



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102105059 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 30

(21) 申请号 200980128888. 4

(22) 申请日 2009. 05. 27

(30) 优先权数据

61/056, 433 2008. 05. 27 US

61/155, 032 2009. 02. 24 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 01. 25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/003261 2009. 05. 27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/145900 EN 2009. 12. 03

(73) 专利权人 细胞内治疗公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 S · 梅特斯 A · A · 芬博格

L · P · 文诺格勒

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 隗永良

(51) Int. Cl.

A01N 43/42(2006. 01)

A61K 31/44(2006. 01)

(56) 对比文件

US 2004/0220178 A1, 2004. 11. 04, 说明书第 [0002]、[0008]、[1563]、[1572]、[1576]、[3158]、[3396] 段。

US 2004/0220178 A1, 2004. 11. 04, 说明书第 [0002]、[0008]、[1563]、[1572]、[1576]、[3158]、[3396] 段。

US 6552017 B1, 2003. 04. 22, 说明书第 1 栏第 44-45 行, 第 2 栏第 8-11 行, 第 4 栏第 1-20 行, 第 6 栏第 19-20 行, 第 46 栏第 1-15、18-20、49 行, 第 49 栏第 16-17、20-22、40-45 行, 第 97 栏第 32-35、52-63、66-67 行, 第 99 栏表 1。

US 2007/0203120 A1, 2007. 08. 30, 全文。

审查员 于治萍

权利要求书3页 说明书24页

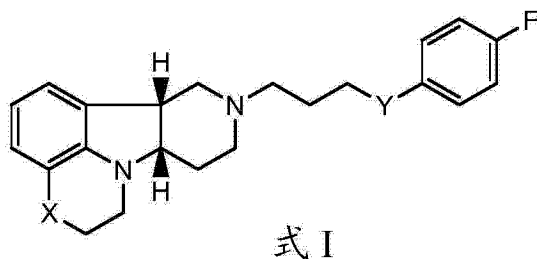
(54) 发明名称

用于睡眠障碍和其他疾病的方法和组合物

(57) 摘要

本发明涉及特定取代的杂环稠合 γ -吡啶作为药物和包含所述化合物的药物组合物用于治疗涉及 5-HT_{2A}、SERT 和 / 或多巴胺 D₂ 通路的一种或多种障碍的用途。此外, 该化合物可以联合其他治疗剂用于治疗一种或多种睡眠障碍、抑郁、精神病、运动障碍和 / 或帕金森病或任何组合。

1. 用于治疗一种或多种睡眠障碍的方法中、包含选择性阻断 5-HT_{2A} 受体的量的游离或可药用盐的形式的式 I 的化合物和与其混合的可药用稀释剂或载体的药物组合物,



其中, X 为 O、-NH 或 -N(CH₃) ; 且 Y 为 -O- 或 -C(O)-,

其中式 I 化合物的量为 0.5-10mg。

2. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其还包括一种或多种游离或可药用盐的形式的选自以下的治疗剂: 调节 GABA 活性的化合物、GABA-B 激动剂、5-HT 调节剂、褪黑激素激动剂、离子通道调节剂、5-羟色胺-2 拮抗剂/重摄取抑制剂 (SARI)、食欲肽受体拮抗剂、H3 激动剂、去甲肾上腺素能拮抗剂、甘丙肽激动剂、CRH 拮抗剂、人生长激素、生长激素激动剂、雌激素、雌激素激动剂、神经激肽-1 药物、抗抑郁剂、抗精神病药物。

3. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其还包括一种或多种游离或可药用盐的形式的选自以下的治疗剂: 莫达非尼、阿莫非尼、多塞平、阿普唑仑、溴西洋、氯巴占、氯硝西洋、氯氮_革、地西洋、氟硝西洋、氟西洋、劳拉西洋、咪达唑仑、硝西洋、奥沙西洋、替马西洋、三唑仑、英地普隆、佐匹克隆、艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦、加波沙朵、氨己烯酸、噻加宾、EVT 201、艾司唑仑、酮色林、利培酮、依利色林、氟利色林、普凡色林、MDL 100907、HY10275、APD125、AVE8488、瑞匹诺坦、沙立佐坦、伊他匹隆、丁螺环酮、MN-305、褪黑激素、雷美替胺、VEC-162、PD-6735、阿戈美拉汀、拉莫三嗪、加巴喷丁、普瑞巴林、食欲肽、1,3-二芳基脲、SB-334867-a、GW649868、苯甲酰胺衍生物、Org 50081、利坦色林、奈法唑酮、Serzone、曲唑酮、卡索匹坦、阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、西酞普兰、氯米帕明、地昔帕明、多塞平、度洛西汀、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、丙米嗪、异卡波肼、马普替林、米氮平、奈法唑酮、去甲替林、帕罗西汀、硫酸苯乙肼、普罗替林、舍曲林、反苯环丙胺、曲唑酮、曲米帕明、文拉法辛、氯丙嗪、氟哌啶醇、氟哌利多、氟奋乃静、洛沙平、美索达嗪、吗茛酮、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、丙嗪、硫利达嗪、替沃噻吨、三氟拉嗪、氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮和帕潘立酮。

4. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其还包括一种或多种选自以下的治疗剂: L-多巴, co-careldopa, Duodopa, 恩他卡朋、卡比多巴和左旋多巴的复方制剂, 盐酸金刚烷胺糖浆, 苯扎托品, 比哌立登, 溴隐亭, 恩他卡朋, 培高利特, 普拉克索, 丙环定, 罗匹尼罗, 司来吉兰和托卡朋。

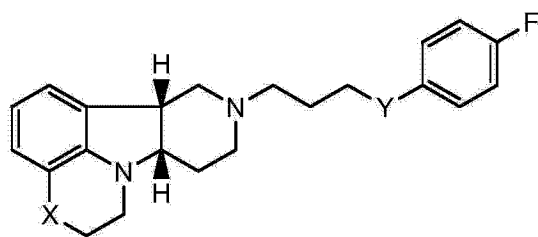
5. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中, 所述式 I 的化合物的有效量为 2.5-5mg。

6. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中, 所述式 I 的化合物的有效量为小于 5mg。

7. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中, 所述式 I 的化合物的有效量为小于 2.5mg。

8. 根据权利要求 1 的药物组合物, 其中式 I 化合物的有效量是 1mg、5mg 或 10mg。

9. 包含与可药用稀释剂或载体组合或联合的 10mg 或更少的游离或可药用盐的形式的式 I 的化合物的口服单位剂量形式的药物组合物,



式 I

其中, X 为 O、-NH 或 -N(CH₃) ;且 Y 为 -O- 或 -C(O)-, 条件是在盐的情况下, 所述重量是以游离碱来计算的。

10. 根据权利要求 9 的药物组合物, 其中, 所述口服单位剂量形式是片剂。

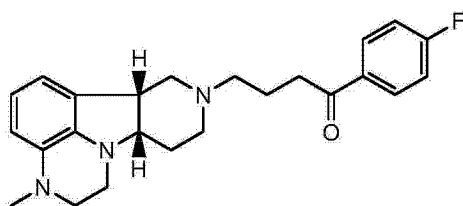
11. 根据权利要求 9 的药物组合物, 其中, 所述口服单位剂量形式是胶囊剂。

12. 根据权利要求 9 的药物组合物, 其中, 所述式 I 的化合物的量为 5mg。

13. 根据权利要求 9 的药物组合物, 其中, 所述式 I 的化合物的量为 2.5mg。

14. 根据权利要求 9 的药物组合物, 其还包括一种或多种选自以下的治疗剂 :L- 多巴, co-careldopa, Duodopa, 恩他卡朋、卡比多巴和左旋多巴的复方制剂, 盐酸金刚烷胺糖浆, 苯扎托品, 比哌立登, 溴隐亭, 恩他卡朋, 培高利特, 普拉克索, 丙环定, 罗匹尼罗, 司来吉兰和托卡朋。

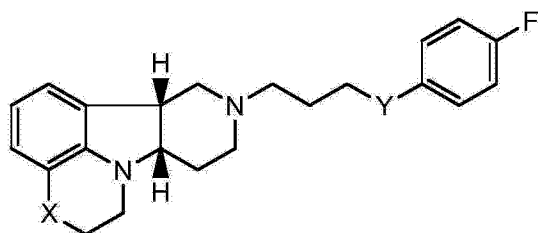
15. 根据权利要求 9 的药物组合物, 其中所述式 I 的化合物为



所述化合物为游离或可药用盐的形式。

16. 根据权利要求 15 的药物组合物, 其中, 所述式 I 的化合物为甲苯磺酸盐的形式。

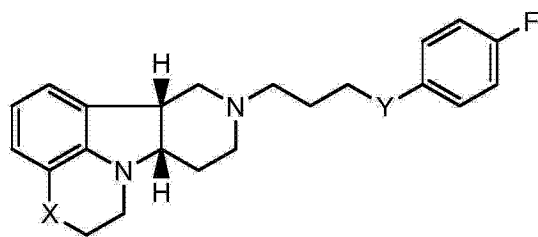
17. 包含与可药用稀释剂或载体组合或联合的游离或可药用盐的形式的式 I 的化合物的口服单位剂量形式的药物组合物,



式 I

其中, X 为 O、-NH 或 -N(CH₃) ;且 Y 为 -O- 或 -C(O)-, 条件是在盐的情况下, 所述重量是以游离碱来计算的, 其中式 I 化合物的量为 2.5mg 至 50mg。

18. 游离或可药用盐的形式的式 I 的化合物在制备药物中的用途,



式 I

其中, X 为 O、-NH 或 -N(CH₃) ; 且 Y 为 -O- 或 -C(O)-,

所述药物用于治疗与 5- 羟色胺 5-HT_{2A}、多巴胺 D₂ 或 5- 羟色胺重摄取转运蛋白通路相关的一种或多种睡眠障碍, 其中所述睡眠障碍是睡眠维持性失眠和 / 或与神经精神性和神经学疾病相关的睡眠障碍, 其中式 I 化合物的量为 0.5-10mg。

19. 根据权利要求 18 的用途, 其中与神经精神性和神经学疾病相关的睡眠障碍是患有抑郁症患者的睡眠障碍。

20. 根据权利要求 18 的用途, 其中与神经精神性和神经学疾病相关的睡眠障碍是患有精神病患者的睡眠障碍。

21. 根据权利要求 18 的用途, 其中与神经精神性和神经学疾病相关的睡眠障碍是患有帕金森病患者的睡眠障碍。

22. 根据权利要求 18 的用途, 其中与神经精神性和神经学疾病相关的睡眠障碍是患有抑郁症和精神病或帕金森病患者的睡眠障碍。

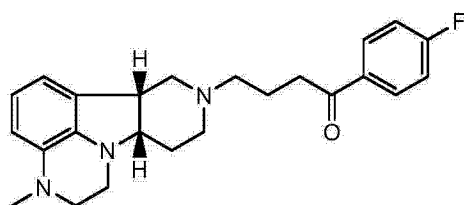
23. 根据权利要求 18 的用途, 其中式 I 化合物的量为 2.5-5mg。

24. 根据权利要求 18 的用途, 其中式 I 化合物的量小于 5mg。

25. 根据权利要求 18 的用途, 其中式 I 化合物的量小于 2.5mg。

26. 根据权利要求 18 的用途, 其中式 I 化合物的量是 1mg、5mg 或 10mg。

27. 根据权利要求 18 的用途, 其中式 I 化合物为



所述化合物为游离或可药用盐的形式。

用于睡眠障碍和其他疾病的方法和组合物

[0001] 本申请要求于 2008 年 5 月 27 日提交的美国临时申请号 61/056, 433 和 2009 年 2 月 24 日提交的美国临时申请号 61/155, 032 的优先权, 将这两项申请的内容引入本文作为参考。

技术领域

[0002] 本发明涉及本文所述的游离或可药用盐的形式的具体取代的杂环稠合 γ -咔啉作为药物和药物组合物的用途, 例如, 在治疗涉及 5-HT_{2A} 受体、5-羟色胺转运蛋白 (SERT) 和 / 或多巴胺 D₂ 受体蛋白磷酸化通路的疾病, 诸如抑郁、睡眠障碍和与精神病或帕金森病有关的情绪障碍; 精神病, 诸如抑郁相关的精神分裂症; 双相性精神障碍; 和其他精神病学病症和神经病学病症, 诸如睡眠障碍, 还涉及与其他活性剂的组合产品。

