



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118576586 A

(43) 申请公布日 2024. 09. 03

(21) 申请号 202410509785.9

A61P 25/18 (2006.01)

(22) 申请日 2019.12.05

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

(30) 优先权数据

62/776,247 2018.12.06 US

62/829,796 2019.04.05 US

(62) 分案原申请数据

201980087996.5 2019.12.05

(71) 申请人 住友制药美国公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 赛斯卡伯特·霍普金斯

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 曹立莉

(51) Int. Cl.

A61K 31/381 (2006.01)

权利要求书4页 说明书57页 附图14页

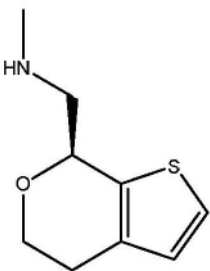
(54) 发明名称

治疗神经和精神疾病的方法

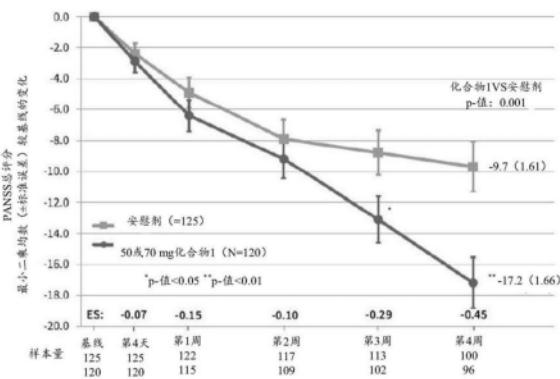
(57) 摘要

本申请涉及治疗神经或精神疾病或病症,例如精神分裂症的方法。化合物1或其药学上可接受的盐是一种具有非D2作用机制的抗精神病药物。通过使用化合物1或其药学上可接受的盐来治疗这些疾病,可以减少与靶向D2多巴胺受体的

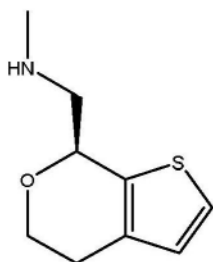
抗精神病药有关的不良反应。



化合物 1



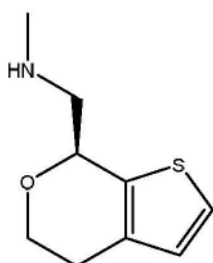
1. 治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐在制备治疗有需要的患者的神经或精神疾病或病症的药物中的应用，



化合物 1

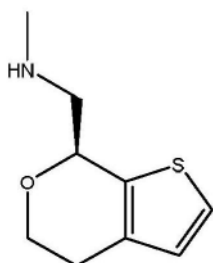
其中所述患者未经历临床上重大不良反应。

2. 治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐在制备治疗有需要的患者的神经或精神疾病或病症且不会引起临床上重大不良反应风险的药物中的应用



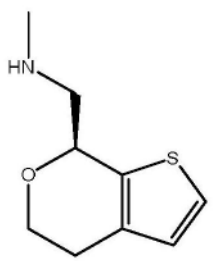
化合物 1 。

3. 治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐在制备治疗患有神经或精神疾病或病症的患者且不会引起临床上重大不良反应风险的药物中的应用，



化合物 1 。

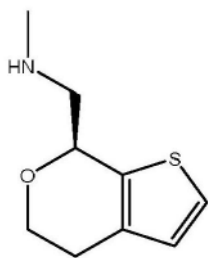
4. 治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐在制备治疗有需要的患者的精神分裂症且不会引起临床上重大不良反应风险的药物中的应用，



化合物 1 。

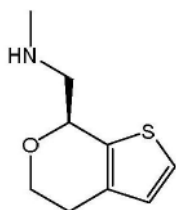
5. 治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐在制备治疗患有精神分裂症的患者且

不会引起临床上重大不良反应风险的药物中的应用,



化合物 1 。

6. 治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐在制备治疗患者的神经或精神疾病或病症的药物中的应用,

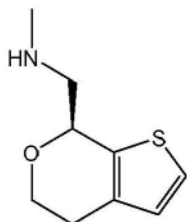


化合物 1

其中所述药物最大限度地减少与患者的多巴胺D2具有亲和力的抗精神病药相关的不良反应。

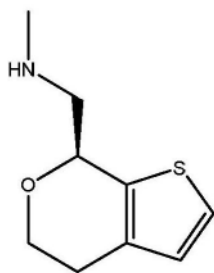
7. 在制备治疗患者的神经或精神疾病或病症的药物中的应用,包括向所述患者给药治疗有效量的对多巴胺D2受体没有直接亲和力的抗精神病药,其中所述药物基本没有发生患者的不良反应,其中所述不良反应与对多巴胺D2具有亲和力的抗精神病药有关。

8. 根据权利要求7所述的应用,其中所述的对多巴胺D2受体没有直接亲和力的抗精神病药是化合物1或其药学上可接受的盐,



化合物 1 。

9. 在制备治疗神经或精神疾病或病症的患者的不良反应最小化的药物中的应用,包括向所述患者给药治疗有效量的对多巴胺D2受体没有直接亲和力的抗精神病药,其中所述抗精神病药是化合物1或其药学上可接受的盐,以及



化合物 1

其中所述药物使与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药相关的不良反应最小化。

10. 根据前述权利要求1至9任一项所述的应用, 其中所述神经或精神疾病或病症是精神分裂症。

11. 根据前述权利要求1至9任一项所述的应用, 其中所述神经或精神疾病或病症是精神分裂症谱系障碍、精神分裂症的阴性症状、轻度精神病综合征、前期精神分裂症、妄想症、精神病、精神失调症、精神错乱、图雷特综合症、创伤后应激障碍、行为障碍、情感障碍、抑郁症、双相抑郁症、重度抑郁症、心境恶劣、躁狂症、季节性情感障碍、强迫症、嗜睡症、REM行为障碍、药物滥用或药物依赖、Lesch-Nyhan综合症、威尔逊氏病、自闭症、阿尔茨海默氏症躁动与精神病, 或者亨廷顿舞蹈病。

12. 根据前述权利要求1至9任一项所述的应用, 其中所述神经或精神疾病或病症选自: 精神分裂症、轻度精神病综合征、前期精神分裂症、精神分裂型人格障碍和分裂型人格障碍。

13. 根据权利要求11所述的应用, 其中所述精神病选自器质性精神病、药物引起的精神病、帕金森病性精神病和兴奋性精神病。

14. 根据前述权利要求1至9任一项所述的应用, 其中所述化合物1或其药学上可接受的盐包括化合物1的HCl盐。

15. 根据前述权利要求1至9任一项所述的应用, 其中所述患者不良反应的风险与安慰剂大致相同或相似。

16. 根据前述权利要求1至9任一项所述的应用, 其中所述药物最大限度地减少心血管不良反应。

17. 根据前述权利要求1-9任一项所述的应用, 其中所述药物导致患者心血管不良反应的百分比与安慰剂大致相同或相似。

18. 权利要求16所述的应用, 其中所述心血管不良反应的特征为房性心动过速、心动过缓、心血管功能不全、心悸、直立性心动过速综合征、血压升高、高血压、低血压、潮热、QT间期延长、体位性低血压或体位性心动过速。

19. 权利要求17所述的应用, 其中所述心血管不良反应的特征为房性心动过速、心动过缓、心血管功能不全、心悸、直立性心动过速综合征、血压升高、高血压、低血压、潮热、QT间期延长、体位性低血压或体位性心动过速。

20. 根据前述权利要求1至9任一项所述的应用, 其中所述药物使锥体外系不良反应最小化。

21. 根据权利要求20所述的应用, 其中所述锥体外系不良反应的特征为静坐不能、躁动、关节僵硬、肌肉骨骼僵硬、颈强直、姿势性震颤或颤动。

22. 根据前述权利要求1至9任一项所述的应用,其中所述药物导致患者发生锥体外系不良反应的百分比不超过安慰剂。

23. 根据前述权利要求1至9任一项所述的应用,其中所述药物基本上没有发生QT间期延长。

24. 根据前述权利要求1至9任一项所述的应用,其中所述药物导致患者发生QT间期延长的百分比不超过安慰剂。

25. 根据权利要求23所述的应用,其中所述QT间期延长的特征为以下一项或两项:
在任何时间点患者的QTcF间隔大于450毫秒的情况在基线上均不存在;和
在至少一次基线后测量中QTcF间隔较基线增加大于或等于30毫秒。

26. 根据权利要求24所述的应用,其中所述QT间期延长的特征为以下一项或两项:
在任何时间点患者的QTcF间隔大于450毫秒的情况在基线上均不存在;和
在至少一次基线后测量中QTcF间隔较基线增加大于或等于30毫秒。

27. 根据前述权利要求1至9任一项所述的应用,其中所述药物使所述患者的高催乳素血症最小化。

28. 根据前述权利要求1至9任一项所述的应用,其中所述药物导致患者的高催乳素血症的百分比不超过安慰剂。

29. 根据前述权利要求1至9任一项所述的应用,其中所述药物使所述患者的体位性低血压最小化。

30. 根据前述权利要求29所述的应用,其中所述药物导致低于或等于5%的患者的体位性低血压。

31. 根据权利要求29所述的应用,其中所述患者服用抗精神病药后发生体位性低血压的风险升高。

32. 根据前述权利要求1至9任一项所述的应用,其中所述药物导致患者发生体位性低血压的百分比不超过安慰剂。

33. 根据前述权利要求1至9任一项所述的应用,其中所述药物使所述患者的体位性心动过速最小化。

34. 根据权利要求33所述的应用,其中所述药物导致低于或等于5%的患者发生体位性心动过速。

35. 根据权利要求33所述的应用,其中所述患者服用抗精神病药后发生体位性心动过速的风险升高。

36. 根据前述权利要求1至9任一项所述的应用,其中所述药物导致患者发生体位性心动过速的百分比与安慰剂大致相同或相似。

治疗神经和精神疾病的方法

本申请是申请日为2019年12月5日、申请号为201980087996.5、发明名称为“治疗神经和精神疾病的方法”的发明专利申请的分案申请。

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于2018年12月6日递交的第62/776,247号和于2019年4月5日递交的第62/829,796号美国临时申请的优先权,它们的全部内容在此通过援引并入本申请。

技术领域

[0002] 本申请涉及治疗神经和精神疾病的方法。

背景技术

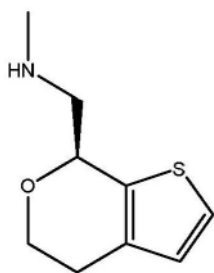
[0003] D2多巴胺受体是典型的和非典型的抗精神病药物的主要靶点(王等人《自然》555, 269-273 (2018))。但是,许多靶向D2多巴胺受体的药物会引起严重的或可能威胁生命的副作用(王等人《自然》555, 269-273 (2018))。尽管对非D2的作用机制进行了数十年的研究,但开发既安全又有效的非D2抗精神病药物治疗法一直具有挑战性(Girgis等人, J. Psychiatric Res. (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.07.006>)。特别是,在对与精神分裂症的实验治疗有关的文献(包括1970年至2017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

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

发明内容

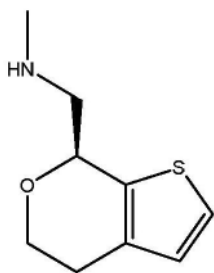
[0005] 本申请涉及治疗神经和精神疾病和病症的方法。

[0006] 在一些实施例中,提供一种治疗患有神经或精神疾病或病症的患者的方法,包括向患者口服给药化合物1或其药学上可接受的盐,



化合物 1。

[0007] 在一些实施例中,提供一种治疗患者的神经或精神疾病或病症的方法,包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,



化合物 1

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

[0008] 在一些实施例中,提供一种治疗患者的神经或精神疾病或病症的方法,包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中该方法基本上没有不良反应。在一些实施例中,患者不良反应的风险与安慰剂大致相同或相似。

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

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

[0011] 在一些实施例中,提供一种治疗患者的神经或精神疾病或病症,同时使患者免于遭受临床上重大不良反应风险的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中发生不良反应的风险与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关。在一些实施例中,该疾病或病症是精神分裂症。

[0012] 在一些实施例中,提供向有需要的患者给药抗精神病药且不引起临床上重大不良反应风险的方法,包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中患者未经历临床上重大不良反应。

[0013] 在一些实施例中,提供一种治疗患者的神经或精神疾病或病症,且不会引起临床上重大不良反应风险的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可

接受的盐。在一些实施例中,患者患有精神分裂症。

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

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

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

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

附图说明

[0018] 图1示出了实施例1研究的PANSS总评分较基线变化的MMRM(重复测量的混合效应模型)分析。

[0019] 图2示出了实施例1研究的PANSS阳性子量表评分较基线变化的MMRM分析。

[0020] 图3示出了实施例1研究的PANSS阴性子量表评分较基线变化的MMRM分析。

[0021] 图4示出了实施例1研究的PANSS一般精神病理学子量表评分较基线变化的MMRM分析。

[0022] 图5示出了实施例1研究的CGI-S评分较基线变化的MMRM分析。

[0023] 图6示出了实施例1研究的BNSS总评分较基线变化的MMRM分析。

[0024] 图7示出了实施例1的研究的MADRS总评分较基线变化的MMRM分析。

[0025] 图8示出了实施例1的研究中催乳素水平从基线到第4周的中值变化。

[0026] 图9示出了在双盲治疗(实施例1)和开放标签延伸研究(实施例2)期间观察到的PANSS总评分。

[0027] 图10示出了在双盲治疗(实施例1)和开放标签延伸研究(实施例2)期间观察到的PANSS阳性子项评分。

[0028] 图11示出了在双盲治疗(实施例1)和开放标签延伸研究(实施例2)期间观察到的PANSS阴性子项评分。

[0029] 图12示出了在双盲治疗(实施例1)和开放标签延伸研究(实施例2)期间观察到的PANSS一般精神病理学子项评分。

[0030] 图13示出了在双盲治疗(实施例1)和开放标签延伸研究(实施例2)期间观察到的CGI-S评分。

[0031] 图14示出了在双盲治疗(实施例1)和开放标签延伸研究(实施例2)期间观察到的BNSS总评分。

[0032] 图15示出了在双盲治疗(实施例1)和开放标签延伸研究(实施例2)期间观察到的

MADRS总评分。

[0033] 图16示出了催乳素水平在第26周时较开放标签基线的变化。

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

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

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

[0037] 图20示出了(A)实施例2中因各种原因中止研究的时间和(B)相对于其他药物的比较数据。

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

[0039] 图23是化合物1盐酸盐的晶型A的DSC热分析图。

具体实施例

[0040] 本文引用的所有公开文献的全部内容在此通过援引全部并入本文。

[0041] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术术语和科学术语的含义与本申请所属领域的普通技术人员通常所理解的相同。因此,以下术语旨在具有以下含义。

[0042] 如本文中所使用的,单数形式“一”、“一个”和“该”也旨在包括复数形式,除非上下文另有明确指示。

[0043] 除非另有说明,词语“包括”(或与之相关的任何变化,例如“含有”、“包含”等)旨在为开放式的。例如,“A包括1、2和3”是指A包括但不限于1、2和3。

[0044] 如本文所使用的,术语“治疗”是指逆转、减轻、延迟疾病或病症或者其一种或多种症状的发作,或者抑制疾病或病症或者其一种或多种症状的进展,包括但不限于治疗效果。在一些实施例中,治疗可以在一种或多种症状已经发展(例如,症状急性加重)之后给药。在一些实施例中,治疗可以在没有症状时给药。例如,治疗可以在症状发作之前(例如,根据症状的历史和/或根据遗传或其他易感性因素)向受试者给药。在症状消失之后,也可以继续治疗,例如以预防或延迟其复发。

[0045] 治疗效果包括根除和/或改善正在治疗的潜在病症;它还包括根除和/或改善与潜在病症相关的一种或多种症状,从而在受试者身上观察到改善,尽管受试者可能仍然患有潜在病症。在一些实施例中,“治疗”包括以下一种或多种:(a)抑制该病症(例如,减少由该病症引起的一种或多种症状,和/或削弱该病症的程度);(b)减缓或抑制与该病症相关的一种或多种症状的发展(例如,稳定该病症和/或延迟该病症的恶化或进展);和/或(c)缓解该病症(例如,使临床症状消退、改善该病症、延迟该病症的进展,和/或提高生活质量)。

[0046] 如本文所用,“施用”或“给药”化合物1或其药学上可接受的盐包括使用任何合适的制剂或给药途径(如本文所述),将化合物1或其药学上可接受的盐,或前药或其他药学上可接受的衍生物传输给受试者。

[0047] 如本文所使用的,术语“治疗有效量”或“有效量”是指有效引起所需生物或医学反应的量,包括当给予受试者用于治疗病症时足以实现该病症治疗目的的化合物的量。有效

量将根据病症及其严重性以及待治疗的受试者的年龄、体重等而变化。有效量可以是一个或多个剂量(例如,可能需要单剂量或多剂量以实现期望的治疗终点)。如果与一种或多种其它药剂联合使用,产生或获得了期望的或有益的结果,则可以认为给予的有效量是有效的。由于化合物的联合作用、相加或协同作用,可以任选地降低任何共同给药的化合物的合适剂量。

[0048] 如本文所使用的,“延缓”病症的发展是指延迟、阻碍、减缓、稳定和/或推迟病症的发展。延缓可以具有不同的时间长度,取决于疾病的病史和/或所治疗的个体。

[0049] 如本文所使用的,“预防”是指防止疾病发作以使疾病的临床症状不发展的方案。因此,“预防”涉及在受试者身上可检测到疾病迹象之前向受试者给药的治疗(例如,在不存在可检测的病症综合症的情况下向受试者实施疗法)。受试者可能是有该疾病患病风险的个体。

[0050] 如本文所使用的,“处于风险中”的个体是指可能发展为需要治疗的病症的个体。这可以通过例如一种或多种风险因素来显示,该危险因素是与病症的发展相关的可测量参数,并且在本领域中是已知的。

[0051] 如本文所使用的,“受试者”或“患者”,即考虑给药的对象,包括但不限于人(即任何年龄组的男性或女性,例如儿童受试者(例如婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如年轻人、中年人或老年人))和/或其它灵长类(例如食蟹猴、恒河猴);哺乳动物,包括商业相关的哺乳动物,例如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗;和/或鸟类,包括商业相关的鸟类,例如鸡、鸭、鹅、鹌鹑和/或火鸡。

[0052] “药学上可接受的”或“生理上可接受的”是指可用于制备适用于兽医或人类制药用途的药物组合物的化合物、盐、组合物、剂型和其他材料。

[0053] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应等,并具有合理的收益/风险比的那些盐。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences (1977,66,1-19)中详细描述了药学上可接受的盐。本申请化合物的药学上可接受的盐包括来源于合适的无机和有机的酸和碱的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的氨基盐,或者是通过使用本领域中使用的其他方法(例如离子交换)形成的氨基盐。其他药学上可接受的盐包括:己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐(cyclopentanepropionate)、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸酯盐等。虽然药学上可接受的抗衡离子优选用于制备药物制剂,但是其他阴离子作为合成中间体是完全可接受的。因此当这些盐是化学中间体时,X可能是药学上不需要的阴离子,例如碘化物、草酸盐、三氟甲磺酸盐等。

[0054] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的赋形剂”包括但不限于任何粘合剂、填充剂、助剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂、乳化剂、抗结块剂、调味剂、干燥剂、增塑剂、崩解剂、润滑剂、聚合物类体系和抛光剂,这些添加剂均已获得美国食品和药物管理局的批准可以用于人类或家畜。

[0055] 如本文所用,“临床上重大”不良反应风险是指在统计学上显著范围内大于安慰剂的风险。当不良反应或特定不良反应的风险小于、等于或近似于安慰剂时,该风险在临床上不显著。

[0056] 如本文所使用的,“临床上有意义的”不良反应风险指的是小于对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药发生相同不良反应风险,但不一定在统计学上有显著差异。当不良反应风险或特定不良反应事件小于对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药时,该风险在临床上就没有意义。在一些实施例中,临床上有意义的不良反应风险可以由治疗和/或向有需要的患者开抗精神病药的普通技术人员确定。在一些实施例中,临床上有意义的不良反应风险可以在整个患者群体中通过比较计算来确定。

[0057] 如本文所使用的,“基本上没有”不良反应的方法是指不良反应发生率小于、等于或近似于安慰剂的方法。

[0058] 如本文所使用的,“使不良反应最小化”是指与使用对D2多巴胺受体具有亲和力的抗精神病药治疗的患者群体中的不良反应的典型发生率相比,在统计学上显著降低患者群体中不良反应的发生率。此类对D2多巴胺受体具有亲和力的抗精神病药(例如,如本文所定义)将对D2多巴胺受体具有治疗亲和力,因此本领域的技术人员可以提议将直接靶向D2多巴胺受体作为主要的(单独或与其他受体相结合)作用机制。相应地,单个患者发生不良反应的相应风险降低了。在一些实施例中,不良反应的发生率是指患者群体中特定不良反应的发生频率或百分比。在一些实施例中,不良反应的发生率是指个体受试者经历的不良反应的总数。

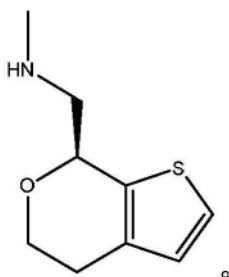
[0059] 如本文所使用的,“抗精神病药”是一类专门用于治疗、预防或控制精神病的药物,例如精神分裂症或双相情感障碍,并且更广泛地用于治疗各种神经和精神疾病。第一代抗精神病药被称为“典型的抗精神病药”,包括氯丙嗪、氯普噻吨、左美丙嗪、美索达嗪、哌氰嗪、丙嗪、硫利达嗪、洛沙平、吗茛酮、奋乃静、替沃噻吨、氟哌啶、氟哌噻吨、氟奋乃静、氟哌啶醇、哌咪清、普鲁氯嗪、硫丙拉嗪、三氟拉嗪和珠氯噻醇。第二代抗精神病药被称为“非典型抗精神病药”,包括阿立哌唑、阿塞那平马来酸盐、氯氮平、伊潘立酮、卢拉西酮、奥氮平、奥氮平/氟西汀、帕潘立酮、喹硫平、利培酮和齐拉西酮。典型的和非典型的抗精神病药均靶向D2多巴胺受体并对D2多巴胺受体具有亲和力。

[0060] 本领域普通技术人员会将“与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关的不良反应”理解为D2抗精神病疗法典型的不良反应。在一些实施例中,与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关的不良反应是抗精神病药的类作用中的任何一种或多种。在一些实施例中,与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关的不良反应是典型的抗精神病药的类作用中的任何一种或多种。在一些实施例中,与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关的不良反应是非典型抗精神病药的类作用中的任何一种或多种。在一些实施例中,与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关的不良反应是心血管不良反应或锥体

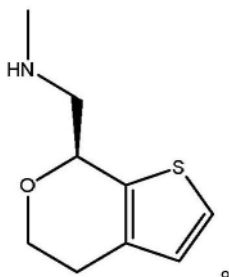
外系不良反应。在一些实施例中,与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关的不良反应包括心血管不良反应(例如,房性心动过速、心动过缓、心血管功能不全、心悸、直立性心动过速综合征、血压升高、高血压、低血压、潮热、QT间期延长、体位性低血压或体位性心动过速)、锥体外系不良反应(例如,静坐不能、躁动、关节僵硬、肌肉骨骼僵硬、颈强直、姿势性震颤或颤动)、高催乳素血症、失眠、焦虑、头痛、精神分裂症、嗜睡、烦乱、恶心、腹泻和消化不良。

[0061] 本申请描述了各种实施例。本领域普通技术人员在查看本申请时将容易认识到,可以以任何变型来组合各种实施例。例如,本申请的实施例包括治疗各种疾病、患者群体、施用各种剂量的剂型、使各种不良反应最小化和改善各种功效措施等。各种实施例的任何组合均在本申请的范围内。

[0062] 本文所指的用于本申请方法的化合物1或其药学上可接受的盐具有以下结构:



