



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116847843 A

(43) 申请公布日 2023. 10. 03

(21) 申请号 202280014279.1

(22) 申请日 2022.02.09

(30) 优先权数据

63/147,742 2021.02.09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.08.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/015854 2022.02.09

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2022/173855 EN 2022.08.18

(71) 申请人 泽农医药公司

地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

(72) 发明人 S·N·皮姆斯顿

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

专利代理师 徐迅 崔佳佳

(51) Int.Cl.

A61K 31/472 (2006.01)

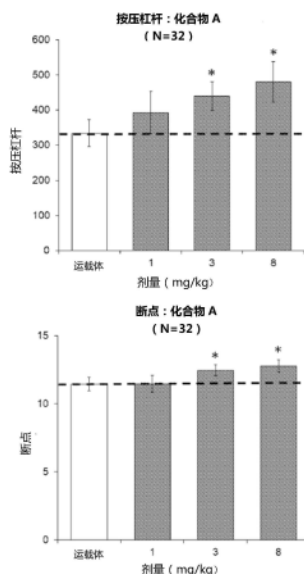
权利要求书3页 说明书21页 附图3页

(54) 发明名称

用于治疗快感缺乏的电压门控的钾通道开放剂

(57) 摘要

本公开除其他外,涉及N-[4-(6-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁酰胺(化合物A),其是电压门控的钾通道开放剂,用于治疗受试者(例如人)快感缺乏的方法中。本公开进一步涉及化合物A的各种改进的给药方式。



1. 化合物A, 用于在治疗有此需要的人的快感缺乏, 包括向所述人施用治疗有效量的化合物A;

其中化合物A是N-[4-(6-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁酰胺。

2. 化合物A, 用于逆转有此需要的人的腹侧被盖区 (VTA) 过度活跃, 包括向所述人施用有效量的化合物A;

其中化合物A是N-[4-(6-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁酰胺; 并且

其中所述人患有快感缺乏。

3. 根据权利要求1或2所述使用的化合物A, 其包括增强人中Kv7钾通道的开放。

4. 化合物A, 用于增强人体中Kv7钾通道开放, 包括向所述人施用有效量的化合物A;

其中化合物A是N-[4-(6-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁酰胺; 并且

其中所述人患有快感缺乏。

5. 根据权利要求3或权利要求4所述使用的化合物A, 其特征在于, 所述Kv7钾通道是Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4或Kv7.5中的一种或多种。

6. 根据权利要求5所述使用的化合物A, 其对增强Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4或Kv7.5中的一种或多种的开放是选择性的, 而非Kv7.1。

7. 根据权利要求3或权利要求4所述使用的化合物A, 其包括开放Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) 钾通道。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述使用的化合物A, 其特征在于, 所述快感缺乏包括性快感缺乏。

9. 根据权利要求1-7中任一项所述使用的化合物A, 其特征在于, 所述快感缺乏包括社交性快感缺乏。

10. 根据权利要求1-7中任一项所述使用的化合物A, 其特征在于, 所述快感缺乏是神经精神障碍的症状。

11. 根据权利要求10所述使用的化合物A, 其特征在于, 所述神经精神障碍是抑郁障碍、物质相关障碍、精神病障碍、人格障碍、癫痫障碍或其组合。

12. 根据权利要求11所述使用的化合物A, 其特征在于, 所述神经精神障碍是抑郁障碍。

13. 根据权利要求12所述使用的化合物A, 其特征在于, 所述抑郁障碍是压力诱发的抑郁症、重度抑郁障碍 (MDD)、创伤后应激障碍 (PTSD)、破坏性心境失调障碍、持续性抑郁障碍、双相情感障碍、双相抑郁症、产后抑郁症、经前烦躁障碍 (PMDD)、季节性情感障碍 (SAD)、非典型抑郁症、难治性抑郁症 (TRD)、与激动或焦虑相关的抑郁症、具有抑郁情绪的调节障碍、长期抑郁反应或其组合。

14. 根据权利要求12所述使用的化合物A, 其特征在于, 所述抑郁障碍是MDD。

15. 根据权利要求11所述使用的化合物A, 其特征在于, 所述神经精神障碍是物质相关障碍。

16. 根据权利要求15所述使用的化合物A, 其特征在于, 所述物质相关障碍包括对酒精、可卡因、阿片类药物或尼古丁依赖。

17. 根据权利要求10所述使用的化合物A,其中所述神经精神障碍为精神分裂症、锥体外系障碍、阿尔茨海默病、痴呆、帕金森病、分裂情感障碍、分裂型障碍、强迫症、PTSD、神经性厌食症、惊恐障碍、注意力缺陷多动障碍(ADHD)或心境恶劣障碍。

18. 根据权利要求10所述使用的化合物A,其特征在于,所述神经精神障碍是癫痫障碍。

19. 根据权利要求18所述使用的化合物A,其特征在于,所述癫痫障碍为癫痫、慢性头痛,包括有或无先兆的慢性偏头痛、无头痛的偏头痛先兆、慢性紧张性头痛、持续性偏头痛、新发每日持续性头痛、中风后、痴呆、多发性硬化、癌症、慢性疼痛、HIV/AIDS、狼疮或甲状腺功能减退。

20. 根据权利要求1-19中任一项所述使用的化合物A,其特征在于,化合物A经口服施用于人。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述使用的化合物A,其特征在于,化合物A以2至200mg的剂量施用于人。

22. 根据权利要求20所述使用的化合物A,其特征在于,化合物A以5至100mg的剂量施用于人。

23. 根据权利要求20所述使用的化合物A,其特征在于,化合物A以5至80mg的剂量施用于人。

24. 根据权利要求20所述使用的化合物A,其特征在于,化合物A以5至40mg的剂量施用于人。

25. 根据权利要求1-20中任一项所述使用的化合物A,其中化合物A以至少5mg的剂量施用于人。

26. 根据权利要求25所述使用的化合物A,其特征在于,化合物A以至少10mg的剂量施用于人。

27. 根据权利要求25所述使用的化合物A,其特征在于,化合物A以至少20mg的剂量施用于人。

28. 根据权利要求1-20中任一项所述使用的化合物A的用途,其特征在于,化合物A以每天或每周5-1000mg的剂量施用于人。

29. 根据权利要求28所述使用的化合物A,其特征在于,化合物A以每天或每周5-500mg的剂量施用于人。

30. 根据权利要求28所述使用的化合物A,其特征在于,化合物A以每天或每周5-250mg的剂量施用于人。

31. 根据权利要求28所述使用的化合物A,其特征在于,化合物A以每天5-150mg的剂量施用于人。

32. 根据权利要求28所述使用的化合物A,其特征在于,化合物A以每天100mg的剂量施用于人。

33. 根据权利要求1-32中任一项所述使用的化合物A,其特征在于,化合物A以0.05-20mg/kg的剂量施用于人。

34. 根据权利要求33所述使用的化合物A,其特征在于,化合物A以0.1-5mg/kg的剂量施用于人。

35. 根据权利要求1-34中任一项所述使用的化合物A,其特征在于,化合物A在用餐前约

30分钟至用餐后约2小时经口服施用于人。

36. 根据权利要求35所述使用的化合物A,其特征在於,化合物A在用餐期间或用餐后15分钟内经口服施用于人。

37. 根据权利要求1-36中任一项所述使用的化合物A,其特征在於,在用化合物A治疗之前,所述快感缺乏通过斯奈思-汉密尔顿快感量表(SHAPS)测得的严重程度至少是5。

38. 根据权利要求37所述使用的化合物A,其特征在於,在用化合物A治疗之前,所述快感缺乏通过斯奈思-汉密尔顿快感量表(SHAPS)测得的严重程度至少是9。

用于治疗快感缺乏的电压门控的钾通道开放剂

[0001] 1. 背景

[0002] 快感缺乏的特征是体验快感的能力下降和/或对参与愉快活动的兴趣下降,是许多神经精神障碍的突出症状。快感缺乏的严重程度可以根据14分斯奈思-汉密尔顿快感量表(SHAPS)进行量化。Snaitth等人., Br. J. Psychiatry 1995;167:99-103;Nakonezny等人., Int. Clin. Psychopharmacol. 2010;25(6):328-333。

[0003] 快感缺乏经常发生在抑郁症中,例如重度抑郁障碍和压力诱发的抑郁症。快感缺乏是重度抑郁障碍的核心症状,大约70%的人患有这种疾病。患有快感缺乏的个体可以被诊断为抑郁症,即使没有其他反映情绪低落或抑郁的症状。

[0004] 快感缺乏通常被列为精神分裂症阴性症状的一个组成部分。尽管通常用五个方面对阴性精神分裂症症状进行分类,但问卷调查的因素分析得出两个因素,其中一个因素包括快感和动机方面的缺陷。回顾性报告称,精神分裂症患者比健康人经历更少的积极情绪。

[0005] 快感缺乏与物质使用障碍和有关,并对治疗效果产生负面影响。快感缺乏常见于对多种药物(包括酒精、阿片类药物和尼古丁)依赖的人。

[0006] 快感缺乏在帕金森病中经常发生,据报道发病率在7%-45%之间。快感缺乏也发生在强迫症(如暴饮暴食综合征)中。

[0007] 社交性快感缺乏被定义为对社交接触不感兴趣,对社交场合缺乏乐趣,其特征是社交退缩。这种特征通常表现为对他人的社交互动漠不关心。

[0008] 性快感缺乏最常见于男性,有时被称为“射精性快感缺乏”。患有这种疾病的男性在射精时没有快感。性快感缺乏也发生在女性身上,表现为性高潮时缺乏快感。选使用选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)会导致性快感缺乏。

[0009] 抑郁症是导致全球残疾的主要原因。然而,现有的治疗方法对许多患者只有部分有效,并伴有其他限制,包括治疗作用的缓慢起效和不良副反应。目前,美国食品药品监督管理局(FDA)批准的抑郁症治疗方法主要由5-羟色胺能药物和去甲肾上腺素能药物组成,它们的基本药理学和作用机制基本相同,都是基于几十年前的发现。这种机制多样性的缺乏使得改善患者的预后或个性化治疗方法的机会渺茫。

[0010] 考虑到快感缺乏的发生,包括上述各种疾病和症状,因此需要相应的快感缺乏治疗。

[0011] 2. 概要

[0012] 本公开描述了小分子N-[4-(6-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁酰胺(本文称为“化合物A”)的某些方法和用途。

