(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109689058 B
(45)授权公告日 2022.03.22

(21)申请号 201780046414.X
(22)申请日 2017.07.25
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109689058 A
(43)申请公布日 2019.04.26
(30)优先权数据
62/366,960 2016.07.26 US
62/536,097 2017.07.24 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.01.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2017/054506 2017.07.25
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/020418 EN 2018.02.01

(73)专利权人 普渡制药公司
地址 美国康涅狄格州
(72)发明人 斯蒂芬·C·哈里斯
拉姆·P·卡皮尔
唐纳德·J·凯尔
加思·怀特赛德
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
代理人 郑斌 张福誉

(51)Int.Cl.
A61K 31/498(2006.01)
A61P 25/20(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)

审查员 刘晓昕

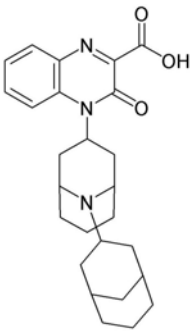
权利要求书6页 说明书70页 附图20页

(54)发明名称

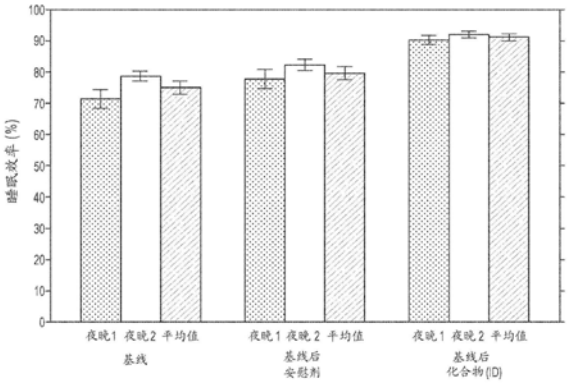
治疗和预防睡眠障碍

(57)摘要

本公开涉及用于通过向需要这样的治疗的动物施用式(1)(1)化合物或者式(1A)、(1B)、(1C)、(1D)、(1E)或(1F)化合物来治疗或预防睡眠障碍的方法。在某些实施方案中,此类化合物有效地治疗或预防动物中的睡眠障碍,同时与先前可用的化合物相比产生降低的副作用。

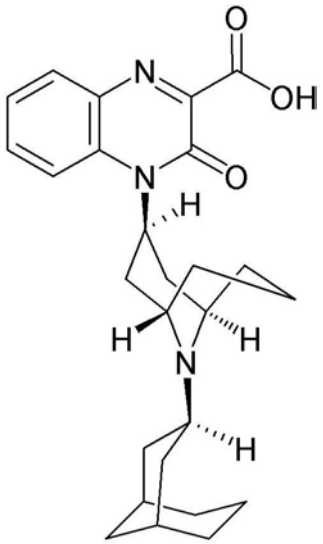


(I)



CN 109689058 B

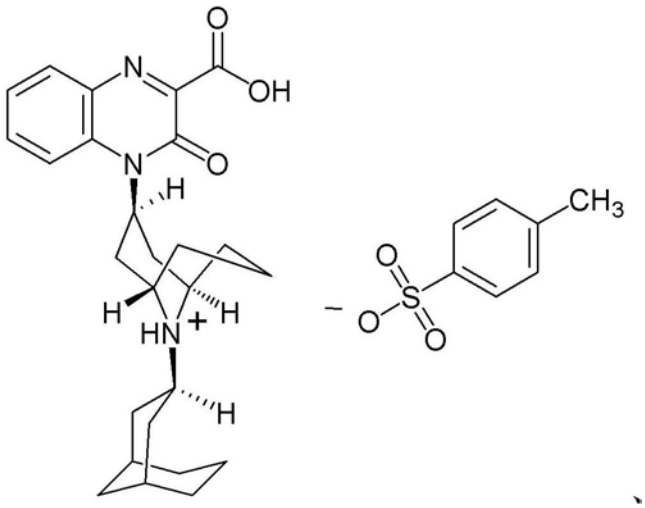
1.式(1C)化合物



(1C)

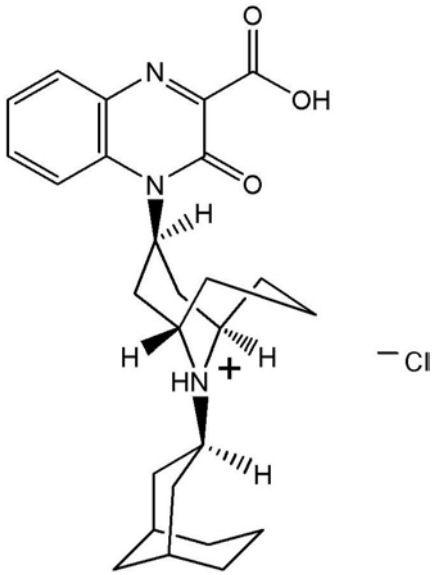
或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防睡眠障碍的药物中的用途。

2.根据权利要求1所述的用途,其中所述化合物的药学上可接受的盐是式(1D)化合物



(1D)

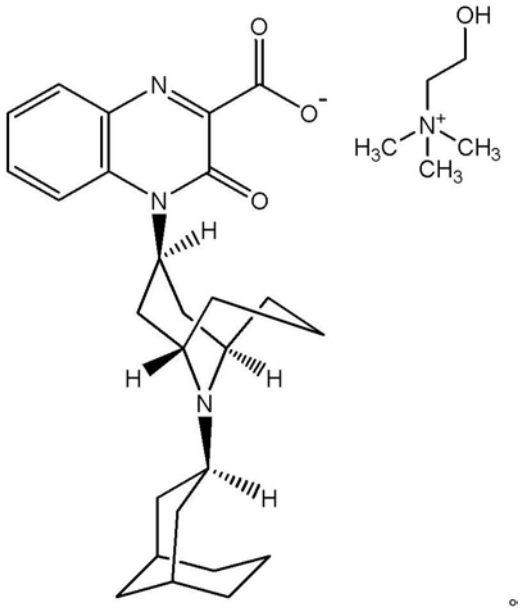
式(1E)化合物



(1E)

或者

式(1F)化合物



(1F)

3.根据权利要求1或2所述的用途,其中所述睡眠障碍是失眠病症、睡眠过度病症、昼夜节律睡眠-觉醒障碍、酒精诱导的睡眠障碍或其任何组合。

4.根据权利要求3所述的用途,其中所述酒精诱导的睡眠障碍是失眠型酒精诱导的睡眠障碍、日间嗜睡型酒精诱导的睡眠障碍、睡眠异常型酒精诱导的睡眠障碍、混合型酒精诱导的睡眠障碍、酒精使用障碍中的失眠、与戒酒相关的睡眠障碍、与戒酒相关的失眠或其任何组合。

5.根据权利要求3所述的用途,其中(a)所述失眠病症是失眠、短睡者障碍或其任何组

合;(b)所述睡眠过度病症是睡眠不足综合征;或者(c)所述昼夜节律睡眠-觉醒障碍是延迟的睡眠-觉醒阶段、提前的睡眠-觉醒阶段、不规则的睡眠-觉醒节律、非24小时睡眠-觉醒节律、轮班工作综合征、时差感或其任何组合。

6.根据权利要求1-2和4-5中任一项所述的用途,其中在连续两日施用单次每日剂量的所述化合物或其药学上可接受的盐的动物的睡眠效率为施用安慰剂的动物的睡眠效率的至少1.10倍。

7.根据权利要求3所述的用途,其中在连续两日施用单次每日剂量的所述化合物或其药学上可接受的盐的动物的睡眠效率为施用安慰剂的动物的睡眠效率的至少1.10倍。

8.根据权利要求1-2、4-5和7中任一项所述的用途,其中在连续两日施用单次每日剂量的所述化合物或其药学上可接受的盐的动物的持续睡眠潜伏期为施用安慰剂的动物的持续睡眠潜伏期的至多0.65倍。

9.根据权利要求3所述的用途,其中在连续两日施用单次每日剂量的所述化合物或其药学上可接受的盐的动物的持续睡眠潜伏期为施用安慰剂的动物的持续睡眠潜伏期的至多0.65倍。

10.根据权利要求6所述的用途,其中在连续两日施用单次每日剂量的所述化合物或其药学上可接受的盐的动物的持续睡眠潜伏期为施用安慰剂的动物的持续睡眠潜伏期的至多0.65倍。

11.根据权利要求1-2、4-5、7和9-10中任一项所述的用途,其中在连续两日施用单次每日剂量的所述化合物或其药学上可接受的盐的动物的睡眠开始后觉醒为施用安慰剂的动物的睡眠开始后觉醒的至多0.50倍。

12.根据权利要求3所述的用途,其中在连续两日施用单次每日剂量的所述化合物或其药学上可接受的盐的动物的睡眠开始后觉醒为施用安慰剂的动物的睡眠开始后觉醒的至多0.50倍。

13.根据权利要求6所述的用途,其中在连续两日施用单次每日剂量的所述化合物或其药学上可接受的盐的动物的睡眠开始后觉醒为施用安慰剂的动物的睡眠开始后觉醒的至多0.50倍。

14.根据权利要求8所述的用途,其中在连续两日施用单次每日剂量的所述化合物或其药学上可接受的盐的动物的睡眠开始后觉醒为施用安慰剂的动物的睡眠开始后觉醒的至多0.50倍。

15.根据权利要求1-2、4-5、7、9-10和12-14中任一项所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的施用是通过选自以下的至少一种途径:口服、静脉内、肌肉内、口腔、牙龈、舌下、眼内、透皮和透粘膜。

16.根据权利要求3所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的施用是通过选自以下的至少一种途径:口服、静脉内、肌肉内、口腔、牙龈、舌下、眼内、透皮和透粘膜。

17.根据权利要求6所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的施用是通过选自以下的至少一种途径:口服、静脉内、肌肉内、口腔、牙龈、舌下、眼内、透皮和透粘膜。

18.根据权利要求8所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的施用是通过选自以下的至少一种途径:口服、静脉内、肌肉内、口腔、牙龈、舌下、眼内、透皮和透粘膜。

19.根据权利要求11所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的施用是通

过选自以下的至少一种途径:口服、静脉内、肌肉内、口腔、牙龈、舌下、眼内、透皮和透粘膜。

20.根据权利要求1-2、4-5、7、9-10、12-14和16-19中任一项所述的用途,其中基于施用所述剂量的动物的体重所述化合物或其药学上可接受的盐的剂量为0.003mg/kg/天至100mg/kg/天。

21.根据权利要求3所述的用途,其中基于施用所述剂量的动物的体重所述化合物或其药学上可接受的盐的剂量为0.003mg/kg/天至100mg/kg/天。

22.根据权利要求6所述的用途,其中基于施用所述剂量的动物的体重所述化合物或其药学上可接受的盐的剂量为0.003mg/kg/天至100mg/kg/天。

23.根据权利要求8所述的用途,其中基于施用所述剂量的动物的体重所述化合物或其药学上可接受的盐的剂量为0.003mg/kg/天至100mg/kg/天。

24.根据权利要求11所述的用途,其中基于施用所述剂量的动物的体重所述化合物或其药学上可接受的盐的剂量为0.003mg/kg/天至100mg/kg/天。

25.根据权利要求15所述的用途,其中基于施用所述剂量的动物的体重所述化合物或其药学上可接受的盐的剂量为0.003mg/kg/天至100mg/kg/天。

26.根据权利要求1-2、4-5、7、9-10、12-14、16-19和21-25中任一项所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的人单次每日剂量为0.05mg至100mg。

27.根据权利要求26所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的人单次每日剂量为0.05mg至50mg。

28.根据权利要求3所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的人单次每日剂量为0.05mg至100mg。

29.根据权利要求3所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的人单次每日剂量为0.05mg至50mg。

30.根据权利要求6所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的人单次每日剂量为0.05mg至100mg。

31.根据权利要求6所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的人单次每日剂量为0.05mg至50mg。

32.根据权利要求8所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的人单次每日剂量为0.05mg至100mg。

33.根据权利要求8所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的人单次每日剂量为0.05mg至50mg。

34.根据权利要求11所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的人单次每日剂量为0.05mg至100mg。

35.根据权利要求11所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的人单次每日剂量为0.05mg至50mg。

36.根据权利要求15所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的人单次每日剂量为0.05mg至100mg。

37.根据权利要求15所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的人单次每日剂量为0.05mg至50mg。

38.根据权利要求20所述的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的人单次每

日剂量为0.05mg至100mg。

39.根据权利要求20所述的用途，其中所述化合物或其药学上可接受的盐的人单次每日剂量为0.05mg至50mg。

40.根据权利要求1、4-5、7、9-10、12-14、16-19、21-25和27-39中任一项所述的用途，其中所述化合物是式(1C)化合物的游离碱或式(1C)化合物的药学上可接受的盐，其中所述药学上可接受的盐是盐酸盐、对甲苯磺酸盐、硫酸盐或磷酸盐。

41.根据权利要求3所述的用途，其中所述化合物是式(1C)化合物的游离碱或式(1C)化合物的药学上可接受的盐，其中所述药学上可接受的盐是盐酸盐、对甲苯磺酸盐、硫酸盐或磷酸盐。

42.根据权利要求6所述的用途，其中所述化合物是式(1C)化合物的游离碱或式(1C)化合物的药学上可接受的盐，其中所述药学上可接受的盐是盐酸盐、对甲苯磺酸盐、硫酸盐或磷酸盐。

43.根据权利要求8所述的用途，其中所述化合物是式(1C)化合物的游离碱或式(1C)化合物的药学上可接受的盐，其中所述药学上可接受的盐是盐酸盐、对甲苯磺酸盐、硫酸盐或磷酸盐。

44.根据权利要求11所述的用途，其中所述化合物是式(1C)化合物的游离碱或式(1C)化合物的药学上可接受的盐，其中所述药学上可接受的盐是盐酸盐、对甲苯磺酸盐、硫酸盐或磷酸盐。

45.根据权利要求15所述的用途，其中所述化合物是式(1C)化合物的游离碱或式(1C)化合物的药学上可接受的盐，其中所述药学上可接受的盐是盐酸盐、对甲苯磺酸盐、硫酸盐或磷酸盐。

46.根据权利要求20所述的用途，其中所述化合物是式(1C)化合物的游离碱或式(1C)化合物的药学上可接受的盐，其中所述药学上可接受的盐是盐酸盐、对甲苯磺酸盐、硫酸盐或磷酸盐。

47.根据权利要求26所述的用途，其中所述化合物是式(1C)化合物的游离碱或式(1C)化合物的药学上可接受的盐，其中所述药学上可接受的盐是盐酸盐、对甲苯磺酸盐、硫酸盐或磷酸盐。

48.根据权利要求40所述的用途，其中所述药学上可接受的盐是单甲苯磺酸盐。

49.根据权利要求41-47中任一项所述的用途，其中所述药学上可接受的盐是单甲苯磺酸盐。

50.根据权利要求1-2、4-5、7、9-10和12-14中任一项所述的用途，其中所述化合物或其药学上可接受的盐的施用是通过肠胃外的途径。

51.根据权利要求3所述的用途，其中所述化合物或其药学上可接受的盐的施用是通过肠胃外的途径。

52.根据权利要求6所述的用途，其中所述化合物或其药学上可接受的盐的施用是通过肠胃外的途径。

53.根据权利要求8所述的用途，其中所述化合物或其药学上可接受的盐的施用是通过肠胃外的途径。

54.根据权利要求11所述的用途，其中所述化合物或其药学上可接受的盐的施用是通

过肠胃外的途径。

55.根据权利要求3所述的用途,其中所述失眠病症是儿童失眠或夜间失眠。

治疗和预防睡眠障碍

1.技术领域

[0001] 本公开涉及用于通过向需要这样的治疗的动物例如人施用式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物来治疗或预防睡眠障碍的方法。在某些实施方案中,此类化合物有效地治疗或预防动物中的睡眠障碍,同时与先前可用的化合物相比产生更少的或降低的副作用。

2.背景技术

[0002] 睡眠障碍在全世界和美国非常普遍。根据一种分类方案,已确定六大类睡眠障碍:(i)失眠(insomnia)、(ii)睡眠过度(hypersomnia)、(iii)睡眠异常(parasomnia)、(iv)昼夜节律睡眠-觉醒障碍(circadian rhythm sleep-wake disorder)、(v)睡眠相关的呼吸障碍(sleep-related breathing disorder)和(vi)睡眠运动障碍(sleep movement disorder)。根据另一种分类方案,已经确定了十大类睡眠障碍:(1)失眠障碍(insomnia disorder)、(2)嗜睡症(hypersomnolence disorder)、(3)发作性睡病(narcolepsy)、(4)呼吸相关的睡眠障碍、(breathing-related sleep disorder)(5)昼夜节律睡眠-觉醒障碍、(6)非快速眼动(non-rapid eye movement,“NREM”)睡眠唤醒障碍、(7)噩梦症(nightmare disorder)、(8)快速眼动睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder)、(9)不安腿综合征(restless leg syndrome)和(10)物质/药物诱导的睡眠障碍(substance/medication-induced sleep disorder)。在任一方案中,在每个大类中都识别出多个子类别。

[0003] 失眠已被定义为没有明显原因的难以入睡和/或保持睡眠的病症。失眠是最常见的睡眠障碍,作为原发性病症或共存病症影响着数百万人。失眠被定义为疾病(disorder)(参见,例如,Espie,"Insomnia:Conceptual Issues in the Development,Persistence and Treatment of Sleep Disorder in Adults,"Ann.Reviews Psychology53:215-243(2002))和症状(symptom)(参见,例如,Hirshkowitz,"Neuropsychiatric Aspects of Sleep and Sleep Disorders,"Chapter 10(第315-340页)in Essentials of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences,Yudofsy等,编辑,第4版,American Psychiatric Publishing,Arlington,VA(2004))两者,这种区别从研究和临床角度可能影响其概念化。然而,无论失眠被视为疾病还是症状,其对个人和社会产生了深远的影响。失眠障碍在患有该病症的人中导致显著的痛苦和/或功能障碍,强调需要适当的治疗。

[0004] 对失眠的患病率的估计取决于其定义中使用的标准,更重要的是,研究的人群。从一些来自不同国家的基于人群的研究得出的普遍共识是,大约30%的成年人报告了失眠的一种或多种症状:难以入睡、难以保持睡眠、过早苏醒,以及在某些情况下,非恢复性的或差的睡眠质量。如果诊断标准包括由于失眠导致的感知的日间损伤或苦恼,那么NIH在2005年确定美国失眠的患病率为约10%。如果失眠持续至少一个月并且不是由于另一种睡眠障碍、精神障碍、物质使用障碍或医学病症,则患病率为约6%。

[0005] 酒精依赖是世界范围内非常常见的物质使用障碍(substance use disorder)。根

据精神障碍诊断和统计手册标准(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders criteria)(DSM-5,第5版,Amer.Psychiatric Publishing,Arlington,VA(2013))(包括所有严重性分类)定义的酒精使用障碍(alcohol use disorder)在美国具有约29%的终身发生率(Grant等,"Epidemiology of DSM-5Alcohol Use Disorder,"JAMA Psychiatry 72(8):757-766(2015))。另外,在DSM第4版(DSM-IV,第4版.,Ammer.Psychiatric Publishing,Arlington,VA(1994))分类为单独病症的酒精依赖在美国具有约12.5%的终身发生率(Hasin等,"Prevalence,correlates,disability,and comorbiditv of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the Umted States,"Arch.Gen.Psychiatry64:830-842(2007))。

[0006] 已知睡眠障碍在酗酒者中比在非酗酒者中更常见(Brower,"Alcohol's Effects on Sleep in Alcoholics,"Alcohol Res.Health 25(2):110-125(2001))。例如,Brower公开了,过去6个月在一般人群中,失眠影响了18%的酗酒者,但只影响10%的非酗酒者,并且在进行酗酒治疗的患者中失眠率甚至更高,为36%至72%,这取决于样品特征、睡眠测量仪器的类型、自上次饮酒以来经过的时间量以及其他疾病的存在。另一篇参考文献公开了在睡眠研究中91%的酗酒参与者患有睡眠障碍,如通过公认的匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index,"PSQI")所测量的(Conroy等,"Perception of Sleep in Recovering Alcohol Dependent Patients with Insomnia:Relationship to Future Drinking,"Alcohol Clin.Exp.Res.30(12):1992-1999(2006))。

[0007] 多导睡眠图(Polysomnography,"PSG")是一种用于研究睡眠和诊断睡眠障碍的多参数测试。多导睡眠图评估涉及睡眠期间发生的生物生理变化的综合测量和记录。这通常涉及在睡觉期间持续记录(以多导睡眠图的形式)脑电波(脑电图或EEG)、心率和节律(心电图或"ECG")、眼运动(眼电图或"EOG")、肌肉活动和肢体运动(肌电图或"EMG")、血氧水平、呼吸模式和气流、身体姿势、打鼾和睡眠期间产生的其他噪音。除了眼睛,EMG通常评估下巴肌肉张力、腿部运动、胸壁运动和上腹壁运动。

[0008] 已知现有药物通过多种机制来缓和睡眠。例如,苯二氮䓬类药物(例如,劳拉西泮(lorazepam)、替马西泮(temazepam)、三唑仑(triazolam))、巴比妥类药物(例如,苯巴比妥(phenobarbital)、戊巴比妥(pentobarbital)、司可巴比妥(secobarbital))和所谓的"z-药物(z-drug)"(例如扎来普隆(zaleplon)、唑吡坦(zolpidem)、佐匹克隆(zopiclone))均通过对GABAa受体的作用通过加强GABA的作用来提高睡眠。苯二氮䓬类药物通过增加氯通道开放的频率来增强GABA。巴比妥类药物通过增加氯通道开放的持续时间来增强GABA。z-药物是GABAaγ1亚基的激动剂。另一些现有药物通过不同的机制提高睡眠,例如,雷美替胺(ramelteon)(ROZEREM)是视交叉上核("SCN")中两种高亲和力G蛋白偶联受体(称为MT_1和MT_2)的激动剂,而另一些药物(例如,苏沃雷生(suvorexant))是食欲素受体拮抗剂。根据"受控物质法(Controlled Substances Act)",这些现有药物中的许多被归类为受控物质,因此存在滥用和成瘾的风险。例如,根据21CFR§1308.14,劳拉西泮、替马西泮、三唑仑、苯巴比妥、扎来普隆、唑吡坦、佐匹克隆和苏沃雷生均被归类为表IV受控物质(Schedule IV Controlled Substance),而戊巴比妥和司可巴比妥各自被归类为表II受控物质,即物质具有很高的滥用可能性,可能导致严重的心理或身体依赖。警示性警告也适用于某些现有药物。例如,2017年3月酒石酸唑吡坦(AMBIEN)的处方信息表明,有酒精成瘾或滥用史的人对

于唑吡坦误用、滥用和成瘾的风险增加;避免AMBIEN用于严重肝功能损伤的患者;指示经历失眠的人,如果他们有酒精滥用或成瘾和/或患有肝脏或肾脏疾病的历史,则与他们的医生商量。还已知另一些现有药物或药物样物质减少睡眠,例如,莫达非尼(modafinil)、三环类抗抑郁药(例如,地昔帕明(desipramine)、普罗替林(protriptyline)、曲米帕明(trimipramine))、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(例如,西酞普兰(citalopram)、氟西汀(fluoxetine)、帕罗西汀(paroxetine))、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如,托莫西汀(atomoxetine)、马普替林(maprotiline)、瑞波西汀(reboxetine))和兴奋剂(例如,安非他命(amphetamine)、咖啡因(caffeine))。

[0009] 将ORL-1受体的鉴定为不同于中枢神经系统中的三种长期已知的主要阿片受体类别(μ、κ和δ)来自对这些阿片受体类别的实验。仅基于氨基酸序列同源性将ORL-1受体鉴定为的阿片受体,因为ORL-1受体与典型的μ阿片受体没有表现出重叠的药理学。最初证明,对μ、κ和δ受体具有高亲和力的非选择性配体对ORL-1受体具有低亲和力。这一特征以及尚未发现内源性配体的事实导致了术语"孤儿受体"。参见,例如,Henderson等,"The orphan opioid receptor and its endogenous ligand-nociceptin/orphanin FQ,"Trends Pharmacol.Sci.18(8):293-300(1997)。随后的研究导致ORL-1受体的内源性配体(即,伤害感受肽;也称为孤啡肽FQ或OFQ)的分离和结构,其为在结构上与阿片肽家族的成员类似的17个氨基酸肽。关于ORL-1受体的一般性讨论,参见Calo等,"Pharmacology of nociceptin and its receptor:a novel therapeutic target,"Br.J.Pharmacol.129:1261-1283(2000)。

[0010] 美国专利号8,476,271和9,145,408公开了对ORL-1受体具有亲和力的化合物。

[0011] 美国专利号7,566,728和8,003,669旨在公开可用于治疗昼夜节律睡眠障碍的ORL-1受体激动剂化合物。

[0012] Teshima等("Nonphotic entrainment of the circadian body temperature rhythm by the selective ORL1receptor agonist W-212393in rats,"Brit.J.Pharmacol.146:33-40(2005))描述了ORL-1受体激动剂W-212393可以影响大鼠的昼夜节律。

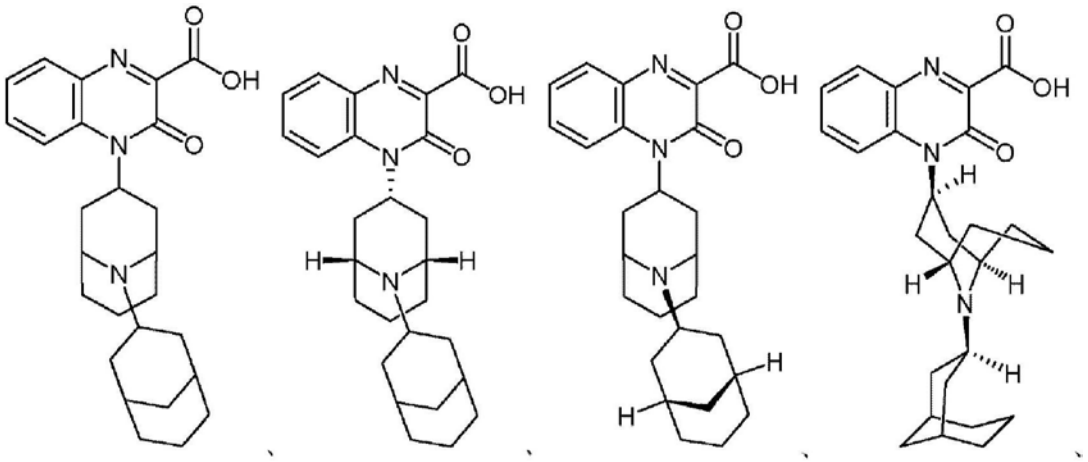
[0013] Zaveri("Nociceptin Opioid Receptor(NOP)as a Therapeutic Target:Progress in Translation from Preclinical Research to Clinical Utility,"J.Med.Chem.59(15):7011-7028(2016))回顾了验证NOP系统作为治疗靶标的近期进展。

[0014] 本公开提供了可用于治疗或预防睡眠障碍的某些ORL-1受体调节剂。

[0015] 本申请第2部分中任何参考文献的引用不应被解释为承认这样的参考文献是本申请的现有技术。

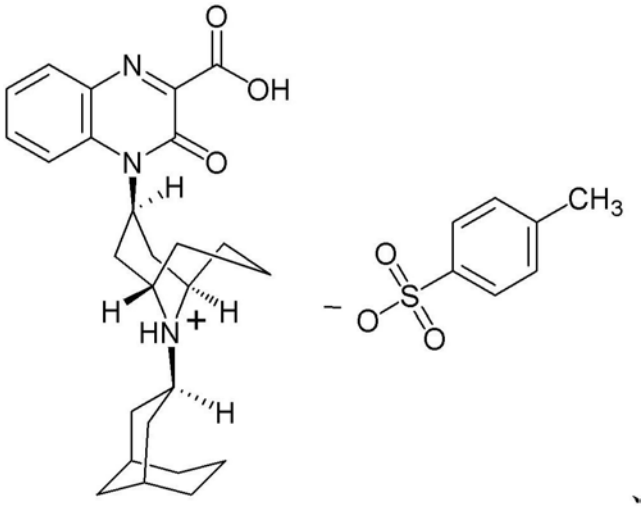
3.发明内容

[0016] 在一个方面,本公开提供了用于治疗动物中的睡眠障碍的方法,其包括向需要这样的治疗的动物施用治疗有效量的一种或多种式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物:

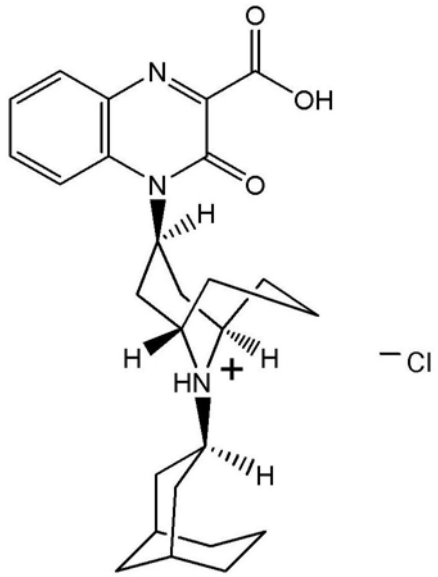
[0017] 

(1) (1A) (1B) (1C)

[0018] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物:

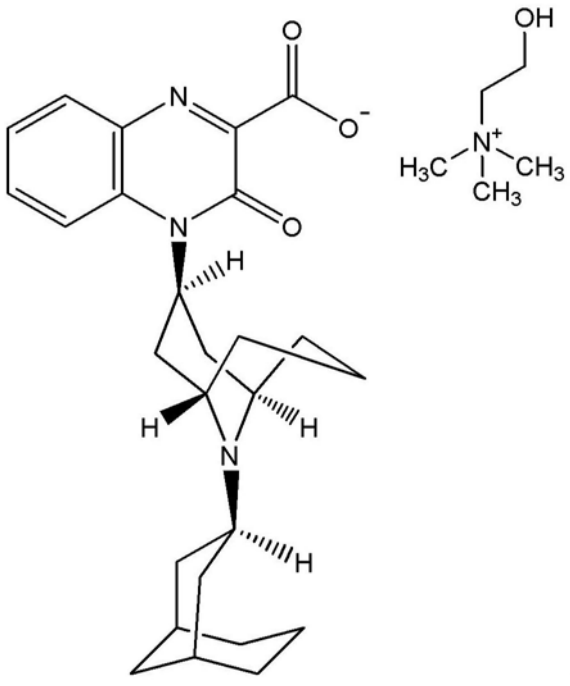
[0019] 

(1D)



(1E)

[0020]



(1F)

[0021] 即,分别为化合物(1D)、化合物(1E)和化合物(1F),或其溶剂合物。在某些实施方案中,这样的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物有效地治疗动物中的睡眠障碍,同时与先前可用的化合物相比产生更少的或降低的副作用。在某些实施方案中,这样的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物表现出对ORL-1受体的亲和力。

[0022] 在本公开的另一个实施方案中,公开了组合物,其包含有效量的式(1)、(1A)、(1B)

或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物,以及药学上可接受的载体或赋形剂。该组合物用于治疗或预防动物中的睡眠障碍。

[0023] 在本公开的另一个实施方案中,有效量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物或者包含它们的组合物可用于治疗或预防睡眠障碍,包括但不限于失眠(例如,"成年人"失眠、儿童失眠、夜间失眠(middle-of-the-night insomnia)、短睡者障碍(short sleeper disorder));睡眠过度(例如,睡眠不足综合征);昼夜节律睡眠-觉醒障碍(例如,延迟的睡眠-觉醒阶段、提前的睡眠-觉醒阶段(advanced sleep-wake phase)、不规则的睡眠-觉醒节律、非24小时睡眠-觉醒节律、轮班工作综合征(shift work syndrome)和时差感(jet lag));酒精诱导的睡眠障碍(例如,失眠型酒精诱导的睡眠障碍、日间嗜睡型酒精诱导的睡眠障碍、睡眠异常型酒精诱导的睡眠障碍和混合型酒精诱导的睡眠障碍);酒精使用障碍中的失眠;与戒酒相关的睡眠障碍(例如,与酒戒酒相关的失眠);或其任何组合。

[0024] 在本公开的另一个实施方案中,有效量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物或者包含它们的组合物可用于治疗或预防睡眠障碍,包括但不限于失眠(例如,"成年人"失眠、儿童失眠、夜间失眠、短睡者障碍);睡眠过度(例如,睡眠不足综合征);昼夜节律睡眠-觉醒障碍(例如,延迟的睡眠-觉醒阶段、提前的睡眠-觉醒阶段、不规则的睡眠-觉醒节律、非24小时睡眠-觉醒节律、轮班工作综合征和时差感);或其任何组合。

[0025] 在本公开的另一个实施方案中,有效量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物或者包含它们的组合物可用于治疗或预防睡眠障碍,包括但不限于酒精诱导的睡眠障碍(例如,失眠型酒精诱导的睡眠障碍、日间嗜睡型酒精诱导的睡眠障碍、睡眠异常型酒精诱导的睡眠障碍和混合型酒精诱导的睡眠障碍);酒精使用障碍中的失眠;与戒酒相关的睡眠障碍(例如,与戒酒相关的失眠);或其任何组合。

[0026] 通过参考以下详细描述和说明性实施例可以更全面地理解本公开,所述实施例旨在举例说明本公开的非限制性实施方案。

4.附图说明

[0027] 图1显示了总结实施例3中全部分析群体的人睡眠效率("SE")结果的条形图,指示了标准误差条。

[0028] 图2显示了总结实施例4中全部分析群体的人持续睡眠潜伏期("LPS")结果的条形图,指示了标准误差条。

[0029] 图3显示了总结实施例5中全部分析群体的人睡眠开始后觉醒("WASO")结果的条形图,指示了标准误差条。

[0030] 图4显示了总结实施例6中全部分析群体的人总睡眠时间("TST")结果的条形图,指示了标准误差条。

[0031] 图5A显示在第1天给药后的24小时时期中30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠觉醒的影响的图。

[0032] 图5B显示在第1天给药后的24小时时期中30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠快速眼

动(“REM”)睡眠的影响的图。

[0033] 图5C显示在第1天给药后的24小时时期中30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠非快速眼动(“NREM”)睡眠的影响的图。

[0034] 图6A显示了总结在第1天给药后24小时时期中每3小时30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠觉醒的影响的条形图。

[0035] 图6B显示了总结在第1天给药后24小时时期中每3小时30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠REM睡眠的影响的条形图。

[0036] 图6C显示了总结在第1天给药后24小时时期中每3小时30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠NREM睡眠的影响的条形图。

[0037] 图7A显示在第4天给药后24小时时期中30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠觉醒的影响的图。

[0038] 图7B显示在第4天给药后24小时时期中30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠REM睡眠的影响的图。

[0039] 图7C显示在第4天给药后24小时时期中30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠NREM睡眠的影响的图。

[0040] 图8A显示了总结在第4天给药后24小时时期中每3小时30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠觉醒的影响的条形图。

[0041] 图8B显示了总结在第4天给药后24小时时期中每3小时30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠REM睡眠的影响的条形图。

[0042] 图8C显示了总结在第4天给药后24小时时期中每3小时30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠NREM睡眠的影响的条形图。

[0043] 图9A显示在第7天给药后24小时时期中30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠觉醒的影响的图。

[0044] 图9B显示在第7天给药后24小时时期中30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠REM睡眠的影响的图。

[0045] 图9C显示在第7天给药后24小时时期中30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠NREM睡眠的影响的图。

[0046] 图10A显示总结在第7天给药后24小时时期中每3小时30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠觉醒的影响的条形图。

[0047] 图10B显示总结在第7天给药后24小时时期中每3小时30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠REM睡眠的影响的条形图。

[0048] 图10C显示总结在第7天给药后24小时时期中每3小时30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠NREM睡眠的影响的条形图。

[0049] 图11A显示在第8天24小时时期中30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠觉醒的影响的图。

[0050] 图11B显示在第8天24小时时期中30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠REM睡眠的影响的图。

[0051] 图11C显示在第8天24小时时期中30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠NREM睡眠的影响的图。

[0052] 图12A显示总结在第8天24小时时期中每3小时30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠觉醒的影响的条形图。

[0053] 图12B显示总结在第8天24小时时期中每3小时30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠REM睡眠的影响的条形图。

[0054] 图12C显示总结在第8天24小时时期中每3小时30mg/kg/天的化合物(1D)对大鼠NREM睡眠的影响的条形图。

[0055] 图13A显示在给药后24小时时期中10mg/kg的化合物(1D)对大鼠觉醒的影响的图。

[0056] 图13B显示在给药后24小时时期中10mg/kg的化合物(1D)对大鼠REM睡眠的影响的图。

[0057] 图13C显示在给药后24小时时期中10mg/kg的化合物(1D)对大鼠NREM睡眠的影响的图。

[0058] 图14A显示总结在给药后24小时时期中每3小时10mg/kg的化合物(1D)对大鼠觉醒的影响的条形图。

[0059] 图14B显示总结在给药后24小时时期中每3小时10mg/kg的化合物(1D)对大鼠REM睡眠的影响的条形图。

[0060] 图14C显示总结在给药后24小时时期中每3小时10mg/kg的化合物(1D)对大鼠NREM睡眠的影响的条形图。

[0061] 图15A显示在给药后24小时时期中100mg/kg的化合物(1D)对大鼠觉醒的影响的图。

[0062] 图15B显示在给药后24小时时期中100mg/kg的化合物(1D)对大鼠REM睡眠的影响的图。

[0063] 图15C显示在给药后24小时时期中100mg/kg的化合物(1D)对大鼠NREM睡眠的影响的图。

[0064] 图16A显示总结在给药后24小时时期中每3小时100mg/kg的化合物(1D)对大鼠觉醒的影响的条形图。

[0065] 图16B显示总结在给药后24小时时期中每3小时100mg/kg的化合物(1D)对大鼠REM睡眠的影响的条形图。

[0066] 图16C显示总结在给药后24小时时期中每3小时100mg/kg的化合物(1D)对大鼠NREM睡眠的影响的条形图。

[0067] 图17A显示在给药后24小时时期中10mg/kg的唑吡坦对大鼠觉醒的影响的图。

[0068] 图17B显示在给药后24小时时期中10mg/kg的唑吡坦对大鼠REM睡眠的影响的图。

[0069] 图17C显示在给药后24小时时期中10mg/kg的唑吡坦对大鼠NREM睡眠的影响的图。

[0070] 图18A显示总结在给药后24小时时期中每3小时10mg/kg的唑吡坦对大鼠觉醒的影响的条形图。

[0071] 图18B显示总结在给药后24小时时期中每3小时10mg/kg的唑吡坦对大鼠REM睡眠的影响的条形图。

[0072] 图18C显示总结在给药后24小时时期中每3小时10mg/kg的唑吡坦对大鼠NREM睡眠的影响的条形图。

[0073] 图19A显示在三个不同单次剂量施用后,相对于线性时间的线性标度的化合物

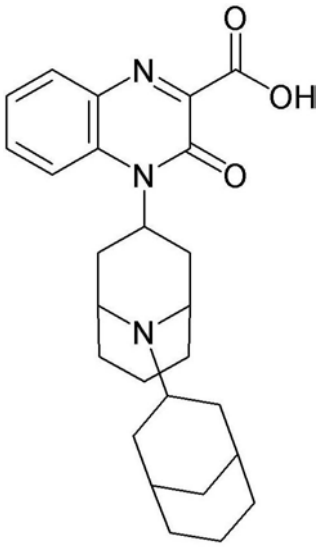
(1D)的人血浆浓度的图。

[0074] 图19B显示在三个不同单次剂量施用后,相对于线性时间的对数标度的化合物(1D)的人血浆浓度的图。

5.具体实施方式

[0075] 本发明包括以下:

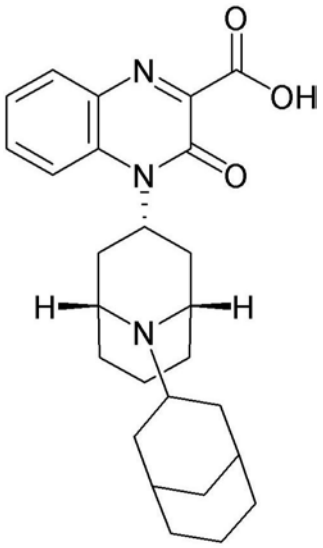
[0076] (1).一种用于治疗或预防睡眠障碍的方法,其包括向有需要的动物施用治疗有效量的式(1)化合物

[0077] 

(1)

[0078] 或其药学上可接受的盐。

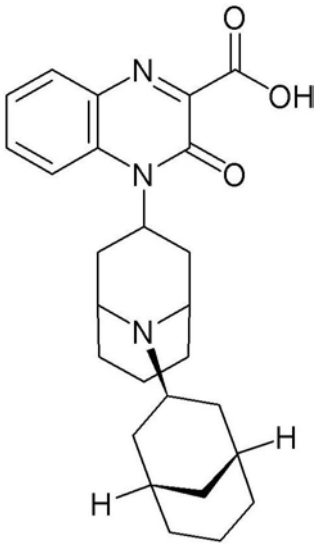
[0079] (2).上述(1)的方法,其中所述化合物是式(1A)化合物

[0080] 

(1A)

[0081] 或其药学上可接受的盐。

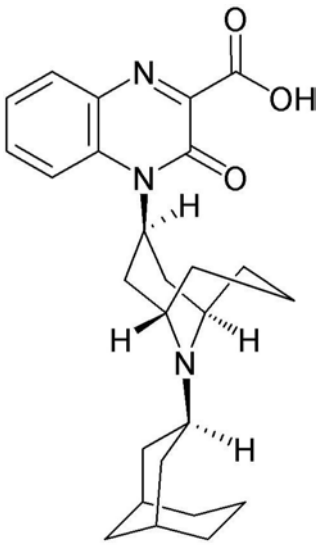
[0082] (3).上述(1)的方法,其中所述化合物是式(1B)化合物

[0083] 

(1B)

[0084] 或其药学上可接受的盐。

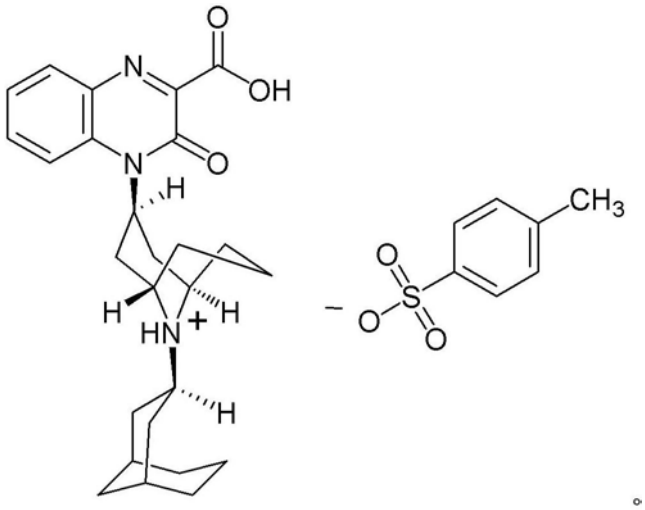
[0085] (4).上述(1)-(3)中任一项的方法,其中所述化合物是式(1C)化合物

[0086] 

(1C)

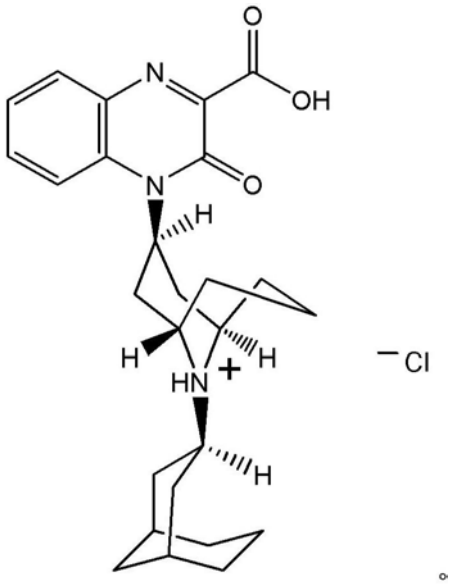
[0087] 或其药学上可接受的盐。

[0088] (5).上述(1)-(4)中任一项的方法,其中所述化合物是式(1D)化合物

[0089] 

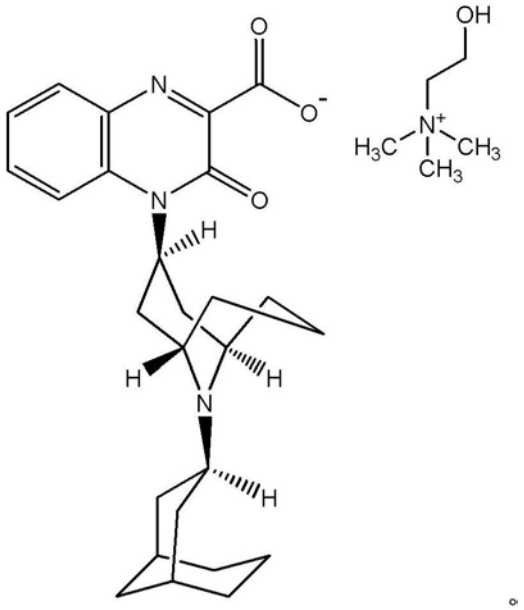
(1D)

[0090] (6).上述(1)-(4)中任一项的方法,其中所述化合物是式(1E)的化合物

[0091] 

(1E)

[0092] (7).上述(1)-(4)中任一项的方法,其中所述化合物是式(1F)的化合物

[0093] 

(1F)

[0094] (8).上述(1)-(7)中任一项的方法,其中所述睡眠障碍是失眠病症、睡眠过度病症、昼夜节律睡眠-觉醒障碍、酒精诱导的睡眠障碍或其任何组合。

[0095] (9).上述(8)的方法,其中所述酒精诱导的睡眠障碍是失眠型酒精诱导的睡眠障碍、日间嗜睡型酒精诱导的睡眠障碍、睡眠异常型酒精诱导的睡眠障碍、混合型酒精诱导的睡眠障碍、酒精使用障碍中的失眠、与戒酒相关的睡眠障碍、与戒酒相关的失眠或其任何组合。

[0096] (10).上述(9)的方法,其中治疗所述酒精诱导的睡眠障碍。

[0097] (11).上述(9)的方法,其中预防所述酒精诱导的睡眠障碍。

[0098] (12).上述(1)-(8)中任一项的方法,其中所述睡眠障碍是失眠病症、睡眠过度病症、昼夜节律睡眠-觉醒障碍或其任何组合。

[0099] (13).上述(12)的方法,其中所述失眠病症是失眠、儿童失眠、夜间失眠、短睡者障碍或其任何组合。

[0100] (14).上述(13)的方法,其中治疗所述失眠病症。

[0101] (15).上述(13)的方法,其中预防所述失眠病症。

[0102] (16).上述(8)或(12)的方法,其中所述睡眠过度病症是睡眠不足综合征。

[0103] (17).上述(16)的方法,其中治疗所述睡眠过度病症。

[0104] (18).上述(16)的方法,其中预防所述睡眠过度病症。

[0105] (19).上述(8)或(12)的方法,其中所述昼夜节律睡眠-觉醒障碍是延迟的睡眠-觉醒阶段、提前的睡眠-觉醒阶段、不规则的睡眠-觉醒节律、非24小时睡眠-觉醒节律、轮班工作综合征、时差感或其任何组合。

[0106] (20).上述(19)的方法,其中治疗所述昼夜节律睡眠-觉醒障碍。

[0107] (21).上述(19)的方法,其中预防所述昼夜节律睡眠-觉醒障碍。

[0108] (22).上述(1)-(21)中任一项的方法,其中在连续两日施用单次每日剂量的所述化合物或其药学上可接受的盐的动物的睡眠效率为施用安慰剂的动物的睡眠效率的至少

约1.10倍。

[0109] (23).上述(1)-(22)中任一项的方法,其中在连续两日施用单次每日剂量的所述化合物或其药学上可接受的盐的动物的持续睡眠潜伏期为施用安慰剂的动物的持续睡眠潜伏期的至多约0.65倍。

[0110] (24).上述(1)-(23)中任一项的方法,其中在连续两日施用单次每日剂量的所述化合物或其药学上可接受的盐的动物的睡眠开始后觉醒(WASO)为施用安慰剂的动物的WASO的至多约0.50倍。

[0111] (25).上述(1)-(24)中任一项的方法,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的施用是通过选自以下的至少一种途径:口服、肠胃外、静脉内、肌肉内、口腔、牙龈、舌下、眼内、透皮和透粘膜。

[0112] (26).上述(25)的方法,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的施用是通过口服、舌下、牙龈或口腔施用。

[0113] (27).上述(25)的方法,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的施用是通过口服或舌下施用。

[0114] (28).上述(1)-(27)中任一项的方法,其中基于施用所述剂量的动物的体重所述化合物或其药学上可接受的盐的剂量为约0.003mg/kg/天至约100mg/kg/天。

[0115] (29).上述(25)-(28)中任一项的方法,其中基于施用所述剂量的动物的体重所述化合物或其药学上可接受的盐的剂量为约0.003mg/kg/天至约10mg/kg/天。

[0116] (30).上述(25)-(29)中任一项的方法,其中基于施用所述剂量的动物的体重所述化合物或其药学上可接受的盐的剂量为约0.003mg/kg/天至约5mg/kg/天。

[0117] (31).上述(25)-(30)中任一项的方法,其中基于施用所述剂量的动物的体重所述化合物或其药学上可接受的盐的剂量为约0.003mg/kg/天至约1.0mg/kg/天。

[0118] (32).上述(25)-(31)中任一项的方法,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的剂量为约0.003mg/kg/天至约0.15mg/kg/天。

[0119] (33).上述(25)-(32)中任一项的方法,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的剂量为约0.010mg/kg/天至约1.0mg/kg/天。

[0120] (34).上述(25)-(33)中任一项的方法,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的剂量为约0.010mg/kg/天至约0.10mg/kg/天。

[0121] (35).上述(1)-(27)中任一项的方法,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的人单次每日剂量为约0.05mg至约50mg。

[0122] (36).上述(35)的方法,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的人单次每日剂量为约0.10mg至约15mg。

[0123] (37).上述(35)或(36)的方法,其中所述化合物或其药学上可接受的盐的人单次每日剂量为约0.2mg至约6.0mg。

[0124] (38).上述(1)-(4)和(8)-(37)中任一项的方法,其中施用所述化合物的游离碱。

[0125] (39).上述(1)-(37)中任一项的方法,其中施用所述化合物的药学上可接受的盐。

[0126] (40).上述(1)-(6)、(8)-(37)和(39)中任一项的方法,其中所述药学上可接受的盐是盐酸盐、对甲苯磺酸盐、硫酸盐或磷酸盐。

[0127] (41).上述(1)-(5)、(8)-(37)、(39)和(40)中任一项的方法,其中所述药学上可接

受的盐是对甲苯磺酸盐。

[0128] (42).上述(41)的方法,其中所述药学上可接受的盐是单甲苯磺酸盐。

[0129] (43).如上述(1)-(4)、(6)、(7)和(38)-(42)中任一项所限定的化合物或其药学上可接受的盐或上述(5)中所限定的化合物在制备用于治疗或预防睡眠障碍的药物中的用途。

[0130] (44).上述(43)的用途,其中治疗睡眠障碍。

[0131] (45).上述(43)的用途,其中预防睡眠障碍。

[0132] (46).上述(43)-(45)中任一项的用途,其中所述睡眠障碍是失眠病症、睡眠过度病症、昼夜节律睡眠-觉醒障碍、酒精诱导的睡眠障碍或其任何组合。

[0133] (47).上述(46)的用途,其中所述睡眠障碍是酒精诱导的睡眠障碍,所述酒精诱导的睡眠障碍是失眠型酒精诱导的睡眠障碍、日间嗜睡型酒精诱导的睡眠障碍、睡眠异常型酒精诱导的睡眠障碍、混合型酒精诱导的睡眠障碍、酒精使用障碍中的失眠、与戒酒相关的睡眠障碍、与戒酒相关的失眠或其任何组合。

[0134] (48).上述(46)或(47)的用途,其中所述酒精诱导的睡眠障碍是失眠型酒精诱导的睡眠障碍。

[0135] (49).上述(46)或(47)的用途,其中所述酒精诱导的睡眠障碍是日间嗜睡型酒精诱导的睡眠障碍。

[0136] (50).上述(46)或(47)的用途,其中所述酒精诱导的睡眠障碍是睡眠异常型酒精诱导的睡眠障碍

[0137] (51).上述(46)或(47)的用途,其中所述酒精诱导的睡眠障碍是混合型酒精诱导的睡眠障碍。

[0138] (52).上述(46)或(47)的用途,其中所述酒精诱导的睡眠障碍是酒精使用障碍中的失眠。

[0139] (53).上述(46)或(47)的用途,其中所述酒精诱导的睡眠障碍是与戒酒相关的睡眠障碍。

[0140] (54).上述(46)或(47)的用途,其中所述酒精诱导的睡眠障碍是与戒酒相关的失眠。

[0141] (55).上述(43)-(45)中任一项的用途,其中所述睡眠障碍是失眠病症、睡眠过度病症、昼夜节律睡眠-觉醒障碍或其任何组合。

[0142] (56).上述(55)的用途,其中所述睡眠障碍是失眠病症,所述失眠病症是失眠、儿童失眠、夜间失眠、短睡者障碍或其任何组合。

[0143] (57).上述(55)或(56)的用途,其中所述失眠病症是失眠。

[0144] (58).上述(55)或(56)的用途,其中所述失眠病症是儿童失眠。

[0145] (59).上述(55)或(56)的用途,其中所述失眠病症是夜间失眠。

[0146] (60).上述(55)或(56)的用途,其中所述失眠病症是短睡者障碍。

[0147] (61).上述(55)的用途,其中所述睡眠障碍是睡眠过度病症,所述睡眠过度病症是睡眠不足综合征。

[0148] (62).上述(55)的用途,其中所述睡眠障碍是昼夜节律睡眠-觉醒障碍,所述昼夜节律睡眠-觉醒障碍是延迟的睡眠-觉醒阶段、提前的睡眠-觉醒阶段、不规则的睡眠-觉醒

节律、非24小时睡眠-觉醒节律、轮班工作综合征、时差感或其任何组合。

[0149] (63).上述(55)或(62)的用途,其中所述昼夜节律睡眠-觉醒障碍是延迟的睡眠-觉醒阶段。

[0150] (64).上述(55)或(62)的用途,其中所述昼夜节律睡眠-觉醒障碍是提前的睡眠-觉醒阶段。

[0151] (65).上述(55)或(62)的用途,其中所述昼夜节律睡眠-觉醒障碍是不规则的睡眠-觉醒节律。

[0152] (66).上述(55)或(62)的用途,其中所述昼夜节律睡眠-觉醒障碍是非24小时睡眠-觉醒节律。

[0153] (67).上述(55)或(62)的用途,其中所述昼夜节律睡眠-觉醒障碍是轮班工作综合征。

[0154] (68).上述(55)或(62)的用途,其中所述昼夜节律睡眠-觉醒障碍是时差感。

[0155] (69)一种用于治疗或预防睡眠障碍的药物组合物,其包含如上述(1)-(4)、(6)、(7)和(38)-(42)中任一项所限定的化合物或其药学上可接受的盐或者如上述(5)所限定的化合物。

[0156] (70).上述(69)的药物组合物,其中所述睡眠障碍是失眠病症、睡眠过度病症、昼夜节律睡眠-觉醒障碍、酒精诱导的睡眠障碍或其任何组合。

[0157] (71).上述(70)的药物组合物,其中所述酒精诱导的睡眠障碍是失眠型酒精诱导的睡眠障碍、日间嗜睡型酒精诱导的睡眠障碍、睡眠异常型酒精诱导的睡眠障碍、混合型酒精诱导的睡眠障碍、酒精使用障碍中的失眠、与戒酒相关的睡眠障碍、与戒酒相关的失眠或其任何组合。

[0158] (72).上述(71)的药物组合物,其中治疗所述酒精诱导的睡眠障碍。

[0159] (73).上述(71)的药物组合物,其中预防所述酒精诱导的睡眠障碍。

[0160] (74).上述(69)或(70)的药物组合物,其中所述睡眠障碍是失眠病症、睡眠过度病症、昼夜节律睡眠-觉醒障碍或其任何组合。

[0161] (75).上述(69)或(74)的药物组合物,其中所述失眠病症是失眠、儿童失眠、夜间失眠、短睡者障碍或其任何组合。

[0162] (76).上述(75)的药物组合物,其中治疗所述失眠病症。

[0163] (77).上述(75)的药物组合物,其中预防所述失眠病症。

[0164] (78).上述(69)或(74)的药物组合物,其中所述睡眠过度病症是睡眠不足综合征。

[0165] (79).上述(78)的药物组合物,其中治疗所述睡眠过度病症。

[0166] (80).上述(78)的药物组合物,其中预防所述睡眠过度病症。

[0167] (81).上述(69)或(74)的药物组合物,其中所述昼夜节律睡眠-觉醒障碍是延迟的睡眠-觉醒阶段、提前的睡眠-觉醒阶段、不规则的睡眠-觉醒节律、非24小时睡眠-觉醒节律、轮班工作综合征、时差感或其任何组合。

[0168] (82).上述(81)的药物组合物,其中治疗所述昼夜节律睡眠-觉醒障碍。

[0169] (83).上述(81)的药物组合物,其中预防所述昼夜节律睡眠-觉醒障碍。

[0170] (84).上述(69)-(83)中任一项的药物组合物,其中所述组合物还包含药学上可接受的载体或赋形剂。

[0171] 在一个实施方案中，式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物在约6.8的pH下表现出合适的水溶解度。在另一些实施方案中，式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物在约6.8的pH下的水溶解度为至少约20μM、至少约25μM、至少约30μM、至少约32μM、至少约33μM、至少约34μM、至少约35μM、至少约36μM、至少约37μM、至少约40μM、至少约45μM、至少约50μM、至少约55μM、至少约60μM、至少约70μM或大于约50μM。在另一些实施方案中，式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物在约6.8的pH下的水溶解度为约20μM至大于约50μM、约25μM至大于约50μM、约30μM至大于约50μM、约32μM至大于约50μM、约33μM至大于约50μM、约34μM至大于约50μM、约35μM至大于约50μM、约36μM至大于约50μM、约37μM至大于约50μM、约40μM至大于约50μM、约20μM至约70μM、约25μM至约70μM、约30μM至约70μM、约32μM至约70μM、约33μM至约70μM、约34μM至约70μM、约35μM至约70μM、约36μM至约70μM、约37μM至约70μM或约40μM至约70μM。应注意，不溶于水溶液的化合物具有＜0.1μM的水溶解度。在本段中，约6.8的pH下的水溶解度值可通过本文实施例7中提供的程序测定。

[0172] 在一个实施方案中，式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物表现出合适的大鼠代谢稳定性。在另一些实施方案中，式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的大鼠代谢稳定性为至少约60％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约91％、至少约92％、至少约93％、至少约94％或至少约95％。本段中的大鼠代谢稳定性值可通过本文实施例8中提供的体外程序测定。

[0173] 在一个实施方案中，式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物表现出合适的人代谢稳定性。在另一些实施方案中，式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的人代谢稳定性为至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约91％、至少约92％、至少约93％、至少约94％或至少约95％。本段中的人代谢稳定性值可通过本文实施例8中提供的体外程序测定。

[0174] 在一个实施方案中，式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物在动物中表现出合适的生物利用度。在另一些实施方案中，式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的平均生物利用度为至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％或至少约60％。在另一些实施方案中，式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的平均生物利用度为约20％至约60％、约25％至约60％、约30％至约55％、约35％至约50％、约35％至约50％、约40％至约50％或约40％至约45％。本段中的平均生物利用度值可通过本文实施例9中提供的程序测定。

[0175] 在一个实施方案中，式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶

剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物表现出合适的未结合分数(fraction unbound)。在另一些实施方案中,式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的未结合分数为至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约62%、至少约63%、至少约64%、至少约65%、至少约66%、至少约67%、至少约68%、至少约69%或至少约70%。在另一些实施方案中,式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的未结合分数为约25%至约90%、约25%至约80%、约30%至约80%、约35%至约80%、约40%至约80%、约45%至约80%、约50%至约80%、约55%至约80%、约60%至约80%、约60%至约75%、约62%至约75%、约62%至约73%、约63%至约72%或约64%至约72%。本段中的未结合分数值可通过本文实施例10中提供的体外程序测定。

[0176] 在一个实施方案中,式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物在动物中表现出穿过中枢神经系统(“CNS”)血脑屏障的最小渗透性。这种最小渗透性化合物被称为“外围限制的”。关于这种组织选择性,有用的是将K_p定义为穿过动物的血脑屏障进入CNS的化合物的量(例如,由全脑匀浆中化合物的量确定)与动物血浆中循环的化合物的量的比率。

[0177] 在另一些实施方案中,外周限制的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的CNS:血浆比率(或K_p)为约1:3、约1:4、约1:5、约1:10、约1:15、约1:17、约1:20、约1:23、约1:24、约1:25、约1:26、约1:27、约1:30、约1:35、约1:37、约1:38、约1:40、约1:42、约1:45、约1:50、约1:60、约1:100、约1:250、约1:500、约1:1,000、约1:5,000或约1:10,000。在另一些实施方案中,外周限制的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的CNS:血浆比率为约1:3至约1:250、约1:4至约1:250、约1:5至约1:100、约1:10至约1:50、约1:15至约1:60、约1:20至约1:50、约1:23至约1:45或约1:25至约1:40。本段中的CNS:血浆比值可通过本文实施例11中提供的体内程序测定。

[0178] 可以使用本领域已知的体外和体内方法,例如本文实施例11中公开的体内方法,测试式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物渗透到CNS中的能力。如通过Wang等(″Evaluation of the MDR-MDCK cell line as a permeability screen for the blood-brain barrier,″ Int.J.Pharm.288(2):349-359(2005))中描述的Madin Darby犬肾(“MDCK”)细胞系转运测定法测量的,某些式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物表现出降低的血脑屏障穿透倾向。

[0179] 在一个实施方案中,式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物表现出合适的大鼠蛋白质结合。在另一些实施方案中,式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的大鼠蛋白质结合为至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约42%、至少约44%、至少约46%、至少约47%、至少约48%、至少约49%、至少约50%、至少约51%、至少约52%或至少约55%。在另一些实施方案中,式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐

或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的大鼠蛋白质结合为约15％至约75％、约20％至约75％、约30％至约75％、约35％至约70％、约35％至约65％、约35％至约60％、约40％至约60％、约42％至约59％、约44％至约57％、约46％至约55％、约48％至约53％或约49％至约52％。本段中的大鼠蛋白质结合值可通过本文实施例12中提供的体外程序测定。

[0180] 5.1睡眠的阶段

[0181] 哺乳动物睡眠可以分为两种不同的类型:非快速眼动(“NREM”)睡眠和快速眼动(“REM”)睡眠。NREM睡眠进一步分为一系列不同的阶段,通常称为阶段N1至N3。阶段N1或浅睡眠(light sleep)通常被视为觉醒和睡眠之间的过渡。阶段N1的特征在于从觉醒到睡眠过度期间呼吸和心率的减慢。阶段N2或真实睡眠(true sleep)通常在阶段N1之后,被认为是基线睡眠,并且占据大约一半的睡眠时间。阶段N2的特征在于肌肉松弛,减少或限制的眼运动,以及减少或限制的身体运动。阶段N3被称为“δ”或“慢波”睡眠,并且通常被认为是睡眠中最深和最恢复性的阶段。阶段N3的特征在于呼吸和心率的进一步减慢。从阶段N3唤醒可能很困难。出于图5C-18C的目的,对于特定图中包含的24小时时期,NREM睡眠的百分比计算为100×(该24小时时期中NREM睡眠的小时数)/24。

[0182] REM睡眠,有时被称为梦睡眠(dream sleep),由睡眠的活跃阶段组成,具有特征性的快速眼动,这是因为睡眠者具有生动的梦。REM睡眠被认为是一种独立的睡眠类型,因为其更明显地减少肌肉张力并且没有身体运动;然而,在REM睡眠期间,呼吸和心率可能会增加并变得不规律。出于图5B-18B的目的,对于特定图中包含的24小时时期,REM睡眠的百分比计算为100×(该24小时时期中REM睡眠的小时数)/24。

[0183] 这些睡眠类型和阶段中的每一个都具有指示性的EEG模式,并且在一夜的睡眠中,睡眠者通常会循环通过这些类型和阶段多次。在睡眠过程中每30秒的时间单位可被称为“时段(epoch)”,并且基于睡眠期间获得的EEG图,睡眠技术人员能够为每个这样的时段分配睡眠类型和/或阶段(或觉醒指示)。

[0184] 5.2睡眠障碍

[0185] 如上所述,在一种分类方案下,已经确定了六大类睡眠障碍:(i)失眠、(ii)睡眠过度、(iii)睡眠异常、(iv)昼夜节律睡眠-觉醒障碍、(v)睡眠相关的呼吸障碍和(vi)睡眠运动障碍。在这些大类中,可以识别多个子类别。每个类别和子类别都被定义为“病症(Condition)”。例如,病症失眠涉及无法入睡或保持睡眠。病症失眠(Condition insomnia)包括失眠(“成年人”失眠),后者有时也称为入睡性失眠(sleep-onset insomnia)、失眠障碍(insomnia disorder)或“原发性失眠(primary insomnia)”以区别于病症失眠,即成年人无法在期望的睡眠开始时入睡;儿童失眠(child insomnia),即儿童无法保持睡眠或入睡,例如,因为拒绝上床睡觉或不愿让父母离开床边;夜间失眠(middle-of-the-night insomnia)(或“MOTN失眠”),也被称为睡眠保持性失眠(sleep maintenance insomnia)、中间失眠(middle insomnia)、夜间觉醒(middle-of-the-night awakening)(或“MOTN觉醒”)和/或夜间性觉醒(nocturnal awakening),即,在夜间醒来,然后难以恢复睡眠;和短睡者障碍,即每晚睡眠不足6小时后感到精神恢复和警觉的成年人。成年人失眠也称为早期失眠,可以通过LPS的延伸来评估。成年人失眠/早期失眠/失眠障碍/原发性失眠不是由疾病或物质的使用/滥用引起的。可以通过WASO的延伸和/或增加的觉醒次数(“NAW”)来评估

MOTN失眠。

[0186] 如上所述，根据另一种分类方案，已经确定了十大类睡眠障碍：(1)失眠障碍、(2)嗜睡症、(3)发作性睡病、(4)呼吸相关的睡眠障碍、(5)昼夜节律睡眠-觉醒障碍、(6)非REM睡眠唤醒障碍，(7)噩梦症、(8)REM睡眠行为障碍、(9)不安腿综合征和(10)物质/药物诱导的睡眠障碍。在这些大类中，可以识别多个子类别。每个类别和子类别都被定义为“病症”。例如，病症物质/药物诱导的睡眠障碍涉及显著的睡眠障碍，其足够严重以保证独立的临床注意并且被判断为主要与物质例如酒精(即乙醇)的药理作用相关。病症物质/药物诱导的睡眠障碍包括失眠型物质/药物诱导的睡眠障碍、日间嗜睡型物质/药物诱导的睡眠障碍、睡眠异常型物质/药物诱导的睡眠障碍和混合型物质/药物诱导睡眠障碍。混合型涉及存在多种类型的这些睡眠障碍相关症状，但没有一种占优势。因此，可以治疗和/或预防的病症包括酒精诱导的睡眠障碍及其任何/所有子类别：失眠型酒精诱导的睡眠障碍、日间嗜睡型酒精诱导的睡眠障碍、睡眠异常型酒精诱导的睡眠障碍紊乱和混合型酒精诱导的睡眠障碍。在酒精诱导的睡眠障碍中，有醉酒或戒酒的证据，并且睡眠障碍与醉酒、停用或戒酒相关。可以治疗和/或预防的其他联合病症包括酒精使用障碍中的失眠、与戒酒相关的睡眠障碍和/或与戒酒相关的失眠。

[0187] 病症睡眠过度(有时也称为嗜睡症)导致过度嗜睡。患有睡眠过度的人可能缺乏能量，难以清晰地思考，和/或在不方便或甚至危险的时候(例如在工作或驾驶时)入睡。病症睡眠过度包括发作性睡病，即不可阻挡的疲倦感，可能突然无法控制地睡眠发作，其在一些方案中被归类为原发性病症；特发性睡眠过度，即终生每日不可抑制的睡眠欲望时期，例如24小时内12至14小时；Kleine-Levin综合征，即复发(每年超过一次)的两天至五周的涉及过度嗜睡的时期；睡眠不足综合征，即在夜间经常无法获得足够的睡眠，导致睡眠不足；和长睡者障碍，即正常和良好质量的常规睡眠，但长度远远大于其他相类似情况(例如，类似年龄)。

[0188] 病症睡眠异常涉及在睡眠期间或入睡时或觉醒时发生的不需要的经历或事件。这些行为可能很复杂并且对其他人来说似乎是有目的的，但是睡眠者在事件期间仍然处于睡眠状态，并且在其发生时通常没有记忆。病症睡眠异常包括精神混乱的觉醒，即在觉醒时或刚醒来后以奇怪的精神混乱的方式行动；梦游，有时也称为非快速眼动睡眠觉醒障碍，即在仍然睡眠的时候起床并且行走，并且如果觉醒，不知道他或她是如何到达觉醒位置，其在一些方案中被归类为原发性病症；睡眠恐惧，有时也被称为非REM睡眠觉醒障碍，即在强烈的恐惧中醒来，但很少或没有噩梦的记忆，其在一些方案中被归类为原发性病症；睡眠进食障碍，即在仅部分觉醒的情况下暴食，并且很少或没有暴食的记忆；RREM睡眠行为障碍，即在睡眠时表现出生动的梦，例如通过打拳或挥舞，其在一些方案中被归类为原发性病症；睡眠麻痹，即在入睡或觉醒时无法移动身体；噩梦，有时也被称为梦魇症，即引起强烈的忧虑、恐惧和/或痛苦感觉的梦，其可能导致害怕睡觉或难以返回睡眠，其在一些方案中被归类为原发性病症；尿床，即膀胱充满时未能觉醒以消除；睡眠幻觉，即看似非常真实的想象事件，通常是视觉但也可能涉及其他感官；爆炸头综合征(exploding head syndrome)，即在即将入睡或觉醒之前听到很大的虚拟噪音；以及梦呓，即在睡眠是经常大声，有时无意义地说话。

[0189] 病症昼夜节律睡眠-觉醒障碍涉及与正常日/夜循环和/或24小时时钟不一致的睡眠时间。病症昼夜节律睡眠-觉醒障碍包括延迟的睡眠-觉醒阶段，即，睡眠模式延迟两个或

更多个小时，因此睡眠发生在晚上更晚并且在早晨更晚觉醒；提前的睡眠-觉醒阶段，即在正常就寝时间前数小时入睡，并且相应地，更早觉醒；不规则的睡眠-觉醒节律，即睡眠模式如此混乱，以至于没有明确的睡眠-觉醒时间表；非24小时睡眠-觉醒节律，即睡眠者的睡眠时间每天变得更晚，以至于随着时间的推移，睡眠时间与期望的睡眠模式不一致；轮班工作综合征，即具有周期性变化的开始和结束时间的工作时间表，使得睡眠质量差并且产生一致的疲劳或疲惫感；以及时差感，即在穿越多个时区之后难以调整睡眠时间表。

[0190] 病症睡眠相关的呼吸障碍，有时也称为呼吸相关的睡眠障碍，涉及在睡眠期间的呼吸困难。病症睡眠相关的呼吸障碍包括阻塞性睡眠呼吸暂停，即睡眠期间由于气道堵塞而停止呼吸；打鼾，即在睡眠期间由喉咙后部组织的振动引起的大噪音；中枢性睡眠呼吸暂停，即由脑或心脏问题而不是由气道阻塞引起的睡眠期间呼吸减少或停止；儿童睡眠呼吸暂停，即由于与喉咙相比扁桃体和腺样体的大尺寸造成的儿童睡眠期间的呼吸停止；婴儿睡眠呼吸暂停，即由于未成熟的脑干或其他疾病导致的发育问题引起的婴儿睡眠期间的呼吸停止；以及睡眠相关的呻吟，即睡眠期间由于呼气引起的产生类似于呻吟声的延长的噪音。

[0191] 病症睡眠运动障碍涉及睡眠期间或睡眠之前的运动。这些疾病可能导致难以入睡、保持睡眠和/或获得恢复性的睡眠。病症睡眠运动障碍包括不安腿综合征，即躺下时腿内灼热或瘙痒，使获得舒适和入睡变得困难，其在一些方案中被归类为原发性病症；周期性肢体运动综合征，即一系列不受控制的重复性的肌肉运动(通常是小腿)，其干扰睡眠；睡眠腿抽筋，即睡眠期间由肌肉收缩和收紧引起的脚或腿的突然和强烈的疼痛感；睡眠节律性运动综合征，即睡眠期间或入睡时重复的身体运动，例如摇摆、头部撞击或头部转动。

[0192] 5.3ORL-1表达

[0193] 包含能够表达ORL-1受体的细胞的组织的实例包括但不限于脑、脊髓、输精管和胃肠道组织。用于测定表达ORL-1受体的细胞的方法是本领域已知的；例如，参见Shimohigashi等，"Sensitivity of Opioid Receptor-like Receptor ORL1 for Chemical Modification on Nociceptin,a Naturally Occurring Nociceptive Peptide，"J.Biol.Chem.271(39):23642-23645(1996)；Narita等，"Identification of the G-protein Coupled ORL1 Receptor in the Mouse Spinal Cord by[^{35}S]-GTPγS Binding and Immunohistochemistry，"Brit.J.Pharmacol.128:1300-1306(1999)；Milligan，"Principles:Extending the Utility of[^{35}S]GTPγS Binding Assays，"TIPS 24(2):87-90(2003)；以及Lazareno，"Measurement of Agonist-stimulated[^{35}S]GTPγS Binding to Cell Membranes，"Methods in Molecular Biology 106:231-245(1999)。

[0194] 已知哺乳动物物种表现出ORL-1受体表达的差异。例如，在伏隔核和尾壳核中，啮齿动物具有相对低水平的ORL-1受体表达(Florin等，"Autoradiographic localization of[^{3}H]nociceptin binding sites in the rat brain，"Brain Res.880:11-16(2000)；Neal等，"Opioid receptor-like(ORL1)receptor distribution in the rat central nervous system:Comparison of ORL1 receptor mRNA expression with ^{125}I-[14Tyr]-orphanin FQ binding，"J.Compar.Neurol.412(4):563-605(1999))。相比之下，猴和人在这些区域中具有中等至高水平的表达(Bridge等，"Autoradiographic localization of ^{125}I[^{14}Tyr]nociceptin/orphanin FQ binding sites in Macaque primate CNS，"

Neurosci.118:513-523(2003);Berthele等,"[^{3}H]-Nociceptin ligand-binding and nociception opioid receptor mRNA expression in the human brain,"Neurosci.121:629-640(2003))。在另一个实例中,啮齿动物在小脑皮质中具有相对低水平的ORL-1受体表达,而猴和人在这些区域中具有中等至高水平的表达。此外,啮齿动物在前额叶皮层("PFC")的I和II层中具有相对低水平的ORL-1表达,而人在PFC的I和II层中具有中等至高水平的表达。因此,诸如上述那些的参考文献公开了ORL-1表达和蛋白质定位的显著的脊柱上物种差异,这可能是生理学后果。

[0195] 众所周知,大脑下丘脑的核心之一SCN是人类睡眠周期的主控制器(Richardson,"The Human Circadian Svstem in Normal and Disordered Sleep,"J.Clin.Psychiatry 66(Suppl.9):3-9(2005))。SCN由与昼夜节律一起激发的神经细胞的网络组成。当单侧注射到叙利亚仓鼠的SCN中时,ORL-1受体的内源性配体痛敏肽调节SCN神经元的活性和生物钟对光的响应(Allen等,J.Neurosci.19(6):2152-2160(1999))。ORL-1激动剂(W-212393)通过抑制SCN神经元的节律性激发诱导大鼠的昼夜体温节律的相位提前(Teshima等,Br.J.Pharmacol.146(1):33-40(2005))。这些参考文献证明调节脑中的ORL-1受体可以影响昼夜节律相关的过程,例如睡眠。

[0196] 还认识到,下丘脑的一部分仅被血脑屏障部分保护(De la Torre,J.Neurol.Sci.12(1):77-93(1971))。尽管不希望受理论束缚,但可能的是式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物能够进入人体中的SCN或其他相关核心,刺激其中的ORL-1受体,并通过调节SCN神经元或其他相关核心的节律性激发模式来产生疲劳和/或困倦。

[0197] 根据本公开,一些式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物是人ORL-1受体的部分激动剂。在另一个实施方案中,式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物是人ORL-1受体的部分激动剂和人μ、κ和/或δ阿片受体的拮抗剂。在另一个实施方案中,式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物是人ORL-1受体的部分激动剂和人μ阿片受体的拮抗剂。

[0198] 5.4定义

[0199] 在结合式(1)、(1A)、(1B)、(1C)化合物及其药学上可接受的盐和/或溶剂合物和式(1D)、(1E)、(1F)化合物及其溶剂合物以及它们的使用方法使用时,本文使用的术语具有以下含义。

[0200] 术语"床上时间"("Time in Bed,TIB")是指整个刻意的睡眠事件从其开始到结束的持续时间,例如以分钟计。TIB通常具有固定的持续时间,例如480分钟。

[0201] 术语"总睡眠时间"("Total Sleep Time,TST")是指在NREM(包括阶段N1至N3全部)或REM睡眠中花费的所有时段的总和,例如以分钟计。

[0202] 术语"睡眠效率"("Sleep Efficiency,SE")通过失眠受试者的多导睡眠图测量,并且是指花费在REM睡眠和NREM睡眠中的TIB的分数,并且计算为以下比率:TST/TIB。或者,通过将该比率乘以100,可以将SE表示为百分比。SE是整夜的睡眠维持的量度,因此,SE的评估还尤其包括评估延长的LPS和/或评估延长的WASO。

[0203] 术语“持续睡眠潜伏期”(“Latency toPersistent Sleep,LPS”)是指从TIB开始起直到任何睡眠阶段中至少连续10分钟的睡眠时段的时期开始的时间,例如以分钟计。LPS是入睡“速度”的量度。

[0204] 对于TIB,术语“总觉醒时间”(″Total Wake Time,TWT”)是指觉醒时段(即,不在任何睡眠阶段)的总时间,例如以分钟计。

[0205] 术语“睡眠中觉醒”(“Wake During Sleep,WDS”)是指TIB中持续睡眠(定义为任何睡眠阶段中至少连续10分钟的睡眠时段)开始之后且最终睡眠时段(任何睡眠阶段)开始之前发生觉醒的时段的总时间,例如以分钟计。

