

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480002642. X

[51] Int. Cl.

A61K 31/5513 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 3 月 1 日

[11] 公开号 CN 1741803A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 27/06 (2006.01)

[22] 申请日 2004.1.21

[21] 申请号 200480002642. X

[30] 优先权

[32] 2003.1.23 [33] US [31] 60/442,690

[86] 国际申请 PCT/US2004/001509 2004.1.21

[87] 国际公布 WO2004/064753 英 2004.8.5

[85] 进入国家阶段日期 2005.7.22

[71] 申请人 阿卡蒂亚药品公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 大卫·M·韦纳 马克·R·布兰

[74] 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司

代理人 王达佐 刘玉华

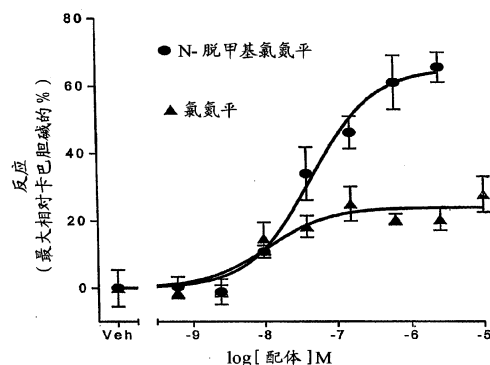
权利要求书 10 页 说明书 19 页 附图 3 页

[54] 发明名称

N-脱甲基氯氮平在治疗人神经精神疾病中的用途

[57] 摘要

本发明公开了治疗包括精神病、情感病症、痴呆症、神经性疼痛及青光眼的神经精神疾病的方法。通过给予患有神经精神疾病的患者治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平来实施治疗。



1. N-脱甲基氯氮平在改善精神病的药物制备中的用途。
- 5 2. 如权利要求 1 所述的用途，其中所述的药物适合对人给药。
3. 如权利要求 1 所述的用途，其中所述的药物以单一剂量给药。
4. 如权利要求 1 所述的用途，其中所述的药物以多剂量给药。
- 10 5. 如权利要求 1 所述的用途，其中所述的药物还包括其它的治疗剂。
6. 如权利要求 1 所述的用途，其中所述其它的治疗剂选自选择性五
羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗
15 精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。
7. N-脱甲基氯氮平在改善情感性病症的药物制备中的用途。
8. 如权利要求 7 所述的用途，其中所述药物适合对人给药。
- 20 9. 如权利要求 7 所述的用途，其中所述情感性病症是抑郁症。
10. 如权利要求 7 所述的用途，其中所述情感性病症是躁狂症。
- 25 11. 如权利要求 7 所述的用途，其中所述的药物以单一剂量给药。
12. 如权利要求 7 所述的用途，其中所述的药物以多剂量给药。
13. 如权利要求 7 所述的用途，其中所述的药物还包括其它的治疗
30 剂。

14. 如权利要求 7 所述的用途, 其中所述其它的治疗剂选自选择性五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

5

15. N-脱甲基氯氮平在改善痴呆症的药物制备中的用途。

16. 如权利要求 15 所述的用途, 其中所述的药物适合对人给药。

10

17. 如权利要求 15 所述的用途, 其中所述的药物以单一剂量给药。

18. 如权利要求 15 所述的用途, 其中所述的药物以多剂量给药。

19. 如权利要求 15 所述的用途, 其中所述痴呆症以认知缺损为表现。

15

20. 如权利要求 15 所述的用途, 其中所述痴呆症以行为紊乱为表现。

21. 如权利要求 15 所述的用途, 其中所述的药物还包括其它的治疗剂。

20

22. 如权利要求 15 所述的用途, 其中所述其它的治疗剂选自选择性五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

25

23. N-脱甲基氯氮平在改善神经性疼痛的药物制备中的用途。

24. 如权利要求 23 所述的用途, 其中所述的药物适合对人给药。

25. 如权利要求 23 所述的用途, 其中所述的药物以单一剂量给药。

30

26. 如权利要求 23 所述的用途，其中所述的药物以多剂量给药。

27. 如权利要求 23 所述的用途，其中所述的药物还包括其它的治疗剂。

5

28. 如权利要求 23 所述的用途，其中所述其它的治疗剂选自选择性五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

10

29. N-脱甲基氯氮平在改善青光眼症状的药物制备中的用途。

30. 如权利要求 29 所述的用途，其中所述药物适合对人给药。

31. 如权利要求 29 所述的用途，其中所述药物以单一剂量给药。

15

32. 如权利要求 29 所述的用途，其中所述药物以多剂量给药。

33. 如权利要求 29 所述的用途，其中所述青光眼症状选自升高的眼内压、视神经损伤和视野缩小。

20

34. 如权利要求 29 所述的用途，其中所述的药物还包括其它的治疗剂。

35. 如权利要求 29 所述的用途，其中所述其它的治疗剂选自选择性
25 五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

36. 治疗精神病的方法，其包括：

鉴别患有的一种或多种精神病症状的个体；

30

用治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平接触所述的个体；由此改善所述

的一种或多种精神病症状。

37. 如权利要求 36 所述的方法，其中所述个体为人。

5 38. 如权利要求 36 所述的方法，其中所述 N-脱甲基氯氮平的治疗有效剂量以单剂量给药。

39. 如权利要求 36 所述的方法，其中所述 N-脱甲基氯氮平的治疗有效剂量以多剂量给药。

10

40. 如权利要求 36 所述的方法，进一步包括用其它的治疗剂接触所述个体。

41. 如权利要求 40 所述的方法，其中所述个体在与所述 N-脱甲基氯氮平接触之后与所述其它的治疗剂接触。

15

42. 如权利要求 40 所述的方法，其中所述个体在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触之前与所述的其它的治疗剂接触。

20 43. 如权利要求 40 所述的方法，其中所述的个体基本在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触的同时与所述的其它的治疗剂接触。

44. 如权利要求 40 所述的方法，其中所述其它的治疗剂选自选择性五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、
25 抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

45. 治疗情感性病症的方法，其包括：

鉴别患有一种或多种情感性病症症状的个体；

给予所述个体治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平，由此改善所述的一

30 种或多种情感性病症症状。

46. 如权利要求 45 所述的方法，其中所述个体为人。

47. 如权利要求 45 所述的方法，其中所述情感性病症为抑郁症。

5

48. 如权利要求 45 所述的方法，其中所述情感性病症为躁狂症。

49. 如权利要求 45 所述的方法，其中所述 N-脱甲基氯氮平的治疗有效剂量以单剂量给药。

10

50. 如权利要求 45 所述的方法，其中所述 N-脱甲基氯氮平的治疗有效剂量以多剂量给药。

51. 如权利要求 45 所述的方法，进一步包括给予所述个体其它的治疗剂。

15

52. 如权利要求 51 所述的方法，其中所述个体在与所述 N-脱甲基氯氮平接触之后与所述其它的治疗剂接触。

53. 如权利要求 51 所述的方法，其中所述个体在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触之前与所述的其它的治疗剂接触。

20

54. 如权利要求 51 所述的方法，其中所述的个体基本在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触的同时与所述的其它的治疗剂接触。

25

55. 如权利要求 51 所述的方法，其中所述其它的治疗剂选自选择性五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

56. 治疗痴呆的方法，其包括：

30

鉴别患有的一种或多种痴呆症状的个体；

给予所述个体治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平，由此产生所希望的临床作用。

5 57. 如权利要求 56 所述的方法，其中所述个体为人。

58. 如权利要求 56 所述的方法，其中所述 N-脱甲基氯氮平的治疗有效剂量以单剂量给药。

10 59. 如权利要求 56 所述的方法，其中所述 N-脱甲基氯氮平的治疗有效剂量以多剂量给药。

60. 如权利要求 56 所述的方法，其中所述的痴呆以认知缺损为表现。

15 61. 如权利要求 56 所述的方法，其中所述痴呆以行为紊乱为表现。

62. 如权利要求 56 所述的方法，进一步包括将其它的治疗剂给予所述个体。

20 63. 如权利要求 62 所述的方法，其中所述个体在与所述 N-脱甲基氯氮平接触之后与所述其它的治疗剂接触。

64. 如权利要求 62 所述的方法，其中所述个体在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触之前与所述的其它的治疗剂接触。

