



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113905736 A

(43) 申请公布日 2022.01.07

(21) 申请号 202080040238.0

(22) 申请日 2020.05.29

(30) 优先权数据

P1900190 2019.05.31 HU

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.11.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2020/055104 2020.05.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/240489 EN 2020.12.03

(71) 申请人 吉瑞工厂

地址 匈牙利布达佩斯

(72) 发明人 V·罗曼 G·I·勒韦

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

代理人 于巧玲

(51) Int.Cl.

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书11页 附图3页

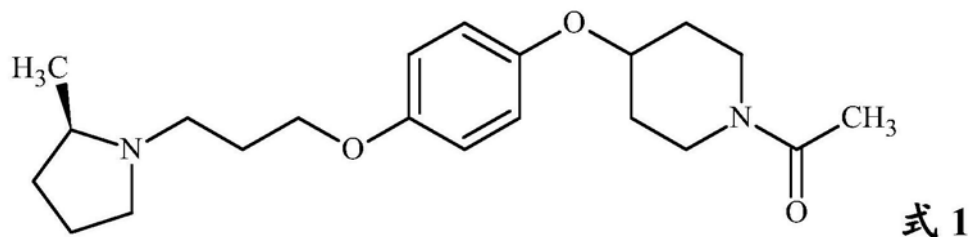
(54) 发明名称

用于治疗孤独症谱系障碍的选择性组胺H3
受体拮抗剂

(57) 摘要

本发明涉及选择性组胺H3受体拮抗剂/反向
激动剂1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-
基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮、其
可药用盐、衍生物、药物组合物、活性代谢物和组
合,用于治疗孤独症谱系障碍(ASD)的症状。

1. 式1的化合物



及其可药用盐,用于治疗孤独症谱系障碍(ASD)。

2. 根据权利要求1使用的化合物,用于治疗ASD的症状。

3. 根据权利要求2使用的化合物,用于治疗ASD的核心症状。

4. 根据权利要求3使用的化合物,用于治疗作为ASD的核心症状的社交功能障碍。

5. 根据权利要求3使用的化合物,用于治疗作为ASD的核心症状的限制性和重复性行为。

6. 根据权利要求2使用的化合物,用于治疗与ASD相关的易激惹。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述使用的化合物,其中所述可药用盐选自二氢溴酸盐、硫酸盐、草酸盐、单柠檬酸盐和二柠檬酸盐。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述使用的化合物,其中所述化合物的治疗有效量在0.01-40mg/天的范围内。

9. 式1的化合物及其可药用盐在制备用于治疗ASD的药物中的用途。

10. 根据权利要求9的用途,用于治疗ASD的症状。

11. 根据权利要求10的用途,用于治疗ASD的核心症状。

12. 根据权利要求11的用途,用于治疗作为ASD的核心症状的社交功能障碍。

13. 根据权利要求11的用途,用于治疗作为ASD的核心症状的限制性和重复性行为。

14. 根据权利要求10的用途,用于治疗与ASD相关的易激惹。

15. 根据权利要求9至14中任一项所述的用途,其中所述可药用盐选自二氢溴酸盐、硫酸盐、草酸盐、单柠檬酸盐和二柠檬酸盐。

16. 根据权利要求9至15中任一项所述的用途,其中所述化合物的治疗有效量在0.01-40mg/天的范围内。

17. 一种治疗ASD的方法,其包括向需要其的患者施用治疗有效量的式1的化合物及其可药用盐。

18. 一种治疗ASD的症状方法,其包括向需要其的患者施用治疗有效量的式1的化合物及其可药用盐。

19. 根据权利要求18的方法,用于所述症状是ASD的核心症状。

20. 根据权利要求19的方法,其中所述核心症状是社交功能障碍。

21. 根据权利要求19的方法,其中所述核心症状是限制性和重复性行为。

22. 根据权利要求18的方法,其中所述症状是易激惹。

23. 根据权利要求17至22中任一项所述的方法,其中所述可药用盐选自二氢溴酸盐、硫酸盐、草酸盐、单柠檬酸盐和二柠檬酸盐。

24. 根据权利要求17至23中任一项所述的方法,其中所述化合物的治疗有效量在0.01-

40mg/天的范围内。

25. 药物组合物,其包含式1的化合物或其可药用盐和一种或多种可药用成分,如载体、稀释剂和赋形剂。

26. 根据权利要求25的药物组合物,其中所述可药用盐选自二氢溴酸盐、硫酸盐、草酸盐、单柠檬酸盐和二柠檬酸盐。

27. 根据权利要求25至26中任一项的药物组合物,其中所述组合物还包含至少一种其他活性成分。

28. 根据权利要求25至27中任一项的药物组合物,其中所述药物组合物的治疗有效量在0.01-40mg/天的范围内。

29. 根据权利要求25至28中任一项的药物组合物,用于治疗ASD。

30. 根据权利要求25至28中任一项的药物组合物,用于治疗ASD的症状。

31. 式1的化合物及其可药用盐与至少一种其他活性成分的组合,所述至少一种其他活性成分选自精神兴奋药、抗精神病药、抗抑郁药、抗焦虑药、抗高血压药、抗癫痫药、麻醉药和解痉药或抗解痉药。

32. 根据权利要求31的组合,用于治疗ASD。

33. 根据权利要求31的组合,用于治疗ASD的症状。

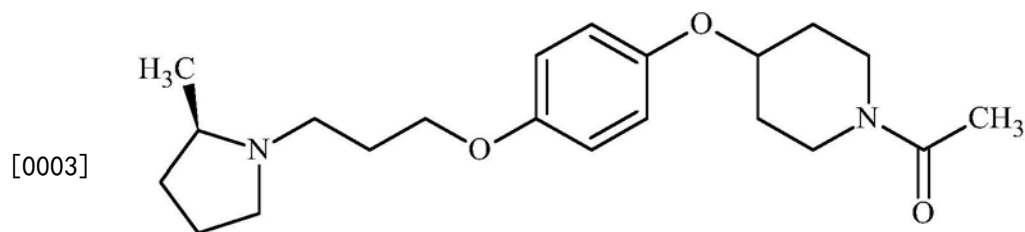
用于治疗孤独症谱系障碍的选择性组胺H3受体拮抗剂

发明领域

[0001] 本发明涉及选择性组胺H3受体拮抗剂/反向激动剂1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮、其可药用盐、衍生物、药物组合物、活性代谢物和组合,用于治疗孤独症谱系障碍(ASD)的症状。

