应激障碍(PTSD)、急性应激障碍和适应障碍。

[0212] 在一些实施例中,神经或精神方面的疾病或病症是睡眠障碍,包括由精神状况(包括但不限于,失眠、睡眠不宁、时差、嗜睡、猝倒)引起的睡眠障碍、与睡眠相关的障碍(例如,睡眠呼吸暂停、失眠、嗜睡症、猝倒)、阻塞性睡眠呼吸暂停、REM睡眠行为障碍、不宁腿综合征、周期性肢体运动障碍、昼夜节律性睡眠障碍、睡眠相位后移综合征、梦游、夜惊、遗尿、快速眼动睡眠行为障碍、轮班工作睡眠障碍、白天过度嗜睡、非24小时睡醒周期障碍、睡眠麻痹和嗜睡症。

[0213] 在一些实施例中,神经或精神方面的疾病或病症是社交功能障碍。在一些实施例中,社交功能障碍是神经发育障碍、强迫症或破坏性、冲动控制和行为障碍。在一些实施例中,社交功能障碍是语言障碍、语音障碍、儿童期口语流利性障碍(口吃)、社交沟通障碍、发育协调障碍、典型的运动障碍、抽动症、妥瑞氏症、持续性(慢性)运动或声音抽动症、暂时性抽动症、另一种特定的抽动症、未定型的抽动症、强迫症或冲动控制障碍。在一些实施例中,社交功能障碍是语言障碍、语音障碍、儿童期口语流利性障碍(口吃)、社交沟通障碍、发育协调障碍、典型的运动障碍、抽动症、妥瑞氏症、持续性(慢性)运动或声音抽动症、暂时性抽动症、另一种指定的抽动症或未定型的抽动症。在一些实施例中,社交功能障碍是语言障碍、语音障碍、儿童期口语流利性障碍(口吃)或社交沟通障碍。在一些实施例中,社交功能障碍是语言障碍、儿童期口语流利性障碍(口吃)、社交沟通障碍,发育协调障碍、典型的运动障碍、持续性(慢性)运动或语音抽动症、暂时性抽动症、其他指定的抽动症或未定型的抽动症。

联合疗法

[0214] 在一些实施例中,本文公开的化合物提供了一种治疗本文所述的神经和/或精神方面的疾病或病症的方法,包括将本文公开的化合物与一种或多种药剂联合使用。可与本申请化合物联合使用的合适的药物包括抗帕金森病药物、抗阿尔茨海默病药物、抗抑郁药、抗精神病药、抗缺血药、中枢神经系统抑制剂、抗胆碱能药、促智药、癫痫药、注意力(例如,

ADD/ADHD) 药物、促睡眠药物、促觉醒药物和止痛药。

[0215] 合适的抗帕金森病药物包括多巴胺替代疗法(例如左旋多巴、卡比多巴、COMT抑制剂,例如恩他卡朋或托卡朋)、多巴胺激动剂(例如D1激动剂、D2激动剂、D1/D2混合激动剂、溴隐亭、培高利特、卡麦角林、罗匹尼罗、普拉克索、吡贝地尔或阿扑吗啡与多潘立酮结合使用)、组胺H2拮抗剂、单胺氧化酶抑制剂(如司来吉兰、雷沙吉兰、沙芬酰胺和反苯环丙胺)、某些非典型抗精神病药如匹莫范色林(非多巴胺能非典型抗精神病药和5-羟色胺5-HT_{2A}受体的反向激动剂)和金刚烷胺。

[0216] 在一些实施例中,本申请的化合物可以与下列药物联合使用:左旋多巴(具有或不具有选择性脑外脱羧酶抑制剂,如卡比多巴或苄丝肼)、抗胆碱能药如比哌立登(任选地,其盐酸盐或乳酸盐)和三己芬迪(苯己基)盐酸盐(trihexyphenidyl (benzhexyl) hydrochloride)、COMT抑制剂如恩他卡朋或托卡朋、MAOa/B抑制剂、抗氧化剂、A_{2a}腺苷受体拮抗剂、胆碱能激动剂、NMDA受体拮抗剂、5-羟色胺受体拮抗剂和多巴胺受体激动剂,如阿仑替莫、溴隐亭、非诺多泮、麦角乙脲、那高利特、培高利特和普拉克索。可以理解,多巴胺激动剂可以是药学上可接受的盐的形式,例如氢溴酸阿仑替莫、甲磺酸溴隐亭、甲磺酸非诺多泮、那高利特盐酸盐和甲磺酸培高利特。麦角乙脲和普拉克索通常以非盐形式使用。

[0217] 合适的抗阿尔茨海默病药物包括β-分泌酶抑制剂、γ-分泌酶抑制剂、胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐、加兰他敏或卡巴拉汀)、HMG-CoA还原酶抑制剂、NSAID(包括布洛芬、维生素E和抗淀粉样蛋白抗体)。在一些实施例中,抗阿尔茨海默氏病药物是美金刚。

[0218] 合适的抗抑郁药和抗焦虑药包括去甲肾上腺素再摄取抑制剂(包括叔胺三环类和仲胺三环类)、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI)、单胺氧化酶可逆抑制剂(RIMA)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、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、神经激肽-1受体拮抗剂、非典型抗抑郁药、苯二氮卓类药物、5-HT_{1A}激动剂或拮抗剂,特别是5-HT_{1A}受体部分激动剂和促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)受体拮抗剂。

[0219] 具体的合适的抗抑郁药和抗焦虑药包括阿米替林、氯米帕明、多塞平、丙咪嗪和曲米帕明;阿莫沙平、地昔帕明、西酞普兰、依他普仑、马普替林、去甲替林和普罗替林;氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林;异卡波肼、苯乙肼、反苯环丙胺和司来吉兰;吗氯贝胺;文拉法辛;去甲文拉法辛、度洛西汀;阿瑞匹坦;安非他酮、维拉佐酮、米氮平、锂、奈法唑酮、曲唑酮和维洛沙秦;阿普唑仑、氯氮卓、氯硝西泮、二钾氯氮卓、安定、哈拉西泮、劳拉西泮、奥沙西泮和普拉西泮;丁螺环酮、氟辛克生、吉哌隆和伊沙匹隆、瑞波西汀、沃替西汀、二钾氯氮和氯胺酮及其药学上可接受的盐。在一些实施例中,合适的抗抑郁药和抗焦虑药是噻奈普汀或其药学上可接受的盐。

[0220] 合适的抗精神病药和情绪稳定剂包括D₂拮抗剂、5HT_{2A}拮抗剂、非典型抗精神病药、锂和抗惊厥药。

[0221] 具体的合适的抗精神病药和情绪稳定剂包括氯丙嗪、氟苯那嗪、氟哌啶醇、氨磺必利、奋乃静、硫利达嗪、三氟拉嗪、阿立哌唑、阿塞那平、氯氮平、奥氮平、帕潘立酮、依匹哌唑、帕潘立酮、卡利拉嗪、匹莫范色林、伊潘立酮、卢美哌隆、MIN-101、喹硫平、利培酮、齐拉西酮、鲁拉西酮、氟哌噻吨、左旋丙嗪、哌氰嗪、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、珠氯噻醇、奥氮平和氟西汀、锂、卡马西平、拉莫三嗪、丙戊酸、伊潘立酮、替沃噻吨、加巴喷丁、噻加宾及其

药上可接受的盐。

[0222] 合适的癫痫药包括左乙拉西坦、奥卡西平、氯巴占、瑞替加滨、唑尼沙胺、非尔氨酯、醋酸艾司利卡西平、布洛芬、卡马西平、噻加宾、甲琥胺、普罗加比、丙戊酸、拉莫三嗪、布瓦西坦、卢非酰胺、托吡酯和吡仑帕奈。

[0223] 合适的注意力药物包括哌醋甲酯、阿托西汀、胍法辛、D-安非他明、赖氨酸安非他命、甲基苯丙胺和可乐定。

[0224] 合适的促睡眠药物包括雷美替胺、三唑仑、唑吡酮、右佐匹克隆、唑吡坦、羟基安定和曲唑酮。

[0225] 合适的促觉醒药物包括莫达非尼、D-安非他明、咖啡因和阿莫达非尼。

[0226] 合适的止痛药包括右美沙芬、他喷他多、丁丙诺啡、可待因、芬太尼、氢可酮、氢吗啡酮、吗啡、纳洛西酮、羟考酮、曲马多、加巴喷丁、二氟泼尼酯、普瑞巴林、乙酰水杨酸、溴芬酸、双氯芬酸、二氟尼柳、吲哚美辛、酮咯酸、美洛昔康和萘普生。

[0227] 在一些实施例中，本文公开的化合物和组合物可以与其他疗法组合使用。合适的疗法包括心理疗法、认知行为疗法、电惊厥疗法、经颅磁刺激、迷走神经刺激和深部脑刺激。

实施例

[0228] 实施例1.1:为期4周的临床研究

[0229] 在一项为期4周、随机、双盲、平行组、安慰剂对照、灵活剂量的多中心试验中，评价化合物1在患有精神分裂症的急性精神病成人受试者中的功效和安全性。年龄在18至40岁(含)的住院患者(男性和女性)如果符合入选标准，就有资格入选。入选标准包括：

1. 受试者符合DSM-5精神分裂症标准，该标准通过临床访谈(使用DSM-5作为参考并使用SCID-CT确认)确定，无论是否治疗，患病时间大于或等于6个月；

2. 受试者在筛选和基线时(第1天)的CGI-S评分 ≥ 4 (中等或更高)；

3. 受试者在筛选和基线时(第1天)的PANSS总评分 ≥ 80 ，以及错觉、概念混乱、幻觉行为和异常思想内容中的两项或两项以上的PANSS分项评分 ≥ 4 ；

4. 受试者正在经历精神病症状的急性恶化(持续时间不超过两个月)，表现如下(i) 在一个或多个领域(例如工作、社交或个人护理或卫生)的机能明显恶化；(ii) 在筛选时因急性精神病发作需要住院治疗，或在筛选前为治疗急性精神病性发作住院不超过连续两周；

5. 受试者此前因精神分裂症急性加重而住院治疗不超过两次(不包括目前的住院治疗)；

6. 在基线时，受试者的SAS(Simpson-Angus量表)总评分 < 5 。

[0230] 如果患者符合以下任何排除标准，则被排除在研究之外：

1. 在C-SSRS评估中或在筛选期间(例如，在过去一个月)和/或在基线时，受试者对自杀意念第4项(有某种行动意图的主动自杀意念，但没有具体计划)或第5项(有具体计划和意图的自杀意念)的回答为“是”；

2. 受试者之前服用过化合物1；

3. 受试者存在与DSM-5定义的精神分裂症以外的主要精神疾病一致的终身病史或症状，包括但不限于酒精使用障碍(过去12个月内)、过去12个月内物质(尼古丁或咖啡因除外)使用障碍、重度抑郁障碍、双相抑郁、躁狂、分裂情感障碍、强迫症、创伤后应激障碍；

4. 根据调查人员的判断,受试者有伤害自我、他人或物体的重大风险;
5. 受试者在筛选前三个月内企图自杀;
6. 受试者非自愿住院;
7. 受试者在筛选时接受的抗精神病药物的总剂量相当于 $\geq 12.0\text{mg/天}$ 的氟哌啶醇,但如果这种治疗持续时间少于两周,则受试者可能符合条件;
8. 受试者在筛选前6个月内接受过电惊厥治疗(ECT)或预计在研究期间需要ECT;
9. 如果在筛选前一年的时间内以足够剂量给药至少四周,受试者对两种或两种以上上市售抗精神病药物没有反应,则研究人员判定受试者对抗精神病药物治疗有耐药性;
10. 受试者有用氯氮平治疗难治性精神病的病史和/或受试者在筛选的四个月内(出于任何原因)曾使用氯氮平治疗;
11. 受试者在签署知情同意书之前的六个月内参加或参与了调查或销售的化合物或装置的研究,或在签署知情同意书之前的24个月内参加了两项或两项以上的研究;
12. 在筛选阶段之前,受试者已接受长效抗精神病药物治疗,除非最后一次注射是至少一个治疗周期或至少30天(以较长时间为准)。

[0231] 为了符合随机分组条件,患者需符合以下随机分组标准:

1. 受试者在基线时(第1天)的PANSS总分 ≥ 80 ;
2. 受试者在以下PANSS项目中的两项或两项以上的基线PANSS项目评分 ≥ 4 :错觉、概念混乱、幻觉行为和异常思想内容;
3. 受试者在筛选和基线访视之间没有表现出PANSS总评分下降(改善) $\geq 20\%$,或在基线时PANSS总评分没有下降到80分以下;
4. 受试者在基线时的CGI-S评分 ≥ 4 ;
5. 受试者在基线时的SAS总评分 < 5 ;
6. 受试者在基线时的C-SSRS评估中对自杀意念项目4(有某种行动意图的自杀意念,但没有具体计划)或项目5(有具体计划和意图的自杀意念)均未回答“是”(自上次访视以来);
7. 受试者在基线时符合所有其他入选标准,且不符合任何排除标准。

[0232] 化合物1的治疗使用0号瑞典橘色胶囊(50mg或75mg),每天口服一次。化合物1每天晚上睡前服用,随餐或不随餐。患者在第1天至第3天接受50mg/天的化合物1。在第4天,允许(但不要求)患者将剂量增加至75mg/天。此后,如果需要增加剂量以优化疗效,则根据研究者的判断,从第4次访视(第1周)开始,在定期/每周访视时增加。为了避免产生耐受性,可以高于每周一次的频率减少剂量。患者在第6次随访(第3周)之前都是灵活给药,此后不允许调整剂量。治疗时间为四周。

[0233] 对应的安慰剂治疗使用0号瑞典橙色胶囊,每天口服一次。每晚睡前在同一时间进行安慰剂治疗,随餐或不随餐。在整个研究中随机分配到安慰剂组的受试者接受安慰剂治疗。

[0234] 化合物1和安慰剂均以泡罩板提供,其包装、标签、重量、外观和给药计划相同。

[0235] 允许使用抗胆碱能药物或普萘洛尔治疗静坐不能和运动障碍。允许使用劳拉西泮、替马西泮和右佐匹克隆(或其等效物)治疗焦虑或失眠,但不能在任何试验评估前8小时内使用。主要疗效终点是阳性和阴性症状量表(PANSS)总评分在第4周时较基线的变化。预

先设定的次要疗效终点包括临床总体印象-严重度 (CGI-S) 评分、PANSS子量表评分、简明阴性症状量表 (BNSS) 总评分和蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表 (MADRS) 总评分; PANSS应答 (定义为PANSS总评分提高 $\geq 20\%$) 在第4周时较基线的变化; 以及不相关的PANSS评分矩阵 (UPSM) 转换的PANSS因子严重性评分较基线的变化。UPSM转换的PANSS因子通过校正PANSS各个分项之间的相关改善, 来更具体地测量药物对精神分裂症临床症状领域的影响。使用重复测量的混合模型 (MMRM) 分析了主要和次要疗效指标较基线的变化。

[0236] 研究设计: 该研究包括三个阶段: (1) 筛选/洗脱期 (长达14天), (2) 治疗期 (住院四周), 和 (3) 后续访视 (对于在第7次访视 (第4周) 前停止或完成研究但未选择参加开放标签扩展研究 (实施例1.2所述) 的受试者, 在最后一次服用研究药物剂量后7天)。在筛选/洗脱期, 对患者进行长达14天的资格评估, 在此期间, 他们以符合标签建议和常规医疗实践的方式逐渐减少所有精神药物的使用。受试者在筛选/洗脱期一直住院。

[0237] 在双盲阶段, 患者住院治疗至第4周, 此时他们有资格出院。在基线 (第1天), 成功完成先前药物洗脱并符合随机化标准的受试者以1:1的比例随机分配到两个治疗组中的一个: 化合物1组 (接受50mg/天或75mg/天的灵活剂量, 为期四周) 或安慰剂组 (为期四周)。研究药物剂量开始于基线访视的当晚。如上所述, 在研究的剩余时间中, 患者继续每天晚上接受一次治疗。

[0238] 完成双盲治疗阶段的受试者有资格参加一项单独的、开放标签的26周扩展研究。在研究早期中止或完成研究但未进入6个月扩展研究的受试者需要在服用最后一剂研究药物或安慰剂后7天 (± 2 天) 完成后续访视。

[0239] 安全性: 安全性评估包括监测不良反应和严重不良反应、评估生命体征和体重、实验室检查 (包括空腹血脂和血糖水平) 和12导联心电图。使用Simpson-Angus量表 (SAS; 评分范围从0到40, 分数越高表示10个域中的锥体外系体征越多, 每个域的评分从0到4) 评估锥体外系症状, 使用Barnes评定量表 (BARS; 全球临床评估分数范围为从0到5, 分数越高表示静坐不能越严重) 评估药物引起的静坐不能, 使用异常不自主运动量表 (AIMS; 评分范围从0到44, 分数越高表示异常不自主运动越频繁和严重) 评估异常不自主运动。使用哥伦比亚自杀严重程度评定量表 (C-SSRS) 评估自杀倾向。使用匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI; 全球评分范围为从0到21, 分数越高表示睡眠质量越差) 评估睡眠质量。

[0240] 统计分析方法: 在改良意向治疗人群中进行疗效分析, 其中包括所有被随机分组、接受至少一剂化合物1或安慰剂, 并基于PANSS或CGI-S量表进行基线测量和至少一次基线后疗效测量的患者。然而, 所有患者都符合这些标准, 改良意向治疗人群与意向治疗人群相同。安全人群包括所有被随机分组并接受至少一剂化合物1或安慰剂的患者。本试验中没有进行中期分析或非盲数据监测。

[0241] 主要疗效终点采用重复测量的混合模型进行评估; 效应值的计算方法为: 在第4周, 化合物1组和安慰剂组在基线评分变化上的差异绝对值, 除以两组间评分变化差异的合并标准差。为了评估混合模型对主要终点的重复测量分析的稳健性, 以及由于早期退出而导致的数据缺失的潜在影响, 作为敏感性分析, 进行了临界点分析和基于安慰剂的多重归因的模式混合模型分析。

[0242] 次要疗效终点也使用重复测量的混合模型进行评估, 但UPSM转换的PANSS因子除外, 其使用预先指定的协方差分析模型评估完成4周试验的患者在特定域的变化。由于未对

多重比较进行调整,无法对次要疗效终点进行推论;这些结果仅以未经调整的95%置信区间的点估计值表示。使用逻辑回归模型评估PANSS应答,以基线时PANSS总评分作为协变量。

[0243] 描述性统计用于分析安全性数据,包括不良反应、实验室值、临床评估结果和C-SSRS评分。使用重复测量的混合模型评估SAS、BARS和AIMS评分相对于基线的变化。只进行了一次基线后PSQI评估,因此使用协方差分析对这些数据进行了评估。

[0244] 结果:在这项随机、安慰剂对照、为期4周的研究中,50mg/天或75mg/天的灵活剂量的化合物1在精神分裂症急性加重的患者中显示出统计学上显著且具有临床意义的症状改善效果。化合物1在一系列阳性、阴性、抑郁和一般精神病理学症状中表现出强大的、广谱的活性。阴性症状的改善尤为显著,简明阴性症状量表的效应值为0.48。在这项为期4周的试验中,化合物1的耐受性和安全性与安慰剂相似。

[0245] 患者:共筛选了295名患者,其中对245名进行了随机分组,接受至少一剂化合物1或安慰剂,并至少进行一次基线后疗效评估。化合物1组78.3%的患者和安慰剂组79.2%的患者完成了为期4周的试验。化合物1组中停药的原因包括:26名患者停止治疗,5名患者缺乏疗效,10名发生不良反应,9名撤回同意书,2名有其他原因。安慰剂组停药的原因包括:26名停止治疗、4名缺乏疗效、8名有不良反应、14名撤回同意书。化合物1组接受75mg/天剂量的患者百分比在第1周为67.2%,在第2周为70.0%,在第3周为72.5%;4名患者的化合物1剂量从每天75mg减少至50mg。暴露于化合物1或安慰剂的平均($\pm$ SD)持续时间在化合物1组中为 24.3 ± 7.6 天,在安慰剂组中为 25.4 ± 6.4 天。同时使用的药物包括抗胆碱能药物(安慰剂组1名患者)、抗精神病药物(安慰剂组1名患者),抗焦虑药物(化合物1组中32名患者,安慰剂组中30名患者)和催眠药和镇静剂(化合物1组中10名患者,安慰剂组中15名患者)。两试验组患者在基线时的临床和人口学特征相似;平均年龄为30.3岁,白人占81.6%,男性占63.7%,精神分裂症发病的平均时间为5年。PANSS基线平均总分在化合物1组为101.4,安慰剂组为99.7。

[0246] 基线特征:基线受试者特征如表1所示。

[0247] 表1:基线受试者特征

特征	统计值	安慰剂 (N=125)	化合物 1 (N=120)	总计 (N=245)
年龄-岁		30.6±6.1	30.0±5.8	
男性-百分比 (%)		77 (64.2)	79 (63.2)	
种族-百分比 (%)				
白人		104 (83.2)	96 (80.0)	
黑人		20 (16.0)	19 (15.8)	
其他		1 (0.8)	5 (4.2)	
西班牙裔-百分比 (%)		6 (4.8)	5 (4.2)	
体质指数		24.7±3.7	25.0±4.3	
距精神分裂症最初发作的年数		5.5±4.8	5.3±4.8	
之前因精神病住院的天数		1.2±0.7	1.3±0.7	
PANSS 总评分	平均值±标准偏差	99.7 (7.76)	101.4 (8.40)	100.5 (8.11)
	平均值	100.0	102.0	101.0
	最小值, 最大值	80,122	82,122	80,122
PANSS 阳性量表评分	平均值±标准偏差	25.4 (3.05)	25.8 (3.30)	25.6 (3.17)
	平均值	25.0	25.5	25.0
	最小值, 最大值	17,33	18,33	17,33
PANSS 阴性量表评分	平均值±标准偏差	24.9 (3.97)	24.7 (3.93)	24.8 (3.94)
	平均值	25.0	25.0	25.0
	最小值, 最大值	10,36	15,33	10,36
PANSS 阳性 VS 阴性量表评分				
阳性<阴性	N (%)	57 (45.6%)	49 (40.8%)	106 (43.3%)
阳性>=阴性	n (%)	68 (54.4%)	71 (59.2%)	139 (56.7%)
CGI-S 评分	平均值 (SD)	4.9 (0.48)	5.0 (0.44)	5.0 (0.46)
4-5	n (%)	114 (91.2%)	107 (89.2%)	221 (90.2%)
>5	n (%)	11 (8.8%)	13 (10.8%)	24 (9.8%)

特征	统计值	安慰剂 (N=125)	化合物 1 (N=120)	总计 (N=245)
BNSS 总分		37.4±12.0	37.2±11.5	
MADRS 总分		12.6±7.1	13.1±7.2	
国家-百分比 (%)				
美国		25 (20.0)	27 (22.5)	
匈牙利		6 (4.8)	6 (5.0)	
罗马尼亚		5 (4.0)	5 (4.2)	
俄罗斯		52 (41.6)	46 (38.3)	
乌克兰		37 (29.6)	36 (30.0)	

[0248] 疗效:第4周PANSS总评分较基线的最小二乘均值变化在化合物1组中为17.2分,在安慰剂组为9.7分(最小二乘均值差为-7.5分;95%置信区间[CI], -11.9至-3.0;P=

0.001)。第4周时, CGI-S量表评分与PANSS阳性、阴性和一般精神病理学分量表评分较基线的变化的组间最小二乘平均差异分别为-0.5分(95% CI, -0.7至-0.2)、-1.7分(95% CI, -3.1至-0.3)、-1.5分(95% CI, -2.6至-0.4)以及-4.3分(95% CI, -6.6至-2)。第4周BNSS和MADRS总评分较基线的变化的组间最小二乘均值差异分别为-4.3分(95% CI, -6.8至-1.8)和-1.8分(95% CI, -3.2至-0.3)。在第4周, 化合物1组64.6%的患者和安慰剂组44.0%的患者出现了PANSS应答(优势比, 2.6, 95% CI, 1.4至4.9)。由于缺乏预先设定的次要终点多重比较调整计划, 因此不会针对多重比较调整置信区间, 也不能从任何次要终点数据中得出推论。计划敏感性分析的结果与主要疗效分析的结果方向一致。按国家分组的试验组分析显示, 在第4周没有显著的交互作用。

[0249] 安全性: 监测患者的不良反应。不良反应是在服用第一剂研究药物的同时或之后开始的不良医疗事件。治疗组不良反应的发生率极低。在所有类型的不良反应中, 治疗组的发生率与安慰剂组相似。对于某些不良反应, 治疗组的发生率低于安慰剂组。不良反应的发生率优于市售抗精神病药, 包括对D2多巴胺受体具有亲和力的非典型抗精神病药。

[0250] 不良反应汇总在表2-6中。化合物1组中7名患者(5.8%)和安慰剂组中2名患者(1.6%)发生严重不良反应。化合物1组失眠发生率为3.3%, 安慰剂组为10.4%, 同时使用催眠药物的患者分别为8.3%和12.0%。与安慰剂相比, 化合物1的治疗与睡眠质量的改善相关, 第4周时PSQI总体评分较基线的最小二乘平均值($\pm$ SE)变化在化合物1组中为 -2.5 ± 0.4 分, 在安慰剂组中为 -1.7 ± 0.4 分。

[0251] 化合物1组锥体外系症状(静坐不安、烦躁不安、肌肉骨骼或关节僵硬、震颤和颈部僵硬)的发生率为3.3%, 安慰剂组为3.2%。在第4周, 用于确定对运动障碍的影响的SAS、BARS和AIM评分较基线的最小二乘均值变化在化合物1组分别为 -0.01 ± 0.01 分、 0.0 ± 0.06 分和 0.0 ± 0.01 分, 在安慰剂组分别为 0.01 ± 0.01 分、 0.1 ± 0.05 分和 0.0 ± 0.01 分。化合物1组中的一名患者(使用劳拉西泮治疗躁动)和安慰剂组中的一名患者(使用三己芬迪治疗手颤和躁动)同时服用治疗锥体外系症状的药物。

[0252] 化合物1组发生的两个严重不良反应是: 一名37岁女性的精神分裂症恶化和急性心血管功能不全, 这导致她在服用第一剂50mg剂量的化合物1的7天后猝死; 患者有原发性高血压病史, 尸检发现有冠状动脉疾病和肺栓塞。安慰剂组发生了4例严重不良反应(3例精神分裂症恶化, 1例自杀未遂)。根据C-SSRS评分, 化合物1组患者中没有自杀意念或行为, 安慰剂组有两例自杀。

[0253] 还追踪了化合物1组和安慰剂组在生命体征(包括体位性低血压或心动过速)、体重、体重指数和实验室值(包括催乳素和空腹代谢指标)方面的差异。基线后未见临床显著的心电图异常, 化合物1组或安慰剂组均无患者QT间期延长(使用Fridericia公式(QTcF)计算)超过450毫秒或QTcF间隔增加超过60毫秒。在安慰剂组中, 第4周观察到的体重较基线的变化为 0.1 ± 2.3 kg, 第4周观察到的体重指数较基线的变化为 0.0 ± 0.8 。在化合物1组中, 第4周观察到的体重较基线的变化为 0.3 ± 1.9 kg, 第4周体重指数较基线的变化为 0.1 ± 0.6 。在安慰剂组中, 第4周(男性/女性)催乳素水平较基线的中值变化为 $-0.036/-0.101$ nmol/L。在化合物1组中, 第4周(男性/女性)催乳素水平较基线的中值变化为 $-0.037/-0.175$ nmol/L。

[0254] 图1示出了在为期4周的研究中, 患者的PANSS总评分较基线的变化。与安慰剂组

的-9.7相比,治疗组在第4周时最小二乘均数较基线的变化为-17.2,相当于效应值为0.45。

[0255] 图2示出了在为期4周的研究中,患者的PANSS阳性子量表评分较基线的变化。与安慰剂组的-3.9相比,治疗组在第4周时最小二乘均数较基线的变化为-5.5,相当于效应值为0.32。

[0256] 图3示出了在为期4周的研究中,患者的PANSS阴性子量表评分较基线的变化。与安慰剂组的-1.6相比,治疗组在第4周时最小二乘均数较基线的变化为-3.1,相当于效应值为0.37。

[0257] 图4示出了在为期4周的研究中,患者的PANSS一般精神病理学子量表评分较基线的变化。与安慰剂组的-4.7相比,治疗组在第4周时最小二乘均数较基线的变化为-9.0,相当于效应值为0.51。

[0258] 图5示出了在为期4周的研究中,患者的CGI-S评分较基线的变化。与安慰剂组的-0.5相比,治疗组在第4周时最小二乘均数较基线的变化为-1.0,相当于效应值为0.52。

[0259] 图6示出了在为期4周的研究中,患者的BNSS总评分较基线的变化。与安慰剂组的-2.7相比,治疗组在第4周时最小二乘均数较基线的变化为-7.1,相当于效应值为0.48。

[0260] 图7示出了在为期4周的研究中,患者的MADRS总评分较基线的变化。与安慰剂组的-1.6相比,治疗组在第4周时最小二乘均数较基线的变化为-3.3,相当于效应值为0.32。

[0261] 表2汇总了治疗组或安慰剂组中 $\geq 2\%$ 的患者发生的一般不良反应的发生率。治疗组头痛、失眠、精神分裂症急性加重和焦虑的发生率均低于安慰剂组。

[0262] 表2:一般不良反应

首选术语	安慰剂 (N=125)	化合物 1 (N=120)
	n (%)	n (%)
发生不良反应的受试者*	63 (50.4%)	55 (45.8%)
头痛	15 (12.0%)	11 (9.2%)
精神分裂症	10 (8.0%)	8 (6.7%)
嗜睡	6 (4.8%)	8 (6.7%)
躁动	6 (4.8%)	6 (5.0%)
恶心	4 (3.2%)	6 (5.0%)
失眠	13 (10.4%)	4 (3.3%)
腹泻	1 (0.8%)	3 (2.5%)
消化不良	0	3 (2.5%)
焦虑	9 (7.2%)	2 (1.7%)

*发生多次不良反应的受试者仅计算一次。

[0263] 表3汇总了锥体外系不良反应的发生率。治疗组锥体外系不良反应的发生率与安慰剂大致相同。

[0264] 表3:锥体外系不良反应

首选术语	安慰剂 (N=125)	化合物 1 (N=120)
	n (%)	n (%)
发生锥体外系不良反应的受试者*	4 (3.2%)	4 (3.3%)
静坐不能	1 (0.8%)	2 (1.7%)

首选术语	安慰剂 (N=125)	化合物 1 (N=120)
躁动	1 (0.8%)	0
关节僵硬	1 (0.8%)	0
肌肉骨骼僵硬	2 (1.6%)	1 (0.8%)
颈强直	1 (0.8%)	0
姿势性震颤	0	1 (0.8%)
颤动	2 (1.6%)	0

*发生多次不良反应的受试者仅计算一次。

[0265] 表4汇总了心血管不良反应的发生率。治疗组中心血管不良反应的发生率与安慰剂组相似。治疗组心血管不良反应的总发生率为4.2%，而安慰剂组为4.0%。

[0266] 表4：心血管不良反应

SOC/首选术语	安慰剂 (N=125)	化合物 1 (N=120)
	n (%)	n (%)
心脏疾病	2 (1.6%)	3 (2.5%)
房性心动过速	0	1 (0.8%)
心动过缓	0	1 (0.8%)
心血管功能不全*	0	1 (0.8%)
心悸	1 (0.8%)	0
直立性心动过速综合征	1 (0.8%)	0
心血管疾病	1 (0.8%)	2 (1.7%)
血压升高	0	1 (0.8%)
高血压	0	1 (0.8%)
低血压	0	1 (0.8%)
潮热	1 (0.8%)	0
头晕	2 (1.6%)	0