[0206] 术语“睡眠后觉醒”(“Wake After Sleep,WAS”)是指在最终睡眠时段(任何睡眠阶段)结束之后直到TIB结束的觉醒时间的持续时间,例如以分钟计。

[0207] 术语“睡眠开始后觉醒”(“Wake After Sleep Onset,WASO”)是指WDS和WAS的总和。WASO是整夜的睡眠维持的另一个量度。

[0208] 术语“觉醒次数”(“Number of Awakenings,NAW”)是指持续睡眠开始后发生大于30秒的觉醒的次数。

[0209] 术语“REM潜伏期”是指从TIB开始起直到REM睡眠的第一个时段开始的时间,例如以分钟计。

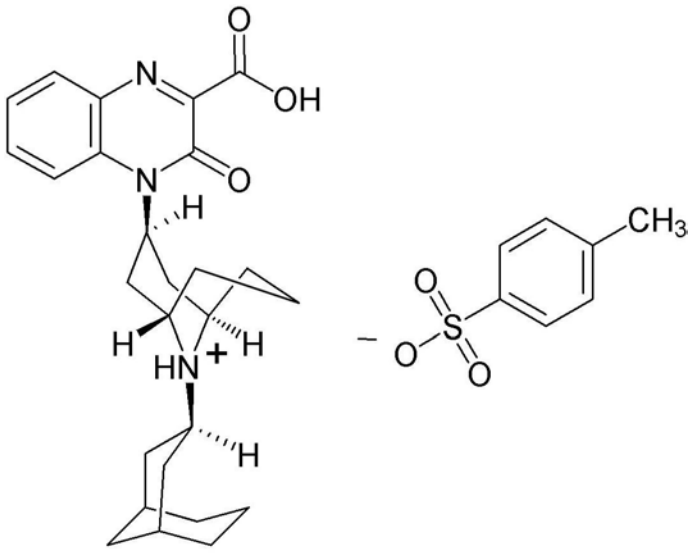
[0210] 出于图5A-18A的目的,对于特定图中包含的24小时时期,“觉醒”的百分比计算为100×(24小时时期中觉醒(即,不在REM睡眠或NREM睡眠中)所花费的小时数)/24。

[0211] 术语“动物”包括但不限于人或非人哺乳动物,例如伴侣动物或家畜,例如牛、猴、狒狒、黑猩猩、马、绵羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠。在一个实施方案中,动物是人。

[0212] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是可以由式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物制备的任何药学上可接受的盐,或者是本文示出为式(1D)、(1E)或(1F)的药学上可接受的盐,包括由酸与式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物的碱性官能团如氮基形成的盐。示例性盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、丹宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐(glucoronate)、糖酸盐(saccharate)、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即1,1′-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))盐。术语“药学上可接受的盐”还包括由具有酸性官能团(例如羧酸官能团)的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物与药学上可接受的无机或有机碱制备的盐。合适的碱包括但不限于碱金属如钠、钾、铯和锂的氢氧化物;碱土金属如钙和镁的氢氧化物;其他金属如铝和锌的氢氧化物;氨和有机胺,如未取代的或羟基取代的单-、二-或三烷基胺,例如N-甲基-N-乙胺、二乙胺、三乙胺、三丁胺、(叔丁基氨基)甲醇和三-(羟甲基)胺;二环己胺;吡啶;甲基吡啶;单-、双-或三-(2-羟基-(C_1-C_3)烷基胺),例如单-、双-或三-(2-羟乙基)胺,和N,N-二-[(C_1-C_3)烷基]-N-(羟基-(C_1-C_3)烷基)-胺,例如N,N-二甲基-N-(2-羟乙基)胺;N-甲基-D-葡糖胺;氨基酸,如精氨酸和赖氨酸;氨基酸衍生物,如胆碱(即2-羟基-N,N,N-三甲基乙-1-铵),氨基酸丝氨酸的衍生物;等等。在一个实施方案中,药学上可接受的盐是盐酸盐、硫酸盐、钠盐、钾盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐或富马酸盐。在另一个实施方案中,药学

上可接受的盐是盐酸盐或硫酸盐。在另一个实施方案中，药学上可接受的盐是盐酸盐。在另一个实施方案中，药学上可接受的盐是硫酸盐。在另一个实施方案中，药学上可接受的盐是钠盐。在另一个实施方案中，药学上可接受的盐是钾盐。在另一个实施方案中，药学上可接受的盐是富马酸盐。在另一个实施方案中，药学上可接受的盐是对甲苯磺酸盐。在另一个实施方案中，药学上可接受的盐是胆碱盐。

[0213] 在另一个实施方案中，药学上可接受的对甲苯磺酸盐含有一当量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物和约1.0当量的对甲苯磺酸，例如在一个实施方案中约0.8至约1.2当量的对甲苯磺酸，在另一个实施方案中约0.9至约1.1当量的对甲苯磺酸，在另一个实施方案中约0.93至约1.07当量的对甲苯磺酸，在另一个实施方案中约0.95至约1.05当量的对甲苯磺酸，在另一个实施方案中约0.98至约1.02当量的对甲苯磺酸，或在另一个实施方案中约0.99至约1.01当量的对甲苯磺酸。在另一个实施方案中，药学上可接受的对甲苯磺酸盐含有约一当量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物和约一当量的对甲苯磺酸，即，为单甲苯磺酸盐。在另一个实施方案中，药学上可接受的对甲苯磺酸盐含有一当量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物和约一当量的对甲苯磺酸。在另一个实施方案中，药学上可接受的对甲苯磺酸盐含有一当量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物和一当量的对甲苯磺酸。式(1C)化合物的单甲苯磺酸盐，即式(1D)化合物，如下所示：

[0214] 

(1D)。

[0215] 在另一个实施方案中，药学上可接受的盐酸盐含有一当量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物和约1.0当量的盐酸，例如在一个实施方案中约0.8至约1.2当量的盐酸，在另一个实施方案中约0.9至约1.1当量的盐酸，在另一个实施方案中约0.93至约1.07当量的盐酸，在另一个实施方案中约0.95至约1.05当量的盐酸，在另一个实施方案中约0.98至约1.02当量的盐酸，或在另一个实施方案中约0.99至约1.01当量的盐酸。在另一个实施方案中，药学上可接受的盐酸盐含有约一当量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物和约一当量的盐酸，即单盐酸盐。在另一个实施方案中，药学上可接受的盐酸盐含有一当量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物和约一当量的盐酸。在另一个实施方案中，药学上可接受的盐酸盐含有一当量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物和一当量的盐酸。式(1C)化合物的单盐酸盐

是式(1E)化合物。本领域技术人员将认识到,用于本公开的方法的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物的酸加成盐可通过各种已知方法通过每种化合物与合适的酸的反应制备。

[0216] 在另一个实施方案中,药学上可接受的胆碱盐含有一当量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物和约1.0当量的胆碱,例如在一个实施方案中约0.8至约1.2当量的胆碱,在另一个实施方案中约0.9至约1.1当量的胆碱,在另一个实施方案中约0.93至约1.07当量的胆碱,在另一个实施方案中约0.95至约1.05当量的胆碱,在另一个实施方案中约0.98至约1.02当量的胆碱,或在另一个实施方案中约0.99至约1.01当量的胆碱。在另一个实施方案中,药学上可接受的胆碱盐含有约一当量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物和约一当量的胆碱,即单胆碱盐。在另一个实施方案中,药学上可接受的胆碱盐含有一当量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物和约一当量的胆碱。在另一个实施方案中,药学上可接受的胆碱盐含有一当量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物和一当量的胆碱。式(1C)化合物的单胆碱盐是式(1F)化合物。本领域技术人员将认识到,用于本公开方法的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物的碱加成盐可通过各种已知方法通过每种化合物与合适的碱的反应制备。

[0217] 本文提供的本公开的方法还包括式(1)、(1A)、(1B)、(1C)、(1D)、(1E)和(1F)化合物的的任何溶剂合物的用途。“溶剂合物”通常是本领域已知的,并且在本文中被认为是式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物与溶剂分子的组合、物理缔合和/或溶剂化。该物理缔合可涉及不同程度的离子和共价键合,包括氢键键合。当溶剂合物为化学计量类型时,溶剂分子与式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物具有固定比率,例如,当[溶剂分子]:[式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物分子]摩尔比为2:1、1:1或1:2时分别为二溶剂合物、单溶剂合物或半溶剂合物。在另一些实施方案中,溶剂合物是非化学计量类型。例如,式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物可以含有在晶格的结构空隙(例如通道)中的溶剂分子。在某些情况下,例如,当一个或多个溶剂分子结合到结晶固体的晶格中时,可以分离溶剂合物。因此,如本文所用,“溶剂合物”包括溶液相和可分离的溶剂合物两者。

[0218] 本公开的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物可以作为与药学上可接受的溶剂如水、甲醇、乙醇等的溶剂化形式存在,并且本公开意在包括式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物的溶剂化形式和非溶剂化形式二者。由于“水合物”涉及溶剂合物的特定亚组(即,当溶剂分子是水时),所以水合物包括在本公开的溶剂合物中。在一个实施方案中,式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物作为一水合物存在,例如作为游离碱,其中水:[式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物]摩尔比为约1:1,例如在一个实施方案中为0.91:1至1.09:1,在另一实施方案中为0.94:1至1.06:1,在另一实施方案中为0.97:1至1.03:1,在另一实施方案中为0.985:1至1.015:1,每个所述实施方案未考虑可能存在的表面水(如果有的话)。

[0219] 考虑到本公开,溶剂合物可以根据已知技术制备。例如,Caira等,"Preparation and Crystal Characterization of a Polymorph,a Monohydrate,and an Ethyl Acetate Solvate of the Antifungal Fluconazole,"J.Pharmaceut.Sci.,93(3):601-611(2004)描述了氟康唑与乙酸乙酯和与水的溶剂合物的制备。溶剂合物、半溶剂合物、水

合物等的类似制备由以下描述:Van Tonder等,"Preparation and Physicochemical Characterization of 5Niclosamide Solvates and 1Hemisolvate,"AAPS Pharm.Sci.Tech.,5(1):Article 12(2004),和Bingham等,"Over one hundred solvates of sulfathiazole,"Chem.Comm.,pp.603-604(2001)。在一个实施方案中,一种非限制性方法涉及在高于约20℃至约25℃的温度下将式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物溶解在所需量的溶剂(有机物、水或其混合物)中,将溶液以足以形成晶体的速率冷却,并通过已知方法如过滤分离晶体。分析技术如红外光谱可用于显示溶剂合物晶体中溶剂的存在。

[0220] 本文提供的本公开的方法还涵盖了其中一个或多个氢、碳或其他原子被氢、碳或其他原子的放射性同位素取代的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的用途。这种"放射性标记的"式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物(其中每一种涵盖在本公开中)可用作代谢药代动力学研究和结合测定中的研究和/或诊断工具。如本文所用,"放射性"是指包含至少一个放射性原子的化合物,使得其比放射性高于背景放射性水平。可以并入本公开的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物中的放射性同位素的实例包括氢、碳、氮和氧的同位素,例如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O和^{18}O。在一个实施方案中,放射性标记的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者放射性标记的式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物含有1、2、3、4或更多个放射性同位素,每个放射性同位素独立地选自氢、碳、氮和氧。在另一个实施方案中,放射性标记的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者放射性标记的式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物含有1或2个放射性同位素,每个放射性同位素独立地选自^{3}H、^{14}C和^{15}N。在另一个实施方案中,放射性标记的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者放射性标记的式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物含有1个放射性同位素,其选自^{3}H、^{14}C和^{15}N。在另一个实施方案中,放射性标记的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者放射性标记的式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物含有1个放射性同位素,其为^{3}H。在另一个实施方案中,放射性标记的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者放射性标记的式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物含有1个放射性同位素,其为^{14}C。在另一个实施方案中,放射性标记的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者放射性标记的式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物含有1个放射性同位素,其为^{15}N。

[0221] 用于本公开的方法的放射性标记的化合物可通过本领域已知的方法制备。例如,氚化的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者氚化的式(1D)、(1E)或(1F)化合物通过将氚引入特定的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物中,例如用氚催化脱卤来制备。该方法可包括在合适的催化剂(例如Pd/C)的存在下,在存在或不存在碱的情况下使式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的合适的卤素取代的前体与氚气反应。用于制备氚化合物的其

他合适方法可以在以下中找到:Filer,"The Preparation and Characterization of Tritiated Neurochemicals,"Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences,第1卷Labeled Compounds(Part A),Buncel等编,第6章,第155-192页(1987)。^{14}C标记的化合物可以通过使用具有^{14}C碳的起始材料来制备。含有例如^{13}C和/或^{15}N同位素富集的哌嗪的化合物可以按照美国专利号7,355,045 B2的图5A和相关描述中的描述制备。

[0222] 式(1)、(1A)或(1B)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物可含有一个或多个不对称中心,因此可产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构形式。除非另有说明,否则本公开涵盖具有所有这些可能形式的化合物以及它们的外消旋和拆分形式,及其所有混合物。除非另有说明,否则所有"互变异构体",例如内酰胺-内酰亚胺、脲-异脲、酮-烯醇、酰胺-亚胺酸、烯胺-亚胺、胺-亚胺和烯胺-烯亚胺互变异构体均也意在被本公开涵盖。

[0223] 如本文所用,本文所用的术语"立体异构体"、"立体异构形式"和相关术语是仅在其空间原子的取向上不同的各分子的所有异构体的通用术语。其包括对映异构体和具有多于一个手性中心的化合物的彼此不是镜像的异构体("非对映异构体")。

[0224] 术语"手性中心"是指连接四个不同基团的碳原子。

[0225] 术语"对映异构体"或"对映体"是指在其镜像上不可重叠的分子,并且因此是光学活性的,其中对映异构体在一个方向上旋转偏振光平面并且其镜像在相反方向上旋转偏振光平面。

[0226] 术语"外消旋"是指等份的对映异构体的混合物,其是光学无活性的。

[0227] 术语"拆分"是指分离或浓缩或消耗分子的两种对映体形式中的一种。式(1)、(1A)或(1B)化合物的光学异构体可通过已知技术获得,例如手性色谱法或由光学活性酸或碱形成非对映异构体盐。

[0228] 光学纯度可以用对映体过量("%ee")和/或非对映体过量(%de)表示,其各自由下面的适当的公式确定:

[0229] $$\%\,ee = \left[\frac{\text{主要非对映异构体(mol)} - \text{次要非对映异构体(mol)}}{\text{主要非对映异构体(mol)} + \text{次要非对映异构体(mol)}}\right] \times 100\%$$

[0230] $$\%\,de = \left[\frac{\text{主要非对映异构体(mol)} - \text{次要非对映异构体(mol)}}{\text{主要非对映异构体(mol)} + \text{次要非对映异构体(mol)}}\right] \times 100\%$$

。

[0231] 当在结合通过施用式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物来治疗或预防睡眠障碍的方法使用时,术语"有效量"是指向动物施用的提供治疗效果的化合物量。

[0232] 当在结合第二治疗剂使用时,术语"有效量"是指用于提供第二治疗剂的治疗效果的量。

[0233] 本文关于ORL-1受体使用的术语"调节(modulate)"、"调节(modulating)"和相关术语是指动物中药效学反应(例如,失眠)的调节,其来自(i)抑制或激活受体,或(ii)直接或间接影响受体活性的正常调节。调节受体活性的化合物包括激动剂、部分激动剂、拮抗剂、混合的激动剂/拮抗剂、混合的部分激动剂/拮抗剂和直接或间接影响受体活性的调节的化合物。

[0234] 如本文所用,将与受体结合并模拟内源配体的调节作用的化合物定义为"激动

剂”。如本文所用,将与受体结合并且作为激动剂仅部分有效的化合物定义为“部分激动剂”。如本文所用,将与受体结合但不产生调节作用,而是阻断另一种试剂与受体结合的化合物被定义为“拮抗剂”。(参见Ross等,″Pharmacodynamics:Mechanisms of Drug Action and the Relationship Between Drug Concentration and Effect,″in Goodman and Gilman′s The Pharmacological Basis of Therapeutics第31-43页(Goodman等编,第10版,McGraw-Hill,New York 2001))。

[0235] 如本文所用,所述“治疗(treatment of)”、“治疗(treating)”和相关术语包括通过施用有效量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物来改善、减轻、减缓或停止病症或其症状。在一些实施方案中,治疗包括抑制(例如,降低)病症或其症状的发作的总频率或降低病症或其症状的严重性。

[0236] 如本文所用,所述“预防(prevention of)”、“预防(preventing)”和相关术语包括通过施用有效量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物来避免病症或其症状的发作。

[0237] “障碍(disorder)”包括但不限于本文定义的病症。在一个实施方案中,障碍涉及睡眠不足病症或症状,或者起因于睡眠不足或难以入睡或保持睡眠。

[0238] 如本文所用,施用的“剂量(dose)”、“剂量(dosage)”和相关术语的按重量计量涉及式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物的游离酸和游离碱形式,即非盐形式。例如,10.0mg剂量的非盐形式的式(1)化合物意味着实际施用10.0mg。然而,举例来说,10.0mg剂量的式(1)化合物的单盐酸盐或1:1摩尔计盐酸盐(即式(1E)化合物)意味着实际施用10.84mg的所述化合物,所述10.84mg提供10.00mg非盐形式的式(1)化合物(0.0229毫摩尔)和0.84mg盐酸(0.0229毫摩尔)。再举例来说,10.0mg剂量的例如式(1)化合物的单钠盐意味着实际施用10.57mg的所述化合物,所述10.57mg提供10.00mg非盐形式的式(1)化合物(0.0229毫摩尔)和0.57mg钠(0.0229毫摩尔)。同样地,10.00mg剂量的例如式(1C)化合物的单甲苯磺酸盐(1:1摩尔计对甲苯磺酸盐)(即式(1D)化合物)意味着实际施用13.93mg的所述化合物,所述13.93mg提供10.00mg非盐形式的式(1C)化合物(0.0229毫摩尔)和3.93mg对甲苯磺酸(0.0229毫摩尔)。

[0239] 术语“UI”表示尿失禁。术语“IBD”表示炎性肠病。术语“IBS”表示肠易激综合征。术语“ALS”表示肌萎缩侧索硬化。

[0240] 如本文所用,术语“N/A”表示不适用。

[0241] 如本文所用,术语“SD”表示标准偏差。

[0242] 如本文所用,术语“LSM”表示最小二乘平均值。

[0243] 如本文所用,术语“STDE”表示标准误差。

[0244] 如果对所描述的化学结构和化学名称的一致性存在疑问,则以所描述的化学结构为准。

[0245] 应当理解,为了清楚起见在分开的实施方案的上下文中描述的本公开的各种特征也可以在单个实施方案中组合提供,除非在本文中另外特别排除。相反地,为了简洁起见在单个实施方案的上下文中描述的本公开的各种特征也可以分开和/或以任何合适的子组合提供,除非在本文中另外特别排除。

[0246] 5.5式(1)、(1A)、(1B)、(1C)、(1D)、(1E)和(1F)化合物的治疗用途

[0247] 根据本公开,向需要治疗或预防病症的动物施用式(1)、(1A)、(1B)和(1C)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,和式(1D)、(1E)或(1F)的化合物或其溶剂合物。

[0248] 在一个实施方案中,有效量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物可用于治疗或预防可通过调节ORL-1受体活性来治疗或预防的睡眠障碍。

[0249] 有效量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物可用于治疗或预防睡眠障碍,包括但不限于失眠,例如“成年人”失眠、儿童失眠、夜间失眠和短睡者障碍;睡眠过度,例如睡眠不足等症状;昼夜节律睡眠-觉醒障碍,例如延迟的睡眠-觉醒阶段、提前的睡眠-觉醒阶段、不规则的睡眠-觉醒节律、非24小时睡眠-觉醒节律、轮班工作综合征和时差感;或其任何组合。可通过式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物治疗或预防的其他睡眠障碍包括本段中未提及的类型的睡眠障碍、食物过敏性失眠、酒精依赖性睡眠障碍和/或酒精诱导的睡眠障碍。

[0250] 关于酒精相关的睡眠障碍,DSM-5还将酒精诱导的睡眠障碍作为主要诊断,并将睡眠障碍细分为四种类型:失眠、日间嗜睡、睡眠异常和混合型。其公开了酒精诱导的睡眠障碍通常作为“失眠型”发生,即以“难以入睡或保持睡眠、频繁的夜间觉醒或非恢复性睡眠”为特征的睡眠障碍。具体来说,Conroy公开了酒精消耗对夜间睡眠具有“双相”效应。也就是说,在夜晚的较早时候,酒精剂量可以提供立即的镇静作用,具有更短的LPS和更长的阶段N3睡眠持续时间。然而,在夜晚的较晚时候,睡眠质量降低并且NAW更大。另一个参考文献得出结论,实际上每种类型的睡眠问题都发生在依赖酒精的患者身上,通常是长LPS、低SE、短TST、阶段N3睡眠持续时间缩短、睡眠模式破碎以及睡眠结构严重受损(Landolt等,"Sleep Abnormalities During Abstinence in Alcohol-Dependent Patients:Aetiology and Management,"CNS Drugs 15(5):413-425(2001))。

[0251] 即使已经戒酒(无论是短期(数周)还是长时间(数年))的酗酒者也会出现持续的睡眠异常,例如LPS增加、频繁的MOTN觉醒和睡眠质量差。在总结多项研究的结果时,Brower得出结论,戒烟2-8周的酗酒者表现出比非酗酒者更糟糕的睡眠,即TST、SE和阶段N3睡眠所花费的时间一般显著减少而N1阶段睡眠时间通常增加,并且LPS显著增加。此外,饮酒结束后睡眠异常可持续1-3年。例如,Brower得出的结论是,在建立清醒后,睡眠破碎化,表现为睡眠阶段变化、短暂的觉醒和REM睡眠中断增加可持续1-3年。减少的REM睡眠时间被理解为与消极的认知后果(例如差的程序性学习)相关。

[0252] 此外,人们认识到,酒精的消耗会损害人体肝脏,肝脏是从血液中过滤有害物质并生产身体所需的各种物质(如激素、蛋白质和酶)的重要器官。酒精相关肝病(“ALD”)是由过量饮酒引起的。其最温和的形式脂肪变性或脂肪肝的特征是肝细胞内过多的脂肪堆积,使肝功能更加困难。可以从脂肪变性发展的更严重形式的ALD是酒精性肝炎,无论是慢性还是急性。其表现为肝脏的炎症或肿胀,伴随着肝细胞的破坏并使肝功能更加困难。可以从过量饮酒发展的最严重形式的ALD是酒精性肝硬化。其特征是正常肝组织被非活的瘢痕组织代替。由于肝功能的相关严重损害,酒精性肝硬化可能是危及生命的疾病。

[0253] 因此,对于治疗与酒精使用障碍、酒精依赖、酒精诱导的睡眠障碍和/或戒酒相关

的睡眠障碍或紊乱(例如失眠)的安全且有效的药物依然有着未满足的需求。在一个理想的实施方案中,即使当肝脏以脂肪变性、酒精性肝炎和/或酒精性肝硬化的形式遭受酒精诱导的损伤时,这种药物仍然可以有效地起作用。

[0254] 本公开还涉及用于激活细胞中ORL-1受体功能的方法,其包括使能够表达ORL-1受体的细胞与一定量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物接触,其有效激活细胞中ORL-1受体功能。该方法可适于体外使用,作为测定的一部分以选择可用于治疗或预防睡眠障碍的化合物。或者,通过使动物中的细胞与有效量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物接触,所述方法可适于体内(即在动物如人中)使用。在一个实施方案中,该方法可用于治疗或预防需要这种治疗或预防的动物中的睡眠障碍。

[0255] 5.6本公开的治疗性/预防性施用和组合物

[0256] 由于其活性,式(1)、(1A)、(1B)和(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和式(1D)、(1E)和(1F)化合物或其溶剂合物有利地可用于人类和兽医学中。如上所述,式(1)、(1A)、(1B)和(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和式(1D)、(1E)和(1F)化合物或其溶剂合物可用于治疗或预防有需要的动物中的病症。在另一个实施方案中,式(1)、(1A)、(1B)和(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和式(1D)、(1E)和(1F)化合物或其溶剂合物可用于治疗有需要的动物中的病症。在另一个实施方案中,式(1)、(1A)、(1B)和(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和式(1D)、(1E)和(1F)化合物或其溶剂合物可用于预防有需要的动物中的病症。在另一个实施方案中,本公开的式(1)、(1A)、(1B)和(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和式(1D)、(1E)和(1F)化合物或其溶剂合物可向需要调节阿片和/或ORL-1受体的任何动物施用。

[0257] 当向动物施用时,式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物可以作为包含药学上可接受的载体或赋形剂的组合物的组分施用。

[0258] 施用方法包括但不限于皮内、肌肉内、腹膜内、肠胃外、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、口服、经粘膜、口腔、牙龈、舌下、眼内、脑内、阴道内、透皮(例如、通过贴剂)、直肠、通过吸入或局部,特别向耳朵、鼻、眼或皮肤。在另一个实施方案中,施用方法包括但不限于静脉内、口服或通过吸入。在另一个实施方案中,施用方法是口服。在另一个实施方案中,施用方法是静脉内。在另一个实施方案中,施用方法是通过吸入。施用方法由医师自行决定。在某些情况下,施用将导致式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物释放到血流中。在另一些情况下,施用将导致导致式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物释仅局部释放。

[0259] 在某些实施方案中,希望通过任何合适的途径,包括心室内、鞘内或硬膜外注射或灌肠将式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物引入到中枢神经系统或胃肠道中。心室内注射可以通过连接至储库(例如Ommaya储库)的心室内导管来促进。

[0260] 也可以使用肺部施用,例如,通过使用吸入器或雾化器和具有气雾剂的制剂,或通

过在碳氟化合物或合成肺表面活性剂中灌注。在某些实施方案中，式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物可以用传统的粘合剂和赋形剂如甘油三酯配制成栓剂。

[0261] 当引入本公开的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物用于通过注射(例如，连续输注或推注)进行肠胃外施用时，用于肠胃外施用的制剂可以是油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液、乳液形式。此类制剂可进一步包含药学上必需的添加剂，例如一种或多种稳定剂、助悬剂、分散剂、缓冲剂等。本公开的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物也可以是粉末形式，用于重构为可注射制剂。

[0262] 在另一个实施方案中，式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物可以在囊泡中，特别是脂质体中递送(参见Langer，"New Methods of Drug Delivery，"Science 249:1527-1533(1990)；和Treat等，"Liposome Encapsulated Doxorubicin Preliminary Results of Phase I and Phase II Trials，"第317-327和353-365页，in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer(1989)。

[0263] 在又一个实施方案中，式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物可以在控制释放系统或持续释放系统中递送。相对于其非控制释放或非持续释放对应物达到的治疗，控制释放或持续释放药物组合物可具有改善药物治疗的共同目标。在一个实施方案中，控制释放或持续释放组合物包含最少量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物以在延长的时间内治疗或预防病症或其症状。控制释放或持续释放组合物的优点包括延长药物活性、降低剂量频率和提高依从性。此外，控制释放或持续释放组合物可有利地影响式式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的起效时间或其他特征，例如血液水平，因此可减少不良副作用的发生。

[0264] 控制释放或持续释放组合物可以首先释放一定量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物以迅速产生期望的治疗或预防效果，并逐渐和连续释放其他量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物，以在延长的时间内维持该水平的治疗或预防效果。为了在体内保持恒定水平的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物，可以以代替被代谢或从身体排泄的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的量的速率从剂型中释放式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物。活性成分的控制释放或持续释放可以通过各种条件刺激，包括但不限于pH的变化、温度的变化、酶的浓度或可用性、水的浓度或可用性、或其他生理条件或化合物。在另一个实施方案中，可以将控制释放或持续释放系统置于式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的靶标(例如脊柱或脑)附近，因此仅需要全身剂量的一小部分。

[0265] 式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的施用可以通过控制释放或持续释放装置或通过本领域技术人员已知的递送装置。实例包括但不限于美国专利号3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123、4,008,719、5,674,533、5,059,595、5,591,767、5,120,548、5,073,543、5,639,476、5,354,556和5,733,566中描述的那些,其每一个都通过引用并入本文。本领域技术人员已知许多其他控制释放或持续释放递送装置(参见,例如,Goodson,"Dental Applications,"in Medical Applications of Controlled Release,第2卷Applications and Evaluation,Langer和Wise编,CRC Press,第6章,第115-138页(1984),以下称为"Goodson")。可以使用Langer,Science 249:1527-1533(1990)综述中讨论的其他控制释放或持续释放系统。在一个实施方案中,可以使用泵(Langer,Science 249:1527-1533(1990);Sefton,"Implantable Pumps,"in CRC Crit.Rev.Biomed..Eng.14(3):201-240(1987);Buchwald等,"Long-term,Continuous Intravenous Heparin Administration by an Implantable Infusion Pump in Ambulatory Patients with Recurrent Venous Thrombosis,"Surgery 88:507-516(1980);和Saudek等,"A Preliminary Trial of the Programmable Implantable Medication System for Insulin Delivery,"New Engl.J.Med.321:574-579(1989)。在另一个实施方案中,可以使用聚合物材料(参见Goodson;Smolen等,"Drug Product Design and Performance,"Controlled Drug Bioavailability第1卷,John Wiley和Sons,New York(1984);Langer等,"Chemical and Physical Structure of Polymers as Carriers for Controlled Release of Bioactive Agents:A Review,"J.Macromol.Sci.Rev.Macromol.Chem.C23(1):61-126(1983);Levy等,"Inhibition of Calcification of Bioprosthetic Heart Valves by Local Controlled-Release Diphosphonate,"Science 228:190-192(1985);During等,"Controlled Release of Dopamine from a Polymeric Brain Implant:In Vivo Characterization,"Ann.Neurol.25:351-356(1989);以及Howard等,"Intracerebral drug delivery in rats with lesion-induced memory deficits,"J.Neurosurg.71:105-112(1989)。

[0266] 这些剂型可用于以不同比例使用例如羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、其他聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层涂层、微粒、多颗粒、脂质体、微球或其组合以提供期望的释放谱,来提供一种或多种活性成分的控制释放或持续释放。可以容易地选择本领域技术人员已知的合适的控制释放或持续释放制剂(包括本文所述的那些)用于本公开的活性成分。因此,本公开涵盖适于口服施用的单一单位剂型,例如但不限于适于控制释放或持续释放的片剂、胶囊、软胶囊和囊片。

[0267] 组合物可任选地但优选地还包含适量的药学上可接受的赋形剂,以便为动物提供适当的施用形式。这样的药物赋形剂可以是稀释剂、助悬剂、增溶剂、粘合剂、崩解剂、防腐剂、着色剂、润滑剂等。药物赋形剂可以是液体,例如水或油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。药物赋形剂可以是盐水、阿拉伯树胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶体二氧化硅、脲等。此外,可以使用辅助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。在一个实施方案中,当向动物施用时,药学上可接受的赋形剂是无菌的。当式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或

(1F)化合物或其溶剂合物通过静脉内施用时,水是特别有用的赋形剂。盐水溶液和葡萄糖和甘油水溶液也可用作液体赋形剂,特别是用于可注射溶液。合适的药物赋形剂还包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、甘油单硬脂酸酯、滑石、氯化钠、脱脂乳、甘油、丙二醇、水、乙醇等。如果需要,组合物还可含有少量的润湿剂或乳化剂,或pH缓冲剂。可用于配制口服剂型的药学上可接受的载体和赋形剂的具体实例描述于Handbook ofPharmaceutical Excipients,(Amer.Pharmaceutical Ass′n,Washington,DC,1986)中,其通过引用并入本文。合适的药物赋形剂的其他实例描述于Radebough等,″Preformulation,″第1447-1676页in Remington′s Pharmaceutical Sciences第2卷(Gennaro编,第19版.,Mack Publishing,Easton,PA,1995)中,其通过引用并入本文。

[0268] 组合物可以采用以下形式:溶液、悬浮液、乳液、片剂(如口腔崩解片剂(ODT)或舌下片剂)、丸剂、丸粒、胶囊、含有液体的胶囊、粉末、缓释制剂、栓剂、乳剂、气溶胶、喷雾、悬浮液、微粒、多颗粒、快速溶解膜或用于口服或粘膜施用的其他形式,或适合使用的任何其他形式。在一个实施方案中,组合物是ODT形式(参见,例如,美国专利号7,749,533和9,241,910)。在另一个实施方案中,组合物是舌下片剂的形式(参见,例如,美国专利号6,572,891和9,308,175)。在另一个实施方案中,组合物是胶囊形式(参见,例如,美国专利号5,698,155)。在另一个实施方案中,组合物是适于口腔施用的形式,例如以常规方式配制的片剂、锭剂、凝胶、贴剂或膜(参见,例如,Pather等,″Current status and the future ofbuccal drug delivery systems,″Expert Opin.Drug Deliv.5(5):531-542(2008))。在另一个实施方案中,组合物是适于牙龈施用的形式,例如,包含聚乙烯醇、壳聚糖、聚卡波非、羟丙基纤维素或Eudragit S-100的聚合物膜,如Padula等,″In Vitro Evaluation of Mucoadhesive Films for Gingival Administration of Lidocaine,″AAPS PharmSciTech 14(4):1279-1283(2013)公开的。在另一个实施方案中,组合物是适于眼内施用的形式。

[0269] 在一个实施方案中,式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物根据常规程序配制成适合于向人类口服施用的组合物。待口服递送的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物可以是例如片剂、胶囊、软胶囊、囊片、锭剂、水性或油性溶液、悬浮液、颗粒、微粒、多颗粒、粉末、乳液、糖浆或酏剂。当式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物并入口服片剂中时,这样的片剂可以是压缩、片剂磨碎物、肠溶衣、糖衣、膜包衣、多重压缩或多层包衣。用于制备固体口服剂型的技术和组合物描述于Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets(Lieberman等编,第2版,Marcel Dekker,Inc.,1989and 1990中。用于制备片剂(压缩和模塑)、胶囊(硬和软明胶)和丸剂的技术和组合物也由King,″Tablets,Capsules,and Pills,″第1553-1593页in Remington′s Pharmaceutical Sciences(Osol编,第16版,Mack Publishing,Easton,PA,1980)描述。

[0270] 液体口服剂型包括水性和非水性溶液、乳液、悬浮液,以及由非泡腾颗粒重构的溶液和/或悬浮液,任选地含有一种或多种合适的溶剂、防腐剂、乳化剂、助悬剂、稀释剂、甜味剂、着色剂、调味剂等。用于制备液体口服剂型的技术和组合物描述于Pharmaceutical

Dosage Forms:Disperse Systems(Lieberman等编,第2版,Marcel Dekker,Inc.,1996和1998)中。

[0271] 口服施用的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物可含有一种或多种试剂,例如甜味剂,如果糖、阿斯巴甜或糖精;调味剂,如薄荷、冬青油或樱桃;着色剂;和防腐剂,以提供药学上可口的制剂。此外,在片剂或丸剂形式的情况下,组合物可以包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而在延长的时间段内提供持续作用。围绕渗透活性驱动化合物的选择性渗透膜也适用于口服施用的组合物。在后面这些平台中,来自胶囊周围环境的流体被驱动化合物吸收,驱动化合物膨胀以通过孔移动药剂或药剂组合物。与立即释放制剂的尖峰曲线相反,这些递送平台可提供基本上零级的递送曲线。还可以使用延时材料,例如甘油单硬脂酸酯或甘油硬脂酸酯。口服组合物可包含标准赋形剂,例如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素和碳酸镁。在一个实施方案中,赋形剂是药用级的。

[0272] 当式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物待肠胃外注射时,其可以是例如等渗无菌溶液的形式。或者,当式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物待吸入时,其可以配制成干燥的气溶胶或者可以配制成水溶液或部分水溶液。

[0273] 在另一个实施方案中,式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物可以配制用于静脉内施用。在某些实施方案中,静脉内施用的组合物包含无菌等渗水性缓冲液。必要时,组合物还可包含增溶剂。用于静脉内施用的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物可以任选地包含局部麻醉剂,例如苯佐卡因或丙胺卡因,以减轻注射部位的疼痛。通常,成分可以分开或混合在一起在单位剂型中提供,例如作为指示活性剂的量的密封容器如安瓿或小药囊中的干燥的冻干粉末或无水浓缩物。当式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物待通过输注施用时,其可以例如用含有无菌药用级水或盐水的输液瓶分配。当式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物通过注射施用时,可以提供无菌注射用水或盐水的安瓿,以便在施用前混合各成分。

[0274] 有效治疗或预防病症的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的量可以通过标准临床技术确定。此外,可任选地采用体外和/或体内测定来帮助确定最佳剂量范围。所采用的精确剂量还取决于例如施用途径和病症的严重程度,并且可以根据从业者的判断和/或每种动物的情况来决定。在其另一些实例中,取决于所治疗动物的体重和身体状况(例如,肝和肾功能)、待治疗的疾病、症状的严重程度、剂量间隔的频率、任何有害的副作用的存在,以及所使用的特定化合物等,必然发生变化。

[0275] 式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的合适的有效剂量在一个实施方案中为每天约0.0002mg/kg至约25mg/kg动物体重,在另一个实施方案中为约0.00025mg/kg/天至约20mg/kg/天,在

另一个实施方案中为约15mg/kg/天至约600mg/kg/天，在另一个实施方案中为约20mg/kg/天至约600mg/kg/天，在另一个实施方案中为约25mg/kg/天至约600mg/kg/天，在另一个实施方案中为约30mg/kg/天至约600mg/kg/天。在另一个实施方案中，有效剂量为约10.0mg/kg/天或更低。在某些实施方案中，式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的合适的有效剂量为约0.0002mg/kg/天至约10mg/kg/天、约0.001mg/kg/天至约10mg/kg/天、约0.002mg/kg/天至约10mg/kg/天、约0.003mg/kg/天至约10mg/kg/天、约0.0005mg/kg/天至约5.0mg/kg/天、约0.001mg/kg/天至约2.5mg/kg/天、约0.002mg/kg/天至约2.0mg/kg/天、或约0.002mg/kg/天至约1.0mg/kg/天。在另一个实施方案中，有效剂量为约1.0mg/kg/天或更低。在某些其他实施方案中，式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的合适的有效剂量为约0.001mg/kg/天至约1.0mg/kg/天、约0.002mg/kg/天至约0.8mg/kg/天、约0.0025mg/kg/天至约0.5mg/kg/天、约0.003mg/kg/天至约0.15mg/kg/天、约0.006mg/kg/天至约0.12mg/kg/天、或约0.010mg/kg/天至约0.10mg/kg/天。应理解，对于这些剂量，术语“天”是指从施用式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的时间开始的24小时周期。例如，对于普通的夜晚睡眠周期，如果式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物在9:30PM施用，则该“天”在下一个日历日的9:29PM结束。在另一个实例中，对于轮班工人的睡眠周期，如果式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物在8:15AM施用，则该“天”在下一个日历日的8:14AM结束。