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



[0063] 化合物1的化学名称为(S)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺(可以缩写为“(S)-TPMA”)或其药学上可接受的盐。本领域普通技术人员将理解化合物的命名法的多样性。因此,化合物1也可以称为(S)-1-(4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺、(S)-1-(5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺等,或其药学上可接受的盐。例如,化合物1或其药学上可接受的盐已被确定为SEP-0363856或SEP-856,并已获得美国食品和药物管理局(FDA)的突破性疗法认定,作为治疗精神分裂症病人的创新疗法。当初步临床证据表明该药物在一个或多个临床显著终点相对于现有疗法有实质性改善时,可授予突破性疗法认定,其旨在加快针对严重或危及生命的疾病的药物的开发和审查。基于本文公开的临床试验的关键的二期数据,FDA授予化合物1或其药学上可接受的盐突破性疗法认定。化合物1或其药学上可接受的盐是具有非直接D2作用机制的抗精神病药,其在精神病和抑郁症的动物模型中显示出广泛的功效。化合物1或其药学上可接受的盐具有抗精神病和抗抑郁功效的分子靶点,该分子靶点被认为是痕量胺相关受体1(TAAR1)和5HT_{1A}受体的激活剂。例如,如Dedic等人在药理学与实验治疗学杂志(371,1-14(2019))上所公开的,针对几种已知分子靶点(离子通道、G蛋白偶联受体(GPCR)和酶)并以

10 μ M对化合物1进行测试,化合物1显示出对 α_{2A} 、 α_{2B} 、D₂、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}和5-HT₇受体特异性结合>50%的抑制性。后续的功能测试表明,化合物1在几种受体上表现出一定的活性。对人TAAR1受体(EC_{50} 为 $0.14 \pm 0.062 \mu$ M,最大功效(E_{max}) = $101.3\% \pm 1.3\%$)和5-HT_{1A}受体(EC_{50} = 2.3μ M,值范围在0.1至3 μ M之间, E_{max} = $74.7\% \pm 19.6\%$)具有激动作用。在D2受体功能分析中,化合物1表现出较弱的部分激动作用, EC_{50} 值为 $10.44 \pm 4 \mu$ M(cAMP, E_{max} = $23.9\% \pm 7.6\%$)和8 μ M(β -抑制蛋白招募, E_{max} = 27.1%)。不受特定作用机制的约束,理论上化合物1也可作为突触前多巴胺调节剂。

[0064] 化合物1可以游离碱或药学上可接受的盐的形式用于本文所述的方法。在一些实施例中,化合物1的HCl盐用于本文所述的方法。

[0065] 化合物1或其药学上可接受的盐可以根据PCT专利公开号WO 2011/069063(2014年4月29日授权的美国专利第8,710,245号)或PCT专利公开号WO 2019/161238(在此出于所有目的通过引用将其全文并入本文,或以相似的方式全文并入本文)中描述的制作方法制得。

[0066] 化合物1或其药学上可接受的盐可以是无定形或结晶形式。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的晶型用于本文所述的方法中。在一些实施例中,化合物1的HCl盐的晶型A用于本文所述的方法中。

[0067] 在一些实施例中,化合物1的HCl盐的晶型A通过在2 θ 值为 $9.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $14.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5 \pm 0.2^\circ$ 和 $25.1 \pm 0.2^\circ$ 处(在一些实施例中还包括在 $20.2 \pm 0.2^\circ$ 和 $20.8 \pm 0.2^\circ$ 处)具有峰,以及在一些实施例中,还包括在 $17.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.8 \pm 0.2^\circ$ 和 $27.1 \pm 0.2^\circ$ 中的两处或多处具有主峰的粉末X射线衍射图来表征。实施例2提供了制备化合物1的HCl盐的晶型A的实施例方法。

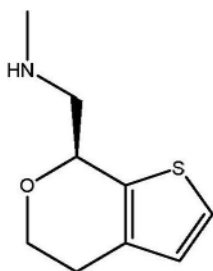
[0068] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在光学上基本上是纯的。在一些实施例中,相对于化合物1及其在组合物中的(R)-对映体的总量,包含化合物1或其药学上可接受的盐的组合物包含大于或等于约90%、95%、97%、99%、99.5%、99.7%或99.9%的化合物1。在一些实施例中,化合物1的HCl盐的基本上光学纯的晶型A用于本文所述的方法。

[0069] 本文还提供了药物组合物和剂型,其包含化合物1或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。本文提供的组合物和剂型可进一步包含一种或多种其他活性成分。化合物1或其药学上可接受的盐可以作为本文所述的药物组合物的一部分施用。

[0070] 选择合适的药物治疗神经或精神疾病或病症包括寻找一种不会对患者造成或很少造成不良反应的药物。如本文所公开的,希望避免尝试错误方法来治疗神经或精神疾病或病症的医生可以从现有的抗精神病药中选择化合物1治疗患者,这没有临床上重大不良反应风险。例如,对于有QT间期延长风险的患者,这可能很重要,因为QT间期延长是严重的不良反应,甚至可能导致死亡。如本文所公开的,与对多巴胺D2受体具有亲和力的某些抗精神病药不同,化合物1不会引起临床上重大QT间期延长的风险,并且可以为面临QT间期延长的风险升高的患者提供更安全的剂量。以前未曾使用神经或精神科药物治疗过的患者,QT间期延长的风险未知。然而,在本文提供的一些实施例中,化合物1可以在没有临床上重大QT间期延长风险的情况下施用。其他不良反应(例如心血管事件)可能需要一段时间才能表现出来,例如体重增加、血脂或血糖水平改变。随着时间的推移,此类事件可能会导致患者出现心血管问题。通过给药化合物1,可以避免或大大减少不良反应。

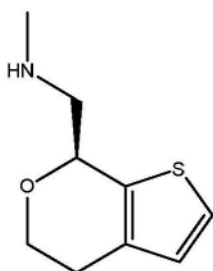
[0071] 本申请涉及治疗神经和精神疾病和病症,例如精神分裂症的方法。

[0072] 在一些实施例中,提供了一种治疗患有神经或精神疾病或病症的患者的方法,该方法包括让患者口服化合物1或其药学上可接受的盐。



化合物 1

[0073] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的神经或精神疾病或病症的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,



化合物 1

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

[0074] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的神经或精神疾病或病症的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中该方法基本上没有发生不良反应。在一些实施例中,该方法产生患者不良反应的风险大约与安慰剂相同或相似。

[0075] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的神经或精神疾病或病症的方法,其中该方法基本上没有发生对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药的不良反应,包括向患者给药选自化合物1或其药学上可接受的盐的对多巴胺D2受体没有直接亲和力的治疗有效量的抗精神病药。

[0076] 在一些实施例中,提供了一种使需要治疗神经或精神疾病或病症的患者的不良反应最小化的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的对多巴胺D2受体没有直接亲和力的抗精神病药,其中所述抗精神病药是化合物1或其药学上可接受的盐,并且该方法使与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关的不良反应最小化。在一些实施例中,与使用对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药治疗相比,该方法降低了此类不良反应的发生率。

[0077] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的神经或精神疾病或病症而使患者免于遭受临床上重大不良反应风险的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中不良反应风险与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药有关。

[0078] 在一些实施例中,提供了向有需要的患者给药抗精神病药而不会引起临床上重大不良反应风险的方法,包括向患者给药治疗有效量的化合物1或药学上可接受的盐,其中患者未经历临床上重大不良反应。在一些实施例中,该方法治疗患者的神经或精神疾病或病

症(例如精神分裂症)。

[0079] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的神经或精神疾病或病症的方法,包括向患者给药治疗有效量的对多巴胺D2受体没有直接亲和力的抗精神病药,其中该方法基本上没有发生患者不良反应,该不良反应与对多巴胺D2具有亲和力的抗精神病药有关。

[0080] 在一些实施例中,提供了化合物1或其药学上可接受的盐在治疗如本文所述的神经或精神疾病或病症中使不良反应最小化的用途。还提供了化合物1或其药学上可接受的盐用于治疗如本文所述的神经或精神疾病或病症,例如使不良反应最小化。还提供了化合物1或其药学上可接受的盐在制备用于治疗如本文所述的神经或精神疾病或病症的药物中的用途,例如使不良反应最小化。

[0081] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在29天的治疗期中每天给药。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在26周或30周的治疗期中每天给药。

[0082] 在一些实施例中,不良反应是指以下任何一种或多种:心血管不良事件(例如,房性心动过速、心动过缓、心血管功能不全、心悸、直立性心动过速综合征、血压升高、高血压、低血压、潮热、QT间期延长、体位性低血压或体位性心动过速)、锥体外系不良事件(例如,静坐不能、躁动、关节僵硬、肌肉骨骼僵硬、颈强直、姿势性震颤或颤动)、高催乳素血症、失眠、焦虑、头痛、精神分裂症、嗜睡、烦乱、恶心、腹泻和消化不良。

[0083] 在一些实施例中,本申请的方法对于治疗患者的神经或精神疾病或病症有效。在一些实施例中,该方法导致阳性和阴性症状量表(PANSS)总评分、PANSS子项评分(阴性、阳性、一般精神病理学)、临床总体印象严重度(CGI-S)评分、简明阴性症状量表(BNSS)总评分和蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表(MADRS)总评分中的一项或多项得到改善。

[0084] 在一些实施例中,该方法导致以下一项或多项结果:

PANSS总评分较基线有所降低,例如,PANSS总评分较基线降低至少1、2、3、4、5、7、10、15或17(例如,至少17.2),或者PANSS总评分较基线降低至少1%、2%、3%、4%、5%、7%、10%、15%或20%,或者PANSS总评分的效应值至少为0.1、0.2、0.3或0.4(例如,至少0.45),或者PANSS应答率与安慰剂相比具有统计学上的显著改善(例如,相对于安慰剂,应答率提高至少1%、2%、3%、4%、5%、7%、10%、15%或20%);

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

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

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

CGI-S评分较基线有所降低,例如,CGI-S评分较基线降低至少0.2、0.4、0.6、0.8或

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

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

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

[0085] 在一些实施例中,在29天的治疗期后测量PANSS(总评分或分项评分)、CGI-S、BNSS或MADRS评分降低了多少。

[0086] 在一些实施例中,在30周的治疗期后测量评分降低了多少。在一些实施例中,本申请的方法导致(i)治疗30周后PANSS总评分较基线降低至少约30;(ii)治疗30周后,PANSS阳性子量表评分较基线降低至少约10;(iii)治疗30周后,PANSS阴性子量表评分较基线降低至少约5;(iv)治疗30周后,PANSS一般精神病理子量表评分较基线降低至少约15;(v)治疗30周后,CGI-S评分较基线降低至少约1.5;(vi)治疗30周后,BNSS总评分较基线降低至少约10;和/或(vii)治疗30周后,MADRS总评分较基线降低至少约5。

[0087] 在一些实施例中,本申请的方法使治疗期间(例如29天、26周或30周)导致中止的不良反应的数量减少。例如,在一些实施例中,该方法使在26周或30周的治疗期间由于不良反应而中断治疗的患者少于50%、少于40%或少于35%。

[0088] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症是精神分裂症。在一些实施例中,患者的精神分裂症急性加重。在一些实施例中,治疗精神分裂症包括改善精神分裂症的症状。在一些实施例中,治疗精神分裂症包括治疗精神分裂症的阴性症状。

[0089] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症是帕金森氏病精神病。

[0090] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症是精神分裂症谱系障碍、精神分裂症的阴性症状、轻度精神病综合征、前期精神分裂症、妄想症、精神病、精神失调症、精神错乱、图雷特综合征、创伤后应激障碍、行为障碍、情感障碍、抑郁症、双相抑郁症、重度抑郁症、恶劣心境、躁狂症、季节性情感障碍、强迫症、嗜睡症、REM行为障碍、药物滥用或药物依赖、Lesch-Nyhan综合征、威尔逊病、自闭症、阿尔茨海默氏病躁动和精神病、或亨廷顿舞蹈病。

[0091] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症选自精神分裂症、轻度精神病综合征、前期精神分裂症、精神分裂型人格障碍和分裂型人格障碍。

[0092] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症是阿尔茨海默氏病躁动和精神病。在一些实施例中,患者患有痴呆。在一些实施例中,神经或精神疾病或病症是与痴呆有关的精神病。

[0093] 在一些实施例中,所述精神病选自器质性精神病、药物引起的精神病、帕金森氏病精神病和兴奋性精神病。

[0094] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症是选自双相情感障碍和双相抑郁症的躁郁症。

[0095] 在一些实施例中,患者对抗精神病药反应不足,上述抗精神病药是至少一种典型的抗精神病药或至少一种非典型抗精神病药。在一些实施例中,患者对抗精神病药反应不

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

[0096] 在一些实施例中,患者是老年人。

[0097] 在一些实施例中,治疗神经或精神疾病或病症包括改善神经或精神疾病或病症的症状。

[0098] 在一些实施例中,患者具有以下一项或多项特征:

患者是成年人;

患者被诊断出患有精神分裂症至少6个月;

患者的精神病症状急性加重至少2个月;

患者之前因精神分裂症急性加重住院治疗不超过2次;

患者的基线PANSS总评分至少为80;

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

患者的基线CGI-S评分至少为4。

[0099] 在一些实施例中,不良反应是指以下一种或多种:心血管不良反应(例如,房性心动过速、心动过缓、心血管功能不全、心悸、直立性心动过速综合征、血压升高、高血压、低血压、潮热、QT间期延长、体位性低血压或体位性心动过速)、锥体外系不良反应(例如,静坐不能、躁动、关节僵硬、肌肉骨骼僵硬、颈强直、姿势性震颤或颤动)、高催乳素血症、失眠、焦虑、头痛、精神分裂症、嗜睡、烦乱、恶心、腹泻和消化不良。

[0100] D2多巴胺受体是典型的和非典型的抗精神病药的主要靶点(王等人《自然》555, 269-273 (2018))。不幸的是,由于针对相关受体的混杂活性,许多靶向D2多巴胺受体的药物会引起严重且可能威胁生命的副作用(王等人,《自然》555, 269-273 (2018))。与D2多巴胺受体具有亲和力的当前可用的抗精神病药包括典型的抗精神病药,例如氯丙嗪、氯普噻吨、左美丙嗪、美索达嗪、哌氰嗪、丙嗪、硫利达嗪、洛沙平、吗茛酮、奋乃静、替沃噻吨、氟哌啶、氟哌噻吨、氯苯那嗪、氟哌啶醇、哌咪清、普鲁氯嗪、硫丙拉嗪、三氟拉嗪和珠氯噻醇;以及非典型的抗精神病药,例如阿立哌唑、阿塞那平马来酸盐、氯氮平、伊潘立酮、卢拉西酮、奥氮平、奥氮平/氟西汀、帕潘立酮、喹硫平、利培酮和齐拉西酮。与典型的和非典型的抗精神病药有关的不良反应包括心血管不良反应(例如,房性心动过速、心动过缓、心血管功能不全、心悸、直立性心动过速综合征、血压升高、高血压、低血压、潮热、QT间期延长、体位性低血压或体位性心动过速)、锥体外系不良反应(例如,静坐不能、躁动、关节僵硬、肌肉骨骼僵硬、颈强直、姿势性震颤或颤动)、高催乳素血症、失眠、焦虑、头痛、精神分裂症、嗜睡、烦乱、恶心、腹泻和消化不良。

[0101] 在一些实施例中,与抗精神病药有关的不良反应是使用FAERS的EBGM评级所定义的类效应不良反应中的任何一种或多种。在一些实施例中,与抗精神病药有关的不良反应是以下任何一种或多种:高催乳素血症、血清催乳素异常、血清催乳素增高、乳溢、齿轮强

直、肥胖、代谢综合症、静坐不能、口下颌肌张力障碍、帕金森病、流涎、眼动危象、强迫症、肌强直、II型糖尿病、糖尿病、超重、帕金森病步态、舌痉挛、迟发性运动障碍、动作迟缓、抽搐、精神运动性阻滞、锥体外系疾病、遗尿、糖耐量减低、唾液分泌过多、肌张力障碍、糖尿、躁动、斜颈、空腹血糖异常、强迫性皮肤搔抓症、体重指数增加、运动机能亢进、病毒性肝炎、运动障碍、血清甘油三酯升高、心电图QT间期延长、睡眠障碍、体位性高血压、磨牙症、食欲增加、眨眼过多、慢性胰腺炎、体重增加、血脂异常、不宁腿综合症、咬舌或颈强直。

[0102] 在一些实施例中,化合物1不会引起以下任何一种或多种不良反应的临床风险显著增加:高催乳素血症、血清催乳素异常、血清催乳素增高、乳溢、齿轮强直、肥胖、代谢综合症、静坐不能、口下颌肌张力障碍、帕金森病、流涎、眼动危象、强迫症、肌强直、II型糖尿病、糖尿病、超重、帕金森病步态、舌痉挛、迟发性运动障碍、动作迟缓、抽搐、精神运动性阻滞、锥体外系疾病、遗尿、糖耐量减低、唾液分泌过多、肌张力障碍、糖尿、躁动、斜颈、空腹血糖异常、强迫性皮肤搔抓症、体重指数增加、运动机能亢进、病毒性肝炎、运动障碍、血清甘油三酯升高、心电图QT间期延长、睡眠障碍、体位性高血压、磨牙症、食欲增加、眨眼过多、慢性胰腺炎、体重增加、血脂异常、不宁腿综合症、咬舌或颈强直。

[0103] 化合物1或其药学上可接受的盐对D2多巴胺受体没有直接亲和力。如本文所述(如下文实施例),当将化合物1或其药学上可接受的盐施用于患者时,不会引起与靶向D2多巴胺受体的典型或非典型的抗精神病药相关的不良反应和严重不良反应的高发生率。令人惊讶地,如本文的实施例(如实施例1、实施例2)所述,化合物1具有强大的功效,但其不良反应的发生率与安慰剂相似。特别地,患者发生心血管不良反应(包括QT间期延长、体位性低血压、体位性心动过速)、锥体外系不良反应、高催乳素血症、失眠、焦虑和头痛的几率在临床上无显著意义(即小于等于安慰剂,或与安慰剂大致相同或相似)。

[0104] 在一些实施例中,本申请的方法使心血管不良反应最小化。在一些实施例中,该方法基本上没有发生心血管不良反应。在一些实施例中,患者发生心血管不良反应的风险与安慰剂大致相同或相似。在一些实施例中,该方法导致少于或等于5%的患者发生心血管事件。在一些实施例中,该方法导致少于或等于4.2%的患者发生心血管不良反应。在一些实施例中,该方法在29天的治疗期间导致小于或等于5%(例如,小于或等于4.2%)的患者发生心血管不良反应。在一些实施例中,该方法在26周的治疗期间导致小于或等于6%(例如,小于或等于5.8%)的患者发生心血管事件。在一些实施例中,该方法导致心血管不良反应的患者百分比比安慰剂高不超过1%。

[0105] 在一些实施例中,患者由于服用对多巴胺D2受体具有直接亲和力的抗精神病药导致发生心血管不良反应的风险升高。在一些实施例中,患者具有心血管疾病史。在一些实施例中,患者曾因之前的抗精神病疗法而发生心血管不良反应。在一些实施例中,患者易因与多巴胺D2受体具有直接亲和力的抗精神病药而发生心血管不良反应。

[0106] 在一些实施例中,在治疗期间未主动监测患者的心血管不良反应。在一些实施例中,在治疗期间未通过心电图监测来监测患者。在一些实施例中,未警告患者心血管不良反应。在一些实施例中,患者未同时治疗心血管不良反应。

[0107] 在一些实施例中,心血管不良反应的特征是房性心动过速、心动过缓、心血管功能不全、心悸、直立性心动过速综合征、血压升高、高血压、低血压或潮热。在一些实施例中,心血管不良反应的特征是房性心动过速、心动过缓、心血管功能不全、心悸、直立性心动过速

综合征、血压升高、高血压、低血压、潮热、QT间期延长、体位性低血压或体位性心动过速。

[0108] 在一些实施例中,本申请的方法使锥体外系不良反应最小化。在一些实施例中,该方法基本上没有发生锥体外系不良反应。在一些实施例中,患者发生锥体外系不良反应的风险与安慰剂大致相同或相似。在一些实施例中,该方法导致少于或等于5%的患者发生锥体外系不良反应。在一些实施例中,该方法导致少于或等于3.3%的患者发生锥体外系不良反应。在一些实施例中,该方法在29天的治疗期内导致少于或等于5%的患者发生锥体外系不良反应。在一些实施例中,该方法甚至在26周的治疗期内导致少于或等于5% (例如,少于或等于3.2%) 的患者发生锥体外系不良反应。在一些实施例中,该方法导致患者发生锥体外系不良反应的百分比不超过安慰剂。

[0109] 在一些实施例中,患者由于服用对多巴胺D2受体具有直接亲和力的抗精神病药导致发生锥体外系不良反应的风险升高。在一些实施例中,患者曾因之前的抗精神病疗法而发生锥体外系不良反应。在一些实施例中,患者易因服用与多巴胺D2受体具有直接亲和力的抗精神病药而发生锥体外系不良反应。

[0110] 在一些实施例中,患者未被警告锥体外系不良反应。

[0111] 在一些实施例中,锥体外系不良反应的特征为静坐不能、躁动、关节僵硬、肌肉骨骼僵硬、颈强直、姿势性震颤或颤动。

[0112] 在一些实施例中,本申请的方法使QT间期延长最小化。在一些实施例中,该方法基本上没有发生QT间期延长。在一些实施例中,患者发生QT间期延长的风险与安慰剂大致相同或相似。在一些实施例中,该方法导致少于或等于5%的患者发生QT间期延长。在一些实施例中,该方法导致少于或等于1%的患者发生QT间期延长。在一些实施例中,该方法在29天的治疗期内基本上没有发生QT间期延长。在一些实施例中,该方法导致患者发生QT间期延长的百分比不超过安慰剂。

[0113] 在一些实施例中,患者由于服用抗精神病药导致QT间期延长的风险升高。在一些实施例中,患者曾因之前的抗精神病疗法而发生QT间期延长。在一些实施例中,患者易因与多巴胺D2受体有直接亲和力的抗精神病药物而发生QT间期延长。在一些实施例中,患者患有低血钾症、丙型肝炎、HIV、心电图T波异常等疾病,患者为女性、老年人或正在服用已知会增加QT间期延长风险的第二活性剂。

[0114] 在一些实施例中,未主动监测到患者的QT间期延长。在一些实施例中,未警告患者QT间期延长。在一些实施例中,患者未同时治疗QT间期延长。

[0115] 在一些实施例中,QT间期延长具有以下一项或全部特征:

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

[0116] 在一些实施例中,QT间期延长具有以下一项或全部特征:

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

对于至少一项基线后测量,QTcF间隔较基线增加大于或等于30毫秒。

[0117] 在一些实施例中,QT间期延长具有以下一项或两项特征:

如果患者是男性,则患者在任何时间点的QTcF间隔大于450毫秒的情况在基线上

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

对于至少一项基线后测量,QTcF间隔较基线增加大于或等于60毫秒。

[0118] 心电图(ECG)的QTc间隔延长可能与尖端扭转型室性心动过速的发展有关,尖端扭转型室性心动过速是一种可能导致晕厥的室型心律失常,并可能发展为室颤和猝死。健康成年人的平均QTc间隔约为400毫秒。QTc间隔为500毫秒或更大被认为是尖端扭转型室性心动过速的重要危险因素。

[0119] 在一些实施例中,本申请的方法使高催乳素血症最小化。在一些实施例中,该方法基本上没有发生高催乳素血症。在一些实施例中,患者发生高催乳素血症的风险与安慰剂大致相同或相似。在一些实施例中,该方法不具有临床上高催乳素血症的显著风险。在一些实施例中,该方法在29天的治疗期内基本上没有发生高催乳素血症。在一些实施例中,该方法在26周的治疗期内基本上没有发生高催乳素血症。在一些实施例中,该方法导致患者发生高催乳素血症的百分比不超过安慰剂。

[0120] 在一些实施例中,患者由于服用对多巴胺D2受体具有直接亲和力的抗精神病药,导致发生高催乳素血症的风险升高。在一些实施例中,患者曾因之前的抗精神病疗法而发生高催乳素血症。在一些实施例中,患者易因一种与多巴胺D2受体具有直接亲和力的抗精神病药而发生高催乳素血症。