[0003] 发明背景

[0004] 精神病诸如精神分裂症是一种严重和剧烈损害性的影响大约 1% 的人口和精神障碍。精神障碍的特点是现实性的总体损害、推理上的重大混乱, 其往往被证明是妄想和幻觉, 语无伦次和 / 或紊乱和激动的行为。几类抗精神病类药物可用于治疗精神分裂症, 包括典型的抗精神病药物诸如氯丙嗪和氟哌啶醇, 以及许多其他药物, 诸如氟哌利多、氟奋乃静、洛沙平、美索达嗪、吗茛酮 (molidone)、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、丙嗪、硫利达嗪、替沃噻吨和三氟拉嗪。虽然这些药物在治疗精神病的阳性症状诸如幻觉和妄想症状有效, 例如, 在精神分裂症中, 但这些药物往往造成短期和长期的运动障碍和其他副作用包括急性肌张力障碍 (例如, 面部表情扭曲、斜颈、眼动危象、脊椎肌肉和参与呼吸的肌肉的异常收缩)、静坐不能、运动迟缓、僵硬或短期麻痹、帕金森综合征、镇静、口干、性功能障碍和有时迟发性运动障碍。迟发性运动障碍可能在中断使用典型抗精神病活性剂之后持续, 并且对于这些副作用没有有效治疗。由于副作用的严重性, 典型抗精神病药物, 尽管在治疗所述障碍的心理和情感方面有效, 但不利于患者在社会中正常发挥作用。

[0005] 虽然另一类称为非典型抗精神病药的抗精神病药物, 其中包括氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮和齐拉西酮 (非典型抗精神病药物), 治疗精神分裂症阳性和阴性症状有效且锥体外系副作用较少, 但这些药物仍然可以导致其他严重的和有时致命的副作用, 包括骨髓抑制、癫痫、体位性低血压、失眠、镇静、嗜睡、体重增加, 且如果在高剂量给药, 则可能会再次引起锥体外系副作用。因此, 非典型抗精神病药物, 虽然具有改善的临床特性, 但仍然是不可取的。

[0006] 除了精神病 (如精神分裂症) 的阳性和阴性的症状, 许多精神病患者经常也患上抑郁。尽管典型和非典型的抗精神病药物都对于治疗精神病有效, 但抑郁常常被忽视或处于治疗不足。精神病和抑郁的结合对于其治疗带来特别的挑战, 因为研究显示高达 10% 的精神分裂症患者结束自己生命。因此, 需要这样的药物: 其用于治疗抑郁患者的精神病, 和治疗精神病学患者的抑郁以及其他障碍诸如睡眠和情绪障碍和患有帕金森病患者, 但是相比常规的抗精神病、催眠和抗抑郁药物, 没有显示或显示最小的锥体外系和其他副作用。

[0007] 取代的杂环稠合 γ -咔啉已知为用于治疗中枢神经系统障碍的 5-HT₂ 受体、特

别是 5-HT_{2A} 受体和 5-HT_{2C} 受体激动剂或拮抗剂。这些化合物在美国专利第 6,548,493、7,238,690、6,552,017、6,713,471、U.S. RE39680 和 U.S. RE39679 号中作为用于治疗与 5-HT_{2A} 受体调节相关障碍诸如肥胖、焦虑、抑郁、精神病、精神分裂症、睡眠障碍、性功能障碍、偏头痛、与头痛有关的病症、社会恐惧症和胃肠道障碍诸如胃肠道的蠕动功能紊乱的新型化合物公开。PCT/US08/03340 和美国申请第 10/786,935 号还公开了制备取代的杂环稠合 γ -咔啉的方法和这些 γ -咔啉作为用于控制和预防中枢神经系统障碍诸如成瘾行为和睡眠障碍的 5-羟色胺激动剂和拮抗剂的用途。尽管这些参考文献公开了取代的杂环稠合 γ -咔啉的独立地治疗与 5-羟色胺通路相关的障碍诸如睡眠障碍、抑郁症、精神病和与 5-HT_{2A} 受体通路相关的精神分裂症,但没有教导取代的杂环稠合 γ -咔啉类的具体化合物还表现出对于 5-羟色胺重摄取转运蛋白 (SERT) 和多巴胺 D₂ 受体的纳摩尔水平的亲和力,因此可用于治疗精神病和抑郁性病症的组合以及精神病或帕金森病患者的睡眠、抑郁和/或情绪障碍。

[0008] 除了与精神病和/或抑郁有关的障碍,这些参考文献并没有公开特定取代的杂环稠合 γ -咔啉以低剂量选择性地拮抗 5-HT_{2A} 受体而不会影响或最小影响多巴胺 D₂ 受体的用途,从而可用于治疗睡眠障碍而没有多巴胺 D₂ 通路的副作用或与常规镇静安眠剂(例如,苯并二氮䓬类)相关的其他通路(例如, GABA_A 受体)的副作用,包括但不限于药物依赖性的发展、肌肉张力减退、乏力、头痛、视力模糊、眩晕、恶心、呕吐、上腹部不适、腹泻、关节痛和胸痛。

[0009] 发明概述

[0010] 已经发现,特定取代的杂环稠合 γ -咔啉类化合物(下文描述为式 I 化合物)表现出独特的药理特性,其中,它们具有对于 5-羟色胺 5-HT_{2A} 受体的高亲和力,和对于多巴胺受体和 5-羟色胺重摄取转运蛋白 (SERT) 的温和但是在纳摩尔水平的亲和力。而且,该化合物显示了多巴胺 D₁ 和 D₂ 受体之间的选择性。这是新的且意想不到的结合特性,其给出了化合物在如下所述的某些适应症和联合疗法中的特别的有用性。

[0011] 在低剂量下,在动物中,式 I 的化合物选择性地拮抗 5-HT_{2A} 受体,增加快速眼动 (REM) 和非快速眼动睡眠。因此,在低剂量下,这些化合物可用于改善睡眠维持性失眠 (sleep maintenance insomnia) 和与神经精神病学和神经病学障碍有关的失眠。

[0012] 在临床试验中,低剂量(例如,1、5 和 10mg)的式 I 化合物(例如化合物 A)剂量依赖地增加慢波睡眠,这与 5-HT_{2A} 受体拮抗作用相一致,它们剂量依赖性地减少入睡后醒来,这与改善睡眠维持一致,它们通过在夜间的早些时候增加慢波睡眠和在深夜、接近早晨增加第 2 期睡眠,而使患有失眠的患者增加总睡眠时间并恢复正常的睡眠结构,它们显示没有清晨反弹性失眠,且不抑制 REM 睡眠。它们不削弱第二天的认知功能。10mg 时 WASO 的数量减少和总睡眠时间增加表明此剂量时适度的 D₂ (和可能的 SERT 和 D₁) 占据有助于睡眠分布,其优于简单的 5-HT_{2A} 受体拮抗。多巴胺受体调节和 SERT 抑制改善与失眠共存的精神病学症状。式 I 的化合物代表用于治疗睡眠维持性失眠和与神经精神病学和神经病学疾病有关的睡眠障碍以及用于治疗睡眠障碍、精神分裂症和其他神经精神病学和神经病学的适应症的新方法。

[0013] 在高剂量时,当 5-HT_{2A} 受体完全被占据时,式 I 的化合物调节多巴胺受体蛋白磷酸化。因此,式 I 的化合物尤其可以用于治疗患有精神病诸如精神分裂症、帕金森病和/或

抑郁的患者。

[0014] 不同于多巴胺受体拮抗剂,式 I 的化合物使大脑多巴胺的活性正常化,特别是额叶前皮质中的多巴胺活性。此外,式 I 的化合物还适度结合 SERT。因此,式 I 的化合物特别是可以用于治疗患有抑郁的患者的精神病。不同于许多常规的抗精神病药物,式 I 的化合物显示在脱靶(off-target)相互作用方面相比其他抗精神病药物有改善的选择性特性,诸如与许多副作用相关的肾上腺素能 α -1a、5-羟色胺 5-HT_{2C} 和组胺 H1。因此,式 I 的化合物也可以在不能容忍常规抗精神病药物的副作用的患者中,用作抗精神病药物。

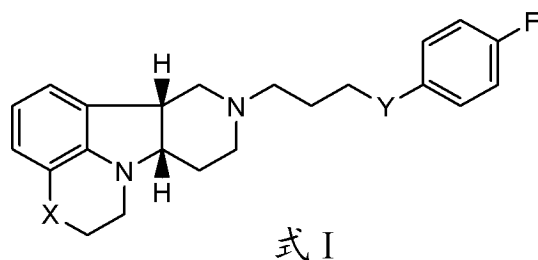
[0015] 除了结合 5-HT_{2A} 受体和多巴胺 D₂ 受体,相比已知的抗抑郁剂,式 I 的化合物还表现出对于 SERT 的纳摩尔水平的亲和力。因此,式 I 的化合物可用于治疗患有精神病的患者中的抑郁。

[0016] 因为式 I 的化合物相比其他非典型抗精神病药物在与 5-HT_{2A} 受体和 D₂ 受体的亲和力之间具有更大的差别(约 60 倍),它们还可以用于减少运动障碍。例如,它们在小鼠模型中减少 L-DOPA 诱导的运动障碍行为。不希望受理论限定,假设这是由于以下而实现的:强的 5-HT_{2A} 拮抗作用而具有对 L-DOPA 诱导的运动校正的最小干扰,其由于相对低的 D₂ 受体活性。帕金森病由黑质致密部分的多巴胺神经元的损失导致。PD 的主要运动症状由 L-DOPA 治疗。投射到黑质网状部的背外侧纹状体中的中型多棘神经元(medium spiny neuron)的活化,导致丘脑皮层神经元的去抑制和运动活性增加。这种“直接”纹状体通路的过度活性可能参与运动障碍的表现,诸如通常出现在接受多巴胺能药物如左旋多巴治疗的 PD 患者中的运动障碍。5-HT_{2A} 受体局限于纹状体中型多棘神经元。因此,相信式 I 的化合物通过阻断 5-HT_{2A} 受体阻断运动障碍。

[0017] 因此,本发明提供的方法如下:

[0018] 用于治疗涉及 5-羟色胺 5-HT_{2A}、多巴胺 D₂ 和/或 5-羟色胺重摄取转运蛋白(SERT)通路的一种或多种障碍的方法(方法 I),其包括向有需要的患者施用选择性阻断 5-HT_{2A} 受体的剂量的游离或可药用盐的形式的式 I 的化合物:

[0019]



[0020] 其中, X 为 O、-NH 或 -N(CH₃);且 Y 为 -O- 或 -C(O)-。

[0021] 本发明还提供了方法 I,如下:

[0022] 1.1 方法 I,包括式 I 的化合物,其中 X 为 -N(CH₃);

[0023] 1.2 方法 I,包括式 I 的化合物,其中 X 为 -NH;

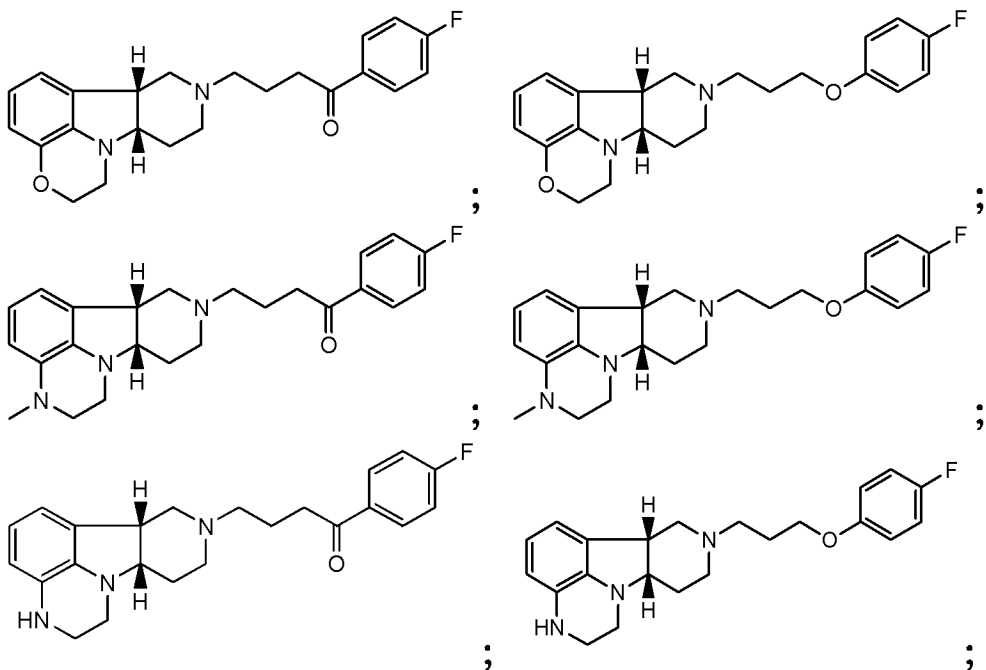
[0024] 1.3 方法 I,包括式 I 的化合物,其中 X 为 O;

