



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102985085 A

(43) 申请公布日 2013. 03. 20

(21) 申请号 201180032698. X *A61K 31/137* (2006. 01)

(22) 申请日 2011. 06. 27 *A61K 31/21* (2006. 01)

(30) 优先权数据 *A61P 25/18* (2006. 01)
12/827, 505 2010. 06. 30 US *A61P 25/20* (2006. 01)
A61P 25/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日
2012. 12. 28

(86) PCT申请的申请数据
PCT/KR2011/004676 2011. 06. 27

(87) PCT申请的公布数据
W02012/002687 EN 2012. 01. 05

(71) 申请人 爱思开生物制药株式会社
地址 韩国首尔

(72) 发明人 S·J·李 S·M·梅尔尼克

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
代理人 苏萌 张广育

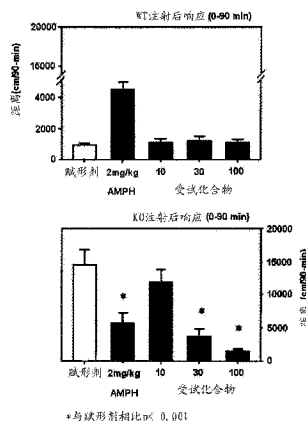
(51) Int. Cl.
A61K 31/223 (2006. 01)
A61K 31/27 (2006. 01)

权利要求书 4 页 说明书 22 页 附图 1 页

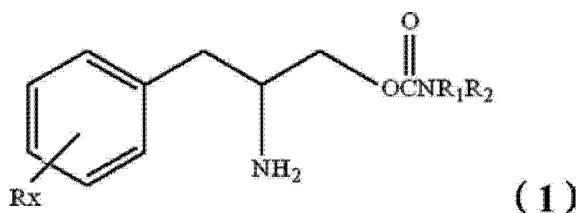
(54) 发明名称
治疗双相型障碍的方法

(57) 摘要

本发明涉及在受试者中治疗双相型障碍的方法, 包括给药治疗有效量的氨基甲酸酯化合物, 或其药学上可接受的盐或酰胺。



1. 一种治疗双相型障碍的方法,包括对需要治疗的哺乳动物给药治疗有效量的具有结构式(1)的化合物或其药学上可接受的盐或酰胺:



其中,

R 选自氢;1至8个碳原子的低级烷基;选自F、Cl、Br和I的卤素;1至3个碳原子的烷氧基;硝基;羟基;三氟甲基和1至3个碳原子的硫代烷氧基;

x 为1至3的整数,条件是当x为2或3时,R可以相同或不同;

R₁和R₂可彼此相同或不同并且独立选自氢、1至8个碳原子的低级烷基、3至7个碳原子的芳基、3至7个碳原子的芳基烷基和3至7个碳原子的环烷基;且

R₁和R₂可连接形成5至7元杂环,所述杂环被选自下列的基团取代:氢、1至8个碳原子的烷基和3至7个碳原子的芳基,其中所述杂环化合物包含1至2个氮原子和0至1个氧原子,且所述氮原子彼此不直接连接或不与所述氧原子直接连接。

2. 权利要求1的方法,其中R为氢。

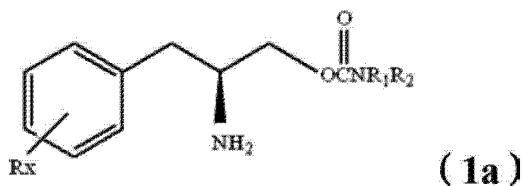
3. 权利要求1的方法,其中R、R₁和R₂为氢。

4. 权利要求1的方法,其中所述具有结构式(1)的化合物为基本上不含其它对映异构体的对映异构体,或为对映异构混合物,其中具有结构式(1)的化合物的一种对映异构体占优势。

5. 权利要求4的方法,其中一种对映异构体占优势至约90%或更高。

6. 权利要求5的方法,其中一种对映异构体占优势至约98%或更高。

7. 权利要求4的方法,其中所述对映异构体为如结构式(1a)所示的(S)或(L)对映异构体:

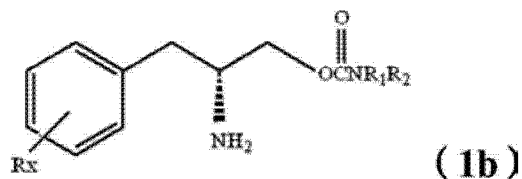


8. 权利要求7的方法,其中一种对映异构体占优势至约90%或更高。

9. 权利要求8的方法,其中一种对映异构体占优势至约98%或更高。

10. 权利要求7的方法,其中R、R₁和R₂为氢。

11. 权利要求4的方法,其中所述对映异构体为如结构式(1b)所示(R)或(D)对映异构体:



12. 权利要求11的方法,其中一种对映异构体占优势至约90%或更高。

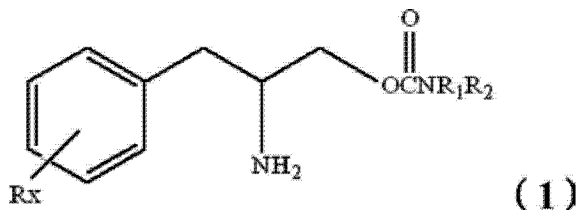
13. 权利要求 12 的方法,其中一种对映异构体占优势至约 98% 或更高。

14. 权利要求 11 的方法,其中所述对映异构体为 (R)-(β-氨基苯丙基) 氨基甲酸酯。

15. 权利要求 14 的方法,其中所述 (R)-(β-氨基苯丙基) 氨基甲酸酯对映异构体占优势至约 90% 或更高。

16. 权利要求 15 的方法,其中所述 (R)-(β-氨基苯丙基) 氨基甲酸酯对映异构体占优势至约 98% 或更高。

17. 一种药物组合物,所述药物组合物用于治疗双相型障碍,所述治疗包括向需要治疗的哺乳动物给药治疗有效量的具有结构式(1)的化合物或其药学上可接受的盐或酰胺:



其中,

R 选自氢;1 至 8 个碳原子的低级烷基;选自 F、Cl、Br 和 I 的卤素;1 至 3 个碳原子的烷氧基;硝基;羟基;三氟甲基和 1 至 3 个碳原子的硫代烷氧基;

x 为 1 至 3 的整数,条件是当 x 为 2 或 3 时,R 可以相同或不同;

R₁ 和 R₂ 彼此相同或不同并且独立选自氢、1 至 8 个碳原子的低级烷基、3 至 7 个碳原子的芳基、3 至 7 个碳原子的芳基烷基和 3 至 7 个碳原子的环烷基;且

R₁ 和 R₂ 可连接形成 5 至 7 元杂环,所述杂环被选自下列的基团取代:氢、1 至 8 个碳原子的烷基和 3 至 7 个碳原子的芳基,其中所述杂环化合物包含 1 至 2 个氮原子和 0 至 1 个氧原子,且所述氮原子彼此不直接连接或不与所述氧原子直接连接。

18. 权利要求 17 的药物组合物,其中 R 为氢。

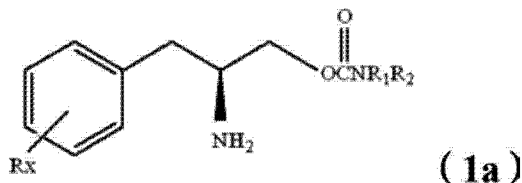
19. 权利要求 17 的药物组合物,其中 R、R₁ 和 R₂ 为氢。

20. 权利要求 17 的药物组合物,其中所述具有结构式(1)的化合物为基本上不含其它对映异构体的对映异构体,或为对映异构混合物,其中具有结构式(1)的化合物的一种对映异构体占优势。

21. 权利要求 20 的药物组合物,其中一种对映异构体占优势至约 90% 或更高。

22. 权利要求 21 的药物组合物,其中一种对映异构体占优势至约 98% 或更高。

23. 权利要求 20 的药物组合物,其中所述对映异构体为如结构式(1a)所示的 (S) 或 (L) 对映异构体:

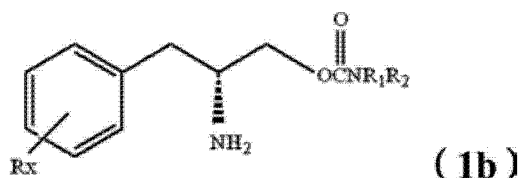


24. 权利要求 23 的药物组合物,其中一种对映异构体占优势至约 90% 或更高。

25. 权利要求 24 的药物组合物,其中一种对映异构体占优势至约 98% 或更高。

26. 权利要求 23 的药物组合物,其中 R、R₁ 和 R₂ 为氢。

27. 权利要求 20 的药物组合物,其中所述对映异构体为如结构式(1b)所示的 (R) 或 (D) 对映异构体:



28. 权利要求 27 的药物组合物,其中一种对映异构体占优势至约 90% 或更高。

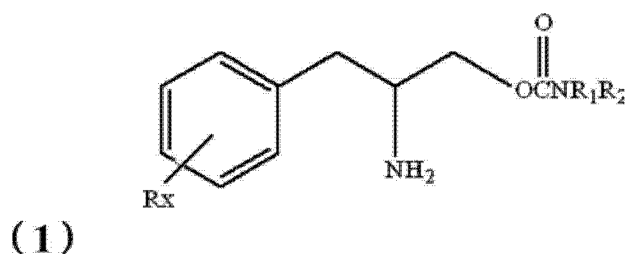
29. 权利要求 28 的药物组合物,其中一种对映异构体占优势至约 98% 或更高。

30. 权利要求 27 的药物组合物,其中所述对映异构体为 (R)-(β-氨基苯丙基) 氨基甲酸酯。

31. 权利要求 30 的药物组合物,其中所述对映异构体 (R)-(β-氨基苯丙基) 氨基甲酸酯占优势至约 90% 或更高。

32. 权利要求 31 的药物组合物,其中所述对映异构体 (R)-(β-氨基苯丙基) 氨基甲酸酯占优势至约 98% 或更高。

33. 一种具有结构式(1)的化合物或其药学上可接受的盐或酰胺,所述化合物用于治疗双相型障碍:



其中,

R 选自氢;1 至 8 个碳原子的低级烷基;选自 F、Cl、Br 和 I 的卤素;1 至 3 个碳原子的烷氧基;硝基;羟基;三氟甲基和 1 至 3 个碳原子的硫代烷氧基;

x 为 1 至 3 的整数,条件是当 x 为 2 或 3 时,R 可以相同或不同;

R₁ 和 R₂ 彼此相同或不同并且独立选自氢、1 至 8 个碳原子的低级烷基、3 至 7 个碳原子的芳基、3 至 7 个碳原子的芳基烷基和 3 至 7 个碳原子的环烷基;且

R₁ 和 R₂ 可连接形成 5 至 7 元杂环,所述杂环被选自下列的基团取代:氢、1 至 8 个碳原子的烷基和 3 至 7 个碳原子的芳基,其中所述杂环化合物包含 1 至 2 个氮原子和 0 至 1 个氧原子,且所述氮原子彼此不直接连接或不与所述氧原子直接连接。

34. 权利要求 33 的化合物,其中 R 为氢。

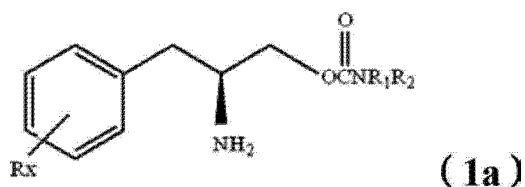
35. 权利要求 33 的化合物,其中 R、R₁ 和 R₂ 为氢。

36. 权利要求 33 的化合物,其中所述具有结构式(1)的化合物为基本上不含其它对映异构体的对映异构体,或为对映异构混合物,其中具有结构式(1)的化合物的一种对映异构体占优势。

37. 权利要求 36 的化合物,其中一种对映异构体占优势至约 90% 或更高。

38. 权利要求 37 的化合物,其中一种对映异构体占优势至约 98% 或更高。

39. 权利要求 36 的化合物,其中所述对映异构体为如结构式(1a)所示的 (S) 或 (L) 对映异构体:

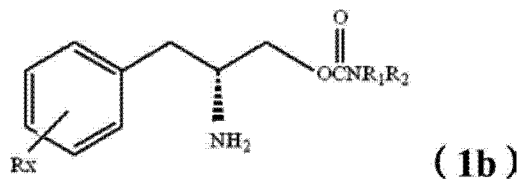


40. 权利要求 39 的化合物,其中一种对映异构体占优势至约 90% 或更高。

41. 权利要求 40 的化合物,其中一种对映异构体占优势至约 98% 或更高。

42. 权利要求 39 的化合物,其中 R、R₁ 和 R₂ 为氢。

43. 权利要求 36 的化合物,其中所述对映异构体为如结构式(1b)所示的 (R) 或 (D) 对映异构体:



44. 权利要求 43 的化合物,其中一种对映异构体占优势至约 90% 或更高。

45. 权利要求 44 的化合物,其中一种对映异构体占优势至约 98% 或更高。

46. 权利要求 43 的化合物,其中所述对映异构体为 (R)-(β-氨基苯丙基) 氨基甲酸酯。

47. 权利要求 46 的化合物,其中所述对映异构体 (R)-(β-氨基苯丙基) 氨基甲酸酯占优势至约 90% 或更高。

48. 权利要求 47 的化合物,其中所述对映异构体 (R)-(β-氨基苯丙基) 氨基甲酸酯占优势至约 98% 或更高。

治疗双相型障碍的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及治疗双相型障碍(bipolar disorder)的方法。更具体而言,本发明涉及单独使用氨基甲酸酯化合物或与其它药物结合以治疗双相型障碍的方法。

背景技术

[0002] 双相型障碍(BPD)是慢性的周期性精神障碍,其以躁狂和抑郁为特征。I型双相型障碍被限定为至少一种终生躁狂性发作或混合性发作(Miklowitz&Johnson, 2006)。躁狂必须持续至少一周或需要住院治疗,在该时期内的症状包括易怒、欣快、睡眠需求减少、夸大观念、冲动行为、话多、思维跳跃、活动增加和注意力分散。混合性发作包括躁狂症状及同时伴随抑郁。II型双相型障碍包括轻度躁狂和重度抑郁。轻度躁狂类似于躁狂但被认为更加温和,因为轻度躁狂患者没有社交障碍或职业障碍但功能上显示出了变化(Miller et al., 2009)。在重度抑郁期间,患者经历强烈的以下感觉:悲伤/价值缺失、兴趣丧失、疲劳、失眠、焦虑、体重增加/减少和自杀观念/企图。基于National Comorbidity Survey的重复试验,终身患病率预计为约4%(Kessler et al., 2005a)。其中,双相型障碍与注意力多动障碍(attention hyperactivity disorder)和物质滥用具有高共病性(Kessler et al., 2005b)。

[0003] 双相型障碍的治疗旨在治疗该障碍的躁狂、轻度躁狂和抑郁症状以及旨在通过减少或预防该障碍的周期性来保持治疗。基于一些早期临床试验,长期以来锂已经被认为是双相型障碍的标准疗法,所述早期临床试验此后由于其方法学问题而受到猛烈的批评(Vieta&Rosa, 2007)。然而,虽然锂确实对躁狂有效,然而在治疗抑郁上却并不这样有效(Frye et al., 2004)。此外,用锂治疗的患者可便显出一些疾病迹象,突然停止治疗可诱导躁狂发作,此外,并不是所有患者都对治疗耐受(Vieta&Rosa, 2007)。卡马西平(carbamazepine)和2-丙基戊酸钠(valproate)对BPD也可能有益然而必须额外进行长期的临床研究(Azorin&Kaladjian, 2009)。第二代抗精神病药,包括奥氮平(olanzapine)、奎硫平(quetiapine)、利培酮(resperidone)和氯氮平(clozapine)已经在治疗BPD上表现出一些希望然而其副作用是普遍的,所述副作用包括镇静作用、体重增加和代谢障碍(Vieta&Rosa, 2007)。抗抑郁药——氟西汀(flouxetine)、帕罗西汀(paroxetine)和文拉法辛(venlafaxine)表现出一定的治疗双相型抑郁的效力(Harel&Levkovitz, 2008; Azorin & Kaladjian, 2009)。然而,对于抗抑郁药,尤其是文拉法辛,却报道转变率(switch rate)有所增加,所述转变率的定义为从抑郁到躁狂或轻度躁狂的变化,然而对于是什么构成转变和如何从安慰剂组中退出的人没有一致认识。循环加速或快速循环是与抗抑郁药治疗BPD相关的另一个风险(Harel&Levkovitz, 2008)。与转变率相似,对循环加速缺少一致的定义和防治数据。因此,需要更多具有系统的客观量度的防治研究以充分评估这些风险的发生率。

[0004] 多巴胺似乎与双相型障碍有关联(Cuellar et al., 2005; Cousins et al., 2009; Rapoport et al., 2009)。虽然多巴胺的作用复杂,然而使用兴奋剂如安非他明

(amphetamine)倾向于模拟躁狂发作。另一方面,多巴胺激动剂缓解了在帕金森病诱导的抑郁中观测到的多巴胺的明显缺乏。未经治疗的双相型抑郁患者显示脑脊液中多巴胺代谢物高香草酸(HVA)的含量下降。为了防止BPD中躁狂和抑郁之间的过度循环,应寻求多巴胺能剂以在多巴胺能神经系统中提供平衡。还已经报道了在双相型障碍中存在去甲肾上腺素失衡(Cueller et al.,2005)。

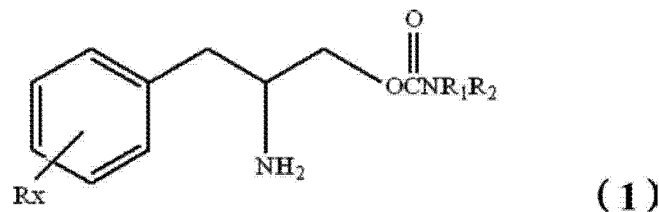
[0005] 在英国和美国的精神病医生的调查中,确定了在BPD中大量未满足的需求(Chengappa&Williams,2005)。BPD中不至于此的亚群(underserved subsets)是那些快速循环的患者和那些共病物质滥用的患者。人们认为通过耐受更好且在疾病的所有阶段均有效且降低复发率并且起效快的治疗将对BPD有益。

[0006] 因此,需要治疗躁狂和抑郁发作及其它共病——包括注意力多动障碍(attention-hyperactivity)和物质滥用——并且降低副作用谱。

发明内容

[0007] 本发明涉及具有结构式(1)的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗双相型障碍、改善与双相型障碍相关的症状、和/或减轻或消除双相型障碍症状的新用途:

[0008]



[0009] 其中,

[0010] R选自氢;1至8个碳原子的低级烷基;选自F、Cl、Br和I的卤素;1至3个碳原子的烷氧基;硝基;羟基;三氟甲基和1至3个碳原子的硫代烷氧基;

[0011] X代表R的数目,且其为1-3的整数,条件是当x为2或3时,R可以相同或不同;

[0012] R₁和R₂彼此可相同或不同并且独立选自氢、1至8个碳原子的低级烷基、3至7个碳原子的芳基、3至7个碳原子的芳基烷基和3至7个碳原子的环烷基;

[0013] R₁和R₂可连接形成5至7元杂环,所述杂环被选自下列的基团取代:氢、1至8个碳原子的烷基、3至7个碳原子的芳基,其中所述杂环化合物包括1至2个氮原子和0至1个氧原子,且所述氮原子彼此不直接连接或不与所述氧原子直接连接。

[0014] 在一个实施方案中,本发明涉及治疗双相型障碍的方法,其包括向需要治疗的哺乳动物给药治疗有效量的具有结构式(1)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0015] 在另一个实施方案中,本发明提供了在受试者中改善与双相型障碍相关的症状的方法,其包括向需要这种治疗的受试者给药治疗有效量的具有结构式(1)的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0016] 在其它实施方案中,本发明提供了在受试者中减轻或消除双相型障碍症状的方法,其包括向需要这种治疗的受试者给药治疗有效量的具有结构式(1)的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0017] 在其它实施方案中,本发明涉及用于治疗双相型障碍的药物组合物,其包含式(1)化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0018] 在另一个实施方案中,本发明提供了用于在受试者中改善与双相型障碍相关的症状的药物组合物,其包含治疗有效量的式(1)化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0019] 在其它实施方案中,本发明提供了用于在受试者中减轻或消除双相型障碍症状的药物组合物,其包含治疗有效量的式(1)化合物或其药学上可接受的盐。

[0020] 在其它实施方案中,本发明涉及式(1)化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物或其药学上可接受的盐用于治疗双相型障碍或用于制备用于治疗双相型障碍药物组合物。

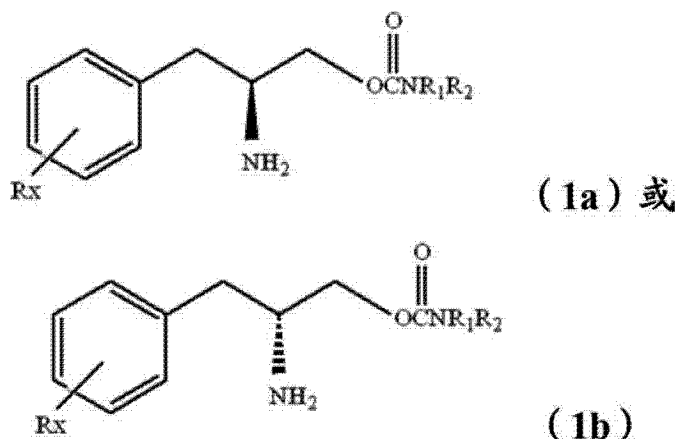
[0021] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(1)化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物或其药学上可接受的盐用于改善与双相型障碍相关的症状或用于制备用于改善与双相型障碍相关的症状的药物组合物。

[0022] 在其它实施方案中,本发明提供了式(1)化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物或其药学上可接受的盐用于减轻或消除双相型障碍的症状或用于制备用于减轻或消除双相型障碍的症状的药物组合物。

[0023] 所述式(1)的化合物为基本上不含其它对映异构体的对映异构体或为对映异构混合物,其中具有结构式(1)的化合物的一种对映异构体占优势。一种对映异构体占优势至约 90% 或更高,优选约 98% 或更高。

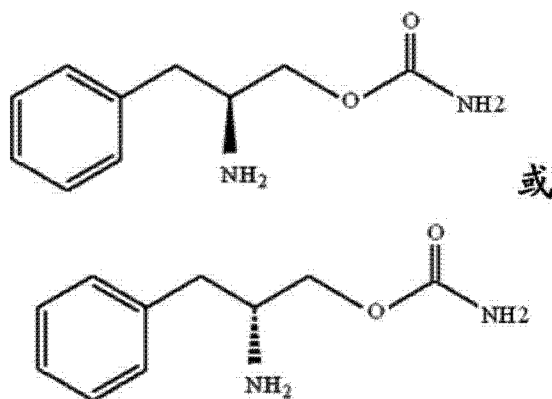
[0024] 所述对映异构体为 (S) 或 (L)-对映异构体,如结构式(1a)所示;或 (R) 或 (D)-对映异构体,如结构式(1b)所示:

[0025]



[0026] R、R₁ 和 R₂ 优选全部选自氢,其如下列式所示:

[0027]



[0028] 本发明的实施方案包括一种方法,其使用基本上不含其它对映异构体的式 1 的对映异构体,即式 1b 的对映异构体,或其中式 1b 的对映异构体占优势的对映异构混合物。