发明内容

[0002] 专利申请W0 2014/136075 A1公开了苯氧基哌嗪衍生物、其制备方法及其用于治疗需要调节组胺H3受体的病症的治疗应用。根据W02014/136075A1,对应于式1的1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮



式 1

[0004] 是一种高亲和力和高选择性的组胺H3受体配体。该化合物可以通过蒸发W0 2014/136075的实施例11中制备得到的产物的二氯甲烷溶液或在分离盐酸盐后通过碱释放来获得-这是本领域技术人员显然已知的。

[0005] 在体外,该化合物作为受体拮抗剂/反向激动剂发挥功能,并且其在大鼠体内还显示组胺H3受体拮抗作用。

[0006] ASD是一种复杂、极具挑战性且普遍的神发育病症,其影响约1%的儿童和成人(Brugha等人,Arch.Gen.Psychiatry.2011,68:459-465;Murphy等人,Neuropsychiatr.Dis.Treat.2016,12:1669-1686)。该病症的特征在于以下两个核心症状:

[0007] 1) 社交功能障碍(跨多种情境的社交沟通和社会互动中的持续性缺陷)以及

[0008] 2) 限制性(重复性的、刻板的)行为和思维(限制性的、重复性的行为、兴趣或活动模式)(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第五版,第50-59页)。

[0009] 社交受损(Social impairments)包括社交方式异常、无法正常来往沟通(back-and-forth communication)、无法发起和进行互动。沟通障碍可能包括整体的语言和非语言沟通能力不佳、眼神接触和肢体语言异常、手势理解障碍、面部表情缺乏。通常,可能存在发展、维持和理解关系、适应社交情况、分享想象游戏的缺陷以及对同伴缺乏兴趣缺陷。关于其他核心症状领域,可以识别刻板或重复性的运动动作、坚持相同性和常规性、强度或注意力集中异常的高度固定兴趣以及异常的感觉反应。

[0010] 除了核心症状之外,ASD还经常伴有相关或共病症状,包括智力障碍、注意力缺陷、多动、情绪障碍、癫痫发作、睡眠问题等(Lai等人,Lancet2013,383(9920):896-910)。另一

个频繁相关的症状领域是易怒,其包括发怒、对他人的攻击、自我伤害行为和情绪波动。此外,ASD与适应行为的实质性损害相关。ASD的症状存在于儿童早期,并且显著损害日常、社交、职业和其他重要的功能领域。

[0011] 已经广泛研究了组胺H3受体拮抗剂,目的是开发用于治疗各种疾病如阿尔茨海默病、肥胖症、精神分裂症、心肌缺血、偏头痛、鼻充血等的药物(Leurs等人,Nat.Rev.Drug Disc.2005,4:107-120;Berlin等人,J.Med.Chem.2011,54:26-53)。大量化合物显示出有希望的临床前结果,并且进入适应症的临床阶段,例如与帕金森病相关的日间过度嗜睡(EDS)、阻塞性睡眠呼吸暂停继发的EDS、癫痫、精神分裂症、痴呆和注意力缺陷多动障碍(Kuhne等人,Exp.Opin.Invest.Drugs 2011,20:1629-1648)。组胺H3受体拮抗剂/反向激动剂已被认为是用于治疗睡眠障碍的潜在药物治疗剂(Barbier和Bradbury,CNS Neurol.Disord.Drug Targets 2007,6:31-43)。然而,迄今为止,只有一种组胺H3受体拮抗剂,第一类的替洛利生(pitolisant)(商品名WAKIX)已经获得欧洲药品管理局的上市许可,用于治疗成人伴有或不伴有猝倒的发作性睡眠(Kollb-Sielecka等人Sleep Med.2017,33:125-129)。值得注意的是,在临床开发中或在市场上没有用于治疗ASD的症状的具有选择性组胺H3受体拮抗剂作用机制的药物。

[0012] Baronio及其同事报道在小鼠ASD的产前丙戊酸盐模型中,以3mg/kg腹膜内施用组胺H3受体拮抗剂环丙沙芬(ciproxifan)改善了社交障碍和过度重复性行为(Baronio等人,PLoS One 2015,10:1)。在相同的模型中,环丙沙芬对社交新奇偏好(产前暴露于VPA的小鼠的认知功能受损)没有影响。环丙沙芬是组胺H3受体的非选择性拮抗剂。除了其对组胺H3受体的拮抗作用之外,环丙沙芬还在微摩尔浓度范围内抑制人和大鼠单胺氧化酶A和B,对单胺氧化酶B略有偏好(Hagenow等人,Sci.Rep.2017 7:40541)。以3mg/kg腹膜内给予的环丙沙芬产生微摩尔范围的血浆暴露(Ligneau等人,J.Pharm.Exp.Ther.1998,287:658-666)。因此,Baronio等人(2015)报道的行为效应是由于单胺氧化酶抑制或单胺氧化酶与组胺H3受体拮抗作用的组合。

[0013] 在啮齿动物中产前暴露于丙戊酸盐(丙戊酸,VPA)是广泛接受的孤独症谱系障碍的临床前模型。已知产前丙戊酸盐暴露增加了人类中ASD的风险(Christensen et al,JAMA 2013,309),并且还已知啮齿动物在子宫内生活期间VPA的存在导致后代中的孤独症样表型(Rouillet et al,Neurotox.Teratol.2013,36,45-56)。在啮齿动物中,当发生神经管闭合以及脑神经核和小脑的建立时,通常在胚胎发育的第12天左右施用VPA。VPA的组蛋白脱乙酰酶抑制作用干扰上述发育步骤,从而在后代中产生孤独症样表型(Kataoka等人,Int.J.Neuropsychopharm.201116:91-103)。孤独症样表型包括但不限于:幼鼠中的沟通受损、青春期大鼠的社交行为受损和成年大鼠中的3室测定中的社交能力缺陷。由于产前VPA模型的生理起源和症状显示出与人类病症的良好匹配,因此这是一种普遍接受的具有高转化医学价值(high translational value)的ASD啮齿动物模型。