[0025] 1.4 方法 I 或 1.1-1.3 中的任一项,包括式 I 的化合物,其中 Y 是 -C(O)-;

[0026] 1.5 方法 I 或 1.1-1.3 中的任一项,包括式 I 的化合物,其中 Y 是 -O-;

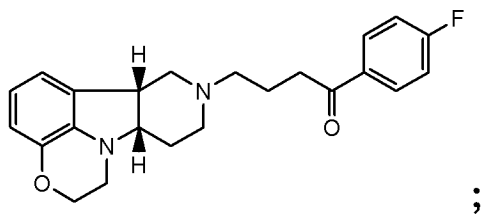
[0027] 1.6 前述方法中的任一项,其中,式 I 的化合物选自以下:

[0028]



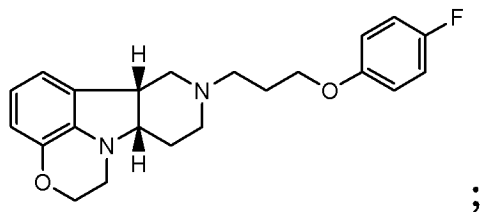
[0029] 1.7 前述方法中的任一项,其中,式 I 的化合物为:

[0030]



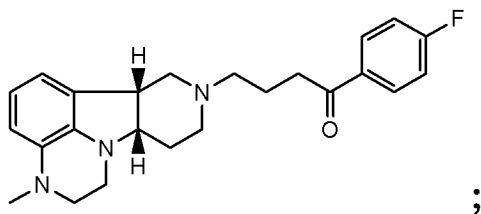
[0031] 1.8 前述方法中的任一项,其中,式 I 的化合物为:

[0032]



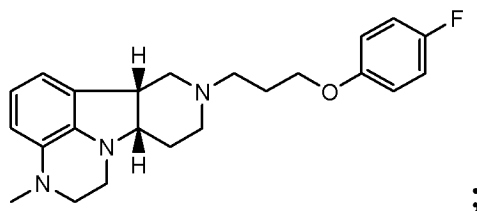
[0033] 1.9 前述方法中的任一项,其中,式 I 的化合物为:

[0034]



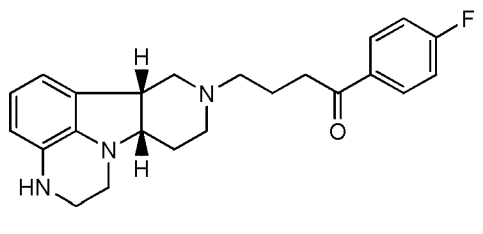
[0035] 1.10 前述方法中的任一项,其中,式 I 的化合物为:

[0036]



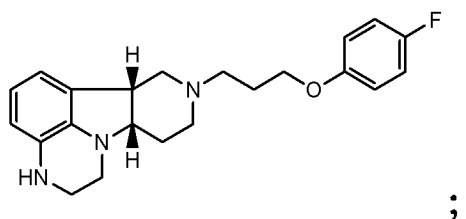
[0037] 1.11 前述方法中的任一项,其中,式 I 的化合物为:

[0038]



[0039] 1.12 前述方法中的任一项,其中,式 I 的化合物为:

[0040]



[0041] 1.13 前述方法中的任一项,其中,在如下面实施例 1 所述的结合试验中,式 I 的化合物 (i) 结合 5-HT_{2A} 受体,例如,具有小于 50nM、更优选小于 10nM、还更优选小于 5nM、最优选小于 5nM 的 K_i ;及 (ii) 还结合多巴胺 D₂受体和 SERT,例如,具有小于 100nM、优选小于 75nM、更优选小于 50nM 的 K_i ;

[0042] 1.14 前述方法中的任一项,其中,在如下面实施例 1 所述的结合试验中,式 I 的化合物 (i) 结合 5-HT_{2A},例如,具有小于 5nM、优选小于 1nM 的 K_i ;及 (ii) 还结合多巴胺 D₂受体和 SERT,例如,具有小于 100nM、优选小于 75nM、更优选小于 50nM 的 K_i ;

[0043] 1.15 前述方法中的任一项,其中,在如下面实施例 1 所述的结合试验中,式 I 的化合物 (i) 结合 5-HT_{2A},例如,具有小于 1nM 的 K_i ;及 (ii) 结合多巴胺 D₂受体,例如,具有约 25-75nM 的 K_i ;及 (iii) 还结合 SERT,例如,具有小于 100nM、优选小于 75nM、更优选小于 50nM 的 K_i ;

[0044] 1.16 前述方法中的任一项,其中,在如下面实施例 1 所述的结合试验中,式 I 的化合物不结合肾上腺素能 α -1A 受体 (α 1A) 或结合 α -1A 受体,例如,具有大于 75nM、优选大于 100nM 的 K_i ;

[0045] 1.17 前述方法中的任一项,其中,在如下面实施例 1 所述的结合试验中,式 I 的化合物不结合 5-HT_{2C} 受体,或结合 5-HT_{2C} 受体,例如,具有大于 75nM、优选大于 100nM、更优选大于 150nM 的 K_i ;

[0046] 1.18 前述方法中的任一项,其中,在如下面实施例 1 所述的结合试验中,式 I 的化合物不结合 H1 受体,或结合 H1 受体,例如,具有大于 500nM、优选大于 750nM、更优选大于 1000nM 的 K_i ;

[0047] 1.19 前述方法中的任一项,其中,在如下面实施例 1 所述的结合试验中,式 I 的化

合物 (i) 结合 5-HT_{2A}, 例如, 具有小于 5nM、优选小于 1nM 的 K_i; (ii) 结合多巴胺 D₂ 受体, 例如, 具有 25-75nM 的 K_i; (iii) 结合 SERT, 例如, 具有小于 100nM、优选小于 75nM、更优选小于 50nM 的 K_i; 及 (iv) 不结合 α 1A、5-HT_{2C} 和 / 或 H1 受体, 或结合 α 1A、5-HT_{2C} 和 / 或 H1 受体, 例如, 具有大于 75nM 的 K_i;

[0048] 1.20 前述方法中的任一项, 其中, 所述任何一种或多种障碍选自 (1) 精神病, 例如, 患有抑郁的患者的精神分裂症; (2) 患有精神病如精神分裂症的患者的抑郁; (3) 与精神病诸如精神分裂症或帕金森病相关的情绪障碍; 和 (4) 与精神病诸如精神分裂症或帕金森病相关的睡眠障碍;

[0049] 1.21 方法 I 或 1.1-1.20 中的任一项, 其中, 所述障碍是精神病, 例如精神分裂症, 所述患者是患有抑郁的患者;

[0050] 1.22 方法 I 或 1.1-1.21 中的任一项, 其中, 所述患者不能耐受常规抗精神病药的副作用, 例如氯丙嗪、氟哌啶醇、氟哌利多、氟奋乃静、洛沙平、美索达嗪、吗茆酮、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、丙嗪、硫利达嗪、替沃噻吨、三氟拉嗪、氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮和齐拉西酮 (zipasidone);

[0051] 1.23 方法 I 或 1.1-1.21 中的任一项, 其中, 所述患者是不能耐受常规抗精神病药的副作用, 例如氟哌啶醇、阿立哌唑、氯氮平、奥氮平、喹硫平、利培酮和齐拉西酮;

[0052] 1.24 方法 I 或 1.1-1.20 中的任一项, 其中, 所述障碍是抑郁, 所述患者是患有精神病例如精神分裂症或帕金森病的患者;

[0053] 1.25 方法 I 或 1.1-1.20 中的任一项, 其中, 所述一种或多种障碍是睡眠障碍, 且所述患者患有抑郁;

[0054] 1.26 方法 I 或 1.1-1.20 中的任一项, 其中, 所述一种或多种障碍是睡眠障碍, 且所述患者患有精神病, 例如精神分裂症;

[0055] 1.27 方法 I 或 1.1-1.20 中的任一项, 其中, 所述一种或多种障碍是睡眠障碍, 且所述患者患有帕金森病;

[0056] 1.28 方法 I 或 1.1-1.20 或 1.25-1.27 中的任一项, 其中, 所述一种或多种障碍是睡眠障碍, 且所述患者患有抑郁和精神病, 例如精神分裂症或帕金森病;

[0057] 1.29 上述方法中的任一项, 其中, 在如下面实施例 1 所述的结合试验中, 有效量是足以结合 SERT、5-HT_{2A} 和 D₂ 受体的量, 例如, 具有小于 100nM、优选小于 75nM、更优选小于 50nM 的 K_i;

[0058] 1.30 上述方法中的任一项, 其中, 在如下面实施例 1 所述的结合试验中, 有效量是足以达到以下的量: (i) 结合 SERT、5-HT_{2A} 和 D₂ 受体, 例如, 具有小于 100nM、优选小于 75nM、更优选小于 50nM 的 K_i; 及 (ii) 不结合 α 1A、5-HT_{2C} 和 / 或 H1 受体或结合 α 1A、5-HT_{2C} 和 / 或 H1 受体, 例如, 具有大于 50nM、优选大于 75nM 的 K_i;

[0059] 1.31 上述方法中的任一项, 其中, 在如下面实施例 1 所述的结合试验中, 有效量是足以达到以下的量: 结合 5-HT_{2A}, 例如, 具有小于 5nM、优选小于 1nM 的 K_i; 且还结合多巴胺 D₂ 受体和 SERT, 例如, 具有小于 100nM、优选小于 75nM、更优选小于 50nM 的 K_i;

[0060] 1.32 上述方法中的任一项, 其中, 在如下面实施例 1 所述的结合试验中, 有效量是足以达到以下的量: (i) 结合 5-HT_{2A}, 例如, 具有小于 5nM、优选小于 1nM 的 K_i; (ii) 结合多巴胺 D₂ 受体, 例如, 具有 25-75nM 的 K_i; (iii) 结合 SERT, 例如, 具有小于 100nM、优选小于

75nM、更优选小于 50nM 的 K_i ；及 (iv) 不结合 $\alpha 1A$ 、5-HT_{2C} 和 / 或 H1 受体，或结合 $\alpha 1A$ 、5-HT_{2C} 和 / 或 H1 受体，例如，具有大于 50nM、优选大于 75nM 的 K_i ；

[0061] 1. 33 上述方法中的任一项，其中，对多巴胺 D₂ 的 K_i 与对 5-HT_{2A} 的 K_i 的比率大于 25，优选大于 50；

[0062] 1. 34 上述方法中的任一项，其中，对 $\alpha 1A$ 的 K_i 与对 5-HT_{2A} 的 K_i 的比率大于 25，优选大于 50，更优选大于 100，最优选大于 125；

[0063] 1. 35 上述方法中的任一项，其中，对 5HT_{2C} 的 K_i 与对 5-HT_{2A} 的 K_i 的比率大于 150，更优选大于 300；

[0064] 1. 36 上述方法中的任一项，其中，对 H1 的 K_i 与对 5-HT_{2A} 的 K_i 的比率大于 100，更优选大于 200；

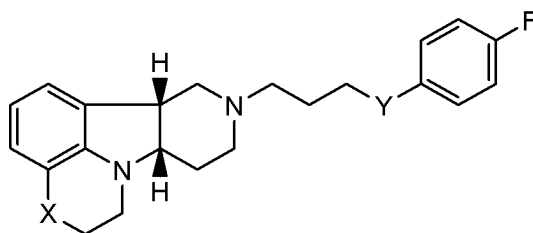
[0065] 1. 37 上述方法中的任一项，其中，有效量为 1mg-100mg，优选 2.5-50mg。

[0066] 1. 38 上述方法中的任一项，其中，待治疗的病症是运动障碍，例如，在接受多巴胺能药物治疗的患者中，例如，药物选自左旋多巴和左旋多巴辅助药物（卡比多巴、COMT 抑制剂、MAO-B 抑制剂）、多巴胺激动剂和抗胆碱能药物，如左旋多巴。

[0067] 1. 39 上述方法中的任一项，其中，患者患有帕金森病。

[0068] 用于治疗一种或多种睡眠障碍的方法（方法 II），其包括向有需要的患者施用选择性阻断 5-HT_{2A} 受体的剂量的游离或可药用盐的形式的式 I 的化合物：

[0069]



