

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95120539.0

[45]授权公告日 2002 年 4 月 10 日

[11]授权公告号 CN 1082371C

[22]申请日 1995.12.5 [24]颁证日 2002.4.10

[21]申请号 95120539.0

[30]优先权

[32]1994.12.9 [33]US [31]353,049

[73]专利权人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约

[72]发明人 S·F·冈萨尔维斯

[56]参考文献

EP533280 1993. 3. 24 A61K31/135

EP615751 1994. 9. 21 A61K31/135

审查员 姜 晖

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

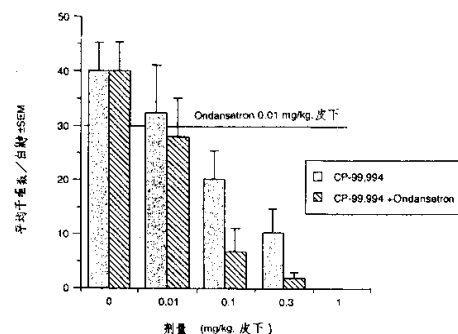
代理人 张元忠

权利要求书 9 页 说明书 18 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 用于治疗呕吐的 NK-1 受体拮抗剂和
5HT₃ 受体拮抗剂

[57]摘要

本发明涉及一种治疗和预防包括人类在内的哺乳动物呕吐的方法,该方法是通过向哺乳动物给人 5HT₃ 受体拮抗剂和 NK-1 受体拮抗剂(例如,物质 P 受体拮抗剂)。本发明也涉及一种含有药物上可接受的载体, 5HT₃受体拮抗剂和 NK-1 受体拮抗剂的药物组合物。



权 利 要 求 书

1. 一种用于治疗 and 预防呕吐的药物组合物, 该组合物含有 5HT₃ 受体拮抗剂、NK-1 受体拮抗剂和药物上可接受的载体。

2. 权利要求 1 中的药物组合物, 其中 5HT₃ 受体拮抗剂是从奥丹亚龙, 曲匹亚龙和格兰西龙中选出的。

3. 权利要求 1 中的药物组合物, 其中 NK-1 受体拮抗剂是从下组中选出的:

(2S, 3S) - 3 - (5-叔-丁基-2-甲氧苄基) 氨基-2 - (3-三氟甲氧苄基) 哌啶;

(2S, 3S) - 3 - (2-异丙氧基-5-三氟甲氧苄基) 氨基-2 - 苄基-哌啶;

(2S, 3S) - 3 - (2-乙氧基-5-三氟甲氧苄基) 氨基-2 - 苄基-哌啶;

(2S, 3S) - 3 - (2-甲氧基-5-三氟甲氧苄基) 氨基-2 - 苄基哌啶;

(2S, 3S) - 3 - (-5-叔-丁基-2-三氟甲氧苄基) 氨基-2 - 苄基哌啶;

2 - (二苯甲基) - N - (2-甲氧基-5-三氟甲氧-苄基) 甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-胺;

(2S, 3S) - 3 - [5-氟-2 - (2. 2. 2-三氟乙氧基) - 苄基] 氨基-2 - 苄基哌啶;

(2S, 3S) - 3 - (5-叔-丁基-2-三氟甲氧苄基) 氨基-2 -

苯基哌啶；

(2S, 3S) - 3 - (2-异丙氧基-5-三氟甲氧苄基) 氨基-2-

苯基哌啶；

(2S, 3S) - 3 - (2-二氟甲氧基-5-三氟甲氧苄基) - 氨基

- 2 - 苯基哌啶；

(2S, 3S) - 2 - 苯基-3 - [2 - (2, 2, 2-三氟乙氧苄基) -

氨基哌啶；

(2S, 3S) - 2 - 苯基-3 - (2-三氟甲氧苄基) 氨基哌啶；

顺-3 - (2-氯苄氨基) - 2 - 苯基哌啶；

顺-3 - (2-三氟甲基苄氨基) - 2 - 苯基哌啶；

顺-3 - (2-甲氧苄氨基) - 2 - (2-氟苯基) - 哌啶；

顺-3 - (2-甲氧苄氨基) - 2 - (2-氯苯基) - 哌啶；

顺-3 - (2-甲氧苄氨基) - 2 - (2-甲基苯基) - 哌啶；

顺-3 - (2-甲氧苄氨基) - 2 - (3-甲氧苯基) - 哌啶；

顺-3 - (2-甲氧苄氨基) - 2 - (3-氟苯基) - 哌啶；

顺-3 - (2-甲氧苄氨基) - 2 - (3-氯苯基) - 哌啶；

顺-3 - (2-甲氧苄氨基) - 2 - 苯基哌啶；

顺-3 - (2-甲氧苄氨基) - 2 - (3-甲基苯基) - 哌啶；

顺-3 - (2-甲氧苄氨基) - 2 - (4-氟苯基) - 哌啶；

顺-3 - (2-甲氧苄氨基) - 2 - (3-噻吩基) - 哌啶；

顺-3 - (2-甲氧苄氨基) - 2 - 苯基氮杂二环庚烷；

3 - (2-甲氧苄氨基) - 4 - 甲基-2 - 苯基哌啶；

3 - (2-甲氧苄氨基) - 5 - 甲基-2 - 苯基哌啶；

3 - (2-甲氧苄氨基) - 6 - 甲基-2 - 苯基哌啶；

(2S, 3S) -3- (2-甲氧苄氨基) -2-苯基哌啶;

(2S, 3S) -1- (5-羧乙氧戊-1-基) -3- (2-甲氧苄氨基) -2-苯基哌啶;

(2S, 3S) -1- (6-羟己-1-基) -3- (2-甲氧苄氨基) -2-苯基哌啶;

(2S, 3S) -1- (4-羟-4-苯丁-1-基) -3- (2-甲氧苄氨基) -2-苯基哌啶;

(2S, 3S) -1- (4-氧-4-苯丁-1-基) -3- (2-甲氧苄氨基) -2-苯基哌啶;

(2S, 3S) -1- (5, 6-二羟己-1-基) -3- (2-甲氧苄氨基) -2-苯基哌啶;

顺-3- (5-氟-2-甲氧苄氨基) -2-苯基哌啶;

(2S, 3S) -1- [4- (4-氟苯基) -4-氧丁-1-基] -3- (2-甲氧苄氨基) -2-苯基哌啶;

(2S, 3S) -1- [4- (4-氟苯基) -4-羟丁-1-基] -3- (2-甲氧苄氨基) -2-苯基哌啶;

顺-3- (2-甲氧基-5-甲基苄氨基) -2-苯基哌啶;