[0121] 在一些实施例中,未主动监测到患者的高催乳素血症。在一些实施例中,未警告患者高催乳素血症。在一些实施例中,患者未同时治疗高催乳素血症。

[0122] 高催乳素血症是指催乳素水平显著升高,已知在某些抗精神病药的给药过程中会发生。

[0123] 在一些实施例中,该方法的代谢效应与安慰剂相同或相似,例如患者体内的总胆固醇、HDL胆固醇、LDL胆固醇、甘油三酯和/或葡萄糖水平与安慰剂相同或相似。在一些实施例中,该方法不会导致临床上明显的体重增加。

[0124] 在一些实施例中,本申请的方法最大限度地减少体位性低血压。在一些实施例中,该方法基本上没有发生体位性低血压。在一些实施例中,患者体内体位性低血压的风险与安慰剂大致相同或相似。在一些实施例中,该方法导致少于或等于5%的患者发生体位性低血压。在一些实施例中,该方法导致少于或等于4.2%的患者发生体位性低血压。在一些实施例中,该方法在29天的治疗期内导致少于或等于5%的患者发生体位性低血压。在一些实施例中,该方法导致患者发生体位性低血压的几率不超过安慰剂。

[0125] 在一些实施例中,患者因服用抗精神病药而导致发生体位性低血压的风险升高。在一些实施例中,患者具有因之前的抗精神病疗法而发生体位性低血压的病史。在一些实施例中,患者易因对多巴胺D2受体具有直接亲和力的抗精神病药而发生体位性低血压。

[0126] 在一些实施例中,未主动监测到患者的体位性低血压。在一些实施例中,未警告患者体位性低血压。在一些实施例中,患者未同时治疗体位性低血压。

[0127] 在一些实施例中,本申请的方法最大限度地减少体位性心动过速。在一些实施例中,该方法基本上没有引起体位性心动过速。在一些实施例中,患者发生体位性心动过速的风险与安慰剂大致相同或相似。在一些实施例中,该方法导致少于或等于5%的患者发生体位性心动过速。在一些实施例中,该方法导致少于或等于4.2%的患者发生体位性心动过

速。在一些实施例中,该方法在29天的治疗期间导致少于或等于5%的患者发生体位性心动过速。在一些实施例中,该方法导致患者发生体位性心动过速的百分比比安慰剂高不超过2%。

[0128] 在一些实施例中,患者因服用抗精神病药导致发生体位性心动过速的风险升高。在一些实施例中,患者具有因之前的抗精神病疗法而发生体位性心动过速的病史。在一些实施例中,患者易因服用对多巴胺D2受体具有直接亲和力的抗精神病药而发生体位性心动过速。

[0129] 在一些实施例中,未主动监测到患者的体位性心动过速。在一些实施例中,未警告患者体位性心动过速。在一些实施例中,患者未同时治疗体位性心动过速。

[0130] 化合物1是具有非D2作用机制的抗精神病药,在精神病和抑郁症的动物模型中显示出广泛的功效。如下文实施例所述,化合物1显示出治疗精神分裂症的功效。具体来说,阳性和阴性症状量表(PANSS)总评分、PANSS子项评分(阴性、阳性、一般精神病理学)、临床总体印象-严重度(CGI-S)评分、简明阴性症状量表(BNSS)总评分和蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表(MADRS)总分均显示,用化合物1治疗的精神分裂症急性加重患者的病情有所改善(例如,与安慰剂相比)。

[0131] 因此,在一些实施例中,本申请的方法导致以下一项或多项结果:

- PANSS总评分较基线降低至少17.2;
- PANSS总评分的效应值至少为0.45;
- PANSS阳性子量表评分较基线降低至少5.5;
- PANSS阳性子量表评分的效应值至少为0.32;
- PANSS阴性子量表评分较基线降低至少3.1;
- PANSS阴性子量表评分的效应值至少为0.37;
- PANSS一般精神病理学子量表评分较基线降低至少9;
- PANSS一般精神病理学子量表评分的效应值至少为0.51;
- CGI-S评分较基线降低至少1;
- CGI-S评分的效应值至少为0.52;
- BNSS总评分较基线降低至少7.1;
- BNSS总评分的效应值至少为0.48;
- MADRS总评分较基线降低至少3.3;和/或
- MADRS总评分中的效应值至少为0.32。

[0132] 在一些实施例中,本文所述的方法进一步包括治疗患者的失眠、焦虑或头痛的症状。在一些实施例中,患者发生失眠、焦虑、头痛或它们的任何组合的风险小于安慰剂。在一些实施例中,该方法最大限度地减少失眠、焦虑、头痛或它们的任何组合。

[0133] 在一些实施例中,症状是失眠。在一些实施例中,症状是焦虑。在一些实施例中,症状是头痛。在一些实施例中,本文所述的方法进一步包括治疗患者的头晕。在一些实施例中,失眠、焦虑、头痛、精神分裂症、嗜睡、躁动、恶心、腹泻和消化不良的风险,无论是单独还是作为一个群体,在临床上都不显著(即小于、相同或大约相同或类似于安慰剂)。

[0134] 在一些实施例中,给药化合物1或其药学上可接受的盐包括滴定期和治疗期。在一些实施例中,在滴定期期间给药第一剂量的化合物1或其药学上可接受的盐,然后在治疗期间

给药治疗剂量的化合物1或其药学上可接受的盐。滴定剂量小于治疗剂量。在一些实施例中,滴定剂量为每天50mg,治疗剂量为每天75mg。在一些实施例中,滴定期是3天,随后是治疗期(例如,从第4天开始并持续至例如第29天)。在一些实施例中,在第1-3天给药50mg化合物1或其药学上可接受的盐,并且在第4-29天给药75mg化合物1或其药学上可接受的盐。

[0135] 在一些实施例中,治疗剂量可减少滴定至更少的剂量。在一些实施例中,可以将75mg剂量减少至50mg剂量。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐以每天50mg或每天75mg的灵活剂量施用。

[0136] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的精神分裂症的方法,包括每天以第一剂量持续1-3天向患者给药化合物1或其药学上可接受的盐,然后每天向患者给药治疗剂量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中第一剂量小于治疗剂量。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在1-3天以第一剂量每天给药,并且化合物1或其药学上可接受的盐在4-29天以治疗剂量每天给药。在一些实施例中,第一剂量是50mg,和治疗剂量是75mg。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐每天给药一次。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐口服给药。

[0137] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的精神分裂症的方法,包括每天向患者给药50mg的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐每天给药一次。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐在29天的治疗期内每天给药。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐口服给药。

[0138] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的精神分裂症的方法,包括:

在治疗期内,每天经口服或给予患者75mg的化合物1或其药学上可接受的盐;

确定患者在治疗期内是否经历了不良反应;和

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

[0139] 在一些实施例中,该方法还包括在治疗期间监测患者的不良反应。

[0140] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的精神分裂症的方法,该方法包括经口服给予患者治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,以在一次给药后1-4小时和多次给药后2-4小时在患者体内达到化合物1或其药学上可接受的盐的最大血药浓度,其中治疗有效量为每天50mg或75mg。

[0141] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的精神分裂症的方法,该方法包括经口服给予患者治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,以在7天内达到化合物1或其药学上可接受的盐的稳态血药浓度,其中治疗有效量为每天50mg或75mg。

[0142] 在一些实施例中,提供了一种在患有精神分裂症的患者中治疗失眠、焦虑或头痛症状的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,症状是失眠。在一些实施例中,症状是焦虑症。在一些实施例中,症状是头痛。

[0143] 在一些实施例中,提供了一种治疗与精神分裂症相关的患者的失眠、焦虑或头痛症状的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0144] 在一些实施例中,提供了一种治疗患者的精神分裂症的方法,包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中患者发生失眠、焦虑或头痛或它们的任何组合的几率均少于安慰剂。

[0145] 在一些实施例中,提供了一种降低精神分裂症患者的PANSS总评分的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,该方法导致(i) PANSS总评分较基线降低至少17.2或(ii) PANSS总评分中的效应值至少为0.45。

[0146] 在一些实施例中,提供了一种降低精神分裂症患者的CGI-S评分的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,该方法导致(i) CGI-S评分较基线降低至少1或(ii) CGI-S评分的效应值至少为0.52。

[0147] 在一些实施例中,提供了一种降低精神分裂症患者的BNSS总评分的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,该方法导致(i) BNSS总评分较基线降低至少7.1,或者(ii) BNSS总评分中的效应值至少为0.48。

[0148] 在一些实施例中,提供了一种降低精神分裂症患者的MADRS总评分的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,该方法导致(i) MADRS总评分较基线降低至少3.3,或(ii) MADRS总评分的效应值至少为0.32。

[0149] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐可以作为药物组合物的一部分给药。本申请的药物组合物可以通过吸入、局部、直肠、鼻、口腔、舌下、阴道或经植入型药盒,口服或肠胃外给药。本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输液技术。

[0150] 在一些实施例中,该组合物经口服、腹膜内或静脉给药。本申请的组合物的无菌注射剂型可以是水性或油性的悬浮液。这些悬浮液可以根据本领域已知的技术,使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制。无菌注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。

[0151] 在一些实施例中,本申请的药学上可接受的组合物可以以任何口服可接受的剂型口服给药,所述剂型包括胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。

[0152] 在一些实施例中,本申请的药物组合物包括一种或多种药学上可接受的赋形剂,包括一种或多种粘合剂、膨松剂、缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、增粘剂或还原剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、乳浊剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、掩味剂、增香剂、调味剂、稀释剂、抛光剂、聚合物类体系、增塑剂和其他已知的添加剂,以提供良好的药物外观或帮助制备包括本申请组合物的药物或药品。本领域技术人员所熟知的载体和赋形剂的实施例在以下文章中进行了详细描述:例如Ansel、Howard C.等人的Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery System(费城:Lippincott, Williams&Wilkins, 2004年);Gennaro、Alfonso R.等人的Remington: The Science and Practice of Pharmacy(费城:Lippincott, Williams&Wilkins, 2000年);和Rowe、Raymond C的Handbook of Pharmaceutical Excipients(芝加哥, Pharmaceutical Press, 2005年)。

[0153] 在一些实施例中,赋形剂的非限制性实施例包括但不限于,玉米淀粉、马铃薯淀粉或其他淀粉、明胶,天然和合成的胶,例如阿拉伯胶、海藻酸钠、海藻酸、其他海藻酸盐、黄芪粉、瓜耳胶、纤维素及其衍生物(例如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素(例如, 2208、2906、2910号)、羟丙基纤维素、二氧化钛、滑石粉、碳酸钙(例如颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖结合剂、高岭土、硅酸、山梨糖醇、淀粉、预胶化淀粉、琼脂、海藻酸、碳酸钙、微

晶纤维素、纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾、羟基乙酸淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、其他淀粉、预胶化淀粉、其他淀粉、粘土、其他藻胶、其他纤维素、树胶、硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨糖醇、甘露醇、聚乙二醇、其他乙二醇、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、滑石粉、氢化植物油(例如、花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂、Syloid硅胶(AEROSIL200(气相二氧化硅,由马里兰州巴尔的摩的W.R.Grace公司生产)、合成二氧化硅的凝聚型气溶胶(由得克萨斯州普莱诺的Degussa公司销售)、CAB-0-SIL(由马萨诸塞州波士顿的Cabot公司销售的热解二氧化硅产品)、着色剂,以及它们的混合物。

[0154] 在一些实施例中,根据已知和既定实践,药物组合物由一种或多种药学上可接受的赋形剂配制。因此,在一些实施例中,组合物被配制成,例如,液体、粉末、酏剂、可注射溶液或悬浮液。

[0155] 在一些实施例中,口服制剂可以以片剂、囊片或胶囊的形式提供,其中药理活性成分与惰性固体稀释剂混合。

[0156] 在一些实施例中,口服剂型是固体口服剂型。在一些实施例中,固体口服剂型包括片剂,并且在一些实施例中,固体口服剂型包括胶囊。片剂还可以包括造粒剂和崩解剂,并且可以是包衣的或未包衣的。

[0157] 在一些实施例中,可以提供局部用制剂,例如局部用溶液剂、洗剂、霜剂、软膏剂、凝胶剂、泡沫剂、贴剂、粉剂、固体剂、海绵剂、胶带、气化剂、糊剂或酏剂。

[0158] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的合适的日剂量是可有效产生治疗效果的化合物的最低剂量。这样的有效剂量通常取决于本文所述的因素,或如本领域普通技术人员所理解的因素。通常,患者经口服、静脉内和皮下服用的化合物1或其药学上可接受的盐的剂量范围为每天每千克体重约0.005mg至每千克体重约5mg。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的口服剂量为每天每千克体重约0.125mg至每千克体重约2.5mg。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的口服剂量为每天每千克体重约0.25mg至每千克体重约2.5mg。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的口服剂量为每天每千克体重约0.125mg至每千克体重约1.125mg。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的口服剂量为每天约10mg至约300mg。在另一个实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的口服剂量为每天约20mg至约250mg。在另一个实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的口服剂量为每天约100mg至约300mg。在另一个实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的口服剂量为每天约10mg至约100mg。在另一个实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的口服剂量为每天约50mg至约75mg。在另一个实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐的口服剂量为每天约50mg至约200mg。以上列举的每个剂量范围都可以配制成单个或多个单位剂量制剂。

[0159] 在一些实施例中,口服给药化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐每天给药。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐以每天约50mg或约75mg的剂量给药。

[0160] 在一些实施例中,该方法在单次口服给药后1-4小时和多次口服给药后2-4小时在患者体内达到化合物1或其药学上可接受的盐的最大血药浓度。在一些实施例中,该方法在单次口服给药后1-4小时在患者体内达到化合物1或其药学上可接受的盐的最大血药浓度。

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

[0161] 在一些实施例中,该方法在7天内在患者体内实现了化合物1或其药学上可接受的盐的稳态血药浓度。

[0162] 在一些实施例中,在29天的治疗期内每天给药化合物1或其药学上可接受的盐。

[0163] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐可以与一种或多种第二活性剂组合使用,以治疗、预防和/或控制本文所述的疾病和病症。

[0164] 本申请的一些实施例包括治疗神经和精神疾病和病症的方法,该方法包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。一些实施例包括预防或控制神经和精神疾病和病症的方法,包括向患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐以预防或控制该疾病。

[0165] 由美国精神病学协会于2013年出版的《精神障碍诊断与统计手册》(第五版,以下简称“DSM-5”)通过援引并入本文,该手册提供了一种标准的诊断系统,本领域技术人员可以根据它诊断各种疾病和病症。

[0166] 如本文所使用的,术语“情绪障碍”包括抑郁症、重度抑郁症、重度抑郁障碍、轻度抑郁症、无精神病的重度抑郁症、患有精神病的重度抑郁症、忧郁症(之前称为内源性抑郁症)、非典型性抑郁症、心境恶劣障碍、躁狂抑郁症、双向障碍、双相抑郁症、双相I型障碍、双相II型障碍、双相III型障碍、循环性情绪障碍和慢性轻躁狂。

[0167] 精神疾病是大脑的病理状况,其特征是可识别的症状,这些症状导致认知、情感或情绪或行为的最高综合方面的异常。这些症状在症状的严重性、持续时间和功能障碍方面可能有所不同。精神病困扰着全世界数以百万计的人,给人类带来巨大的痛苦,并由于患者生产力的丧失而导致巨大的经济负担。情绪障碍是一种精神疾病,通常被定义为一种异质性、典型复发性疾病,包括以普遍性情绪障碍、精神运动功能障碍和植物人症状为特征的单相(抑郁症)和双相(躁狂抑郁症)障碍。自杀是情绪障碍患者中最严重的并发症,是导致15%至25%具有情绪障碍的未经治疗的患者死亡的原因;在全部自杀人员中,未确认或未得到充分治疗的抑郁症患者占50%至70%。

[0168] 在一些实施例中,神经障碍是:抑郁症(例如,重度抑郁障碍或心境恶劣);双相障碍、季节性情感障碍;认知缺陷;纤维肌痛;疼痛(例如,神经性疼痛);睡眠相关的障碍(例如,睡眠呼吸暂停、失眠、嗜睡症、猝倒),包括由精神状况引起的睡眠障碍;慢性疲劳综合征;注意缺陷障碍(ADD);注意缺陷多动障碍(ADHD);不宁腿综合征;精神分裂症;焦虑症(例如,一般性焦虑症、社交焦虑症、恐慌症);强迫症;创伤后应激障碍;季节性情感障碍(SAD);经前焦虑症;绝经后血管舒缩症状(例如,潮热、盗汗);神经退行性疾病(例如,帕金森氏病、阿尔茨海默病和肌萎缩性脊髓侧索硬化症);躁狂症;心境恶劣障碍;循环性情绪障碍;肥胖症;和药物滥用或药物依赖(例如,可卡因成瘾、尼古丁成瘾)。在另一实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐可用于治疗、预防和/或控制两种或更多种并存的病症/症状,例如精神病和抑郁症。

[0169] 神经障碍还包括脑功能障碍,包括但不限于,老年痴呆、阿尔茨海默型痴呆、认知、记忆力减退、健忘/遗忘综合症、癫痫、意识障碍、昏迷、注意力下降、语言障碍、伦诺克斯综合症、自闭症和多动综合征。

[0170] 在一些实施例中,本申请的方法所治疗的疾病或病症包括以下一种或多种:情绪障碍、双相障碍(BPD)、双相抑郁症、睡眠障碍、REM行为障碍、精神障碍、伴有激越和/或躁动的阿尔茨海默病、帕金森氏病精神病、精神分裂症、轻微精神病综合征、前期精神分裂症和情感分裂障碍。

[0171] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症是以下的一种或多种:情绪障碍、双相障碍(BPD)、双相抑郁症、睡眠障碍、REM行为障碍、精神障碍、伴有激越和/或躁动的阿尔茨海默氏病、帕金森氏病精神病、精神分裂症、轻微精神病综合征、前期精神分裂症和情感分裂障碍。

[0172] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症选自精神病,包括精神分裂症(偏执型、紊乱型、紧张型或未分化型)、精神分裂症样的障碍、分裂情感性障碍、妄想症、短暂性精神病、共有型精神病、心理作用性障碍、攻击、精神错乱、帕金森病、兴奋性精神病,由于一般医学状况和物质诱发或药物诱发(例如苯环己哌啶、氯胺酮和其他解离性麻醉剂、苯丙胺及其他精神兴奋剂和可卡因)的精神障碍的精神病,与情感障碍有关的精神病,短暂的反应性精神病,分裂情感性精神病,“精神分裂症谱系”障碍,例如精神分裂症或分裂型人格障碍、或者与精神病相关的疾病(例如,重度抑郁症、躁狂(双相)抑郁症、阿尔茨海默病和创伤后应激综合症),包括精神分裂症和其他精神病的阳性、阴性和认知症状;焦虑症,包括急性应激障碍、广场恐惧症、广泛性焦虑症、强迫症、惊恐发作、恐慌症、创伤后应激障碍、分离性焦虑症、社交恐惧症、特定恐惧症、药物诱发的焦虑症和一般医学状况引起的焦虑症;物质相关性障碍和成瘾行为(包括由物质引起的谵妄、持续性痴呆、持续性遗忘症、精神病性障碍或焦虑症;对包括酒精、安非他命、大麻、可卡因、致幻剂、吸入剂、尼古丁、阿片类药物、苯环己哌啶、镇静剂、催眠药或抗焦虑药等物质的耐受性、依赖性 or 戒断);以及伴有激越和/或精神病的阿尔茨海默病。

[0173] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症选自抑郁症,包括但不限于单相抑郁症、季节性抑郁症和产后抑郁症、非典型性抑郁症、紧张性抑郁症、老年性抑郁症、内源性抑郁症、抑郁型抑郁症、围产期抑郁症、情境抑郁症、慢性抑郁症、双相抑郁症、重度抑郁症(MDD)、具有综合特征的重度抑郁症(MDD-MF)、难治性抑郁症(TRD)和心境恶劣,以及与情绪低落(悲伤)、注意力不集中、失眠、疲劳、食欲不振、过度内疚和自杀念头、经前综合症(PMS)和经前焦虑症(PDD)、由于一般医学状况引起的情绪障碍以及物质诱发的情绪障碍。

[0174] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症选自双相障碍,包括但不限于,双相抑郁、双相I型障碍、双相II型障碍、循环性情绪障碍、物质/药物诱导的双相和相关障碍、由于其他医学状况引起的双相和相关障碍、其他特定双相和相关障碍,以及非特定双相和相关障碍。

[0175] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症选自进食障碍,包括但不限于饮食失调,例如,肥胖症、神经性贪食症、异食癖和强迫性饮食失调。

[0176] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症选自睡眠障碍,包括但不限于失眠、睡眠紊乱、时差、睡眠过度、猝倒、睡眠呼吸暂停、阻塞性睡眠呼吸暂停、REM睡眠行为障碍、不宁腿综合征、周期性肢体运动障碍、昼夜节律性睡眠障碍、睡眠相位后移综合征、梦游、夜惊、遗尿、快速眼动睡眠行为障碍、轮班工作睡眠障碍、白天过度嗜睡、非24小时睡醒周期障碍、睡眠麻痹和嗜睡症。

[0177] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症是双相障碍。双相障碍(包括双相I型和双相II型)是一种严重的精神病,患病率为约人口的2%,并且对两性有相似的影响。它是一种复发-缓解型疾病,其特征是在情绪升高(躁狂)和抑郁之间循环,这使其与其他疾病(例如,重度抑郁症和精神分裂症)区分开来。

[0178] 尽管大多数人都会经历严重的抑郁情绪,但双相I型的定义标准是发生完全的躁狂发作。躁狂的症状包括情绪升高或烦躁不安、活动过度、过于夸张、睡眠需求减少、思绪翻腾,在某些情况下还包括精神错乱。抑郁发作的特征是兴趣缺失、情绪低落、绝望、自卑、注意力不集中和无精打采。双相II型被定义为重度抑郁发作和轻度躁狂发作(躁狂程度较轻),但是患者在抑郁状态下的时间更多。其他相关疾病包括循环性情绪障碍。

[0179] 在双相II型障碍中,抑郁发作与轻度躁狂(相对较轻的非精神病性时期,通常<1周)交替发生。在轻度躁狂发作期间,情绪高昂、睡眠需求减少、精神运动活动加速,超出了患者的正常水平。通常,这种变化是由昼夜节律因素引起的(例如,上床睡觉时情绪抑郁,清晨醒来处于轻度躁狂状态)。睡眠过度 and 暴饮暴食是典型特征,并可能季节性(例如,秋季或冬季)复发。抑郁期会出现失眠和食欲不振。对于某些人来说,轻度躁狂期是可以自适应的,因为它们与高能量、自信和超常的社会功能有关。许多患者通常会在抑郁期结束时感到愉悦的情绪升高,除非特别询问,否则他们不会报告这种情况。

[0180] 具有重度抑郁发作和双相障碍家族史(非正式地称为双相III型)的患者通常表现出不易察觉的轻度躁狂倾向;他们的性格被称为“情感增盛”(即积极进取、雄心勃勃且以成就为导向)。

[0181] 在循环性情绪障碍中,不太严重的轻度躁狂期和轻微抑郁期遵循不规则的病程,每个周期持续几天。循环性情绪障碍通常是双相II型障碍的前兆。但它也可能以极端的情绪状态出现,而不会因严重的情绪障碍而复杂化。在这种情况下,与迟钝性抑郁症的短暂周期相伴随的低自信心和睡眠增加、兴高采烈或热情增加和睡眠缩短交替出现。在另一种形式中,低级抑郁特征占主导,双相性倾向主要通过抗抑郁药诱发兴高采烈或兴奋程度来显示。在慢性轻度躁狂中,临床上很少见的一种形式,兴高采烈时期占主导,习惯性睡眠时间减少至<6小时。出现这种形式的人会持续变得开朗、自信、精力充沛、充满计划、无远见、过度投入和爱管闲事。他们冲动焦躁不安,喜欢冒失地与人搭话。

[0182] 因此,在一些实施例中,神经系统或精神的疾病或病症是以下一种或多种:双相I型障碍、双相II型障碍、循环性情绪障碍、其他特定的双相和相关的障碍,或者非特定的双相和相关的障碍,以及以焦虑苦恼为指标的双相I型障碍或双相II型障碍,其具有混合特征、快速循环周期、忧郁特征、非典型特征、心境一致的精神病特征、情绪不一致的精神病特征、紧张症、围产期发作和/或季节性模式。Hu等人的最新论文[Prim Care Companion CNSDisord.2014;16(2):PCC.13r01599]强调指出,双相障碍虽然在基层医疗机构中经常发生,但通常会被误诊或未被诊断。DSM-5试图通过纳入混合指标来捕获具有亚综合征混合症状的大部分患者。

