



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102740693 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 17

(21) 申请号 201080050176. 8

A61K 31/13 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 09. 07

(30) 优先权数据

61/240, 014 2009. 09. 04 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 05. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/048006 2010. 09. 07

(87) PCT申请的公布数据

W02011/029099 EN 2011. 03. 10

(71) 申请人 统一帕拉贡联合有限公司

地址 加拿大安大略

(72) 发明人 J·拜恩 J·萨达维 H·陈 X·沈

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

公司 11285

代理人 张广育 胡洪慧

(51) Int. Cl.

A01N 33/08 (2006. 01)

权利要求书 6 页 说明书 48 页 附图 12 页

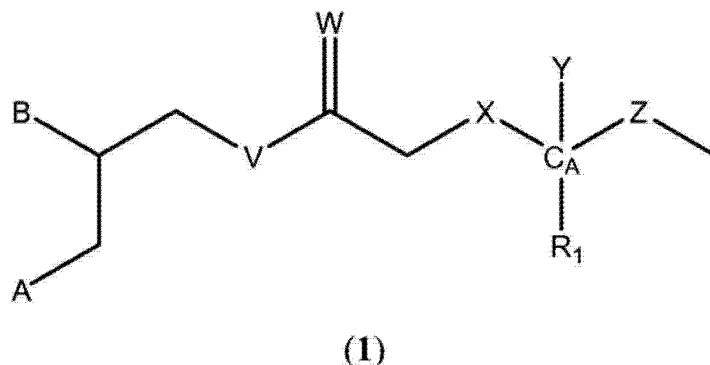
(54) 发明名称

用于治疗与神经激肽 2 受体活性相关的病症
或疾病的化合物

(57) 摘要

治疗与神经激肽 2 (NK₂) 受体活性相关的病
症或疾病的化合物、药物组合物和方法。

1. 一种具有以下结构的化合物,包括所述化合物的可药用盐:



其中:

A 和 B 独立地为 -OH 或 -SH,

V 和 W 独立地为氧或硫,并且 V 和 W 中的至少一个为氧,

R_1 为 $-(CH_2)_pCH_3$ 或者为 -H, 且

p 为 0 至 3 的整数, 且:

X 为 $-(CH_2)_m-$,

Y 为 -H,

Z 为 $-(CH_2)_n-$,

m 和 n 为整数,

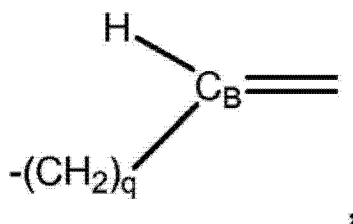
m=1 至 5,

n=4 至 14,

对于所有 m 和 n, $6 \leq m+n \leq 14$,

其中, 任选地, 有最多至两个碳碳双键, 每个双键形成于式 (1) 的相邻亚甲基基团之间, 其中如果有两个所述双键, 则其每个碳原子均键合于至少一个氢;

或者 X 为



Y 不存在, C_A 和 C_B 一起形成一个双键,

Z 为 $-(CH_2)_r-$,

q 和 r 为整数,

q=0 至 4,

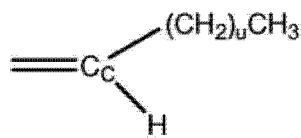
r=1 至 13,

对于所有 q 和 r, $5 \leq q+r \leq 13$,

其中, 任选地, 有第二个双键形成于式 (1) 的相邻亚甲基之间, 其中其每个碳原子均键合于至少一个氢;

或者 X 为 $-(CH_2)_t-$,

Z 为



Y 不存在, C_A 和 C_c 一起形成一个双键,

R_1 为 $-(\text{CH}_2)_v\text{CH}_3$ 或者为 $-\text{H}$,

t 和 u 为整数,

t=1 至 5,

u=0 至 12,

对于所有 t 和 u, $5 \leq t+u \leq 13$,

其中, 任选地, 有第二个双键形成于式(1)的相邻亚甲基基团之间, 其中其每个碳原子均键合于至少一个氢。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 和 B 都为 $-\text{OH}$ 。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 V 和 W 都为氧。

4. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 R_1 为 $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$ 。

5. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 p 为 0 至 2。

6. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 p 为 0 或 1。

7. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 p 为 0。

8. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 $n=2$ 至 12 且 $7 \leq m+n \leq 13$ 。

9. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 $n=3$ 至 11 且 $8 \leq m+n \leq 12$ 。

10. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 $n=4$ 至 10 且 $9 \leq m+n \leq 11$ 。

11. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 $n=5$ 至 9 且 $m+n=10$ 。

12. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 $m=2$ 至 4。

13. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 $m=3$ 。

14. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 $r=2$ 至 12 且 $6 \leq q+r \leq 12$ 。

15. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 $r=3$ 至 11 且 $7 \leq q+r \leq 11$ 。

16. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 $r=4$ 至 10 且 $8 \leq q+r \leq 10$ 。

17. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 $r=5$ 至 9 且 $q+r=9$ 。

18. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 $q=1$ 至 3。

19. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 $q=2$ 。

20. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 $u=1$ 至 11 且 $6 \leq t+u \leq 12$ 。

21. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 $u=2$ 至 10 且 $7 \leq t+u \leq 11$ 。

22. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 $u=3$ 至 9 且 $8 \leq t+u \leq 10$ 。

23. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 $u=4$ 至 8 且 $t+u=9$ 。

24. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 $t=2$ 至 4。

25. 前述权利要求任一项的化合物, 其中 $t=3$ 。

26. 前述权利要求任一项的化合物, 其中如果所述最多至两个碳碳双键存在, 那么每个所述键均是在 Z 的亚甲基基团之间形成。

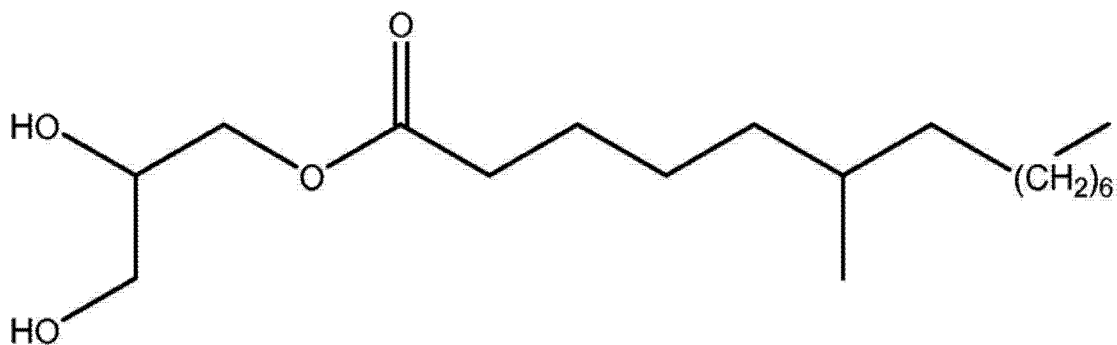
27. 权利要求 26 的化合物, 其中所述最多至两个碳碳双键为一个所述键。

28. 前述权利要求任一项的化合物, 其中如果所述第二个双键存在, 那么所述键是在 Z

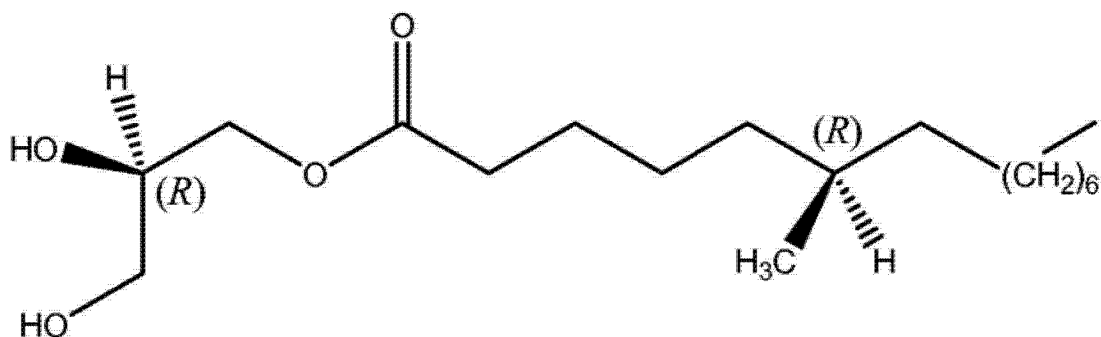
的亚甲基基团之间形成。

29. 前述权利要求任一项的化合物,其中所述最多至两个碳碳双键和所述第二个双键均不存在。

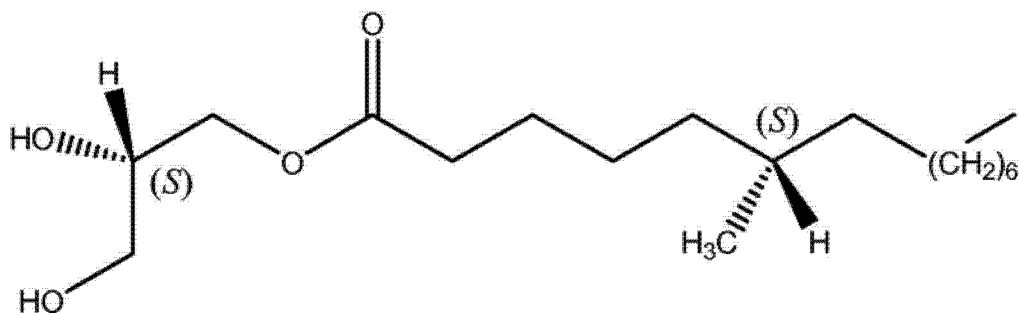
30. 一种具有下式的权利要求 1 的化合物:



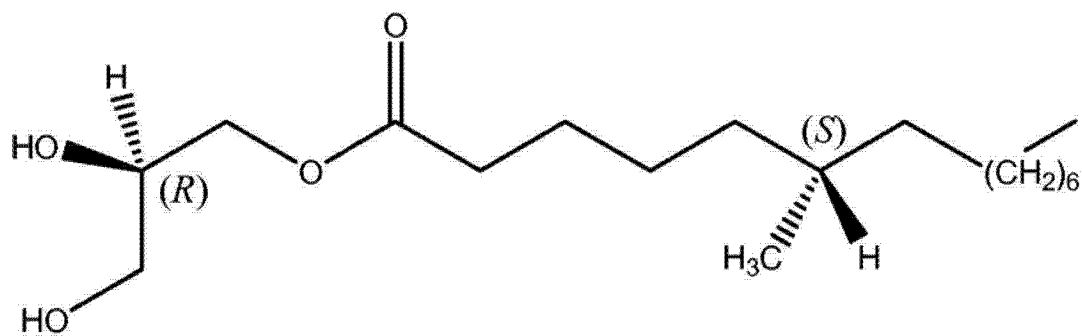
31. 一种具有下式的基本上立体化学纯的权利要求 1 的化合物:



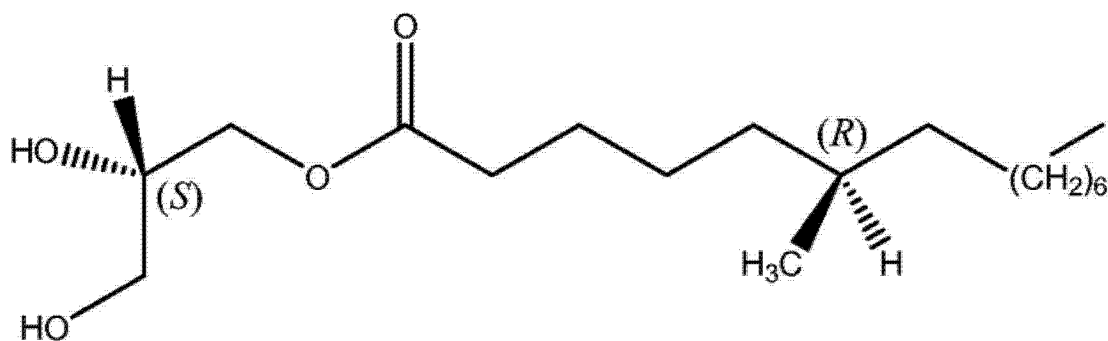
32. 一种具有下式的基本上立体化学纯的权利要求 1 的化合物:



33. 一种具有下式的基本上立体化学纯的权利要求 1 的化合物:



34. 一种具有下式的基本上立体化学纯的权利要求 1 的化合物:



35. 一种包含前述权利要求任一项的化合物和可药用载体的药物组合物。
36. 权利要求 35 的药物组合物,其中所述药物组合物适合经口递送、肠胃外递送、局部递送、直肠递送、阴道递送、经口吸入给药或经鼻递送。
37. 一种包含权利要求 1 - 34 任一项的化合物的剂型。
38. 权利要求 37 的剂型,其中所述剂型是溶液剂、悬液剂、糖浆剂、片剂、胶囊剂、微粒剂、软膏剂、乳膏剂或锭剂。
39. 权利要求 38 的剂型,其中所述剂型为胶囊剂。
40. 权利要求 39 的剂型,其中所述剂型是片剂。
41. 一种治疗与神经激肽 2 (NK₂)受体活性相关的障碍或疾病的方法,所述方法包括以下步骤:将治疗有效量的权利要求 1 - 34 任一项的化合物或其可药用盐给予需要其的受试者。
42. 一种治疗与神经激肽 2 (NK₂)受体活性相关的障碍或疾病的方法,所述方法包括以下步骤:将治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐给予需要其的受试者,其中 A 和 B 均为 -OH, V 和 W 为氧, R₁ 为 H, X 为 -(CH₂)_m-, Z 为 -(CH₂)_n-, m 为 3, n 为 7,并且所述化合物不包含 C=C 双键。
43. 权利要求 41 或 42 的方法,其中所述与所述 NK₂ 受体活性相关的障碍或疾病为抑郁心境障碍、焦虑性障碍、肠易激综合征、炎性肠病、炎性气道病或尿失禁。
44. 权利要求 43 的方法,其中所述与所述 NK₂ 受体活性相关的障碍或疾病为抑郁心境障碍。
45. 权利要求 44 的方法,其中所述与所述 NK₂ 受体活性相关的障碍或疾病为严重抑郁性障碍。
46. 权利要求 45 的方法,其中所述受试者在所述治疗的同时不进行心理治疗。
47. 权利要求 45 的方法,其中所述受试者在所述治疗的同时进行心理治疗。
48. 权利要求 41-47 任一项的方法,其中所述化合物被包含在含有可药用载体的药物制剂中。
49. 权利要求 41-48 任一项的方法,其中所述给予治疗有效量的化合物的步骤还包括给予另一种治疗剂。
50. 权利要求 41-49 任一项的方法,其中所述受试者是人。
51. 一种用于治疗与抑郁心境障碍相关的障碍或综合征的方法,所述方法包括以下步骤:将治疗有效量的权利要求 1 - 34 任一项的化合物或其可药用盐给予需要其的受试者。
52. 一种用于治疗与抑郁心境障碍相关的障碍或综合征的方法,所述方法包括以下步骤:将治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐给予需要其的受试者,其中 A 和 B 均

为 -OH, V 和 W 为氧, R_1 为 H, X 为 $-(CH_2)_m-$, Z 为 $-(CH_2)_n-$, m 为 3, n 为 7, 并且所述化合物不包含 C=C 双键。

53. 权利要求 51 或 52 的方法, 其中所述障碍或综合征为脑或神经系统的障碍、焦虑性障碍、性功能障碍、药物滥用、进食障碍或激素紊乱。

54. 一种治疗可由抗抑郁药治疗的障碍或病症的方法, 所述方法包括以下步骤: 将治疗有效量的权利要求 1 - 34 任一项的化合物或其可药用盐给予需要其的受试者。

55. 一种治疗可由抗抑郁药治疗的障碍或病症的方法, 所述方法包括以下步骤: 将治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐给予需要其的受试者, 其中 A 和 B 均为 -OH, V 和 W 为氧, R_1 为 H, X 为 $-(CH_2)_m-$, Z 为 $-(CH_2)_n-$, m 为 3, n 为 7, 并且所述化合物不包含 C=C 双键。

56. 权利要求 54 或 55 的方法, 其中所述可由抗抑郁药治疗的障碍或病症为与绝经、疼痛或戒烟相关的潮热。

57. 一种用于调节 NK_2 受体的活性的方法, 包括: 使所述 NK_2 受体与有效量的权利要求 1 - 34 任一项的化合物或其可药用盐相接触。

58. 一种用于调节 NK_2 受体的活性的方法, 包括: 使所述 NK_2 受体与有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐相接触, 其中 A 和 B 均为 -OH, V 和 W 为氧, R_1 为 H, X 为 $-(CH_2)_m-$, Z 为 $-(CH_2)_n-$, m 为 3, n 为 7, 并且所述化合物不包含 C=C 双键。

59. 权利要求 57 或 58 的方法, 其中所述方法是一种体内方法。

60. 权利要求 57 或 58 的方法, 其中所述方法是一种体外方法。

61. 权利要求 1 - 34 任一项的化合物或其可药用盐用于权利要求 41 和 43-50 任一项限定的障碍或疾病的治疗的用途。

62. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐用于权利要求 41 和 43-50 任一项限定的障碍或疾病的治疗的用途, 其中 A 和 B 均为 -OH, V 和 W 为氧, R_1 为 H, X 为 $-(CH_2)_m-$, Z 为 $-(CH_2)_n-$, m 为 3, n 为 7, 并且所述化合物不包含 C=C 双键。

63. 权利要求 1 - 34 任一项的化合物或其可药用盐用于权利要求 51 或 53 限定的与抑郁心境障碍相关的障碍或综合征的治疗的用途。

64. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐用于权利要求 51 或 53 限定的与抑郁心境障碍相关的障碍或综合征的治疗的用途, 其中 A 和 B 均为 -OH, V 和 W 为氧, R_1 为 H, X 为 $-(CH_2)_m-$, Z 为 $-(CH_2)_n-$, m 为 3, n 为 7, 并且所述化合物不包含 C=C 双键。

65. 权利要求 1 - 34 任一项的化合物或其可药用盐用于权利要求 54 或 56 限定的可由抗抑郁药治疗的障碍或病症的治疗的用途。

66. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐用于权利要求 54 或 56 限定的可由抗抑郁药治疗的障碍或病症的治疗的用途, 其中 A 和 B 均为 -OH, V 和 W 为氧, R_1 为 H, X 为 $-(CH_2)_m-$, Z 为 $-(CH_2)_n-$, m 为 3, n 为 7, 并且所述化合物不包含 C=C 双键。

67. 权利要求 1 - 34 任一项的化合物或其可药用盐用于权利要求 57、59 和 60 任一项限定的调节 NK_2 受体的活性的用途。

68. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐用于权利要求 57、59 和 60 任一项限定的调节 NK_2 受体的活性的用途, 其中 A 和 B 均为 -OH, V 和 W 为氧, R_1 为 H, X 为 $-(CH_2)_m-$, Z 为 $-(CH_2)_n-$, m 为 3, n 为 7, 并且所述化合物不包含 C=C 双键。

69. 权利要求 1 - 34 任一项的化合物或其可药用盐用于制备治疗权利要求 41 和 43 - 50 任一项限定的障碍或疾病的药物的用途。

70. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐用于制备治疗权利要求 41 和 43 - 50 任一项限定的障碍或疾病的药物的用途, 其中 A 和 B 均为 -OH, V 和 W 为氧, R_1 为 H, X 为 $-(CH_2)_m-$, Z 为 $-(CH_2)_n-$, m 为 3, n 为 7, 并且所述化合物不包含 C=C 双键。

71. 权利要求 1 - 34 任一项的化合物或其可药用盐用于制备治疗权利要求 51 或 53 限定的与抑郁心境障碍相关的障碍或综合征的药物的用途。

72. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐用于制备治疗权利要求 51 或 53 限定的与抑郁心境障碍相关的障碍或综合征的药物的用途, 其中 A 和 B 均为 -OH, V 和 W 为氧, R_1 为 H, X 为 $-(CH_2)_m-$, Z 为 $-(CH_2)_n-$, m 为 3, n 为 7, 并且所述化合物不包含 C=C 双键。

73. 权利要求 1 - 34 任一项的化合物或其可药用盐用于制备治疗权利要求 54 或 56 限定的可由抗抑郁药治疗的障碍或病症的药物的用途。

74. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐用于制备治疗权利要求 54 或 56 限定的可由抗抑郁药治疗的障碍或病症的药物的用途, 其中 A 和 B 均为 -OH, V 和 W 为氧, R_1 为 H, X 为 $-(CH_2)_m-$, Z 为 $-(CH_2)_n-$, m 为 3, n 为 7, 并且所述化合物不包含 C=C 双键。

75. 权利要求 1 - 34 任一项的化合物或其可药用盐用于制备调节权利要求 57 或 59 限定的 NK_2 受体活性的药物的用途。

76. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐用于制备调节权利要求 57 或 59 限定的 NK_2 受体活性的药物的用途, 其中 A 和 B 均为 -OH, V 和 W 为氧, R_1 为 H, X 为 $-(CH_2)_m-$, Z 为 $-(CH_2)_n-$, m 为 3, n 为 7, 并且所述化合物不包含 C=C 双键。

用于治疗与神经激肽 2 受体活性相关的病症或疾病的化合物

[0001] 相关申请的相互引用

[0002] 本申请要求 2009 年 9 月 4 日提交的美国临时申请 No. 61/240,014 的权益,该临时申请以引用的方式纳入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于治疗与神经激肽 2 (NK₂) 受体活性相关的病症或疾病的化合物、药物组合物和方法。

背景技术

[0004] 抑郁心境障碍

[0005] 抑郁心境障碍是以情绪压抑为特征的一组心境障碍。抑郁心境障碍包括严重抑郁性障碍、精神抑郁症、双相型障碍抑郁相(depressive phase of bipolar disorder)、一般医疗条件引起的抑郁例如与痴呆或情感分裂性精神障碍相关的抑郁、药物诱导的抑郁、产后精神抑郁和季节性情感障碍。

[0006] 严重抑郁性障碍(也被称为重性抑郁、临床抑郁、单相抑郁和单相障碍)在一般人群中很普遍。最近北美的数据显示成年人中 14.5% 终身有患重性抑郁的风险并显示 8.1% 的年患病率(结果来自:the 2004National Survey on Drug Use and Health:National findings;Revisions as of 9/8/2005;Department of Health and Human Services. Substance Abuse and Mental Health Services Administration Office of Applied Studies)。

[0007] 现代疗法下,抑郁发作的平均持续时间为约 16 周,但一些数据显示了约 6-8 月的更长持续时间,但这远远短于抗抑郁药治疗时代之前约 18 个月的持续时间(Kendler, McLeod, Patten)。

[0008] 抗抑郁药对于严重抑郁性障碍的治疗以及对于减轻患者痛苦有一些作用。并非所有作用都是积极的。严重抑郁性障碍患者的机能通常受损,并经常伴有其他不健康病症,如药物滥用,可能归因于潜在的严重抑郁性障碍。严重抑郁性障碍会导致对卫生服务的使用增加,并且可对社群结构 和社会经济具有破坏性的影响。

[0009] 严重抑郁性障碍的成因并不完全清楚。单胺合成和活性的失调在过去数十年一直是严重抑郁性障碍的主要病因学理论,并且增强单胺活性的(特别是那些 5-羟色胺能和/或去甲肾上腺素能的)药物疗法的效力加强了对这一观点的支持。然而,任何给定的抗抑郁药均仅对一小群抑郁患者有效,并且经常仅部分有效。在使用选定样本进行的研究性受控试验中所实施的现行疗法仅对约 60% 的患者有效,并且他们之中仅约半数症状完全消失。这一点是重要的,因为残余症状的存在是复发的强预测因素。存在与严重抑郁性障碍相关的其他生理学变化,这些变化表明致病因素的更复杂的相互作用(包括第二信使介导膜结合和细胞内过程的作用)。这导致了对以下事件的研究:激素通路,例如:下丘脑-垂

体-肾上腺(HPA)轴(在 20-40% 社区居住的严重抑郁性障碍患者中,其活性升高)、甲状颈干(5-10% 的被评估患有严重抑郁性障碍的患者以前未检测到甲状腺功能不全)、生长激素、促乳素、睾丸素;和炎症过程及其标记物(如白细胞介素 1、白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子)的作用。

[0010] 大多数患有严重抑郁性障碍的人会经历一定程度的症状复发,并且有 20-30% 呈现为缓慢过程(定义为抑郁症状严重度的综合征水平不少于 2 年(Treatment of Chronic Depression(Editorial)))。

[0011] 所有抑郁的人都需要持续的药物治疗以使其康复并防止复发。大部分的抑郁患者需要保持药物治疗以防止复发并进一步巩固社会心理的康复。然而,虽然有效抗抑郁药治疗中的一个主要因素是使患者在足够的持续时间内保持足够的药物剂量,但是这通常是困难的。由于真实的或幻想的躯体效应,许多患者害怕服用现有的抗抑郁药。一些患者宁可使用所谓的天然促健康物质以及非药理学介入措施。准备服用抗抑郁药的患者经常会面临大量的副作用,这些副作用会导致他们变得不顺从或者完全拒绝治疗。例如,选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂(SSRI)通常会导致胃肠不适、头痛、睡眠紊乱、显著的性功能受损及许多其他副作用。大多数的抗抑郁药都具有至少一些明显的副作用,这些副作用限制了临床医生有效治疗许多患者的能力。

[0012] 严重抑郁性障碍可能与其他障碍和 / 或综合征有关,包括脑或神经系统的障碍、焦虑障碍(包括广泛性焦虑障碍、惊恐性障碍、恐怖症、强迫性障碍、创伤后应激障碍、分离焦虑症、社交焦虑症(又称社交恐怖症)、双相障碍和痴呆);性功能障碍、药物滥用、进食障碍和激素紊乱,例如甲状腺功能不全、性腺机能减退、绝经等。对严重抑郁性障碍的治疗经常会导致这些相关病症和综合征的改善。

[0013] 此外,一些用于治疗抑郁症的治疗剂对于治疗其他病症也是有效的。例如,抗抑郁药已被证明可有效治疗与绝经、疼痛和戒烟相关的潮热(hot flash)。

[0014] 焦虑性障碍

[0015] 焦虑性障碍是影响行为、思想、情绪和身体健康的一组障碍。焦虑性障碍被认为是由生物因素和个体的个人环境相结合造成的。患有焦虑性障碍的人由于不明原因会有强烈且长时间的惊恐和苦恼感。该病症将他们的生活带入连续的不安和恐惧历程,并且可能干扰他们与家人、朋友和同事的关系。

[0016] 焦虑性障碍是所有心理健康问题中最常见的。据估计,它影响大约十分之一的人。女性的比例大于男性,不但影响成人,而且影响儿童。人们通常患有焦虑性障碍范畴内的不止一种类型的焦虑症,焦虑性障碍通常会伴有抑郁症、进食障碍和 / 或药物滥用。

[0017] 落入焦虑性障碍范畴内的焦虑症类型包括惊恐性障碍(在没有征兆的情况下出现恐慌发作,伴随着突然感到恐怖和包括胸痛、心悸、呼吸急促、头晕、腹部不适、不真实感和恐惧死亡在内的身体症状)以及社会恐怖症和特异恐怖症(前者涉及对社会境况的麻痹性的、失去理性的自我意识,后者涉及特异恐怖症例如无理由地害怕飞行、血液或高度)。

[0018] 另一种类型的焦虑性障碍是创伤后应激障碍,这可能由发生严重身体伤害或被恐吓的可怕经历造成。强奸、虐待儿童、战争或自然灾害的幸存者可能形成创伤后应激障碍。常见的症状包括幻觉重现(幻觉重现中的人重新体验可怕经历)、梦魇、抑郁以及感觉愤怒或易激惹。

[0019] 强迫性障碍是另一种类型的焦虑性障碍。这是一种人们经历他们不可能控制的持续的不想要的想法(强迫观念)和 / 或行为(强迫行为)的病症。一般而言,强迫观念与玷污、怀疑(例如担心未关闭家用电器)以及性思想或宗教思想错乱有关。强迫行为包括清洗、检查、编排和计数。

[0020] 一般性焦虑性障碍是另一种类型的焦虑性障碍,其中人反复、夸大地担心日常生活事件和活动。该障碍经常持续数月,在此期间该病人出现极度担心的天数多于未出现极度担心的天数。该个体想到最坏情况,即使其他人说他或她没有理由预期这种情况。身体症状可以包括恶心、战悚、疲劳、肌肉紧张和 / 或头痛。

[0021] 有两种主要的治疗焦虑性障碍的医学方法:(1) 药物治疗和(2) 认知 - 行为治疗(CBT)。两种类型的治疗相结合也可能是有效的。因为大多数焦虑性障碍具有至少一些生物学成分,抗抑郁药和抗焦虑药通常被开在处方中。