*心血管功能不全导致死亡。

[0267] 表5汇总了严重不良反应的发生率。治疗组严重不良反应的发生率低于安慰剂组。

[0268] 表5:严重不良反应

首选术语	安慰剂 (N=125)		化合物 1 (N=120)	
	n (%)	#事件数量	n (%)	#事件数量
发生严重不良反应的受试者*	3 (2.4%)	4	2 (1.7%)	2
精神分裂症恶化	3 (2.4%)	3	1 (0.8%)	1
心血管功能不全**	0	0	1 (0.8%)	1
自杀未遂	1 (0.8%)	1	0	0

*发生多个不良反应的受试者仅计算一次。

**心血管功能不全导致死亡。

[0269] 表6汇总了导致研究中止的不良反应的发生率。在治疗组和安慰剂组中,此类不良反应的发生率相似。

[0270] 表6:导致中止的不良反应

首选术语	安慰剂 (N=125)		化合物 1 (N=120)	
	n (%)	#事件数量	n (%)	#事件数量
任何导致中止研究的不良反应*	8 (6.4%)	8	11 (9.2%)	11
精神分裂症	6 (4.8%)	6	8 (6.7%)	8
精神疾病	0	0	1 (0.8%)	1
失眠	0	0	1 (0.8%)	1
心血管功能不全**	0	0	1 (0.8%)	1
自杀未遂	1 (0.8%)	1	0	0
心悸	1 (0.8%)	1	0	0

*发生多个不良反应的受试者仅计算一次。

**心血管功能不全导致死亡。

[0271] 图8示出了第4周催乳素水平较基线的中值变化。治疗组平均而言催乳素减少。表7汇总了第4周时催乳素较基线的变化。化合物1对催乳素在临床上没有显著影响。

[0272] 表7:催乳素水平较基线的变化

催乳素	安慰剂 (N=125)	化合物 1 (N=120)
总体, n	113	114
低至正常	2 (1.8%)	5 (4.4%)
低至高	0	0
正常至高	9 (8.0%)	19 (16.7%) *

催乳素	安慰剂 (N=125)	化合物 1 (N=120)
男性, n (正常范围: 2.64-13.13ng/ml)	71	74
低至正常	2 (2.8%)	5 (6.8%)
低至高	0	0
正常至高	9 (12.7%)	16 (21.6%)
女性, n (正常范围: 2.74-26.72ng/ml)	42	40
低至正常	0	0
低至高	0	0
正常至高	0	3 (7.5%)

*化合物1治疗组中催乳素水平从正常变为高的六位受试者在最后一次访视之前接受了另一种抗精神病药物治疗。

[0273] 表8汇总了体位性低血压和直立性心动过速的发生率。体位性低血压定义为,与仰卧位测得的收缩压和舒张压分别相比,受试者站立至少2至4分钟后收缩压降低 ≥ 20 mmHg或舒张压降低 ≥ 10 mmHg。直立性心动过速定义为与仰卧位测得的心率相比,受试者站立至少2至4分钟后,心率每分钟增加 ≥ 20 次(bpm),和心率 >100 bpm。治疗组中的体位性低血压和直立性心动过速的发生率与安慰剂相似,其中治疗组中的体位性低血压的发生率低于安慰剂。

[0274] 表8:体位性低血压和直立性心动过速

	安慰剂 (N=125)	化合物 1 (N=120)
体位性低血压	9 (7.2%)	5 (4.2%)
从仰卧到站立收缩压下降 ≥ 20 mmHg	7 (5.6%)	2 (1.7%)
从仰卧到站立舒张压下降 ≥ 10 mmHg	6 (4.8%)	3 (2.5%)
直立性心动过速 (从仰卧到站立心率上升 ≥ 20 bpm, 在站立后心率 >100 bpm)	3 (2.4%)	5 (4.2%)

[0275] 表9汇总了按QTcF间隔测量的QT间期延长的发生率。患者数据通过心电图(ECG)收集。确定了以下类别中具有QTc值的受试者的数量和百分比。相同的标准适用于QTcF和QTcB。

在任何基线后时间点(包括计划外就诊) >450 毫秒的情况在基线上均不存在;

在任何基线后时间点(包括计划外就诊)>480毫秒的情况在基线上均不存在;
 在任何基线后时间点(包括计划外就诊)>500毫秒的情况在基线上均不存在;
 在至少一次基线后测量(包括计划外就诊)中,较基线增加 ≥ 30 毫秒,和在所有的基线后测量(包括计划外就诊)中,较基线增加<60毫秒;
 在至少一次基线后测量(包括计划外就诊)中,较基线增加 ≥ 60 毫秒;
 治疗组和安慰剂组均没有发生QT间期延长的发生率。

[0276] 表9:QTcF间隔

	安慰剂 (N=125)	化合物 1 (N=120)
QTcF 间隔, n	113	113
在任何基线后时间点>450 毫秒的情况在基线上均不存在	0	0
在任何基线后时间点>480 毫秒的情况在基线上均不存在	0	0
在任何基线后时间点>500 毫秒的情况在基线上均不存在	0	0
在至少一次基线后测量中较基线增加 ≥ 30 毫秒, 在所有的基线后测量中较基线增加<60 毫秒	0	0
在至少一次基线后测量中较基线增加 ≥ 60 毫秒	0	0

[0277] 表10汇总了锥体外系症状,该症状由静坐不能评定量表(BARS)、异常不自主运动量表(AIMS)和Simpson-Angus量表(SAS)衡量。

[0278] 表10:AIMS、BAR和SAS评分。

	安慰剂 (N=125)	化合物 1 (N=120)
AIMS 总评分等级-较基线的增加量 (总体基线后), n	125	120
正常至异常	0	2 (1.7%)
AIMS 总体严重性评分-较基线的变化的分类总结(LOCF 终点), n	125	120
恶化	1 (0.8%)	2 (1.7%)
未改变	124 (99.2%)	117 (97.5%)
改善	0	0
BARS 总体临床评估-较基线的变化的分类总结 (LOCF 终点), n	125	120
恶化	5 (4.0%)	1 (0.8%)
未改变	116 (92.8%)	107 (89.2%)
改善	4 (3.2%)	12 (10.0%)
SAS 平均分分类变化 (总体基线后)	125	120
正常至异常	3 (2.4%)	2 (1.7%)

[0279] 因此,本申请的各种方法导致不良反应的发生率很低,例如,不良反应少于安慰剂、与安慰剂相同或近似相同或近似于安慰剂。这与许多典型的和非典型的抗精神病药相反,后者对多巴胺D2受体具有亲和力,并且产生较高的不良反应发生率。

[0280] 讨论:在这项涉及精神分裂症急性加重患者的为期4周的灵活剂量试验中,与安慰剂相比,化合物1(一种不与多巴胺D2受体结合的药物)使第4周(主要疗效终点)时PANSS总评分较基线降低更多。化合物1的治疗与第4周时次要疗效测量(包括CGI-S量表和PANSS阳

性、阴性和一般精神病理学分量表)的严重程度评分的变化相关,其与主要疗效分析的评分方向一致。化合物1的治疗也与第4周时精神分裂症的阴性症状的严重程度评分的变化(通过BNSS总分和UPSM转换的PANSS阴性症状因子评分测量)相关,其与主要疗效分析中的评分方向一致。先前显示UPSM转换的PANSS阴性症状因子评分(冷漠或回避和表达缺陷)的变化与UPSM转换的PANSS阳性症状因子评分的变化之间的相关性极小,这一发现表明,对阴性症状的具体影响是由UPSM阴性症状因子测量的。在化合物1开放标签治疗的另外26周扩展研究期间,观察到PANSS总评分的降低(参见实施例1.2)。

[0281] 停用化合物1或安慰剂的患者百分比在两组中相似(分别为21.7%和20.8%),与之前第一代和第二代抗精神病药短期试验中退出的患者百分比相似或更低;但是,以前的试验设计不允许与我们的试验直接比较。化合物1组和安慰剂组的不良反应发生率大体相似,每个事件的差异不超过2.5%。化合物1组和安慰剂组在报告锥体外系症状的患者百分比(3.3% VS 3.2%),使用药物治疗锥体外系症状的患者百分比以及运动障碍量表的研究结果方面相似。此外,观察到化合物1组对催乳素的影响最小。这些发现与化合物1不存在D2受体结合一致。使用化合物1的短期治疗与体重平均增加0.3kg,总胆固醇和低密度(LDL)胆固醇水平降低,以及其他代谢实验室值没有变化相关。基线后未出现临床上显著的心电图异常,包括QTcF间隔的延长。

[0282] 总之,在这项涉及精神分裂症急性加重患者的为期4周的试验中,化合物1作为一种具有非D2受体结合作用机制但对TAAR1和5-HT_{1A}受体具有激动剂活性的药物,与安慰剂相比,使PANSS总评分下降更多。

[0283] 实施例1.2:为期26周的扩展研究

[0284] 对完成实施例1.1治疗阶段的精神分裂症患者进行了为期26周的开放标签安全性和耐受性扩展研究。符合入选标准的患者立即从实施例1.1研究过渡到扩展研究(实施例1.1,第7次访视(第29天)评估作为本研究的基线评估)。如果研究者认为合适,受试者在研究的第一周住院。在治疗期间,患者在前四周每周进行一次检查,然后每四周进行一次检查直至第26周。临床研究人员在研究访视计划之间(在第1周和第2周之间,以及第5、7、9、11、13、15、17、19、21、23和25周)给患者打电话,以监测临床症状和不良反应。早期中止研究或完成研究的受试者需要在服用完最后一剂研究药物后7天(±2天)内完成后续访视。

[0285] 在为期26周的开放标签扩展研究中,共招募了156名患者(完成4周试验的患者中的80.8%)接受化合物1的治疗。77名患者最初在双盲实施例1.1试验中被随机分配接受化合物1,然后在开放标签扩展中继续接受治疗,在第26周,PANSS总评分相对于扩展研究基线的平均值(±SD)的变化为-17.1±12.4分。在最初被随机分配接受安慰剂,然后转换为开放标签化合物1的79名患者中,第26周PANSS总评分与扩展研究基线相比的平均变化为-27.9±16.4分。156名患者中发生的与锥体外系症状有关的不良反应包括帕金森病(2例)、运动障碍(1例)、震颤(1例)和躁动(1例)。

[0286] 在扩展研究的第1-3天,患者每天口服一次化合物1(在表中称为“化合物1”),剂量为50mg/天。从第4天开始,如果研究者认为临床上有必要(出于安全性、耐受性或有效性的原因),允许灵活给药25至75mg/天。在第4天,出于疗效原因,允许(但不是必需的)受试者可将剂量增加至75mg/天。此后,如果需要增加剂量以优化疗效,则根据研究者的判断,定期进行研究访视。第4天的剂量变化发生在计划外的访视中。此后,剂量每隔一周增加一次,每次

增加一个剂量水平,直至最大剂量75mg/天。在研究期间的任何时候都允许为了耐受性而减少剂量。在研究的第2-26周期间允许的剂量为25、50和75mg/天。

[0287] 化合物1治疗使用0号瑞典橙色胶囊(25、50或75mg/天),每天口服一次。研究药物在每天晚上睡前大约同一时间服用,随餐或是不随餐。

[0288] 在整个研究过程中,通过收集体检结果、ECG、生命体征、AE、临床实验室参数、C-SSRS、体重和BMI来监控安全性和耐受性。使用PANSS总评分和子量表评分以及CGI-S、BNSS和MADRS评分来评估有效性。受试者通过问卷提供了主观药物作用的信息。

[0289] 为了符合参与条件,患者必须满足以下所有入选标准:

1. 受试者在第4周完成了实施例1.1研究。
2. 在实施例1.1研究期间,受试者未服用研究药物以外的任何药物来控制精神分裂症状。

[0290] 患者不符合以下任何排除标准:

1. 在实施例1.1研究的第7次访视中,受试者对C-SSRS评估中的“自杀意念”第4项(有某种行动意图的主动自杀意念,但没有具体计划)或第5项的(有具体计划和意图的主动自杀意念)回答为“是”。
2. 在实施例1.1研究的第7次访视时,受试者具有临床显著异常,包括体格检查、生命体征、心电图或实验室检查,研究者与医疗监护员协商后认为不适合参与该研究。
3. 在实施例1.1研究的第7次访视时,受试者尿液药物筛选(UDS)或呼气酒精测试呈阳性。
4. 受试者怀孕或处于哺乳期。
5. 研究者认为,受试者有很高的不依从性风险。
6. 研究者认为,受试者不适合以任何其他方式参与本研究。

[0291] 该研究的主要终点是导致中止的总体AE、SAE和AE的发生率。次要终点包括:

- 临床实验室测试(血液学、血清化学、尿液分析、葡萄糖和脂类、催乳素、糖基化血红蛋白(HbA1c))中实施例1.1的双盲(DB)基线的绝对值和变化。
- 在临床评估中相对于实施例1.1的DB基线的绝对值和变化(生命体征体重、BMI、血压[仰卧和站立]、心率[仰卧和站立]、12导联心电图);
- 使用C-SSRS评估的自杀意念和自杀行为的频率和严重程度;
- 实施例1.1中显示对四周治疗有临床反应的受试者在26周开放标签期间的复发率和复发时间。复发定义为出现以下任何一种情况:
 - o PANSS总评分比临床反应时的PANSS总评分增加 $\geq 30\%$, CGI-S评分 ≥ 3 ;
 - o 因精神病恶化而再次住院;
 - o 出现自杀意念、杀人意念和/或有伤害自己或他人的风险;
- 与实施例1的DB基线(参看表1)相比, PANSS总评分、PANSS子量表评分(阳性、阴性和一般精神病理学)、CGI-S评分、BNSS总评分和MADRS总评分的变化。
- 获得应答的患者比例,定义为PANSS总评分较基线提高20%或以上,并使用(1)实施例1.1研究中分配到双盲化合物1的受试者的DB基线和(2)在实施例1.1研究中分配到双盲安慰剂的受试者的本研究OL基线计算。

[0292] 结果:

[0293] 105名受试者(66.9%)完成了为期26周的研究;52名受试者(33.1%)中止了研究,包括18名因不良反应(18;11.5%)中止,16名受试者退出(16;10.2%),9名因其他原因中止(9;5.7%),8名无效(8;5.1%),1名不合规(1;0.6%)。

[0294] 在为期26周的扩展研究过程中记录了疗效指标。

[0295] 图9示出了扩展研究期间的PANSS总评分,并示出了来自实施例1.1研究的PANSS总评分数据作为参考。

[0296] 图10示出了扩展研究期间的PANSS阳性子量表评分,并示出了来自实施例1.1研究的PANSS阳性子量表评分数据作为参考。

[0297] 图11示出了扩展研究期间的PANSS阴性子量表评分,并示出了来自实施例1.1研究的PANSS阴性子量表评分数据作为参考。

[0298] 图12示出了扩展研究期间的PANSS一般精神病理学子量表评分,并示出了来自实施例1.1研究的PANSS一般精神病理学子量表评分数据作为参考。

[0299] 图13示出了扩展研究期间的CGI-S评分,并示出了来自实施例1.1研究的CGI-S评分数据作为参考。

[0300] 图14示出了扩展研究期间的BNSS总评分,并示出了来自实施例1.1研究的BNSS总评分数据作为参考。

[0301] 图15示出了扩展研究期间的MADRS总评分,并示出了来自实施例1.1研究的MADRS总评分数据作为参考。

[0302] 在扩展研究期间监测和记录不良反应。在(i)先前接受安慰剂并在扩展研究中首次接受积极治疗的受试者中,以及(ii)从实施例1.1研究到扩展研究继续接受积极治疗的受试者中,不良反应的发生率均较低。表11-16显示了扩展研究期间经历的不良反应。

[0303] 表11:一般不良反应

首选术语	安慰剂到化合物 1 (N=79)	化合物 1 到化合物 1 (N=77)	总计 (N=156)
	n (%)	n (%)	n (%)
发生不良反应的受试者*	46 (58.2%)	42 (54.5%)	88 (56.4%)
精神分裂症	11 (13.9%)	8 (10.4%)	19 (12.2%)
头痛	11 (13.9%)	7 (9.1%)	18 (11.5%)
失眠	7 (8.9%)	6 (7.8%)	13 (8.3%)
焦虑	4 (5.1%)	4 (5.2%)	8 (5.1%)
鼻咽炎	3 (3.8%)	4 (5.2%)	7 (4.5%)
嗜睡	5 (6.3%)	2 (2.6%)	7 (4.5%)
恶心	4 (5.1%)	2 (2.6%)	6 (3.8%)
流行性感胃	3 (3.8%)	2 (2.6%)	5 (3.2%)
烦躁	2 (2.5%)	3 (3.9%)	5 (3.2%)
体重下降	3 (3.8%)	2 (2.6%)	5 (3.2%)
血清催乳素升高	1 (1.3%)	3 (3.9%)	4 (2.6%)

*发生多个不良反应的受试者仅计算一次。

[0304] 表12:锥体外系症状

首选术语	安慰剂至化合物 1 (N=79)	化合物 1 至化合物 1 (N=77)	总计 (N=156)
	n (%)	n (%)	n (%)
经历锥体外系不良反应的任何受试者*	1 (1.3%)	4 (5.2%)	5 (3.2%)

帕金森症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)
运动障碍	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
颤动	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
躁动	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

*发生多个不良反应的受试者仅计算一次。

[0305] 表13: 催乳素相关的不良反应

首选术语	安慰剂至化合物 1 (N=79)	化合物 1 至化合物 1 (N=77)	总计 (N=156)
	n (%)	n (%)	n (%)
任何经历催乳素相关不良反应的受试者*	2 (2.5%)	4 (5.2%)	6 (3.8%)
高催乳素血症	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)
血清催乳素增高	1 (1.3%)	3 (3.9%)	4 (2.6%)
月经推迟	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

*发生多个不良反应的受试者仅计算一次。

[0306] 图16示出了第26周时催乳素水平较基线的变化。

[0307] 表14: 心血管不良反应

SOC/首选术语	安慰剂至化合物 1 (N=79)	化合物 1 至化合物 1 (N=77)	总计 (N=156)
	n (%)	n (%)	n (%)
心脏疾病	5 (6.3%)	2 (2.6%)	7 (4.5%)
窦性心动过速	2 (2.5%)	1 (1.3%)	3 (1.9%)
急性苔癣疹样糠疹	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
心绞痛	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)
窦性心律不齐	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)
心动过速	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)
心血管疾病	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)
低血压	2 (2.5%)	0	2 (1.3%)
调查			
心率加快	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)
血压升高	1 (1.3%)	0	1 (0.6%)
神经系统疾病			
头晕	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)

*发生多个不良反应的受试者仅计算一次。

[0308] 表15: 严重不良反应

SOC/首选术语	安慰剂至化合物 1 (N=79)		化合物 1 至化合物 1 (N=77)		总计 (N=156)	
	n (%)	#事件 数量	n (%)	#事件 数量	n (%)	#事件 数量
发生严重不良反应的受试者*	9 (11.4%)	10	6 (7.8%)	6	15 (9.6%)	16
精神疾病	9 (11.4%)	10	5 (6.5%)	5	14(9.0%)	15
精神分裂症	7 (8.9%)	7	4 (5.2%)	4	11 (7.1%)	11
急性精神病	1 (1.3%)	1	0	0	1 (0.6%)	1
抑郁	1 (1.3%)	1	0	0	1 (0.6%)	1
精神病障碍	0	0	1 (1.3%)	1	1 (0.6%)	1
自杀意念	1 (1.3%)	1	0	0	1 (0.6%)	1
生殖系统和乳房疾病	0	0	1 (1.3%)	1	1 (0.6%)	1
子宫出血	0	0	1 (1.3%)	1	1 (0.6%)	1

*发生多个不良反应的受试者仅计算一次。

[0309] 表16: 导致研究中止的不良反应

首选术语	安慰剂至化合物 1 (N=79)		化合物 1 至化合物 1 (N=77)		总计 (N=156)	
	n (%)	#事件 数量	n (%)	#事件 数量	n (%)	#事件 数量
任何导致研究中止的 不良反应*	9 (11.4%)	9	9 (11.7%)	9	18 (11.5%)	18
精神分裂症	7 (8.9%)	7	7 (9.1%)	7	14 (9.0%)	14
急性精神病	1 (1.3%)	1	0	0	1 (0.6%)	1
焦虑	0	0	1 (1.3%)	1	1 (0.6%)	1
抑郁	1 (1.3%)	1	0	0	1 (0.6%)	1
精神病障碍	0	0	1 (1.3%)	1	1 (0.6%)	1

*发生多个不良反应的受试者仅计算一次。

[0310] 图20A示出了在扩展研究中因各种原因导致中止的时间。图20B示出了其他几种药物的中止时间: 奥氮平、利培酮、齐拉西酮、奋乃静和喹硫平。

[0311] 在研究期间进行其他临床测量。图17A和17B示出了在第26周时相对于开放标签基线(即, 扩展研究开始时), 体重和BMI的变化。图18A-D示出了相对于开放标签基线, 脂质测量值(总胆固醇、甘油三酯、HDL、LDL)的变化。图19A和19B示出了相对于开放标签基线, 血糖测量值(葡萄糖、HbA1c)的变化。

[0312] 还通过基于绩效的技能评估UPSA-B分数来衡量功能改善。在26周的时间内, 化合物1将受试者的UPSA-B总评分从平均约76提高到平均约84(效应值为0.66)。

[0313] 总体而言, 扩展研究显示出较高的完成率; 精神分裂症症状持续改善(即改善的疗效评分); EPS相关、催乳素相关和心血管相关的不良反应的发生率非常低; 体重、脂质和血糖测量值的变化极小。

[0314] 实施例1.3: 为期6周的临床试验(帕金森病精神病)

[0315] 在年龄 ≥ 55 岁临床诊断为帕金森病精神病的成人中评估化合物1, 通过多中心、随机、平行组、安慰剂对照研究, 研究化合物1在帕金森病精神病患者中的疗效、安全性和耐受性。满足条件的患者符合美国国家神经疾病和中风研究院/国立精神卫生研究院(NINDS/

NIMH) 既定的帕金森病精神病诊断标准, 包括符合英国脑库标准的特发性帕金森病持续时间 ≥ 1 年, 在帕金森病诊断后出现精神病症状 ≥ 1 个月, 在筛选前一个月至少每周发病一次, 并且严重到需要使用抗精神病药物治疗。患者必须有临床显著的帕金森病精神病, 在筛选(第1次访视)和基线(第3次访视)时, 神经精神量表(NPI)项目A(妄想)和/或项目B(幻觉)的综合评分 ≥ 6 分或单项评分 ≥ 4 。在筛选前和试验期间, 患者接受稳定剂量的多巴胺能和其他治疗帕金森病运动症状的药物 ≥ 1 个月。患者的简明精神状态检查(MMSE)评分 > 16 分(满分30分), 并且在研究访视时需要有护理人员。

[0316] 根据诊断标准, 如果患者的精神病是非典型的或继发于药物治疗或其他神经退行性疾病, 在帕金森病(PD)并发或之前诊断出痴呆, 或伴有其他病毒或代谢性疾病, 如果运动症状开始于痴呆症发病前 < 1 年或症状与路易体痴呆一致, 则排除患者。筛选后1年内服用 ≥ 2 种足够剂量的抗精神病药物反应无效的患者被排除在外。其他排除标准包括基线前 < 6 个月的中风或其他不受控制的神经系统疾病, 筛选或基线时的自杀意念, 或任何会限制患者参与研究能力的临床显著疾病或慢性疾病。如果患者因帕金森病接受手术治疗, 则排除患者。

[0317] 标准方案批准和患者同意

[0318] 根据《赫尔辛基宣言》, 患者提供了书面知情同意书。参与中心获得了机构审查委员会的批准。护理人员还同意患者参与研究, 并同意收集与评估患者神经精神状态(由NPI测量)有关的护理人员数据。

[0319] 研究设计

[0320] 该研究评估了以25、50或75mg/天灵活给药的双盲化合物1的疗效、安全性和耐受性。该研究包括筛选/洗脱期(双盲治疗前14天)和双盲治疗期(6周)。在筛选期间, 任何抗精神病药物或中枢作用的抗胆碱能药物都逐渐减少并停止。在进行NPI和MMSE筛选评估之前, 停用抗精神病药物治疗 ≥ 5 个半衰期。

[0321] 该研究在双盲期结束后增加了12周的开放标签期, 以提供长期的安全性和耐受性信息。

[0322] 在基线(第1天), 成功完成筛选/洗脱期的患者以2:1的比例随机分配到化合物1组或安慰剂组中。双盲研究药物在基线和访视日患者需要增加剂量时在临床中服用。从第二天开始的后续剂量将在睡前服用。随机分配至化合物1组的患者连续1周(第1至7天)服用25mg/天。如果没有安全性或耐受性问题, 则在第2周将剂量增加至50mg/天, 在第3周将剂量增加至75mg/天。除非存在安全性和耐受性问题, 否则第3周时仍然接受25mg/天的患者将其剂量增加至50mg/天。第5周后不允许上调剂量。出于安全性和耐受性的考虑, 允许在任何时候按1个剂量水平将剂量减少至50mg/天或25mg/天。完成双盲治疗期的患者可以继续进入开放标签扩展研究。

[0323] 评估在筛选、基线和每周研究访视时进行(评估量表的评分范围见表1.3.1)。

[0324] 表1.3.1: 患者人口统计学和临床特征(mITT人群)

	统计值	安慰剂 (n=14)	化合物 1 (n=24)	总数 (N=38)
年龄 (岁数)	平均值 (SD)	71.8(7.12)	70.0(7.24)	70.7(7.15)
≥55 至<65	n (%)	2 (14.3%)	5 (20.8%)	7 (18.4%)
≥65 至<75	n (%)	7 (50.0%)	12 (50.0%)	19 (50.0%)
≥75	n (%)	5 (35.7%)	7 (29.2%)	12 (31.6%)
性别 (男性)	n (%)	13 (92.9%)	20 (83.3%)	33 (86.8%)
种族				
亚裔	n (%)	0	1 (4.2%)	1 (2.6%)
夏威夷本地人/太平洋岛民	n (%)	1 (7.1%)	0	1 (2.6%)
白种人	n (%)	12 (85.7%)	23 (95.8%)	35 (92.1%)
其他	n (%)	1 (7.1%)	0	1 (2.6%)
帕金森病发病时间 (年数)	平均值 (SD)	2.3 (2.36)	2.4 (2.50)	2.4 (2.41)
<5 年	n (%)	13 (92.9%)	22 (91.7%)	35 (92.1%)
5 至<10 年	n (%)	1 (7.1%)	1 (4.2%)	2 (5.3%)
10 至<20 年	n (%)	0	1 (4.2%)	1 (2.6%)
SAPS-PD 总评分 (范围 0-45)	平均值 (SD)	14.7 (8.71)	13.1 (6.04)	13.6 (7.02)
<13 中间值	n (%)	6 (46.2%)	12 (50.0%)	18 (48.6%)
≥13 中间值	n (%)	7 (53.8%)	12 (50.0%)	19 (51.4%)
SAPS-PD 幻觉子量表评分 (范围 0-25) ^a	平均值 (SD)	12.0 (6.60)	10.5 (4.50)	11.0 (5.29)
<10 中间值	n (%)	6 (46.2%)	8 (33.3%)	14 (37.8%)
≥10 中间值	n (%)	7 (53.8%)	16 (66.7%)	23 (62.2%)
SAPS-PD 妄想子量表评分 (范围 0-20) ^b	平均值 (SD)	2.7 (3.95)	2.6 (3.71)	2.6 (3.74)
<0.5 中间值	n (%)	7 (53.8%)	12 (50.0%)	19 (51.4%)
≥0.5 中间值	n (%)	6 (46.2%)	12 (50.0%)	18 (48.6%)
CGI-S 评分 (范围 0-7)	平均值 (SD)	4.1 (1.27)	4.1 (1.05)	4.1 (1.13)
<4	n (%)	5 (35.7%)	6 (30.0%)	11 (32.4%)
≥4	n (%)	9 (64.3%)	14 (70.0%)	23 (67.6%)
NPI (H+D) 评分 (范围 0-24)	n	14	24	38
	平均值 (SD)	8.6 (4.03)	10.8 (5.34)	10.0 (4.96)
<6	n (%)	3 (21.4%)	4 (16.7%)	7 (18.4%)
>6 至<12	n (%)	7 (50.0%)	10 (41.7%)	17 (44.7%)
≥12	n (%)	4 (28.6%)	10 (41.7%)	14 (36.8%)
NPI 幻觉子量表评分 (范围 0-12)	平均值 (SD)	5.1 (2.46)	7.0 (3.26)	6.3 (3.10)
NPI 妄想子量表评分 (范围 0-12)	平均值 (SD)	3.5 (3.18)	3.8 (4.05)	3.7 (3.71)
MMSE 评分 (范围 0-30)	平均值 (SD)	24.7 (3.20)	25.1 (4.07)	25.0 (3.73)
≤24	n (%)	7 (50.0%)	7 (29.2%)	14 (36.8%)
≤24	平均值 (SD)	22.0 (1.15)	19.7 (3.15)	20.9 (2.57)
>24	n (%)	7 (50.0%)	17 (70.8%)	24 (63.2%)
>24	平均值 (SD)	27.4 (1.90)	27.3 (1.53)	27.3 (1.61)

^a幻觉的SAPS-PD子量表定义为幻觉的4个项目和整体幻觉项目的总和。

^b妄想的SAPS-PD子量表定义为妄想的3个项目和整体妄想项目的总和。

CGI-S, 临床总体印象严重程度量表; mITT, 改良意向治疗; MMSE, 简明精神状态检查; NPI (H+D), 神经精神量表 (幻觉+妄想); PDP, 帕金森病精神病; SAPS-PD, 阳性症状评估量表帕金森病; SD, 标准偏差。

[0325] 主要结果是从基线到第6周 (第43天) 阳性症状-帕金森病 (SAPS-PD) 评分总量表的变化。SAPS-PD包括9个项目、7个评估个体症状、一个整体幻觉项目和一个整体妄想项目。SAPS-PD由经过培训和校准的集中盲法评估员进行评估。第6周的其他次要疗效终点包括SAPS-PD总评分降低 $\geq 30\%$ 、 $\geq 50\%$ 和 $\geq 100\%$ 的患者比例、SAPS-PD幻觉和妄想子量表评分较基线的变化、临床整体印象严重程度 (CGI-S) 评分、NPI幻觉+妄想评分、帕金森病睡眠量表的结果量表-白天嗜睡 (SCOPA-DS) 和夜间睡眠 (SCOPA-NS) 较基线的变化和MMSE评分。为了评估化合物1治疗对帕金森病运动症状的影响, 纳入了统一帕金森病评定量表 (UPDRS) 第III部分运动评分从基线到第6周的变化。安全性评估包括不良反应 (AE)、严重不良反应、导致停药的不良反应、心电图 (ECG)、生命体征、实验室评估和用哥伦比亚自杀严重程度评定量表 (C-SSRS) 测量的自杀意念。根据预先设定的标准对患者进行体位性低血压评估: 体位性低血压定义为收缩压降低 $\geq 20\text{mmHg}$ 或舒张压降低 $\geq 10\text{mmHg}$ 。