[0013] 在一个实施方案中,本公开涉及一种治疗有需要的受试者(优选地,哺乳动物,例如人)的快感缺乏的方法,包括向受试者施用(例如口服)治疗有效量的化合物A。在一些实施方案中,本公开涉及化合物A在治疗有需要的受试者(优选地,哺乳动物,例如人类)的快感缺乏中的用途。在一些实施方案中,快感缺乏受试者患有性快感缺乏或社交性快感缺乏。在一些情况下,上述方法或用途包括逆转快感缺乏受试者腹侧被盖区(VTA)的过度活跃。

[0014] 在一个实施方案中,在用化合物A治疗之前,所述快感缺乏通过SHAPS测得的严重

程度是至少4。在其他实施方案中,在用化合物A治疗之前,所述快感缺乏通过SHAPS测得的严重程度是至少5、至少6、至少7、至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13或14。

[0015] 在某些情况下,通过施用化合物A治疗的快感缺乏是神经精神障碍的症状,例如抑郁障碍、物质相关障碍、精神病障碍、人格障碍、癫痫障碍或其组合。在一个实施方案中,抑郁障碍是重度抑郁障碍(MDD)。在一些实施方案中,抑郁症是创伤后应激障碍(PTSD)、破坏性心境失调障碍、持续性抑郁障碍、双相情感障碍、双相抑郁症、产后抑郁症、经前焦虑障碍(PMDD)、季节性情感障碍(SAD)、非典型抑郁症、耐治性抑郁症(TRD),与激动或焦虑相关的抑郁症、具有抑郁情绪的调节障碍、长期抑郁反应或其组合。在一些实施方案中,物质相关障碍包括对一种或多种药物(包括酒精、可卡因、阿片类药物、尼古丁或其组合)的依赖。在一些实施方案中,神经精神障碍是精神分裂症、分裂情感障碍或分裂型障碍。在一些实施方案中,神经精神障碍是强迫症,例如暴饮暴食综合征。在一些实施方案中,神经精神障碍是锥体外系障碍、阿尔茨海默病、痴呆、帕金森病、PTSD、神经性厌食症、惊恐障碍、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、慢性头痛,包括有或无先兆的慢性偏头痛、无头痛的偏头痛先兆、慢性紧张性头痛、持续性偏头痛、新发每日持续性头痛、痴呆、多发性硬化或心境恶劣障碍。在一些实施方案中,癫痫障碍是癫痫局灶性发作癫痫或中风后癫痫。在一些实施方案中,通过施用化合物A治疗的快感缺乏与癌症、慢性疼痛、HIV/AIDS、狼疮或甲状腺功能减退有关。

[0016] 在另一个实施方案中,包括施用治疗有效量的化合物A的治疗快感缺乏的方法,或化合物A治疗快感缺乏的用途,进一步包括增强受试者(例如人)中Kv7钾通道的开放。

[0017] 在另一个实施方案中,本公开涉及在受试者(优选地,哺乳动物,例如人)中开放或增强Kv7钾通道开放的方法,包括向受试者施用有效量的化合物A,或使用化合物A开放或增强受试者的Kv7钾通道的开放,其中所述受试者患有快感缺乏,例如本文所述的各种类型的快感缺乏和具有快感缺乏症状的障碍,包括与重度抑郁障碍(MDD)、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症、物质相关障碍、帕金森病、与激动或焦虑相关的抑郁症、癫痫、或强迫症(如暴饮暴食综合征)有关的快感缺乏。

[0018] 在一些方面,Kv7钾通道是Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4或Kv7.5中的一种或多种。在某些情况下,相对于Kv7.1,Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4或Kv7.5钾通道中的一种或多种的开放或增强开放是选择性的。在其他情况下,该方法包括开放或增强开放Kv7.2/Kv7.3(KCNQ2/3)钾通道。

[0019] 在某些情况下,向受试者施用化合物A包括每次施用2至200mg剂量的化合物A。在其他情况下,对受试者给药包括每天、隔天或每周给药5-1000mg剂量。在另外的情况下,对受试者的给药包括每天、隔天或每周给药0.05-20mg/kg剂量,例如0.1-5mg/kg。

[0020] 在本方法和用途的一些实施方案中,化合物A在用餐前约30分钟至用餐后约2小时之间经口服施用于受试者(优选地,哺乳动物,例如人),例如,化合物A可以在用餐期间或用餐后15分钟内经口服施用于受试者。或者,化合物A可以经口服施用于受试者,而不考虑餐前或餐后的时间。

[0021] 化合物A是目前正在开发的用于治疗癫痫障碍的小分子,其作为钾通道调节剂的用途被公开在美国专利号8293911和8993593以及美国申请序列号16/409684和16/410851中,其全部内容通过引用并入。

[0022] 通过参考以下详细描述,本公开的这些和其他方面将是显而易见的。为此,本文列举了各种参考文献,这些参考文献更详细地描述了某些背景信息和程序,在此每个的全部

内容通过引用并入。

[0023] 3. 附图简要说明

[0024] 图1显示了累进比率试验 (PRT) 中, 化合物A (1、3和8mg/kg, 口服) 对所有大鼠 (N=32) 的作用。在按压杠杆 (lever press, 上图) 和断点 (下图) 检测中, 在3和8mg/kg剂量下观察到统计学显著性 (“星号”) (与载体相比, $p < 0.05$)。

[0025] 图2显示了累进比率试验 (PRT) 中, 化合物A (1、3和8mg/kg, 口服) 对大鼠 “高” 与 “低” 反应亚组 (N=11/亚组) 的作用。在杠杆按压 (上图) 和断点 (下图) 检测中, 使用双向混合因素方差分析在 “低” 反应者亚组的3mg/kg和8mg/kg剂量下观察到统计学显著性 (“星号”) (与载体相比, $p < 0.05$)。

[0026] 图3显示了累进比率试验 (PRT) 中, 化合物A (1、3和8mg/kg, 口服) 对大鼠 “低” 反应亚组 (N=11/亚组) 的作用。在低反应者亚组中使用双因素方差分析, 在杠杆按压 (上图) 检测中, 在3mg/kg和8mg/kg剂量下观察到统计学显著性 (“星号”), 在断点 (下图) 检测中, 在3mg/kg剂量下观测到统计学显著性 (“星号”) (与载体相比, $p < 0.05$)。

[0027] 4. 详细描述

[0028] 本公开涉及化合物A的新的和改进的方法和用途, 特别是通过口服或通过其他途径将化合物A施用于有需要的受试者 (优选地, 哺乳动物, 如人) 来治疗快感缺乏。

[0029] 在以下公开中, 为了提供对各种实施例的全面理解, 阐述了某些特定细节。然而, 本领域技术人员应当理解, 本文所述的方法和用途可以在没有这些细节的情况下实施。在其他情况下, 没有详细显示或描述众所周知的结构, 以避免不必要地模糊实施例的描述。除非上下文另有要求, 否则在整个说明书和随后的权利要求书中, “包括” 一词及其变体, 如 “包括” 和 “包含” 应以开放、包容的意义解释, 即 “包括但不限于”。此外, 本文提供的标题仅为方便起见, 并不是解释所要求保护的发明的范围或含义。

[0030] 在本说明书中, 引用 “一个实施方案” 或 “实施方案” 是指结合实施方案描述的特定特征、结构或特性被包括在至少一个实施方案中。因此, 在本说明书的各个地方出现的短语 “在一个实施方案中” 或 “在实施方案中” 不一定都指同一实施例。此外, 在一个或多个实施方案中, 特定特征、结构或特性可以以任何合适的方式组合。此外, 除非内容另有明确规定, 如本说明书和所附权利要求中所使用的, 单数形式 “一个”、“一种” 和 “该” 包括复数指代物。还应注意, “或” 一词通常以包括 “和/或” 的意义使用, 除非内容另有明确规定。

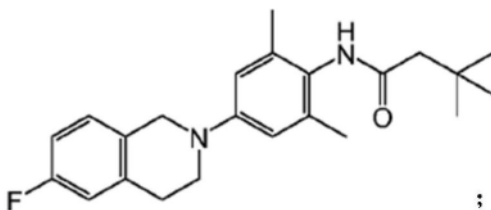
[0031] 4.1 定义

[0032] 如在说明书和所附权利要求中使用的, 除非相反规定, 否则以下术语和缩写具有所示含义:

[0033] 本文所用的 “快感缺乏” 指的是对所有或几乎所有活动的兴趣或快感明显减弱。轻度的快感缺乏有时被称为快感减退。

[0034] “化合物A” 是指具有下式的化合物:

[0035]



[0036] 具有化学名N-[4-(6-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁酰胺。化合物A的制备及其作为Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) 开放剂的用途公开在美国专利号8,293,911和8,993,593以及美国申请序列号16/409,684和16/410,851中。化合物A促进并增强电压门控钾通道Kv7.2和Kv7.3 (Kv7.2/Kv7.3) 的开放,这在控制神经元兴奋性中是重要的。化合物A用于本文所述的方法和用途中。

[0037] 本文所用的“社交性快感缺乏”是指对社交接触不感兴趣,对社交场合缺乏乐趣。社交性快感缺乏的特点是社交退缩,通常表现为对与他人的社交互动漠不关心。这种特征被认为是精神分裂症谱系障碍的一个主要特征和预兆。

[0038] 本文所用的“治疗有效量”是指化合物A足以治疗所述疾病、障碍或病症的量,或对人类受试者的疾病、障碍、病症或疾病、障碍、病症的一种或多种潜在机制具有所需的所述效果的量。在某些实施方案中,当施用化合物A治疗快感缺乏时,治疗有效量是指施用于人时治疗或改善人快感缺乏的化合物A的量,或在快感缺乏的人中表现出可检测的治疗效果的化合物A的量。这种效果可以通过快感缺乏症状(例如,“喜欢”或“想要”)数量的减少或快感缺乏严重程度降低来检测。

[0039] 本文所用的“治疗”是指与施用化合物A相关的治疗应用,即改善所示的疾病、障碍或病症或所述疾病、障碍、或病症的一种或多种潜在机制,包括减缓或阻止人类受试者的疾病、障碍或者病症的进展或一种或者多种潜在机制。在某些实施方案中,当施用化合物A治疗快感缺乏时,治疗是指减缓或阻止快感缺乏的进展(即减缓或阻止快感缺乏的程度或频率的增加)和/或逆转快感缺乏的治疗应用。快感缺乏的逆转不同于减缓或阻止快感缺乏的治疗应用,使用逆转方法,不仅可以阻止快感缺乏的进展,并且在某种程度上,细胞行为趋向于没有快感缺乏的情况下可以观察到的正常状态。在一些实施方案中,包括施用化合物A的快感缺乏的治疗伴随着一种或多种Kv7钾通道(例如Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4和/或Kv7.5,特别是Kv7.2和/或Kv7.3,任选地,不是Kv7.1)的细胞活性向没有快感缺乏时观察到的正常水平改变。