[0183] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症是抑郁症。抑郁症包括但不限于,单相抑郁症、季节性抑郁症和产后抑郁症、非典型性抑郁症、紧张性抑郁症、老年抑郁症、内源性抑郁症、抑郁型抑郁症、围产期抑郁症、情境抑郁症、慢性抑郁症、双相抑郁症、重度抑郁症(MDD)、具有综合特征的重度抑郁症(MDD-MF)、耐药性抑郁症(TRD)和心境恶劣,以及与情绪

低落(悲伤)、注意力不集中、失眠、疲劳、食欲不振、过度内疚和自杀念头、经前综合症(PMS)和经前焦虑症(PDD)、由于一般医学状况引起的情绪障碍以及物质诱发的情绪障碍有关。

[0184] 抑郁症是一种情感障碍,其发病机理无法用任何单一原因或理论来解释。不幸的是,对于用抗抑郁药物治疗的临床反应欠佳的抑郁症患者的治疗选择有限。开始抗抑郁治疗的患者中约百分之三十(30%)对通常用于治疗抑郁的一线抗抑郁药表现出次优的或延迟的临床反应。

[0185] 典型地,如果患者在用抗抑郁药治疗数周后表现出次优的或延迟的临床反应,则临床医生的最初方法是增加抗抑郁药的剂量。如果增加剂量后患者的反应仍不令人满意,许多临床医生将采用的最常见方法是:a)换用另一种抗抑郁药;或者b)增加第二种抗抑郁药;或者c)通过服用诸如碳酸锂、甲状腺激素(三碘甲状腺氨酸)、精神刺激药、莫达非尼、非典型抗精神病药、丁螺环酮或哌罗洛尔之类的药物尝试增强治疗。

[0186] 临床抑郁症在其完整的症状表达中表现为重度抑郁症,发作进程不同,发作周期之间具有不同程度的残留表现。情绪通常是沮丧、急躁和/或焦虑。患者可能会表现出痛苦的、紧锁眉头、嘴角向下弯曲、姿势颓废、缺乏眼神交流以及单音节(或缺失)讲话。这种病态情绪可能伴随着充满内疚和自我贬低的想法、专注力下降、犹豫不定,对日常活动的兴趣减少、社交退缩、无助、绝望以及反复出现死亡和自杀的念头。睡眠障碍很常见。在某些情况下,这种病态情绪很严重,患者以泪洗面。患者抱怨无法体验正常的情绪-包括悲伤、高兴和喜悦-并感到世界变得苍白无色、了无生机和死气沉沉。

[0187] 忧郁症(以前称为内源性抑郁症)的特征是明显的精神运动减慢(思维和活动)或者烦乱(例如,躁动、搓手、言语迫促)、体重减轻、莫名内疚和丧失体验快乐的能力。情绪和活动每天都会变化,早晨达到最低点。大多数忧郁症患者抱怨在深夜难以入睡,多次觉醒,和在清晨失眠。性欲往往会降低或丧失。可能发生闭经。厌食和体重减轻可能导致消瘦和继发性电解质平衡紊乱。

[0188] 在非典型抑郁症中,与植物人相反的特征是主要的临床表现;它们包括焦虑-恐惧症状、夜间恶化、初期失眠、嗜睡(通常持续到白天)、食欲亢进、体重增加。与忧郁症患者不同,非典型抑郁症患者在面对潜在的积极事件时情绪会变得开朗起来,但经常会因为一点点的逆境而陷入严重的沮丧。非典型抑郁症和双相II型障碍有很多重叠。

[0189] 在轻郁症中,抑郁症状通常在儿童或青少年期开始隐伏,并在多年或数十年中经历间歇性或低度的过程;重度抑郁发作可能使之复杂化(双重抑郁)。在单纯的心境恶劣中,抑郁的临床表现发生在低于阈值的水平,并且与抑郁性格明显重叠:习惯性地忧郁、悲观、无幽默感或无趣;被动和无精打采;性格内向;多疑、吹毛求疵或怨天尤人;自我批评、自我责难和自我贬低;并沉浸在缺点、失败和负面事件中。

[0190] 对许多抑郁症患者的全面评估显示出双相性特征,并且多达五分之一的抑郁症患者也发展出明显的轻度躁狂或狂热。大多数从单相障碍到双相障碍的转变都在抑郁临床表现发作的5年内发生。转变的预测因素包括抑郁症的早期发作(<25岁)、产后抑郁症、抑郁症的频繁发作、采用躯体治疗(例如抗抑郁药、光疗、剥夺睡眠、电休克治疗)时情绪快速升高,以及连续三代出现情绪障碍的家族史。

[0191] 在发作期之间,双相障碍患者表现出抑郁情绪,并且有时表现出高能量活动;双相抑郁症的发展和社会功能的打乱比单相抑郁症更为普遍。在双相障碍中,与单相障碍相比,

抑郁发作期更短(3至6个月)、发病年龄更年轻、发作更突然、以及周期(从一次发作到下一次发作的时间)更短。在双相障碍的快速循环形式(通常定义为每年 ≥ 4 次发作)中,周期性尤为突出。此外,双相障碍的抑郁发作期是BPD的治疗难点。例如,精神病学家指出,在所有双相障碍中,约25%的患者在躁狂发作期间难以治疗,而在抑郁症的发作期间约70%难以治疗。

[0192] 因此,在一些实施例,神经或精神疾病或病症是以下一种或多种:双相抑郁症、重度抑郁障碍(MDD)、持续性抑郁障碍(心境恶劣)、经前焦虑症(PMDD)、具有混合特征的重度抑郁障碍(MDD-MF)、由其他医学状况引起的抑郁障碍、其他特定的抑郁障碍、非特定的抑郁障碍或耐药性抑郁症(TRD)、以焦虑痛苦为指标的重度抑郁障碍,具有混合特征、忧郁特征、非典型特征、心境一致的精神病特征、心境不一致的精神病特征、紧张症、围产期发作,和/或季节性模式和季节的性情感障碍。

[0193] 应当理解,TRD是在临床精神病学中用于描述对至少两种抗抑郁药的适当疗程没有充分反应的重度抑郁症(MDD)病例的术语。

[0194] 在一些实施例,抑郁障碍与急性自杀或自杀念头有关。美国食品和药物管理局已采用“黑匣子”标签警告,表明抗抑郁药可能会增加患有抑郁障碍(例如MDD)的某些儿童、青少年和年轻人(不超过24岁)的自杀想法和行为的风险。在一些实施例,相信本申请的组合物和方法不会增加患有抑郁障碍(例如MDD)的儿童、青少年和/或年轻人的自杀想法和/或行为的风险。在一些实施例,本申请提供了用于治疗儿童、青少年和/或年轻人中的抑郁障碍(例如MDD)、而不会增加自杀想法和/或行为的风险的一种或多种症状的药物和方法。

[0195] 在一些实施例,神经或精神疾病或病症是精神分裂症。精神分裂症是一种来源不明的疾病,通常在成年初期首次出现,其显著特点是,如精神病症状、阶段性进展和发展、和/或社交行为和专业能力下降。典型的精神病症状是思想内容混乱(例如,多重、零碎、不连贯、难以置信或简单的妄想内容或迫害想法)和心智混乱(例如,无关联、异想天开、缺乏连贯性以致于无法理解),感觉(例如,幻觉)、情绪(例如肤浅或不适当的情绪)、自我感知、意图、冲动和/或人际关系的障碍,以及精神运动障碍(例如,紧张症)。其他症状也与这种疾病有关。精神分裂症可分为亚组:偏执型,特征是妄想和幻觉、无思维障碍、行为紊乱和情感冷淡;紊乱型,也称为“青春型精神分裂症”,其中思维障碍和情感冷淡同时存在;紧张型,其中精神运动障碍很明显,症状可包括紧张性木僵和蜡样屈曲;和未分化型,其中存在精神病症状,但尚未达到偏执型、紊乱型或紧张型的标准。精神分裂症的症状通常表现为三大类:阳性、阴性和认知症状。阳性症状是代表正常经历的“过度”症状,例如幻觉和妄想。阴性症状是指患者缺乏正常体验(如快感缺乏和缺少社交互动)的症状。认知症状与精神分裂症的认知障碍有关,例如缺乏持续性注意和决策力不足。

[0196] 因此,在一些实施例,神经或精神疾病或病症是以下一种或多种:精神分裂型(人格)障碍、妄想症、短暂性精神病、精神分裂症样疾病、精神分裂症、情感分裂症、物质/药物诱发的精神病、由于其他医学状况导致的精神病性疾病、其他特定的精神分裂症谱以及其他精神病性障碍、非特定的精神分裂症谱和其他精神病性障碍。

[0197] 应当理解,分裂情感性障碍包括既包括精神分裂症又包括情绪障碍的方面的疾病,例如重度抑郁障碍、双相障碍等。

[0198] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症是焦虑症。焦虑症的特征是恐惧、担忧和不安,通常由于对情况的过度反应而普遍存在且无明确目的。焦虑症在引起恐惧、焦虑或回避行为的对象的情况或类型以及相关的认知观念方面有所不同。焦虑与恐惧的不同之处在于,焦虑是对感知到的未来威胁的情感反应,而恐惧与感知到的或真实的直接威胁相关。它们在相关思想或信念的内容上也有所不同。焦虑症的实例包括分离性焦虑症、选择性缄默症、特定恐惧症、社交焦虑症(社交恐惧症)、恐慌症、惊恐发作、广场恐惧症、广泛性焦虑症、物质/药物诱发的焦虑症、由其他医学状况引起的焦虑症、疾病焦虑症、社交(语用)交流障碍、其他特定的焦虑症和未指定的焦虑症;与压力源有关的障碍,包括反应性依恋障碍、去抑制性社会参与障碍、创伤后应激障碍(PTSD)、急性应激障碍和适应障碍。

[0199] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症是睡眠障碍,包括但不限于,失眠、睡眠不宁、时差、嗜睡、猝倒)引起的睡眠障碍、与睡眠相关的障碍(例如,睡眠呼吸暂停、失眠、嗜睡症、猝倒)、阻塞性睡眠呼吸暂停、REM睡眠行为障碍、不宁腿综合征、周期性肢体运动障碍、昼夜节律性睡眠障碍、睡眠相位后移综合征、梦游、夜惊、遗尿、快速眼动睡眠行为障碍、轮班工作睡眠障碍、白天过度嗜睡、非24小时睡醒周期障碍、睡眠麻痹和嗜睡症。

[0200] 在一些实施例中,神经或精神疾病或病症是社交功能障碍。在一些实施例中,社交功能障碍是神经发育障碍、强迫症或破坏性、冲动控制和行为障碍。在一些实施例中,社交功能障碍是语言障碍、语音障碍、儿童期口语流利性障碍(口吃)、社交沟通障碍、发育协调障碍、典型的运动障碍、抽动症、妥瑞氏症、持续性(慢性)运动或声音抽动症、暂时性抽动症、另一种特定的抽动症、未定型的抽动症、强迫症或冲动控制障碍。在一些实施例中,社交功能障碍是语言障碍、语音障碍、儿童期口语流利性障碍(口吃)、社交沟通障碍、发育协调障碍、典型的运动障碍、抽动症、妥瑞氏症、持续性(慢性)运动或声音抽动症、暂时性抽动症、另一种指定的抽动症或未定型的抽动症。在一些实施例中,社交功能障碍是语言障碍、语音障碍、儿童期口语流利性障碍(口吃)或社交沟通障碍。在一些实施例中,社交功能障碍是语言障碍、儿童期口语流利性障碍(口吃)、社交沟通障碍、发育协调障碍、典型的运动障碍、持续性(慢性)运动或语音抽动症、暂时性抽动症、其他指定的抽动症或未定型的抽动症。

实施例

[0201] 例1:为期4周的临床研究

[0202] 在一项为期4周的随机安慰剂对照试验中,在人类患者中对化合物1进行了评估,以研究其在精神分裂症治疗中的功效和安全性。年龄在18至40岁之间,符合精神分裂症的DSM-5标准,且精神病症状急性加重(PANSS总评分 ≥ 80 ;错觉、概念混乱、幻觉行为或异常的思想内容中的两项或两项以上的分项评分 ≥ 4)的住院患者方符合入组条件。患者接受随机、双盲、为期4周的灵活剂量的化合物1的HCl盐治疗,每天口服一次(剂量为50mg或75mg)。主要疗效终点是阳性和阴性症状量表(PANSS)总评分在第4周时较基线的变化。次要疗效终点包括临床总体印象-严重度(CGI-S)评分、PANSS子量表评分、简明阴性症状量表(BNSS)总评分和蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表(MADRS)总评分在第4周时较基线的变化。使用重复测量的混合模型(MMRM)分析了主要和次要疗效指标较基线的变化。

[0203] 研究设计:患者首先接受了长达14天的筛选/洗脱期。将患者随机分为安慰剂组和

治疗组。治疗组接受50mg/天的化合物1持续3天,然后在第4-29天接受50mg/天或75mg/天的灵活剂量。安慰剂组接受29天的安慰剂治疗。

[0204] 关键入选标准:

- 年龄在18至40岁之间的男性和女性
- 距首次诊断出精神分裂症 ≥ 6 个月
- 当前精神病症状急性加重的时间 ≤ 2 个月
- 精神分裂症急性发作的住院治疗史 ≤ 2 次
- 筛选和基线PANSS总评分 ≥ 80 ,以及以下两项或两项以上的PANSS分项评分 ≥ 4 : 错觉 (P1)、概念混乱 (P2)、幻觉行为 (P3) 和异常思想内容 (G9)
- 筛选和基线CGI-S评分 ≥ 4

[0205] 研究终点:

- 主要终点:
 - o 第4周时PANSS总评分较基线的变化
- 次要终点:
 - o 第4周时CGI-S评分较基线的变化
 - o 第4周时PANSS子量表评分较基线的变化
 - o 第4周时BNSS总评分较基线的变化
 - o 第4周的MADRS总评分较基线的变化
 - o 不良反应 (AE)、严重不良反应 (SAE) 和导致终止研究的不良反应的发生率

[0206] 统计分析方法:使用重复测量混合效应模型 (MMRM)。使用MMRM模型 (采用固定治疗效果,随访 (第4天,第1-4周) 作为类别变量)、访视互动、基线PANSS总评分和合并中心来分析PANSS总评分较基线的变化。中心按国家汇总。使用非结构化协方差矩阵对受试者内部相关性进行建模。MMRM还用于分析次要终点。

[0207] 基线特征:基线受试者特征如表1所示。

[0208] 表1:基线受试者特征

	统计值	安慰剂 (N=125)	化合物 1 (N=120)	总计 (N=245)
PANSS 总评分	平均值 ± 标准偏差	99.7 (7.76)	101.4 (8.40)	100.5 (8.11)
	平均值	100.0	102.0	101.0
	最小值, 最大值	80, 122	82, 122	80, 122
PANSS 阳性子量表评分	平均值 ± 标准偏差	25.4 (3.05)	25.8 (3.30)	25.6 (3.17)
	平均值	25.0	25.5	25.0
	最小值, 最大值	17, 33	18, 33	17, 33
PANSS 阴性子量表评分	平均值 ± 标准偏差	24.9 (3.97)	24.7 (3.93)	24.8 (3.94)
	平均值	25.0	25.0	25.0
	最小值, 最大值	10, 36	15, 33	10, 36
PANSS 阳性 VS 阴性子 量表评分				
阳性<阴性	n (%)	57 (45.6%)	49 (40.8%)	106(43.3%)
阳性>=阴性	n (%)	68 (54.4%)	71 (59.2%)	139(56.7%)
CGI-S 评分	平均值 (标准偏差)	4.9 (0.48)	5.0 (0.44)	5.0 (0.46)
4 – 5	n (%)	114 (91.2%)	107 (89.2%)	221(90.2%)
> 5	n (%)	11 (8.8%)	13 (10.8%)	24 (9.8%)

[0209] 结果:在这项随机、安慰剂对照、为期4周的研究中,50mg/天或75mg/天的灵活剂量的化合物1在精神分裂症急性加重的患者中显示出统计学上显著且具有临床意义的症状改善效果。化合物1在一系列阳性、阴性、抑郁和一般精神病理学症状中表现出强大的、广谱的活性。阴性症状的改善尤为显著,简明阴性症状量表的效应值为0.48。在这项为期4周的试验中,化合物1的耐受性和安全性与安慰剂相似。

[0210] 功效:

[0211] 图1示出了在为期4周的研究中,患者的PANSS总评分较基线的变化。与安慰剂组的-9.7相比,治疗组在第4周时最小二乘均数较基线的变化为-17.2,相当于效应值为0.45。

[0212] 图2示出了在为期4周的研究中,患者的PANSS阳性子量表评分较基线的变化。与安慰剂组的-3.9相比,治疗组在第4周时最小二乘均数较基线的变化为-5.5,相当于效应值为0.32。

[0213] 图3示出了在为期4周的研究中,患者的PANSS阴性子量表评分较基线的变化。与安慰剂组的-1.6相比,治疗组在第4周时最小二乘均数较基线的变化为-3.1,相当于效应值为0.37。

[0214] 图4示出了在为期4周的研究中,患者的PANSS一般精神病理学子量表评分较基线的变化。与安慰剂组的-4.7相比,治疗组在第4周时最小二乘均数较基线的变化为-9.0,相

当于效应值为0.51。

[0215] 图5示出了在为期4周的研究中,患者的CGI-S评分较基线的变化。与安慰剂组的-0.5相比,治疗组在第4周时最小二乘均数较基线的变化为-1.0,相当于效应值为0.52。

[0216] 图6示出了在为期4周的研究中,患者的BNSS总评分较基线的变化。与安慰剂组的-2.7相比,治疗组在第4周时最小二乘均数较基线的变化为-7.1,相当于效应值为0.48。

[0217] 图7示出了在为期4周的研究中,患者的MADRS总评分较基线的变化。与安慰剂组的-1.6相比,治疗组在第4周时最小二乘均数较基线的变化为-3.3,相当于效应值为0.32。

[0218] 不良反应:

[0219] 对患者的不良反应进行监测。不良反应是指在服用第一剂研究药物时或之后发生的不良医学事件。治疗组不良反应的发生率很低。在所有类型的不良反应中,治疗组的发生率与安慰剂相似。对于某些不良反应,治疗组的发生率低于安慰剂。不良反应的发生率优于市面上的抗精神病药,包括与D2多巴胺受体具有亲和力的非典型抗精神病药。

[0220] 表2总结了治疗组或安慰剂组中 $\geq 2\%$ 的患者发生的一般不良反应的发生率。治疗组头痛、失眠、精神分裂症急性加重和焦虑的发生率均低于安慰剂组。

[0221] 表2:一般不良反应

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

*发生多次不良反应的受试者仅计算一次。

[0222] 表3总结了锥体外系不良反应的发生率。治疗组锥体外系不良反应的发生率与安慰剂大致相同。

[0223] 表3:锥体外系不良反应

首选项	安慰剂 (N=125)	化合物 1 (N=120)
	n (%)	n (%)
发生锥体外系不良反应的受试者*	4 (3.2%)	4 (3.3%)
静坐不能	1 (0.8%)	2 (1.7%)
躁动	1 (0.8%)	0
关节僵硬	1 (0.8%)	0
肌肉骨骼僵硬	2 (1.6%)	1 (0.8%)
颈强直	1 (0.8%)	0
姿势性震颤	0	1 (0.8%)
颤动	2 (1.6%)	0

*发生多次不良反应的受试者仅计算一次。

[0224] 表4总结了心血管不良反应的发生率。治疗组中心血管不良反应的发生率与安慰剂组相似。治疗组心血管不良反应的总发生率为4.2%，而安慰剂组为4.0%。

[0225] 表4:心血管不良反应

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

*心血管功能不全导致死亡。

[0226] 表5总结了严重不良反应的发生率。治疗组严重不良反应的发生率低于安慰剂组。

[0227] 表5:严重不良反应

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

*发生多个不良反应的受试者仅计算一次。

**心血管功能不全导致死亡。

[0228] 表6总结了导致研究中止的不良反应的发生率。在治疗组和安慰剂组中,此类不良反应的发生率相似。

[0229] 表6:导致中止的不良反应

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

*发生多个不良反应的受试者仅计算一次。

**心血管功能不全导致死亡。

[0230] 图8示出了第4周催乳素水平较基线的中值变化。治疗组平均而言催乳素减少。表7总结了第4周时催乳素较基线的变化。化合物1对催乳素在临床上没有显著影响。

[0231] 表7:催乳素水平较基线的变化

催乳素	安慰剂 (N=125)	化合物 1 (N=120)
总体, n	113	114
低至正常	2 (1.8%)	5 (4.4%)
低至高	0	0
正常至高	9 (8.0%)	19 (16.7%) *
男性, n (正常范围: 2.64-13.13 ng/mL)	71	74
低至正常	2 (2.8%)	5 (6.8%)
低至高	0	0
正常至高	9 (12.7%)	16 (21.6%)
女性, n (正常范围: 2.74-26.72 ng/mL)	42	40
低至正常	0	0
低至高	0	0
正常至高	0	3 (7.5%)

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

[0232] 表8总结了体位性低血压和体位性心动过速的发生率。体位性低血压定义为,与仰卧位测得的收缩压和舒张压分别相比,受试者站立至少2至4分钟后收缩压降低 ≥ 20 mmHg或舒张压降低 ≥ 10 mmHg。体位性心动过速定义为与仰卧位测得的心率相比,受试者站立至少2至4分钟后,心率每分钟增加 ≥ 20 次 (bpm),和心率 >100 bpm。治疗组中的体位性低血压和体位性心动过速的发生率与安慰剂相似,其中治疗组中的体位性低血压的发生率低于安慰剂。

[0233] 表8:体位性低血压和体位性心动过速

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

[0234] 表9总结了按QTcF间隔测量的QT间期延长的发生率。患者数据通过心电图 (ECG) 收集。确定了以下类别中具有QTc值的受试者的数量和百分比。相同的标准适用于QTcF和QTcB。

在任何基线后时间点 (包括计划外就诊) >450 毫秒的情况在基线上均不存在;
 在任何基线后时间点 (包括计划外就诊) >480 毫秒的情况在基线上均不存在;
 在任何基线后时间点 (包括计划外就诊) >500 毫秒的情况在基线上均不存在;
 在至少一次基线后测量 (包括计划外就诊) 中,较基线增加 ≥ 30 毫秒,和在所有的

基线后测量(包括计划外就诊)中,较基线增加<60毫秒;

在至少一次基线后测量(包括计划外就诊)中,较基线增加 ≥ 60 毫秒;

治疗组和安慰剂组均没有发生QT间期延长。

[0235] 表9:QTcF间隔

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

[0236] 表10总结了锥体外系症状,该症状由静坐不能评定量表(BARS)、异常不自主运动量表(AIMS)和Simpson-Angus量表(SAS)衡量。

[0237] 表10:AIMS、BAR和SAS评分。

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

[0238] 因此,本申请的各种方法导致不良反应的发生率很低,例如,不良反应少于安慰剂、与安慰剂相同或近似相同或近似于安慰剂。这与许多典型的和非典型的抗精神病药相反,后者对多巴胺D2受体具有亲和力,并且产生较高的不良反应发生率。

[0239] 实施例2:为期26周的扩展研究

[0240] 对完成了实施例1的治疗阶段的精神分裂症患者进行了为期26周的开放式扩展研究。满足入组标准的患者立即从实施例1研究过渡到扩展研究。共有157名患者参加了扩展研究。在扩展研究的第1-3天,每天以50mg/天的剂量给患者口服化合物1的HCl盐(在表中称为“化合物1”),然后在26周的剩余时间内以灵活剂量口服25mg/天、50mg/天或75mg/天。

[0241] 在整个研究过程中,通过收集体检结果、ECG、生命体征、AE、临床实验室参数、C-

SSRS、体重和BMI来监控安全性和耐受性。使用PANSS总评分和子量表评分以及CGI-S、BNSS和MADRS评分来评估有效性。受试者通过问卷提供了主观药物作用的信息。