[0326] 统计分析

[0327] 为了探索化合物1 (25、50或75mg/天) 灵活给药6周的功效、安全性和耐受性, 确定了样本量。研究确定了36名患者的样本量, 以检测化合物1与安慰剂相比在第6周SAPS-PD总评分较基线变化约0.5的治疗效果值。通过使用2个独立样本t检验方法进行评估, 其双侧显著性水平为0.05。大约36名患者将以2:1的比例随机分配至化合物1组和安慰剂组。安全人群包括在双盲治疗期间所有随机接受1剂研究药物的患者。改良意向治疗 (mITT) 人群定义为所有随机分组, 在双盲治疗期间接受 ≥ 1 剂量研究药物, 基线和基线后SAPS-PD、NPI或CGI-S总评分 ≥ 1 的患者。mITT人群是疗效分析的主要群体。对于选定的疗效指标, 如主要终点和次要终点, 使用重复测量的混合模型 (MMRM) 方法评估基线变化, 该方法包括治疗、访视 (作为分类变量) 和治疗-访视相互作用的因子, 并将基线评分作为协变量。

[0328] 结果

[0329] 患者

[0330] 筛选80名患者, 随机分配25名接受化合物1和14名接受安慰剂。在随机患者中, 化合物1组的60.0%和安慰剂组的78.6%完成了双盲治疗。停药的最常见原因在化合物1组中是不良反应 (5/10名患者), 在安慰剂组中是退出研究 (2/3名患者)。筛选和洗脱前有17名 (43.6%) 患者使用抗精神病药物或中枢作用抗胆碱能药; 17.9%的患者使用匹伐他汀, 15.4%的患者使用喹硫平, 2.6%的患者使用利培酮。随机分配到化合物1的一名患者未纳入mITT功效分析。表1.3.1显示了mITT人群的基线人口统计学和临床特征。帕金森病发病的平均 (范围) 时间为9.0 (2.4-20.7) 年。总体而言, 基线SAPS-PD、NPI、MMSE和CGI-S评分表明, 入选的患者群体在基线时主要具有幻觉而非妄想。基线时36.8%的患者存在重大认知障碍 (MMSE ≤ 24)。在这些量表上, 治疗组之间在基线时没有显著差异。

[0331] 化合物1的平均 (范围) 暴露时间为32.1 (2-43) 天, 安慰剂为37.4 (9-45) 天。所有患者接受25mg, 持续1周。在化合物1治疗组中, 50.0%的患者在第3周时剂量增加至75mg, 超过

一半 (59.1%) 的患者在第5周时剂量增加至75mg。剂量暴露与接受安慰剂当量的患者相似。

[0332] 疗效

[0333] 用化合物1治疗可在治疗6周后观察到通过SAPS-PD总评分测量的精神病症状的改善。在第6周,化合物1和安慰剂的最小二乘 (LS) 平均标准误差 (SE) 变化分别为-2.5 (1.62) 和-1.4 (2.0), 但没有显示出统计学上的显著差异 (p =不显著[ns])。早在第1周,所有服用25mg化合物1的患者就观察到SAPS-PD总评分的下降,并一直持续至第6周。SAPS-PD应答者定义为SAPS-PD总评分较基线改善(降低) $\geq 30\%$ 、 $\geq 50\%$ 以及 $\geq 100\%$ 的患者。在第6周,化合物1组中37.5%的患者和安慰剂组中27.3%的患者获得了 $\geq 30\%$ 的应答和 $\geq 50\%$ 的应答。在第6周,化合物1组中25.0%的患者观察到精神病症状(即100%应答)的消退,安慰剂组中则没有。

[0334] 用化合物1治疗可在治疗6周后观察到通过SAPS-PD幻觉评分测量的幻觉症状的改善。化合物1与安慰剂在第6周SAPS-PD幻觉子量表评分较基线的LS平均值 (SE) 变化分别为-3.6 (1.07) 和-1.9 (1.35; p =ns)。对于服用化合物1的患者,早在第1周就观察到SAPS-PD总评分的降低,并一直持续至第6周。相反,SAPS-PD妄想子量表评分没有改善,并且在第6周时化合物1组的SAPS-PD妄想子量表评分稍有恶化。

[0335] 研究表明,认知障碍可能影响PDP患者的治疗。为了评估化合物1在帕金森病和认知障碍患者中的疗效,对MMSE ≤ 24 (指示认知障碍) 和MMSE > 24 的患者进行了探索性分析。基线MMSE评分 ≤ 24 的患者使用化合物1治疗后,第6周SAPS-PD总评分得到改善。与基线相比,化合物1和安慰剂第6周SAPS-PD总评分的LS平均值 (SE) 变化分别为-5.2 (2.81) 和-2.1 (3.00; p =ns)。在第1周和整个6周治疗期间观察到SAPS-PD总评分的降低。对于MMSE评分 > 24 的患者,在整个6周治疗期间未观察到SAPS-PD总评分的一致降低。化合物1第6周的LS平均值 (SE) 较基线的变化为-1.3 (2.03), 安慰剂为-0.4 (2.94)。用化合物1治疗不影响MMSE评分。第6周时,化合物1和安慰剂 (p =ns) MMSE评分的LS平均值 (SE) 较基线的变化分别为-0.8 (0.48) 和0.3 (0.55)。

[0336] 第6周时,化合物1组和安慰剂组CGI-S评分较基线的变化没有显著差异,化合物1组和安慰剂组 (p =ns) 第6周的LS平均值 (SE) 较基线的变化分别为-0.4 (0.33) 和-0.7 (0.39)。NPI总分和NPI幻觉+妄想评分在化合物1和安慰剂之间没有差异。化合物1组的NPI幻觉子量表评分在第6周时有所改善。第6周时,化合物1和安慰剂的NPI幻觉子量表评分的LS平均值 (SE) 较基线的变化分别为-2.5 (0.77) 和-0.8 (0.97; p =ns)。在第6周,与安慰剂组 (0.9 [0.80]) 相比,接受化合物1 (-1.8 [0.74]) 的患者的LS平均 (SE) SCOPA-DS评分较基线的变化有显著改善 (p =0.022)。相反,SCOPA-NS评分在第6周时与基线相比没有任何改善。化合物1和安慰剂在第6周的LS平均 (SE) SCOPA-NS评分分别为-0.1 (0.73) 和0.2 (0.79; p =NS)

[0337] 安全性

[0338] 为了评估用化合物1治疗是否对PD的运动症状有影响,在基线和基线后研究访视时测量UPDRS第III部分评分。化合物1和安慰剂组的平均 (SD) 基线UPDRS第III部分评分分别为33.4 (10.28) 和35.9 (13.12)。在化合物1和安慰剂组的UPDRS第III部分评分中,从基线直到第6周,LS平均值 (SE) 没有观察到一致的变化。

[0339] 总体而言,化合物1组中18名 (72.0%) 患者经历了65次不良反应,安慰剂组中12名 (85.7%) 患者经历了32次不良反应。化合物1组中的两名患者分别经历了严重的不良反应:

髌部骨折和精神状态分别改变;这两个事件都被认为与治疗无关,都得到了解决。化合物1组中的5名患者各自经历导致停药的不良反应。没有死亡报告。

[0340] 按事件发生时的剂量划分的AE如表1.3.2所示。

表1.3.2:任何剂量的化合物1或安慰剂下 ≥ 2 的患者发生不良反应(按事件发生时的剂量划分)(安全人群)

系统器官分类/首选术语, n (%)	化合物 1 25 mg (n=11)	化合物 1 50 mg (n=9)	化合物 1 75 mg (n=10)	安慰剂 (n=12)
任何不良反应	11 (100)	9 (100)	10 (100)	12 (100)
肠胃疾病	3 (27.3)	2 (22.2)	0	3 (25.0)
恶心	2 (18.2)	1 (11.1%)	0	1 (8.3%)
全身病变和给药部位情况	2 (18.2)	2 (22.2)	0	3 (25.0)
疲劳	1 (9.1)	1 (11.1)	0	2 (16.7)
受伤、中毒和手术并发症	0	3 (33.3)	3 (30.0)	4 (33.3)
跌倒	0	3 (33.3)	1 (10.0)	3 (25.0)
调查	2 (18.2)	0	1 (10.0)	0
神经系统疾病	3 (27.3)	4 (44.4)	1 (10.0)	3 (25.0)
头晕	2 (18.2)	4 (44.4)	0	1 (8.3)
嗜睡	2 (18.2)	1 (11.1)	1 (10.0)	0
精神疾病	3 (27.3)	6 (66.7)	6 (60.0)	6 (50.0)
混乱状态	1 (9.1)	1 (11.1)	3 (30.0)	2 (16.7)
幻觉	2 (18.2)	3 (33.3)	2 (20.0)	2 (16.7)
失眠	0	2 (22.2)	0	1 (8.3)
血管疾病	1 (9.1)	1 (11.1)	0	3 (25.0)
高血压	1 (9.1)	0	0	2 (16.7)

[0341] 与安慰剂组相比,化合物1组最常见的不良反应($\geq 10\%$)包括幻觉(24% vs 14%)、混乱状态(20% vs 14%)、头晕(16% vs 7%)、恶心(12% vs 7%)、跌倒(12% vs 21%)和疲劳(8% vs 14%)。总体而言,与25mg剂量组相比,化合物1的50mg和75mg剂量组中精神病不良反应的发生率更高。在接受75mg化合物1的患者中,混乱状态的发生率最高。

[0342] 总体而言,与安慰剂组相比,化合物1组患者在给药前和给药后体位性低血压的发生率相似。在研究过程中,ECG参数、实验室值或C-SSRS均无临床意义上的变化。这项研究表明,使用化合物1后,帕金森病精神病症状得到改善,而运动功能没有恶化,这一点从UPDRS第III部分评分没有恶化可得到验证。

[0343] 实施例2:抗精神病药中的类效应不良反应

[0344] 抗精神病的药物类化合物在治疗精神分裂症、双相情感障碍和抑郁症患者时,其部分特征是存在某些不良反应风险。《监管活动医学词典》(MedDRA)是一套国际通用的术语,涉及医疗状况、药物和医疗器械,包括不良反应。使用MedDRA的标准化术语(首选术语),基于对FDA真实生活的不良反应报告数据库(FAERS)的报告,建立抗精神病药物类相关不良

反应的首选术语列表。特别地,FAERS用于识别与FDA最近批准的11种抗精神病药相关的首选术语(阿立哌唑、阿塞那平、依匹哌唑、卡利拉嗪、伊潘立酮、鲁拉西酮、奥氮平、帕潘立酮、喹硫平、利培酮和齐拉西酮)。首选术语涵盖了各种医疗系统和器官症状。根据部署在Empirica Signal服务器中的2018年第二季度数据,共生成了9,500多个不良反应记录。

[0345] 使用计算经验贝叶斯几何平均数(EBGM)按相对风险对11种抗精神病药物的不良反应的首选术语进行排序。选择与精神分裂症和/或双相情感障碍的个体症状相对应的首选术语,例如与在精神分裂症或双相情感障碍的临床试验中使用的精神病等级量表中的各个项目相对应的术语(例如,PANSS、MADRS),并将其标记为疾病相关,但没有作为药物的副作用进行分析。与所有其他药物和所有其他首选术语/不良反应相比,给定药物的EBGM值越高,首选术语/不良反应和该药物之间的统计相关性就越大。本文根据EBGM值创建了一个等级排序,以列出作为一个类别描述抗精神病药效果的首选术语/不良反应(计算为11种抗精神病药的总池)。因此,导致治疗的患者群体中临床上很大一部分发生排序靠前的首选术语(例如,具有高于阈值的EBGM值的首选术语)描述的不良反应的化合物,其不良反应情况可被视为类似于此类抗精神病药。

[0346] 例如,11种抗精神病药物关联的首选术语如下表17所示。如果一种化合物的不良反应在临床患者中占相当大的比例,且符合这些示例的首选术语,则可以认为其不良反应情况与此类抗精神病药物类似。

[0347] 表17:11种抗精神病药物的最佳关联首选术语

不良反应(首选术语)	经验贝叶斯几何平均数(EBGM)
高催乳素血症	30.7
血清催乳素异常	24.7
血清催乳素增高	20.5
乳溢	19.4
齿轮强直	17.9
肥胖症	17.9

代谢综合征	17.7
静坐不能	15.4
口下颌肌张力障碍	15.3
帕金森症	12.3
流涎	10.4
眼动危象	9.35
强迫症	9.17
肌肉强直	8.6
II型糖尿病	8.44
糖尿病	8.39
超重	8.01
帕金森病步态	7.69
舌痉挛	7.42
迟发性运动障碍	7.24
运动迟缓	7.18
抽搐	6.59
精神运动性抑制	6.51
锥体外系疾病	6.42
遗尿	6.4
糖耐量减低	6.22
唾液分泌过多	6.21
肌张力障碍	6.09
糖尿	6.09
躁动	6.02
斜颈	6.02
空腹血糖异常	5.88
强迫性皮肤搔抓症	5.88
体重指数升高	5.81
运动机能亢进	5.69
病毒性肝炎	5.64
运动障碍	5.59
血清甘油三脂	5.52
心电图 QT 间期延长	5.44
睡眠障碍	5.34
体位性高血压	5.29
磨牙症	5.11
食欲增加	5.1
眨眼过多	5.01
慢性胰腺炎	4.94
体重增加	4.86
血脂异常	4.75
不宁腿综合征	4.22
咬舌	4.2
颈强直	4.13

[0348] 使用11种抗精神病药池中超过9,500种不良反应的首选术语查询实施例1(为期4周的研究)的临床试验数据。表18提供了化合物1按EBGM排序的首选术语。化合物1显示现实

生活中不良反应报告数据库(例如,类相关的不良反应)中最大相对风险的首选术语所定义的,与当前抗精神病药物类别相关的不良反应(例如,高催乳激素血症、血催乳素异常、血清催乳素增高、乳溢、齿轮强直、肥胖症、代谢综合征等)在临床上的发生率较低。此外,与化合物1相比,安慰剂组受试者的首选术语也显示出类似的不良反应发生情况。因此,化合物1没有表现出与抗精神病药的类效应相匹配的不良反应发生率。

[0349] 表18:基于实施例1.1(为期4周的研究)临床数据的化合物1和安慰剂的最大关联的首选术语

不良反应 (首选术语)	EBGM	化合物 1 发生不良反应的受试者%	安慰剂 发生不良反应的受试者%
静坐不能	15.4	0.8	1.67
锥体外系疾病	6.42	0.8	
躁动	6.02	0.8	
食欲增加	5.1	0.8	
慢性胰腺炎	4.94		0.83
体重增加	4.86	1.6	
颈强直	4.13	0.8	
**阴影单元=没有与首选术语匹配的不良反应的报告			

[0350] 实施例3:药代动力学

[0351] 分别在健康的成年男性受试者以及患有精神分裂症的成年男性和女性患者中,以单次递增剂量(5mg至125mg和25mg至150mg),或在患有精神分裂症的成年男性和女性患者中,以多次递增剂量(每天一次,分别为10、25、50、75和100mg)评估了化合物1的药代动力学(PK)、安全性和耐受性。收集给药后0至144小时的血样用于PK分析。安全性评估包括不良反应、生命体征、临床实验室检查、身体和神经系统检查、C-SSRS、12导联心电图和安全性脑电图。

[0352] 健康成年男性受试者,单次递增剂量

[0353] 在39名正常健康成年男性受试者中测试了化合物1的单次口服剂量的安全性、耐受性和最大耐受剂量(MTD)。被纳入研究的对象必须是18至50岁(含)之间的健康男性,BMI在16-32kg/m²(含)之间,没有精神分裂症确诊史,且未同时使用CNS活性药物或CYP2D6抑制剂。

[0354] 向受试者给予单剂量化合物1,浓度分别为5mg、10mg、25mg、50mg、100mg和125mg。每组中有6位受试者,125mg组除外,该组有9位受试者,还有13位安慰剂受试者。在这项研究中,没有死亡病例,实验室参数也没有临床上显著的治疗突发变化。血浆PK参数的结果如下表19所示。

[0355] 表19:在健康成年男性受试者中单剂量口服化合物1后的血浆PK参数

参数	5 mg (N=6)	10 mg (N=6)	25 mg (N=6)	50 mg (N=6)	100 mg (N=5)	125 mg (N=9)
C _{max} , ng/ml (CV%)	17.3 (3.7)	25.7 (5.7)	65.4 (20.4)	139 (22.7)	287 (58.2)	379 (62.3)
AUC _{0-last} , h·ng/ml (CV%)	104 (27)	223 (31)	643	1116 (15)	2700 (63)	4188 (32)
t _{max} , 中值, h	1.25	1.75	2.51	2.50	3.00	3.00
t _{1/2} , 中值, h	6.8 (53.0)	5.7 (30.8)	11.3 (63.9)	12.0 (60.3)	12.2 (61.6)	13.6 (52.5)
V _z /F, L (CV%)	489 (64)	376 (64)	657 (48)	763 (65)	6450 (223)	599 (41)
CL/F, L/h (CV%)	49.9 (22.7)	47.4 (22.5)	49.2 (66.3)	45.7 (16.5)	969 (236)	34.4 (49.8)

[0356] 患有精神分裂症的成年男性和女性受试者, 单次递增剂量

[0357] 进行了一项研究, 以评估在患有精神分裂症的男性和女性受试者中, 单剂量口服化合物1的安全性、耐受性和MTD。待纳入研究的受试者必须是18-55岁(含)之间的男性或女性, 且BMI在19.5kg/m²至37kg/m²(含)之间。此外, 受试者必须符合《精神疾病诊断和统计手册》第四版(修订版)(DSM-IV-TR)针对精神分裂症的初步诊断的标准, 并且不同时使用CNS活性药物或CYP2D6抑制剂。

[0358] 受试者以25mg、50mg、100mg和150mg的浓度单剂量服用化合物1。每组中有9名受试者, 并且有12名安慰剂受试者。在这项研究中, 没有死亡病例, 实验室参数也没有临床上显著的治疗突发变化。血浆PK参数的结果如下表20所示。

[0359] 表20: 研究2: 单剂量口服化合物1后的血浆PK参数

参数	25mg (N=9)	50mg (N=9)	100mg (N=9)	150mg (N=9)
C _{max} , ng/ml (CV%)	80.0 (18.6)	208 (80.6)	366 (96.8)	450 (152)
AUC _{0-∞} , h·ng/ml (CV%)	694 (43.1)	1791 (16.4)	3644 (20.9)	50.86 (43.2)
t _{max} , 中值, h	1.0	1.5	1.5	4.0
t _{1/2} , h (CV%)	14.4 (8.0)	12.4 (5.6)	17.1 (5.6)	17.5 (7.3)
V _z /F, l/h (CV%)	750 (328)	491 (207)	685 (217)	789 (343)

[0360] 研究设计: 患有精神分裂症的成年男性和女性受试者, 多次递增剂量; 两部分临床研究: 多剂量和28天开放标签

[0361] 这项研究分为两个部分: 多剂量研究和28天开放标签研究。在被诊断为精神分裂症的人类成年男性和女性受试者中对化合物1进行评估, 以研究其在精神分裂症治疗中的安全性、耐受性和药代动力学。该研究分为两个部分, 分别招募了不同的患者组, 但采用了相同的研究入选标准。A部分是一项多中心、随机、单盲、安慰剂对照、多次递增口服剂量研究, 而B部分是一项单点、非随机、开放标签, 使用75mg/天剂量的化合物1来评估治疗28天的安全性、耐受性和药代动力学的研究。在B部分的开放标签治疗过程中进行了疗效评估。

[0362] 研究入选标准: 年龄在18至55岁(含)之间的男性和女性受试者, 且符合《精神疾病诊断和统计手册》第四版(修订版)(DSM-IV-TR)针对精神分裂症的初步诊断的标准, 才有资格加入该项研究。受试者的体重指数(BMI)必须在19.5-37kg/m²(含)之间; 在过去六个月内保持临床稳定; 且CGI-S分数≤4; PANSS总分≤80(以下PANSS项的评分≤4[中等或以下]: 敌对性[P7]、不合作[G8])。在研究期间, 要求受试者保持无药状态, 包括不使用抗精神病药、抗抑郁药或情绪稳定剂, 或不使用包括维生素和饮食补充剂在内的处方药或非处方药。允许使用的药物包括OTC镇痛药, 例如对乙酰氨基酚、氢化可的松乳膏、女性避孕药和用于稳

定疾病(例如高血压或高胆固醇血症)的药物,并且在洗脱和治疗期间允许劳拉西泮和唑吡坦的有限使用。

[0363] 研究设计:多剂量(A部分):60名受试者随机分为五个递增剂量组(N=12),并分配给以下化合物1剂量组:10mg、25mg、50mg、75mg、100mg(空腹口服,每天一次)。在每个组中,将受试者以3:1的比例随机分配以接受7天的化合物1(N=9)或匹配的安慰剂(N=3)。

[0364] 在随机分配的60名受试者中,男性占71.7%,平均年龄为41.8(范围为24-55),非裔美国人占85.0%,并且平均PANSS总评分为59.4。除一位受试者外,所有受试者均按照方案完成了研究。该受试者由于精神病的严重不良反应(判断与研究药物无关)而中止了研究。

[0365] 表21显示了(A)第1天单剂量口服递增浓度的化合物1和(B)第7天多剂量服用化合物1的药代动力学参数。

[0366] 表21:化合物1(A)单剂量口服或(B)多剂量服用后的药代动力学参数

参数	A.单剂量(第一天)				
	10 mg (N=9)	25 mg (N=9)	50 mg (N=9)	75 mg (N=9)	100 mg (N=9)
C_{max} , ng/ml (CV%)	27.0 (38.1)	95.2 (31.1)	198 (35.1)	281 (24.9)	375 (27.8)
t_{max} , 中间值, h	2.0	2.0	4.0	4.0	4.0
AUC_{0-24} , h·ng/ml (CV%)	196	928	1620	2296	3781
参数	B.多剂量(第7天)				
	10 mg (N=9)	25 mg (N=9)	50 mg (N=9)	75 mg (N=9)	100 mg (N=9)
C_{max} , 中值, ng/ml (CV%)	28.3 (38.3)	112 (26.6)	203 (16.8)	246 (38.2)	431 (12.2)
t_{max} , 中值, h	2.0	2.0	4.0	2.0	2.0
$t_{1/2}$, h	21.5	21.0	20.2	21.3	21.1
AUC_{0-24} , h·ng/ml	217	1158	2039	2553	4718
V_{ss}/F , l/h	2474	725	716	1070	650
CL_{ss}/F , l/h	97.7	23.8	24.7	40.5	21.9

显示的为平均值, t_{max} 除外,其报告的为中位数。

C_{max} ,最大血药浓度;CV%,变异系数百分比; t_{max} ,达到 C_{max} 的时间, $t_{1/2}$,消除半衰期; AUC_{0-24} ,从给药后0-24小时的血药浓度时间曲线下的面积; V_{ss}/F ,稳态表观分布容积; CL_{ss}/F ,稳态间隙。

[0367] 在10-100mg/天的剂量范围内,发现化合物1与第7天 C_{max} 的剂量成正比($\beta=1.17$ [95%CI:0.98-1.37]),与 AUC_{0-24} 的剂量近似成正比($\beta=1.30$ [95%CI:1.10-1.50])。化合物1在第7天的平均 V_{ss}/F 和平均 CL_{ss}/F 似乎并未随着剂量的增加而发生实质性的改变。

[0368] 研究设计:开放标签给药28天(B部分):

[0369] 在开放标签研究中,被诊断为精神分裂症的成年患者(N=16)被送往诊所,并完成了先前抗精神病药物的洗脱。成功洗脱后,让受试者服用28天的化合物1(75mg/天)。在给药的前两周,患者留在诊所,在给药后两周作为门诊病人。安全评估包括不良反应的发生率、临床实验室测量和运动障碍量表(BARS、AIMS和M-SAS)。还评估了化合物1对阳性和阴性综合征(PANSS)量表和临床总体印象严重度(CGI-S)的影响。

[0370] 共有14位受试者完成了为期28天的开放标签研究。由于多个轻度不良反应,两名受试者在两周后中止了研究。在随机分配的16名受试者中,男性占50%,平均年龄为31.8

(范围为23-40),非裔美国人占75.0%,平均PANSS总评分为73.3。

[0371] 在所有受试者中均未观察到精神分裂症症状的加重。在研究的A部分或B部分中的实验室参数、ECG参数(包括QTcB和QTcF间隔)、神经系统检查,使用Barnes Akathisia量表、异常非自愿运动量表或改良的Simpson-Angus量表测量的运动障碍影响等,在临床上没有出现重要的治疗突发变化,也没有死亡案例。

[0372] 多次给药75mg/天剂量的化合物1(B部分,第13天)后的药代动力学参数如下: $C_{\max}$ (CV%),316ng/ml(17.5%); $t_{\max}$ (中位数)、4.0小时; AUC_{0-24} ,3487h·ng/ml。目测化合物1的平均谷血药浓度到第7天达到稳定状态。

[0373] 此外,与基线相比,用化合物1进行治疗证明在疗效指标(PANSS总评分、CGI-S)方面得到了改善。此外,临时亚组分析显示,与每年患病住院次数较多的患者相比,每年患病住院次数较少的受试者在28天治疗期结束时PANSS总评分较基线的下降幅度明显较大。

[0374] 总而言之,以10-100mg/天的剂量服用7天或以75mg/天的剂量服用28天,化合物1的多种口服剂量均未观察到安全性问题。生命体征、体格检查、实验室参数或ECG参数(包括QTcF间隔)在临床上没有出现重要的治疗突发事件。没有受试者出现治疗突发性的自杀念头或行为。化合物1以75mg/天的剂量治疗28天与PANSS总评分的改善相关,在基线PANSS总评分较高、年龄较低且住院次数较少的患者中,这种改善更大。这项研究的结果表明,精神分裂症患者服用化合物(75mg/天)长达28天证明安全性和耐受性是可接受的。

[0375] 从不同群体的血浆样品(例如临床研究)中测量的药代动力学(pk)指标可以汇集起来,以模拟群体药代动力学概况。例如,将九(9)个不同群体(例如,临床研究)的pk测量值汇集在一起,得到表22中所示的模拟群体pk曲线。

[0376] 表22:在剂量为25mg、50mg、75mg、100mg、125mg和150mg每天一次(QD)时由完整模型产生的1000名精神分裂症患者的模拟药代动力学曲线及其在每个时间点计算的几何平均值。

	剂量					
参数	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg	125 mg	150 mg
第 1 天						
AUC_{last} , ng/ml*hr	778	1580	2410	3100	4000	4690
C_{trough} , ng/ml	7.03	14.5	22.8	27.8	37.5	42.2
$C_{\max}$, ng/ml	69.9	142	213	280	355	424
第 3 天						
AUC_{last} , ng/ml*hr	866	1770	2700	3460	4490	5230
C_{trough} , ng/ml	7.97	16.5	26.0	31.5	42.8	47.9
$C_{\max}$, ng/ml	77.7	158	238	312	398	471

$C_{\max}$ = 最大血清浓度。

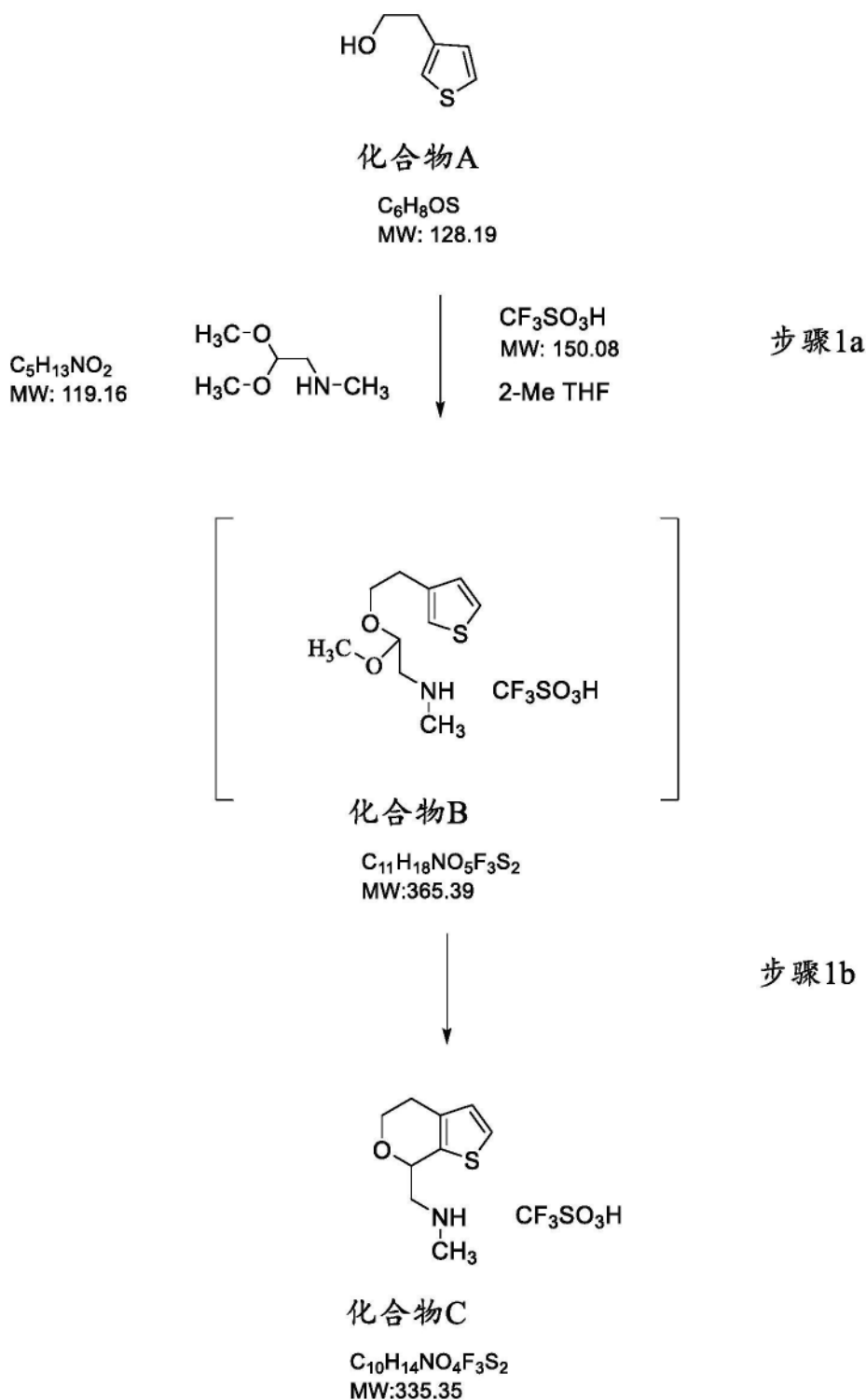
AUC_{last} = 从零(给药前)到观察结束的浓度-时间曲线下的面积。

C_{trough} = 给药间隔内的最小浓度。

[0377] 实施例4: (S) - (4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺 (“(S) -

TPMA”) HCl的晶型A (即化合物1的HCl盐的晶型A) 的制备及其剂型

[0378] 方案1: 4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基-N-甲基甲胺三氟甲磺酸盐的制备

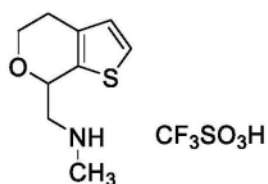


[0379] 向在595ml (508g) 的2-甲基四氢呋喃 (THF) 中的69g的N-甲基氨基乙醛二甲缩醛的溶液中, 加入77g的3-噻吩乙醇 (化合物A)。搅拌5分钟后, 加入99g (58.2ml) 的三氟甲磺酸。需要注意的是, 三氟甲磺酸是一种非常有危害的物质。将反应加热以回流1小时 ($80 \pm 2^\circ C$)。然后在常压下蒸馏以除去副产物甲醇, 并经4-8小时将反应体积减少至460ml的目标体积。通过对样品进行HPLC分析, 当剩余的化合物1B小于或等于1.0% (化合物A、B和C的目标峰的

