



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I748936 B

(45) 公告日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 11 日

(21) 申請案號：105100507

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 08 日

(51) Int. Cl. : A61K31/57 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30) 優先權：2015/01/12 瑞典

1500018-5

(71) 申請人：瑞典商優鎂奎認知 A B 公司 (瑞典) UMECRINE COGNITION AB (SE)  
瑞典(72) 發明人：巴克斯特羅姆 透爾畢歐恩 BAECKSTROEM, TORBJOERN (SE) ; 芮格寧 吉安  
娜 RAGAGNIN, GIANNA (SE)

(74) 代理人：陳昭誠

(56) 參考文獻：

CN 101585862A

US 2008/0119416A1

審查人員：莊智惠

申請專利範圍項數：2 項 圖式數：0 共 32 頁

(54) 名稱

新穎化合物

(57) 摘要

本發明係關於 3  $\alpha$ -乙炔基, 3  $\beta$ -羥基, 5  $\alpha$ -孕烷-20-肟或其醫藥上可接受之鹽, 該化合物及/或鹽係有用於作為經由  $\gamma$ -胺基丁酸受體-氯化物離子載體(GABA<sub>A</sub>-R)複合物的哺乳類腦興奮性之調控子以及治療諸如肝性腦病變、唐氏症及阿茲海默症之疾患。

The invention relates to 3  $\alpha$ -ethynyl, 3  $\beta$ -hydroxy, 5  $\alpha$ -pregnan-20-oxime or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which compounds and/or salts are useful as modulators of the mammal brain excitability via the gamma-aminobutyric acid receptor-chloride ionophore (GABA<sub>A</sub>-R) complex and in the treatment of disorders such as hepatic encephalopathy, Down's syndrome and Alzheimer's disease.

## 發明摘要

※申請案號：105100507

※申請日：105年1月8日

※IPC分類：A61K 31/57 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

## 【發明名稱】(中文/英文)

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

## 【中文】

本發明係關於  $3\alpha$ -乙炔基,  $3\beta$ -羥基,  $5\alpha$ -孕烷-20-肟或其醫藥上可接受之鹽, 該化合物及/或鹽係有用於作為經由  $\gamma$ -胺基丁酸受體-氯化物離子載體 ( $GABA_A$ -R) 複合物的哺乳類腦興奮性之調控子以及治療諸如肝性腦病變、唐氏症及阿茲海默症之疾患。

## 【英文】

The invention relates to  $3\alpha$ -ethynyl,  $3\beta$ -hydroxy,  $5\alpha$ -pregnan-20-oxime or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which compounds and/or salts are useful as modulators of the mammal brain excitability *via* the gamma-aminobutyric acid receptor-chloride ionophore ( $GABA_A$ -R) complex and in the treatment of disorders such as hepatic encephalopathy, Down's syndrome and Alzheimer's disease.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：無。

**【本代表圖之符號簡單說明】**：無。

本案無圖式。

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：

無。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

## 【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於新穎的類固醇化合物及其醫療上之用途，諸如治療肝性腦病變、唐氏症 (Down' s syndrome)、阿茲海默症 (Alzheimer' s disease) 及認知障礙，以及關於包含該化合物之醫藥組成物。本發明亦關於已知的類固醇化合物於治療肝性腦病變、唐氏症及阿茲海默症上之用途。

## 【先前技術】

【0002】 本說明書中顯然已先行公開的文獻之列示及討論不應一定視為承認該文獻係該項技術水平之一部分或屬於一般常識。

【0003】 諸如孕烷醇酮 (包括孕烯醇酮、孕酮、去氧皮質固酮、皮質酮及皮質醇)、辜固酮、雄固烯二酮及去氫表雄固酮之內生性類固醇激素的代謝物係各種研究之主題。

【0004】  $3-\alpha$ -羥基- $5-\alpha/\beta$ -類固醇之許多實例係已知作用於  $\gamma$ -胺基丁酸受體-氯化物離子載體 ( $GABA_A-R$ ) 複合物且因而被稱為  $GABA_A$  受體調控類固醇 ( $GABA_A$  receptor modulating steroid, GAMS)。由於  $GABA_A$

- R 複合物之結構複雜性，在受體位置之交互作用的機制仍未被完全釐清。然而，GABA 受體家族包括數種次單元成分，其中某些係已知與 CNS（中樞神經系統）之特定功能及疾患相關。

【0005】 3- $\alpha$ -羥基-5- $\alpha$ / $\beta$ -類固醇係在數日/週內高量產生，並可直接引發 CNS 功能之抑制作用。3- $\alpha$ -羥基-5- $\alpha$ / $\beta$ -類固醇之直接作用所引發之疾患及症狀之實例包括經前不悅疾患、經前症候群、失智、阿茲海默症、唐氏症、鎮靜、疲勞、慢性疲勞症候群、記憶障礙、學習障礙、運動功能障礙、骨折、動作笨拙、食欲增加及飲食衝動、肥胖、酒精及藥物濫用之復發、緊張時之負向情緒、易怒、憂鬱、聽力及視力下降、癲癇小發作（Petit Mal epilepsy）之惡化以及耗竭症候群（burn out syndrome）。

【0006】 連續及/或長期暴露於 3- $\alpha$ -羥基-5- $\alpha$ / $\beta$ -類固醇會在 GABA<sub>A</sub> 受體系統中引發耐受性發展。此耐受性係最終可能導致壓力敏感、注意力集中困難、失去衝動控制以及憂鬱之過程的第一步。再者，已發現 3- $\alpha$ -羥基-5- $\alpha$ / $\beta$ -類固醇之作用係增強藥物依賴性之因子。

【0007】 另一方面，連續但較短期的暴露會在暴露終止時造成戒斷效應。此現象發生在例如中斷由卵巢的黃體產生 3- $\alpha$ -羥基-5- $\alpha$ / $\beta$ -類固醇之月經期間。此戒斷現象亦發生在中斷由胎盤產生 3- $\alpha$ -羥基-5- $\alpha$  5

／ $\beta$  - 類固醇之生產後、或在壓力期結束時（腎上腺會在壓力期間產生 3 -  $\alpha$  - 羥基 - 5 -  $\alpha$  /  $\beta$  - 類固醇）。

【0008】 受此種戒斷及／或禁絕所影響之病症之實例包括部分癲癇、「月經性癲癇」、偏頭痛、情緒變化及「週末」頭痛。

【0009】 GABA<sub>A</sub> 受體係氯化物通道且藉由改變氯化物通過該通道之流入量而發揮其作用。該項技術中已知當 GABA<sub>A</sub> 受體開啟且大量的氯化物離子流入細胞中時，腦中之神經元活性係降低。亦已知氯化物進入的量、與 GABA<sub>A</sub> 受體活性藥物之臨床功效之間係有所關聯。