[0014] ASD中未满足的医疗需求是巨大的,因为目前没有可用于治疗ASD的核心症状的药理学治疗。虽然没有批准用于治疗核心症状(社交功能障碍以及限制性和重复性行为)的药物,但美国食品和药物管理局(US Food&Drug Administration)仅批准了许多可用的同类药物中的两种抗精神病药-利培酮和阿立哌唑-用于治疗5-16岁(利培酮)或6-17岁(阿立哌唑)儿童的ASD相关的易激惹。阿立哌唑在日本也已被批准用于该目的。尽管已经在临床研

究中付出了巨大努力,但是直到现在还没有确定用于缓解ASD的核心症状领域的有效的药理学治疗。

[0015] 发明简述

[0016] 本发明涉及用于治疗孤独症谱系障碍的症状的式1的化合物、其可药用盐、衍生物、药物组合物、代谢物和组合。

[0017] 附图简述

[0018] 图1.重复(每天一次,持续8天)口服施用1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐(CMPD)在出生后第30天逆转了由产前丙戊酸盐治疗诱导的社交游戏缺陷(social play deficit)。

[0019] 图2.重复(每天一次,持续8天)口服施用1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐在出生后第59天逆转了由产前丙戊酸盐治疗诱导的社交偏好缺陷(social preference deficit)。

[0020] 图3.重复(每天一次,持续9天)口服施用1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐在出生后第60天逆转了由产前丙戊酸盐治疗诱导的社交认知缺陷(social recognition deficit)。

[0021] 发明详述

[0022] 为了评估式1化合物的潜力,在ASD的产前丙戊酸盐模型中进行了研究。令人惊讶的是,已经发现式1的化合物在重现(recapitulates)ASD症状的所述动物模型中显示出很大的益处。如实施例所述,该化合物能够逆转在子宫内生活期间已经暴露于丙戊酸盐的大鼠的行为缺陷。这些结果表明,式1的化合物及其衍生物具有针对人类患者的ASD症状的治疗用途。

[0023] 因此,本发明涉及用于治疗ASD的症状的式1的化合物和/或其衍生物和/或其代谢物和/或其可药用盐。

[0024] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式1的化合物或其可药用盐,用于治疗ASD的症状。

[0025] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式1的化合物和/或其衍生物和/或其代谢物和/或其可药用盐,用于治疗作为ASD的核心症状的社交功能障碍。

[0026] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式1的化合物和/或其衍生物和/或其代谢物和/或其可药用盐,用于治疗作为ASD的核心症状的限制性和重复性行为。

[0027] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式1的化合物和/或其衍生物和/或其代谢物和/或其药学上可接受的盐,用于治疗与ASD相关的易激惹。

[0028] 本发明还涉及包含式1的化合物和/或其衍生物和/或其代谢物和/或其可药用盐和可药用赋形剂的药物组合物,用于治疗ASD的症状。

[0029] 本发明还涉及包含式1的化合物和/或其衍生物和/或其代谢物和/或其可药用盐和可药用赋形剂的药物组合物,用于治疗ASD的核心症状。

[0030] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及用于如上定义的用途的药物组合物,其中所述ASD的核心症状是社交功能障碍。

[0031] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及用于如上定义的用途的药物组合物,其中所述ASD的核心症状是限制性和重复性行为。

[0032] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及用于如上定义的用途的药物组合物,其中所述待治疗的病症是与ASD相关的易激惹。

[0033] 本发明还涉及治疗ASD症状的方法,其包括向需要其的受试者施用治疗有效量的式1的化合物和/或其衍生物和/或其代谢物和/或其可药用盐。

[0034] 本发明还涉及治疗ASD的症状的方法,其包括向需要其的受试者施用治疗有效量的式1的化合物和/或其衍生物和/或其代谢物和/或其可药用盐。

[0035] 在另一个优选的实施方案中,本发明还涉及治疗作为ASD核心症状的社交功能障碍的方法,其包括向需要其的受试者施用治疗有效量的式1的化合物和/或其衍生物和/或其代谢物和/或其可药用盐。

[0036] 在另一个优选的实施方案中,本发明还涉及治疗作为ASD核心症状的限制性和重复性行为的方法,其包括向需要其的受试者施用治疗有效量的式1的化合物和/或其衍生物和/或其代谢物和/或其可药用盐。

[0037] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及治疗与ASD的易激惹相关的方法,其包括向需要其的受试者施用治疗有效量的式1的化合物和/或其衍生物和/或其代谢物和/或其可药用盐。

[0038] 本发明还涉及治疗ASD的症状的方法,其包括向需要其的受试者施用包含治疗有效量的式1的化合物和/或其衍生物和/或其代谢物和/或其可药用盐的药物组合物。

[0039] 根据本发明的组合物可以通过口服、透皮、肠胃外、鼻内和直肠途径施用。组合物可以尤其以合适的制剂通过口服途径施用。可以调节本发明的组合物中式1的化合物或其可药用盐、衍生物或代谢物的剂量以获得引起期望治疗反应的活性物质的量。因此,剂量水平取决于期望的治疗反应、施用途径、预期的治疗持续时间和其他因素,例如患者的年龄、性别或体重。剂量为每天0.01至40mg,并且可以滴定(titrated)以产生作用。剂量优选为每天0.01至20mg,更优选每天0.01至10mg。

[0040] 式1的化合物还可以与至少一种用于治疗ASD的共病症状的其他活性成分(例如,精神兴奋药、抗精神病药、作用于催产素/加压素受体系统的化合物、抗抑郁药、抗焦虑药、抗高血压药、抗癫痫药、麻醉药、解痉药或其他药剂)组合使用。