HPLC峰面积%,)时,判断反应完成。

[0380] 如果化合物B的量大于或等于1%,则添加适量的2-甲基THF,并且继续蒸馏至目标体积。如果在反应完成之前(约4小时)达到目标体积,则将300ml的2-甲基THF加入反应中以继续蒸馏。反应完成后,将反应冷却至约40-50℃,并真空蒸馏浓缩至目标体积325ml。然后在约15分钟内加入218g (325ml) 的甲苯,并将所形成的反应浆液在 $50 \pm 2^\circ\text{C}$ 下搅拌1小时,并然后在搅拌下经1小时45分钟线性冷却至 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 。过滤浆液,并将产物饼用2-甲基THF和甲苯的混合物(1:1体积/体积)洗涤。将湿滤饼在真空下于 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 干燥至恒重,以生成呈灰白色固体的外消旋TPMA三氟甲磺酸盐(化合物C),收率为约79%。

[0381] 方案2: (S) - (-) - (4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基) -N-甲基甲烷胺(R) 扁桃酸盐的制备



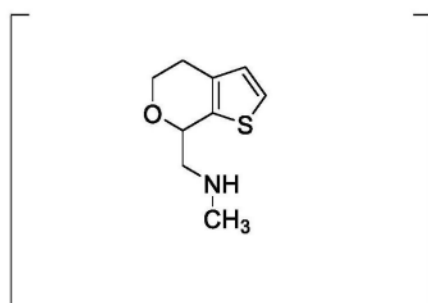
化合物C

 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{F}_3\text{S}_2$

MW: 333.35



步骤2a



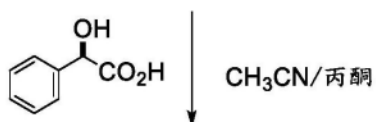
游离碱

化合物D

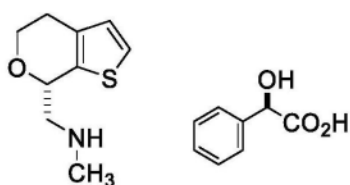
 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NOS}$

MW: 183.27

(R)-扁桃酸
 $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$
 MW: 152.15



步骤2b



化合物E (粗制的)

 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$

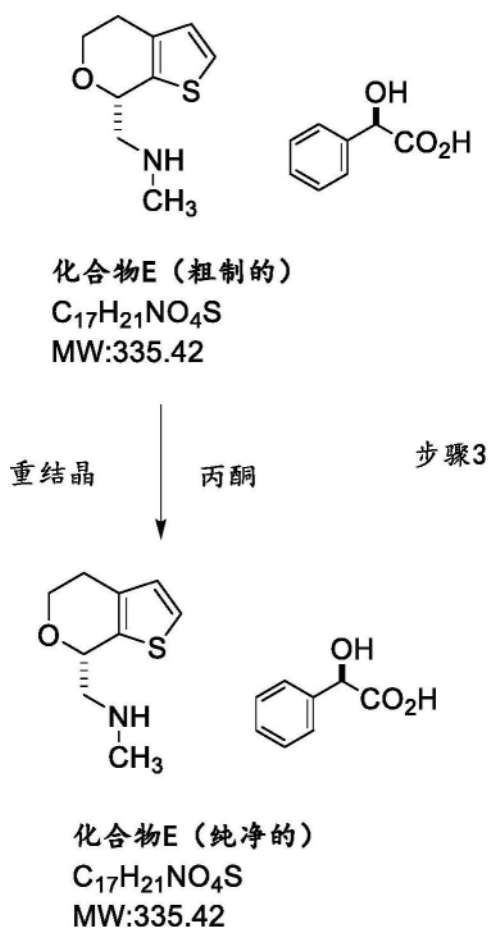
MW: 335.42

[0382] 向在1668ml的甲基叔丁基醚 (MTBE) 中的555.3g的TPMA三氟甲磺酸盐 (化合物1C) 的悬浮液中加入1076g的1.77N的KOH水溶液。搅拌10分钟后,检测pH,如果小于13,则加入一

小部分1.77N的KOH直至pH等于或大于13。使水层和有机层沉降并分离,然后分别收集。保留MTBE(上层)有机相层作进一步处理。将水相层(底层)用MTBE(第一次用835ml,第二次用150ml)萃取两次,每次收集有机(MBTE)层。合并MTBE层(有机层),并使用20%的NaCl水溶液(492.9g)洗涤,搅拌,并使各相沉降10分钟。除去水层,并在常压下蒸馏剩余的MTBE有机层,以将反应体积减少至1.9L的目标水平。完成后,将处理流冷却至约45℃,并在真空蒸馏下浓缩至890ml的目标体积,同时将温度保持在35-45℃。发现真空蒸馏后的水含量为约0.37重量%。然后使用204ml的MTBE洗剂过滤以除去不溶性物质,并将处理流(滤液)转移至干净的反应器中。加入2512ml的乙腈,并通过在35-45℃下真空蒸馏至目标体积800ml进行溶剂切换,使用150ml的乙腈洗涤反应器并加入到处理流中。所生成的处理流,即TPMA游离碱(化合物D)的乙腈溶液。然后如果需要,向TPMA游离碱(化合物D)的乙腈溶液中加入乙腈,以获得约33重量%的化合物D。

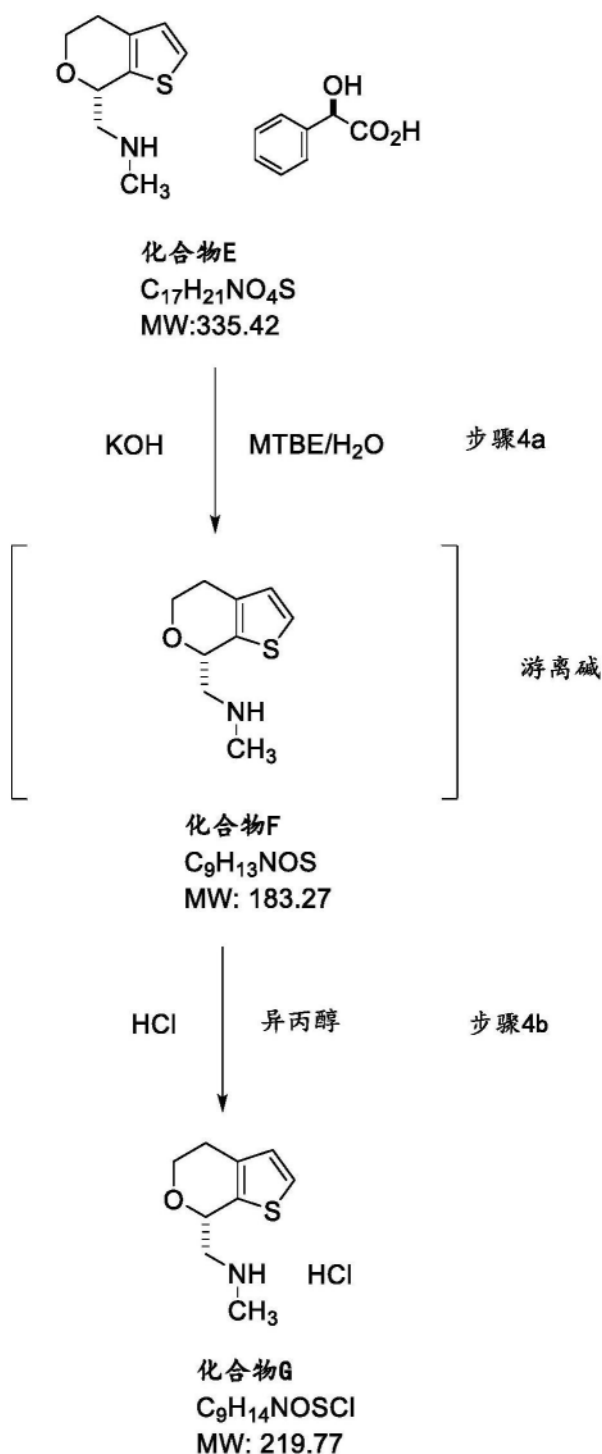
[0383] 将在1828ml的丙酮中的250.3g的(R)-扁桃酸的溶液加热到 $48 \pm 2^\circ\text{C}$ 。然后以保持反应温度低于 51°C 的速率加入在乙腈(在乙腈中的302.1g的917.7g化合物D溶液)中的TPMA游离碱溶液。在 $48 \pm 2^\circ\text{C}$ 下搅拌约10分钟后,将处理流冷却至 $45 \pm 2^\circ\text{C}$,并装入1.5g的(S)-TPMA(R)-扁桃酸盐晶种。将处理流在 $45 \pm 2^\circ\text{C}$ 下搅拌约30分钟,并经90分钟线性冷却至 $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 。在 $45 \pm 2^\circ\text{C}$ 下保持约30分钟后,经45分钟将处理流线性冷却至 $10 \pm 2^\circ\text{C}$ 。然后将反应浆液在 $10 \pm 2^\circ\text{C}$ 下搅拌60分钟,过滤并使用丙酮/ CH_3CN 混合物(2.3:1重量/重量)洗涤产物饼。将湿滤饼在真空下于 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 干燥至恒重,以生成白色晶体状固体的粗制(S)-TPMA(R)-扁桃酸盐(化合物E),收率为约41%。

[0384] 方案3: (S)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲烷胺(R)扁桃酸盐的重结晶



[0385] 将根据方案2的在4205ml丙酮中的粗制的(S)-TPMA(R)-扁桃酸盐(化合物E)(200.1g)的浆液加热至约56℃(丙酮的沸点),并搅拌直至得到澄清溶液。经约20分钟将溶液冷却至 $47 \pm 2^\circ\text{C}$ 后,加入(S)-TPMA(R)-扁桃酸盐晶种。将处理流在 $47 \pm 2^\circ\text{C}$ 下搅拌约30分钟,并经90分钟线性冷却至 $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 。在 $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 下保持约30分钟后,将浆液经45分钟线性冷却至 $10 \pm 2^\circ\text{C}$,然后在 $10 \pm 2^\circ\text{C}$ 搅拌1小时,过滤,并使用丙酮洗涤产物饼(两次,每次401ml)。将湿滤饼在约 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 下真空干燥至恒重,以生成白色晶体状固体的(S)-TPMA(R)-扁桃酸盐(纯化合物E),收率为约77%。

[0386] 方案4:(S)-(-)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺盐酸盐晶型A的形成



[0387] 本实施例的方案4提供了(S)-(-)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺盐酸盐((S)-TPMAHC1)的反应结晶,作为晶型A。本申请发明人发现,(S)-TPMAHC1在结晶过程中显示出两种不同的形态(多晶型物),第一种为块状晶体(晶型A),和第二种为针状晶体(晶型B)。基于本文所述的单晶X射线衍射研究,晶型A具有单斜晶系,而晶型B具有正交晶系。

[0388] 向根据方案3的在305ml MTBE中的(S)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺(R)-扁桃酸盐(化合物E)的悬浮液(100g)中,加入172.5ml 10%的KOH水溶液。在 $20\pm 2^{\circ}C$ 下搅拌10分钟后,并分离出水层和有机层。保存有机MTBE层(上层)以进行进

一步处理。如果水层的pH值小于13,则添加一小部分10%的KOH溶液,使pH值升至13。使用MTBE将水层(底部)再萃取两次(第一次使用208ml MTBE,第二次使用155ml MTBE),每次保存有机层以进行进一步处理。合并保存的有机层,并将合并的有机层进行共沸蒸馏以除去水,并在常压下蒸馏至140ml的目标体积。然后过滤处理流,以除去不溶性物质(例如,由于除去水所沉淀的盐),并将滤液转移至干净反应器中。加入775ml异丙醇(使总处理流的体积为约1030ml),并通过在低于45℃下的真空蒸馏进行溶剂切换,以提供10-15%的(S)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺的异丙醇溶液。

[0389] 在各实施例中,选择异丙醇添加量,以将游离碱(化合物F)的重量%浓度调节至6-7%。将反应混合物冷却至 $20 \pm 2^\circ\text{C}$,过滤,使用78ml异丙醇洗涤过滤器,并将滤液转移至干净反应器中。然后在约 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 的温度下经45分钟将在异丙醇中的201.6g的6% HCl (w/w)的溶液添加到反应器中。应理解,在各实施例中,HCl的目标量相对于游离碱(化合物F)的摩尔当量过量约10%。按照如下顺序添加HCl:经15分钟添加前10%,经15分钟添加接下来的30%,然后经15分钟添加剩余的量。在5L大小的反应器中,使用160rpm至270rpm的叶轮式搅拌器进行搅拌,处理流体积为约740ml,产生适当大小的颗粒且未观察到有明显团聚的颗粒分布。经20分钟将所形成的浆液线性升温至 $40 \pm 2^\circ\text{C}$,并在 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 下保持约30分钟,然后经20分钟将其线性冷却至 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 。在 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 下搅拌约30分钟后,将浆液过滤,并使用异丙醇洗涤产物饼(第一次使用86ml,第二次使用92ml)。将湿滤饼在 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 下在真空干燥至恒重,以生成白色晶体状固体(S)-(-)-TPMA盐酸盐(化合物G),收率为约84%。

[0390] 在方案4的步骤4b中,缓慢添加导致较低的过饱和生成速率,但有利于形成理想的块状(S)-(-)-TPMA HCl晶体(晶型A),同时减少了不希望的针状晶体(晶型B)的生成,并且较高的温度也有利于形成如晶型A而不是晶型B的块状晶体。

[0391] 在该实施例4中获得的(S)-(-)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺盐酸盐(化合物G)的 ^1H NMR谱,具有以下特征: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6); δ (ppm): 2.53 (s, 3H, -CH₃); 2.5-2.8 (m, , 2H, -CH₂-); 3.15-3.37 (2dd, 2H, CH₂-NH); 3.77 and 4.13 (2ddd, 2H, CH₂-O); 5.19 (dd, 1H, O-CH-C=); 6.95 (d, J=5Hz, 1H, HC=); 7.49 (dd, J=5Hz, 1H, HC=); 9.12 (br, 2H, NH₂⁺)。

[0392] 图21和22示出了(S)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺盐酸盐的晶型A的XRPD图;图21是在透射模式下测量的XRPD,而图22是在反射模式下测量的XRPD。图23是(S)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺盐酸盐的多晶型物A的DSC热谱图。

[0393] 制剂和制备

[0394] 包含化合物1或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的制剂在例如PCT专利公开号W02019/161238中已公开,将其通过引用整体并入本文,用于各种目的,或与之类似的方法。

[0395] 在一些实施例中,提供了包含化合物1或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施例中,提供的药物组合物与表23和表24中描述的制剂基本相似。

表23

常用的混合制剂

成分	功能	%W/W
常见造粒成分		
化合物 1, HCl	活性药物成分 (API)	70.00
微晶纤维素	填充剂	27.80
羧基乙酸淀粉钠	崩解剂	2.00
硬脂酸镁	润滑剂	0.20
总计		100.0
常见压缩混合成分		
化合物 1, HCl 颗粒	API	42.87
微晶纤维素	填充剂	45.80
甘露醇	填充剂	8.83
羧基乙酸淀粉钠	崩解剂	2.00
硬脂酸镁	润滑剂	0.50
共计		100.0

表24

使用常用混合配方进行压片的片剂组合物

剂量强度 (mg)		12.5 mg	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg
成分	功效	%W/W				
化合物 1, HCl	API	30.00				
微晶纤维素	填充剂	57.72				

甘露醇	填充剂	8.83				
羧基乙酸淀粉钠	崩解剂	2.86				
硬脂酸镁	润滑剂	0.59				
共计 (mg/片)		50.0	100.0	200.0	300.0	400.0
包衣, mg/片 (%W/W)						
核心药片		50.0 (96.15)	100.0 (96.15)	200.0 (97.09)	300.0 (97.09)	400.0 (97.09)
欧巴代 20A120006 黄、 欧巴代 20A18407 白、 欧巴代 20A820002 黄、 或欧巴代 20A110008 绿 (HPMC/HPC)	聚合物 包衣系统	2.0 (3.85)	4.0 (3.85)	6.0 (2.91)	9.0 (2.91)	12.0 (2.91)
巴西棕榈蜡	抛光剂	0.002 (0.00385)	0.004 (0.00385)	0.008 (0.00388)	0.012 (0.00388)	0.016 (0.00388)
共计		52.0 (100)	104.0 (100)	206.0 (100)	309.0 (100)	412.0 (100)

[0396] 实施例5:化合物1的临床前滥用责任评估

[0397] 化合物1是一种精神药物,具有独特的非D2非5-HT_{2A}作用机制(MOA),在与精神分裂症有关的多种动物模型中显示出广泛的疗效。负责化合物1的抗精神病疗效的分子靶标尚未完全阐明,但包括痕量胺相关受体-1 (TAAR1) 和5HT_{1A}受体的激动作用。基于其独特的MOA和在动物模型中的特征,化合物1是治疗精神分裂症和潜在的其他神经精神疾病的有前途的候选药物。参看例如Koblan等人的《新英格兰医学杂志》(THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE) 382 (16), 1497-1506 (2020); Dedic等人的《药理学与实验疗法杂志》(THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS) 371, 1-14 (2019)。鉴于化合物1的中枢神经系统活性,对化合物1进行了一系列非临床研究,以评估其滥用的潜在风险。美国食品和药物管理局 (FDA) 提供了一份评估药物滥用潜力的指导文件《药物滥用潜力评估》(Assessment of Abuse Potential of Drugs) (工业指南, 2017年1月), 其全部内容并入本文。在雄性和雌性大鼠中进行了一系列与滥用有关的动物行为研究(自我给药和药物辨别), 以评估化合物1是否产生暗示人类滥用潜力的行为变化。此外,研究人员还对化合物1阻断雄性大鼠寻求可卡因行为恢复的潜力进行了研究。

[0398] 实验中,将初始大鼠单独放置在垫有被褥的塑料笼子里。在受控的环境温度和相对湿度下,安置房间保持12/12小时光照/黑暗循环。在实验开始之前,使动物适应实验室条件,并且可以自由饮水。除了在MDMA药物辨别研究中训练雌性大鼠外,限制食物的获取以促进操作行为的训练和维持。实验在操作室(MED Associates, Inc., St. Albans, Vermont, U.S.A.) 中进行,该操作室位于隔音通风的小隔间内。每个房间配备有刺激灯,杠杆位于食物容器附近,该房间与食物颗粒分发器相连。用于恢复研究的房间还配备了Sonalert® 音调发生器。

[0399] 自我给药研究:成功完成操作训练和从静脉(i.v.) 插管手术中恢复后,进行自我给药训练环节(根据FR10计划,0.5mg/kg/输注可卡因,根据FR5计划,0.07mg/kg/输注苯丙

胺,或根据FR3计划,0.015mg/kg/输注海洛因)。在训练药物反应稳定后,用生理盐水替代,直至自我给药停止。基于化合物1对操作行为的影响的评估选择化合物1的递增静脉注射剂量,在至少连续5个试验阶段替代训练药物。对训练药物(0.25mg/kg/输注可卡因、0.07mg/kg/输注苯丙胺、0.015mg/kg/输注海洛因)进行间歇性再测试,以确保自我给药行为的维持。计算每只动物在稳定反应的最后三个疗程的平均输注次数(或者如果没有稳定反应则计算10个疗程的平均输注次数)。

[0400] 图24A、图24B和图24C显示,经过训练分别自我给药可卡因、安非他明或海洛因的大鼠并没有自我给药化合物1。在雄性SD大鼠($n=10$)自我给药(可卡因替代)试验中,当化合物1的剂量水平分别为0.1、0.3和1mg/kg输注时,每次输注的平均($\pm$ SEM)次数分别为 1.9 ± 0.4 、 1.5 ± 0.3 和 1.0 ± 0.3 。每个化合物1剂量水平的平均输注次数显著低于前一次可卡因疗程的平均值(范围为 32.7 ± 2.1 至 33.4 ± 2.7 ;通过Tukey多重比较试验, $p<0.001$),与空白对照组(2.2 ± 0.5)或生理盐水对照组(3.1 ± 0.3)无显著差异。

[0401] 在化合物1的剂量水平分别为0.1、0.3和1mg/kg/次时,雄性SD大鼠($n=12$)的自我给药(安非他明替代)试验的每次输注的平均($\pm$ SEM)次数分别为 2.5 ± 0.3 、 2.4 ± 0.6 和 1.8 ± 0.3 。每个化合物1剂量水平的平均输注次数显著低于前一次安非他明疗程的平均值(范围为 18.5 ± 0.5 至 19.4 ± 0.6 ;通过Tukey多重比较试验, $p<0.001$),与空白对照组(3.5 ± 0.6)或生理盐水对照对照组(3.4 ± 0.4)无显著差异。

[0402] 当化合物1的剂量水平分别为0.01、0.03、0.1和0.3mg/kg/输液时,雄性SD大鼠的($n=8-9$ /环节)自我给药(海洛因替代)试验的平均($\pm$ SEM)输注次数分别为 8.0 ± 2.5 、 5.4 ± 0.9 、 6.4 ± 1.4 和 4.4 ± 0.5 。经统计调整后,每个化合物1剂量水平的平均输注次数显著低于海洛因获取期的平均值(19.0 ± 0.4 ,通过Dunnett检验, $p<0.001$),并且与生理盐水消退环节的平均值(4.8 ± 0.2)无显著差异。

[0403] 药物辨别:成功完成操作训练后,使用食物增强(FR10用于安非他明,FR5用于MDMA)训练各组大鼠在2选择杠杆按压试验中区分训练药物(0.6mg/kg苯丙胺,静脉注射(i.p.)或1.25mg/kg 3,4-亚甲二氧基甲基苯丙胺(MDMA) i.p.)和生理盐水。训练物质在训练前15分钟服用。当每只动物达到辨别训练标准时,在测试前口服化合物1或丁螺环酮剂量。计算每只大鼠对训练药物适当杠杆总应答百分比和响应率。

[0404] 图25A和图25B显示化合物1在大鼠中没有泛化为安非他明提示。在雄性SD大鼠($n=10$)中,化合物1剂量为3、10和30mg/kg时,平均($\pm$ SEM)安非他明适当杠杆响应率分别为3.5% ($\pm 2.0\%$)、11.2% ($\pm 5.8\%$)和13.7% ($\pm 6.6\%$)。平均($\pm$ SEM)响应率(应答/秒)在化合物1的剂量为3或10mg/kg时不受影响(分别为 0.77 ± 0.12 或 0.69 ± 0.10 ,空白为 0.91 ± 0.13 应答/s, $p>0.05$)。在30mg/kg时,化合物1显著降低了响应率(0.42 ± 0.05 ,通过Tukey多重比较测试, $*p<0.001$)。

[0405] 图26A和图26B显示化合物1在大鼠中部分泛化为i.p.MDMA提示。在雌性李斯特戴帽大鼠($n=6-7$ /剂量)中,化合物1在3或10mg/kg时没有泛化为MDMA提示(分别为 $19.8 \pm 8.5\%$ 和 $15.1 \pm 8.1\%$ 时泛化到MDMA)。在30mg/kg时,化合物1部分泛化为MDMA提示($43.0 \pm 17.6\%$ 泛化)。化合物1剂量均未导致不可接受的杠杆按压抑制。在雌性李斯特戴帽大鼠($n=6$ /剂量)中,0.3或1mg/kg的丁螺环酮没有泛化到MDMA提示(分别为 $6.6 \pm 3.9\%$ 或 $10.8 \pm 7.9\%$ 时泛化到MDMA)。在最高剂量下,丁螺环酮部分泛化为MDMA提示($37.2 \pm 20.4\%$ 泛化)。

丁螺环酮剂量均未导致不可接受的杠杆按压抑制。

[0406] MDMA和5-HT_{2A}激动剂类致幻剂完全泛化为MDMA辨别提示。MDMA的辨别提示中存在5-HT_{1A}介导的成分,因为丁螺环酮(一种5-HT_{1A}部分激动剂)是一种经批准的、非表列的抗焦虑药物,部分泛化为MDMA提示。与丁螺环酮类似,化合物1部分地泛化为MDMA提示。像丁螺环酮一样,化合物1部分泛化为MDMA提示。结果表明化合物1不产生类似于MDMA或5-HT_{2A}激动剂的精神活性作用。虽然不希望受到任何特定理论的约束,但观察到的最高剂量的化合物1的部分泛化最可能来自其5-HT_{1A}激动剂的性质。

[0407] 可卡因恢复:从静脉插管手术恢复后,训练大鼠在FR1条件下自我给药可卡因(0.5mg/kg/输注),在此期间,每次主动按压杠杆都会导致输注以及Sonalert®音调发生器发声,刺激灯闪烁,以及在输注期间室内灯熄灭。在可卡因自我给药训练成功后,在“初始”或“提示”条件下进行消解训练(extinction session)。在“初次”消解期间,未进行可卡因输注;消解期间的其他条件与自我给药期间的条件相同。在“提示”消退过程中,室内灯亮起,杠杆伸出,但未进行输注,也未发生任何其他预定的刺激变化。恢复测试期间的条件与消解期间的条件相同,不同之处在于在治疗前60分钟给药口服剂量的化合物1(1-10mg/kg)或其对照,并且(a)在治疗前10分钟给药17mg/kg i.p.可卡因(“初始”);或(b)未发生可卡因自我输注,并且在恢复测试阶段(“提示”)开始时和每次按压右侧杠杆后,先前与可卡因输注相关的提示不连续地呈现6秒。计算每只动物在恢复测试期间的主动按压杠杆的平均次数。

[0408] 图27A和图27B显示,化合物1减弱了提示诱导的大鼠自我给药可卡因(0.5mg/kg/输注)的反应恢复。化合物1(10mg/kg)显著降低了雄性Long Evans戴帽大鼠(n=11-12/组)的提示恢复反应。在提示诱导的恢复测试期间,服用对照,1、3或10mg/kg化合物1后主动按压杠杆的平均(±SEM)次数分别为90.08±17.86、94.92±16.83、57.27±9.36和45.36±5.55(*未经校正的Fisher LSD检验,p<0.05)。化合物1(1、3或10mg/kg)未显著降低雄性Long Evans戴帽大鼠(n=11-12/组)的可卡因初步恢复反应。在可卡因引发诱导的恢复测试期间,服用对照,1、3或10mg/kg化合物1后主动按压杠杆的平均(±SEM)次数分别为84.38±14.65、109.82±22.16、77.08±19.70和70.17±17.78。

[0409] 训练自我给药安非他明或可卡因的大鼠没有自我给药化合物1。类似地,化合物1在训练自我给药低剂量海洛因的大鼠中也没有正向强化作用。基于啮齿动物自我给药程序的既定预测有效性,这些结果表明化合物1对人类没有强化作用。在3至30mg/kg的行为活性剂量范围内,化合物1在药物辨别程序中在接受安非他明提示训练的大鼠中没有表现出与安非他明类似的主观质量。化合物1和丁螺环酮(一种具有5-HT_{1A}部分激动剂活性的非表列抗焦虑药)对MDMA引发的提示表现出的弱(<50%)部分泛化作用。总的来说,这些结果表明化合物1不太可能对人类构成娱乐性滥用风险。此外,恢复研究结果表明化合物1在物质使用障碍中具有潜在治疗作用。

[0410] 身体依赖:

[0411] 对化合物1产生戒断性身体依赖的潜力进行了评估。

动物
雌性 Sprague Dawley 大鼠 在主要研究中每组 10 只大鼠 在 PK 阶段每组 12 (+1 备用/组) 只大鼠
测试物
阴性对照：对照物：去离子水中 100 mM 醋酸酯缓冲液 (pH 值 5.5)；5 ml/kg
阳性对照：分别在第 1-5/6-18/19-46 天，口服 (p.o.) 安定 10/15/20 mg/kg，一天两次 (b.i.d.) 测试物：化合物 1；3/10 mg/kg p.o.b.i.d.