[0070] 式 I

[0071] 其中，X 为 O、-NH 或 -N(CH₃)；和 Y 为 -O- 或 -C(O)-，例如日剂量为 0.1-20mg，例如 0.5-10mg。

[0072] 本发明还提供了方法 II，如下：

[0073] 2.1 方法 II，包括式 I 的化合物，其中 X 为 -N(CH₃)；

[0074] 2.2 方法 II，包括式 I 的化合物，其中 X 为 -NH；

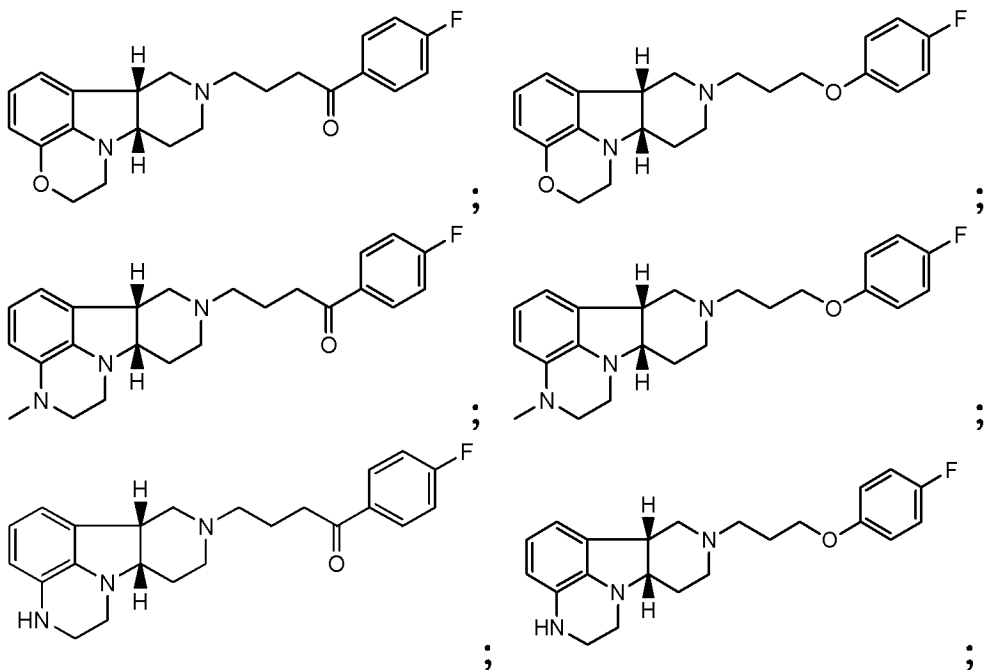
[0075] 2.3 方法 II，包括式 I 的化合物，其中 X 为 O；

[0076] 2.4 方法 II 或 2.1-2.3 中的任一项，包括式 I 的化合物，其中 Y 是 -C(O)-；

[0077] 2.5 方法 II 或 2.1-2.3 中的任一项，包括式 I 的化合物，其中 Y 是 -O-；

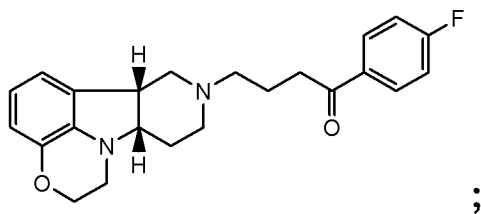
[0078] 2.6 前述方法中的任一项，其中，式 I 的化合物选自以下：

[0079]



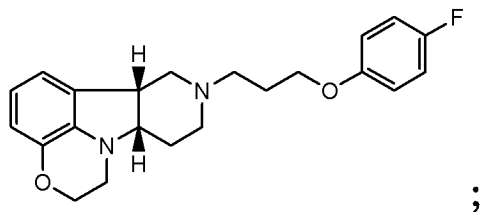
[0080] 2.7 前述方法中的任一项,其中,式 I 的化合物为:

[0081]



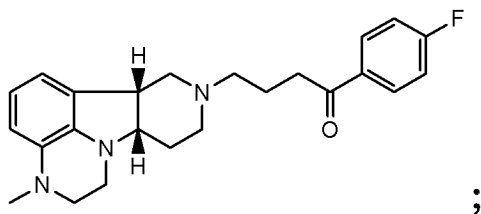
[0082] 2.8 前述方法中的任一项,其中,式 I 的化合物为:

[0083]



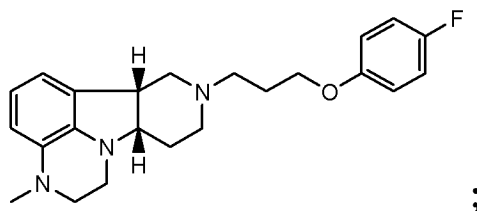
[0084] 2.9 前述方法中的任一项,其中,式 I 的化合物为:

[0085]



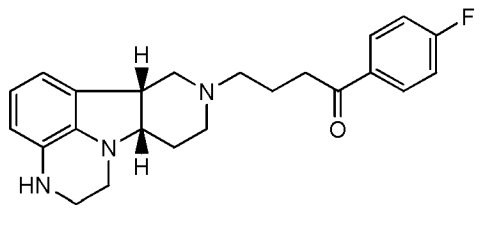
[0086] 2.10 前述方法中的任一项,其中,式 I 的化合物为:

[0087]



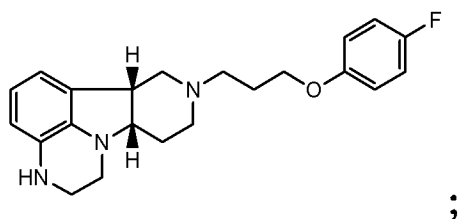
[0088] 2.11 前述方法中的任一项,其中,式 I 的化合物为:

[0089]



[0090] 2.12 前述方法中的任一项,其中,式 I 的化合物为:

[0091]



[0092] 2.13 上述方法中的任一项,其中,在如下面实施例 1 所述的结合试验中,式 I 的化合物 (i) 结合 5-HT_{2A},例如,具有小于 25nM、优选小于 10nM、更优选 1nM 的 K_i ;及 (ii) 不结合 D₂受体和 / 或 SERT,或结合多巴胺 D₂受体和 / 或 SERT,例如,具有大于 50nM、优选大于 75nM、更优选大于 100nM 的 K_i ;

[0093] 2.14 上述方法中的任一项,其中,在如下面实施例 1 所述的结合试验中,式 I 的化合物 (i) 结合 5-HT_{2A},例如,具有小于 5nM、优选小于 1nM 的 K_i ,且不结合或仅以例如大于 50nM、优选大于 75nM、更优选大于 100nM 的 K_i 结合多巴胺 D₂受体、SERT、 α 1A、5-HT_{2C} 或 H1 受体;

[0094] 2.15 上述方法中的任一项,其中,在如下面实施例 1 所述的结合试验中,治疗一种或多种睡眠障碍的有效量是足以达到以下的量:结合 5-HT_{2A} 受体,例如,具有小于 25nM、优选小于 10nM、更优选小于 1nM 的 K_i ;但不结合 D₂受体和 / 或 SERT 或结合 D₂受体和 / 或 SERT,例如,具有大于 50nM、优选大于 75nM、更优选大于 100nM 的 K_i ;

[0095] 2.16 上述方法中的任一项,其中,睡眠障碍包括睡眠维持性失眠、频繁醒来和醒来感觉未消除疲劳;

[0096] 2.17 上述方法中的任一项,其中,睡眠障碍是睡眠维持性失眠;

[0097] 2.18 上述方法中的任一项,其中,有效量为 1mg-5mg,优选 2.5-5mg;

[0098] 2.19 上述方法中的任一项,其中,有效量为 2.5 或 5mg。

[0099] 2.20 上述方法中的任一项,其中,睡眠障碍是在患有运动障碍或有患运动障碍风险的患者中,例如,接受多巴胺能药物的患者,例如,所述药物选自左旋多巴和左旋多巴辅助药物(卡比多巴、COMT 抑制剂、MAO-B 抑制剂)、多巴胺激动剂和抗胆碱能药物,如接受左旋多巴的患者。

[0100] 2. 21 上述方法中的任一项, 其中, 患者患有帕金森病。

[0101] 本发明的化合物可以以游离或盐的形式存在, 例如, 作为酸加成盐。在本说明书中, 除非另有说明, 否则词语诸如本发明的化合物可以理解为包括以任何形式存在的化合物, 例如游离或酸加成盐的形式, 或当化合物包含酸性取代基时, 为碱加成盐的形式。本发明的化合物预期作为药品使用, 因此优选可药用盐。不适于药用的盐可以是有用的, 例如, 用于分离或纯化本发明的游离化合物或其可药用盐, 因此也包括在本发明内。可药用盐包括, 例如, 盐酸盐和甲苯磺酸盐。当盐的剂量以重量计时, 例如毫克每日或毫克每单位剂量, 除非另有说明, 否则盐的剂量以相应的游离碱的重量给出。

[0102] 本发明还提供了上述方法, 例如, 方法 I, 例如 1. 1-1. 39 中的任一项, 或方法 II, 例如 2. 1-2. 19 中的任一项, 其中, 游离或可药用盐的形式的式 I 的化合物在组合物中施用, 其中, 所述游离或可药用盐的形式的式 I 的化合物与可药用稀释剂或载体混合。

[0103] 本发明还提供了用于方法 I 或 1. 1-1. 37 中的任一项的包含游离或可药用盐的形式的式 I 的化合物 (例如, 方法 I 或 1. 1-1. 37 中的任一项所述的化合物) 和与其混合的可药用稀释剂或载体的药物组合物 (组合物 I)。

[0104] 本发明还提供了用于方法 II (例如, 2. 1-2. 19) 中的任一项的包含游离或可药用盐的形式的式 I 的化合物 (例如, 方法 II, 例如, 2. 1-2. 19 中的任一项所述的化合物) 和与其混合的可药用稀释剂或载体的药物组合物 (组合物 II)。

[0105] 在另一个方面, 本发明提供了式 I 的化合物或包含如方法 I 或 1. 1-1. 37 中的任一项所述的游离或可药用盐的形式的式 I 的化合物的药物组合物在制备用于治疗如方法 I 或 1. 1-1. 37 中的任一项所述的涉及 5- 羟色胺 5-HT_{2A}、多巴胺 D₂ 和 / 或 5- 羟色胺重摄取转运蛋白 (SERT) 通路的一种或多种障碍的药物中的用途。

[0106] 在另一个方面, 本发明提供了式 I 的化合物或包含如方法 II 或 2. 1-2. 19 中的任一项所述的游离或可药用盐的形式的式 I 的化合物的药物组合物在制备用于治疗如方法 II 或 2. 1-2. 19 中的任一项所述的一种或多种睡眠障碍的药物中的用途。

[0107] 在另一个方面, 本发明提供了方法, 其涉及式 I 的化合物或包含如方法 I-A 或 II-A 所述的游离或可药用盐的形式的式 I 的化合物的药物组合物用于治疗患有以下所列出的疾病和 / 或帕金森病的患者中的睡眠障碍、抑郁、精神病或其组合的用途, 如方法 I-A 或 II-A 或 3. 1-3. 34 所述。

[0108] 发明详述

[0109] 制备本发明的化合物的方法

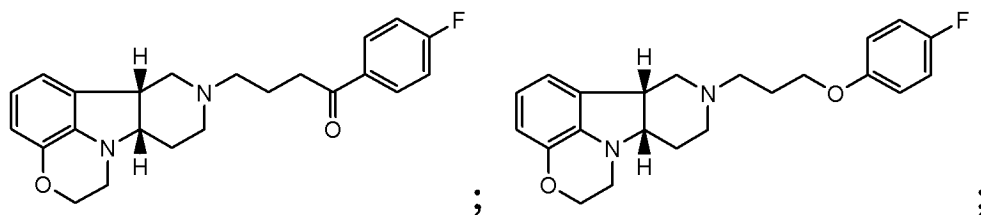
[0110] 式 I 的化合物及其可药用盐可以使用以下专利或申请所述和示例的方法来制备: 美国专利第 6, 548, 493、7, 238, 690、6, 552, 017、6, 713, 471 号、U. S. RE39680、U. S. RE39679、PCT/US08/03340、U. S. 申请第 10/786, 935 号和 U. S. 美国临时申请第 61/036, 069 号。如果不是商业可获得, 用于这些方法的起始原料可以通过选自化学领域的程序使用类似于已知化合物的合成的技术来制备。将本文引用的所有参考文献的全部内容引入本文作为参考。