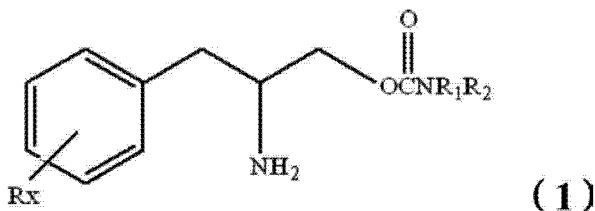
(注：在以下结构式 1b 的结构式中连接至 β 碳的氨基伸入纸平面内部。其为右旋 (D) 对映异构体, 绝对构型为 (R))。

具体实施方式

[0029] 由本发明的以下描述和所附权利要求将更全面地理解本发明的这些目的和其它目的。

[0030] 本发明涉及治疗双相型障碍的方法, 其包括对需要治疗的哺乳动物给药治疗有效量的具有结构式 (1) 的化合物, 或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体或混合物, 或其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐、或酰胺; 用于治疗双相型障碍的药物组合物, 其包括式 (1) 的化合物、或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体或混合物, 或其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐、或酰胺作为活性成分; 和 / 或用于治疗双相型障碍或用于制备用于治疗双相型障碍的药物组合物的式 (1) 的化合物、或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体或混合物, 或其水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐、或酰胺;

[0031]



[0032] 其中,

[0033] R 选自氢; 1 至 8 个碳原子的低级烷基; 选自 F、Cl、Br 和 I 的卤素; 1 至 3 个碳原子的烷氧基; 硝基; 羟基; 三氟甲基和 1 至 3 个碳原子的硫代烷氧基;

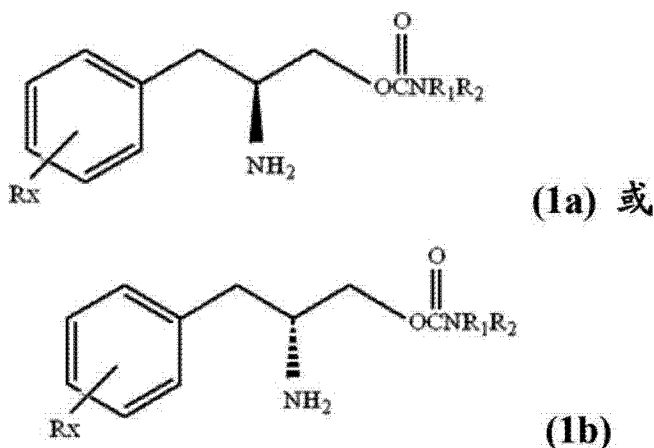
[0034] X 代表 R 的数目, 且其为 1-3 的整数, 条件是当 x 为 2 或 3 时, R 可以相同或不同;

[0035] R_1 和 R_2 彼此可相同或不同并且独立选自氢、1 至 8 个碳原子的低级烷基、3 至 7 个碳原子的芳基、3 至 7 个碳原子的芳基烷基和 3 至 7 个碳原子的环烷基;

[0036] R_1 和 R_2 可连接形成 5 至 7 元杂环, 所述杂环被选自下列的基团取代: 氢、1 至 8 个碳原子的烷基、3 至 7 个碳原子的芳基, 其中所述杂环化合物包括 1 至 2 个氮原子和 0 至 1 个氧原子, 且所述氮原子彼此不直接连接或不与所述氧原子直接连接。

[0037] 本发明还包括选自式 1a 或 1b, 或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体或混合物, 或其水合物、溶剂化物和药学上可接受的盐和酰胺的化合物的用途;

[0038]

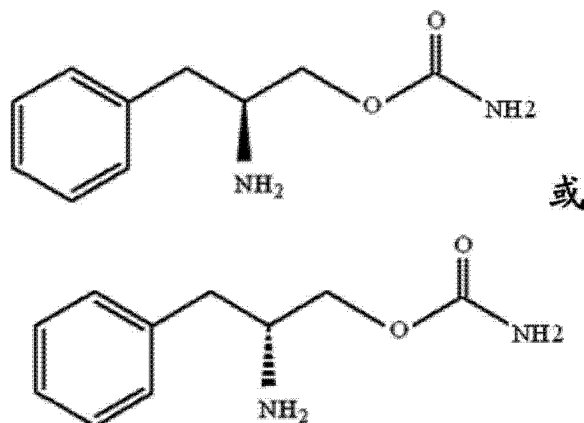


[0039] 其中, R_x 、 R_1 和 R_2 与上文定义相同。

[0040] 本发明的方法、组合物和 / 或用途还优选包括使用选自式 1 化合物的 D (或右旋) 对映异构体 (绝对构型为 R) 或其对映异构混合物。在式 1b 的结构式中, 连接至 β 碳的氨基伸入纸平面内。其为右旋 (D) 对映异构体, 绝对构型为 (R)。

[0041] 在结构式 1 中, R 、 R_1 和 R_2 优选为氢, 如下列结构式所示:

[0042]



[0043] O-氨基甲酰基-(D)-苯丙氨醇还被命名为 (R)-(β -氨基-苯丙基)氨基甲酸酯单盐酸。对于对映异构混合物, 其中 O-氨基甲酰基-(D)-苯丙氨醇优选占优势达约 90% 或更高, 并且更优选约 98% 或更高。

[0044] 式 1 化合物可通过本领域技术人员已知的方法合成。一些用于合成式 (1) 化合物的反应方案已描述于以下公开的专利中: 美国专利 5705640、美国专利 5756817、美国专利 5955499 和美国专利 6140532。上述反应方案以及制备具体化合物的代表性实例的详细内容已经描述于以下公开的专利中: 美国专利 5705640、美国专利 5756817、美国专利 5955499、美国专利 6140532, 所有专利以全文引用的方式并入本文。

[0045] 式 (1) 化合物的盐和酰胺可通过在合适的溶剂中用酸 (HX) 处理所述化合物或通过本领域技术人员已知的方法进行制备。

[0046] 从结构式 1 中明显可见的是本发明的一些化合物具有至少一个并可能具有更多个不对称的碳原子。本发明旨在将所述化合物的立体化学纯的异构形式及其外消旋体包括于本发明的范围内。立体化学纯异构形式可以通过应用本领域已知的原理获得。非对映异构体可以通过物理分离方法如分级结晶和色谱技术进行分离, 对映异构体可以通过用光学活性的酸或碱对非对映异构体盐选择性结晶或通过手性色谱彼此分离。纯立体异构体还可

以由合适的立体化学纯的起始原料合成制备,或通过使用立体选择性反应合成制备。

[0047] 在制备本发明化合物的任何过程期间,可能必须和/或需要保护任何相关分子上的敏感基团或反应性基团。这可以借助于常规的保护基,如那些描述于 Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; 和 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, 1999 来实现。所述保护基可使用本领域已知的方法在随后方便的阶段除去。

[0048] 本发明部分上基于发现上文讨论的式 1 的苯基烷基氨基甲酸酯具有新的且独特的药理性质。这些化合物在一些动物模型上已经表现出能够治疗双相型障碍和改善、减轻或消除与双相型障碍相关的症状。

[0049] 虽然不完全理解这些化合物确切的作用机理,然而已知它们与大多数其它已知治疗双相型障碍的机理不同。由于这些原因,式 1 的化合物特别适合于单独治疗或辅助治疗双相型障碍和改善、减轻或消除与双相型障碍相关的症状。

[0050] 因此,由于每种药物可使用的剂量更小,这些化合物可安全地单独使用或与其它有用的药物结合使用以提供增强的药效和降低的副作用。

[0051] 一方面,本发明涉及治疗双相型障碍的方法;所述方法包括对患双相型障碍的受试者给药治疗有效量的一种或多种本发明的氨基甲酸酯化合物或其药学上可接受的盐或酰胺、和任选的药学上可接受的载体、溶剂或赋形剂。所述方法还可以包括在给药步骤之前的鉴别患双相型障碍的受试者的步骤。

[0052] 另一方面,本发明还提供在患双相型障碍的受试者中减轻、抑制或消除与双相型障碍相关的症状的方法,所述症状包括躁狂(例如不切实际的计划、消费狂热、鲁莽、睡眠需求下降、强制言语、妄自尊大、反常的判断力差、对个人仪表漠不关心和异常的性冲动)和抑郁(悲伤和不明原因哭泣(crying spells)、过度嗜睡、失眠、厌食、过度进食并且可能增加体重、孤独、自我厌恶、冷漠或漠不关心、人格解体、对性活动失去兴趣、羞怯或社交焦虑、慢性疼痛、缺乏动力、病态/自杀意念、易怒或躁动)症状,所述方法包括向受试者给药治疗有效量的本发明的氨基甲酸酯化合物、其药学上可接受的盐或酰胺以减轻、抑制或消除与双相型障碍相关的症状;药物组合物,所述药物组合物用于减轻、抑制或消除与双相型障碍相关的症状——包括躁狂(例如不切实际的计划、消费狂热、鲁莽、睡眠需求下降、强制言语、妄自尊大、反常的判断力差、对个人仪表漠不关心和异常的性冲动)和抑郁(悲伤和不明原因哭泣、过度嗜睡、失眠、厌食、过度进食并且可能增加体重、孤独、自我厌恶、冷漠或漠不关心、人格解体、对性活动失去兴趣、羞怯或社交焦虑、慢性疼痛、缺乏动力、病态/自杀意念、易怒或躁动)症状,所述药物组合物包括治疗有效量的本发明的氨基甲酸酯化合物或其药学上可接受的盐或酰胺;和/或本发明的氨基甲酸酯化合物或其药学上可接受的盐或酰胺,所述化合物或其药学上可接受的盐或酰胺用于减轻、抑制或消除与双相型障碍相关的症状——包括躁狂(例如不切实际的计划、消费狂热、鲁莽、睡眠需求下降、强制言语、妄自尊大、反常的判断力差、对个人仪表漠不关心和异常的性冲动)和抑郁(悲伤和不明原因哭泣、过度嗜睡、失眠、厌食、过度进食并且可能增加体重、孤独、自我厌恶、冷漠或漠不关心、人格解体、对性活动失去兴趣、羞怯或社交焦虑、慢性疼痛、缺乏动力、病态/自杀意念、易怒或躁动)症状或用于制备药物组合物,所述药物组合物用于以减轻、抑制或消除与双相型障碍相关的症状——包括躁狂(例如不切实际的计划、消费狂热、鲁莽、睡眠需求下降、强制

言语、妄自尊大、反常的判断力差、对个人仪表漠不关心和异常的性冲动)和抑郁(悲伤和不明原因哭泣、过度嗜睡、失眠、厌食、过度进食并且可能增加体重、孤独、自我厌恶、冷漠或漠不关心、人格解体、对性活动失去兴趣、羞怯或社交焦虑、慢性疼痛、缺乏动力、病态/自杀意念、易怒或躁动)症状。

[0053] 定义

[0054] 为方便起见,在本说明书、实施例和所附权利要求中使用的某些术语收集于此。

[0055] 应该理解本发明不限定所描述的具体的方法学、治疗方案、动物物种或属和试剂,其可以变化。还应当理解本发明使用的术语的目的仅是为了描述具体的实施方案,而并不旨在在于限制本发明的范围,本发明的范围将仅通过所附权利要求限定。

[0056] 本发明使用的术语“受试者”是指动物,优选哺乳动物,最优选人,男性或女性均可,其已经为治疗、观察或实验的对象。

[0057] 本发明使用的术语“治疗有效量”意为研究者、兽医、医生或其他临床医生正在寻找的在组织系统、动物或人中引起生物学反应或医学反应的活性化合物或药物制剂的量,所述生物学反应或医学反应包括减轻被治疗的疾病或障碍的一种或多种病征或症状。

[0058] 术语“预防有效量”意为研究者、兽医、医生或其他临床医生正在寻找的药物的量,其将防止或降低欲在组织、系统、动物或人中防止的发生生物学或医学事件的风险。