[0040] “在饱腹状态”是指在口服化合物A之前约4小时至施用化合物A之后约4小时的时间段内摄入食物的状态。食物可以是固体、液体或固体和液体食物的混合物,具有足够的体积和脂肪含量,不会在胃中迅速溶解和吸收。在某些情况下,食物是一餐,如早餐、午餐、晚餐,或者婴儿食品(如配方奶粉或母乳)。化合物A可以经口服施用于受试者,例如,在用餐前约30分钟至用餐后约2小时之间,最有利的是,在用餐期间或用餐后15分钟内口服施用化合物A。

[0041] “在空腹状态”是指在口服化合物A之前至少4小时至施用化合物A之后约4小时的时间段内没有摄入食物的状态。

[0042] 4.2实施方案

[0043] 本文提供了已知为化合物A(N-[4-(6-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁酰胺)的Kv7激活剂治疗快感缺乏的方法和用途。在某些情况下,所述方法和用途通过逆转腹侧被盖区(VTA)的过度活跃来进行,例如通过增强Kv7介导的M-电流。快感缺乏包括那些列出的本文公开的障碍,例如,与抑郁症(例如,重度抑郁障碍)相关的快感缺乏以及社交性快感缺乏。

[0044] 本公开描述了对已构建的压力诱发的抑郁和快感缺乏模型的研究。例如,CSDS易

感动物可以用于研究社交回避(居住/入侵者范例)和强迫游泳试验中化合物A的抗抑郁活性。这些易感动物也可以用于研究蔗糖偏好对治疗快感缺乏的作用。

[0045] 在临床研究中,可以使用斯奈思-汉密尔顿快感量表(SHAPS)、时间性快感体验量表(TEPS)、奖励任务的努力消耗(Effort Expenditure for Rewards Task,EEfTR)、福塞特-克拉克快感能力量表——生理快感(FCPCS)或查普曼身体快感缺乏量表(PAS)评估人类的快感缺乏,例如比较化合物A与安慰剂的效果。

[0046] 在一些实施方案中,本公开涉及治疗有此需要的受试者(优选地,哺乳动物,例如人)的快感缺乏的方法,包括向受试者施用(例如口服)治疗有效量的化合物A。类似地,在某些实施方案中,本公开涉及化合物A在治疗有此需要的受试者(优选地,哺乳动物,例如人类)的快感缺乏中的用途。

[0047] 在一些情况下,通过施用化合物A治疗的快感缺乏受试者患有性快感缺乏或社交性快感缺乏。在其他情况下,通过施用化合物A治疗的快感缺乏受试者不患有性快感缺乏或社交性快感缺乏。在某些情况下,通过施用化合物A治疗的快感缺乏是神经精神障碍的症状,例如抑郁障碍、物质相关障碍、精神病障碍、人格障碍、癫痫障碍或其组合。

[0048] 在某些实施方案中,神经精神障碍是抑郁障碍。在一些这样的实施方案中,抑郁障碍是压力诱发的抑郁症、重度抑郁障碍(MDD)、创伤后应激障碍(PTSD)、破坏性心境失调障碍、持续性抑郁障碍、双相情感障碍、双相抑郁症、产后抑郁症、经前烦躁障碍(PMDD)、季节性情感障碍(SAD)、非典型抑郁症,难治性抑郁症(TRD)、与激动或焦虑相关的抑郁症、具有抑郁情绪的调节障碍、长期抑郁反应或其组合。在一个特定的实施方案中,抑郁障碍是MDD。

[0049] 在其他实施方案中,神经精神障碍是物质相关障碍。在一些实施方案中,物质相关障碍包括对一种或多种药物(包括酒精、可卡因、阿片类药物、尼古丁或其组合)依赖。

[0050] 在一些实施方案中,神经精神障碍是精神分裂症、分裂情感障碍、分裂型障碍、锥体外系障碍、阿尔茨海默病、痴呆、帕金森病-强迫症、PTSD、神经性厌食症、惊恐障碍、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、慢性头痛,包括有或无先兆的慢性偏头痛、无头痛的偏头痛先兆、慢性紧张性头痛、持续性偏头痛、新发每日持续性头痛、痴呆、多发性硬化或心境恶劣障碍。

[0051] 在一些实施方案中,癫痫病症是癫痫、局灶性发作癫痫或中风后癫痫。

[0052] 在一些实施方案中,通过施用化合物A治疗的快感缺失与癌症、慢性疼痛、HIV/AIDS、狼疮或甲状腺功能减退有关。

[0053] 在一些实施方案中,通过施用治疗有效量的化合物A来治疗快感缺乏的方法,或化合物A在治疗快感缺乏中的用途,包括增强受试者(优选地,哺乳动物,例如人)中Kv7钾通道的开放。

[0054] 在某些情况下,本文所述的方法和用途包括选择性地开放或增强Kv7钾通道,例如Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4或Kv7.5中的一种或多种,而不是Kv7.1的开放。在一些实施方案中,该方法或用途对Kv7.2是选择性的,而不是Kv7.1。在其他实施方案中,该方法或用途对Kv7.3是选择性的,而不是Kv7.1。在其他实施方案中,该方法或用途对Kv7.4是选择性的,而不是Kv7.1。在另外的其他实施方案中,该方法或用途对Kv7.5是选择性的,而不是Kv7.1。在某些实施方案中,该方法或用途对Kv7.2和Kv7.3是选择性的,而不是Kv7.1。在某些实施方案中,该方法或用途对Kv7.2和Kv7.3是选择性的,而不是其它Kv7钾通道。在某些实施方案中,该方法或用途对Kv7.2和Kv7.3是选择性的,而不是Kv7.4和Kv7.5。

[0055] 在某些实施方案中,本公开提供了用于逆转有此需要的受试者(优选地,哺乳动物,例如患有快感缺乏症的人)的腹侧被盖区(VTA)过度活跃的方法,包括向受试者施用(例如口服)有效量的化合物A。类似地,在一些实施方案中,本公开涉及化合物A在逆转有此需要的受试者(优选地,哺乳动物,例如患有快感缺乏症的人)的VTA过度活跃中的用途。

[0056] 在某些情况下,本文所述的方法或用途包括选择性地开放或增强Kv7钾通道的开放,例如Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4或Kv7.5中的一种或多种,而不是Kv7.1。在一些实施方案中,该方法或用途对Kv7.2是选择性的,而不是Kv7.1。在其他实施方案中,该方法或用途对Kv7.3是选择性的,而不是Kv7.1。在其他实施方案中,该方法或用途对Kv7.4是选择性的,而不是Kv7.1。在另外的其他实施方案中,该方法或用途对Kv7.5是选择性的,而不是Kv7.1。在某些实施方案中,该方法或用途对Kv7.2和Kv7.3是选择性的,而不是Kv7.1。在某些实施方案中,该方法或用途对Kv7.2和Kv7.3相是选择性的,而不是其它Kv7钾通道。在某些实施方案中,该方法或用途对Kv7.2和Kv7.3是选择性的,而不是Kv7.4和Kv7.5。

[0057] 在一些实施方案中,通过向患者施用化合物A来实现对快感缺乏的治疗。这种施用可以是,例如,通过口服、吸入、舌下、口腔、眼部、耳部、阴道、直肠、皮肤、局部或透皮给药;通过静脉内、肌肉内、鞘内或皮下注射;或通过植入给药。在某些实施方案中,施用是口服给药。

[0058] 作为口服给药的替代方案,在某些情况下,化合物A的其他给药途径可用于本文所述的方法和用途,例如肠外给药。肠外给药途径包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病变内和颅内注射或输液技术或通过植入或吸入。例如,化合物A可以通过注射给药,例如通过静脉内、肌肉内、鞘内或皮下注射。在某些实施方案中,本文所讨论的化合物A的剂量是用于口服给药的,并且可以通过减少口服剂量(例如减少约一半)而转化为适合于肠外给药的剂量,包括通过注射给药。

[0059] 适用于根据本文所述方法和用途施用化合物A的其它给药途径包括舌下和颊(例如,溶解在口腔舌头下方或脸颊内侧的薄膜或其它组合物)、眼睛(例如,滴眼剂)、耳朵(例如,通过滴耳液)、口腔或鼻腔吸入(例如,通过吹入或雾化)、皮肤或局部(例如,通过乳膏或乳液)或透皮(例如,皮肤贴剂)。除了口服给药之外,化合物A还可以采用其他肠内给药途径,包括阴道和直肠给药(例如,通过软膏、栓剂、灌肠剂)。

[0060] 在一个实施方案中,本文所述的方法和用途,例如治疗有此需要的受试者(优选地,哺乳动物,例如人)的快感缺乏的方法或用途,通过施用(例如口服)治疗有效量的化合物A来实现,例如约0.05mg/kg至约20mg/kg,包括约0.05mg/kg至约10mg/kg,约0.1mg/kg至约20mg/kg,约0.1mg/kg至约10mg/kg,约0.05mg/kg至约5mg/kg,约0.1mg/kg至约5mg/kg,约0.05mg/kg至约2mg/kg,或约0.1mg/kg至约2mg/kg。更具体的代表性量包括0.05mg/kg、0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.3mg/kg、0.4mg/kg、0.5mg/kg、0.6mg/kg、0.7mg/kg、0.8mg/kg、0.9mg/kg、1mg/kg、1.1mg/kg、1.2mg/kg、1.3mg/kg、1.4mg/kg、1.5mg/kg、1.6mg/kg、1.7mg/kg、1.8mg/kg、1.9mg/kg、2mg/kg、5mg/kg、8mg/kg、10mg/kg、12mg/kg、15mg/kg、18mg/kg,或20mg/kg或通过使用上述数量中的两个数量作为端点而产生的任何数量范围。在一些方面中,所述方法或用途包括施用(例如,口服)0.1-5mg/kg化合物A。在某些方面中,所述方法或用途包括施用(例如,口服)0.2-0.5mg/kg化合物A。在一些方面中,所述方法或用途包括施用(例如,口服)0.05-20mg/kg化合物A。在一些方面中,所述方法或用途包括施用(例如,口