[0022] 炎性肠病

[0023] 炎性肠病(IBD) 是结肠和小肠的一组炎性病症。IBD 的主要类型是克罗恩病和溃疡性结肠炎。IBD 可出现如下任何症状:腹痛、呕吐、腹泻、便血(粪便中的鲜红血液)和体重减轻。诊断通常是由结肠镜检查术及对病理损害的活组织检查。

[0024] 虽然 IBD 可能由于疼痛、呕吐、腹泻和其他社交不接受症状而限制生活质量,但其自身很少致命。由于并发症(例如中毒性巨结肠、肠穿孔和手术并发症)造成的死亡率也很低。IBD 患者患结肠直肠癌的风险的确会增加,但这些患者通常定期地监测该癌症,因此其结肠直肠癌通常比一般人更早地被检测出。

[0025] 对 IBD 的治疗依赖于具体病症的严重度。IBD 可能需要免疫抑制或一种形式的 5- 氨基水杨酸。通常,类固醇被用于控制疾病突发。TNF 抑制剂也可用于克罗恩病患者和溃疡性结肠炎患者。严重病例可能需要手术,例如肠切除、狭窄成形术(strictureplasty) 或者暂时性或永久性结肠造口术或回肠造口术。

[0026] 治疗的目标是实现减轻,之后患者通常被转换至具有更少潜在副作用的效力较低的药。有时,可能出现最初症状的急性再现。根据情形,这可能自行消失或者需要药物治疗。这类再现之间的时间可能是数周到数年的任何时间,患者之间差别很大。

[0027] 肠易激综合征

[0028] 肠易激综合征(IBS) 是一种最经常以痉挛、腹痛、胃气胀、便秘和 / 或腹泻为特征的病症。IBS 可引起大量不适和苦恼,但它不会永久地损害肠道,并且不会导致严重疾病例如癌症。许多人可以通过饮食、压力管理和处方药物来控制其症状。然而,对于一些人,IBS 可能是致残性的。他们可能不能工作、参加社会活动,或者甚至短距离旅行。

[0029] 多达 20% 的成年人有 IBS 症状,使得它成为医生诊断的最常见病症之一。它在女性中的发病率通常多于男性,其在约 50% 的患者中开始于 35 岁之前。有时,人们发现其症状消退数月,然后恢复,而其他人报告症状随时间不断恶化。

[0030] 对 IBS 没有特别的诊断试验,但可以进行诊断试验来排除其他问题。这些试验可包括大便样本试验、血试验和 x 射线。一般而言,医生会进行乙状结肠镜检查或结肠镜检查。医生可以基于患者的症状诊断 IBS,包括过去一年中腹痛或不适的频率,与肠功能有关的疼痛什么时候开始和结束,以及排便频率(bowel frequency) 和大便稠度怎样变化。

[0031] 不幸地是,许多人患有 IBS 很长时间才去寻求医学治疗。患有 IBS 的人中最多达

70% 未就他们的症状接受医疗处理。药物治疗是减轻 IBS 症状的重要部分。这类药物治疗包括针对便秘的纤维补充物或轻泻药、减少腹泻的药物以及控制结肠肌肉痉挛并减少腹痛的镇痉剂。另外,抗抑郁药可以缓解一些 IBS 症状。

[0032] 炎性气道疾病

[0033] 炎性气道疾病包括哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD)。哮喘是一种肺中气道(支气管)可逆地变狭窄的肺慢性炎症。哮喘感染 7% 的人群,全世界有 3 亿人。在哮喘发作过程中,支气管中的平滑肌细胞收缩,气道变得发炎并肿胀。这会导致呼吸困难。

[0034] 哮喘在美国每年造成大约 4,000 例死亡。发作可以通过避免触发因素和通过药物治疗来防止。药物例如吸入的 $\beta 2$ 激动剂经常被用于急性发作。在更严重的病例中,药物被用于长期预防,以吸入的皮质类甾醇开始,然后(如果需要)是长效 $\beta 2$ 激动剂。白三烯拮抗药也可以用于代替皮质类甾醇。单克隆抗体(例如美泊利单抗(mepolizumab)和奥马珠单抗(omalizumab))有时是有效的。

[0035] COPD 包括少数的肺病例如慢性支气管炎和肺气肿。许多患有 COPD 的人同时患有这两种疾病。COPD 的症状包括呼吸急促、肺中粘液增加和咳嗽。主要的 COPD 治疗有:戒烟、药物治疗例如支气管扩张剂和皮质类甾醇,以及肺康复。

[0036] 尿失禁

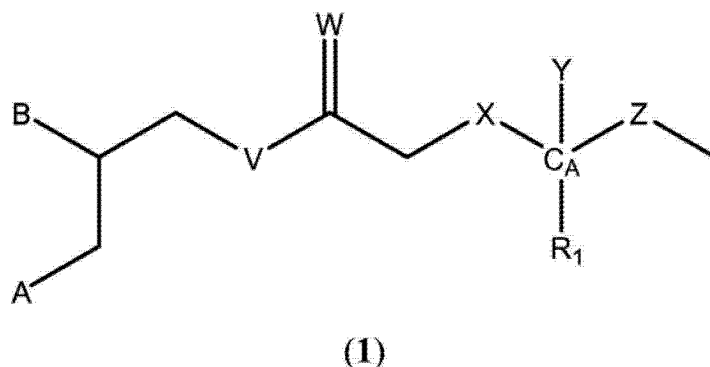
[0037] 尿失禁是不能控制尿从膀胱释放。一些人出现偶然的少量尿泄漏,而其他人经常弄湿他们的衣服。尿失禁类型包括压迫性尿失禁、欲望性尿失禁和溢流性尿失禁。对尿失禁的治疗取决于失禁的类型、问题的严重度和深层的原因。治疗可以包括例如行为技术、物理治疗和 / 或药物治疗例如抗胆碱能药、局部用雌激素和丙咪嗪。

[0038] 上文讨论的有限的效能、经常不能接受的副作用以及可能诱导或另外影响所述病症和疾病过程的生理因素使得需要继续寻找具有新药理作用的新化合物以解决这些病症和疾病。

发明内容

[0039] 本发明涉及一种具有以下结构的化合物,包括所述化合物的可药用盐:

[0040]



[0041] 其中:

[0042] (i) A 和 B 独立地为 -OH 或 -SH,

[0043] (ii) V 和 W 独立地为氧或硫,并且 V 和 W 中的至少一个为氧,

[0044] (iii) R_1 为 $-(CH_2)_pCH_3$ 或者为 -H, 且

[0045] (iv) p 为整数 0 至 3, 且 :

[0046] (A) X 为 $-(CH_2)_m-$,

[0047] (B) Y 为 $-H$,

[0048] (C) Z 为 $-(CH_2)_n-$,

[0049] (D) m 和 n 为整数,

[0050] (E) $m=1$ 至 5,

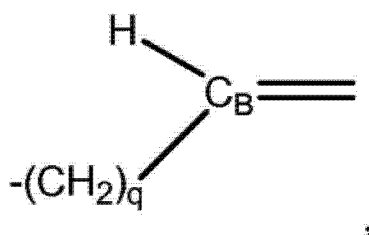
[0051] (F) $n=4$ 至 14,

[0052] (G) 对于所有 m 和 n , $6 \leq m+n \leq 14$, 且

[0053] (H) 其中, 任选地, 有最多至两个碳碳双键, 每个双键均形成于式 (1) 的相邻亚甲基基团之间, 其中如果存在两个所述双键, 则其每个碳原子均键合于至少一个氢 ;

[0054] 或者 (I) X 为

[0055]



[0056] (J) Y 不存在, C_A 和 C_B 一起形成双键,

[0057] (K) Z 为 $-(CH_2)_r-$,

[0058] (L) q 和 r 为整数,

[0059] (M) $q=0$ 至 4,

[0060] (N) $r=1$ 至 13,

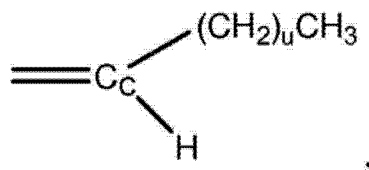
[0061] (O) 对于所有 q 和 r , $5 \leq q+r \leq 13$, 且

[0062] (P) 其中, 任选地, 有第二个双键形成于式 (1) 的相邻亚甲基基团之间, 其中其每个碳原子均键合于至少一个氢 ;

[0063] 或者 (Q) X 为 $-(CH_2)_t-$,

[0064] (R) Z 为

[0065]



[0066] (S) Y 不存在, C_A 和 C_C 一起形成双键,

[0067] (T) R_1 为 $-(CH_2)_vCH_3$ 或者为 $-H$,

[0068] (U) t 和 u 为整数,

[0069] (V) $t=1$ 至 5,

[0070] (W) $u=0$ 至 12,

[0071] (X) 对于所有 t 和 u , $5 \leq t+u \leq 13$,

[0072] (Y) 其中, 任选地, 有第二个双键形成于式 (1) 的相邻亚甲基之间, 其中其每个碳原子均键合于至少一个氢。

[0073] 在本发明的一个方面中, A 和 B 都为 -OH。

[0074] V 和 W 可以都为氢。

[0075] 优选地, R_1 为 $-(CH_2)_pCH_3$ 。p 的值可以为 0 至 2, 更优选 p 为 0 或 1, 最优选 p 为 0。

[0076] n 的值可以为 2 至 12, 而 $7 \leq m+n \leq 13$, 或者 n 可以为 3 至 11 且 $8 \leq m+n \leq 12$, 或者 n 可以为 4 至 10 且 $9 \leq m+n \leq 11$, 更优选地, n 为 5 至 9 且 $m+n=10$ 。m 的值可以为 2 至 4, 但优选地为 3。

[0077] r 的值可以为 2 至 12, 而 $6 \leq q+r \leq 12$; 更优选 r 为 3 至 11, 而 $7 \leq q+r \leq 11$; 更优选 r 为 4 至 10, 而 $8 \leq q+r \leq 10$; 最优选 r 为 5 至 9, 且 $q+r$ 为 9。

[0078] q 的值可以为 1 至 3, 优选 q 为 2。

[0079] u 的值可以为 1 至 11, 而 $6 \leq t+u \leq 12$; 更优选 u 为 2 至 10 且 $7 \leq t+u \leq 11$; 更优选 u 为 3 至 9, 而 $8 \leq t+u \leq 10$; 最优选 u 为 4 至 8 且 $t+u$ 为 9。

[0080] t 的值可以为 2 至 4, 优选为 3。

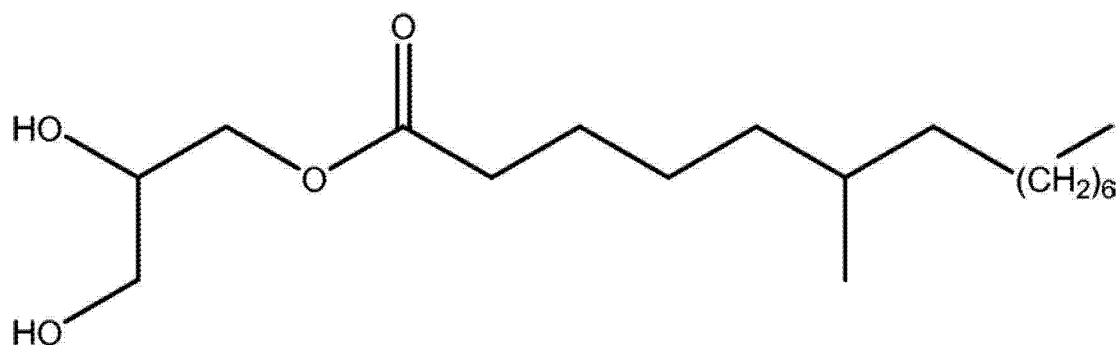
[0081] 如果前述段落(H)的两个碳碳双键之一或两者均存在于所述化合物中, 那么这些双键的每一个均可以形成于 Z 的亚甲基基团之间。亚甲基基团为 $-(CH_2)-$ 。优选地, 如果存在这类键, 仅存在其中之一。

[0082] 如果存在段落(P)中所述的第二个双键, 那么该键优选地形成于 Z 的亚甲基基团之间。

[0083] 最优选地, 段落(H)和(P)的双键均不存在。

[0084] 优选的化合物具有式(I), 该化合物为所有 4 种立体异构体的混合物。在本文中提及立体异构体时, 本发明人是言及因存在两个手性中心而产生的立体异构体, 例如式(I)的化合物中出现的和下文进一步讨论的那些立体异构体。

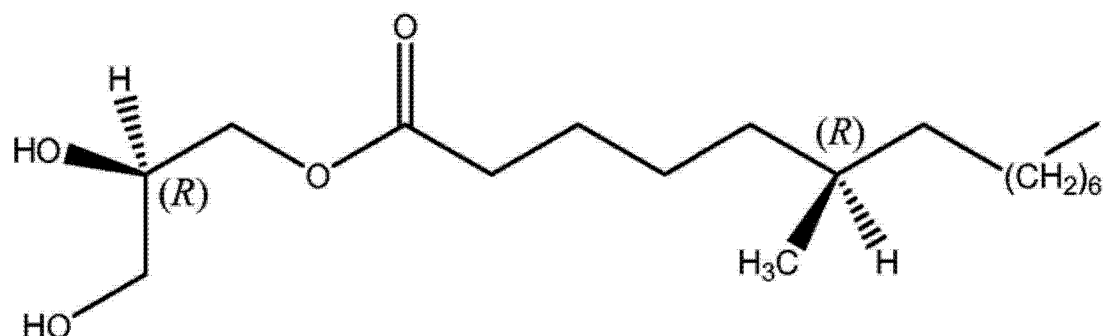
[0085]



[0086] 式(I)

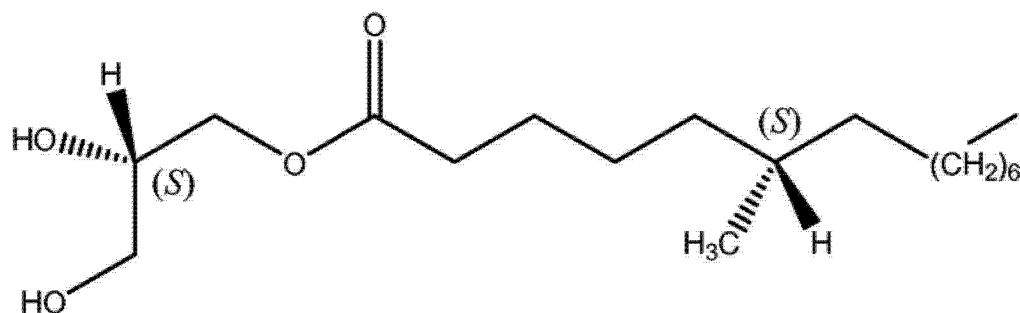
[0087] 优选的化合物是基本上立体化学纯的以下结构的式(I)化合物:

[0088]



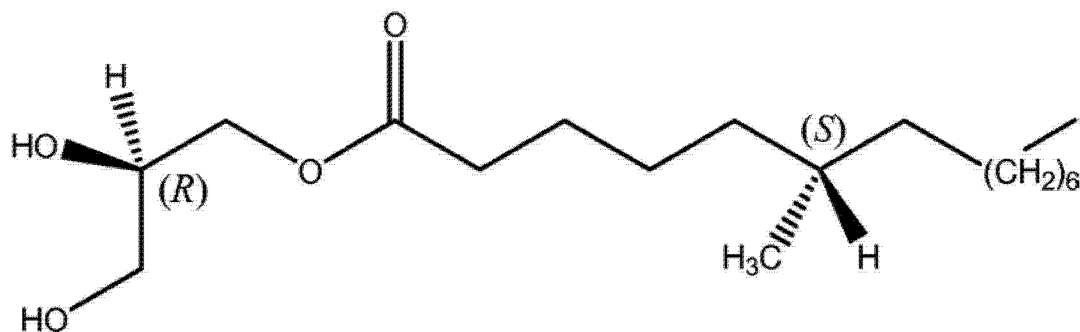
[0089] 另一优选的化合物是基本上立体化学纯的以下结构的式(I)化合物：

[0090]



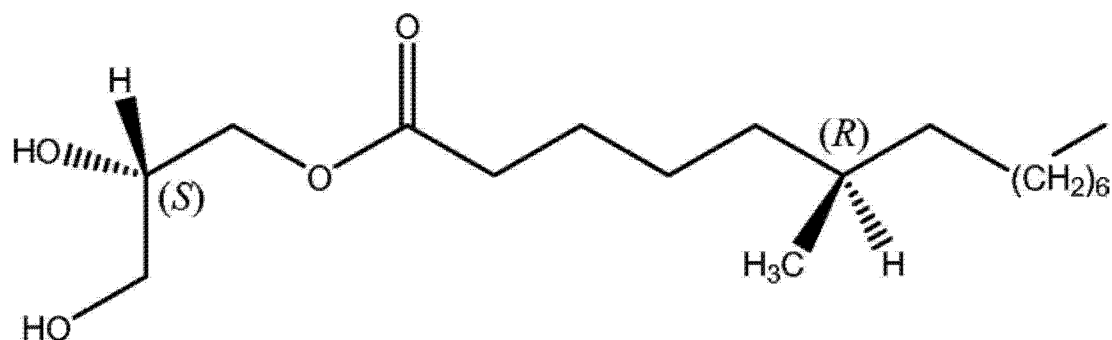
[0091] 另一优选的化合物是基本上立体化学纯的以下结构的式(I)化合物：

[0092]



[0093] 另一优选的化合物是基本上立体化学纯的以下结构的式(I)化合物：

[0094]



[0095] 本说明书通篇中,式(I)通常被称为 6-甲基肉豆蔻酸单甘油酯,更通常被称为 6-MMAM。当本发明的化合物被称为具有式(I)而没有其他叙词时,这是指所述化合物是上文所述 4 种立体异构体的混合物。

[0096] 本发明包括这样的式(I)的化合物,其中甘油部分的手性碳原子为 R 和 S 立体化学构型的混合物,而肉豆蔻酸部分的 C-6 碳为 R 构型。还包括这样的式(I)的化合物,即其中甘油部分的手性碳原子 R 和 S 两种立体化学构型的混合物,而肉豆蔻酸部分的 C-6 碳具有 S 构型。此外,本发明包括这样的式(I)的化合物,即其中甘油部分的手性碳原子具有 S 构型,而肉豆蔻酸部分的 C-6 碳是 R 和 S 的混合物。还包括这样的式(I)的化合物,即其中甘油部分的手性碳原子具有 R 构型,而肉豆蔻酸部分的 C-6 碳是 R 和 S 的混合物。

[0097] 本发明包括包含上述任一化合物的药物组合物。

[0098] 所述药物组合物可以被调整为适合经口递送、肠胃外递送、局部递送、直肠递送、阴道递送、经口吸入给药或经鼻递送。

[0099] 本发明包括多种形式的任一前述化合物。具体的剂型包括溶液剂、悬液剂、糖浆剂、片剂、胶囊剂、微粒剂、软膏剂、乳膏剂或锭剂,或胶囊剂,优选的剂型是片剂。

[0100] 本发明包括一种用于治疗与神经激肽 2 (NK₂)受体活性相关的障碍或疾病的方法。所述方法包括以下步骤:给予治疗有效量的任一前述化合物。当本文中提及本发明的化合物时,不管是否明确说明,应理解为包括可药用盐。

[0101] 根据本发明的方法治疗的与所述 NK₂受体活性相关的障碍或疾病可以是抑郁心境障碍、焦虑障碍、肠易激综合征、炎性肠病、炎性气道病或尿失禁。与所述 NK₂受体活性相关的障碍或疾病可以特别是抑郁心境障碍,或者它可以是严重抑郁性障碍。

[0102] 所述受试者或患者在以本发明方法治疗的同时还可以通过心理治疗或不通过心理治疗。

[0103] 当然,本发明的化合物可以被包括在还包含可药用载体的药物制剂中。

[0104] 本文描述的化合物的给药可以伴随治疗有效量的另一种治疗剂。

[0105] 一般而言,使用本发明治疗的受试者为人类患者。

[0106] 本发明的另一方法用于治疗与抑郁心境障碍相关的障碍或综合征。所述方法包括以下步骤:将治疗有效量的本发明的化合物给予需要其的受试者。所述障碍或综合征可以为脑或神经系统的障碍、焦虑性障碍、性功能障碍、药物滥用、进食障碍或激素紊乱。

[0107] 在另一方面,本发明涉及一种治疗可通过抗抑郁药治疗的障碍或病症的方法。所述方法包括将治疗有效量的本发明的化合物给予需要其的受试者。所述可通过抗抑郁药治疗的障碍或病症可以是与绝经、疼痛或戒烟相关的潮热。

[0108] 本发明的另一方法用于调节的 NK₂受体的活性,包括将所述 NK₂受体与有效量的本发明的化合物接触。所述方法可以是体内方法或体外方法。

[0109] 本发明包括上文描述的化合物或其可药用盐与本发明的多种方法结合用于治疗上文描述的障碍或疾病等的用途。

[0110] 因此本发明的化合物的一个创新用途还在于制备用于治疗这类障碍或疾病等的药物。

附图说明

[0111] 相关领域技术人员会理解下述附图只是出于图示说明的目的。所述附图不欲以任何方式限制本发明的范围。

[0112] 图 1 示出了本发明实施方案的受精卵分离物的 HPLC 色谱图。

[0113] 图 2 示出了对本发明实施方案的受精卵分离物的分析结果。

[0114] 图 3 示出了多种浓度的受精卵分离物样品 #20 上层分离物(μ g/mL)对神经激肽 A (NKA)与人 NK₂受体的结合的影响(以特异性结合百分数形式测得)的曲线图,以及 NKA 和样品 #20 上层分离物的 IC₅₀ 和 K_i。

[0115] 图 4 示出了制剂 A 的多个级分和对样品(从 HPLC 洗脱)对人 NK₂受体的结合活性的棒图。结合活性是以对配体 NKA 结合的抑制百分数的形式而测得。

[0116] 图 5 示出了制剂 A 的 171 级分的 HPLC-UV 的色谱图。UV 检测器设置在 210nm。x 轴的单位是时间(分钟),y 轴的单位是吸光度单位(AU)。

[0117] 图 6 示出了制剂 A 的 185 级分的 HPLC-UV 的色谱图。UV 检测器设置在 210nm。x

轴的单位是时间(分钟), y 轴的单位是吸光度单位(AU)。

[0118] 图 7 示出了制剂 A 的 171 级分的 HPLC-UV 的色谱图。UV 检测器设置在 190nm。x 轴的单位是时间(分钟), y 轴的单位是吸光度单位(AU)。

[0119] 图 8 示出了制剂 A 的 185 级分的 HPLC-UV 的色谱图。UV 检测器设置在 190nm。x 轴的单位是时间(分钟), y 轴的单位是吸光度单位(AU)。

[0120] 图 9 示出了多种浓度的 6- 甲基 - 肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯对神经激肽 A (NKA) 与人 NK₂ 受体的结合的影响(以特异性结合百分数形式而测得)的曲线图, 以及 NKA 和 6- 甲基 - 肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯的 IC₅₀ 和 K_i。

[0121] 图 10 示出了多种浓度的肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯对神经激肽 A(NKA)与人 NK₂ 受体的结合的影响(以特异性结合百分数形式而测得)的曲线图, 以及 NKA 和肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯的 IC₅₀ 和 K_i。

[0122] 图 11 示出了在细胞 / 功能 Ca²⁺ 激动剂测定中 bA1a⁸-NKA(4-10)(对照)、化合物 #2 (肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯)和化合物 #3 (6- 甲基 - 肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯)对人 NK₂ 受体的影响的曲线图。x 轴表示化合物的对数(M), y 轴表示 % 最大响应(RFU)。误差棒为平行数据的极差。

[0123] 图 12 示出了在细胞 / 功能 Ca²⁺ 激动剂测定中 bA1a⁸-NKA(4-10)(对照)、GR159897 (对照)、化合物 #2 (肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯)和化合物 #3 (6- 甲基 - 肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯)对人 NK₂ 受体的影响的曲线图。x 轴表示化合物的对数(M), y 轴表示 % 最大响应(RFU)。误差棒为平行数据的极差。

具体实施方式

[0124] 根据本发明, 描述了本发明的化合物以及治疗与神经激肽(NK₂)受体活性相关的障碍或疾病的用途。

[0125] 本文使用的术语“可药用盐”是由具有本发明结构式的化合物的酸性基团或碱性基团形成的盐。示例性的盐是本领域技术人员已知的, 包括但不限于氢氯化盐、硫酸盐、柠檬酸盐、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、鞣酸盐、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(gentisinate)、富马酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐(glucaronate)、蔗糖盐、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))。

[0126] 根据本发明, 本文描述的化学结构(包括本发明的化合物)涵盖相应化合物的所有对映异构体和立体异构体, 也就是说立体异构体纯形式(例如几何纯形式、对映异构体纯形式或非对映异构体纯形式)以及对映异构体、非对映异构体和几何异构体的混合物等也都是本发明的化合物。用于将一种对映异构体与另一种对映异构体分离的方法是本领域技术人员已知的。在一些情形中, 一种对映异构体、非对映异构体或几何异构体与其他的相比将具有优良的活性或者改良的毒性或动力学性能。在这些情形中, 优选本发明化合物中的这类对映异构体、非对映异构体和几何异构体。

[0127] 本发明的化合物, 包括该化合物的任何对映异构体, 可以是基本上纯的。当化合物被从天然带有它的组分中分离时, 它是“基本上纯的”。因此, 例如, 当将从受精卵分离物分

离的式(I)化合物被与所述受精卵分离物的其他组分分离时,它通常将是基本上纯的。一般而言,当化合物以样品中全部物质的至少 60 重量%、70 重量%、75 重量%、80 重量%、85 重量%、90 重量%、95 重量%或 99 重量%存在时,它是基本上纯的。基本上纯的化合物例如可以通过从天然来源(例如受精卵分离物)提取或者通过化学合成获得。纯度可以使用任何合适的方法测量,例如柱色谱法、凝胶电泳、高压液相色谱法(HPLC)等。

[0128] 本发明的化合物可以用于治疗与 NK_2 受体活性相关的障碍或疾病。可将本发明的化合物以治疗有效量给予需要其的受试者。

[0129] 术语“治疗”是指改善给予本发明化合物的患者的障碍或疾病。术语“可治疗的”是指能够改善给予本发明化合物的患者的障碍、疾病或病症。这些术语包括例如通过得到有利结果改善障碍、疾病或病症,这类改善可以使用本领域中已知的标准测试进行确定。所述术语还包括防止所述障碍或疾病发生或再发,例如预防性治疗或维持性治疗。

[0130] 本文使用的术语“ NK_2 受体相关障碍或疾病”是指与不恰当的 NK_2 受体活性(例如高于或低于正常 NK_2 受体活性)相关的病症或疾病。比正常 NK_2 受体活性高可能是由于受试者中正常数目 NK_2 受体的活性增加,或者可能是由于具有 NK_2 受体相关障碍或疾病的受试者中 NK_2 受体数目高于正常数目。比正常 NK_2 受体活性小可能是由于受试者中正常数目的 NK_2 受体活性降低引起,或者可能是由于患有 NK_2 受体相关障碍或疾病的受试者中 NK_2 受体数目少于正常数目。 NK_2 受体相关障碍或疾病包括例如严重抑郁性障碍、焦虑性障碍、肠易激综合征、炎性肠病、炎性气道病和尿失禁。 NK_2 受体相关障碍或疾病可以包括至少部分由 NK_2 受体介导的障碍或疾病。

[0131] “有效量”是这样的化合物的量,即当将所述化合物给予患有与 NK_2 受体活性相关的病症或疾病的受试者时获得有利结果的化合物的量,或者在体内或体外具有所需活性的化合物的量。对于与 NK_2 受体活性相关的障碍或疾病的情况,有利结果包括与所述障碍或病症相关的症状的程度或严重度降低,以及/或者与未进行治疗时相比受试者的生命质量提高。例如,对于具有严重抑郁性障碍的受试者,“有利结果”包括,与未以本发明的化合物治疗的受试者的评分比较,受试者的汉密尔顿抑郁评定量表(the Hamilton Depression Rating Scale)、汉密尔顿焦虑评定量表(the Hamilton Anxiety Rating Scale)、蒙哥马利-艾森伯格抑郁评定量表(the **Montgomery-Åsberg** Depression Rating Scale)、贝克抑郁评定量表(the Beck Depression Inventory)、亚利桑那性体验量表(the Arizona Sexual Experience Scale)或一般健康问卷评分(the General Health Questionnaire Scoring)(简表 36)评分的降低,上述每一项均是本领域技术人员已知的并且会在本文中进一步详述。