25 65. 如权利要求 62 所述的方法，其中所述的个体基本在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触的同时与所述的其它的治疗剂接触。

66. 如权利要求 62 所述的方法，其中所述其它的治疗剂选自选择性
30 五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、

抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

67. 治疗神经性疼痛的方法，其包括：

鉴别患有的一种或多种神经性疼痛症状的个体；

- 5 用治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平接触所述的个体；以此减轻所述的神经性疼痛症状。

68. 如权利要求 67 所述的方法，其中所述个体为人。

- 10 69. 如权利要求 67 所述的方法，其中所述 N-脱甲基氯氮平的治疗有效剂量以单剂量给药。

70. 如权利要求 67 所述的方法，其中所述 N-脱甲基氯氮平的治疗有效剂量以多剂量给药。

15

71. 如权利要求 67 所述的方法，进一步包括用其它的治疗剂接触所述个体。

- 20 72. 如权利要求 71 所述的方法，其中所述个体在与所述 N-脱甲基氯氮平接触之后与所述其它的治疗剂接触。

73. 如权利要求 71 所述的方法，其中所述个体在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触之前与所述的其它的治疗剂接触。

- 25 74. 如权利要求 71 所述的方法，其中所述的个体基本在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触的同时与所述的其它的治疗剂接触。

75. 如权利要求 71 所述的方法，其中所述其它的治疗剂选自选择性五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、
30 抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

76. 治疗青光眼的方法，其包括：
鉴别患有的一种或多种青光眼症状的个体；
用治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平接触所述的个体；以此减轻所述
5 的青光眼症状。

77. 如权利要求 76 所述的方法，其中所述个体为人。

78. 如权利要求 76 所述的方法，其中所述 N-脱甲基氯氮平的治疗有
10 效剂量以单剂量给药。

79. 如权利要求 76 所述的方法，其中所述 N-脱甲基氯氮平的治疗有
效剂量以多剂量给药。

15 80. 如权利要求 76 所述的方法，其中所述青光眼的症状选自升高的
眼内压、视神经损伤和视野缩小。

81. 如权利要求 76 所述的方法，进一步包括用其它的治疗剂接触所
述个体。

20

82. 如权利要求 81 所述的方法，其中所述个体在与所述 N-脱甲基氯
氮平接触之后与所述其它的治疗剂接触。

25 83. 如权利要求 81 所述的方法，其中所述个体在与所述的 N-脱甲基
氯氮平接触之前与所述的其它的治疗剂接触。

84. 如权利要求 81 所述的方法，其中所述的个体基本在与所述的 N-
脱甲基氯氮平接触的同时与所述的其它的治疗剂接触。

30 85. 如权利要求 81 所述的方法，其中所述其它的治疗剂选自选择性

五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

5 86. 含有药物有效剂量的 N-脱甲基氯氮平和其它的治疗剂的药物组合物。

87. 如权利要求 86 所述的组合物, 其中所述其它的治疗剂选自选择性五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

10

88. 如权利要求 87 所述的组合物, 其中所述抗精神病药剂选自吩噻嗪, 苯基丁基胡椒二酮碱, debenzapine, benzisoxidil 及锂盐。

89. 如权利要求 87 所述的组合物, 其中所述抗精神病药剂选自氯丙
15 嗪(Thorazine®), 美索达嗪(Serentil®), 丙氯拉嗪(Compazine®), 甲硫哒嗪(Mellaril®), 氟哌丁苯(Haldol®), 匹莫齐特(Orap®), 氯氮平 (Clozaril®), 洛沙平 (Loxitane®), 奥氮平 (Zyprexa®), 喹硫平 (Seroquel®), 利培酮 (Risperidal®), 齐拉西酮(Geodon®), 碳酸锂, 阿利哌唑, 氯氮平, Clozaril, Compazine, 依曲方, Geodon, Haldol, Inapsine, Loxitane, Mellaril, Moban,
20 Navane, 奥氮平(再普乐), Orap, Permitil, Prolixin, 非那根, 喹硫平(Seroquel), 灭吐灵, 维思通, Serentil, 思瑞康, Stelazine, Taractan, 氯丙嗪, 奋乃静-阿米替林复合剂, 奋乃静, 再普乐及上述药物可接受的盐。

90. 如权利要求 87 所述的组合物, 其中所述选择性五羟色胺再摄取
25 抑制剂选自氟西汀, 氟伏沙明, 舍曲林, 氟苯哌苯醚, 西酞普兰, 依地普仑, 西布曲明, 度洛西汀, 文拉法辛及其药物可接受的盐和前药。

91. 如权利要求 87 所述的组合物, 其中所述去甲肾上腺素再摄取抑制剂选自 thionisoxetine 和瑞波西汀。

30

92. 如权利要求 87 所述的组合物，其中所述多巴胺激动剂选自舒马曲坦，阿莫曲坦，那拉曲坦，夫罗曲普坦，利扎曲坦，zomitriptan，卡麦角林，金刚胺，麦角乙脲，硫丙麦角林，罗匹尼洛，普拉克索及溴麦角环肽。
- 5 93. 如权利要求 87 所述的组合物，其中所述反向五羟色胺 2A 激动剂为 N-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(4-氟苯基甲基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)苯基甲基)脲。

N-脱甲基氯氮平在治疗人神经精神疾病中的用途

5 相关应用

本发明涉及二苯(并)二氮化合物 N-脱甲基氯氮平(desmethyloclozapine), 8-氯-11-(1-哌嗪基)-5H-二苯并[b,e] [1,4] 二氮杂草的潜在的毒蕈性受体激动剂特性的发现, 其支持了这种药物作为高级治疗试剂用于治疗疼痛、青光眼、痴呆、情感性疾病和精神病的临床应用。

10

发明背景

乙酰胆碱激素/神经递质的生理作用部分由毒蕈性乙酰胆碱受体介导。毒蕈性受体包括五种(M1-M5)跨膜蛋白的一个家族, 其介导细胞中慢调节信号以及组织表达这些基因。毒蕈性受体是一些治疗性作用试剂的靶点(1,2)。在外周, 毒蕈性受体介导副交感神经系统中乙酰胆碱的作用。外周毒蕈性受体激动剂对降低青光眼患者眼内压有治疗性作用(3)。已证实加强乙酰胆碱的中枢作用和中枢性毒蕈性受体激动剂的化合物在治疗一些神经精神疾病中的临床应用(1, 2, 4-7)。

通过乙酰胆碱酯酶对该分子的降解终止乙酰胆碱的作用。在中枢神经系统抑制这些酶导致毒蕈性受体上乙酰胆碱浓度的增加。已经开发了一些乙酰胆碱酯酶抑制剂并在临床常规地作为痴呆的认识增强试剂使用(4)。

一些中枢毒蕈性激动剂已成为临床试验的目标。已证明其中之一, 咕诺美林(Xanomeline)在控制精神病和阿耳茨海默氏病患者中相关的行为紊乱中有效(5)。此外, 最近表明, 咕诺美林在治疗神经分裂症中有效(6)。有趣的是, 其在阳性和阴性症状中均有效, 并在神经分裂症的初始临床研究中没有引起不正常肌肉运动作用。这些资料表明, 在治疗诸如阿耳茨海默氏病的神经退行性疾病中常见的行为紊乱, 以及作为抗精神病药在治疗人精神病时, 具有毒蕈性受体激动剂特性的化合物可能是有效的, 但他们在这些患者中必须是可耐受的。此外证明, 毒蕈性受体激动