[0059] 术语“药学上可接受的盐或酰胺”意为本发明中所用化合物的无毒性盐或酰胺,其通常通过游离酸与合适的有机碱或无机碱反应制备。这些盐的实例包括但不限于:乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、钙盐、乙二胺四乙酸钙、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、丙酸盐月桂硫酸盐(estolate)、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯胂酸盐(glycollylarsanilate)、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、海巴明盐(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐(isothionate)、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物(methylbromide)、甲基硝酸盐(methylnitrate)、甲基硫酸盐(methylsulfate)、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、巴莫酸盐(pamaote)、十六烷酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、钾盐、邻羟基苯甲酸盐、钠盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、丁二酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、8-氯茶碱盐(teoclolate)、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物、戊酸盐。

[0060] 因此,本发明使用的术语“需要治疗的患者”是指目前已经具有或可以发展成上述任何病症或障碍的任何受试者或患者,所述病症或障碍包括可通过抗抑郁药物治疗的任何情绪障碍,或任何其它障碍,其中患者目前的临床状况或临床预后可得益于单独给药式(1)的一种或多种化合物或与其它治疗性干预——包括但不限于其它药物——结合给药。

[0061] 本说明书中所使用的术语“治疗”是指在预防或减轻双相型障碍的损伤、病理学或状况中的任何成功迹象,包括任何客观或主观参数如症状的减轻、缓解、减弱或使得患者对损伤、病理或状况更耐受;降低疾病退化、衰退或恶化的速度;使得恶化终点衰弱更少;或提高受试者的生理或心理健康。症状的治疗或减轻可基于客观或主观参数;所述参数包括身体检查、神经学检查和/或精神病诊断的结果。因此,所述术语“治疗”包括给药本发明的化合物或试剂以治疗男性和女性中任何形式的双相型障碍。在一些实例中,使用本发明

的化合物与其它化合物结合进行治疗以预防、抑制或阻止双相型障碍的发展。

[0062] 本发明使用的术语“治疗效果”指双相型障碍症状的有效改善或减弱。本发明使用的术语“治疗有效量”意为本发明的一种或多种化合物在需要所述双相型障碍治疗的受试者或患者中产生如上所定义的治疗效果的足够的量。

[0063] 术语“受试者”或“患者”在本发明中可交换使用并且在本发明中使用意指任何哺乳动物,包括但不限于人类,所述人类包括可对其给药本发明的组合物的人类患者或受试者。术语“哺乳动物”包括人类患者(男性和女性)和非人类的灵长类动物,以及实验动物如兔、大鼠、小鼠和其它动物。

[0064] 确定本发明药物组合物的治疗有效剂量和预防有效剂量的方法在本领域为已知。例如,所述化合物可以约 0.1mg 至 400mg 的日剂量按通常每天几次,例如 1 至 2 次的方法用于普通成人。然而,根据所使用的具体的化合物、给药方式、制剂强度、给药方式和疾病状况的发展,有效量可以不同。此外,与具体被治疗患者相关的因素,包括患者年龄、体重、饮食和给药次数将导致需要调整剂量。

[0065] 所述化合物可以通过任何常规给药途径给药至受试者,其包括但不限于,静脉给药、口服、皮下给药、肌内给药、皮内给药和肠外给药。根据给药途径,可将式(1)化合物构成任何形式。例如,适合口服给药的形式,包括固体形式,如丸剂、软胶囊、片剂、囊片剂、胶囊剂(均包括速释剂型、定时剂型和缓释剂型)、颗粒剂和粉剂。适合口服给药的形式还包括液体形式,如溶液、糖浆剂、酏剂、乳剂和混悬剂。此外,用于肠外给药的形式包括无菌的溶液剂、乳剂和混悬剂。

[0066] 为制备本发明的药物组合物,根据常规药物复合技术将一种或多种式(1)化合物或其盐作为活性成分与药物载体充分预混合。载体为必要的且惰性的药物赋形剂,其包括但不限于:粘合剂、悬浮剂、润滑剂、矫味剂、甜味剂、防腐剂、染料和包衣。在制备口服剂型组合物时,可以使用任何常规药物载体。例如,对于液体口服制剂,合适的载体和添加剂包括水、二醇类、油类、醇类、矫味剂、防腐剂、着色剂等;对于固体口服制剂,合适的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。对于肠外使用,载体通常会包括无菌水,然而,例如出于如助溶或防腐的目的,其可以包括其它成分。还可以制备可注射混悬剂,在这种情况下,可以使用合适的液体载体、悬浮剂等。

[0067] 因为片剂和胶囊剂易于给药,它们代表最有利的口服剂型单位形式,在这种情况下将明显使用固体药物载体。如果需要,片剂可以通过标准技术进行糖包衣或肠溶包衣。可以制备栓剂,在这种情况下可使用可可脂作为载体。所述片剂或丸剂可包衣或复合以提供具有延长作用优势的剂型。例如,所述片剂或丸剂可包括内剂量组分和外剂量组分,所述外剂量组分以被膜(envelop)形式在内剂量组分外。所述两组分可通过肠溶层分离,所述肠溶层所起的作用为抑制在胃中崩解并使内组分完整进入十二指肠或延迟释放。可将各种材料用于所述肠溶层或包衣,这些材料包括许多聚合酸,所述材料例如紫胶、十六烷醇和乙酸纤维素。

[0068] 所述活性药物还可以脂质体释放系统的形式给药,如小单室脂质体、大单室脂质体和多室脂质体。脂质体可由各种磷脂形成,如胆甾醇、十八胺或磷脂酰胆碱。

[0069] 所述活性药物还可以脂质体释放系统的形式给药,如小单室脂质体、大单室脂质体和多室脂质体。脂质体可由各种磷脂形成,如胆甾醇、十八胺或磷脂酰胆碱。

[0070] 活性药物还可以通过使用单克隆抗体作为单独载体进行释放,所述化合物分子与单克隆抗体偶联。活性药物还可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。这些聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、多羟基-丙基-甲基丙烯酰胺-苯酚、多羟基-乙基-天冬酰胺-苯酚、或被十六烷酰残基取代的聚环氧乙烷-多熔素。此外,活性药物可以偶联至一类可用于实现药物控释的生物可降解聚合物上,例如,聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚 ϵ -己酸内酯、多羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联共聚物或两亲性嵌段共聚物。

[0071] 这些组合物优选以单位剂型——如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、无菌的肠外溶液或混悬液、定量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂、自动注射装置或栓剂——用于口服、肠外给药、鼻内给药、舌下给药或直肠给药,或用于通过吸入或吹入给药。

[0072] 或者,所述组合物可以以适于每周一次或每月一次给药的形式存在;例如,可以采用所述活性化合物的不溶性盐(如癸酸盐)为肌肉注射提供长效制剂。

[0073] 本发明药物组合物的每个剂量单位(例如,片剂、胶囊、粉剂、注射剂、一茶匙量制剂、栓剂等)将包含必须释放如上所述有效剂量的活性成分的量。例如,本发明药物组合物每单位的剂量单位可包含约 25 至约 400mg 的活性成分。优选地,该范围为约 50 至约 200mg 的活性成分。

[0074] 在本发明的一些实施方案中,适用于实施本发明的氨基甲酸酯化合物将被单独给药或与至少一种或多种其它化合物或治疗药剂共同给药。在这些实施方案中,本发明提供在患者中治疗双相型障碍的方法和调整与双相型障碍有关的症状。所述方法包括以下步骤:将有效量的本发明公开的一种氨基甲酸酯化合物与有效量的一种或多种其它化合物或治疗药剂结合给药至需要治疗的患者。

[0075] 应当理解,本发明的化合物上的取代基和取代方式可由本领域普通技术人员进行选择以提供化学上稳定的化合物,并且其可通过本领域已知技术以及本发明提供的方法简易地合成。

[0076] 本发明包括经分离的式 1 的对映异构体的用途。在一个优选的实施方案中,使用含经分离的式 1 的 S-对映异构体的药物组合物以在受试者中提供双相型障碍的治疗。在另一个实施方案中,使用含经分离的式 1 的 R-对映异构体的药物组合物以在受试者中提供双相型障碍的治疗。

[0077] 本发明还包括式 1 的对映异构体混合物的用途。在本发明的一个方面,一种对映异构体会占优势。在混合物中占优势的对映异构体为以大于存在于混合物中的任何其它对映异构体的量(例如以大于 50% 的量)存在于混合物中的对映异构体。一方面,一种对映异构体会占优势至 90% 或至 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或更高。在一个优选的实施方案中,在含式 1 化合物的组合物中所述占优势的对映异构体为式 1 的 S-对映异构体。

[0078] 本发明提供使用式 1 所示的化合物的对映体和对映异构混合物以治疗双相型障碍的方法。式 1 的氨基甲酸酯对映异构体在苄位包含不对称手性碳,所述苄位为与苯环相邻的第二个脂肪族碳。

[0079] 经分离的对映异构体为基本上不含相应的对映异构体的对映异构体。因此,经分离对映异构体是指经由分离技术分离或以不含相应对映异构体的方式来制备的化合物。本发明使用的术语“基本上不含”意为所述化合物由明显较多比例的一种对映异构体组成。

在优选的实施方案中,所述化合物包括至少约 90 重量 % 优选的对映异构体。在本发明其它实施方案中,所述化合物包括至少约 99 重量 % 优选的对映异构体。优选的对映异构体可通过任何本领域技术人员已知的方法从外消旋混合物中分离,所述方法包括高效液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶,或优选的对映异构体可通过本发明描述的方法制备。

[0080] 氨基甲酸酯化合物作为药物:

[0081] 本发明提供作为药物的式 1 的外消旋混合物、对映异构混合物和经分离的对映异构体。将所述氨基甲酸酯化合物配制为药物以在受试者中提供抗双相型障碍作用。

[0082] 通常,本发明的氨基甲酸酯化合物可作为药物组合物通过本领域已知的给药治疗药物的方法给药,包括口服、口腔含化、局部给药、系统给药(例如透皮给药、鼻内给药或通过栓剂)、或肠外给药(例如肌内注射、皮下注射或静脉注射)。直接给药化合物至神经系统可包括,例如,通过使用或不使用泵装置经由颅内或脊柱内针或导管释放给药至脑内、心室内、脑室内、鞘内、脑池内、脊柱内或外周脊柱给药途径。

[0083] 组合物可采用下列形式:片剂、丸剂、胶囊剂、半固体、粉剂、缓释制剂、溶液剂、混悬液、乳剂、糖浆剂、酞剂、气雾剂或任何其它合适的组合物;并且包含至少一种本发明的化合物并结合有至少一种药学上可接受的赋形剂。合适的赋形剂为本领域普通技术人员已知,且所述赋形剂和形成组合物的方法可在标准参考文献中获知,如 Alfonso AR: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton PA, 1985, 其公开内容以其全文引用的方式并入本文并用于所有目的。合适的液体载体——尤其是对于可注射的溶液而言——包括水、生理盐水溶液、葡萄糖水溶液和二醇类。

[0084] 所述氨基甲酸酯可作为水性混悬液提供。本发明的水性混悬液可包含氨基甲酸酯化合物,其与适于制备水性混悬液的赋形剂混合。所述赋形剂包括,例如,悬浮剂,如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯树胶;和分散剂或润湿剂,如天然磷脂(例如卵磷脂)、环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧亚乙基硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(例如十七烷亚乙基氧十六烷醇)、环氧乙烷与脂肪酸和己糖醇生成的偏酯的缩合产物(例如聚氧亚乙基山梨糖醇单油酸酯)、或环氧乙烷与脂肪酸和己糖醇酐生成的偏酯的缩合产物(例如聚氧亚乙基山梨糖醇酐单油酸酯)。

[0085] 所述水性混悬液还可包含一种或多种防腐剂(如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯);一种或多种着色剂;一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂(如蔗糖、天冬甜素或邻磺酰苯甲酰亚胺)。为渗透压可调整剂型。