(2S, 3S) -1- (4-苯甲酰氨丁-1-基) -3- (2-甲氧苄氨基) -2-苯基哌啶;

顺-3- (2-甲氧萘-1-基甲氨基) -2-苯基哌啶;

(2S, 3S) -3- (2-甲氧苄氨基) -1- (5-N-甲基-羧酰氨戊-1-基) -2-苯基哌啶;

(2S, 3S) -1- (4-氟丁-1-基) -3- (2-甲氧苄氨基) -2-苯基哌啶;

(2S, 3S) —1— [4— (2—萘酰氨基) 丁—1—基] —3— (2—甲氧苄氨基) —2—苯基哌啶;

(2S, 3S) —1— (5—苄酰氨基戊—1—基) —3— (2—甲氧苄氨基) —2—苯基哌啶;

(2S, 3S) —1— (5—氨基戊—1—基) —3— (2—甲氧苄氨基) —2—苯基哌啶;

(2S, 3S) —3— (5—氯—2—甲氧苄氨基) —2—苯基哌啶;

(2S, 3S) —3— (2, 5—二甲氧苄氨基) —2—苯基哌啶;

顺—3— (3, 5—二氟—2—甲氧苄氨基) —2—苯基哌啶;

顺—3— (4, 5—二氟—2—甲氧苄氨基) —2—苯基哌啶;

顺—3— (2, 5—二甲氧苄氨基) —1— [4— (4—氟苯基) —4—氧代丁—1—基] —2—苯基哌啶;

顺—3— (5—氯—2—甲氧苄氨基) —1— (5, 6—二羟己—1—基) —2—苯基哌啶;

顺—1— (5, 6—二羟己—1—基) —3— (2, 5—二甲氧苄氨基) —2—苯基哌啶;

顺—2—苯基—3— [—2 (丙—2—氧基) 苄氨基] 哌啶;

顺—3— (2, 5—二甲氧苄基) 氨基—2— (3—甲氧苯基) 哌啶二氢氯化物;

顺—3— (5—氯—2—甲氧苄基) 氨基—2— (3—甲氧苯基) 哌啶二氢氯化物;

顺—3— (5—氯—2—甲氧苄基) 氨基—2— (3—氯苯基) 哌啶二氢氯化物;

3— (2—甲氧苄氨基) —2, 4—二苯基哌啶;

顺-3-(2-甲氧苄氨基)-2-苯基四氢吡咯;

(2S, 3S)-3-(5-乙基-甲氧苄基)氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(5-正丁基-2-甲氧苄基)氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(2-甲氧-5-正丙苄基)氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(5-异丙基-2-甲氧苄基)氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(5-仲丁基-2-甲氧苄基)氨基-2-苯基哌啶;

啶;

(2S, 3S)-3-(5-叔丁基-2-甲氧苄基)氨基-2-苯基哌啶;

啶;

(2S, 3S)-3-(2-甲氧基-5-苄基)氨基-2-苯基哌啶;

2, 4-二甲基噻唑-5-磺酸 [4-甲氧基-3-((2S, 3S)-2-苯-3-哌啶氮甲基)苄基]-甲基酰胺;

N-(4, 5-二甲-2-噻唑基)-N-[4-甲氧基-3-((2S, 3S)-2-苯基哌啶-3-基氮甲基)苄基]-甲基磺酰胺;

{5-[(4, 5-二甲噻唑-2-基)甲氨基]-2-甲氧苄基}-((2S, 3S)-2-苯基哌啶-3-基)胺;

{5-(4, 5-二甲噻唑-2-基氨基)-2-甲氧苄基}-((2S, 3S)-2-苯基哌啶-3-基)胺;

4, 5-二甲基噻唑-2-磺酸甲基-[3-((2S, 3S)-2-苯-3-哌啶氮甲基)-4-三氟甲氧苄基]-酰胺;

2, 4-二甲基噻唑-5-磺酸 [4-异丙氧基-3-((2S, 3S)-2-苯基哌啶基-3-氮甲基)苄基]-甲酰胺;

2, 4-二甲基噻唑-5-磺酸 [4-异丙氧基-3-((2S, 3S)-2-苯基哌啶-3-基氨基) 苯基] -异丙酰胺;

2, 4-二甲基噻唑-5-磺酸 [4-甲氧基-3-((2S, 3S)-2-苯基哌啶-3-基氨基) 苯基] -异丙酰胺;

2, 4-二甲基噻唑-5-磺酸 [4-甲氧基-3-((2S, 3S)-2-苯基哌啶-3-基氨基) 苯基] -异丁基酰胺;

2, 4-二甲基噻唑-5-磺酸 [4-异丙氧基-3-((2S, 3S)-2-苯基哌啶-3-基氨基) 苯基] -异丁基酰胺;

(2S, 3S)-N-(5-异丙基-2-甲氧苯基) 甲基-2-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-胺;

(2S, 3S)-N-(5-叔丁基-2-甲氧苯基) 甲基-2-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-胺;

(2S, 3S)-N-(5-甲基-2-甲氧苯基) 甲基-2-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-胺;

(2S, 3S)-N-(5-乙基-2-甲氧苯基) 甲基-2-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-胺;

(2S, 3S)-N-(5-异丙基-2-甲氧苯基) 甲基-2-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-胺;

(2S, 3S)-N-(5-仲丁基-2-甲氧苯基) 甲基-2-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-胺;

(2S, 3S)-N-(5-正丙基-2-甲氧苯基) 甲基-2-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-胺;

(3R, 4S, 5S, 6S)-N, N-二乙基-5-(5-异丙基-2-甲氧苄氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-羧

胺;

(3R, 4S, 5S, 6S) -N, N-二乙基-5-(2, 5-二甲氧苄氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-羧胺;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5-(5-异丙基-2-甲氧苄氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5-(2-甲氧基-2-甲基硫代苄氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5-(2, 5-二甲氧苄氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5-(2-甲氧基-5-甲基苄氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5-(5-乙基-2-甲氧苄氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5-(2-甲氧基-5-正丙苄氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5-(5-仲丁基-2-甲氧苄氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5-(5-N-甲基-甲磺酰氨基-2-甲氧苄氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5-(2-甲氧基-5-甲基亚硫酸基苄氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧苄氨基)-6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5-(2-甲氧基-5-甲基磺酰苄氨基)-