[0132] 对于患有焦虑性障碍的受试者,“有利结果”包括,与未以本发明的化合物治疗的受试者比较,受试者的汉密尔顿焦虑评定量表评分降低;苦恼和惊吓的情绪减少或情绪频率减少;惊恐发作的次数和/或持续时间减少;对社会境况的逃避减少;与特异恐怖症相关的恐惧减少;与创伤后应激障碍相关的幻觉重现、梦魇、抑郁及愤怒或易激惹情绪的发生或持续时间减少;以及强迫观念和/或强迫行为的出现减少。

[0133] 对于患有炎性肠病的患者,“有利结果”包括,与未以本发明的化合物治疗的受试者比较,减少了腹痛、呕吐、腹泻、便血和/或体重减轻。

[0134] 对于患有肠易激综合征的患者,“有利结果”包括,与未以本发明的化合物治疗的

受试者比较,减少了痉挛、腹痛、胃气胀、便秘和 / 或腹泻。

[0135] 对于患有炎性气道病的患者,“有利结果”包括,与未以本发明的化合物治疗的受试者比较,呼吸急促减少、肺中粘液减少和 / 或咳嗽发作的频率和 / 或持续时间减少。

[0136] 对于患有尿失禁的患者,“有利结果”包括,与未以本发明的化合物治疗的受试者比较,减少了尿泄漏和 / 或弄湿衣服。

[0137] 给予受试者的化合物的精确量将取决于所述障碍或疾病的类型和严重程度以及取决于受试者的特征,例如一般健康度、年龄、性别、体重和对药物的耐受性。本领域技术人员应能够根据这些因素和其他因素确定合适的剂量。

[0138] 本文使用的术语“受试者”、“患者”和“动物”可互换使用,包括但不限于牛、猴、马、羊、猪、家鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔、豚鼠和人。在一个实施方案中,所述受试者、患者或动物是哺乳动物。在另一个实施方案中,所述优选的受试者、患者或动物是人。

[0139] 分离本发明的化合物的方法:

[0140] 具有式 (I) 所示结构的化合物可按下文所述从受精卵中分离。

[0141] 受精卵分离物 - 制备

[0142] 在制备可以从其中分离式 (I) 的化合物的受精卵分离物中,将至少一个受精卵从该卵受精之日起孵化约 3- 约 15 天,更优选地约 3- 约 5 天,或更优选地约 6- 约 12 天,再更优选地约 7- 约 9 天中的任一时间。一般说来,所述受精卵被孵化一段时间,使血管发生开始和 / 或使胚胎发育成熟至肉眼可见该胚胎。所述卵可来自多个来源,例如鸟类、爬行动物类或产卵哺乳动物。一般说来,可从其中将胚胎或与胚胎相连的血管取出的任何卵都适用。所述卵优选地为鸟类的卵,可获自任何已经进行产卵繁殖的禽类,如鸡、鹅、鸭等。鸡卵是优选的,原因包括其可用性和可被大量生产的能力。孵育可在任何环境中进行,只要使所述卵在一个温度下保持较长时间使胚胎成熟即可。适合的孵育温度范围是约 20℃ - 约 60℃,更优选的范围是约 25℃ - 约 55℃,更优选的范围是约 35℃ - 约 45℃。一旦卵被孵育一段时间后,则可任选地通过任何合适的方法对其进行处理以减少外部微生物群或对其进行杀菌,所述方法如:用诸如乙醇(例如约 50%- 约 95% 的乙醇溶液)的溶剂清洗卵壳,然后使溶剂蒸发或干燥;或者通过将所述卵在紫外线 (UV) 光源下旋转一段合适的时间。优选地,在进一步处理所述卵之前将所有溶剂蒸发。然后打破卵以获得里面的内含物。可在无菌条件下手动或使用合适的机械设备将卵打破。此过程和 / 或所有或大部分上下文所述的过程均可在冷却的气氛(如约 5℃ 的气氛)中进行。

[0143] 所述卵的内含物被收集在一个容器如不锈钢容器中,所述容器优选地为经灭菌的和 / 或经冷冻的。取自所述容器或取自所述卵的内含物可任选地经受过滤处理,例如通过置于筛网上进行过滤。筛网孔可为约 0.5- 约 4mm,更优选地为约 1mm。所述筛网优选地为无菌的。

[0144] 任选地,所述卵的内含物和 / 或部分或全部的破裂卵壳可被直接置于所述筛网上。使所述卵的内含物和 / 或部分或全部的破裂卵壳在所述筛网上过滤一段时间,使得基本上不再有液体滴过所述筛网。破裂卵壳可在过滤过程之前、之中或之后从卵的内含物中除去。过滤后,固体或者固体和半固体保留物可包含胚胎、血管结缔组织、大部分或全部蛋清、大部分或全部卵带和澄清的液囊(clear sac)。半固体保留物可包含固体物质及粘性物质,例如胶状物质如蛋清。所述保留物或半固体保留物任选地可用合适的溶剂(如缓冲溶

液、无菌去离子水或任何合适的盐水溶液)清洗至少一次。例如,可使用无菌磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[0145] 可根据本文所述方法从一个卵中收集所述保留物然后对其进行冷冻干燥,或者可根据本文所述方法从一个或多个卵共同收集所述保留物,然后对其进行冷冻干燥。

[0146] 可将白色蛋清部分和/或胚胎与其他卵内含物基本分离。可通过任何合适的方法(如倾出白色蛋清部分)或通过抽吸将白色蛋清部分与其他内含物基本上分离。可手工或通过技术人员确定的其他合适方法将胚胎与白色蛋清部分基本上分离。本领域技术人员会认识到可同时将胚胎与白色蛋清部分和其他内含物基本上分离。例如,可使用镊子或其他合适的工具手工将胚胎从白色蛋清部分和其他内含物中取出。在某些情况下,可手工将胚胎的卵黄囊剥离,卵黄囊构成所述其他内含物的一部分。

[0147] 一旦胚胎与卵的白色蛋清部分和其他内含物基本上分离后,任选地用合适的溶剂(如缓冲溶液、无菌去离子水或任何合适的盐水溶液)将所述胚胎清洗至少一次。例如,可使用无菌磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[0148] 应理解,如果已经对卵的内含物进行过过滤处理,那么对于以下的方法而言,言及所述卵的内含物时实际上是指保留物。还应理解,可根据上文所述和下文所述的任何方法打破完整的受精卵、除去卵壳以及冷冻和冷冻干燥整个去壳的卵,以产生受精卵分离物。另外,可根据上文所述和下文所述的任何方法打破多于一个完整的受精卵、除去壳、将整个去壳的受精卵合并并混合成浆体,然后冷冻和冷冻干燥。

[0149] 卵的内含物或胚胎被置于至少一个可冷冻的容器中。所述容器可为例如试管、培养皿、烧杯、不锈钢托盘或塑料容器。优选地,所述内含物或胚胎在被从壳中取出后很快被冷冻,如约2小时内,更优选地在约1小时内,甚至更优选地在约0.5小时内或尽可能快。根据所述内含物或胚胎即将冷冻的时间长短,冷冻温度范围可为约-50℃到约10℃,更优选地为约-40℃到约5℃,甚至更优选地为约-35℃到约-25℃。优选地,将所述内含物或胚胎冷冻至少约6小时,更优选地至少约12小时,甚至更优选地至少约24小时。冷冻的内含物或胚胎可在一段时间后被冷冻干燥或冻干。所述内含物或胚胎可在冷冻干燥/冻干步骤之前被完全冷冻。

[0150] 任选地,可将冷冻或未冷冻的内含物或胚胎合并于合适的容器中(例如烧杯或塑料容器),并根据需要将其与合适的溶剂混合或掺合,形成浆体。所述溶剂可具有合适的水分,以使混和的内含物或胚胎变湿,并且能够在标准的实验室冷冻机中被冷冻。合适的溶剂包括水、水性缓冲物等。为了形成浆体,优选地混合所述内含物和/或胚胎。可以用例如手持混合器或其他合适的工具将所述内含物或胚胎混合或匀化。然后将所述浆体按上文所述冷冻并冷冻干燥。优选地,进行冷冻干燥的最终温度范围为约-80℃到约-10℃,更优选地为约-65℃到约-15℃,甚至更优选地为约-40℃到约-20℃,压力为约500毫托或技术人员可确定的其他合适压力。优选地,冷冻干燥过程在最终温度下维持的时间为约1-约6小时,更优选地为约2-约5小时,甚至更优选地为约3-约4小时。进行整个冷冻干燥过程的时间通常地为约15-约45小时,更通常地为约25-约35小时,甚至更通常地为约28-约32小时。

[0151] 然后,冷冻干燥的内含物、冷冻干燥的胚胎或冷冻干燥的浆体在需要时可被分散和/或粉碎以形成基本上均一的粉末。分别地或以较小的组进行冷冻干燥的内含物可在粉

碎步骤之前或之后被合并在一起,形成基本上均一的粉末。所述粉碎可例如使用合适的机器(如咖啡豆研磨机或锤磨机)以机械方法完成,或使用合适的工具(如玻璃棒)手工完成。合适的灭菌过程是不应对某些冷冻干燥组分有不利影响的灭菌过程。

[0152] 根据本文所述的任何方法,在贮存所述粉末或浓缩物前,可以将控制微生物生长的防腐剂掺入其中。代替所述防腐剂还可以在所述制备的另一阶段(包括在冷冻干燥或浓缩步骤前)加入而非加入到所述粉末或浓缩物中;或者所述防腐剂还可以在所述制备的另一阶段(包括在冷冻干燥或浓缩步骤前)加入并且会被加入到所述粉末或浓缩物中。合适的防腐剂包括常见的食品防腐剂如 0.5%w/w 的苯甲酸钠和 0.2%w/w 的山梨酸钾。其他合适的防腐剂可由技术人员选择。

[0153] 用本文所公开的方法生产的粉末可被储存在合适的、基本气密性的容器中。合适的容器包括塑料袋、桶、塑料容器、瓶、它们的组合等。例如,所述粉末可在受控的无菌条件下被包装至带有防损安全封的无菌聚乙烯/聚丙烯瓶中。所述粉末可在基本干燥的惰性气体(如氮气)中储存。所述粉末优选地存储在室温或更低温度下,例如约 10℃到约 25℃,更优选地约 15℃到约 -20℃的温度下。为了长期储存,所述粉末优选地存储在约 -10℃或更低温度下,或者更优选地,约 -20℃或更低温度下。所述粉末可在基本干燥的气氛中存储一段时间。所述粉末也可被真空包装。

[0154] 也可通过以下方式制备浆体:将至少一个受精卵的内含物或胚胎与卵壳分离,并将所分离的内含物或胚胎合并于合适的容器中。分离的内含物或胚胎可在此步骤中被冷却。例如,可将所述容器置于冰上以促进冷却。可以通过上述的方法混合所述内含物或胚胎以产生浆体。所述浆体可按上文所述被冷冻干燥,或者如下文所述部分地或全部地用于提取步骤。

[0155] 所述浆体还可以与水性溶液混和一段时间。所述水性溶液可包括水、水性缓冲液或任何其他水性溶剂。如果所述水性溶液包含水,那么所述水优选地为蒸馏水,更优选地,还在使用前已去除离子。例如,可使用反渗透(R.O.)对所述水进行处理。所述浆体和溶液可通过例如搅拌一段时间进行混和,所述时间的范围为约 5-约 60 分钟,更优选的范围为约 10-约 45 分钟,甚至更优选的范围为约 15-约 40 分钟。理想地,所述水性溶液与浆体内含物充分接触,从而使所述溶液中任何基本上亲水的分子都溶解在所述水性溶液中。所使用的水性溶液的体积可与所述浆体体积基本所相等,但也可为所述浆体体积的 1.5 倍、2 倍、或甚至 3 倍。任选地,可在混合步骤中轻微加热所述混合物。混合后,可通过合适的方法(如离心或过滤)基本上除去所述混合物中的任何固体部分,而使所述水性溶液基本上澄清。澄清的水性部分随后可根据本文所述方法被冷冻和冷冻干燥以产生粉末,所述粉末可任选地被灭菌。

[0156] 通过任何上述方法产生的浆体可与基本上疏水的溶剂相混合。所述基本上疏水的溶剂优选地为经冷冻的。合适的疏水溶剂包括例如醚、三氯甲烷、己烷、石油醚或乙腈。例如,可使用醚尤其是乙醚。如上文所述,将所述浆体与所述疏水溶剂混合一段时间。相关领域的技术人员可认识到,使用基本上疏水溶剂的方法的任何步骤都应在通风橱或类似设备中进行,且所述溶剂应保持远离明火或热源。混合一段时间之后,可通过合适的方法(如离心或过滤)将所述混合物的固体部分从溶剂部分中基本上除去。所述溶剂部分将主要包含疏水溶剂部分,也可包含水性部分。所述溶剂部分可被转移到一个分液漏斗或基本等效的

装置中以将所述水性部分与所述疏水溶剂部分分开。如果顶层是所述疏水溶剂部分,则可将它从顶部吸出,或在底部水层被移除后将其从分液漏斗中移出。或者,所述底部水性部分可被冷冻,从而使所述顶部含醚层被倒出。所述水性部分可用疏水溶剂萃取多次,如萃取约 3 次。所述疏水溶剂与所述水性部分的体积可基本上相等,或可为所述水性溶剂体积的 1.5 倍、2 倍、或甚至 3 倍。其他比率也可能是合适的。

[0157] 萃取过程之后,可以合并所有疏水分离物并用合适的方法浓缩。浓缩的分离物可在低于室温的温度(如约 5°C)下储存在基本上气密的合适容器如密封的小瓶中。

[0158] 可在萃取步骤前使通过上述任何方法生产的浆体澄清。优选的澄清步骤包括过滤法,使用过滤器如滤网或者滤纸或滤垫。其他澄清步骤可包括离心法。可在进一步澄清之前向通过过滤步骤产生的滤液中加入助滤剂如 Superflow DE™。所得到的滤液中的一些可在合适的容器中被冷冻以进行冷冻干燥。另外,所得到的滤液中的一些可与上述疏水溶剂混合从而使得形成水层和疏水层。各层可如本文所述被分离、浓缩和储存。

[0159] 通过本文所述的多种方法制备的受精卵分离物可以通过反复的水性溶剂和 / 或疏水溶剂萃取进行浓缩。

[0160] 具有式(I)所绘的结构的化合物可以使用例如标准柱色谱技术从所述受精卵分离物中分离。例如,可以如上文所述制备并冷冻干燥所述受精卵分离物的浆体。然后,可以将所述冷冻干燥的产物在研磨器中粉碎,并且(如果需要)可与一种或多种防腐剂(例如苯甲酸钠(例如 0.5%w/w)和 / 或山梨酸钾(例如 0.2%w/w))混合。然后,可以将最终制得的粉末上样至高压液相色谱(HPLC)柱上,以合适的溶剂(例如多种浓度的甲醇或乙腈或者溶剂的混合物)洗脱。将所述洗脱物的化合物级分收集并且进行脱水,或者(如果需要的话)使用例如不同的柱、不同溶剂或不同溶剂浓度进行另一轮的柱色谱法。

[0161] 所需级分的纯度可以使用例如 HPLC 或本领域技术人员已知的其他方法监测,并且(如果需要)所述级分还可以使用本领域技术人员已知的技术进一步纯化。

[0162] 一旦级分或级分的组合足够纯净,则可以使用本领域技术人员已知的方法确定所述活性化合物的结构及其生物活性。例如,所述活性化合物的生物活性可以使用 NK₂ 受体结合测定法和 / 或本领域技术人员已知的受体活性测定法进行评估。

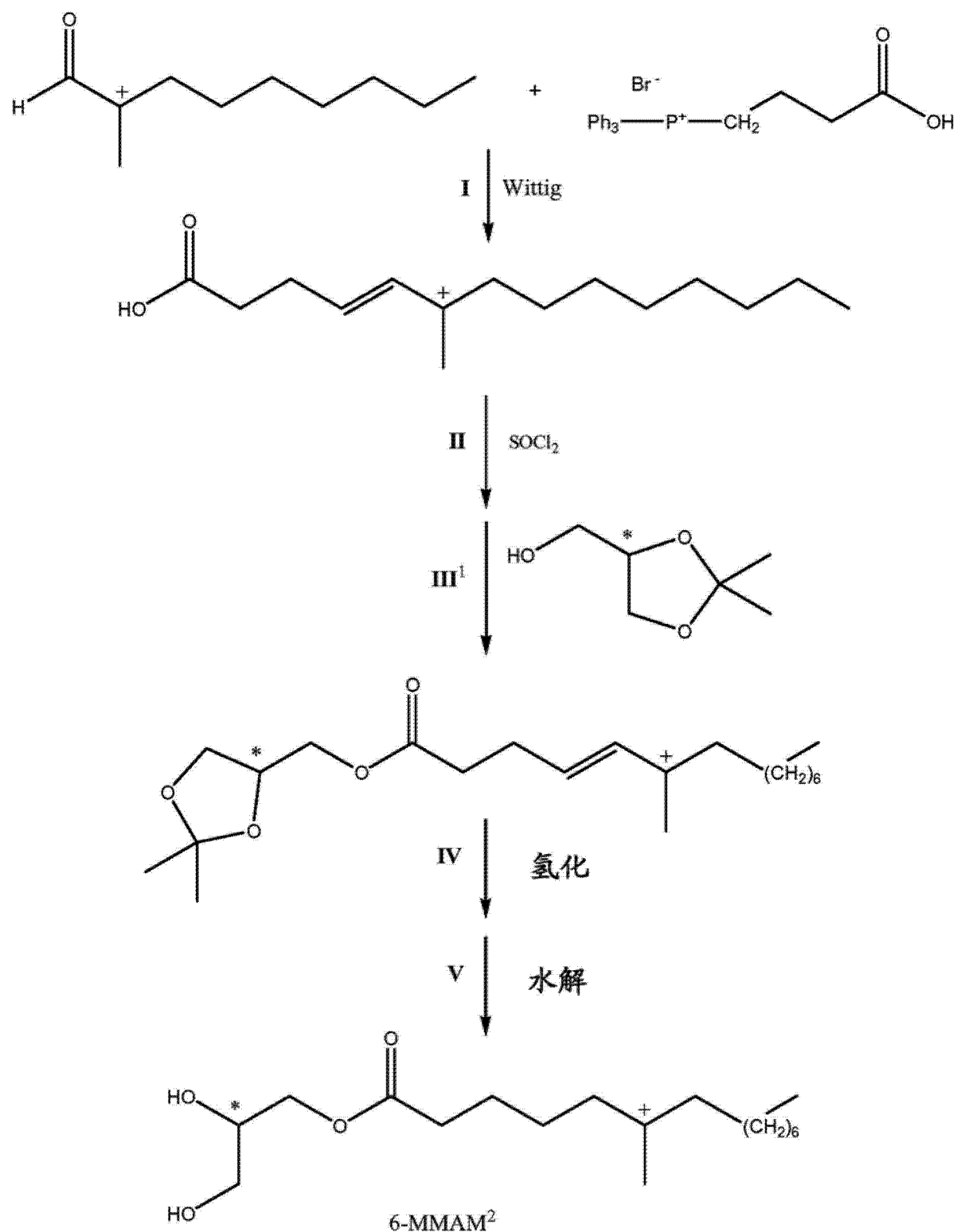
[0163] 合成本发明的化合物

[0164] 本发明的优选化合物 6- 甲基肉豆蔻酸单甘油酯的立体异构体混合物可依照方案 A 合成。

[0165] 因此,使得外消旋的 2- 甲基癸醛 [19009-56-4] 与三苯基丁酸溴化磷 [17857-14-6] 反应,以在纯化后得到 6- 甲基 -4- 烯 - 十四烷酸。类似的酰基氯是用亚硫酰氯制备并用外消旋异丙叉甘油直接处理,然后进行氢化。将异丙叉用 HCl 除去,以得到立体异构体混合物形式的 6- 甲基肉豆蔻酸 1- 甘油酯。

[0166] 方案 A

[0167]

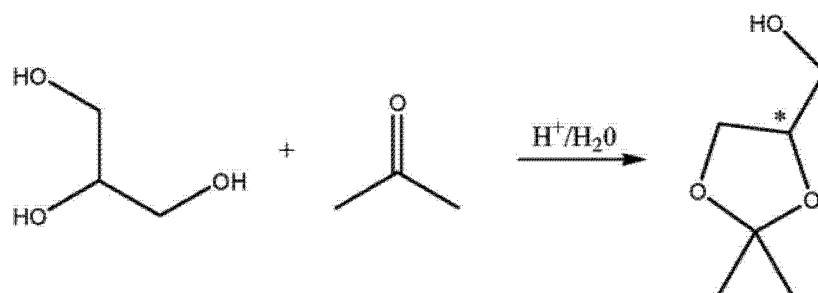


[0168] 1. 步骤 III 的二氧化戊环可获自 Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, U. S. A. , 或者可以依照方案 B 中所示的路径制备。

[0169] 2. 为了简洁 :6- 甲基肉豆蔻酸单甘油酯在本文中被称为 6-MMAM。6-MMAM 也被称为 6- 甲基肉豆蔻酸 1- 甘油酯和 6- 甲基缩水甘油基肉豆蔻酸酯。

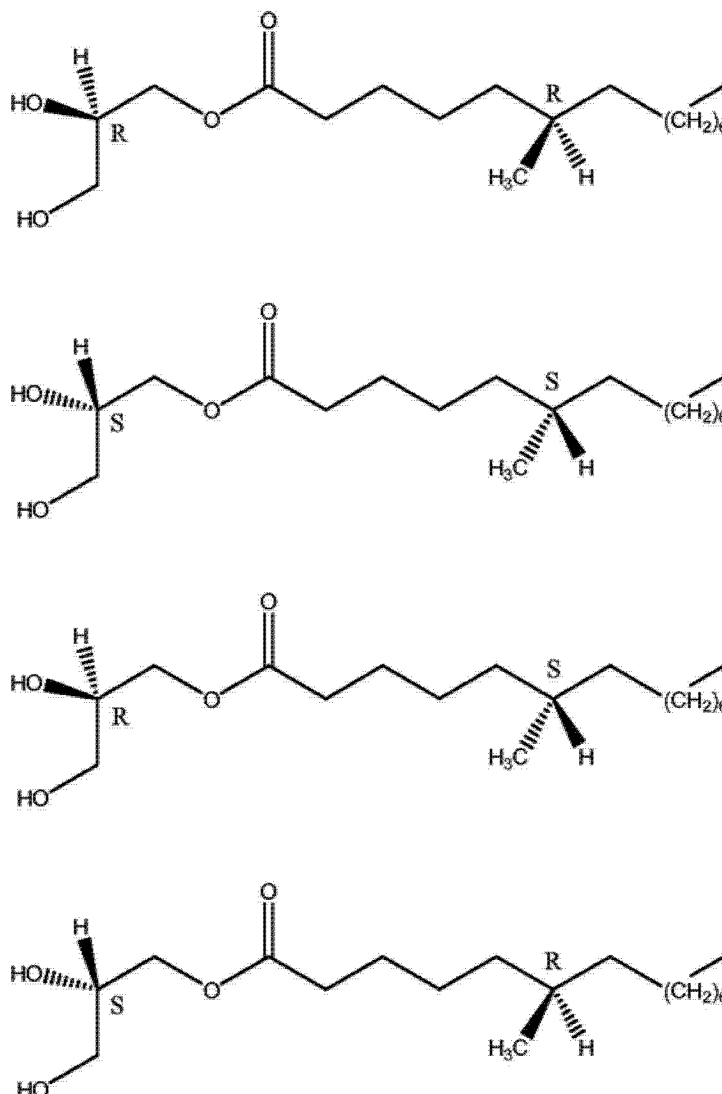
[0170] 路线 B

[0171]



[0172] 6-MMAM 有两个手性中心, 因此存在四种立体异构体:

[0173]

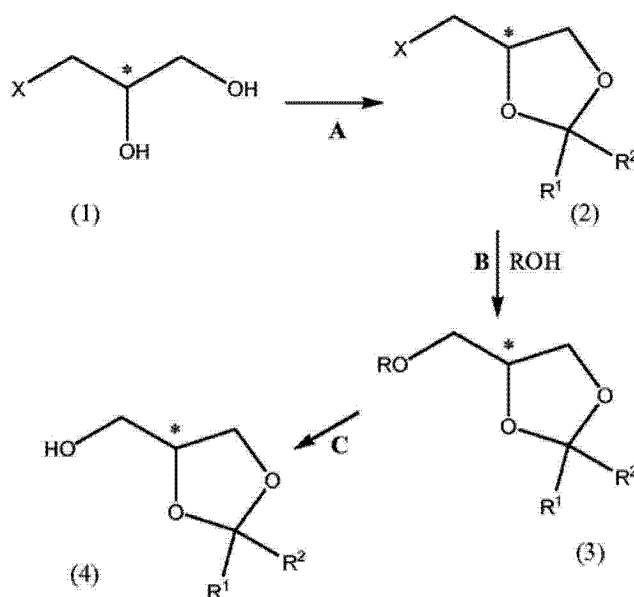


[0174] 方案 A 中所示的合成路径可产生所有 4 种立体异构体的混合物, 但可以进行修改以得到 6-MMAM 的立体异构体。

[0175] 因此, 方案 A 的步骤 III 可以通过使用所示的 2, 2-二甲基-1, 3-二氧戊环的立体异构体(在 C* 处的 R 同分异构体或 S 同分异构体)或其他合适的 1, 3-二氧戊环进行修改。Hinoue 等人的美国专利 No. 6, 143, 908 描述了制备方案 C 的 1, 3-二氧戊环-4-甲醇化合物的方法。

[0176] 方案 C

[0177]



[0178] Hinoue 等人说明, 方案 C 的化合物 (1) 的优选实例有 3-氯-1,2-丙二醇和 3-溴-1,2-丙二醇, 所述化合物的 R^1 和 R^2 可以相同或不同, 并且可以是氢、 C_1 - C_4 烷基或苯基。方案 A 的步骤 III 中引入的二氧化戊环相当于方案 C 中的 R^1 和 R^2 都是甲基基团的化合物。换句话说, 在方案 C 的步骤 A 中使用丙酮将导致方案 A 中所示的二氧化戊环的形成。Hinoue 等人证明了使用 (R)-3-氯-1,2-丙二醇作为方案 C 中的起始化合物制备 (S)-2,2-二甲基-1,3-二氧化戊环-4-甲醇。

[0179] (R)-3-氯-1,2-丙二醇 (CAS No. 57090-45-6) 和 (S)-3-氯-1,2-丙二醇 (CAS No. 60827-45-4) 可获自 TCI America, 9211N. Harborside Street, Portland, OR 97203, U. S. A, 因此它们可以用于产生 (S)-2,2-二甲基-1,3-二氧化戊环-4-甲醇和 (R)-2,2-二甲基-1,3-二氧化戊环-4-甲醇。

[0180] (R)-4-氯甲基-2,2-二甲基-1,3-二氧化戊环 (CAS No. 57044-27-3) 和 (S)-4-氯甲基-2,2-二甲基-1,3-二氧化戊环 (CAS No. 60456-22-6) 可获自 Ivy Fine Chemicals Corporation of 1879 Old Cuthbert Road, Suite 23, Cherry Hill, NJ 08034, USA。它们中的任一个可以被引入方案 C 的步骤 B (Hinoue 等人的方法) 中, 因为 $R^1=R^2$ = 甲基使得不需要方案 C 的步骤 A。