[0041] 本发明提供药物组合物,其包含如上定义的式1的化合物与一种或多种其它活性成分的组合物。药物组合物可以包含至少一种本发明的化合物与一种或多种其他活性成分,其在单一剂型中或分开剂型中。该组合组合物可以同时、分开或顺序施用。

[0042] 本发明还涉及用于儿科用途的药物组合物,例如但不限于溶液、糖浆、酏剂、混悬剂、用于制备混悬剂的粉末、可分散或泡腾的片剂、咀嚼片、口腔分散片、片剂或包衣片剂、口中起泡的粉末或颗粒、胶囊。

[0043] 精神兴奋药包括但不限于中枢作用的拟交感神经药(苯丙胺、哌甲酯、莫达非尼、阿托西汀)、益智药(长春西汀、多奈哌齐、美金刚)或其它精神兴奋药。

[0044] 抗精神病药包括,但不限于典型和非典型的抗精神病药,例如氟哌啶醇、匹莫齐特、氯氮平、奥氮平、喹硫平、舍吲啶、齐拉西酮、鲁拉西酮、利培酮、阿立哌唑、卡利拉唑(cariprazine)、依匹哌唑(brexipiprazole)、伊潘立酮、帕潘立酮、锂。

[0045] 作用于催产素/加压素受体系统的化合物包括,但不限于催产素、卡贝缩宫素、精氨酸-加压素、巴洛维坦(balovaptan)、瑞考伐普坦、考尼伐坦(conivaptan)、selepressin、

nelivaptan、托伐普坦 (tolvaptan)、阿托西班。

[0046] 抗抑郁剂包括,但不限于非选择性单胺再摄取抑制剂(地昔帕明、丙咪嗪、氯米帕明、阿米替林、去甲替林)、5-羟色胺调节剂和刺激剂(维拉唑酮、沃替西汀)、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明、西酞普兰、艾司西酞普兰)、非酰肼单胺氧化酶抑制剂(吗氯贝胺)或其他药剂(米安色林、曲唑酮、奈法唑酮、米氮平、噻奈普汀、文拉法辛、米那普仑、瑞波西汀、度洛西汀、阿戈美拉汀、安非他酮、吉哌隆)。

[0047] 抗焦虑药包括但不限于苯二氮草类(地西洋、氯氮草、奥沙西洋、劳拉西洋、阿普唑仑)、氮杂螺内酯-二酮类(丁螺环酮)。

[0048] 抗高血压药包括但不限于咪唑啉受体激动剂(可乐定、胍法辛)和这些物质与利尿剂的组合。

[0049] 抗癫痫药包括,但不限于巴比妥类及其衍生物(苯巴比妥)、乙内酰脲衍生物(苯妥英)、琥珀酰亚胺衍生物(乙琥胺)、苯二氮草衍生物氯硝西洋、羧酰胺衍生物(卡马西平、奥卡西平)、脂肪酸衍生物(丙戊酸、丙戊酰胺、氨己烯酸、噻加宾)和其他抗癫痫药(拉莫三嗪、托吡酯、加巴喷丁、左乙拉西坦、唑尼沙胺、普瑞巴林)。

[0050] 麻醉剂包括,但不限于巴比妥类(戊巴比妥)、苯二氮草类(咪达唑仑)、环吡咯酮苯二氮草衍生物(佐匹克隆、唑吡坦)、褪黑激素受体激动剂(褪黑激素、雷美替胺)。

[0051] 解痉剂或解痉剂包括,但不限于中枢作用剂(巴氯芬、阿巴氯芬、托哌酮(tolperisone)) 和罂粟碱。

[0052] 其他试剂包括,但不限于医药产品(益生菌、消化助剂/消化物、草药提取物)、维生素(水溶性和脂溶性两者,例如但不限于维生素A、D3、E、K、B1、B5、B6、B12、C或它们的衍生物)和营养补充剂(辅酶,例如Q10、类黄酮例如白藜芦醇、卵磷脂、不饱和脂肪酸,包括脂肪酸 ω 3和 ω 6)。

[0053] 因此,本发明还涉及用于治疗ASD的药物组合物,其包含

[0054] 1) 式1的化合物和/或其衍生物和/或其代谢物和/或其可药用盐和

[0055] 2) 至少一种其它活性成分,其选自精神兴奋药/益智药、抗精神病药、抗抑郁药、抗焦虑药、抗高血压药、抗癫痫药、麻醉药和解痉药,和

[0056] 3) 一种或多种可药用载体、稀释剂和赋形剂。

[0057] 本发明还涉及包含式1的化合物和/或其衍生物和/或其代谢物和/或其可药用盐和可药用赋形剂和至少一个其它活性成分的药物组合物,用于治疗ASD的症状。

[0058] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及用于如上定义的用途的药物组合组合物,其中所述至少一种其它活性成分选自精神兴奋药/益智药、抗精神病药、抗抑郁药、抗焦虑药、抗高血压药、抗癫痫药、麻醉药和解痉药。

[0059] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及用于如上所定义的用途的药物组合组合物,其中所述精神兴奋药/益智剂选自苯丙胺、哌甲酯、莫达非尼、阿托西汀、长春西汀、多奈哌齐和美金刚。

[0060] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及用于如上定义的用途的药物组合组合物,其中所述抗精神病试剂选自氟哌啶醇、匹莫齐特、氯氮平、奥氮平、喹硫平、舍吡啶、齐拉

西酮、鲁拉西酮、利培酮、阿立哌唑、卡利拉嗪、依匹哌唑 (brexpiprazole)、伊潘立酮、帕潘立酮和锂。

[0061] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及用于如上定义的用途的药物组合组合物,其中作用于催产素/加压素受体系统的化合物选自催产素、卡贝缩宫素、精氨酸-加压素、巴洛维坦 (balovaptan)、瑞考伐普坦、考尼伐坦 (conivaptan)、selepressin、nelivaptan、托伐普坦 (tolvaptan) 和阿托西班。

