

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680027107.9

[51] Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 8 月 6 日

[11] 公开号 CN 101237886A

[22] 申请日 2006.7.24

[21] 申请号 200680027107.9

[30] 优先权

[32] 2005.7.27 [33] US [31] 60/702,877

[86] 国际申请 PCT/US2006/028875 2006.7.24

[87] 国际公布 WO2007/016108 英 2007.2.8

[85] 进入国家阶段日期 2008.1.24

[71] 申请人 奥雷西根治疗公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 加里·托尔夫森

安东尼·A·麦金尼

米歇尔·S·希金

约翰·M·麦考尔

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司
代理人 吴小明

权利要求书 6 页 说明书 35 页 按照条约第 19 条的修改 8 页

[54] 发明名称

产生重量减轻的组合物

[57] 摘要

本发明公开的是产生重量减轻的组合物，所述组合物包含第一化合物和第二化合物，其中第一化合物是纳曲酮的代谢物，诸如 6-β-纳曲醇或纳曲酮代谢物的前药，并且第二化合物引起增加的黑皮质素 3 受体 (MC3-R) 和/或黑皮质素 4 受体 (MC4-R) 的激动，和/或增加中枢神经系统中 α-MSH 的浓度。还公开的是产生重量减轻、增加能量消耗、增加个体中饱腹感、或抑制个体食欲的方法，所述方法包含确定需要其的个体和用纳曲酮的代谢物治疗所述个体以拮抗阿片样物质受体活性，所述纳曲酮的代谢物诸如 6-β-纳曲醇或纳曲酮代谢物的前药，并且治疗所述个体以增强 α-MSH 活性，例如，通过施用第二化合物，所述第二化合物引起增加的 MC3-R 和/或 MC4-R 的激动，和/或增加中枢神经系统中 α-MSH 的浓度。

1. 产生重量减轻的组合物, 所述组合物包含第一化合物和第二化合物;

其中所述第一化合物是纳曲酮的代谢物; 和

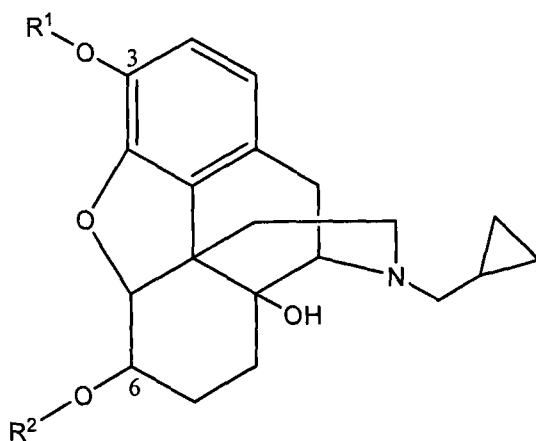
其中所述第二化合物增加黑皮质素 3 受体(MC3-R)或黑皮质素 4 受体(MC4-R)的激动, 或增加中枢神经系统中 α -MSH 的浓度。

2. 权利要求 1 的组合物, 其中所述第二化合物是安非他酮。

3. 权利要求 1 的组合物, 其中所述第一化合物是 6- β -纳曲醇。

4. 权利要求 1 的组合物, 其中所述第一化合物是纳曲酮代谢物的前药。

5. 权利要求 4 的组合物, 其中所述第一化合物是式(II)的化合物:

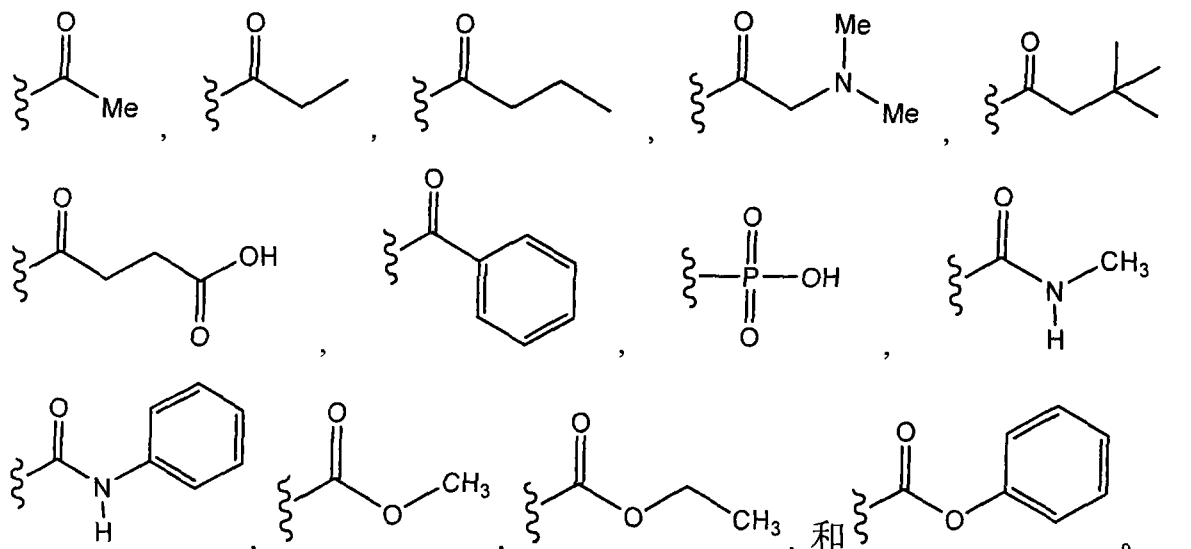


(II)

其中 R¹ 和 R² 的至少一个是 PO₃H 基团或其盐, 或含有 2 至 20 个碳的有机基团, 选择所述有机基团以形成 3-O-酯衍生物、6-O-酯衍生物、3-O,6-O-二酯衍生物、3-氨基甲酸酯衍生物、6-氨基甲酸酯衍生物、3,6-二氨基甲酸甲酯衍生物、3-碳酸酯衍生物、6-碳酸酯衍生物、或 3,6-二碳酸酯衍生物。

6. 权利要求 5 的组合物, 其中 R¹ 和 R² 之一是 H 或者二者都不是 H; 并且

其中 R¹ 和 R² 的至少一个是选自下列的基团:



7. 权利要求 1 的组合物, 其中所述第二化合物选自由下列项组成的组: 选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI), 5-羟色胺 2C 激动剂, 5-羟色胺 1B 激动剂, γ -氨基丁酸(GABA)抑制剂, GABA 受体拮抗剂, GABA 通道拮抗剂, 抗惊厥药, 多巴胺激动剂, 多巴胺再摄取抑制剂, 去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 去甲肾上腺素释放剂, 和去甲肾上腺素激动剂。

8. 权利要求 7 的组合物, 其中所述第二化合物选自由下列项组成的组: 氟西汀、氟伏沙明、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、依他普仑、西布曲明、度洛西汀、文拉法辛、舒马曲坦、阿莫曲普坦、那拉曲坦、夫罗曲普坦、利扎曲普坦、佐米曲普坦、依利曲坦(elitriptan)、唑尼沙胺、托吡酯、戊巴比妥、劳拉西泮、氯硝西泮、氯氮草、噻加宾、加巴喷丁、磷苯妥英、苯妥英、卡马西平、丙戊酸盐、非尔氨酯、左乙拉西坦、奥卡西平、拉莫三嗪、甲琥胺、乙琥胺(ethosuximide)、卡麦角林、金刚烷胺、麦角乙脎、培高利特、罗匹尼罗、普拉克索、溴隐亭、芬特明、安非他酮、硫异西汀(thionisoxetine)、瑞波西汀、安非拉酮、苯甲曲秦、苄非他明, 及其药学上可接受的盐或前药。

9. 权利要求 5 的组合物, 其中所述第二化合物是安非他酮。

10. 产生重量减轻的方法, 所述方法包括:

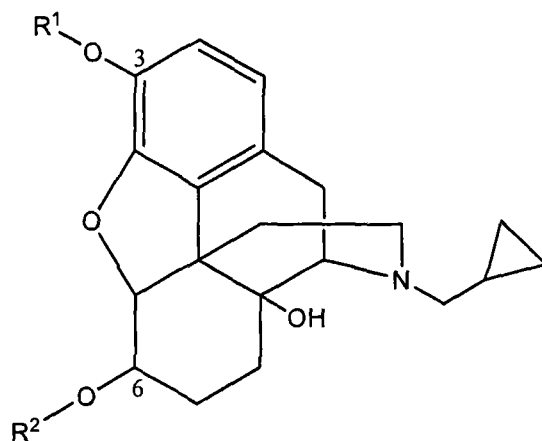
确定需要其的个体;

施用有效量的权利要求 1 的组合物。

11. 权利要求 10 的方法, 其中第一化合物是 6- β -纳曲醇或所述纳曲酮代谢物的前药。

12. 权利要求 11 的方法，其中所述第二化合物是安非他酮。

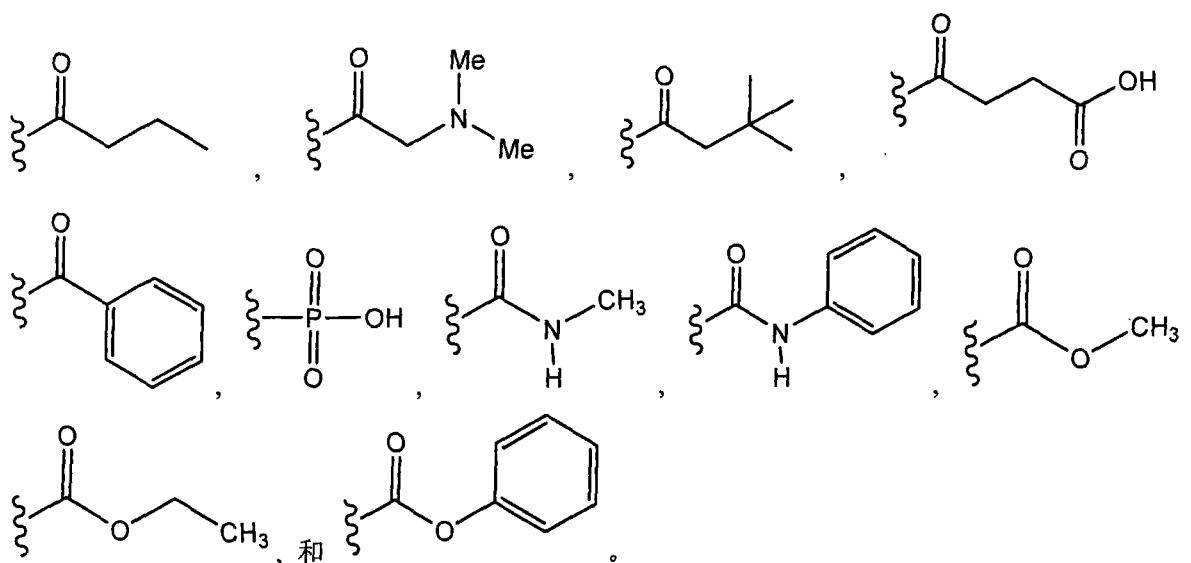
13. 式(II)的化合物:



(II)

其中 R^1 和 R^2 之一是 H 或者两者都不是 H; 并且

其中 R^1 和 R^2 的至少一个是选自下列的基团:



14. 产生重量减轻的方法，所述方法包括:

确定需要其的个体;

施用有效量的权利要求 13 的化合物。

15. 权利要求 14 的方法，所述方法还包括施用有效量的第二化合物，所述第二化合物增加黑皮质素 3 受体(MC3-R)或黑皮质素 4 受体(MC4-R)的激动，或增加中枢神经系统中 α -MSH 的浓度。

16. 权利要求 15 的方法，其中所述第二化合物是安非他酮。

17. 用于产生重量减轻的组合物, 所述组合物包含有效量的权利要求 13 的化合物和药学上可接受的载体。

18. 权利要求 17 的组合物, 所述组合物还包括有效量的第二化合物, 所述第二化合物增加黑皮质素 3 受体(MC3-R)或黑皮质素 4 受体(MC4-R)的激动, 或增加中枢神经系统中 α -MSH 的浓度。

19. 权利要求 18 的组合物, 其中所述第二化合物是安非他酮。

20. 产生重量减轻的方法, 所述方法包括:

确定需要其的个体;

施用有效量的权利要求 18 的化合物。

21. 产生重量减轻的方法, 所述方法包括:

确定需要其的个体; 和

施用有效量的第一化合物和第二化合物;

其中所述第一化合物是纳曲酮的代谢物, 并且其中所述第二化合物增加黑皮质素 3 受体(MC3-R)或黑皮质素 4 受体(MC4-R)的激动, 或增加中枢神经系统中 α -MSH 的浓度。

22. 权利要求 21 的方法, 其中所述第一化合物和第二化合物基本上同时施用的。

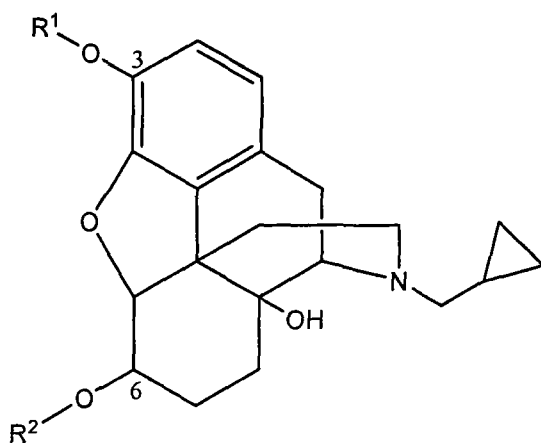
23. 权利要求 21 的方法, 其中在第二化合物之前施用所述第一化合物。

24. 权利要求 21 的方法, 其中在第二化合物之后施用所述第一化合物。

25. 权利要求 21 的方法, 其中所述第一化合物是 6- β -纳曲醇。

26. 权利要求 21 的方法, 其中所述第一化合物是纳曲酮代谢物的前药。

27. 权利要求 26 的方法, 其中所述第一化合物是式(II)的化合物:



(II)

其中 R^1 和 R^2 的至少一个是 PO_3H 基团或其盐，或含有 2 至 20 个碳的有机基团，选择所述有机基团以形成 3-O-酯衍生物、6-O-酯衍生物、3-O,6-O-二酯衍生物、3-氨基甲酸酯衍生物、6-氨基甲酸酯衍生物、3,6-二氨基甲酸甲酯衍生物、3-碳酸酯衍生物、6-碳酸酯衍生物、或 3,6-二碳酸酯衍生物。

28. 权利要求 21 的方法，其中所述第二化合物选自由选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺 2C 激动剂、和 5-羟色胺 1B 激动剂组成的组。

29. 权利要求 28 的方法，其中所述第二化合物选自由氟西汀、氟伏沙明、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、依他普仑、西布曲明、度洛西汀、和文拉法辛，及其药学上可接受的盐或前药组成的组。

30. 权利要求 28 的方法，其中所述第二化合物选自由舒马曲坦、阿莫曲普坦、那拉曲坦、夫罗曲普坦、利扎曲普坦、佐米曲普坦、和依利曲坦组成的组。

31. 权利要求 21 的方法，其中所述第二化合物选自由 γ -氨基丁酸(GABA)抑制剂、GABA 受体拮抗剂、GABA 通道拮抗剂和抗惊厥药组成的组。

32. 权利要求 31 的方法，其中所述第二化合物选自由唑尼沙胺、托吡酯、戊巴比妥、劳拉西洋、氯硝西洋、氯氮草、噻加宾、加巴喷丁、磷苯妥英、苯妥英、卡马西平、丙戊酸盐、非尔氨酯、左乙拉西坦、奥卡西平、拉莫三嗪、甲琥胺、和乙琥胺(ethosuximide)组成的组。