[0086] 在本发明的方法中使用的油性混悬液可通过将氨基甲酸酯化合物悬浮于植物油(如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油);矿物油(如液体石蜡)或这些油的混合物中形成。所述油性混悬剂可包含增稠剂,如蜂蜡、固体石蜡或十六醇。可加入甜味剂如甘油、山梨醇或蔗糖以提供可口的口服制剂。这些剂型可通过加入抗氧化剂如抗坏血酸来保存。作为可注射油性赋形剂的实例,参见 Minto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281:93-102, 1997。本发明的药物剂型还可为水包油乳剂形式。其油相可为如上所述的植物油或矿物油或它们的混合物。

[0087] 合适的乳化剂包括天然胶(如阿拉伯树胶和黄耆胶)、天然磷脂(如大豆卵磷脂)、脂肪酸和己糖醇酐生成的酯或偏酯(如失水山梨糖醇单油酸酯)以及这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物,如聚氧亚乙基山梨糖醇酐单油酸酯。如同在糖浆剂和酞剂中一样,所述乳剂还

可含有甜味剂和矫味剂。这些剂型还可含有缓和剂、防腐剂或着色剂。

[0088] 化合物的选择——单个化合物或与其它合适的组分结合——可被制成气雾剂型(即它们可成“雾状”)以经由吸入进行给药。气雾剂型可置于加压的可接受的推进剂中,如二氯二氟甲烷、丙烷、氮气等。

[0089] 适合用于肠外给药的本发明的制剂(例如,通过关节内(在关节中)、静脉内、肌内、皮内、腹膜内和皮下途径)可包括水性和非水性的等渗无菌注射溶液,所述注射溶液可包含抗氧化剂、缓冲剂、制菌剂和溶质(其使得剂型与预期接受者的血液等渗);水性和非水性无菌混悬剂,其可包括悬浮剂、助溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。在可接受的赋形剂和溶剂中,可使用水和林格氏液(Ringer's solution)——其为等渗氯化钠。此外,无菌不挥发油可作为溶剂或混悬介质常规使用。为此,可使用任何温和的不挥发油,其包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸(如油酸)可类似地用于可注射制剂中。这些溶液是无菌的并且通常不含不利物质。

[0090] 如果所述化合物可充分溶解,它们可使用或不使用合适的有机溶剂(如丙二醇或聚乙二醇)来直接溶于普通的生理盐水。细碎化合物的分散体可在淀粉或羧甲基纤维素钠水溶液中,或在合适的油如花生油中制成。这些制剂可通过常规已知的灭菌技术进行灭菌。所述制剂可包含所需药学上可接受的助剂物质以接近生理状况,如 pH 调节剂和缓冲剂、毒性调节剂,例如,乙酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、乳酸钠等。

[0091] 氨基甲酸酯化合物在这些制剂中的浓度可以变化很大并且会根据所选择的具体给药方式和患者的需要首先基于流体体积、粘度、体重等进行选择。对于 IV (静脉) 给药,所述剂型可为无菌可注射制剂,如无菌可注射水性或油质混悬液。所述混悬液可根据已知技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂进行制备。所述无菌制剂还可为在无毒性的肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液,如 1, 3- 丁二醇溶液。推荐的制剂可以单位剂量或多剂量存在密封容器,如安瓿瓶和小瓶中。注射溶液和混悬液可由前述的无菌粉剂、颗粒剂和片剂制得。

[0092] 适合在实施本发明中使用的氨基甲酸酯化合物可为并且优选口服给药。根据组合物的类型、单位剂量的大小、赋形剂种类和本领域技术人员已知的其它因素,本发明化合物在组合物中的量可以变化很大。一般来讲,最终的组合物可包括,例如 0.000001 重量%(w%) 至 50w% 的氨基甲酸酯化合物,优选 0.00001w% 至 25w%, 剩余物质为一种或多种赋形剂。

[0093] 用于口服给药的药物制剂可使用本领域熟知的适用于口服给药的剂型中的药学上可接受的载体配制。这些载体能够使药物剂型以单位剂型配制成适于患者摄取的片剂、丸剂、粉剂、糖衣丸、胶囊剂、液体、锭剂、凝胶剂、糖浆剂、膏剂、混悬剂等。

[0094] 适于口服给药的制剂可由下列组成:(a) 液体溶液,如悬浮于稀释剂中的有效量的药物制剂,所述稀释剂如水、盐水或聚乙二醇(PEG) 400;(b) 胶囊剂、小药囊剂或片剂——每种均包含预先确定量的有效成分,所述有效成分为液体、固体、颗粒或凝胶;(c) 在合适液体中的混悬液;和(d) 合适的乳液。

[0095] 口服用药物制剂可通过将本发明的化合物与固体赋形剂结合,任选研磨所得混合物,以及在加入合适的其它化合物(如果需要)后,加工颗粒的混合物以获得片剂芯或糖衣丸芯。合适的固体赋形剂为碳水化合物或蛋白质填充物,并且包括但不限于:糖(包括乳糖、蔗糖、甘露糖或山梨醇);来自玉米、小麦、水稻、马铃薯或其它植物的淀粉;纤维素(如甲基

纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素钠);和树胶(包括阿拉伯树胶和黄耆树胶);以及蛋白质(如明胶和胶原)。

[0096] 如果需要,可加入崩解剂或增溶剂,如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、藻酸或其盐,如藻酸钠。片剂形式可包括以下物质中的一种或多种:乳糖、蔗糖、甘露糖、山梨醇、磷酸钙、玉米淀粉、马铃薯淀粉、微晶纤维素、明胶、胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸,和其它赋形剂、着色剂、填充剂、粘合剂、稀释剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂、矫味剂、染料、崩解剂和药学上可兼容载体。锭剂形式可包括在香料(如蔗糖)中的活性成分,以及在惰性基质中包含活性成分的锭剂,所述惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯树胶乳剂、凝胶,以及除活性成分之外,还包含本领域已知的载体。

[0097] 本发明的化合物还可以栓剂的形式给药以直肠给药。这些制剂可通过将所述药物与合适的无刺激性赋形剂混合制备,所述赋形剂在常温为固体然而在直肠温度下为液体并且因此在直肠内会融化以释放药物。这些材料为可可脂和聚乙二醇。

[0098] 本发明的化合物还可通过鼻内、眼内、阴道内和直肠内途径给药,其包括栓剂、吸入、粉剂和气雾剂(对于甾族化合物吸入剂实例,参见 Rohatagi, *J. Clin. Pharmacol.* 35:1187-1193, 1995; Tjwa, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 75:107-111, 1995)。

[0099] 本发明的化合物可通过局部途径经皮释放,其被配制成涂敷棒、溶液剂、混悬剂、乳剂、凝胶剂、霜剂、软膏剂、糊剂、胶冻剂、涂剂、粉剂和气雾剂。

[0100] 胶囊密封材料也可用于本发明的化合物,且术语“组合物”可包含活性成分与胶囊密封材料结合作为制剂,且具有或不具有其它载体。例如,本发明的化合物还可作为微球释放以在体内缓释。在一个实施方案中,微球可经由皮内注射含药(如,米非司酮)微球给药,所述微球在皮下缓慢释放(参见 Rao, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995);作为生物可降解和可注射的凝胶制剂(参见,例如 Gao, *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995);或作为口服给药微球(参见,例如 Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997)。经皮途径和皮内途径均提供了持续数周或数月的释放。导管也可用于本发明化合物的释放。

[0101] 在另一个实施方案中,本发明的化合物可通过使用脂质体释放,所述脂质体与细胞膜融合或被内吞,即通过使用连接至键连至细胞的表面膜蛋白受体的脂质体的配体导致内吞。通过使用脂质体,尤其是如果所述脂质体表面载体配体对靶细胞为特异性,或优选指向具体的器官,可在体内将所述氨基甲酸酯化合物的释放定位至靶细胞。(参见,例如 Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989)。

[0102] 本发明的药物制剂可作为盐提供并且可与许多酸形成盐,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。盐在水性溶剂和其它为相应的游离碱形式的质子溶剂中更易溶解。在其它情况下,优选的制剂可为冻干粉剂,其可包含,例如 1mM-50mM 组氨酸、0.1%-2% 蔗糖、2%-7% 甘露糖中的任一种或全部,其 pH 范围为 4.5-5.5,即与缓冲剂结合后再使用。

[0103] 药学上可接受的盐是指所述盐是药学上可接受的并且具有所需药理学特性。这些盐包括可以如下方式形成的盐,其中在所述化合物中的酸性质子能够与无机碱或有机碱反应。合适的无机盐包括与碱金属形成的无机盐,例如,钠盐和钾盐、镁盐、钙盐和铝盐。合适的有机盐包括与有机碱形成的有机盐,所述有机碱例如胺类碱,例如,乙醇胺、二乙醇胺、三

乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等。药学上可接受的盐还可包括由母体化合物中的胺基团与无机酸(如盐酸和氢溴酸)和有机酸(如乙酸、柠檬酸、马来酸和烷磺酸和芳基磺酸,如甲磺酸和苯磺酸)反应形成的酸加成盐。药学上可接受的酯包括由存在于所述化合物中的羧基、磺酰氧基和磷酰氧基形成的酯。当存在两个酸性基团时,药学上可接受的盐或酯可以为单酸单盐或单酸单酯,或二盐或二酯;并且类似地当存在多于两个的酸性基团时,这些基团中的一些或全部可成盐或酯化。

[0104] 本发明中提出的化合物可以非成盐或非酯化形式,或以成盐和/或酯化形式存在,并且提出这些化合物旨在既包括原始(非成盐和非酯化)化合物又包括其药学上可接受的盐和酯。本发明包括式(1)的药学上可接受的盐和酯形式。式1的对映异构体可存在多于一种的晶体形式,所述晶体形式也被包括在本发明内。

[0105] 除氨基甲酸酯化合物之外,本发明的药物组合物还可任选包含至少一种可用于治疗双相型障碍的其它治疗药剂。例如,式1的氨基甲酸酯化合物可与其它双相型障碍治疗物理结合于固定剂量的结合物中以简化它们的给药。

[0106] 在许多出版物中已经描述了配制药物组合物的方法,如 Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets. Second Edition. Revised and Expanded. Volumes1至3, Lieberman et al 编; Pharmaceutical Dosage Forms:Parenteral Medications. Volumes1至2, Avis et al 编; 和 Pharmaceutical Dosage Forms:Disperse Systems. Volumes1至2, Lieberman et al 编; Marcel Dekker, Inc 出版,所述出版物的公开内容以全文引用的方式并入本文并用于所有目的。

[0107] 所述药物组合物一般作为无菌、基本上等渗物配制,并且其完全符合美国食品药品监督管理局的 Good Manufacturing Practice (GMP) 的所有规则。

[0108] 给药方案

[0109] 本发明提供了使用氨基甲酸酯类化合物在哺乳动物中提供抗双相型障碍作用的方法。减轻或治疗双相型障碍所必需的氨基甲酸酯化合物的量被定义为治疗有效剂量或药理学有效剂量。对这一用途有效的剂量计划和剂量、即给药方案将依赖于各种因素,其包括疾病分期、患者的身体状况、年龄等。在为患者计算给药方案时,还应考虑到给药方式。

[0110] 考虑到本领域的技术(that skill)和本发明的公开内容,本领域的普通技术人员无须进行过度实验就能够确定用于实施本发明的具体的取代氨基甲酸酯化合物的治疗有效量(参见,例如 Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (Vols. 1至3, 1992); Lloyd, 1999, The art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding; 和 Pickar, 1999, Dosage Calculations)。治疗有效剂量还为这样的剂量,其中在临床上治疗上有益的效果超过活性化合物的任何毒副作用或有害副作用。还应注意的是,对于每个具体的受试者,应当根据个人需要以及将所述化合物给药或指导给药的人员的专业判断经过一段时间来评价并调整具体的给药方案。

[0111] 出于治疗的目的,本发明公开的组合物或化合物可以单一大丸剂释放给药至受试者,所述给药经由在较长的时期内持续释放,或以重复给药方案(例如,通过每小时、每日或每周重复的给药方案)来进行。本发明的药物制剂可例如每日给药一次或多次,每周给药3次,或每周给药1次。在本发明的一个实施方案中,本发明的药物制剂为每日一次或两次的口服给药。