[0062] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及用于如上定义的用途的药物组合组合物,其中所述抗抑郁试剂选自地昔帕明、丙咪嗪、氯米帕明、阿米替林、去甲替林、维拉唑酮、沃替西汀、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明、西酞普兰、依他普仑、吗氯贝胺、米安色林、曲唑酮、奈法唑酮、米氮平、噻奈普汀、文拉法辛、米那普仑、瑞波西汀、度洛西汀、阿戈美拉汀、安非他酮和吉哌隆。

[0063] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及用于如上所定义的用途的药物组合组合物,其中所述抗焦虑剂选自地西洋、氯氮草、奥沙西洋、劳拉西洋、阿普唑仑和丁螺环酮。

[0064] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及用于如上定义的用途的药物组合组合物,其中抗高血压剂选自可乐定和胍法辛。

[0065] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及用于如上定义的用途的药物组合组合物,其中所述抗癫痫剂选自苯巴比妥、苯妥英、乙琥胺、氯硝西洋、卡马西平、奥卡西平、丙戊酸、丙戊酰胺、氨己烯酸、噻加宾、拉莫三嗪、托吡酯、加巴喷丁、左乙拉西坦、唑尼沙胺和普瑞巴林。

[0066] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及用于如上定义的用途的药物组合组合物,其中所述麻醉剂选自戊巴比妥、咪达唑仑、佐匹克隆、唑吡坦、褪黑激素和雷美替胺。

[0067] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及用于如上定义的用途的药物组合组合物,其中所述解痉药选自巴氯芬、阿巴氯芬、托哌酮和罂粟碱。

[0068] 药物组合物的制备

[0069] 以下制剂实施例说明了本发明的代表性药物组合物。然而,本发明不限于以下药物组合物。

[0070] A) 固体口服剂型

[0071] 片剂

活性物质 **0.005 – 90%**

填充剂 **1 – 99.9%**

粘合剂 **0 – 20%**

[0072]

崩解剂 **0 – 20%**

润滑剂 **0 – 10%**

其它特定赋形剂 **0 – 50%**

[0073] B) 肠胃外剂型

[0074]	静脉内注射	
	活性物质	0.001– 50%
	溶剂	10– 99.9%
[0075]	共溶剂	0 – 99.9%
	渗透剂	0 –50%
	缓冲剂	适量
[0076]	C) 其它剂型	
[0077]	栓剂	
	活性物质	0.0003 – 50%
	栓剂基质	1 – 99.9%
[0078]	表面活性剂	0 – 20%
	润滑剂	0 – 20%
	防腐剂	适量

[0079] 定义

[0080] 术语“活性成分”指式1的化合物、其可药用盐、活性代谢物和衍生物。

[0081] 术语“活性代谢物”是指通过不同的生物转化途径产生的代谢物，其生物活性类似于母体化合物的生物活性。

[0082] 术语“亲和力”指药物对生物靶标的吸引力；其是用于定量药物-靶标相互作用的强度的化学术语。

[0083] 术语“拮抗剂”指与受体缔合并且不产生反应或阻止由相同受体的激动剂产生反应的化合物。

[0084] 术语“衍生物”指通过本发明化合物的化学修饰产生的这类化合物，其不仅仅产生前药、氘代化合物等。

[0085] 术语“赋形剂”定义了促进化合物掺入细胞或组织中的化学化合物。适用于制剂的赋形剂可选自以下类别，例如但不限于片剂和胶囊的填充剂、片剂和胶囊的粘合剂、改性药物释放剂、崩解剂、助流剂、润滑剂、甜味剂、掩味剂、调味剂、包衣材料、表面活性剂、稳定剂、防腐剂或抗氧化剂、缓冲剂、络合剂、润湿剂或乳化剂、用于调节渗透压的盐、冻干赋形剂、微胶囊化剂、软膏材料、渗透促进剂、增溶剂、溶剂、栓剂材料、助悬剂。合适的药物赋形剂可以是例如：淀粉、微晶纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、明胶、二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、纤维素衍生物、氯化钠、甘油、丙二醇、水、乙醇等。

[0086] 术语“反向激动剂”指与组成型活性受体结合并降低其活性从而诱导与激动剂相反的药理学反应的试剂。

[0087] 术语“患者”指接受ASD诊断的人。

[0088] 术语“可药用的”描述了可用于制备药物组合物的成分,并且通常是安全的、无毒的并且既不是生物学上也不是其他方面不期望的,还包括人类药物用途可接受的那些。

[0089] 术语“药物组合物”指本发明的化合物与其他化学组分(例如可药用赋形剂,例如稀释剂或载体)的混合物。药物组合物有助于将化合物施用于受试者。

[0090] 术语“可药用盐”指常规的酸加成盐,其保留式(I)的化合物的生物功效和性质,并且其可以用合适的无毒有机酸或无机酸形成。酸加成盐的实例包括衍生自无机酸的盐,例如但不限于(单或二)盐酸、(单或二)氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸和高氯酸,以及衍生自各种有机酸的盐,例如但不限于乙酸、丙酸、苯甲酸、乙醇酸、苯乙酸、水杨酸、丙二酸、马来酸、油酸、双羟萘酸、棕榈酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、(单或二)柠檬酸、苹果酸、乳酸、谷氨酸、富马酸等。这些盐通常表现出比用于其制备的化合物更有利的溶解度性质,因此更适合用于制备各种药物制剂。

[0091] 术语“选择性”指配体令人满意地更优先结合一个分子靶标而不是其他靶标,这最终可能导致不同的药理学活性。

[0092] 如本文使用的术语“治疗”指缓解特定病理状况,消除或减少该状况的一种或多种症状,减缓或消除疾病状态的进展,以及预防或延迟已经患有或诊断患有该疾病的患者或受试者的病理学病症的复发。

[0093] 产前丙戊酸盐模型

[0094] 如背景技术中所述,产前丙戊酸盐(VPA)模型具有优异的建构和表面效度(face validity),因此它是一种广泛接受的ASD疾病模型。由于市场上没有批准用于治疗ASD核心症状的药物,因此模型的预测效度可能只能基于在人类中显示功效信号的化合物来评估。在ASD受试者中产生功效信号的化合物包括例如催产素(Andari等人,PNAS 2010,107:4389-4394)。已经发现催产素改善产前VPA模型中的行为损伤(Hara等人,Horm.Behav.2017,96:130-137),因此可以假设该模型能够预测在治疗患者的核心ASD症状中的有用性。