服) 1-10mg/kg化合物A。

[0061] 在某些情况下,本公开提供了一种治疗有此需要的受试者(优选地,哺乳动物,如人)的快感缺乏的方法,包括向受试者施用(例如口服)治疗有效量的化合物A,其中快感缺乏包括本文所述的各种类型的快感缺乏和具有快感缺乏症状的障碍,包括压力诱发的抑郁症、重度抑郁障碍(MDD)、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症、物质相关障碍、帕金森病、癫痫、性快感缺乏和社交性快感缺乏,并且其中化合物A以0.05-5mg/kg的剂量施用于受试者,例如0.1-5mg/kg、0.05-2mg/kg或0.1-2mg/kg,包括约0.05mg/kg,0.1mg/kg、0.15mg/kg、0.2mg/kg、0.24mg/kg、0.25mg/kg、0.3mg/kg、0.35mg/kg、0.4mg/kg、0.5mg/kg、0.6mg/kg、0.7mg/kg、0.75mg/kg、0.8mg/kg、0.81mg/kg、0.85mg/kg、0.9mg/kg、1mg/kg、1.2mg/kg、1.5mg/kg、1.8mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg或5mg/kg或通过使用上述数量中的两个数量作为端点而产生的任何数量范围。

[0062] 在一些情况下,本公开提供了一种治疗有此需要的受试者(例如人)的快感缺乏的方法,包括向受试者施用(例如,口服)治疗有效量的化合物A,其中快感缺乏包括各种类型的快感缺乏和具有本文所述快感缺乏症状的障碍,包括压力诱发的抑郁症,重度抑郁障碍(MDD)、创伤后应激障碍(PTSD)、精神分裂症、物质相关障碍、帕金森病、性快感缺乏和社交性快感缺乏,并且其中化合物A以0.5-10mg/kg的剂量施用于受试者,例如0.5-8mg/kg、1-10mg/kg或1-8mg/kg,包括约0.5mg/kg、0.8mg/kg、1mg/kg、1.5mg/kg、2mg/kg、2.5mg/kg、2.6mg/kg、2.8mg/kg、3mg/kg、3.5mg/kg、4mg/kg、4.5mg/kg、5mg/kg、5.2mg/kg、5.5mg/kg、6mg/kg、6.5mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg或10mg/kg或通过使用上述数量中的两个数量作为端点产生的任何数量范围。

[0063] 在一些实施方案中,本文所述的方法和用途,例如治疗有此需要的受试者(例如人)的快感缺乏的方法或用途,是通过施用(例如,口服)治疗有效量的化合物A,例如以单剂量或多剂量单位施用2至200mg的化合物A来实现的。例如,该方法可以包括以单或多剂量单位施用(例如,口服)约2mg、约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg、约15mg、约16mg、约17mg、约18mg、约19mg、约20mg、约21mg、约22mg、约23mg、约24mg、约25mg、约26mg、约27mg、约29mg、约30mg、约31mg、约32mg、约33mg、约34mg、约35mg、约36mg、约37mg、约38mg、约39mg、约40mg、约41mg、约42mg、约43mg、约44mg、约45mg、约46mg、约47mg、约48mg、约49mg、约50mg、约51mg、约52mg、约53mg、约54mg、约55mg、约56mg、约57mg、约58mg、约59mg、约60mg、约61mg、约62mg、约63mg、约64mg、约65mg、约66mg、约67mg、约68mg、约69mg、约70mg、约71mg、约72mg、约73mg、约74mg、约75mg、约76mg、约77mg、约78mg、约79mg、约80mg、约81mg、约82mg、约83mg、约84mg、约85mg、约86mg、约87mg、约88mg、约89mg、约90mg、约91mg、约92mg、约93mg、约94mg、约95mg、约96mg、约97mg、约98mg、约99mg、约100mg、约101mg、约102mg、约103mg、约104mg、约105mg、约106mg、约107mg、约108mg、约109mg、约110mg、约111mg、约112mg、约113mg、约114mg、约115mg、约116mg、约117mg、约118mg、约119mg、约120mg、约121mg、约122mg、约123mg、约124mg、约125mg、约126mg、约127mg、约129mg、约130mg、约131mg、约132mg、约133mg、约134mg、约135mg、约136mg、约137mg、约138mg、约139mg、约140mg、约141mg、约142mg、约143mg、约144mg、约145mg、约146mg、约147mg、约148mg、约149mg、约150mg、约151mg、约152mg、约153mg、约154mg、约155mg、约156mg、约157mg、约158mg、约159mg、约160mg、约161mg、约162mg、约163mg、约

164mg、约165mg、约166mg、约167mg、约168mg、约169mg、约170mg、约171mg、约172mg、约173mg、约174mg、约175mg、约176mg、约177mg、约178mg、约179mg、约180mg、约181mg、约182mg、约183mg、约184mg、约185mg、约186mg、约187mg、约188mg、约189mg、约190mg、约191mg、约192mg、约193mg、约194mg、约195mg、约196mg、约197mg、约198mg、约199mg、或约200mg或施用(例如口服)通过使用上述数量中的两个数量作为端点产生的任何数量范围。在一些方面,该方法或用途包括将5至100mg的化合物A以单或多剂量单位经口服施用于受试者(例如人)。在一些方面,该方法或用途包括将5至80mg的化合物A以单或多剂量单位经口服施用于受试者(例如人)。在一些方面,该方法或用途包括将5至40mg的化合物A以单或多剂量单位经口服施用于受试者(例如人)。

[0064] 在一些方面,本文所述的方法和用途,例如治疗有此需要的受试者(例如人)的快感缺乏的方法或用途,是通过施用(例如口服)至少5mg的化合物A来实现的,例如至少5、10、15、20、25、30、35、50、75或100mg的化合物A。在一些方面,本文所述的方法和用途,例如治疗有此需要的受试者的快感缺乏的方法或用途,是通过每天施用(例如口服)至少20mg的化合物A来实现的,例如每天向受试者(例如人)施用至少30、40、60、75、85、100、125、150、175或200mg化合物A。在一些实施方案中,本文所述的方法和用途,例如治疗有此需要的受试者的快感缺乏的方法或用途,是通过每周1、2、3、4或5天施用(例如,口服)至少5mg的化合物A来实现的,例如每周1、2、3、4或5天向受试者(例如人)施用至少20、40、60、75、85、100、125、150、175或200mg。在一些实施方案中,化合物A每隔一天、每三天或每周两次施用。

[0065] 在一些实施方案中,本文所述的方法和用途,例如治疗有此需要的受试者(例如人)的快感缺乏的方法或用途,是通过每天施用(例如口服)治疗有效量的化合物A来实现的,例如每天或每周施用5至1000mg化合物A,例如每天或每周施用5至500mg或5至250mg的化合物A。例如,该方法或用途可包括每天或每周施用(例如口服)约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、约140mg、约145mg、约150mg、约155mg、约160mg、约165mg、约170mg、约175mg、约180mg、约185mg、约190mg、约195mg、约200mg、约205mg、约210mg、约215mg、约220mg、约225mg、约230mg、约235mg、约240mg、约245mg、约250mg、约255mg、约260mg、约265mg、约270mg、约275mg、约280mg、约285mg、约290mg、约295mg、约300mg、约305mg、约310mg、约315mg、约320mg、约325mg、约330mg、约335mg、约340mg、约345mg、约350mg、约355mg、约360mg、约365mg、约370mg、约375mg、约380mg、约385mg、约390mg、约395mg、约400mg、约405mg、约410mg、约415mg、约420mg、约425mg、约430mg、约435mg、约440mg、约445mg、约450mg、约455mg、约460mg、约465mg、约470mg、约475mg、约480mg、约485mg、约490mg、约495mg、约500mg或约1000mg化合物A,或每天施用(例如口服)通过使用上述数量中的两个数量作为端点而产生的数量范围。在一些方面中,所述方法或用途包括每天向受试者(例如人)口服施用5至200mg化合物A,例如10、15、20、25、30、35或40mg至75、100、125、150、175或200mg的化合物A,包括每天向受试者(例如人)施用5至150mg。在一些方面,每天向受试者(例如人)口服施用包括10、20、30、40、50、75、100或125mg的化合物A,例如每天100mg。

[0066] 在某些情况下,化合物A的上述每日剂量以每天多剂量施用(例如口服),例如以每

天两、三、四或五剂量施用。例如,100mg的每日剂量,可以在一天内分五次20mg、四次25mg、三次33.3mg或两次50mg剂量施用。

[0067] 在一些实施方案中,化合物A的上述每日剂量作为单剂量施用(例如口服)。例如,每天约5、10、15、20、25或30mg至约50、65、75、100、125或150mg的化合物A可以作为单剂量口服施用,包括每天10-30mg、20-50mg和30-80mg作为单剂量,例如每天25-30mg作为单剂量。相关地,前述段落中讨论的化合物A的任何剂量可包含在单个单位剂型中或包含在多个单位剂型中,例如两、三或四个单位剂型。

[0068] 在某些实施方案中,本文所述的方法和用途,当使用本文公开的每日剂量时,在6至9天内获得化合物A的稳定状态,例如约1周内。

[0069] 在一些实施方案中,本文所述的通过施用(例如口服)化合物A治疗快感缺乏的方法和用途包括根据12小时(即每天两次)、24小时(即每天一次)、48小时(即每两天一次)、72小时、96小时、5天、6天、1周或2周给药方案,特别是12小时、24小时或48小时给药方案。这样的方案可以包括施用上述剂量或每日剂量中的任何一种。例如,本公开提供了治疗有此需要的受试者(例如人)的快感缺乏的方法,包括根据12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、5天、6天、1周或2周的间隔,特别是12小时、24小时、48小时间隔向受试者施用治疗有效量的化合物A,其中化合物A的量对应于上述剂量或每日剂量中的任何一种。在某些这样的实施方案中,将化合物A口服施用于饱腹状态的人类受试者,例如在用餐前约30分钟至餐后约2小时,包括在用餐期间或餐后15分钟内。

[0070] 在其他的实施方案中,通过施用治疗有效量的化合物A治疗快感缺乏的上述方法或用途包括将化合物A口服施用于饱腹状态的受试者,例如在用餐前约30分钟至用餐后约2小时之间,包括在用餐期间或用餐后15分钟内。在一些实施方案中,与受试者在空腹状态口服施用化合物A相比,人类受试者在饱腹状态口服施用化合物A可以显著提高了化合物A的生物利用度和暴露量。在一些实施方案中,与受试者在空腹状态下口服施用相同量的化合物A相比,人类受试者在饱腹状态下口服施用化合物A增加了化合物A的一个或多个药代动力学参数(例如 C_{max} 、 AUC_{inf} 、 T_{max} 、 $t_{1/2_{\lambda z}}$ 等)。