6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5- (5-二甲氧苄氨基-2-甲氧苄氨基) -6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-3-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5- (5-异丙基-2-甲氧苄氨基) -6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5- (2-甲氧基-5-甲基硫代苄氨基) -6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5- (2, 5-二甲氧苄氨基) -6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5- (2-甲氧基-5-甲基苄氨基) -6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5- (5-乙基-2-甲氧苄氨基) -6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5- (2-甲氧基-5-正丙基苄氨基) -6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5- (5-仲丁基-2-甲氧苄氨基) -6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5- (5-N-甲基-甲磺酰氨基-2-甲氧苄氨基) -6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5- (2-甲氧基-5-甲基亚硫酸苄氨基) -6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5- (2-甲氧基-5-三氟甲氧苄氨基) -6-二苯甲基-1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷-2-羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) -5- (2-甲氧基-5-甲基磺酰苄氨基) -

6-二苯甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-羧酸; 和

(3R, 4S, 5S, 6S) - 5- (5-二甲氨基-2-甲氧苄氨基)

-6-二苯甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-羧酸;

以及上述化合物的药物上可接受的盐类。

4. 权利要求 1 的药物组合物用于制备治疗和预防哺乳动物呕吐的药物的用途, 其中所述药物含有对 所述哺乳动物止吐有效量的权利要求 1 中的药物组合物。

5. 权利要求 4 的用途, 其中所述药物含有对所述的哺乳动物止吐有效量的权利要求 2 的药物组合物。

6. 权利要求 4 的用途, 其中所述药物含有对所述的哺乳动物止吐有效量的权利要求 3 的药物组合物。

7. 权利要求 4 中的用途, 其中所述药物用于治疗或预防抗奥丹亚龙的呕吐。

说明书

用于治疗呕吐的 NK-1 受体

拮抗剂和 5HT₃ 受体拮抗剂

本发明涉及一种治疗和预防包括人类在内的哺乳动物呕吐的方法，该方法是通过向哺乳动物给人 5HT₃ 受体拮抗剂和 NK-1 受体拮抗剂（例如，物质 P 受体拮抗剂）。本发明也涉及含有药物上可接受的载体、5HT₃ 受体拮抗剂和 NK-1 受体拮抗剂的药物组合物。

对 5HT₃ 受体拮抗剂如：格兰西龙（granisetron），奥丹亚龙（ondansetron）和曲匹亚龙（tropisetron）的止吐特性的证实大大改善了对与癌症化疗有关的恶心和呕吐的临床治疗。但 5HT₃ 受体拮抗剂不能阻止所有患者的恶心和呕吐，对延迟或提前的呕吐也不特别有效。对动物更多的近期研究表明，选择性的 NK-1 受体拮抗剂如 (2S, 3S) - 3-甲氧苄氨基-2-苯基哌啶（下文亦系指化合物 1）是通过不同的中央和周边的活性致呕素（emetogen）起到止吐作用的，但采用了较高的剂量。（见 Bountra 等，Eur J. Pharmacol, “非肽神经激肽 NK-1 受体拮抗剂，CP-99, 994，对白鼬的止吐概况”，249: R3-R4 (1993) 和 Tattersall 等，Eur J. Pharmacol, “速激肽 NK-1 受体拮抗剂，CP-99, 994 对顺式铂引起的白鼬呕吐的减弱，” 250: R5-R6 (1993)。本发明人发现将 NK-1 受体拮抗剂和 5HT₃ 受体拮抗剂相结合的给药克服了分别给药的局限。这种结合给药起到了单一药剂所起不到的作用，例如，用于抗

ondansetron 的呕吐中。

本发明涉及用于治疗 and 预防呕吐的含有 5HT₃ 受体拮抗剂, NK-1 受体拮抗剂和药物上可接受的载体的药物组合物。

本发明也涉及一种治疗和预防哺乳动物呕吐的方法, 该方法包括向所述哺乳动物给入止吐有效量的药物组合物, 该组合物含有 5HT₃ 受体拮抗剂, NK-1 受体拮抗剂和药物上可接受的载体。

本发明也涉及一种治疗和预防哺乳动物呕吐的方法, 该方法包括向所述哺乳动物给入 5HT₃ 受体拮抗剂和 NK-1 受体拮抗剂, 数量为该两种活性成份的结合对治疗和预防该病症的有效量。

本发明优选实施方案涉及一种如上所述的用于治疗 and 预防呕吐的药物组合物, 其中 5HT₃ 受体拮抗剂是从 ondansetron, tropisetron 和 granisetron 中选出的。

本发明的其他优先实施方案涉及一种如上所述的, 用于治疗 and 预防呕吐的药物组合物, 其中 NK-1 受体拮抗剂是从下组中选出的:

(2S, 3S) - 3 - (5 - 叔 - 丁基 - 2 - 甲氧苄基) 氨基 - 2 - (3 - 三氟甲氧苄基) 哌啶;

(2S, 3S) - 3 - (2 - 异丙氧基 - 5 - 三氟甲氧苄基) 氨基 - 2 - 苄基 - 哌啶;

(2S, 3S) - 3 - (2 - 乙氧基 - 5 - 三氟甲氧苄基) 氨基 - 2 - 苄基 - 哌啶;

(2S, 3S) - 3 - (2 - 甲氧基 - 5 - 三氟甲氧苄基) 氨基 - 2 - 苄基哌啶;

(2S, 3S) - 3 - (5 - 叔 - 丁基 - 2 - 三氟甲氧苄基) 氨基 -

2-苯基哌啶;

2-(二苯甲基)-N-(2-甲氧基-5-三氟甲氧-苄基)甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-胺;

(2S, 3S)-3-[5-氟-2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)-苄基]氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(5-叔-丁基-2-三氟甲氧苄基)氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(2-异丙氧基-5-三氟甲氧苄基)氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-3-(2-二氟甲氧基-5-三氟甲氧苄基)-氨基-2-苯基哌啶;

(2S, 3S)-2-苯基-3-[2-(2, 2, 2-三氟乙氧苄基)-氨基哌啶];

(2S, 3S)-2-苯基-3-(2-三氟甲氧苄基)氨基哌啶;

顺-3-(2-氟苄氨基)-2-苯基哌啶;

顺-3-(2-三氟甲基苄氨基)-2-苯基哌啶;

顺-3-(2-甲氧苄氨基)-2-(2-氟苯基)-哌啶;

顺-3-(2-甲氧苄氨基)-2-(2-氟苯基)-哌啶;

顺-3-(2-甲氧苄氨基)-2-(2-甲基苯基)-哌啶;

顺-3-(2-甲氧苄氨基)-2-(3-甲氧苯基)-哌啶;

顺-3-(2-甲氧苄氨基)-2-(3-氟苯基)-哌啶;