[0412] 大鼠每天口服一次 (q.d.) 对照物，使其熟悉基线阶段 (第-6天至第0天) 的给药，第1天至第46天每天口服两次 (b.i.d.) 对照物、化合物1或安定，服用剂量基于体重 (5ml/kg/给药) 计算。在停药阶段没有给药。早晨给药是错开的，以便每天分别观察每只动物。

基线期：第-6天至0天，服用7天对照物

药物给药期：46天，第1天至第46天

停药期：7天，第47天至第53天

终止：停药的第8天 (第54天)

[0413] 在第6天至第46天每次给药前以及停药阶段的早晨记录体重。仅在早晨给药之前记录的体重用于统计分析。从第6天至第46天，每天早晨给药前以及停药阶段的早晨，每天测量一次食物和水的摄入量。在第6天至第46天给药前，每天使用直肠探头测量一次体温，并且在停药期间测量体温之后立即测量体重。使用详细的观察清单来记录给药期间药物作用和停药阶段的药物依赖性的任何生理或行为迹象。在基线和给药阶段，早晨给药1小时后，在工作台上从顶部开口的笼子中观察大鼠 (在整个研究过程中，大鼠被放置在储藏室中) 2分钟，并且在第46天和停药期每天两次。为了数据解释的目的，停药定义为从第46天下午观察身体和行为体征开始，因为该观察发生在服用最后剂量的安定或化合物1之后5小时。对于所有其他终点，从第47天开始停药。

[0414] 三组13只大鼠 (12只大鼠用于取血样，1只备用) 在第1天至第46天分别给药对照物或化合物1 (3和10mg/kg，口服，一日两次)，以反映主要阶段大鼠的给药方案。在第1天、第23天和第46天的以下时间点 (每个时间点n=3只大鼠) 采集血样：给药前、30分钟、1小时、2小时、4小时、7小时、7.5小时、8小时、9小时、11小时和24小时。进行剂量制剂分析。

[0415] 结果：在基线期、给药期和停药期，对照组中服用对照物的大鼠显示出较少的行为和体征，发生率普遍较低 (2-3只大鼠)。在基线期，这些反应仅限于站立、对声音的反应增强 (对手指点位的反应) 以及在给药/温和约束时应激性增加。在给药期，观察到站立、尝试逃离笼子、自发活动增加、对声音的反应增加、立毛和皮毛变色。仅站立观察到中度发生率 (第4、5和9天；4只大鼠)。当突然停止给予对照物时，仅观察到对声音的反应增强的发生率有所增加，并且相对于给药期的第42-46天上午具有较低的发生率。停药期间的行为仅限于尝试逃离笼子、自发活动增加、对声音的反应增加和皮毛变色，除了自发活动增加 (第49天上午；4只大鼠) 外，其余行为的发生率同样较低。

[0416] 在给药期每天、每周和整体的观察显示，化合物1 (3mg/kg/天，p.o.b.i.d.) 在给药

期间对体重、食物摄入量、水摄入量和体温没有影响,在停药期每天都有变化。与停药的第4天(第50天),与对照物相比,停止服用化合物1 (3mg/kg, p.o.b.i.d.) 后,每日食物摄入量出现了孤立、但明显的增加;然而,当将数据分析为停药期间食物摄入量的每日变化(与第42天至第46天的平均值的差异)时,没有发现显著变化。在停药的第1天至第5天(第47-51天)观察到与对照物相比每日水摄入量有明显增加。这反映在停药第4天和第5天(第50天和第51天)相对于给药第42-46天,每天水摄入量变化显著增加。停止给药化合物1 (3mg/kg, p.o.b.i.d.) 对体重或体温没有显著影响。化合物1 (3mg/kg, p.o.b.i.d.) 导致站立、身体张力增加、自发活动增加、对声音的反应增强、立毛和皮毛变色,发生率为低到中等。自发活动增加和身体张力增加是在给药的前1至2周内观察到的,但不仅限于这一时期,在整个给药阶段偶尔观察到对声音的反应增强,而在整个给药阶段都能观察到立毛和皮毛变色。当终止化合物1 (3mg/kg, p.o.b.i.d.) 的给药时,观察到的唯一新行为是牙齿打颤(4天(下午),发生率较低)和鼻子变色(发生率同样很低)。此外,相对于给药阶段结束时(第42-46天上午),在停药期间观察到弓背姿势增加、自发活动增加、立毛和皮毛变色。与对照物相比,在停药期间,弓背姿势、站立、对声音的反应增强、立毛、牙齿打颤、皮毛变色和鼻子变色的发生率提高,尝试逃离笼子、自发活动增加的发生率降低。在给药期的前4天,化合物1 (10mg/kg, p.o.b.i.d.) 与初始体重减轻相关,导致与服用对照物的对照组相比,在给药至第36天的大部分时间内每日体重显著降低。在给药阶段结束时,大鼠的体重比空白对照组低-2.6% ($p=0.088$)。化合物1 (10mg/kg, p.o.b.i.d.) 与第1周(第2、3、7天)和此后偶尔(第8、11、12、13、23和45天)的每日食物摄入量显著降低相关(降低范围第1周为-11.2%至-25.9%,第2-6周为-8.0%至-14.5%)。这反映在第1至4周和整体期间平均每周食物摄入量较低。化合物1 (10mg/kg, p.o.b.i.d.) 也与显著较低的每日水摄入量(第1、9、11、13、15和23天)相关。当数据按每周或整体分析时,这种影响仅限于第1周和第2周。在给药阶段没有观察到对体温的影响。突然停止服用化合物1 (10mg/kg, p.o.b.i.d.) 后,在停药第1至7天(第47至53天),每日体重下降,但与对照组没有显著差异,并缓慢恢复至对照水平。当体重以7天停药期的体重累积变化(与第46天的差异)表示时,从第46天到第53天累积体重增加逐渐增加,可能代表在给药期间观察到的化合物1相关的体重/体重增加的逆转,在第53天达到统计学显著性。停药第1天(第47天)每日食物摄入量仍然显著降低,然后在第4天和第7天(第50天和第53天)增加到高于对照水平。当将食物摄入量作为停药期间食物摄入量的每日变化(与第42天至第46天的平均值的差异)进行分析时,停药第1天和第5天(第47天和第51天)显著下降,第4天和第7天(第50天和第53天)增加。然而,第51天的效果不被认为是药物相关戒断效应的代表,因为在这一天所有剂量组都观察到类似的下降。因此,在停药期间,认为食物摄入量在开始时减少,随后在停药阶段结束时逐渐增加。这种增加可能反映了在给药阶段与化合物1相关的食物摄入量减少的逆转。当数据以每日水摄入量变化(与最后5天相比)表示时,在整个停药期(第47至53天)和第47至53天(停药后第1至7天)观察到显著提高的每日水摄入量。当将数据作为与给药的最后5天(第42至46天)平均体温的差异进行分析时,仅在停药的第3天(第49天)观察到单独的显著较低的每日体温变化;相对于对照物,在停药期间每日体温没有改变。在给药期间观察到的明显的行为和体征(发生率从低到高)包括弓背姿势、立毛、腹部下垂、身体张力增加、自发活动增加、对声音的反应增强和皮毛变色。在化合物1 (10mg/kg, p.o.b.i.d.) 停止给药后,观察到5种新的行为和体征(发生率

较低),包括震颤(第48天晚上;2只大鼠)、上睑下垂(第47、48和49天下午;2-3只大鼠)、呼吸不稳定(第47和49天下午;2只大鼠)、牙齿打颤(第47、49和51天下午;2只大鼠)和鼻子变色(第46、47、48天下午、第49天下午至第51天上午和第53天上午/下午;2-3只大鼠)。此外,相对于给药阶段(第42-46天上午)的末尾,在停药期间观察到站立、尝试逃离笼子和自发活动增加的发生率提高。相对于给药阶段的末尾,腹部下垂、弓背姿势、对声音的反应增强和立毛的发生率有所下降。与赋形剂相比,在停药阶段,腹部下垂、弓背姿势、站立、牙齿打颤、颤抖、对声音的反应增强、立毛、身体张力增加、上睑下垂、呼吸不稳定或增加、自发活动增加、毛皮变色和鼻子变色(毛发和鼻子被污染)以及尝试逃离笼子的发生率降低。

[0417] 使用剂量递增方案(第1-5/6-18/19-46天10/15/20mg/kg, p.o.b.i.d.) 给药安定。安定对第1天至第18天的每日体重没有影响,但与给药对照物的对照组相比,从第19天至第46天,该参数显著增加。这反映在整个给药期间体重显著增加。在给药阶段结束时,给药安定的大鼠的体重比接受对照物的大鼠的体重重5.4%。这种体重增加与从第7天开始的大多数天的食物摄入量显著增加,在第2周至第5周,第36-45天的平均每日食物摄入量以及在给药阶段的总体每日食物摄入量相关,但对水摄入量没有影响。在整个给药阶段,安定给药还导致每日体温升高,在第2至4、7、12、28至31、33至35、37、38、40、41和44天达到统计显著性。这反映在第1、4、5周和第36至46天的平均体温显著升高,以及给药阶段的总体上显著较高。停用安定后,注意到每日体重减轻或体重增加较低,同时注意到食物消耗、水摄入量减少和体温(相对于给药期)下降,特别是在停药第一天食物和水摄入量的减少特别明显,并在停药阶段减弱。在安定给药期间观察到明显的行为和体征(发生率从低到高)包括共济失调/滚动步态、弓背姿势、高步幅步态、抑制行为、站立、试图逃离笼子、身体张力增加、身体张力降低、自发活动增加、对声音的反应增强,以及毛皮变色。低发生率行为还包括跳跃、自发活动减少、眼球突出、呼吸不稳定、呼吸减少和空嚼动作。注意到许多行为和体征的发生率在停药后迅速恢复到对照水平,或在停药阶段显著下降。然而,还观察到腹部下垂、呼吸增加和鼻子变色,尽管发生率为低至中度,这在给药阶段未观察到。此外,相对于给药阶段的末尾时(第42-46天),在停药期间观察到站立、身体张力增加、对声音的反应增加、立毛、皮毛变色和高步幅的发生率提高。相对于给药阶段的末尾,共济失调/滚动步态、弓背姿势、跳跃、试图逃离笼子、自发活动增加、呼吸减少和空嚼的发生率也有所下降。与赋形剂相比,在停药阶段,腹部下垂、弓背姿势、高步幅、站立、自发活动减少、呼吸不稳定或增加、对声音的反应增强、立毛、身体张力增加、皮毛变色和鼻子变色的发生率增加。此外,观察到自发活动增加和尝试逃离笼子的行为减少了。所有剂量配方样品均在 $\pm 10\%$ 的验收标准范围内。第1、23和46天在3mg/kg p.o.b.i.d.时最大浓度($C_{\max}$)分别达到534、490和520ng/ml,在10mg/kg p.o.b.i.d.时最大浓度分别达到1390、1690和1940ng/ml。本研究中,化合物1的剂量为3和10mg/kg p.o.b.i.d.,其暴露量分别是其临床有效剂量下(100mg剂量, $C_{\max}=431\text{ng/ml}$;化合物1研究者手册,9.0版本)人类药物暴露量的1.14至1.23倍和3.23至4.50倍。

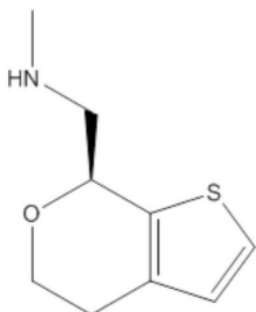
[0418] 结论:本研究符合确定诱发身体依赖综合征的可能性的公认标准,包括足够的给药时间、突然停止给药以及停药后数天的频繁监测(CHMP/EMA, 2006; CDER/FDA, 2017)。在停止给药46天后,观察到安定戒断症状的典型模式,包括食欲不振和渴感减退。与对照物相比,突然停止给药后许多行为和体征的发生或外观的变化证明了身体依赖性。在第46天停止给药化合物1(3mg/kg, p.o.b.i.d.)导致行为发生率和提示戒断症状的体征(剧渴、弓背

姿势、站立、对声音的反应增强、立毛、牙齿打颤、皮毛变色、鼻子变色和试图逃离笼子)发生变化。还有证据表明,在停止给药化合物1(10mg/kg, p.o.b.i.d.)后出现了戒断症状,表现为短暂的食欲减退、剧渴,以及提示戒断症状的行为和体征发生率的变化(腹部下垂、站立、自发活动增加、对声音的反应增强、牙齿打颤、震颤、上睑下垂、立毛、弓背姿势、皮毛变色、鼻子变色、身体张力增加、试图逃离笼子、呼吸不稳定或增加)。

[0419] 总之,在化合物以1、3或10mg/kg的剂量口服给药46天后停止给药,会导致一些指示身体依赖性的戒断症状的剂量依赖性增加。然而,化合物1停药期间的生理效应和体征的发生率和严重程度与安定停药阶段(10/15/20mg/kg p.o.b.i.d.)观察到的不同,表明戒断综合征明显较轻。

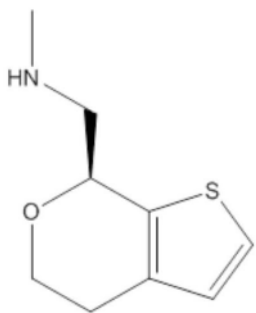
[0420] 本申请的各优选实施例[A]至[CB]如下文所述。

[实施例A]一种用于治疗有需要的患者的神经或精神方面的疾病或病症且不会引起临床上重大不良反应风险的方法,包括向所述患者给予治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中患者未经历临床上重大不良反应。



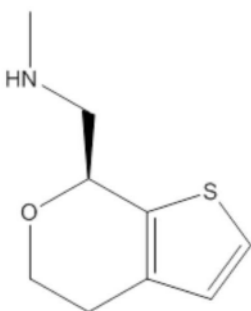
化合物 1

[实施例B]一种用于治疗有需要的患者的神经或精神方面的疾病或病症且不会引起临床上重大不良反应风险的方法,包括向所述患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。



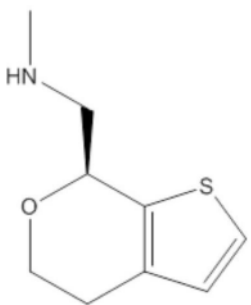
化合物 1

[实施例C]一种用于治疗患有神经或精神方面的疾病或病症的患者且不会引起临床上重大不良反应风险的方法,包括向所述患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。



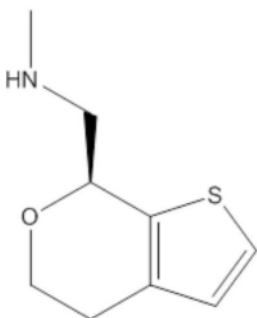
化合物 1

[实施例D]一种用于治疗有需要的患者的精神分裂症且不会引起临床上重大不良反应风险的方法,包括向所述患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。



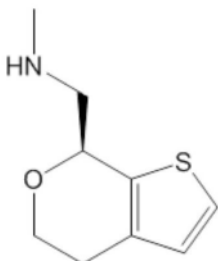
化合物 1

[实施例E]一种用于治疗患有精神分裂症的患者且不会引起临床上重大不良反应风险的方法,包括向所述患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。



化合物 1

[实施例F]一种用于治疗患者的神经或精神方面的疾病或病症的方法,包括向所述患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,



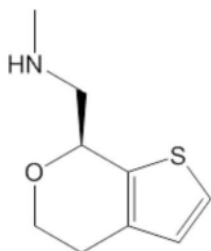
化合物 1

其中所述方法最大限度地减少患者与对多巴胺D2具有亲和力的抗精神病药相关

的不良反应。

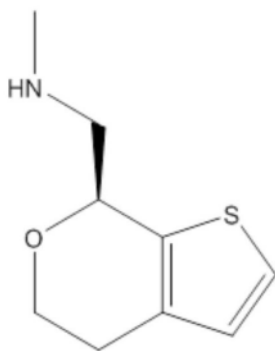
[实施例G]一种用于治疗患者的神经或精神方面的疾病或病症的方法,包括向所述患者给药治疗有效量的对多巴胺D2受体没有直接亲和力的抗精神病药,其中所述方法基本没有发生患者不良反应,其中所述不良反应与对多巴胺D2具有亲和力的抗精神病药有关。

[实施例H]根据上述实施例[G]或根据本申请其他实施例所述的方法,其中与多巴胺D2受体没有直接亲和力的抗精神病药是化合物1或其药学上可接受的盐。



化合物 1

[实施例I]一种最大限度地减少患者在治疗神经或精神方面的疾病或病症的过程发生不良反应的方法,所述方法包括向所述患者给药治疗有效量的对多巴胺D2受体没有直接亲和力的抗精神病药,其中所述抗精神病药是化合物1或其药学上可接受的盐,



化合物 1

其中所述方法最大限度地减少与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药相关的不良反应。

[实施例J]根据上述实施例[A]至[I]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述神经或精神方面的疾病或病症是精神分裂症。

[实施例K]根据上述实施例[J]或根据本申请其他实施例所述的方法,所述方法还包括治疗精神分裂症的阴性症状。

[实施例L]根据上述实施例[A]至[I]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述神经或精神方面的疾病或病症是:精神分裂症、与精神分裂症相关的认知障碍、精神分裂症谱系障碍、精神分裂症的阴性症状、轻微精神病综合征、前期精神分裂症、妄想症、精神病、精神失调症、精神错乱、图雷特综合症、焦虑和相关障碍,包括一般焦虑障碍(GAD)和创伤后应激障碍、行为障碍、情感障碍、抑郁症、双相抑郁症、重度抑郁症、心境恶劣、情绪障碍包括双相情感障碍、双向抑郁、难治性抑郁(TRD)和重度抑郁症(MDD);躁狂症、季节性情感障碍、强迫症、嗜睡症、REM行为障碍、药物滥用或药物依赖、Lesch-Nyhan综

合征、威尔逊氏病、自闭症、谱系障碍、神经退行性疾病,包括痴呆、痴呆相关精神病(DRP)、帕金森病精神病(PDP)和阿尔茨海默氏症躁动与精神病,或者亨廷顿舞蹈病。

[实施例M]根据上述实施例[A]至[J]或[L]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述神经或精神疾病或病症选自:精神分裂症、轻微精神病综合征、前期精神分裂症、精神分裂型人格障碍和分裂型人格障碍。

[实施例N]根据上述实施例[L]或根据本申请其他实施例所述的方法,其中所述精神病选自器质性精神病、药物引起的精神病、帕金森病精神病和兴奋性精神病。

[实施例O]根据上述实施例[A]至[N]中的任一项,或根据本申请其他实施例所述的方法,其中所述患者对抗精神病药反应不足,所述抗精神病药是至少一种典型的抗精神病药或至少一种非典型的抗精神病药。

[实施例P]根据上述实施例[A]至[O]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐包含化合物1的HCl盐。

[实施例Q]根据上述实施例[A]至[P]中的任一项,或根据本申请其他实施例所述的方法,其中经口服给药化合物1或其药学上可接受的盐。

[实施例R]根据上述实施例[A]至[Q]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐每天傍晚或晚上或睡前给药。

[实施例S]根据上述实施例[A]至[R]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以约50mg或约75mg的剂量每天给药。[实施例T]根据上述实施例[A]至[S]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中在为期4周的治疗期内每天给药化合物1或其药学上可接受的盐。

[实施例U]根据上述实施例[A]至[S]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中在26周的治疗期内每天给药化合物1或其药学上可接受的盐。

[实施例V]根据上述实施例[A]至[U]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中患者不良反应的风险与安慰剂大致相同或相似。

[实施例W]根据上述实施例[A]至[V]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法使心血管不良反应最小化。

[实施例X]根据上述实施例[A]至[W]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致少于或等于5%的患者发生心血管事件。

[实施例Y]根据上述实施例[A]至[W]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述患者服用抗精神病药后发生心血管不良反应的风险升高。

[实施例Z]根据上述实施例[T]或根据本申请其他实施例所述的方法,其中所述方法在29天的治疗期间导致少于或等于5%的患者发生心血管不良反应。

[实施例AA]根据上述实施例[U]或根据本申请其他实施例所述的方法,其中在26周的治疗期间,所述方法导致低于或等于6%的患者发生心血管不良反应。

[实施例AB]根据上述实施例[A]至[V]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致患者发生心血管不良反应的百分比与安慰剂大致相同或相似。

[实施例AC]根据上述实施例[W]至[AB]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中心血管不良反应的特征为房性心动过速、心动过缓、心血管功能不全、心

悸、直立性心动过速综合征、血压升高、高血压、低血压、潮热、QT间期延长、体位性低血压或直立性心动过速。

[实施例AD]根据上述实施例[A]至[V]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法最大限度地减少锥体外系不良反应。

[实施例AE]根据上述实施例[A]至[V]或[AD]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致患者发生锥体外系不良反应的几率小于或等于5%。

[实施例AF]根据上述实施例[A]至[V]或[AD]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述患者服用抗精神病药后发生锥体外系不良反应的风险升高。

[实施例AG]根据上述实施例[AD]至[AF]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中锥体外系不良反应的特征是静坐不能、躁动、关节僵硬、肌肉骨骼僵硬、颈强直、姿势性震颤或颤动。

[实施例AH]根据上述实施例[A]至[V]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中导致患者发生锥体外系不良反应的百分比不超过安慰剂。

[实施例AI]根据上述实施例[A]至[V]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法基本上没有发生QT间期延长。

[实施例AJ]根据上述实施例[A]至[V]或[AI]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致少于或等于5%的患者发生QT间期延长。

[实施例AK]根据上述实施例[A]至[V]或[AI]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述患者服用抗精神病药后发生QT间期延长的风险升高。

[实施例AL]根据上述实施例[T]或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法在29天治疗期间基本上没有发生QT间期延长。

[实施例AM]根据上述实施例[A]至[V]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致患者发生QT间期延长的百分比不超过安慰剂。

[实施例AN]根据上述实施例[AI]至[AM]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中QT间期延长的特征为以下一项或两项:

在任何时间点,患者的QTcF间隔大于450毫秒的情况在基线上均不存在;和
在至少一次基线后测量中,QTcF间隔较基线增加大于或等于30毫秒。

[实施例AO]根据上述实施例[A]至[V]中任一项所述的方法,或根据本申请的其他实施例的方法,其中所述方法使所述患者发生高催乳素血症的风险最小化。

[实施例AP]根据上述实施例[A]至[V]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致患者发生高催乳素血症的百分比不超过安慰剂。

[实施例AQ]根据上述实施例[A]至[V]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法使所述患者发生体位性低血压的风险最小化。

[实施例AR]根据上述实施例[A]至[V]或[AQ]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致少于或等于5%的患者发生体位性低血压。

[实施例AS]根据上述实施例[A]至[V]或[AQ]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述患者服用抗精神病药后发生体位性低血压的风险升高。

[实施例AT]根据上述实施例[A]至[V]中任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致患者发生体位性低血压的百分比不超过安慰剂。

[实施例AU]根据上述实施例[A]至[V]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法使所述患者发生直立性心动过速的风险最小化。

[实施例AV]根据上述实施例[A]至[V]或[AU]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致少于或等于5%的患者发生直立性心动过速。

[实施例AW]根据上述实施例[A]至[V]或[AU]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述患者服用抗精神病药而患直立性心动过速的风险升高。

[实施例AX]根据上述实施例[A]至[V]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致患者发生直立性心动过速的百分之百与安慰剂大致相同或相似。

[实施例AY]根据上述实施例[A]至[AX]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致(i) PANSS总评分较基线降低至少17.2,或(ii) PANSS总评分中的效应值至少为0.45。

[实施例AZ]根据上述实施例[AY]或根据本申请其他实施例所述的方法,其中在治疗29天后测量结果。

[实施例BA]根据上述实施例[AX]或[AY]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致30周后PANSS总评分较基线降低至少约30。

[实施例BB]根据上述实施例[A]至[BA]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致(i) PANSS阳性子量表评分较基线降低至少5.5,或(ii) PANSS阳性子量表评分中的效应值至少为0.32。

[实施例BC]根据上述实施例[BB]或根据本申请其他实施例所述的方法,其中在治疗29天后测量结果。

[实施例BD]根据上述实施例[BB]或[BC]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致PANSS阳性子量表评分在治疗30周后较基线降低至少约10。

[实施例BE]根据上述实施例[A]至[BD]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致(i) PANSS阴性子量表评分较基线降低至少3.1;或(ii) PANSS阴性子量表评分中的效应值至少为0.37。

[实施例BF]根据上述实施例[BE]或根据本申请其他实施例所述的方法,其中在治疗29天后测量结果。

[实施例BG]根据上述实施例[BE]或[BF]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致PANSS阴性子量表评分在治疗30周后较基线降低至少约5。

[实施例BH]根据上述实施例[A]至[BG]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致(i) PANSS一般精神病理学子量表评分较基线降低至少9,或(ii) PANSS一般精神病理学子量表评分中的效应值至少为0.51。

[实施例BI]根据上述实施例[BH]或根据本申请其他实施例所述的方法,其中在治疗29天后测量结果。

[实施例BJ]根据上述实施例[BH]或[BI]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致PANSS一般精神病理学子量表评分在治疗30周后较基线至少降低约15。

[实施例BK]根据上述实施例[A]至[BJ]中的任一项,或根据本申请的其他实施例

所述的方法,其中所述方法导致(i) CGI-S评分较基线降低至少1,或(ii) CGI-S评分的效应值至少为0.52。

[实施例BL]根据上述实施例[BK]或根据本申请其他实施例所述的方法,其中在治疗29天后测量结果。

[实施例BM]根据上述实施例[BK]或[BL]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致治疗30周后CGI-S评分较基线降低至少约1.5。

[实施例BN]根据上述实施例[A]至[BM]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致(i) BNSS总评分较基线降低至少7.1,或(ii) BNSS总评分的效应值至少为0.48。

[实施例B0]根据上述实施例[BN]或根据本申请其他实施例所述的方法,其中在治疗29天后测量结果。

[实施例BP]根据上述实施例[BN]或[B0]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致治疗30周后BNSS总评分较基线降低至少约10。

[实施例BQ]根据上述实施例[A]至[BP]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致(i) MADRS总评分较基线降低至少3.3,或(ii) MADRS总评分的效应值至少为0.32。

[实施例BR]根据上述实施例[BQ]或根据本申请其他实施例所述的方法,其中在治疗29天后测量结果。

[实施例BS]根据上述实施例[BQ]或[BR]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致治疗30周后MADRS总评分较基线降低至少约5。

[实施例BT]根据上述实施例[A]至[V]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法包括治疗患者的失眠、焦虑或头痛症状。

[实施例BU]根据上述实施例[A]至[V]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法最大限度地减少患者的失眠、焦虑、头痛,或它们的任何组合。

[实施例BV]根据上述实施例[BT]或[BU]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中患者发生失眠、焦虑、头痛或它们的任何组合的风险小于安慰剂。

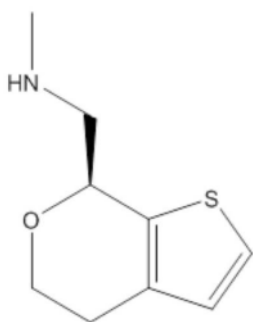
[实施例BW]根据上述实施例[A]至[BV]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以第一剂量口服和每天给药1至3天,然后每天以治疗剂量向患者给药化合物1或其药学上可接受的盐,其中所述第一剂量小于所述治疗剂量,其中神经或精神疾病或精神分裂症是精神分裂症。

[实施例BX]根据上述实施例[A]至[BW]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐在第1-3天每天以第一剂量给药,化合物1或其药学上可接受的盐在第4-29天以治疗剂量每天给药。

[实施例BY]根据上述实施例[BW]或[BX]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中第一剂量为50mg,和治疗剂量为75mg。

[实施例BZ]一种治疗患者的精神分裂症的方法,包括:

在治疗期间每天使患者口服75mg化合物1或其药学上可接受的盐;

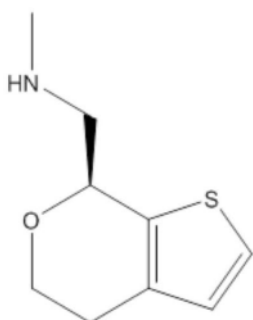


化合物 1

确定患者在治疗期间是否经历不良反应;和

如果患者在治疗期间发生不良反应,将化合物1或其药学上可接受的盐的剂量减少至每天50mg。

[实施例CA]一种用于治疗患有精神分裂症的患者失眠、焦虑或头痛症状的方法,包括向所述患者给药治疗有效量的化合物1



化合物 1

或其药学上可接受的盐。

[实施例CB]根据上述实施例[A]至[CA]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐是化合物1盐酸盐的晶型A。

[实施例CC]制备(S)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺盐酸盐晶型A的方法,包括以下顺序步骤:

(c) 将4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺游离碱溶于乙腈中,得到质量浓度为25%-35%的溶液,并在40-55℃将所述溶液加入到(R)-扁桃酸在丙酮中的15-20% (质量浓度) 溶液,冷却至10-25℃,滤出(S)-(-)-4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺(R)扁桃酸盐;

(d) 使所述(S)-(-)-4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺(R)扁桃酸盐与过量的水性碱(aqueous base)反应,得到(S)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺游离碱;和

(e) 将所述(S)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺游离碱溶于质量浓度为6-10%的异丙醇中,以选择的速度加入6% HCl (重量比)的异丙醇溶液,以尽量减少饱和度。将混合物在35-45℃保持15-60分钟,冷却至15-25℃,滤出(S)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺盐酸盐晶型A。

[实施例CD]根据上述实施例[CC]或根据本发明的其他实施例中所述的方法,其中

(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺游离碱通过以下顺序步骤制备:

(a) 在三氟甲磺酸的作用下,使3-噻吩乙醇与N-甲基氨基乙醛二甲基缩醛反应,得到(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺三氟酸盐;和

(b) 使所述(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺三氟酸盐与过量的水性碱反应,得到(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺游离碱。

[实施例CE]化合物1盐酸盐结晶形式A通过实施例[CC]或实施例[CD]或根据本发明的其他实施例所述的方法制备。

[实施例CF]根据上述实施例[A]至[CB]中的任何一种或根据本发明的其他实施例所述的方法,其进一步包括将化合物1或其药学上可接受的盐与一种或多种药剂联合给药。

本实施例[CG]上述实施例[CF]或根据本发明的其他实施例所述的方法,其中上述的一种或多种药剂是抗帕金森病药物、抗阿尔茨海默氏病药物、抗抑郁药、抗精神病药、抗缺血药、中枢神经系统抑制剂、抗胆碱能药、促智药、癫痫药、注意力(例如ADD/ADHD)药物、促睡眠药物、促觉醒药物或止痛药。

[0421] 除了本文描述的各种修改之外,根据上文描述,本申请的各种修改对于本领域技术人员将是显而易见的。这些修改也旨在落入所附权利要求的范围内。本申请引用的每一篇参考文献,包括所有专利、专利申请和出版物,通过引用整体并入本文。