[0276] 作为单次剂量施用的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的合适的有效剂量为约0.06mg至约600mg、约0.05mg至约50mg、约0.12mg至约600mg、约0.10mg至约30mg、约0.10mg至约20mg、约0.10mg至约15mg、约0.10mg至约10mg、约0.10mg至约8mg、约0.10mg至约7mg、约0.15mg至约30mg、约0.15mg至约20mg、约0.15mg至约15mg、约0.15mg至约10mg、约0.15mg至约8mg、约0.15mg至约7mg、约0.18mg至约9mg、约0.18mg至约6mg、约0.18mg至约4.0mg、约0.2mg至约30mg、约0.2mg至约20mg、约0.2mg至约15mg、约0.2mg至约10mg、约0.2mg至约8mg、约0.2mg至约7mg、约0.2mg至约6.0mg、约0.2mg至约4.0mg、约0.2mg至约3.0mg、约0.2mg至约2.0mg、约0.2mg至约1.0mg、约0.5mg至约6.0mg、约0.5mg至约4.0mg、约0.5mg至约3.0mg、约0.5mg至约2.0mg、约0.5mg至约1.0mg、约0.6mg至约6.0mg、或约0.6mg至约4.0mg，但是在某些实施方案中，为约0.05mg、约0.06mg、约0.07mg、约0.08mg、约0.09mg、约0.100mg、约0.120mg、约0.125mg、约0.150mg、约0.175mg、约0.200mg、约0.225mg、约0.250mg、约0.275mg、约0.30mg、约0.35mg、约0.40mg、约0.45mg、约0.50mg、约0.55mg、约0.60mg、约0.65mg、约0.70mg、约0.75mg、约0.80mg、约0.85mg、约0.90mg、约0.95mg、约1.00mg、约1.25mg、约1.50mg、约1.75mg、约2.00mg、约2.25mg、约2.50mg、约2.75mg、约3.00mg、约3.25mg、约3.50mg、约3.75mg、约4.0mg、约4.5mg、约5.0mg、约5.5mg、约6.0mg、约6.5mg、约7.0mg、约7.5mg、约8.0mg、约9.0mg、约10mg、约12mg、约12.5mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约40mg、约50mg、约70mg、约100mg、约120mg、约150mg、约175mg、或约200mg。如本领域技术人员所知，对于人类动物，可以通过将mg剂量除以60kg(本领域公认的人类动物的平均质量)将单次每日

剂量(mg)转换为mg/kg/天剂量。例如,将1.25mg的人单次每日剂量转化为约0.021mg/kg/天的剂量。

[0277] 本文所述的有效剂量是指施用的总量;即,如果多于一种式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物,则有效剂量对应于施用的总量。

[0278] 施用可以是单次剂量或分剂量。在一个实施方案中,有效剂量(dose或dosage amount)仅在需要时(必要时)施用,例如,在不能容易地实现睡眠,或在夜间觉醒然后不能容易地返回睡眠的情况下。在另一个实施方案中,约每24小时(例如在准备睡眠时)施用有效剂量,直至病症减轻。在另一个实施方案中,在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。在另一个实施方案中,在连续两日在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。在另一个实施方案中,在连续三日在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。在另一个实施方案中,在连续四日在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。在另一个实施方案中,在连续五日在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。在另一个实施方案中,在连续六日在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。在另一个实施方案中,在连续七日在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。在另一个实施方案中,在连续八日在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。在另一个实施方案中,在连续九日在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。在另一个实施方案中,在连续10日在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。在另一个实施方案中,在至多连续12日在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。在另一个实施方案中,在连续12日在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。在另一个实施方案中,在至多连续14日在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。在另一个实施方案中,在连续14日在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。在另一个实施方案中,在至多连续21日在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。在另一个实施方案中,在连续21日在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。在另一个实施方案中,在至多连续28日在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。在另一个实施方案中,在连续28日在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。在另一个实施方案中,在至少连续28日在准备睡眠时施用单次有效剂量以减轻病症。

[0279] 在一个实施方案中,在动物的中值习惯睡觉时间之前约60分钟施用有效剂量。在另一个实施方案中,在动物的中值习惯睡觉时间之前约45分钟施用有效剂量。在另一个实施方案中,在动物的中值习惯睡觉时间之前约30分钟施用有效剂量。在另一个实施方案中,在动物的中值习惯睡觉时间之前约20分钟施用有效剂量。在另一个实施方案中,在动物的中值习惯睡觉时间之前约20分钟或少于20分钟施用有效剂量。在另一个实施方案中,在动物的中值习惯睡觉时间之前约15分钟施用有效剂量。在另一个实施方案中,在动物的中值习惯睡觉时间之前约15分钟或少于15分钟施用有效剂量。在另一个实施方案中,在动物的中值习惯睡觉时间之前约10分钟施用有效剂量。在另一个实施方案中,在动物的中值习惯睡觉时间之前约10分钟或少于10分钟施用有效剂量。在另一个实施方案中,在动物的中值习惯睡觉时间之前约5分钟施用有效剂量。在另一个实施方案中,在动物的中值习惯睡觉时间之前约5分钟或少于5分钟施用有效剂量。在另一个实施方案中,在动物的中值习惯睡觉时间之前约2分钟施用有效剂量。在另一个实施方案中,在动物的中值习惯睡觉时间之前约2分钟或少于2分钟施用有效剂量。在另一个实施方案中,在动物的中值习惯睡觉时间之前

约1分钟施用有效剂量。

[0280] 在一个实施方案中，根据本公开的包含式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的组合物用作药物。在另一个实施方案中，公开了包含式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的组合物，其可用于制备包含所述组合物的药物。

[0281] 在另一个实施方案中，包含式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的组合物可用作治疗或预防睡眠障碍的药物。在另一个实施方案中，包含式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的组合物可用作治疗或预防睡眠障碍的药物，其中所述睡眠障碍是失眠病症、睡眠过度病症、昼夜节律睡眠-觉醒障碍、酒精诱导的睡眠障碍或其任何组合。

[0282] 在另一个实施方案中，包含式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的组合物可用作治疗睡眠障碍的药物。在另一个实施方案中，包含式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的组合物可用作治疗睡眠障碍的药物，其中所述睡眠障碍是失眠病症、睡眠过度病症、昼夜节律睡眠-觉醒障碍、酒精诱导的睡眠障碍或其任何组合。

[0283] 在另一个实施方案中，包含式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的组合物可用作预防睡眠障碍的药物。在另一个实施方案中，包含式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的组合物可用作预防睡眠障碍的药物，其中所述睡眠障碍是失眠病症、睡眠过度病症、昼夜节律睡眠-觉醒障碍、酒精诱导的睡眠障碍或其任何组合。

[0284] 在另一个实施方案中，包含式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的组合物可用作治疗或预防失眠病症的药物。在另一个实施方案中，包含式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的组合物可用作治疗失眠病症的药物。在另一个实施方案中，包含式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的组合物可用作预防失眠病症的药物。

[0285] 在另一个实施方案中，包含式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的组合物可用作治疗或预防酒精诱导的睡眠障碍的药物。在另一个实施方案中，包含式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的组合物可用作治疗酒精诱导的睡眠障碍的药物。在另一个实施方案中，包含式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的组合物可用作预防酒精诱导的睡眠障碍的药物。

[0286] 对于任何这些用途，包含式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐

或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的组合物还可以在药物中包含第二治疗剂。

[0287] 治疗或预防有需要的动物中的病症的方法可以进一步包括向施用式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物(即第一治疗剂)的动物共施用第二治疗剂。在一个实施方案中,第二治疗剂以有效量施用。

[0288] 取决于药剂,第二治疗剂的有效量是本领域技术人员已知的。然而,根据本公开确定第二治疗剂的最佳有效量范围完全在本领域技术人员的范围内。组合的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物和第二治疗剂可相加或协同作用以治疗相同的病症,或者它们可以彼此独立地作用,使得式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物治疗或预防病症,并且第二治疗剂治疗或预防第二障碍,所述第二障碍可以与所述病症相同或不同。在本公开的一个实施方案中,其中向动物共施用第二治疗剂以治疗病症(例如,睡眠障碍),式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的最小有效量可小于在不施用第二治疗剂时其最小有效量。在该实施方案中,式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物和第二治疗剂可协同作用以治疗或预防病症。

[0289] 在一个实施方案中,式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物与第二治疗剂作为包含有效量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物和有效量的第二治疗剂的单一组合物同时施用。或者,包含有效量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的组合物与包含有效量的第二治疗剂的第二组合物同时施用。在另一个实施方案中,在施用有效量的第二治疗剂之前或之后施用有效量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物。在该实施方案中,在第二治疗剂发挥其治疗作用的同时施用式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物,或者在式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物发挥其用于治疗或预防病症的治疗效果的同时施用第二治疗剂。

[0290] 第二治疗剂可以是但不限于阿片类激动剂、非阿片类镇痛药、非甾体类抗炎药、抗偏头痛药、第二镇静剂或催眠药、Cox-II抑制剂、5-脂氧合酶抑制剂、止吐药、β-肾上腺素能阻滞剂、抗惊厥药、抗抑郁药、Ca^{2+}通道阻滞剂、抗癌剂、治疗或预防UI的药剂、治疗或预防焦虑症的药剂、治疗或预防记忆障碍的药剂、治疗或预防肥胖的药剂、治疗或预防便秘的药剂、治疗或预防咳嗽的药剂、治疗或预防腹泻的药剂、治疗或预防高血压的药剂、治疗或预防癫痫的药剂、治疗或预防厌食/恶病质的药剂、治疗或预防药物滥用的药剂、治疗或预防溃疡的药剂、治疗或预防IBD的药剂、治疗或预防IBS的药剂、治疗或预防成瘾性疾病的药剂、治疗或预防帕金森病和帕金森症的药剂、治疗或预防中风的药剂、治疗或预防癫痫发作

的药剂、治疗或预防瘙痒症的药剂、治疗或预防精神病的药剂、治疗或预防亨廷顿氏舞蹈病的药剂、治疗或预防ALS的药剂、治疗或预防认知障碍的药剂、治疗或预防偏头痛的药剂、抑制呕吐的药剂、治疗或预防运动障碍的药剂、治疗或预防抑郁症的药剂，或其任何混合物。

[0291] 有用的阿片类激动剂的实例包括但不限于阿芬太尼(alfentanil)、烯丙罗定(allylprodine)、阿法罗定(alphaprodine)、阿尼利定(anileridine)、苄吗啡(benzylmorphine)、贝齐米特(bezitramide)、丁丙诺啡(buprenorphine)、布托啡诺(butorphanol)、氯尼他秦(clonitazene)、可待因(codeine)、地索吗啡(desomorphine)、右吗拉胺(dextromoramide)、地佐辛(dezocine)、地恩丙胺(diampromide)、diamorphone、二氢可待因(dihydrocodeine)、二氢吗啡(dihydromorphine)、地美沙多(dimenoxadol)、地美庚醇(dimepheptanol)、二甲噻丁(dimethylthiambutene)、吗苯丁酯(dioxaphetyl butyrate)、地匹哌酮(dipipanone)、伊他唑辛(eptazocine)、依索庚嗪(ethoheptazine)、乙甲噻丁(ethylmethylthiambutene)、乙基吗啡(ethylmorphine)、依托尼嗪(etonitazene)、芬太尼(fentanyl)、海洛因(heroin)、氢可酮(hydrocodone)、氢吗啡酮(hydromorphone)、羟哌替啶(hydroxypethidine)、异美沙酮(isomethadone)、凯托米酮(ketobemidone)、左啡诺(levorphanol)、左芬啡烷(levophenacylmorphan)、洛芬太尼(lofentanil)、哌替啶(meperidine)、美普他酚(meptazinol)、美他佐辛(metazocine)、美沙酮(methadone)、美托酮(metopon)、吗啡(morphine)、麦罗啡(myrophine)、纳布啡(nalbuphine)、那碎因(narceine)、尼克吗啡(nicomorphine)、去甲左啡诺(norlevorphanol)、去甲美沙酮(normethadone)、烯丙吗啡(nalorphine)、去甲吗啡(normorphine)、诺匹哌酮(norpipanone)、阿片(opium)、羟考酮(oxycodone)、羟吗啡酮(oxymorphone)、阿片全碱(papaveretum)、喷他佐辛(pentazocine)、苯吗庚酮(phenadoxone)、非诺吗烷(phenomorphan)、非那佐辛(phenazocine)、苯哌利定(phenoperidine)、匹米诺定(piminodine)、哌腈米特(piritramide)、普罗庚嗪(proheptazine)、二甲哌替啶(promedol)、异丙哌替啶(properidine)、丙吡兰(propiram)、右丙氧芬(propoxyphene)、舒芬太尼(sufentanil)、替利定(tilidine)、曲马多(tramadol)，其药学上可接受的盐或溶剂合物，或其任何混合物。

[0292] 在某些实施方案中，阿片类激动剂是可待因、氢吗啡酮、氢可酮、羟考酮、二氢可待因、二氢吗啡、吗啡、曲马多、羟吗啡酮，其药学上可接受的盐或溶剂化物，或其任何混合物。

[0293] 有用的非阿片类镇痛药的实例包括但不限于非甾体抗炎药，例如阿司匹林、布洛芬、双氯芬酸、萘普生、苯恶洛芬(benoxaprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、非诺洛芬(fenoprofen)、氟布芬(flubufen)、酮洛芬(ketoprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、吡洛芬(piroprofen)、咔洛芬(carprofen)、奥沙普嗪(oxaprozin)、普拉洛芬(pramoprofen)、莫拉洛芬(muroprofen)、三氧洛芬(trioxaprofen)、舒洛芬(suprofen)、氨布洛芬(aminoprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、氟洛芬(fluprofen)、布氯酸(bucloxic acid)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、托美丁(tol metin)、佐美酸(zomepirac)、硫平酸(tiopinac)、齐多美辛(zidometacin)、阿西美辛(acemetacin)、芬替酸(fentiaza)、环氯茚酸(clidanac)、奥西平酸(oxpinac)、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、尼氟灭酸(niflumic acid)、托芬那酸(tolfenamic acid)、二氟尼柳(diflurisal)、氟苯柳(flufenisal)、吡罗

昔康(piroxicam)、舒多昔康(sudoxicam)或依索昔康(isoxicam),其药学上可接受的盐,或其任何混合物。其他合适的非阿片类镇痛药非限制性地包括以下化学类别:镇痛药、解热药、非甾体类抗炎药;水杨酸衍生物,包括阿司匹林、水杨酸钠、三水杨酸胆碱镁(choline magnesiu m trisalicylate)、双水杨酸酯(salsalate)、二氟尼柳(diflunisal)、水杨酰水杨酸(salicylsalicylic acid)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)和奥沙拉嗪(olsalazin);对氨基酚衍生物,包括对乙酰氨基酚(acetaminophen)和非那西丁(phenacetin);吲哚和茚乙酸,包括吲哚美辛、舒林酸和依托度酸(etodolac);杂芳基乙酸,包括托美丁、双氯芬酸和酮咯酸;邻氨基苯甲酸(anthranilic acid)(芬那酯(fenamates)),包括甲芬那酸和甲氯芬那酸;烯醇酸,包括昔康类(oxicam)(吡罗昔康、替诺昔康)和吡唑烷二酮(保泰松(phenylbutazone)、oxyphenthartazone);烷酮类,包括萘丁美酮(nabumetone);其药学上可接受的盐;或其任何混合物。关于NSAID的更详细描述,参见Insel,"Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout,"第617-657页in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(Goodman等编,第9版,McGraw-Hill,New York 1996),和Hanson,"Analgesic,Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs,"第1196-1221页in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol.II(Gennaro编,第19版,Mack Publishing,Easton,PA,1995),其全部内容通过引用并入本文。

[0294] 有用的第二镇静剂或催眠药的实例包括但不限于苯并二氮杂卓类药物,包括劳拉西泮、替马西泮和三唑仑;巴比妥类药物,包括苯巴比妥、戊巴比妥和司可巴比妥;所谓的"z-药物",包括扎来普隆、唑吡坦和佐匹克隆;雷美替胺;苏沃雷生;其药学上可接受的盐,或其任何混合物。

[0295] 有用的Cox-II抑制剂和5-脂氧合酶抑制剂的实例及其组合描述于美国专利号6,136,839中,其全部内容通过引用并入本文。有用的Cox-II抑制剂的实例包括但不限于塞来考昔、DUP-697、氟舒胺(flosulide)、美洛昔康、6-MNA、L-745337、罗非考昔、萘丁美酮、尼美舒利、NS-398、SC-5766、T-614、L-768277、GR-253035、JTE-522、RS-57067-000、SC-58125、SC-078、PD-138387、NS-398、氟舒胺、D-1367、SC-5766、PD-164387、艾托考昔(etoricoxib)、伐地考昔、帕瑞考昔,其药学上可接受的盐,或其任何混合物。

[0296] 有用的抗偏头痛药的实例包括但不限于阿吡必利(alpiropride)、溴隐亭、二氢麦角胺、多拉司琼、麦角可宁碱(ergocornine)、麦角异可宁碱(ergocorninine)、麦角环肽(ergocryptine)、麦角新碱(ergonovine)、麦角(ergot)、麦角胺(ergotamine)、乙酸氟西多酮(flumedroxone acetate)、二甲替嗪(fonazine)、酮色林(ketanserin)、麦角乙脲(lisuride)、洛美利嗪(lomerizine)、甲基麦角新碱、美西麦角(methysergide)、美托洛尔(metoprolol)、那拉曲坦(naratriptan)、奥昔托隆(oxetorone)、苯噻啶(pizotyline)、普萘洛尔(propranolol)、利培酮(risperidone)、利扎曲坦(rizatriptan)、舒马曲坦(sumatriptan)、噻吗洛尔(timolol)、曲唑酮(trazodone)、佐米曲坦(zolmitriptan),其药学上可接受的盐,或其任何混合物。

[0297] 有用的抗惊厥药的实例包括但不限于乙酰苯丁脲(acetylpheneturide),阿布妥因(albutoin)、阿洛双酮(aloxidone)、氨鲁米特(aminoglutethimide)、4氨基-3羟基丁酸、苯乳胺(atrolactamide)、贝克拉胺(beclamide)、布拉氨酯(buramate)、溴化钙、卡马西平

(carbamazepine)、桂溴胺(cinromide)、氯美噻唑(clomethiazole)、氯硝西泮、癸氧酰胺(decimemide)、地沙双酮(diethadione)、二甲双酮(dimethadione)、doxenitroin、依特比妥(eterobarb)、乙恶二酮(ethadione)、乙琥胺(ethosuximide)、乙基苯妥英(ethotoin)、非尔氨酯(felbamate)、氟苯乙砜(fluoresone)、加巴喷丁(gabapentin)、5-羟基色氨酸、拉莫三嗪(lamotrigine)、溴化镁、硫酸镁、美芬妥因(mephenytoin)、甲苯巴比妥(mephobarbital)、美沙比妥(metharbital)、美替妥英(methetoin)、甲琥胺(methsuximide)、5-甲基-5-(3-菲基)-乙内酰脲、3-甲基-5-苯基乙内酰脲、那可比妥(narcobarbital)、硝甲西泮(nimetazepam)、硝西泮(nitrazepam)、奥卡西平(oxcarbazepine)、甲乙双酮(paramethadione)、苯乙酰脲(phenacemide)、苯二乙巴比妥(phenetharbital)、苯丁酰脲(pheneturide)、苯巴比妥、苯琥胺(phensuximide)、苯基甲基巴比妥酸、苯妥英(phenytoin)、苯噻妥英钠、溴化钾、普瑞巴林(pregabaline)、普里米酮(primidone)、普罗加胺(progabide)、溴化钠、solanum、溴化锶、琥氯非尼(suclofenide)、舒噻嗪(sulthiame)、四氢萘妥英(tetrantoin)、噻加宾(tiagabine)、托吡酯(topiramate)、三甲双酮(trimethadione)、丙戊酸、丙戊酰胺、氨己烯酸(vigabatrin)、唑尼沙胺(zonisamide),其药学上可接受的盐,或其任何混合物。

[0298] 有用的Ca^{2+}通道阻滞剂的实例包括但不限于苄普地尔(bepridil)、克仑硫卓(clentiazem)、地尔硫卓(diltiazem)、芬地林(fendiline)、加洛帕米(gallopamil)、咪拉地尔(mibefradil)、甲基丁烯胺(prenylamine)、司莫地尔(semotiadil)、特罗地林(terodiline)、维拉帕米(verapamil)、氨氯地平(amlodipine)、阿雷地平(aranidipine)、巴尼地平(bamidipine)、贝尼地平(benidipine)、西尼地平(cilnidipine)、依福地平(efonidipine)、依高地平(elgodipine)、非洛地平(felodipine)、伊拉地平(isradipine)、拉西地平(lacidipine)、乐卡地平(lercanidipine)、马尼地平(manidipine)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼伐地平(nilvadipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)、桂利嗪(cinnarizine)、氟桂利嗪(flunarizine)、利多氟嗪(lidoflazine)、洛美利嗪(lomerizine)、苄环烷(bencyclane)、依他苯酮(etafenone)、泛托法隆(fantofarone)、哌可昔林(perhexiline),其药学上可接受的盐,或其任意混合物。

[0299] 用于治疗或预防UI的有用的治疗剂的实例包括但不限于丙胺大林(propantheline)、丙咪嗪、莨菪碱、奥昔布宁、双环胺,其药学上可接受的盐,或其任何混合物。

[0300] 用于治疗或预防焦虑的有用的治疗剂的实例包括但不限于苯并二氮䓬类,例如阿普唑仑(alprazolam)、溴替唑仑(brotizolam)、利眠宁(chlordiazepoxide)、氯巴占(clobazam)、氯硝西泮、氯氮䓬(clorazepate)、地莫西泮(demoxepam)、地西泮、艾司唑仑、氟马西尼、氟西泮、哈拉西泮、劳拉西泮、咪达唑仑、硝西泮、去甲西泮(nordazepam)、奥沙西泮、普拉西泮、夸西泮(quazepam)、替马西泮(temazepam)和三唑仑;非苯二氮䓬类药物,例如丁螺环酮(buspirone)、吉吡隆(gepirone)、伊沙匹隆(ipsapirone)、替螺酮(tiospirone)、佐匹克隆(zolpicone)、唑吡坦和扎来普隆;镇静剂,例如巴比妥酸盐,例如异戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbital)、仲丁比妥(butabarbital)、布他比妥(butalbital)、甲苯巴比妥、美索比妥(methohexital)、戊巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥

和硫喷妥(thiopental);丙二醇氨基甲酸酯,例如甲丙氨酯和泰巴氨酯(tybamate);其药学上可接受的盐;或其任何混合物。

[0301] 用于治疗或预防腹泻的有用的治疗剂的实例包括但不限于地芬诺酯、洛哌丁胺,其药学上可接受的盐,或其任何混合物。

[0302] 用于治疗或预防癫痫的有用的治疗剂的实例包括但不限于卡马西平、乙琥胺、加巴喷丁、拉莫三嗪、苯巴比妥、苯妥英、普里米酮、丙戊酸、三甲双酮、苯二氮䓬类、γ乙烯基GABA、乙酰唑胺、非尔氨酯,其药学上可接受的盐,或其任何混合物。

[0303] 用于治疗或预防药物滥用的有用的治疗剂的实例包括但不限于美沙酮、地昔帕明、金刚烷胺、氟西汀、丁丙诺啡、阿片激动剂、3-苯氧基吡啶、盐酸左醋美沙朵(levomethadyl acetate hydrochloride)、5-羟色胺拮抗剂,其药学上可接受的盐,或其任何混合物。

[0304] 非甾体抗炎剂、5-脂氧合酶抑制剂、止吐药、β-肾上腺素能阻滞剂、抗抑郁药和抗癌剂的实例是本领域已知的,并且可由本领域技术人员选择。用于治疗或预防记忆障碍、肥胖、便秘、咳嗽、高血压、厌食/恶病质、溃疡、IBD、IBS、成瘾性疾病、帕金森病和帕金森症、中风、癫痫发作、瘙痒症、精神病、亨廷顿氏舞蹈病、ALS、认知障碍、偏头痛、运动障碍、抑郁症和/或治疗、预防或抑制呕吐的有用的治疗剂的实例包括本领域已知的并且可由本领域技术人员选择的那些。

[0305] 本公开的组合物通过包括以下的方法制备:将式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物与药学上可接受的载体或赋形剂混合。可以使用已知的混合化合物(或衍生物)和药学上可接受的载体或赋形剂的方法完成混合。在一个实施方案中,式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物以有效量存在于组合物中。

[0306] 5.7药盒

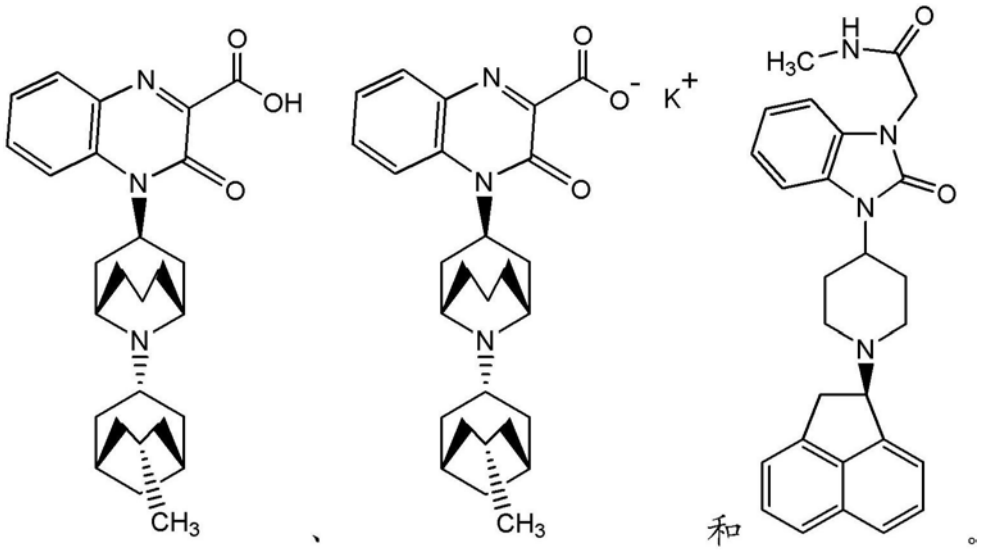
[0307] 本公开还提供了可以简化式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的操作和向动物的施用的药盒。

[0308] 本公开的典型药盒包含式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物的单位剂型。在一个实施方案中,单位剂型包含第一容器,其可以是无菌的,含有有效量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物和药学上可接受的载体或赋形剂。所述药盒可进一步包含标签或印刷说明书,指示式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物治疗或与预防病症的用途。所述药盒可进一步包含第二治疗剂的单位剂型,例如,含有有效量的第二治疗剂和药学上可接受的载体或赋形剂的第二容器。在另一个实施方案中,所述药盒容器,所述容器含有有效量的式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物,有效量的第二治疗剂和药学上可接受的载体或赋形剂。第二治疗剂的实例包括但不限于以上列出的那些。

[0309] 本公开的药盒还可包含用于施用单位剂型的装置。这样的装置的实例包括但不限于注射器、滴液袋、贴片、吸入器和灌肠袋。

[0310] 5.8其他化合物

[0311] 本文提及的其他化合物包括：

[0312] 

405 405K W-212393

[0313] 化合物405的合成(实施例9,第103-108栏)和某些相关性质(实施例18,第116-117栏)尤其公开在美国专利号8,476,271中,其全部内容通过引用并入本文。化合物405K是化合物405的单钾盐;其通过本领域技术人员已知的方法制备。化合物W-212393的合成(实施例18,第20栏)和某些性质(实验实施例1-3和5,第22-22栏)尤其公开在美国专利号7,566,728中,其全部内容通过引用并入本文。在本申请的整个实施例中,使用了化合物W-212393的游离碱,即非盐形式。

[0314] 以下实施例被提出以帮助理解本发明,并且不应解释为具体限制本文描述和要求保护的发明。本发明的这些变化,包括现在已知或以后开发的所有等同物的替代(其将在本领域技术人员的知识范围内)以及制剂的变化或实验设计的变化应被视为落入本文引入的本发明的范围内。

[0315] 6.实施例

[0316] 以下某些实施例涉及通过向需要这样的治疗的动物施用式(1)、(1A)、(1B)或(1C)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物或者式(1D)、(1E)或(1F)化合物或其溶剂合物来治疗或预防睡眠障碍的方法。

[0317] 6.1实施例1:人体试验方案

[0318] 在患有失眠障碍的受试者中进行1阶段、随机化、双盲、单中心、交叉、住院和门诊患者研究,评估化合物(1D)对睡眠效率(“SE”)、持续睡眠潜伏期(“LPS”)、睡眠开始后觉醒(“WASO”)和总睡眠时间(“TST”)的影响。该研究随机分配到多至约40名受试者中,以实现约24名完成者(即完成给药期1和2两者的受试者)。受试者包括患有失眠障碍(由Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第5版,American Psychiatric Association Publishing,Arlington,VA(2013)(″DSM-5″)定义)并且在其他方面没有重大医疗或精神病史的年龄为18至60岁(包括端值)的男性和女性。

[0319] 该研究在两个分开的给药期(给药期1和2)的每一个中利用连续两个给药夜晚口

服施用化合物(1D)或安慰剂,所述两个给药期在10天长的治疗期中间隔大约5天。化合物(1D)在含有0.5%w/w甲基纤维素(METHOCEL A4C Premium,Dow Chemical Co.,Midland,MI)的水性悬浮液中口服施用。通过从给药小瓶施用化合物(1D)的悬浮液,然后进行四次或更多次给药小瓶的无菌水冲洗(每次冲洗20mL)和总共240mL的足够的水,在每位受试者中实现10mg剂量,每位受试者在中值习惯就寝时间前30分钟给药。与化合物(1D)水性悬浮液匹配的安慰剂以相同方式口服施用。由玉米淀粉(UNI-PURE FL,Ingredion Germany GmbH,Hamburg,Germany)的水性悬浮液组成的安慰剂还包含0.5%w/w甲基纤维素(METHOCEL A4C Premium)。

[0320] 研究包括三个阶段:(1)随机化前(至多28天),(2)治疗(10天)和(3)跟进。

[0321] (1)随机化前时期方案包括筛选访问,然后对成功的受试者进行基线访问,各自更详细地描述如下。

[0322] 在筛选访问期间(第-28天至第-8天),获得生命体征、医疗、睡眠和精神病史、实验室测试结果、妊娠测试结果、药物筛选结果、哥伦比亚-自杀严重程度评定量表(“Colombia-suicide severity rating scale,C-SSRS”)评估和ECG。如果需要清洗被禁止的药物,则在筛选期间完成该清洗。成功完成筛选访问的受试者接受睡眠习惯日记,该日记在基线访问之前至少连续七日完成,以便可以评估中值习惯就寝时间。

[0323] 在基线访问期间(第-7天至第-5天),受试者在第-7天的下午或晚上到达临床单位。那时,他们开始停留连续两个夜晚,在此期间,每位受试者在第一晚(夜晚1)进行8小时的连续PSG记录,以评估合格标准并筛除患有睡眠呼吸暂停或周期性肢体运动并伴有觉醒的受试者。成功的受试者在第二晚(夜晚2)进行另外8小时的连续PSG记录,其基于在基线时期的夜晚1和夜晚2获得的数据的平均值确定受试者是否符合睡眠合格标准。在基线访问期间,受试者还实施本研究中使用的心理测试(例如,数字符号替换测试(“digital symbol substitution test,DSST”)、精神运动警戒任务(“psychomotor vigilance task,PVT”)和Karolinksa嗜睡量表(“Karolinksa Sleepiness Scale,KSS”))并使他们自己熟悉情绪状态特性-标准(“profile of mood states-standard,POMS标准”)和睡眠后问卷。为了评估受试者对睡眠质量和数量的看法,睡眠后问卷提出了一些问题,例如“你昨晚上床并关灯后花费了多少分钟入睡?”,“你晚上醒来了多少次?”,以及“从1到10的标度下,1为差,10为好,你对你昨晚的睡眠质量怎么评级?”。在基线访问后,符合所有合格标准的受试者约7天后返回以进入治疗期(给药期1和2)。

[0324] 使用的PSG记录程序的概述如下。EEG电极的标准放置根据国际10-20系统(参见,例如,Jasper,″The ten-twenty electrode system of the international federation,″Electroencephalography Clin.Neurophys.10:371-375(1958))得到,例外之处在于根据AASM睡眠评分手册(Berry等,″The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events:Rules,Terminology and Technical Specifications,″2.0.3版,American Academy of Sleep Medicine,Darien,IL,(2014))将A1-A2标签更改为M1-M2。该系统要求将电极定位在与标志性解剖点的测量关系中。EOG、颏下EMG电极、胫骨前肌EMG电极和气流传感器的标准放置与AASM睡眠评分手册一致。

[0325] 用于EEG记录的电极是旨在用于EEG记录的标准金或银杯电极。这些电极的直径为约4至10mm并连接到具有适当连接器的细线。用于EOG和EMG记录的电极是自粘电极,其直径

为约12mm并且具有卡扣式连接器，使得电极能够连接到具有适当连接器的细线。用于ECG记录的电极是自粘电极，其直径为约12mm并且具有卡扣式连接器，使得电极能够连接到具有适当连接器的细线(例如，3M RED DOT电极或MEDITRACE电极)。

[0326] 在电极放置之前，根据制造商的建议，通过使用棉签在头皮(scalp)和皮肤表面上施加温和的磨砂清洁剂来彻底清洁电极接触点处的头皮和皮肤表面。使用异丙醇擦拭研磨表面。然后将少量的导电EEG糊剂施加到头皮或皮肤表面和杯状电极上。当在期望位置存在面部或身体毛发时，如果可能存在与所需电极放置的不显著偏差，则将电极重新定位至相邻区域，否则就移除面部或身体毛发。

[0327] 所有EEG、EOG、颏下EMG、肢体EMG和ECG电极的电阻抗均小于5千欧；在开始记录之前使用市售阻抗计检查电阻抗。在“熄灯”前45分钟执行每次PSG记录之前校准数字PSG系统。校准涉及使用已知电压的内部产生的输入信号，其用作测量和量化生理数据的基准。数字PSG校准设置如下：

[0328]

通道	低频滤波器(Hz)	高频滤波器(Hz)
EOG	0.3	35
EMG	10	70至120
EEG	0.3	35
ECG	0.3	70
气流	0.1	15

[0329] 以高频滤波器设置的约3倍的最小采样速率进行EEG信号的采集。具体地，使用指定的高频滤波器设置收集的EEG的最小采样速率为每秒至少100个样本，或100Hz。不使用大于256Hz的采样速率。所有PSG数据的最小存储速率为200Hz。

[0330] 生物校准(Biological calibration)或“生物校准(biocalibration)”是这样的过程，其中受试者仰卧在床上静静地醒着并以特定顺序执行特定动作或运动，以便可以评估PSG信号的质量。在熄灯前15分钟进行生物校准。然而，在完成生物校准程序后，受试者立即觉醒，并指示他们坐起来留出合理的时间在熄灯前“稳定下来”。指示受试者在进行生物校准程序时不要不必要地移动他们的头或身体，使得头部或身体运动不会导致掩蔽生物校准信号的伪影。根据以下方案在PSG夜晚进行生物校准程序：

[0331]

受试者的指令	生物校准持续时间	夜晚
“闭着眼睛休息”	30秒的无伪影迹线	所有
“睁着眼睛休息”	30秒的无伪影迹线	所有
“睁开眼睛,”“闭上眼睛”	1分钟 (每次30秒)	所有
“睁开眼睛”	5秒	所有
“向上看,”“向下看”	在30秒的时期中多次	所有
“睁开眼睛”	5秒	所有
“向左看,”“向右看”	在30秒的时期中多次	所有
“咬紧牙关,”“伸出舌头,”“伸出下巴”	5至10秒	所有
“通过口呼吸”	15秒	筛选夜晚
“通过鼻子呼吸”	15秒	筛选夜晚
“屏住呼吸”	5秒	筛选夜晚
“弯曲左脚趾/腿”	5至10秒	筛选夜晚
“弯曲右脚趾/腿”	5至10秒	筛选夜晚

[0332] 以特定顺序显示的记录的18个通道的PSG“筛选蒙太奇”用于夜晚1。以特定顺序显示的记录的12个通道的“治疗蒙太奇”用于夜晚2和治疗夜晚。从筛选蒙太奇中消除以下电极推导或位置以产生治疗蒙太奇:左前胫骨、右前胫骨、鼻/口气流(热敏电阻)、鼻气流(鼻压力传感器)、呼吸感应体积描记术和呼吸感应体积描记术。

[0333] (2)10天治疗期包括间隔约5天的两个给药期(给药期1和2)。一旦确认继续资格,在第1天签到时将受试者随机化到治疗中。给药期1(第1天至第3天)和给药期2(第8天至第10天)各自包括停留连续两个夜晚,在此期间受试者在该给药期的两个夜晚接受相同的研究药物(化合物(1D)或安慰剂)。根据研究随机化方案,在每个给药期中每位受试者的中值习惯就寝时间(由睡眠日记确定的最接近的四分之一小时)前30分钟施用研究药物。对于每个研究期中研究中的所有受试者,在第一个剂量后进行利用显微镜的尿液分析,并在施用研究药物的第2个剂量之前评估结果。还在第1天和第8天签到时以及第3天和第10天离开前进行C-SSRS。

[0334] 在利用研究药物给药的夜晚时间之后,受试者进行8小时的连续PSG记录。通过DSST、KSS、POMS标准和PVT评估次日残留效应,所有这些都从“开灯”后约30分钟开始按照指定的顺序收集。在PSG记录之后,在临床单位中进行所有测试(除了POMS标准,其在开灯开时进行一次),在开灯后30分钟开始,之后每90分钟,在关灯后进行约16小时。每位受试者在开灯后也完成一次睡眠问卷,以便关于睡眠质量和数量评估他们的主观印象。在每个给药期的第二个夜晚给药之前,评估受试者的任何残余睡意。对于表现出持续镇静的受试者,取消第二晚给药。受试者留在临床,直到残余症状最小化。

[0335] 在从给药期1离开(第3天)之前,受试者进行利用显微镜、化学和收集的血液的尿液分析。

[0336] 在每个给药期的第一次给药后立即开始24小时尿液收集。在每个时期的第二次给药后收集血液以确定药物和可能的代谢物的浓度。

[0337] (3)跟进期(第16至19天)包括在研究药物的最后一次给药后进行电话联系7至10天,以监测自上次访问以来的不良反应和伴随药物/治疗的使用。

[0338] 6.2实施例2:统计方法

[0339] 通常,分类变量通过计数(“n”)和受试者的百分比来概括。连续变量通过非缺失观察的数量(“n”)、平均值、标准偏差(“SD”)、平均值的标准误差、中值以及最小值和最大值来概括。

[0340] 全部分析群体(“full-analysis population,FAP”)是随机化并接受研究药物的一个剂量的受试者组。给出了每个治疗组的研究药物暴露。效力的分析群体为FAP。

[0341] 效力终点-主要效力变量是通过PSG测量的化合物(1D)对SE的影响。出于总结和分析的目的,每位受试者每次治疗使用从PSG获得的平均SE。其是对每个治疗期或基线的第1天和第2天的SE取平均值得出的。每个治疗期中的两个PSG夜晚在比较前取平均值。当来自这些天中仅一天的数据可得到时,将可得到的数据作为该时期的测量值。通过使用描述性统计,通过治疗组总结SE的基线、基线后和相对于基线的变化。使用混合模型方法进行比较化合物(1D)与安慰剂的统计分析,所述混合模型方法包括作为固定效应的时期、顺序和治疗,作为随机效应的顺序内的受试者,以及作为协变量的SE的基线测量。使用0.05的双侧显著性水平进行比较。

[0342] 受试者经历8小时的PSG记录,并且由中央阅读器收集PSG并评分。根据基于30秒时段的AASM标准条件,对睡眠阶段进行评分。比较两个治疗期(化合物(1D)与安慰剂)之间的多导睡眠图参数,包括LPS、REM潜伏期、NAW、TST、WASO以及N1、N2、N3和REM阶段的总分钟。还比较了两个治疗期(化合物(1D)与安慰剂)之间通过睡眠后问卷测量的睡眠质量和睡眠深度。