【0010】 苯并二氮雜環庚烯類（benzodiazepines）、巴比妥酸鹽類（barbiturates）、以及在一定程度上酒精係經由此機制發揮其作用。然而，此亦會引起此等藥物之不良作用。

【0011】 GABA<sub>A</sub> 受體所伴隨之問題係其會在大部分的腦中發揮其作用。有鑑於此，GABA 作用之完全阻斷劑實屬危險且可能會引發精神性症狀及痙攣。即，當欲拮抗 3 -  $\alpha$  - 羥基 - 5 -  $\alpha$  /  $\beta$  - 孕烷 - 類固醇之作用時，較宜使用專一性拮抗 3 -  $\alpha$  - 羥基 - 5 -  $\alpha$  /  $\beta$  - 孕烷 - 類固醇效應，而不會拮抗 GABA 本身的效應之化合物。

【0012】 從而，本發明係致力解決下列問題：提供能夠阻斷 GABA 受體之特定製劑，該化合物可因而有用於治療在 GABA 受體或與 GABA 受體相關之其他神經傳導物的興奮作用上之異常。

【0013】 國際專利申請案 WO 2008/063128 係揭示 3- $\alpha$ -羥基類固醇及 3- $\beta$ -羥基類固醇。國際專利申請案 WO 99/45931 係揭示類固醇 3- $\beta$ -OH-5 $\alpha$ -孕烷-20-酮之拮抗效果。國際專利申請案 WO 03/059357 係揭示 3- $\beta$ -羥基類固醇及其對 GABA<sub>A</sub> 受體之拮抗效果。

【0014】 美國專利 US 5,232,917、US 5,925,630、US 5,939,545、US 6,143,736 及 US 6,277,838 係揭示 3- $\alpha$ -羥基類固醇及 3- $\beta$ -羥基類固醇作為 GABA<sub>A</sub> 受體之促效調控子，特別著重於 3- $\alpha$ -羥基類固醇及其類似苯并二氫雜環庚烯之效果。在美國專利申請案 US 2004/0242549 中，已揭示多種類固醇。

【0015】 3- $\beta$ -OH-5- $\alpha$ -孕烷-20-酮及其他 3- $\beta$ -OH-5- $\alpha$ / $\beta$ -孕烷-類固醇之拮抗效果已受到 Wang 等人 (*Acta Physiol. Scand.*, 169, 334 (2000) 及 *J. Neurosci.*, 22, 3366 (2002)) 所探討。

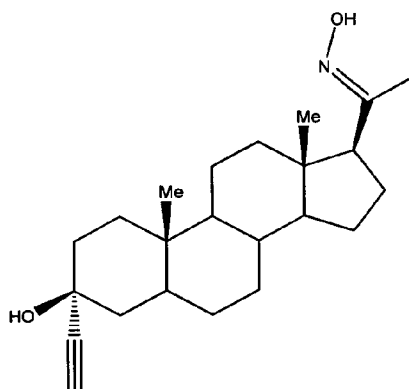
【0016】 包括上述者在內之先前技術化合物並未特定於某些種 GABA<sub>A</sub>-R 亞型。從而，針對對於受體亞型更具專一性之化合物係有所需求。

【0017】 此外，先前技術及天然存在的類固醇會依循代謝作用，通常並不適於經口投予，且典型地具有不良穿透性。此使得投予該種化合物極為困難。從而，針對在體內較不容易被代謝/降解、及/或具有增進的穿透性/生物可用性之化合物亦有所需求。

## 【發明內容】

【0018】 吾等發現化合物  $3\alpha$ -乙炔基,  $3\beta$ -羥基,  $5\alpha$ -孕烷-20-肟可針對  $GABA_A$  受體作用為拮抗劑, 且其可藉由調控  $GABA_A$ -R 複合物之類固醇提升, 例如藉由作為  $GABA$  受體次單元  $\alpha 5$  之拮抗劑調控 GAMS 訊息傳遞效應而實現。

【0019】 根據本發明, 係提供化合物  $3\alpha$ -乙炔基,  $3\beta$ -羥基,  $5\alpha$ -孕烷-20-肟、或其醫藥上可接受之鹽, 該化合物及鹽在下文中係共同稱為「本發明化合物」。



#### 【圖式簡單說明】

無。

#### 【實施方式】

【0020】 醫藥上可接受之鹽包括酸加成鹽及鹼加成鹽。

【0021】 該種酸加成鹽及鹼加成鹽可藉由習知手段, 例如藉由使游離酸或游離鹼形式之式 I 化合物與一或多當量的適當酸或鹼視需要在溶劑中、或在該鹽不溶於其中之介質中進行反應, 然後使用標準技術(例如在真空內, 藉由冷凍乾燥或藉由過濾)去除該溶劑、或該介質而形成。 5

鹽亦可藉由例如使用適宜的離子交換樹脂將本發明化合物之反離子以鹽之形式與另一反離子進行交換而製備。

【0022】 可提及之酸加成鹽之實例包括羧酸鹽（例如甲酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、異丁酸鹽、庚酸鹽、癸酸鹽、羊脂酸鹽、辛酸鹽、硬脂酸鹽、丙烯酸鹽、己酸鹽、丙炔酸鹽、抗壞血酸鹽、檸檬酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、甘醇酸鹽、 $\alpha$ -羥基丁酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、苯基乙酸鹽、杏仁酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、鄰乙醯氧基苯甲酸鹽、水楊酸鹽、菸鹼酸鹽、異菸鹼酸鹽、桂皮酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、羥基馬來酸鹽、馬尿酸鹽、酞酸鹽或對酞酸鹽）、鹵化物鹽（例如氯化物鹽、溴化物鹽或碘化物鹽）、氫鹵化物鹽（例如鹽酸鹽、氫溴化物鹽或氫碘化物鹽）、磺酸鹽（例如苯磺酸鹽、甲基-、溴-或氯-苯磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、丙磺酸鹽、羥基乙磺酸鹽、1-或2-萘磺酸鹽或1,5-萘二磺酸鹽）或硫酸鹽、焦硫酸鹽、重硫酸鹽、亞硫酸鹽、重亞硫酸鹽、磷酸鹽、磷酸單氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽或硝酸鹽等。

【0023】 可提及之鹼加成鹽之實例包括與下列者所形成之鹽：酸（諸如 HCl）、鹼金屬（諸如 Na 鹽及 K 鹽）、鹼土金屬（諸如 Mg 鹽及 Ca 鹽）、有機鹼（諸如乙醇胺、

二乙醇胺、三乙醇胺、三木甲胺 (tromethamine) 及離胺酸) 及無機鹼 (諸如氨及氫氧化鋁)。更具體而言，可提及之鹼加成鹽包括 Mg 鹽、Ca 鹽，更具體而言係 K 鹽，最具體而言係 Na 鹽。