[0071] 在某些实施方案中,本文所述的方法和用途以药学可接受的口服组合物的形式施用化合物A,所述组合物包含化合物A和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。包含在这些组合物中的化合物A的量可以对应于本文所述的一种或多种量。在一些实施方案中,所述组合物是单位剂量。

[0072] 包含化合物A的药学上可接受的口服组合物的例子包括固体制剂(如片剂、胶囊、含片、糖衣丸、颗粒、粉末、散剂(sprinkle)、糯米纸囊剂(wafer)、多颗粒和薄膜)、液体制剂(如水溶液、酏剂、补剂、酊剂、浆液、悬浮液和分散剂)以及雾化制剂(例如雾剂(mist)和喷雾剂)。在一个实施方案中,化合物A药学上可接受的口服组合物包括儿科悬浮液或颗粒。所有上述量的化合物A可包含在这样的制剂中,例如包含5、10、15、10、25、30或35mg化合物A的胶囊。

[0073] 适用于化合物A的肠外给药的组合物的例子包括无菌注射液、悬浮液或分散剂,包括水性或油性制剂,特别是水性。在一些实施方案中,化合物A根据本文所述的方法或用途以可注射的无菌水性制剂施用,所述制剂包含肠外可接受的稀释剂或溶剂,例如水、林格液、等渗氯化钠溶液、缓冲水溶液和含有混溶醇的水溶液,例如1,3-丁二醇。其他用于化合

物A肠外制剂的合适赋形剂包括单甘油酯或二甘油酯；脂肪酸，如油酸及其甘油酯衍生物；天然药理学上可接受的油，如橄榄油或蓖麻油，包括它们的聚氧乙烯形式；长链醇稀释剂或分散剂，例如烷基纤维素，包括羧甲基纤维素；和表面活性剂，如吐温、司盘和其他乳化剂或生物利用度增强剂。

[0074] 在其他实施方案中，提供了用于口服施用化合物A以治疗快感缺乏的试剂盒。此类试剂盒包括多种口服单位剂型的化合物A以及口服施用化合物A的说明书。

[0075] 本文描述了本公开的其他实施方案和实施例。这些实施方案和实施例是说明性的，不应被解释为限制所要求保护的发明的范围。

[0076] 4.3编号的实施方案

[0077] 实施方案1. 一种治疗有此需要的人的快感缺乏的方法，包括向人施用治疗有效量的化合物A；其中化合物A是N-[4-(6-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁酰胺。

[0078] 实施方案2. 一种逆转有此需要的人的腹侧被盖区(VTA)过度活跃的方法，包括向人施用有效量的化合物A；其中化合物A是N-[4-(6-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁酰胺；并且其中所述人患有快感缺乏。

[0079] 实施方案3. 根据实施方案1或2所述的方法，其中所述方法包括增强人体中Kv7钾通道的开放。

[0080] 实施方案4. 一种增强人体中Kv7钾通道开放的方法，包括向人施用有效量的化合物A；其中化合物N-[4-(6-氟-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2,6-二甲基苯基]-3,3-二甲基丁酰胺；且其中所述人患有快感缺乏。

[0081] 实施方案5. 根据实施方案3或实施方案4所述的方法，其中所述Kv7钾通道是Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4或Kv7.5中的一种或多种。

[0082] 实施方案6. 根据实施方案5所述的方法，其中所述方法对增强Kv7.2、Kv7.3、Kv7.4或Kv7.5中的一种或多种的开放是选择性的，而不是Kv7.1。

[0083] 实施方案7. 根据实施方案3或实施方案4所述的方法，其中所述方法包括开放Kv7.2/Kv7.3(KCNQ2/3)钾通道。

[0084] 实施方案8. 根据实施方案1-7中任一项所述的方法，其中所述快感缺乏包括性快感缺乏。

[0085] 实施方案9. 根据实施方案1-7中任一项所述的方法，其中所述快感缺乏包括社交性快感缺乏。

[0086] 实施方案10. 根据实施方案1-7中任一项所述的方法，其中所述快感缺乏是神经精神障碍的症状。

[0087] 实施方案11. 根据实施方案10所述的方法，其中所述神经精神障碍是抑郁障碍、物质相关障碍、精神病障碍、人格障碍、癫痫障碍或其组合。

[0088] 实施方案12. 根据实施方案11所述的方法，其中所述神经精神障碍是抑郁障碍。

[0089] 实施方案13. 根据实施方案12所述的方法，其中所述抑郁障碍是压力诱发的抑郁症、重度抑郁障碍(MDD)、创伤后应激障碍(PTSD)、破坏性心境失调障碍、持续性抑郁障碍、双相情感障碍、双相抑郁症、产后抑郁症、经前烦躁障碍(PMDD)、季节性情感障碍(SAD)、非典型抑郁症、难治性抑郁症(TRD)、与激动或焦虑相关的抑郁症、具有抑郁情绪的调节障碍、

长期抑郁反应或其组合。

[0090] 实施方案14.根据实施方案12所述的方法,其中所述抑郁障碍是MDD。

[0091] 实施方案15.根据实施方案11所述的方法,其中所述神经精神障碍是物质相关障碍。

[0092] 实施方案16.根据实施方案15所述的方法,其中所述物质相关障碍包括对酒精、可卡因、阿片类药物或尼古丁依赖。

[0093] 实施方案17.根据实施方案10所述的方法,其中所述神经精神障碍为精神分裂症、锥体外系障碍、阿尔茨海默病、痴呆、帕金森病、分裂情感障碍、分裂型障碍、强迫症、PTSD、神经性厌食症、惊恐障碍、注意力缺陷多动障碍(ADHD)或心境恶劣障碍。

[0094] 实施方案18.根据实施方案10所述的方法,其中所述神经精神障碍是癫痫障碍。

[0095] 实施方案19.根据实施方案18所述的方法,其中所述癫痫障碍是癫痫、慢性头痛,包括有或无先兆的慢性偏头痛、无头痛的偏头痛先兆、慢性紧张性头痛、持续性偏头痛、新发每日持续性头痛、中风后、痴呆、多发性硬化、癌症、慢性疼痛、HIV/AIDS、狼疮或甲状腺功能减退。

[0096] 实施方案20.根据实施方案1-19中任一项所述的方法,其中化合物A经口服施用于人。

[0097] 实施方案21.根据实施方案1-20中任一项所述的方法,其中化合物A以2至200mg的剂量施用于人。

[0098] 实施方案22.根据实施方案20所述的方法,其中化合物A以5至100mg的剂量施用于人。

[0099] 实施方案23.根据实施方案20所述的方法,其中化合物A以5至80mg的剂量施用于人。

[0100] 实施方案24.根据实施方案20所述的方法,其中化合物A以5至40mg的剂量施用于人。

[0101] 实施方案25.根据实施方案1-20中任一项所述的方法,其中化合物A以至少5mg的剂量施用于人。

[0102] 实施方案26.根据实施方案25所述的方法,其中化合物A以至少10mg的剂量施用于人。

[0103] 实施方案27.根据实施方案25所述的方法,其中化合物A以至少20mg的剂量施用于人。

[0104] 实施方案28.根据实施方案1-20中任一项所述的方法,其中化合物A以每天或每周5-1000mg的剂量施用于人。

[0105] 实施方案29.根据实施方案28所述的方法,其中化合物A以每天或每周5-500mg的剂量施用于人。

[0106] 实施方案30.根据实施方案28所述的方法,其中化合物A以每天或每周5-250mg的剂量施用于人。

[0107] 实施方案31.根据实施方案28所述的方法,其中化合物A以每天5-150mg的剂量施用于人。

[0108] 实施方案32.根据实施方案28所述的方法,其中化合物A以每天100mg的剂量施用

于人。

[0109] 实施方案33.根据实施方案1-32中任一项所述的方法,其中化合物A以0.05-20mg/kg的剂量施用于人。

[0110] 实施方案34.根据实施方案33所述的方法,其中化合物A以0.1-5mg/kg的剂量施用于人。

[0111] 实施方案35.根据实施方案1-34中任一项的所述方法,其中化合物A在用餐前约30分钟至用餐后约2小时经口服施用于人。

[0112] 实施方案36.根据实施方案35所述的方法,其中化合物A在用餐期间或用餐后15分钟内经口服施用于人。

[0113] 实施方案37.根据实施方案1-36中任一项的方法,其中,在用化合物A治疗之前,所述快感缺乏通过斯奈思-汉密尔顿快感量表(SHAPS)测得的严重程度至少是5。

[0114] 实施方案38.根据实施方案37所述的方法,在用化合物A治疗之前,所述快感缺乏通过斯奈思-汉密尔顿快感量表(SHAPS)测得的严重程度至少是9。

5. 实施例

[0115] 开展研究以确定化合物A在快感缺乏的啮齿动物模型中的作用,例如进行累进比率试验(Progressive ratio test, PRT)。开展其他研究以确定化合物A在公认的快感缺乏模型中的作用(如有)。

[0116] 5.1实施例1.在强化累进计划下,化合物A对训练成对可获得食物起反应的大鼠的动机的作用。

[0117] 本研究的目的是测试化合物A(1、3或8mg/kg,口服)对动机的作用,通过检测大鼠在强化累进比率(PR)计划下对食物的反应。测试指标包括按压杠杆的总次数和获得的奖励(食团)的次数(断点)。

[0118] 5.1.1.介绍

[0119] 累进比率(PR)任务是一种跨物种的转化方法,用于检测动机表现,包括用于检测快感缺乏(参见,例如Hodos W., Science 1961,134:943-944;Spierling等人, Physiol Behav.2017,177:99-106;Radke等人, Pharmacol Biochem Behav.2015,129:51-55;Hauser等人, Hormones and Behavior 2009,56:364-375;Merali等人, Psychopharmacology 2003,165:413-418;Marchese等人, Int J Neuropsychopharmacology 2013,16:1611-1621;Karlsson等人, Hippocampus 2018,28(7):512-522;Strauss等人, Schizophr Res.2016,170(1):198-204;和Gunthorpe等人, Epilepsia 2012,53(3):412-424)。在啮齿类动物中,基本的测试设计包括按计划训练受试者按压杠杆以获得食物奖励(45mg Bioserve球团),在该计划中,获得球团所需的反应次数随着连续的强化而增加。本研究使用的累进比率是来自方程式比率 = $[5 \times e^{(0.2 \times \text{强化} \#)} - 5]$,如下所示:2、4、6、9、12、15、20、25、32、40、50、62、77、95、118、145、178等。因此,要求大鼠按压杠杆的次数逐渐增加,以获得每个连续的奖励,直到达到一个断点,即没有达到计划要求。当大鼠在20分钟内未能获得球团时确定断点。这提供了动物为获得给定强化所付出的努力的量化检测,被解释为动机的检测。根据在典型测试过程中获得的食物量(例如,10-12的断点对应于0.45-0.54g的食物),反应受限于动物愿意单个食团花费的努力量,而不是饱腹感等因素。