顺-3-(2-甲氧苄氨基)-2-(3-氟苯基)-哌啶;

顺-3-(2-甲氧苄氨基)-2-苯基哌啶;

顺-3-(2-甲氧苄氨基)-2-(3-甲基苯基)-哌啶;

顺-3-(2-甲氧苄氨基)-2-(4-氟苯基)-哌啶;
 顺-3-(2-甲氧苄氨基)-2-(3-噻吩基)-哌啶;
 顺-3-(2-甲氧苄氨基)-2-苯基氮杂二环庚烷;
 3-(2-甲氧苄氨基)-4-甲基-2-苯基哌啶;
 3-(2-甲氧苄氨基)-5-甲基-2-苯基哌啶;
 3-(2-甲氧苄氨基)-6-甲基-2-苯基哌啶;
 (2S, 3S)-3-(2-甲氧苄氨基)-2-苯基哌啶;
 (2S, 3S)-1-(5-羧乙氧戊-1-基)-3-(2-甲氧苄氨基)-2-苯基哌啶;
 (2S, 3S)-1-(6-羟己-1-基)-3-(2-甲氧苄氨基)-2-苯基哌啶;
 (2S, 3S)-1-(4-羟-4-苯丁-1-基)-3-(2-甲氧苄氨基)-2-苯基哌啶;
 (2S, 3S)-1-(4-氧-4-苯丁-1-基)-3-(2-甲氧苄氨基)-2-苯基哌啶;
 (2S, 3S)-1-(5, 6-二羟己-1-基)-3-(2-甲氧苄氨基)-2-苯基哌啶;
 顺-3-(5-氟-2-甲氧苄氨基)-2-苯基哌啶;
 (2S, 3S)-1-[4-(4-氟苯基)-4-氧丁-1-基]-3-(2-甲氧苄氨基)-2-苯基哌啶;
 (2S, 3S)-1-[4-(4-氟苯基)-4-羟丁-1-基]-3-(2-甲氧苄氨基)-2-苯基哌啶;
 顺-3-(2-甲氧基-5-甲基苄氨基)-2-苯基哌啶;
 (2S, 3S)-1-(4-苯甲酰氨丁-1-基)-3-(2-甲氧苄氨基)-2-苯基哌啶;

基) —2—苯基哌啶;

顺—3—(2—甲氧萘—1—基甲氨基) —2—苯基哌啶;

(2S, 3S) —3—(2—甲氧苄氨基) —1—(5—N—甲基—羧酰
氨戊—1—基) —2—苯基哌啶;

(2S, 3S) —1—(4—氟丁—1—基) —3—(2—甲氧苄氨基) —
2—苯基哌啶;

(2S, 3S) —1—[4—(2—萘酰氨) 丁—1—基] —3—(2—甲
氧苄氨基) —2—苯基哌啶;

(2S, 3S) —1—(5—苄酰氨戊—1—基) —3—(2—甲氧苄氨
基) —2—苯基哌啶;

(2S, 3S) —1—(5—氨戊—1—基) —3—(2—甲氧苄氨基) —
2—苯基哌啶;

(2S, 3S) —3—(5—氟—2—甲氧苄氨基) —2—苯基哌啶;

(2S, 3S) —3—(2, 5—二甲氧苄氨基) —2—苯基哌啶;

顺—3—(3, 5—二氟—2—甲氧苄氨基) —2—苯基哌啶;

顺—3—(4, 5—二氟—2—甲氧苄氨基) —2—苯基哌啶;

顺—3—(2, 5—二甲氧苄氨基) —1—[4—(4—氟苯基) —4
—氧代丁—1—基] —2—苯基哌啶;

顺—3—(5—氟—2—甲氧苄氨基) —1—(5, 6—二羟己—1—
基) —2—苯基哌啶;

顺—1—(5, 6—二羟己—1—基) —3—(2, 5—二甲氧苄氨
基) —2—苯基哌啶;

顺—2—苯基—3—[—2(丙—2—氧基) 苄氨基] 哌啶;

顺—3—(2, 5—二甲氧苄基) 氨基—2—(3—甲氧苯基) 哌啶

氮氧化物;

顺-3-(5-氯-2-甲氧苄基)氨基-2-(3-甲氧苄基)哌啶二氮氧化物;

顺-3-(5-氯-2-甲氧苄基)氨基-2-(3-氯苄基)哌啶二氮氧化物;

3-(2-甲氧苄氨基)-2,4-二苄基哌啶;

顺-3-(2-甲氧苄氨基)-2-苄基四氢吡咯;

(2S, 3S)-3-(5-乙基-甲氧苄基)氨基-2-苄基哌啶;

(2S, 3S)-3-(5-正丁基-2-甲氧苄基)氨基-2-苄基哌啶;

(2S, 3S)-3-(2-甲氧-5-正丙苄基)氨基-2-苄基哌啶;

(2S, 3S)-3-(5-异丙基-2-甲氧苄基)氨基-2-苄基哌啶;

(2S, 3S)-3-(5-仲丁基-2-甲氧苄基)氨基-2-苄基哌啶;

(2S, 3S)-3-(5-叔丁基-2-甲氧苄基)氨基-2-苄基哌啶;

(2S, 3S)-3-(2-甲氧基-5-苄苄基)氨基-2-苄基哌啶;

2,4-二甲基噻唑-5-磺酸[4-甲氧基-3-((2S, 3S)-2-苄基哌啶-3-基氨基)苄基]-甲基酰胺;

N-(4,5-二甲-2-噻唑基)-N-[4-甲氧基-3-((2S, 3S)-2-苄基哌啶-3-基氨基)苄基]-甲基磺酰胺;

{5-[(4,5-二甲噻唑-2-基)甲氨基]-2-甲氧苄基}-((2S, 3S)-2-苄基哌啶-3-基)胺;

{5-(4,5-二甲噻唑-2-基氨基)-2-甲氧苄基}-(2S,3S)-2-苯基哌啶-3-基)胺;

4,5-二甲基噻唑-2-磺酸甲基-[3-((2S,3S)-2-苯-3-哌啶氮甲基)-4-三氟甲氧苄基]-酰胺;

2,4-二甲基噻唑-5-磺酸[4-异丙氧基-3-((2S,3S)-2-苯基哌啶基-3-氮甲基)苄基]-甲酰胺;

2,4-二甲基噻唑-5-磺酸[4-异丙氧基-3-((2S,3S)-2-苯基哌啶-3-基氮甲基)苄基]-异丙酰胺;

2,4-二甲基噻唑-5-磺酸[4-甲氧基-3-((2S,3S)-2-苯基哌啶-3-基氮甲基)苄基]-异丙酰胺;