【0024】 根據本發明之一態樣，係提供  $3\alpha$  - 乙炔基， $3\beta$  - 羥基， $5\alpha$  - 孕烷 - 20 - 肟鹽酸鹽。根據本發明之另一態樣，係提供  $3\alpha$  - 乙炔基， $3\beta$  - 羥基， $5\alpha$  - 孕烷 - 20 - 肟鈉鹽。

【0025】 本發明化合物可例如依下文所述予以製備。

[ 醫學及醫藥用途 ]

【0026】 本發明化合物係表明作為醫藥品。因此，根據本發明之另一態樣，係提供如上文所定義之化合物，其係使用為醫藥品及 / 或使用於醫療 (諸如藥療) 中。

【0027】 如下文所述，出乎意料地顯示本發明化合物可在含有次單元組成  $\alpha 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma 2$  的  $GABA_A$  受體中提升 GABA 的效應，而當單獨施用於含有  $\alpha 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma 2$  之  $GABA_A$  受體時，本身對氯化物通量並沒有直接影響。

【0028】 詳細而言，已發現本發明化合物可對  $\alpha 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma 2$  受體提升 GABA 的效應，而同時針對  $\alpha 5$ 、 $\beta 3$ 、 $\gamma 2$  受體作為拮抗劑。出乎意料地，利用  $3-\alpha$  - 羥基 - 孕烷 - 類固醇與本發明化合物之同時治療會抑制當在 HEK 細胞 (人類胚腎 (human embryonic kidney, HEK)) 中組合表現時由  $3-\alpha$  - 羥基 - 孕烷 - 類固醇所誘發之通過人類

$\alpha 5$  型的 GABA<sub>A</sub> 受體之氯化物通量，但對單獨由 GABA 所誘發之氯化物通量具有較低效果。

【0029】 已進一步發現此作用可在藥理學上及生理學上適宜的濃度下達成。

【0030】 從而，由於本發明化合物可阻斷 3- $\alpha$ -羥基-孕烷-類固醇對人類 GABA<sub>A</sub> 受體之作用，其係典型地在人類對象中潛在地有用於治療類固醇相關之 CNS 疾患。

【0031】 「類固醇相關之 CNS 疾患」包括癲癇、月經週期相依性癲癇、憂鬱、壓力相關之憂鬱、偏頭痛、疲勞且尤其是壓力相關之疲勞、經前症候群、經前不悅疾患、與月經週期有關連之情緒變化、認知障礙（包括輕度認知障礙）、與月經週期有關連之記憶變更、壓力相關之記憶變更、壓力相關之學習困難、肝性腦病變、唐氏症、阿茲海默症、與月經週期有關連之注意力集中困難、與月經週期有關連之睡眠疾患及疲勞。亦有強烈暗示肥胖及食欲增加、以及酒精及／或藥物濫用之復發、某些類型的平衡障礙／疾患、運動疾患及協調困難亦屬類固醇相關性或類固醇誘發性，因而「類固醇相關之 CNS 疾患」亦包括食欲增加、飲食過量及肥胖、酒精及藥物濫用之復發。本發明因而提供用於治療、緩解或預防此等病症之化合物及方法。

【0032】 可特別提及之疾患包括唐氏症及阿茲海默症、以及尤其是肝性腦病變。

【0033】 肝性腦病變疾患可能會顯現出包括下列者之症狀及／或以包括下列者之症狀為特徵：睡眠－清醒週

期、認知、記憶、學習、運動協調及／或知覺中之一或多者之障礙、以及精力降低、人格改變、認知障礙、定向力障礙及／或昏迷，且包括 A 型肝性腦病變、B 型肝性腦病變、C 型肝性腦病變、輕度肝性腦病變、以及顯性肝性腦病變。

【0034】 「A 型肝性腦病變」典型地意指與急性肝衰竭有關之肝性腦病變，其係典型地與腦水腫有關。

【0035】 「B 型肝性腦病變」典型地意指由門體分流 (portal-systemic shunting) 所引發而與內因性肝臟疾病無關之肝性腦病變 (分流術 (bypass))。

【0036】 「C 型肝性腦病變」典型地意指在患有肝硬化的患者中所發生之肝性腦病變。此類型通常細分成「陣發性」、「持續性」及「輕微性」肝性腦病變。

【0037】 「輕微性肝性腦病變」典型地意指不會導致臨床上顯性認知官能障礙，但可利用神經心理學研究證實之肝性腦病變。

【0038】 「顯性肝性腦病變」典型地意指顯現為伴隨著大量情緒及運動疾患的神經精神症候群之臨床上明顯的肝性腦病變。顯性肝性腦病變可能會在原先穩定的患者或可能呈現持續性神經精神異常的患者中陣發性地出現數小時或數日。

【0039】 除了上述者以外，儘管大部分肝臟移植手術係使用來自其他方面健康的已故捐贈者之肝臟，肝臟亦可能來自活體捐贈者 (健康的人之肝臟之一部分)。患有例 5

如肝硬化之患者通常會經受肝性腦病變及術前肝性腦病變，其係移植後神經併發症之顯著預測因子。治療即將經歷肝臟移植的患者之肝性腦病變係包括在本發明之範疇內。

【0040】 術語「高氨血症」典型地意指以氨進入血中為特徵之代謝障礙。

【0041】 術語「慢加急性肝衰竭 (acute on chronic liver failure)」典型地意指肝硬化之急性代償失調，至少一種器官衰竭，或屬於具較高的短期死亡率之亞群。

【0042】 術語「代償失調肝硬化」典型地意指包括具有諸如黃疸、腹水、水腫、肝性腦病變、胃腸出血、門脈高血壓、細菌感染、或其任何組合之多樣臨床證據之晚期肝硬化。其係與「代償性肝硬化」相反，「代償性肝硬化」典型地意指不具任何臨床證據但可能包括漸近性食道或胃管曲張以及諸如疲勞及精力喪失、食慾喪失及體重流失、噁心或腹痛之早期症狀之肝硬化。

【0043】 術語「門脈高血壓」典型地意指與經頸靜脈肝內門體分流術 (transjugular intrahepatic portsystemic shunt, TIPS) 有關或無關之在肝硬化後之肝靜脈壓力梯度。

【0044】 本發明化合物係顯效於所有上述病症之醫療性及／或預防性治療兩者。

【0045】 根據本發明之另一態樣，係提供治療如上文所述之類固醇相關之 CNS 疾患之方法，該方法包含對需要該種治療的患者投予醫藥有效量的本發明化合物。

5

【0046】 本發明係進一步提供藉由對有需要的患者投予本發明化合物而治療及／或預防諸如上述者之類固醇相關或類固醇誘發之記憶及學習疾患、認知障礙、失智及／或情緒疾患之方法。

【0047】 本發明化合物可具有能夠預防 GABA<sub>A</sub> 受體之耐受性發展及／或向下調節之優點。本發明化合物可具有一旦戒斷類固醇時能夠阻止戒斷效應之優點。依此方式，本發明化合物可具有能夠在例如月經週期之黃體階段期間維持 GABA<sub>A</sub> 系統之敏感性並抑制較低敏感性狀態之發展，以便預防諸如偏頭痛及／或癲癇發作之症狀之優點。