剂在神经性疼痛状态的前临床模型中也显示出活性(7)。

发明概述

本发明公开了 N-脱甲基氯氮平在用于改善精神病的药物制备中的用途。在一些实施方案中，所述药物适合对人给药。在一些实施方案中，所述药物以单一剂量给药。在其它的实施方案中，所述药物以多个剂量给药。在一些实施方案中，所述的药物还包括其它的治疗剂。在一些实施方案中，所述的其它的治疗剂选自选择性五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

本发明还公开了 N-脱甲基氯氮平在用于改善情感性病症的药物制备中的用途。在一些实施方案中，所述药物适合对人给药。在一个实施方案中，所述情感性病症为抑郁症。在另一个实施方案中，所述情感性病症为躁狂症。在一些实施方案中，所述药物以单一剂量给药。在其它的实施方案中，所述药物以多个剂量给药。在一些实施方案中，所述的药物还包括其它的治疗剂。在一些实施方案中，所述的其它的治疗剂选自选择性五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

本发明还公开了 N-脱甲基氯氮平在用于改善痴呆的药物制备中的用途。在一些实施方案中，所述药物适合对人给药。在一些实施方案中，所述药物以单一剂量给药。在其它的实施方案中，所述药物以多个剂量给药。在一些实施方案中，所述的痴呆以认知缺损为表现。在一些实施方案中，所述的痴呆以行为紊乱为表现。在一些实施方案中，所述的药物还包括其它的治疗剂。在一些实施方案中，所述的其它的治疗剂选自选择性五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

本发明还公开了 N-脱甲基氯氮平在用于改善神经性疼痛的药物制备中的用途。在一些实施方案中，所述药物适合对人给药。在一些实施方案中，所述药物以单一剂量给药。在其它的实施方案中，所述药物以多个剂量给药。在一些实施方案中，所述的药物还包括其它的治疗剂。在

一些实施方案中，所述的其它的治疗剂选自选择性五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

5 本发明还公开了 N-脱甲基氯氮平在用于改善青光眼症状的药物制备中的用途。在一些实施方案中，所述药物适合对人给药。在一些实施方案中，所述药物以单一剂量给药。在其它的实施方案中，所述药物以多个剂量给药。在多种实施方案中，所述的青光眼的症状选自升高的眼内压、视神经损伤和视野缩小。在一些实施方案中，所述的药物还包括其它的治疗剂。在一些实施方案中，所述的其它的治疗剂选自选择性五
10 羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

本发明还公开了治疗精神病的方法，其包括：鉴别患有的一种或多种精神病症状的个体；及用治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平接触所述的个体；以此改善所述的一种或多种精神病症状。在一个实施方案中，所述
15 的个体为人。在一些实施方案中，所述的治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平以单剂量给药。在其它的实施方案中，所述的治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平以多剂量给药。在一个实施方案中，所述的方法还包括用其它的治疗剂与所述个体接触。在一个实施方案中，所述的个体在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触之后与所述的其它的治疗剂接触。在另一个实施方案
20 案中，所述的个体在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触之前与所述的其它的治疗剂接触。在另一个实施方案，所述的个体基本在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触的同时与所述的其它的治疗剂接触。在一些实施方案中，所述的其它的治疗剂选自选择性五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

25 本发明还公开了治疗情感性病症的方法，其包括：鉴别患有的一种或多种情感性病症症状的个体；及用治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平接触所述的个体，以此改善所述的一种或多种情感性病症症状。在一些实施方案中，所述的个体为人。在一个实施方案中，所述情感性病症为抑郁症。在另一个实施方案中，所述情感性病症为躁狂症。在一些实施方案
30 中，所述的治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平以单剂量给药。在其它的实

实施方案中，所述的治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平以多剂量给药。在一个实施方案中，所述的方法还包括用其它的治疗剂与所述个体接触。在一个实施方案中，所述的个体在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触之后与所述的其它的治疗剂接触。在另一个实施方案中，所述的个体在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触之前与所述的其它的治疗剂接触。在另一个实施方案中，所述的个体基本在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触的同时与所述的其它的治疗剂接触。在一些实施方案中，所述的其它的治疗剂选自选择性五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

10 本发明还公开了治疗痴呆的方法，其包括：鉴别患有的一种或多种痴呆症状的个体；及用治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平接触所述的个体，以此产生所希望的临床作用。在一个实施方案中，所述的个体为人。在一些实施方案中，所述的治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平以单剂量给药。在其它的实施方案中，所述的治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平以多剂量
15 给药。在一个实施方案中，所述的痴呆以认知缺损为表现。在另一个实施方案中，所述的痴呆以行为紊乱为表现。在一个实施方案中，所述的方法还包括用其它的治疗剂与所述个体接触。在一个实施方案中，所述的个体在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触之后与所述的其它的治疗剂接触。在另一个实施方案中，所述的个体在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触之前与所述的其它的治疗剂接触。在另一个实施方案中，所述的个体基本在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触的同时与所述的其它的治疗剂接触。在
20 一些实施方案中，所述的其它的治疗剂选自选择性五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

25 本发明还公开了治疗神经性疼痛的方法，其包括：鉴别患有的一种或多种神经性疼痛症状的个体；及用治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平接触所述的个体，以此减轻所述的精神病症状。在一个实施方案中，所述的个体为人。在一些实施方案中，所述的治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平以单剂量给药。在其它的实施方案中，所述的治疗有效剂量的 N-脱甲基
30 氯氮平以多剂量给药。在一个实施方案中，所述的方法还包括用其它的

治疗剂与所述个体接触。在一个实施方案中，所述的个体在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触之后与所述的其它的治疗剂接触。在另一个实施方案中，所述的个体在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触之前与所述的其它的治疗剂接触。在另一个实施方案，所述的个体基本在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触的同时与所述的其它的治疗剂接触。在一些实施方案中，所述的其它的治疗剂选自选择性五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

本发明还公开了治疗青光眼的方法，其包括：鉴别患有有一种或多种青光眼症状的个体；及用治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平接触所述的个体，以此减轻所述的青光眼症状。在一个实施方案中，所述的个体为人。在一些实施方案中，所述的治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平以单剂量给药。在其它的实施方案中，所述的治疗有效剂量的 N-脱甲基氯氮平以多剂量给药。在一些实施方案中，所述的青光眼的症状选自升高的眼内压、视神经损伤和视野缩小。在一个实施方案中，所述的方法还包括用其它的治疗剂与所述个体接触。在一个实施方案中，所述的个体在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触之后与所述的其它的治疗剂接触。在另一个实施方案中，所述的个体在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触之前与所述的其它的治疗剂接触。在另一个实施方案，所述的个体基本在与所述的 N-脱甲基氯氮平接触的同时与所述的其它的治疗剂接触。在一些实施方案中，所述的其它的治疗剂选自选择性五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

本发明还公开了含有药物有效剂量的 N-脱甲基氯氮平和其它的治疗剂的药物组合物。在一些实施方案中，所述其它的治疗剂选自选择性五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。在一些实施方案中，所述抗精神病药选自吩噻嗪 (phenothiazine)，苯基丁基胡椒二酮碱 (phenylbutylpiperadine)，debenzapine，benzisoaxil 及锂盐。在一些实施方案中，所述抗精神病药选自氯丙嗪 (Thorazine®)，美索达嗪 (Serentil®)，丙氯拉嗪 (Compazine®)，甲硫哒嗪 (Mellaril®)，氟哌啶醇 (Haldol®)，匹莫齐