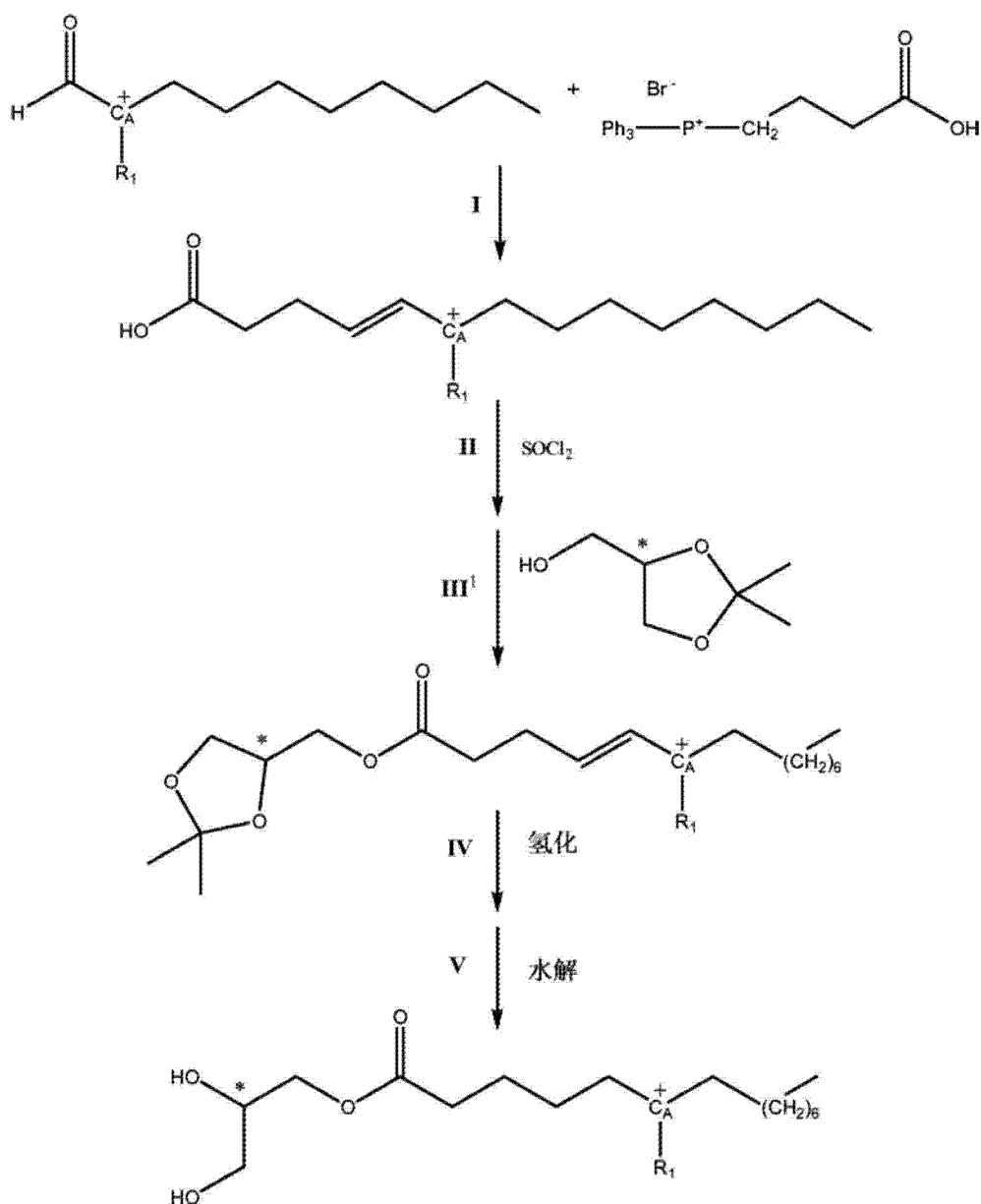
[0181] 方案 A 的步骤 III 中 1,3-二氧化戊环在温和条件下水解的实例记载于例如 J. Sun、Y. Dong、L. Cao、X. Wang、S. Wang、Y. Hu, J. Org. Chem., 2004, 69:8932-8934 和 R. Dalpozzo、A. De Nino、L. Maiuolo、A. Procopio、A. Tagarelli、G. Sindona、G. Baroli, J. Org. Chem., 2002, 67:9093-9095 中。

[0182] 6-MMAM 中的第二手性中心 (C^+) 在方案 A 的第一步骤中通过 2-甲基癸醛引入。

[0183] 如方案 D 中所示, 方案 A 的合成可被改变以获得式 (1) 的其他化合物。

[0184] 方案 D

[0185]

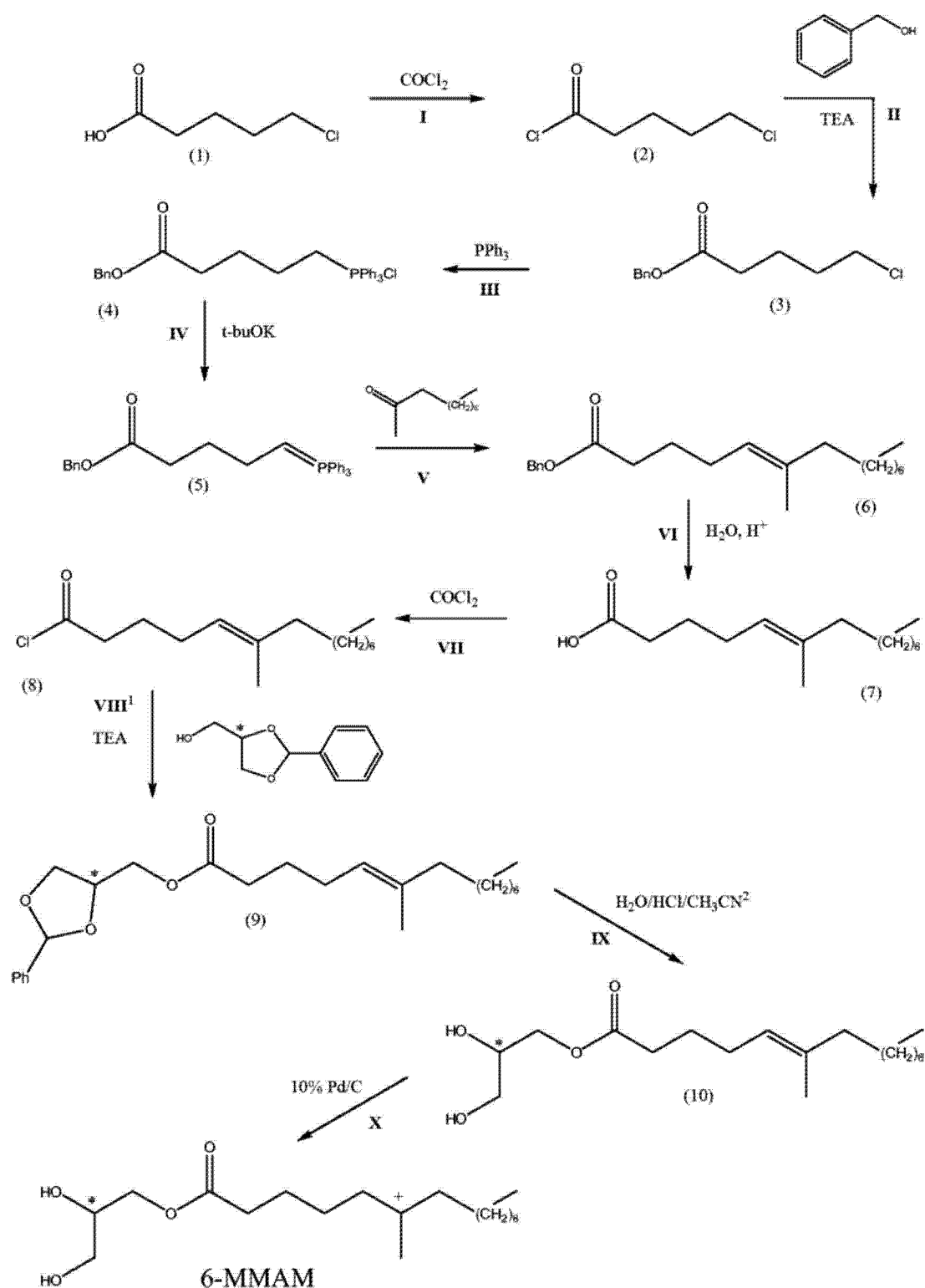


[0186] 材料可以依照方案 D 中所示的通式选择,以得到其中 A 和 B 均为 -OH、V 和 W 均为氧、X 为 $-(CH_2)_4-$ ($m=3$)、Y 为 -H 且 Z 为 $-(CH_2)_6-$ ($n=7$) 的式 (1) 的本发明化合物。技术人员可改变每个步骤的反应条件以适合所选择的具体材料。

[0187] 优选的本发明化合物 6-甲基肉豆蔻酸单甘油酯还可以依照例如方案 E 合成。

[0188] 路线 E

[0189]



[0190] 1. 步骤 VIII 的二醇环可以依照方案 B 中所示的路径制备。

[0191] 2. R. O. Adlof, W. E. Neff, E. A. Emken, and E. H. Pryde, Journal of the American Oil Chemists' Society, 1977, 54(10):414-416.

[0192] 方案 E 中所示的合成路径可产生所有 4 种立体异构体的混合物,但可以被修改以得到所述 4 种立体异构体中的每一种。

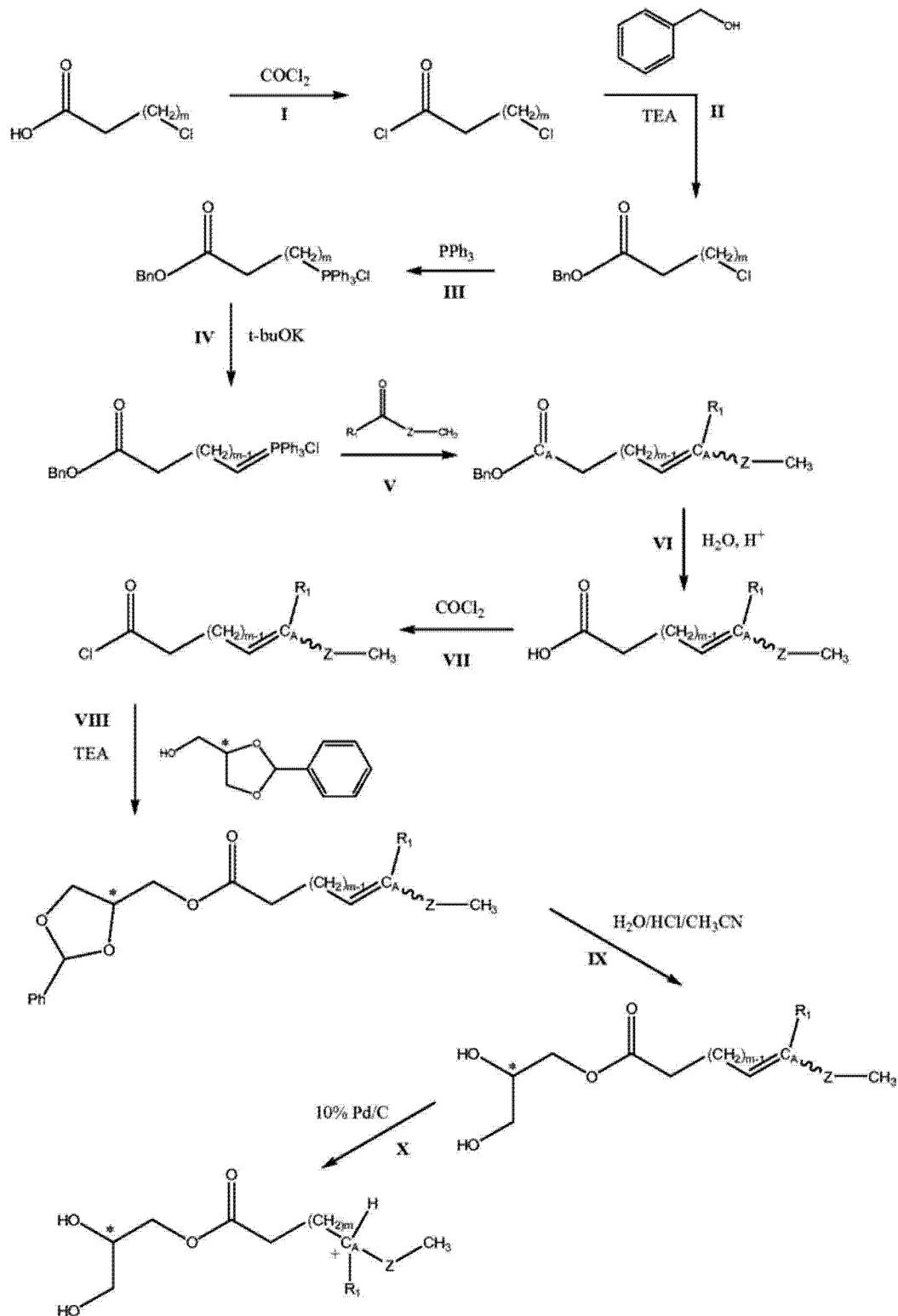
[0193] 因此方案 E 的步骤 VIII 可以如方案 A 的步骤 III 和方案 C 所述进行修改。

[0194] 6-MMAM 中的第二手性中心(C*)可以通过还原方案 E 中步骤 X 中的双键而引入。化

合物(6)(方案E的步骤V的产物)可以在其中如所示 Witting 反应中所示例的较长烷基链互相反式形成的条件下制备。C=C 键的不对称氢化将导致在 6-MMAM 的 C-6 处形成 R 构型或 S 构型。C=C 键的不对称氢化是公知的。参见例如 de Paule 等人的美国专利 No. 6, 878, 665。

[0195] 方案 F

[0196]



[0197] 材料可以依照方案 F 中所示的通式选择,以得到其中 A 和 B 均为 $-\text{OH}$ 、V 和 W 均为氧、 R_1 为 $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$ 或为 $-\text{H}$ 、p 为 0-3 的整数、X 为 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、Y 为 $-\text{H}$ 、Z 为 $-(\text{CH}_2)_n-$ 且 m 和

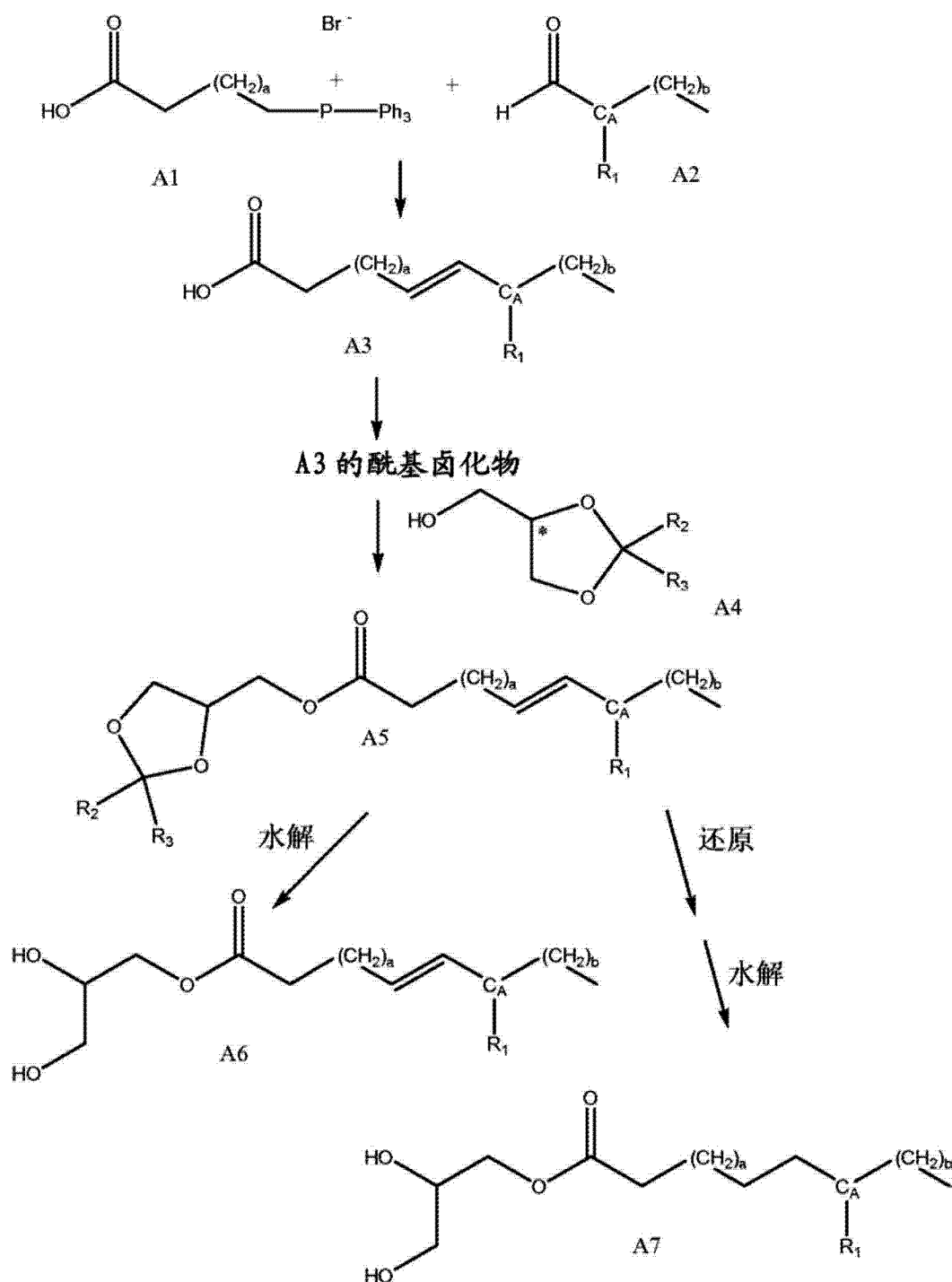
n 为整数(其中 $m=1-5$ 且 $n=4-14$)的式(1)的本发明化合物。技术人员可改变每个步骤的反应条件以适合所选择的具体材料。

[0198] 立体化学纯的本发明化合物是其中至少 90% 的所述化合物具有所需的立体化学(例如在 C^+ 处为 R 且在 C^* 处为 S、或者在 C^+ 处为 R、S 且在 C^* 处为 R 等)的化合物。更优选地,所述化合物为 92% 立体化学纯的,还更优选 94% 立体化学纯的,还更优选 96% 立体化学纯的,还更优选 98% 立体化学纯的,最优选大于 99% 立体化学纯的。基本上立体化学纯的化合物为所需旋光立体异构体(一种或多种)的至少 96%。

[0199] 式 A6 或 A7 的化合物的制备方法显示于方案 G 中。所述方法包括使化合物 A1 和 A2 反应以形成烯基化合物 A3。然后形成 A3 的酰基卤化物,它与二氧戊环 A4 反应形成 A5, A5 然后可水解形成 A6 或者 A5 的 C=C 双键还原,随后二氧戊环水解,形成化合物 A7。

[0200] 方案 G

[0201]



[0202] 其中： a 为整数 1-3； b 为整数 1-11； $4 \leq a+b \leq 12$ 且 R_1 为 $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_3$ ；且 p 为整数 0-3。优选地， p 为 0。 R_2 和 R_3 可以相同或不同，可以是适合所述反应的任何合适基团。具体的基团包括 Hinoue 公开的那些基团：氢、 C_1 - C_4 烷基或苯基。

[0203] 二氧戊环 A4 的 R 或 S 立体异构体可以用于得到 A6 或 A7，根据需要，它们是在 A6 或 A7 的甘油部分的 C-2 处是立体化学纯的。

[0204] 式(I)化合物的功能类似物：

[0205] 式(I)化合物的功能类似物可以使用本领域技术人员已知的方法制备。例如，依照上述方法分离和鉴定或合成的式(I)的化合物可以被定向或随机的化学修饰，例如以卤素替换氢、以不同烷基替换一个烷基、以烷基替换烷氧基、以烷氧基替换烷基、酰化、烷基化、

酯化、酰胺化等,以产生所述化合物的结构类似物,其可以使用本文描述的方法或本领域技术人员已知的其他方法测试生物活性(例如与 NK_2 受体的结合,或者受体活性导致细胞内钙浓度变化)。

[0206] 获得式(I)化合物的功能类似物的另一方式是通过合理的设计。这可以通过结构信息和计算机建模实现。在对靶分子和化合物之一或两者中进行小改变时对靶分子-化合物相互作用的预测可以使用分子建模软件和计算密集型计算机进行。分子建模系统的实例有 CHARMM 和 QUANTA 程序,Accelrys Inc., San Diego, CA。CHARMM 可实现能量最小化和分子动力学功能。QUANTA 可实现对分子结构的构建、图形建模和分析。QUANTA 允许对分子彼此之间行为的交互构建、修饰、可视化和分析。可筛选和图示化学物质的其他计算机程序是本领域技术人员已知的。也可以对通过合理的药物设计得到的功能类似物使用本文描述的方法或本领域技术人员已知的其他方法测试生物活性(例如与 NK_2 受体的结合,或者受体活性导致细胞内钙浓度变化)。

[0207] 本发明化合物的治疗用途:

[0208] 如编号为 WO 2009/086634 的 PCT 公开文本(其全部教导通过引用的方式纳入本文)中所述,受精卵分离物可用于治疗患有心理健康障碍的患者,包括抑郁心境障碍,例如严重抑郁性障碍、精神抑郁症、双相型障碍抑郁相、一般医疗条件引起的抑郁例如与痴呆或情感分裂性精神障碍相关的抑郁、药物诱导的抑郁和季节性情感障碍、焦虑性障碍例如一般焦虑症、社交恐怖症、惊恐性障碍和性功能障碍。

[0209] 还如编号为 WO 2009/086634 的 PCT 公开文本中所述的,已经确定,本文所述的受精卵分离物可拮抗一些配体与其受体的结合相互作用。具体而言,已经发现所述受精卵分离物具有将神经递质神经激肽 A (NKA)从其受体神经激肽 2 (NK_2)受体上替换下来的能力。

[0210] 还已知许多疾病和病症与对 NK_2 受体的调节相关。这类疾病或病症包括抑郁性心境障碍,例如严重抑郁性障碍(参见例如, Dableh, Ahlstedt, Michale, Louis, Stein berg, Salomé, Holmes, Steinberg, Husum)、焦虑症(参见例如, Ahlstedt, Michale, Louis, Greibel, Steinberg, Stratton, Teixeira, Walsh, Salomé, Holmes)、肠易激综合征和炎症肠病(参见例如, Ahlstedt, Lecci, Evangelista, Toulouse)、炎症气道病例如哮喘或慢性阻塞性肺病(COPD)(参见例如, Bai, Pinto, Khawaja)和尿失禁(参见例如, Ahlstedt, Rizzo)。此外已证明, NK_2 受体的拮抗剂如沙瑞度坦(saregutant)(SR 48964)可用于在动物模型中促进抗抑郁药样作用(Salomé, Dableh, Steinberg, Michale, Louis)和抗焦虑作用(Teixeira, Salomé, Griebel, Michale, Louis),并且已经进行了在人体中的研究。调节 NK_2 受体的活化(例如通过抑制 NK_2 的一种或多种内源性配体(例如 NKA)与其受体的结合),可减少或消除与 NK_2 受体活性相关的障碍或疾病。

[0211] 具有式(I)示出的结构的化合物已经如本文所述被从所述受精卵分离物分离,并具有将神经递质神经激肽 A (NKA)从其 NK_2 受体上替换下来的能力。还已经合成了式(I)的化合物,并且发现其可将神经递质神经激肽 A (NKA)从 NK_2 受体上替换下来并且可改变下游细胞内钙水平。因此,式(I)化合物、式(I)、以及其功能类似物和其可药用盐可用于治疗与 NK_2 受体活性相关的障碍或疾病。

[0212] 因此,本发明的另一方面涉及一种使用式(I)化合物、式(I)以及其功能类似物和可药用盐治疗与 NK_2 受体活性相关的障碍或疾病的方法,所述方法包括步骤:将治疗有效量

的式(1)化合物、式(I)或其功能类似物或可药用盐给予需要其的患者。所述与NK₂受体活性相关的障碍或疾病可以是例如抑郁性心境障碍,例如严重抑郁性障碍、焦虑症、炎性肠病、肠易激综合征、炎性气道病或尿失禁。

[0213] 本领域技术人员可以理解,式(1)化合物、式(I)以及其功能类似物或其可药用盐可以用于治疗抑郁相关的障碍或病症,例如脑或神经系统的障碍、药物滥用、进食障碍和激素紊乱,例如甲状腺功能不全、性腺机能减退症、绝经等。另外,这类化合物或者其类似物或其可药用盐可以用于治疗已证明抗抑郁药对其有效的其他病症,例如与绝经、疼痛和戒烟相关的潮热。

[0214] 在用于治疗与NK₂受体活性相关的障碍、疾病或病症的方法中,所述患者在所述治疗的同时还可以进行或不进行心理治疗。

[0215] 本发明的化合物可配制为多种剂型以及以多种剂型给药,所述剂型例如那些适合于通过以下途径给药的剂型:口服途径(包括含服、舌下给药和经口吸入)、经鼻途径、局部途径(包括含服、舌下给药和经皮给药)或肠胃外途径(包括皮下给药、肌肉给药、静脉内给药或真皮内给药)。特别优选的是适合于通过口服途径给药的剂型。其他优选的剂型包括那些适合于通过阴道或直肠途径给药的剂型,例如栓剂。

[0216] 药物组合物:

[0217] 本发明提供了用于治疗与NK₂受体活性相关的障碍或疾病的组合物,所述障碍或疾病例如抑郁性心境障碍(例如严重抑郁性障碍)、焦虑性障碍、肠易激综合征、炎性肠病、炎性气道病或尿失禁。在一个实施方案中,所述组合物包含一种或多种本发明的化合物或其可药用盐。在另一实施方案中,本发明的组合物包含一种或多种本发明的化合物或其可药用盐,以及一种或多种其他预防剂或治疗剂。在另一实施方案中,所述组合物包含一种本发明的化合物或其可药用盐和一种可药用载体(稀释剂或赋形剂)。在另一实施方案中,配制所述组合物,使得它穿过血脑屏障。

[0218] 本发明的组合物可以为药物组合物或单个单位剂型。本发明药物组合物和剂型包含相对量的一种或多种活性成分并以如下方式配制:给定的药物组合物或剂型可用于治疗与NK₂受体活性相关的障碍或疾病。优选的药物组合物和剂型包含一种式(1)化合物、式(I)或其功能类似物或可药用盐,任选与一种或多种额外的活性剂组合。

[0219] 本发明的单个单位剂型适合用于口服、经粘膜(例如鼻、舌下、阴道、颊或直肠)、肠胃外途径(包括皮下、静脉内、单次快速静脉注射(bolus injection)、肌肉或动脉内)或经皮给予患者。剂型的实例包括但不限于:片剂;囊片(caplet);胶囊例如软弹性明胶胶囊;扁囊剂;糖锭剂(troch);锭剂;分散剂;栓剂;软膏剂;泥敷剂(泥罨剂);糊剂;粉剂;敷料;乳膏;硬膏剂;溶液剂;贴片(patch);气雾剂(例如鼻喷剂或吸入剂);凝胶剂;适合口服或粘膜给予患者的液体剂型,包括悬液剂(水性或非水性液体悬液剂、水包油乳剂或油包水液体乳剂)、溶液剂和酏剂。

[0220] 本发明的剂型的组成、形状和类型一般随其用途而变化。例如,与用于治疗相同适应症的口服剂型相比,适合用于粘膜给药的剂型可以包含更少量的活性成分(一种或多种)。本发明的这方面是本领域技术人员易于理解的。参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18th ed., Mack Publishing, Easton, PA。

[0221] 一般的药物组合物和剂型包含一种或多种赋形剂。合适的赋形剂是药学和/或制

剂化学领域技术人员公知的,合适的赋形剂的非限制性实例在本文中给出。具体赋形剂是否合适整合进入药物组合物或剂型取决于本领域中公知的多种因素,包括但不限于所述剂型将给予患者的方式。例如口服剂型(例如片剂)可以包含不适合用于肠胃外剂型的赋形剂。

[0222] 本发明还涵盖包含一种或多种可降低活性成分分解速率的化合物的药物组合物和剂型。这类化合物(本文中称为“稳定剂”)包括但不限于抗氧化剂,例如抗坏血酸、pH 缓冲剂和盐缓冲剂。

[0223] 口服剂型:

[0224] 适合用于口服给药的本发明药物组合物可呈现为离散剂型,例如但不限于片剂(例如咀嚼片剂)、囊片、胶囊剂和液体剂(例如有味糖浆)。这类剂型包含预设量的活性成分,并且可以通过本领域技术人员公知的药学方法制备。通常参见 Remington's Pharmaceutical Sciences(1990)18th ed., Mack Publishing, Easton, PA。

[0225] 本发明的一般口服剂型可通过以下方式制备:将所述活性成分(一种或多种)与至少一种赋形剂的混合物根据常规制药化合技术进行结合。赋形剂可为多种形式,取决于所希望的制剂给药形式。例如,适合用于口服液体剂或气雾剂剂型的赋形剂包括但不限于水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂和着色剂。适合用于固体口服剂型(例如粉剂、片剂、胶囊剂和囊片)的赋形剂实例包括但不限于淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

[0226] 由于片剂和胶囊剂易于给药,它们代表最有利的口服剂量单位形式,在此情形下使用固体赋形剂。如果需要,片剂可以通过标准水性或非水性技术进行包衣。这类剂型可通过任何药学方法制备。通常,药物组合物和剂型通过以下方式制备:将所述活性成分与液体载体、细分散的固体载体或者与这两者一起均匀且充分地混合,然后如果需要,将所述产品塑形成所需形式。

[0227] 例如,片剂可以通过压缩或模塑制备。压缩片剂可以通过以下方式制备:在合适的机器中压缩自由流动形式(例如粉剂或颗粒剂)的活性成分,任选与赋形剂混合。模塑片剂可以通过在合适的机器中模塑用惰性液体稀释剂湿润的粉末化合物的混合物而制备。