【0048】 從而，本發明之另一具體例係藉由對有需要的患者投予本發明化合物而治療或預防類固醇耐受性發展病症或症狀及／或類固醇戒斷病症或症狀之方法。

【0049】 可提及之該種症狀及／或病症之實例包括鎮靜、疲勞、記憶障礙、學習障礙、運動功能障礙、動作笨拙（例如在肝性腦病變中之症狀）、食欲增加及飲食衝動（craving）、酒精或藥物濫用之復發、緊張時之負向情緒、易怒及憂鬱（其係在經前症候群中之主要症狀）以及癲癇小發作之惡化。

【0050】 在較長的時間範圍（例如數日）暴露於 3- $\alpha$ -羥基-5- $\alpha$  /  $\beta$ -類固醇後之耐受性發展所引發之病症及症狀係例如壓力敏感、注意力集中困難、與壓力或月經週期有關連之注意力集中困難、睡眠疾患、疲勞、失去衝動控制及憂鬱、記憶及學習障礙。3- $\alpha$ -羥基-5- $\alpha$  /  $\beta$ -類固醇

$\alpha / \beta$  - 類固醇亦會增強藥物依賴性。根據本發明，可藉由對有需要的患者投予本發明化合物而預防、緩解或治療此等病症或症狀。

【0051】 連續但較短期暴露於 3- $\alpha$ -羥基-5- $\alpha / \beta$ -類固醇會在暴露結束時產生戒斷效應。此現象發生在中斷由卵巢的黃體產生 3- $\alpha$ -羥基-5- $\alpha / \beta$ -類固醇之月經期間。此戒斷現象亦發生在中斷由胎盤產生 3- $\alpha$ -羥基-5- $\alpha / \beta$ -類固醇之生產後（產後（*post partum*））。在壓力期結束以及中斷在壓力期間由腎上腺所產生之 3- $\alpha$ -羥基-5- $\alpha / \beta$ -類固醇時亦會注意到同樣的現象。受此戒斷／禁絕現象所影響之病症之實例為部分癲癇，其中，患者具有在月經期間之戒斷期會發生惡化的大腦皮質中之癲癇灶點。此現象稱為「月經性癲癇」。其他實例為月經相關之偏頭痛及壓力相關之偏頭痛以及產後情緒變化。戒斷現象係早期發展的耐受性之徵兆。

【0052】 本發明之一具體例，其解決使眾多女性苦惱的問題，係在人類患者中治療及／或預防抗炎性類固醇及停經後療法的副作用之方法。根據本發明，可藉由對有需要的患者投予本發明化合物而預防、緩解或治療此等病症或症狀。

【0053】 本發明之另一具體例係在人類患者中治療及／或預防口服避孕藥的副作用。根據本發明，可藉由對有需要的患者投予本發明化合物而預防、緩解或治療此等病症或症狀。在此情形下，本發明化合物可與可能已被患

者服用之口服避孕藥共同投予。經鼻投予及穿皮投予亦為適宜的投予途徑。

【0054】 換言之，本發明化合物可作用於治療壓力相關及／或壓力誘發之病症，該壓力相關及／或壓力誘發之病症係由類固醇作用於中樞神經系統（亦即，以下列之方式作用於中樞神經系統）之三種可能的機制中之一或多者所引起：

- (a) 直接作用，
- (b) 耐受性誘發，及／或
- (c) 戒斷效應。

【0055】 再者，在上述具體例之範圍內，可將本發明化合物之劑量調整成在壓力或月經期之期間之內生性類固醇的水平。

【0056】 「患者」包括哺乳類（尤其是人類）患者。

【0057】 術語「有效量」意指對所治療的患者賦予治療效果之化合物的量。該效果可為客觀性（即，可由某些測試或指標予以測定）或主觀性（即，該對象給予暗示或感受效果）。

【0058】 本發明化合物一般將以醫藥上可接受之劑型經口、靜脈內、皮下、經頰、經直腸、經皮（例如穿皮）、經鼻、經氣管、經支氣管、舌下、藉由任何其他非經口途徑或經由吸入進行投予。

【0059】 本發明化合物可以錠劑、膠囊或酞劑之形式用於經口投予、以栓劑之形式用於經直腸投予、以無菌 s

溶液或懸浮液之形式用於包括靜脈內或肌肉內之非經口投予等。

【0060】 包含本發明化合物之組成物的配方可根據一般藥理學程序，以適於所選擇的途徑之化學形式，連同習用及熟習該項技術者所熟知之適宜的佐劑、載劑、稀釋劑及媒劑進行調改或調整。因而可根據標準及／或公認的醫藥實務製備該種調配物。

【0061】 根據本發明之另一態樣，係因而提供包括摻混有醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑之如上文所定義之本發明化合物之醫藥調配物。

【0062】 取決於例如本發明之化合物（即，活性成分）之效價及物理特性，可提及之醫藥調配物包括其中活性成分以重量計存在至少 1%（或至少 10%、至少 30% 或至少 50%）者。即，該醫藥組成物之活性成分對其他成分（即，佐劑、稀釋劑及載劑之添加）之比例係以重量計為至少 1:99（或至少 10:90、至少 30:70 或至少 50:50）。

【0063】 本發明進一步提供用於製備如上文所定義之醫藥調配物之製程，該製程包含使如上文所定義之本發明化合物與醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合在一起。

【0064】 本發明化合物亦可與有用於下列者中之一或多者之其他治療劑進行組合：

（a）治療類固醇相關之 CNS 疾患；

（b）治療暴露於 3- $\alpha$ -羥基-5- $\alpha$ / $\beta$ -類固醇 5

後之耐受性發展所引發之病症或症狀；

(c) 治療受戒斷／禁絕暴露於  $3-\alpha$ - 羥基 -  $5-\alpha$  /  $\beta$  - 類固醇所影響之病症；

(d) 治療抗炎性類固醇之一或多種副作用；

(e) 治療停經後療法之一或多種副作用；及／或

(f) 治療口服避孕藥之一或多種副作用，

**【0065】** 或與口服避孕藥本身進行組合。該種治療劑、或口服避孕藥在下文中係共同稱為其他或另一「如上文所定義之治療劑」。

**【0066】** 舉例而言，本發明化合物可連同口服避孕藥含括於調配物或治療方案中以便緩解及／或去除下列者：

(i) 口服避孕藥之副作用；及／或

(ii) 內生性類固醇之任何不欲的週期變化之效應。

**【0067】** 本發明之另一態樣係提供包含治療上適宜劑量的如上文所定義之其他治療劑，並組合治療上適宜劑量的本發明化合物之醫藥組成物及部件套組。

**【0068】** 根據本發明之另一態樣，係提供包含下列者之組合產品：

(A) 如上文所定義之本發明化合物；以及

(B) 至少一種如上文所定義之其他治療劑，

**【0069】** 其中，成分 (A) 及 (B) 係各自摻混醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑而調配。

**【0070】** 該種組合產品係提供本發明化合物併用其 **5**

他治療劑之投予，且因而可呈現為個別分開的調配物（其中，至少一種該調配物包含本發明化合物，且至少一種包含其他治療劑）、或可呈現（即，調配）為組合製劑（即，呈現為包括本發明化合物及該其他治療劑之單一調配物）。