特 (pimozide)(Orap®), 氯氮平 (Clozaril®), 洛沙平 (Loxitane®), 奥氮平 (Zyprexa®), 喹硫平 (Seroquel®), 利培酮 (Risperidal®), 齐拉西酮 (Geodon®), 碳酸锂, 阿利哌唑 (Abilify), 氯氮平, Clozaril, Compazine, 依曲方 (Etrafon), Geodon, Haldol, Inapsine 氟哌利多 (氟哌利多), Loxitane, Mellaril, Moban (盐酸吗茛酮), Navane (替沃塞吨), 奥氮平 (再普乐 (Zyprexa)), Orap, Permitil (氟奋乃静), Prolixin (氟奋乃静), 非那根, 喹硫平 (Seroquel), 灭吐灵 (Reglan), 维思通 (Risperdal), Serentil, 思瑞康 (Seroquel), Stelazine (三氟啦嗪), Taractan (氯丙硫蒽), 氯丙嗪, 奋乃静-阿米替林复合剂, 奋乃静, 再普乐及其药物可接受的盐。在一些实施方案中, 所述选择性五羟色胺再摄取抑制剂选自氟西汀 (fluoxetine), 氟伏沙明 (fluvoxamine), 舍曲林 (sertraline), 氟苯哌苯醚 (paroxetine), 西酞普兰 (citalopram), 依地普仑 (escitalopram), 西布曲明 (sibutramine), 度洛西汀 (duloxetine), 文拉法辛 (venlafaxine), 及其药物可接受的盐和其前药。在一些实施方案中, 所述去甲肾上腺素再摄取抑制剂选自 thionisoxetine 和瑞波西汀 (reboxetine)。在一些实施方案中, 所述多巴胺激动剂选自舒马曲坦 (sumatriptan), 阿莫曲坦 (almotriptan), 那拉曲坦 (naratriptan), 夫罗曲普坦 (frovatriptan), 利扎曲坦 (rizatriptan), zomitriptan, 卡麦角林 (cabergoline), 金刚胺 (amantadine), 麦角乙脲 (lisuride), 硫丙麦角林 (pergolide), 罗匹尼洛 (ropinirole), 普拉克索 (pramipexole) 和溴麦角环肽 (bromocriptine)。在一个实施方案中, 所述反向五羟色胺 2A 激动剂为 N-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(4-氟苯基甲基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)苯基甲基)脲。

附图简要描述

图 1 所示为 R-SAT 分析中 N-脱甲基氯氮平对 M1 毒蕈性乙酰胆碱受体的激动剂活性结果图。

图 2 所示为磷脂酰肌醇分析中 N-脱甲基氯氮平对 M1 毒蕈性乙酰胆碱受体的激动剂活性结果图。

图 3 所示为肠道外给予 N-脱甲基氯氮平后大鼠海马 MAP 激酶活化的照片。

优选实施方案的详细描述

定义

N-脱甲基氯氮平, 8-氯-11-(1-哌嗪基)-5H-二苯并[b, e] [1,4] 二氮杂草, 定义为具有式(I)所示分子结构的化合物。

5 “激动剂”定义为增强受体基础活性的化合物(即由该受体介导的信号转导)。

“拮抗剂”定义为与激动剂竞争或逆转激动剂与受体结合的化合物, 因此阻断激动剂或逆转激动剂对受体的作用。然而, 拮抗剂(也称“中性”拮抗剂)对组成性受体活性没有作用。

10 部分激动剂定义为表现有限或不完全活性的激动剂, 使得该激动剂不能离体活化受体, 并在体作为拮抗剂发挥作用。

术语“个体”指动物, 优选哺乳动物, 最优选人, 其是治疗、观察或试验的对象。

15 术语“治疗有效剂量”用于表示产生显示出生物学或医学反应的活性化合物或药物试剂的剂量。这种反应可发生在研究者、兽医、医生或其他临床医生所探索的组织、系统、动物或人中, 并包括所治疗疾病症状的缓解。

在某些实施方案中, 本发明所公开的方法包括给予个体治疗有效剂量的 NDMC 以达到治疗精神病的目的。

20 在另一个实施方案中, 所述的方法包括给予个体治疗有效剂量的 NDMC 以达到治疗抑郁症或躁狂症的目的。

在另一个实施方案中, 所述的方法包括给予个体治疗有效剂量的 NDMC 以达到治疗精神病或其他行为紊乱为特征的痴呆或任何来源的认知缺损的目的。

25 在另一个实施方案中, 所述的方法包括给予个体治疗有效剂量的 NDMC 以达到治疗神经痛的目的。

本发明人列出了较大系列的药物, 其用于针对五种人毒蕈性受体亚型的功能活性治疗人类疾病。除已知的毒蕈性药物, 只有两种所研究的试剂(超过 500 种之中)表现毒蕈性受体激动剂活性。一种是非典型的抗精神病药氯氮平(clozapine)(8)。在体外, 已经证明这种化合物对毒蕈性 M1,

30

M2 和 M4 受体(9,10)具有弱的部分激动剂/拮抗剂活性,而在体内其通常被认为是表现毒蕈性受体拮抗剂特性的。另一种是相关化合物 N-脱甲基氯氮平。

对人个体给予氯氮平产生两种主要的代谢物 N-脱甲基氯氮平 (NDMC)和氯氮平-N-氧化物(11)。然而,氯氮平-N-氧化物是一种极性代谢物,其快速排泄并似乎不产生其母化合物的生物活性。虽然在氯氮平的个体给药剂量和总氯氮平部分血清水平间有相关性,但 NDMC 水平能够在单独的个体中有较宽的变化(12)。通常,在人稳定状态动力学中, NDMC 贡献总血清氯氮平浓度的 40-75% (13)。在 NDMC 渗透进入血脑屏障的能力与中枢介导活性间存在相互矛盾的数据(14,15)。这些观察表明, NDMC 已经常规给予人个体,并具有较好的耐受性。极少有 NDMC 分子特性的资料。已表明 NDMC 对 5HT_{2C} 受体具有拮抗剂活性(16),但没有关于其与毒蕈性受体相互作用资料的报道。

意外的是,与密切相关的化合物氯氮平不同,发现化合物 N-脱甲基氯氮平(NDMC)具有迄今为止未被评价的毒蕈性受体激动剂的功能活性。体外处理试验表明, NDMC 在大鼠中跨越血脑屏障并作为中枢毒蕈性受体激动剂发挥作用。这些观察具有实际应用价值,其支持 NDMC 作为抗精神病、抗躁狂症试剂、抗痴呆试剂以及作为治疗青光眼和神经性疼痛的治疗试剂的用途。因此,一方面,本发明公开激动毒蕈性受体活性的方法,其包括用有效剂量的 NDMC 与所述的受体接触。在另一方面,本发明公开了治疗患有毒蕈性受体相关病症的个体的方法,其包括鉴别需要 NDMC 的个体并给予所述个体治疗有效剂量的 NDMC。

患有“毒蕈性相关病症”,指其症状通过激动毒蕈性受体来缓解的病症。

另一方面,本发明公开了治疗个体精神分裂症或其他任何来源的精神病的方法,其包括鉴定需要 NDMC 的个体并给予所述个体治疗有效剂量的 NDMC。在一些实施方案中,所述的方法包括用药理学活性剂量的 NDMC 与个体接触,以达到控制所述精神分裂症或相关精神病的阳性(幻想和错觉)以及阴性(冷漠、回避社交(social withdrawal)、快感缺乏)的症状的目的。

另一方面，本发明公开了治疗包括个体的重性抑郁症、躁狂症、双相型精神障碍及自杀的情感病症的方法，其包括鉴定需要 NDMC 的个体并给予所述个体治疗有效剂量的 NDMC。在一些实施方案中，所述的方法包括用药理学活性剂量的 NDMC 与个体接触，以达到控制所述重抑郁或躁狂抑郁中观察到的症状的目的。