[0120] 大鼠可以根据PR断点的差异进行分类,即“低”和“高”反应者。重要的是,“低”反应者的特征不是健康状况不佳(例如体重减轻)或感觉运动缺陷的象征,而是表现为由PRT检测出的更大的动机性快感缺乏。动机性缺陷常见于与多种神经心理障碍相关的快感缺乏,如抑郁症、痴呆和精神分裂症(Lactôt等人,Alzheimer's and Dementia 2017,13:84-100),治疗“低”反应大鼠的疗效象征着治疗更显著或更严重的快感缺乏的疗效。

[0121] 该方案的主要目的是评估化合物A在累进比率计划中对雄性隆-埃文斯(Long Evans)大鼠的动机表现的作用。使用较大的大鼠队列(N=32),在所有大鼠和“低”反应者亚组(基于研究开始前5天的基线反应记录的低三分位队列(N=11))中探究化合物A的作用。

[0122] 5.1.2. 研究计划:

[0123] 表1. 关键研究事件

[0124]	学习	程序
	PR训练	PR计划训练
	PR任务	化合物A-PR计划

[0125] 5.1.3. 实验材料

[0126] 研究药物

[0127] 5.1.3.1. 化合物A(批号#12)

[0128] 剂型:将化合物A悬于0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Ns)和0.1%吐温(Tween)80的纯净水中,超声处理至完全溶解。给药剂量为10mL/kg,口服。

[0129] 测试剂量:1、3、8mg/kg。

[0130] 预处理时间:120分钟。

[0131] 5.1.3.2. D-苯丙胺(批号11-MWC-62-1)

[0132] 剂型:将D-苯丙胺(D-Amp)悬在0.9%盐水中并超声处理至完全溶解。给药剂量为1mL/kg,腹腔注射。

[0133] 测试剂量:0.6mg/kg。

[0134] 预处理时间:10分钟。

[0135] 5.1.4. 材料和方法

[0136] 实验系统:三十二(32)只实验性的非初始态(non-naive)雄性隆-埃文斯大鼠被用于该研究。

[0137] 动物的选择和分配:所有动物都被认为符合研究目的,没有明显的健康不良迹象。

[0138] 实验系统的饲养和管理:动物被单独饲养并维持限制性饮食方案,研究程序完成后(16:00h至18:00h),每天一次投喂约18-20g的标准实验室食物。水可以随意使用,除了训练/测试期间。动物维持在12h/12h的光/暗循环中,所有测试都在动物的光循环中进行。所有动物使用程序均按照加拿大动物保护委员会(Canadian Council on Animal Care, CCAC)的原则进行。

[0139] 累进比率计划:根据重复测量设计进行药物测试,每只动物在重复测试期间接受每种处理。32只实验性的非初始态雄性隆-埃文斯大鼠作为测试对象。

[0140] 化合物A测试3个剂量,加上运载体对照(0.5%羧甲基纤维素和0.1%吐温80在纯水中)和参考对照(D-苯丙胺0.6mg/kg,腹腔注射)(即5个周期),如表2所示,在PR计划下。在干预的工作日,所有大鼠继续在标准条件下进行训练,以保持表现。每周进行两次药物测

试,两次治疗间隔3-4天。因此,药物测试需要大约3周时间才能完成。

[0141] 表2. 治疗组

组号	治疗
1.	载体;0.5%羧甲基纤维素+0.1%吐温80在纯水中(口服)
2.	化合物A(1mg/kg,口服)
3.	化合物A(3mg/kg,口服)
4.	化合物A(8mg/kg,口服)
5.	D-苯丙胺(0.6mg/kg,腹腔注射)

[0143] 统计分析:PR计划表现的主要指标(即#按压杠杆、#获得的奖励(断点)和场次(session)持续时间)表示为平均值和SEM。通过单向重复测量方差分析(史丹索特统计(Statistica)版本11,史丹索特有限公司[2012])分析每个指标的数据。还根据测试开始前7天的测试表现对动物进行排名。根据该排名,将动物分为“低”反应者(即低三分位组,N=11)或“高”反应者(即高三分位组,N=11),并通过两向混合因素方差分析(治疗:在内(within);亚组:之间(between)评估每种表现指标(史丹索特统计(Statistica)版本11,史丹索特有限公司[2012])。中间三分位被排除在亚组分析之外。还对按压杠杆数据进行了对数转换,将偏态数据分布降至正态。在主要作用显著的情况下,在载体组和治疗组之间进行有计划的事后比较(Dunnetts或LSD检验)。显著性设定为 $P < 0.05$ 。

[0144] 5.1.5. 结果

[0145] 所有大鼠(N=32):运载体组和化合物A(1、3和8mg/kg)组的分析显示,按压杠杆($F_{3,93}=5.6;P < 0.01$)和断点($F_{3,92}=6.6;P < 0.01$)有显著的主要作用。随后的Dunnett检验显示,与载体组相比,化合物A(3和8mg/kg)预处理后的两项指标都显著增加。为了参考,所有大鼠都接受了额外的D-苯丙胺预处理(0.6mg/kg,腹腔注射)。与运载体相比,D-苯丙胺预处理可以显著增加按压杠杆(运载体组:334+38;D-苯丙胺:893+131; $P < 0.01$ 配对T检验)和断点(运载体组:11.5+0.5;D-苯丙胺:14.7+0.7; $P < 0.01$ 配对T检验)。参见图1和表3-5。

[0146] 表3. 按压杠杆统计分析(N=32)

作用	带效应大小和功率的重复测量方差分析(Yellabelly)							
	Sigma-限制参数化 有效假设分解							
	SS	DoF	MS	F	P	偏 Eta 平方	非中心性	观察到的功率 ($\alpha=0.05$)
[0147] 截距	21665476	1	21665476	86.15223	0.000000	0.735387	86.15223	1.000000
误差	7795848	31	251479					
[0148] 治疗	376841	3	125614	5.55929	0.001490	0.152062	16.67787	0.933908
误差	2101363	93	22595					

[0149]	组号	Dunnett 检验; 变量 DV_1 (Yellabelly) 事后检验的概率 (双侧) 误差: 在内 MSE=22595, DoF=93.00	
		治疗	{1} 334.19
	1	运载体	-
	2	化合物 A (1 mg/kg)	0.287039
	3	化合物 A (3 mg/kg)	0.017173
	4	化合物 A (8 mg/kg)	0.000599

[0150] 表4. 断点数据分析 (N=32)

[0151]	作用	带效应大小和功率的重复测量方差分析 (Yellabelly) Sigma-限制参数化 有效假设分解							
		SS	DoF	MS	F	P	偏 Eta 平方	非中心性	观察到的功率 (alpha=0.05)
	截距	18600.38	1	18600.38	134.1940	0.000000	0.959487	734.1940	1.000000
	误差	785.37	31	25.33					
	治疗	43.21	3	14.40	6.6301	0.000416	0.176191	19.8903	0.968508
	误差	202.04	93	2.17					

[0152]	组号	Dunnett 检验; 变量 DV_1 (Yellabelly) 事后检验的概率 (双侧) 误差: 在内 MSE=2.1725, DoF=93.00	
--------	----	--	--

[0153]		治疗	{1} 11.469
	1	运载体	-
	2	化合物 A (1 mg/kg)	0.999602
	3	化合物 A (3 mg/kg)	0.021630
	4	化合物 A (8 mg/kg)	0.001697

[0154] 表5. 数据 (N=32)

[0155]	载体			化合物 A (1 mg/kg)			化合物 A (3 mg/kg)		
	按压 杠杆	奖励	场次持 续时间	按压 杠杆	奖励	场次持 续时 间	按压 杠杆	奖励	场次持 续时 间
平均	334.2	11.5	17.1	392.4	11.5	16.9	439.3	12.5	22.6
SEM	38.0	0.5	1.0	60.9	0.6	1.6	40.2	0.4	2.0

[0156]	化合物 A (8 mg/kg)			D-苯丙胺 (0.6 mg/kg)		
	按压 杠杆	奖励	场次持 续时间	按压 杠杆	奖励	场次持 续时 间
平均	479.8	12.8	21.1	893.0	14.7	44.8
SEM	56.7	0.5	1.4	130.5	0.7	3.1

[0157] “高”与“低”反应者亚组 (N=11/亚组):在按压杠杆和断点这两个指标上,双因素方差分析揭示了亚组的主要作用 ($F_{1,20} \geq 25.1; P < 0.01$),反映了两个极端亚组之间在食物维持反应上的总体差异。在检测按压杠杆时,没有出现治疗的主要作用 ($F_{3,60} = 2.0; P = 0.13; NS$)或治疗 \times 亚组相互作用 ($F_{36,0} = 1.7; P = 0.17; NS$),但对数转换后,出现了在治疗主要作用 ($F_{3,60} = 4.2; P < 0.01$)和治疗 \times 亚组相互作用 ($F_{3,60} = 4.7; P < 0.01$)。这反映了化合物A(3和8mg/kg)预处理在“低”反应者队列中选择性的增加按压杠杆次数有作用。在检测断点时,治疗的主要作用 ($F_{3,60} = 3.3; P = 0.03$)和治疗 \times 亚组相互作用 ($F_{36,0} = 3.6; P = 0.02$)进一步支持了化合物A(3和8mg/kg)在“低”反应者队列中选择性对增加食物反应的作用。在“低”和“高”反应者亚组中,与运载体预处理相比,D-苯丙胺的按压杠杆和断点显著增加(例如,断点:“低”反应者:载体(Veh): 9.2 ± 0.6 ;D-苯丙胺: $12.2 \pm 1.2; P < 0.01$;“高”反应者: 14.0 ± 0.6 ;D-苯丙胺: $17.5 \pm 0.9; P < 0.01$)。参见图2和表6-8。

[0158] 表6. 按压杠杆统计分析(高亚组与低亚组)