【0071】 因此，本發明係進一步提供：

（1）醫藥調配物，其係包括如上文所定義之本發明化合物、至少一種如上文所定義之其他治療劑、以及醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑；以及

（2）部件套組，其係包含下列成分：

（a）包括摻混有醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑之如上文所定義之本發明化合物之醫藥調配物；以及

（b）包括摻混有醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑之至少一種如上文所定義之其他治療劑之醫藥調配物，

【0072】 該成分（a）及（b）係各自以適於與另一者共同投予之形式提供。

【0073】 本發明係進一步提供製備如上文所定義之組合產品之製程，該製程包含將如上文所定義之本發明化合物與該至少一種如上文所定義之其他治療劑、以及至少一種醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合在一起。

【0074】 至於「混合在一起」，吾等係指使二種成分適於與另一者併用投予。本發明化合物可在涉及該至少一種如上文所定義之其他治療劑之治療中用作「輔助療法」之一部分。

【0075】 因此，關於藉由將該二種成分與另一者「混

合在一起」而製備如上文所定義之部件套組之製程，吾等歸納該部件套組之二種成分可為：

(i) 以個別分開的調配物（即，彼此無關）之形式提供，其隨後混合在一起以便在組合療法中與另一者併用；或

(ii) 一起包裝並呈現為「組合包」之個別成分以便在組合療法中與另一者併用。

【0076】 本發明化合物可依各種劑量進行投予。針對例如非經口（例如靜脈內）劑量，適宜的區間為每公斤(kg)體重約 0.2 至 200 毫克(mg)，諸如每 kg 體重約 20 至 100 mg。劑量可連續給予或以每日一次、二次、三次、四次或更多次的分開劑量給予。

【0077】 在任何情況下，醫師、或熟習該項技術者將能夠決定最適於個別患者之實際劑量，其可能依投予途徑、所欲治療的病症之類型及嚴重性、以及所欲治療的特定患者之種族、年齡、體重、性別、腎功能、肝功能及反應而有所不同。以上所提及之劑量係平均情況之例示；當然可有值得更高或更低的劑量範圍之個別情形，而該等皆在本發明之範疇內。

【0078】 本發明化合物具有能夠阻斷 3- $\alpha$ -羥基-孕烷-類固醇對人類 GABA<sub>A</sub> 受體之作用之優點。

【0079】 術語「阻斷」在此情形下係用來定義本發明化合物防止 3- $\alpha$ -羥基-5- $\alpha$ / $\beta$ -類固醇作用於 GABA-R 受體之效果。「阻斷」因而與「調控」或「抑制」

或暗示仍會發生藥理學作用(但達較低的程度或以較慢的速率進行)之類似術語一般所指者屬不同的術語。依此方式，「拮抗劑」係指會阻止另一物質(例如促效劑)誘發其效果之物質。在本說明書中，術語「拮抗劑」及「阻斷劑」可交換使用。

【0080】 如上文所討論，本發明化合物亦具有下列優點：藉由同時投予而選擇性阻斷  $3-\alpha$ -羥基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-類固醇對  $GABA_A$  受體之作用，而對  $GABA$  效應(至多部分拮抗劑)僅具有有限的效果。

【0081】 除了上文所提及之優點以外，本發明化合物可進一步具有下列優點：無論是用於以上所陳述之適應症或在其他方面，相較於先前技術中已知的化合物而言，本發明化合物可更有效、具更低毒性、作用更長、更有效力、產生更少的副作用、更容易被吸收、及/或具有更佳的藥物動力學概況(例如更高的生物可用性，其係起因於例如在水性溶劑中增進的溶解度、及/或更低的清除率)、及/或具有其他有用的藥理學、物理、或化學特性。

【0082】 無論何時，術語「約」在本文中使用时，例如在量(例如活性成分的劑量)、或時間週期之情形下，將瞭解該等變量係約略的，且依此可與本文中所具體指明之數量相差 $\pm 10\%$ ，例如 $\pm 5\%$ ，較佳為 $\pm 2\%$ (例如 $\pm 1\%$ )。

【0083】 藉由下列實施例例示說明本發明，但該等實施例不以任何方式限制本發明。

#### 〔實施例 1〕

5

### 3 $\alpha$ - 乙炔基, 3 $\beta$ - 羥基, 5 $\alpha$ - 孕烷 - 20 - 肱之合成

【0084】 已確認乙炔基格林納試劑 (ethynyl Grignard reagent) 與 3,20/17 二酮類固醇之反應在大部分情況下係針對 3 位具選擇性且不需要針對其他酮官能性進行保護/去保護的需求。 $\alpha$  及  $\beta$  同質異構物兩者皆會形成, 其可藉由層析法及再結晶予以分離。

【0085】 用於合成 3 $\alpha$  - 乙炔基, 3 $\beta$  - 羥基, 5 $\alpha$  - 孕烷 - 20 - 肱之起始材料係具有 3 - 羥基取代基及在 20 位置之酮基之對應類固醇。其可藉由利用 IBX 試劑之氧化作用而轉換成個別的二酮。該反應順利地且在完全轉換之情形下進行。有需要時, 可採用其他適合的類固醇作為起始材料。該反應係在適合的溶劑 (諸如甲醇、乙醇、水、THF、二乙醚、二氯甲烷或熟習該項技術者可認定為適合的其他溶劑) 中施行。挑選反應物以便可能的話避免使用即便微量仍具毒性或在後處理程序中難以完全去除之反應物 (諸如重金屬)。

【0086】 涉及空氣或濕氣敏感性試劑或產物之反應係於惰性環境 (諸如氮氣或氬氣) 下, 在乾燥溶劑存在下施行。二乙醚及四氫呋喃係在二苯甲酮存在下, 以 Na 進行乾燥。使用經惰性氣體淨化之注射器來轉移試劑及乾燥溶劑。反應之最適的時間及溫度係藉由使用適宜的層析技術 (諸如 TLC 或 GC/MS) 監控產物的形成及起始材料的流失而予以測定。