另一方面，本发明公开了治疗个体阿耳茨海默氏病和相关神经退行性病症的方法，其包括鉴定需要 NDMC 的个体并给予所述个体治疗有效剂量的 NDMC。在一些实施方案中，所述的方法包括用药理学活性剂量的 NDMC 与个体接触，以达到改善退行性痴呆中观察到的认知缺陷和控制相关行为异常的目的。

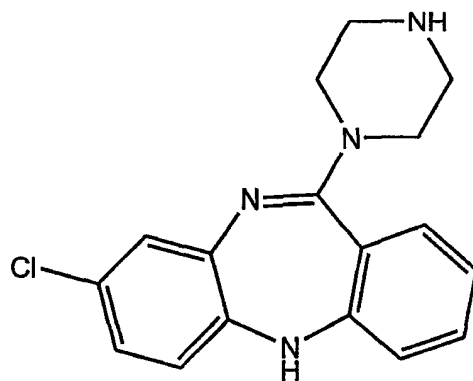
另一方面，本发明公开了治疗个体神经性疼痛的方法，其包括鉴定需要 NDMC 的个体并给予所述个体治疗有效剂量的 NDMC。在一些实施方案中，所述的方法包括用药理学活性剂量的 NDMC 与个体接触，以达到控制神经性疼痛状态所观察到的 dysthesthetic、痛觉过敏以及其它改变的伤害性疼痛症状的目的，而忽略其病因学。

另一方面，本发明公开了治疗个体青光眼的方法，其包括鉴定需要 NDMC 的个体并给予所述个体治疗有效剂量的 NDMC。在一些实施方案中，所述的方法包括用药理学活性剂量的 NDMC 与个体接触，以达到控制青光眼中所观察到的升高的眼内压的目的，而忽略其病因学。

令人惊奇的是，NDMC 显示出对人毒蕈性受体具有潜在的激动剂活性。本发明还公开了 NDMC 能够跨越血脑屏障，并在体作为毒蕈性受体激动剂发挥功能，其通过大鼠海马中 MAP 激酶活性的活化分析证明。通过目前的方法鉴定的 NDMC 分子活性结合具有相似的分子药理学特征的化合物的已知临床效果表明 NDMC 能够作为减轻或治疗人精神病、情感疾病、退行性痴呆、青光眼和神经性疼痛相关的疾病或状态。

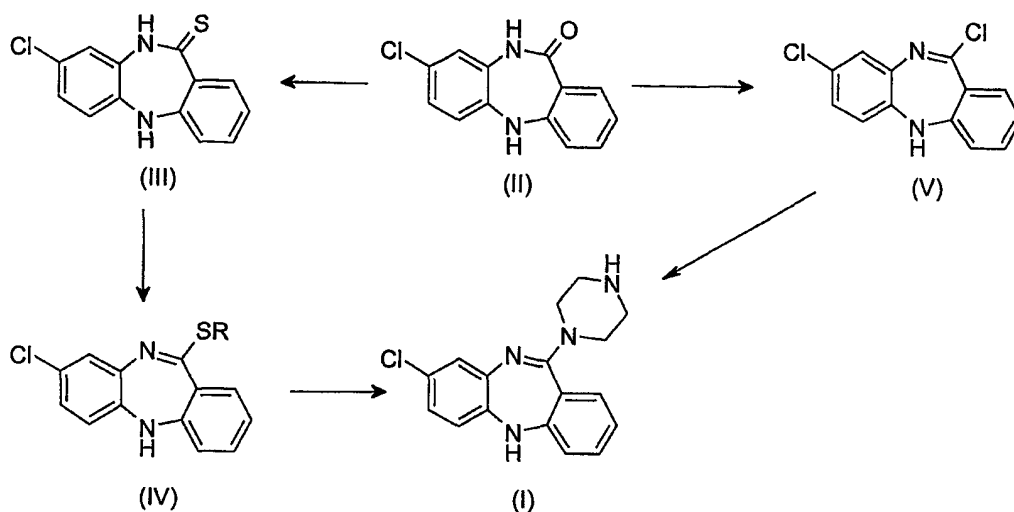
N-脱甲基氯氮平(NDMC)的制备

N-脱甲基氯氮平 (NDMC)具有式(I)的结构。



I

根据前文所述(17)来制备 NDMC。利用五硫化二磷将二苯并-二氮杂草-内酰胺前体(II)转变为硫内酰胺(III)，随后利用诸如二甲基硫酸盐来烷基化产生亚氨基硫醚(IV)。用过量的哌嗪对所述的硫醚进行氨解产生所需要的 N-脱甲基氯氮平 (I)。可选择地，可利用诸如五氯化磷的卤化试剂处理所述二苯并-二氮杂草-内酰胺(II)将其转化为亚氨基氯(V)，并将该产物 V 通过与哌嗪反应转化为 N-脱甲基氯氮平(I)。



10

NDMC可组方到含有 NDMC 与药物可接受稀释剂或赋形剂的药物组合物中。以适合的方式并根据诸如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton PA, 1990 中所公开的可接受的

实践可组方这种组合物。

有利之处是，NDMC 可以单一的日剂量给药，或可以多剂量给予总的日剂量(例如，将剂量分成每日两次、三次或四次)。此外，本发明的化合物可以使用本领域所属技术人员公知的方式通过适合的鼻内载体的局部使用的鼻内给药、或通过透皮途径、或通过眼制剂的局部使用、或使用透皮硅贴片(skin patches)的形式给药。

根据不同的因素来选择 NDMC 的剂量方案。这些因素包括患者的类型、种类、年龄、体重、性别和医学状态；欲治疗疾病状态的严重程度；给药途径；患者的肝肾功能；及使用的特殊化合物。普通的临床医生可容易地确定和开出预防、对抗或阻滞欲治疗疾病或病症所需的药物有效剂量。

所述产品的日剂量可以在每个成年人每天 0.01 至 1000mg 的较宽范围内变化。所述药物的有效剂量通常以每天约 0.0001mg/kg 至约 25mg/kg 体重的剂量水平提供。优选地，所述范围为每天约 0.001 至 10mg/kg 体重，特别是每天约 0.001mg/kg 至 1mg/kg 体重。每天可给药所述化合物 1 至 4 次。

NDMC 可以获得最佳药理学作用同时将潜在的毒性和其它不需要的作用最小化的常规试验所确定的适合剂量单独使用。此外，确信 NDMC 可作为其它的治疗与已知的药物一起使用来降低这些传统药物的所需剂量，并由此降低这些药物的副作用。

在一些实施方案中，NDMC 与一种或多种其它的治疗剂组合给药。这些其它的治疗剂包括但不限于神经精神剂。本发明所用“神经精神剂”指化合物或化合物的组合物，其直接或间接作用于脑中的神经元，或作用于传导到所述脑中神经元的信号。因此，神经精神剂可作用于人的心智，诸如人的情绪、感知、伤害感受、认知、警觉、记忆等等。在特定的实施方案中，所述神经精神剂可选自选择性五羟色胺再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、多巴胺激动剂、抗精神病药以及反向五羟色胺 2A 激动剂。

在一些实施方案中，所述抗精神病药选自吩噻嗪、苯基丁基胡椒二酮碱, debenzapine, benzisoxidil 及锂盐。所述吩噻嗪类化合物可选自氯丙

嗪(Thorazine®), 美索达嗪(Serentil®), 丙氯拉嗪(Compazine®)及甲硫哒嗪(Mellaril®)。所述苯基丁基胡椒二酮碱类化合物选自氟哌丁苯(Haldol®)和匹莫齐特(pimozide)(Orap®)。所述 Debenzapine 化合物选自氯氮平(Clozaril®), 洛沙平(Loxitane®), 奥氮平(Zyprexa®)及喹硫平(Seroquel®)。