[0228] 可用于本发明口服剂型的赋形剂实例包括但不限于,粘合剂、填充剂、崩解剂和润滑剂。适合用于药物组合物和剂型的粘合剂包括但不限于玉米淀粉、马铃薯淀粉或其他淀粉、明胶、天然和合成树胶例如阿拉伯胶、藻酸钠、藻酸、其他藻酸盐、粉末状黄蓍胶、瓜尔胶、纤维素及其衍生物(例如乙基纤维素、乙酸纤维素、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、预胶凝淀粉、羟丙基甲基纤维素(例如 No. 2208、2906、2910)、微晶纤维素、及它们的混合物。

[0229] 微晶纤维素的合适形式包括但不限于以 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105 (可获自 FMCCorporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) 市售的物质和它们的混合物。一种具体的粘合剂是以 AVICELRC-581 市售的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物。合适的无水或低含水量的赋形剂或添加剂,包括 AVICEL-PH-103J 和 Starch 1500LM。

[0230] 适合用于本文公开的药物组合物和剂型的填充剂实例包括但不限于滑石、碳酸钙(例如颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉末状纤维素、葡萄糖结合剂、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨

糖醇、淀粉、预胶凝淀粉、及它们的混合物。本发明药物组合物中的粘合剂或填充剂一般以所述药物组合物或剂型的约 50 重量 % 至约 99 重量 % 存在。

[0231] 崩解剂用于本发明的组合物中以提供当暴露于水性环境时崩解的片剂。包含太多崩解剂的片剂在贮存期间可能崩解,而包含太少崩解剂的片剂可能不会以需要的速度或在需要的条件下崩解。因此,应将既不太多也不太少以便不会不利地影响所述活性成分释放的足够量崩解剂用于形成本发明的固体口服剂型。所用崩解剂的量基于制剂类型而变化,并且是本领域普通技术人员容易辨别的。一般的药物组合物包含约 0.5 至约 15 重量 % 的崩解剂,优选约 1 至约 5 重量 % 的崩解剂。

[0232] 可以用于本发明的药物组合物和剂型中的崩解剂包括但不限于琼脂-琼脂、藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯聚吡咯烷酮、波拉克林钾(polacrillin potassium)、淀粉乙醇酸钠、马铃薯淀粉或木薯淀粉、其他淀粉、预胶凝淀粉、其他淀粉、粘土、其他藻胶、其他纤维素、树胶、和它们的混合物。

[0233] 可以用于本发明的药物组合物和剂型中的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、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、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油或大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂、及它们的混合物。其他润滑剂包括例如 Syloid 硅胶(AEROSIL200,由 Baltimore, Md. 的 W. R. Grace Co. 生产)、合成二氧化硅的凝固气雾剂(由 Plano, Tex. 的 Degussa Co. 销售)、CAB-O-SIL (Boston, Mass. 的 Cabot Co. 销售的一种致热的二氧化硅产品)、及它们的混合物。如果使用,则润滑剂一般以少于掺入其的药物组合物或剂型的约 1 重量 % 的量使用。

[0234] 控释剂型;

[0235] 本发明的活性成分可以通过控释的方式或者通过本领域普通技术人员公知的递送装置给药。实例包括但不限于美国专利 No. 3,845,770 ;3,916,899 ;3,536,809 ;3,598,123 ; 和 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,这些专利每一篇的全部教导通过引用的方式纳入本文。这类剂型可以用于提供一种或多种活性成分的慢释或控释,使用例如羟丙甲基纤维素、其他聚合物基质、凝胶剂、透性膜、渗透系统、多层涂层、微粒、脂质体、微球或它们的组合来提供所需的多种比例的释放分布。本领域普通技术人员已知的合适的控释制剂(包括本文描述的那些)可以容易地被选择用于本发明的化合物。本发明因此涵盖适合用于口服给药的单个单位剂型,例如但不限于适合用于控释的片剂、胶囊、软胶囊和囊片。

[0236] 所有控释药物产品均具有以下共同目标:与它们的非受控对应物相比改善的药物治疗。理想地,在医学治疗中使用最佳设计的控释制剂的特征在于应用最少量的药物物质来在最少量时间内治愈或控制病症。控释制剂的优点包括长期的药物活性、降低的给药频率和增加的患者顺应性。

[0237] 大多数控释制剂被设计成最初释放可快速地产生所需治疗效果的药物(活性成分)量,并逐渐和连续地释放其他的药物量来在较长时间内保持该治疗或预防效果的水平。为了保持身体中该恒定的药物水平,所述药物必须以可替代被代谢的和从身体排泄的药物量的速度从所述剂型中释放。活性成分的控释可以被多种条件刺激,所述条件包括但不限于 pH、温度、酶、水或其他生理条件或化合物。

[0238] 肠胃外剂型：

[0239] 肠胃外剂型可以通过多种途径给予患者，所述途径包括但不限于皮下、静脉内（包括单次快速静脉注射）、肌内和动脉内。由于它们的给药一般会绕过患者抵御污染物的天然防御系统，肠胃外剂型优选是无菌的，或者能够在给予患者前被灭菌。肠胃外剂型的实例包括但不限于准备注射的溶液，准备溶解或悬浮于可药用注射载体中的干燥产品，准备用于注射的悬液和乳剂。

[0240] 可以用于提供本发明的肠胃外剂型的合适载体是本领域技术人员公知的。实例包括但不限于：注射用水 USP；水性载体，例如但不限于氯化钠注射液、林格注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液和乳酸林格注射液；可与水混溶的载体，例如但不限于乙醇、聚乙二醇、聚丙二醇；以及非水性载体，例如但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0241] 增加一种或多种本文公开的活性成分的溶解性的化合物也可以包括在本发明的肠胃外剂型中。

[0242] 经皮剂型、局部剂型和粘膜剂型：

[0243] 本发明的经皮剂型、局部剂型和粘膜剂型包括但不限于眼用溶液、喷雾剂、气雾剂、乳膏剂、洗剂、软膏剂、凝胶剂、溶液剂、乳剂、悬液剂或本领域技术人员已知的其他形式。参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 & 1990) 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton, PA. 和 Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms (1985) 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, PA. 适合用于治疗口腔内粘膜组织的剂型可以被配制为漱口剂或口香糖 (oral gel)。此外，经皮剂型包括“贮器型”贴片或“基质型”贴片，其可以施用于皮肤并保持一段特定的时间，以使得渗入所需量的活性成分。

[0244] 可以用于提供本发明涵盖的经皮剂型、局部剂型和粘膜剂型的合适赋形剂（例如载体和稀释剂）和其他材料是制药领域技术人员公知的，并取决于给定药物组合物或剂型将要施用的具体组织。基于该事实，一般的赋形剂包括但不限于水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁烷-1, 3-二醇、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、矿物油及它们的混合物，以形成洗剂、酏剂、乳膏剂、乳剂，凝胶剂或软膏剂，它们是无毒且可药用的。如果需要，湿润剂或致湿剂也可以被添加至药物组合物和剂型中。这类附加成分的实例是本领域中公知的。参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 & 1990) 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton, PA.

[0245] 还可以调节药物组合物或剂型的 pH 或施用所述药物组合物或剂型的组织的 pH，以改善一种或多种活性成分的递送。类似地，可以调整溶剂载体的极性、其离子强度和张力以改善递送。化合物（例如硬脂酸盐）也可以被加入药物组合物或剂型中以有利地改变一种或多种活性成分的亲水性或亲油性，从而改善递送。在该方面，硬脂酸盐可以作为所述制剂的脂质载体，作为乳化剂或表面活性剂，以及作为递送增强剂或渗透增强剂。所述活性成分的不同盐、水合物或溶剂合物可以用于进一步调节所得组合物的性质。

[0246] 给药的剂量和频率：

[0247] 可有效治疗与 NK₂ 受体活性相关的障碍或疾病或者其一种或多种症状的本发明化合物或组合物的量将随所述障碍或疾病的性质和严重程度以及所述活性成分的给药途径而变化。所述频率和剂量还将根据每名患者的具体因素而变化，取决于具体给予的治疗（例

如治疗剂或预防剂) ;障碍、疾病或病症的严重度 ;给药途径 ;以及患者的年龄、体重、反应或既往病史。有效剂量可以从获自体外或动物模型试验系统的剂量响应曲线推知。合适的方案可以由本领域技术人员通过考虑这类因素并且通过遵照例如文献中报道的和 the Physician's Desk Reference (62nd ed., 2008) 中推荐的剂量来选择。

[0248] 通常,本发明的化合物用于本文描述的障碍或疾病的推荐日剂量范围为每日约 0.01mg 至约 2000mg 的范围,以每日一次的单次剂量 形式或者以一天中的分份剂量的形式。在一个实施方案中,日剂量以等分的剂量每日给药两次。优选地,日剂量范围是每日约 5mg 至约 1000mg,更特别是每日约 10mg 至约 500mg。在治疗所述患者的过程中,治疗应以较低剂量开始,可能约 1mg 至约 25mg,并且如果需要增加,最多至每日约 200mg 至约 1000mg,以单次剂量或分份剂量形式,取决于患者的整体反应。在一些病例中可能需要使用本文公开的范围之外的活性成分剂量,这是本领域普通技术人员可理解的。此外,还应注意,临床医生或治疗医生结合个体患者反应知道如何和何时中断、调整或终止治疗。

[0249] 已经或正在用于治疗与 NK₂ 受体活性相关的障碍或疾病或其一种或多种症状的本发明化合物之外的预防剂或治疗剂可以用在本发明的联合治疗中。例如,本发明的化合物可以与其他抗抑郁药(例如可以抑制 5-羟色胺分解的抗抑郁药,如单胺氧化酶抑制剂)一起配制。在一个实施方案中,所述额外的治疗剂是结合至谷氨酸盐受体的治疗剂,所述谷氨酸盐受体例如 AMPA 受体、红藻氨酸盐受体、NMDA 受体的激动位点或对土的宁不敏感的 NMDA 受体的甘氨酸位点。

[0250] 可用于治疗或预防抑郁的治疗剂的实例包括但不限于三环类抗抑郁药,例如阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、丁氨苯丙酮、氯丙咪嗪、地昔帕明(desipramine)、多虑平(doxepin)、丙咪嗪、马普替林(maprotiline)、萘发扎酮(nefazadone)、去甲替林(nortriptyline)、普罗替林(protriptyline)、曲唑酮、三甲丙咪嗪(trimipramine)和文拉法辛(venlafaxine);选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂例如氟西汀(fluxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、帕罗西汀(paroxetine)和舍曲林(sertraline);单胺氧化酶抑制剂例如异卡波肼(isocarboxazid)、优降宁(pargyline)、苯乙肼和反苯环丙胺(tranlycypromine);以及精神兴奋剂例如右旋苯丙胺和苯哌啶醋酸甲酯。

[0251] 可用抗抑郁药的其他实例包括但不限于苯萘达林(binedaline)、醋胺苯噻酮(caroxazone)、西酞普兰(citalopram)、二甲氨乙茶碱(dimethazan)、苯双胺咖啡碱(fencamine)、吲达品(indalpine)、盐酸茚氯秦(indeloxazine hydrochloride)、奈福泮(nefopam)、氨苯甲异喹(nomifensine)、羟色氨酸(oxitriptan)、溴泼定(oxypertine)、胺苯硫卓酮(thiazesim)、苯酰甲苄肼(benmoxine)、异丙氯肼(iproclozide)、异丙异烟肼(iproniazid)、尼亚拉胺(nialamide)、奥他莫辛(octamoxin)、苯乙肼、可替宁(cotinine)、环丙胺(rolicyprine)、咯利普兰(rolipram)、甲三氮茚莨(metralindole)、米安色林(mianserin)、米尔塔扎平(mirtazepine)、阿地唑仑(adinazolam)、氧阿米替林(amitriptylinoxide)、丁替林(butriptyline)、地美替林(demexiptiline)、二苯西平(dibenzepin)、二甲丙吡(dimetacrine)、二苯噻庚英(dothiepin)、三氟丙嗪(flucazine)、N-氧化丙咪嗪、胺丙环辛吡啶(iprindole)、洛非帕明(lofepramine)、四甲莨丙胺(melitracen)、美他帕明(metapramine)、胍替林(noxiptilin)、羟乙哌卓(opipramol)、苯噻啶(pizotyline)、丙吡氮卓(propizepine)、奎核氮卓(quinupramine)、

噻蔡普丁(tianeptine)、阿屈非尼(adrafinil)、贝那替秦(benactyzine)、布他西丁(butacetin)、二苯哌啶二噁烷(dioxadrol)、度洛西汀(duloxetine)、苯哌三唑酮(etoperidone)、非巴氨基酯(febarbamate)、苯哌甲氧苯(femoxetine)、芬戊二醇(fenpentadiol)、血卟啉(hematoporphyrin)、金丝桃素(hypericin)、左芬氟拉明(levophacetoperane)、甲二苯氧胺(medifoxamine)、米那普伦(milnacipran)、米那普令(minaprine)、吗氯贝胺(moclobemide)、萘法唑酮(nefazodone)、奥沙氟生(oxaflozane)、吡贝拉林(piberaline)、苯咯戊烷(prolintane)、吡琥胺酯(pyrissuccideanol)、利坦色林(ritanserine)、罗克咧啉(roxindole)、氯化铷(rubidium chloride)、舒必利(sulpiride)、坦度螺酮(tandospirone)、胺苯噁唑酮(thozalinone)、二苯甲氧胺(tofenacin)、托洛沙酮(toloxatone)、L-色氨酸(L-tryptophan)、维路沙嗪(viloxazine)和苯吡烯胺(zimelidine)。

[0252] 可用于治疗或预防焦虑性障碍的治疗剂实例包括但不限于苯并二氮卓类(benzodiazepines), 例如阿普唑仑(alprazolam)、溴替唑仑(brotizolam)、甲氯二氮卓(chlordiazepoxide)、氧异安定(clobazam)、氯硝西泮(clonazepam)、氯氮卓(clorazepate)、去甲氧安定(demoxepam)、安定、艾司唑仑(estazolam)、氟马西尼(flumazenil)、氟西泮(flurazepam)、哈拉西泮(halazepam)、劳拉西泮(lorazepam)、咪达唑仑(midazolam)、硝西泮(nitrazepam)、去甲安定(nordazepam)、奥沙西泮(oxazepam)、普拉西泮(prazepam)、四氟硫安定(quazepam)、羟基安定(temazepam)和三唑仑(triazolam); 非苯并二氮卓类药物例如丁螺环酮(buspirone)、吉吡隆(gepirone)、伊沙匹隆(ipsapirone)、替沃吡龙(tiospirone)、佐匹克隆(zolpicone)、唑吡坦(zolpidem)和扎来普隆(zaleplon); 安定药例如巴比妥酸盐(barbiturate) 例如异戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbital)、仲丁巴比妥(butabarbital)、异丁巴比妥(butalbital)、甲基苯巴比妥(mephobarbital)、美索比妥(methohexital)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥(secobarbital)和硫喷妥钠(thiopental); 以及丙二醇氨基甲酸酯类例如眠尔通(meprobamate)和泰巴氨基酯(tybamate)。

[0253] 可用于治疗或预防炎性肠病的治疗剂的实例包括但不限于抗胆碱能药、地芬诺酯(diphenoxylate)、洛哌丁胺(loperamide)、脱臭鸦片酊(deodorized opium tincture)、可待因(codeine); 广谱抗生素例如甲硝唑(metronidazole)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、奥沙拉嗪(olsalazine)、5-氨基水杨酸、强的松(prednisone)、硫唑嘌呤(azathioprine)、巯基嘌呤(mercaptopurine)和甲氨蝶呤(methotrexate)。

[0254] 可用于治疗或预防肠易激综合征的治疗剂的实例包括但不限于丙胺太林(propantheline); 毒蕈碱受体拮抗物例如哌仑西平(pirenzapine)、美索曲明(methoctramine)、异丙托铵(ipratropium)、噻托溴铵(tiotropium)、东莨菪碱(scopolamine)、甲基东莨菪碱(methscopolamine)、后马托品(homatropine)、溴甲后马托品(homatropine methylbromide)和乙胺太林(methantheline); 以及止泻药例如地芬诺酯(diphenoxylate)和洛哌丁胺(loperamide)。

[0255] 可用于治疗或预防尿失禁的治疗剂的实例包括但不限于普鲁本辛(propantheline)、丙咪嗪、莨菪碱、奥昔布宁(oxybutynin)和双环胺。

[0256] 可用于治疗或预防炎性气道病的治疗剂的实例包括但不限于抗炎药例如皮质甾类；白三烯改性剂；肥大细胞稳定剂；以及支气管扩张剂例如 β -肾上腺素能激动剂、具有抗胆碱能作用的药物和甲基黄嘌呤。

[0257] 优选地，比现在已用于或正在用于治疗与 NK_2 受体活性相关的障碍或疾病或其一种或多种症状的剂量更低的剂量可用于本发明的联合治疗中。现在用于预防、治疗、处理或改善与 NK_2 受体活性相关的障碍或疾病或其一种或多种症状的试剂的推荐剂量可以获自本领域中的任何参考文献，包括但不限于，Hardman et al., eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 9. sup. th Ed, McGraw-Hill, New York; Physician's Desk Reference (PDR) 62nd Ed., 2008, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ, 它们通过引用的方式全文纳入本文。

[0258] 在一些实施方案中，当本发明的化合物与另外的治疗物结合给药时，所述治疗物（例如预防剂或治疗剂）被同时给药或分开给药，所述分开给药例如分开少于 30 分钟、1 小时、3 小时、5 小时、10 小时、12 小时、18 小时、24 小时、36 小时、48 小时或分开 72 小时。

[0259] 本发明的另一方面涉及一种用于调节 NK_2 受体的活性的方法，包括将所述 NK_2 受体与有效量的本发明化合物接触。

[0260] NK_2 受体的活性可以通过增加或降低（即抑制）所述 NK_2 受体的活性进行调节。所述 NK_2 受体的活性可以通过以下方式降低或抑制：抑制所述受体的内源性配体（例如所述 NK_2 受体的 NKA）或市售外源性配体（例如沙瑞度坦）与所述受体的结合。用于抑制这类结合相互作用和用于检测这类结合抑制作用的方法是本领域技术人员已知的，并且在本文中也有描述。所述 NK_2 受体的活性可以降低 100% 或少于 100%（例如 90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20% 或 10%）。例如，对 NK_2 受体活性的抑制可以通过以下方式发生：式（1）或式（I）的化合物结合于内源性配体的结合位点，从而降低所述内源性配体的结合。但是，对 NK_2 受体活性的抑制还可以通过使式（1）或式（I）的化合物结合于 NK_2 受体上的如下位点：该位点不同于所述内源性配体结合位点，但在与所述 NK_2 受体的内源性配体相互作用时仍然改变（例如降低）其活性（例如对所述受体的变构修饰）。所述 NK_2 受体的活性可以增加 5% 或多于 5%（例如，10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80% 或 90%、100% 或多于 100%）。调节 NK_2 受体活性的方法可以在体外（例如，在细胞、细胞溶解物或包含细胞一部分（例如仅所述相关受体）的样品）或体内（例如，在人患者中）进行。

[0261] 其他实施方案

[0262] 本发明的化合物可以被用作研究工具（例如评估新药剂的作用机制、使用亲合色谱法分离新药物发现靶标，在 ELISA 测定或 ELISA 样测定中作为抗原、或者在体外测定或体内测定中作为标准物）。本发明的化合物和组合物的这些和其他用途和实施方案是本领域普通技术人员可明白的。

[0263] 本发明还通过参照如下实施例来进一步说明，所述实施例详细描述本发明的化合物的制备。本领域技术人员应明白，在不偏离本发明的目的和意义的情况下可以对物质和方法二者实施多种修改。给出如下的实施例是为了帮助理解本发明，不应被解释为具体地限制本文描述和要求保护的本发明。本发明的这类变型（包括本领域技术人员现在已知的或以后开发的所有等效物的替换，以及制剂的改变和实验设计的微小改变）均应被认为落入本发明的范围内。

[0264] 实施例

[0265] 实施例 1

[0266] 制备受精卵分离物 A

[0267] 为了生产受精卵分离物 A, 将 8-9 日龄的整个受精鸡卵用 70% 乙醇灭菌, 然后置于通风橱中使溶剂蒸发。打破所述卵并使内含物滴落至或滴落穿过一个 1.0mm 无菌筛网。丢弃卵壳和滤出液。将保留物——包含胚胎、澄清液囊以及全部或大部分的卵清, 并由固体和半固体以及 / 或者液体部分组成——在冰上冷却, 然后将其在 5°C 下匀浆。将所述匀浆物(浆体)倒入无菌不锈钢托盘中, 并冷冻干燥。将该干燥的产物用研磨机研成粉碎, 得到分离物 A。向分离物 A 中加入防腐剂苯甲酸钠(0.5%w/w) 和山梨酸钾(0.2%w/w), 并混合所述混合物。将最终的粉剂保存于 2-8°C 下(短期) 或 -20°C 下(长期)。

[0268] HPLC 分析

[0269] 将所述包含受精卵分离物 A 的最终粉剂通过高效(或高压) 液相色谱(HPLC) 进行分析。使用多波吸收检测仪定量所述结果。在 215nm 下读取吸收值。使用 Pharmacia Superdex 20010/300GL 分子筛柱(10mm i. d. ×300mm) 用于分级分离。该柱的分离范围是 10kDa-600kDa。以 20mM 磷酸盐 +0.3M NaCl (pH 7.5) 平衡该柱。在 0.5mL/min 的流速下分析所述样品。一个代表性色谱图示于图 1。

[0270] 分析的验证

[0271] 还将所述含分离物 A 的最终粉剂经过标准的分析步骤来测量纯度以及蛋白质、脂肪、灰分、水分和各种污染物的含量。一个代表性样品的结果示于图 2。

[0272] 制剂 A 胶囊剂

[0273] 为了制备制剂 A 的胶囊剂, 使用几何稀释法将 4000.0g (+/-2%) 含分离物 A、苯甲酸钠(0.5%w/w) 和山梨酸钾(0.2%w/w) 的最终粉剂与 40g (+/-2%) 气相二氧化硅混合。筛分所述混合物, 并重复进行混合和筛分, 形成制剂 A。使用 Mini-Cap 300#0 白色胶囊包封所述制剂 A 混合物至 505mg 的目标填充重量, 以产生制剂 A 胶囊剂。

[0274] 实施例 2

[0275] 对制剂 A 用于治疗重性抑郁症(MDD) 及其相关障碍 / 症状的研究

[0276] 研究了固定剂量的制剂 A 用于治疗精神障碍(例如 MDD 及相关障碍和症状) 的效力和安全性。该研究包括对制剂 A 减轻焦虑症状、提高生命质量以及改善性功能障碍症状的作用进行评估。

[0277] 评估技术的描述

[0278] 汉密尔顿抑郁评定量表 -17 项 - “HAM-D” 或 “HAM-D 17”

[0279] 这是在北美使用的用于评估患者抑郁程度的主要评定量表。全部分值解释如下: 十分严重, >23 ; 严重, 19-22 ; 中度, 14-18 ; 轻微, 8-13 ; 和无抑郁症, 0-7。

[0280] 汉密尔顿焦虑评定量表 -14 项 - “HAM-A”

[0281] 该评定量表评估患者的焦虑水平。分值水平解释如下: <17, 轻微 ; 18-24, 轻微至中度 ; 和 25-30, 中度至严重。

[0282] 蒙哥马利 - 艾森贝格抑郁评定量表 - “MADRS”

[0283] 这是在北美使用的用于评估患者抑郁程度的主要评定量表。根据研究, 下述平均分与总体严重度测量值相关联: 十分严重, 44 ; 严重, 31 ; 中度, 25 ; 轻微, 15 ; 和康复, 7。

[0284] 贝克抑郁评定量表 - “BDI”

[0285] 这是一种通常应用的抑郁症的量度,一般用作自我评估工具。该总分值是 21 项分值的简单加和。一般而言,分值 <9 表示无抑郁或极轻微抑郁,10-18 表示轻微至中度抑郁,19-29 表示中度至严重抑郁,>30 表示严重抑郁。然而,0-4 的分值可能表明可能没有抑郁,40-63 的分值可能表明可能夸大的抑郁或者表演型人格障碍或边缘型人格障碍。

[0286] 亚利桑那性体验量表 - “ASEX”

[0287] 这是一个定量性欲并评估性唤起水平、阴道润滑 / 阴茎勃起、达到高潮的能力和 高潮满意度的 5 项评定量表。

[0288] 可用的总分值范围是 5-30,分值越高表示性功能障碍越大。

[0289] 一般健康问卷评分 - “GHQ”

[0290] 生命维度的质量可以以简表 36 (SF-36)评估。该问卷评估诸如专注的能力、焦虑感、自信心差、自我价值感差、不愉快和抑郁的这类问题。打分如下:

[0291] 李克特评定量表(Likert scale),从左至右,0、1、2、3;评估了 12 项,每项 0-3 级。

[0292] 分值范围 0-36。

[0293] 分值随研究的群体变化。分值一般为约 11-12。

[0294] 分值 >15,苦恼迹象。

[0295] 分值 >20,表明有严重的问题和心理应激。

[0296] 精神障碍诊断与统计手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) - 第 IV 版 - 修订文本 - “DSM-IV TR”

[0297] 这在北美是精神健康专业人员的标准诊断手册,其对精神障碍进行了全面的分类,并基于可获得的最好的经验性证据提供得到广泛接受的精神障碍诊断标准。

[0298] 所测量的主要效应是重复的方差分析(analysis of variance),并以 HAM-D 的分值为输出变量。第二效应量度包括 CGI-S 和 CGI-I、MADRS、SF36、BDI、HAMA 和 ASEX。

[0299] 对研究的描述

[0300] 在位于加拿大安大略省多伦多的西奈山医院(Mount Sinai Hospital, MSH)进行了开放标签研究。患者通过媒体广告、MSH 门诊诊所以及其他临床中心转诊进行招募。

[0301] 该方案描述了一项开放性初步研究,以研究制剂 A 的潜在抗抑郁活性。该初步研究的目标是为了证明制剂 A 具有这样的潜力:使 MDD 明显好转,高于在其他试验中充分证实的已知安慰剂作用的水平;和证明制剂 A 在该患者群中是可接受的疗法。该初步研究的第二目标是为了评估制剂 A 对减少焦虑症状和提高生命质量的作用。

[0302] 使用 DSM-IV TR 标准和 HAM-D 对每名患者的 MDD 进行筛查。他们一旦参与研究,就被安排到为期 8 周的制剂 A 的开放标签研究中。通过一个全局量度 CGI 严重度(GCI-S)和(CGI-I)改善量表对所述患者进行进一步评估。副作用使用 The Udvalg for Kliniske **Undersøgelser** (UKU) 副作用评定量表(Lingjaerde)系统地进行评估。抑郁症状的第二个量度为蒙哥马利-艾森贝格抑郁评定量表(MADRS)和作为自我评估工具的贝克抑郁评定量表(BDI)。生命维度的质量以简表 36 (SF-36)评估。焦虑症是使用 14 项 HAM-A 评估。

[0303] 在固定剂量的开放试验中,基于标准的抑郁治疗方案治疗患者的抑郁。研究人员在基线时间以及在 2、4、6 和 8 周(W)复查时以所述评定量表确定抑郁的严重度。在介入的几周中,对患者进行观察,以简短的临床评定(V)来评估抑郁程度和药物耐受性。

- [0304] 制剂 A 的剂量
- [0305] 制剂 A 的剂量为约 2000mg/ 天(2 个均为约 500mg 的制剂 A 胶囊, 每天口服两次)。
- [0306] 患者的加入标准
- [0307] 为了加入该研究, 患者必须满足多个加入标准, 包括如下所述的标准 (i)-(vi)。
- [0308] (i) 对于重性抑郁症(单次发作或复发)的临床诊断达到 DSM-IVTR 标准。
- [0309] (ii) 17 项汉密尔顿抑郁评定量表(HAM-D 17 项)在基线时的总分为 18 或更高。
- [0310] (iii) 18-65 岁男性 / 女性, 他们需要新的用于确诊的重性抑郁的药物治疗, 或者需要对其已有的用于确诊的重性抑郁的药物治疗进行改变。 治疗决定仅依据临床医师对适合于该患者的护理标准的判断而作出。然而, 在 8 周试验过程中不允许增强策略。
- [0311] (iv) 英语读写能力。
- [0312] (v) 获得签名的书面知情同意书,
- [0313] (vi) 在筛选时妊娠试验为阴性。
- [0314] 排除标准
- [0315] 如果患者满足多个排除标准则将其从本研究中排除, 所述排除标准包括下述标准 (i)-(xiii)。
- [0316] (i) 任何其他 DSM IV TR 诊断, 包括对除 DSM-IV TR MDD 之外的抑郁的临床诊断(排除单次发作 / 复发, 例如慢性抑郁和 / 或难治性抑郁)。
- [0317] (ii) 判断为有重大自杀风险(HAMD 自杀评分 >1), 或者有显示出明显自伤的可能倾向的历史。
- [0318] (iii) 制剂 A 之外的任意抗抑郁药治疗。
- [0319] (iv) 服用并且不能或不愿意停止用于抑郁的天然健康产品的受试者。
- [0320] (v) 怀孕、正在母乳喂养、在接下来的 12 个月计划怀孕或者避孕保护不充分的女性。
- [0321] (vi) 临床上显著的器官系统疾病, 例如心血管病、肝病、肾病、内分泌病、胃肠病、代谢病或其他系统疾病。
- [0322] (vii) 处于观察期的电惊厥治疗(ECT) 疗程。
- [0323] (viii) 患有严重神经系统病症(即帕金森病(Parkinson's disease)、亨廷顿病(Huntington's disease))、脑血管病(即中风)、代谢病症(即维生素 B12 缺乏病)、自身免疫病症(即系统性红斑狼疮)、病毒或其他感染(即肝炎、单核细胞增多症、人免疫缺陷) 或者癌症。
- [0324] (ix) 临床或亚临床型甲状腺机能减退症 / 甲状腺功能亢进症(例如升高的 TSH)。
- [0325] (x) 对家禽或卵起变态反应。
- [0326] (xi) 正在接受心理治疗或者在试验中开始心理治疗的受试者。
- [0327] (xii) 血液筛查和尿液分析时具有临床上显著异常的实验室结果的 受试者。
- [0328] (xiii) 在清除期(washout period) 期间变得显著严重的受试者。
- [0329] 研究设计
- [0330] 这是一项在 23 名患者(他们中 20 名有可分析结果)中进行的单点且开放标签的随机研究, 设计该研究来验证制剂 A 单一疗法的效力和安全性。
- [0331] 该试验由 8 周的评估期组成, 如果需要, 在此之前还有 2 周的抗抑郁药清除期。