[0112] 在本发明的范围内,氨基甲酸酯类化合物的治疗有效剂量可包括将产生临床显著结果从而治疗双相型障碍的延长治疗方案内的重复剂量。在本发明的范围内,有效剂量的确定通常基于动物模型研究和随后的人临床试验并且由有效剂量的确定和给药方案指导,所述给药方案显著减少在受试者中目标暴露症状或状况的发生或降低其严重性。合适的模型包括,例如,小鼠、大鼠、猪、猫、非人类灵长类动物和本领域已知的其它可接受动物模型受试者。或者,有效剂量可使用体外模型(例如,免疫学分析和病理学分析)确定。使用这些模型,通常仅需要普通的计算和调整来确定合适的浓度和剂量以给药治疗有效量的生物活性药剂(例如,引起所需响应的鼻内有效量、经皮有效量、静脉内有效量或肌内有效量)。

[0113] 在本发明的一个示例性的实施方案中,制备所述化合物的单位剂型形式以用于标准给药方案。以这种方式,所述组合物可在医生指导下轻易细分为较小剂量。例如,单位剂型可以制成包装粉剂、小瓶或安瓿瓶,且优选胶囊或片剂形式。

[0114] 根据患者的具体需要,对于每日给药一次或多次而言,存在于所述组合物的这些单位剂型中的活性化合物可以例如约 10mg 至约 1 克或更多的量存在。通过使用约 1 克的最小日剂量开始治疗方案,可使用氨基甲酸酯化合物的血浓度来确定是否表明需要更大或更小剂量。

[0115] 本发明的氨基甲酸酯化合物的有效给药可以例如口服剂量或肠外剂量为约 0.01mg/kg/剂至约 150mg/kg/剂给药。优选地,给药将为约 0.1mg/kg/剂至约 25mg/kg/剂,更优选约 0.2 至约 18mg/kg/剂。因此,对于例如平均体重为 70kg 的受试者,本发明所述的每剂型单位包含的活性成分的治疗有效量可为,例如,约 1mg/天至约 7000mg/天。

[0116] 本发明的方法还提供了用于提供治疗双相型障碍的试剂盒。当包含一种或多种本发明的氨基甲酸酯化合物的药物组合物——其中可能加入一种或多种治疗有益的其它化合物——已经在合适的载体中配制后,可将其置于合适的容器中并且标注以提供双相型障碍治疗。此外,另一种包含至少一种可用于双相型障碍治疗的其它治疗药剂的药物也可置于所述容器中并用标注以治疗所述疾病。这些标注可包括,例如,关于每种药物的用量、给药频次和给药方法的说明。

[0117] 虽然为了理解清楚的目的,已通过举例的方式对前述发明进行了详细描述,然而对技术人员来说通过本发明公开的内容明显可以理解某些改变和变型,并且所述改变和变型可在所附权利要求的范围内无须进行过度实验就可以实施,是以说明的方式存在而非限制性的。提供以下实施例以说明本发明的具体方面而非意在对其进行限制。

[0118] 根据下列实施例可以对本发明获得更好的理解,这些实施例的提出是为了说明本发明而不应被解释为对本发明的限制。

附图说明

[0119] 图 1 显示出受试化合物对小鼠自发活动(所行进的距离)的影响。

[0120] 实施例

[0121] 实施例 1

[0122] 测试 O-氨基甲酰基-(D)-苯丙氨醇(下文称为“受试化合物”)在小鼠和大鼠中对强迫性游泳试验(抑郁的动物模型)中的效果。小鼠中给药单次剂量的受试化合物后,平均不动时间降低,小鼠的 ED₅₀ (平均有效剂量)为 16.6mg/kg PO (口服),而大鼠的 ED₅₀ 为

18.5mg/kg PO。在小鼠中给药多个剂量的受试化合物后,所述受试化合物甚至更加有效力,ED₅₀为5.5mg/kg PO。这些数据表明受试化合物显示了抗抑郁特性。

[0123] (方法)

[0124] 在这些实验中使用雄性 CD-1 小鼠(16-24g)和雄性 Wistar 大鼠(90 至 125g)。将受试化合物(10、15 和 30mg/kg)溶于生理盐水(0.9%)中并且以 1mL/100g 体重的量口服给药。

[0125] 分别将小鼠和大鼠置于 1000ml 烧杯(高 14cm、直径 11.5cm)和 4000ml 烧杯(高 24.5cm、直径 18.0cm)的玻璃筒中,所述烧杯包含最高达 9.0cm 高(对于小鼠)和 19.0cm 高(对于大鼠)的水(25 摄氏度)。将每只小鼠或大鼠均放置于玻璃筒中并使其游泳 2 分钟,随后,观察它们的不动信号 4 分钟。不动定义为缺少运动,如在水中漂浮并且后肢运动很少或不运动。使用秒表对不动持续时间计时并且记录。在一些实验中,在所述强迫性游泳实验前一天,分别使小鼠或大鼠游泳 6 或 10 分钟。

[0126] 在单次剂量试验中,对小鼠或大鼠给药受试化合物或 0.9%NaCl 并且在治疗后 1 小时或 4 小时分别将它们置于玻璃筒中。在多次剂量实验中,小鼠每日服药两次,服药 3 天并且在第 4 天给药额外剂量。此外,在第 3 天将小鼠置于含 25 摄氏度水的玻璃筒中并使其游泳 6 分钟。基于概率分析,使用计算机程序(The Pharmacological Calculation System of Tallarida and Murray(#425475-04-7-1992))进行统计学评价。使用 Student's t-检验确定统计学显著性,P 值 <0.05。

[0127] (结果)

[0128] 对于 10、15 和 30mg/kg PO 的剂量,对小鼠单剂量给药受试化合物以剂量依赖的方式降低了平均不动持续时间。与对照(仅 0.9%NaCl)的 131 秒相比,10mg/kg 受试化合物将平均不动持续时间降低至 101 秒。15 和 30mg/kg 剂量显著降低了平均不动时间,分别从 154 秒(对照)降至 80 秒和从 132 秒(对照)降至 30 秒。受试化合物的 ED₅₀ 值(平均不动时间降低 50%)为 16.6mg/kg。

[0129] 对于 3、5 和 8mg/kg PO 的剂量而言,对小鼠多次给药受试化合物后以剂量依赖的方式降低了平均不动持续时间。给药 3mg/kg 受试化合物时,平均不动持续时间从对照的 85 秒降至 63 秒。5 和 8mg/kg 剂量显著降低了平均不动时间,其分别从 136 秒(对照)降至 73 秒和从 114 秒(对照)降至 39 秒。受试化合物的 ED₅₀ 值为 5.5mg/kg PO。

[0130] 在大鼠中,以 30mg/kg 给药受试化合物在治疗 4 小时后显著降低了平均不动持续时间,其从 38 秒(对照)降至 9 秒。10 和 15mg/kg 的受试化合物剂量也降低了不动持续时间,其分别从 74 秒(对照)降至 62 秒,和从 65 秒(对照)降至 39 秒,然而这些差别没有统计学显著性。ED₅₀ 为 18.5mg/kg PO,其与上述小鼠中的 ED₅₀ 值相似。

[0131] 与强迫性游泳试验测量的对照相比,给药抗抑郁化合物的小鼠显示出平均不动持续时间降低。因此,在小鼠强迫性游泳试验中有活性的化合物可能显示抗抑郁特性并且可缓解双相型障碍的抑郁症状。

[0132] 实施例 2

[0133] 测试 O-氨基甲酰基-(D)-苯丙氨醇(下文称为“受试化合物”)对多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺转运体的结合和对多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺再摄取的作用。与可卡因相比,所述受试化合物显示出对与多巴胺和去甲肾上腺素转运体的结合较弱和对多

巴胺和去甲肾上腺素再摄取作用较弱。

[0134] (方法)

[0135] 称重受试化合物并将其溶于 DMSO (二甲基亚砜) 中以制成 10 或 100mM 储备溶液。在试验用缓冲剂中制备用于结合的 50 μ M 或 500 μ M 初始稀释液,或在试验用缓冲剂中制备用于吸收的 1mM 或 10mM 初始稀释液。用补充以 DMSO 的试验用缓冲剂配制后续稀释液,所述稀释液维持 DMSO 终浓度为 0.1%。使用 Biomek2000 机器人工作站进行移液。所述受试化合物的浓度示于下表 1。

[0136] [表 1] 被测试的受试化合物的浓度

试验		浓度范围
结合	hDAT (人多巴胺转运体)	21.6 nM-100 μ M
	hSERT (人5-羟色胺转运体)	21.6 nM-100 μ M
	hNET (人去甲肾上腺转运体)	21.6 nM-10 μ M
吸收	hDAT (人多巴胺转运体)	31.6 nM-10 μ M
	hSERT(人5-羟色胺转运体)	31.6 nM-100 μ M
	hNET (人去甲肾上腺转运体)	31.6 nM-100 μ M

[0137] [表 1] 被测试的受试化合物的浓度

[0138] 在克隆细胞中 [¹²⁵I]RTI-55 对 hDAT、hSERT 或 hNET 的放射性配体结合的抑制:

[0139] 细胞制备:在湿度为 10% 的 CO₂ 环境中,于 37°C 下使表达 hDAT、hSERT 或 hNET 插入体的 HEK293 细胞(American Type Culture Collection, ATCC)在直径 150mm 的组织培养皿中生长至 80% 融合度,所述细胞作为组织来源。在 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基中温育 HEK-hDAT 细胞和 HEK-hSERT 细胞,所述培养基用 5% 胎牛血清、5% 小牛血清、0.05U 青霉素/链霉素和遗传霉素(2 μ g/mL)补充。在 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基中温育 HEK-hNET 细胞,所述培养基用 10% 胎牛血清、0.05U 青霉素/链霉素和遗传霉素(300 μ g/mL)补充。细胞膜制备如下。从培养皿中倒去介质,且所述培养皿用 10ml 不含钙和镁的磷酸盐缓冲的生理盐水清洗。加入裂解缓冲剂(10ml;含 1mM EDTA 和 2mM HEPES)。10 分钟后,从培养皿中刮下细胞并且倾入离心管中,并且 30,000x g 离心 20 分钟。除去上清液,使用 Polytron 设定在 7 将沉淀物重新悬浮在 12-32ml 0.32M 蔗糖中 10 秒。所述重新悬浮液的体积依赖于细胞系中的结合位点的密度并且选择其来反映出结合 10% 或更少的总放射性。

[0140] 试验条件:每个试管包含 50 μ l 如上制备的膜制剂(约 10 至 15 μ g 蛋白质)、25 μ l 受试化合物、用于定义非特异性结合(马咧啉或丙咪嗪)的化合物,和/或缓冲剂(Krebs-HEPES, pH7.4;122mM NaCl、2.5mM CaCl₂、1.2mM MgSO₄、10 μ M 优降宁、100 μ M 环庚三烯酚酮、0.2% 葡萄糖和 0.02% 抗坏血酸,用 25mM HEPES 缓冲,25 μ l [¹²⁵I]RTI-55((-)-2 β -甲酯基-3 β -(4-碘苯基)托烷、碘苯托烷;40-80pM 终浓度)和足以使终体积为 250 μ l 的额外的缓冲剂(Krebs-HEPES)。用受试化合物在 25°C 预温育膜 10 分钟,然后加入 [¹²⁵I]RTI-55。试管在 25°C 温育 90 分钟。使用 Tomtec96-孔细胞收集器通过 GF/C 过滤器过滤以停止结合。用冰冷盐水清洗过滤器 6 秒。将闪烁液加至每个方格并且使用 Wallac μ -或 β -酶标仪确定过滤器上剩余的放射性。特异性结合定义为在存在和不存在 5 μ M 马咧啉(HEK-hDAT 和 HEK-hNET)或 5 μ M 丙咪嗪(HEK-hSERT)时所观察到的结合的不同。用两次测定进行两个或三个独立的竞争性实验。使用 GraphPAD Prism 分析所产生的数据,使用 Cheng-Prusoff 方程将 IC₅₀ 值转化成 K_i 值(K_i=IC₅₀/(1+([RTI-55]/K_dRTI-55)))。