【0087】 純化係藉由使用層析技術 (諸如快速矽膠  $\text{S}$

層析或藉由使用 HPLC 裝置之製備型高效液相層析 (HPLC)) 施行。熟習該項技術者可認同可採用替代性純化方法，且實驗室層析技術可藉由使用用於按照比例的製劑之層析管柱而調成工業規格。產物之鑑定係藉由使用適宜的分析技術 (諸如  $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、質譜分析、IR 光譜分析、X 射線光譜分析以及熟習該項技術者可認定為適合於  $3\alpha$ -乙炔基， $3\beta$ -羥基， $5\alpha$ -孕烷-20-肱之結構鑑定及純度測定之任何其他檢驗) 施行。熟習該項技術者將認同可依據受質而在反應中使用類似的試劑、溶劑、條件及參數。NMR 數據係使用 Bruker 400 MHz 光譜儀進行記錄。

( $3\alpha$ -乙炔基， $3\beta$ -羥基， $5\alpha$ -孕烷-20-酮)

【0088】 於室溫 (rt)，於氮氣下將 3,20- $5\alpha$ -孕烷二酮 (1.580 g, 5.0 mmol) 溶解於 50 mL 乾燥 THF 中。於室溫，於攪拌下滴加溴化乙炔鎂 (1.1 當量)，並於室溫和於氮氣流下持續攪拌溶液隔夜。

【0089】 接著將淡黃色溶液以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (aq) 淬熄，並將水相以二氯甲烷 (3×30 mL) 萃取。於減壓下使所收集之有機相揮發，將所得黃色油狀物溶解於二氯甲烷中，以鹽水洗滌並以  $\text{MgSO}_4$  乾燥。於真空下減少溶液，並將殘質藉由矽膠快速管柱層析 (1:4 二乙醚:二氯甲烷) 進行純化。典型的產率為 72%。最終微量的副產物可藉由進一步由二乙醚再結晶而消除。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $d_6$ ):  $\delta$  2.51 (t, 1H); 2.47 (s, 3H);  $\delta$

2.14 (m, 1H); 2.11 (s, 3H); 0.81 (s, 1H); 0.60 (s, 3H).

(3 $\alpha$  - 乙炔基 - 3 $\beta$  - 羥基 - 5 $\alpha$  - 孕烷 - 20 - 酮)

【0090】 此化合物係以副產物之形式由上述反應獲得，並藉由矽膠快速管柱層析進行分離。典型的產率為 13 %。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.52 (t, 1H); 2.43 (s, 1H); 2.11 (s, 3H); 0.80 (s, 3H), 0.60 (s, 3H).

(3 $\alpha$  - 乙炔基, 3 $\beta$  - 羥基, 5 $\alpha$  - 孕烷 - 20 - 肟)

【0091】 在 250 mL 圓底燒瓶中，於室溫及空氣環境下將 3 $\alpha$  - 乙炔基, 3 $\beta$  - 羥基, 5 $\alpha$  - 孕烷 - 20 - 酮 (10 mmol) 溶解於 5 mL 二氯甲烷及 50 mL 乙醇中。將 4 當量的 NH<sub>2</sub>OH 鹽酸鹽及 4 當量的醋酸鈉溶解於 5 mL H<sub>2</sub>O 中，並接著添加至類固醇溶液中。添加 20 mL 的乙醇並使混合物迴流隔夜。接著將混合物冷卻，並於減壓下去除溶劑。接著將白色殘質以 50 mL H<sub>2</sub>O 及 50 mL 二氯甲烷處理，將水相以 3 $\times$ 30 mL 二氯甲烷萃取。接著將所收集之有機相以 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾並於減壓下去除溶劑。將最終殘質藉由矽膠快速管柱層析 (二氯甲烷：二乙醚 4：1) 進行純化，典型的產率為 95 至 100%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.47 (s, 1H); 2.22 (t, 1H); 2.05 (m, 1H); 1.88 (s, 3H); 1.86 (m, 1H); 0.81 (s, 3H), 0.62 (s, 3H).

### [ 實施例 2 ]

3 $\alpha$  - 乙炔基, 3 $\beta$  - 羥基, 5 $\alpha$  - 孕烷 - 20 - 肟對 GABA<sub>A</sub> 受

### 體亞型 $\alpha 5$ 及 $\alpha 1$ 之效果

【0092】 使用經永久轉染表現功能性  $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$  及  $\alpha 5\beta 3\gamma 2L$  GABA<sub>A</sub> 受體之人類  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  GABA<sub>A</sub> 及  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$  GABA<sub>A</sub> 受體之 HEK-293 細胞。永久表現功能性人類 GABA<sub>A</sub> 受體之細胞株係依下列步驟製作。將包括所引入之緊接在起始密碼子前的 Kozac 序列之 GABA<sub>A</sub> 受體次單元  $\alpha 1$  (308 - 1727 NM\_000806)、 $\beta 2$  (214 - 1679 NM\_000813)、及  $\gamma 2L$  (290 - 1785 NM\_198904) 次選殖入分別含有遺傳黴素 (Geneticin)、潮黴素 B (Hygromycin B)、及吉歐黴素 (Zeocin) 抗性之哺乳類表現載體中。穩定表現該三種 GABA<sub>A</sub> 受體次單元之 HEK-293 細胞株係藉由逐一地轉染該等次單元而產生。轉染之後係利用適當的抗生素進行篩選，使用次單元專一性抗體 ( $\beta 2$  及  $\gamma 2$ ) 進行細胞分離，並產生單一細胞群落。所產生之細胞株係利用免疫細胞化學法針對該三種 GABA<sub>A</sub> 受體次單元進行分析，然後篩選顯示出 GABA<sub>A</sub> 受體在膜片箝制 (patch-clamp) 分析 (參見下文) 中對於 GABA 及 GAMS 四氫去氧皮質固酮 (tetrahydrodeoxycorticosterone, THDOC) 屬正常且良好反應性之適宜的細胞株。

(測試  $3\alpha$  - 乙炔基,  $3\beta$  - 羥基,  $5\alpha$  - 孕烷 - 20 - 酮之 GABA<sub>A</sub> 受體效果之方法)

【0093】 藉由 Dynaflo<sup>TM</sup> 系統對 HEK-293 細胞進行實驗，以探究在 GAMS 四氫去氧皮質固酮 (THDOC) 不存在及存在下  $3\alpha$  - 乙炔基,  $3\beta$  - 羥基,  $5\alpha$  - 孕烷 - 20 - 酮 5

對 GABA<sub>A</sub> 受體功能之效果。在此等測試中，操作規程係經最適化成與突觸間隙中之生理學條件相似。

【0094】 細胞培養：將經永久轉染人類  $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$  GABA<sub>A</sub> 及  $\alpha 5 \beta 3 \gamma 2$  GABA<sub>A</sub> 受體亞型之 HEK-293 細胞以  $3 \times 10^4 / 25 \text{ cm}^2$  之密度接種於 cellbind 培養燒瓶中。在接種後 3 日將經轉染之細胞用於膜片箝制實驗。當使用該細胞於膜片箝制實驗時，該細胞係經 O<sub>2</sub> 起泡的 EC 溶液（參見下文）洗滌二次。接著添加約 5 mL EC，並使該細胞保持在恆溫培養箱中約 15 分鐘。在 15 分鐘後，藉由利用巴斯德吸管（Pasteur pipette）小心地吸取數次而使該細胞自燒瓶底部鬆脫並分離。