[0111] 相应地, 术语“治疗”应理解为包括疾病的症状的预防和治疗或改善, 以及对疾病的病因的治疗。

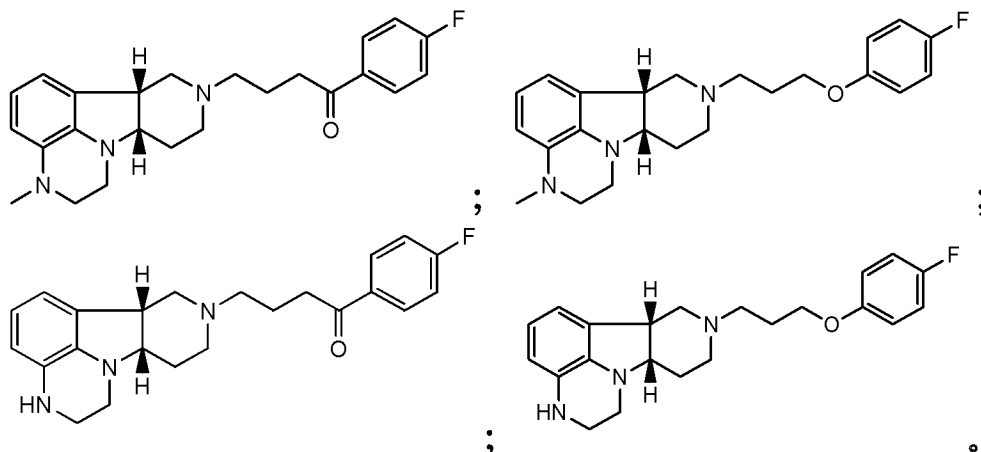
[0112] 术语“患者”可包括人类或非人类患者。

[0113] 本发明的化合物指游离或可药用盐的形式的式 I 的化合物, 其包括:

[0114]



[0115]



[0116] 本发明的化合物可以用于方法 I 或 1. 1-1. 37 中的任一项, 特别可以用于治疗 (1) 睡眠障碍, 例如, 睡眠维持性失眠; (2) 患有精神病或帕金森病的患者的抑郁; (3) 精神病, 例如, 患有抑郁的患者的精神分裂症; 或 (4) 与精神病例如精神分裂症或帕金森病相关的情绪障碍。本发明的化合物还可以用于方法 II 或 2. 1-2. 19 中的任一项, 特别是用于治疗睡眠障碍, 例如, 睡眠维持性失眠。

[0117] 术语“患有精神病的患者的抑郁”可以包括患有共存的精神障碍诸如精神分裂症的抑郁患者, 或者, 它可以包括精神病性抑郁患者, 其中, 这些患者患有严重的抑郁, 其中, 所述抑郁伴随幻觉和 / 或妄想。

[0118] 术语“睡眠维持性失眠”指不能保持睡眠或不能在睡眠周期中间醒后恢复睡眠。

[0119] 术语“式 I 的化合物”和“本发明的化合物”可以互换使用, 并可以用作唯一的治疗剂, 或者它们也可以联合其他活性剂来使用或用于与其他活性剂共同施用。

[0120] 式 I 的化合物的选择性的受体结合特性的发现不仅提供了本发明所要求的对于 5-HT_{2A}、SERT 和 / 或 D₂ 受体的相关障碍的有效治疗而没有显示或显示最小的锥体外系副作用, 而且还提供了对于用于治疗相关障碍的组疗法的设计的见解, 其中, 式 I 的化合物可以联合另外的治疗剂使用, 特别是以与当单独的活性剂用作单一疗法时相比更低的剂量来提高联合活性剂的治疗活性而不造成常规的单一疗法中通常发生的不良副作用。例如, 由于本发明的化合物结合 5-HT_{2A}、D₂ 和 / 或 SERT 且可用于治疗患有以下障碍的组合的患者: 例如, (a) 具有共存的抑郁和 / 或睡眠障碍的精神病; (b) 具有共存的精神病的抑郁; (c) 患有精神病、帕金森病和 / 或抑郁的患者的睡眠障碍; 或 (d) 其任何组合, 式 I 的化合物可以与其他抗抑郁剂、抗精神病剂、其他催眠剂和 / 或用于治疗帕金森病或情绪障碍的活性剂同时、相继或同期施用。在另一个实例中, 通过联合施用式 I 的化合物和游离或盐形式的一种或多种另外的治疗剂可以减少副作用或使其最小化, 其中另外的治疗剂的剂量或者式 I 的化合物和另外的治疗剂的剂量比活性剂 / 化合物作为单一疗法施用时的剂量低。

[0121] 在一个特定的实施方案中,式 I 的化合物用于治疗接受多巴胺能药物的患者中的运动障碍,例如,药物选自左旋多巴和左旋多巴辅助药物(卡比多巴、COMT 抑制剂、MAO-B 抑制剂)、多巴胺激动剂和抗胆碱能药物,例如,用于帕金森病的治疗。

[0122] 如上所述,式 I 的化合物相比其他非典型抗精神病药物在与 5-HT_{2A}受体和 D₂受体的亲和力之间具有更大的差别(约 60 倍)。它们减少左旋多巴诱导的运动障碍行为。不希望受理论限定,假设这是由于以下而实现的:强的 5-HT_{2A}拮抗作用而具有对 L-DOPA 诱导的运动校正的最小干扰,其由于相对低的 D₂受体活性。帕金森病由黑质致密部分的多巴胺神经元的损失导致。PD 的主要运动症状由 L-DOPA 治疗。投射到黑质网状部的背外侧纹状体中的中型多棘神经元的活化,导致丘脑皮层神经元的去抑制和的运动活性增加。这种“直接”纹状体通路的过度活性可能参与运动障碍的表现。5-HT_{2A}受体局限于纹状体中型多棘神经元。因此,相信式 I 的化合物通过阻断 5-HT_{2A}受体阻断运动障碍。

[0123] 在本发明的另一个方面,方法 I,例如 1.1-1.37 中的任一项,或方法 II,例如 2.1-2.19 中的任一项,还包括一种或多种游离或可药用盐的形式选自以下的治疗剂:调节 GABA 活性(例如,增强活性,并促进 GABA 传输)的化合物、GABA-B 激动剂、5-HT 调节剂(例如,5-HT_{1a}激动剂、5-HT_{2a}拮抗剂、5-HT_{2a}反向激动剂,等)、褪黑激素激动剂、离子通道调节剂(如阻滞剂)、5-羟色胺-2 拮抗剂/重摄取抑制剂(SARI)、食欲肽受体拮抗剂、H3 激动剂、去甲肾上腺素能拮抗剂、甘丙肽激动剂、CRH 拮抗剂、人生长激素、生长激素激动剂、雌激素、雌激素激动剂、神经激肽-1 药物、抗抑郁剂、抗精神病药物例如非典型的抗精神病药物(分别为方法 I-A 和 II-A)。

[0124] 在该方面的进一步的实施方案中,本发明提供了如下的方法 I-A 或 II-A,还包括一种或多种游离或可药用盐的形式的治疗剂。

[0125] 3.1 方法 I-A 或 II-A,其中,治疗剂是调节 GABA 活性的化合物(例如,增强活性,并促进 GABA 传输);

[0126] 3.2 方法 I-A 或 II-A 或 3.1,其中,GABA 化合物选自以下的一种或多种:多塞平、阿普唑仑、溴西洋、氯巴占、氯硝西洋、氯氮革、地西洋、氟硝西洋、氟西洋、劳拉西洋、咪达唑仑、硝西洋、奥沙西洋、替马西洋、三唑仑、英地普隆、佐匹克隆、艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦、加波沙朵、氨己烯酸、噻加宾、EVT 201(Evotec Pharmaceuticals)和艾司唑仑;

[0127] 3.3 方法 I-A 或 II-A,其中,治疗剂是另外的 5HT_{2a}拮抗剂;

[0128] 3.4 方法 I-A 或 II-A 或 3.3,其中,所述另外的 5HT_{2a}拮抗剂选自以下的一种或多种:酮色林、利培酮、依利色林、氟利色林(volinanserine)(Sanofi-Aventis,法国)、普凡色林、MDL 100907(Sanofi-Aventis,法国)、HY10275(Eli Lilly)、APD125(ArenaPharmaceuticals,圣地亚哥,CA)和 AVE8488(Sanofi-Aventis,法国);

[0129] 3.5 方法 I-A 或 II-A,其中,治疗剂是褪黑激素激动剂;

[0130] 3.6 方法 I-A 或 II-A 或 3.5,其中,所述褪黑激素激动剂选自以下的一种或多种:褪黑激素、雷美替胺(**ROZEREM**®,Takeda Pharmaceuticals,日本)、VEC-162(Vanda Pharmaceuticals,马里兰州罗克维尔)、PD-6735(II 期,Discovery 公司)和阿戈美拉汀;

[0131] 3.7 方法 I-A 或 II-A,其中,治疗剂是离子通道阻滞剂;

[0132] 3.8 方法 I-A 或 II-A 或 3.7,其中,所述离子通道阻滞剂是拉莫三嗪、加巴喷丁和普瑞巴林中的一种或多种。

- [0133] 3.9 方法 I-A 或 II-A, 其中, 治疗剂是食欲肽受体拮抗剂;
- [0134] 3.10 方法 I-A 或 II-A 或 3.9, 其中, 所述食欲肽受体拮抗剂选自食欲肽、1,3-二芳基脲、SB-334867-a (GlaxoSmithKline, 英国)、GW649868 (Glaxo SmithKline) 和苯甲酰胺衍生物;
- [0135] 3.11 方法 I-A 或 II-A, 其中, 治疗剂是 5-羟色胺-2 受体拮抗剂 / 重摄取抑制剂 (SARI);
- [0136] 3.12 方法 I-A 或 II-A 或 3.11, 其中, 所述 5-羟色胺-2 受体拮抗剂 / 重摄取抑制剂 (SARI) 选自一种或多种 Org 50081 (Organon- 荷兰)、利坦色林、奈法唑酮 (nefazodone)、Serzone 和曲唑酮;
- [0137] 3.13 方法 I-A 或 II-A, 其中, 治疗剂是 5HT_{1a} 激动剂;
- [0138] 3.14 方法 I-A 或 II-A 或 3.13, 其中, 所述 5HT_{1a} 激动剂选自瑞匹诺坦、沙立佐坦、伊他匹隆、丁螺环酮和 MN-305 (MediciNova, 圣地亚哥, CA) 中的一种或多种;
- [0139] 3.15 方法 I-A 或 II-A, 其中, 治疗剂是神经激肽-1 药物;
- [0140] 3.16 方法 I-A 或 II-A 或 3.15, 其中, 所述神经激肽-1 药物是卡索匹坦 (Casopitant) (GlaxoSmithKline);
- [0141] 3.17 方法 I-A 或 II-A, 其中, 治疗剂是抗精神病药物;
- [0142] 3.18 方法 I-A 或 II-A 或 3.17, 其中, 所述抗精神病药物选自氯丙嗪、氟哌啶醇、氟哌利多、氟奋乃静、洛沙平、美索达嗪、吗茆酮、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、丙嗪、硫利达嗪、替沃噻吨、三氟拉嗪、氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮和帕潘立酮;
- [0143] 3.19 方法 I-A 或 II-A, 其中, 治疗剂是抗抑郁剂;
- [0144] 3.20 方法 I-A 或 II-A 或 3.19, 其中, 所述抗抑郁剂选自阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、西酞普兰、氯米帕明、地昔帕明、多塞平、度洛西汀、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、丙米嗪、异卡波肼、马普替林、米氮平、奈法唑酮、去甲替林、帕罗西汀、硫酸苯乙肼 (phenlazine sulfate)、普罗替林 (protriptyline)、舍曲林、反苯环丙胺、曲唑酮、曲米帕明和文拉法辛 (velafaxine);
- [0145] 3.21 方法 I-A 或 II-A、3.17 或 3.18, 其中, 抗精神病药物是非典型抗精神病药物;
- [0146] 3.22 方法 I-A 或 II-A 或 3.17-3.21 中的任一项, 其中, 非典型抗精神病药物选自氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮和帕潘立酮;
- [0147] 3.23 方法 I-A 或 II-A, 其中, 治疗剂选自方法 3.1-3.22 中的任一项, 例如, 选自莫达非尼、阿莫非尼、多塞平、阿普唑仑、溴西洋、氯巴占、氯硝西洋、氯氮~~平~~^草、地西洋、氟硝西洋、氟西洋、劳拉西洋、咪达唑仑、硝西洋、奥沙西洋、替马西洋、三唑仑、英地普隆、佐匹克隆、艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦、加波沙朵、氨己烯酸、噻加宾、EVT 201 (Evotec Pharmaceuticals)、艾司唑仑、酮色林、利培酮、依利色林、氟利色林 (Sanofi-Aventis, 法国)、普凡色林、MDL 100907 (Sanofi-Aventis, 法国)、HY10275 (Eli Lilly)、APD125 (Arena Pharmaceuticals, 圣地亚哥, CA)、AVE8488 (Sanofi-Aventis, 法国)、瑞匹诺坦、沙立佐坦、伊他匹隆、丁螺环酮、MN-305 (MediciNova, 圣地亚哥, CA)、褪黑激素、雷美替胺 (**ROZEREM®**, Takeda Pharmaceuticals, 日本)、VEC-162 (Vanda Pharmaceuticals, 马里兰州罗克维尔)、PD-6735 (II 期, Discovery 公司)、阿戈美拉汀、拉莫三嗪、加