2,4-二甲基噻唑-5-磺酸[4-甲氧基-3-((2S,3S)-2-苯基哌啶-3-基氮甲基)苄基]-异丁基酰胺;

2,4-二甲基噻唑-5-磺酸[4-异丙氧基-3-((2S,3S)-2-苯基哌啶-3-基氮甲基)苄基]-异丁基酰胺;

(2S,3S)-N-(5-异丙基-2-甲氧苄基)甲基-2-二苯甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-胺;

(2S,3S)-N-(5-叔丁基-2-甲氧苄基)甲基-2-二苯甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-胺;

(2S,3S)-N-(5-甲基-2-甲氧苄基)甲基-2-二苯甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-胺;

(2S,3S)-N-(5-乙基-2-甲氧苄基)甲基-2-二苯甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-胺;

(2S,3S)-N-(5-异丙基-2-甲氧苄基)甲基-2-二苯甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-胺;

(2S, 3S) —N— (5—仲丁基—2—甲氧苯基) 甲基—2—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—3—胺;

(2S, 3S) —N— (5—正丙基—2—甲氧苯基) 甲基—2—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—3—胺;

(3R, 4S, 5S, 6S) —N, N—二乙基—5— (5—异丙基—2—甲氧苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—3—羧胺;

(3R, 4S, 5S, 6S) —N, N—二乙基—5— (2, 5—二甲氧苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—3—羧胺;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (5—异丙基—2—甲氧苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—3—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (2—甲氧基—2—甲基硫代苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—3—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (2, 5—二甲氧苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—3—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (2—甲氧基—5—甲基苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—3—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (5—乙基—2—甲氧苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—3—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (2—甲氧基—5—正丙苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—3—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (5—仲丁基—2—甲氧苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—3—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (5—N—甲基—甲磺酰氨基—2—甲氧

苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—3—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (2—甲氧基—5—甲基亚硫酰基苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—3—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (2—甲氧基—5—三氟甲氧苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—3—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (2—甲氧基—5—甲基磺酰苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—3—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (5—二甲氨基—2—甲氧苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—3—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (5—异丙基—2—甲氧苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—2—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (2—甲氧基—5—甲基硫代苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—2—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (2, 5—二甲氧苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—2—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (2—甲氧基—5—甲基苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—2—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (5—乙基—2—甲氧苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—2—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (2—甲氧基—5—正丙基苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—2—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (5—仲丁基—2—甲氧苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 [2. 2. 2] 辛烷—2—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (5—N—甲基—甲磺酰氨基—2—甲氧

苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 (2.2.2) 辛烷—2—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (2—甲氧基—5—甲基亚硫酰苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 (2.2.2) 辛烷—2—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (2—甲氧基—5—三氟甲氧苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 (2.2.2) 辛烷—2—羧酸;

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (2—甲氧基—5—甲基磺酰苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 (2.2.2) 辛烷—2—羧酸; 和

(3R, 4S, 5S, 6S) —5— (5—二甲氨基—2—甲氧苄氨基) —6—二苯甲基—1—氮杂二环 (2.2.2) 辛烷—2—羧酸;

以及上述化合物的药物上可接受的盐类。

上述化合物及其药物上可接受的盐类在下文中也称作“A组NK-1拮抗剂。”

本发明其它优选实施方案涉及如上所述的治疗和预防呕吐的方法, 其中5HT₃受体拮抗剂是由ondansetron, tropisetron和granisetron中选出的。

本发明的其它优先实施方案涉及如上所述治疗和预防呕吐的方法, 其中NK-1受体拮抗剂是由A组NK-1拮抗剂中选出的。

图1表示不含和含有0.01mg/kg ondansetron时化合物1的止吐效果。如实施例1中所述, 通过数值计算用于测试的所有动物的平均干呕次数/白鼬。横线表示仅在ondansetron为0.01mg/kg后的平均干呕次数/白鼬。

呕吐的治疗包括对恶心、干呕、和呕吐的治疗。呕吐包括急性呕吐、延迟呕吐和提前呕吐。呕吐可能由药物引起, 如癌症化疗剂(例如, 环磷酰胺, 顺式铂, 氮烯唑胺, 羟基脲, 卡氮芥, 罗氮芥和苯丁酸氮芥), 细胞毒性抗生素(例如, 放线菌素D, 阿霉素, 丝裂霉素-C和博美霉素), 类阿片拮抗剂(例如, 吗啡)抗代谢物(例如, 阿糖胞苷, 氨甲喋呤和5-氟尿嘧啶), 长春花生物碱(例如, 鬼臼乙叉甙, 长春花碱和长春新碱), 及其它药物, 如吐根。呕吐也可能是由放射致呕, 放射治疗, 毒药, 毒素(如由代谢疾病或感染引起的, 例如胃炎), 妊娠, 前庭疾病(如运动引起的恶心, 手术后恶心, 胃肠障碍, 胃肠机能下降, 内脏痛(例如, 心肌梗塞或腹膜炎), 偏头痛, 颅内压的增加和颅内压的下降(例如, 高山恶心)等引

起的。

以下参考文献总体上提及了奎宁硷，哌啶，乙二胺，四氢吡咯和氮杂降冰片烷的衍生物，并且涉及在本发明的药物组合物和方法中能够与 5HT₃ 拮抗剂结合使用而呈现活性的化合物（如物质 P 受体拮抗剂），且涉及它们的制备方法：美国专利 5, 162, 339, 1992 年 11 月 11 日颁布；美国专利 5, 232, 929, 1993 年 8 月 3 日颁布；世界专利申请 WO92 / 20676, 1992 年 11 月 26 日公布；世界专利申请 WO93 / 00331, 1993 年 1 月 7 日公布；世界专利申请 WO92 / 21677, 1992 年 12 月 10 日公布；世界专利申请 WO93 / 00330, 1993 年 1 月 7 日公布；世界专利申请 WO93 / 06099, 1993 年 4 月 1 日公布；世界专利申请 WO93 / 10073, 1993 年 5 月 27 日公布；世界专利申请 WO92 / 06079, 1992 年 4 月 16 日公布；世界专利申请 WO92 / 12151, 1992 年 7 月 23 日公布；世界专利申请 WO92 / 15585, 1992 年 9 月 17 日公布；世界专利申请 WO93 / 10073, 1993 年 5 月 27 日公布；世界专利申请 WO93 / 19064, 1993 年 9 月 30 日公布；世界专利申请 WO94 / 08997, 1994 年 4 月 28 日公布；世界专利申请 WO94 / 04496, 1994 年 3 月 3 日公布；美国专利申请 988, 653, 1992 年 12 月 10 日申请；美国专利申请 026, 382, 1993 年 3 月 4 日申请；美国专利申请 123, 306, 1993 年 9 月 17 日申请和美国专利申请 072, 629, 1993 年 6 月 4 日申请；以上世界专利申请指定美国并且在 PCT 美国受理局提交，以此收入的以上专利和专利申请书全部并入本文。