[0332] 筛查

[0333] 一旦医师和 / 或研究协调者充分地告知受试者所述研究、治疗的性质和他们可进行的其它选择,并且所述受试者签署知情同意书文件,医师即进行临床的 DSM IV TR 诊断并实施 HAM-D 17。然后对合格受试者进行医疗史、精神病史和同步疗法的审查,随后进行体检。另外,研究协调者进行了基线实验室试验,包括尿(Routine&Microscopic)、CBC 差值(CBC differential)和血小板、电解质、胆红素、BUN、肌酸酐、TSH、肝功试验、血清肌酸酐和 ECG。通过 hCG 血液测试获得对女性患者的妊娠筛查。排除怀孕患者以及那些具有临床显著异常的实验室试验的患者。

[0334] 第 0 周

[0335] 对患者重新进行基线检查(第 0 周)并由医师分配制剂 A 单一疗法。对抑郁的并且正用抗抑郁药但无效果的患者用该制剂 A。

[0336] 接下来的几周

[0337] 在最初评估和开始制剂 A 治疗(V1 和 V2)后,每周定期检查持续 8 周(W2-W8, V3-V6)。用其他抗抑郁药物并且选择参加该研究的患者进入 1-2 周的清除期,然后开始 8 周的活性药物试验。清除期由医师临床斟酌决定。在该期间,由精神科医师每周检查一次监测患者的清除情况,并且由研究协调者在每周中期通过电话进一步监测。应认识到的是,抑郁在清除期可能会恶化。然而,如果以前的药物是无效的或部分无效的,那么在该方案中,1-2 周的延迟将显著引起抑郁加重(decline)的风险基本上不会大于常规护理,只要在该段时间中仔细监测受试者并且根据需要进行合适的介入。如果制剂 A 对于特定患者来说不是有效抗抑郁药,那么该患者可能处于抑郁时间过度延长的风险中。然而,抑郁是一种慢性障碍,该障碍通常在被确诊或治疗之前已经存在数月,因此在进行仔细监测和给予制剂 A(一种潜在有效的药剂)的情况下,另外的 8 周应与标准护理无本质差异。而且,如已论述的,标准护理仅在约 60% 的患者中有效,因此经常需要同样的可能的再次评估和药物调整。

[0338] 在 V2(可以与 V1(W0)相结合)至 V6(W8),由指导精神病医师(PI)和 / 或研究协调者进行如下步骤:

[0339] - 体重

[0340] - 身高

[0341] - 生命体征

[0342] - 汉密尔顿抑郁评定量表(17 项)(HAM-D 17)(Hamilton1967)

[0343] - 临床总体印象(CGI-S, CGI-I)(Guy)

[0344] - 蒙哥马利 - 艾森贝格抑郁评定量表(MADRS)(Montgomery)

[0345] - 贝克抑郁评定量表(BDI)(10)

[0346] - 生命质量(SF-36)(Ware)

[0347] - 汉密尔顿焦虑评定量表(HAMA)(Hamilton1959)

[0348] -Udvalg for Kliniske Undersogelser(UKU)(Lingjaerde)(不良事件报告)(V2 除外)

[0349] - 药物顺应性(V2 除外)

[0350] 除了基线检查可能花 2 小时之外,研究检查估计会花约 1 小时。

[0351] 如果受试者在研究中变得更抑郁,那么由主研究者对他们进行评估,以确定最佳

的临床方法。如果认为需要,停止制剂 A 以有利于另一抗抑郁药治疗。这是仅基于抑郁治疗中的最佳实践和患者的最佳临床利益作出的临床决定。

[0352] 允许医师和研究协调者与所述患者进行一般性帮助性接触,并且该接触通常局限于回答患者关于其疾病过程和治疗方面的相关问题。不允许正式的心理治疗。

[0353] 统计方法

[0354] 使用重复的方差分析测试主要效应,并以 HAM-D 17 的分值作为输出变量。显著的时间效应可支持该假设。25 名患者的总预计样本大小对于检测标准差 0.65 的如下 HAM-D 17 的变化是足够大的(单样本双尾 $P < 0.05$)。报告的 HAM-D-17 标准差范围是 4.5-6.5。因此,该研究的设计有 80% 的权重(power)在该 52 个点量表上检测小至 4.3 个点的平均变化。按照加入标准,每名参与者均具有大于 17 的 HAM-D17 分值。Franck 减轻标准是 HAM-D 17 为 9 或以下。该研究使用 7 或以下的更加保守和公认的水平。4.3 的效应量对于检测从分值大于 17 至分值小于 10 的临床改善是足够敏感的。阳性结果在统计学上是基于抑郁治疗试验中范围为 30%-50% 的预计安慰剂应答率。在该研究中,假定 40% 的安慰剂应答率。如果合适的话,可以对应答者和好转者(remitter)进行一些分析。

[0355] 结果

[0356] 总共 23 名患者参加研究。这些受试者中的 3 名(#104、#105 和 #118)从未进行过治疗,因此他们的结果被认为是不可分析的。对于接受至少一次剂量的制剂 A 的 20 名受试者,他们中的 16 名完成了 8 周的研究。剩下的 4 名受试者未完成 8 周的研究,但由于他们均接受至少一次剂量的制剂 A,他们的结果被认为是可分析的。这 4 名受试者未完成整个研究的原因包括对所述药剂和 / 或安排的不顺应性,对结果无耐心以及受试者出国。

[0357] 接受至少一次剂量的制剂 A 的 20 名受试者的结果在下表中提供。

[0358] HAM-D 的总评分表

[0359]

筛查	第 0 周	第 2 周	第 4 周	第 7 次检查	第 6 周	第 8 周
受试者 #101	20	14		11	7	3
受试者 #102	19	15	5		2	0
受试者 #103	22	7	3		5	0
受试者 #106	21	4	8		10	12
受试者 #107	22	17	20			
受试者 #108	20	14	19			
受试者 #109	25	16	17		20	24
受试者 #110	21	10	17		8	4
受试者 #111	24	20	19	19	23	23
受试者 #112	29	8	5		2	0
受试者 #113	33	13	9		11	8
受试者 #114	29	13	19		22	30
受试者 #115	32	8	13		5	6
受试者 #116	19	17	24		17	24
受试者 #117	23	11	9		8	
受试者 #119	23	23	20		13	10
受试者 #120	23	5				
受试者 #121	23	11	8		6	3
受试者 #122	32	22	16		23	16
受试者 #123	24	19	12		10	11

[0360]

[0361] GHQ 的总评分表

[0362]

筛查	第 0 周	第 2 周	第 4 周	第 7 次检查	第 6 周	第 8 周
受试者 #101	15	27		14	11	3
受试者 #102	22	11	3		0	0
受试者 #103	18	9	13		2	2
受试者 #106	22	10	10		6	10
受试者 #107	27	12	9			
受试者 #108	27	19	17			
受试者 #109	25	16	16		17	20
受试者 #110	28	13	16		9	8
受试者 #111	26	15	20	21	21	20
受试者 #112	30	15	9		4	0
受试者 #113	34	13	12		5	2
受试者 #114	33	25	22		22	28
受试者 #115	31	2	7		5	8
受试者 #116	32	26	25		25	24
受试者 #117	24	14	7		8	
受试者 #119	31	19	27		20	8
受试者 #120	23	8				
受试者 #121	35	7	1		1	1
受试者 #122	31	23	10		23	15
受试者 #123	26	17	11		4	2

[0363] MADRS 的总评分表

[0364]

[0365]

筛查	第 0 周	第 2 周	第 4 周	第 7 次检查	第 6 周	第 8 周
受试者 #101	34	24		28	10	6
受试者 #102	30	18	10		0	2
受试者 #103	28	10	4		2	2
受试者 #106	30	14	14		18	24
受试者 #107	38	28	28			
受试者 #108	20	18	22			
受试者 #109	28	23	20		28	26
受试者 #110	28	16	36		14	10
受试者 #111	46	40	40	40	32	36
受试者 #112	38	16	10		10	2
受试者 #113	46	16	18		14	6
受试者 #114	42	26	38		38	44
受试者 #115	32	12	12		10	10
受试者 #116	36	42	44		34	46
受试者 #117	36	22	10		6	
受试者 #119	38	34	34		18	10
受试者 #120	32	6				
受试者 #121	38	14	6		6	4
受试者 #122	44	38	22		32	24
受试者 #123	30	28	22		14	16

[0366] BDI-21 的总评分表

[0367]

筛查	第 0 周	第 2 周	第 4 周	第 7 次检查	第 6 周	第 8 周
受试者 #101	27	25		27	17	10
受试者 #102	25	13	6		0	1
受试者 #103	26	14	10		8	8
受试者 #106	30	12	7		12	40
受试者 #107	33	28	26			
受试者 #108	32	14	20			
受试者 #109	29	23	24		20	25
受试者 #110	29	22	24		13	8
受试者 #111	32	28	27	33	27	27
受试者 #112	37	21	10		9	1
受试者 #113	53	23	22		18	3
受试者 #114	54	40	52		52	59
受试者 #115	39	13	16		3	4
受试者 #116	38	37	37		42	40
受试者 #117	24	20	11		7	
受试者 #119	35	36	40		24	18
受试者 #120	26	1				
受试者 #121	43	10	4		3	3
受试者 #122	55	38	25		46	27
受试者 #123	33	34	22		5	10

[0368] HAM-A 的总评分表

[0369]

[0370]

筛查	第 0 周	第 2 周	第 4 周	第 7 次检查	第 6 周	第 8 周
受试者 #101	15	9		8	7	3
受试者 #102	13	8	2		0	1
受试者 #103	8	7	2		0	2
受试者 #106	21	5	5		5	10
受试者 #107	12	7	13			
受试者 #108	15	8	11			
受试者 #109	17	12	13		18	14
受试者 #110	14	8	9		2	5
受试者 #111	33	29	24	32	23	24
受试者 #112	22	10	4		1	2
受试者 #113	35	22	14		4	3
受试者 #114	24	10	18		21	21
受试者 #115	25	10	12		4	5
受试者 #116	12	13	15		12	16
受试者 #117	21	10	8		7	
受试者 #119	13	19	15		13	6
受试者 #120	14	4				
受试者 #121	24	9	3		4	2
受试者 #122	43	31	21		32	22
受试者 #123	23	27	14		8	10

[0371] ASEX 的总评分表

[0372]

筛查	第 0 周	第 2 周	第 4 周	第 7 次检查	第 6 周	第 8 周
受试者 #101	12	14		12	13	13
受试者 #102	21	23	19		19	15
受试者 #103	12	12	17		17	13

受试者 #106	10	9	7		7	10
受试者 #107	15	14	16			
受试者 #108	15	11	12			
受试者 #109	17	15	17		19	19
受试者 #110	26	25	28		28	27
受试者 #111	28	28	28	28	28	28
受试者 #112	11	13	11		11	9
受试者 #113	28	28	28		28	9
受试者 #114	28	28	28		30	30
受试者 #115	19	17	17		11	15
受试者 #116	11	10	11		12	12
受试者 #117	14	12	18		16	
受试者 #119	30	30	28		30	30
受试者 #120	19	15				
受试者 #121	18	26	12		22	10
受试者 #122	26	14	15		30	12
受试者 #123	22	20	20		16	20

[0373] 应答率和应答强度

[0374] 如下的定义被用于评定每名受试者对于用制剂 A 进行的治疗的应答情况。“应答者”或“持续应答者(ever-responder)”是指在研究中的任何时间与基线分值相比,汉密尔顿抑郁评定量表(HAM-D 分值)改善至少 50% 的受试者。“临床应答者”是指符合“应答者”标准并且主研究者认为具有阳性临床结果的受试者。“研究结束应答者”是在研究结束(或者在最后一次观察)时符合应答者标准的受试者。“好转”是 HAM-D 分值减小至小于 8。

[0375] 以上的研究表明,对于接受至少一次剂量的制剂 A 的 20 名受试者,他们中的 15 名(75%)为持续应答者,并且他们中的 14 名(70%)为临床应答者。另外,在完成 8 周研究的 16 名受试者中,持续应答者的数目为 13/16 (81.3%) 并且临床应答者的数目为 12/16 (75%)。另外,在完成所述研究的 16 名受试者中, HAM-D 分值(包括未应答者)的总降低率是显著的(为 56.08%)。完成 8 周研究的持续应答者中 HAM-D 分值降低率较高,为 68.1%,该数字大大高于持续应答所需的最低 50% 的降低率。

[0376] 应注意,有两名受试者的应答受到周围环境影响。未被包括在临床应答者中的受试者 #114 到第 2 周时对制剂 A 是有应答的,这时她的 HAM-D 分值降低了超过 50%;但有外部因素的介入。她开始遇到医疗问题(与制剂 A 无关)并难以工作,这时她申请了失能保险。这些环境因素完全压倒了她对制剂 A 的良好情绪应答。

[0377] 基于 HAM-D 分值降低 50% 的严格标准,受试者 #106 在第 8 周时不应被认为是应答者,这是因为此时她的分值为 12,与她参加时的分值 21 相比,与 50% 的降低率只差少许。然而,在整个 8 周试验中,受试者 #106 的确是作出了应答:分值在第 2 周时为 4,在第 4 周时为 8,并且在第 6 周时为 10。事实上,在研究过程中,受试者 #106 被 PI 认为是临床应答者,并参加了扩展研究(Extension Study)(参见实施例 3),在其中记录到 1、11、7 和 9 的分值。在扩展研究开始后,受试者 #106 面临相当大的家庭混乱,这破坏了她对制剂 A 的阳性应答。在混乱平息后,她继续保持对制剂 A 的应答。没有药物可以完全弥补周围环境的创伤效应。制剂 A 已经很好地改善了这些环境对受试者 #106 的情绪创伤。

[0378] 好转率

[0379] 不是所有持续应答者都出现好转,并且不是出现好转的每个人都会保持该好转情

况至 8 周研究结束。15 名持续应答者中的 9 名(60%)在 8 周研究过程中的某时间点出现好转。好转的这 9 名患者中的 7 名(77.8%;或所有研究参与者的 46.7%)到 8 周研究结束时一直处于好转状态。

[0380] 下表描绘了所有出现好转的研究参与者以及所有保持好转的研究参与者。对号表示受试者出现好转或者一直处于好转状态,而 X 号表示受试者没有出现好转或者未保持好转至该研究的第 8 周。

[0381]

受试者	在任意时间的好转	好转保持到第8周
101	✓	✓
102	✓	✓
103	✓	✓
106	✓	X
110	✓	✓
112	✓	✓
113	X	X
114	X	X
115	✓	✓
117	X	X
119	X	X
120	✓	退出
121	✓	✓
122	X	X
123	X	X
	曾好转 N =9 (60%)	保持好转 N =7 (46.7%)

[0382] 另外,所有持续应答者除 1 名之外都出现另一个主要结果——焦虑减少。这些结果表明,制剂 A 在治疗严重抑郁性障碍和焦虑症中是有效的。再者,没有该药物造成的严重副作用。在参与研究的受试者中,无体重增加,也无性功能降低。

[0383] 实施例 3

[0384] 实施例 2 中描述的研究的积极效力和安全结果需要进行扩展研究。来自实施例 2 中描述的研究的 10 名受试者参加了扩展研究。所述扩展研究仅对那些实施例 2 中描述的研究中的在 8 周研究结束时是临床应答者的受试者开放。如实施例 1 中所述,给予制剂 A,并且每月分析扩展研究的受试者,持续 10 个月。下表显示了扩展研究中的受试者的 HAM-D 分值。

[0385]

月	受试者 # 102	受试者 # 103	受试者 # 106	受试者 # 110	受试者 # 112	受试者 # 113	受试者 # 115	受试者 # 119	受试者 # 121	受试者 # 123
第1次检查	0	0	12	4	0	8	6	10	3	11
第2次检查	0	2	1	5	2	9	2	10	4	14
第3次检查	1	8	11	3	1	10	w/d	3	5	14
第4次检查	0	2	7	1	1	18		10	1	3
第5次检查	0	3	9	2	0	w/d		4	5	
第6次检查	0	1	16	2	1			w/d		
第7次检查	0	w/d	9	2	0					
第8次检查	1		6	4	0					
第9次检查	1		11	1						
第10次 检查	2									

[0386] w/d= 退出扩展研究

[0387] 10 名受试者中的 4 名由于在继续研究中出现排除标准而退出扩展研究。该扩展研究的结果表明,该研究中的所有受试者都是符合定义的制剂 A 的应答者。10 名临床应答者中的 6 名(60%)在开始扩展研究时就处于好转状态。10 名受试者中 8 名(80%)在最后评估日时处于好转状态。所述受试者中的 2 名在初期的 8 周研究中为临床应答者,但直至扩展研究结束时也未出现好转。仅 1 名作为临床应答者参加扩展研究的受试者(#113)在参加扩展研究后复发。

[0388] 实施例 4

[0389] 实施例 3 中描述的扩展研究的积极效力和安全结果需要进行第二次扩展研究。来自实施例 3 中描述的扩展研究的 4 名受试者参加了第二次扩展研究。所述第二次扩展研究仅对那些来自实施例 3 的扩展研究、希望继续服用制剂 A 的受试者开放。如实施例 2 和 3 中所述,给药制剂 A。所述第二次扩展研究计划持续 12 个月,进入该研究的 4 名受试者现在已经完成了 8 或 9 个月的研究。已经并且将每个月分析每名受试者。下表显示了所述扩展研究中的受试者的 HAM-D 分值。

[0390]

月	受试者 #102	受试者 #106	受试者 #110	受试者 #123
第 1 次检查	3	1	3	4
第 2 次检查	0	3	0	2
第 4 次检查	0	4	1	5
第 4 次检查	0	7	0	
第 5 次检查	0	12	1	
第 6 次检查	1	2	2	
第 7 次检查	0	2	0	
第 8 次检查	0		0	
第 9 次检查	2			
第 10 次检查				

第 11 次检查				
第 12 次检查				

[0391] 该第二次扩展研究的结果表明,该研究中的所有受试者(除了受试者 #106 在第 5 次检查外)在他们开始进入第二次扩展研究后的整个期间都保持好转状态(即具有小于 8 的 HAM-D 分值)。所有受试者在最后一次评估日时都处于好转状态。

[0392] 实施例 5

[0393] 如上述实施例所述,制剂 A 已被证明有治疗作用。如编号为 W02009/086634 的 PCT 公开文本中所述,已经进行研究,来研究制剂 A 的作用机制。具体而言,进行研究以确定制剂 A 对放射性配体与其受体的结合相互作用的抑制,或者对放射标记的酶作用于它们相关的靶蛋白的抑制。确定了制剂 A 的抑制水平(以制剂 A 对与每种受体的特异性结合的抑制百分数的形式测得)。以两个不同的制剂 A 浓度(1.0 μ g/mL 和 10.0 μ g/mL)测试对结合相互作用和酶活性的抑制,重复该测试。制剂 A 的这些浓度是通过以下方式制备:将制剂 A 的胶囊内含物溶解于二甲基亚砜中,随后将所述溶液稀释至 1.0 μ g/mL 或 10.0 μ g/mL 的制剂 A。这些稀释的溶液称为分离物 A。然后使用多于 60 种不同受体和酶进行放射性配体结合测定(如编号为 W0 2009/086634 的 PCT 公开文本中所详述)。然后确定每个分离物 A 的浓度对特异性结合的平均抑制百分数。

[0394] 在所测试的多于 60 种受体和酶中,5 种受体显示了结合抑制活性。该研究的结果表明,在存在分离物 A (大约 10 μ g/mL) 的情况下,神经激肽 A 与人 NK₂ 受体的结合被抑制了 32.15%。分离常数(K_d)为 5×10^{-10} M,参考化合物神经激肽 A 的抑制常数(K_i)为 2.53×10^{-10} M。另外,上述结合抑制研究表明,分离物 A 从谷氨酸盐的 4 个主要亲离子型受体中替换出了谷氨酸盐。在存在分离物 A (大约 10 μ g/mL) 的情况下,放射标记的 AMPA 与 AMPA 受体的结合被抑制了 29.05%。在存在分离物 A (大约 10 μ g/mL) 的情况下,放射标记的红藻氨酸与红藻氨酸盐受体的结合被抑制了 22.38%。在存在分离物 A (大约 10 μ g/mL) 的情况下,放射标记的 CGP 39653 与 NMDA 受体的激动剂位点的结合被抑制 34.59%。在存在分离物 A (大约 10 μ g/mL) 的情况下,放射标记的 MDL-105,519 与 NMDA 受体中土的宁不敏感性的甘氨酸位点的结合被抑制了 27.45%。

[0395] 将 NK₂ 受体用于额外的受体结合测定中。进行了一项单浓度(one-concentration)的受控实验,以评定制剂 A 胶囊内含物的多种分离物拮抗 NK₂ 受体与配体结合的能力。将制剂 A 胶囊的内含物使用多种溶剂溶解,并使用 4 种不同方法萃取,如下文所详述的。这些萃取方法产生了多种分离物。这些分离物被称为:样品 #19 上层分离物、样品 #19 下层分离物、样品 #20 上层分离物、样品 #20 下层分离物、级分 X 分离物和样品 #2 分离物。然后将这些分离物各自在放射性配体结合测定中测试。为了在所述测定中更容易地跟踪结合活性,使用了更高浓度的分离物(例如大约 100 μ g/ml)。该放射性配体结合测定是基于 Burcher 和 Regoli 方法进行。通常,将表达重组人 NK₂ 受体的中国仓鼠卵巢(Chinese Hamster Ovary, CHO)细胞在存在对照(神经激肽 A)或每种分离物的情况下以 [¹²⁵I] 神经激肽 A (终浓度 1.0 μ M) 孵育。所述反应在含 0.02% 牛血清白蛋白和 1mM MnCl₂ 的 20mMHEPES (pH 7.4) 中在 25℃ 下进行 4 小时。然后通过玻璃纤维滤器上快速真空过滤终止所述反应。测量所述滤器上捕获的放射性并与对照值比较,以确认所述分离物与所述 NK₂ 受体的神经激肽 A 结合位点的任何相互作用(以特异性结合的百分数的形式测得)。

[0396] 样品 #19 是通过称取 103mg 制剂 A 胶囊的内含物进行制备。加入水(10.3mL)并将溶液涡旋混合 1 分钟。然后向所述溶液中加入 30mL 乙酸乙酯并将溶液再次涡旋 1 分钟。然后使用 Beckman 台式离心机离心样品。结果形成 3 个级分。分别收集上层(有机)级分和下层(水性)级分,丢弃中间级分。对上层级分和下层级分均进行干燥。将下层(水性)级分重溶于 2.06mL 水中。样品不澄清,将其用微型离心机以 10,000rpm 离心 10 分钟。移出上清液,标记为样品 085426-4 (样品 #19 下层分离物)并用于受体结合研究中。将上层(有机)级分重溶于 1.245mL 的 20% 乙腈水溶液中。样品不澄清,将其用微型离心机以 10,000rpm 离心 10 分钟。移出上清液,标记为样品 085426-3 (样品 #19 上层分离物)并用于受体结合研究中。还制备了样品 #19 的对照物。该对照物由 20% 的乙腈水溶液组成,并且在受体结合研究中标记为样品 085426-5。

[0397] 样品 #20 是通过称出 249.7mg 制剂 A 胶囊的内含物进行制备。加入 10mL 的甲醇:二氯甲烷(1:1)并将溶液涡旋混合。然后向溶液中加入 10mL 二氯甲烷,并将溶液再次涡旋混合。然后使用 Beckman 台式离心机以 3500rpm 离心样品 15 分钟。结果形成 3 个级分。分别收集上层有机级分和下层有机级分。丢弃中间级分。对上层级分和下层级分均进行干燥,并且重溶于 2.49mL 的 100% 甲醇水溶液中。上层甲醇级分半澄清,下层二氯甲烷级分是不溶的。用微型离心机以 10,000rpm 将两样品离心 10 分钟。取出每个样品的上清液。将上层甲醇级分的上清液标记为样品 085426-6 (样品 #20 上层分离物)并用于受体结合研究中。将下层二氯甲烷级分的上清液标记为样品 085426-7 (样品 #20 下层分离物)并用于受体结合研究中。还制备了样品 #29 的对照物。该对照物由 10% 甲醇水溶液组成,并且在受体结合研究中标记为样品 085426-9。

[0398] 样品级分 X 按如下方式进行制备。称取 121mg 制剂 A 胶囊的内含物。然后加入 10mL 水。然后向所述溶液加入 10mL 二氯甲烷并将样品涡旋混合。将水性级分和有机级分分别移出。通过以下方式重复进行溶剂分离:向水性级分中加入 10mL 二氯甲烷并将溶液涡旋混合。再次将水性级分和有机级分分别移出。将两次分离得到的有机级分合并,并将两次分离得到的水性级分合并。将所述水性级分和有机级分干燥并称重。水性级分重 116.4mg,有机级分重 1.3mg。将有机部分重溶于 1.3mL 10% 甲醇水溶液中(浓度为 0.1mg/mL),标记为样品 085426-8 (级分 X 分离物)并且用于结合研究中。还制备了样品级分 X 的对照物。该对照物由 10% 甲醇水溶液组成,并且在受体结合研究中标记为样品 085426-9 (注意这是与用于样品 #20 的对照物相同的对照物)。

[0399] 样品 #2 按如下方式进行制备。称取一份(1.8mg)制剂 A 胶囊的内含物。然后加入添加有 0.25% 吐温 80 的 40%PEG 水溶液(3.6mL)(浓度为 0.5mg/mL)并将样品涡旋混合。将该制品标记为样品 085426-1 (样品 #2 分离物)并在受体结合研究中测试。还制备了样品 #2 的对照物。该对照物由添加有 0.25% 吐温 80 的 40%PEG 水溶液组成,并且在受体结合研究中标记为样品 085426-2。

[0400] 受体结合研究的结果(获自每种分离物最大浓度时的两份样品)显示于下表中。

[0401]

靶受体	19#上层 分离物	19#下层 分离物	#19 对照物	级分X 分离物	#20上层 分离物	#20下层 分离物	#20/级分X 对照物	#2 分离物	#2 对照物
神经激肽2	18%	13%	12%	55%	53%	18%	1%	102%	102%

[0402] 黑体表示在测试浓度下抑制作用超过 50%。

[0403] 级分 X 分离物将神经激肽 A 与其 NK₂ 受体的结合抑制了 55%，样品 #20 上层分离物将神经激肽 A 与其 NK₂ 受体的结合抑制了 53%。

[0404] 为了进一步确认对 NK₂ 受体的结合和活化被如上文所述制备的样品 #20 上层分离物拮抗，进行了剂量响应研究。在存在如下浓度的 #20 上层分离物（基于萃取前样品 #20 中所含的制剂 A 的量）的情况下评估对 NK₂ 受体的结合的抑制：0.1、0.3、1.0、3.0、10、30、100 和 300 μg/mL。

[0405] 图 3 显示了以 NK₂ 受体进行的测定的结果。样品 #20 上层分离物以浓度依赖性方式抑制了神经激肽 A 结合 NK₂ 受体的能力，样品 #20 上层分离物的浓度越高则提供的结合抑制越大，浓度越低则提供的结合抑制越小。神经激肽 A 的 IC₅₀ 确定为 6.84×10^{-10} μg/mL，K_i 确定为 5.76×10^{-10} M。样品 #20 上层分离物的 IC₅₀ 确定为 4.15×10^{-2} μg/mL，K_i 确定为 3.49×10^{-2} M。