33. 权利要求 21 的方法，其中所述第二化合物选自由多巴胺激动剂、多巴胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素释放剂、和去甲肾上腺素激动剂组成的组。

34. 权利要求 33 的方法，其中所述第二化合物选自由卡麦角林、金刚烷胺、麦角乙胺、培高利特、罗匹尼罗、普拉克索、溴隐亭、芬特明、安非他酮、硫异西汀、瑞波西汀、安非拉酮、苯甲曲秦和苄非他明组成的组。

35. 权利要求 34 的方法，其中所述第二化合物是安非他酮。

产生重量减轻的组合物

相关申请信息

本申请要求于 2005 年 7 月 27 日提交的美国临时专利申请系列号 60/702,877 的优先权，将其全部内容通过参考结合于此。

发明背景

发明领域

本发明是在用于在个体中治疗肥胖症和产生重量减轻的药物组合物和方法的领域中。

相关技术描述

肥胖症是以过量脂肪在身体内积累为特征的障碍。已经将肥胖症认定为疾病的主要原因之一并且正在成为全世界的问题。增加的并发症实例诸如高血压、非胰岛素依赖型糖尿病、动脉硬化、血脂异常(dyslipidemia)、某种形式的癌症、睡眠呼吸暂停、和骨关节炎与一般人群中增加的肥胖症情形有关系。

已经依据体重指数(BMI)定义肥胖症。将 BMI 计算为重量(kg)/[身高(m)]²。根据美国疾病控制和预防中心(CDC)和世界卫生组织(WHO)的准则，对于超过 20 岁的成人，BMI 属于这些种类之一：低于 18.5 被认为是重量不足，18.5–24.9 被认为是正常，25.0–29.9 被认为是超重，并且 30.0 和 30.0 以上被认为是肥胖的(世界卫生组织. 身体状况：人体测量学的应用和解释(Physical status: The use and interpretation of anthropometry). 日内瓦，瑞士：世界卫生组织 1995. 《WHO 技术报告系列》(WHO Technical Report Series))。

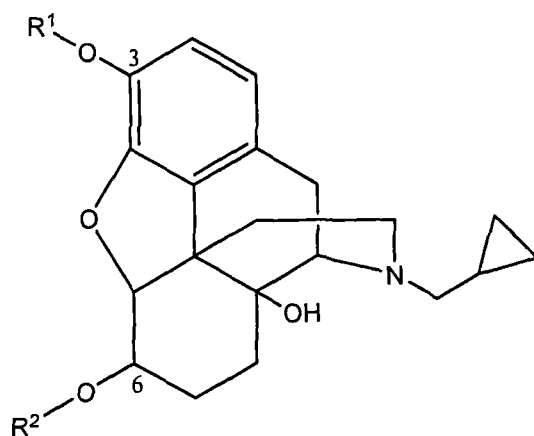
在 1994 之前，一般地认为肥胖症是心理问题。1994 年抑制脂肪(adipostatic)激素瘦蛋白的发现产生认识，在某些情况下，肥胖症可以具有生物化学基础 (Zhang 等，“小鼠肥胖基因及其人同源物的定位克

隆”(“Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue”), 《自然》(Nature), 372:425-432 (1994)). 该认识的必然结果是可以化学方法实现肥胖症的治疗。从那以后, 许多这样的化学治疗已经进入市场。这些尝试中最著名的是芬氟拉明和芬特明的组合 Fen-Phen 的引入。令人遗憾地, 发现芬氟拉明引起心脏瓣并发症, 有时导致使用者的死亡。芬氟拉明后来退出市场。随着其它联合治疗方法, 已有一些有限的成功, 特别是在心理进食失调领域中。一个这样的实例是 Devlin, 等, 《进食失调国际杂志》(Int. J. Eating Disord.) 28:325-332 (2000), 其中芬特明和氟西汀的组合在治疗暴食失调中显示一些功效。

除符合医学肥胖症的严格定义的那些个体之外, 相当部分的成年群体是超重的。这些超重的个体, 以及在成为超重的或肥胖的危险中的个体, 也将受益于有效的重量减轻组合物的可用性。因此, 在本领域中存在未满足的需求, 以提供可以预防重量增加和/或产生重量减轻而不具有显著不良副作用的药物组合物。

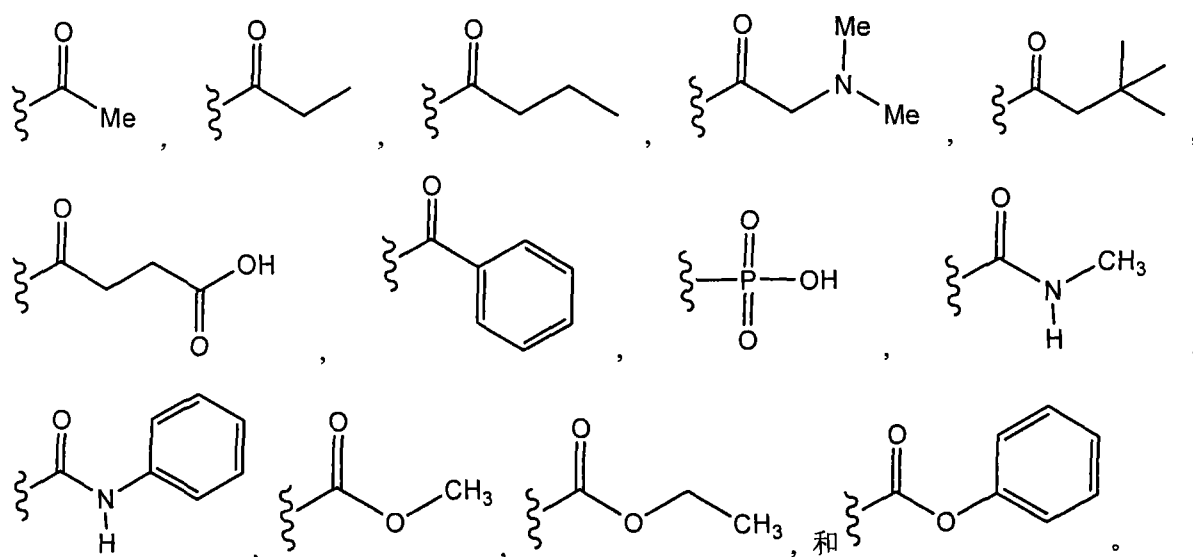
发明概述

一个实施方案提供产生重量减轻、增加能量消耗、在个体中增加饱腹感、和/或抑制个体的食欲的组合物, 所述组合物包含第一化合物和第二化合物, 其中所述第一化合物是纳曲酮的代谢物并且第二化合物引起增加的黑皮质素 3 受体(MC3-R)和/或黑皮质素 4 受体(MC4-R)的激动, 和/或增加中枢神经系统中 α -MSH 的浓度。纳曲酮的代谢物可以是纳曲醇(例如, 6- β -纳曲醇)或式(II)的化合物:



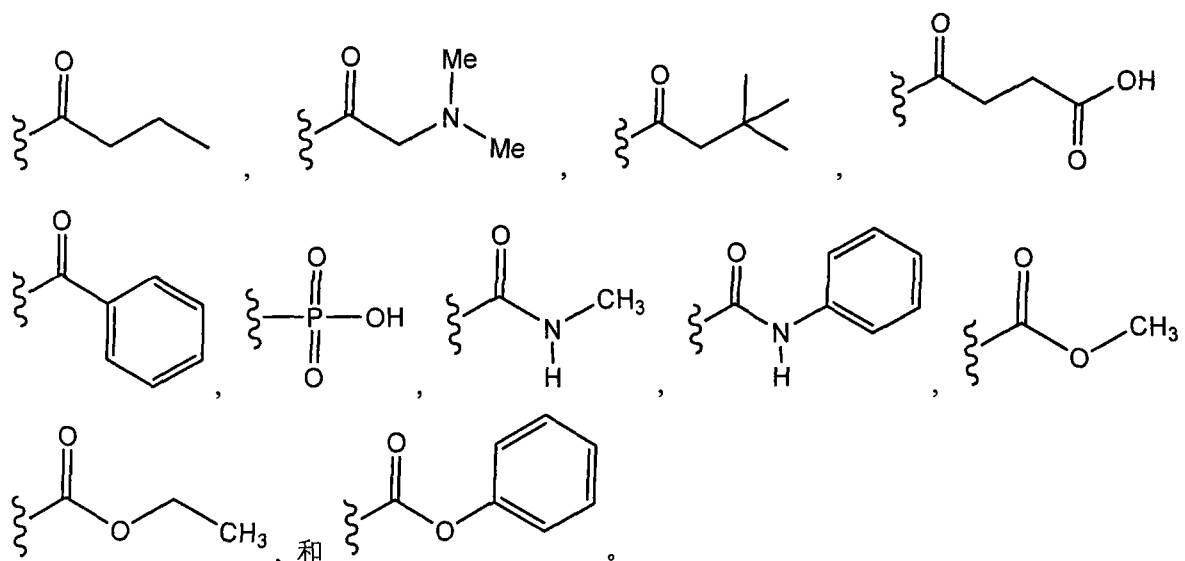
(II)

其中式(II)中的 R^1 和 R^2 的至少一个是 PO_3H 基团或其盐, 或含有 2 至 20 个碳、优选 3 至 20 个碳的有机基团, 选择所述有机基团以形成 3-O-酯衍生物、6-O-酯衍生物、3-O,6-O-二酯衍生物、3-氨基甲酸酯衍生物、6-氨基甲酸酯衍生物、3,6-二氨基甲酸甲酯衍生物、3-碳酸酯衍生物、6-碳酸酯衍生物、或 3,6-二碳酸酯衍生物。优选地, R^1 和 R^2 之一是 H 或二者都不是 H。例如, 在一个实施方案中, R^1 和 R^2 之一是 H 或二者都不是 H 并且 R^1 和 R^2 的至少一个是选自下列的基团:



另一个实施方案提供产生重量减轻、增加能量消耗、增加个体中饱腹感、和/或抑制个体食欲的方法, 所述方法包含确定需要其的个体, 用纳曲酮的代谢物治疗所述个体以拮抗阿片样物质受体活性, 和治疗所述个体以增强 α -MSH 活性。在一个实施方案中, 治疗所述个体包括施用第一化合物即纳曲酮代谢物和第二化合物, 所述第二化合物增加 MC3-R 和/或 MC4-R 的激动, 和/或增加中枢神经系统中 α -MSH 的浓度。在一些实施方案中, 所述第一和第二化合物基本上同时施用的, 例如, 通过单独的所述两种化合物的基本上同时施用或通过上述组合物的施用。在其它的实施方案, 以任何次序, 顺序地施用两种化合物。纳曲酮的代谢物可以是纳曲醇(例如, 6- β -纳曲醇)或式(II)的化合物。

另一个实施方案提供式(II)的新化合物, 其中 R^1 和 R^2 之一是 H 或二者都不是 H, 并且其中 R^1 和 R^2 的至少一个是选自下列的基团:



另一个实施方案提供用于产生重量减轻、增加能量消耗、增加个体中饱腹感，和/或抑制个体食欲的组合物，所述组合物包含有效量的式(II)化合物和药学上可接受的载体。在优选实施方案中，式(II)的化合物是纳曲酮代谢物(例如，纳曲酮代谢物的前药)。在一些实施方案中，式(II)的化合物是如上所述的新化合物。在一些实施方案中，所述组合物还包含增加 MC3-R 和/或 MC4-R 的激动、和/或增加中枢神经系统中 α -MSH 的浓度的第二化合物。

另一个实施方案提供产生重量减轻、增加能量消耗、增加个体中饱腹感，和/或抑制个体食欲的方法，所述方法包括确定需要其的个体，和施用有效量的式 II 的化合物，例如，通过施用如上所述的包含式(II)化合物和药学上可接受的载体的组合物。在优选实施方案中，所述方法还包括施用有效量的第二化合物，所述第二化合物增加 MC3-R 和/或 MC4-R 的激动，和/或增加中枢神经系统中 α -MSH 的浓度，例如，通过施用如上所述的包含式(II)的化合物、第二化合物、和药学上可接受的载体的组合物。

在描述于此的一些实施方案中，第一化合物包含 6- β -纳曲醇和/或纳曲酮代谢物的前药(诸如式 II 的化合物)。在这里公开一些实施方案中，第一化合物可以在哺乳动物中拮抗阿片样物质受体，其中所述阿片样物质受体选自由 μ -阿片样物质受体、 κ -阿片样物质受体、和 δ -阿片样物质受体组成的组。

在描述于此的一些实施方案中，所述第二化合物是选自选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺 2C 激动剂、和 5-羟色胺 1B 激动剂的至

少一种。在一些实施方案中，第二化合物是选自氟西汀、氟伏沙明、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、依他普仑、西布曲明、度洛西汀、和文拉法辛，及其药学上可接受的盐或前药的至少一种。在其它的实施方案中，第二化合物选自舒马曲坦、阿莫曲普坦、那拉曲坦、夫罗曲普坦、利扎曲普坦、佐米曲普坦、和依利曲坦。在一些实施方案中，第二化合物选自 γ -氨基丁酸(GABA)抑制剂、GABA 受体拮抗剂、GABA 通道拮抗剂和抗惊厥药。在一些实施方案中，第二化合物选自唑尼沙胺、托吡酯、戊巴比妥、劳拉西泮、氯硝西泮、氯氮草、噻加宾、加巴喷丁、磷苯妥英、苯妥英、卡马西平、丙戊酸盐、非尔氨酯、左乙拉西坦、奥卡西平、拉莫三嗪、甲琥胺、和乙琥胺。在一些实施方案中，第二化合物选自多巴胺激动剂，多巴胺再摄取抑制剂，去甲肾上腺素再摄取抑制剂，去甲肾上腺素释放剂，和去甲肾上腺素激动剂。在一些实施方案中，第二化合物选自由卡麦角林、金刚烷胺、麦角乙脎、培高利特、罗匹尼罗、普拉克索、溴隐亭、芬特明、安非他酮、硫异西汀、瑞波西汀、安非拉酮、苯甲曲秦和苄非他明组成的组。在描述于此的任何实施方案中，第二化合物可以是安非他酮。

在下面更详细地描述这些及其它实施方案。

优选实施方案的详细说明

弓状核神经元对大量激素和养分起反应，包括瘦蛋白、胰岛素、性腺甾族化合物、和葡萄糖。除潜在的转运机理之外，周边的物质可以经由正中隆起中的和凸出的弓形细胞体进入这些神经元，所述正中隆起是被认为是室周器官(circumventricular organ)的区域，其没有血-脑屏障(Cone 等，“弓状核作为与能量体内平衡有关的多种信号的管道(the arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis)”，国际肥胖症杂志(Int'l Journal of Obesity)，25，增刊 5，S63-S67(2001))。

外源瘦蛋白的施用激活下丘脑和脑干细胞组中携带瘦蛋白受体的许多不同的神经元。弓状核中的瘦蛋白-响应性神经元包括在细胞核中部中含有神经肽 Y(NPY)和野灰蛋白-相关的肽(AgRP)的那些和含有阿黑皮素原(POMC)和它的衍生物的那些，包括 α -促黑素细胞激素(α -MSH)，以及可卡因和安非他明-相关的转录物(CART)(Saper 等，“喂养的需要：进食的稳态

的和快乐的对照(The need to feed: Homeostatic and hedonic control of eating)”，神经元“Neuron”，36: 199-211(2002))。