5 所述 benzisoxidil 类化合物选自利培酮(Resperidal®)和齐拉西酮(Geodon®)。所述锂盐可以是碳酸锂。在一些实施方案中, 所述抗精神病药选自阿利哌唑(Abilify), 氯氮平, Clozaril, Compazine, 依曲方, Geodon, Haldol, 氟哌利多, Loxitane, Mellaril, Moban, Navane, 奥氮平(再普乐), Orap, Permitil, Prolixin, 非那根, 喹硫平(Seroquel), 灭吐灵, 维思通
10 (Risperdal), Serentil, 思瑞康(Seroquel), 三氟啦嗪 (Stelazine), Taractan (氯丙硫蒽), 氯丙嗪, 奋乃静-阿米替林复合剂, 奋乃静及再普乐或其药物可接受的盐。

一些特定的实施方案中, 所述选择性五羟色胺再摄取抑制剂选自氟西汀, 氟伏沙明, 舍曲林, 氟苯哌苯醚, 西酞普兰, 依地普仑, 西布曲明,
15 度洛西汀和文拉法辛, 及其药物可接受的盐和其前药。

在其它的实施方案中, 所述去甲肾上腺素再摄取抑制剂选自 thionisoxetine 和瑞波西汀。

在另一实施方案中, 所述多巴胺激动剂选自舒马曲坦, 阿莫曲坦, 那拉曲坦, 夫罗曲普坦, 利扎曲坦, zomitriptan, 卡麦角林, 金刚胺, 麦角乙
20 豚, 硫丙麦角林, 罗匹尼洛, 普拉克索和溴麦角环肽。

在另一个实施方案中, 所述反向五羟色胺 2A 激动剂为 N-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(4-氟苯基甲基)-N'-(4-(2-甲基丙氧基)苯基甲基)脲。

在另一方面, 本发明的公开涉及治疗患者神经精神病症的方法, 其包括鉴定需要治疗患者并给予所述患者治疗有效剂量的包括式(I)化合物
25 和神经精神药剂的药物组合物。仍在另一方面, 本发明的公开涉及治疗患者神经精神病症的方法, 其包括鉴定需要其治疗的患者并给予所述患者治疗有效剂量的式(I)化合物和治疗有效剂量的神经精神药剂。

在一些实施方案中, NDMC 与其它的治疗剂几乎同时给药。这些方案包括, 其中所述化合物在同一可给药组合物中, 即含有所述化合物的
30 单一药片、丸剂和胶囊、或用于静脉内注射的单一溶液中、单一可饮用

溶液中、或单一糖衣制剂或贴剂中。该实施方案还包括，其中每一化合物为独立给药的组合物，但所述患者应在几乎同时摄入所述独立的组合物，即一药丸的摄取紧跟在其它药剂的摄取之后或一种化合物的注射紧跟在另一种化合物的注射之后。

- 5 在其它的实施方案中，首先给药一种 NDMC 和其它的治疗化合物，随后再给药另一 NDMC 和其它的治疗化合物。在这些实施方案中，可给予所述患者含有所述化合物中一种化合物的组合物，然后在某一时间，几分钟和几小时后，给药含有所述化合物中另外一种化合物的另一种组合物。在这些实施方案中还包括对所述患者常规或连续方式给药含有所述化合物中一种化合物的组合物，同时偶尔接受含有所述化合物中另外一种化合物的组合物。

可通过多种方法学确定特定受体上 NDMC 的功能性药理学活性。目前较受青睐的分析是美国专利第 5,707,798 号所公开的受体选择和扩大技术(R-SAT)分析。

- 15 可通过多种方法学确定特定受体上 NDMC 的功能性药理学活性。目前另一种较受青睐的分析是 PI 水解分析(18)。

能够通过多种方法学确定 NDMC 渗透通过血脑屏障并表现有意义的生物反应的能力。目前较受青睐的分析是海马的 MAP 激酶活性分析(19)。

- 20 以下的实施例对本发明做了进一步公开，其并不是对权利要求所述本发明的范围的任何方式的限制。

实施例 1

- 25 使用功能性受体分析，受体选择和放大技术(R-SAT) (基本如美国专利第 5,707,798 号所公开)，来发现已知药物包括多种其代谢物的功能药理学特性。这些试验提供了这些试剂中每一种的分子轮廓(profile)或指纹，在这些所有试验的试剂中只有一种——NDMC 表现出潜在的 M1 乙酰胆碱受体激动剂活性。

- 30 图 1 显示氯氮平(实心三角)与 N-脱甲基氯氮平(实心圆)活化人 M1 毒蕈性受体的浓度反应关系。数据来自如上所述的 R-SAT 分析(20)。数据以相对于全毒蕈性受体激动剂卡巴胆碱(carbachol)的百分比活化对药物浓

度作图， Veh 表示载体。

如图 1 所示， 氯氮平表现高潜力(pEC50 为 7.2)但对人的 M1 受体内在效力(<25% 相对效力)有限。因此将氯氮平定义为弱的部分激动剂。部分激动剂缺乏足够的积极的内在活性以与全激动剂相似的方式来刺激受体。它们因此在体内表现为拮抗剂。相反， NDMC 对人 M1 受体也表现高的潜力(pE50 为 7.2)， 而且其对 M1 受体表现出显著较高的积极的内在活性(65%的卡巴胆碱的相对效力)， 在 R-SAT 分析中作为充沛的激动剂发挥作用。此增加的效力表明 NDMC 将会作为在体激动剂发挥作用， 其功能特性与观察到的氯氮平不同。

为证实所述的观察， 即在 M1 受体上 NDMC 表现出增加的激动剂效力， 进行了 PI 水解分析， 其结果如图 2 和表 1 所示。图 2 中的数据来自如(18)所公开的 PI 分析。卡巴胆碱(实心方块)， 氯氮平 (实心三角)和 N-脱甲基氯氮平 (实心圆)活化人 M1 毒蕈性受体的浓度效应关系如图 2 所示。数据以每分钟的放射性计数分析对药物浓度作图。

表 1

化合物	M1		
	%效力	pEC50	n
卡巴胆碱	100%	6.04±0.05	5
氯氮平	没有活性		
N-脱甲基氯氮平	65±10	7.01±0.06	5

在表 1 中， 效能(potency)用 pEC₅₀ 值表示， 效力用完全激动剂卡巴胆碱(carbachol)的相对值来表示， 两者均为 + /-标准差。“n” 表示试验测定的数目。NDMC 作为 M1 激动剂在此系统中表现较高的效能(pEC₅₀ = 7.0)， 并具有完全的效力(对卡巴胆碱的相对效力>65%)。

因此， 两种不同的功能分析证实 NDMC 对人 M1 毒蕈性乙酰胆碱受体具有以往未评价的潜在和完全的有效力的激动剂活性。NDMC 的这种显著增加的积极的内在活性表明其可作为在体 M1 受体激动剂发挥作用。

在剩余的毒蕈性受体亚型中进行了氯氮平和 NDMC 的试验， 这些数

据如表 2 所示。表 2 中的数据来自如上所述的 R-SAT 分析(20)中。效能用 pEC_{50} 值表示，效力用对完全激动剂卡巴胆碱的相对值来表示，两者均为 $\pm$ 标准差。“N”表示试验测定的数目。

表 2

化合物	M1			M2			M3			M4			M5		
	%效力	pEC50	n	%效力	pEC50	n	%效力	pEC50	n	%效力	pEC50	n	%效力	pEC50	n
氯氮平	23±4	7.20±0.58	4	57±4	6.41±0.11	5	没有反应			49±6	7.31±0.11	6	没有反应		
N-脱甲基 氯氮平	61±5	7.22±0.06	4	78±7	6.74±0.22	3	19±3	6.89±0.03	3	88±3	6.63±0.23	4	66±4	7.34±0.15	3
奥氮平	没有反应			没有反应			没有反应			没有反应			没有反应		
咕诺美林	121±6	7.20±0.08	17	106±9	6.30±0.23	7	66±6	6.63±0.21	8	116±9	7.46±0.14	5	86±12	6.59±0.22	5
卡巴胆碱	101±2	6.11±0.03	44	101±5	6.23±0.09	23	102±3	6.53±0.04	27	96±3	6.53±0.05	26	105±3	6.76±0.12	17