其它在本发明的药物组合物和方法中能与 5HT₃ 受体拮抗剂共同使用的物质 P 受体拮抗剂是在下列参考文献中描述的化合物和药物上可接受的盐类；欧洲专利申请 EP499, 313, 1992 年 8 月 19 日公布；欧洲专利申请 EP520, 555, 1992 年 12 月 30 日公布；欧洲专利申请 EP522, 808, 1993 年 1 月 13 日公布；欧洲专利申请 EP528, 495, 1993 年 2 月 24 日公布；PCT 专利申请 WO93 / 14084, 1993 年 7 月 22 日公布；PCT 专利申请 WO93 / 01169, 1993 年 1 月 21 日公布；PCT 专利申请 WO93 / 01165, 1993 年 1 月 21 日公布；PCT 专利申请 WO93 / 01159, 1993 年 1 月 21 日公布；PCT 专利申请 WO92 / 20661, 1992 年 11 月 26 日公布；欧洲专利申请 517, 589,

1992 年 12 月 12 日公布；欧洲专利申请 EP428, 434, 1991 年 5 月 22 日公布；以及欧洲专利申请 EP360, 390, 1990 年 3 月 28 日公布。

本发明涉及两种治疗呕的方法，其一是将 NK-1 受体拮抗剂和 5HT₃ 受体拮抗剂作为同一药物组合物的部分一同给药；其二是将该两种活性成份作为结合治疗的适当剂量治疗方案的部分分别给药，该方案旨在有利于治疗。适当剂量的治疗方案，给药的剂量和每种活性成份给药的特定间隔将依赖于受治疗者，致呕素和病情的程度而定。一般说来，在实施本发明中的方法时，NK-1 受体拮抗剂对平均 70kg 的成年人的给药量的范围从约 0.36 至约 8.6mg/kg 接受治疗的患者的体重 / 日，可一次或分次给药，优选从约 0.36 至约 4.3mg/kg，5HT₃ 受体拮抗剂的给药量的范围从约 0.007 至约 0.17mg/kg 接受治疗的患者的体重 / 日，可一次或分次给药，优选从约 0.007 至约 0.07mg/kg/日（非肠道给药），约 0.029 至约 0.17mg/kg/日（口服给药），依赖于所治疗的动物的种类和对所述药物的个体应答，对药物配方类型的选择及实施给药的间隔，可以发生变化。在某例子中，剂量低于前述范围的下限时就已足够，而在另一些情况下，如果将较大剂量先分为若干小剂量经全天给药，则给入更大的剂量也不会产生任何有害的副作用。

在本发明的药物组合物和方法中应用的 NK-1 受体拮抗剂和 5HT₃ 受体拮抗剂以下也称作“治疗剂”。该治疗剂可经口腔或非肠道途径给药。含有 NK-1 受体拮抗剂和 5HT₃ 受体拮抗剂的药物组合物一般是每日一次或分次经口腔或非肠道给药的，以便使每种有效成份的给入总量下降至上述的指标之内。

治疗剂可经前述的任一途径单独或与药物上可接受的载体或稀释剂结合给药，可一次或多次给药。特别是，本发明的新型治疗剂可以以广泛种类的不同剂型给药，即，它们可与各种药物上可接受的惰性载体相结合，剂型为片剂，胶囊，糖剂，锭剂，硬糖剂，栓剂，含水混悬剂，注射液，酏剂，糖浆剂及类似剂型。载体包括固体稀释剂或填料，无菌水介质和各种无毒的有机溶剂，等等。另外，口服的药物组合物应适当加糖或加香。通常，本发明的治疗化合物以这些剂型分别给药时（即，不在同一药物组合物中），浓度从约 5.0%至约 70%（重量百分比）。

口服用片剂含有各种赋形剂，如微晶纤维素，枸橼酸钠，碳酸钠，磷酸二钙和甘氨酸，还可再加入各种崩解剂如淀粉（优选谷物，土豆或木薯淀粉），藻酸和某些复杂的硅酸盐，和成粒粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯树胶。另外，润滑剂如硬脂酸镁，十二烷基硫酸钠和滑石粉通常对成片效果非常有用。也可加入类似类型的固体组分作为明胶胶囊的填充物；本方面的优选材料也包括乳糖及高分子聚乙二醇。混悬剂和 / 或酞剂用于口服时，活性成分可与各种甜味剂或芳香剂、着色剂或染料结合，如需要可再加入浮化剂和悬浮剂以及稀释剂，如水，乙醇，丙二醇，甘油和各种类似的其结合物。

用于非肠道给药的治疗剂溶液中，可加入芝麻油或花生油或含水乙二醇。如必要，可将水溶液先经适当地缓冲及加入先使其具有等渗性的液体稀释剂。水溶液适用于静脉注射。油溶液适用于关节内、肌内和皮下注射。所有这些溶液的制备，在无菌条件下，根据本技术领域熟练人员熟知的标准制药技术完成。

某些治疗剂如物质 P 受体拮抗剂的活性可通过运用自体放射照相手段通过使用放射性配体使速激肽可见，从而对其抑制物质 P 与位于牛尾侧组织的受体部位结合的能力进行测定的。在此所描述的化合物，对物质 P 的拮抗活性通过使用 M.A.Cascieri 等在 *Journal of Biological Chemistry*, 卷 258.5158 页 (1983) 报道中所描述的标准检测步骤而可以提高。该方法基本包括测定单个化合物的浓度，需要将位于所述的分离牛组织的其受体部位的标记过的物质 P 配体量减少 50%，从而提供了每种被测化合物的特征 IC₅₀ 值。

在该步骤中，将牛尾侧组织从 -70°C 冷冻器中取出，放入 50 体积 (W/V) 冰冷却的 50mM Tris（即：trimethaminc-2-氨基-2-羟甲基-1, 3-丙二醇）盐酸盐缓冲剂（pH 为 7.7）中均质化。均浆在 30,000×G 下经 20 分钟离心，使颗粒再悬浮于 50 体积的 Tris 缓冲剂中，再经均质化，并在 30,000×G 下再经 20 分钟进行再离心。使颗粒再悬浮于 40 容积冰冷却的 50mM, Tris 缓冲剂 (pH 7.7)，该缓冲剂还含有 2mM 氯化钙，2mM 氯化镁，4ug/ml 杆菌肽，4ug/ml 亮肽素，2ug 抑糜胰酶素和 200u/ml 牛血清蛋白。此步完成