[0242] 该研究的主要终点是导致中止的总体AE、SAE和AE的发生率。次要终点包括：

- 临床实验室测试(血液学、血清化学、尿液分析、葡萄糖和脂类、催乳素、糖基化血红蛋白(HbA1c))中实施例1的双盲(DB)基线的绝对值和变化。
- 在临床评估中相对于实施例1的DB基线的绝对值和变化(生命体征体重、BMI、血压[仰卧和站立]、心率[仰卧和站立]、12导联心电图)；和
- 与实施例1的DB基线(参见表1)相比,PANSS总评分、PANSS子量表评分(阳性、阴性和一般精神病理学)、CGI-S评分、BNSS总评分和MADRS总评分的变化。

[0243] 结果：

[0244] 105名受试者(66.9%)完成了为期26周的研究；52名受试者(33.1%)中止了研究，包括18名因不良反应(18；11.5%)中止，16名受试者退出(16；10.2%)，9名因其他原因中止(9；5.7%)，8名无效(8；5.1%)，1名不合规(1；0.6%)。

[0245] 在为期26周的扩展研究过程中记录了疗效指标。

[0246] 图9示出了扩展研究期间的PANSS总评分，并示出了来自实施例1研究的PANSS总评分数据作为参考。

[0247] 图10示出了扩展研究期间的PANSS阳性子量表评分，并示出了来自实施例1研究的PANSS阳性子量表评分数据作为参考。

[0248] 图11示出了扩展研究期间的PANSS阴性子量表评分，并示出了来自实施例1研究的PANSS阴性子量表评分数据作为参考。

[0249] 图12示出了扩展研究期间的PANSS一般精神病理学子量表评分，并示出了来自实施例1研究的PANSS一般精神病理学子量表评分数据作为参考。

[0250] 图13示出了扩展研究期间的CGI-S评分，并示出了来自实施例1研究的CGI-S评分数据作为参考。

[0251] 图14示出了扩展研究期间的BNSS总评分，并示出了来自实施例1研究的BNSS总评分数据作为参考。

[0252] 图15示出了扩展研究期间的MADRS总评分，并示出了来自实施例1研究的MADRS总评分数据作为参考。

[0253] 在扩展研究期间监测和记录不良反应。在(i)先前接受安慰剂并在扩展研究中首次接受积极治疗的受试者中，以及(ii)从实施例1研究到扩展研究继续接受积极治疗的受试者中，不良反应的发生率均较低。表11-16显示了扩展研究期间经历的不良反应。

[0254] 表11：一般不良反应

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

*发生多个不良反应的受试者仅计算一次。

[0255] 表12:锥体外系症状

首选项	安慰剂至化合物 1 (N=79)	化合物 1 至化合物 1 (N=77)	总计 (N=156)
	n (%)	n (%)	n (%)
经历锥体外系不良反应的任何受试者*	1 (1.3%)	4 (5.2%)	5 (3.2%)
帕金森症	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (1.3%)
运动障碍	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
颤动	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)
躁动	0	1 (1.3%)	1 (0.6%)

*发生多个不良反应的受试者仅计算一次。

[0256] 表13:催乳素相关的不良反应

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

*发生多个不良反应的受试者仅计算一次。

[0257] 图16示出了第26周时催乳素水平较基线的变化。

[0258] 表14:心血管不良反应

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

*发生多个不良反应的受试者仅计算一次。

[0259] 表15:严重不良反应

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

*发生多个不良反应的受试者仅计算一次。

[0260] 表16:导致研究中止的不良反应

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

*发生多个不良反应的受试者仅计算一次。

[0261] 图20A示出了在扩展研究中因各种原因导致中止的时间。图20B示出了其他几种药物的中止时间:奥氮平、利培酮、齐拉西酮、奋乃静和喹硫平。

[0262] 在研究期间进行其他临床测量。图17A和17B示出了在第26周时相对于开放标签基

线(即,扩展研究开始时),体重和BMI的变化。图18A-D示出了相对于开放标签基线,脂质测量值(总胆固醇、甘油三酯、HDL、LDL)的变化。图19A和19B示出了相对于开放标签基线,血糖测量值(葡萄糖、HbA1c)的变化。

[0263] 还通过基于绩效的技能评估UPSA-B分数来衡量功能改善。在26周的时间内,化合物1将受试者的UPSA-B总评分从平均约76提高到平均约84(效应值为0.66)。

[0264] 总体而言,扩展研究显示出较高的完成率;精神分裂症症状持续改善(即改善的疗效评分);EPS相关、催乳素相关和心血管相关的不良反应的发生率非常低;体重、脂质和血糖测量值的变化极小。

[0265] 实施例3:抗精神病药中的类效应不良反应

[0266] 抗精神病药物类化合物在治疗精神分裂症、双相情感障碍和抑郁症患者时,其部分特征是存在某些不良反应风险。《监管活动医学词典》(MedDRA)是一套国际通用的术语,涉及医疗状况、药物和医疗器械,包括不良反应。使用MedDRA的标准化术语(首选项),基于对FDA真实生活的不良反应报告数据库(FAERS)的报告,建立抗精神病药物类相关不良反应的首选项列表。特别地,FAERS用于识别与FDA最近批准的11种抗精神病药相关的首选项(阿立哌唑、阿塞那平、依匹哌唑、卡利拉嗪、伊潘立酮、鲁拉西酮、奥氮平、帕潘立酮、喹硫平、利培酮和齐拉西酮)。首选项涵盖了各种医疗系统和器官症状。根据部署在Empirica Signal服务器中的2018年第二季度数据,共生成了9,500多个不良反应记录。

[0267] 使用计算经验贝叶斯几何平均数(EBGM)按相对风险对11种抗精神病药物的不良反应的首选项进行排序。选择与精神分裂症和/或双相情感障碍的个体症状相对应的首选项,例如与在精神分裂症或双相情感障碍的临床试验中使用的精神病等级量表中的各个项目相对应的术语(例如,PANSS、MADRS),并将其标记为疾病相关,但没有作为药物的副作用进行分析。与所有其他药物和所有其他首选项/不良反应相比,给定药物的EBGM值越高,首选项/不良反应和该药物之间的统计相关性就越大。本文根据EBGM值创建了一个等级排序,以列出作为一个类别描述抗精神病药效果的首选项/不良反应(计算为11种抗精神病药的总池)。因此,导致治疗的患者群体中临床上很大一部分发生排序靠前的首选项(例如,具有高于阈值的EGBM值的首选项)描述的不良反应的化合物,其不良反应情况可被视为类似于此类抗精神病药。

[0268] 例如,11种抗精神病药物关联的首选项如下表17所示。如果一种化合物的不良反应在临床患者中占相当大的比例,且符合这些示例的首选项,则可以认为其不良反应情况与此类抗精神病药物类似。

[0269] 表17:11种抗精神病药物的最佳关联首选项

不良反应（首选项）	经验贝叶斯几何平均数 (EBGM)
高催乳素血症	30.7
血清催乳素异常	24.7
血清催乳素增高	20.5
乳溢	19.4
齿轮强直	17.9
肥胖症	17.9
代谢综合征	17.7
静坐不能	15.4
口下颌肌张力障碍	15.3
帕金森症	12.3
流涎	10.4
眼动危象	9.35
强迫症	9.17
肌肉强直	8.6
II型糖尿病	8.44
糖尿病	8.39
超重	8.01
帕金森病步态	7.69
舌痉挛	7.42
迟发性运动障碍	7.24
运动迟缓	7.18
抽搐	6.59
精神运动性抑制	6.51
锥体外系疾病	6.42
遗尿	6.4
糖耐量减低	6.22
唾液分泌过多	6.21
肌张力障碍	6.09
糖尿	6.09
躁动	6.02
斜颈	6.02
空腹血糖异常	5.88
强迫性皮肤搔抓症	5.88
体重指数升高	5.81
运动机能亢进	5.69
病毒性肝炎	5.64
运动障碍	5.59
血清甘油三脂	5.52
心电图 QT 间期延长	5.44

睡眠障碍	5.34
体位性高血压	5.29
磨牙症	5.11
食欲增加	5.1
眨眼过多	5.01
慢性胰腺炎	4.94
体重增加	4.86
血脂异常	4.75
不宁腿综合征	4.22
咬舌	4.2
颈强直	4.13

[0270] 使用11种抗精神病药池中超过9,500种不良反应的首选项查询实施例1(为期4周的研究)的临床试验数据。表18提供了化合物1按EBGM排序的首选项。化合物1显示现实生活中不良反应报告数据库(例如,类相关的不良反应)中最大相对风险的首选项所定义的,与当前抗精神病药物类别相关的不良反应(例如,高催乳激素血症、血催乳素异常、血清催乳素增高、乳溢、齿轮强直、肥胖症、代谢综合征等)在临床上的发生率较低。此外,与化合物1相比,安慰剂组受试者的首选项也显示出类似的不良反应发生情况。因此,化合物1没有表现出与抗精神病药的类效应相匹配的不良反应发生率。

[0271] 表18:基于实施例1(为期4周的研究)临床数据的化合物1和安慰剂的最大关联的首选项

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

[0272] 实施例4:药代动力学

[0273] 分别在健康的成年男性受试者以及患有精神分裂症的成年男性和女性患者中,以单次递增剂量(5mg至125mg和25mg至150mg),或在患有精神分裂症的成年男性和女性患者中,以多次递增剂量(每天一次,分别为10、25、50、75和100mg)评估了化合物1的药代动力学(PK)、安全性和耐受性。给药后0至144小时的血样被收集用于PK分析。安全性评估包括不良反应、生命体征、临床实验室检查、身体和神经系统检查、C-SSRS、12导联心电图和安全性脑电图。

[0274] 健康成年男性受试者,单次递增剂量

[0275] 在39名正常健康成年男性受试者中测试了化合物1的单次口服剂量的安全性、耐受性和最大耐受剂量(MTD)。被纳入研究的对象必须是18至50岁(含)之间的健康男性,BMI在16-32kg/m²(含)之间,没有精神分裂症确诊史,且未同时使用CNS活性药物或CYP2D6抑制

剂。

[0276] 向受试者给予单剂量化合物1,浓度分别为5mg、10mg、25mg、50mg、100mg和125mg。每组中有6位受试者,125mg组除外,该组有9位受试者,还有13位安慰剂受试者。在这项研究中,没有死亡病例,实验室参数也没有临床上显著的治疗突发变化。血浆PK参数的结果如下表19所示。

[0277] 表19:在健康成年男性受试者中单剂量口服化合物1后的血浆PK参数

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

[0278] 患有精神分裂症的成年男性和女性受试者,单次递增剂量

[0279] 进行了一项研究,以评估在患有精神分裂症的男性和女性受试者中,单剂量口服化合物1的安全性、耐受性和MTD。待纳入研究的受试者必须是18-55岁(含)之间的男性或女性,且BMI在19.5kg/m²至37kg/m²(含)之间。此外,受试者必须符合《精神疾病诊断和统计手册》第四版(修订版)(DSM-IV-TR)针对精神分裂症的初步诊断的标准,并且不同时使用CNS活性药物或CYP2D6抑制剂。

[0280] 受试者以25mg、50mg、100mg和150mg的浓度单剂量服用化合物1。每组中有9名受试者,并且有12名安慰剂受试者。在这项研究中,没有死亡病例,实验室参数也没有临床上显著的治疗突发变化。血浆PK参数的结果如下表20所示。

[0281] 表20:研究2:单剂量口服化合物1后的血浆PK参数

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

[0282] 研究设计:患有精神分裂症的成年男性和女性受试者,多次递增剂量;两部分临床研究:多剂量和28天开放标签

[0283] 这项研究分为两个部分:多剂量研究和28天开放标签研究。在被诊断为精神分裂症的人类成年男性和女性受试者中对化合物1进行评估,以研究其在精神分裂症治疗中的安全性、耐受性和药代动力学。该研究分为两个部分,分别招募了不同的患者组,但采用了相同的研究入选标准。A部分是一项多中心、随机、单盲、安慰剂对照、多次递增口服剂量研究,而B部分是一项单点、非随机、开放标签,使用75mg/天剂量的化合物1来评估治疗28天的安全性、耐受性和药代动力学的研究。在B部分的开放标签治疗过程中进行了疗效评估。

[0284] 研究入选标准:年龄在18至55岁(含)之间的男性和女性受试者,且符合《精神疾病诊断和统计手册》第四版(修订版)(DSM-IV-TR)针对精神分裂症的初步诊断的标准,才有资格加入该项研究。受试者的体重指数(BMI)必须在19.5-37kg/m²(含)之间;在过去六个月内保持临床稳定;且CGI-S分数≤4;PANSS总分≤80(以下PANSS项的评分≤4[中等或以下]:敌

对性[P7]、不合作[G8])。在研究期间,要求受试者保持无药状态,包括不使用抗精神病药、抗抑郁药或情绪稳定剂,或不使用包括维生素和饮食补充剂在内的处方药或非处方药。允许使用的药物包括OTC镇痛药,例如对乙酰氨基酚、氢化可的松乳膏、女性避孕药和用于稳定疾病(例如高血压或高胆固醇血症)的药物,并且在清洗和治疗期间允许劳拉西泮和唑吡坦的有限使用。

[0285] 研究设计:多剂量(A部分):60名受试者随机分为五个递增剂量组(N=12),并分配给以下化合物1剂量组:10mg、25mg、50mg、75mg、100mg(空腹口服,每天一次)。在每个组中,将受试者以3:1的比例随机分配以接受7天的化合物1(N=9)或匹配的安慰剂(N=3)。

[0286] 在随机分配的60名受试者中,男性占71.7%,平均年龄为41.8(范围为24-55),非裔美国人占85.0%,并且平均PANSS总分为59.4。除一位受试者外,所有受试者均按照方案完成了研究。该受试者由于精神病的SAE(判断与研究药物无关)而中止了研究。

[0287] 表21显示了(A)第1天单剂量口服递增浓度的化合物1和(B)第7天多剂量服用化合物1的药代动力学参数。

[0288] 表21:化合物1(A)单剂量口服或(B)多剂量服用后的药代动力学参数

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

显示的为平均值,t_{max}除外,其报告的为中位数。

C_{max},最大血药浓度;CV%,变异系数百分比;t_{max},达到C_{max}的时间,t_{1/2},消除半衰期;AUC₀₋₂₄,从给药后0-24小时的血药浓度时间曲线下的面积;V_{ss}/F,稳态表观分布容积;CL_{ss}/F,静脉给药稳态清除率。

[0289] 在10-100mg/天的剂量范围内,发现化合物1与第7天C_{max}的剂量成正比($\beta=1.17$ [95%CI:0.98-1.37]),与AUC₀₋₂₄的剂量近似成正比($\beta=1.30$ [95%CI:1.10-1.50])。化合物1在第7天的平均V_{ss}/F和平均CL_{ss}/F似乎并未随着剂量的增加而发生实质性的改变。

[0290] 研究设计:开放标签给药28天(B部分):

[0291] 在开放标签研究中,被诊断为精神分裂症的成年患者(N=16)被送往诊所,并完成了先前抗精神病药物的清除。成功清除后,让受试者服用28天的化合物1(75mg/天)。在给药的前两周,患者留在诊所,在给药后两周作为门诊病人。安全评估包括不良反应的发生率、临床实验室测量和运动障碍量表(BARS、AIMS和M-SAS)。还评估了化合物1对阳性和阴性综合征(PANSS)量表和临床总体印象严重度(CGI-S)的影响。

[0292] 共有14位受试者完成了为期28天的开放标签研究。由于多个轻度不良反应,两名

受试者在两周后中止了研究。在随机分配的16名受试者中,男性占50%,平均年龄为31.8(范围为23-40),非裔美国人占75.0%,平均PANSS总分为73.3。

[0293] 在所有受试者中均未观察到精神分裂症症状的恶化。实验室参数在临床上没有出现治疗上的显著变化。ECG参数,包括QTcB和QTcF间隔;神经系统检查;在研究的A部分或B部分中使用Barnes Akathisia量表,异常非自愿运动量表或改良的Simpson-Angus量表测量的运动障碍影响,也没有死亡案例。

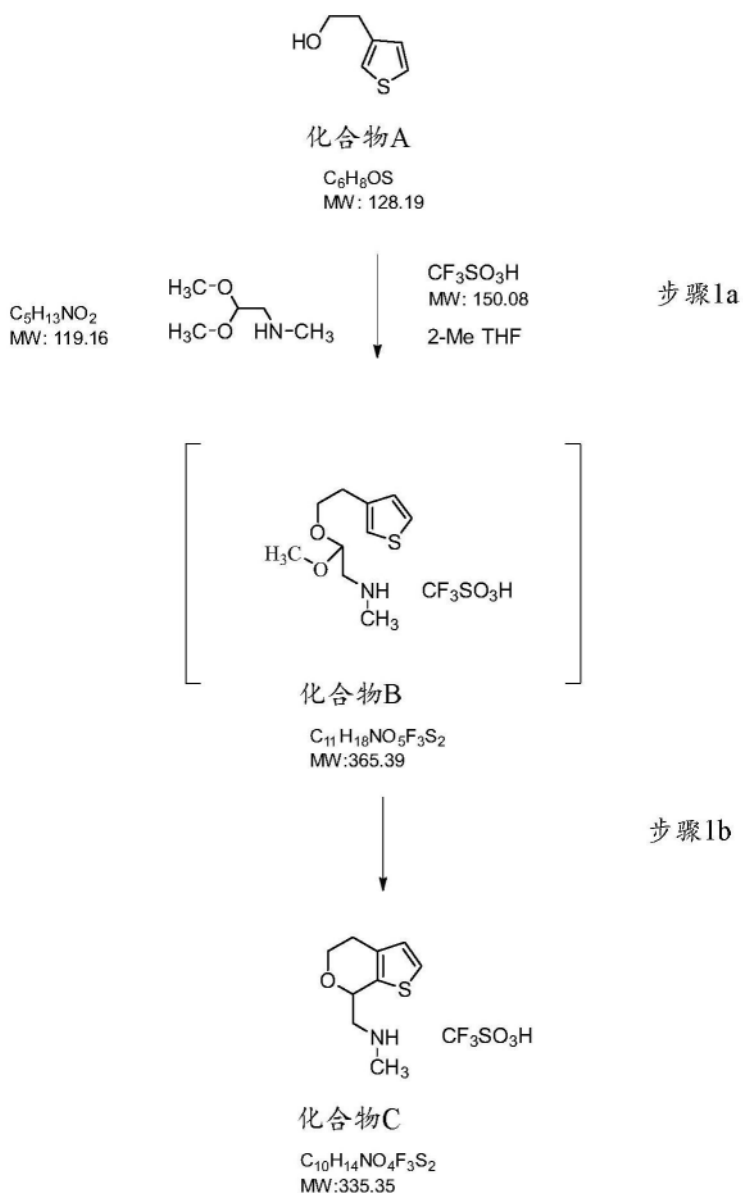
[0294] 多次给药75mg/天剂量的化合物1(B部分,第13天)后的药代动力学参数如下: $C_{\max}$ (CV%),316ng/mL(17.5%); $t_{\max}$ (中位数)、4.0小时; AUC_{0-24} ,3487h·ng/mL。目测化合物1的平均谷血药浓度到第7天达到稳定状态。

[0295] 此外,与基线相比,用化合物1进行的治疗在疗效指标(PANSS总评分、CGI-S)方面得到了改善。此外,临时亚组分析显示,与每年患病住院次数较多的患者相比,每年患病住院次数较少的受试者在28天治疗期结束时PANSS总评分较基线的下降幅度明显较大。

[0296] 总而言之,以10-100mg/天的剂量服用7天或以75mg/天的剂量服用28天,化合物1的多种口服剂量均未观察到安全性问题。生命体征、体格检查、实验室参数或ECG参数(包括QTcF间隔)在临床上没有出现重要的治疗突发事件。没有受试者出现治疗突发性的自杀念头或行为。化合物1以75mg/天的剂量治疗28天与PANSS总评分的改善相关,在基线PANSS总评分较高、年龄较低且住院次数较少的患者中,这种改善更大。这项研究的结果表明,化合物1在精神分裂症患者中长达28天的治疗的(75mg/天)的安全性和耐受性可接受。

[0297] 实施例5:制备(S)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺“(S)-TPMA”HCl的晶型A(即化合物1的HCl盐的晶型A)

[0298] 方案1:4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基-N-甲基甲胺三氟甲磺酸盐的制备

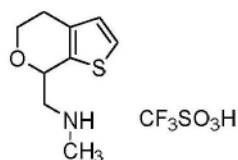


[0299] 向在595ml (508g) 的2-甲基四氢呋喃 (THF) 中的69g的N-甲基氨基乙醛二甲基乙缩醛的溶液中,加入77g的3-噻吩乙醇 (化合物A)。搅拌5分钟后,加入99g (58.2ml) 的三氟甲磺酸。需要注意的是,三氟甲磺酸是一种非常有危害的物质。将反应加热以回流1小时 (80±2℃)。然后在常压下蒸馏以除去副产物甲醇,并经4-8小时将反应体积减少至460ml的目标体积。通过对样品进行HPLC分析,当剩余的化合物1B小于或等于1.0% (化合物A、B和C的目标峰的HPLC峰面积%,) 时,判断反应完成。

[0300] 如果化合物B的量大于或等于1%,则添加适量的2-甲基THF,并且继续蒸馏至目标体积。如果在反应完成之前 (约4小时) 达到目标体积,则将300ml的2-甲基THF加入反应中以继续蒸馏。反应完成后,将反应冷却至约40-50℃,并真空蒸馏浓缩至目标体积325ml。然后在约15分钟内加入218g (325ml) 的甲苯,并将所形成的反应浆液在50±2℃下搅拌1小时,并然后在搅拌下经1小时45分钟线性冷却至20±2℃。过滤浆液,并将产物饼用2-甲基THF和甲苯的混合物 (1:1体积/体积) 洗涤。将湿滤饼在真空下于40±5℃干燥至恒重,以生成呈灰白色固体的外消旋TPMA三氟甲磺酸盐 (化合物C),收率为约79%。

[0301] 方案2: (S) - (-) - (4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基) -N-甲基甲烷胺 (R) 扁

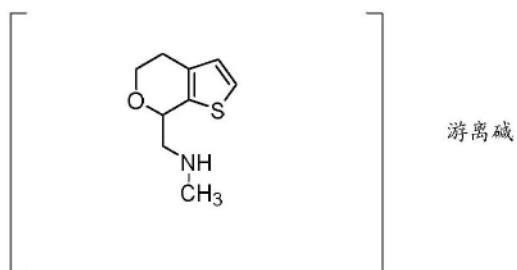
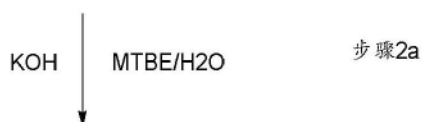
桃酸盐的制备



化合物C

C₁₀H₁₄NO₄F₃S₂

MW: 333.35

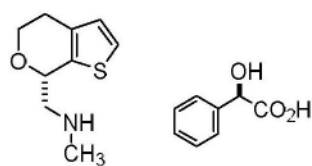
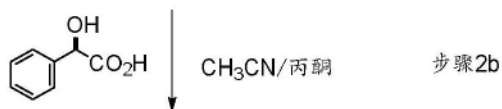


化合物D

C₉H₁₃NOS

MW: 183.27

(R)-扁桃酸
C₈H₈O₃
MW: 152.15



化合物E (粗制的)

C₁₇H₂₁NO₄S

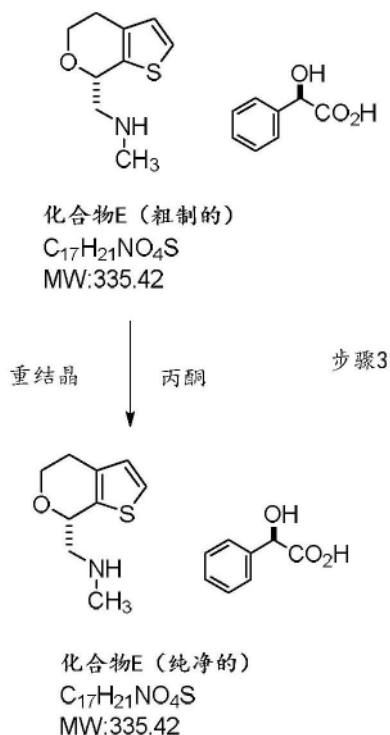
MW: 335.42

[0302] 向在1668ml的甲基叔丁基醚 (MTBE) 中的555.3g的TPMA三氟甲磺酸盐 (化合物1C) 的悬浮液中加入1076g的1.77N的KOH水溶液。搅拌10分钟后,检测pH,如果小于13,则加入一小部分1.77N的KOH直至pH等于或大于13。使水层和有机层沉降并分离,然后分别收集。保留MTBE (上层) 有机相层作进一步处理。将水相层 (底层) 用MTBE (第一次用835ml,第二次用150ml) 萃取两次,每次收集有机 (MBTE) 层。合并MTBE层 (有机层),并使用20%的NaCl水溶液