[0343] 通过使用描述性统计,通过治疗组总结WASO的基线、基线后和相对于基线的变化。使用混合模型方法进行统计分析,所述混合模型方法包括作为固定效应的时期、顺序和治疗,作为随机效应的顺序内的受试者,以及作为协变量的WASO的基线测量。

[0344] 其他次要变量(LPS;TST;N1、N2、N3和REM阶段的总分钟数;REM潜伏期;通过PSG测量的NAW;以及通过睡眠后问卷测量的睡眠质量和睡眠深度)如上文对于WASO参数详细描述的进行总结和分析。通过DSST、KSS、POMS标准和PVT测量的次日残留效应参数使用描述性统计进行总结。

[0345] 缺失数据处理-对于分析相对于基线的变化,基线通常被定义为按计划在第-6天或更早的给药前评估。如果该值不可得,则使用给药前的最后一个非缺失值。否则,将缺失的观察结果处理为随机缺失,并且不进行数据插补。

[0346] 样本量确定-支持样本量估计的基本原理来自Scharf等公开的PSG研究结果(″A multicenter,placebo-controlled study evaluating zolpidem in the treatment of chronic insomnia,″J.Clin.Psychiatry55(5):192-199(1994))。在慢性失眠病症患者中通过PSG测量的低剂量10mg唑吡坦组的平均百分比SE通常比安慰剂组高7%,表现为增加25至40分钟。此外,在Roth等的出版物中(″A2-night,3-period,crossover study of ramelteon′s efficacy and safety in older adults with chronic insomnia,″Curr.Med.Res.Opin.23(5).:1005-1014(2007)),活性和安慰剂之间差异的SD为约9。在没有关于SE的ORL-1活性剂量的预先存在的信息的情况下,在该研究中使用10的SD作为分散的保守估计。

[0347] 安全性-使用Medical Dictionary for Regulatory Activities(“Med DRA”,版

本16.1)将受试者的不良反应(“AE”)分为优选术语和相关系统器官类别(“SOC”)。治疗出现的AE(“TEAE”)定义为在研究药物的第一剂量之后开始或严重性增加的AE。在研究药物的第一剂量之后出现的AE被认为是TEAE并且被分配给最近施用的治疗。通过Me dDRA首选术语呈现每个治疗组的AE发生率来总结治疗出现的AE,其嵌套在安全性群体的SOC中。

[0348] 6.3实施例3:睡眠效率结果

[0349] 对于上述实施例1和2中描述的每个时期获得的完整SE数据集在下表1中在双线上方提供;筛选和治疗的汇编和分析见表1中的双线下方。

[0350] 表1:每晚给药后8小时期间睡眠效率(“SE”)的总结(全部分析群体)

[0351]

	安慰剂 (N=21)	化合物(1D) (N=19)	整体 (N=22)
筛选期(基线) 夜晚 1			
n			22
平均值(SD)			71.67 (13.899)
中值			77.60
最小值, 最大值			32.5, 87.7
筛选期(基线) 夜晚 2			
n			22
平均值(SD)			78.84 (7.316)
中值			79.12
最小值, 最大值			63.0, 90.2
治疗期 1 夜晚 1			
n	11	11	22
平均值 (SD)	80.12 (10.828)	88.33 (6.777)	84.23 (9.786)
中值	81.25	87.40	86.30
最小值, 最大值	60.2, 92.2	74.7, 97.7	60.2, 97.7
治疗期 1 夜晚 2			
n	10	11	21
平均值 (SD)	84.45 (7.020)	91.63 (4.078)	88.21 (6.633)
中值	86.41	92.29	91.25
最小值, 最大值	70.2, 93.4	80.7, 95.6	70.2, 95.6
治疗期 2 夜晚 1			
n	10	8	18
平均值 (SD)	75.58 (14.615)	93.56 (2.488)	83.57 (14.147)
中值	77.08	94.38	88.37
最小值, 最大值	39.7, 90.0	88.3, 95.5	39.7, 95.5
治疗期 2 夜晚 2			
n	10	8	18
平均值 (SD)	80.73 (5.727)	93.23 (1.790)	86.28 (7.716)
中值	81.25	93.80	87.24
最小值, 最大值	67.1, 88.9	90.8, 95.7	87.1, 95.7
筛选期平均值(基线)			
n			22
平均值(SD)			75.258 (8.5767)
中值			76.745
最小值, 最大值			47.76, 87.24
治疗期平均值			
n	21	19	22
平均值(SD)	79.751 (9.5037)	91.419 (3.8701)	85.294 (9.3835)

[0352]

LSM (STDE)	79.74 (1.492)	91.53 (1.588)	N/A
中值	83.178	92.396	86.432
最小值, 最大值	53.39, 91.72	81.72, 96.67	53.39, 96.67
相对于基线的变化			
n	21	19	22
平均值(SD)	4.488 (9.0922)	15.986 (7.9225)	9.950 (10.2554)
LSM (STDE)	4.40 (1.492)	16.18 (1.588)	N/A
中值	5.469	15.365	9.427
最小值, 最大值	-11.46, 26.93	2.60, 41.25	-11.46, 41.25
统计测试			
药效差异(LSM (STDE))		11.79 (2.180)	
95% 置信区间		(7.17, 16.41)	
P-值		0.0000581	

[0353] 下表2总结了SE测定的结果;图1中的条形图提供SE的图形表示,其中“平均值”条表示每个研究期的夜晚1和夜晚2的评估的平均值。

[0354] 表2:SE测定的结果

[0355]

睡眠效率(SE, %)	安慰剂 (N=21)	化合物 (1D) (N=19)
平均值基线(SD)	75.3 (8.8)	75.4 (8.7)
治疗期平均值(SD)	79.8 (9.5)	91.4 (3.9)
相对于基线的 LSM 变化 (STDE)	4.4 (1.5)	16.2 (1.6)
LSM 效果差异 (STDE)	--	11.8 (2.2)
P-值	--	< 0.001

[0356] 从图1和表2中的数据可以明显看出,治疗组的主要效力变量睡眠效率显著增加,表现出11.8分钟的LSM增加效果。

[0357] 6.4实施例4:持续睡眠潜伏期的结果

[0358] 对于上述实施例1和2中描述的每个时期获得的完整LPS数据集在下表3中在双线上方提供;筛选和治疗的汇编和分析见于表3中的双线下方。

[0359] 表3:每晚持续睡眠潜伏期(“LPS”)(以分钟计)的总结(全部分析群体)

[0360]

	安慰剂 (N=21)	化合物(1D) (N=19)	整体 (N=22)
筛选期(基线) 夜晚 1			
n			22
平均值(SD)			52.43 (42.691)
中值			41.00
最小值, 最大值			15.0, 218.5
筛选期(基线) 夜晚 2			
n			22
平均值(SD)			49.18 (32.649)
中值			38.75
最小值, 最大值			18.0, 142.5
治疗期 1 夜晚 1			
n	11	11	22
平均值 (SD)	36.00 (31.470)	25.68 (15.691)	30.84 (24.834)
中值	26.50	24.50	25.00
最小值, 最大值	8.0, 113.0	6.0, 58.0	6.0, 113.0
治疗期 1 夜晚 2			
n	10	11	21
平均值 (SD)	23.75 (15.203)	20.73 (29.755)	22.17 (23.433)
中值	18.50	15.00	15.00
最小值, 最大值	0.0, 47.0	0.0, 105.0	0.0, 105.0
治疗期 2 夜晚 1			
n	10	8	18
平均值 (SD)	44.95 (37.753)	12.75 (14.425)	30.64 (33.336)
中值	28.00	9.00	16.75
最小值, 最大值	11.0, 119.5	0.0, 46.0	0.0, 119.5
治疗期 2 夜晚 2			
n	10	8	18
平均值 (SD)	38.50 (23.287)	12.50 (9.350)	26.94 (22.357)
中值	33.00	11.50	20.00
最小值, 最大值	5.5, 70.0	0.5, 29.5	0.5, 70.0
筛选期平均值(基线)			
n			22
平均值(SD)			50.807 (27.4393)
中值			41.875
最小值, 最大值			20.75, 125.25
治疗期平均值			
n	21	19	22
平均值(SD)	35.488 (22.6018)	18.750 (15.6310)	27.538 (21.4775)
LSM (STDE)	35.58 (4.305)	18.14 (4.579)	N/A
中值	28.500	15.000	21.125
最小值, 最大值	8.25, 78.25	2.00, 70.25	2.00, 78.25
相对于基线的变化			
n	21	19	22
平均值(SD)	-16.610 (34.7399)	-29.918 (23.3435)	-22.931 (30.2606)

LSM (STDE)	-14.89 (4.306)	-32.33 (4.580)	N/A
中值	-17.500	-27.250	-23.025
最小值, 最大值	-102.75, 49.25	-87.75, 8.75	-102.75, 49.25

[0361]

统计测试	
药效差异(LSM (STDE))	-17.44 (6.292)
95% 置信区间	(-30.77, -4.10)
P-值	0.0136

[0362] 下表4总结了LPS测定的结果;图2中的条形图提供LPS的图形表示,其中“平均值”条表示每个研究期的夜晚1和夜晚2的评估的平均值。

[0363] 表4:LPS测定的结果

[0364]

持续睡眠潜伏期 (LPS, min.)	安慰剂 (N=21)	化合物 (1D) (N=19)
平均值基线(SD)	52.1 (27.4)	48.7 (23.0)
治疗期平均值(SD)	35.5 (22.6)	18.8 (15.6))
相对于基线的 LSM 变化 (STDE)	-14.9 (4.3)	-32.3 (4.6)
LSM 效果差异 (STDE)	--	-17.4 (6.3)
P-值	--	0.0136

[0365] 从图2和表4中的数据可以明显看出,治疗组的次要效力变量持续睡眠潜伏期显著减少,表现出17.4分钟的LSM减少效果。

[0366] 6.5实施例5:睡眠开始后觉醒的结果

[0367] 对于上述实施例1和2中描述的每个时期获得的完整WASO数据集在下表5中在双线上方提供;筛选和治疗的汇编和分析见于表5中的双线下方。

[0368] 表5:每晚睡眠开始后觉醒(“WASO”)(以分钟计)的总结(全部分析群体)

[0369]

	安慰剂 (N=21)	化合物(1D) (N=19)	整体 (N=22)
筛选期(基线) 夜晚 1			

[0370]

n			22
平均值(SD)			91.59 (65.222)
中值			67.25
最小值, 最大值			28.5, 306.0
筛选期(基线) 夜晚 2			
n			22
平均值(SD)			59.50 (32.539)
中值			52.00
最小值, 最大值			19.0, 161.0
治疗期 1 夜晚 1			
n	11	11	22
平均值 (SD)	59.27 (27.021)	35.95 (29.815)	47.61 (30.222)
中值	59.00	29.50	41.50
最小值, 最大值	18.0, 104.5	7.5, 111.5	7.5, 111.5
治疗期 1 夜晚 2			
n	10	11	21
平均值 (SD)	55.75 (28.412)	25.68 (12.515)	40.00 (26.045)
中值	50.75	25.50	30.00
最小值, 最大值	23.5, 106.5	4.0, 52.0	4.0, 106.5
治疗期 2 夜晚 1			
n	10	8	18
平均值 (SD)	79.70 (58.140)	15.63 (4.299)	51.22 (53.577)
中值	55.75	15.75	31.00
最小值, 最大值	30.0, 206.5	9.5, 22.5	9.5, 206.5
治疗期 2 夜晚 2			
n	10	8	18
平均值 (SD)	58.20 (39.398)	23.44 (8.946)	42.75 (34.215)
中值	48.25	22.75	29.75
最小值, 最大值	16.0, 140.5	12.5, 38.5	12.5, 140.5

[0371]

筛选期平均值(基线)			
n			22
平均值(SD)			75.545 (44.3455)
中值			67.750
最小值, 最大值			26.75, 233.50
治疗期平均值			
n	21	19	22
平均值(SD)	63.262 (36.0320)	26.066 (16.2181)	45.594 (33.7796)
LSM (STDE)	53.74 (5.633)	25.28 (5.990)	N/A
中值	56.750	22.250	32.000
最小值, 最大值	22.75, 173.50	11.00, 51.75	11.00, 173.50
相对于基线的变化			
n	21	19	22
平均值(SD)	-10.898 (36.4550)	-50.545 (42.1544)	-29.730 (43.6316)
LSM (STDE)	-11.58 (5.633)	-50.04 (5.990)	N/A
中值	-14.000	-47.250	-24.375
最小值, 最大值	-89.50, 54.50	-185.50, 29.50	-185.50, 54.50
统计测试			
药效差异(LSM (STDE))		-38.46 (8.222)	
95% 置信区间		(-55.89, -21.03)	
P-值		0.0003	

[0372] 下表6总结了WASO测定的结果;图3中的条形图提供WASO的图形表示,其中“平均值”条表示每个研究期的夜晚1和夜晚2的评估的平均值。

[0373] 表6:WASO测定的结果

[0374]

睡眠开始后觉醒(WASO, min.)	安慰剂 (N=21)	化合物 (1D) (N=19)
平均值基线(SD)	74.2 (44.9)	76.6. (43.2)
治疗期平均值(SD)	63.3 (36.0)	26.1 (16.2)
相对于基线的 LSM 变化 (STDE)	-11.6 (5.6)	-50.0 (6.0)
LSM 效果差异 (STDE)	--	-38.5 (8.2)
P-值	--	0.0003

[0375] 从图3和表6中的数据可以明显看出,治疗组的次要效力变量睡眠开始后觉醒显著减少,表现出38.5分钟的LSM减少效果。

[0376] 6.6实施例6:总睡眠时间结果

[0377] 对于上述实施例1和2中描述的每个时期获得的完整TST数据集在下表7中在双线上方提供;筛选和治疗的汇编和分析见于表7中的双线下方。

[0378] 表7:每晚总睡眠时间("TST")(以分钟计)的总结(全部分析群体)

[0379]

	安慰剂 (N=21)	化合物(1D) (N=19)	整体 (N=22)
筛选期(基线) 夜晚 1			
n			22
平均值(SD)			344.02 (66.717)
中值			372.50
最小值, 最大值			156.0, 421.0
筛选期(基线) 夜晚 2			
n			22

[0380]

平均值(SD)			378.45 (35.119)
中值			379.75
最小值, 最大值			302.5, 433.0
治疗期 1 夜晚 1			
n	11	11	22
平均值 (SD)	369.73 (90.385)	424.00 (32.530)	396.86 (71.872)
中值	390.00	419.50	414.25
最小值, 最大值	128.0, 442.5	358.5, 469.0	128.0, 469.00
治疗期 1 夜晚 2			
n	10	11	21
平均值 (SD)	405.35 (33.696)	439.82 (19.572)	423.40 (31.838)
中值	414.75	443.00	438.00
最小值, 最大值	337.0, 448.5	387.5, 459.0	337.0, 459.0
治疗期 2 夜晚 1			
n	10	8	18
平均值 (SD)	362.80 (70.150)	416.88 (101.558)	386.83 (87.274)
中值	370.00	453.00	418.75
最小值, 最大值	190.5, 432.0	166.0, 458.5	166.0, 458.5
治疗期 2 夜晚 2			
n	10	8	18
平均值 (SD)	387.50 (27.488)	447.50 (8.594)	414.17 (37.035)
中值	390.00	450.25	418.75
最小值, 最大值	322.0, 426.5	436.0, 459.5	322.0, 459.5

筛选期平均值(基线)			
n			22
平均值(SD)			361.239 (41.1681)
中值			368.375
最小值, 最大值			229.25, 418.75
治疗期平均值			
n	21	19	22
平均值(SD)	375,036 (69.6000)	432.026 (35.1088)	402.106 (62.3202)
LSM (STDE)	375.40 (12.094)	431.09 (12.869)	N/A
中值	399.250	443.500	414.125
最小值, 最大值	128.00, 440.25	309.00, 464.00	128.00, 464.00
相对于基线的变化			
n	21	19	22
平均值(SD)	13.776 (66.2278)	69.955 (49.2950)	40.461 (64.6379)
LSM (STDE)	13.75 (12.095)	69.44 (12.870)	N/A
中值	26.250	73.750	44.125
最小值, 最大值	-216.00, 129.25	-59.80, 198.00	-216.00, 198.00
统计测试			
药效差异(LSM (STDE))		56.69 (17.665)	
95% 置信区间		(18.04, 93.34)	
P-值		0.0066	

[0381] 下表8总结了TST测定的结果;图4中的条形图提供TST的图形表示,其中“平均值”条表示每个研究期的夜晚1和夜晚2的评估的平均值。

[0382] 表8:TST测定的结果

[0383]

总睡眠时间(TST, min.)	安慰剂 (N=21)	化合物 (1D) (N=19)
平均值基线(SD)	361.3 (42.2)	362.1 (41.7)
治疗期平均值(SD)	375.0 (69.6)	432.0 (35.1)
相对于基线的 LSM 变化 (STDE)	13.8 (12.1)	69.4 (12.9)
LSM 效果差异 (STDE)	--	56.7 (17.7)
P-值	--	0.0066

[0384] 从图4和表8中的数据可以明显看出,治疗组的次要效力变量总睡眠时间显著增加,表现出约1小时:56.7分钟的TST增加效果。

[0385] 6.7实施例7:化合物(1F)、405K和W-212393的溶解度的体外测定

[0386] 化合物的水溶解度通常是期望的特征。例如,化合物的水溶解度使得化合物更容易配制成可以向动物施用的各种剂型。当化合物在血液中不完全可溶时,其可能从血液中沉淀出来,因此动物对药物的暴露将与施用剂量不对应。水溶解度增加了化合物将不从动物血液中沉淀的可能性,并增加了预测在化合物在目标视野下暴露的能力。

[0387] 测定溶解度的第一种程序如下。将化合物溶解在二甲基亚砜中,以提供10mM测试化合物的DMSO储备溶液。向96孔v-底板的含有微型磁力搅拌器的32个孔中的每个中(0.5mL/孔)添加400μL pH值为约6.8的日本药典崩解测试溶液(Japanese Pharmacopoeia Disintegration Test solution)2号(“JP2”)。向每个孔中添加4μL测试化合物储备溶液,将板置于平板搅拌器上,并使溶液在约25℃的温度下混合约16小时。然后将来自所有孔的溶液转移到没有搅拌器的新板的相应孔中。将新板在约25℃的温度下以1,200的相对离心力离心10分钟。

[0388] 如下制备样品板。将来自每个新板孔的化合物/JP2上清液的50μL部分转移到浅96孔v底LC-MS样品板的相应孔中。将来自每个新板孔的化合物/JP2上清液的另一150μL部分转移到聚碳酸酯滤板(Millipore MSSLBPC10)的相应孔中,使用Millipore真空歧管过滤,并将滤液收集到浅孔接收板中。将来自每个接收板孔的50μL滤液转移到LC-MS样品板的相应孔中。向每个样品板孔中添加50μL HPLC级甲醇,将溶液混合,并将孔用隔膜密封。

[0389] 还制备了具有多个孔的LC-MS参考板,孔含有用500μL甲醇,然后用500μL水连续稀释1μL的10mM每种化合物的DMSO溶液。

[0390] 将来自每个样品板孔的10μL化合物溶液注入具有紫外检测器的LC-MS装置中,并获得282nm(30nm宽)、244nm(20nm宽)和223nm(6nm宽)处峰的峰面积。还注入该测试化合物的5μL参考标准品并获得相同峰的面积。装置的MS部分用于确保分析正确的峰。从多个样品和参考测定中,对于每个峰波长计算平均化合物溶液浓度,然后将所有波长的结果平均以提供列表的最终溶解度结果。

[0391] 测定每种化合物的溶解度的第二种程序如上所述,例外之处是用pH 6.8的50mM磷酸盐缓冲液代替了JP2,省略了离心,并且在搅拌完成后,过滤每个孔的全部内容物,然后用两倍体积的甲醇稀释。通过HPLC进行分析,在上述三个峰处进行紫外检测。从确定的峰面

积,对于每个峰波长计算平均化合物溶液浓度,并对所有波长的结果取平均值。一式三份制备10μM测试化合物参考标准品,并对每个波长测定的面积取平均值。测试的化合物溶解度计算如下:

[0392] $$\text{溶解度}(\mu M) = 2 \times (\text{测试化合物的平均面积}) \times \frac{10\ \mu M}{\text{标准品的平均面积}} \qquad (Eq.\ 1)$$

。

[0393] 下表9总结了化合物(1F)、化合物405K和化合物W-212393的游离碱的溶解度测定结果。对于化合物(1F)和405K,给出了分别通过上述每种方法的两次单独测定的结果。

[0394] 表9:溶解度测定的结果

[0395]

	化合物(1F)	化合物 405K	化合物 W-212393
pH 6.8 下的溶解度 (μM)	> 50, 35	8, 5	42

[0396] 化合物(1F)在水溶液中高度可溶。例如,在约6.8的pH下,化合物(1F)具有至少35μM的水溶解度。相比之下,化合物405K在约6.8的pH下具有相对低的水溶解度,平均约6.5μM。其在该pH下的水溶解度为化合物(1F)溶解度的至多约0.19[6.5/35=0.19,6.5/50=0.13]。

[0397] 6.8实施例8:化合物(1F)、405K和W-212393的代谢稳定性的体外测定

[0398] 根据例如美国专利号9,290,488(其全部内容通过引用并入本文)的实施例14中公开的程序,在暴露于人肝微粒体或大鼠肝微粒体后测定化合物(1F)、405K和W-212393的比较体外代谢稳定性。将来自Crj:CD大鼠或人的肝微粒体与2μM的每种测试化合物一起孵育;之后,通过HPLC-MS分析上清液中存在的测试化合物的浓度。

[0399] 汇集的20mg/mL人肝微粒体获自XenoTech LLC(Lexena,KS,cat#H0610)。大鼠肝微粒体获自8周龄的Crj:CD(SD)雄性大鼠。或者,如果需要,大鼠肝微粒体可以从例如XenoTech(Sprague-Dawley大鼠肝微粒体,汇集的20mg/mL,cat#R1000)商购获得。β-NADPH(β-烟酰胺腺嘌呤二核苷酸2′-磷酸还原的四钠盐水合物)获自Oriental Yeast Co.,Ltd.(Tokyo,Japan)。

[0400] 在50mM Tris-HCl缓冲液(7.4pH)、150mM KCl、10mM $MgCl_2$和1mM β-NADPH的悬浮液中,将以2μM的初始浓度存在的每种测试化合物在0.5mg/mL的人微粒体或大鼠微粒体的存在下于37℃孵育。在将100倍浓度的测试化合物溶液添加到一个微粒体制剂中后开始孵育。在37℃孵育0分钟或30分钟后,通过添加2倍体积的1/1乙腈/甲醇混合物终止孵育。然后,通过离心除去来自微粒体制剂的蛋白质和其他大分子。所有孵育均一式两份进行。

[0401] 使用HPLC-MS装置在孵育0分钟或30分钟后测定平均测试化合物浓度。HPLC系统由Waters 2795分离模块(Waters Corp.,Milford,MA)组成,其配备有在线脱气装置、温控自动进样器和柱温箱。分析柱是Waters ATLANTIS C183.5μm,2.1mm x 20mm柱。质量分析仪是Waters ZQ单四极杆质谱仪,其配备有以正电离模式操作并使用不锈钢喷雾毛细管的电喷雾电离源。

[0402] 将每次孵育后获得的5μL体积的上清液注入保持在约25℃温度的上述反相柱中,并使用溶剂梯度洗脱(溶剂A为0.1%甲酸水溶液,溶剂B为乙腈)。HPLC洗脱条件如下:5%溶剂B(余量为溶剂A);然后在0.1分钟内线性梯度至90%的溶剂B;然后是90%的溶剂B持续

2.9分钟;然后在0.1分钟内梯度至5%的溶剂B。然后在下一次注射之前将柱用5%/95%的溶剂B/溶剂A平衡1.5分钟。流速保持恒定在0.4mL/min。MS以选定的离子记录模式操作。毛细管能量和锥形能量分别为1.5-2.5kV和20-40V。

[0403] 从孵育0分钟和30分钟后测试的平均化合物浓度的测定值计算在人肝微粒体或大鼠肝微粒体存在下孵育30分钟后剩余的测试化合物的百分比。

[0404] 下表10总结了化合物(1F)、405K和W-212393的代谢稳定性测定结果。

[0405] 表10:代谢稳定性测定的结果

[0406]

	化合物(1F)	化合物 405K	化合物 W-212393
人代谢稳定性 (%)	98.7	95.1	27.3
大鼠代谢稳定性(%)	95.3	96.9	58.4

[0407] 从表10中的结果可以注意到,化合物W-212393在暴露于任一肝微粒体来源时的代谢稳定性显著低于100%(即,未代谢化合物的值)。例如,化合物W-212393在暴露于人肝微粒体时的代谢稳定性,即孵育30分钟后剩余的化合物的量相对于孵育0分钟后存在的初始量(表示为初始量的百分比)仅为27.3%。相比之下,化合物(1F)在暴露于人肝微粒体时的代谢稳定性要大得多,为98.7%或约3.6倍(98.7%/27.3%)。在另一个实例中,化合物W-212393在暴露于大鼠肝微粒体时的代谢稳定性仅为58.4%。相比之下,化合物(1F)暴露于大鼠肝微粒体时的代谢稳定性为95.3%,约1.6倍(95.3%/58.4%)。基于这些体外结果,认为化合物(1F)在体内有效抵抗肝脏代谢,并且因此,与化合物W-212393相比更可用将对于ORL-1受体调节更有效。

[0408] 6.9实施例9:化合物(1C)/(1E)、405K和W-212393的生物利用度的体内测定

[0409] 每个测定中使用从Charles River Laboratories Japan,Inc.获得的雄性Sprague-Dawley[Crl:CD(SD)]大鼠。在测试化合物施用当天,大鼠为8周龄。在异氟烷麻醉下,首先在测试化合物施用前至少三天对大鼠进行手术以将套管插入颈静脉。基于手术后血液取样装置的状况和体重变化选择大鼠进行进一步研究。

[0410] 将每种测试化合物在甲基纤维素水溶液中向2只大鼠口服施用一次。甲基纤维素400cP(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.,Japan)是所有施用中使用的甲基纤维素。为了制备每种用于口服施用的制剂,将适量的测试化合物称入玛瑙研钵中并用0.5w/v%甲基纤维素水溶液媒介物悬浮,以提供经测试化合物浓度为0.2mg/mL的悬浮液。

[0411] 在非禁食条件下,在非麻醉下向大鼠以1mg/kg口服给药。在给药后多个时间点(0.25、0.5、1、2、4、6、8和24小时),使用含有抗凝血剂(0.89M EDTA-2K加20%肝素)的1mL注射器通过颈静脉插管收集血液(0.2mL/样品)。每次取样后,通过颈静脉插管施用置换液-0.2mL盐水溶液。将获得的血液样品在约4℃的温度下以3,500rpm离心10分钟以获得血浆。然后,将每个血浆样品转移到管中并储存在冰箱中用于后续处理和分析

[0412] 通过液相色谱串联质谱检测("LC-MS-MS")分析在血浆样品的蛋白质沉淀后获得的上清液,以确定每个时间点测试化合物的浓度。如此分析的样品在没有内标的情况下制备。因此,该分析方法利用校准曲线,该校准曲线是由在相同条件下添加了各种已知量的分析物的空白(即,未给药)血浆的分析构建。根据该信息,使用WINNONLIN软件(Certara,L.P,Princeton,NJ)基于非隔室模型计算药代动力学参数,特别是生物利用度。

[0413] 关于化合物(1),在该实施例中进行多次测定-一些利用游离碱化合物(1C),一些利用单盐酸盐化合物(1E)。为了表明这一点,使用指定化合物(1C)/(1E)。下表11总结了化合物(1C)/(1E)、405K和W-212393的生物利用度测定结果。表11中提供了来自多次测定的平均生物利用度。平均值后面的括号中的数字表示获得平均值的测定数目。对于化合物(1C)/(1E),获得平均值的生物利用度测定结果的范围从低至25.7%至高至58.5%。

[0414] 表11:生物利用度测定的结果

[0415]

	化合物(1C)/(1E)	化合物 405K	化合物 W-212393
平均生物利用度(%)	41.4 (14)	63.7 (2)	2.1 (2)

[0416] 从表11中的结果可以注意到,相对于化合物(1C)/(1E),化合物W-212393的平均生物利用度显著降低。具体地,化合物(1C)/(1E)的生物利用度平均为41.4%。相比之下,化合物W-212393的平均生物利用度为2.1%。因此,尤其是用于受体调节的可生物利用的化合物(1C)/(1E)的量为至少约20倍(41.4%/2.1%=19.7)。即使对于来自所有14个实验的化合物(1C)/(1E)测定的最低生物利用度值25.7%,化合物(1C)/(1E)的生物可利用的量仍然是化合物W-212393的至少约12倍(25.7%/2.1%=12.2)。

[0417] 6.10实施例10:游离未结合化合物(1F)和W-212393的体外测定

[0418] 根据例如美国专利号9,290,488(其全部内容通过引用并入本文)的实施例15中公开的程序,测定化合物(1F)或W-212393与大鼠血清的体外结合程度,作为用于调节受体活性的游离未结合化合物的可用性的评估。将透析池的一个室中含有测试化合物的大鼠血清用另一个室中的磷酸盐缓冲盐水("PBS")进行透析;然后,分析来自每个室的上清液中存在的测试化合物的浓度。

[0419] 将0.5mg/kg的每种测试化合物溶解在1/1N,N-二甲基乙酰胺/1,2-丙二醇中。作为通过插入大鼠(Crl:CD(SD),雄性,喂食)颈静脉的插管取得的全血的凝血和离心(3000rpm,10分钟,4℃)后的上清液产品,获得对照大鼠血清。将50μL每种测试化合物溶液添加到1.2mL对照大鼠血清中。通过添加适当体积的PBS将血清样品中每种测试化合物的最终浓度调节至2μg/mL。在测定中使用适于平衡透析的细胞。SPECTRA/POR透析膜(分子量截留值为12,000-14,000Da,Spectrum Laboratories,Inc.,Rancho Dominguez,CA)将透析池分成两个室。将含有测试化合物的500μL等分试样的血清样品施加到透析池的一个室(血清室)中。将500μL等分试样的PBS施加到透析池的另一个室(PBS室)。对于每种测试化合物,一式两份进行透析研究。

[0420] 在37℃下平衡透析24小时后,收集来自透析池的血清室的30μL液体,向其中添加270μL新鲜PBS(该组合称为样品"A")。然后,收集来自透析池的PBS室的270μL液体,并向其中添加30μL对照大鼠血清(即,从未暴露于任何测试化合物的大鼠血清,该组合称为样品"B")。向样品A和B的每一个中添加5-10倍体积的甲醇。然后,将各自与甲醇剧烈混合,然后离心(3000rpm,4℃,10分钟)。通过LC-MS-MS分析每种上清液。

[0421] 对于每种测试化合物,从通过LC-MS-MS分析获得的峰面积确定样品A和B中每一个中存在的测试化合物的平均量。然后,用由样品B测定的测试化合物量除以由样品A和样品B测定的测试化合物量之和计算游离未结合测试化合物的百分比。

[0422] 下表12总结了化合物(1F)和W-212393的游离未结合化合物分数测定的结果，其中“未结合分数(%)”是未与血浆蛋白结合的游离化合物的百分比。提供了化合物(1F)的多次测定的结果。

[0423] 表12:游离未结合化合物组分测定的结果

[0424]

	化合物(1F)	化合物 W-212393
未结合分数 (%)	65-70	< 0.1

[0425] 从表12中的结果可以注意到，相对于化合物(1F)，化合物W-212393的游离未结合的化合物分数明显更低。具体地，化合物(1F)的游离未结合化合物分数平均为67.5％。相比之下，化合物W-212393的游离未结合化合物分数小于0.1％。因此，尤其可用于受体调节的化合物(1F)的量平均为化合物W-212393的约675倍(67.5％/0.1％)。

[0426] 6.11实施例11:化合物(1C)、405K和W-212393的脑渗透的体内测定

[0427] 测定化合物(1C)、405K或W-212393在大鼠脑匀浆和大鼠血浆之间的体内分布。在该方法中，通过LC-MS-MS分析包含基质的血浆和脑匀浆的混合物。

[0428] 将0.5mg/kg的每种测试化合物溶解在1/1N,N-二甲基乙酰胺/1,2-丙二醇中，得到共混物。将共混物向麻醉的大鼠(Crl,CD(SD)，雄性，喂食)静脉内施用一次。在给药后30分钟，从每只麻醉大鼠的腹主动脉取得全血，并迅速取出脑。

[0429] 添加水(3倍重量)后，使用POLYTRON匀浆器(Kinematica,Inc.,Bohemia,NY)将脑制备成25％(w/w)匀浆。为了使基质对测量的影响最小化，然后向脑匀浆样品中添加等体积的使用以下离心条件获得的对照(即未给药)大鼠血浆。

[0430] 通过全血的离心(3,500rpm,10分钟，4℃)收集给药的大鼠的血浆样品。再次为了使基质对测量的影响最小化，向血浆样品中添加等体积的对照脑匀浆，所述对照脑匀浆如上所述制备，但利用来自完整对照(即未给药)大鼠的脑提取物。

[0431] 向上述制备的脑匀浆样品和血浆样品中添加5-10倍体积的甲醇。在剧烈混合后，通过LC-MS-MS分析各自通过离心获得的上清液。测量每种脑匀浆样品和血浆样品中测试化合物的峰面积。对于每种测试的化合物，从通过LC-MS-MS分析获得的峰面积确定每种脑匀浆样品和血浆样品中存在的化合物的平均量。然后，如下从脑匀浆样品的平均峰面积($MPA_{脑}$)和血浆样品的平均峰面积($MPA_{血浆}$)计算K_p值：

[0432] $$K_p = \frac{4 \times MPA_{脑}}{MPA_{血浆}} \qquad (Eq.\ 2)$$

。

[0433] 下表13总结了化合物(1C)、405K和W-212393的脑渗透测定结果。提供了化合物(1C)的两组独立测定的结果。

[0434] 表13:脑渗透测定的结果

[0435]

	化合物(1C)	化合物 405K	化合物 W-212393
K_p ‡	0.025, 0.040	0.00	0.5

[0436] 从表13中的结果可以注意到，相对于化合物(1C)，化合物W-212393的脑渗透率显

著更高。具体地，化合物W-212393的脑渗透率为0.5。相比之下，化合物(1C)的脑渗透平均为0.033。因此，化合物W-212393的脑渗透量为化合物(1C)的脑渗透量的至少约15倍(0.5/0.033＝15.2)。即使在对于化合物(1C)测定的最大脑渗透值0.040下，化合物W-212393的脑渗透量仍为化合物(1C)的脑渗透量的至少约13倍(0.5/0.040＝12.5)。

[0437] 6.12实施例12:化合物(1F)、405K和W-212393的蛋白质结合的体外测定

[0438] 测定化合物(1F)、405K或W-212393与大鼠血浆的体外结合程度，作为每种化合物的蛋白质结合(即不能用于调节受体活性的化合物)的评估。将透析池的一个室中含有测试化合物的大鼠血浆用另一个室中的PBS进行透析;然后，分析来自每个室的上清液中存在的测试化合物的浓度。

[0439] 在测定中使用适于平衡透析的细胞。实施例10中描述的透析膜(分子量截留值为12,000-14,000Da)将透析池分成两个室。在放入透析池中之前将膜用纯净水和PBS浸泡。

[0440] 将4μL每种测试化合物的iv制剂添加到996μL大鼠血浆中，后者使用含有肝素和EDTA的注射器通过实施例10中描述的程序获得，以提供测试化合物浓度为2μg/mL的血浆样品。将450μL血浆样品施加到透析池的一个室(血浆室)中。将450μL等分试样的PBS施加到透析池的另一个室(PBS室)。对于每种测试化合物，一式两份进行透析研究。

[0441] 在37℃下平衡透析24小时后，收集来自透析池的血浆室的30μL液体，向其中添加270μL新鲜PBS(该组合称为样品“1”)。然后，收集来自透析池的PBS室的270μL液体，并向其中添加30μL对照大鼠血浆(即，从未暴露于任何测试化合物的大鼠血浆，该组合称为样品“2”)。然后，将每个样品充分混合并储存在冰箱中直至下一个分析步骤。

[0442] 在冰箱中沉淀蛋白质后，通过LC-MS-MS分析由此获得的每种上清液的未结合的测试化合物。对于每种测试化合物，由通过LC-MS-MS分析获得的峰面积确定样品1和2中每一个中存在的测试化合物的平均量。然后，如下计算大鼠蛋白质结合(“RPB”)的测试化合物的百分比：

[0443] $$RPB = \left[1 - \frac{(10/9) \times 面积_{样式2}}{10 \times 面积_{样式1}} \right] \times 100 \qquad (Eq.\ 3)$$

[0444] 下表14总结了化合物(1F)、405K和W-212393的大鼠蛋白质结合测定的结果。提供了化合物(1F)的多次测定的结果。

[0445] 表14:蛋白质结合测定的结果

[0446]

	化合物(1F)	化合物 405K	化合物 W-212393
大鼠蛋白质结合 (%)	50.9, 53.0	85.7	N/A

[0447] 从表14中的结果可以注意到，相对于化合物405K，化合物(1F)的大鼠蛋白质结合化合物的量较低。具体地，化合物(1F)的结合化合物分数平均为52％。相比之下，化合物405K的结合化合物分数为约86％。证明化合物W-212393在血浆中不稳定;因为其在测定过程中降解，所以在上清液中不能确定起始分子结构的存在。

[0448] 6.13实施例13:化合物(1D)、405和W-212393的体内功能观察表

[0449] 将化合物(1D)在0.5w/v%甲基纤维素水溶液中以0(媒介物对照)、60、300和600mg/kg的剂量水平向6只大鼠/组口服施用一次,以通过使用功能观察表(″functional observational battery,FOB″)评估对CNS的影响。在给药前和直至给药后24小时进行FOB。对照动物(6只大鼠)以类似方式接受0.5w/v%甲基纤维素水溶液媒介物(下文称“0.5% MC”)。甲基纤维素400cP(Wako Pure Chemical Industries,Ltd.,Japan)是用于所有施用的甲基纤维素。通过本领域技术人员已知的方法分析和验证媒介物中测试物质的浓度和均匀性。测量的测试物质浓度为标称浓度的100.7-102.0%,相对标准偏差为1.0%或2.0%。

[0450] 雄性Crl:CD(SD)(收到时4周龄)获自Charles River Laboratories Japan,Inc。使它们适应22.1-23.6℃温度下的12小时光暗循环2周时期-从收到直至给药前1天。在大鼠笼养期间随意提供饮用水。允许动物随意进食,除了给药前,此时将其从前夜开始禁食至少16小时。在施用当天,在给药后8小时提供食物。

[0451] 将适应期间未表现出身体状况或体重异常的大鼠的体温以30-60分钟的间隔测量两次。对于研究,优选选择体重为178-220g并且个体平均体温范围在37℃至39℃之间并且两个值之间具有较小变化的6周龄大鼠。使用基于体温的分层随机化程序将选择的大鼠随机分成6组。

[0452] 在给药当天(给药前)用基于其体重计算的每只大鼠的给药体积进行单次施用。在用搅拌器充分搅拌的同时,将给药制剂吸入适当大小的无菌一次性聚丙烯注射器中,然后使用胃插管通过口服管饲法施用给大鼠。由3名观察员(所有观察员在给药期间都在动物室外)在以下多个时间点对大鼠进行观察:给药前和给药后0.5(任选)、1、2、4、6(任选)、8(任选)和24(任选)小时。观察员1记录笼中和手持观察和体温测量。观察员2记录开放场地观察。观察员3记录感觉运动反射观察。表15列出了观察员注意的具体观测参数。