作用	带效应大小和功率的重复测量方差分析 (Yellably 拆分) Sigma-限制参数化 有效假设分解							
	SS	DoF	MS	F	P	偏 Eta 平方	非中心 性	观察到的 功率 ($\alpha = 0.05$)
[0159] 截距	16141596	1	16141596	96.30559	0.000000	0.828039	96.30559	1.000000
截距拆分 (Intercept Split)	4208750	1	4208750	25.11066	0.000067	0.556646	25.11066	0.997434
误差	3352162	20	167608					
治疗	164389	3	54796	1.95301	0.130714	0.088963	5.85904	0.479286
治疗拆分 (Split)	144304	3	48101	1.71439	0.173626	0.078952	5.14318	0.426072
误差	1683439	60	28057					

[0160] 对数转换:

[0161]

作用	带效应大小和功率的重复测量方差分析 (Yellabelly 拆分) Sigma-限制参数化 有效假设分解							
	SS	DoF	MS	F	P	偏 Eta 平方	非中心性	观察到的功率 (alpha=0.05)
截距	547.4941	1	547.4941	3276.203	0.000000	0.993932	3276.203	1.000000
截距拆分	6.3442	1	6.3442	37.963	0.000005	0.654956	37.964	0.999949
误差	3.3422	20	0.1671					
治疗	0.4484	3	0.1495	4.234	0.008828	0.174704	12.701	0.836773
治疗拆分	0.4943	3	0.1649	4.666	0.005370	0.189179	13.999	0.873834
误差	2.1185	60	0.0353					

[0162]

组号	LSD 检验: 变量 DV_1 (Yellabelly 拆分) 事后检验的概率 误差 在间; 在内; 合并 MSE=0.06826, DoF=47.084									
	拆分	治疗	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}
1	高	运载体	2.7119	2.7960	2.7520	2.7913	2.1635	2.0230	2.3803	2.3364

[0163]

2	高	1 mg/kg	0.298		0.585	0.953	0.000	0.000	0.001	0.000
3	高	3 mg/kg	0.618	0.585		0.620	0.000	0.000	0.002	0.001
4	高	8 mg/kg	0.326	0.953	0.620		0.000	0.000	0.001	0.000
5	低	运载体	0.000	0.000	0.000	0.000		0.085	0.009	0.035
6	低	1 mg/kg	0.000	0.000	0.000	0.000	0.085		0.000	0.000
7	低	3 mg/kg	0.005	0.001	0.002	0.001	0.009	0.000		0.586
8	低	8 mg/kg	0.002	0.000	0.001	0.000	0.035	0.000	0.586	

[0164] 表7. 断点统计学分析(高亚组vs低亚组)

[0165]

作用	带效应大小和功率的重复测量方差分析 (Yellabelly 拆分) Sigma-限制参数化 有效假设分解							
	SS	DoF	MS	F	P	偏 Eta 平方	非中心性	观察到的功率 (alpha=0.05)
截距	12720.05	1	12720.05	927.3935	0.000000	0.978889	927.3935	1.000000
截距拆分	491.64	1	491.64	35.8442	0.000007	0.641861	35.8442	0.999901
误差	274.32	20	13.72					
治疗	24.50	3	8.17	3.3302	0.142744	0.142744	9.9907	0.730034
治疗拆分	26.36	3	8.79	3.5836	0.018825	0.151952	10.7507	0.764364
误差	147.14	60	2.45					

组号	LSD 检验: 变量 DV_1 (Yellabelly 拆分) 事后检验的概率 误差: 在间; 在内; 合并 MSE=0.06826, DoF=47.084									
	拆分	治疗	{1} 2.7119	{2} 2.7960	{3} 2.7520	{4} 2.7913	{5} 2.1635	{6} 2.0230	{7} 2.3803	{8} 2.3364
[0166] 1	高	运载体		0.344	0.684	0.344	0.000	0.000	0.002	0.001
2	高	1 mg/kg	0.298		0.588	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000
3	高	3 mg/kg	0.684	0.588		0.586	0.000	0.000	0.001	0.000
4	高	8 mg/kg	0.344	1.000	0.586		0.000	0.000	0.000	0.000
5	低	运载体	0.000	0.000	0.000	0.000		0.139	0.024	0.046
6	低	1 mg/kg	0.000	0.000	0.000	0.000	0.139		0.000	0.001
7	低	3 mg/kg	0.002	0.000	0.001	0.000	0.024	0.000		0.786
8	低	8 mg/kg	0.001	0.000	0.000	0.000	0.046	0.001	0.786	

[0167] 表8. 数据(低亚组vs高亚组)“低”反应亚组(N=11)将分析限于“低”反应者亚组, 确定了治疗对杠杆按压次数(F3, 30=4.8; P<0.01)和断点(F3, 30=5.6; P<0.01)的主要作用。参见图3和表9-10。

组		载体			化合物 A (1 mg/kg)			化合物 A (3 mg/kg)		
		按压 杠杆	奖励	场地持续 时间	按压 杠杆	奖励	场地持续 时间	按压 杠杆	奖励	场地持续 时间
[0168] 高	平均	556.5	14.0	17.5	707.5	14.6	21.2	623.9	14.3	24.3
	SEM	61.3	0.6	1.4	124.7	0.7	3.5	80.0	0.7	4.6
低	平均	166.2	9.2	15.8	141.5	8.2	15.5	272.7	10.7	23.2
	SEM	24.2	0.6	2.0	29.4	0.9	2.2	39.8	0.6	2.9

组		化合物 A (8 mg/kg)			D-苯丙胺 (0.6 mg/kg)		
		按压 杠杆	奖励	场地持续 时间	按压杠 杆	奖励	场地持续 时间
[0169] 高	平均	700.0	14.6	20.8	1406.6	17.5	52.4
	SEM	121.7	0.7	2.3	271.0	0.9	5.5
低	平均	258.0	10.5	22.6	462.7	12.2	44.5
	SEM	47.0	0.7	3.0	99.4	1.2	4.4

[0170] 表9. 按压杠杆统计分析(低亚组)

作用	带效应大小和功率的重复测量方差分析 (低反应 Yellabelly) Sigma-限制参数化 有效假设分解							
	SS	DoF	MS	F	P	偏 Eta 平方	非中心性	观察到的功率 (alpha=0.05)
[0171] 截距	19.32847	1	1932847	6853458	0.000009	0.872668	68.53458	1.000000
误差	282025	10	28203					
治疗	141422	3	47141	4.78642	0.007661	0.323704	14.35925	0.858922
误差	295465	30	98.49					

组号	Dunnett 检验; 变量 DV_1 (低反应 Yellabelly) 事后检验的概率 (双侧) 误差: 在内 MSE=9848.8, DoF=30.000	
	治疗	{1} 166.18
1	运载体	-

[0173] 2	化合物 A (1 mg/kg)	0.887130
3	化合物 A (3 mg/kg)	0.045337
4	化合物 A (8 mg/kg)	0.095478

组号	LSD 检验; 变量 DV_1 (低反应 Yellabelly) 事后检验的概率 (双侧) 误差: 在内 MSE=9848.8, DoF=30.000				
	治疗	{1} 166.18	{2} 141.45	{3} 272.73	{4} 258.00
[0174] 1	运载体		0.563361	0.017380	0.038072
2	化合物 A (1 mg/kg)	0.563361		0.004162	0.009900
3	化合物 A (3 mg/kg)	0.017380	0.004162		0.730251
4	化合物 A (8 mg/kg)	0.038072	0.017380	0.730251	

[0175] 表10. 断点统计分析 (低亚组)

作用	带效应大小和功率的重复测量方差分析 (低反应 Yellabelly) Sigma-限制参数化 有效假设分解							
	SS	DoF	MS	F	P	偏 Eta 平方	非中心性	观察到的功率 (alpha=0.05)
[0176] 截距	4105.114	1	4105.114	282.8453	0.965852	0.965852	282.8453	1.000000
误差	145.136	10	14.514					
治疗	47.705	3	15.902	5.6093	0.003553	0.359356	16.8279	0.912118
误差	85.045	30	2.835					

组号	Dunnett 检验; 变量 DV_1 (低反应 Yellabelly) 事后检验的概率 (双侧) 误差: 在内 MSE = 2.8348, DoF=30.000	
	治疗	{1} 166.18
1	运载体	-
2	化合物 A	0.379636

	(1 mg/kg)	
[0178] 3	化合物 A (3 mg/kg)	0.098868
4	化合物 A (8 mg/kg)	0.162039

组号	LSD 检验; 变量 DV_1 (低反应 Yellabelly) 事后检验的概率 (双侧) 误差: 在内 MSE=9848.8, DoF=30.000				
	治疗	{1} 166.18	{2} 141.45	{3} 272.73	{4} 258.00
[0179] 1	运载体		0.173891	0.039512	0.067162
2	化合物 A (1 mg/kg)	0.173891		0.001308	0.002550
3	化合物 A (3 mg/kg)	0.039512	0.001308		0.801801
4	化合物 A (8 mg/kg)	0.067162	0.002550	0.801801	

[0180] 5.1.6. 结论

[0181] 本研究旨在研究化合物A (1、3和8mg/kg, 口服) 对在累进比率 (PR) 强化计划下对可获得食物的动机的作用。D- 苯丙胺 (0.6mg/kg, 腹腔注射) 用于参考。本研究使用了相对较大 (N=32) 的大鼠队列, 在所有大鼠中和“低”反应者亚组 (基于研究开始前5天检测的基线反

应)中研究化合物A的作用。“低”反应者亚组模型代表了低动机/快感缺乏的行为表型,与“高”反应者组相比,该行为表型具有更显著的较低动机/较大的决策性快感缺乏。

[0182] 发现化合物A对按压杠杆和断点均有强大的作用,与载体预处理相比,口服剂量为3和8mg/kg显著增加了这两种指标。对“高”和“低”反应者亚组的分析确定化合物A的作用在“低”反应者亚组中具有统计学意义。化合物A的作用与D-苯丙胺在两个方面不同:(1)增加的幅度,(2)化合物A的作用仅在“低”反应者中显示出统计学意义。这可能表明,相对于D-苯丙胺,化合物A对与奖励/动机相关的中枢神经系统具有更微妙的作用。

[0183] 本说明书中提及的所有美国专利、美国专利申请出版物、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物,包括2021年2月9日提交的第63/147742号美国临时申请通过引用将其全部内容并入本文。