(492.9g)洗涤,搅拌,并使各相沉降10分钟。除去水层,并在常压下蒸馏剩余的MTBE有机层,以将反应体积减少至1.9L的目标水平。完成后,将处理流冷却至约45℃,并在真空蒸馏下浓缩至890ml的目标体积,同时将温度保持在35-45℃。发现真空蒸馏后的水含量为约0.37重量%。然后使用204ml的MTBE洗剂过滤以除去不溶性物质,并将处理流(滤液)转移至干净的反应器中。加入2512mL的乙腈,并通过在35-45℃下真空蒸馏至目标体积800ml进行溶剂切换,使用150ml的乙腈洗涤反应器并加入到处理流中。然后如果需要,向TPMA游离碱(化合物D)的乙腈溶液中加入乙腈,以获得约33重量%的化合物D。

[0303] 将在1828ml的丙酮中的250.3g的(R)-扁桃酸的溶液加热到 $48 \pm 2^\circ\text{C}$ 。然后以保持反应温度低于 51°C 的速率加入在乙腈(在乙腈中的302.1g的917.7g化合物D溶液)中的TPMA游离碱溶液。在 $48 \pm 2^\circ\text{C}$ 下搅拌约10分钟后,将处理流冷却至 $45 \pm 2^\circ\text{C}$,并装入1.5g的(S)-TPMA(R)-扁桃酸盐晶种。将处理流在 $45 \pm 2^\circ\text{C}$ 下搅拌约30分钟,并经90分钟线性冷却至 $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 。在 $45 \pm 2^\circ\text{C}$ 下保持约30分钟后,经45分钟将处理流线性冷却至 $10 \pm 2^\circ\text{C}$ 。然后将反应浆液在 $10 \pm 2^\circ\text{C}$ 下搅拌60分钟,过滤并使用丙酮/ CH_3CN 混合物(2.3:1重量/重量)洗涤产物饼。将湿滤饼在真空下于 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 干燥至恒重,以生成白色晶体状固体的粗制(S)-TPMA(R)-扁桃酸盐(化合物E),收率为约41%。

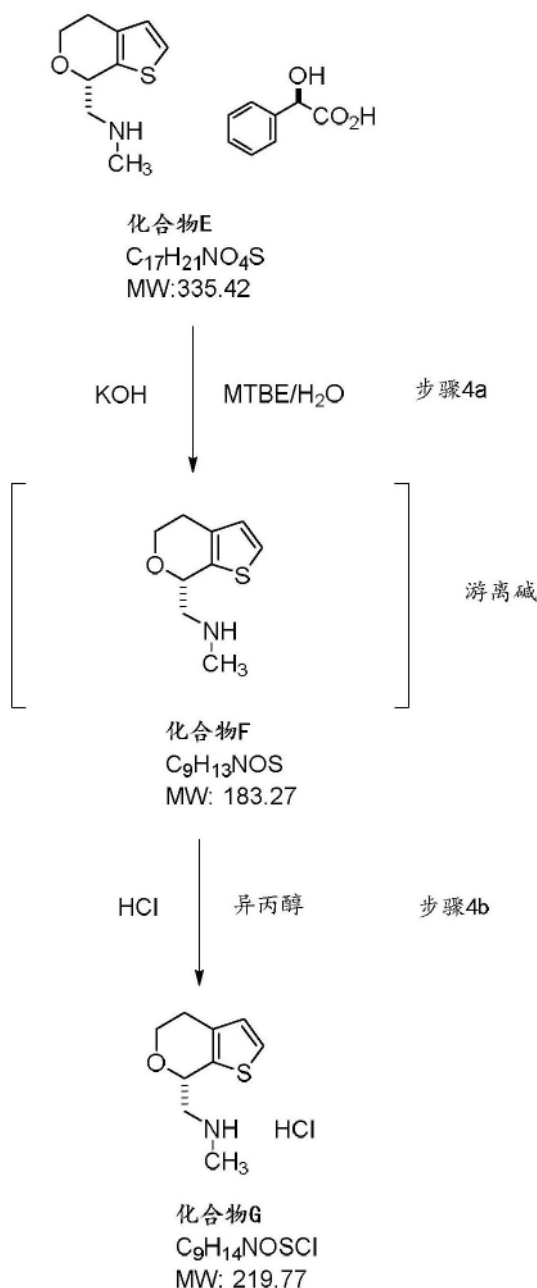
[0304] 方案3: (S)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲烷胺(R)扁桃酸盐的重结晶



[0305] 将根据方案2的在4205ml丙酮中的粗制的(S)-TPMA(R)-扁桃酸盐(化合物E)(200.1g)的浆液加热至约 56°C (丙酮的沸点),并搅拌直至得到澄清溶液。经约20分钟将溶液冷却至 $47 \pm 2^\circ\text{C}$ 后,加入(S)-TPMA(R)-扁桃酸盐晶种。将处理流在 $47 \pm 2^\circ\text{C}$ 下搅拌约30分钟,并经90分钟线性冷却至 $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 。在 $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 下保持约30分钟后,将浆液经45分钟线性冷却至 $10 \pm 2^\circ\text{C}$,然后在 $10 \pm 2^\circ\text{C}$ 搅拌1小时,过滤,并使用丙酮洗涤产物饼(两次,每次401ml)。将湿滤饼在约 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 下真空干燥至恒重,以生成白色晶体状固体的(S)-TPMA(R)-扁桃酸盐(纯

化合物E), 收率为约77%。

[0306] 方案4: (S)-(-)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺盐酸盐晶型A的形成



[0307] 本实施例的方案4提供了(S)-(-)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺盐酸盐((S)-TPMA HCl)晶型A的反应结晶。本申请发明人发现,(S)-TPMA HCl在结晶过程中显示出两种不同的形态(多晶型物),第一种为块状晶体(晶型A),和第二种为针状晶体(晶型B)。基于本文所述的单晶X射线衍射研究,晶型A具有单斜晶系,而晶型B具有正交晶系。

[0308] 向根据方案3的在305ml MTBE中的(S)-(-)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺(R)-扁桃酸盐(化合物E)的悬浮液(100g)中,加入172.5ml 10%的KOH水溶液。在20±2℃下搅拌10分钟后,并分离出水层和有机层。保存有机MTBE层(上层)以进行进一步处理。如果水层的pH值小于13,则添加一小部分10%的KOH溶液,使pH值升至13。使用

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

[0309] 在各实施例中,选择异丙醇添加量,以将游离碱(化合物F)的重量%浓度调节至6-7%。将反应混合物冷却至 $20 \pm 2^\circ\text{C}$,净化过滤,使用78ml异丙醇洗涤过滤器,并将滤液转移至干净反应器中。然后在约 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 的温度下经45分钟将在异丙醇中的201.6g的6% HCl (w/w)的溶液添加到反应器中。应理解,在各实施例中,HCl的目标量相对于游离碱(化合物F)的摩尔当量过量约10%。按照如下顺序添加HCl:经15分钟添加前10%,经15分钟添加接下来的30%,然后经15分钟添加剩余的量。在5L大小的反应器中,使用160rpm至270rpm的叶轮式搅拌器进行搅拌,处理流体积为约740ml,产生适当大小的颗粒且未观察到有明显团聚的颗粒分布。经20分钟将所形成的浆液线性升温至 $40 \pm 2^\circ\text{C}$,并在 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 下保持约30分钟,然后经20分钟将其线性冷却至 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 。在 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 下搅拌约30分钟后,将浆液过滤,并使用异丙醇洗涤产物饼(第一次使用86ml,第二次使用92ml)。将湿滤饼在 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 下在真空干燥至恒重,以生成白色晶体状固体的(S)-(-)-TPMA盐酸盐(化合物G),收率为约84%。

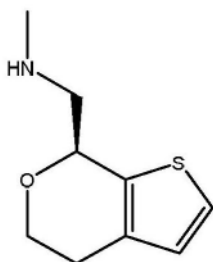
[0310] 在方案4的步骤4b中,缓慢添加导致较低的过饱和生成速率,但有利于形成理想的块状(S)-(-)-TPMA HCl晶体(晶型A),同时减少了不希望的针状晶体(晶型B)的生成。较高的温度也有利于形成如晶型A而不是晶型B的块状晶体。

[0311] 在该实施例2中获得的(S)-(-)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺盐酸盐(化合物G)的 ^1H NMR谱,具有以下特征: ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6); δ (ppm): 2.53 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 2.5-2.8 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3.15-3.37 (2dd, 2H, CH_2-NH); 3.77 and 4.13 (2ddd, 2H, CH_2-O); 5.19 (dd, 1H, $\text{O}-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$); 6.95 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H, $\text{HC}=\text{O}$); 7.49 (dd, $J=5\text{Hz}$, 1H, $\text{HC}=\text{O}$); 9.12 (br, 2H, NH_2^+)。

[0312] 图21和22示出了(S)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺盐酸盐的晶型A的XRPD图;图21是在透射模式下测量的XRPD,而图22是在反射模式下测量的XRPD。图23是(S)-(4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-7-基)-N-甲基甲胺盐酸盐的多晶型物A的DSC热谱图。

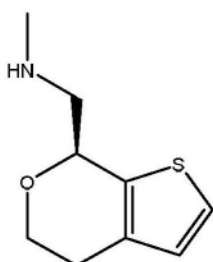
[0313] 本申请的各种优选实施例[A]至[CB]如下文所述。

[实施例A]一种在有需要的患者中治疗神经或精神疾病或病症而不会引起临床上重大不良反应风险的方法,包括向所述患者给予治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,其中患者未经历临床上重大不良反应。



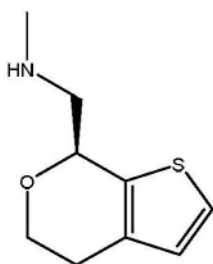
化合物 1

[实施例B]一种在有需要的患者中治疗神经或精神疾病或病症而不会引起临床上重大不良反应风险的方法,包括向所述患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。



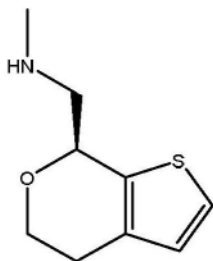
化合物 1

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



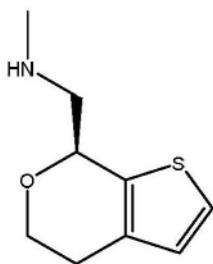
化合物 1

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



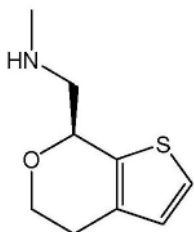
化合物 1

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



化合物 1

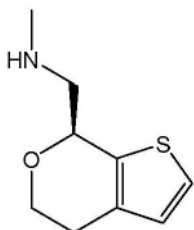
[实施例F]一种治疗患者的神经或精神疾病或病症的方法,包括向所述患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,



化合物 1

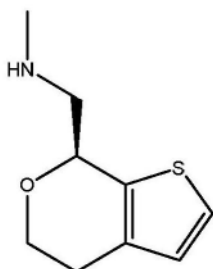
其中所述方法最大限度地减少患者与对多巴胺D2具有亲和力的抗精神病药相关的不良反应。

[实施例G]一种治疗患者的神经或精神疾病或病症的方法,包括向所述患者给药治疗有效量的对多巴胺D2受体没有直接亲和力的抗精神病药,其中所述方法基本没有发生患者不良反应,其中所述不良反应与对多巴胺D2具有亲和力的抗精神病药有关。[实施例H]根据上述实施例[G]或根据本申请其他实施例所述的方法,其中与多巴胺D2受体没有直接亲和力的抗精神病药是化合物1或其药学上可接受的盐。



化合物 1

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



化合物 1

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

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

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

[实施例L]根据上述实施例[A]至[I]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述神经或精神疾病或病症是精神分裂症谱系障碍、精神分裂症的阴性症状、轻度精神病综合征、前期精神分裂症、妄想症、精神病、精神失调症、精神错乱、图雷特综合征、创伤后应激障碍、行为障碍、情感障碍、抑郁症、双相抑郁症、重度抑郁症、心境恶劣、躁狂症、季节性情感障碍、强迫症、嗜睡症、REM行为障碍、药物滥用或药物依赖、Lesch-Nyhan综合征、威尔逊氏病、自闭症、阿尔茨海默氏症躁动与精神病,或者亨廷顿舞蹈病。

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

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

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

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

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

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

[实施例S]根据上述实施例[A]至[R]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以约50mg或约75mg的剂量每天给药。[实施例T]根据上述实施例[A]至[S]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中在29天的治疗期内每天给药化合物1或其药学上可接受的盐。

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

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

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

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

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

述的方法,其中所述患者服用抗精神病药后发生心血管不良反应的风险升高。

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

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

[实施例AB]根据上述实施例[A]至[V]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致患者发生心血管不良反应的百分比与安慰剂大致相同或相似。[实施例AC]根据上述实施例[W]至[AB]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中心血管不良反应的特征为房性心动过速、心动过缓、心血管功能不全、心悸、直立性心动过速综合征、血压升高、高血压、低血压、潮热、QT间期延长、体位性低血压或体位性心动过速。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

述的方法,其中所述方法导致患者发生高催乳素血症的百分比不超过安慰剂。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[实施例BK]根据上述实施例[A]至[BJ]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法导致(i) CGI-S评分较基线降低至少1,或(ii) CGI-S评分的效应值至少为0.52。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[实施例BU]根据上述实施例[A]至[V]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中所述方法最大限度地减少患者的失眠、焦虑、头痛,或它们的任何组合。[实施例BV]根据上述实施例[BT]或[BU]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中患者发生失眠、焦虑、头痛或它们的任何组合的风险小于安慰剂。

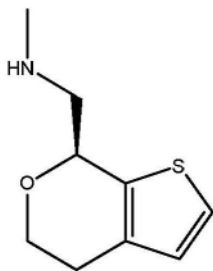
[实施例BW]根据上述实施例[A]至[BV]中的任一项,或根据本申请的其他实施例所述的方法,其中化合物1或其药学上可接受的盐以第一剂量口服和每天给药1至3天,然后每天以治疗剂量向患者给药化合物1或其药学上可接受的盐,其中所述第一剂量小于所述治疗剂量,其中神经或精神疾病或精神分裂症是精神分裂症。

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

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

[实施例BZ]一种治疗患者的精神分裂症的方法,包括:

在治疗期间每天患者口服75mg化合物1或其药学上可接受的盐;

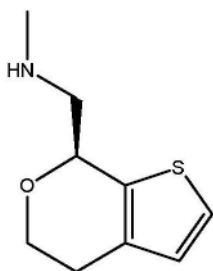


化合物 1

确定患者在治疗期间是否经历不良反应;和

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

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



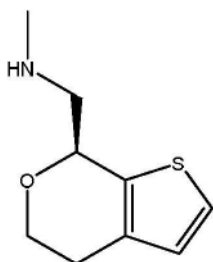
化合物 1

或其药学上可接受的盐。

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

技术方案

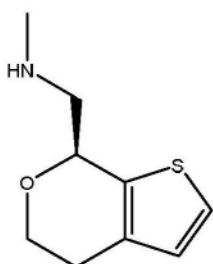
1.一种用于治疗有需要的患者的神经或精神疾病或病症且不会引起临床上重大不良反应风险的方法,包括向所述患者给药治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐,



化合物 1

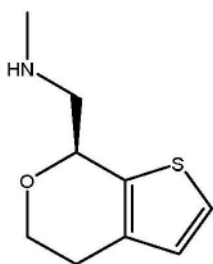
其中所述患者未经历临床上重大不良反应。

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



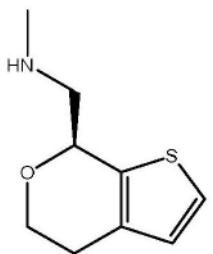
化合物 1 。

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



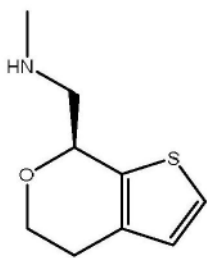
化合物 1 。

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



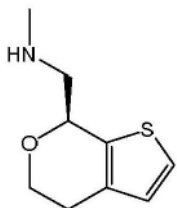
化合物 1 。

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



化合物 1。

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

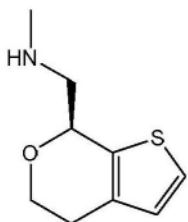


化合物 1

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

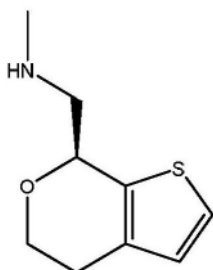
7. 一种用于治疗患者的神经或精神疾病或病症的方法, 包括向所述患者给药治疗有效量的对多巴胺D2受体没有直接亲和力的抗精神病药, 其中所述方法基本没有发生患者的不良反应, 其中所述不良反应与对多巴胺D2具有亲和力的抗精神病药有关。

8. 根据技术方案7所述的方法, 其中所述的对多巴胺D2受体没有直接亲和力的抗精神病药是化合物1或其药学上可接受的盐,



化合物 1。

9. 一种使需要治疗神经或精神疾病或病症的患者的不良反应最小化的方法, 所述方法包括向所述患者给药治疗有效量的对多巴胺D2受体没有直接亲和力的抗精神病药, 其中所述抗精神病药是化合物1或其药学上可接受的盐, 以及



化合物 1

其中所述方法使与对多巴胺D2受体具有亲和力的抗精神病药相关的不良反应最小化。

10. 根据前述技术方案任一项所述的方法, 其中所述神经或精神疾病或病症是精神分裂症。

11. 根据技术方案1至9任一项所述的方法, 其中所述神经或精神疾病或病症是精神分裂症谱系障碍、精神分裂症的阴性症状、轻度精神病综合征、前期精神分裂症、妄想症、精神病、精神失调症、精神错乱、图雷特综合症、创伤后应激障碍、行为障碍、情感障碍、抑郁症、双相抑郁症、重度抑郁症、心境恶劣、躁狂症、季节性情感障碍、强迫症、嗜睡症、REM行为障碍、药物滥用或药物依赖、Lesch-Nyhan综合症、威尔逊氏病、自闭症、阿尔茨海默氏症躁动与精神病, 或者亨廷顿舞蹈病。

12. 根据技术方案1至9任一项所述的方法, 其中所述神经或精神疾病或病症选自: 精神分裂症、轻度精神病综合征、前期精神分裂症、精神分裂型人格障碍和分裂型人格障碍。

13. 根据技术方案11所述的方法, 其中所述精神病选自器质性精神病、药物引起的精神病、帕金森病性精神病和兴奋性精神病。

14. 根据前述技术方案任一项所述的方法, 其中所述化合物1或其药学上可接受的盐包括化合物1的HCl盐。

15. 根据前述技术方案任一项所述的方法, 其中所述患者不良反应的风险与安慰剂大致相同或相似。

16. 根据技术方案1至15任一项所述的方法, 其中所述方法最大限度地减少心血管不良反应。

17. 根据技术方案1-15任一项所述的方法, 其中所述方法导致患者心血管不良反应的百分比与安慰剂大致相同或相似。

18. 技术方案16-17任一项所述的方法, 其中所述心血管不良反应的特征为房性心动过速、心动过缓、心血管功能不全、心悸、直立性心动过速综合征、血压升高、高血压、低血压、潮热、QT间期延长、体位性低血压或体位性心动过速。

19. 根据技术方案1至15任一项所述的方法, 其中所述方法使锥体外系不良反应最小化。

20. 根据技术方案19所述的方法, 其中所述锥体外系不良反应的特征为静坐不能、躁动、关节僵硬、肌肉骨骼僵硬、颈强直、姿势性震颤或颤动。

21. 根据技术方案1至15任一项所述的方法, 其中所述方法导致患者发生锥体外系不良反应的百分比不超过安慰剂。

22. 根据技术方案1至15任一项所述的方法, 其中所述方法基本上没有发生QT间期延长。

23. 根据技术方案1至15任一项所述的方法, 其中所述方法导致患者发生QT间期延长的百分比不超过安慰剂。

24. 根据技术方案22至23任一项所述的方法, 其中所述QT间期延长的特征为以下一项或两项:

在任何时间点患者的QTcF间隔大于450毫秒的情况在基线上均不存在; 和

在至少一次基线后测量中QTcF间隔较基线增加大于或等于30毫秒。

25. 根据技术方案1至15任一项所述的方法,其中所述方法使所述患者的高催乳素血症最小化。

26. 根据技术方案1至15任一项所述的方法,其中所述方法导致患者的高催乳素血症的百分比不超过安慰剂。

27. 根据技术方案1至15任一项所述的方法,其中所述方法使所述患者的体位性低血压最小化。

28. 根据技术方案27所述的方法,其中所述方法导致低于或等于5%的患者的体位性低血压。

29. 根据技术方案27所述的方法,其中所述患者服用抗精神病药后发生体位性低血压的风险升高。

30. 根据技术方案1至15任一项所述的方法,其中所述方法导致患者发生体位性低血压的百分比不超过安慰剂。

31. 根据技术方案1至15任一项所述的方法,其中所述方法使所述患者的体位性心动过速最小化。

32. 根据技术方案31所述的方法,其中所述方法导致低于或等于5%的患者发生体位性心动过速。

33. 根据技术方案31所述的方法,其中所述患者服用抗精神病药后发生体位性心动过速的风险升高。

34. 根据技术方案1至15任一项所述的方法,其中所述方法导致患者发生体位性心动过速的百分比与安慰剂大致相同或相似。

[0314] 除了本文描述的各种修改之外,根据上文描述,本申请的各种修改对于本领域技术人员将是显而易见的。这些修改也旨在落入所附权利要求的范围内。本申请引用的每一篇参考文献,包括所有专利、专利申请和出版物,通过引用整体并入本文。