巴喷丁、普瑞巴林、食欲肽、1,3-二芳基脲、SB-334867-a (GlaxoSmithKline, 英国)、GW649868 (GlaxoSmithKline)、苯甲酰胺衍生物、Org 50081 (Organon- 荷兰)、利坦色林、奈法唑酮、Serzone、曲唑酮、卡索匹坦 (GlaxoSmithKline)、阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、西酞普兰、氯米帕明、地昔帕明、多塞平、度洛西汀、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、丙米嗪、异卡波肼、马普替林、米氮平、奈法唑酮、去甲替林、帕罗西汀、硫酸苯乙肼、普罗替林、舍曲林、反苯环丙胺、曲唑酮、曲米帕明、文拉法辛、氯丙嗪、氟哌啶醇、氟哌利多、氟奋乃静、洛沙平、美索达嗪、吗茛酮、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、丙嗪、硫利达嗪、替沃噻吨、三氟拉嗪、氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮和帕潘立酮；

[0148] 3.24 方法 I-A 或 II-A, 其中, 治疗剂是 H3 激动剂；

[0149] 3.25 方法 I-A 或 II-A, 其中, 治疗剂是 H3 拮抗剂；

[0150] 3.26 方法 I-A 或 II-A, 其中, 治疗剂是去甲肾上腺素能拮抗剂；

[0151] 3.27 方法 I-A 或 II-A, 其中, 治疗剂是甘丙肽激动剂；

[0152] 3.28 方法 I-A 或 II-A, 其中, 治疗剂是 CRH 拮抗剂；

[0153] 3.29 方法 I-A 或 II-A, 其中, 治疗剂是人生长激素；

[0154] 3.30 方法 I-A 或 II-A, 其中, 治疗剂是生长激素激动剂；

[0155] 3.31 方法 I-A 或 II-A, 其中, 治疗剂是雌激素；

[0156] 3.32 方法 I-A 或 II-A, 其中, 治疗剂是雌激素激动剂；

[0157] 3.33 方法 I-A 或 II-A, 其中, 治疗剂是神经激肽-1 药物；

[0158] 3.34 方法 I-A 或 II-A, 其中, 治疗剂与式 I 的化合物组合, 且治疗剂是抗帕金森剂, 诸如 L-多巴, co-careldopa, Duodopa, 恩他卡朋、卡比多巴和左旋多巴的复方制剂 (stalova), 盐酸金刚烷胺糖浆 (symmetrel), 苯扎托品 (benzotropine), 比哌立登, 溴隐亭 (bromocriptine), 恩他卡朋, 培高利特, 普拉克索, 丙环定, 罗匹尼罗, 司来吉兰和托卡朋。

[0159] 3.35 方法 I-A 或 II-A, 其中, 式 I 的化合物可用于治疗患有以下所列出的疾病患者和 / 或帕金森病的患者中的睡眠障碍、抑郁、精神病或其任何的组合。

[0160] 3.36 方法 I-A 或 II-A, 其中, 障碍选自至少一种或多种精神病, 例如, 精神分裂症、抑郁、情绪障碍、睡眠障碍 (例如, 睡眠维持和 / 或入睡), 或其任何组合；

[0161] 3.37 前述方法中的任一项, 其中, 障碍是睡眠障碍；

[0162] 3.38 前述方法中的任一项, 其中, 障碍是与精神病例如精神分裂症或帕金森病有关的睡眠障碍。

[0163] 在本发明的另一个方面, 式 I 的化合物与方法 I-A 或 II-A 或 3.1-3.23 中的任一项所述的一种或多种另外治疗剂的组合可以作为组合物施用。这种组合的组合物可以包括组合的各药物的混合物以及药物的两种或多种单独组合物, 其中各单个组合物可以例如一起向患者施用。

[0164] 本领域的技术人员, 在了解式 I 的化合物连同那些其他药物的受体结合特性的情况下, 能设计最佳受体活性的组合治疗以提高疗效和减少副作用。

[0165] 在特定的实施方案中, 方法 I-A 和方法 II-A 包括向有需要的患者施用游离或可药用盐的形式的式 I 的化合物和非典型抗精神病药物, 例如, 选自氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮或帕潘立酮的化合物, 例如, 其中, 减少了非典型抗精神病药物的剂量和 / 或减少了副作用。

[0166] 在另一个实施方案中,方法 I-A 和方法 II-A 包括向有需要的患者施用游离或可药用盐的形式的式 I 的化合物和抗抑郁剂,例如,阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、西酞普兰、氯米帕明、地昔帕明、多塞平、度洛西汀、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、丙米嗪、异卡波肼、马普替林、米氮平、奈法唑酮、去甲替林、帕罗西汀、硫酸苯乙肼、普罗替林、舍曲林、反苯环丙胺、曲唑酮、曲米帕明或文拉法辛。

[0167] 或者,除了式 I 的化合物之外,抗抑郁剂可作为辅助药物。

[0168] 在另一个的实施方案中,方法 I-A 和方法 II-A 包括向有需要的患者施用游离或可药用盐的形式的式 I 的化合物和调节 GABA 活性的化合物,例如,选自多塞平、阿普唑仑、溴西泮、氯巴占、氯硝西泮、氯氮革、地西泮、氟硝西泮、氟西泮、劳拉西泮、咪达唑仑、硝西泮、奥沙西泮、替马西泮、三唑仑、英地普隆、佐匹克隆、艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦、加波沙朵、氨己烯酸、噻加宾、EVT 201 (Evotec Pharmaceuticals)、艾司唑仑或其任何组合的化合物。在另一个优选的实施方案中,方法 I-A 和方法 II-A 包括向有需要的患者施用游离或可药用盐形式的式 I 的化合物和多塞平。多塞平的剂量可以在本领域的普通技术人员已知的任何范围内变化。在一个实例中,10mg 剂量的多塞平可以与任何剂量的式 I 的化合物组合。

[0169] 在另一个实施方案中,方法 I-A 和方法 II-A 包括向有需要的患者施用式 I 的化合物和非典型兴奋剂(包括作为每日给药方案的一部分),例如,莫达非尼、阿屈非尼或阿莫非尼。包括式 I 的化合物和所述药物的方案促进更规律的睡眠,并避免副作用诸如与高水平的所述药物有关的精神病或躁狂症,例如在治疗双相抑郁、与精神分裂症有关的认知及过度嗜睡和在诸如帕金森病和癌症的病症下的疲劳时如此。

[0170] 方法 I-A 和方法 II-A 的式 I 的化合物和/或另外的治疗剂的剂量可以与药物的批准使用剂量、临床或文献试验剂量或用作单一治疗的药物所用的剂量相同或比其较低。在优选的实施方案中,方法 I-A 和方法 II-A 的式 I 的化合物和/或另外的治疗剂的剂量可以比单一治疗时所使用的剂量低。因此,在特定的实施方案中,式 I 的化合物的剂量小于每日一次 100mg,优选小于 50mg,更优选小于 40mg,还更优选小于 30mg,还更优选小于 20mg,还更优选小于 10mg,还更优选小于 5mg,最优选小于 2.5mg。在特定的实施方案中,方法 I-A 和 II-A 的另外的治疗剂是多塞平,且多塞平的剂量为约 0.001mg 至 49mg。优选地,多塞平的量为约 0.0001mg 至 20mg,约 0.001mg 至 10mg,更优选约 0.01mg 至 9mg,还更优选约 0.01mg 至 6mg。

[0171] 在另一个优选的实施方案中,方法 I-A 和 II-A 的式 I 的化合物和另外的治疗剂的剂量都比用作单一治疗的单独药物的剂量低。因此,在特定的实施方案中,例如,方法 I-A 或 II-A 包括施用:游离或可药用盐的形式的 (1) 式 I 的化合物,剂量为每日一次小于 100mg,优选小于 50mg,更优选小于 40mg,还更优选小于 30mg,还更优选小于 20mg,还更优选小于 10mg,还更优选小于 5mg,最优选小于 2.5mg;和 (2) 多塞平,剂量为小于 50mg,更优选小于 20mg,还更优选小于 10mg,最优选小于 6mg。在特别的实施方案中,方法 I-A 或 II-A 包括向有需要的患者施用:游离或可药用盐的形式的 (1) 式 I 的化合物,剂量为小于 5mg,更优选小于 2.5mg;和 (2) 多塞平,剂量为小于 10mg,优选小于 6mg。

[0172] 在一些优选的实施方案中,方法 I-A 或 II-A 是用于治疗精神病有关的睡眠障碍的方法,例如与精神分裂症或帕金森病有关的睡眠障碍。在另一个优选的实施方案中,方法

I-A 或 II-A 是用于治疗精神病的方法,例如,患有失眠的患者中的精神分裂症和帕金森病。在另外的一个优选实施方案中,方法 I-A 或 II-A 是用于治疗一种或多种睡眠障碍的方法。

[0173] 术语“常规的抗精神病剂”、“常规的抗精神病药物”或“抗精神病药物”包括但不限于:氟哌利多、氟奋乃静、洛沙平、美索达嗪、吗茛酮、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、丙嗪、硫利达嗪、替沃噻吨、三氟拉嗪、氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮和齐拉西酮。其他常规的抗精神病药物还包括氯丙嗪、氟哌啶醇和帕潘立酮。常规的抗精神病药物分为典型和非典型抗精神病药物。典型的抗精神病药物包括但不限于氯丙嗪、氟哌利多、氟奋乃静、氟哌啶醇、洛沙平、美索达嗪、吗茛酮、奋乃静、匹莫齐特、丙氯拉嗪、丙嗪、硫利达嗪、替沃噻吨和三氟拉嗪。非典型的抗精神病药物包括但不限于氯氮平、阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮和帕潘立酮。因此,不能耐受常规抗精神病药物的副作用的患者是指不能耐受上述药物的副作用的患者。因此,这些患者会受益于式 I 的化合物的单一治疗(例如,方法 I),其中,式 I 的化合物靶向 5HT_{2A} 受体,而对于 D₂ 受体没有或有最小的相互作用。此外,这些患者也会受益于包括式 I 的化合物和一种或多种另外的治疗剂的组合治疗(例如,方法 I-A 或 II-A),其中,另外的治疗剂或另外的治疗剂和式 I 的化合物的剂量比当它们作为单一治疗施用时低。因此,不良的副作用可以减少或最小化。

[0174] 术语“GABA”是指 γ -氨基丁酸。方法 I-A 或 II-A 的 GABA 化合物是结合 GABA 受体的化合物,且包括但不限于多塞平、阿普唑仑、溴西洋、氯巴占、氯硝西洋、氯氮草、地西洋、氟硝西洋、氟西洋、劳拉西洋、咪达唑仑、硝西洋、奥沙西洋、替马西洋、三唑仑、英地普隆、佐匹克隆、艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦、加波沙朵、氨己烯酸、噻加宾、EVT 201 (Evotec Pharmaceuticals) 或艾司唑仑中的一种或多种。

[0175] 方法 I-A 或 II-A 中的另外的 5HT_{2a} 拮抗剂包括但不限于酮色林、利培酮、依利色林、氟利色林 (Sanofi-Aventis, 法国)、普凡色林、MDL 100907 (Sanofi-Aventis, 法国)、HY10275 (Eli Lilly)、APD125 (Arena Pharmaceuticals, 圣地亚哥, CA) 或 AVE8488 (Sanofi-Aventis, 法国) 中的一种或多种。

[0176] 5HT_{1a} 激动剂可以是,例如,瑞匹诺坦、沙立佐坦、伊他匹隆,丁螺环酮或 MN-305 (MediciNova, 圣地亚哥, CA) 中的一种或多种。

[0177] 方法 I-A 或 II-A 中的褪黑激素激动剂包括但不限于褪黑激素、雷美替胺 (**ROZEREM**® , Takeda Pharmaceuticals, 日本)、VEC-162 (Vanda Pharmaceuticals, 马里兰州罗克维尔)、PD-6735 (II 期, Discovery 公司) 或阿戈美拉汀中的一种或多种。

[0178] 方法 I-A 或 II-A 中的离子通道阻滞剂包括但不限于拉莫三嗪、加巴喷丁或普瑞巴林中的一种或多种。

[0179] 方法 I-A 或 II-A 中的食欲肽受体拮抗剂包括但不限于,例如,食欲肽、1,3-二芳基脲、SB-334867-a (GlaxoSmithKline, 英国)、GW649868 (GlaxoSmithKline) 或苯甲酰胺衍生物中的一种或多种。