弓状核中的瘦蛋白响应性 POMC 神经元被认为在 MC3-R 和/或 MC4-R 上的 α -MSH 的作用下引起食欲缺乏和重量减少。最高的 MC3-R 表达水平是在下丘脑和边缘系统中，而 MC4-R mRNA 在实际上全部主要的脑区域中表达。从 MC4-R 的刺激产生的一些代谢效应是，通过促甲状腺激素释放激素的刺激和交感神经系统的激活，降低食物摄入和增加能量消耗。MC4-R 基因的靶向缺失产生肥胖症、饮食过多、高胰岛素血症、和减少的能量消耗。MC3-R 的靶向缺失导致增加的肥胖，原因在于降低的能量消耗(Korner 等，“体重调节的新兴科学和它对于肥胖症治疗的影响(The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment)”，临床研究杂志(J. Clin. Invest.)，111(5):565-570(2003))。因而，相信中枢神经系统(CNS)中增加的 α -MSH 的浓度增加它对于 MC3-R 和/或 MC4-R 的作用，产生受抑制的食欲。

POMC 神经元在它们释放 α -MSH 时也释放 β -内啡肽。 β -内啡肽是 μ -阿片样物质受体(MOP-R)的内源激动剂，在 POMC 神经元上发现。MOP-R 的刺激降低 α -MSH 的释放。这是正常生理条件下控制 CNS 中 α -MSH 浓度的生物反馈机制。因而，通过阿片样物质拮抗剂阻滞 MOP-R 将打破所述反馈机制，这导致 CNS 中 α -MSH 的持续分泌和它的浓度增加。

弓状核中的第二群神经元主要抑制 POMC 神经元。这些 POMC-抑制的神经元分泌 NPY，神经递质(氨基丁酸(GABA)，和 AgRP。NPY 和 GABA 分别经由 NPY Y1 受体和 GABA 受体抑制 POMC 神经元。因而，在弓状核之内，NPY 和 GABA 抑制 α -MSH 的释放，因此是进食的刺激剂。众所周知，瘦蛋白抑制 GABA 从突触到 POMC 神经元上的 NPY 末端的释放，而一种促进食欲的肽生长素释放肽刺激 NPY 神经元上的生长素释放肽受体并且增强 NPY 和 GABA 分泌到 POMC 细胞上，其依次抑制 α -MSH 的释放。

AgRP 在大鼠中通过 α -MSH 在 MC4-R 的相互作用的拮抗作用而刺激食物摄入。AgRP 基因的表达被瘦蛋白抑制。

5-羟色胺，亦称 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine)或 5-HT，激活 POMC 神经元分泌 α -MSH。然而，5-羟色胺被特异性转运体吸收并且从作用除去，以致单一的 5-羟色胺分子具有短期效应。众所周知，选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)防止 CNS 中 5-羟色胺的摄取并增加它的浓度。因而，SSRIs 也增加 CNS 中 α -MSH 的分泌和它的浓度。

多巴胺也增加 POMC 神经元分泌 α -MSH 的活性。如同 5-羟色胺，多巴胺也被吸收并且从作用除去，以致单一的多巴胺分子具有短期效应。防止或减少多巴胺摄取的多巴胺再摄取抑制剂还可以增加 CNS 中的 α -MSH 的分泌和它的浓度。

因此，通过多种机制诸如 5-羟色胺再摄取抑制而增加的 α -MSH 的分泌是在策略之中，所述策略是本发明的方法和药物组合物可以涉及产生生物化学的厌食作用。

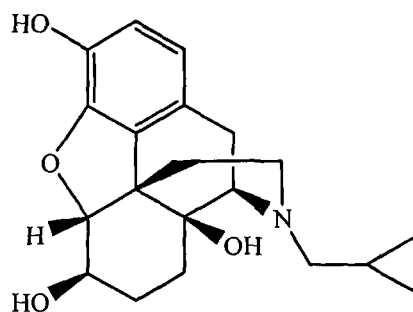
在一些方面中，本发明对于重量减轻的问题提供多方面的联合治疗途径。它不仅涉及单一的分子、信使、或受体，而且涉及进食和饱腹感路径中多点上的代替作用。本发明的方面涉及通过刺激 α -MSH 的释放、抑制它的代谢、减少它在 MC3/4-R 的相互作用的拮抗作用、和抑制降低或终止它的释放的反馈机制而增加 CNS 中 α -MSH 的浓度。本发明的方面包括其组分实现一个或多个这些功能的药物组合物。本发明人已经发现，在这里公开的化合物的两个或多个的组合产生协同效应，所述协同效应更快地并且在更持久的基础上产生重量减轻。本领域技术人员将理解在这里提供的食欲抑制和/或重量减轻的机制的多种讨论，并且承认那些内容不限制这里所描述的本发明的范围，所述范围不受操作理论限制。

已经公开了不同组合，作为对于帮助促进重量减轻是有用的。例如，用于治疗肥胖症的组合物可以包含阿片样物质拮抗剂和引起 MC3-R 或 MC4-R 比正常生理条件增加的激动的化合物，见美国专利公布号 2004-0254208，2004 年 12 月 16 日出版，将其通过参考全部结合于此。

本发明人已经认识到，特定的阿片样物质拮抗剂，诸如纳曲酮的代谢物，例如，6- β -纳曲醇，当与增强 α -MSH 活性的试剂组合使用时，可以具有特别有利的性质。

因而，一个实施方案提供用于治疗肥胖症和/或产生重量减轻的组合物，所述组合物包括第一化合物和第二化合物，其中所述第一化合物是纳曲酮的代谢物，或其药学上可接受的盐或前药，并且第二化合物增强 α -MSH活性。类似地，利用纳曲酮的代谢物促进重量减轻的方法也是预期的。在一些实施方案中，单独地或不用其它的重量减轻促进化合物而施用纳曲酮的代谢物以便促进重量减轻。在其它的实施方案中，将纳曲酮与抗惊厥药诸如唑尼沙胺或托吡酯一起施用。

在某些实施方案中，纳曲酮的代谢物是6- β -纳曲醇。6- β -纳曲醇的化学结构显示在下面式(I)中。



式(I)

在某些实施方案中，第二化合物引起 POMC 神经元活性增加，在 MC3-R 和/或 MC4-R 产生更大的激动。

在某些实施方案中，纳曲酮的代谢物在哺乳动物中拮抗 μ -阿片样物质受体(MOP-R)。所述哺乳动物可以选自由小鼠，大鼠，兔，豚鼠，狗，猫，绵羊，山羊，牛，诸如猴、黑猩猩、和猿的灵长类，以及人组成的组。

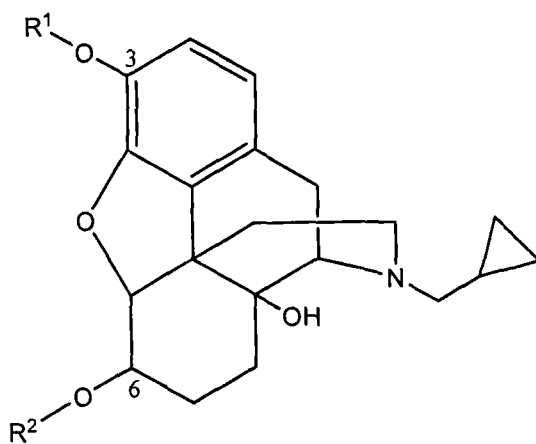
合成6- β -纳曲醇的方法描述在美国专利号4,089,855中。另外，6- β -纳曲醇在药物依赖性治疗中的应用的讨论可以在美国专利号6,713,488中找到。将U.S.4,089,855和6,713,488都通过在这里的参考全部结合于此，包括任何附图。

术语“药学上可接受的盐”指的是对于所施用的生物不引起显著刺激并且不取消化合物的生物活性和性质的化合物制剂。通过将化合物与酸反应而获得药物盐，所述酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对-甲苯磺酸、水杨酸等。还可以通过将化合物与碱反应以形成盐而获得药物盐，所述盐诸如铵盐，碱金属盐(诸如钠或钾盐)，碱土金属盐(诸

如钙或镁盐), 有机碱(诸如二环己基胺、N-甲基-D-葡糖胺、和/或三(羟甲基)甲胺盐)的盐, 或氨基酸的盐(诸如精氨酸或赖氨酸盐)。

“前药”指的是在体内转化成母体药物的试剂。前药经常是有用的, 因为, 在一些情况下, 它们可以比母体药物更容易地施用。例如, 它们可以是比所述母体更易通过口服生物利用的。所述前药也可以具有在母体药物上改进的药物组合物中的溶解度, 或可以证明是增加的适口性或者更容易配制的。无限制性地, 前药的实例是纳曲酮代谢物的酯, 其促进跨过细胞膜的传送, 其中水溶性对于迁移率是有害的, 但是一旦在所述细胞之内其中水溶性是有利的, 然后其代谢水解成活性单位羧酸。前药的另外实例是含有结合到酸根的短肽(聚氨基酸)的纳曲酮代谢物, 其中代谢肽以提供活性的部分。

本领域技术人员应当理解, 除非上下文另外清楚地规定, 在这里对于含有纳曲酮代谢物的组合物或者利用这样的纳曲酮代谢物的方法的提及包括那些代谢物的前药。例如, 在一个实施方案中, 在这里所描述的方法和/或组合物中有用的纳曲酮代谢物是通式(II)的纳曲醇前药:



式(II)

在式(II)中, R^1 和 R^2 的至少一个是 PO_3H 基团或其盐, 或含有 2 至 20 个碳、优选 3 至 20 个碳的有机基团, 选择所述有机基团以形成 3-O-酯衍生物; 6-O-酯衍生物; 3-O,6-O-二酯衍生物; 3-氨基甲酸酯衍生物; 6-氨基甲酸酯衍生物; 3,6-二氨基甲酸甲酯衍生物; 3-碳酸酯衍生物; 6-碳酸酯衍生物; 或 3,6-二碳酸酯衍生物。例如, 在一个实施方案中, 式(II)中的 R^1 和 R^2 中至少之一选自

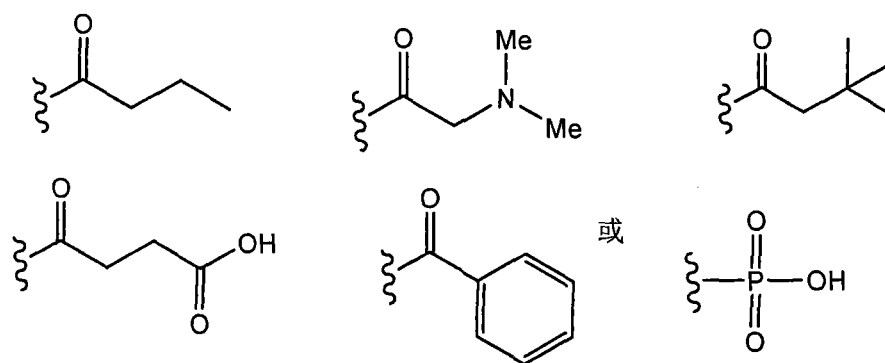
PO_3H 基团或其盐；

含有 2 至 20 个碳、优选 3 至 20 个碳的有机基团，选择所述有机基团以形成 3-O-酯衍生物，6-O-酯衍生物，或 3-O,6-O-二酯衍生物；和

含有 2 至 20 个碳的有机基团，选择所述有机基团以形成 3-氨基甲酸酯衍生物，6-氨基甲酸酯衍生物，3,6-二氨基甲酸酯衍生物，3-碳酸酯衍生物，6-碳酸酯衍生物，或 3,6-二碳酸酯衍生物。

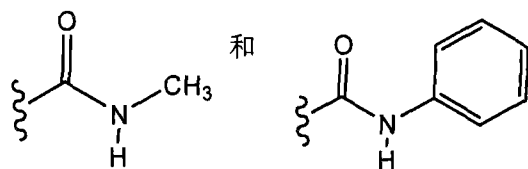
在这里对于含有或利用纳曲酮代谢物的组合物或方法的提及将理解成包括这样的通式(II)的纳曲醇前药。

式(II)的 3-O-酯衍生物，6-O-酯衍生物和 3-O,6-O-二酯衍生物的实例包括单-和二-甲酯，单-和二-乙酯，单-和二-丙酯，单-和二-异丙酯，单-和二-二甲基氨基乙酯，单-和二-叔-丁酯，单-和二-异丁酯，任选芳基-取代的单-和二-苯酯，和单-和二-琥珀酰酯。可以任选用一个或多个取代基在芳基环上取代所述苯酯，所述取代基诸如卤素， C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基。所述酯可以是混合酯，例如，6- β -纳曲醇的 3-O-甲酯，6-O-乙酯。在一个实施方案中，式(II)表示纳曲醇(诸如 6- β -纳曲醇)的酯或二酯前药，其中 R^1 和 R^2 之一是 H 或者二者都不是 H，并且其中 R^1 和 R^2 的至少一个是选自下列的基团：

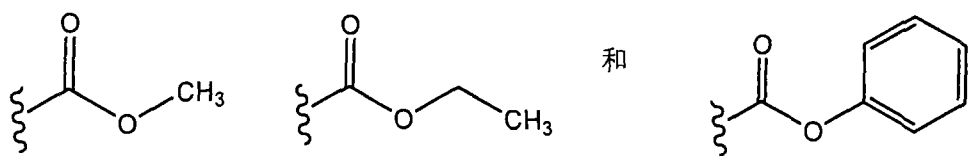


式(II)的 3-氨基甲酸酯衍生物，6-氨基甲酸酯衍生物和 3,6-二碳酸酯衍生物的实例包括单-和二-甲基氨基甲酸酯，单-和二-乙基氨基甲酸酯，单-和二-丙基氨基甲酸酯，单-和二-异丙基氨基甲酸酯，单-和二-(二甲基氨基)乙基氨基甲酸酯，单-和二-叔-丁基氨基甲酸酯，单-和二-异丁基氨基甲酸酯，和任选地芳基-取代的单-和二-苯基氨基甲酸酯。可以用一个或多个取代基在芳基环上取代氨基甲酸苯酯，所述取代基诸如卤素、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基。氨基甲酸酯可以是混合的氨基甲酸酯，例如，6- β -纳曲醇的 3-

甲基, 6-甲基氨基甲酸酯。在一个实施方案中, 式(II)表示纳曲醇的氨基甲酸酯或二氨基甲酸酯前药, 其中 R^1 和 R^2 之一是 H 或者二者都不是 H, 并且其中 R^1 和 R^2 的至少之一是选自下列的基团:



式(II)的 3-碳酸酯衍生物, 6-碳酸酯衍生物和 3,6-二碳酸酯衍生物的实例包括单-和二-甲基碳酸酯, 单-和二-乙基碳酸酯, 单-和二-丙基碳酸酯, 单-和二-异丙基碳酸酯, 单-和二-(二甲基氨基)乙基碳酸酯, 单-和二-叔-丁基碳酸酯, 单-和二-异丁基碳酸酯, 单-和二-苄基碳酸酯, 和单-和二-苯基碳酸酯。可以任选用一个或多个取代基诸如卤素、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷基在芳基环上取代所述碳酸苄酯和碳酸苯酯。所述碳酸酯可以是混合的碳酸酯, 例如, 6- β -纳曲醇的 3-甲基, 6-乙基碳酸酯。在一个实施方案中, 式(II)表示纳曲醇的碳酸酯或二碳酸酯前药, 其中 R^1 和 R^2 之一是 H 或者二者都不是 H, 并且其中 R^1 和 R^2 的至少之一是选自下列的基团:



可以通过将纳曲醇与适当的衍生化试剂反应而制造式(II)的前药。本领域技术人员, 通过在这里提供的说明书指导, 将能利用常规实验制造这样的前药。例如, 可以以多种方式制造式(II)的 3-O-酯衍生物, 6-O-酯衍生物和 3-O,6-O-二酯衍生物。在一个实施方案中, 通过将 6- β -纳曲醇溶解在适合的溶剂(诸如四氢呋喃(THF)或 DMF)中, 通过与当量的碱(例如, 甲醇钠或二-异丙胺锂)反应并且与当量的适当酰化剂诸如 2-二甲基氨基乙酰氯或适当的酸酐(例如, 乙酸酐、丙酸酐、丁酸酐、异丁酸酐、琥珀酸酐或苯甲酸酐)在室温中搅拌或温和加热而脱质子化, 可以制备 3-O-酯衍生物。通过在二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液之间分配, 接着经过硫酸钠干燥并浓缩而产生所需的 3-O 酯, 可以实现加工(Work up)。可以以类似方式制备 6-O-酯衍生物。在一个实施方案中, 通过将 6- β -纳曲醇溶解在适合的溶剂(诸如

二氯甲烷或二甲基甲酰胺(DMF)中并且使它与适当过量的 2-二甲基氨基乙酰氯或适当的酸酐(例如, 4 当量的乙酸酐、丙酸酐、丁酸酐、异丁酸酐、琥珀酸酐、或苯甲酸酐)在室温在搅拌情况下或在过量碱(例如, 4.5 当量的三乙胺)存在下在温和加热情况下反应, 可以制备 3-O,6-O-二酯衍生物。通过碳酸氢钠萃取, 接着经过硫酸钠干燥并浓缩而产生所需的酯, 可以实现加工。

还可以以多种方式制造式(II)的二氨基甲酸酯前药。在一个实施方案中, 通过将 6- β -纳曲醇溶解在适合的溶剂(诸如 THF 或 DMF)中, 通过用轻微过量(例如, 1.1 当量)的碱(例如, 二-异丙胺锂)在 0°C 反应而脱质子化, 并且与轻微过量(例如, 1.1 当量)的适当的异氰酸酯(例如, 异氰酸甲酯、异氰酸乙酯、异氰酸丙酯、异氰酸丁酯或异氰酸苯酯)在搅拌情况下反应, 可以制备所述 3-氨基甲酸酯衍生物。通过在二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液之间分配, 接着经过硫酸钠干燥并浓缩而产生所需的 3-氨基甲酸酯, 可以实现加工(Work up)。可以以类似方式制备相应的 6-氨基甲酸酯衍生物。在一个实施方案中, 通过将 6- β -纳曲醇溶解在适合的溶剂(诸如 THF 或 DMF)中, 通过在 0°C 与 1 当量的碱(例如, 二-异丙胺锂)反应而脱质子化, 并且与轻微过量(例如, 1.1 当量)的二甲基氨基甲酰氯在搅拌情况下反应, 可以制备 3-(二甲基氨基)乙基氨基甲酸酯。通过在二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液之间分配, 接着经过硫酸钠干燥并浓缩而产生所需的 3-(二甲基氨基)乙基氨基甲酸酯, 可以实现加工(Work up)。可以以类似方式制备相应的 6-(二甲基氨基)乙基氨基甲酸酯衍生物。在一个实施方案中, 通过将 6- β -纳曲醇溶解在适合的溶剂(诸如 THF 或 DMF)中, 并且与过量的适当异氰酸酯(例如, 2.5 当量的异氰酸甲酯、异氰酸乙酯、异氰酸丙酯、异氰酸丁酯或异氰酸苯酯)在室温在搅拌或在温和加热情况下反应, 可以制备 3,6-二氨基甲酸酯衍生物。通过在二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液之间分配, 接着经过硫酸钠干燥二氯甲烷层并浓缩而产生所需的 3,6-二氨基甲酸酯, 可以实现加工(Work up)。在一个实施方案中, 通过将 6- β -纳曲醇溶解在适合的溶剂(诸如 THF 或 DMF)中, 并且与过量(例如, 2.5 当量)的二甲基氨基甲酰氯在过量碱(例如, 3 当量的三乙胺)存在下在 0°C 在搅拌情况下反应, 可以制备 3,6-二-(二甲基氨基)乙基氨基甲酸酯。通过在二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液

之间分配，接着经过硫酸钠干燥二氯甲烷层并浓缩而产生所需的 3,6-二-(二甲基氨基)乙基氨基甲酸酯，可以实现加工(Work up)。

还可以以多种方式制造式(II)的二碳酸酯前药。在一个实施方案中，通过将 6- β -纳曲醇溶解在适合的溶剂(诸如 THF 或 DMF)中，通过用轻微过量的碱(例如，在 0°C 的 1.2 当量的二-异丙胺锂)处理而脱质子化，然后与轻微过量的适当的氯甲酸酯(例如，1.1 当量的氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、氯甲酸丙酯、氯甲酸丁酯或氯甲酸苯酯)反应，可以制备 3-碳酸酯衍生物。通过在二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液之间分配，接着经过硫酸钠干燥二氯甲烷层并浓缩而产生所需的 3-碳酸酯，可以实现加工(Work up)。可以以类似方式制备相应的 6-碳酸酯。在一个实施方案中，通过将 6- β -纳曲醇溶解在适合的溶剂(诸如 THF 或 DMF)中，并且与过量的适当的氯甲酸酯(例如，3 当量的氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、氯甲酸丙酯、氯甲酸丁酯或氯甲酸苯酯)在过量碱(例如，4 当量的三乙胺)存在下在 0°C 在搅拌情况下反应，可以制备 3,6-二碳酸酯衍生物。通过在二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液之间分配，接着经过硫酸钠干燥二氯甲烷层并浓缩而产生所需的 3,6-二碳酸酯，可以实现加工(Work up)。

在一些实施方案中，这里所描述的药物组合物中的第二化合物引发 α -MSH 的释放。第二化合物可以增加下丘脑中细胞外 5-羟色胺的浓度。在一些实施方案中，所述第二化合物选自由选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)，5-羟色胺 2C 激动剂，和 5-羟色胺 1B 激动剂组成的组。在另外的实施方案中，所述第二化合物选自由氟西汀、氟伏沙明、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、依他普仑、西布曲明、度洛西汀、和文拉法辛，及其药学上可接受的盐或前药组成的组。

术语“5-羟色胺 1B 受体”，“5-羟色胺 2C 受体”，“5-HT 1B 受体”，和“5-HT 2C 受体”指的是更通常在啮齿动物中发现的受体。本领域技术人员应当理解，其它哺乳动物在功能类似的多种神经元上具有 5-羟色胺受体并且形成这些受体。在这些非啮齿动物优选人的激动剂或拮抗剂，5-羟色胺受体在本发明的范围之内。

在某些实施方案中，第二化合物抑制 AgRP 基因的表达或野灰蛋白相关蛋白质(AgRP)的生产或释放。在一些实施方案中，第二化合物抑制表达 AgRP 的神经元的活性。

在其它实施方案中，第二化合物抑制 NPY 基因的表达或神经肽 Y(NPY)的生产或释放。在一些实施方案中，第二化合物抑制表达 NPY 的神经元的活性。在另外的实施方案，所述第二化合物选自由 NPY 拮抗剂、生长素释放肽拮抗剂、和瘦蛋白组成的组。在某些其它实施方案中，所述第二化合物使 NPY Y2 受体激动。

本发明其它的实施方案包括其中第二化合物选自由 γ -氨基丁酸(GABA)抑制剂、GABA 受体拮抗剂、和 GABA 通道拮抗剂组成的组的那些。通过“GABA 抑制剂”，它指的是或者通过防止 GABA 结合到 GABA 受体或通过使这样结合的作用最小化而减少细胞中 GABA 的产生、减少 GABA 从所述细胞释放、或减少 GABA 对于它的受体的活性的化合物。GABA 抑制剂可以是 5-HT 1b 激动剂或抑制 NPY/AgRP/GABA 神经元活性的另一种试剂。另外，GABA 抑制剂可以抑制 AgRP 基因的表达，或者 GABA 抑制剂可以抑制 AgRP 的产生和释放。然而，应当理解，5-HT 1b 激动剂可以抑制 NPY/AgRP/GABA 神经元(因此激活 POMC 神经元)，而不作为 GABA 途径的抑制剂。

在某些其它的实施方案中，GABA 抑制剂增加 POMC 基因的表达。在这些实施方案的一些中，GABA 抑制剂增加阿黑皮素原(POMC)蛋白质的产生和释放。在这些实施方案的某些其它实施方案中，GABA 抑制剂增加 POMC 表达神经元上的活性。在一些实施方案中，GABA 抑制剂是托吡酯。

在其它的实施方案中，第二化合物是多巴胺再摄取抑制剂。芬特明多巴胺再摄取抑制剂的实例。在某些其它的实施方案中，第二化合物是去甲肾上腺素再摄取抑制剂。去甲肾上腺素再摄取抑制剂的实例包括硫异西汀和瑞波西汀。其它的实施方案包括其中第二化合物是多巴胺激动剂的那些。一些商售的多巴胺激动剂包括卡麦角林、金刚烷胺、麦角乙脞、培高利特、罗匹尼罗、普拉克索、和溴隐亭。在另外的实施方案中，第二化合

物是去甲肾上腺素释放剂，例如安非拉酮，或者混合的多巴胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂，例如，安非他酮，和阿托西汀。

在某些其它的实施方案中，第二化合物是 5-HT 1b 激动剂，诸如舒马曲坦，阿莫曲普坦，那拉曲坦，夫罗曲普坦，利扎曲普坦，佐米曲普坦，和依利曲坦。

在另外的实施方案中，第二化合物是抗惊厥药。所述抗惊厥药选自自由唑尼沙胺、托吡酯、戊巴比妥、劳拉西泮、氯硝西泮、氯氮草、噻加宾、加巴喷丁、磷苯妥英、苯妥英、卡马西平、丙戊酸盐、非尔氨酯、左乙拉西坦、奥卡西平、拉莫三嗪、甲琥胺、和乙琥胺(ethosuximide)组成的组。

在某些实施方案中，第二化合物本身可以是两个或多个化合物的组合，或者第二化合物可以是具有两个或多个功能的单一化合物。例如，第二化合物可以是多巴胺再摄取抑制剂和去甲肾上腺素再摄取抑制剂的组合，例如安非他酮和吗啡啉。备选地，第二化合物可以是 SSRI 和去甲肾上腺素再摄取抑制剂诸如西布曲明、文拉法辛、和度洛西汀的组合。

在某些实施方案中，第二化合物是 POMC 神经元的激活剂。POMC 激活剂的实例包括 Ptx 1 和白介素 1 β ，(IL-1 β)。

在一些实施方案中，第一化合物是 6- β -纳曲醇或式(II)的前药并且第二化合物是安非他酮。

在另一个方面中，本发明提供产生重量减轻的方法，所述方法包括确定需要其的个体，和治疗所述个体以拮抗阿片样物质受体活性并增强 α -MSH 活性。在一些实施方案中，通过施用纳曲酮的代谢物或其药学上可接受的盐或前药而拮抗阿片样物质受体活性。在一些实施方案中，使用其它的阿片样物质拮抗剂的代谢物。

在一些实施方案中，纳曲酮的代谢物是 6- β -纳曲醇。

在某些实施方案中，所述个体具有大于 25 的体重指数(BMI)。在其它的实施方案中，所述个体具有大于 30 的 BMI。在还其它的实施方案中，所述个体具有大于 40 的 BMI。然而，在一些实施方案中，所述个体可以具有小于 25 的 BMI。在这些实施方案中，产生重量减轻对于健康或美容用途可以是有益的，因此更进一步地减少 BMI。

在一些以上陈述的实施方案中，通过施用第二化合物增强 α -MSH 活性，其中所述化合物引发 α -MSH 的释放或增加表达 α -MSH 的神经元的活性。第一化合物是 6- β -纳曲醇或式(II)的前药。在一些实施方案中，第二化合物是多巴胺或去甲肾上腺素再摄取抑制剂，其优选选自由安非他酮、硫异西汀、阿托西汀、和瑞波西汀组成的组。在某些实施方案中，第二化合物是安非他酮。

遭受抑郁的个体可以由于它们的抑郁而增加重量。另外，某些抑郁的个体增加重量，作为抑郁治疗的副作用。在某些实施方案中，只要个体不遭受抑郁，就可以实施以上陈述的发明方法。在一些实施方案中，个体的超重状态不是由抑郁的治疗引起的。

某些抗抑郁药药物在服用它们的个体中引起重量增加。在一些实施方案中，本发明的方法涉及防止与抗抑郁药的施用有关的重量增加。在其它实施方案中，本发明的方法涉及引起个体中重量减轻，所述个体因为抗抑郁药治疗而增加重量。

在一些实施方案中，上述方法的治疗步骤包括将第一化合物和第二化合物施用至所述个体，其中第一化合物是纳曲酮的代谢物，诸如 6- β -纳曲醇或式(II)的前药，并且第二化合物增强 α -MSH 的活性。

在一些实施方案中，第一化合物和第二化合物基本上同时施用。在其它的实施方案中，在第二化合物之前施用第一化合物。在更其它的实施方案中，在第二化合物之后施用第一化合物。在其它的实施方案中，施用一种所述化合物，同时施用另一种化合物。

在某些实施方案中，独立施用第一化合物和第二化合物。在其它的实施方案中，第一化合物和第二化合物相互共价结合，以致它们形成单一的化学单位。然后消化单一的化学单位，并将其代谢成两个单独的生理活性的化学单元，其中之一是第一化合物并且另一个是第二化合物。

在一些实施方案中，本发明的组合物选自下列化合物的组合：

与 6- β -纳曲醇组合的 SSRI；

与 6- β -纳曲醇组合的 5-羟色胺；

与 6- β -纳曲醇组合的多巴胺再摄取抑制剂；

与 6- β -纳曲醇组合的多巴胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂；

与 6- β -纳曲醇组合的多巴胺激动剂；

与安非他酮组合的式(II)的化合物。

去甲肾上腺素激动剂的实例包括苯甲曲秦和苄非他明。腺苷化合物的实例包括全部黄嘌呤衍生物，诸如腺苷、咖啡因、1,3-二甲基黄嘌呤、3,7-二甲基黄嘌呤、和氨茶碱。胆碱能受体拮抗剂的实例是烟碱。

在另一个方面中，本发明提供增加个体中饱腹感的方法，所述方法包括确定需要其的个体，和用纳曲酮代谢物治疗所述个体以拮抗阿片样物质受体活性并增强 α -MSH 活性。

在一些实施方案中，治疗所述个体包括将第一化合物和第二化合物施用至所述个体，其中第一化合物是纳曲酮代谢物并且第二化合物增强 α -MSH 活性。

在一些实施方案中，第一化合物和第二化合物基本上同时施用。在其它的实施方案中，在第二化合物之前施用第一化合物。在更其它的实施方案中，在第二化合物之后施用第一化合物。

在又一个方面中，本发明提供抑制个体食欲的方法，所述方法包括确定需要其的个体，和治疗所述个体以拮抗阿片样物质受体活性并增强 α -MSH 活性。在一些实施方案中，治疗所述个体包括将第一化合物和第二化合物施用至所述个体，其中第一化合物是纳曲酮代谢物并且第二化合物增强 α -MSH 活性。

在一些实施方案中，纳曲酮的代谢物是 6- β -纳曲醇。

在另一个方面中，本发明提供增加个体中能量消耗的方法，所述方法包括确定需要其的个体，和治疗所述个体以拮抗阿片样物质受体活性并增强 α -MSH 活性。在一些实施方案中，治疗所述个体包括将第一化合物和第二化合物施用至所述个体，其中第一化合物是纳曲酮代谢物并且第二化合物增强 α -MSH 活性。