[0095] 在该方法中,在妊娠第12.5天向定时交配的雌性Wistar大鼠施用单剂量的VPA(600mg/kg,i.p.)。根据标准实验室条件圈养后代直至行为测试时。将动物以4只一组圈养在常规笼子中,并以标准12小时光照/黑暗循环维持在22-24°C下,其中食物和水可随意获取。在研究性药物治疗之后,在与评估孤独症行为相关的测试中检查后代的行为。这些测试包括社会游戏、社会偏好和社会认知记忆。这些测试适合于评估代表实验动物中的核心ASD症状的行为元素。研究化合物的有效性(即,由产前VPA暴露诱导的行为缺陷的改善)可以表明在ASD的核心症状的药物疗法中的有用性。研究药物的剂量用二柠檬酸盐校正,校正因子为2.07,并表示为游离碱。本文参考了由本申请人提交的发明名称为“选择性组胺H3受体拮抗剂酸加成盐及其制备方法”的平行专利申请,其中详细公开了所述盐,包括二柠檬酸盐。

[0096] 大鼠幼崽中母爱剥夺诱导的超声发声是一种社交功能的读数(readout),其在产前暴露于VPA之后的后代中受损(Gandal等人,Biol.Psychiatry 2010,68,1100-1106)。为诱发超声呼叫,将经产前VPA处理的大鼠幼崽单独放入笼里并用蝙蝠麦克风记录呼叫。使用音频过滤器将呼叫数字化并使用SonoTrack软件(Metris bv.The Netherlands)记录和定量超声发声。在出生后第11至12天测量10分钟基线发声。基于基线发声,将动物分入均质组。在出生后第13天,在测量之前60分钟使用合适剂量的药物或载体对动物进行p.o.处理,

然后将它们放回巢中直至记录。超声呼叫计数记录10分钟。使用非参数Kruskal-Wallis检验及事后Dunnett检验对超声呼叫计数进行统计分析。

[0097] 社交游戏是一种类型的社交互动,其在包括啮齿动物及人类的青春期哺乳动物中非常典型 (Vanderschuren and Trezza, *Curr. Topics Behav. Neurosci.* 2014, 16:189-212)。社交游戏行为表示成年生活中的健康社交功能,并且在后代进行产前VPA处理后会有缺陷 (Schneider and Przewlocki *Neuropsychopharmacology* 2005, 30:80-89)。在出生后第30天,在用试验化合物治疗8天后,评估产前VPA处理的大鼠的青春期游戏行为。用来自同一处理组的数对动物在一个对大鼠而言未知的测试环境中进行这项测试,试验历时15分钟。对动物的社交游戏行为的持续时间进行评分。统计分析采用单向ANOVA及Student's t检验进行。

[0098] 在3室装置中的社交偏好和认知记忆分析是大鼠完整社交行为的另一个指标。同种个体对无生物体 (inanimate object) 的偏好以及区分熟悉和新的同种个体之间的能力对于正常的社交功能是必需的,并且在大鼠产前VPA模型中是有缺陷的 (Bambini-Junior等人, *Brain Res.* 2011, 1408:8-16)。社交偏好及社交认知记忆是在3室装置中进行研究的。在出生后第59天,口服试验化合物治疗8天之后对产前VPA处理的大鼠进行社交偏好评估。在出生后第60天,在口服试验化合物治疗9天之后进行相同大鼠的社交认知记忆评估。采用双因素ANOVA、Student's t检验进行统计分析。

[0099] 附图详述

[0100] 图1. 重复 (每天一次,持续8天) 口服施用1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐 (CMPD) 在出生后第30天逆转了由产前丙戊酸盐治疗诱导的社交游戏缺陷 (*相对于产前VPA+载体处理" (VPA+VEH), Student's t检验 $P < 0.05$)。在0.1和1mg/kg的剂量下,1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐的作用是统计学显著的 (+相对于"VPA+VEH", Bonferroni事后检验 $p < 0.05$)。VEH+VEH指产前载体处理与在行为测试之前的载体处理的组合。VPA+VEH动物接受产前VPA结合行为测试之前载体处理。VPA+CMPD/0.01、CMPD/0.1和CMPD/1组接受产前VPA,接着分别接受0.01、0.1和1mg/kg的1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐。

[0101] 图2. 重复 (每天一次,持续8天) 口服施用1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐在出生后第59天逆转了由产前丙戊酸盐治疗诱导的社交偏好缺陷 (*相对于产前VPA+载体处理" (VPA+VEH), Student's t检验 $P < 0.05$)。在0.1和1mg/kg的剂量下,1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐的作用是统计学显著的 (+相对于"VPA+VEH", Bonferroni事后检验 $p < 0.05$)。VEH+VEH指产前载体处理与在行为测试之前的载体处理的组合。VPA+VEH动物接受产前VPA结合行为测试之前载体处理。VPA+CMPD/0.01、CMPD/0.1和CMPD/1组接受产前VPA,接着分别接受0.01、0.1和1mg/kg的1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐。

[0102] 图3. 重复 (每天一次,持续9天) 口服施用1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐在出生后第60天逆转了由产前丙戊酸盐治疗诱导的社交认知缺陷 (*Student's t检验, $p < 0.05$; "新的"相对于"熟悉的")。"熟

悉的”指探究对试验动物已经已知的同种个体所花费的时间，“新的”指探究对试验动物还未知的同种个体所花费的时间。在1mg/kg的剂量下，1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐的作用是统计学显著的(+相对于“产前VPA+载体处理”(VPA+VEH)熟悉的,Bonferroni事后检验, $p < 0.05$)。VEH+VEH指在产前载体处理与行为测试之前载体处理的组合。VPA+VEH动物接受产前VPA与在行为测试之前载体处理的组合。VPA+CMPD/0.01、CMPD/0.1和CMPD/1组分别接受产前VPA,接着分别接受0.01、0.1和1mg/kg的1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐。