[0453] 表15:具体观察参数

[0454]

笼中观察	姿势/位置，发声，立毛，震颤，抽搐，呼吸，粪便和尿液
手持观察	易于操作和从笼中取出，体温(直肠)，肌肉抽搐，肌肉张力，皮肤，瞳孔大小，流泪，眼球突出和流涎
开放场地观察	刻板动作，异常行为，运动活性，眼睑闭合和步态
感觉运动反射观察	僵硬，指关节敲击，瞳孔反射，睑反射，耳廓反射，视觉放置反应，听觉反应，疼痛反应，wheelbarrowing，跳跃，空中矫正反射，后肢着地足部展开和前肢握力

[0455] 计算数值数据(体温、瞳孔大小、后肢着地足部展开、握力)的平均组值和SD,并使用Bartlett检验(5%显著性水平)分析数据的方差均匀性。当各组之间的方差均匀时,在对照组和测试物质组之间进行Dunnett检验。当基于Bartlett检验的方差不均匀时,进行Dunnett类型的平均值秩检验。在双尾5%显著性水平评估与对照组的差异,并表示为$p<0.05$或$p<0.01$。计算预定时间点的体温和瞳孔大小与给药前值的差异,并表示为平均值和SD。没有对这些值进行统计分析。

[0456] 在对照组和任何化合物(1D)处理组之间,没有注意到体温、瞳孔大小、后肢着地足展开或前肢握力的统计学上的显著差异。在给药后4或8小时,在300和600mg/kg组中各1只大鼠中观察到运动活性降低;然而,在这些时间点的这一发现被认为不是与治疗相关的,因

为在给药后4至8小时之间也在1或2只对照大鼠中观察到。总之，在用化合物(1D)以多至600mg/kg进行口服给药之后的任何时间点，在笼中、手持、开放场地或感觉运动反射观察项中未发现化合物(1D)治疗相关的变化。

[0457] 总之，因为化合物(1D)在多至600mg/kg时对大鼠的一般身体状况或行为没有影响，所以本研究中无可见不良效应水平("no-observed-adverse-effect-level，NOAEL")为600mg/kg。

[0458] 观察员根据上述程序在化合物405施用后注意到下表16中的不良效应。

[0459] 表16：化合物405施用后观察到的不良效应

[0460]

测试物质	剂量(mg/kg)	观察参数	施用后时间(小时)					
			1	2	4	6	8	24
媒介物	0	行为	N	N	N	N	N	N
化合物405	10	增加的触摸反应	1/6	N	N	N	N	N
	30	跳跃	N	N	N	1/6	N	N
		咬行为	N	N	N	3/6	N	N
	100	咬行为	N	N	N	1/6	1/6	N
	300	跳跃	N	N	N	1/6	2/6	N

[0461]

		咬行为	N	N	N	2/6	1/6	N

[0462] N＝正常或未观察到异常

[0463] 数值＝具有每种参数的的大鼠数/观察的大鼠总数

[0464] 在10mg/kg时，在给药的6只大鼠中仅1只中观察到增加的触摸反应。此外，由于其是轻微和短暂的效应，因此这可能只有很小的生理意义。然而，在更高剂量下更严重的FOB参数异常是明显的：30、100和300mg/kg下的咬行为以及30和300mg/kg下的跳跃行为。鉴于这些观察到的FOB异常，可以得出结论，在该研究中化合物405的NOAEL为10mg/kg。

[0465] 观察员还根据上述程序在化合物W-212393施用后注意到下表17中的不良效应

[0466] 表17：化合物W-212393施用后观察到的不良效应

[0467]

测试物质	剂量 (mg/kg)	观察参数	施用后时间(小时)				
			0.5	1	2	4	6
媒介物	0	行为	N	N	N	N	N
化合物 W-212393	1	行为	N	N	N	N	N
	3	活动减退	N	6/6	N	N	N
		跳跃	N	3/6	2/6	N	N
		咬行为	N	1/6	N	N	N
	300	跳跃	2/6	N	N	N	N
		咬行为	3/6	N	N	N	N
		腹部位/侧卧位	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
		呼吸不规则	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
		肌肉张力下降	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
		耳廓反射/翻正丧失	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
		屈曲或伸展反射丧失	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
		疼痛反应丧失	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6

[0468] N＝正常或未观察到异常

[0469] 数值＝具有每种参数的的大鼠数/观察的大鼠总数

[0470] 在300mg/kg剂量的化合物W-212393下,观察到所有大鼠的严重FOB参数异常。因此,以显著更低的剂量(1和3mg/kg)进行另外的评估。与在3mg/kg剂量下观察到的FOB异常不同,1mg/kg剂量的化合物W-212393对一般行为或神经行为功能没有影响。结论是,在该研究中,化合物W-212393的NOAEL为1mg/kg。

[0471] 6.14实施例14:体内+重复施用化合物(1D)减少觉醒,增加NREM睡眠

[0472] 化合物(1D)在0.5w/v%甲基纤维素水溶液中以30mg/kg的剂量水平向大鼠每天一次口服施用7天,然后在第8天停止施用并评估其对脑电波(通过EEG)和肢体运动(通过EMG)的影响。对照动物以类似方式接受0.5%MC。使用的甲基纤维素和所施用的化合物(1D)溶液的浓度和均匀性的分析和验证如实施例13中所述。

[0473] 雄性Crl:CD(SD)(收到时6周龄)获自Charles River Laboratories Japan,Inc。在22-24℃的温度下,使其适应12小时光暗循环至少5天,光照为6AM至6PM。随意提供饮用水和食物。使用遥测发射器(TL10M3-F50-EEE,Data Sciences International,Inc.,Shanghai),其设计用于记录来自有意识的自由移动的啮齿动物的EEG和EMG数据。在异氟烷麻醉的大鼠中,将遥测发射器植入腹腔中,并通过皮下隧道通过背颈将引线外化。将大鼠置于立体定位框架上并根据脑图谱植入EEG电极。EEG电极放置在顶骨皮质(前囟[颅骨上的点或区域,为连接顶骨和额骨的矢状和冠状缝线交合的地方]后部:1.8mm,侧面:±3.5mm)和枕骨皮质(前囟后部:5.2mm,侧面:±2.0mm)的硬脑膜上。将用于EMG记录的两根不锈钢线植入大鼠的背颈肌中。每个EEG电极和不锈钢线焊接到遥测发射器的引线上,该引线用快速自固化丙烯酸树脂(ADFA,Shofu,Inc.,Kyoto,Japan)固定到颅骨上。手术后,每只大鼠通过其尾部标记的序列号进行唯一识别。从手术当天开始向大鼠肌肉内施用抗生素(0.1mL青霉素溶液/大鼠[Me小Seika Pharma Co.,Ltd.,Tokyo])和镇痛药(0.05mL丁丙诺啡盐酸盐/kg[0.2mg叔丁菲(lepetan)/mL,Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd.,Rockville,MD]),持续4天,以分别预防感染和减轻疼痛。在恢复期间(手术后至少5天),大鼠如上所述将再次在其

记录笼中适应,直至第一个给药日。

[0474] 给药期的第一天指定为第1天,并且在第2-7天每天继续给药。大鼠在第1天为8-10周龄。在该时期的第1天、第4天和第7天给药前1小时开始连续EEG和EMG记录(使用DATAQUESTA.R.T.记录软件[Data Sciences International Inc.,Tokyo]),并且在第1天和第4天给药后持续至少24小时,并且在第7天给药后持续至少48小时。EEG/EMG记录的采样频率为500Hz。表18中所示的交叉实验剂量设计用于通过EEG/EMG分析评估化合物(1D)与媒介物治疗的大鼠相比对睡眠-觉醒周期的影响。

[0475] 表18:交叉实验剂量设计

[0476]

时期	测试物质	剂量(mg/kg/天)	组名称/大鼠数目
14.1	媒介物	0	组 A / 4
	化合物(1D)	30	组 B / 3
14.2	化合物(1D)	30	组 A / 4
	媒介物	0	组 B / 3

[0477] 如实施例13中所述,对于每只名义上200g的大鼠,在给药前以基于其给药当天的精确体重计算的剂量体积口服强饲施用测试物质。给药发生在5:30PM至5:50PM。在时期14.1和14.2之间,使用7天的洗脱期,在此期间不进行施用。

[0478] 为了本研究的目的,将收集的EEG/EMG数据构建为20秒长的时段。每个时段由分析软件(SLEEPSIGN,Kissei Comtec Co.,Ltd.,Nagano,Japan)评分为觉醒、REM睡眠或NREM睡眠。手动检查所有时段的数据,作为自动评分是否正确的检查。通过分析软件计算每1小时和每3小时“时间块”的每个睡眠阶段花费的时间的百分比。出于本研究的目的,对于任一时间块,在NREM睡眠中花费的时间的百分比和在REM睡眠中花费的时间的百分比的总和归于睡眠花费的时间的百分比,即睡眠-觉醒周期中的睡眠部分的百分比,在觉醒中花费的时间的百分比归于未睡眠花费的时间的百分比,即睡眠-觉醒周期的觉醒部分的百分比,并且NREM睡眠、REM睡眠和觉醒中花费的时间的百分比的总和等于100%。排除了在研究期间死亡或暴露于可能影响时段分析的噪音的大鼠的结果。获得的结果表示为平均值±STDE。统计分析由SAS分析软件(版本9.4,SAS Institute Japan,Ltd.,Tokyo)使用未配对的student的t检验进行。从测试获得的结果在图5-12说明。在图5-12中,与特定数据点或柱相邻的符号+表示,对于该数据点或柱,通过未配对的student的t检验与媒介物存在显著差异,$p<0.05$。同样在这些图中,与特定数据点或柱相邻的符号*表示,对于该数据点或条,通过未配对的student的t检验与媒介物存在显著差异,$p<0.01$。

[0479] 在第1天,图5A说明,收集到1小时“时间块”中的觉醒中花费的时间百分比在给药后约13小时(“熄灯期”,即化合物(1D)施用后约0.5小时至约13小时)期间许多时间点处显示与媒介物组相比降低的趋势,并且在给药后4小时显著降低。具体地,在4小时时,与媒介物组的约81%相比,觉醒量(约52%)显著降低。同时,图5C表明,在期望的NREM睡眠中花费的时间百分比在熄灯期期间的许多时间点显示出与媒介物组相比增加的趋势,并且在给药后4和5小时显著增加。具体地,在4和5小时时,NREM睡眠的量分别为约41%和54%,各自与媒介物组(分别为约17%和31%)相比显著增加。图5B表明,在较不理想的REM睡眠中花费的

时间百分比通常降低，并且在给药后7小时时显著降低，即与媒介物的约7.3％相比，30mg/kg化合物(1D)为约2.5％。这些数据提供了证据表明，在第1天单次30mg/kg剂量的化合物(1D)具有增强睡眠作用并诱导睡眠，特别是在熄灯期期间。

[0480] 收集到3小时“时间块”中的第1天觉醒、REM睡眠和NREM睡眠的百分比量显示在图6中。根据图6A，在给药后3至6小时，与媒介物组的约65％相比，化合物(1D)施用的觉醒总量(约47％)显著降低。根据图6C，与媒介物组的约30％相比，NREM睡眠的总量(约46％)显著增加。图6B说明对于REM睡眠中花费的时间百分比具有对较小的影响以及没有影响。这些数据再次提供证据表明，在第1天单次30mg/kg剂量的化合物(1D)具有增强睡眠作用并诱导睡眠，特别是在熄灯期期间。

[0481] 在第4天，图7A说明，与图5A一样，在觉醒中花费的时间百分比在熄灯期期间的许多时间点处再次显示出降低的趋势。同时，图7C表明，NREM睡眠中花费的时间百分比在第4天熄灯期期间的许多时间点显示出与媒介物组相比增加的趋势，并且在给药后4小时显著增加，即与媒介物的约20％相比，30mg/kg/天的化合物(1D)为约42％。图7B说明对REM睡眠中花费的时间百分比具有对较小的影响以及没有影响。从图8A可以看出，在与媒介物组(分别约为78％和19％)相比时，在给药后3至6小时，觉醒总量(约55％)再次显著降低，而根据图8C，NREM睡眠的总量再次显著增加(约41％)。图8B说明对REM睡眠中花费的时间百分比具有对较小的影响以及没有影响。

[0482] 在第7天，图9A说明在觉醒中花费的时间百分比在熄灯期期间的许多时间点表现出降低的趋势。同时，图9C说明在期望的NREM睡眠中花费的时间百分比在第7天熄灯期期间的许多时间点也表现出与媒介物组相比增加趋势。图9B说明对REM睡眠中花费的时间百分比具有对较小的影响以及没有影响。从图10A可以看出，与媒介物组相比，在给药后3至6小时，觉醒总量再次显示出降低的趋势，而根据图10C，NREM睡眠的总量再次显示出增加的趋势。图10B说明相对较小的影响并且对REM睡眠中花费的时间百分比没有显著影响。

[0483] 在七天时期中施用化合物(1D)的结果表明存在最小的快速耐受性，即对连续剂量的药物的响应减弱，从而使其随时间变得不那么有效。从图5-10还可以注意到，理想地，施用或重复施用30mg/kg/天的化合物(1D)对熄灯期之后的时间(“开灯期”，即施用后约13小时至约24小时)期间觉醒中花费的时间百分比或NREM睡眠中花费的时间百分比没有显著的有害影响。因此，在化合物(1D)剂量为30mg/kg/天时，重复施用7天不会诱导大鼠的耐受性或残留效应。

[0484] 总的来说，这些数据表明施用30mg/kg/天剂量的化合物(1D)对大鼠产生显著的睡眠增强作用。

[0485] 对于在第7天最后一次施用化合物(1D)后约25小时开始的第8天的图11A中所示的数据表明，在多个时间点(例如27、35和46小时)，在觉醒中花费的时间百分比显著增加，而根据图11C，在与媒介物组相比时，在熄灯期和开灯期期间的相同时间点，在NREM睡眠中花费的时间百分比显著降低。这些数据可能被解释为表明重复施用30mg/kg/天的化合物(1D)7天，然后1天停止给药诱导大鼠中第8天反跳性失眠。然而，这种解释与其他发现相矛盾。例如，图11B说明化合物(1D)的先前施用在第8天对REM睡眠所花费的时间没有影响。此外，从图12A-12C可以注意到，化合物(1D)的先前施用在第8天的大部分熄灯期期间对觉醒和NREM睡眠的百分比数量没有显著影响，仅在初始熄灯期(24-27小时)期间具有显著效果，分别使

前者增加和后者减少。

[0486] 6.15实施例15:与唑吡坦相比化合物(1D)的体内施用

[0487] 化合物(1D)在0.5w/v%甲基纤维素水溶液中以10mg/kg或100mg/kg的剂量水平向如实施例14所述的大鼠群体口服施用一次,并评估其对脑电波(通过EEG)和肢体运动(通过EMG)的影响。对照大鼠以类似方式口服接受0.5%MC媒介物或者在0.5%MC中的10mg/kg睡眠调节药物唑吡坦(Sigma-Aldrich Japan K.K.,Tokyo)阳性对照一次。应注意,根据2017年3月酒石酸唑吡坦的处方信息,对于60kg的人,推荐的人单次施用口服剂量为5或10mg,即分别为0.083或0.17mg/kg。早期的一项研究表明,在远高于10mg/kg唑吡坦单次口服剂量下,预期在大鼠中诱导NREM睡眠。除非在本实施例中另有相反的公开,否则本实施例的实验程序如实施例14中所述。

[0488] 在给药前1小时开始EEG和EMG记录,并在给药后持续至少24小时。表19中所示的交叉实验剂量设计用于通过EEG/EMG分析评估化合物(1D)或唑吡坦与媒介物治疗的大鼠相比对睡眠-觉醒周期的影响。

[0489] 表19:交叉实验剂量设计

[0490]

时期	测试物质	剂量(mg/kg/天)	组名称/大鼠数目
15.1	媒介物	0	组C/4
	化合物(1D)	10	组D/4
15.2	化合物(1D)	10	组C/4
	媒介物	0	组D/4
15.3	媒介物	0	组E/4
	化合物(1D)	100	组F/3
15.4	化合物(1D)	100	组E/4
	媒介物	0	组F/3
15.5	媒介物	0	组G/3
	唑吡坦	10	组H/4
15.6	唑吡坦	10	组G/3
	媒介物	0	组H/4

[0491] 在时期15.1和15.2、时期15.3和15.4以及时期15.5和15.6之间使用7天的洗脱期。从测试中获得的结果在图13-18中说明。在图13-18中,与特定数据点或柱相邻的符号+表示,对于该数据点或柱,通过未配对的student的t检验与媒介物存在显著差异,$p<0.05$。同样在这些图中,与特定数据点或柱相邻的符号*表示,对于该数据点或条,通过未配对的student的t检验与媒介物存在显著差异,$p<0.01$,并且与特定数据点或柱相邻的符号Δ表示,对于该数据点或条,通过未配对的student的t检验与媒介物存在显著差异,$p<0.001$。

[0492] 在10mg/kg剂量的化合物(1D)中,图13A说明,相对于媒介物组,在利用化合物(1D)的熄灯期期间的给药后2、5和8小时,收集到1小时“时间块”中的觉醒中花费的时间百分比

较低。然而，在与媒介物组相比时，在给药后6小时(即，熄灯期期间)和给药后15小时(即，开灯期期间)觉醒显著增加。图13C说明，相对于媒介物组，在利用化合物(1D)给药后2、5和8小时，在NREM睡眠中所花费的时间百分比较高。然而，在与媒介物组相比时，在给药后6小时和15小时，NREM睡眠显著减少。图13B说明对REM睡眠中花费的时间百分比具有对较小的影响以及没有影响。分别如图14A-14C所示，当数据收集到3小时“时间块”中时，觉醒、REM睡眠和NREM睡眠的百分比量也具有相对小的影响以及没有显著变化。总的来说，这些数据表明施用单次10mg/kg剂量的化合物(1D)在大鼠中具有较小的睡眠增强作用。

[0493] 在100mg/kg剂量的化合物(1D)中，图15A说明，在熄灯期期间的给药后3和5小时以及开灯期期间的给药后17小时，觉醒中花费的时间百分比在与媒介物组相比时显著降低。图15C说明，在熄灯期期间的给药后3、4、5和7小时以及开灯期期间的给药后17和18小时，NREM睡眠中花费的时间百分比在与媒介物组相比时显著增加。图15B说明对REM睡眠中花费的时间百分比具有对较小的影响以及没有影响。当将数据收集到如图16A和16C所示的3小时块中时，觉醒和NREM睡眠的百分比数量的可比较的显著变化是明显的，分别为0-3、3-6和15-18小时觉醒显著增加，0-3、3-6、6-9和15-18小时NREM睡眠显著减少。图16B说明对REM睡眠中花费的时间百分比具有对较小的影响以及没有影响。总的来说，这些数据表明施用单次100mg/kg剂量的化合物(1D)在大鼠中具有显著的睡眠增强作用，尤其是在熄灯期期间。

[0494] 在10mg/kg剂量的唑吡坦中，图17A说明，在熄灯期期间的给药后1和10小时，觉醒中花费的时间百分比(分别为约46％和43％)在与媒介物组(分别为约79％和71％)相比时显著降低。另外，在开灯期期间的给药后15小时，觉醒中花费的时间百分比(约69％)在与媒介物组(分别为约51％)相比时显著增加。图17C说明，在与媒介物组(分别为约18％和47％)相比时，NREM睡眠中花费的时间百分比在给药后1小时关灯期期间显著增加，并且在给药后15小时开灯期期间显著减少(分别为53％和30％)。图17B说明对REM睡眠中花费的时间百分比具有对较小的影响以及没有影响。当数据收集到3小时时间块中时，图18C和18A分别确认了给药后0-3小时NREM睡眠的显著增加，并且说明在与媒介物组相比时，施用后0-12小时时期中觉醒的减少趋势。图18B说明对REM睡眠中花费的时间百分比具有对较小的影响以及没有影响。总的来说，这些结果表明10mg/kg的单次唑吡坦剂量提供了睡眠增强效果并在熄灯期间诱导睡眠。这些结果还说明，在这些条件下进行的实验对于检测化合物(1D)在大鼠中的睡眠增强作用是足够敏感的。

[0495] 6.16实施例16:化合物(1D)的安全系数

[0496] 实施例13证明，由于即使在高达600mg/kg的剂量下对大鼠的一般身体状况或行为也没有影响，因此化合物(1D)的NOAEL为至少600mg/kg。与实施例15相比，后者显示10mg/kg剂量的化合物(1D)具有轻微的睡眠增强作用，实施例14证明化合物(1D)在30mg/kg的剂量下有效地减轻失眠/诱导NREM睡眠。根据这些实施例提供的数据，可以确定化合物(1D)的安全系数为至少20倍，即(＞600mg/kg)/30mg/kg。

[0497] 6.17实施例17:化合物(1C)、405和W-212393的结合效力和活性响应

[0498] 在美国专利号8,476,271的实施例18中，通过放射性配体剂量-置换测定法确定化合物(1C)或405(这些化合物的游离酸和游离碱形式)与ORL-1、μ-阿片、κ-阿片和δ-阿片受体的结合效力K_i。类似地，根据美国专利号8,476,271的实施例18和其所引用的实施例中提供的程序，确定化合物W-212393(该化合物的游离碱形式)与ORL-1受体的结合效力，所有这

些都通过引用整体并入本文。结合效力结果总结于表20中。

[0499] 表20:受体结合的效力

[0500]

测试物质	K_i (nM) [平均值 ± SD]			
	ORL-1	阿片受体		
		μ	κ	δ
化合物(1C)	2.4±0.2	1631±77	2280±213	4763±509
化合物 405	1.1±0.1	61.6±8.7	75.4±7.8	691±57
化合物 W-212393	0.7±0.1	ND	ND	ND

[0501] ND=未确定

[0502] 在美国专利号8,476,271的实施例18中,通过功能性[^{35}S]GTPγS结合测定法确定化合物(1C)和405对ORL-1、μ-阿片和κ-阿片受体的活性响应。类似地,根据美国专利号8,476,271的实施例18和其所引用的实施例(其全部通过引用整体并入本文)中提供的程序,确定化合物W-212393对ORL-1受体的活性响应。活动响应结果总结在表21中。

[0503] 表21:活动响应

[0504]

测试物质	GTPγS (EC_{50}: nM, Emax: %) [平均值±平均值的标准误差]					
	ORL-1		阿片受体			
			μ		κ	
	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}	EC_{50}	E_{max}
化合物(1C)	4.03±0.86	47.8±1.3	> 20,000	0	> 20,000	3.0±0.6
化合物 405	0.55±0.1	47.5±3.5	> 20,000	0	> 20,000	0
化合物 W-212393	2.04±0.14	102.7±0.3	ND	ND	ND	ND

[0505]

[0506] ND=未确定

[0507] 从表21中的ORL-1E_{max}结果可以注意到,化合物(1C)和405(值为约47-48%)各自为部分激动剂。相比之下,E_{max}为约103%的化合物W-212393是激动剂,即完全激动剂。

[0508] 6.18实施例18:人体中化合物(1D)的体内血浆浓度

[0509] 在施用3、10或30mg的单一口服剂量的甲基纤维素悬浮液形式的化合物(1D)后,在人体中评估化合物(1D)的血浆浓度达36小时。向四名健康男性受试者施用每个剂量。

[0510] 图19A提供了在3、10和30mg的每种剂量下相对于线性时间(以小时计)的线性标度的化合物(1D)的人血浆浓度的图。图19B在每种剂量下相对于线性时间的对数标度的化合物(1D)的人血浆浓度的图中提供了相同结果。图19A中所示的目标血浆暴露涉及来自大鼠模拟结果的80%受试者中的有效剂量。

[0511] 从这些图获得的药代动力学信息总结在下表22中，其中AUC_t表示从施用时间到最终预定采样时间点(此时面积的增加可测量)确定的曲线下面积(即，3mg剂量下为12小时，10mg剂量下4名受试者中的3名为18小时(另一名受试者为12小时)，30mg剂量下为18小时)；AUC_{inf}表示从施用时间到外推到无限时间的曲线下面积；C_{max}是化合物(1D)的最大血浆浓度；t_{max}是达到C_{max}的时间；$t_{1/2}$是半衰期；和CV％是变异系数，以百分比表示。

[0512] 表22：化合物(1D)的人施用的药代动力学概述统计

[0513]

化合物(1D)剂量		3 mg	10 mg	30 mg
AUC_t (ng h/mL)	平均值	154	438	505
	SD	14	107	140
	最小值	135	300	388
	最大值	168	550	708
	CV%	9.1	24	28
AUC_{inf} (ng h/mL)	平均值	161	447	512
	SD	14	101	139
	最小值	144	320	398
	最大值	176	557	714
	CV%	8.7	23	27
C_{max} (ng/mL)	平均值	30	77	83
	SD	5	17	17
	最小值	23	56	69
	最大值	34	98	106
	CV%	17	22	21
t_{max} (小时)	平均值	1.6	1.5	1.8
	SD	0.25	0.4	1.0
	最小值	1.5	1.0	1.0
	中值	1.5	1.5	1.5
	最大值	2.0	2.0	3.0
$t_{1/2}$ (小时)	平均值	2.3	2.6	2.8
	SD	0.3	0.3	0.3
	最小值	2.1	2.4	2.6
	最大值	2.6	3.0	3.2

[0514] 表22中的结果表明，在三个剂量中，存在化合物(1D)的快速胃肠吸收。特别地，三个剂量的平均t_{max}类似，即1.6、1.5和1.8小时，并且范围为约1小时的最小值至约3小时的最大值。表22中的结果还表明存在短的终末消除半衰期。特别地，在三个剂量下的平均$t_{1/2}$是短的和类似的，即2.3、2.6和2.8小时，并且范围为约2.1小时的最小值至约3.2小时的最大

值。

[0515] 6.19实施例19:动物体内放射性标记化合物(1D)的体内清除

[0516] 通过分析来自放射性标记形式的化合物的动物(和根据需要的对照)的排泄物样品,确定大鼠、狗和猴中化合物(1D)的清除。

[0517] 具体地,使用液体闪烁计数("LSC")测定总放射性标记的化合物(1D)材料,即原始或母体化合物及其代谢物。合成的放射性标记的化合物(1D)包含^{14}C作为分子的喹喔啉骨架的苯基碳原子,并且在本文中表示为[^{14}C]-化合物(1D)。使用^{14}C作为用于药代动力学研究的放射性标记是公认的技术,并且将放射性标记嵌入环结构中以限制放射性标记向非化合物(1D)相关分子的迁移或交换。合成的[^{14}C]-化合物(1D)批次的比放射性为2.50MBq/mg(67.6μCi/mg)[如果物质以游离碱形式存在的话,则为3.49MBq/mg(94.4μCi/mg)],通过HPLC测定的放射化学纯度大于98.5%。合成的放射性标记的[^{14}C]-化合物(1D)在使用前在-80℃的温度下避光保存。

[0518] 在向实验动物口服施用[^{14}C]-化合物(1D)(在合适的媒介物中,例如甲基纤维素悬浮液)后,在指定的时间间隔内收集排泄物样品。在给药后以固定间隔收集尿液样品。将粪便样品均质化并稀释,然后溶解。在向其中添加液体闪烁液后,对这些样品的等分试样进行计数。通过LSC测定,将排泄物样品中放射性的检测限设定为背景计数(来自空白样品)的两倍。[^{14}C]-化合物(1D)在约25℃的温度下在尿液中稳定约4-5小时,并且当在4℃冷藏时保持长达15天(大鼠尿液)和36天(狗尿液)。从大鼠尿液中回收[^{14}C]-化合物(1D)通常为约91.6%至约99.1%。从狗尿液中回收[^{14}C]-化合物(1D)通常为约100.9至约105.0%。

[0519] 给予大鼠的口服剂量的[^{14}C]-化合物(1D)被迅速吸收,广泛分布并迅速消除。在大鼠口服给药后具有最高[^{14}C]-化合物(1D)负荷的器官是肝脏和肾脏。然而,应该从本文实施例8中注意到,尽管放射性标记的化合物由于其中的高血流而出现在大鼠肝脏中,但是非放射性标记的化合物(1F)被大鼠肝微粒体或人肝微粒体可忽略地代谢。在给药后72小时,在任何大鼠组织中仅发现痕量水平(低于定量限)的[^{14}C]-化合物(1D)衍生的放射性。

[0520] 在所有测试物种中均未检测到[^{14}C]-化合物(1D)的主要代谢物。通过高效液相色谱串联质谱检测("HPLC-MS-MS"),在动物胆汁、尿液和粪便中仅鉴定了少量次要代谢物。这些代谢物是6-氢氧化物、1-氢氧化物、脱羧酸盐和+2形式的[^{14}C]-化合物(1D)。

[0521] 在一周的研究中,[^{14}C]-化合物(1D)的消除主要是通过雄性大鼠和猴的粪便,但通过狗的尿液和粪便;下表23提供了结果的总结,其中平均%消除由回收的^{14}C量与作为[^{14}C]-化合物(1D)施用的^{14}C的比率的平均值确定。

[0522] 表23:口服给药168小时内[^{14}C]-化合物(1D)衍生的放射性的%消除

[0523]

	平均%消除		
消除途径	大鼠 (雄性)[a]	猴 (雌性)	狗(雄性)
粪便[b]	84.1	81.3	46.3
尿液	14.9	20.7	50.3
粪便+尿液	99.0	102.0	96.6

[0524] [a]雌性大鼠的肾脏药物清除率为雄性的约两倍。

[0525] [b]包括未吸收和胆汁排泄的药物。

[0526] 在较短持续时间的研究中，雌性大鼠通过尿液比雄性大鼠消除更多的化合物(1D)；下表24总结了这些结果。

[0527] 表24：口服给药48小时内化合物(1D)-衍生的放射性的％消除

[0528]

	平均%消除	
消除途径	大鼠 (雄性)	大鼠 (雌性)
粪便	41.6	27.9
尿液	54.4	66.8
粪便+尿液	96.0	94.7

[0529] 然而，从表24中的数据应该注意到，雄性和雌性大鼠消除的总量基本相同。

[0530] 从本实施例可以注意到，对于所有测试的物种，总平均％消除极高，范围从约95％的低值到基本上100％。总之，从该实施例的结果显而易见，[^{14}C]-化合物(1D)在所有测试的动物物种中在体内较差代谢。

[0531] 6.20实施例20：人体内化合物(1D)的体内肾清除率

[0532] 在以甲基纤维素悬浮液形式施用3、10或30mg的单次口服剂量的化合物(1D)后，在人体中评估化合物(1D)的肾清除率达36小时。向四名健康男性受试者施用每种剂量。下表25提供了平均肾清除率、排泄的未改变的化合物(1D)的平均总量和排泄的未改变的平均百分比剂量的形式的结果。

[0533] 表25：化合物(1D)的肾清除率和消除

[0534]

剂量(mg)	平均肾清除率 (mL/分钟)	排泄的未改变的平均总量(mg)	排泄的未改变的平均%剂量
3.0	275	2.66	89
10	266	6.95	70
30	270	8.37	28

[0535] 表25中的结果表明化合物(1D)在人尿中主要以未改变的形式排泄。另外，除肾小球滤过外，还存在活跃的肾小管分泌。特别地，3mg口服剂量的化合物(1D)基本上完全在胃肠道从水性悬浮液中吸收，并且对于3和10mg剂量，化合物(1D)具有相对较快的吸收和消除。

[0536] 本发明不限于实施例中公开的具体实施方案，这些实施方案旨在说明本发明的一些方面，并且功能上等同的任何实施方案都在本发明的范围内。实际上，除了本文所示和所述的那些之外，本发明的各种修改对于本领域技术人员而言将变得显而易见，并且旨在落入所附权利要求的范围内。已经引用了许多参考文献，其全部公开内容出于所有目的通过引用并入本文。

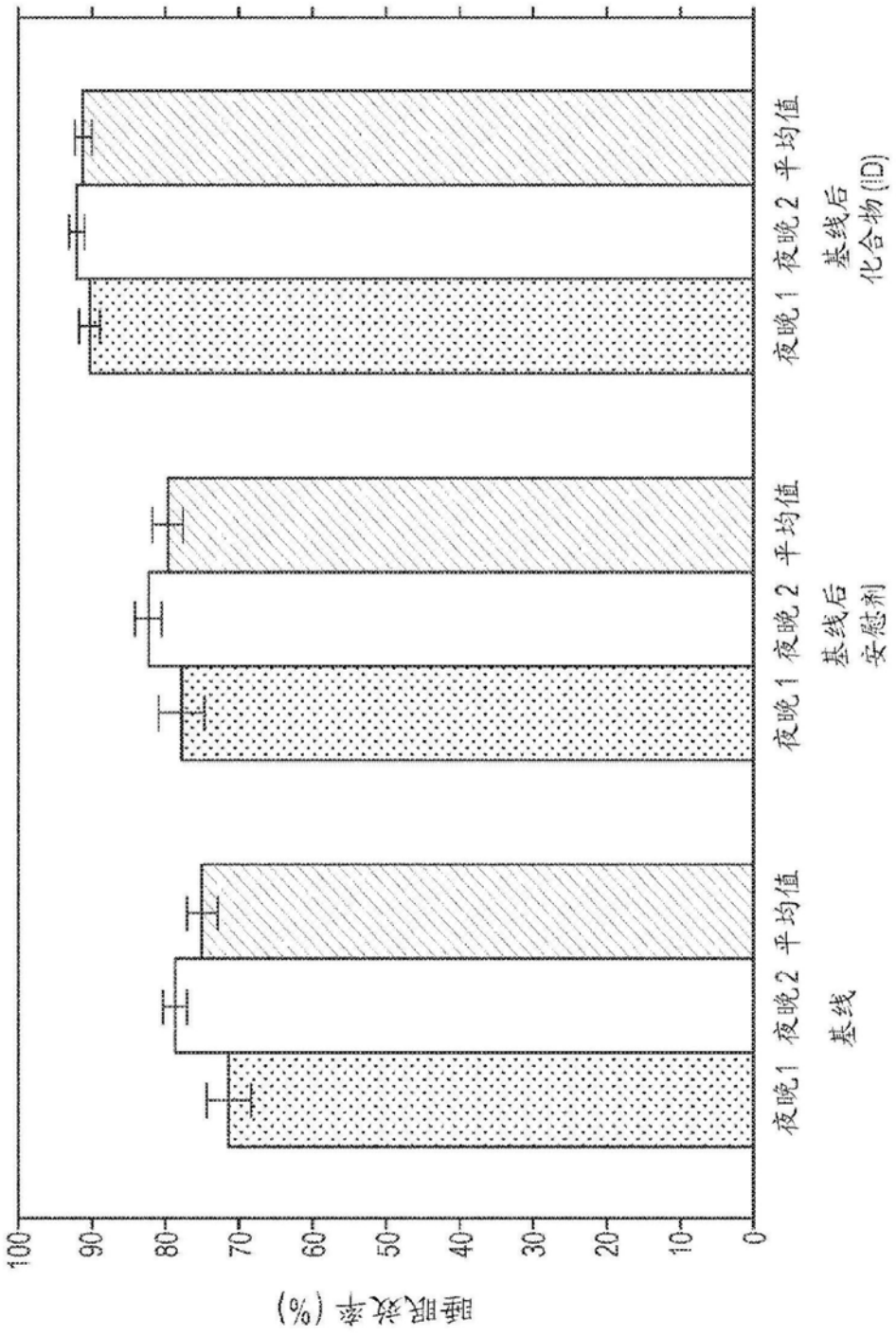

睡眠效率 (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
夜晚1 夜晚2 平均值
基线
夜晚1 夜晚2 平均值
基线后
安慰剂
夜晚1 夜晚2 平均值
基线后
化合物(ID)

图1

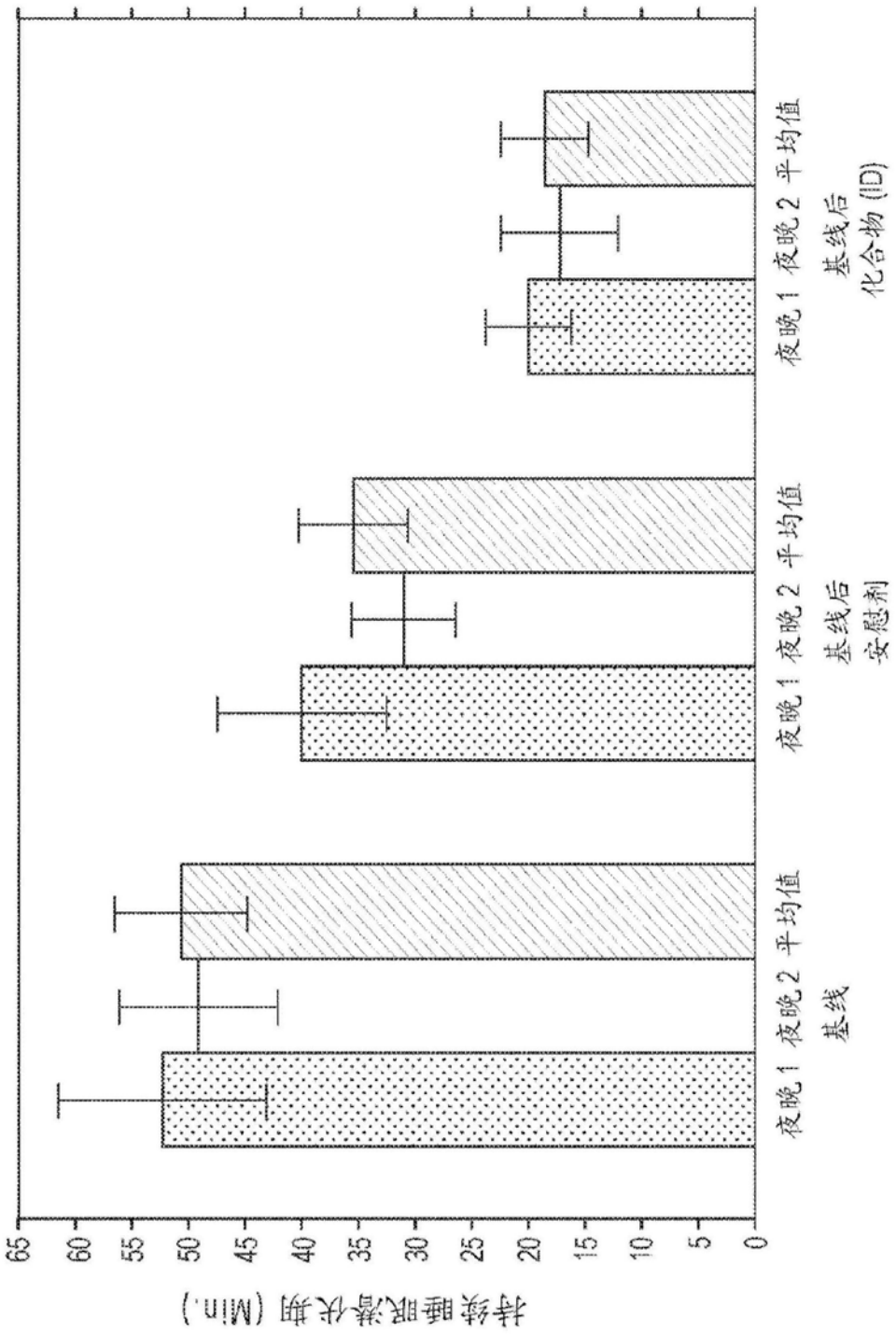

持续睡眠潜伏期 (Min.)
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
夜晚 1
夜晚 2
平均值
基线
夜晚 1
夜晚 2
平均值
基线后
安慰剂
夜晚 1
夜晚 2
平均值
基线后
化合物 (ID)