了组织制品的制备。

放射配体结合步骤按如下方式进行：即，反应过程的开始先加入 100ul 被测化合物，使浓度为 1uM，然后加入 100ul 放射性配体，使最终浓度为 0.5mM，最后加入 800ul 按上述方法制成的组织制品。最终体积则为 1.0ml，将该反应用细胞采集器过滤试管，该玻璃纤维过滤器（Whatman GF/B）用 50mM Tris 缓冲剂（pH7.7）洗涤 4 次，该过滤器在过滤过程前已预浸 2 小时。放射性的测定采用一计数效率为 53% 的 β - 射线计数管，则可采用标准统计方法计算出 IC50 值。

某些治疗剂如 5HT3 受体拮抗剂的活性可通过 Richardson 等在 Nature, 316, 126 (1985) 和 Watling 等在 Eur. J. Pharmacol, 149, 397 (1988) 中描述的步骤进行测定。

如以下实施例 1 指出的，本发明人显示了最低有效量的 ondansetron 可提高化合物 1 的效能。

实施例 1

成年雄白鼬在实验前禁食过夜。化合物 1 (0.01—1mg/kg, 皮下) 和 ondansetron (0.003—0.1mg/kg 皮下) 一次剂量对比于吐根的 1mg/kg，从而首先形成了剂量—应答关系，化合物 1 皮下注射 30 分钟后和 5 分钟后给入致呕素。ondansetron 一次皮下注射 30 分钟后给入吐根。结合实验中，化合物 1 为 0.01, 0.1 或 0.3mg/kg 而 ondansetron 为 0.01mg/kg，一同皮下注射，30 分钟后给入吐根糖浆。化合物 1 第二次注射与第一次的剂量相同，5 分钟后给入致呕素。60 分钟后记录第一次干呕和第一次呕吐的潜伏期以及干呕和呕吐发作的次数。

表 1 和表 2 分别显示了化合物 1 和 ondansetron 的止吐作用。所显示的数据为 (1) 首次干呕或呕吐的潜伏期 (以分钟计)；(2) 每只白鼬的平均呕吐发作次数，基于未显示呕吐的动物和显示呕吐的动物以及 (3) 剩余的对吐根应答的动物 (应答者) 所显示的平均干呕/呕吐次数。未显示呕吐的白鼬从后面的计算中删去。

表 1

向成年雄白鼬给入化合物 1 (0.01—1mg/kg, 皮下) 或载体，30 分钟和

5 分钟后给入吐根糖浆 (1mg/kg, 口服)。60 分钟后计算干呕和呕吐的白鼬数量。 R / T ; V / T = 显示干呕 / 呕吐的动物数 / 被测总数量。干呕 (呕吐) — 平均数 $\pm$ SEM = 每只动物干呕或呕吐的平均数 (含非应答者的零值)。干呕 (呕吐) — 应答者平均数 $\pm$ SEM = 每一应答者干呕或呕吐的平均数 (免于发生的动物的零值从计算中删去)。

化合物 1 对吐根致呕的成年雄白鼬的作用					
治疗方法	剂量 (Mg/Kg)	R/T	干呕潜伏期 (分钟)	干呕平均数 $\pm$ SEM (范围)	干呕应答者 平均数 $\pm$ SEM (范围)
盐水		26/28	24.2 $\pm$ 1.1 (14-39)	40.0 $\pm$ 5.3 (0-90)	43.2 $\pm$ 5.3 (3-90)
化合物 1	0.01	5/5	21.8 $\pm$ 2.5 (16-31)	32.4 $\pm$ 8.9 (11-56)	32.4 $\pm$ 8.9 (11-56)
	0.1	5/5	25.4 $\pm$ 1.3 (22-29)	20.4 $\pm$ 5.2 (6-34)	20.4 $\pm$ 5.2 (6-34)
	0.3	4/6	30.5 $\pm$ 3.4 (24-40)	10.5 $\pm$ 4.4* (0-28)	15.8 $\pm$ 4.6 (6-28)
	1.0	0/4	--	0*	--

* $P < 0.05$ 盐水组的比较, 通过 Dunnett 的多重对比试验。

化合物 1 对吐根致吐的成年雄白鼬的作用					
治疗方法	剂量 (Mg/Kg)	V/T	呕吐潜伏期 (分钟)	呕吐平均值 $\pm$ SEM (范围)	干呕应答者平 均数 $\pm$ SEM (范围)
盐水		26/28	24.9 $\pm$ 1.1 (14-39)	4.5 $\pm$ 0.5 (0-10)	4.8 $\pm$ 0.5 (1-10)
化合物 1	0.01	5/5	21.8 $\pm$ 2.5 (16-31)	5.0 $\pm$ 1.4 (2-10)	5.0 $\pm$ 1.4 (2-10)
	0.1	5/5	27.0 $\pm$ 2.2 (22-34)	3.2 $\pm$ 0.9 (1-6)	3.2 $\pm$ 0.9 (1-6)
	0.3	4/6	37.0 $\pm$ 5.0 (24-48)	1.8 $\pm$ 0.7 (0-4)	2.8 $\pm$ 0.5 (2-4)
	1.0	0/4	--	0*	--

* $P < 0.05$ 盐水组的比较, 通过 Dunnett 的多重对比试验

表 2

向成年雄白鼬一次注射 ondansetron (0.003—1mg/kg, 皮下) 或载体, 30 分钟后给入吐根糖浆 (1mg/kg, 口服)。如前所述, 60 分钟后计算干呕和呕吐的发作次数。R / T; V / T=显示干呕 / 呕吐的动物数 / 被测总数, 干呕 (呕吐) —平均数 $\pm$ SEM=每一动物干呕或呕吐的平均数 (含非应答者的零值)。干呕 (呕吐) —应答者平均数 $\pm$ SEM=每一应答者干呕或呕吐的平均数 (免于发生的动物的零值从计算中删去)。

ondansetron 对吐根致呕的成年雄白鼬的作用					
治疗方法	剂量 (Mg/Kg)	R/T	干呕潜伏期 (分钟)	干呕平均数 $\pm$ SEM (范围)	干呕应答者 平均数 $\pm$ SEM (范围)
盐水		26/28	24.2 $\pm$ 1.1 (14-39)	40.0 $\pm$ 5.3 (0-90)	43.2 $\pm$ 5.3 (3-90)
ondansetron	0.003	3/4	26.7 $\pm$ 3.0 (21-31)	39.0 $\pm$ 18.8 (0-87)	52.0 $\pm$ 19.2 (21-87)
	0.01	5/9	32.2 $\pm$ 3.0 (25-43)	29.6 $\pm$ 11.5 (0-92)	53.2 $\pm$ 12.6 (16-92)
	0.03	1/4	50	6.3 $\pm$ 6.3* (0-25)	25
	0.1	0/4	--	0*	--