在某些在这里公开的实施方案中，将包含两个或多个化合物组合的药物组合物给与个体以产生重量减轻。在这些实施方案的一些中，每个化合物是单独的化学单位。然而，在其它实施方案中，两个化合物通过化学键诸如共价键结合在一起，以致两个不同的化合物形成相同分子的单独部

分。选择所述化学键，以便在进入身体以后，诸如通过酶促作用、酸水解、碱水解等将所述键断裂，并且然后形成两个单独的化合物。

因而，在另一个方面中，本发明提供新分子的合成路线，其中通过柔性连接体将 6- β -纳曲醇连接至选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)。

在另一个方面中，本发明涉及药物组合物，所述药物组合物包含纳曲酮代谢物和相比于正常生理条件引起 MC3-R 和/或 MC4-R 激动增加的化合物的组合，如上所述，或者所述药物组合物包含连接分子，如这里所描述，和生理可接受的载体、稀释剂、或赋形剂，或其组合。

术语“药物组合物”指的是本发明的化合物与其它化学组分，诸如稀释剂或载体的混合物。所述药物组合物促进化合物施用至生物。现有技术中存在的多种化合物施用技术包括，但不限于，口服的、注射、气雾剂、肠胃外的和局部的施用。还可以通过形成这里所描述的化合物的衍生物而获得药物组合物，例如，通过与无机或有机酸反应，诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对-甲苯磺酸、水杨酸等。

术语“载体”指的是促进化合物结合到细胞或组织中的化合物。例如二甲基亚砜(DMSO)是通常利用的载体，因为它促进许多有机化合物摄取到生物的细胞或组织中。

术语“稀释剂”指的是稀释在水中的化合物，所述水将溶解所关心的化合物以及稳定化合物的生物学活性形式。本领域中将溶解在缓冲溶液中的盐用作稀释剂。一种通常使用的缓冲溶液是磷酸盐缓冲盐水，因为它模仿人血液的盐条件。因为缓冲盐可以在低浓度控制溶液的 pH，所以缓冲的稀释剂很少改变化合物的生物活性。

术语“生理可接受的”限定不取消所述化合物的生物活性和性质的载体或稀释剂。

可以将这里所描述的药物组合物本身，或者以与联合治疗中的其它活性成分或适合的载体或赋形剂混合的药物组合物形式，施用至人患者。本申请的化合物制剂和施用技术可以发现在“Remington 的药物科学”(“Remington's Pharmaceutical Sciences”), Mack 出版公司, 阿灵顿, PA, 18 版, 1990。

例如，适合的施用路线可以包括口服的、直肠的、透粘膜的、或肠内的施用；肠胃外的递送，包括肌肉内的、皮下的、静脉内的、脊髓内的注射，以及鞘内的、直接心室内的、腹膜内的、鼻内的、或眼内的注射。

备选地，可以以局部而不是全身方式施用所述化合物，例如，经由将所述化合物直接注射在肾或心区，通常以储存或缓释剂型的形式。而且，可以以靶向药物递送系统方式施用所述药物，例如，以涂有组织特异性抗体的脂质体形式。将所述脂质体靶向至器官并且由所述器官选择性吸收。

可以以其本身已知的方式制造本发明的药物组合物，例如，借助于常规的混合、溶解、造粒、糖衣丸制造、水飞(levigating)、乳化、封装、截留或压片的方法。

利用一个或多个生理可接受的包含赋形剂和助剂的载体，可以以常规方式配制如这里所描述的药物组合物，所述载体促进将活性化合物加工成可以在制药上使用的制剂。适当的剂型取决于选择的给药途径。可以合适地并且如本领域所理解地使用任何熟知的技术、载体、和赋形剂；例如，在以上 Remington 的药物科学中。

对于注射，可以将本发明的试剂配制在水溶液中，优选在生理相容的缓冲液诸如 Hanks 溶液，Ringer 溶液，或生理盐水缓冲液中。对于透粘膜施用，将适合于渗透屏障的渗透剂用于所述剂型。这样的渗透剂是本领域中一般是已知的。

对于口服，通过将活性化合物与本领域众所周知的药学上可接受的载体组合，可以容易地配制所述化合物。这样的载体使本发明的化合物配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶剂、糖浆剂、料浆、混悬剂等，用于由要治疗的患者口服摄食。通过将一个或多个固体赋形剂与本发明的药物组合混合，任选研磨得到的混合物，并且加工颗粒剂的混合物，如果需要，在添加适合的助剂以后，获得片剂或糖衣丸芯，可以获得口服使用的药物制剂。特别是，适合的赋形剂是填充剂诸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇、或山梨糖醇；纤维素制剂诸如，例如，玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍树胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要，可以添加崩解剂，诸如交联聚乙烯基吡咯烷酮、琼脂、或海藻酸或其盐诸如海藻酸钠。

糖衣丸芯提供有适合的涂层。为此目的，可以使用浓缩的糖溶液，所述溶液可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯基吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇、和/或二氧化钛，漆溶液，和适合的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料加入到所述片剂或糖衣丸涂层用于鉴别，或者表征不同组合的活性化合物剂量。

可以口腔使用的药物制剂包括由明胶制成的推适型(push-fit)胶囊，以及由明胶和增塑剂诸如甘油或山梨糖醇制成的软性密封胶囊。推适型胶囊可以含有与诸如乳糖的填充剂、诸如淀粉的粘合剂和/或诸如滑石或硬脂酸镁的润滑剂和任选稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中，可以将所述活性化合物溶解或悬浮在适合的液体中，诸如脂肪油、液体石蜡、或液体聚乙二醇。另外，可以添加稳定剂。全部口服剂型应当是以适于这样施用的剂量。

对于含服施用，所述组合物可以采取以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

对于通过吸入的施用，根据本发明使用的化合物是以来自加压容器或雾化器的气溶胶喷雾外观的形式而方便地递送的，借助于适合的推进剂，例如，二氟二氯甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适合的气体。在加压气溶胶的情况下，可以通过提供递送计量的量的阀门而确定剂量单位。供吸入器或吹药器之用的明胶的胶囊和药筒(cartridge)可以配制成含有化合物和适合的粉末基质诸如乳糖或淀粉的粉末混合物。

所述化合物可以配制成用于通过注射的肠胃外给药，例如，通过推注或连续输注。在添加防腐剂情况下，注射用的剂型可以存在于单位剂型中，例如，在安瓿中或在多剂量包装中。所述组合物可以采取这样的形式，如混悬剂，油质或水性载体中的溶液剂或乳剂，并且可以含有配制剂(formulatory agent)诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

用于肠胃外给药的药物剂型包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。另外，活性化合物的混悬剂可以酌情制备成油质注射混悬剂。适合的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油诸如芝麻油，或合成脂肪酸酯，诸如油酸乙酯或甘油三酸酯，或脂质体。水性注射混悬剂可以含有增加混悬剂粘度的物质，诸如羧甲基纤维素钠盐、山梨糖醇、或葡聚糖。任选地，所述混悬剂还可

以含有适合的稳定剂或增加所述化合物溶解度的试剂，以容许制备高浓度溶液。

备选地，所述有效成分可以是粉末形式用于在使用以前与适合的载体构造，所述载体例如无菌的无热原水。

所述化合物还可以配制成直肠的组合物诸如栓剂或保留灌肠剂，例如，含有常规的栓剂基质诸如可可脂或其它的甘油酯类。

除上述剂型之外，所述化合物也可以配制为储存制剂。这样的长效作用剂型可以通过植入(例如皮下的或肌肉内的)或通过肌肉注射施用。因而，例如，可以将所述化合物与适合的聚合的或疏水的材料(例如，作为可接受的油中的乳剂)或与离子交换树脂配制，或者作为微溶的衍生物，例如，作为微溶的盐。

用于本发明的疏水化合物的药物载体是包含苯甲醇、非极性表面活性剂、水可溶混的有机聚合物、和水相的共溶剂系统。使用的普通共溶剂系统是 VPD 共溶剂系统，所述共溶剂系统是 3% w/v 的苯甲醇，8% w/v 的非极性表面活性剂聚山梨酯 80TM，和 65%w/v 的聚乙二醇 300，以纯乙醇体积构成。自然地，在不破坏它的溶解度和毒性特征的情况下，可以显著地改变共溶剂系统的比例。而且，可以改变共溶剂组分的同一性：例如，可以使用其它低毒性的非极性表面活性剂代替聚山梨酯 80TM；可以改变聚乙二醇的分数大小；其它生物相容的聚合物可以代替聚乙二醇，例如，聚乙烯基吡咯烷酮；并且其它的糖或多糖可以替代右旋糖。

备选地，可以采用其它的用于疏水性药物化合物的递送系统。脂质体和乳剂是众所周知的用于疏水性药物的递送载体或载体的实例。也可以采用某些有机溶剂诸如二甲基亚砜，即使通常以更大的毒性为代价。另外，可以利用缓释系统递送所述化合物，诸如含有治疗剂的固体疏水性聚合物的半透性基质。已经确定多种缓释材料并且是本领域技术人员所熟知的。根据它们的化学性质，缓释胶囊可以释放所述化合物达数周直到超过 100 天。根据治疗剂的化学性质和生物学稳定性，可以采用另外的用于蛋白质稳定的策略。

许多在本发明的药物组合中使用的化合物可以与药物相容的反离子提供为盐。可以用许多酸形成药物相容的盐，所述酸包括但不限于，盐酸、

硫酸、乙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、琥珀酸等。相比于相应的游离酸或碱的形式，盐倾向于更可溶于水或其它质子性溶剂中。

适于用于本发明的药物组合物包括其中以实现它的预定用途的有效量含有活性成分的组合。更具体而言，有效的或治疗有效的量指的是预防、减轻或改善疾病症状或延长要治疗的受试者的生存是有效的化合物的量。有效量的确定充分地在本领域技术人员的能力内，特别是根据在这里提供详细公开内容。

用于本发明药物组合物的精确剂型、给药途径和剂量可以由个别的医师鉴于患者的病症而选择。见例如，Fingl 等 1975，在“治疗学的药理学基础”(“The Pharmacological Basis of Therapeutics”)中第 1 章第 1 页。一般地，施用至患者的组合物的剂量范围可以是约 0.5 至 1000 mg/kg 患者体重。所述剂量可以是单独一种或在一天或多天的过程中给出的两个或多个的系列，根据患者所需要。注意，对于几乎所有的本公开内容中提到的特定化合物，已经确定了用于治疗至少一些病症的人的剂量。因而，在大多数情况下，本发明将使用那些相同的剂量，或在确定的人剂量的大约 0.1%和 500%之间，更优选大约 25%和 250%之间的剂量。其中不确定人剂量的情况下，如对于新发现的药物化合物的情况，如由动物中的毒性研究和功效研究所考核，可以从 ED_{50} 或 ID_{50} 值或体外或体内研究获得的其它适当的值来推断适合的人剂量。

虽然将在逐个药物(drug-by-drug)基础上确定精确剂量，但是在大多数情况下，关于剂量可以进行一些一般化。成年人患者的每天的剂量方案可以是，例如，每一成分为 0.1mg 和 500mg 之间，优选 1mg 和 250mg 之间的口服剂量，例如 5 至 200mg，或者每一成分在 0.01mg 和 100mg 之间，优选 0.1mg 和 60mg 之间的静脉内的、皮下的、或肌肉内的剂量，例如本发明的药物组合物或者计算为游离碱的其药物上可接受的盐的每一成分为 1 至 40 mg，所述组合物每天施用 1 至 4 次。备选地，本发明的组合物可以通过连续的静脉内输注而施用，优选以每一成分的剂量高达 400mg/天。因而，口服每一成分的全天剂量将一般在 1 至 2000 mg 范围中，并且通过肠胃外给药的全天剂量将一般在 0.1 至 400mg 中。适合地，将所述化合物施用一段连续治疗时期，例如持续一星期或更长，或数月或数年。

在一些实施方案中，纳曲酮代谢物(例如，纳曲醇诸如 6- β -纳曲醇、2-羟基-3-甲氧基-6- β -纳曲醇、或 2-羟基-3-甲基-纳曲酮，或纳曲醇前药)的量是最小化的，但是以足以对受试者的重量或食欲产生有益效果的量存在。在一些实施方案中，纳曲酮代谢物的量是有效减少重量的量，并且所述量小于可以另外使用的纳曲酮或其它的非-6- β -纳曲醇阿片样物质拮抗剂的量。在一些实施方案中，使用的纳曲酮代谢物的量是不大于产生不希望的副作用的量的量。在一些实施方案中，以不产生与纳曲酮有关的副作用的量施用纳曲酮代谢物，例如，发生在 50-100mg 纳曲酮的剂量的副作用。在一些实施方案中，所述副作用包括恶心、头痛、头晕、疲劳、失眠、焦虑、和嗜睡。

在一些实施方案中，施用的或组合物中的纳曲酮代谢物的量在 800 和 50mg 之间。在其它实施方案中，纳曲酮代谢物的量在 1 和 50 mg 之间，例如 1-5, 5-10, 10-15, 15-20, 20-25, 25-30, 30-35, 35-40, 40-45, 和 45-50 mg。在一些实施方案中，使用的纳曲酮代谢物的量大于在没有有害副作用的情况下可以使用的纳曲酮的量，例如，可以使用大于 50mg 的 6- β -纳曲醇。例如，在一些实施方案中，使用的纳曲酮代谢物的量是 50 mg, 50-100, 100-150, 150-200, 200-250, 250-300, 300-350, 350-400, 或更多毫克的 6- β -纳曲醇。在一些实施方案中，在可以调整施用第一化合物至患者的方法或手段的意义上，利用纳曲酮代谢物(代替纳曲酮)的事实是有利的。例如，在利用纳曲酮本身时可能需要更快的方法的情况下，对于化合物起作用通常可能耗时更久的方法例如，贴剂递送(例如，与 I. V.相比)可用于施用纳曲酮代谢物。

可以单独调整剂量的量和时间间隔，以提供足以保持调节作用或最小有效浓度(MEC)的活性部分的血浆水平。对于每一化合物，MEC 将改变，但是可以从体外数据估计。实现 MEC 所必需的剂量将取决于单独的特征和给药途径。然而，HPLC 测定或生物测定可用于确定血浆浓度。

还可以利用 MEC 值确定剂量时间间隔。应该利用下列方案施用组合物，将血浆水平在当时保持在 MEC 以上 10-90%，优选在 30-90%之间并且最优选在 50-90%之间。

在局部施用或选择性摄取的情况下，药物的有效局部浓度可能不与血浆浓度有关。

当然，施用的组合物的量将取决于要治疗的受试者，取决于受试者的重量，痛苦的严重性，施用方式和处方医师的判断。

如果需要，所述组合物可以以包装或分配器装置的形式存在，其可以含有一个或多个含有有效成分的单位剂型。例如所述包装可以包含金属或塑料薄膜，诸如泡罩包装。所述包装或分配器装置可以伴有用于施用的说明书。所述包装或分配器也可以以政府机构规定的形式伴有与所述容器有关的注意事项，所述政府机构调节药剂的制造、使用、或销售，所述注意事项反映由所述机构对于人或兽施用的药物形式的批准。例如，这样的注意事项可以是经美国食品及药物管理局对于处方药批准的标记，或批准的产品插入物。也可以制备包含配制在相容的药物载体中的本发明的化合物的组合物，将其放入适当的容器，并且标记用于治疗所指示的病症。