[0184] 尽管为了便于理解,已经对前述组合物、方法和用途进行了一些详细描述,但是显而易见的是,在所附权利要求的范围内可以实施某些改变和修改。因此,所描述的实施例被认为是说明性的而非限制性的,并且所要求保护的发明不限于本文给出的细节,而是在所附权利要求书的范围和等效物内进行修改。

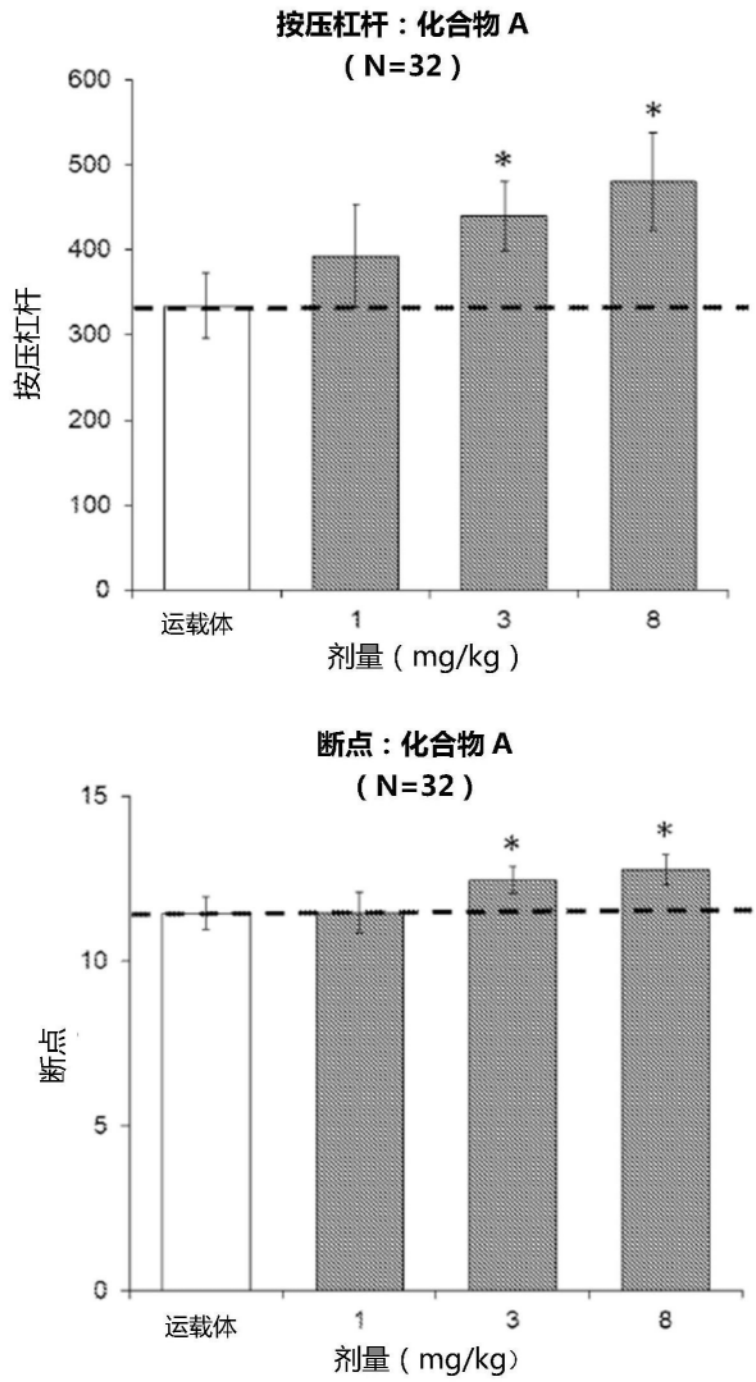


图1

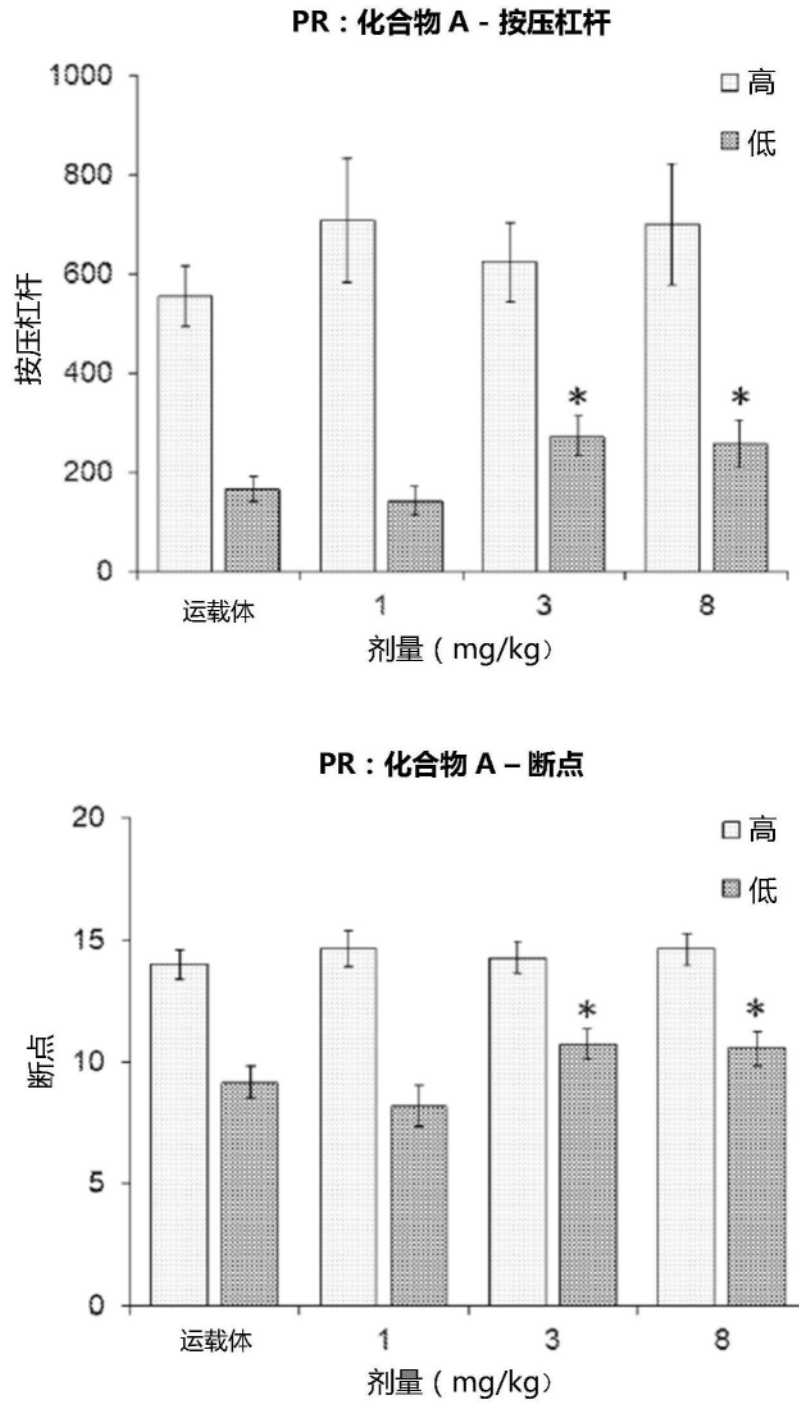


图2

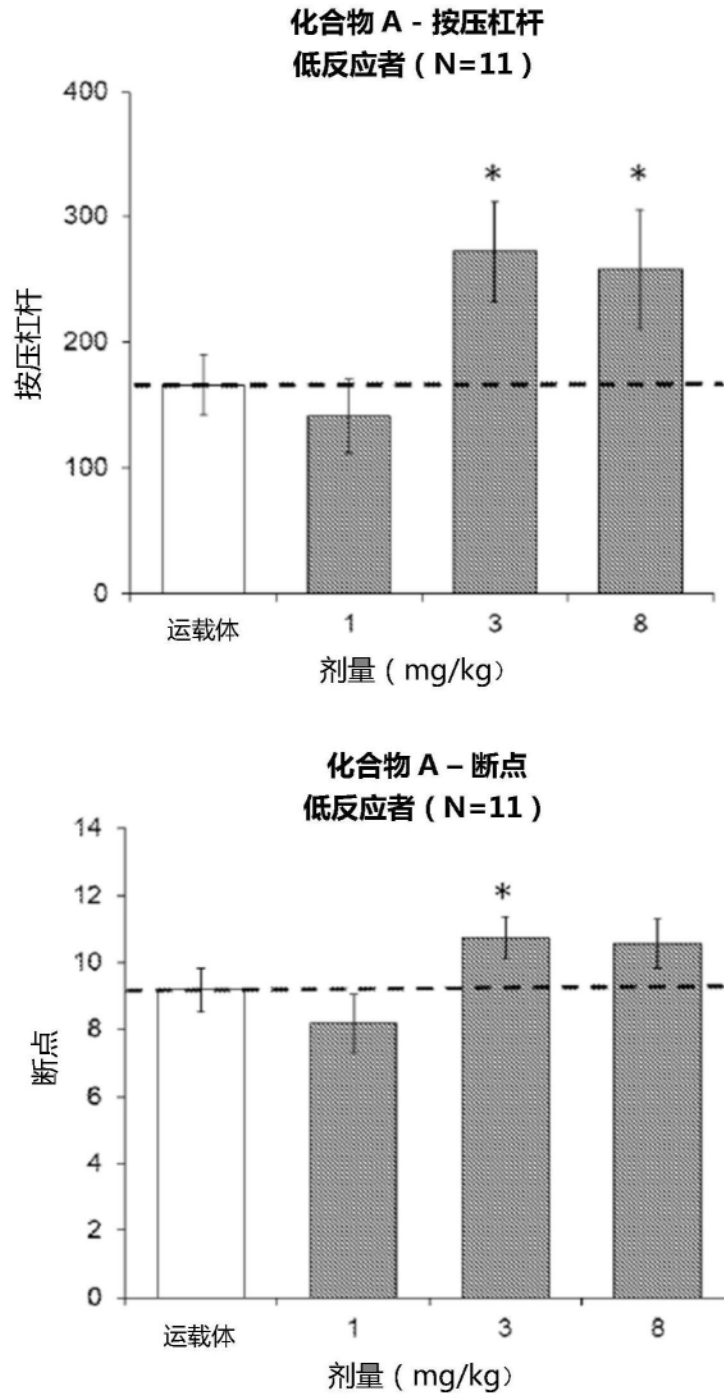


图3