[0406] 实施例 6

[0407] 与所述 NK₂ 受体相互作用的化合物按照下文所述分离。将悬浮在水（HPLC 级，J. T. Baker）中的制剂 A 的粗萃取物（1.91g，灰白色无定形）上样于 WP C18 柱（40 μm，J. T. Baker）中。将所述填充柱以连续注入的水、30% 甲醇、85% 甲醇和 100% 甲醇（HPLC 溶剂，J. T. Baker）洗脱。然后，将这些含甲醇的级分的各等分试样在如上述的人 NK₂ 受体放射性配体结合测定中测定。该测定的结果表明，对结合的最大抑制出现在以 85% 甲醇和 100% 甲醇洗脱的级分中。当以 0.1mg/ml 的浓度使用时，这两个级分均呈现 98.2% 的抗 NK₂ 的活性。在真空下除去含甲醇的活性级分（即以 85% 甲醇和 100% 甲醇洗脱的级分）中的甲醇，并冻干除去剩余水。将所述干燥级分在 -20℃ 下保存。

[0408] 将 0.599g 活性级分（其是以 85% 甲醇和 100% 甲醇洗脱的干燥级分的结合物）——其在 0.1mg/ml 下显示 98.2% 的抗人 NK₂ 受体的活性——上样于 WP C18 柱（Φ2.1x 50cm，40 μm，J. T. Baker）。通过施加从 20%、50% 至 70% 的乙腈（**Optima®** LC/MS 级，Fisher Scientific）多级梯度洗脱所述活性组分。将级分的各等分试样（每个级分含 10-15ml 的洗脱物）在如上文所述的人 NK₂ 受体放射性配体结合测定中再次测定。图 4 显示了级分 25、51、65、115、135、155、161、171、185、191 和对照级分（其仅包含洗脱剂（0.05% 甲醇））的结果。级分 171 和 185 分别显示了 99.8% 和 100.8% 的对放射标记的 NKA 的结合抑制。除去溶剂，并将干燥的样品级分在 -20℃ 下保存。

[0409] 来自 171（99.8% 抗 NK₂）和 185（100.8% 抗 NK₂）的大部分活性级分的纯度是使用本领域技术人员已知的标准条件使用 HPLC-UV 进行鉴定。这些实验的结果显示于图 5-8 中。图 5 显示了级分 171 的色谱图，图 6 显示了级分 185 的色谱图，两级分都使用 210nm 的光进行检测。图 7 显示了级分 171 的色谱图，图 8 显示了级分 185 的色谱图，两级分都使用 190nm 的光进行检测。

[0410] 600MHz¹H NMR（Bruker）被用于进一步评估级分 171 和 185。这些实验表明，两级

分都是纯净的且两级分都包含相同的化合物。将级分 170、171、172、173 和 174 合并成一个样品,使用 600MHz¹H NMR HR 质谱法测定,目的是确定该样品中所述化合物(即结合 NK₂ 受体的化合物)的结构类型。

[0411] 一维 NMR 光谱分析显示了典型的 ¹H- 和 ¹³C 共振,这解析出总共(最终的 36 个中的) 14 个质子和 18 个碳。对于所述质子的 NMR 指认(assignment)如下

[0412] -4.23(1H, dd, 11.74, 4.70), 4.17(1H, dd, 11.74, 5.87), 3.95(1H, m), 3.72(1H, dd, 11.44, 4.11), 3.62(1H, dd, 11.44, 5.87), 2.37(2H, dd, 8.78, 7.62), 1.65(2H, m), 1.35-1.25(重叠), 1.13(1H, m), 0.88(3H, 重叠) 和 0.86(3H, 重叠); for ¹³C-174.1(C = O), 70.2(OCH), 65.1(OCH₂), 63.2(OCH₂), 36.5(CH₂), 34.3(CH), 34.0(CH₂), 29.9(CH₂), 29.5(CH₂), 29.5(CH₂), 29.4(CH₂), 29.3(CH₂), 29.1(CH₂), 29.0(CH₂), 27.0(CH₂), 24.8(CH₂), 19.1(CH₃) 和 11.3(CH₃)。

[0413] CH 和 CH₃ 的指认是使用 Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (DEPT) NMR 技术进行确认。DEPT-90 (中)和 -135 (上)实验还确认有两个 CH₃ 和两个 CH。未出现在 DEPT-90 中的 DEPT-135 中的任何正峰是 CH₃。

[0414] 多维 NMR 光谱技术被用于确立所述原子团和官能团的连接性(connectivity),这用来阐明最终的二维结构。

[0415] 因此,这些研究表明,可结合于所述 NK₂ 受体的活性化合物具有式(I)描绘的化学结构,所述分离化合物的手性中心的立体化学未测定。

[0416] 首先,异核单量子相关谱(HSQC, H-C)进一步确认了来自一维实验的 CH、CH₂ 和 CH₃ 单元的指认。

[0417] 双量子滤波(DQFCOSY)和总关联谱(TOCSY 或同核 Hartmann Hahn 谱, HOHAHA)实验确定了甘油酯单元的主链连接性。DQFCOSY 测量相邻质子的连接性,而 TOCSY 可以穿通数个键。

[0418] 更长程的连接(除甘油酯之外)是使用异核相关技术——即 HMBC (异核多键相关谱)——确定。该方法使得甘油(C1-H)通过羧基(酯)键合连接至肉豆蔻酸羰基(myristic carbonyl)。这还对 C-α 质子和 C-β 质子之间的键合提供了羧基官能中的羰基。C-α 质子和 C-β 质子的连接还可以扩展至包括与之相邻的肉豆蔻酸的一些 CH₂ 基团。

[0419] 所述 NMR 分析的结论是,所述结合所述 NK₂ 受体的化合物被鉴定为式(I)的化合物。所述指认得出,提出的分子式为 C₁₈H₃₆O₄,相应的分子量大约 316,这一点随后被 AccuTOF 实验确认。

[0420] 实施例 7

[0421] 如上文所述合成 6-甲基-肉豆蔻酸 2,3-二羟丙基酯,并获得肉豆蔻酸 2,3-二羟丙基酯,并将该化合物溶解于二甲基亚砜(DMSO)中。测试了多种浓度的 6-甲基-肉豆蔻酸 2,3-二羟丙基酯和肉豆蔻酸 2,3-二羟丙基酯对上文实施例 5 中描述的人 NK₂ 受体结合测定的效应。图 9 显示了在存在 6-甲基-肉豆蔻酸 2,3-二羟丙基酯(图 10 中标记为化合物 "107236-1")的情况下以所述 NK₂ 受体进行测定的结果。一般而言,6-甲基-肉豆蔻酸 2,3-二羟丙基酯以浓度依赖性方式抑制了神经激肽 A 与所述 NK₂ 受体结合的能力。神经激肽 A 和 6-甲基-肉豆蔻酸 2,3-二羟丙基酯的 IC₅₀、K_i 显示于图 9 中。

[0422] 图 10 显示了在存在肉豆蔻酸 2,3-二羟丙基酯(图 10 中标记为化合物

“107236-2”)的情况下以所述 NK_2 受体进行放射性配体结合测定的结果。肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯也抑制了神经激肽 A 与所述 NK_2 受体结合的能力。神经激肽 A 和肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯的 IC_{50} 、 K_i 显示于图 10 中。

[0423] 实施例 8

[0424] 如上文所述进行合成 6- 甲基 - 肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯, 并得到肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯。均通过加入二甲基亚砜(DMSO)至 10mM 的浓度而将它们制备成溶液。然后将这些化合物用于细胞 / 功能钙流激动剂和拮抗剂测定中, 以确定所述化合物对人 NK_2 受体活性的效应, 这通过细胞内钙的测量值的变化测量。这些测定基于 Gerard 等人的方法进行。

[0425] 简而言之, 所述 NK_2 受体激动剂测定按如下方式进行。将稳定表达重组人 NK_2 受体的中国仓鼠卵巢 -K1 (CHO-K1) 细胞在完全培养基中置于混合的细胞外基质上过夜。在所述测定前一小时, 将所述培养基替换为含 0.1% 牛血清白蛋白的汉克缓冲盐溶液(Hank's Buffered Salt Solution, HBSS)。然后对这些细胞施加用于测量细胞内钙的染料, 并取得细胞内钙的基线测量值。然后将对照物(浓度在区间 $1 \times 10^{-11}M$ 至 $3 \times 10^{-7}M$ 的激动剂 $[bAla^8]$ -NKA (4-10)) 或化合物(浓度均在区间 $3 \times 10^{-7}M$ 至 $1 \times 10^{-4}M$ 的肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯(化合物 2) 或 6- 甲基 - 肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯(化合物 3)) 加入至合适的细胞孔中。每两秒测量以 485nm 激发 / 515nm 发射的荧光持续至少 2 分钟。记录接收化合物 2 或化合物 3 的每个孔中的荧光峰高, 并与接收对照物的孔中的荧光峰高比较。这测定的结果呈现在图 11 中, 该图为 $[bAla^8]$ -NKA (4-10) 对照物的最大值百分数(% 最大响应) 相对于对照物、肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯(化合物 #2) 或 6- 甲基 - 肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯(化合物 #3) 的化合物浓度($\log(\text{化合物})(M)$) 的曲线。

[0426] 所述 NK_2 受体拮抗剂测定基本按如下方式进行。将稳定表达重组人 NK_2 受体的 CHO-K1 细胞在完全培养基中置于混合的细胞外基质上过夜。在所述测定前一小时, 将所述培养基替换为含 0.1% 牛血清白蛋白的汉克缓冲盐溶液(HBSS)。然后对这些细胞施加用于测量细胞内钙的染料, 并取得细胞内钙的基线测量值。然后将对照物(浓度在区间 $3 \times 10^{-8}M$ 至 $1 \times 10^{-5}M$ 的拮抗剂 GR 159897 或浓度在区间 $1 \times 10^{-11}M$ 至 $3 \times 10^{-7}M$ 的 $[bAla^8]$ -NKA (4-10)) ($[bAla^8]$ -NKA (4-10) 的钙效应随时间消失, 因此, 通过阻断 $[bAla^8]$ -NKA (4-10) 的附加效应, $[bAla^8]$ -NKA (4-10) 可以在所述拮抗剂测定中像拮抗剂一样发挥作用) 或样品(浓度均在区间 $3 \times 10^{-7}M$ 至 $1 \times 10^{-4}M$ 的肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯(化合物 2) 或 6- 甲基 - 肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯(化合物 3)) 加入至合适的细胞孔中。在 10 分钟后, 加入激动剂 $[bAla^8]$ -NKA (4-10) (终浓度 0.3nM)。每两秒测量以 485nm 激发 / 515nm 发射的荧光持续至少 2 分钟。记录接收对照、化合物 2 或化合物 3 的每个孔中的荧光峰高, 并与仅接收激动剂的孔中的荧光峰高比较。该试验的结果呈现在图 12 中, 该图为 $[bAla^8]$ -NKA (4-10) 对照物的最大值百分数(% 最大响应) 相对于对照物、肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯(化合物 #2) 或 6- 甲基 - 肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯(化合物 #3) 的化合物浓度($\log(\text{化合物})(M)$) 的曲线。如图 12 中所示, 肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯和 6- 甲基 - 肉豆蔻酸 2, 3- 二羟丙基酯在该功能 NK_2 受体拮抗测定中均显示出拮抗活性。

[0427] 据信, 本发明的化合物——包括式 1 涵盖的各化合物——的制备和用途通过前面示例性实施方案的描述是清楚的, 因此可以如此进行保护。本领域普通技术人员清楚的是,

在不偏离本发明的主旨和范围的情况下,可对本文进行多种改变和修改。

[0428] 参考文献:

[0429] Ahlstedt I, Engberg S, Smith J, Perey C, Moody A, Morten J, Lagerström-Fermér M, Drmota T, von Mentzer B, Pählman I, Lindström E, Occurrence and pharmacological characterization of four human tachykinin NK₂ receptors. Biochemical Pharmacology 2008;76:476-481.

[0430] Bai, T, Zhou D, Weir T, Hegele R, Hayashi S, McKay K, Bondy G, Fong T, Substance P(NK₁)-and neurokinin A(NK₂)-receptor gene expression in inflammatory airway diseases. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 1995 269:L309-L317.

[0431] Beck AT, Ward CH, Mock J, Erbaugh J, An inventory for measuring depression.

[0432] Archives of General Psychiatry 4:561-571, 1961.

[0433] Burcher E, Buck SH, Lovenberg W, Characterization and autoradiographic localization of multiple tachykinin binding sites in gastrointestinal tract and bladder. J. Pharmacol. & Exp. Ther. 1986;236(3):819-831.

[0434] Dableh LJ, Yashpal K, Rochford J, Henry JL, Antidepressant-like effects of neurokinin receptor antagonists in the forced swim test in the rat. Eur J Pharmacol. 2005 Jan 10;507(1-3):99-105. Epub 2004 Dec 28.

[0435] Evangelista S, Involvement of tachykinins in intestinal inflammation. Curr Pharm Des 2001 Jan;7(1):19-30.

[0436] Gerard NP, Eddy RL Jr, Shows TB, Gerard C, The human neurokinin A(substance K) receptor. Molecular cloning of the gene, chromosome localization, and isolation of cDNA from tracheal and gastric tissues. J Biol Chem 1990 265:20455-20462.

[0437] Griebel G, Perrault G, Soubrie P, Effects of SR48968, a selective non-peptide NK₂ receptor antagonist on emotional processes in rodents. Psychopharmacology (Berl). 2001 Nov;158(3):241-251.

[0438] Guy W: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised (DHEW Publ No ADM 76-338). Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976, pp 218-222.

[0439] Hamilton, Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychiatry 1967;6:278-279.

[0440] Hamilton M, The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol 1959;32:50-55.

[0441] Holmes A, Heilig M, Rupniak NM, Steckler T, Griebel G, Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. Trends Pharmacol Sci. 2003 Nov;24(11):580-8.

[0442] Husum H, Wörtwein G, Andersson W, Bolwig TG, Mathé AA, Gene-environment interaction affects substance P and neurokinin A in the entorhinal cortex and

periaqueductal grey in a genetic animal model of depression: implications for the pathophysiology of depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008 Feb;11(1):93-101. Epub 2007 May 4.

[0443] Khawaja AM, Rogers DF, Tachykinins: receptor to effector. *Int J Biochem Cell Biol*. 1996;28(7):721-738.

[0444] Kendler KS, Walters E E, Kessler RC, The prediction of length of major depressive episodes: results from an epidemiological sample of female twins. *Psychol Med* 1997;27:107-117.

[0445] Lecci A, Capriati A, Maggi CA, Tachykinin NK₂ receptor antagonists for the treatment of irritable bowel syndrome. *Br J Pharmacol*. 2004 Apr;141(8):1249-63. Epub 2004 Mar 22.

[0446] Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al, The UKU Side Effect Rating Scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs, and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl* 76:1-100, 1987.

[0447] Louis C, Stemmelin J, Boulay D, Bergis O, Cohen C, Griebel G, Additional evidence for anxiolytic- and antidepressant-like activities of saredutant (SR48968), an antagonist at the neurokinin-2 receptor in various rodent-models. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008 Mar;89(1):36-45. Epub 2007 Nov 5.

[0448] McLeod JD, Kessler RC, Landis KR, Recovery from major depressive episodes in a community sample of married men and women. *J Abnorm Psychol* 1992;101:277-286.

[0449] Micale V, Tamburella A, Leggio GM, Mazzola C, Li Volsi V, Drago F, Behavioral effects of saredutant, a tachykinin NK₂ receptor antagonist, in experimental models of mood disorders under basal and stress-related conditions. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008 Sep;90(3):463-9. Epub 2008 Apr 12.

[0450] Montgomery SA, Asberg M, A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 134:382-389, 1979.

[0451] Patten S, The duration of major depressive disorders in the Canadian general population. *Chronic Dis Canada* 22:1. 2001.

[0452] Pinto FM, Almeida TA, Hernandez M, Devillier P, Advenier C, Luz Candenias M, mRNA expression of tachykinins and tachykinin receptors in different human tissues. *European Journal of Pharmacology* 2004 494:233-239.

[0453] Regoli D and Nantel F, Pharmacology of neurokinin receptors, *Biopolymers*. 1991 31:777-783.

[0454] Rizzo CA, Hey JA, Activity of nonpeptide tachykinin antagonists on neurokinin A induced contractions in dog urinary bladder. *J Urol*. 2000 Jun;163(6):1971-4.

[0455] Salomé N, Stemmelin J, Cohen C, Griebel G, Selective blockade of NK₂ or

NK₃receptors produces anxiolytic-and antidepressant-like effects in gerbils. Pharmacol Biochem Behav. 2006Apr ;83(4) :533-9. Epub 2006Apr 19.

[0456] Steinberg R, Alonso R, Griebel G, Bert L, Jung M, Oury-Donat F, Poncelet M, Gueudet C, Desvignes C, Le Fur G, Soubrié P, Selective blockade of neurokinin-2 receptors produces antidepressant-like effects associated with reduced corticotropin-releasing factor function. J Pharmacol Exp Ther. 2001Nov ;299(2) : 449-58.

[0457] Stratton SC, Beresford IJ, Harvey FJ, Turpin MP, Hagan RM, Tyers MB, Anxiolytic activity of tachykinin NK₂ receptor antagonists in the mouse light-dark box. Eur J Pharmacol. 1993Dec 21 ;250(3) R11-2.

[0458] Teixeira RM, Santos AR, Ribeiro SJ, Calixto JB, Rae GA, De Lima TC, Effects of central administration of tachykinin receptor agonists and antagonists on plus-maze behavior in mice. Eur J Pharmacol. 1996Sep 5 ;311(1) :7-14.

[0459] Toulouse M, Coelho A, Fioramonti J, Lecci A, Maggi C, Bueno L, Role of tachykinin NK₂ receptors in normal and altered rectal sensitivity in rats. Br J Pharmacology 2000;129,193-199.

[0460] Treatment of Chronic Depression(Editorial), NEJM 342 :1518-1520, 2000.

[0461] Walsh DM, Stratton SC, Harvey FJ, Beresford IJ, Hagan RM, The anxiolytic-like activity of GR159897, a non-peptide NK₂ receptor antagonist, in rodent and primate models of anxiety. Psychopharmacology(Berl). 1995Sep ;121(2) : 186-91.

[0462] Ware JE Jr, Sherbourne CD, The MOS 36-item short-form health survey(SF-36). 1. Conceptual framework and item selection Medical Care 1992,30 : 473-483.

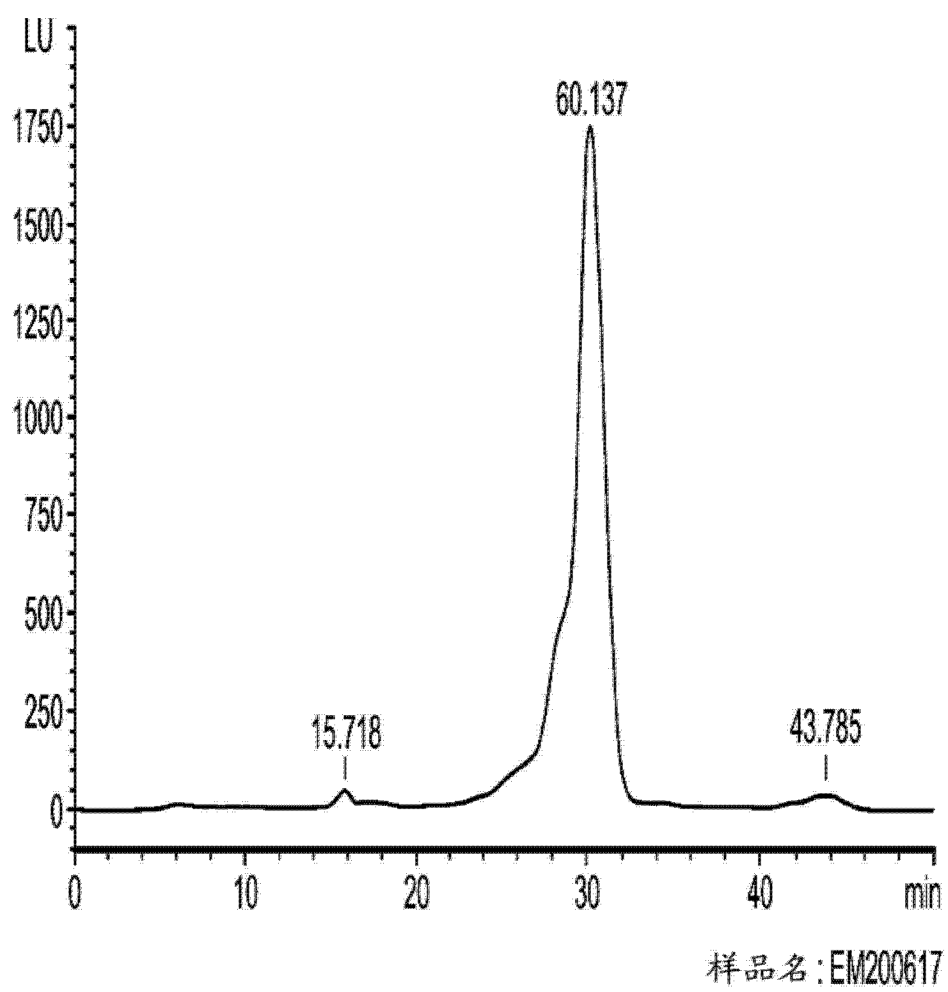


FIG. 1

分析	说明	实际结果
蛋白质	最小 60%	73%
脂肪	最小 10%	13%
灰分	最大 6%	4%
水分	最大 5%	<2%
纯度 (HPLC, 蛋白质)	≥90%	≥90%
标准平板计数	$<1 \times 10^5$ CFU/ g	$<1 \times 10^5$ CFU/ g
酵母&霉菌	$<1 \times 10^3$ CFU/ g	$<1 \times 10^3$ CFU/ g
沙门氏菌属种 (<i>Sulmonella</i> spp.)	$<1 \times 10^1$ CFU/ g	$<1 \times 10^1$ CFU/ g
大肠杆菌 (E. Coli)	$<1 \times 10^1$ CFU/ g	$<1 \times 10^1$ CFU/ g
金黄色葡萄球菌 (<i>S. aureus</i>)	$<1 \times 10^1$ CFU/ g	$<1 \times 10^1$ CFU/ g