[0180] 方法 I-A 或 II-A 中的 5-羟色胺-₂ 拮抗剂/重摄取抑制剂 (SARI) 包括但不限于 Org 50081 (Organon- 荷兰)、利坦色林、奈法唑酮、Serzone 或曲唑酮中的一种或多种。

[0181] 方法 I-A 或 II-A 中的神经激肽-1 药物包括但不限于卡索匹坦 (GlaxoSmithKline)。

[0182] 术语“抗抑郁剂”或“其他抗抑郁剂”可以包括游离或可药用盐形式的阿米替林、阿

莫沙平、安非他酮、西酞普兰、氯米帕明、地昔帕明、多塞平、度洛西汀、依他普仑、氟西汀、氟伏沙明、丙米嗪、异卡波肼、马普替林、米氮平、奈法唑酮、去甲替林、帕罗西汀、硫酸苯乙肼、普罗替林、舍曲林、反苯环丙胺、曲唑酮、曲米帕明、文拉法辛。

[0183] 在实施本发明中采用的剂量当然会根据以下而有所不同,例如,根据待治疗的特定疾病或状况、所用的本发明的特定的化合物、施用模式和所需的治疗。除非另有说明,否则用于施用的本发明的化合物的量(作为游离碱或作为盐的形式施用),指或是基于游离碱形式的本发明的化合物的量(即,量的计算是基于游离碱的量)。本发明的化合物可以通过任何合适的途径施用,包括口服、胃肠外或透皮,但优选是口服。一般地,对于方法 I 或 1.1-1.37 中的任何一项而言,例如,对于治疗疾病的组合而言,诸如至少抑郁、精神病的组合,例如:如上文所述的(1)精神病,例如,患有抑郁的患者的精神分裂症;(2)患有精神病、例如精神分裂症的患者的抑郁;(3)与精神病、例如精神分裂症或帕金森病相关的情绪障碍;和(4)与精神病、例如精神分裂症或帕金森病相关的睡眠障碍,大约以每日一次约 1mg 至 100mg 的剂量口服施用表明可获得令人满意的结果,优选每日一次 2.5mg-50mg,例如 2.5mg、5mg、10mg、20mg、30mg、40mg 或 50mg,优选通过口服施用。对于方法 II 或 2.1-2.19 中的任何一项而言,例如,对于单独治疗睡眠障碍而言,大约以每日一次约 2.5mg-5mg 的剂量口服施用游离或可药用盐的形式的式 I 的化合物表明可获得令人满意的结果,例如,2.5mg、3mg、4mg 或 5mg,优选是通过口服施用。对于方法 I-A 而言,以每日一次小于 100mg 的剂量口服施用表明可获得令人满意的结果,优选小于 50mg,例如,小于 40mg、小于 30mg、小于 20mg、小于 10mg、小于 5mg、小于 2.5mg。对于方法 II-A 而言,以小于 5mg、优选小于 2.5mg 的剂量口服施用表明可获得令人满意的结果。

[0184] 术语“可药用盐”指上文公开的化合物的衍生物,其中,母体化合物通过制成其酸或碱盐来修饰。可药用盐的实例包括但不限于:碱性残基诸如胺的无机或有机酸盐;酸性残基诸如羧酸的碱盐或有机盐;等等。可药用盐包括母体化合物的常规的无毒的盐或者季铵盐,其由例如无毒的无机或有机酸形成。例如,所述常规的无毒的盐包括那些源自无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的盐;和由有机酸诸如醋酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸、羟乙磺酸等等制备的盐。

[0185] 本发明化合物的可药用盐可以通过常规的化学方法从包含碱性或酸性部分的母体化合物合成。一般而言,所述盐可以通过将游离碱的形式的这些化合物与化学计量量的合适的酸在水或有机溶剂或两者的混合物中反应来制备;通常情况下,优选非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。制备这些盐例如无定形或结晶形式的对甲苯磺酸盐的进一步的详细说明,可以在 PCT/US08/03340 和 / 或美国临时申请第 61/036,069 号中得到。

[0186] 包含本发明的化合物的药物组合物可以使用常规的稀释剂或赋形剂及盖伦制剂领域已知的技术来制备。因此,口服剂型包括片剂、胶囊剂、溶液剂、混悬剂等。

实施例

[0187] 实施例 1 :5-HT_{2A}、多巴胺 D₂、SERT、 α A₁、5-HT_{2C} 和 H₁ 受体的结合试验

[0188] 对于 5-HT_{2A}、多巴胺 D₂、SERT、 α A₁、5-HT_{2C} 和 H₁ 受体的结合研究是本领域的技术

人员公知的,可用于确定本发明的化合物的亲和力。选择一个式 I 的化合物--1-(4-氟-苯基)-4-((6bR,10aS)-3-甲基-2,3,6b,9,10,10a-六氢-1H,7H-吡啶并[3',4',4,5]吡咯并[1,2,3-de]喹啉-8-基)-丁-1-酮(化合物 A)进行详细的评价。相比已知抗精神病药物,该化合物显示对于如表 1 和表 2 所公开的对 5-HT_{2A}、D₂、SERT、 α A1、5-HT_{2C} 和 H1 的亲和力特性。

[0189] 进行结合研究的代表性的方法可以在 Fitzgerald 等人., J. Neurochem. 1999 年 5 月;72(5):2127-34 中得到,将其公开内容引入本文作为参考。

[0190] 1-(4-[125I] 碘-2,5-二甲氧基苯基)-2-氨基丙烷([125]DOI;2,200Ci/毫摩尔)、N-[3H] 甲螺哌隆(50Ci/毫摩尔)、[3H] 哌唑嗪(Prazosin)(77Ci/毫摩尔)和麦角酸二乙酰胺(N-甲基-[3H]([3H]-LSD;73Ci/毫摩尔)均购自 NewEngland Nuclear(Boston, MA, U. S. A.)。[3H]8-羟基-DPAT(27Ci/毫摩尔)和[3H] 美舒麦角(Mesulergine)(50Ci/毫摩尔)均购自 Pharmacia Amersham(Arlington Heights, IL, U. S. A.)。除非另有说明,否则其他试剂均购自 Research Biochemical International(Natick, MA, U. S. A.)、Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO, U. S. A.) 或 GibcoBRL。

[0191] 膜受体:稳定表达重组人 5-HT_{2A} 受体的细胞系是由用含有受体 cDNA 的质粒的磷酸钙介导的转染产生的(Fitzgerald 等人,1999)。

[0192] 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体在人类胚胎肾 293Epstein-Barr 核抗原(HEK293E)细胞中稳定表达。稳定的细胞系通过用含有人类 5-HT_{2A} 或 5-HT_{2C} 的质粒(VNV 编辑的亚型 cDNA)使用磷酸钙转染 HEK293E 细胞来产生。这些质粒还包含驱动受体表达的巨细胞病毒中间体早期启动子、用于其维持的作为染色体外因子的 Epstein-Bar 病毒 oriP 和产生潮霉素 B 抗性的来自大肠杆菌的 hph 基因(Horlick 等人,1997;Rominger 等人,1998)。将转染的细胞在 37 摄氏度下保持在潮湿的环境(5% CO₂)中的包含透析的 10%胎牛血清的 Dulbecco 改良 Eagle 培养基(DMEM)10 天。为了大量处理,使得 5-HT_{2A} 细胞适应于旋动培养,然而需要作为贴壁培养来维持 5-HT_{2C} 系。在收获当天,用磷酸盐缓冲液洗涤细胞,计数并在 -80 摄氏度下保存。

[0193] 膜制备

[0194] 在试验的当天,在冰上解冻全细胞团块(包含 1×10^8 表达感兴趣受体的细胞),并使用 Brinkmann Polytron(PT-10;设置 6,10 秒)在包含 1.0mMEDTA 的 50mM Tris-HCl(pH 7.7)中匀化。以 48,000g 离心匀浆 10 分钟,并通过重复的匀浆化和离心步骤两次洗涤产生的团块。将最后的团块悬浮于组织缓冲液中,并使用牛血清白蛋白作为标准通过 Bradford(1976)法测定蛋白质的含量。

[0195] 表达人类 5-HT_{2B} 和 5-HT_{1A} 受体的转染的 HEK293 细胞(贴壁)为这些试验提供了膜的来源。由用含有受体 cDNA 的质粒的磷酸钙介导的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞的转染产生表达大鼠 D₂短和人类 D₄受体的细胞系。由大鼠额叶皮层制备的膜和冷冻肝脏用于 α -1A 和 α -1B 的肾上腺素能受体结合。

[0196] 结合 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体的激动剂和拮抗剂放射配体的测定

[0197] N-[3H] 甲螺哌隆和 [3H] 美舒麦角分别用作 5HT_{2A} 和 5HT_{2C} 受体的拮抗剂放射性配体,而 [125]DOI 用作两种受体的激动剂放射性配体。选择高效的部分激动剂 [125]DOI 而不用完全激动剂 [3H]-5HT,因为 [3H]-5HT 产生不充分水平的与较低密度 5-HT_{2C} 系的特

异性结合。此外,5-HT 对于 5-HT_{2A} 受体的相对弱的亲和力妨碍其作为放射性配体的使用。在进行饱和度和竞争实验前,建立并优化每种受体的每种放射性配体的关于时间、温度和蛋白浓度的平衡结合条件。

[0198] 对于激动剂放射性配体结合研究,试验在一次性聚丙烯 96 孔板中 (Costar Corporation, Cambridge, M. A., U. S. A.) 进行,并通过向含有 [125]DOI (最终浓度为 0.3–0.5nM,具有或没有竞争配体) 的试验缓冲液 (50mM Tris-HCl, 0.5mM EDTA, 10mM 巴吉林 (pargyline), 10mM MgSO₄, 0.05% 抗坏血酸, pH 值 7.5) 中加入在组织缓冲液 (每孔 10–30 微克) 中的膜匀浆来启动。孵育反应混合物以在 37 摄氏度下平衡 45 分钟,并通过经已在 0.3% 的聚氮丙啶中预浸泡的 GFF 玻璃滤膜快速过滤 (细胞收集器, Inotech Biosystems, Lansing, Michigan, U. S. A.) 来终止。在冰冷的 50mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.5) 中洗涤过滤器,然后在 80% 效率的伽玛计数器中计算放射性。对于饱和度的研究,使用最高达 6nM 的最大浓度的 14 个浓度的 [125I]DOI。在 10 微摩尔米安色林的存在下,测定各浓度的特异性结合。对于竞争实验,固定浓度的 [125]DOI (0.3–5nM) 与一式两份的浓度的配体竞争 (10 皮摩尔至 10 微摩尔的 12 个浓度)。

[0199] 对于拮抗剂放射性配体,对于 [3H] 美舒麦角和 N-[3H] 甲螺哌隆进行饱和度实验,以建立这些放射性配体分别对于 5-HT_{2C} 和 5-HT_{2A} 受体的平衡结合参数。除了加入 10mM CaCl₂ 代替 10mM MgSO₄, 用于 [3H] 美舒麦角试验的试验缓冲液与用于 [125I]DOI 试验的试验缓冲液相同。除了排除 20mM NaCl, 用于 N-[3H] 甲螺哌隆试验的试验缓冲液与用于 [125I]DOI 试验的试验缓冲液相同。将 5-HT_{2C} 膜匀浆 (每孔 40 微克蛋白质) 与 14 个浓度的 [3H] 美舒麦角 (最多为 20nM 的终浓度) 在 37 摄氏度下孵育 45 分钟。对于 5-HT_{2A} 试验,将膜匀浆 (每孔 40 微克的蛋白质) 与 14 个浓度的 N-[3H] 甲螺哌隆在 37 摄氏度下孵育 30 分钟。过量 (10 微摩尔) 的米安色林或酮色林分别用来明确 5-HT_{2C} 和 5-HT_{2A} 试验中的非特异性结合。进行试验,并如对于激动剂放射性配体试验所述的那样来终止,不同的是通过液体闪烁光谱仪计算过滤器的放射性。

[0200] 数据分析

[0201] 使用迭代非线性回归的曲线拟合程序 (GraphPad Prism, 圣地亚哥, C. A., U. S. A.), 由饱和度实验计算平衡解离常数 (K_d 值) 和结合位点的最大数值 (B_{max} 值), 和由竞争实验计算表观解离常数 (K_i 值)。

[0202] 表 1

[0203]