[0103] 以下实施例说明本发明,而不限制其范围。

[0104] 实施例1

[0105] 在产前丙戊酸盐治疗的大鼠中,在社交游戏测定中测试1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐(图1)。亚急性(每天一次,持续8天)施用1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐对大鼠社交游戏行为的影响显示在图1中。所呈现的数据是每组4对青春期(出生后第30天)雄性大鼠的平均值 \pm SEM。口服给予1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐部分逆转丙戊酸盐治疗的后代的社交游戏缺陷,在0.1mg/kg剂量下达到显著性。因此,本发明的化合物能够减少由产前丙戊酸盐治疗引起的社会缺陷。

[0106] 实施例2

[0107] 在3室装置中,测试1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐对产前丙戊酸盐治疗的大鼠的社会偏好(图2)。亚急性(每天一次,持续8天)口服施用1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐对社会偏好的影响显示在图2中。所呈现的数据是每组8只雄性大鼠的平均值 \pm SEM(出生后第59天)。口服给予1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐以1mg/kg的剂量完全逆转了丙戊酸盐治疗的后代的社会偏好缺陷。因此,本发明的化合物能够减少由产前丙戊酸盐治疗引起的社会缺陷。

[0108] 实施例3

[0109] 在3室装置中,在测试1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐对产前丙戊酸盐治疗的大鼠的社会认知记忆(图3)。亚急性(每天一次,持续9天)口服施用1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐对社会认知记忆的影响显示在图3中。所呈现的数据是每组8只(出生后第60天)雄性大鼠的平均值 \pm SEM。口服给予1mg/kg剂量的1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐完全地逆转丙戊酸盐治疗的后代的社会认知记忆缺陷。因此,本发明的化合物能够减少由产前丙戊酸盐治疗诱导的社会缺陷。

[0110] 实施例4

[0111] 在产前丙戊酸盐暴露(300mg/kg)的大鼠幼崽中研究了共同施用1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐和利培

酮对通过与其母体分离诱导的超声发射的行为影响。选择利培酮是因为其被批准(FDA,US)用于治疗与ASD相关的易激惹及其在ASD的日常医疗实践中频繁使用(McClellan等人, Curr.Treat:Options Psych.2016 3:161-181)。此外,本研究中应用的利培酮剂量据报道在产前丙戊酸盐暴露模型中产生功效信号(Kuo and Liu,FASEB J 2017,31(10):4458-4471)。剂量范围为0.01-1mg/kg的1-[4-(4-{3-[(2R)-2-甲基-吡咯烷-1-基]-丙氧基}-苯氧基)-哌啶-1-基]-乙-1-酮二柠檬酸盐的口服给药与口服给予利培酮(0.003mg/kg)的共同施用成剂量比例地逆转了在大鼠幼崽中由产前丙戊酸盐暴露诱导的社交缺陷。