FIG. 2

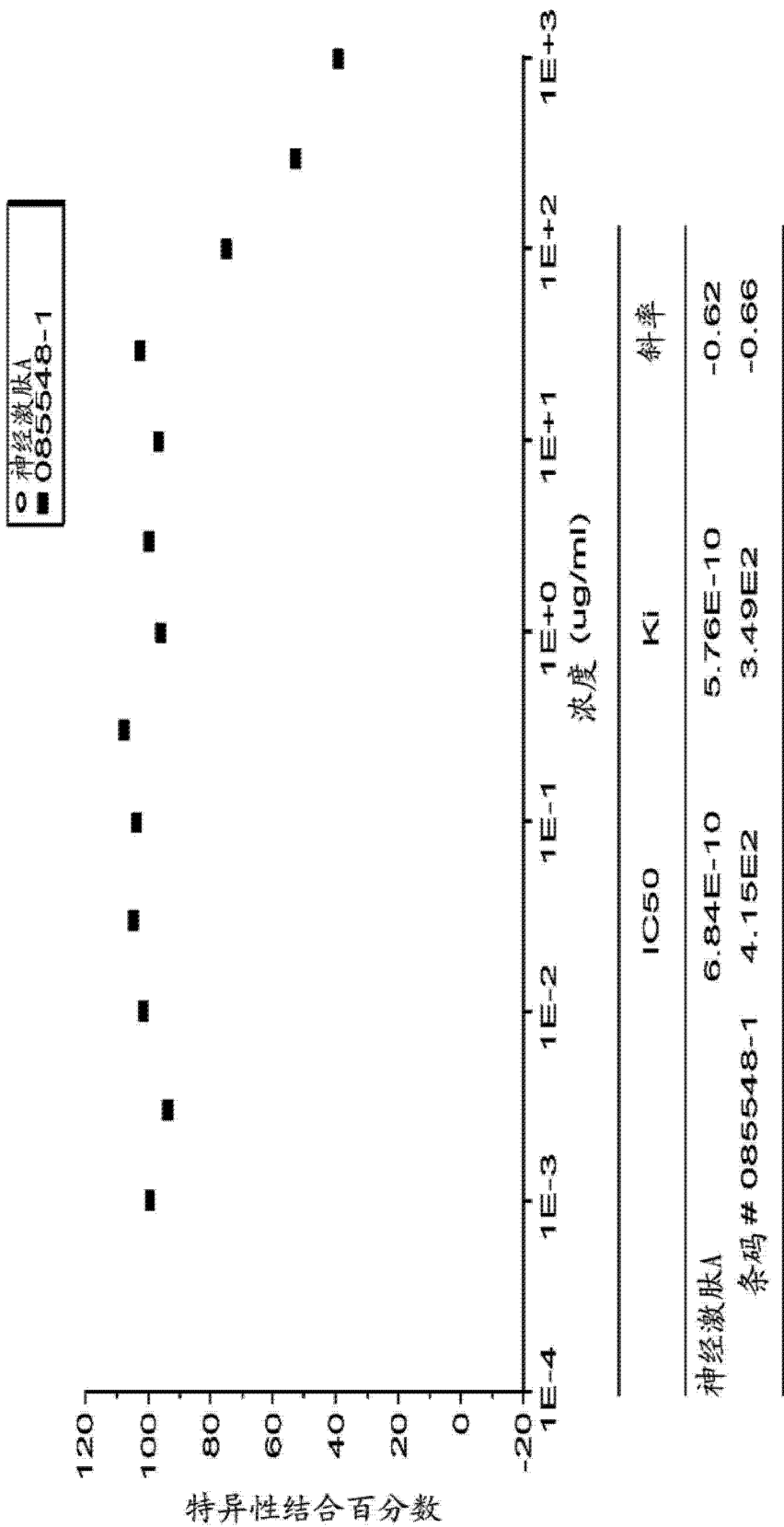


FIG. 3

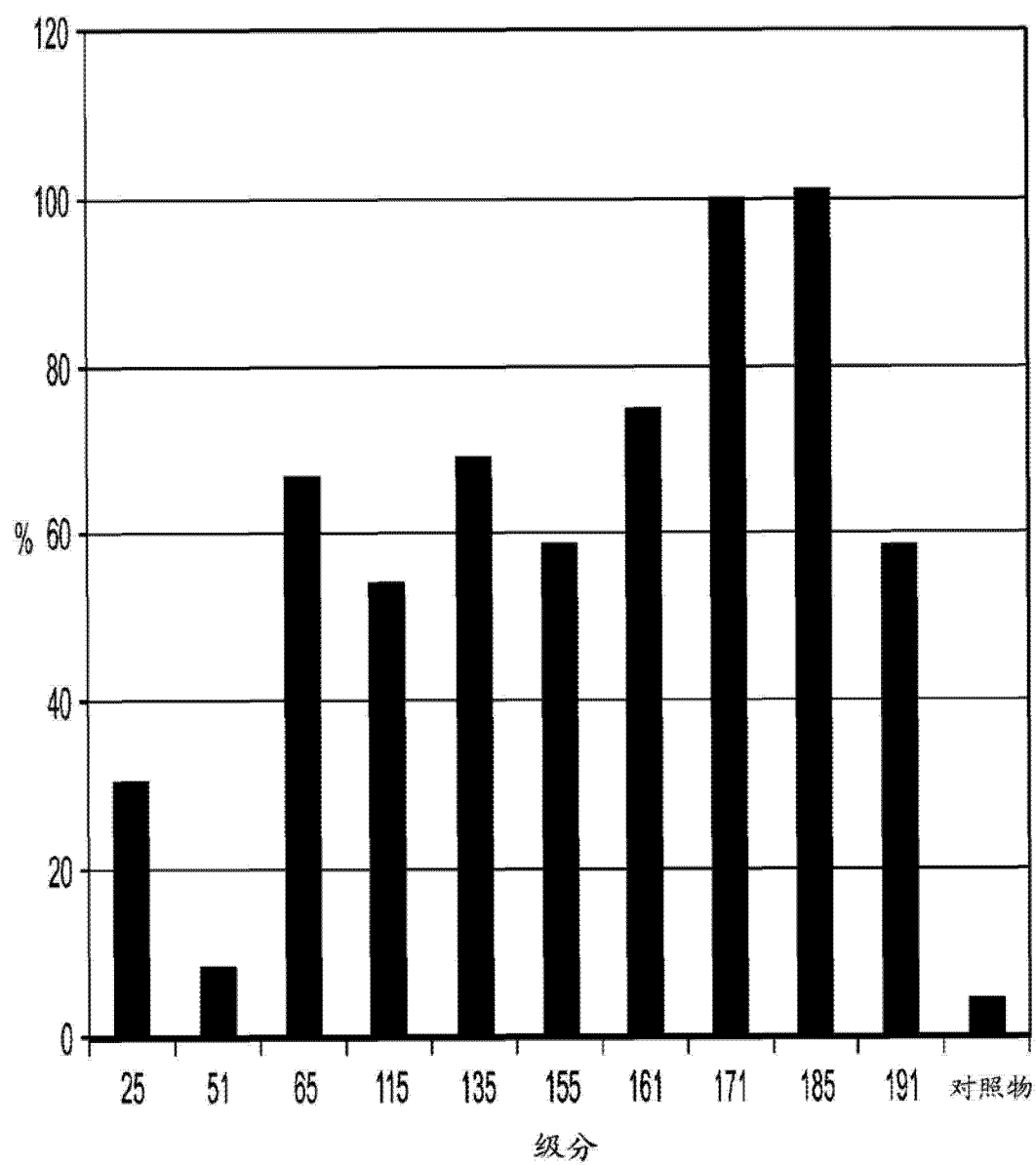


FIG. 4

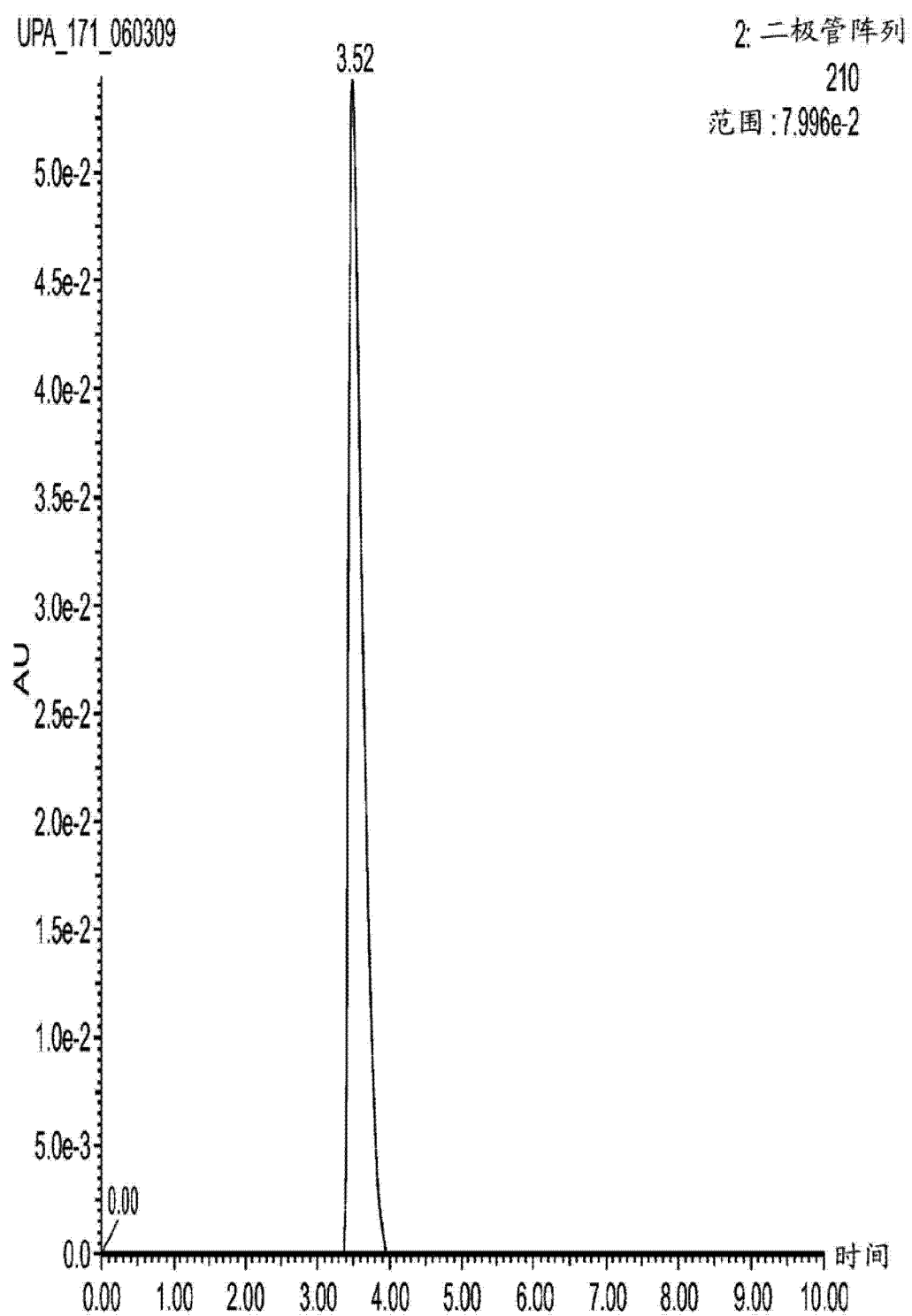


FIG. 5

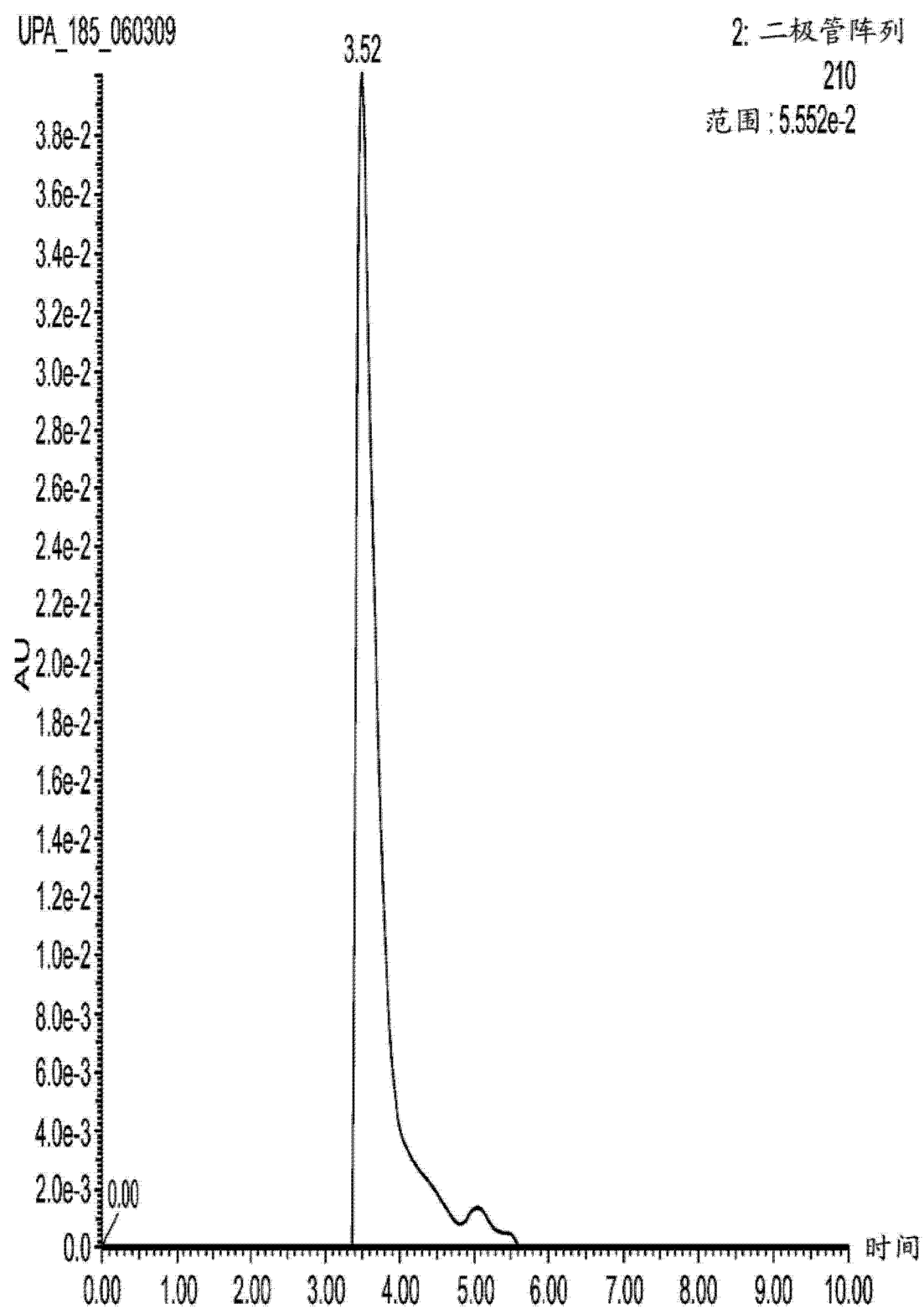


FIG. 6

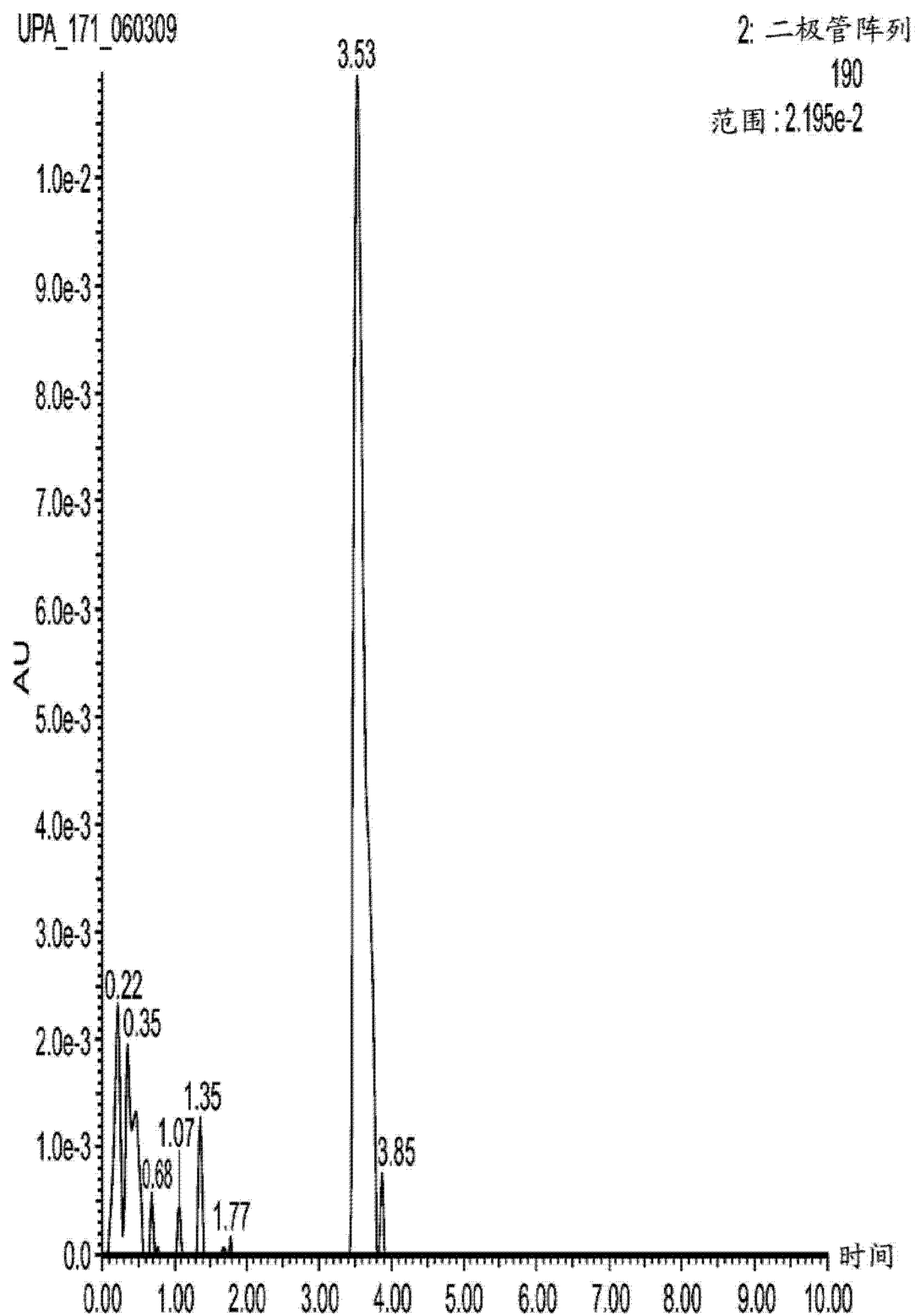


FIG. 7

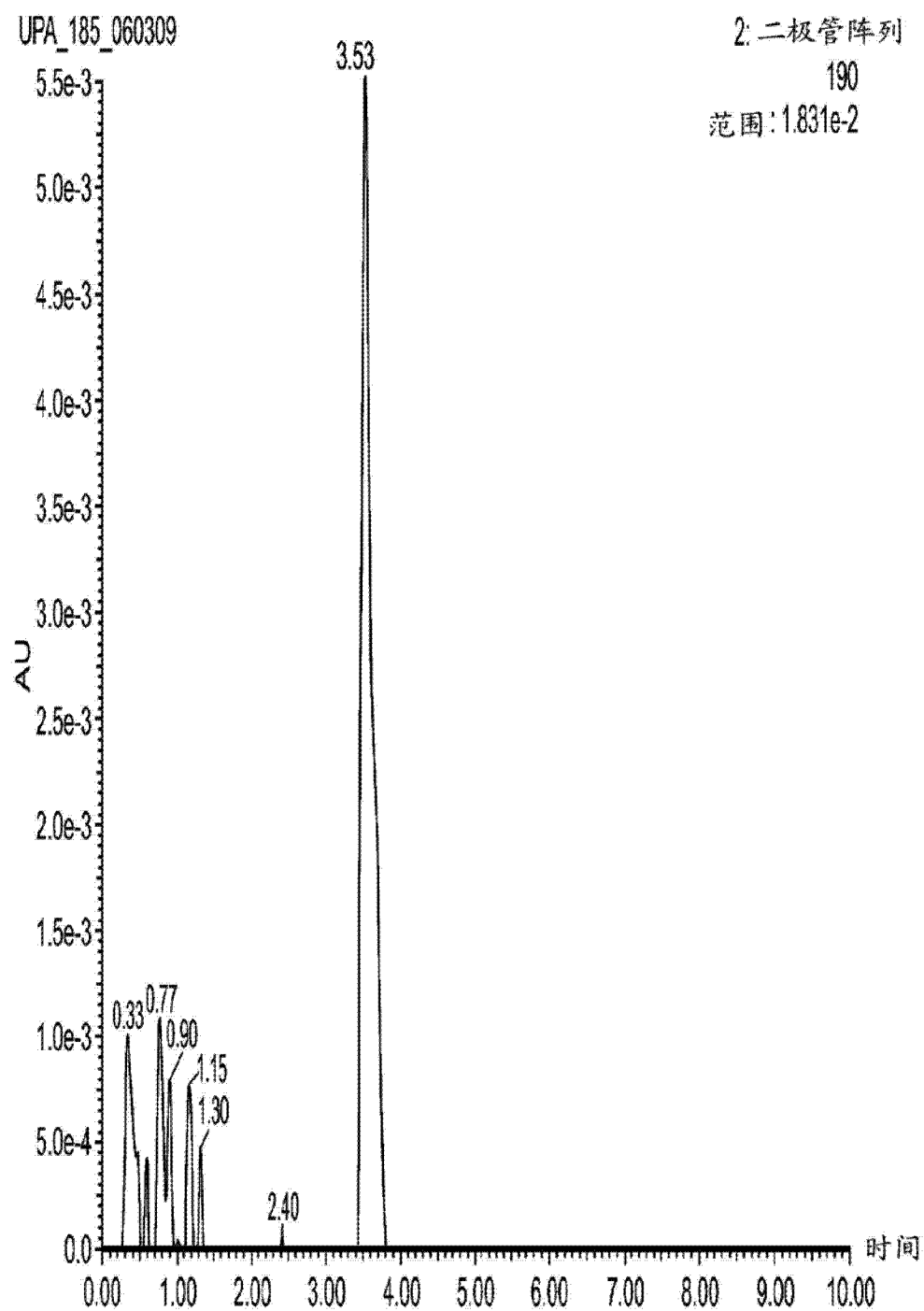


FIG. 8

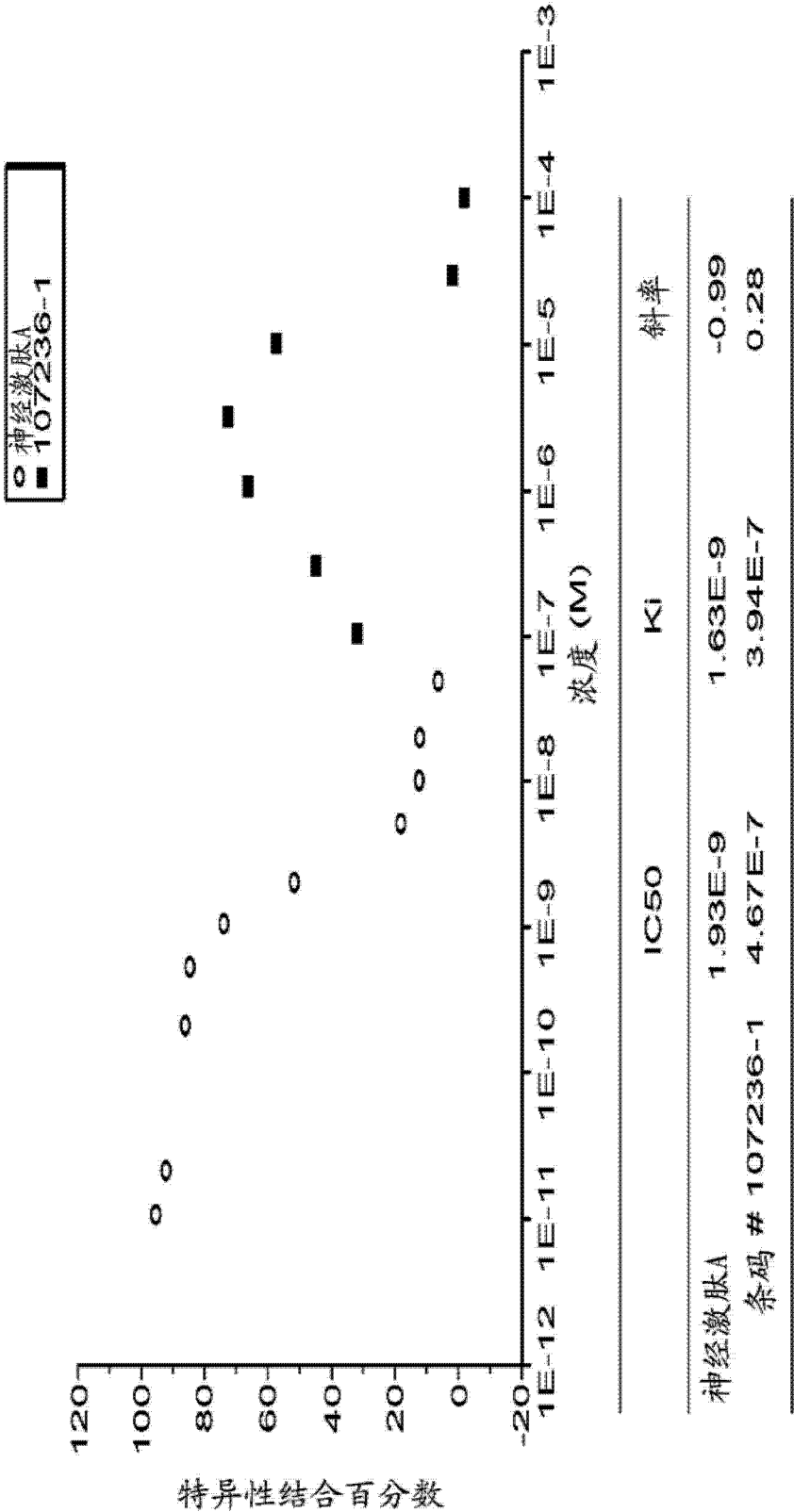


FIG. 9

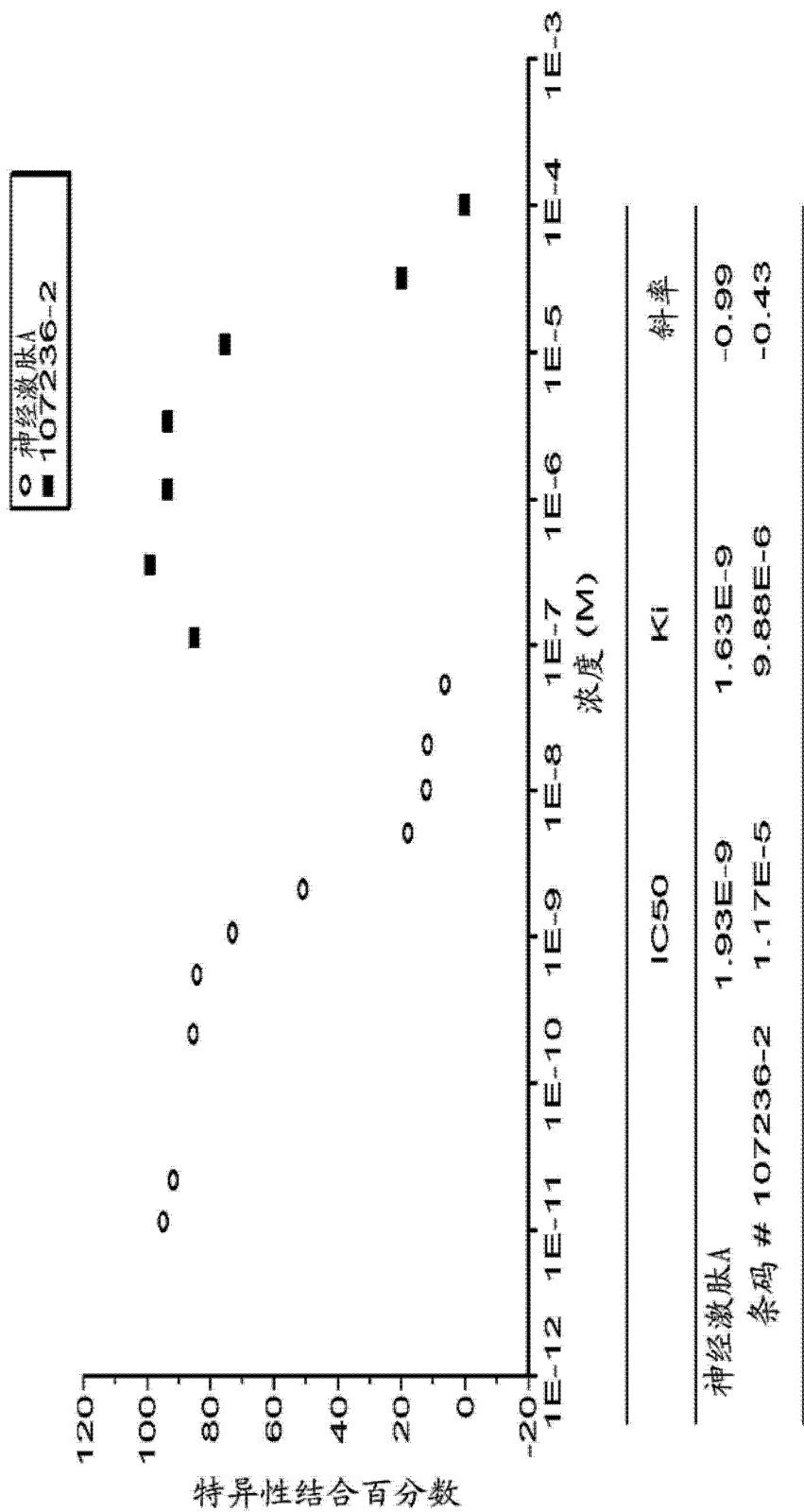


FIG. 10

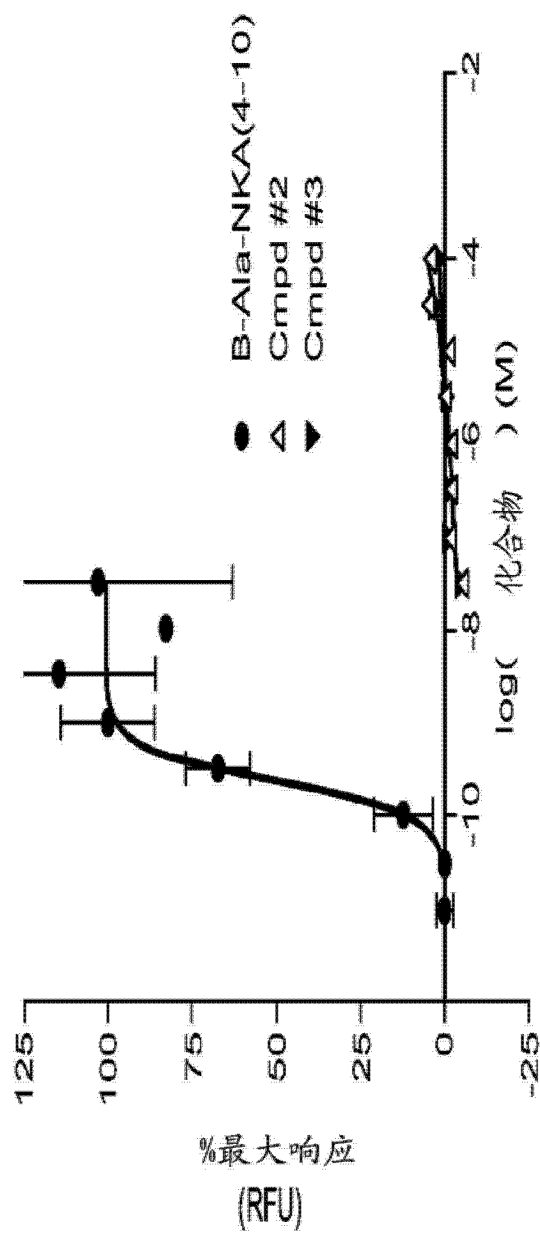


FIG. 11

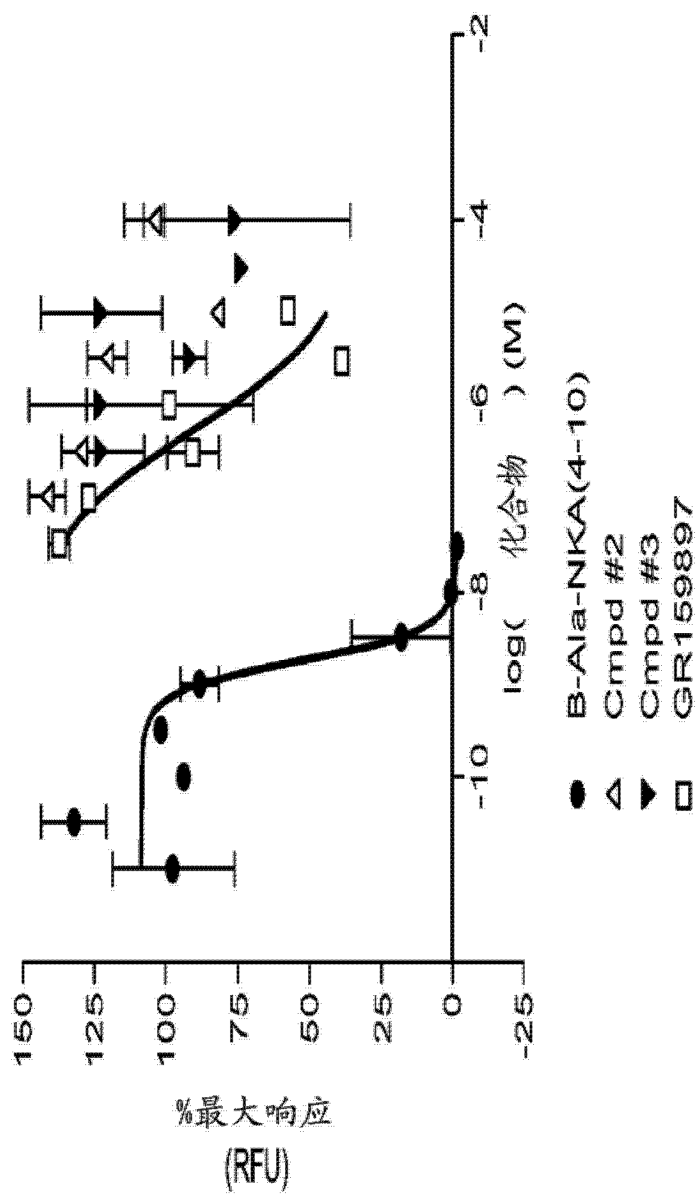


FIG. 12