与氯氮平比较, NDMC 对所有五种毒蕈性受体亚型表现出增加的内在的活性。NDMC 对人毒蕈性受体的特性与所观察的研究试剂咕诺美林大部分相似, 只有一个重要的区别, 对人 m3 受体具有显著降低的效力。

为证实此分子的体内特性并评价 NDMC 进入中枢神经系统的能力, 肠道外给予大鼠 NDMC, 分析 M1 受体介导的海马的 MAP 激酶(MAPK) 活性, 该结果如图 3 所示。NDMC 治疗活化了 CA1 锥体神经元中的 MAPK。

用载体、N-脱甲基氯氮平、氯氮平或 NDMC 和东莨菪碱(i.p.)以图 3 所示的剂量来对 C57BL6 小鼠进行皮下(s.c.)处理, 并随后通过免疫组织化学对其标记。与用载体或氯氮平比较, 用 NDMC 处理的细胞体和 CA1 锥体神经元的近树突表现出增加的磷酸-MAPK 免疫反应性。此外, 在 CA1 区东莨菪碱减少 NDMC 诱导的 MAPK 活化表明毒蕈性受体介导机制。在 30mg/kg 剂量观察到了充沛的活性。这证明 NDMC 通透血脑屏障, 并作为毒蕈性受体激动剂在体发挥作用。

15

参考文献

1. Eglen, R., M., Choppin, A., and Watson, N., (2001) Therapeutic opportunities from muscarinic receptor research. *Trends Pharmacol. Sci.* **22** (8): 409-414.
- 20 2. Brown, J., H., and Taylor, P., (1996) muscarinic receptor agonists and antagonists, in *The pharmacological basis of therapeutics*. Hardiman, J., G., and Limbird, L., E., editors, McGraw-Hill, New York, pp. 141-161.
3. Moroi, S., E., and Lichter, P., R. (1996) Ocular pharmacology, in *The pharmacological basis of therapeutics*. Hardiman, J., G., and Limbird, L., E., editors, McGraw-Hill, New York, pp. 1619-1647.
- 25 4. Davis, R E; Doyle, P D; Carroll, R T; Emmerling, M R; Jaen, J. Cholinergic therapies for Alzheimer's disease: Palliative or disease altering? *Arzneimittel- Forschung*, . 45, 425-431, 1995.
5. Bodick, N., C., Offen, W., W., Levey, A., I., et., al. (1997) Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function
- 30

- and behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol*, **54**: 465-473.
6. Shekhar, A., Potter, W., Z., Lienemann, J., et. al. (2001) Efficacy of xanomeline, a selective muscarinic agonist, in treating schizophrenia: a double blind placebo controlled study. *ACNP abstracts* **135**: 173.
- 5 7. Rodriquez, M. A., Whipple, B., Ocampo, G., et. al. (2002) muscarinic agonists in neuropathic and nociceptive pain assays in rats. *International Association for the Study of Pain's 10th World Congress*, 1160-P76: 388.
8. Baldessarini, R., J., and Franlcnburg, F., R. (1991) Clozapine. A novel antipsychotic agent. *New. Engl. J. Med.*, **324 (11)**: 746-754.
- 10 9. Olianis, M., C., Maullu, C., and Onali, P., (1999) Mixed agonist-antagonist properties of clozapine at different human cloned muscarinic receptor subtypes expressed in Chinese hamster ovary cells. *Neuropsychopharmacology*, **20 (3)**: 263-270.
10. Zorn, S., H., Jones, S., B., Ward, K., M., and Liston, D., R. (1994) Clozapine is a potent and selective muscarinic m4 receptor agonist. *Eur. J. Pharm.* **269**: R1-R2.
- 15 11. Jann, M., W., Grimsley, S., R. , Gray, E., C., and Chang, W. (1993) Pharmacokinetic and pharmacodynamics of clozapine. *Clin. Pharmacokinet.* **24 (2)**: 161-176.
- 20 12. Bondesson, U., and Lindstrom. L., H., (1988) Determination of clozapine and its N-desmethylated metabolite in plasma by use of gas chromatography-mass spectrometry with single ion detection. *Psychopharmacology*. **95**: 472-475.
13. Centorrino, F., Baldessarini, R., J., Kando, J., C., et. al. (1994) Clozapine and metabolites: concentrations in serum and clinical findings during treatment of chronically psychotic patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* **14**: 119-125.
- 25 14. Baldessarini, R., J., Centorrino, F., Flood, J., G., et. al. (1993) Tissue concentrations of clozapine and its metabolites in the rat. *Neuropsychopharmacology*. **9 (2)**: 117- 124.
- 30

15. Weigmann, H., Hartter, S., Fischer, V. , Dahmen, N., and Hiemke, C. (1999) Distribution of clozapine and desmethylclozapine between blood and brain in rats. *European Neuropsychopharmacology* **9**: 253-256.
16. Kuoppamäki, M., Syvalähti, E., and Hietala, J. (1993) Clozapine and N-desmethylclozapine are potent 5-HT_{1C} receptor antagonists. *Eur. J. Pharm.* **245**: 179-182.
17. Hunziker F. Fisher, E., and Schmutz, J. (1967) 11-amino-5H-dibenzo [b, e]- 1,4-diazepine. Mitteilung über siebengliedrige *Heterocyclen*. *Helv. Chim. Acta*, **50**: 1588-1599.
- 10 18. Jensen, A., A., Spalding, T., A., Burstein E., S., et. al. (2000) Functional importance of the Ala (116)-Pro (136) region in the calcium-sensing receptor. Constitutive activity and inverse agonism in a family C G-protein-coupled receptor. *J Biol Chem.* **275 (38)**: 29547-55.
- 15 19. Berkeley J., L., Gomez J., Wess J., Hamilton S., E., Nathanson N., M., and Levey A.I. (2001) M1 muscarinic acetylcholine receptors activate extracellular signal-regulated kinase in CA1 pyramidal neurons in mouse hippocampal slices. *Mol. Cell Neurosci.* **18 (5)**: 512-24.
- 20 20. Weiner, D., M., Burstein, E., S., Nash, N., et. al. (2001) 5-hydroxytryptamine 2A receptor inverse agonists as antipsychotics. *J Pharmacol Exp Ther.*, **299 (1)**: 268-76.