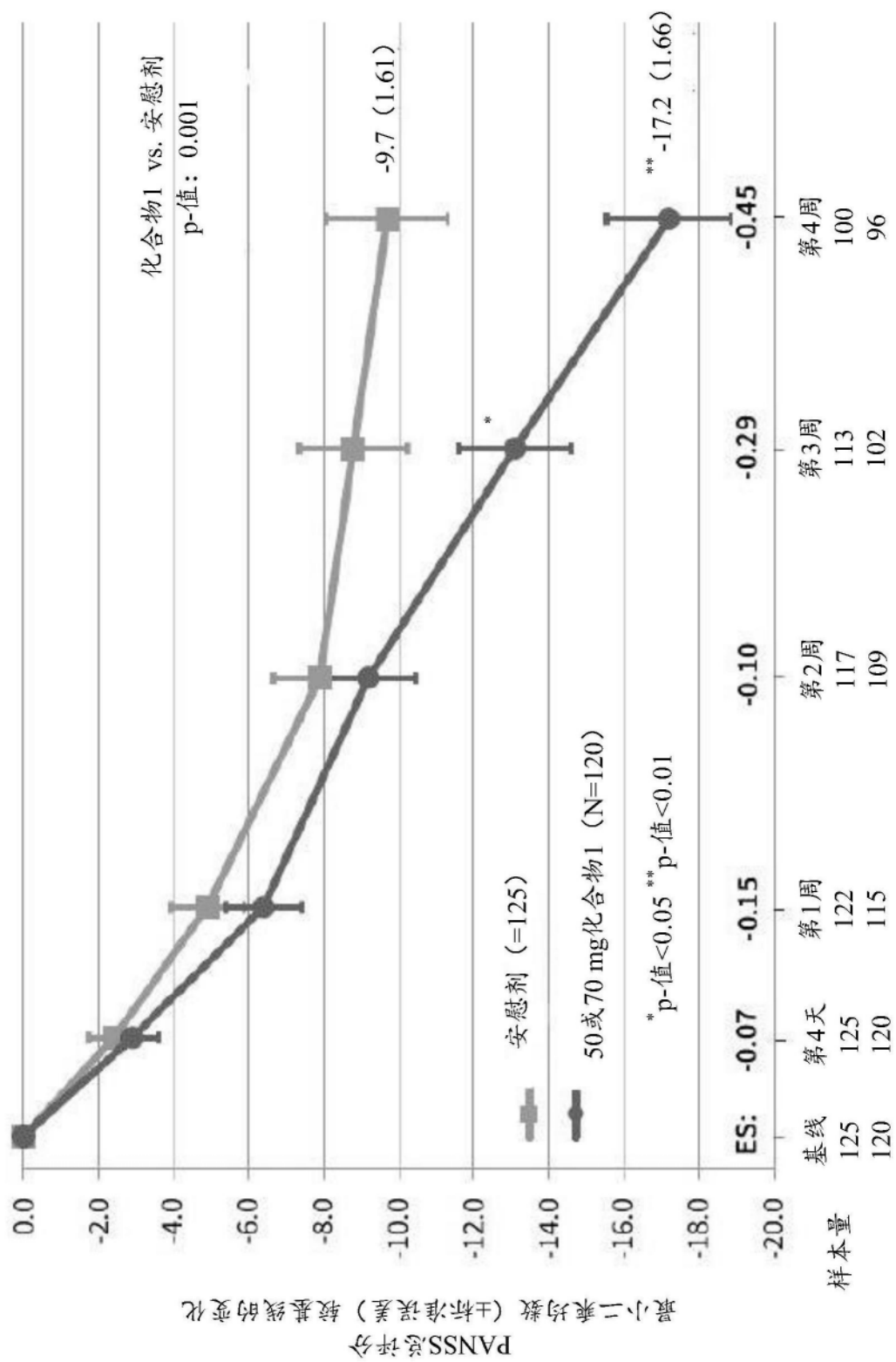


图1

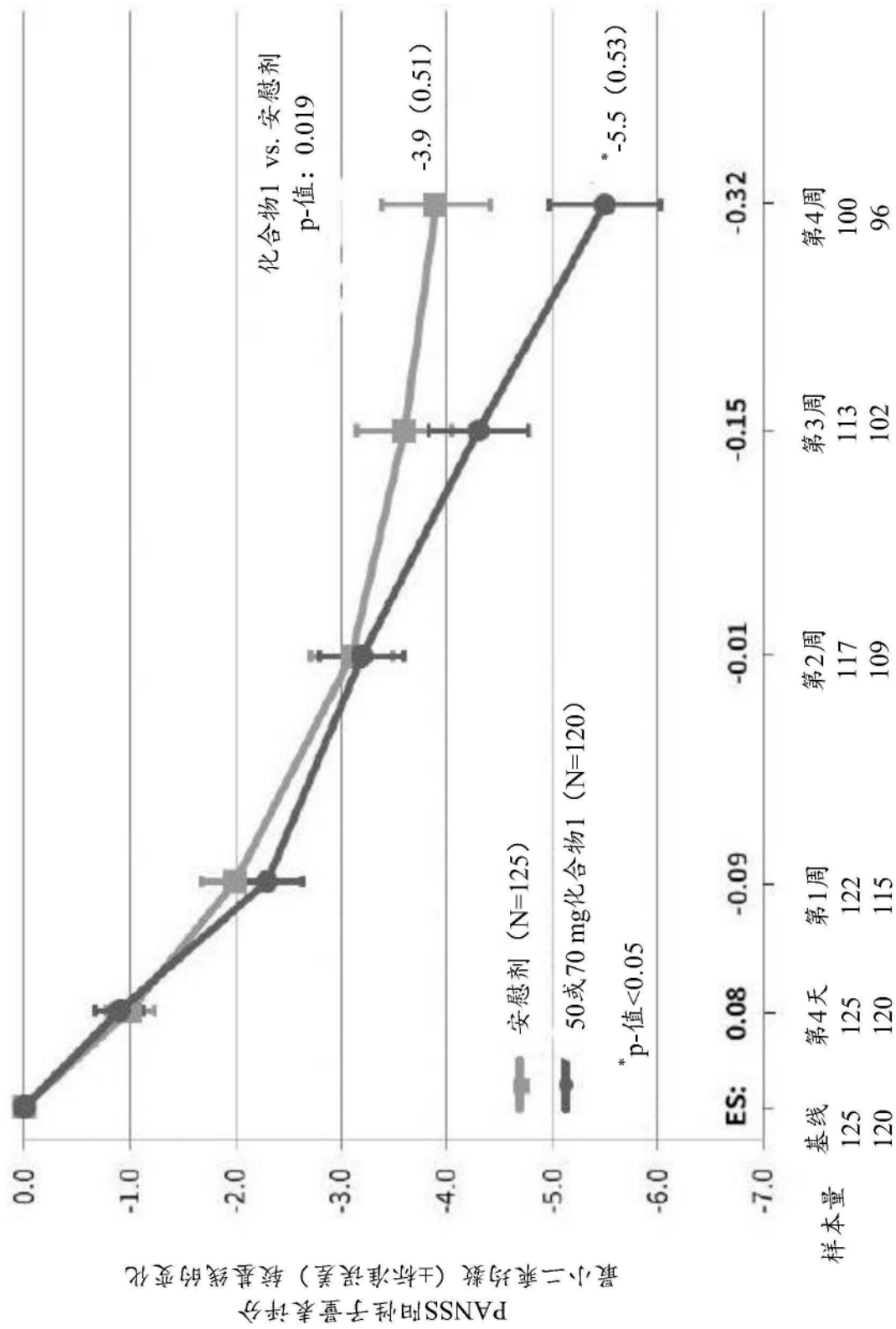


图2

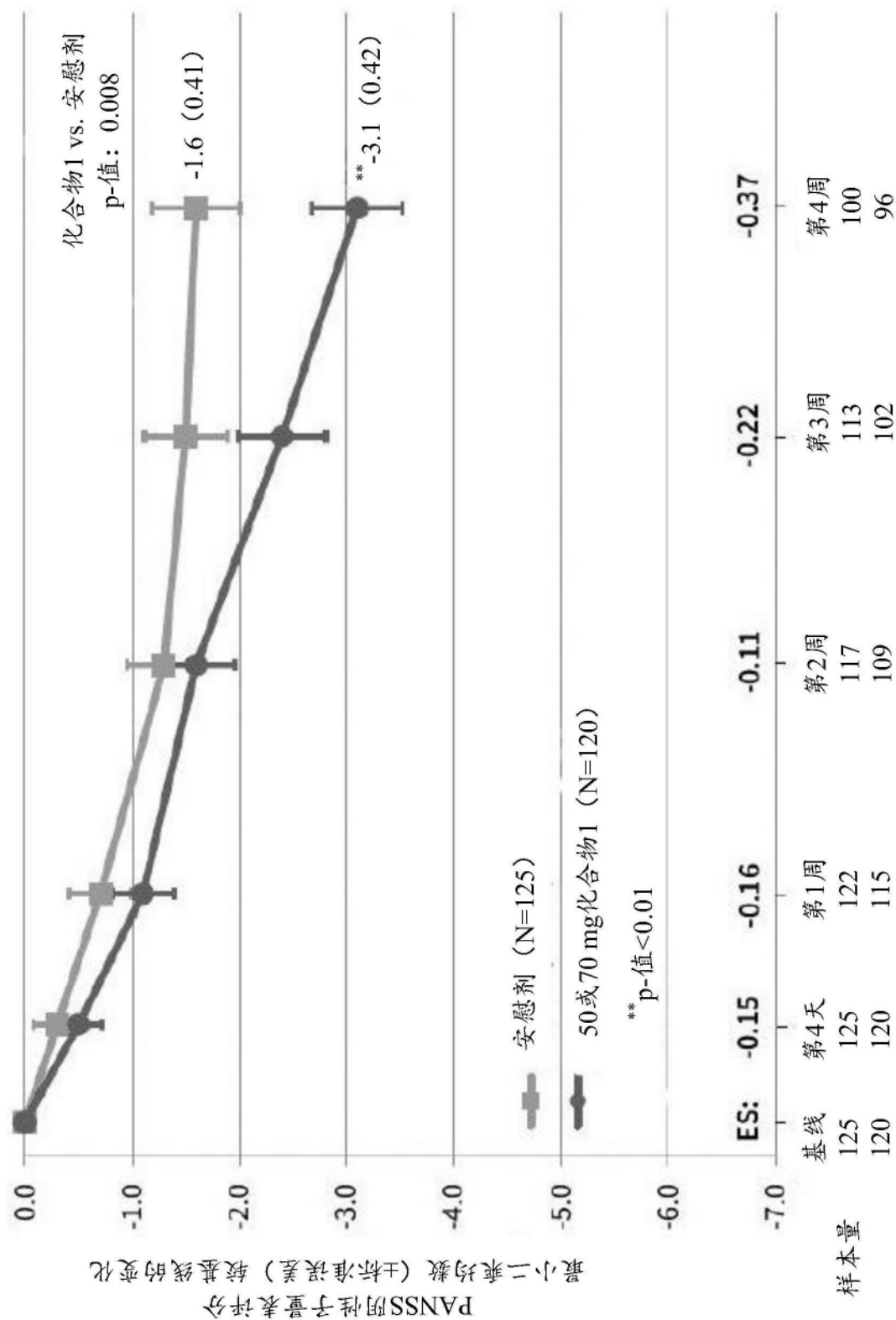


图3

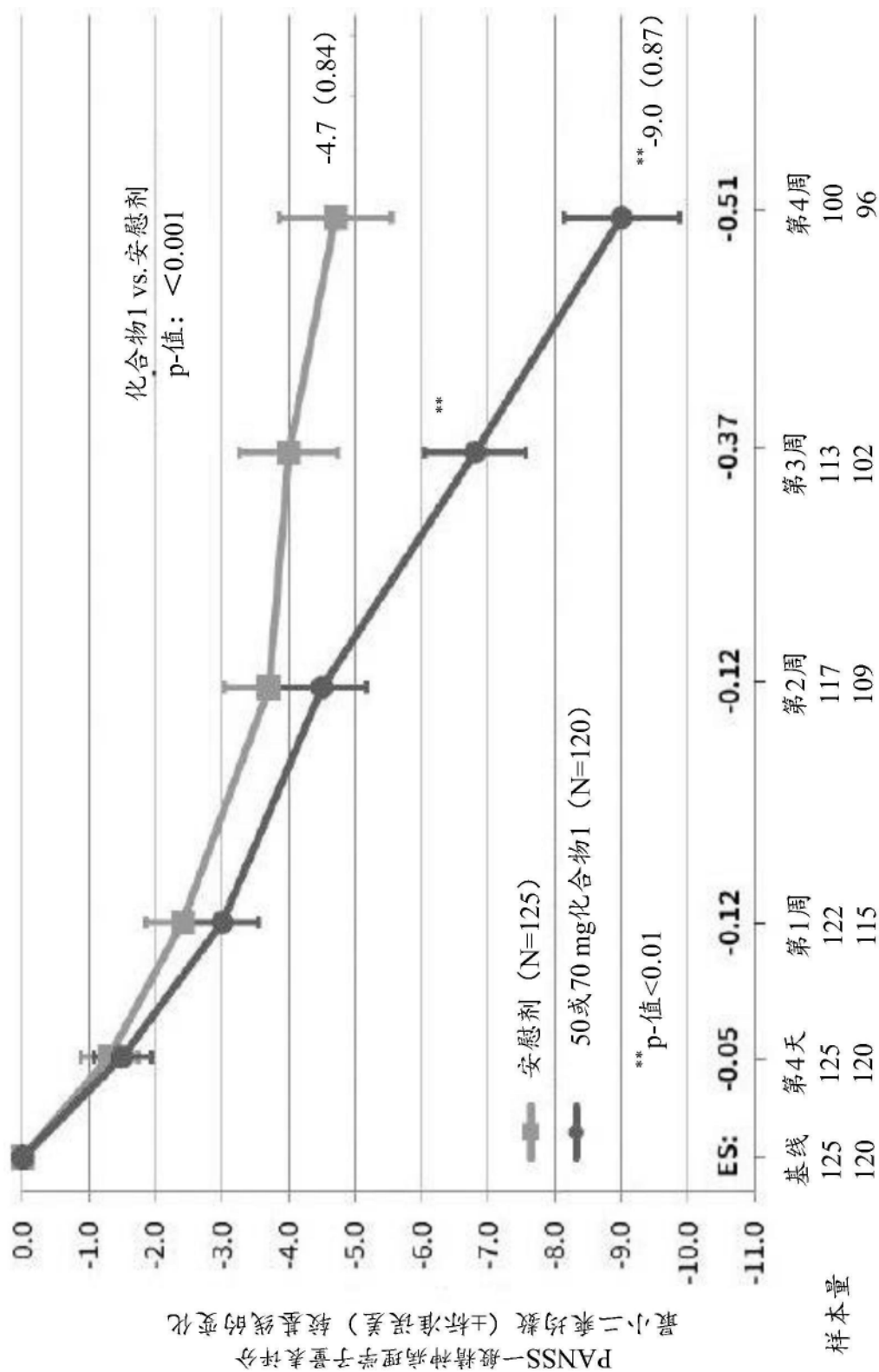


图4

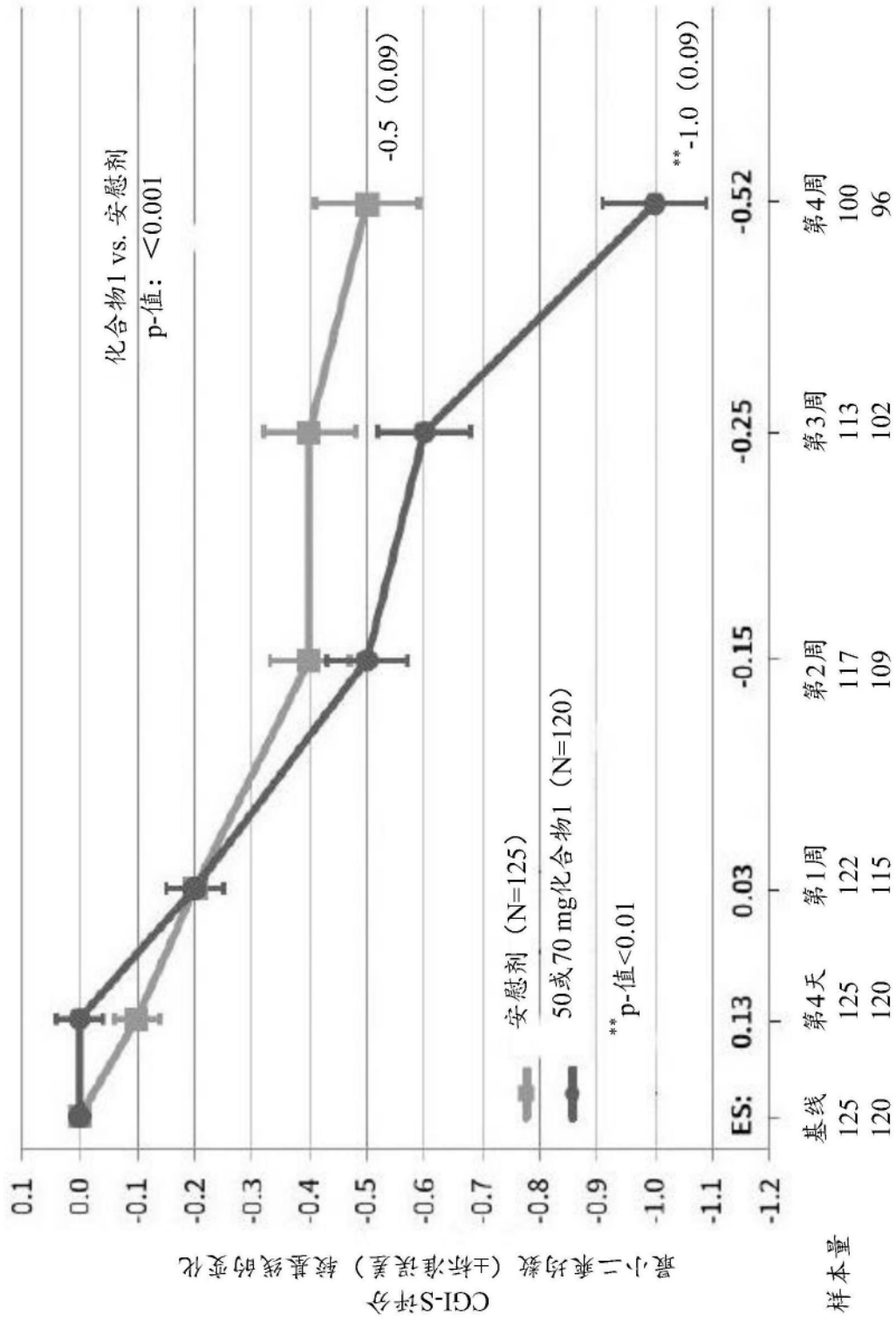


图5

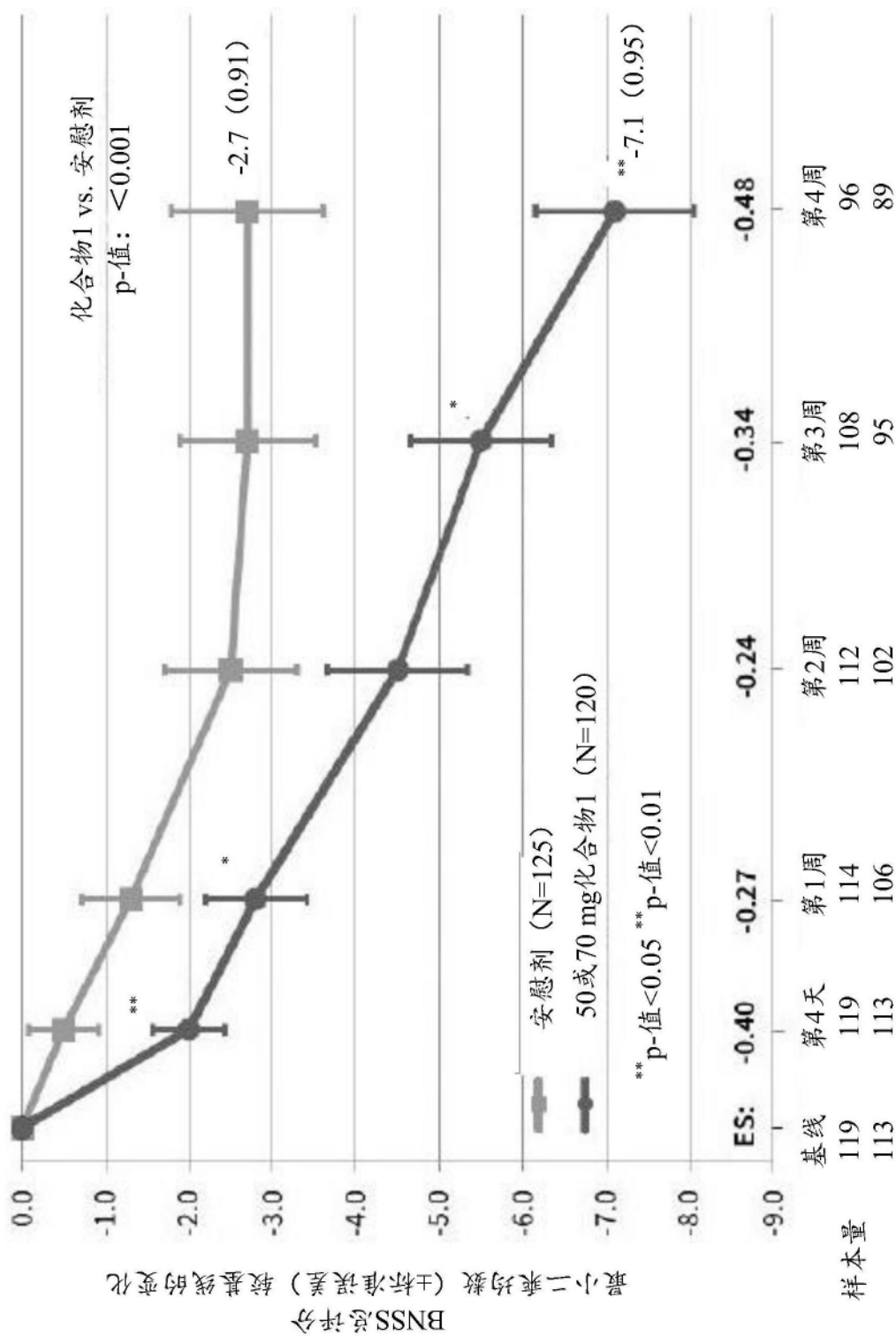


图6

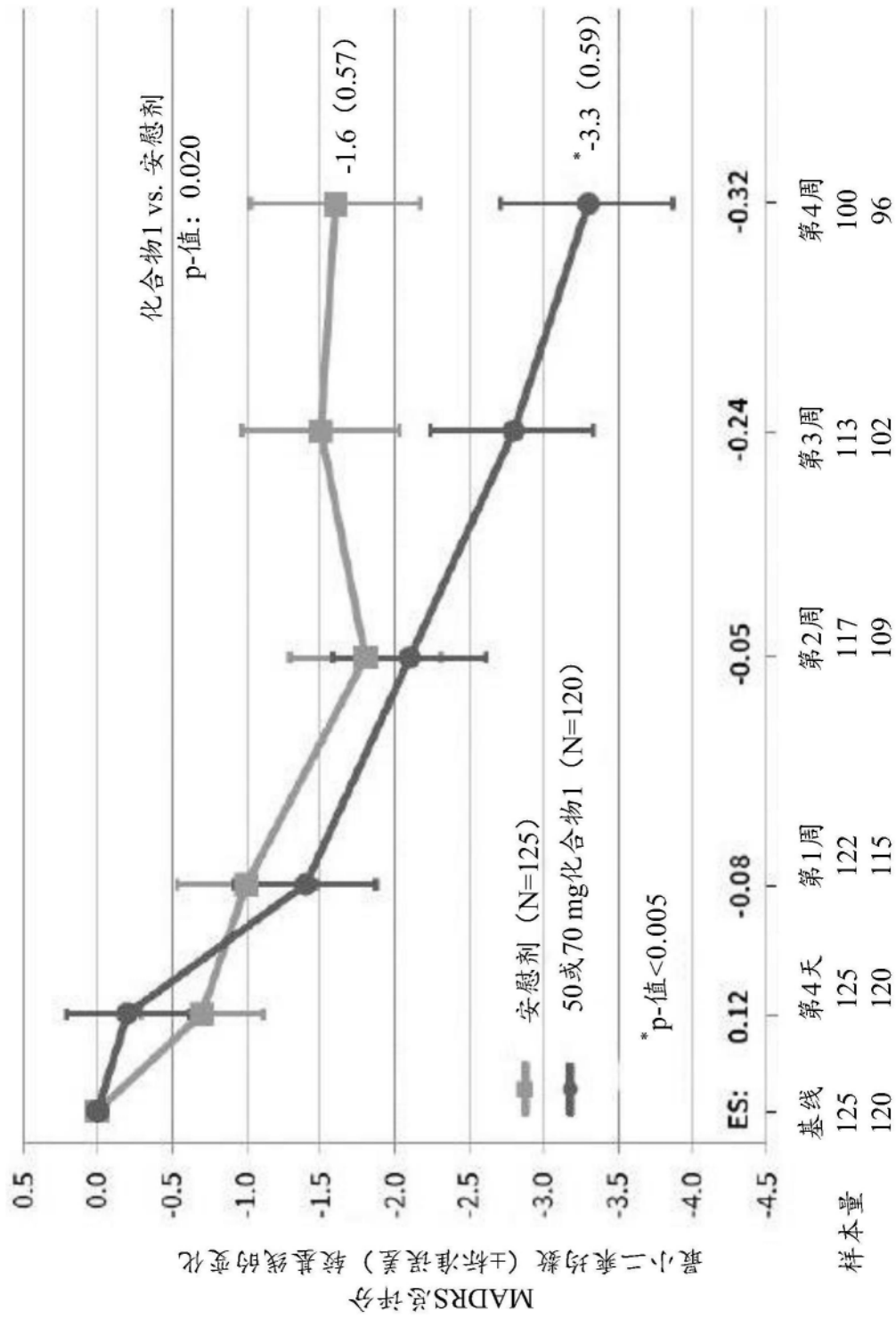


图7

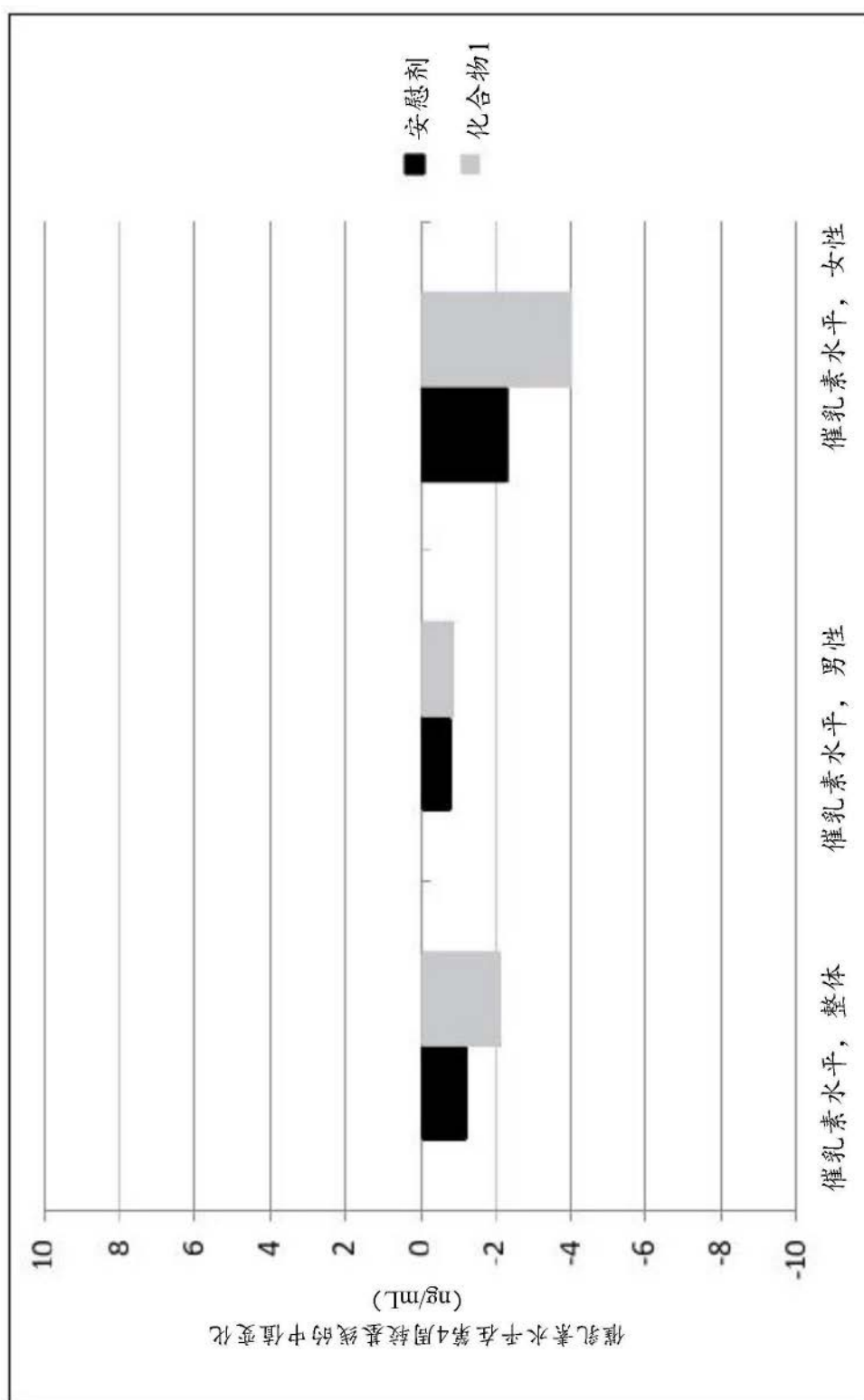


图8

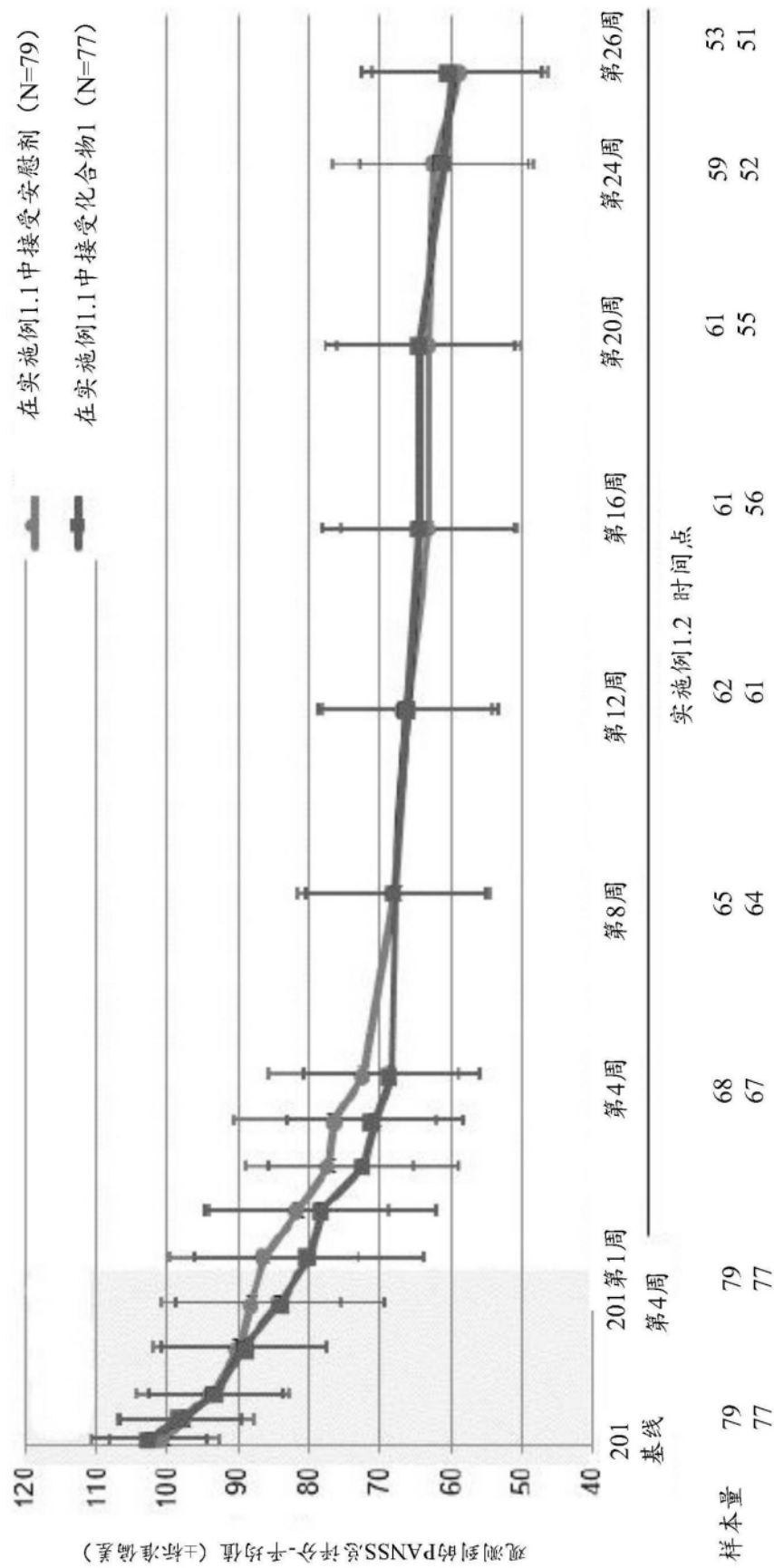


图9

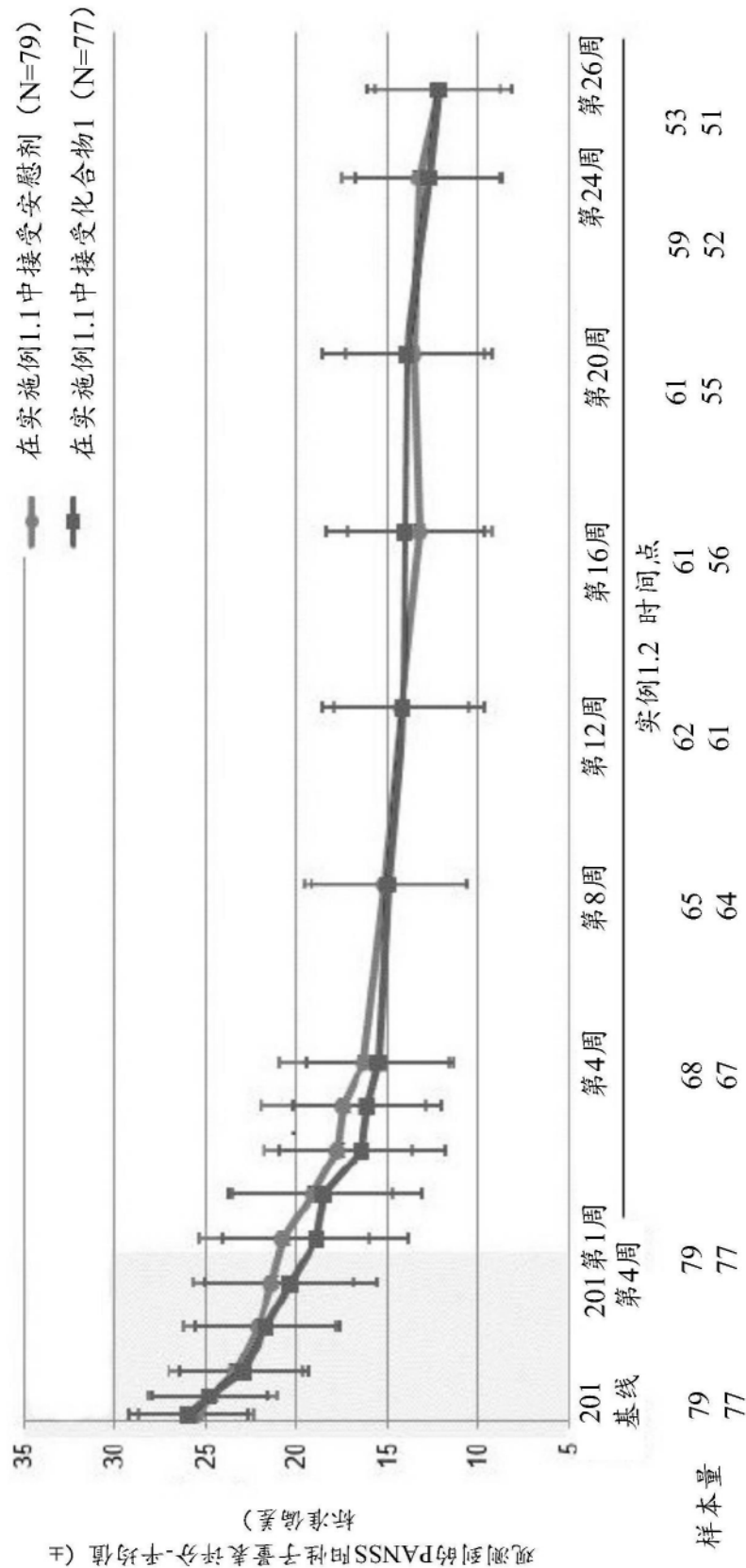


图10

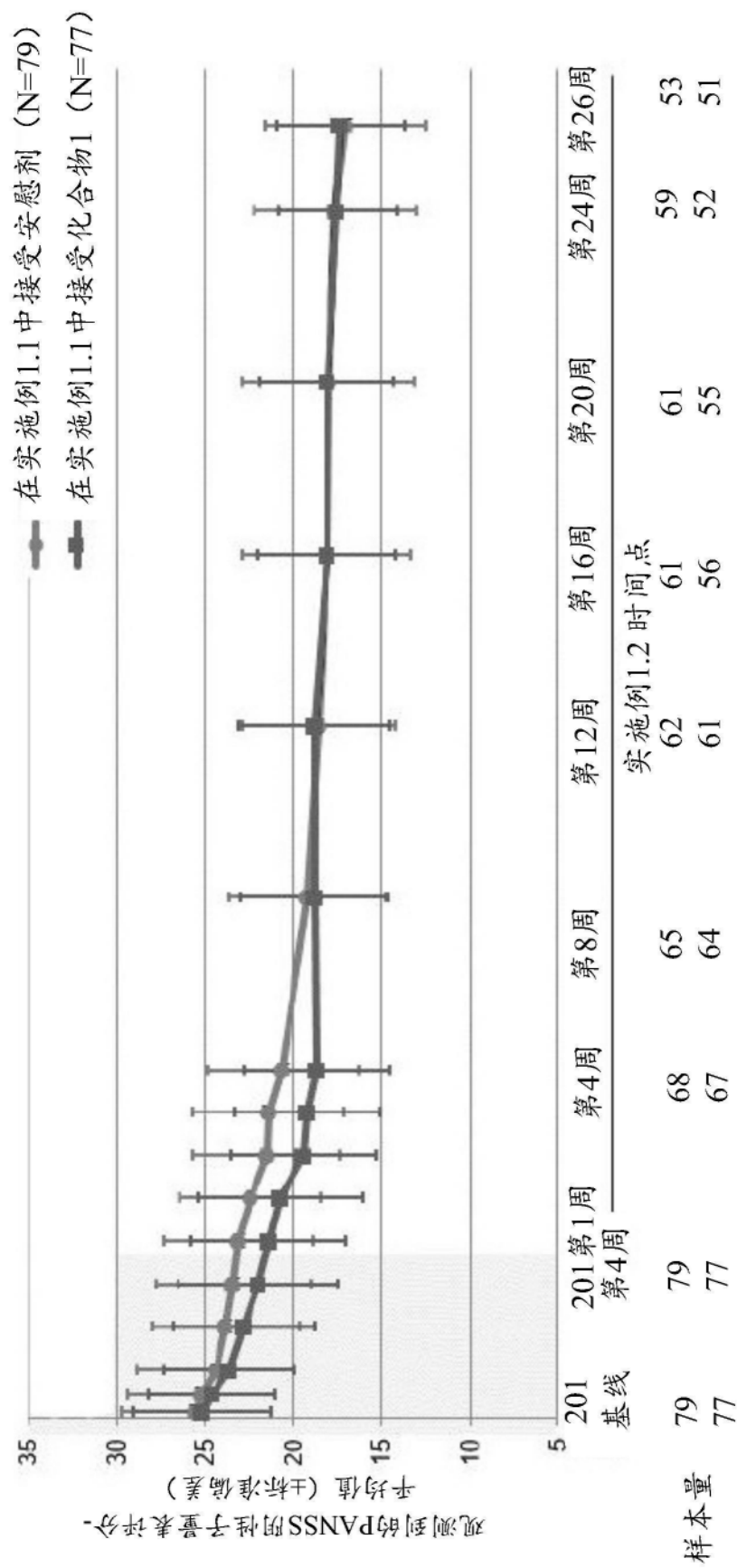


图11

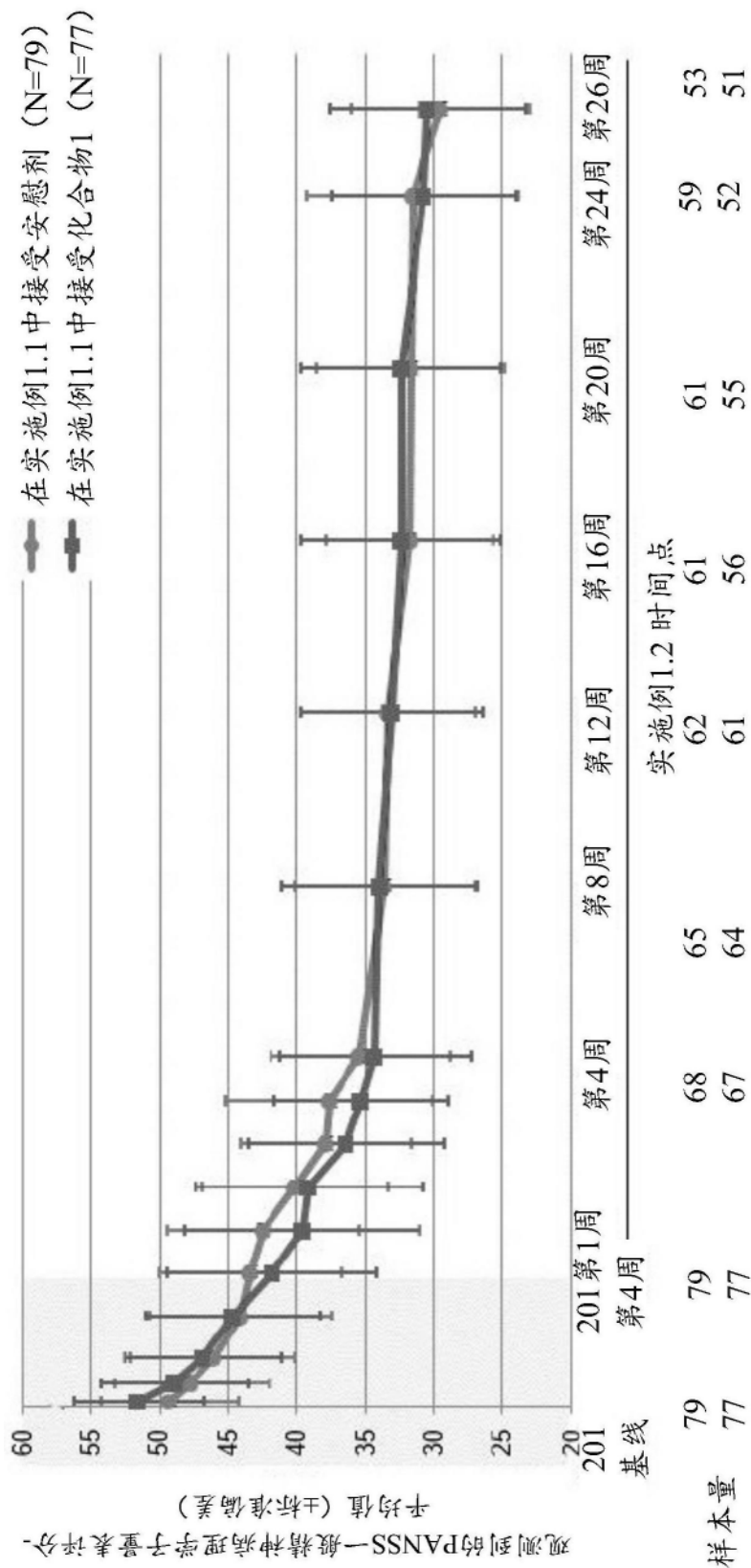


图12

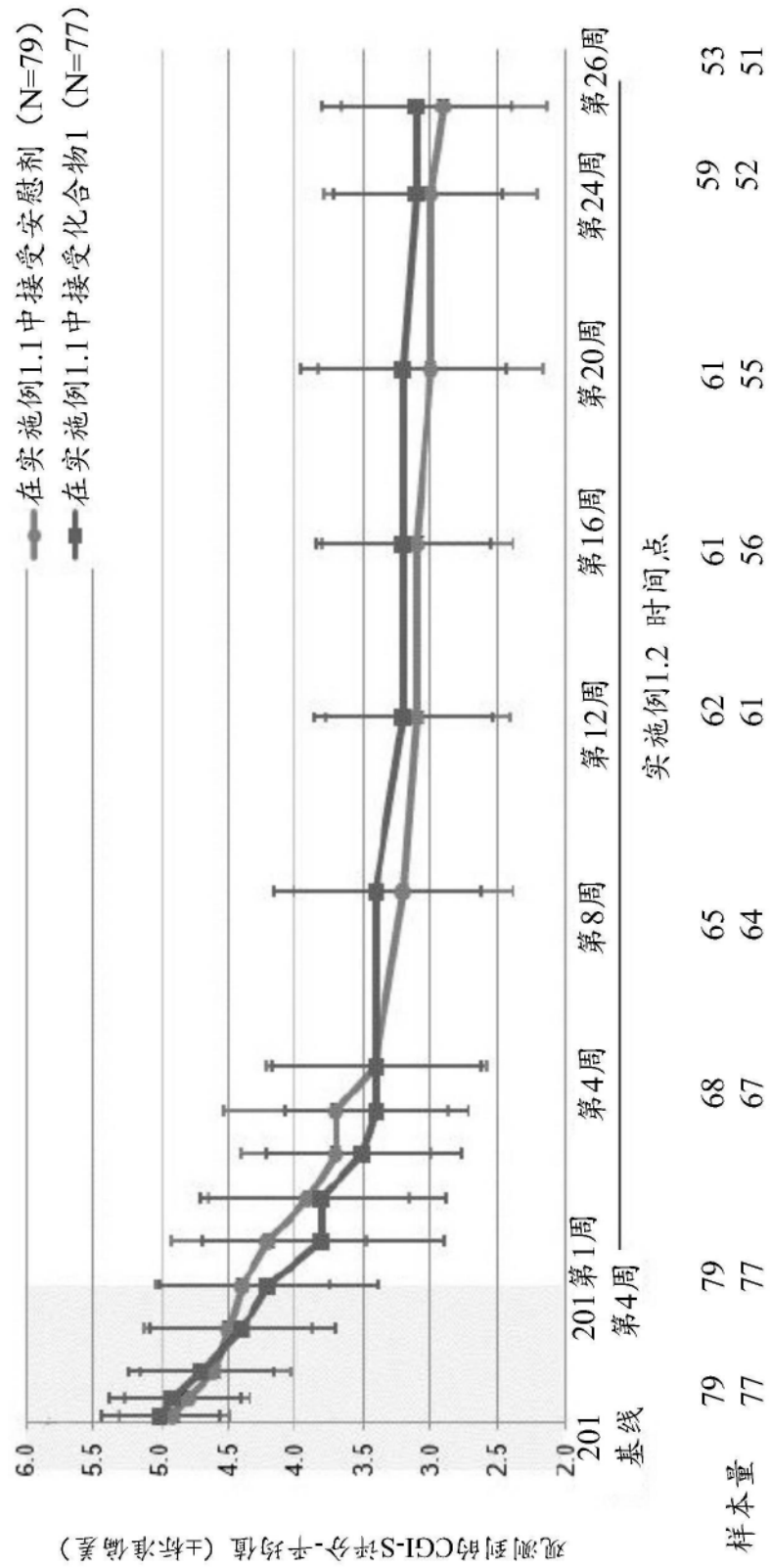


图13

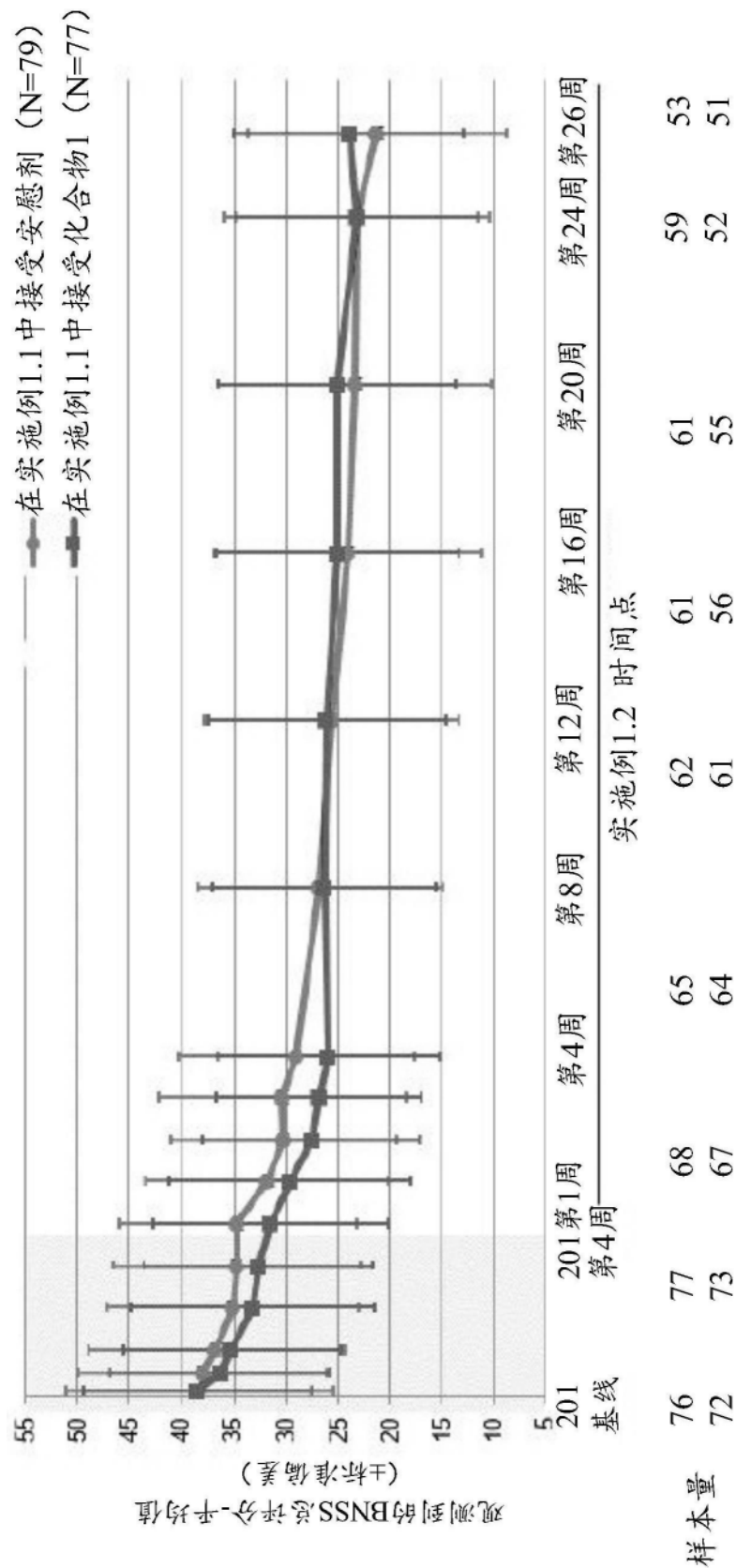