[0141] [³H] 神经递质在表达重组生物胺转运体的 HEK293 细胞中的吸收抑制的渗滤试验 (filtration assay):

[0142] 细胞准备: 细胞生长至如上所述的融合度。除去培养基, 并且在室温下用磷酸盐缓冲的盐水 (PBS) 清洗细胞两次。加入 3ml Krebs-HEPES 缓冲剂后, 将培养皿置于 25°C 的水浴中加热 5 分钟。小心刮下细胞然后用移液管研磨细胞。将来自多个培养皿的细胞合并。一个培养皿为 48 孔提供足够的细胞, 需要所述细胞以产生受试化合物两条完整曲线上的数据。

[0143] 吸收抑制试验条件: 所述试验在 96 个 1ml 小瓶中进行。将 Krebs-HEPES (350 μ l) 和受试化合物、用于定义非特异性吸收的化合物、或缓冲剂 (50 μ l) 加入小瓶中并置于 25°C 水浴中。特异性吸收定义为在存在和不存在 5 μ M 马吲哚 (HEK-hDAT 和 HEK-hNET) 或 5 μ M 丙咪嗪 (HEK-hSERT) 时所观察到的吸收的不同。加入细胞 (50 μ l) 并且用受试化合物预温育 10 分钟。试验通过加入 [³H] 多巴胺、[³H] 5- 羟色胺或 [³H] 去甲肾上腺素 (50 μ l, 20nM 终浓度) 引发。10 分钟后使用通过 Whatman GF/C 过滤器过滤以终止吸收, 所述 Whatman GF/C 过滤器在 0.05% 聚氮丙啶中预浸泡。将 GraphPAD Prism 程序应用于各由 6 种药物浓度制成的三个平行试样的曲线以计算 IC₅₀。每条曲线进行两到三次独立测定。

[0144] (结果)

[0145] 测试受试化合物对辐射配体 ([¹²⁵I] RTI-55 结合和 [³H] 多巴胺被表达 eDNA 的 HEK 细胞吸收用于人多巴胺转运体 (HEK-hDAT 细胞) 的作用; 其对辐射配体 ([¹²⁵I] RTI-55 结合和 [³H] 5- 羟色胺被表达 eDNA 的 HEK 细胞吸收用于人 5- 羟色胺转运体 (HEK-hSERT 细胞) 的作用; 以及其对辐射配体 ([¹²⁵I] RTI-55 结合和 [³H] 去甲肾上腺素被表达 eDNA 的 HEK 细胞吸收用于人去甲肾上腺素转运体 (HEK-hNET 细胞) 的作用。

[0146] 在 HEK-hDAT 细胞中, 所述化合物对于结合位点的亲和性低于标准化合物可卡因对相同位点的亲和性。受试化合物取代 [¹²⁵I] RTI-55 的 K_i 值为 14, 200nM, 可卡因取代 [¹²⁵I] RTI-55 结合的 K_i 值为 236nM。在吸收试验中, 与可卡因的效力 (IC₅₀=385nM) 相比, 受试化合物在阻止 [³H] 多巴胺吸收方面的效力更小, 其 IC₅₀ 值为 2900nM。除一个值之外, 希尔系数 (Hill coefficient) 表明与结合位点或吸收位点的复杂作用。

[0147] 在 HEK-hSERT 细胞中, 所述化合物对于结合位点的亲和性低于标准化合物可卡因对相同位点的亲和性。受试化合物取代 [¹²⁵I] RTI-55 的 K_i 值为 81, 500nM, 可卡因取代 [¹²⁵I] RTI-55 结合的 K_i 值为 361nM。在吸收试验中, 与可卡因的效力 (IC₅₀=355nM) 相比, 31, 827 在阻止 [³H] 5- 羟色胺吸收方面效力更小, 其 IC₅₀ 值为大于 100 μ M。

[0148] 在 HEK-hNET 细胞中, 所述受试化合物对于结合位点的亲和性低于标准化合物可卡因对相同位点的亲和性。受试化合物取代 [¹²⁵I] RTI-55 的 K_i 值为 3700nM, 可卡因取代 [¹²⁵I] RTI-55 结合的 K_i 值为 505nM。在吸收试验中, 与可卡因的效力 (IC₅₀=194nM) 相比, 受试化合物在阻止 [³H] 去甲肾上腺素吸收方面效力更小, 其 IC₅₀ 值为 4400nM。所获得的结果示于下表 2:

[0149] [表 2] 受试化合物对 HEK-hDAT、HEK-hSERT 和 HEK-hNET 细胞的作用

HEK-hDAT 细胞		受试化合物	可卡因
	[¹²⁵I]RTI-55 结合 K_i (nM)	14,200 ± 3,500	236 ± 58
	希尔系数	-0.77 ± 0.12	-0.83 ± 0.04
	[³H]多巴胺吸收 IC₅₀ (nM)	2900 ± 920	385 ± 54
HEK-hSERT 细胞		受试化合物	可卡因
	[¹²⁵I]RTI-55 结合 K_i (nM)	81,500 ± 2,900	361 ± 65
[0150]	希尔系数	-2.28 ± 0.05	-0.77 ± 0.04
	[³H]5-羟色胺吸收 IC₅₀ (nM)	>100 μM	355 ± 39
HEK-hNET 细胞		受试化合物	可卡因
	[¹²⁵I]RTI-55 结合 K_i (nM)	3700 ± 1000	505 ± 67
	希尔系数	-1.45 ± 0.34	-0.67 ± 0.07
	[³H]NE 吸收 IC₅₀ (nM)	4400 ± 1100	194 ± 29

[0151] 数字代表均值 ± SEM, 其来自至少三个独立实验, 每个实验进行两次平行测定(结合试验)或三次平行测定(吸收试验)。当受试化合物的 K_i 或 IC₅₀ 大于 10 μM 时, 仅进行两次实验并且不报告标准误差。

[0152] 实施例 3

[0153] 对以 10、30 和 100mg/kg 皮下(SC)给药的受试化合物评定以确定其对野生小鼠和纯合子突变多巴胺转运体敲除(KO)小鼠的自发活动的影响。受试化合物以剂量依赖的方式选择性地降低 KO 小鼠的活动, 表明受试化合物在多巴胺转运体 KO 小鼠中高度有效抑制亢奋的肌动活性(hyper motor activity)。

[0154] (方法)

[0155] 测试雄性和雌性野生小鼠和纯合子突变多巴胺转运体 KO 小鼠(n=10 只小鼠 / 基因型 / 试剂; 通过体内同源重组制造并且在 Duke University Medical Center, Durham, NC 饲养)开场行为的自发活动, 随后单次注射赋形剂或化合物。将小鼠放入开场中 30 分钟并且 SC 给药赋形剂(无菌水)、2mg/kg 安非他明或三种浓度的受试化合物(10、30、100mg/kg)。所有药物以 5ml/kg 的量给药。将动物返回开场再测试 90 分钟。自发活动在自动化 Omnitech Digiscan 装置(Accuscan Instruments, Columbus, OH)中评价。在 2 小时的测试期内以 5 分钟的时间间隔对活动进行求和。水平活动或移动根据覆盖的总距离(cm)测量, 垂直活动或竖直根据垂直束断裂总数表示, 常规行为(stereotypy)根据给定的一个或多个束在小于 1 秒时间间隔内重复断裂数进行定量。为进行分析, 在每个治疗组中使用 10 个 WT 小鼠和 10 个 KO 小鼠, 指定给每组大约相同数目的雄性和雌性小鼠。通过 Statistical Package for

Social Sciences programs (用于 Windows 的版本 11.0; SPSS Science, Chicago, IL) 分析数据。通过在受试者效果内(随时间出现组差异)和受试者效果间(主要效果和相互作用的试验)重复方差分析(RMANOVA)分析每个因变量的结果。使用 Bonferroni 修正的成对比较作为事后测试。P < 0.05 被认为有显著性。

[0156] (结果)

[0157] 基准水平:与 WT 小鼠相比, KO 小鼠显示较高水平的移动活动、竖直活动和常规(stereotypical)活动。

[0158] 药物治疗:以 2mg/kg SC 给药安非他明增加了 WT 小鼠的移动、竖直和常规活动并且相对于各赋形剂对照减少了 KO 动物中的所述活动。受试化合物以剂量依赖的方式减少了活动并且 100mg/kg 的剂量比安非他明更有效地抑制了活动。请参见下列代表性的附图,所述附图为注射安非他明(AMPH)和受试化合物 90 分钟内运动活动(经过的距离(cm))的衰退。竖直行行为和常规行为显示出相似的结果。

[0159] 所获得的结果示于图 1。

[0160] 实施例 4

[0161] 测试了受试化合物(15-30mg/kg, IP)对隔离小鼠对抗攻击行为能力的作用。与丙咪嗪在减少隔离诱导的攻击中的效力相比,受试化合物显示了稍微更有效力的 ED₅₀。

[0162] (方法)

[0163] 在该实验中使用雄性 CD-1 小鼠(15-20g)。将受试化合物(15、22 和 30mg/kg)溶于生理盐水(0.9%)中并且以 1mL/100g 体重的量口服(PO)给药。

[0164] 将小鼠在独立的封闭的实体墙铁丝笼中(24x20x17cm)隔离达 8 周。除补充食物之外不打扰动物。通过将入侵小鼠放入居住动物的笼内测试攻击性。攻击性以在三分钟的时间内对“入侵者”的袭击为特征。对实验而言,证实打斗行为后对每只居住小鼠给药受试化合物。仅选择展示打斗行为的那些居住小鼠。60 分钟后将“入侵者”重新引进笼中并且观察每对动物存在或不存在打斗行为。基于概率分析在计算机程序中从抑制打斗百分比中计算 ED₅₀ 值。

[0165] (结果)

[0166] 下列表格示出了受试化合物在剂量为 15、22 和 30mg/kg 时对打斗行为的作用。隔离诱导的打斗行为的抑制是剂量相关的,其 ED₅₀ 为 25.9mg/kg。相比之下,丙咪嗪(30mg/kg PO)抑制了 50% 的打斗行为。

[0167] 所获得的结果示于下表 3。

[0168] [表 3] 小鼠的隔离诱导的打斗

[0169]

治疗物	剂量 (mg/kg PO)	n	打斗抑制率 (%)	ED ₅₀ (mg/kg, PO) (置信区间)
	15	18	28	
受试化合物	22	18	44	25.9

[0170]

	30	18	56	(17.7 - 37.9)
丙咪嗪	15	10	20	~30
	30	10	50	

[0171] 实施例 5

[0172] 该研究的主要目的是确定受试化合物的两个目标剂量(200 和 400mg/ 天)与安慰剂相比在成年人受试者中在 6 周的治疗期间的疗效,所述成年人受试者具有中度或严重的重度抑郁而没有精神病症状。所述实验包括活性对比物(帕罗西汀)以帮助从失败研究中区分阴性研究。此外,为了优化临床开发项目,计划进行出口处即时调查以获得受试化合物的意料不到的益处。受试化合物的单剂量或双剂量证明在广泛的心情和幸福感的次级作用变量上比安慰剂具有统计学上更加显著的效力,表明所述化合物的抗抑郁活性。此外,受试化合物对体力/ 体质等级、减少悲伤或抑郁和心智能量或心理动机具有阳性作用。

[0173] (方法)