本领域技术人员应当理解，在不背离本发明实质的情况下，可以进行许多和多种修改。因此，显然应当理解，本发明的形式仅是说明性的，并且不意欲限制本发明的范围。

本发明的一些实施方案

本发明的一些实施方案如下：

在第一实施方案中，本发明涉及产生重量减轻的组合物，所述组合物包含第一化合物和第二化合物，其中所述第一化合物是纳曲酮代谢物并且所述第二化合物引起 1)与正常生理条件相比增加的 MC3-R 和/或 MC4-R 的激动，和/或 2)增强 α -MSH 活性。在第一个实施方案的优选实施方案中，所述第一化合物是 6- β -纳曲醇。

在第二实施方案中，本发明涉及第一个实施方案的组合物，其中所述第一化合物拮抗哺乳动物中的阿片样物质受体。

在第三个实施方案中，本发明涉及第二个实施方案的组合物，其中所述阿片样物质受体选自 μ -阿片样物质受体(MOP-R)， κ -阿片样物质受体，和 δ -阿片样物质受体。

在第四个实施方案中，本发明涉及第二个实施方案的组合物，其中所述第一化合物拮抗哺乳动物中的 μ -阿片样物质受体(MOP-R)。

在第五个实施方案中，本发明涉及第一个实施方案的组合物，其中所述第二化合物引发 α -促黑素细胞激素(α -MSH)的释放。

在第六个实施方案中，本发明涉及第五个实施方案的组合物，其中所述第二化合物在下丘脑中增加细胞外 5-羟色胺浓度。

在第七个实施方案中，本发明涉及第六个实施方案的组合物，其中所述第二化合物选自由选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)，5-羟色胺 2C 激动剂，和 5-羟色胺 1B 激动剂组成的组。

在第八个实施方案中，本发明涉及第七个实施方案的组合物，其中所述第二化合物选自由氟西汀，氟伏沙明，舍曲林，帕罗西汀，西酞普兰，依他普仑，西布曲明，度洛西汀，和文拉法辛，及其药学上可接受的盐或前药组成的组。

在第九个实施方案中，本发明涉及第一个实施方案的组合物，其中所述第二化合物抑制 *AgRP* 的表达或野灰蛋白-相关蛋白质(AgRP)的生产或释放。

在第十个实施方案中，本发明涉及第一个实施方案的组合物，其中所述第二化合物抑制表达 AgRP 的神经元的活性。

在第十一个实施方案中，本发明涉及第一个实施方案的组合物，其中所述第二化合物抑制 *NPY* 基因的表达或神经肽 Y(NPY)的生产或释放。

在第十二个实施方案中，本发明涉及第一个实施方案的组合物，其中所述第二化合物抑制表达 NPY 的神经元的活性。

在第十三个实施方案中，本发明涉及第一个实施方案的组合物，其中所述第二化合物选自由 NPY Y1 受体拮抗体，生长素释放肽拮抗剂，和瘦蛋白组成的组。

在第十四个实施方案中，本发明涉及第一个实施方案的组合物，其中所述第二化合物激动 NPY Y2 受体。

在第十五个实施方案中，本发明涉及第一个实施方案的组合物，其中所述第二化合物选自由 γ -氨基丁酸(GABA)抑制剂，GABA 受体拮抗剂，和 GABA 通道拮抗剂组成的组。

在第十六个实施方案中，本发明涉及第十五个实施方案的组合物，其中所述 GABA 抑制剂是 5-HT 1b 激动剂，其可以选自舒马曲坦，阿莫曲普坦，那拉曲坦，夫罗曲普坦，利扎曲普坦，佐米曲普坦，和依利曲坦。

在第十七个实施方案中，本发明涉及第十五个实施方案的组合物，其中所述 GABA 抑制剂抑制 AgRP 基因的表达。

在第十八个实施方案中，本发明涉及第十五个实施方案的组合物，其中所述 GABA 抑制剂抑制 AgRP 的生产或释放。

在第十九个实施方案中，本发明涉及第十五个实施方案的组合物，其中所述 GABA 抑制剂增加 POMC 基因的表达。

在第二十个实施方案中，本发明涉及第十五个实施方案的组合物，其中所述 GABA 抑制剂增加 α -MSH 从阿黑皮素原(POMC)神经元的生产或释放。

在第二十个实施方案中，本发明涉及第十五个实施方案的组合物，其中所述 GABA 抑制剂增加 POMC 表达神经元的活性。在第二十个实施方案的优选实施方案中，所述 GABA 抑制剂是托吡酯。

在第二十二个实施方案中，本发明涉及第一个实施方案的组合物，其中所述第二化合物是多巴胺再摄取抑制剂。

在第二十二个实施方案中，本发明涉及第二十二个实施方案的组合物，其中所述多巴胺再摄取抑制剂是芬特明。

在第二十四个实施方案中，本发明涉及第一个实施方案的组合物，其中所述第二化合物是去甲肾上腺素再摄取抑制剂。

在第二十五个实施方案中，本发明涉及第二十四个实施方案的组合物，其中所述去甲肾上腺素再摄取抑制剂选自安非他酮，硫异西汀，和瑞波西汀。

在第二十六个实施方案中，本发明涉及第一个实施方案的组合物，其中所述第二化合物是多巴胺激动剂。

在第二十七个实施方案中，本发明涉及第二十六个实施方案的组合物，其中所述多巴胺激动剂选自由卡麦角林，金刚烷胺，麦角乙脞，培高利特，罗匹尼罗，普拉克索，和溴隐亭组成的组。

在第二十八个实施方案中，本发明涉及第一个实施方案的组合物，其中所述第二化合物是去甲肾上腺素释放剂。

在第二十九个实施方案中，本发明涉及第二十八个实施方案的组合物，其中所述去甲肾上腺素释放剂是安非拉酮。

在第三十个实施方案中，本发明涉及第一个实施方案的组合物，其中所述第二化合物是多巴胺再摄取抑制剂和去甲肾上腺素再摄取抑制剂的组合。

在第三十一个实施方案中，本发明涉及第三十个实施方案的组合物，其中所述第二化合物选自安非他酮和吗啡。

在第三十二个实施方案中，本发明涉及第一个实施方案的组合物，其中所述第二化合物是 SSRI 和去甲肾上腺素再摄取抑制剂的组合。

在第三十三个实施方案中，本发明涉及第三十二个实施方案的组合物，其中所述第二化合物选自西布曲明，文拉法辛，和度洛西汀。

在第三十四个实施方案中，本发明涉及第一个实施方案的组合物，其中所述第二化合物是氟西汀。

在第三十五个实施方案中，本发明涉及第三十四个实施方案的组合物，其中所述纳曲酮代谢物(例如，6- β -纳曲醇或式(II)的化合物)是延时释放剂型，而所述氟西汀是立即释放剂型。

在第三十六个实施方案中，本发明涉及产生重量减轻的方法，所述方法包括确定需要其的个体，和通过施用纳曲酮代谢物和增强 α -MSH 活性而治疗所述个体以拮抗阿片样物质受体活性。在第三十六个实施方案的一个优选实施方案中，所述纳曲酮代谢物是 6- β -纳曲醇或式(II)的化合物。

在第三十七个实施方案中，本发明涉及第三十六个实施方案的方法，其中所述个体具有大于 25 的体重指数。

在第三十八个实施方案，本发明涉及第三十六个实施方案的方法，所述方法还包括施用选自由喷他佐辛(pentacozine)，丁丙诺啡，烯丙吗啡，丙吡兰，和洛非西定组成的组的部分阿片样物质激动剂。

在第三十九个实施方案中，本发明涉及第三十六至第三十八个实施方案的方法，其中 α -MSH 活性是通过施用化合物增强的，其中所述化合物引发 α -MSH 的释放或增加表达 α -MSH 的神经元的活性。

在第四十一个实施方案中，本发明涉及第三十九个实施方案的方法，其中所述化合物是选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)或特异性 5-HT 受体激动剂。

在第四十一个实施方案，本发明涉及第四十个实施方案的方法，其中所述 5-HT 受体选自 5-HT1b 受体和 5-HT2c 受体。

在第四十二个实施方案中，本发明涉及第四十个实施方案的方法，其中所述 SSRI 选自氟西汀，氟伏沙明，舍曲林，帕罗西汀，西酞普兰，依他普仑，西布曲明，度洛西汀，和文拉法辛，及其药学上可接受的盐或前药。

在第四十三个实施方案中，本发明涉及第三十九个实施方案的方法，其中所述第二化合物是 γ -氨基丁酸(GABA)抑制剂。

在第四十四个实施方案中，本发明涉及第四十三个实施方案的方法，其中所述 GABA 抑制剂是 5-HT1b 受体激动剂。

在第四十五个实施方案中，本发明涉及第四十三个实施方案的方法，其中所述 GABA 抑制剂抑制 AgRP 基因的表达。

在第四十六个实施方案中，本发明涉及第四十三个实施方案的方法，其中所述 GABA 抑制剂抑制 AgRP 的生产或释放。

在第四十七个实施方案中，本发明涉及第三十九个实施方案的方法，其中所述 5-HT 激动剂抑制 NPY/AgRP/GABA 神经元。

在第四十八个实施方案中，本发明涉及第四十三个实施方案的方法，其中所述 GABA 抑制剂抑制表达 AgRP 的神经元的活性。

在第四十九个实施方案中，本发明涉及第四十三个实施方案的方法，其中所述 GABA 抑制剂是托吡酯。

在第五十个实施方案中，本发明涉及第三十九个实施方案的方法，其中所述化合物选自由多巴胺再摄取抑制剂，去甲肾上腺素再摄取抑制剂，多巴胺激动剂，去甲肾上腺素释放剂，多巴胺再摄取抑制剂和去甲肾上腺素再摄取抑制剂的组合，和 SSRI 和去甲肾上腺素再摄取抑制剂的组合组成的组。

在第五十一个实施方案中，本发明涉及第五十个实施方案的方法，其中所述化合物不是芬特明。

在第五十二个实施方案中，本发明涉及第三十六个实施方案的方法，条件是，所述个体不遭受普-威综合征。

在第五十三个实施方案中，本发明涉及第三十六个实施方案的方法，条件是，不用氟西汀刺激 α -MSH。

在第五十四个实施方案中，本发明涉及第三十六个实施方案的方法，其中所述治疗步骤包括将第一化合物和第二化合物施用至所述个体，其中所述第一化合物是阿片样物质拮抗剂并且所述第二化合物增强 α -MSH 活性。

在第五十五个实施方案中，本发明涉及第五十四个实施方案的方法，其中所述第一化合物和所述第二化合物几乎同时施用。

在第五十六个实施方案中，本发明涉及第五十五个实施方案的方法，其中所述第一化合物在所述第二化合物之前施用。

在第五十七个实施方案中，本发明涉及第五十五个实施方案的方法，其中所述第一化合物在所述第二化合物之后施用。

在第五十八个实施方案中，本发明涉及在个体中增加饱腹感的方法，所述方法包含确定需要其的个体，和用包含纳曲酮代谢物的第一化合物治疗所述个体以拮抗阿片样物质受体活性和用第二化合物治疗所述个体以增强 α -MSH 活性。在第五十八个实施方案的优选实施方案中，所述纳曲酮代谢物是 6- β -纳曲醇。在第五十八个实施方案的另一个优选实施方案中，所述纳曲酮代谢物是式(II)的化合物。

在第五十九个实施方案中，本发明涉及第五十八个实施方案的方法，其中所述第一化合物和所述第二化合物基本上同时施用。

在第六十个实施方案中，本发明涉及第五十八个实施方案的方法，其中所述第一化合物在所述第二化合物之前施用。

在第六十一个实施方案中，本发明涉及第五十八个实施方案的方法，其中所述第一化合物在所述第二化合物之后施用。

在第六十二个实施方案中，本发明涉及在个体中增加能量消耗的方法，所述方法包含确定需要其的个体，和治疗所述个体以拮抗阿片样物质受体活性并增强 α -MSH 活性，其中治疗所述个体包括，将第一化合物和第二化合物施用至所述个体，其中所述第一化合物是纳曲酮代谢物并且所

述第二化合物增强 α -MSH 活性。在第六十二个实施方案的优选实施方案中，所述纳曲酮代谢物是 6- β -纳曲醇。在第六十二个实施方案的另一个优选实施方案中，所述纳曲酮代谢物是式(II)的化合物。

在第六十三个实施方案中，本发明涉及第六十二个实施方案的方法，其中所述第一化合物和所述第二化合物几乎同时施用。

在第六十四个实施方案中，本发明涉及第六十二个实施方案的方法，其中所述第一化合物在所述第二化合物之前施用。

在第六十五个实施方案中，本发明涉及第六十二个实施方案的方法，其中所述第一化合物在所述第二化合物之后施用。

在第六十六个实施方案中，本发明涉及在个体中抑制食欲的方法，所述方法包含确定需要其的个体，和治疗所述个体以拮抗阿片样物质受体活性并增强 α -MSH 活性，其中治疗所述个体包括，将第一化合物和第二化合物施用至所述个体，其中所述第一化合物是纳曲酮代谢物并且所述第二化合物增强 α -MSH 活性。在第六十六个实施方案的优选实施方案中，所述纳曲酮代谢物是 6- β -纳曲醇。在第六十六个实施方案的另一个优选实施方案中，所述纳曲酮代谢物是式(II)的化合物。

在第六十七个实施方案中，本发明涉及第六十六个实施方案的方法，其中所述第一化合物和所述第二化合物几乎同时施用。

在第六十八个实施方案中，本发明涉及第六十六个实施方案的方法，其中所述第一化合物在所述第二化合物之前施用。

在第六十九个实施方案中，本发明涉及第六十六个实施方案的方法，其中所述第一化合物在所述第二化合物之后施用。

在第七十个实施方案中，本发明涉及在个体中产生重量减轻的方法，所述方法包括确定需要其的个体，和用纳曲酮代谢物和 SSRI 的组合治疗所述个体，条件是所述个体不遭受普-威综合征或狂饮进食障碍(binge eating disorder)。在第七十个实施方案的一个优选实施方案中，所述纳曲酮代谢物是 6- β -纳曲醇或式(II)的化合物并且 SSRI 是氟西汀。

在第七十一个实施方案中，本发明涉及第七十个实施方案的方法，其中所述个体具有大于 30 的 BMI。

在第七十二个实施方案中，本发明涉及第七十个实施方案的方法，其中所述个体具有大于 25 的 BMI。

在第七十个实施方案中，本发明涉及第七十个实施方案的组合物，其中所述纳曲酮代谢物(例如，6- β -纳曲醇或式(II)的化合物)是延时释放剂型，而所述 SSRI(例如，氟西汀)是立即释放剂型。

在第七十四个实施方案中，本发明涉及第七十个实施方案的方法，其中纳曲酮代谢物和 SSRI 的血浆浓度水平遵循类似的浓度分布。

在第七十五个实施方案中，本发明涉及第七十个实施方案的方法，其中所述纳曲酮代谢物和 SSRI 基本上同时施用。

在第七十六个实施方案中，本发明涉及第七十个实施方案的方法，其中所述纳曲酮代谢物在 SSRI 之前施用。

在第七十七个实施方案中，本发明涉及第七十个实施方案的方法，其中所述纳曲酮代谢物在 SSRI 之后施用。

在第七十八个实施方案中，本发明涉及任何上述方法，其中施用的纳曲酮代谢物的量小于为了实现基本上相同量的重量减轻所必须施用的纳曲酮的量。

在第七十九个实施方案中，本发明涉及任何上述方法，其中施用的纳曲酮代谢物(例如，6- β -纳曲醇或式(II)的化合物)的量选自 50，45，40，35，30，25，20，15，10，5，和 1 mg 组成的组。