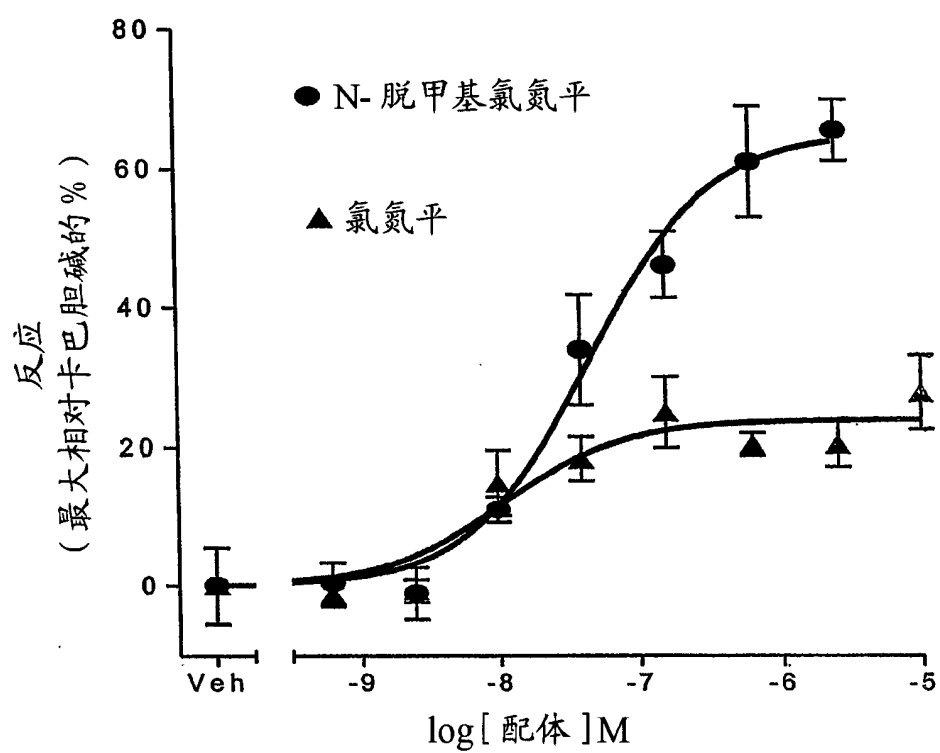


图 1

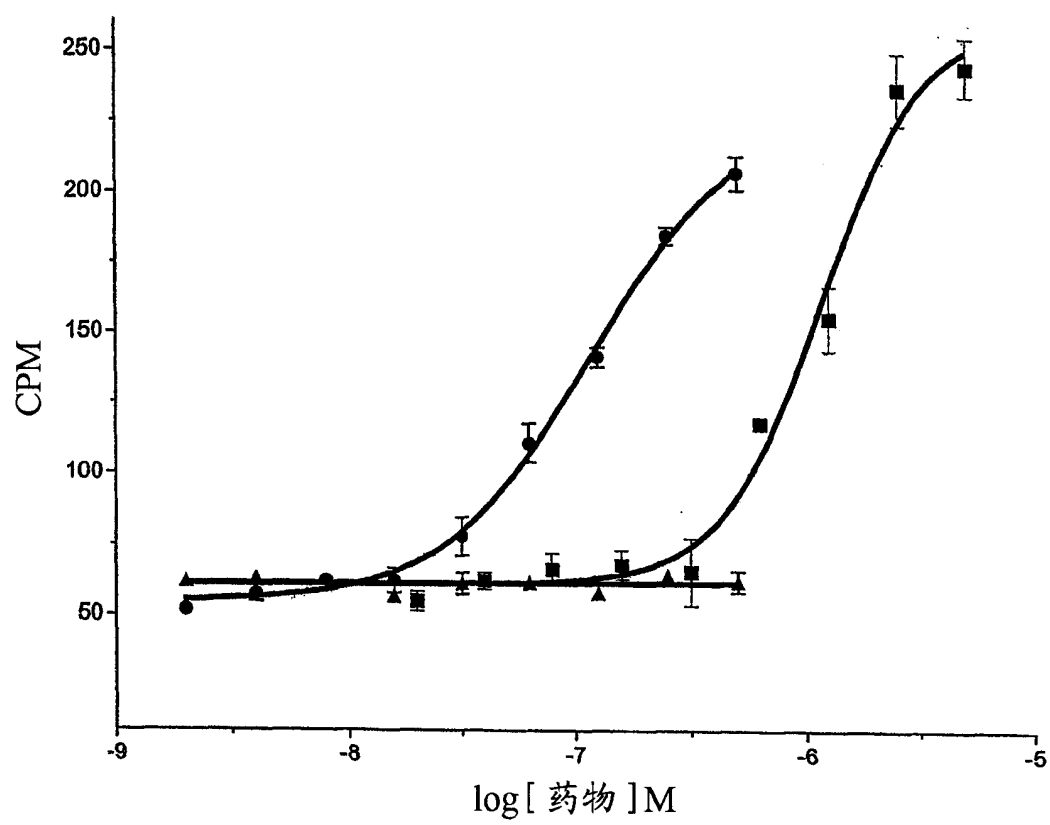


图 2

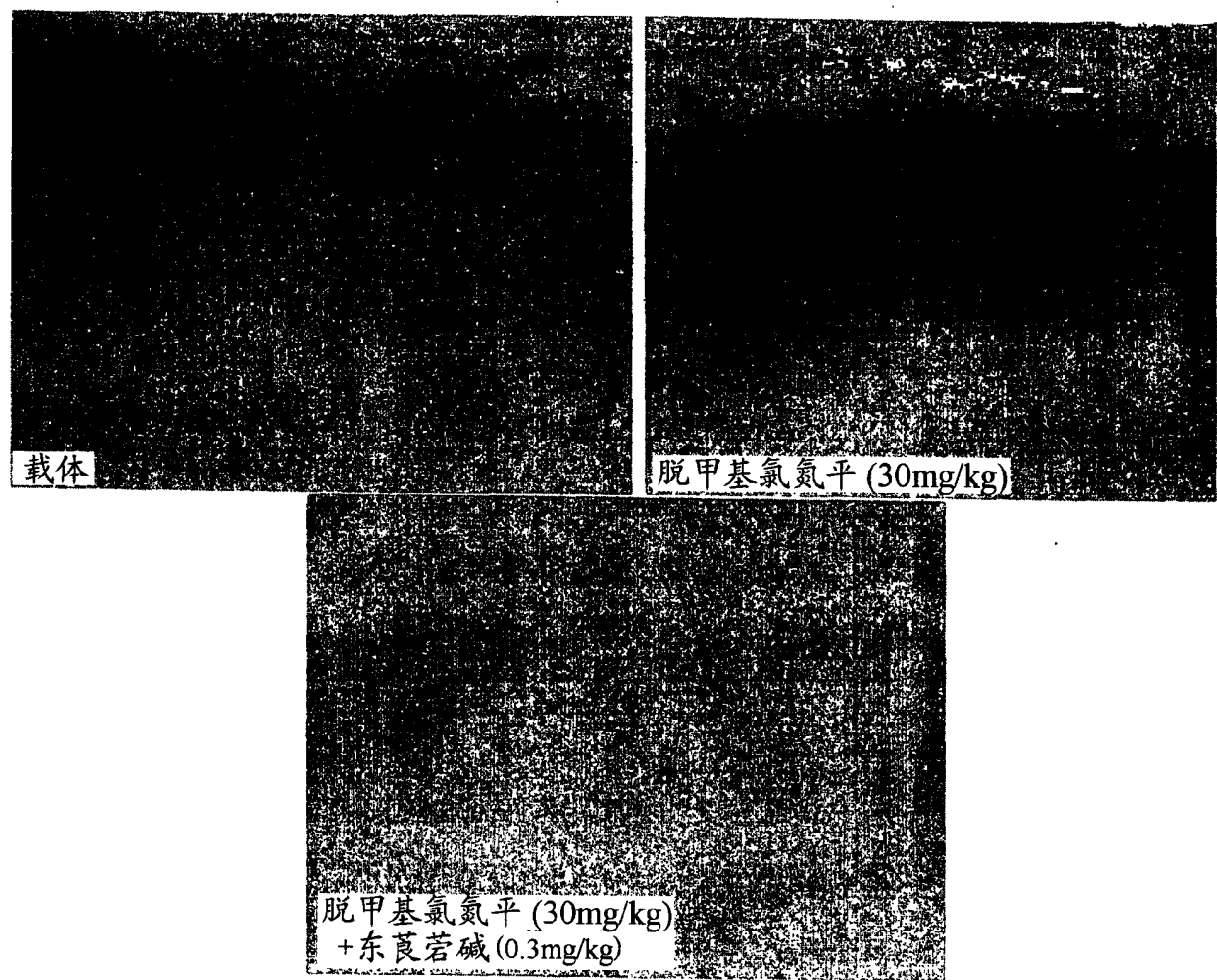


图 3