[0174] 所述实验为在美国(23 个中心)和加拿大(4 个中心)进行的随机的、双盲的、平行组、活性的、安慰剂对照的多中心研究。所述实验有两个阶段:治疗前阶段(筛选/ 淘汰(washout)和基线访问)和 6 周双盲治疗阶段。帕罗西汀——阳性对照——被包括在内以评价试验灵敏度。淘汰(如果需要)禁用物质后,对受试者进行随机分配(1:1:1:1)以接受滴定至目标剂量 200mg/ 天或 400mg/ 天的受试化合物、匹配的安慰剂、或固定剂量(20mg/ 天)的帕罗西汀。每日两次给药研究药物,给药 6 周。在双盲阶段期间每周评估一次效力和安全性。对完成研究的受试者进行出口处即时调查(“你的健康与幸福”)并完成临床试验药物治疗益处评估(Assessment of Benefits of Clinical-trial Drug-treatment, ABCD)问卷(仅美国试验点)。

[0175] (结果)

[0176] 下列表格总结了 ITT (LOCF) 和按方案(LOCF)分析集的初级疗效端点和许多重要的次级端点的结果。在初级端点,200mg 和 400mg 剂量的受试化合物均没有统计学显著性地超过安慰剂,然而在第 6 周时 MADRS 总分(ITT[LOCF] 分析集)从基线开始改变确定了试验的灵敏度,但帕罗西汀统计学显著性地超过安慰剂。然而,在第 6 周时,单剂量或双剂量受试化合物在一些关键的次级疗效变量上统计学显著性地超过了安慰剂:CGI-I (200 和 400mg)、CGI-S(400mg)、MADRS 响应(MADRS 总分的提高 >50%)(400mg),MADRS(200 和 400mg 的)明显的和所报道的悲伤条目(条目 1 和 2)之和表明所述化合物的抗抑郁活性。在次级分析(ITT[LOCF]、按方案 [LOCF] 和 ITT[观察到的情况] 分析集)中,400mg 受试化合物更常实现统计学显著性,然而在许多分析中,两种受试化合物剂量均实现了统计学显著地超过安慰剂。在一些分析中,200mg 剂量实现了统计学显著性而 400mg 剂量没有实现(MADRS 的 1 个条目、CDS-R 的 3 个条目、CDS-R 群 [ITT(LOCF) 分析集])。因此,没有有力的证据证明受试化合物的剂量响应关系。基于 ITT (LOCF)、按方案(LOCF)和 ITT (观察到的情况)分析集,对于几乎所有次级效力变量,帕罗西汀优于安慰剂。对于自评价的 CDS-R,仅帕罗西汀统计学显著性地比安慰剂更有效(对于所有分析集)。受试化合物对初级端点的结果因性别而异:男性在 200mg 实现了表观上统计学显著性地优于安慰剂,而女性在 400mg 实现了统计学显著性地优于安慰剂。从受试者的角度来看,基于出口处即时调查和关于研究中治疗的

益处的问卷(ABCD)(仅美国试验点),在所有4个治疗组中,心情和幸福感普遍得到提升。

[0177] 帕罗西汀为药物受试者优选再次摄入的药物,紧随其后的为200mg受试化合物。虽然对于51个ABCD条目的第8至14项条目,在每个活性治疗物和安慰剂之间具有统计学显著性差异,然而对于ABCD问卷的任何条目,在帕罗西汀和受试化合物(结合)之间,或400mg受试化合物或200mg受试化合物之间没有统计学显著性差异。所获得的结果示于下表4。

[0178] [表4]

[0179]

选定的疗效结果 (意图治疗[LOCF]和按方案[LOCF]分析集)								
端点 ^a		平均结果				与安慰剂相比的p值		
		安慰剂 (N=117)	TC 200 mg (N=115)	TC 400 mg (N=120)	帕罗西汀 (N=117)	TC 200 mg	TC 400 mg	帕罗西汀
ITT (LOCF)	初级:							
	MADRS 总分 数	-10.3	-12.1	-12.4	-14.1	0.118 b	0.112b	0.001
	次级:							
	CGI-S 分数	-1.0	-1.2	-1.3	-1.5	0.061	0.035	0.002
	CGI-I 分数 ^c	-- ^c	-- ^c	-- ^c	-- ^c	0.035	0.030	<0.001
	MADRS 响应 率	27%	36%	41%	48%	0.107	0.020	0.001
	MADRS 缓解 ^d 率	11%	15%	19%	26%	0.358	0.066	0.001
	MADRS 悲伤 (条目 1+2)	-2.6	-3.2	-3.4	-3.9	0.026	0.012	<0.001
	MADRS 核心 (core) 情绪分 量	-6.7	-8.6	-8.7	-9.7	0.024	0.022	0.001
	HAM-D 31的3 个非典型条目	-0.2	-0.4	-0.8	-0.6	0.834	0.078	0.762
按方案 (LOCF)	MADRS 总分 数	-10.7	-14.8	-15.0	-17.1	0.006 b	0.010b	<0.001
	CGI-S分数	-1.1	-1.5	-1.6	-1.9	0.016	0.022	<0.001
	CGI-I 分数 ^c	-- ^c	-- ^c	-- ^c	-- ^c	0.004	0.025	<0.001
	MADRS 响应 率	29%	40%	50%	60%	0.055	0.011	<0.001
	MADRS缓解 ^d 率	14%	20%	29%	35%	0.206	0.037	0.003

[0180]

[0181] CGI-I= 临床总体印象量表——改善(Clinical Global

Impressions--Improvement);

[0182] CGI-S= 临床总体印象量表——严重(Clinical Global Impressions--Severity);

[0183] HAM-D31=31 条目汉弥尔顿抑郁量表(31-Item Hamilton Depression Scale);

[0184] LOCF= 末次观测值结转(last observation carried forward);MADRS= 蒙哥马利-艾森贝格抑郁量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)。

[0185] a 在第 6 周基线变化。

[0186] b 使用 Dunnett 双侧检验(Dunnett's procedure)调整这些受试化合物与安慰剂相比的 p 值以进行多重比较。

[0187] c 第 6 周评估;范畴分析。

[0188] d 缓解(Remission)定义为 MADRS 总分数小于 9。

[0189] 从美国试验点的出口处即时调查和自测以及关于在研究中的治疗好处的盲 ABCD 问卷的结果从受试者的角度为解释 TC-MDD-201 的结果提供了背景。所述出口处即时调查数据表明在全部 4 个治疗组中积极体验最常包括的是心情和幸福感的改善。这受到来自 ABCD 问卷数据的支持,其中在试验期间健康上改善最大的方面是“悲伤和抑郁的减少”。总的来说,心情是首先改善的症状,其观察到的改善主要在服用研究药物的头三周内出现(出口处即时调查数据)。

[0190] 通常,在 ABCD 问卷的 51 个条目内的 4 个治疗组之间鲜有不同。而那些明显不同之处通常在安慰剂和活性药物之间最强(即,“体力/体质”、“悲伤或抑郁的减少”和“心智能量或心理动机”),而不是在活性药物自身之间。在事后分析中,受试化合物 200mg、受试化合物 400mg 和帕罗西汀分别在问卷的 14、8 和 14 项中被观察到了统计学上显著优于安慰剂。然而,在 400mg 受试化合物和 200mg 受试化合物之间,或帕罗西汀和受试化合物(两种剂量的分数合并)之间对于所述 ABCD 问卷的 51 个条目中的任一个不存在统计学显著性差异。

[0191] 引用文献

[0192] 本发明引用的所有参考文献均以其全文通过引用的方式并入本文并且用于所有目的,如同每个单独的出版物、专利或专利申请均具体地且单独地表示以其全文通过引用的方式并入以用于所有目的。

[0193] 对本发明中参考文献的讨论仅是旨在总结其作者声明的主张而并非承认任何参考文献均构成现有技术。申请人保留质疑所引用参考文献的精确性和相关性的权利。

[0194] 本发明不应受本申请中所描述的具体的实施方案的限制,所述实施方案旨在作为本发明的单个方面的单独描述。在不背离本发明的精神和范围的情况下可对本发明进行许多变型和变化,这对于本领域技术人员而言将是明显的。从以上描述中可知,除本发明列举的方法和装置外,功能上等同的方法和装置也在本发明的范围内。这些变型和变化旨在落入所附权利要求的范围内。本发明仅受所附的权利要求以及这些权利要求所要求的等同物的全部范围的限制。

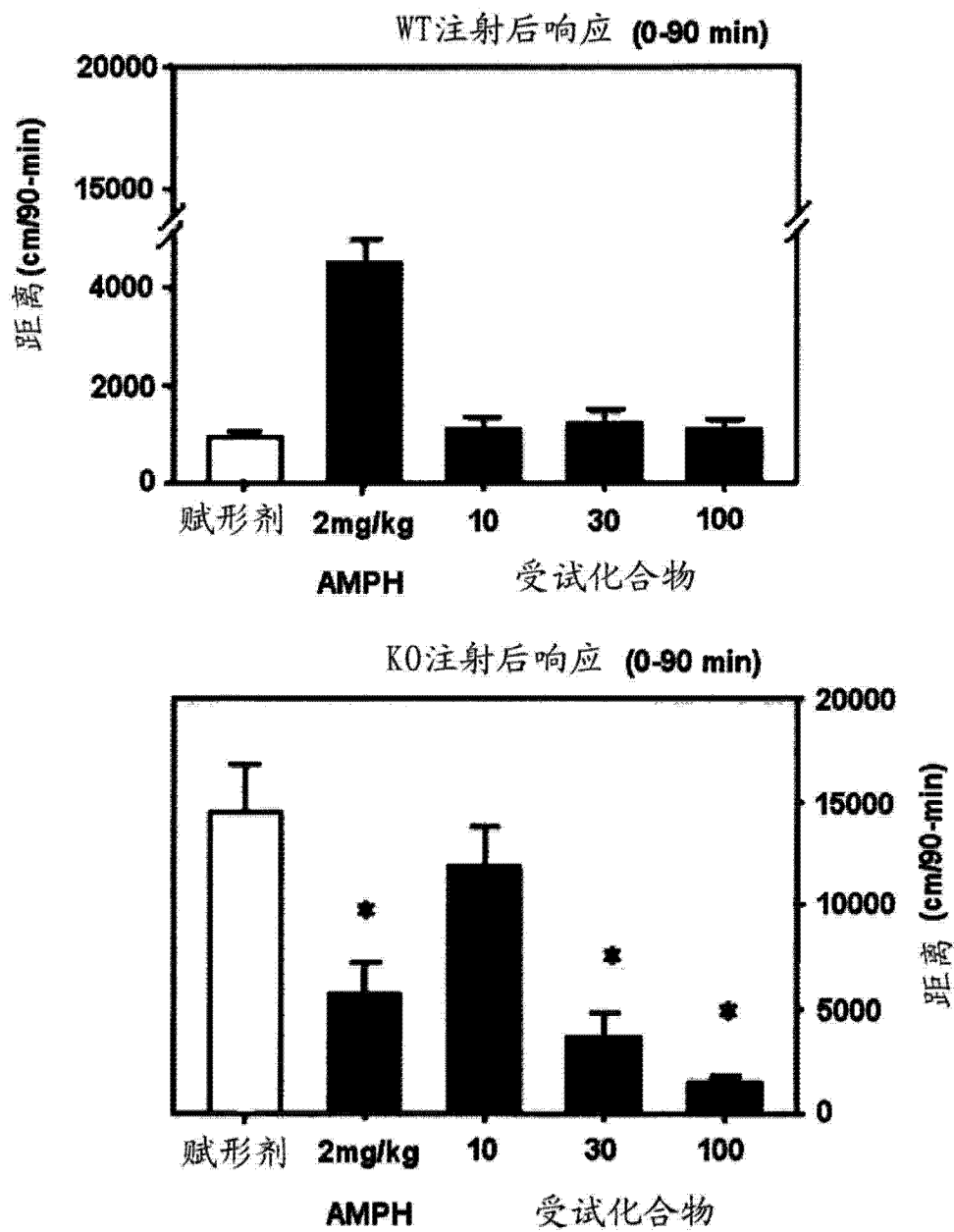


图 1