【0095】 Dynaflo™ 系統：使用附有解析晶片之 Dynaflo™ 系統於所有膜片箝制實驗。該解析晶片係由非黏性材料所製成。通道寬度為 150  $\mu\text{m}$  且高度為 50  $\mu\text{m}$ 。孔容積為 280  $\mu\text{L}$ 。在 26  $\mu\text{L} / \text{分鐘}$  的流率之運行時間為 180 分鐘。泵設定係如下：使用具有 9.65 mm 的內徑之 Omnifix 2 mL 注射器。晶片之注射泵流率為 26  $\mu\text{L} / \text{分鐘}$ 。

【0096】 類固醇及 GABA：於室溫，藉由超音波將 GABA 溶解於 EC 溶液中約 40 分鐘以達 10 mM 的濃度。在乙醇中溶解所有類固醇以達 6 mM 的濃度。在所有最後溶液（包括洗滌溶液（EC）及僅有 GABA 之溶液）中乙醇濃度為 0.1%。最後溶液為添加至晶片的孔中之溶液。

【0097】 電生理學：膜片電極係由 1.5 mm O.D.、0.86 mm I.D. 無絲硼矽酸鹽毛細玻璃所拉製而成。當填充有細胞

內溶液時，典型的電極具有 2 至 5 M $\Omega$  的電阻。細胞內溶液係由下列者所組成（以 mM 計）：140 Cs-葡萄糖酸鹽、3.0 NaCl、1.2 MgCl<sub>2</sub>、1.0 EGTA、10 HEPES。pH 值係利用 CsOH 調整至 7.2。在記錄期間所使用之細胞外（EC）溶液係包括下列者（以 mM 計）：137 NaCl、5.0 KCl、1.0 CaCl<sub>2</sub>、1.2 MgCl<sub>2</sub>、10 HEPES、10 葡萄糖。pH 值係利用 NaOH 調整至 7.4。在補償液接電位後，在所有實驗中使用 -17 mV 的穩定保持電位。於生理學條件下，HEK-293 具有於 -40 mV 的靜止電位以及低濃度的細胞內氯化物離子。藉由使用 -17 mV 的保持電位以及具有低氯化物離子濃度的細胞內溶液，當受體活化時，氯化物離子會流入細胞中。所有實驗皆於室溫（21 至 23 $^{\circ}$ C）執行。使用標準操作規程於所有實驗。

（操作規程）

【0098】 GABA 施用：藉由使用 Dynaflo 設備，便能夠在近似生理學條件期間研究經轉染之 HEK-293。Dynaflo 系統容許施用溶液在時間上短達 40 毫秒至高達數分鐘。於生理學上，在突觸間隙中，係在 mM 範圍釋放 GABA 約 2 毫秒，此對  $\alpha 1$  受體有效。在突觸外位置，GABA 水平較低但維持較長時間，此對  $\alpha 5$  受體有效。在利用  $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2L$  之實驗中，吾等施用 GABA $\pm$ 類固醇達 40 毫秒；在利用  $\alpha 5 \beta 3 \gamma 2L$  之實驗中，係施用 GABA $\pm$ 類固醇達 6 秒。已發現在幾乎所有細胞中，相較於第二次 GABA 施用而言，第一次 GABA 施用係產生較小的反應。在第二次及

5

第三次 GABA 施用之間反應上並無差異。因此，第一次 GABA 施用總是重複二次，並將第二次反應使用於分析中。

【0099】 洗脫：GABA 係完全溶於水且易於自受體洗脫。洗脫時間係設為單獨施用 GABA 後 1 分鐘。另一方面，類固醇係難溶於水且亦難以自受體洗脫。在吾等之實驗中，吾等使用 THDOC 作為 GABA 促效劑。利用 2 分鐘洗脫時間，如既無堆積效應亦無減敏效應所示，200 nM THDOC 被完全洗脫。

【0100】 恆溫培養：為了察看類固醇之效果且達成穩定的結果，吾等發現必須在施用 GABA 前將類固醇恆溫培養於受體。此發現係由 THDOC 之結合位置在細胞內係位於受體之提案 (Hosie 等人，2006) 所支持。研究不同的恆溫培養時間以便達成用以達到穩定的結果並使洗脫時間減到最少之最適的時間。對 2 分鐘的洗脫時間而言，20 秒的恆溫培養時間係顯示為最適的時間。

【0101】 最適化之總結：最適的操作規程係如下：20 秒恆溫培養類固醇，40 毫秒或 6 秒 GABA±類固醇施用，2 分鐘洗脫。第一次 GABA 施用係重複二次，在第一次及第二次施用之間具有洗脫時間 1 分鐘。

(對 GABA<sub>A</sub> 受體  $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2L$  及  $\alpha 5 \beta 3 \gamma 2$  測試  $3\alpha$  - 乙炔基,  $3\beta$  - 羥基,  $5\alpha$  - 孕烷 - 20 - 肟之結果)

【0102】  $3\alpha$  - 乙炔基,  $3\beta$  - 羥基,  $5\alpha$  - 孕烷 - 20 - 肟在二種不同的 GABA<sub>A</sub> 受體亞型  $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2L$  及  $\alpha 5 \beta 3 \gamma 2L$  中之膜片箝制測試之結果係產生無法預期且

出乎意料的結果。如表 2 所示， $3\alpha$ -乙炔基， $3\beta$ -羥基， $5\alpha$ -孕烷-20-肟在  $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$  受體中不具有抵抗提升 THDOC (實驗中所使用之 GAMS) 的效應之拮抗效果。僅  $3\alpha$ -乙炔基， $3\beta$ -羥基， $5\alpha$ -孕烷-20-肟對氯化物通量不具有提升或拮抗效果。 $3\alpha$ -乙炔基， $3\beta$ -羥基， $5\alpha$ -孕烷-20-肟對 GABA 開啟  $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$  GABA<sub>A</sub> 受體具有些微促效效果。此促效效果係如此小以致於不具相關性，且在媒劑之範圍中。

【0103】 出乎意料地，對  $\alpha 5\beta 3\gamma 2L$  受體亞型， $3\alpha$ -乙炔基， $3\beta$ -羥基， $5\alpha$ -孕烷-20-肟在所有利用 GAMS 及 GABA 之測試情況皆為拮抗劑(表 2)。因此， $3\alpha$ -乙炔基， $3\beta$ -羥基， $5\alpha$ -孕烷-20-肟係顯示出取決於受體亞型之專一性。 $3\alpha$ -乙炔基， $3\beta$ -羥基， $5\alpha$ -孕烷-20-肟因而在其作用上顯示出選擇性且因而適宜作為藥劑。由於  $3\alpha$ -乙炔基， $3\beta$ -羥基， $5\alpha$ -孕烷-20-肟具專一性且對  $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$  受體不具活性， $3\alpha$ -乙炔基， $3\beta$ -羥基， $5\alpha$ -孕烷-20-肟因較普遍的  $\alpha 1$  受體而將具有較少的副作用。相較於作為促效劑之類似的正向改變而言，抑制作為拮抗劑之效果產生較大的影響。