受体	化合物 A *	氟哌啶醇	阿立哌唑	氯氮平	奥氮平	利培酮	喹硫平	齐拉西酮
K _i (nM)								
5-HT _{2A}	0.54	100	9	9.6	2.5	202	0.5	0.28
D ₂	31.9	0.7	1.6	190	31	400	5.9	5
SERT	33-72	>1,000	240-405	>1,000	>10,000	>1,000	~1,000	112 (克隆的) >1,000 (血小板)
α _{1A}	73	11	26	19	60	20	2.3	6
5-HT _{2C}	173	3949	130	13	7.1	2000	63	10
H1	>100	780	28	1	2	10	14	15

[0204] 表 2

[0205]

相比其他抗精神病药物，所选择的本发明化合物的 SERT 活性			
	使用 ³ H-N-甲基-西酞普兰的人血小板膜结合	用 ³ H-N-甲基-西酞普兰的大鼠前脑突触体膜结合	CHO 细胞膜中的重组人 SERT 结合 ³ H-IMI
K _i (nM)			
化合物 A	72	46	33
阿立哌唑	405	207	240
利培酮	10,000	10,000	
奥氮平	10,000	>10,000	

[0206]

参比	IMI	IMI	IMI
参比值	10.6	44	2.7
重复的参比值	7.1	41	

[0207] 实施例 2 : 式 I 化合物作为抗抑郁剂在抑郁的慢性动物模型中的有效性

[0208] 就表 II 而言的实验程序：

[0209] 在 Caliper Life Sciences (Hopkinton, MA) (一个获得 NovaScreen 的公司), 进行用于表征对于 5-羟色胺转运蛋白的亲力的两个不同的试验。一个试验 (#100-0056), 转运蛋白 SERT, 是使用 0.7nM 浓度的作为放射性配体的 [3H]-N-甲基-西酞普兰在大鼠前脑中的放射性配体结合试验。[3H]-N-甲基-西酞普兰具有 1.7n 的 K_d 值 (亲和力) 和 33.1fmol/mg 蛋白质的 B_{max}。使用参比药物丙米嗪 (IMI) (K_i = 40.9nM) 验证该试验。可以使用的其他参比药物包括帕罗西汀 (K_i = 0.1nM)、氟西汀 (K_i = 1.4nM)、氯米帕明 (K_i = 2.8nM)、5-羟色胺 (K_i = 55.6nM) 和齐美定 (K_i = 68.3nM)。

[0210] 另一个试验, 转运蛋白 SERT(h), 为使用 0.7nM 浓度的 [3H]-N-甲基-西酞普兰在人类血小板中的放射性配体结合试验。在该试验中, [3H]-N-甲基-西酞普兰的 K_d 值为 2.5nM, B_{max} 为 425fmol/mg 蛋白质。使用氯米帕明 (K_i = 0.2nM)、西酞普兰 (K_i = 3.0nM) 和丙米嗪 (K_i = 4.0nM) 验证该试验。

[0211] 在 Cerep (Celle L'Evescault, France) 进行第三个试验。第三个试验为使用 2nM 浓度的 [3H]-丙米嗪作为放射性配体在 CHO 中在人重组 5-羟色胺转运蛋白中的放射性配体结合试验。使用未标记的丙米嗪 (K_i = 2.7nM) 验证该试验。

[0212] 实验设计: 使用用于忧郁的社会失败 (居留者-入侵者) 小鼠模型测定式 I 的化合物 (化合物 A) 的抗忧郁活性, 在所述小鼠模型中, 在啮齿动物中诱导的回避社交已经被证明是响应于慢性但不是急性的抗抑郁药物治疗。社会挫败的范例是基于以下观察, 心理社会应激使得小鼠对于社会接触的动机产生持久的改变。小鼠经受 10 天的培训期, 期间它们每天接触到社会应激, 即每天接触到不同的侵略性小鼠 (“侵略者”)。然后, 通过测定它们接近陌生的小鼠的倾向观察它们的社会行为, 即在紧密接近陌生的入侵者的 “互动区” 花费时间。通过录像带记录小鼠, 并对其社会行为 (即在互动区的时间) 和厌恶行为 (即, 在角落区的时间) 评分。正常的小鼠显示与陌生小鼠的社会互动 (即, 在互动区多花费时间), 而那些接触重复的社会失败条件的小鼠显示厌恶反应 (即, 在角落区多花费时间), 并且比正常小鼠在接触陌生的测试小鼠上 (即, 居民入侵者或目标) 花费更少的时间。

[0213] “社会失败” 的小鼠的厌恶响应是可逆的; 厌恶的行为持续数星期, 且可以在暴露于社会压力的 10 天结束之后出现甚至 4 周。“社会失败” 的小鼠的异常行为响应于慢性抗抑郁药物。每天用抗抑郁药物氟西汀或丙米嗪治疗 30 天的小鼠, 当再次接触到陌生的小鼠时, 显示改善的社会互动行为 (即, 在互动区比在角落区花费更多的时间)。值得注意的是, 慢性但不是急性的氟西汀治疗改善社会行为。由于通过社会失败的范例、像人类的抑郁所测定的社会行为不同地响应于慢性抗抑郁治疗, 这种范例可以更准确地反映新型抗抑郁治疗的有益活性, 提供比传统模型 (例如, 强制游泳和尾部悬吊模型) 的优势, 所述常规模型响应于药物的急性药理作用, 未必预示慢性的抗抑郁疗效。

[0214] 在社会失败范例中测试本发明的代表性的化合物——化合物 A。向正常的雄性小鼠或每日一次经受社会失败应激达 10 天的小鼠 (N = 8-12C57B1/6 小鼠/组) 每日一次注射化合物 A (1mg/kg 或 IP) 或载体溶液 (5% DMSO/5% 吐温-20/15% PEG400/75% 的水), 持续 29 天。在第 30 天, 测试所有小鼠的对于陌生的小鼠的社会响应。每日一次用化合物 A 治疗持续 30 天的正常小鼠是健康的、表现正常且体重增加正常。这些小鼠在互动区花费与接受载体注射的小鼠相当的时间。正如预期的, 经受社会应激 10 天的小鼠表现出严重的社会失

败行为,在陌生小鼠附近花费小于正常未应激的小鼠的一半的时间。但是,用化合物 A 慢性治疗的社会失败的小鼠,在社会行为方面表现出显著增加,相比接受载体注射的社会失败小鼠,当接触陌生的小鼠时在互动区花费几乎两倍的时间。因此,接受化合物 A 的社会失败的小鼠在互动区花费的时间与接受载体注射的正常小鼠没有区别。因此,相比正常(未应激的)小鼠,社会失败的小鼠在远距离的对照区花费明显更多的时间。本发明化合物的施用明显逆转这种行为偏好。

[0215] 总之,这些数据表明,每日施用化合物 A 诱导社会应激的小鼠中的行为响应,其与抗抑郁药的疗效一致,并且比得上抗抑郁药诸如氟西汀诱导的疗效。

[0216] 实施例 3:减轻 L-多巴诱导的运动障碍的效力

[0217] 在每日注射所述化合物和 L-DOPA 的运动障碍小鼠中,使用标准的异常不自主运动量表(AIMS)测定的轴向、口舌和肢体异常不自主运动的减少表明:共同施用式 I 的化合物减少与运动障碍行为(口舌、轴向和肢体)相关的 AIMS 和运动活动(运动 AIMS)的发展和表现。按照下面的时间表,向单侧 6-羟基多巴胺损伤的小鼠施用式 I 的化合物(化合物 A):

[0218] 对照:

[0219] 第 1 天 - 第 9 天:用 L-DOPA/ 苄丝肼治疗

[0220] 第 10 天:用 L-DOPA/ 苄丝肼治疗 +AIMS(运动障碍)的评价实验 1(慢性):运动障碍的发展

[0221] 第 1 天 - 第 10 天:用 L-DOPA/ 苄丝肼加 ITI-007/ITI-007PD 治疗

[0222] 第 11 天:用 L-DOPA/ 苄丝肼治疗 +AIMS(运动障碍)的评价实验 2(急性):运动障碍的表现

[0223] 第 1 天 - 第 10 天:用 L-DOPA/ 苄丝肼治疗

[0224] 第 11 天:用 L-DOPA/ 苄丝肼加 ITI-007 治疗 +AIMS(运动障碍)的评价

[0225] 在向单侧 6-羟基多巴胺损伤的小鼠慢性共同施用左旋多巴(10mg/kg IP)之后,化合物 A(0.3mg/kg IP)减少运动障碍行为。该化合物有效地减少(约 50%)PD 小鼠(即慢性治疗组)中的运动障碍行为的发展。它对于已确立的运动障碍的行为(即急性治疗组)具有较不强劲但仍然显著的效果(约 25%减少)。总之,这些数据表明式 I 的化合物具有预防和治疗 PD 中的左旋多巴诱导的运动障碍的效用。如上所述,除了减少左旋多巴诱导的运动障碍,式 I 的化合物还会减少 PD 的精神病和抑郁、改善差的夜间睡眠以及减少过多的白天嗜睡。

[0226] 实施例 4- 低剂量对于睡眠维持性失眠和与精神病学和神经病学疾病有关的睡眠障碍的临床试验

[0227] 如上所述,在低剂量时,式 I 的化合物主要是 5-羟色胺 5-HT_{2A} 拮抗剂。在较高剂量时,化合物还可作为多巴胺 D₂受体的突触前部分激动剂、突触后拮抗剂发挥作用,并抑制 5-羟色胺转运蛋白。本研究评价式 I 的化合物(化合物 A)在患有睡眠维持性失眠(SMI)的患者中的剂量范围。本研究的主要目的是确定:该化合物是否减少作为睡眠保持功效的量度的入睡后的醒来时间(WASO),该化合物是否增加作为 5-HT_{2A} 脑受体占用的生物标志的慢波睡眠(SWS)。

[0228] 该研究是一项随机、双盲、完整交叉设计。18 名患有 SMI、18 岁至 65 岁的患者被包

括在疗效试验中。所有受试者接受化合物 A 和安慰剂的三次单剂量,在晚上在整晚的 PSG 记录前施用,在各次给药之间有一星期冲洗期。分析 SWS、WASO、其他 PSG 测定和安全性。

[0229] 化合物 A 剂量依赖地降低 WASO ($p = 0.032$), 并增加 SWS ($p = 0.002$)。化合物 A 在夜间保持正常的睡眠结构。化合物 A 是安全的, 且耐受性良好。化合物 A 剂量依赖性和强烈地减少患有 SMI 的患者的 WASO, 表明了改善的睡眠维持的疗效。在最高测试剂量时对于 WASO 效应的大小表明, 式 I 的化合物的独特的药理特性对维持睡眠是有用的, 其高于和超出由 5-HT_{2A} 拮抗作用提供的作用。此外, SWS 睡眠的增加表明, 出现脑 5-HT_{2A} 受体的明显的占据。式 I 的化合物可用于患有 SMI 的患者和用于治疗与精神病学和神经病学疾病有关的睡眠障碍。

[0230] 通过 PSG (由睡着的时间 / 在床上的时间定义的睡眠效率) 测定的改善的睡眠

[0231]

测定结果(n=18)	自基线的平均变化(分钟)				剂量-响应趋势分析 p 值
	安慰剂	1 mg	5 mg	10 mg	
SWS	-3.75	0.47	5.53	8.94	p = 0.002
WASO	-1.86	-12.69	-14.31	-33.22	p = 0.001
总睡眠时间	-9.22	4.17	0.56	27.61	p < 0.001
总清醒时间	9	-4.08	-1.42	-28.31	p < 0.001
睡眠效率	-1.94	0.82	0.14	5.80	p < 0.001

[0232] 该化合物没有导致对于 REM 的潜伏期的变化 ($p = 0.143$), 没有导致 REM 过程中的变化 ($p = 0.124$)。该化合物不损害入睡的潜伏期 ($p = 0.455$)。该化合物增加前半夜的慢波睡眠 (第一个四分之一, $p = 0.022$; 第二个四分之一, $p = 0.029$), 增加后半夜的第 2 期睡眠 (第三个四分之一, $p = 0.048$; 第四个四分之一, $p = 0.004$)。该化合物在患有睡眠维持性失眠的患者中是安全的, 且耐受性良好。没有严重的副作用。没有剂量相关的副作用或安全参数的变化。该化合物不损害如在早晨在 PSG 后通过数符号替换测试 (Digit Symbol Substitution Test, DSST)、字配对结合试验 (Word Pair Associates Test, WPAT) 或 Leeds 精神活动测试 (Leeds Psychomotor Test) 所测定的认知功能。

[0233] 使用正电子发射断层成像术测定, 健康志愿者中的纹状体 D₂ 受体占据是剂量依赖

的。显示用于睡眠障碍评价的剂量在其中存在高的纹状体 D₂ 的占据的剂量以下。

[0234]

剂量	10 mg	20 mg	30 mg
%纹状体 D ₂ 占据	~ 12 %	~ 20 %	~ 32%