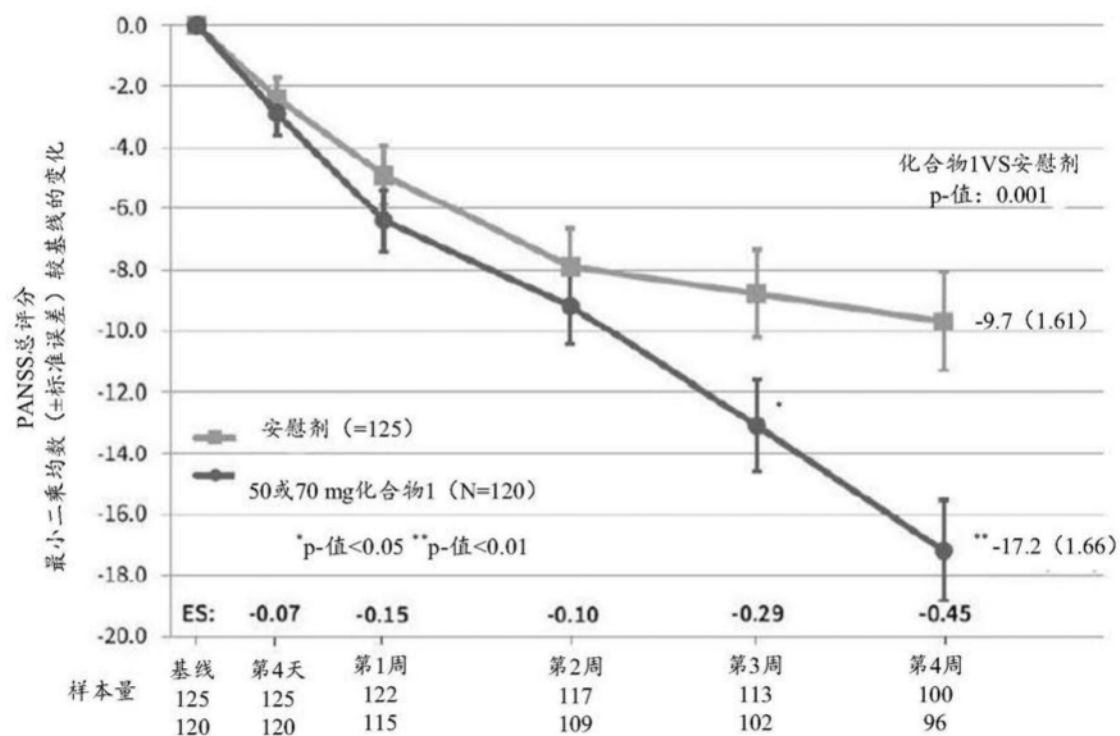


图1

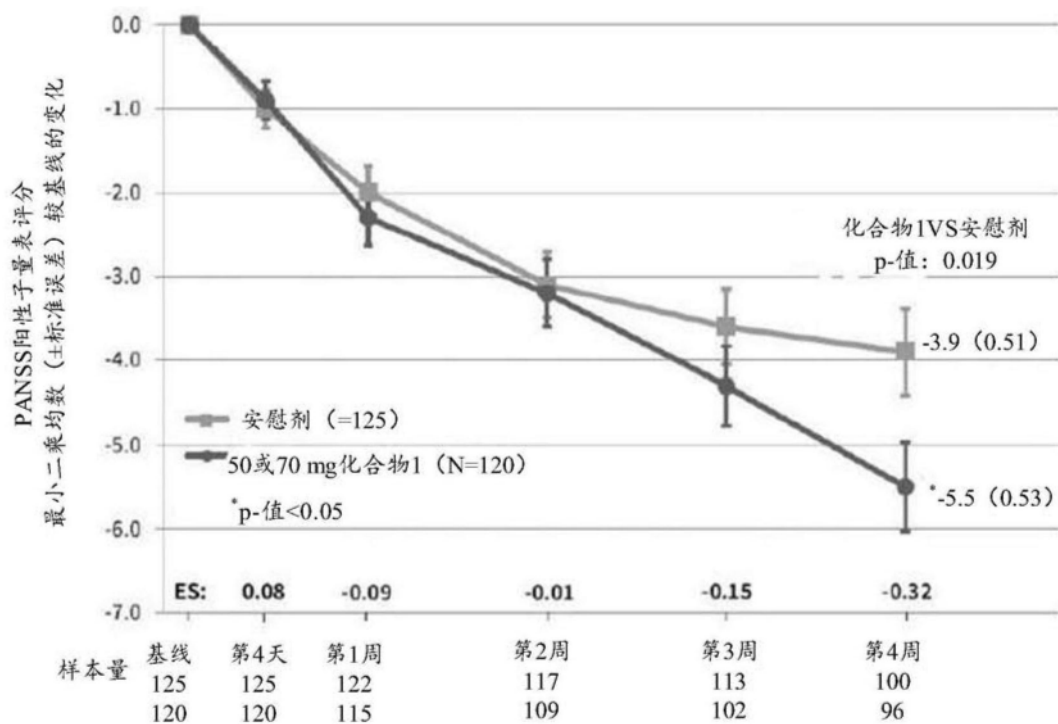


图2



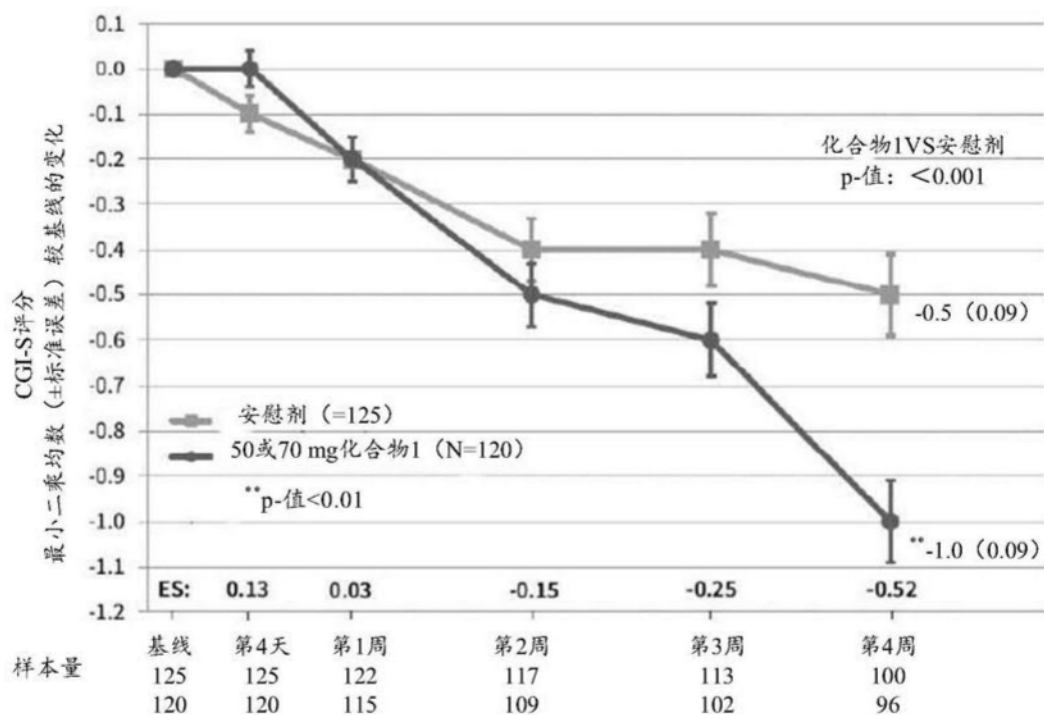


图5

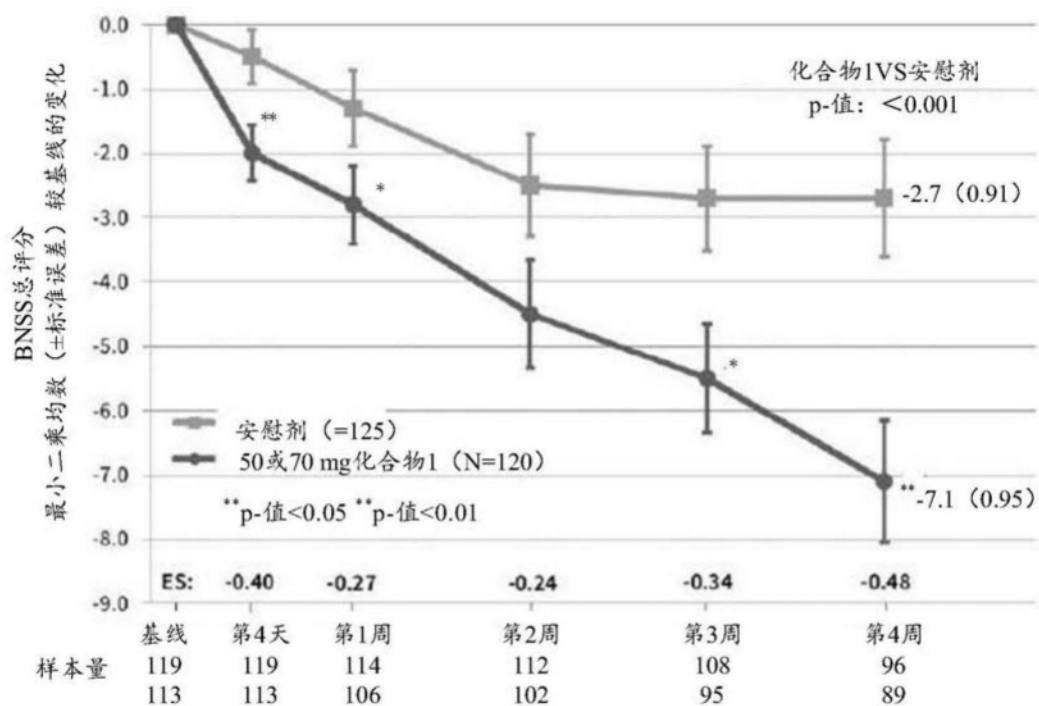


图6

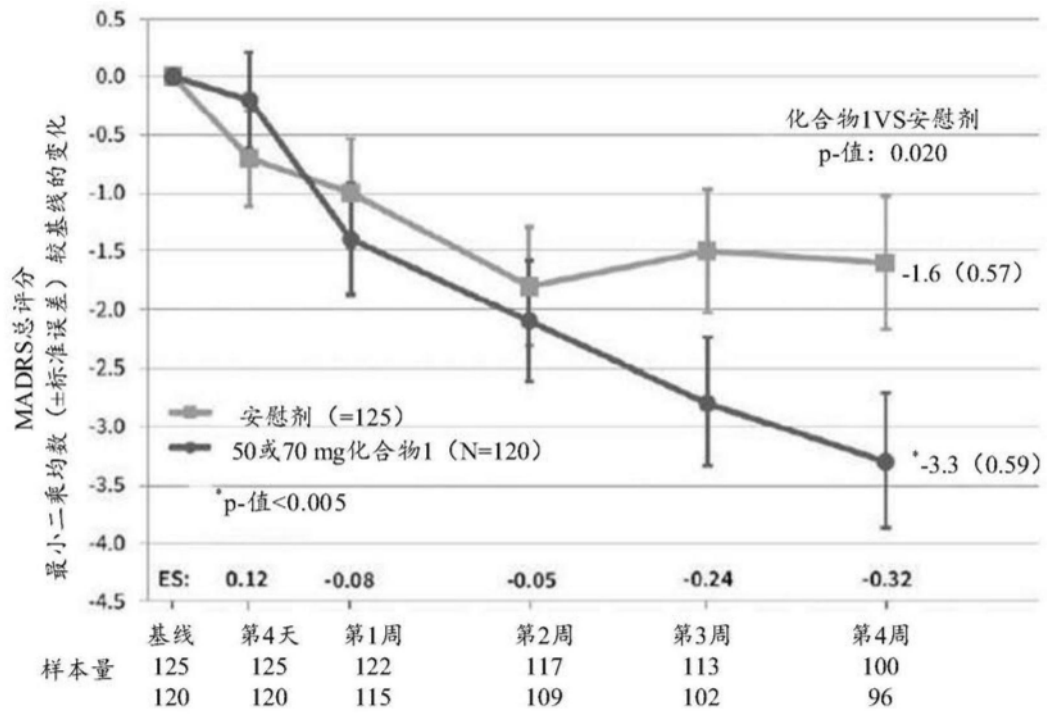


图7

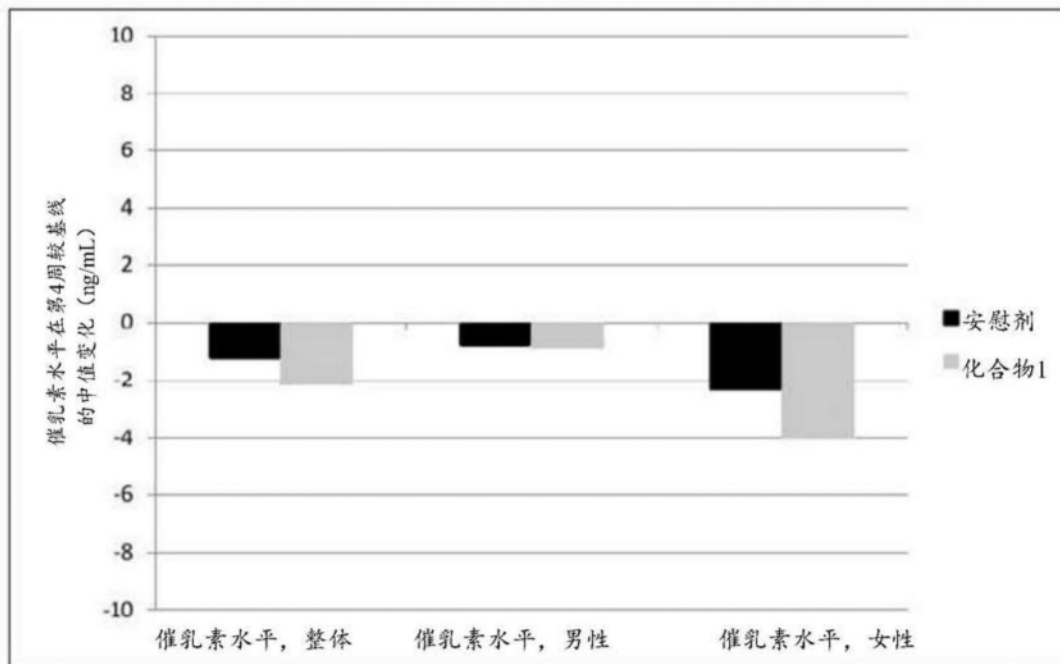


图8

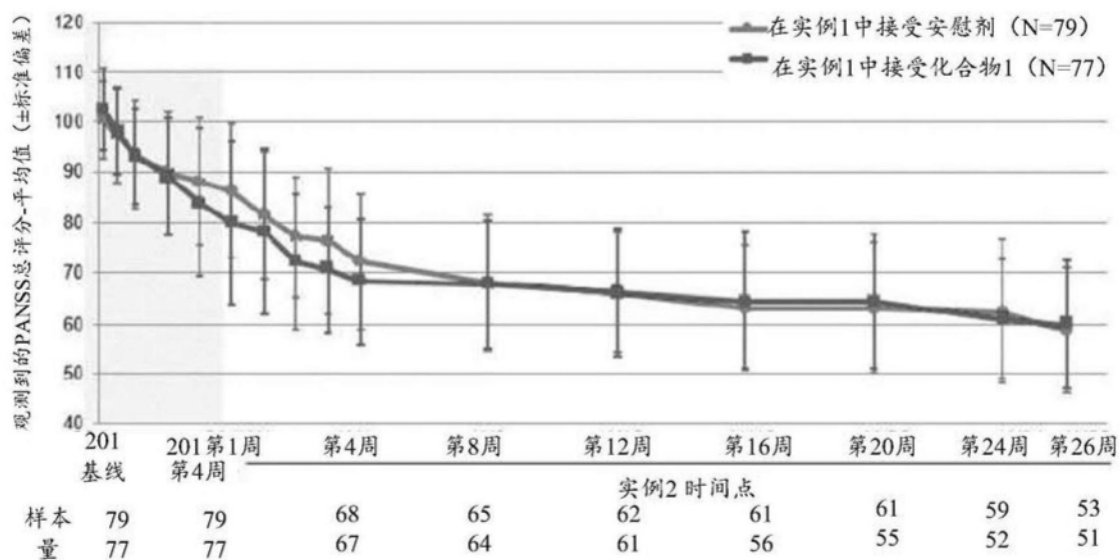


图9

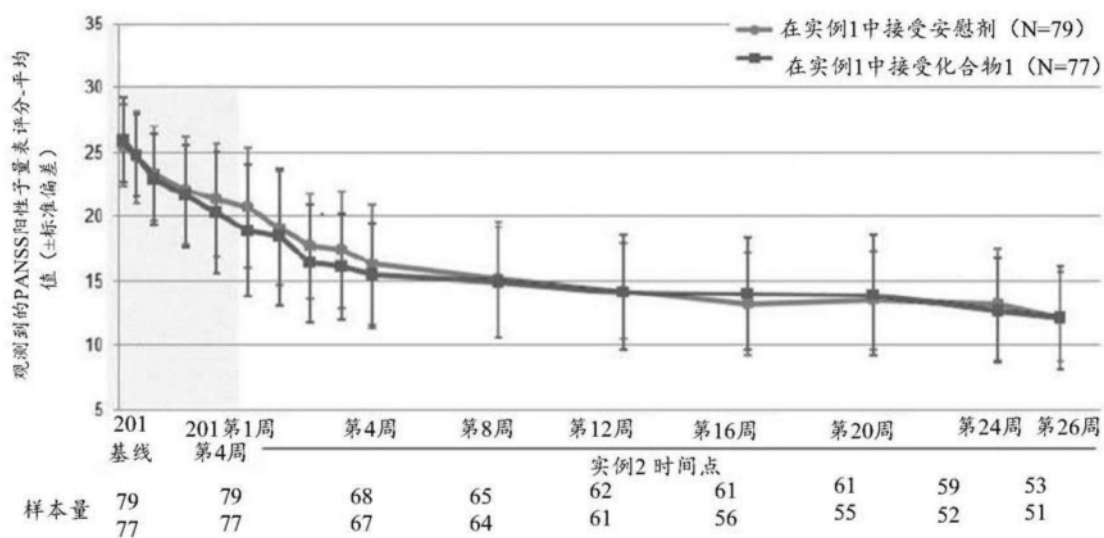


图10

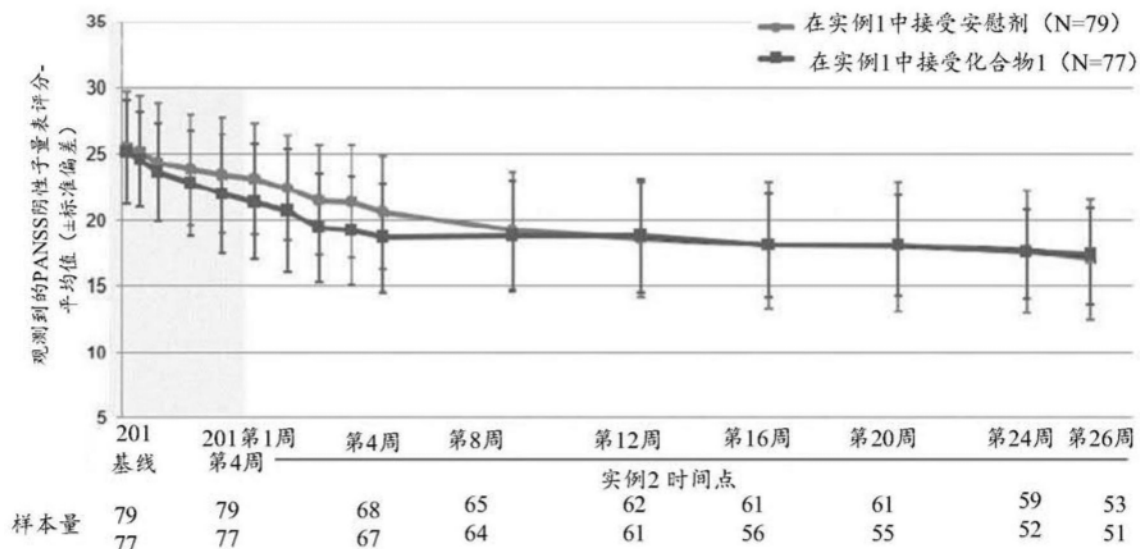


图11

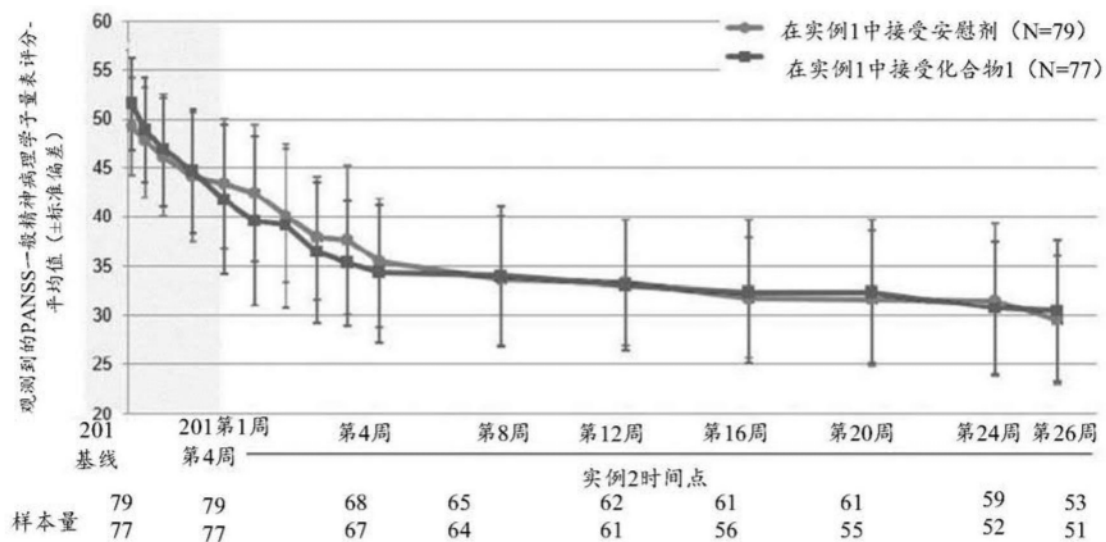


图12

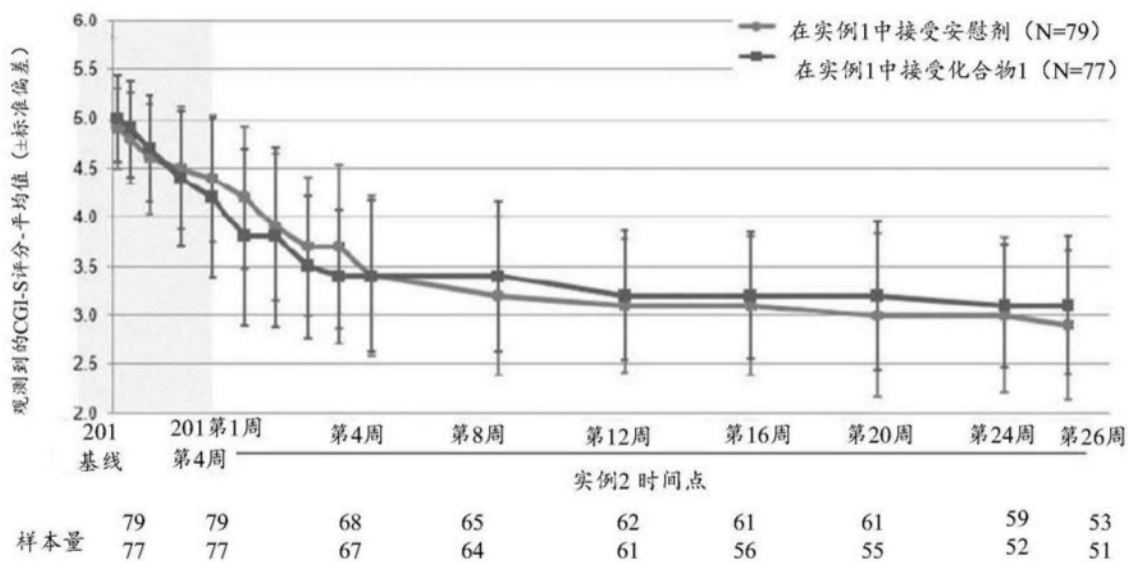


图13

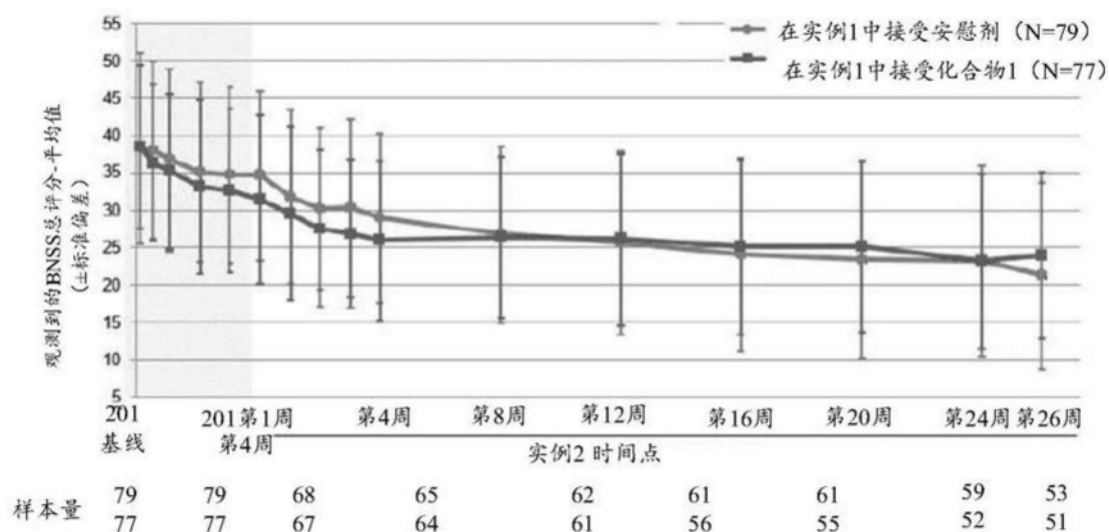


图14

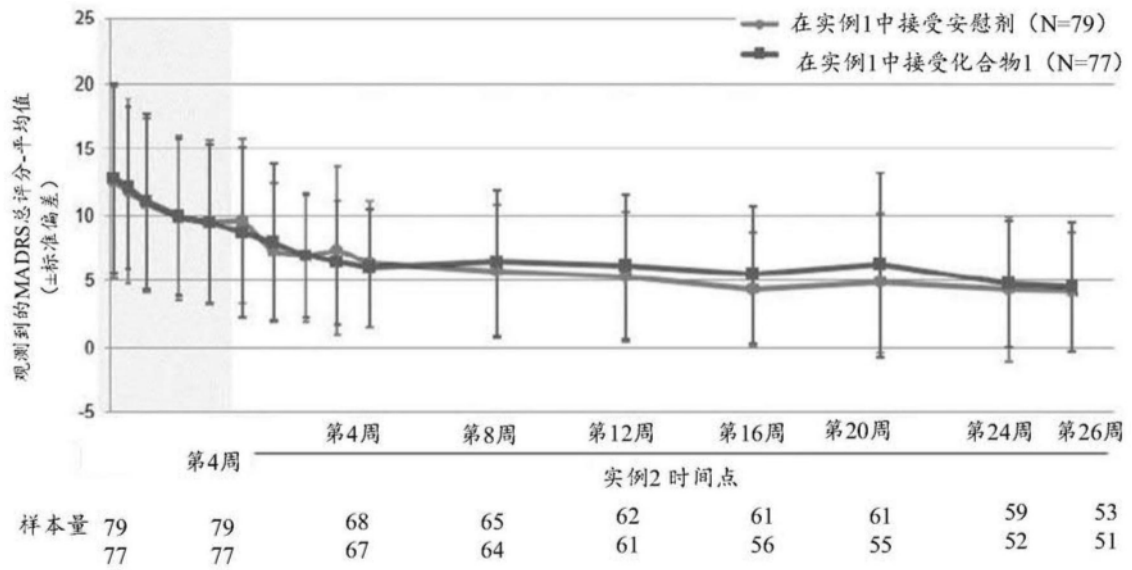


图15

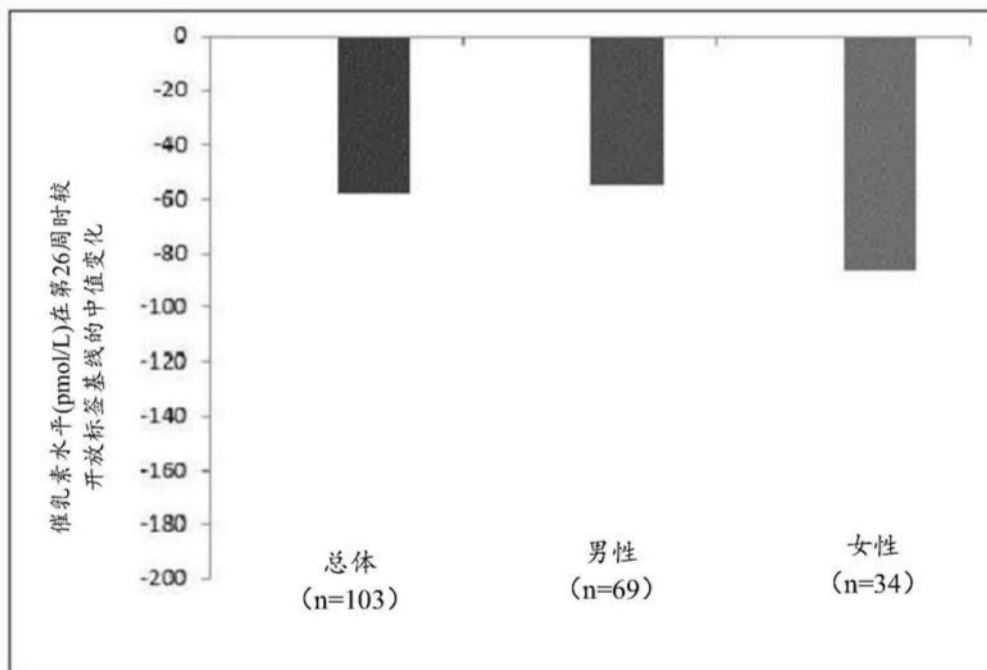


图16

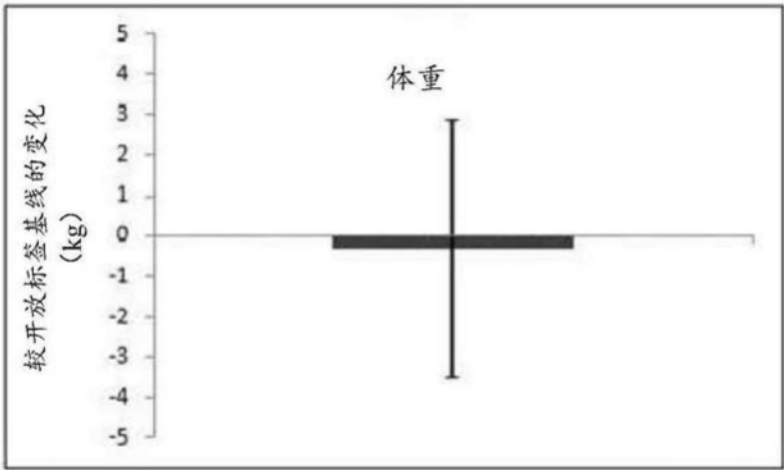