在第八十个实施方案中，本发明涉及任何上述组合物，其中组合物中的纳曲酮代谢物(例如，6- β -纳曲醇或式(II)的化合物)的量小于用特定的组合物基本上实现相同量的重量减轻所必须施用的纳曲酮的量。

在第八十一个实施方案中，本发明涉及任何上述方法，其中所述组合物中的纳曲酮代谢物(例如，6- β -纳曲醇或式(II)的化合物)的量选自 50，45，40，35，30，25，20，15，10，5，和 1 mg 组成的组。

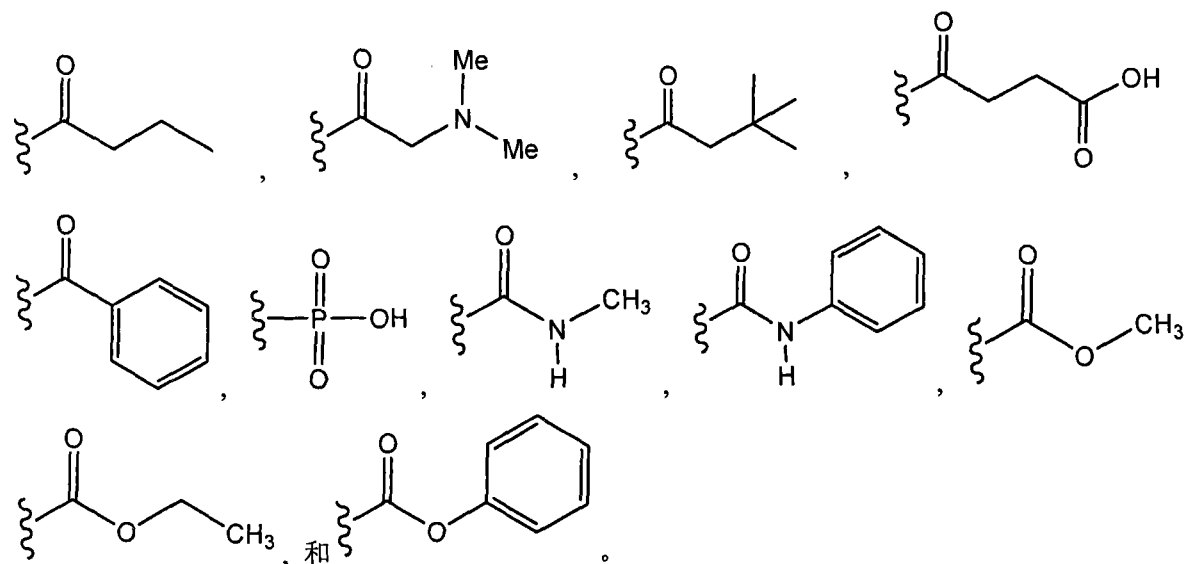
在八十二个实施方案中，本发明涉及产生重量减轻的方法，所述方法包括将有效量的纳曲酮代谢物施用至需要治疗的患者或受试者。在一个优选实施方案中，所述纳曲酮代谢物是 6- β -纳曲醇。

在第八十三个实施方案中，本发明涉及第一至第八十二个实施方案的任何一个的方法或组合物，其中所述纳曲酮代谢物是前药，例如，式(II)的化合物。

在第八十四个实施方案中，本发明涉及第一至第八十三个实施方案的任何一个的方法或组合物，其中所述 6- β -纳曲醇是前药。

在第八十五个实施方案中，本发明涉及式(II)的化合物，其中 R^1 和 R^2 的至少之一选自 PO_3H 基团或其盐；含有 2 至 20 个碳、优选 3 至 20 个碳的有机基团，选择所述有机基团以形成 3-O-酯衍生物、6-O-酯衍生物、或 3-O,6-O-二酯衍生物；和含有 2 至 20 个碳、优选 3 至 20 个碳的有机基团，选择所述有机基团以形成 3-氨基甲酸酯衍生物、6-氨基甲酸酯衍生物、3,6-二氨基甲酸甲酯衍生物、3-碳酸酯衍生物、6-碳酸酯衍生物、或 3,6-二碳酸酯衍生物。

在第八十六个实施方案中，本发明涉及第八十五个实施方案的化合物，其中 R^1 和 R^2 之一是 H 或二者都不是 H，并且 R^1 和 R^2 的至少之一是选自下列的基团：



在第八十七个实施方案中，本发明涉及上述实施方案的任何一个的方法或组合物，其中所述纳曲酮代谢物是第八十五或第八十六个实施方案的化合物。

在第八十八个实施方案中，本发明涉及利用在这里公开的任何化合物或组合物制造药物的方法，所述药物用于治疗疾病、病症，或用于产生有

益结果，其中有益结果的疾病、病症包括：肥胖症，产生重量减轻，增加能量消耗，增加个体中的饱腹感，或抑制个体的食欲。

实施例

下面的实施例是非限制性的并且仅表示本发明的多种方面。

实施例 1：6- β -纳曲醇和安非他酮的组合：

确定具有BMI大于25的个体。指示每个个体基于每天服用20至50 mg的6- β -纳曲醇。另外，指示每个个体服用安非他酮。通常的成人剂量是每天300 mg，每天给三次。剂量给药应当从每天200 mg开始，每天给两次100 mg。基于临床反应，可以将该剂量增加至每天300 mg，每天给三次100 mg。单独的剂量不超过150 mg。

将所述个体监控数月的周期。推荐调整所述剂量，以便每个个体以每6个月10%的初始重量的速率减轻重量。然而，每个个体的重量减轻速率可以由治疗医师基于个体的特定需要而调整。

实施例 2：与6- β -纳曲醇的组合：

在6个组的多中心、随机化的、盲的、安慰剂对照的临床试验中，试验下列药物组合：

- 组 1： 氟西汀 60 mg 口服(po) QD 加 6- β -纳曲醇 50 mg 口服 QD
- 组 2： 氟西汀 60 mg 口服 QD 加 N-安慰剂 口服 QD
- 组 3： 安非他酮-SR 150 mg 口服 BID 加 6- β -纳曲醇 50 mg 口服 QD
- 组 4： 安非他酮-SR 150 mg 口服 BID 加 N-安慰剂 口服 QD
- 组 5： P-安慰剂 口服 BID 加 6- β -纳曲醇 50 mg 口服 QD
- 组 6： P-安慰剂 口服 BID 加 N-安慰剂 口服 QD

在任何以上组中，氟西汀的剂量可以在6 mg和60 mg之间的范围内，例如，6 mg, 10 mg, 12 mg, 18 mg, 20 mg, 24 mg, 30 mg, 36 mg, 40 mg, 42 mg, 45 mg, 48 mg, 54 mg, 和60 mg。可以以30 mg和300 mg之间的范围中的剂量施用安非他酮，例如，30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg,

100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, 280 mg, 290 mg, 和 300 mg。可以以 5 mg 和 50 mg 之间的范围中的剂量施用 6- β -纳曲醇, 例如, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 和 50 mg。

在该研究期间将受试者评价为门诊患者。该试验中的全部受试者接受饮食指导, 行为修正忠告和增加他们的活动性的指导, 得到重量减轻所表示的计划。将受试者随机化以接受不同组合的研究药物。

在第 16 周以后, 组 5 和 6 中的受试者交叉而用氟西汀加 6- β -纳曲醇或安非他酮 SR 加 6- β -纳曲醇治疗, 用于延长治疗周期, 其对于联合治疗的安全性提供补充数据。

主要终点是在第 16 周中体重方面距离基线的百分比和绝对变化。次要终点包括在第 24、36、和 48 周的重量减轻, 实现至少 5%重量减轻和 10%重量减轻(应答者分析)的受试者的数量和比例, 肥胖症有关的心血管危险因素(总胆固醇、LDL 胆固醇、HDL 胆固醇、甘油三酸酯、葡萄糖和胰岛素)和腰围的改变, 以及安全性和耐受性。将不利的事件、实验室参数、生命体征、和医院焦虑和抑郁(HAD)等级用于监控安全性和耐受性。

实施例 3: 重量减轻中的 6- β -纳曲醇对比纳曲酮:

确定具有 BMI 大于 25 的个体。将所述个体分成两个组。第一组表示基于每天服用一次 50 mg 的 6- β -纳曲醇的片剂。第二组表示基于每天服用一次 50 mg 的纳曲酮片剂。

将所述个体监控数月的周期。推荐调整所述剂量, 以便每个个体以每 6 个月 10%的初始重量的速度减轻重量。然而, 每个个体的重量减轻速率可以由治疗医师基于个体的特定需要而调整。

如果初始的剂量不是有效的, 则每一个剂量可以增加 20 mg/天, 但是决不超过总共 80 mg/天。如果初始剂量产生比以上速率更迅速的重量减轻, 则可以减少每一个的剂量。

这可以证明, 6- β -纳曲醇在促进重量减轻中可以比纳曲酮更有效。

实施例 4: 6-β-纳曲醇的剂量:

该实施例将容许确定施用至患者的 6-β-纳曲醇安全限度的范围。将患者首先施用 40 mg 的纳曲醇然后在一段时期内检验确定是否存在任何不希望的副作用。在该时期后,如果没有不希望的副作用,则将剂量增加至 50, 60, 70 mg 等,以确定患者可以接受的 6-β-纳曲醇的量。除对于不希望的副作用(例如,从高剂量的纳曲酮显示的那些)的检查之外,还可以检验患者的重量。特别是,可以监控患者重量的任何减少以及患者食欲的任何减少。这还可以允许在患者中检验 6-β-纳曲醇的效力。

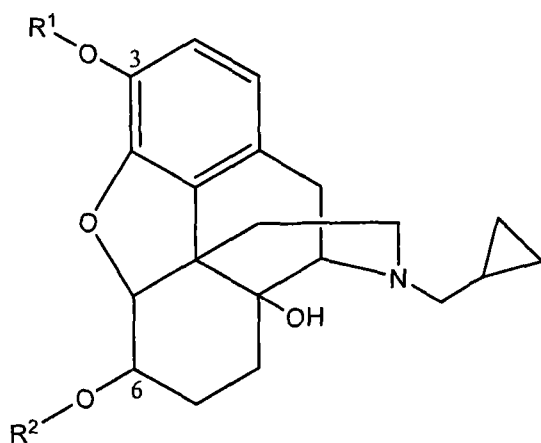
在这些初始的循环后,第二化合物,例如,增强 α-MSH 活性的一种,可以被添加并类似地滴定,检查任何不希望的副作用和受试者的重量或食欲的减轻。

在备选方案中,代替升高 6-β-纳曲醇的水平,可以滴定下降的量并因此获得得到有利结果的 6-β-纳曲醇的最小量。

本领域技术人员应当理解,在不背离这里公开的实施方案的范围的情况下,可以进行多种修改和改变。意欲将这样的修改和改变属于在这里公开的实施方案的范围,如后附的权利要求所限定。

1. 产生重量减轻的组合物, 所述组合物包含第一化合物和第二化合物;

其中所述第一化合物选自由 6- β -纳曲醇和式(II)的化合物组成的组:

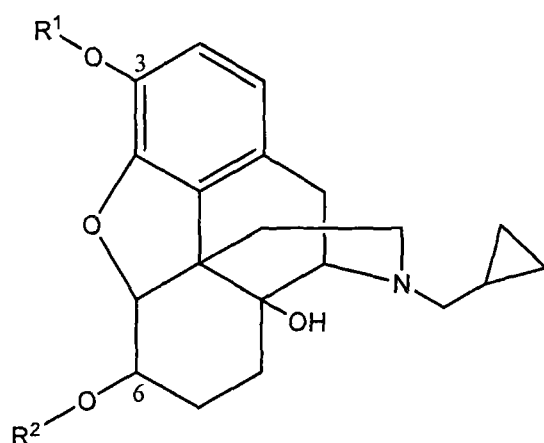


(II)

其中 R^1 和 R^2 的至少一个是 PO_3H 基团或其盐, 或含有 2 至 20 个碳的有机基团, 选择所述有机基团以形成 3-O-酯衍生物、6-O-酯衍生物、3-O,6-O-二酯衍生物、3-氨基甲酸酯衍生物、6-氨基甲酸酯衍生物、3,6-二氨基甲酸甲酯衍生物、3-碳酸酯衍生物、6-碳酸酯衍生物、或 3,6-二碳酸酯衍生物; 并且

其中所述第二化合物选自由选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂, 5-羟色胺 2C 激动剂, 5-羟色胺 1B 激动剂, γ -氨基丁酸(GABA)抑制剂, GABA 受体拮抗剂, GABA 通道拮抗剂, 抗惊厥药, 多巴胺激动剂, 多巴胺再摄取抑制剂, 去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 去甲肾上腺素释放剂, 和去甲肾上腺素激动剂组成的组。

2. 权利要求 1 的组合物, 其中所述第二化合物是安非他酮。
3. 权利要求 1 的组合物, 其中所述第一化合物是 6- β -纳曲醇。
4. (删去)。
5. 权利要求 1 的组合物, 其中所述第一化合物是式(II)的化合物:

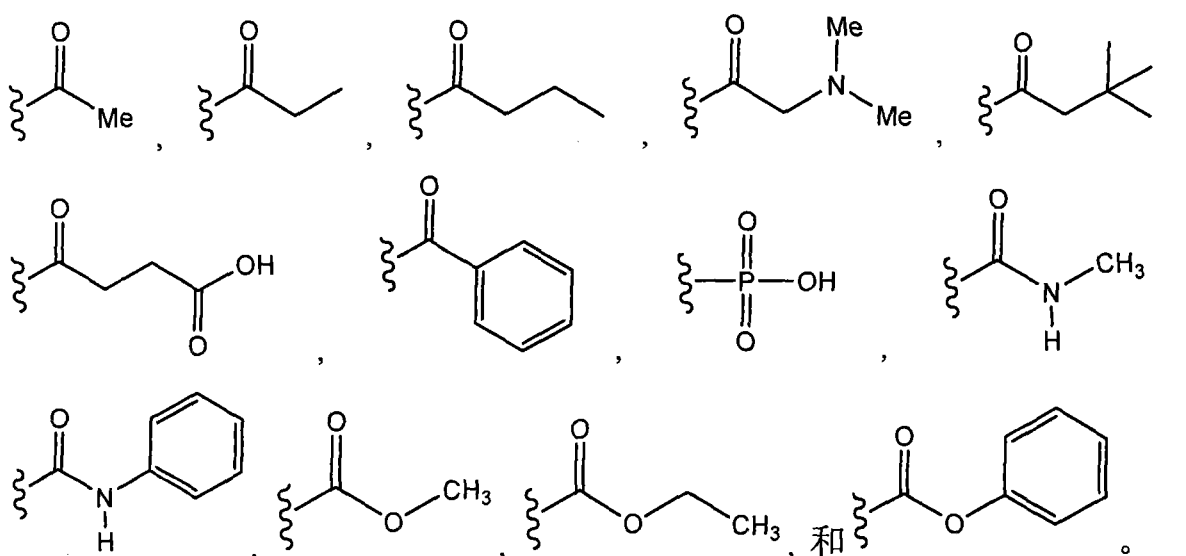


(II)

其中 R^1 和 R^2 的至少一个是 PO_3H 基团或其盐, 或含有 2 至 20 个碳的有机基团, 选择所述有机基团以形成 3-O-酯衍生物、6-O-酯衍生物、3-O,6-O-二酯衍生物、3-氨基甲酸酯衍生物、6-氨基甲酸酯衍生物、3,6-二氨基甲酸甲酯衍生物、3-碳酸酯衍生物、6-碳酸酯衍生物、或 3,6-二碳酸酯衍生物。