图14

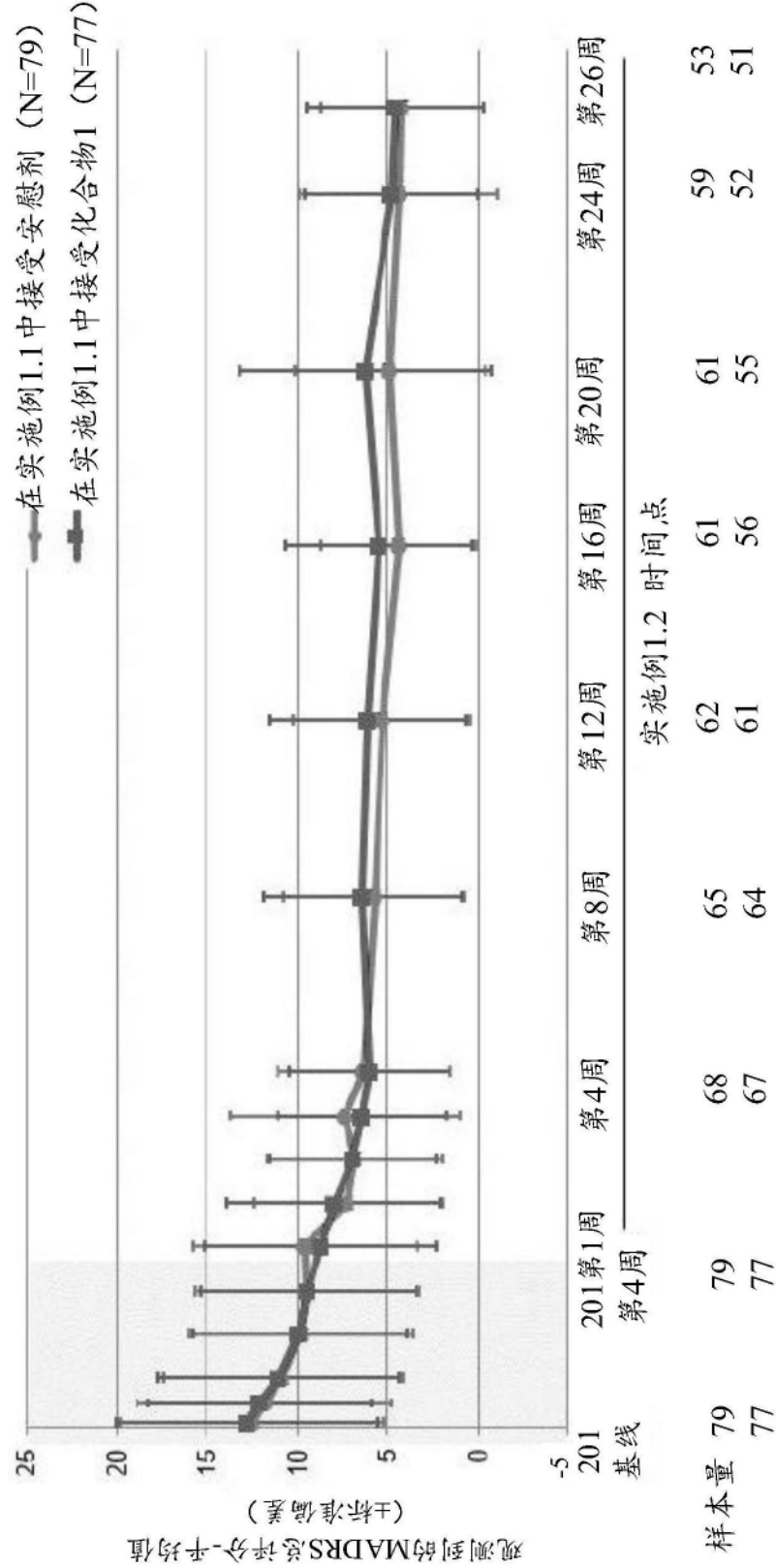


图15

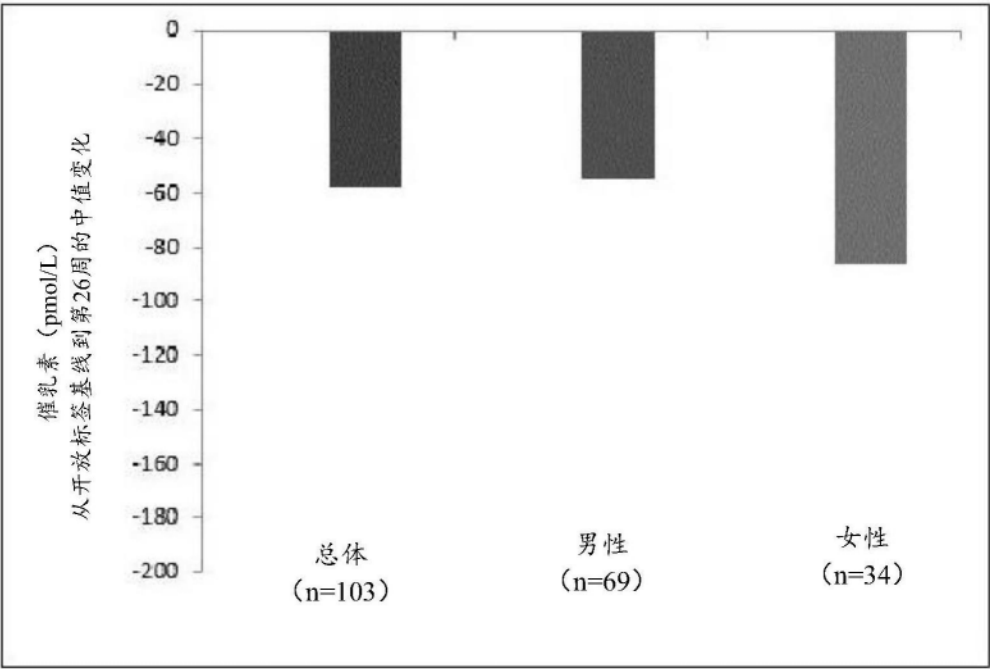


图16

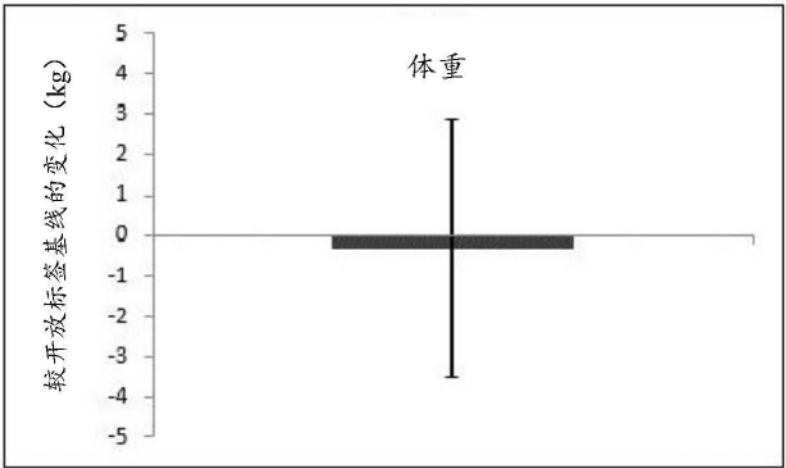


图17 (A)

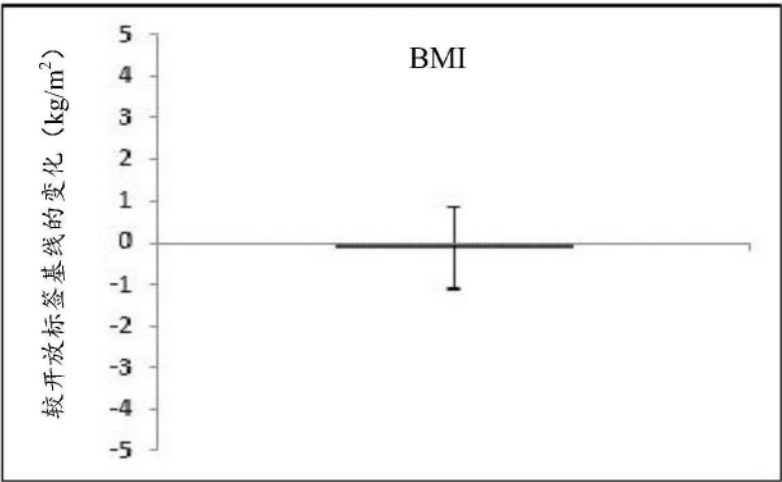


图17 (B)

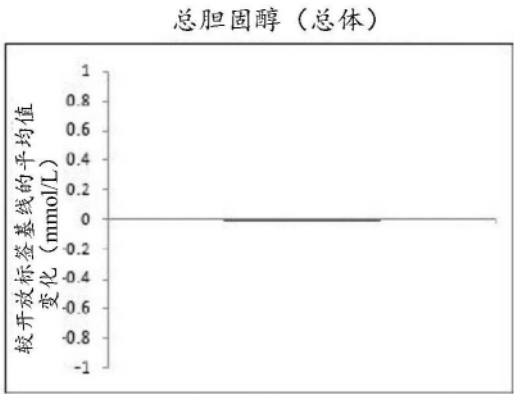


图18 (A)

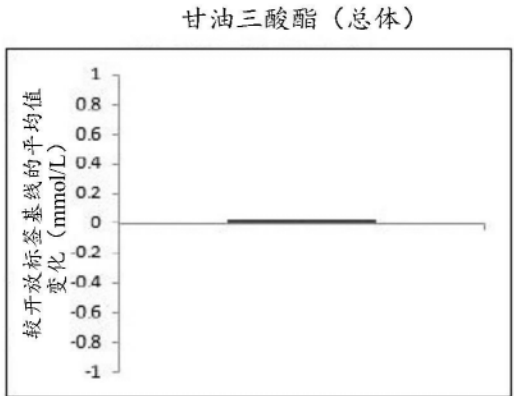


图18 (B)

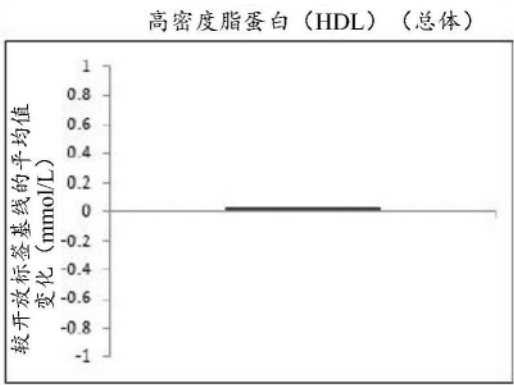


图18 (C)

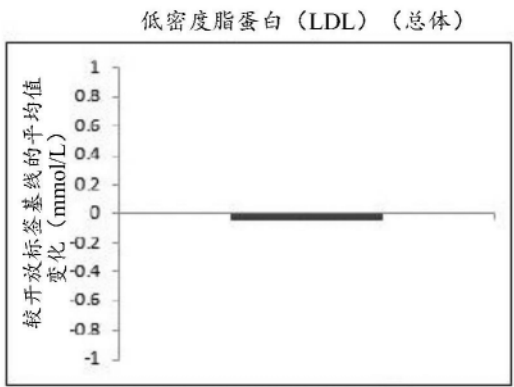


图18 (D)

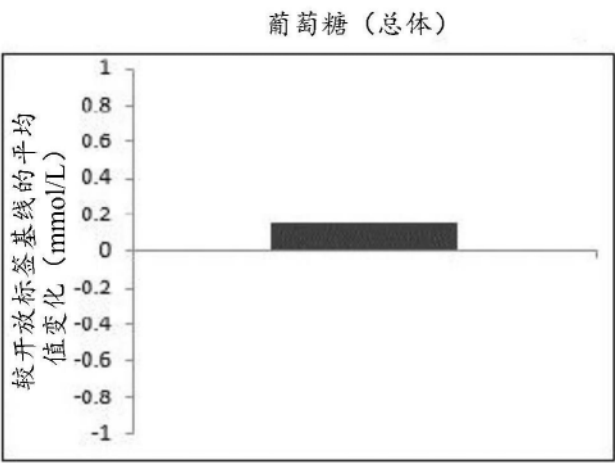


图19 (A)

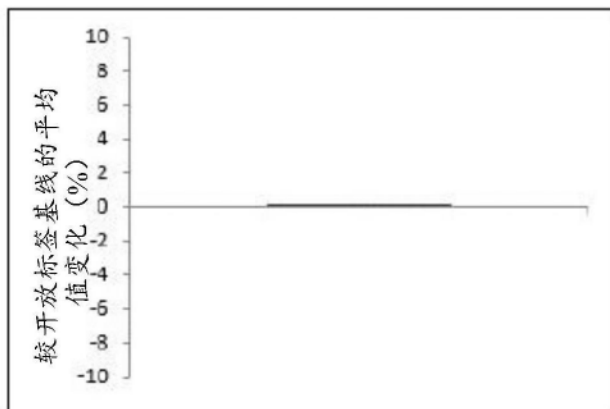
糖化血红蛋白 (HbA_{1c})

图19 (B)

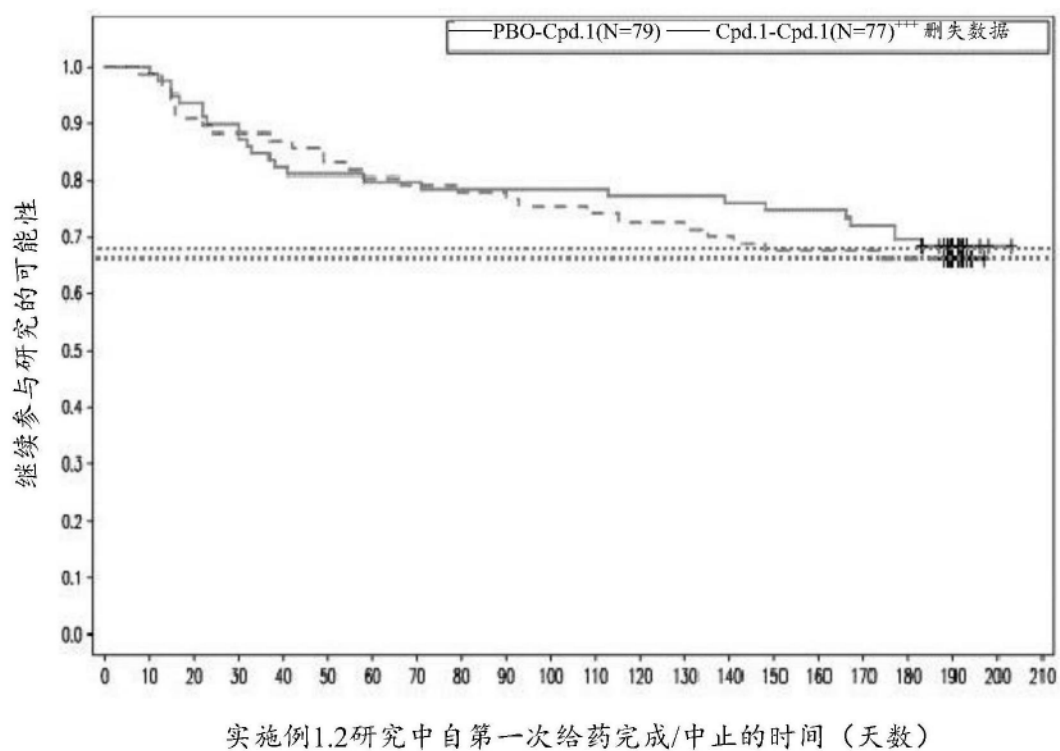
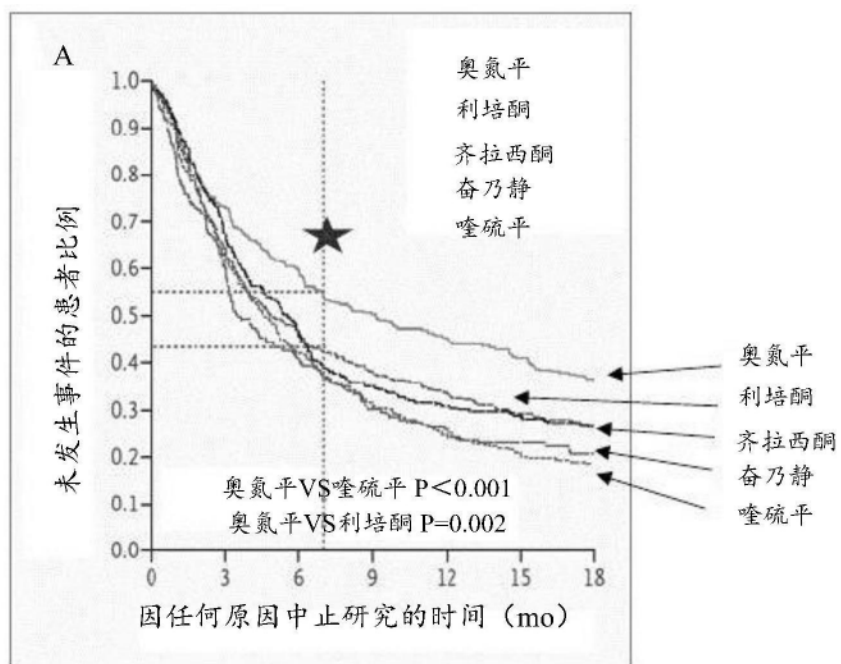