图17(A)

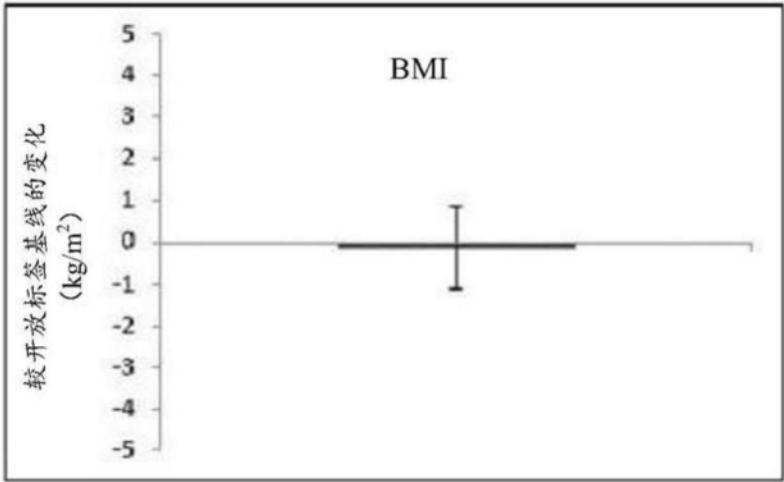


图17(B)

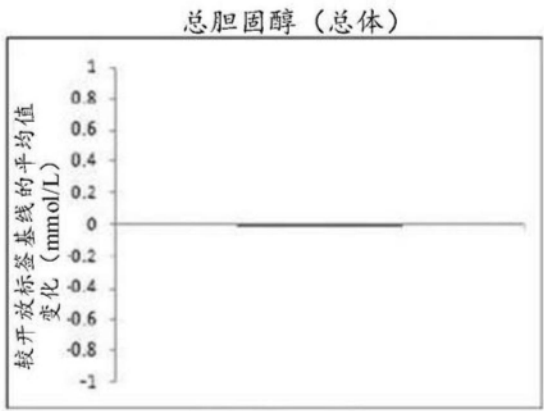


图18(A)

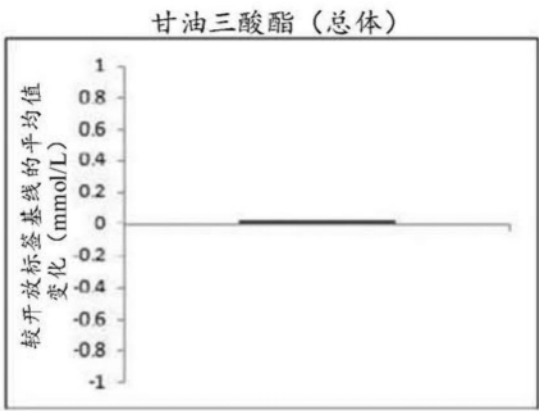


图18(B)

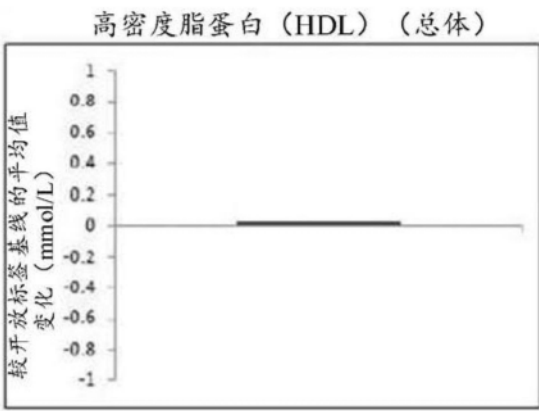


图18(C)

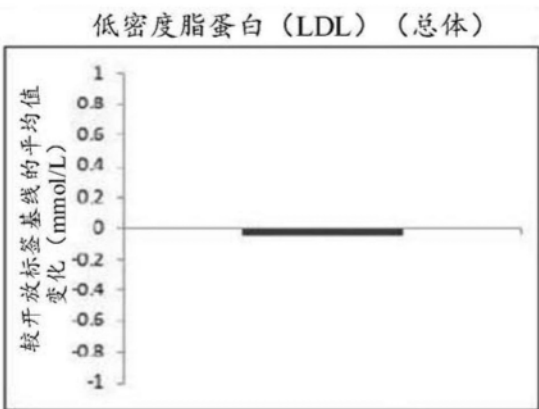


图18(D)

葡萄糖 (总体)

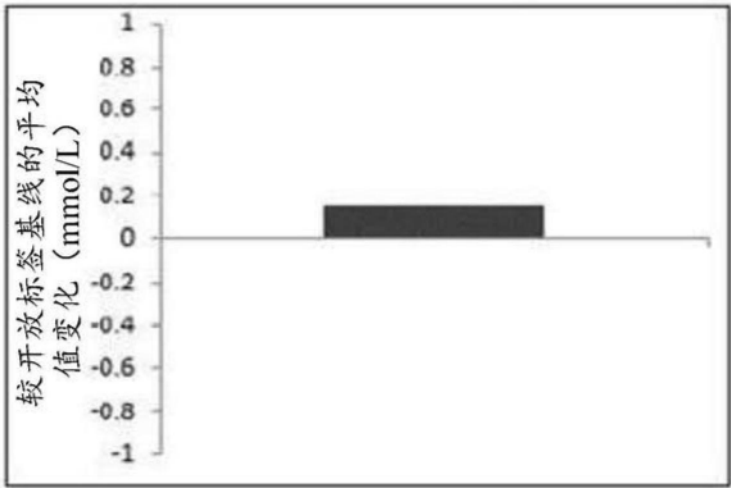


图19(A)

糖化血红蛋白 (HbA_{1c})

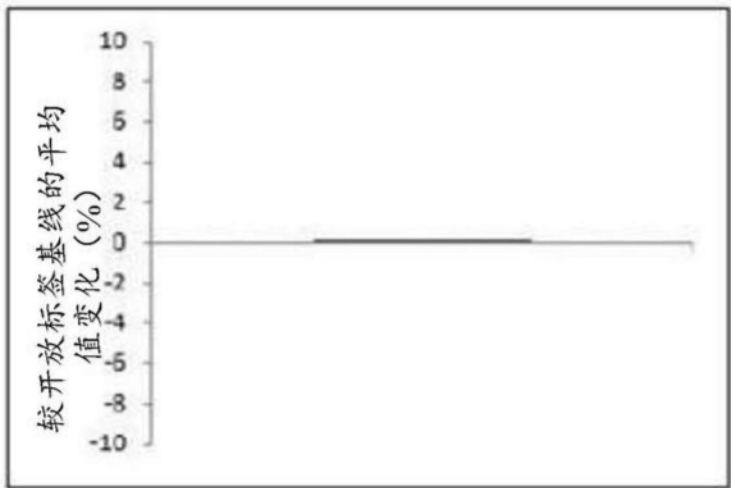


图19(B)

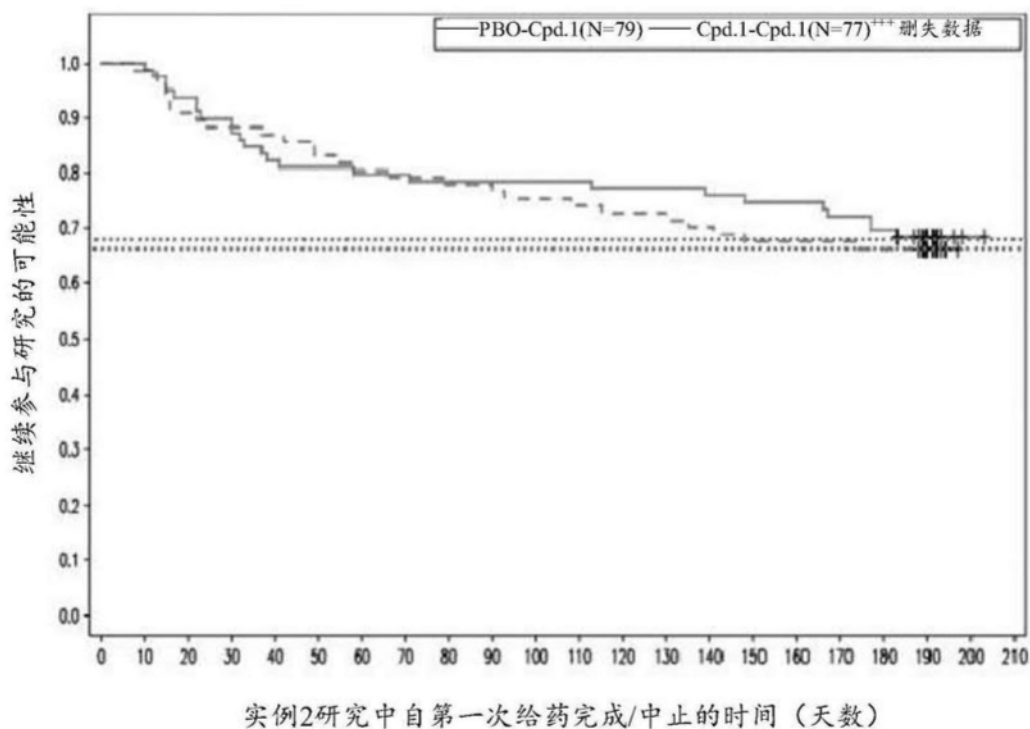
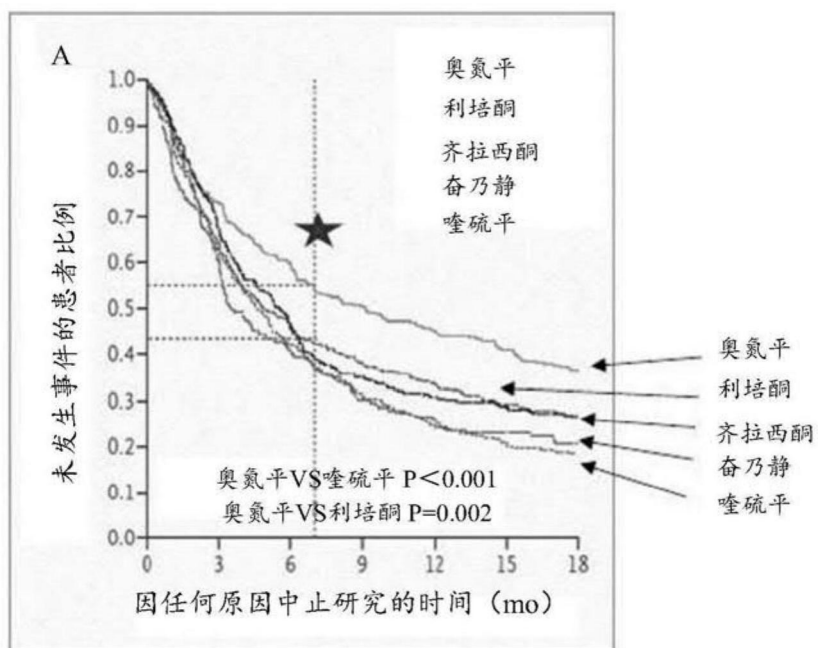


图20(A)



来源：利伯曼等人，2005 (临床抗精神病药物干预效果试验研究)

图20(B)

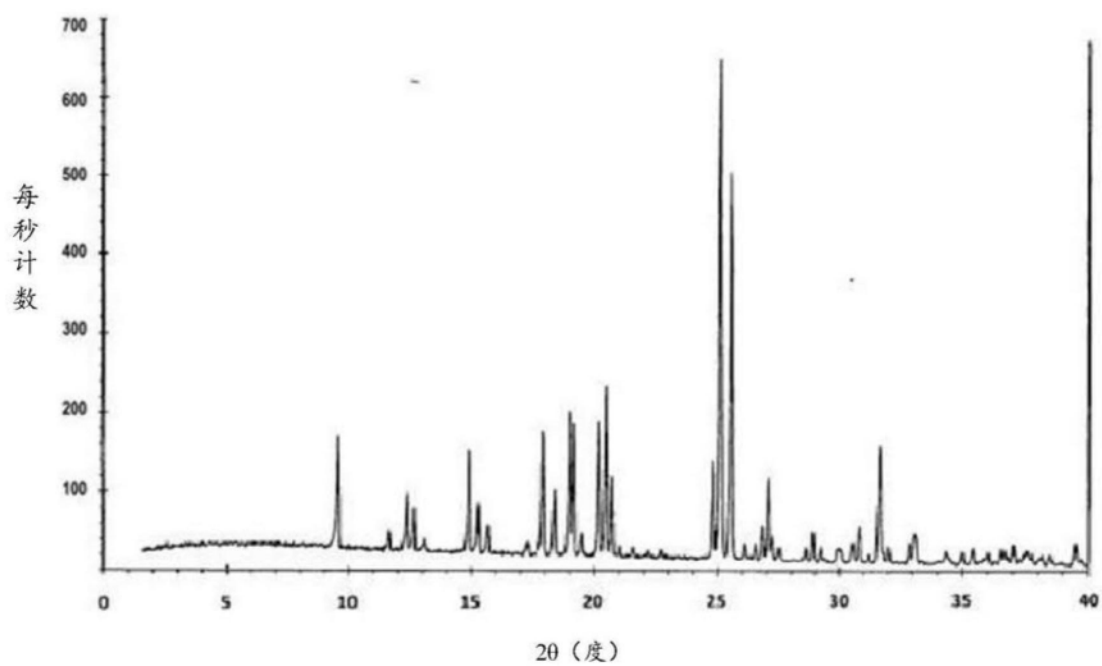


图21

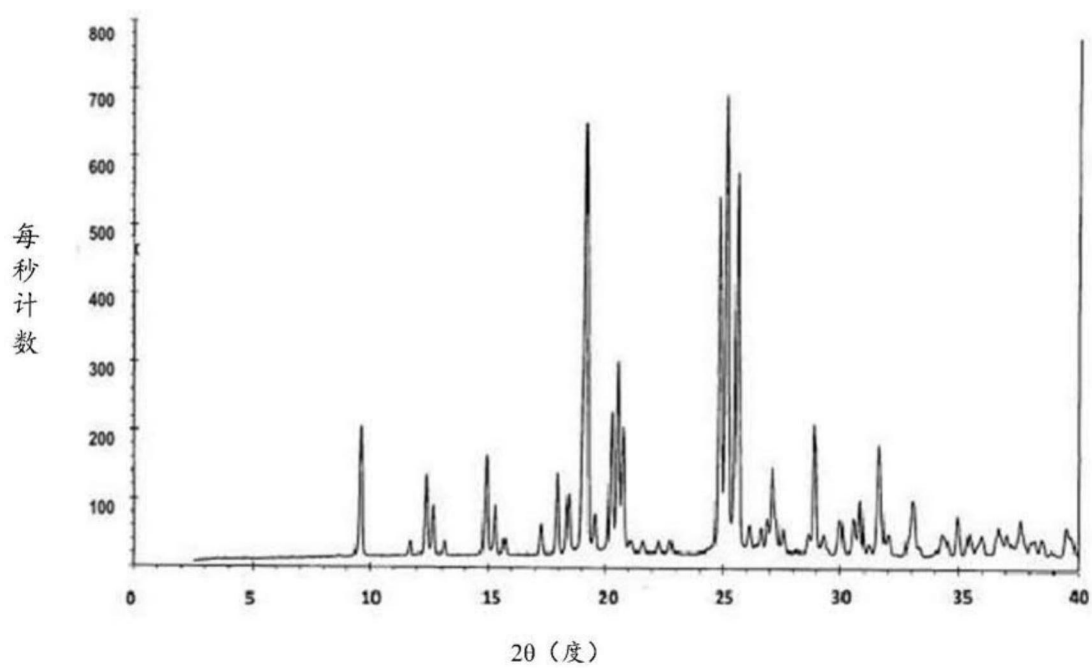


图22

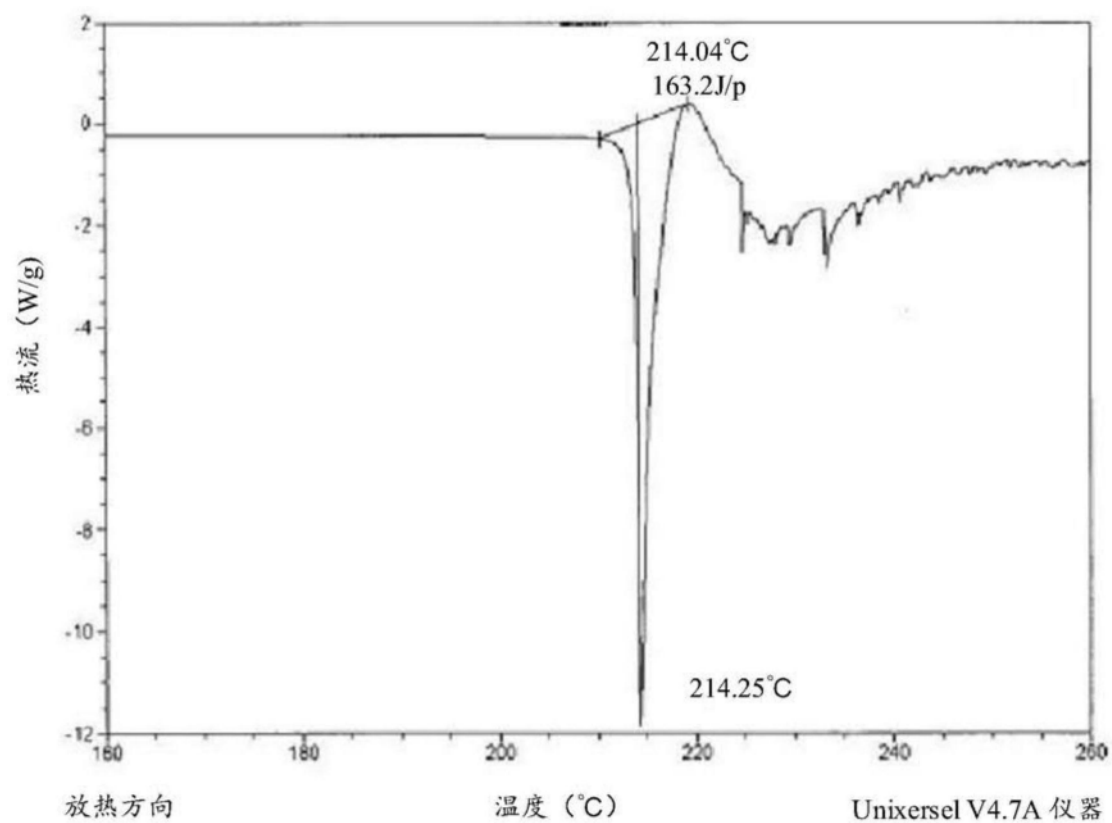


图23