* P<0.05 盐水组的比较, 通过 Dunnett 的多重对比试验。

对吐根致吐的成年雄白鼬的作用					
治疗方法	剂量 (Mg/Kg)	V/T	呕吐潜伏期 (分钟)	呕吐平均数 $\pm$ SEM (范围)	干呕应答者平 均数 $\pm$ SEM (范围)
盐水		26/28	24.9 $\pm$ 1.1 (14-39)	4.5 $\pm$ 0.5 (0-10)	4.8 $\pm$ 0.5 (1-10)
Ondansetron	0.003	3/4	26.7 $\pm$ 3.0 (21-31)	2.5 $\pm$ 1.3 (0-6)	3.3 $\pm$ 1.3 (2-6)
	0.01	5/9	32.6 $\pm$ 2.8 (26-43)	2.9 $\pm$ 1.0 (0-8)	5.2 $\pm$ 0.9 (3-8)
	0.03	1/4	50	0.3 $\pm$ 0.3* (0-1)	1.0 (0-1)
	0.1	0/4	--	0*	--

* $P < 0.05$ 盐水组的比较, 通过 Dunnett 的多重对比试验。

表 3

化合物 1 (0.01—0.3mg/kg, 皮下) 和 ondansetron (0.01mg/kg, 皮下) 一同给药, 30 分钟后给入致呕素; 如前试验, 化合物 1 的第二次注射, 5 分钟后给入吐根糖浆 (1mg/kg, 口服)。如前所述记录干呕和呕吐的发作次数和计算平均数。

化合物一 结合治疗对吐根致呕的成年雄白鼬的作用					
Treatment	剂量 (Mg/Kg)	R/T	干呕潜伏期 (分钟)	干呕平均数 ±SEM (范围)	干呕应答者 平均数 ±SEM (范围)
盐水		26/28	24.2 ± 1.1 (14-39)	40.0 ± 5.3 (0-90)	43.2 ± 5.3 (3-90)
化合物 1 + ondansetron	.01/.01	6/6	31.3 ± 1.2 (27-36)	28.2 ± 7.2 (7-54)	28.2 ± 7.2 (7-54)
	.1/.01	3/5	32.7 ± 0.9 (31-34)	7.0 ± 4.3 (0-23)	11.7 ± 5.8 (4-28)
	.3/.01	3/5	49.3 ± 5.8 (40-60)	2.2 ± 1.1* (0-6)	3.7 ± 1.2* (2-6)

化合物 1 结合治疗对吐根致吐的成年雄白鼬的作用					
Treatment	剂量 (Mg/Kg)	V/T	呕吐潜伏期 (分钟)	呕吐平均数 ±SEM (范围)	干呕应答者 平均数 ±SEM (范围)
Saline		26/28	24.9 ± 1.1 (14-39)	4.5 ± 0.5 (0-10)	4.8 ± 0.5 (1-10)
Compound 1 + Ondansetron	.01/.01	5/6	34.6 ± 2.6 (27-43)	2.5 ± 0.8 (0-5)	3.0 ± 0.7 (1-5)
	.1/.01	2/5	33.5 ± 0.5 (33-34)	1.2 ± 1.0* (0-5)	3.0 ± 2.0 (1-5)
	.3/.01	1/5	60	0.2 ± 0.2* (0-1)	1.0 (0-1)

* $P < 0.05$ 盐类组的比较通过 Dunnet 的多重对比试验。

化合物 1 通过依赖剂量方式减少了吐根致干呕和呕吐的发生。所有动物在剂量加至 0.1mg/kg 时出现干呕和呕吐；化合物 1 抑制了 6 只白鼬中 2 只的干呕和呕吐，剂量为 0.3mg/kg，在 4 中为 4 只，剂量为 1.0mg/kg。在本模型试验中首次干呕/呕吐的潜伏期无较大增长。Ondansetron，至少在较低剂量时，以“全部或不”的形式抑制干呕和呕吐。例如，ondansetron 在 0.003mg/kg 和 0.01mg/kg 时分别使 4 中的 1 只白鼬和 9 中的 4 只免于干呕和呕吐。未完全避免的动物与载体治疗的动物一样发生了干呕/呕吐（表 2）。

如表 2 所示，ondansetron 在剂量为 0.01mg/kg 时抑制了 9 中 4 只白鼬的干呕和呕吐。在 0.01mg/kg ondansetron 下没有避免呕吐发生的白鼬的呕吐则与载体治疗的动物所示的（应答者的平均干呕数：盐水 = 43.2 ± 5.3 ；0.01mg/kg ondansetron = 53.2 ± 12.6 ）相同。在该小样品中，化合物 1 和 ondansetron 在小剂量下结合时，化合物 1 将阻碍 5HT₃ 拮抗剂的“全部或不”止吐的活性（即，此时所有动物均干呕 / 呕吐；见表 3），但呕吐发生的次数将少于载体动物所示的。（该区别并非统计上的差别。）

表 3 显示了化合物 1—ondansetron 结合物的数据。不断增长剂量的化合物 1 和 0.01mg/kg ondansetron 的结合与只用化合物 1 相比，减少了吐根致呕的发生（见图）并且依赖剂量增加了完全避免呕吐的动物的数量。例如，单用化合物 1，在 0.1mg/kg 下降低了吐根致呕的 49%，在 0.3mg/kg 下降低 74%；当与 0.01mg/kg ondansetron 结合时，相同剂量的化合物 1 分别降低了呕吐的 83% 和 95%（ $P < 0.05$ 相对于载体）。当排除掉避免呕吐的动物的零值，0.1 和 0.3mg/kg 化合物 1 单用时，分别减少了对剩余吐根应答的白鼬呕吐的发生率的 52.8% 和 63%。当与 ondansetron 结合时，则减少 73% 和 91%。结合治疗也显示出呕吐（但非干呕）被完全抑制的动物的比例增加了（比较表 1 和表 3 中 R / T 和 V / T 的数据）。

图 1