【0104】 [表 2] 對通過表現  $\alpha 1$  及  $\alpha 5$  次單元的 GABA<sub>A</sub> 受體之氯化物離子通量所介導之電流反應之研究。在研究中係使用膜片箝制技術結合 Dynaflo™ 施用系統 (其提供物質的迅速施用及去除)。「化合物」意指  $3\alpha$ -乙炔基， $3\beta$ -羥基， $5\alpha$ -孕烷-20-肟。「GAMS」意指

「GABA<sub>A</sub> 受體調控類固醇」，在此例中為四氫去氧皮質固酮 (THDOC)。

GABA <sub>A</sub> 受體亞型	化合物 + GAMS + GABA	僅化合物	化合物 + GAMS	化合物 + GABA
$\alpha 1 \beta 2 \gamma 2L$	無效果	無效果	N.D.	+11 ± 4
$\alpha 5 \beta 3 \gamma 2$	-15.2 ± 2.8	無效果	-29.7 ± 6.5	-18.8 ± 2.2

( $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ -GABA<sub>A</sub> 受體)

【0105】 1  $\mu$ M 3 $\alpha$ -乙炔基, 3 $\beta$ -羥基, 5 $\alpha$ -孕烷-20-脲會對  $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2L$ -GABA<sub>A</sub> 受體增加 GABA 所介導之電流反應大約 10% (表 2)。1  $\mu$ M 3 $\alpha$ -乙炔基, 3 $\beta$ -羥基, 5 $\alpha$ -孕烷-20-脲在 GABA 不存在下不會直接地活化 GABA<sub>A</sub> 受體。由此研究之結果係顯示 3 $\alpha$ -乙炔基, 3 $\beta$ -羥基, 5 $\alpha$ -孕烷-20-脲不會針對  $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ -GABA<sub>A</sub> 受體負向地調控 GABA 所誘起之電流。再者, 於  $\alpha 1$ -次單元類型所觀察到之 GABA 所誘起之電流的 10% 增加必須被視為次要效果。總言之, 針對  $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2L$ -GABA<sub>A</sub> 受體, 3 $\alpha$ -乙炔基, 3 $\beta$ -羥基, 5 $\alpha$ -孕烷-20-脲對 GABA 所誘起之電流不具有任何主要效果。

( $\alpha 5 \beta 3 \gamma 2$ -GABA<sub>A</sub> 受體)

【0106】 針對 3 $\alpha$ -乙炔基, 3 $\beta$ -羥基, 5 $\alpha$ -孕烷-20-脲對 200 nM GAMS (THDOC) 及 0.3  $\mu$ M GABA 所誘起之電流係檢測到清楚的濃度相依性拮抗效果 (表 3)。

3 $\alpha$ -乙炔基, 3 $\beta$ -羥基, 5 $\alpha$ -孕烷-20-脲對 200 nM THDOC 所誘起之電流 (即, GABA<sub>A</sub> 受體藉由 GAMS 之直接活化) 亦具有拮抗效果。此拮抗作用與對 200 nM THDOC 及 0.3  $\mu$ M GABA 所誘起之電流之拮抗作用具有相同的強度。

【0107】 [表 3] 在 200 nM THDOC + 0.3  $\mu$ M GABA 存在下之 0.1 至 3  $\mu$ M 3 $\alpha$ -乙炔基, 3 $\beta$ -羥基, 5 $\alpha$ -孕烷-20-脲 (「化合物」)。相對於對照組 200 nM THDOC + 0.3  $\mu$ M GABA (設為 0) 之相對效果。

劑量 化合物 $\mu$ M	相對效果 平均數(%)	中位數	SEM	<i>n</i>	最小值	最大值	P 值
0.1	-3.0	-1.6	2.0	10	-19.6	2.8	0.093
0.3	-6.6	-6.9	3.2	10	-22.8	6.0	0.114
1	-15.2	-11.0	2.8	11	-30.0	-2.5	0.003
3	-20.7	-23.6	2.3	9	-30.0	-10.4	0.008

### [ 實施例 3 ]

3 $\alpha$ -乙炔基, 3 $\beta$ -羥基, 5 $\alpha$ -孕烷-20-脲及其表異構物對 GABA<sub>A</sub> 受體亞型  $\alpha 5$  之比較效果

【0108】 藉由採用以上實施例 2 所述之程序, 測試 3 $\alpha$ -乙炔基, 3 $\beta$ -羥基, 5 $\alpha$ -孕烷-20-脲及其表異構物 3 $\beta$ -乙炔基, 3 $\alpha$ -羥基, 5 $\alpha$ -孕烷-20-脲對 GABA<sub>A</sub> 受體亞型  $\alpha 5$  之效果。

【0109】 在所採用之程序中與實施例 2 相比唯一的方法差異為將類固醇溶解於乙醇中以達儲備原液中 2 mM 的濃度，在所有溶液中 0.1% 之最終乙醇濃度。結果係列表顯示於下表 4。

【0110】 [表 4] 依通過  $\alpha 5 \beta 3 \gamma 2L$  GABA<sub>A</sub> 受體之氯化物流量上之變化進行測定之所測試 UC-類固醇 3 $\alpha$ -乙炔基, 3 $\beta$ -羥基, 5 $\alpha$ -孕烷-20-肟(「化合物」)及 3 $\beta$ -乙炔基, 3 $\alpha$ -羥基, 5 $\alpha$ -孕烷-20-肟(「比較物」)於所測試 1  $\mu$ M 濃度對比於 GABA-類固醇 THDOC 之效果。

類固醇	平均數% (SEM) 化合物 + THDOC + GABA	平均數% (SEM) 化合物 +THDOC	平均數% (SEM) 化合物 + GABA	平均數% (SEM) 僅化合物
化合物	-15 (3) 拮抗劑	-30 (6) 拮抗劑	-19 (2) 拮抗劑	無效果
比較物	+80 (8) 促效劑	+128 (22) 促效劑	+210 (23) 促效劑	+50 (12) 促效劑

【0111】 結果顯示本發明化合物係作用為 GABA 受體次單元  $\alpha 5$  之拮抗劑，而該表異構物係作用為促效劑。

#### 【符號說明】

無。

## 申請專利範圍

1. 一種化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係  $3\alpha$ -乙炔基， $3\beta$ -羥基， $5\alpha$ -孕烷-20-脞。
2. 一種醫藥調配物，係包含摻混有醫藥上可接受之載劑之如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其醫藥上可接受之鹽。