图2

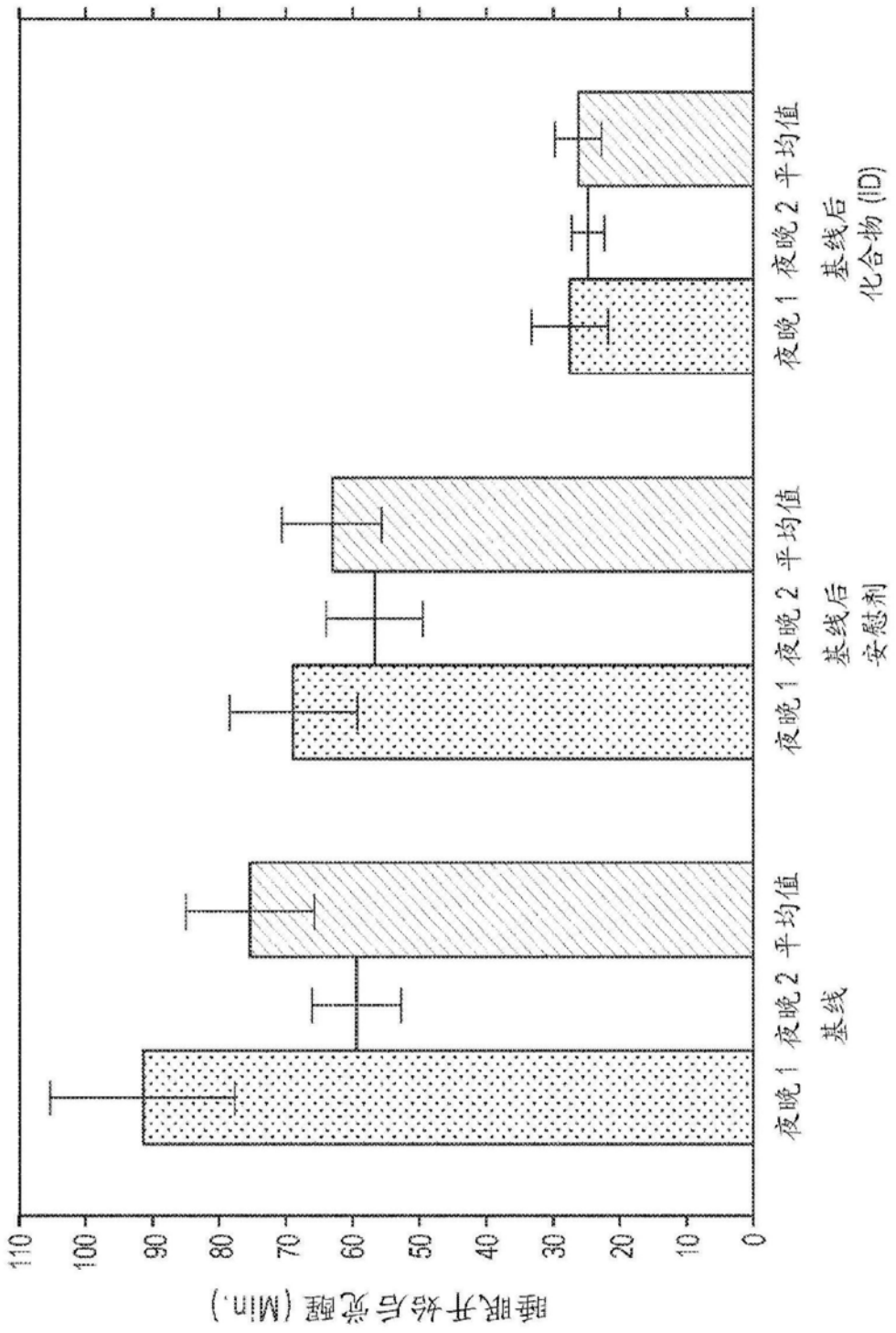

睡眠开始后觉醒 (Min.)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
夜晚 1 夜晚 2 平均值
基线
夜晚 1 夜晚 2 平均值
基线后
安慰剂
夜晚 1 夜晚 2 平均值
基线后
化合物 (ID)

图3

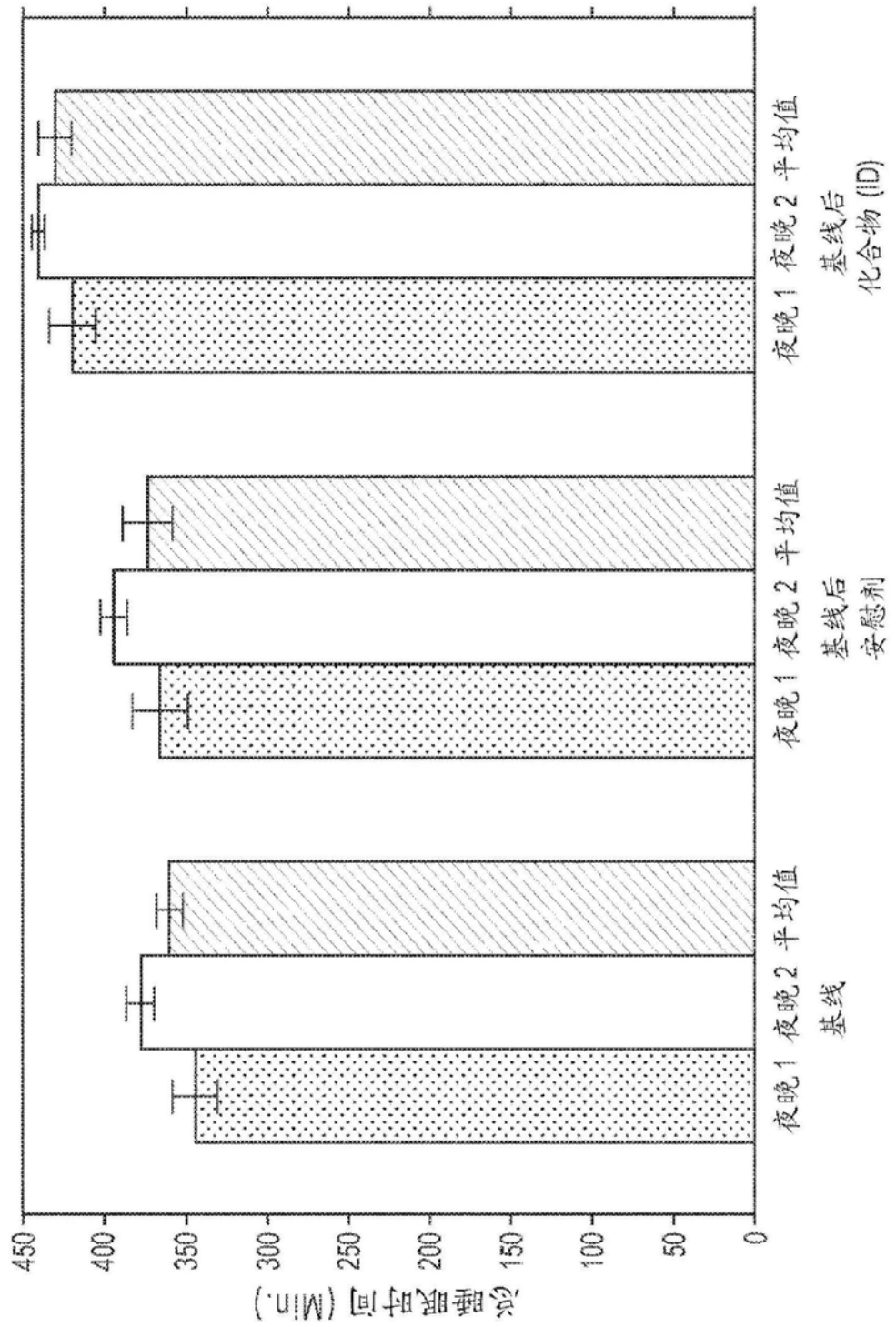

总睡眠时间 (Min.)
0
50
100
150
200
250
300
350
400
450
夜晚 1
夜晚 2
平均值
基线
夜晚 1
夜晚 2
平均值
基线后
安慰剂
夜晚 1
夜晚 2
平均值
基线后
化合物 (ID)

图4

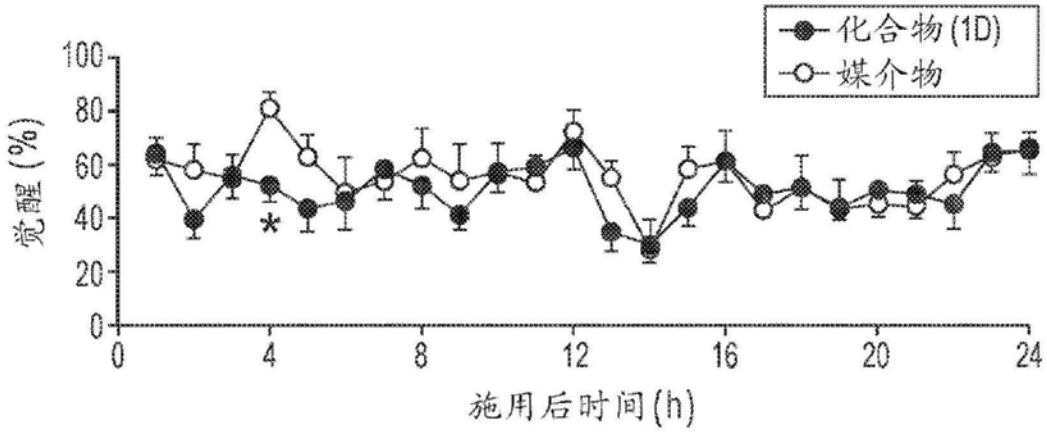

化合物(1D)
媒介物
觉醒(%)
100
80
60
40
20
0
*
0
4
8
12
16
20
24
施用后时间(h)

图5A

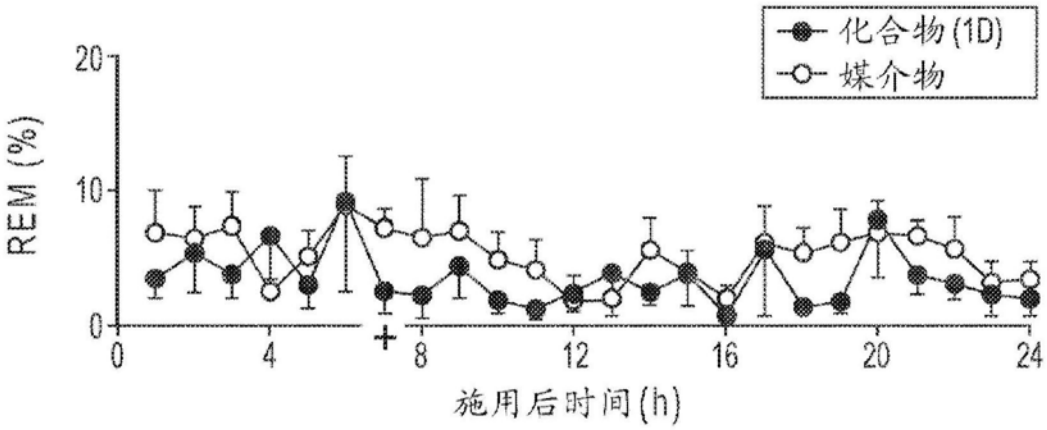

化合物(1D)
媒介物
REM (%)
20
10
0
+
0
4
8
12
16
20
24
施用后时间(h)

图5B

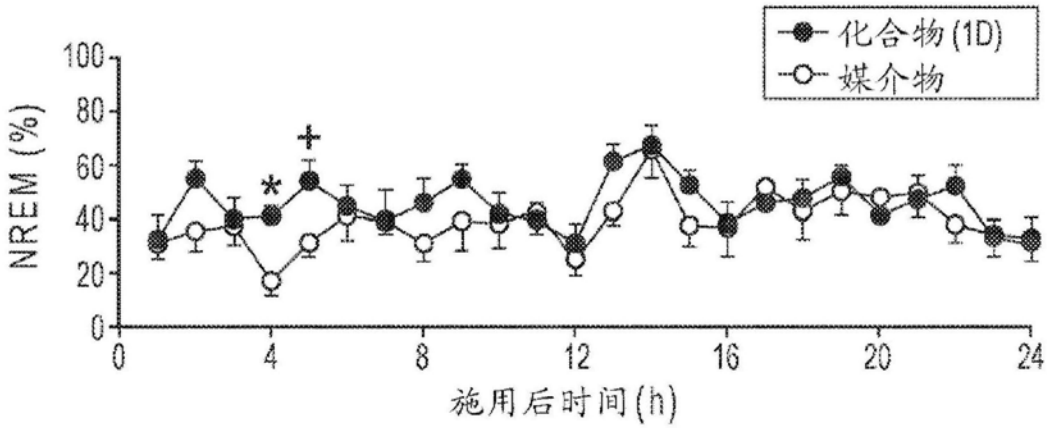

化合物(1D)
媒介物
NREM (%)
100
80
60
40
20
0
*
+
0
4
8
12
16
20
24
施用后时间(h)

图5C

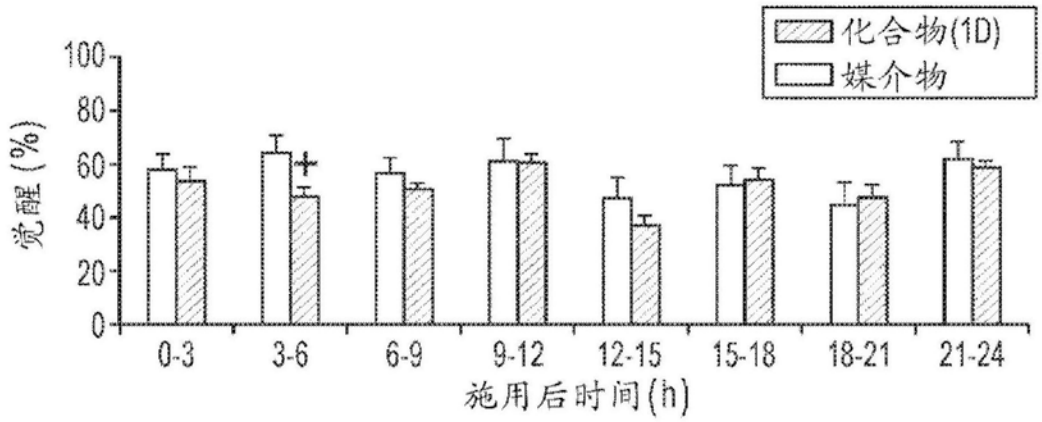

化合物(1D)
媒介物
觉醒(%)
100
80
60
40
20
0
0-3
3-6
6-9
9-12
12-15
15-18
18-21
21-24
施用后时间(h)

图6A

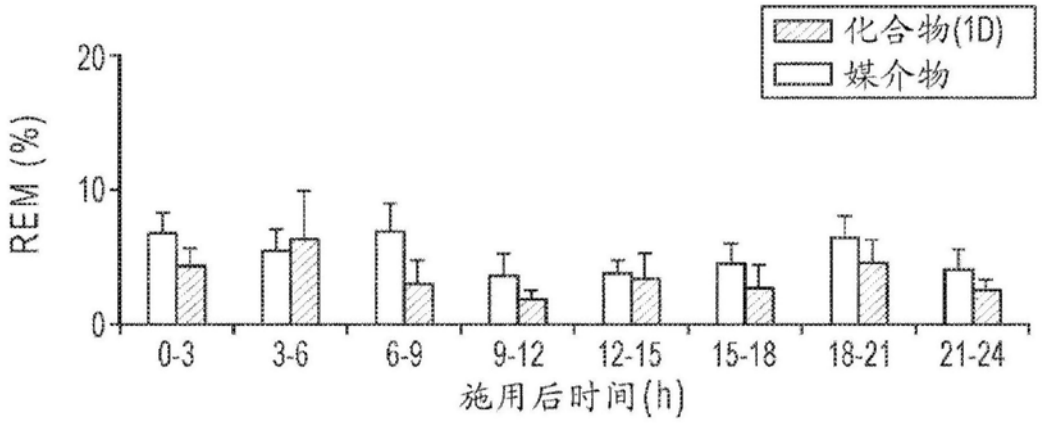

化合物(1D)
媒介物
REM(%)
20
10
0
0-3
3-6
6-9
9-12
12-15
15-18
18-21
21-24
施用后时间(h)

图6B

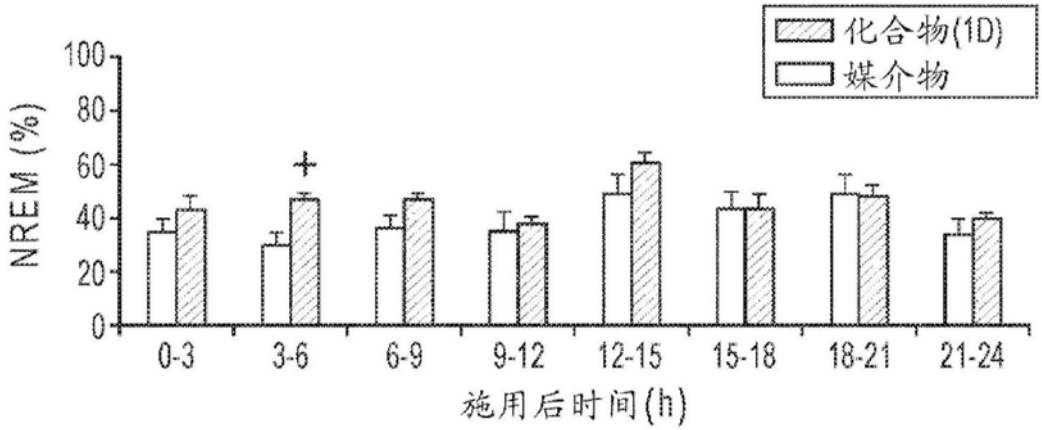

化合物(1D)
媒介物
NREM(%)
100
80
60
40
20
0
0-3
3-6
6-9
9-12
12-15
15-18
18-21
21-24
施用后时间(h)

图6C

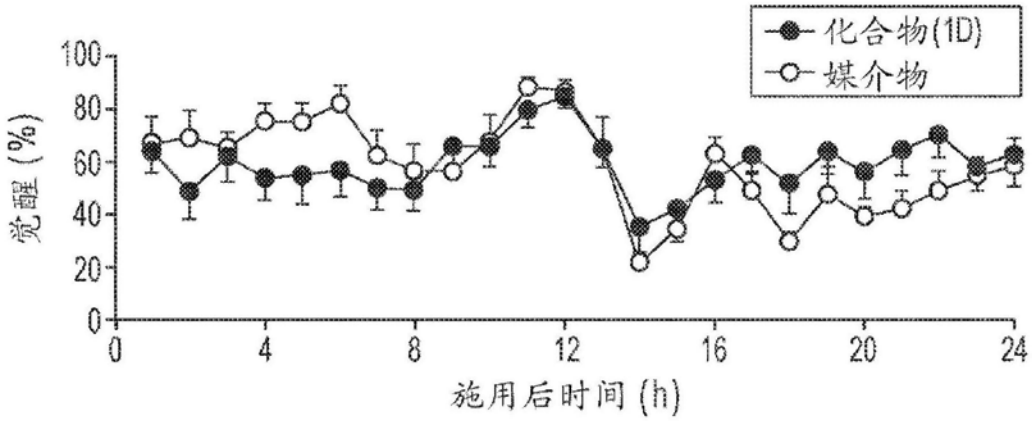

化合物(1D)
媒介物
觉醒 (%)
100
80
60
40
20
0
0
4
8
12
16
20
24
施用后时间 (h)

图7A

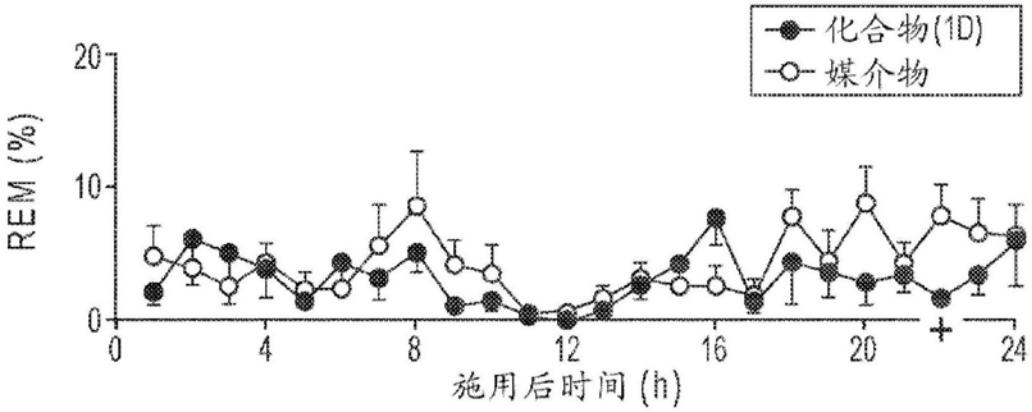

化合物(1D)
媒介物
REM (%)
20
10
0
0
4
8
12
16
20
24
+
施用后时间 (h)

图7B

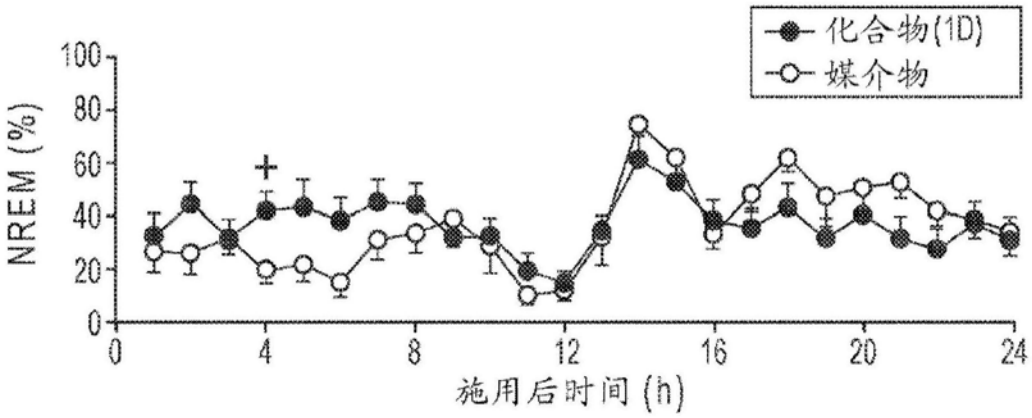

化合物(1D)
媒介物
NREM (%)
100
80
60
40
20
0
0
4
8
12
16
20
24
+
施用后时间 (h)

图7C

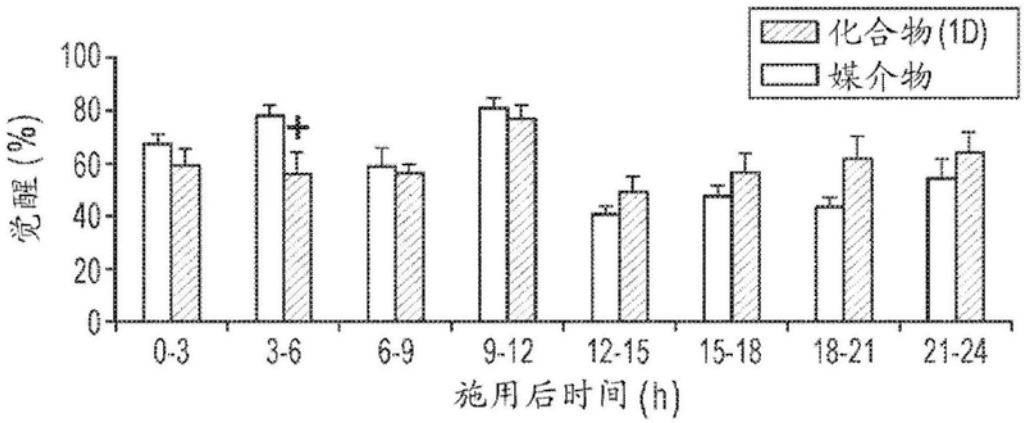

化合物(1D)
媒介物
觉醒(%)
100
80
60
40
20
0
0-3
3-6
6-9
9-12
12-15
15-18
18-21
21-24
施用后时间(h)

图8A

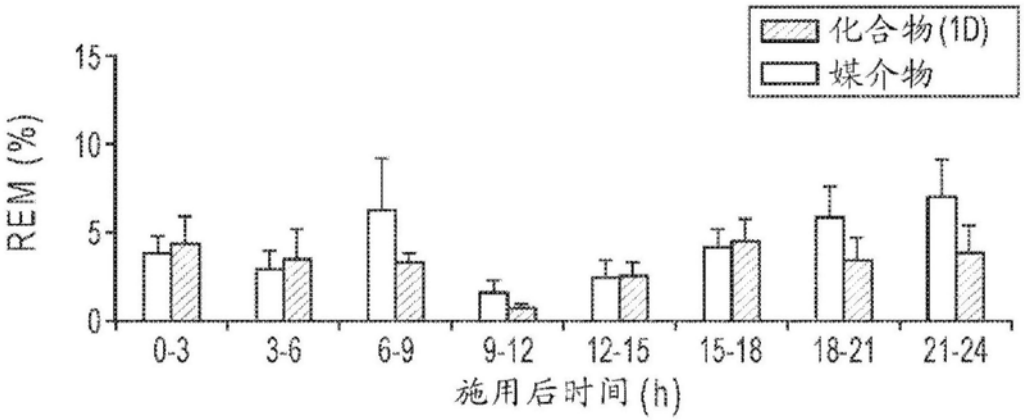

化合物(1D)
媒介物
REM(%)
15
10
5
0
0-3
3-6
6-9
9-12
12-15
15-18
18-21
21-24
施用后时间(h)

图8B

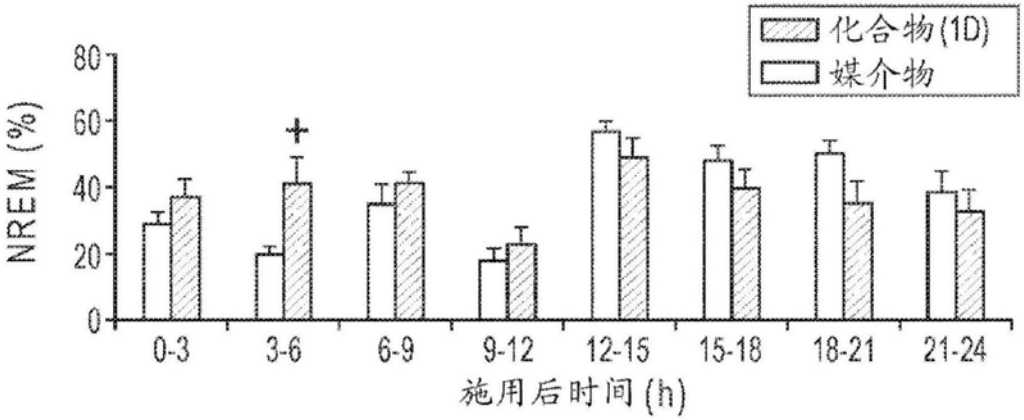

化合物(1D)
媒介物
NREM(%)
80
60
40
20
0
0-3
3-6
6-9
9-12
12-15
15-18
18-21
21-24
施用后时间(h)

图8C

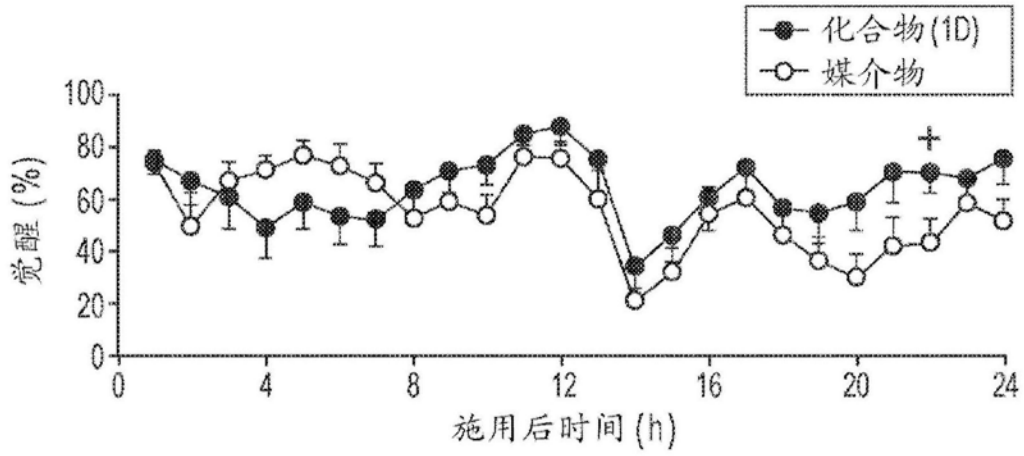

化合物(1D)
媒介物
觉醒(%)
100
80
60
40
20
0
0
4
8
12
16
20
24
施用后时间(h)

图9A

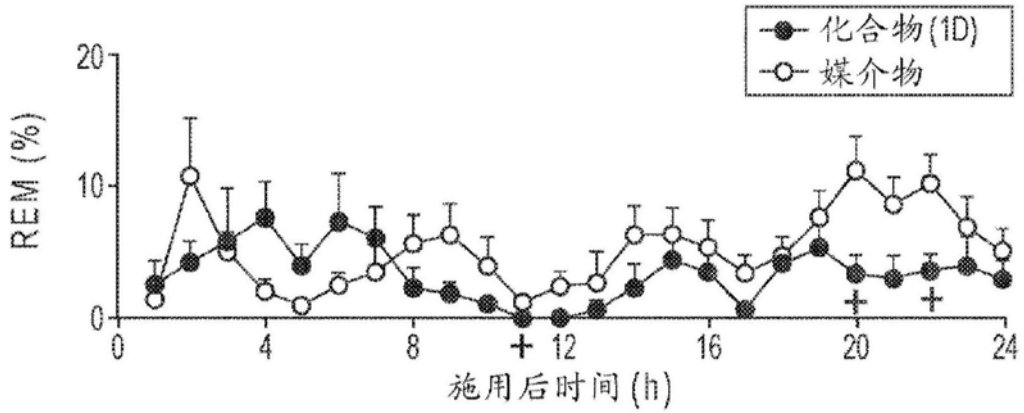

化合物(1D)
媒介物
REM(%)
20
10
0
0
4
8
12
16
20
24
施用后时间(h)

图9B

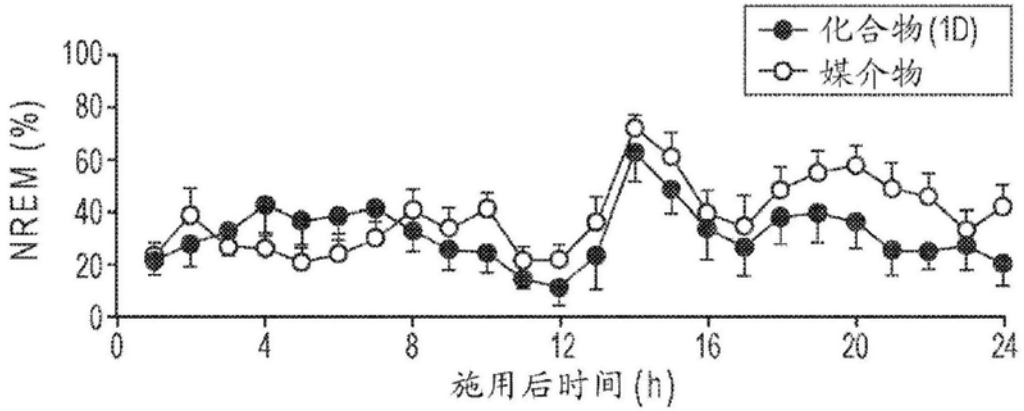

化合物(1D)
媒介物
NREM(%)
100
80
60
40
20
0
0
4
8
12
16
20
24
施用后时间(h)