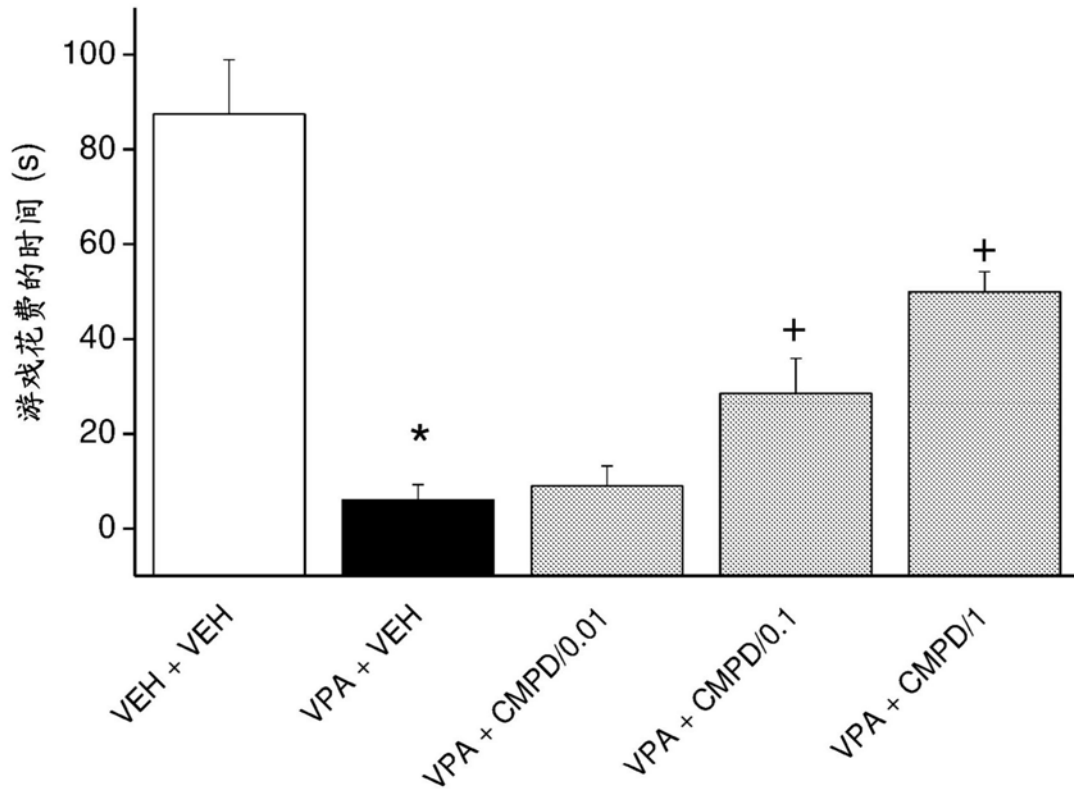


图1

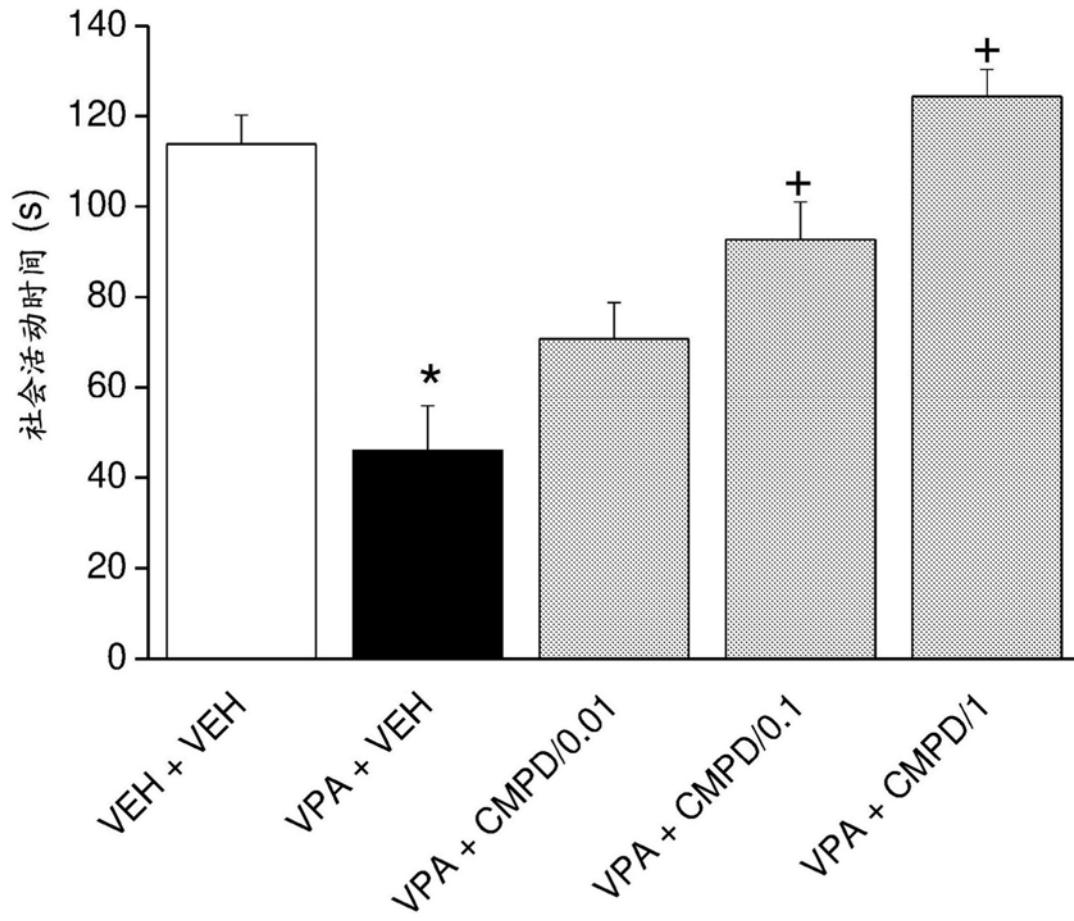


图2

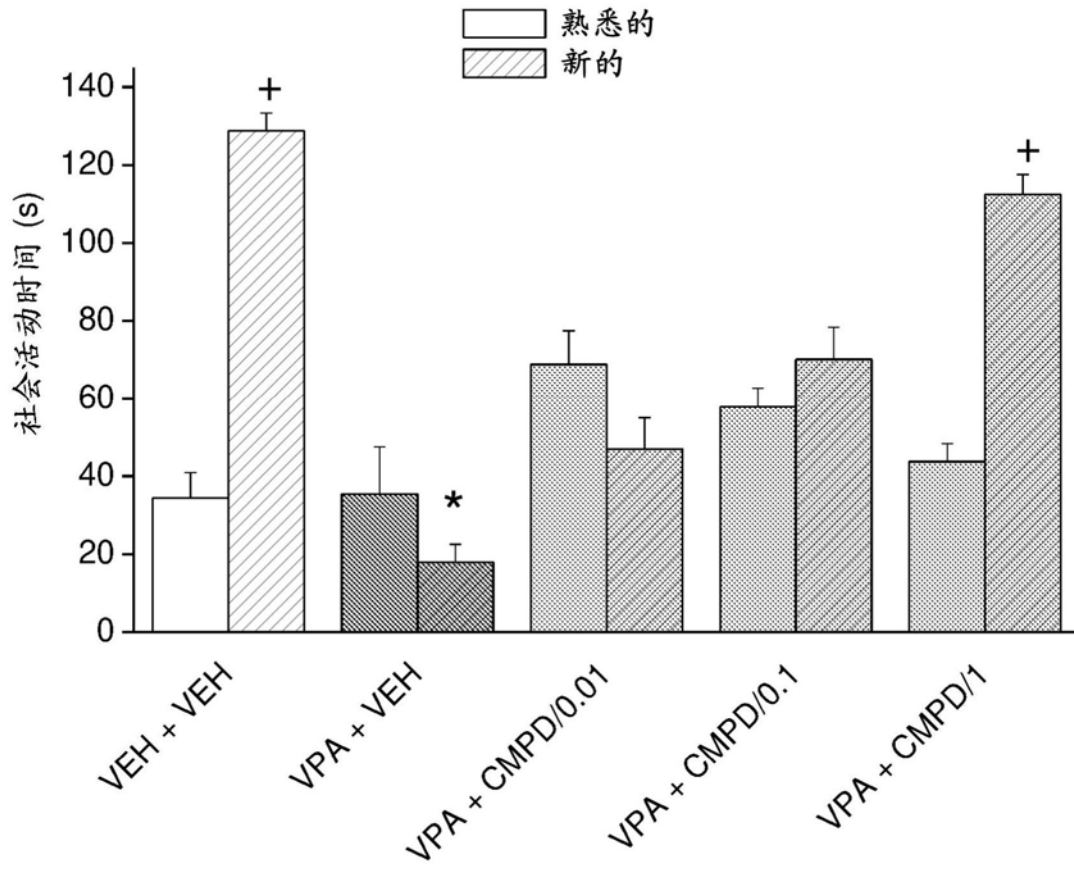


图3