图20 (A)



来源：利伯曼等人，2005（CATIE研究）

图20 (B)

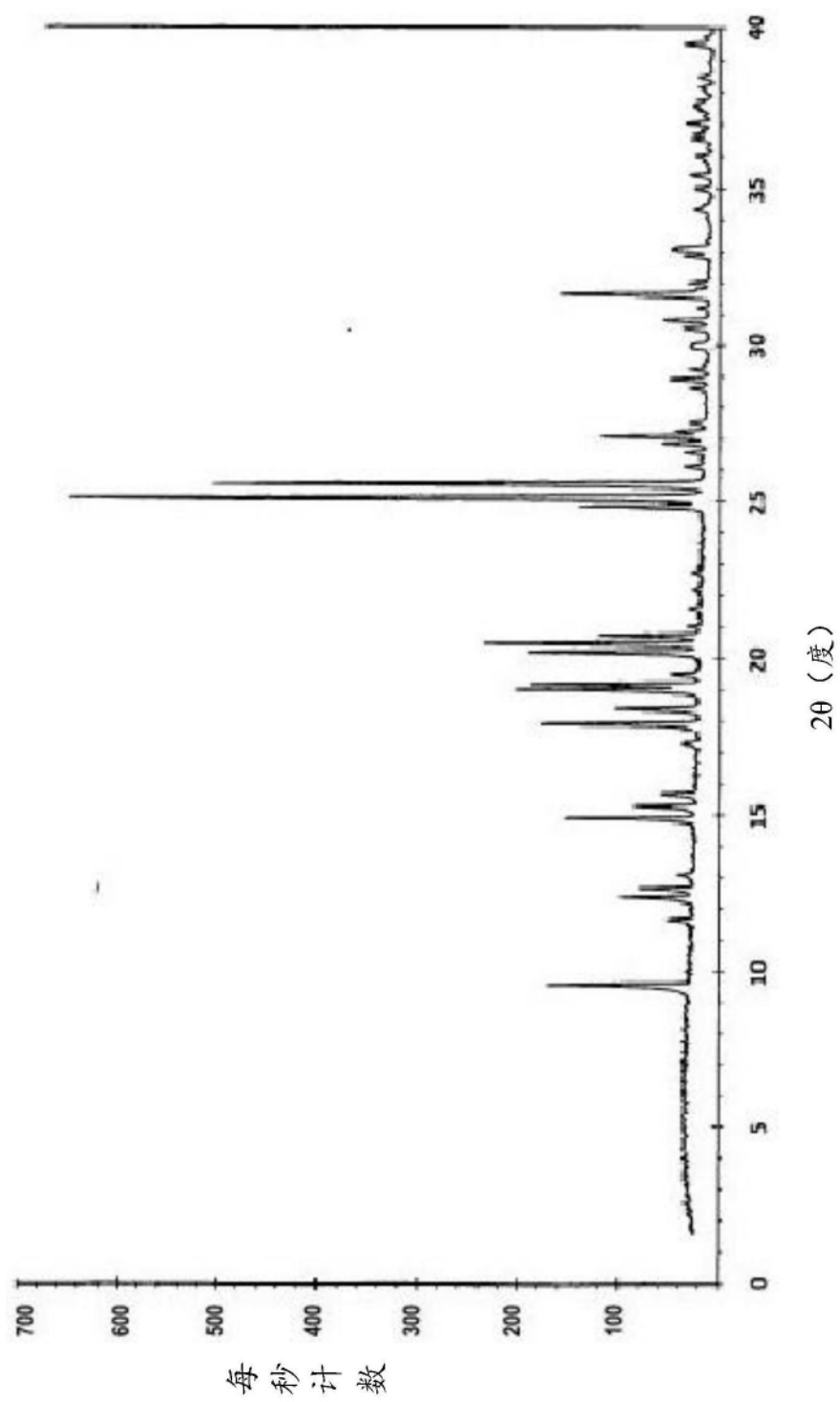


图21

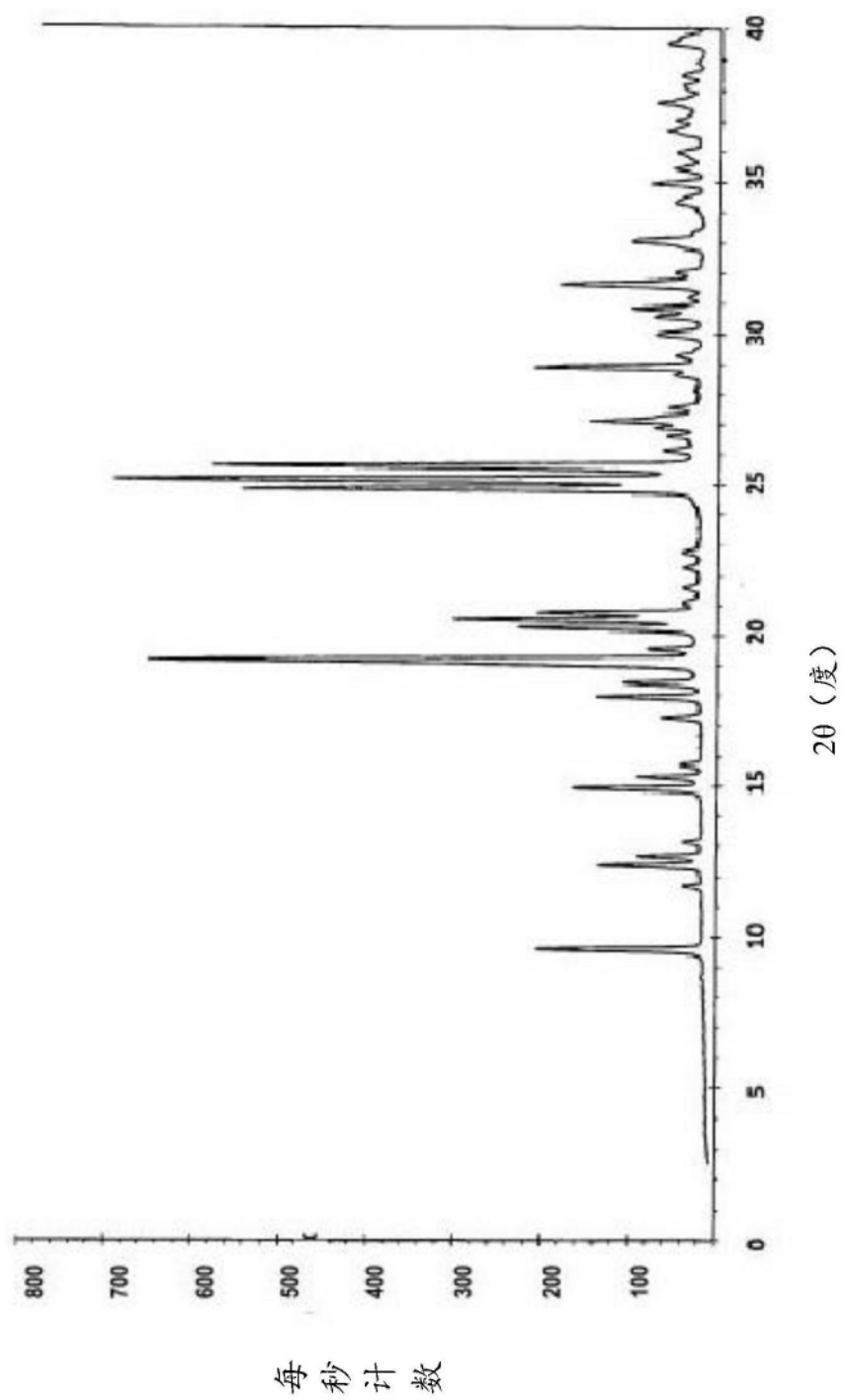


图22

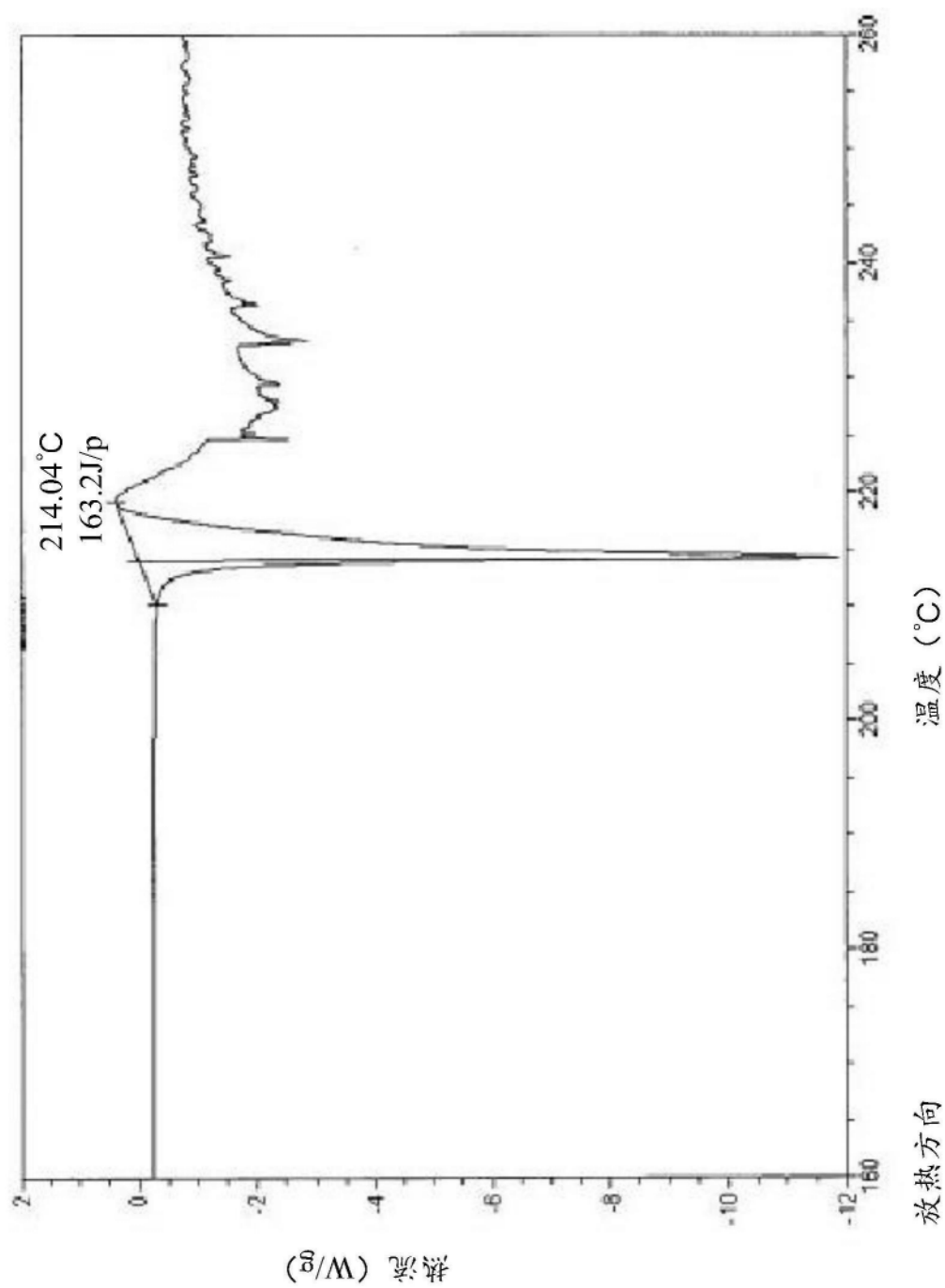


图23

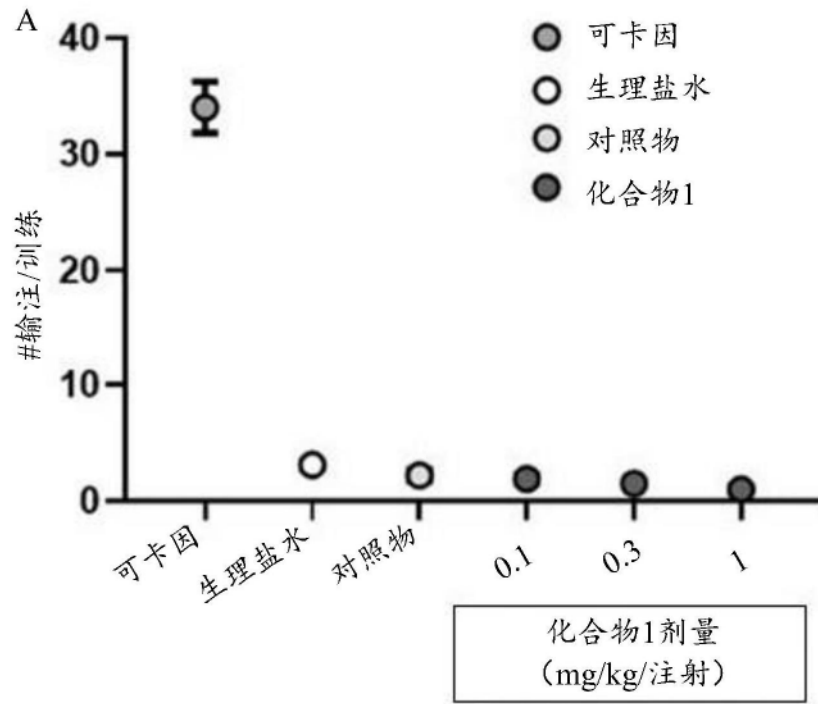


图24A

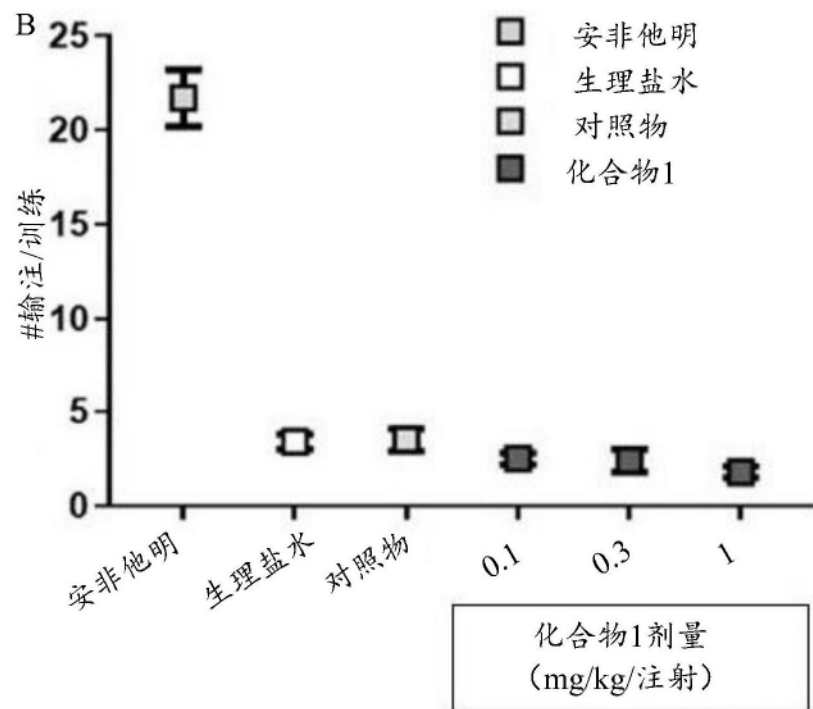


图24B

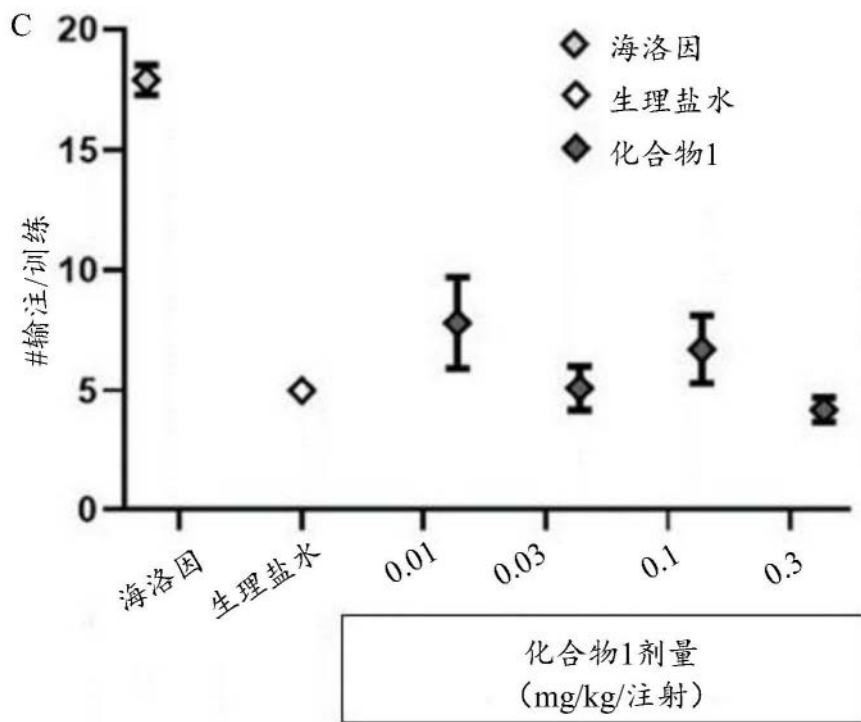


图24C

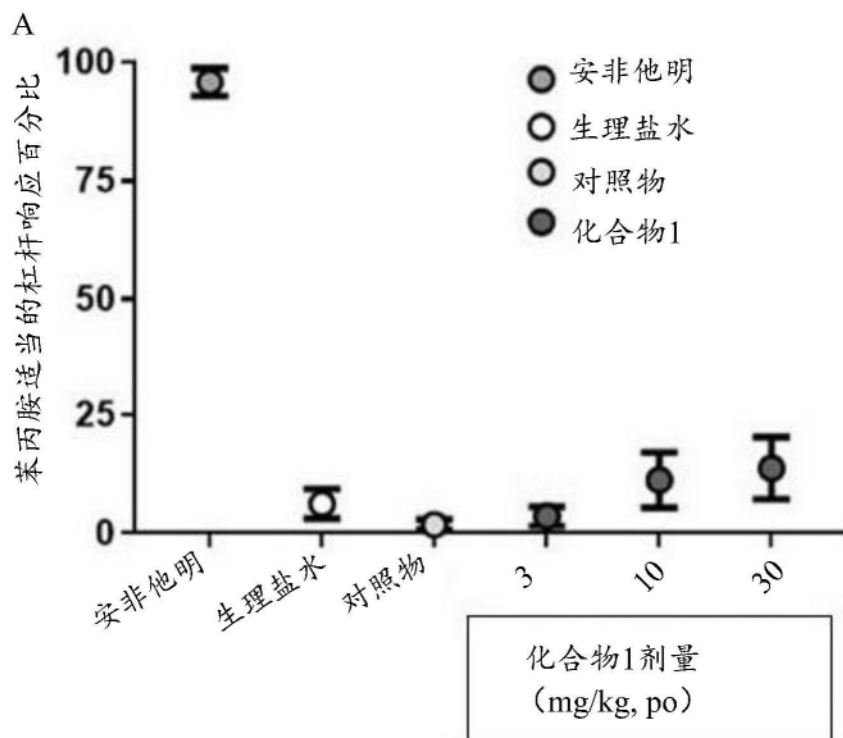


图25A

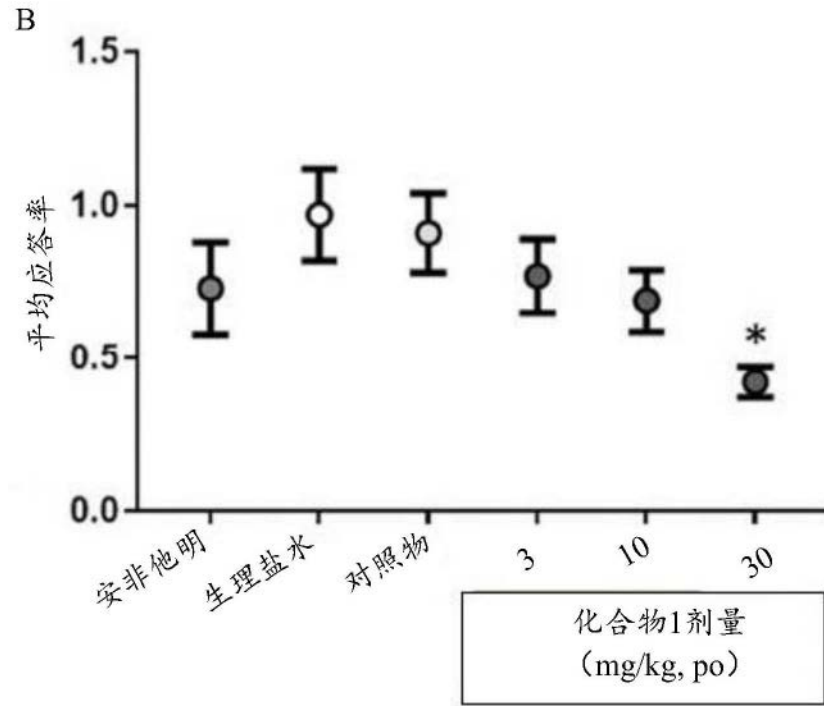


图25B

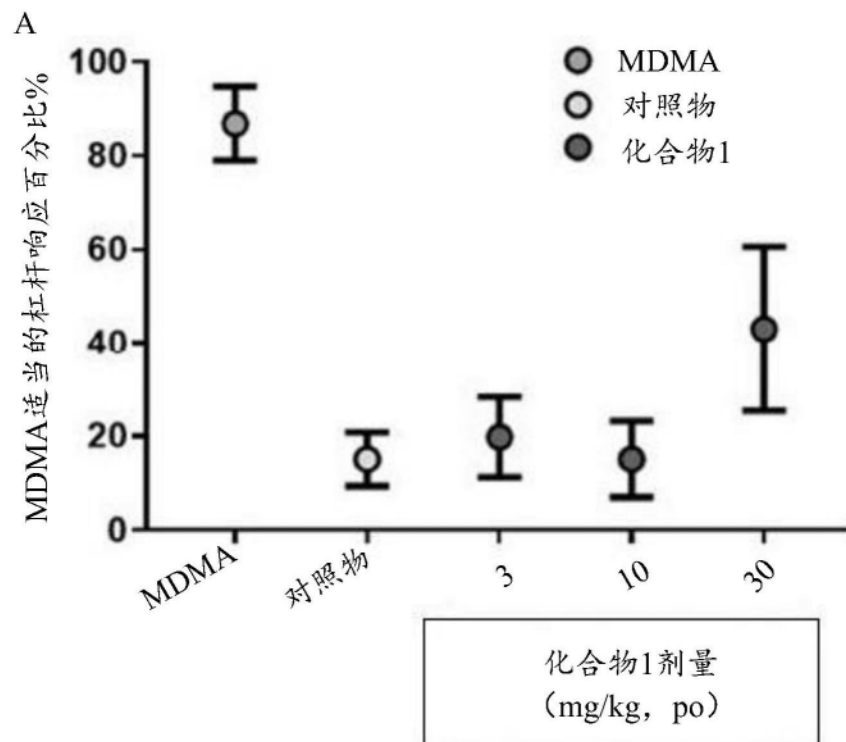


图26A

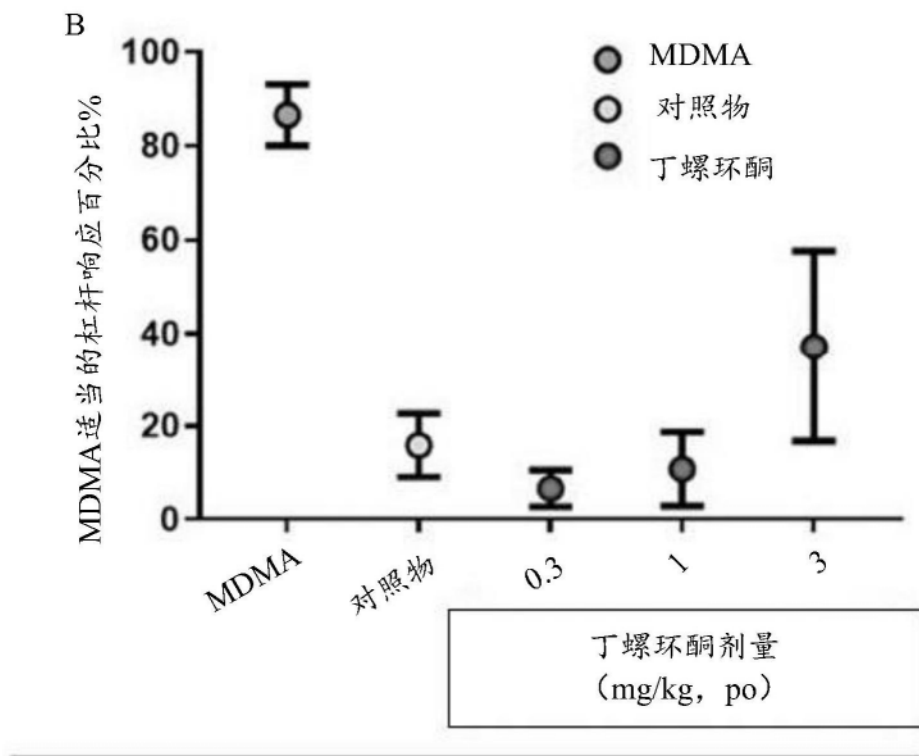


图26B

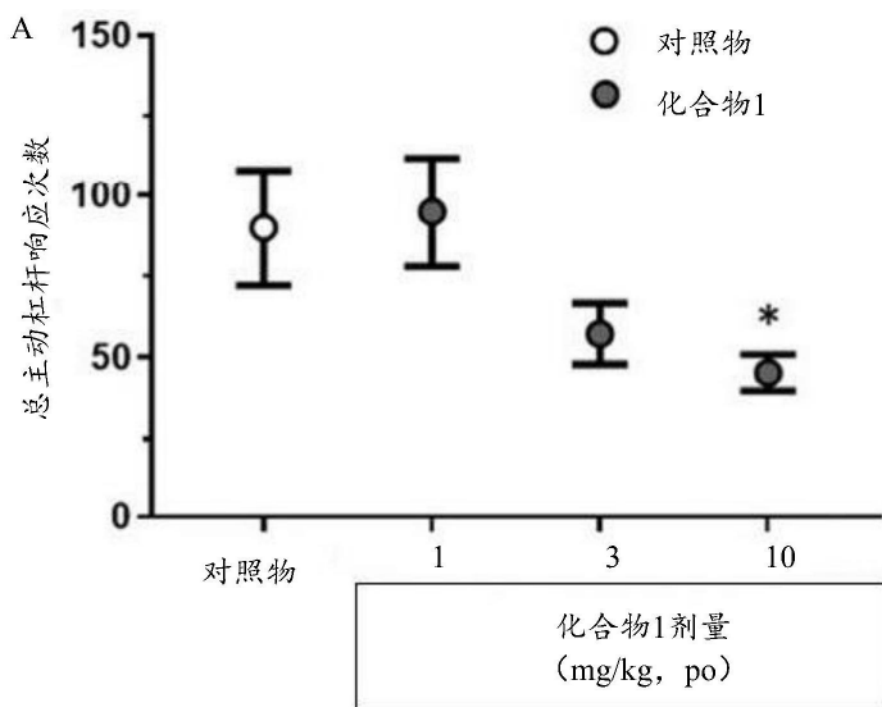


图27A

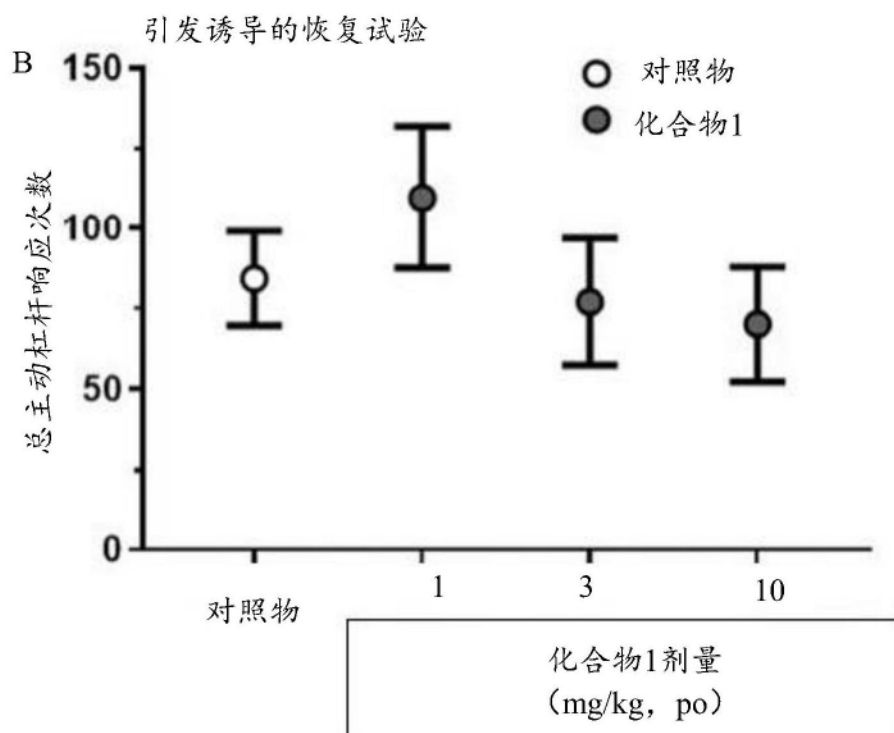


图27B