图9C

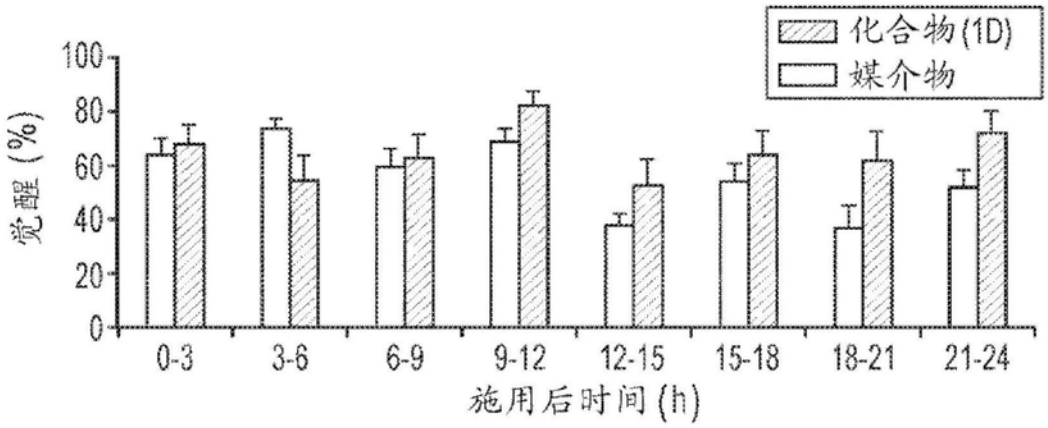


图10A

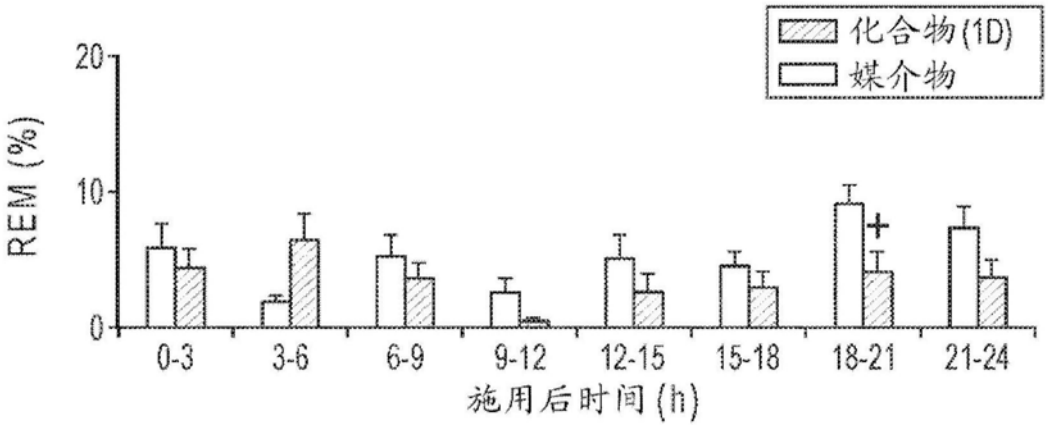


图10B

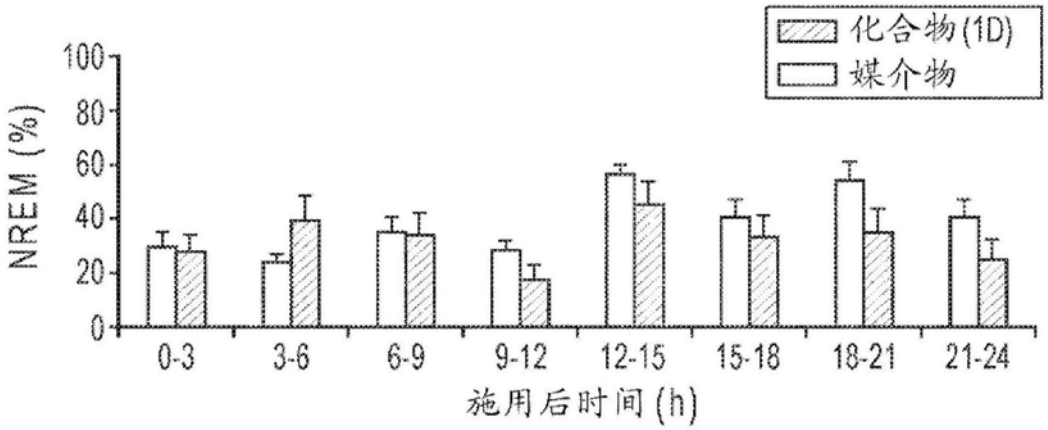


图10C

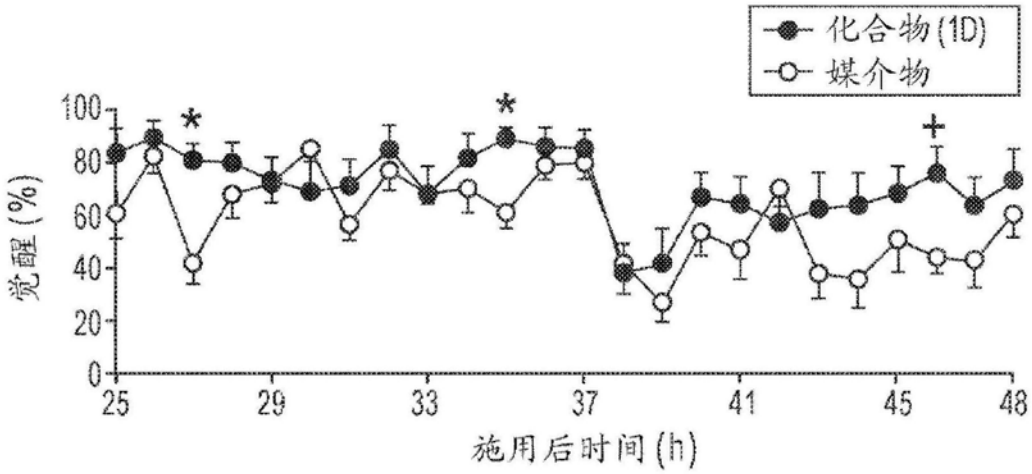


图11A

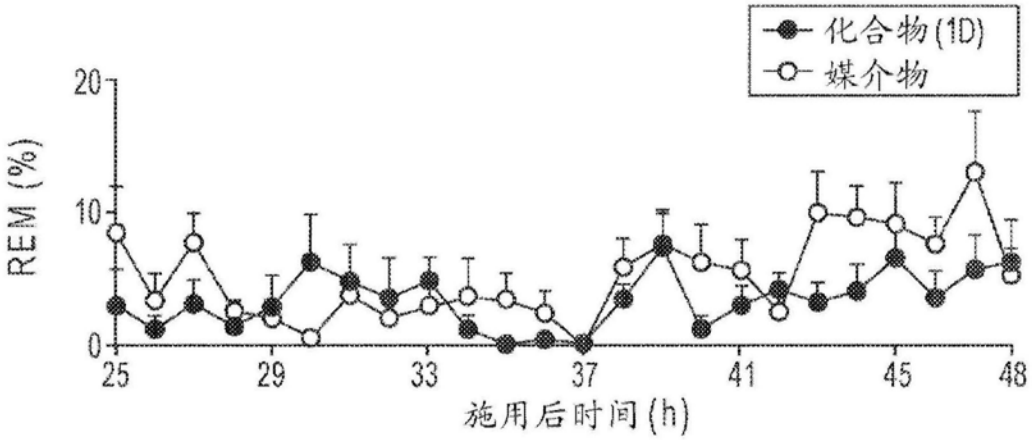


图11B

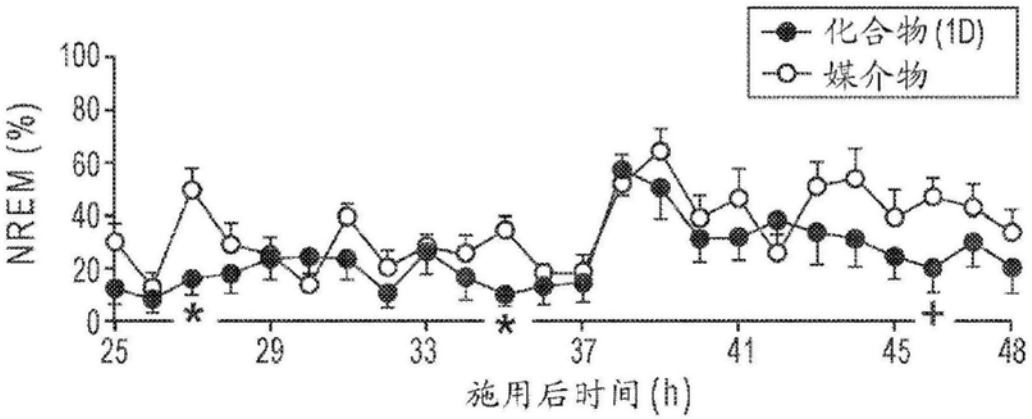


图11C

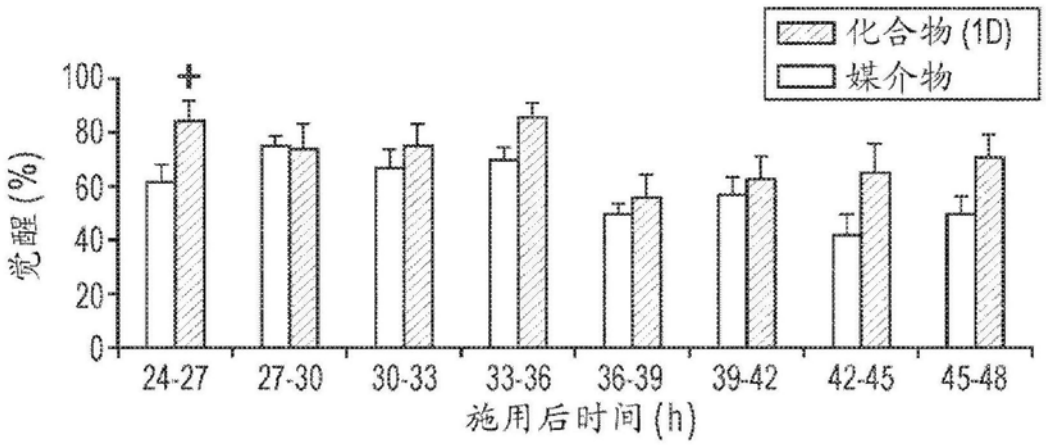


图12A

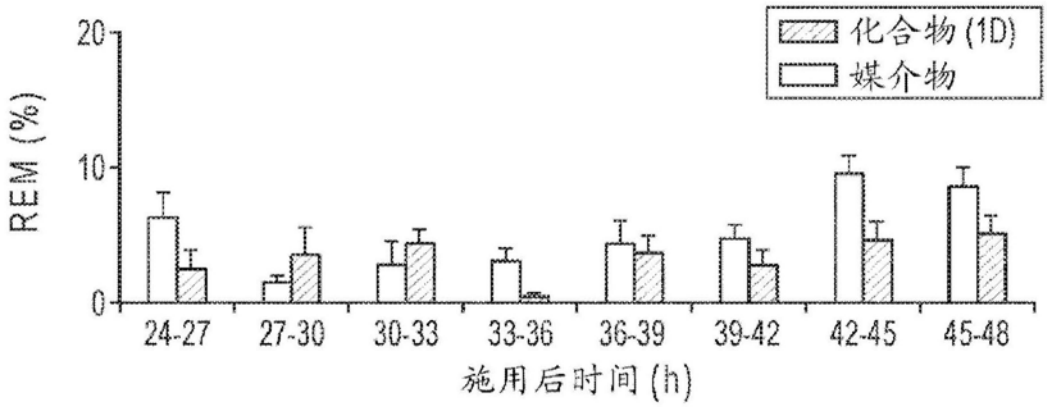


图12B

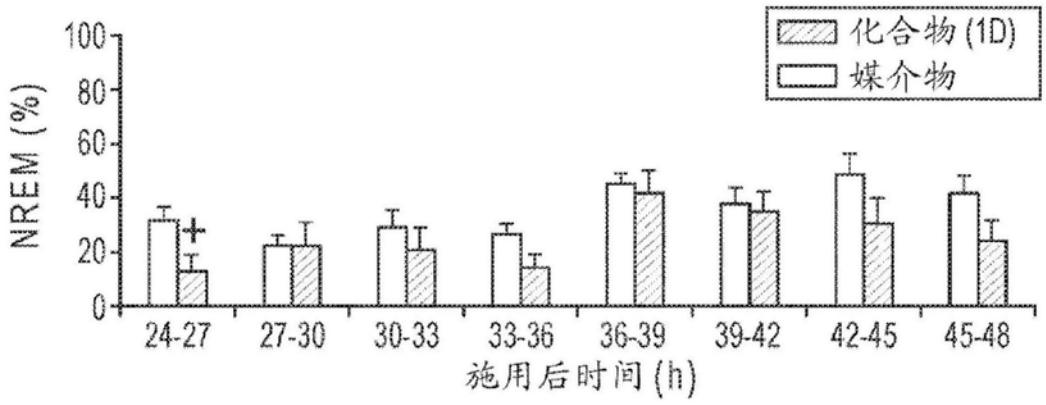


图12C

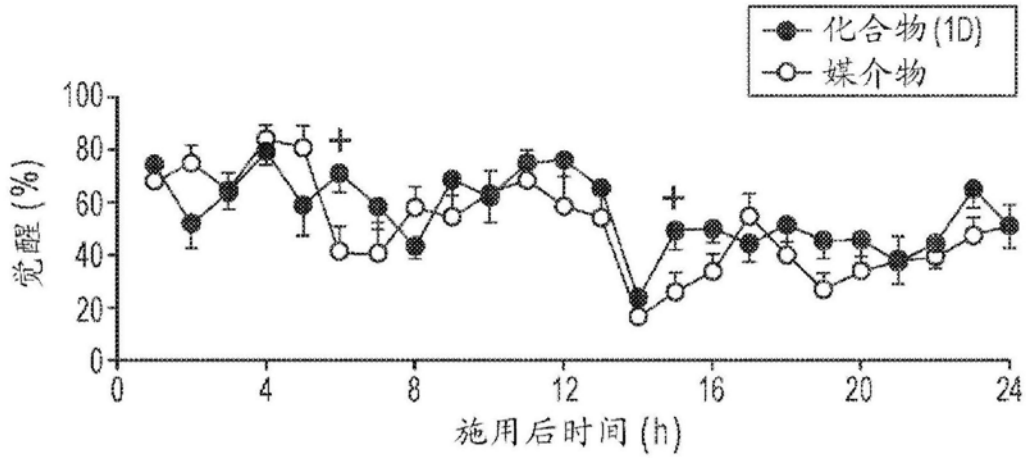


图13A

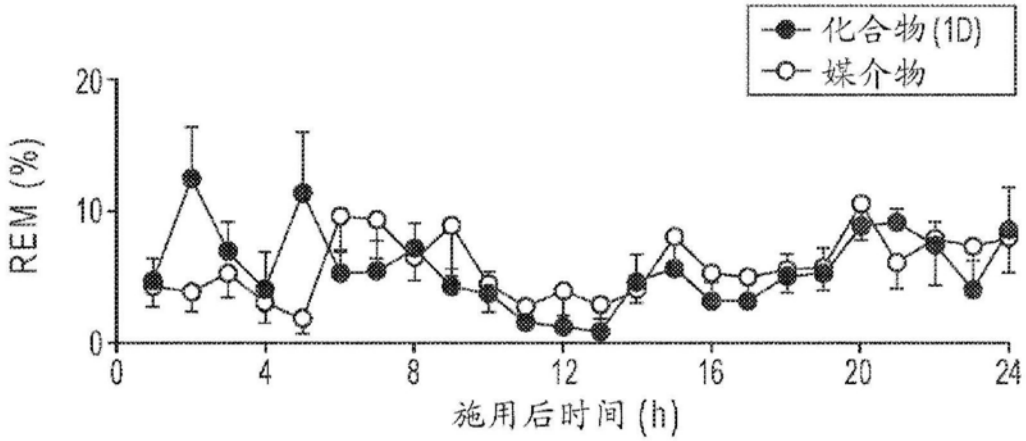


图13B

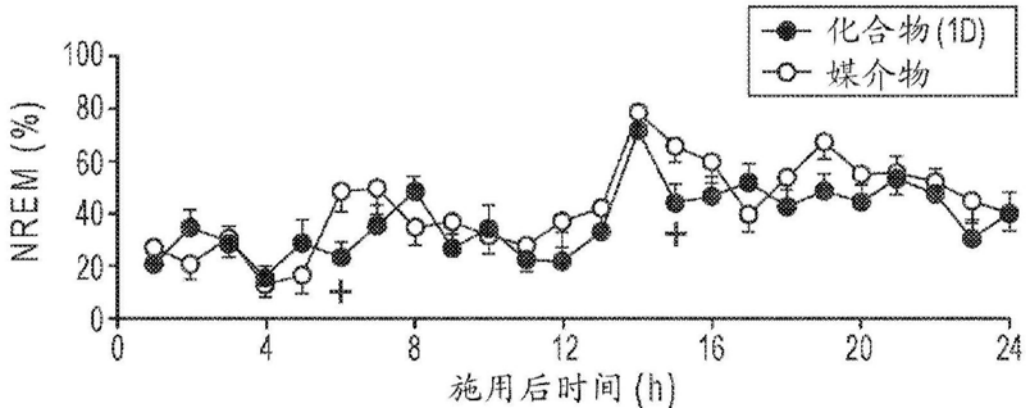


图13C

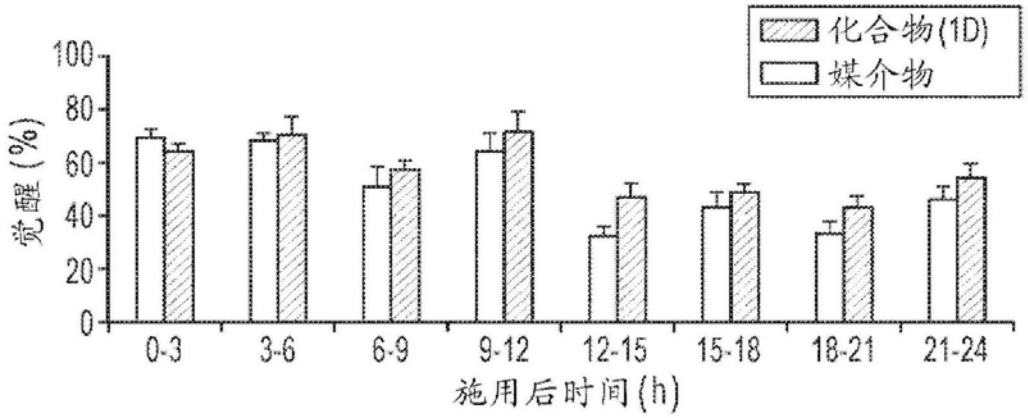


图14A

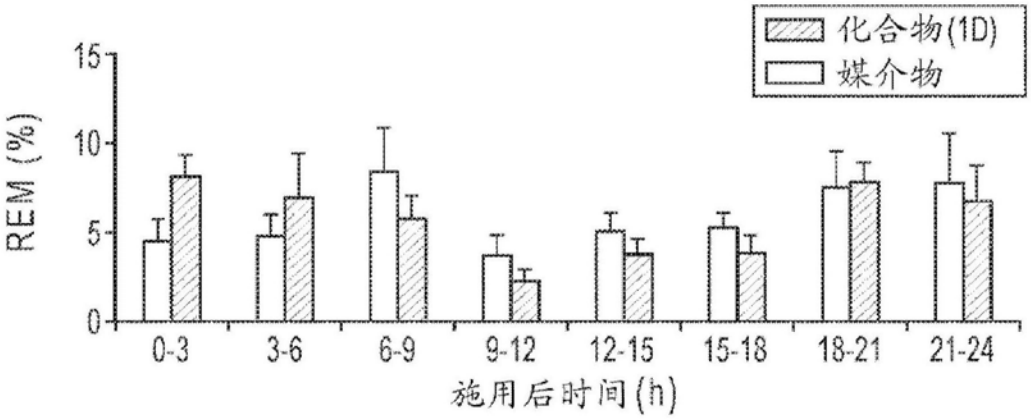


图14B

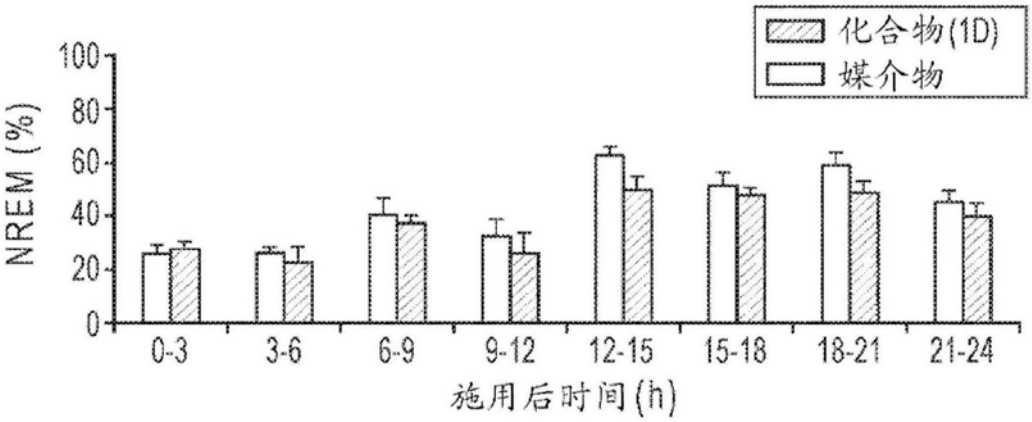


图14C

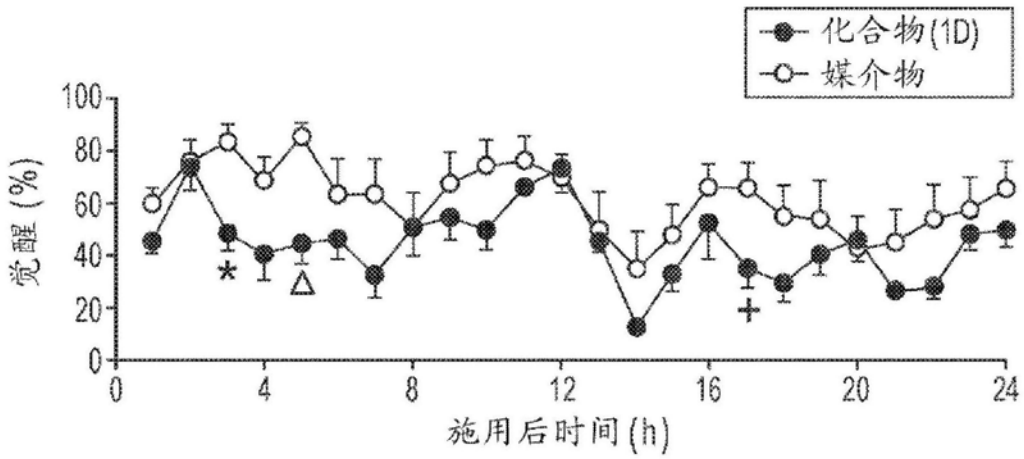


图15A

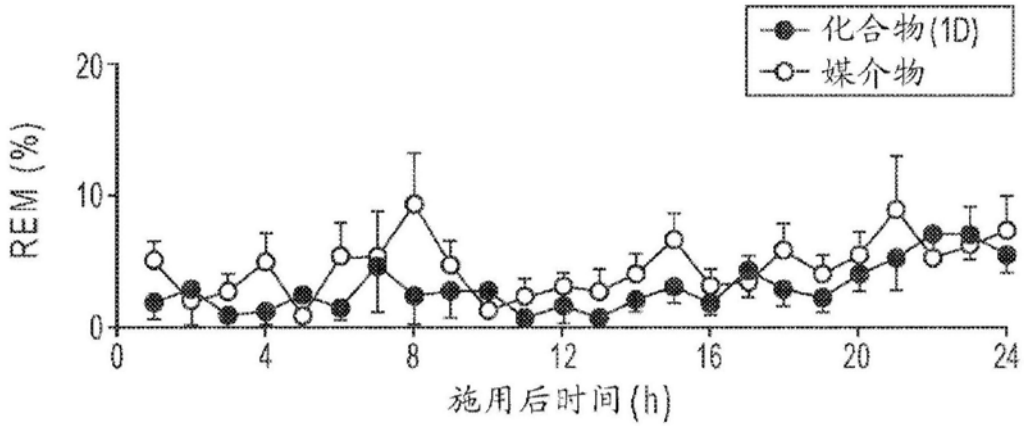


图15B

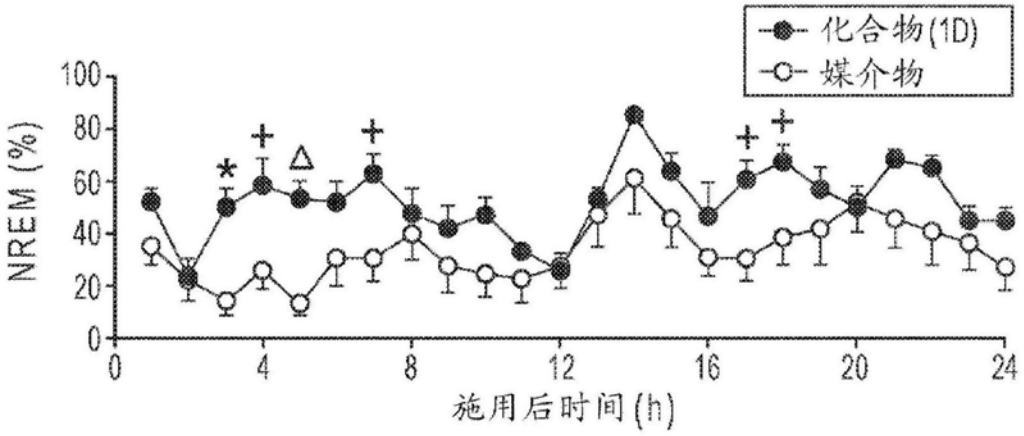


图15C

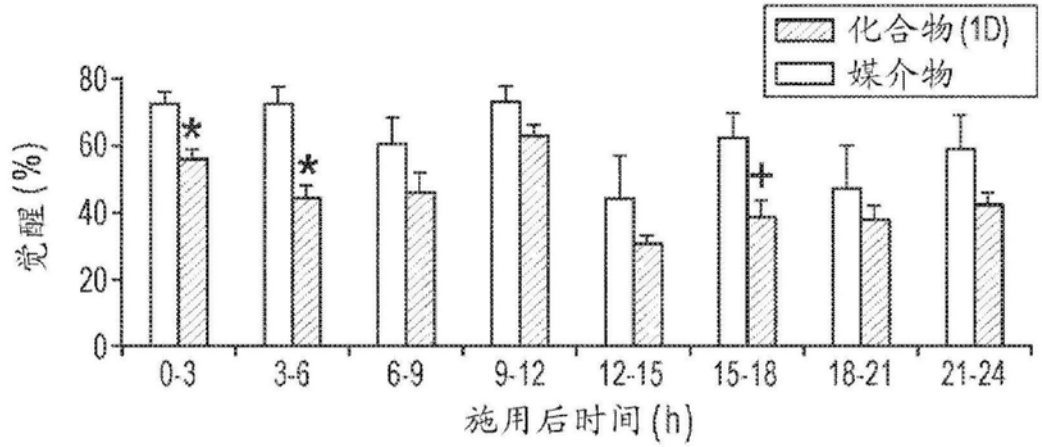


图16A

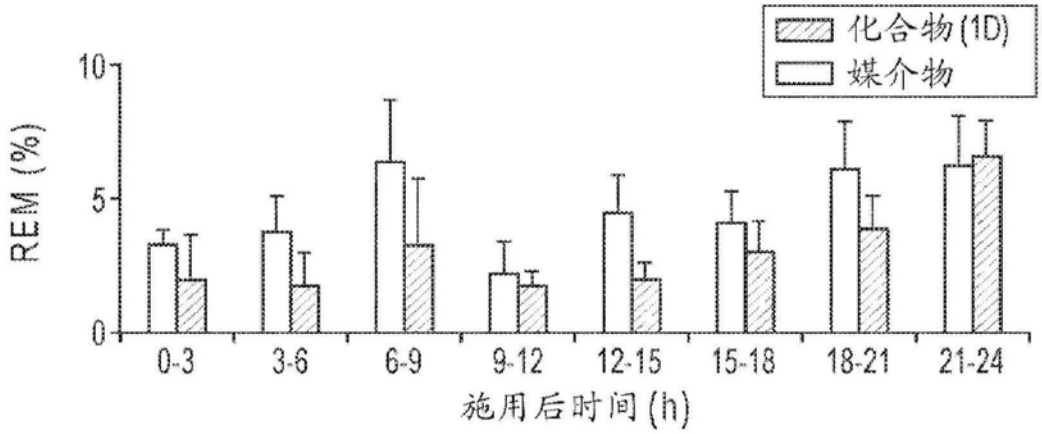


图16B

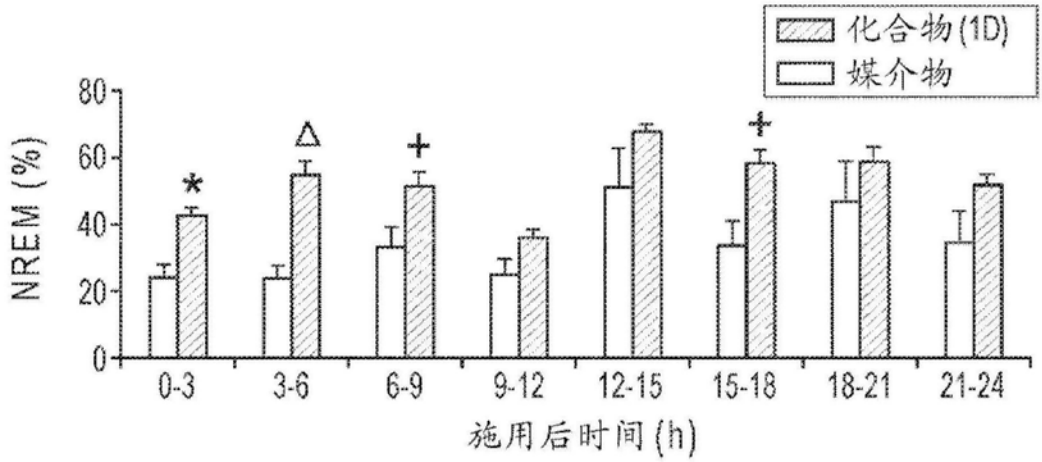


图16C

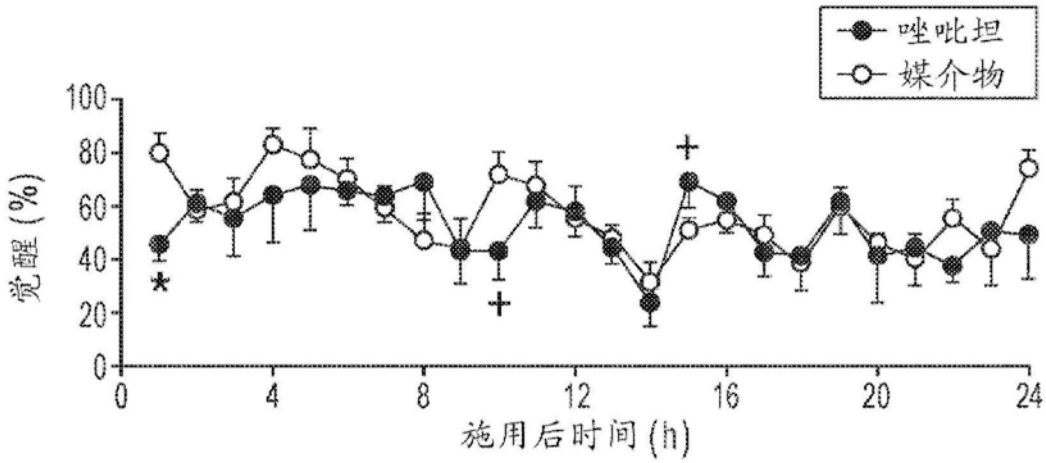


图17A

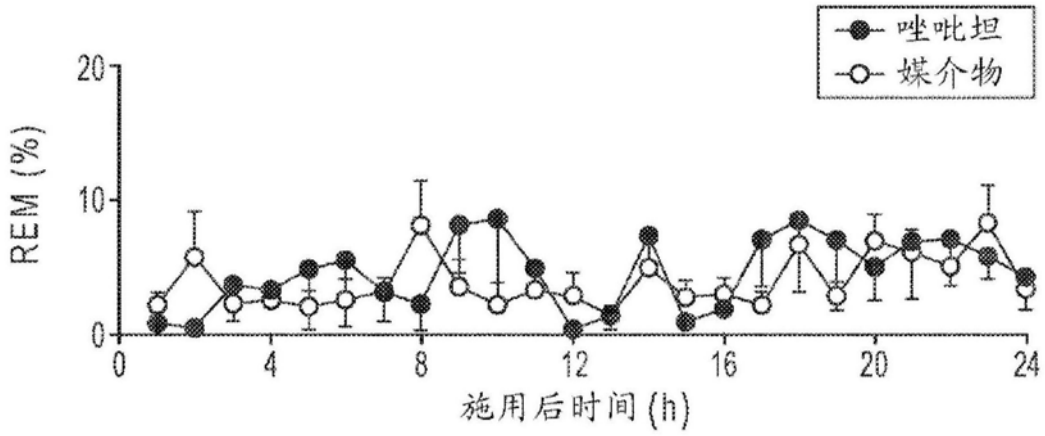


图17B

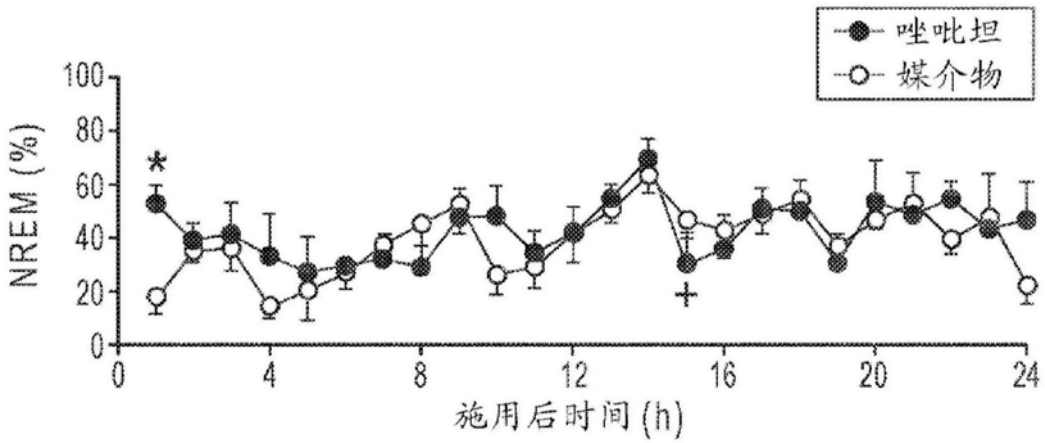


图17C

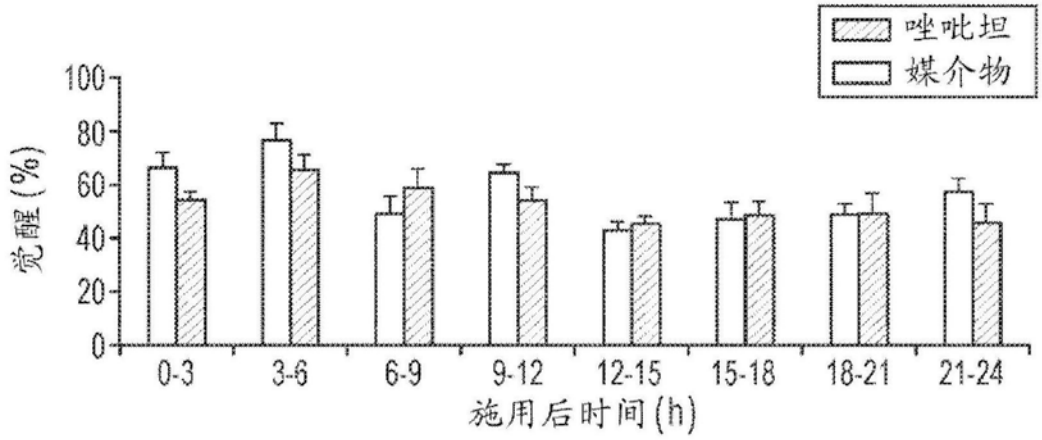


图18A

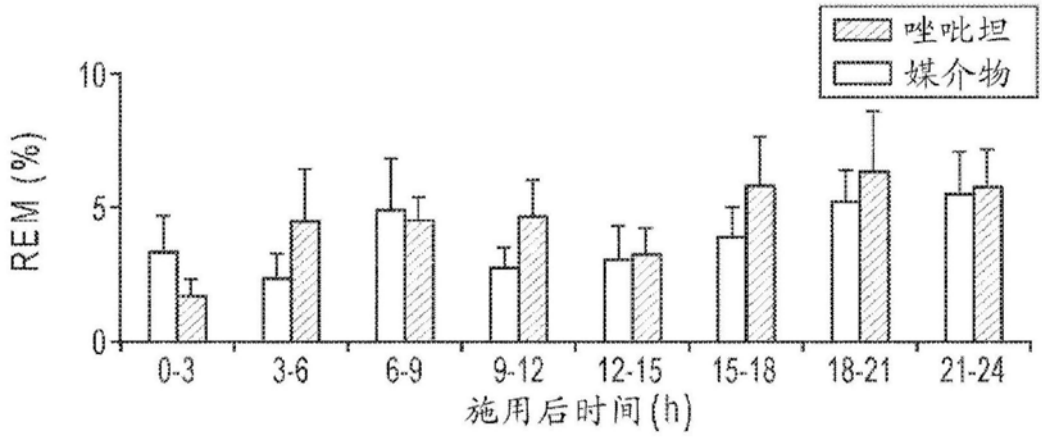


图18B

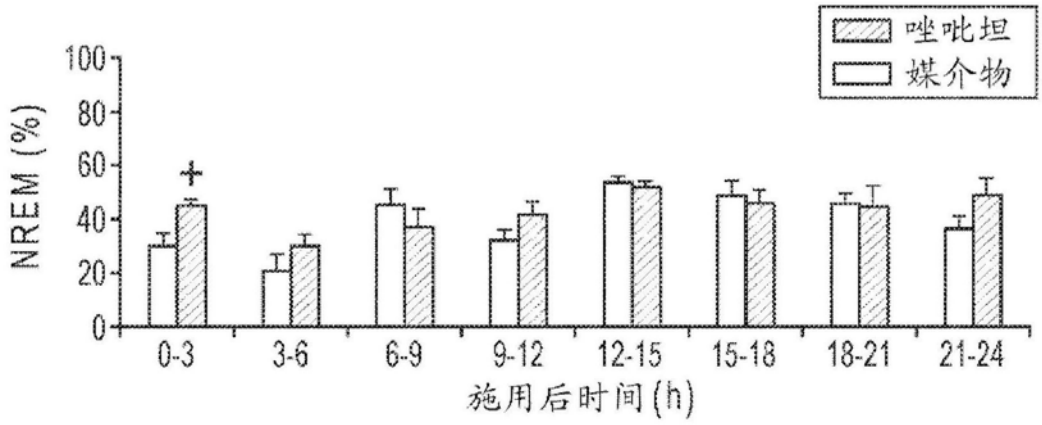


图18C

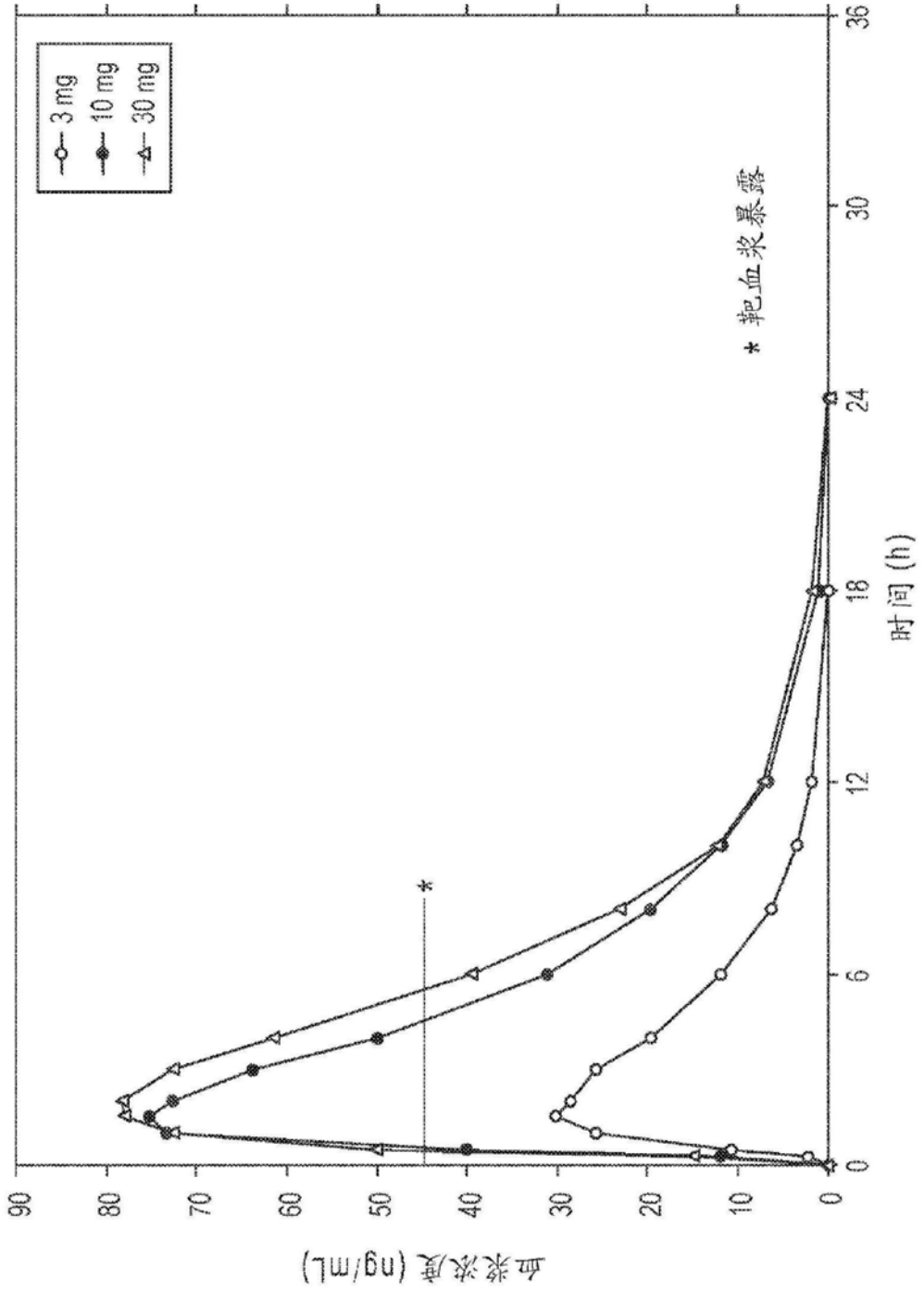

3 mg
10 mg
30 mg
* 靶血浆暴露
血浆浓度 (ng/mL)
时间 (h)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
0
6
12
18
24
30
36

图19A

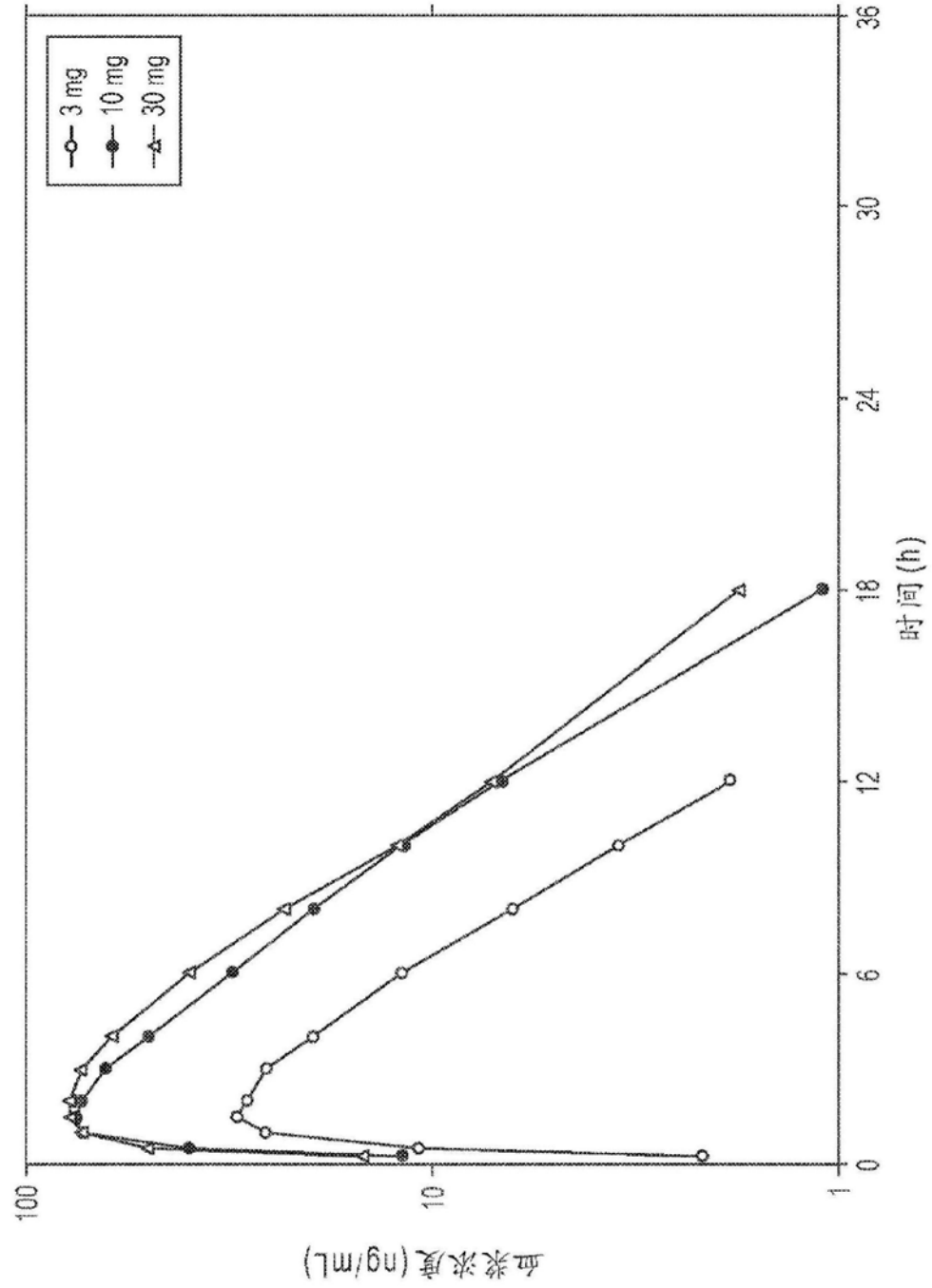


图19B