6. 权利要求 5 的组合物, 其中 R^1 和 R^2 之一是 H 或者二者都不是 H; 并且

其中 R^1 和 R^2 的至少一个是选自下列的基团:



7. 删去。

8. 权利要求 1 的组合物, 其中所述第二化合物选自由下列项组成的组: 氟西汀、氟伏沙明、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、依他普仑、西布

曲明、度洛西汀、文拉法辛、舒马曲坦、阿莫曲普坦、那拉曲坦、夫罗曲普坦、利扎曲普坦、佐米曲普坦、依利曲坦、唑尼沙胺、托吡酯、戊巴比妥、劳拉西洋、氯硝西洋、氯氮草、噻加宾、加巴喷丁、磷苯妥英、苯妥英、卡马西平、丙戊酸盐、非尔氨酯、左乙拉西坦、奥卡西平、拉莫三嗪、甲琥胺、乙琥胺(ethosuxmide)、卡麦角林、金刚烷胺、麦角乙脎、培高利特、罗匹尼罗、普拉克索、溴隐亭、芬特明、安非他酮、硫异西汀、瑞波西汀、安非拉酮、苯甲曲秦、苳非他明, 及其药学上可接受的盐或前药。

9. 权利要求 5 的组合物, 其中所述第二化合物是安非他酮。

10. 产生重量减轻的方法, 所述方法包括:

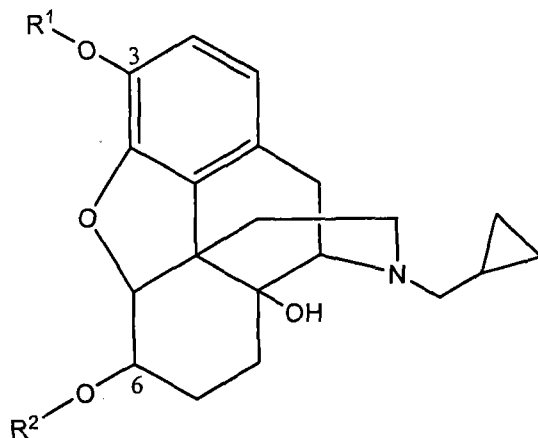
确定需要其的个体;

施用有效量的权利要求 1 的组合物。

11. 权利要求 10 的方法, 其中第一化合物是 6- β -纳曲醇。

12. 权利要求 11 的方法, 其中所述第二化合物是安非他酮。

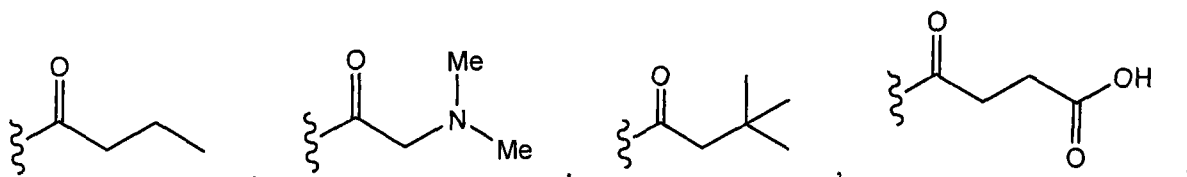
13. 式(II)的化合物:

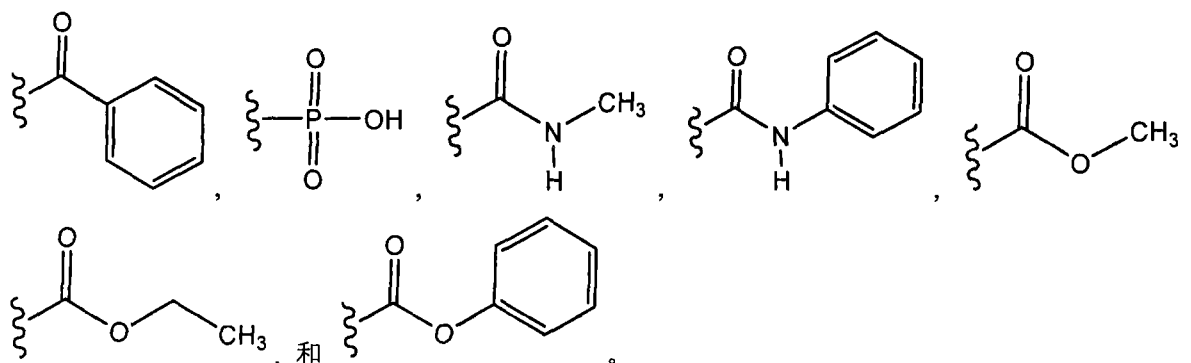


(II)

其中 R^1 和 R^2 之一是 H 或者两者都不是 H; 并且

其中 R^1 和 R^2 的至少一个是选自下列的基团:





14. 产生重量减轻的方法, 所述方法包括:

确定需要其的个体;

施用有效量的权利要求 13 的化合物。

15. 权利要求 14 的方法, 所述方法还包括施用有效量的第二化合物, 所述第二化合物选自由选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI), 5-羟色胺 2C 激动剂, 5-羟色胺 1B 激动剂, γ -氨基丁酸(GABA)抑制剂, GABA 受体拮抗剂, GABA 通道拮抗剂, 抗惊厥药, 多巴胺激动剂, 多巴胺再摄取抑制剂, 去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 去甲肾上腺素释放剂, 和去甲肾上腺素激动剂组成的组。

16. 权利要求 15 的方法, 其中所述第二化合物是安非他酮。

17. 用于产生重量减轻的组合物, 所述组合物包含有效量的权利要求 13 的化合物和药学上可接受的载体。

18. 权利要求 17 的组合物, 所述组合物还包括有效量的第二化合物, 所述第二化合物选自由选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI), 5-羟色胺 2C 激动剂, 5-羟色胺 1B 激动剂, γ -氨基丁酸(GABA)抑制剂, GABA 受体拮抗剂, GABA 通道拮抗剂, 抗惊厥药, 多巴胺激动剂, 多巴胺再摄取抑制剂, 去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 去甲肾上腺素释放剂, 和去甲肾上腺素激动剂组成的组。

19. 权利要求 18 的组合物, 其中所述第二化合物是安非他酮。

20. 产生重量减轻的方法, 所述方法包括:

确定需要其的个体;

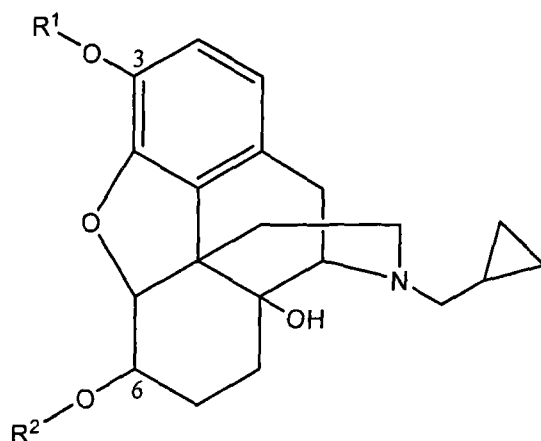
施用有效量的权利要求 18 的化合物。

21. 产生重量减轻的方法, 所述方法包括:

确定需要其的个体; 和

施用有效量的第一化合物和第二化合物;

其中所述第一化合物选自由 6- β -纳曲醇和式(II)的化合物组成的组:



(II)

其中 R^1 和 R^2 的至少一个是 PO_3H 基团或其盐, 或含有 2 至 20 个碳的有机基团, 选择所述有机基团以形成 3-O-酯衍生物、6-O-酯衍生物、3-O,6-O-二酯衍生物、3-氨基甲酸酯衍生物、6-氨基甲酸酯衍生物、3,6-二氨基甲酸甲酯衍生物、3-碳酸酯衍生物、6-碳酸酯衍生物、或 3,6-二碳酸酯衍生物;

并且其中所述第二化合物选自由选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI), 5-羟色胺 2C 激动剂, 5-羟色胺 1B 激动剂, γ -氨基丁酸(GABA) 抑制剂, GABA 受体拮抗剂, GABA 通道拮抗剂, 抗惊厥药, 多巴胺激动剂, 多巴胺再摄取抑制剂, 去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 去甲肾上腺素释放剂, 和去甲肾上腺素激动剂组成的组。

22. 权利要求 21 的方法, 其中所述第一化合物和第二化合物基本上同时施用的。

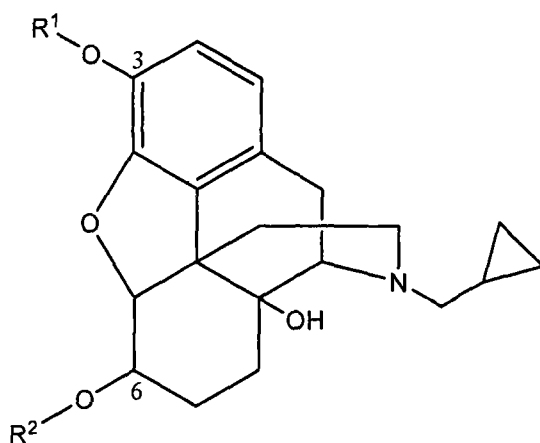
23. 权利要求 21 的方法, 其中在第二化合物之前施用所述第一化合物。

24. 权利要求 21 的方法, 其中在第二化合物之后施用所述第一化合物。

25. 权利要求 21 的方法, 其中所述第一化合物是 6- β -纳曲醇。

26. (删去)。

27. 权利要求 21 的方法, 其中所述第一化合物是式(II)的化合物:



(II)

其中 R^1 和 R^2 的至少一个是 PO_3H 基团或其盐, 或含有 2 至 20 个碳的有机基团, 选择所述有机基团以形成 3-O-酯衍生物、6-O-酯衍生物、3-O,6-O-二酯衍生物、3-氨基甲酸酯衍生物、6-氨基甲酸酯衍生物、3,6-二氨基甲酸甲酯衍生物、3-碳酸酯衍生物、6-碳酸酯衍生物、或 3,6-二碳酸酯衍生物。

28. 权利要求 21 的方法, 其中所述第二化合物选自由选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺 2C 激动剂、和 5-羟色胺 1B 激动剂组成的组。

29. 权利要求 25 的方法, 其中所述第二化合物选自由氟西汀、氟伏沙明、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、依他普仑、西布曲明、度洛西汀、和文拉法辛, 及其药学上可接受的盐或前药组成的组。

30. 权利要求 25 的方法, 其中所述第二化合物选自由舒马曲坦、阿莫曲普坦、那拉曲坦、夫罗曲普坦、利扎曲普坦、佐米曲普坦、和依利曲坦组成的组。

31. 权利要求 21 的方法, 其中所述第二化合物选自由 γ -氨基丁酸(GABA)抑制剂、GABA 受体拮抗剂、GABA 通道拮抗剂和抗惊厥药组成的组。

32. 权利要求 31 的方法, 其中所述第二化合物选自由唑尼沙胺、托吡酯、戊巴比妥、劳拉西泮、氯硝西泮、氯氮草、噻加宾、加巴喷丁、磷苯妥英、苯妥英、卡马西平、丙戊酸盐、非尔氨酯、左乙拉西坦、奥卡西平、拉莫三嗪、甲琥胺、和乙琥胺(ethosuximide)组成的组。

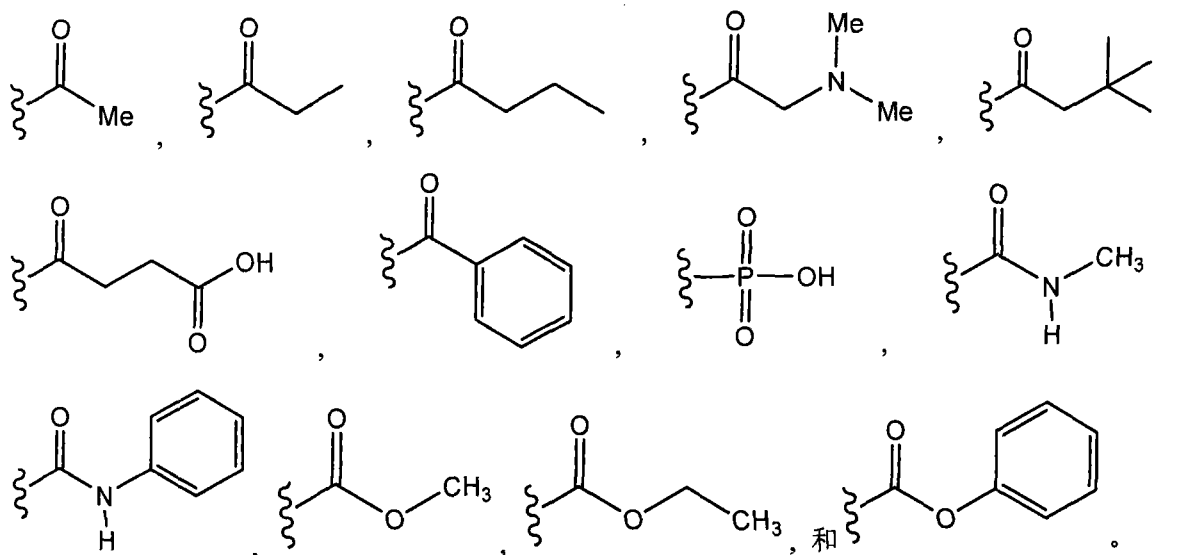
33. 权利要求 21 的方法, 其中所述第二化合物选自由多巴胺激动剂、多巴胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素释放剂、和去甲肾上腺素激动剂组成的组。

34. 权利要求 33 的方法, 其中所述第二化合物选自由卡麦角林、金刚烷胺、麦角乙脞、培高利特、罗匹尼罗、普拉克索、溴隐亭、芬特明、安非他酮、硫异西汀、瑞波西汀、安非拉酮、苯甲曲秦和苄非他明组成的组。

35. 权利要求 34 的方法, 其中所述第二化合物是安非他酮。

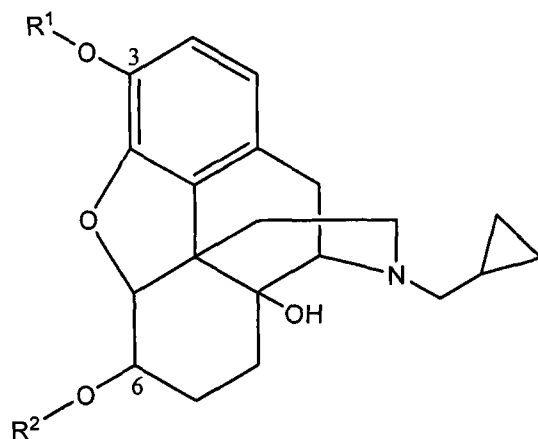
36. 权利要求 21 的方法, 其中 R^1 和 R^2 之一是 H 或者二者都不是 H; 并且

其中 R^1 和 R^2 的至少一个是选自下列的基团:



37. 权利要求 36 的方法, 其中所述第二化合物是安非他酮。

38. 权利要求 10 的方法, 其中所述第一化合物是式(II)的化合物:



(II)

其中 R^1 和 R^2 的至少一个是 PO_3H 基团或其盐, 或含有 2 至 20 个碳的有机基团, 选择所述有机基团以形成 3-O-酯衍生物、6-O-酯衍生物、3-O,6-O-二酯衍生物、3-氨基甲酸酯衍生物、6-氨基甲酸酯衍生物、3,6-二氨基甲酸甲酯衍生物、3-碳酸酯衍生物、6-碳酸酯衍生物、或 3,6-二碳酸酯衍生物。

39. 权利要求 38 的方法, 其中 R^1 和 R^2 之一是 H 或者二者都不是 H; 并且

其中 R^1 和 R^2 的至少一个是选自下列的基团:

