

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02803551.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 2 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1239154C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)

[22] 申请日 2002.1.29 [21] 申请号 02803551.8

[30] 优先权

[32] 2001.1.29 [33] US [31] 09/770,210

[86] 国际申请 PCT/JP2002/000626 2002.1.29

[87] 国际公布 WO2002/060423 英 2002.8.8

[85] 进入国家阶段日期 2003.7.9

[71] 专利权人 大塚制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 S·乔丹 菊地哲朗 鸟取桂

广濑毅 上程康文

审查员 孟晋东

[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 李华英

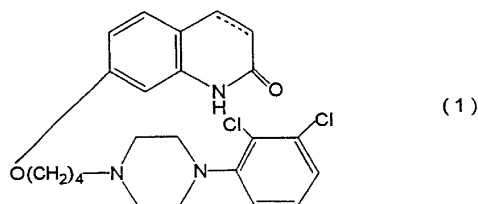
权利要求书 2 页 说明书 15 页

[54] 发明名称

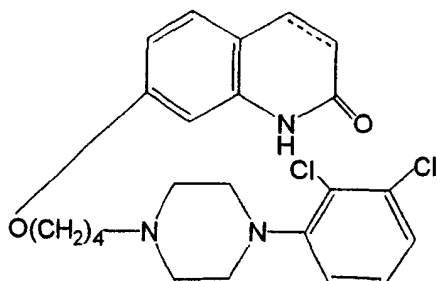
5-HT_{1A}受体亚型兴奋剂

[57] 摘要

本发明涉及一种化合物在生产用于治疗患有与 5-HT_{1A}受体亚型相关中枢神经系统疾病的患者的药物中的应用,此药物含有作为活性组分的式(1)代表的喹诺酮衍生物或其盐:其中喹诺酮骨架中 3-位和 4-位间的碳碳键是单键或双键;以及其药物可接受的盐或溶剂化物。



1、一种化合物在生产用于治疗患有与 5-HT_{1A} 受体亚型相关中枢神经系统疾病的患者的药物中的应用，此药物含有治疗有效量的式 (1) 的喹诺酮化合物或其药物可接受的盐或溶剂化物：



其中喹诺酮骨架中 3-位和 4-位间的碳碳键是单键或双键；所述疾病选自：抑郁症、认知减退、孤独症、唐氏综合症、注意力不足性多动症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、恐慌症、强迫症、睡眠障碍、性功能障碍、酗酒、药瘾、呕吐、晕动病、肥胖或偏头痛。

2、权利要求 1 的应用，其中的疾病为抑郁症。

3、权利要求 2 的应用，其中所述抑郁症选自内源性抑郁症、恶性抑郁症、忧郁症和耐治疗抑郁症。

4、权利要求 1 的用途，其中所述疾病是认知减退。

5、权利要求 4 的用途，其中所述认知减退是由阿尔茨海默氏病或帕金森氏病引起的。

6、权利要求 1 的应用，其中的疾病为孤独症、唐氏综合征或注意力不足性多动症。

7、权利要求 1 的应用，其中所述疾病为阿耳茨海默氏病或帕金森氏病。

8、权利要求 1 的应用，其中的疾病为恐慌症、强迫症、睡眠障碍、性机能障碍、酗酒和药瘾、呕吐、晕动病、肥胖或偏头痛。

9、权利要求 1-8 任一项的应用，其中喹诺酮化合物为 7-{4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌嗪基]丁氧基}-3,4-二氢喹诺酮。

5-HT_{1A}受体亚型兴奋剂

本发明的背景技术

本发明的技术领域

本发明涉及一种治疗与 5-HT_{1A} 受体亚型相关的中枢神经系统疾病患者的方法。其活性组分含有喹诺酮衍生物或其盐。

相关技术

美国专利 No. 5,006,528、欧洲专利 No. 367,141 和日本专利 Kokai (公开) 7-304,740 (1995) 含有与本发明喹诺酮衍生物相同的化学结构式, 而且它们的药理学特性有益于精神分裂症的药物性治疗。

喹诺酮化合物, 以及日本专利 Kokai (公开) 9-301,867 (1997) 公开的那些, 都可用于治疗焦虑。

欧洲专利 No. 226,441 公开的喹诺酮衍生物具有本发明喹诺酮衍生物的种类, 而且它们可用于治疗低氧症。

除了上面所述以外, 美国专利 No. 4,734,416、加拿大专利 No. 1,117,110、英国专利 No. 2,017,701、德国专利 Nos. 2,912,105 和 2,953,723、日本专利 Kokai (公开) Nos. 54-130,587 (1979)、55-127,371 (1980) 和 62-149,664 (1987) 公开的喹诺酮衍生物具有本发明喹诺酮衍生物的种类, 而且它们具有抗组胺活性和中枢神经调节活性。

有报告阿立哌唑 (7-{4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌嗪基]丁氧基}-

3,4-二氢喹诺酮, 即 OPC-14597、BMS-337,039 和 OPS-31) 与多巴胺 D_2 受体结合具有高亲和力, 与多巴胺 D_3 和 5-HT₇ 受体结合具有中等亲和力 (Masashi Sasa 等, CNS 药物综述, Vol. 3, No. 1, pp. 24-33)。

另外, 有报告阿立哌唑具有突触前多巴胺能自身受体兴奋活性、突触后 D_2 受体拮抗活性和 D_2 受体不完全兴奋活性 (T. Kikuchi, K. Tottori, Y. Uwahodo, T. Hirose, T. Miwa, Y. Oshiro, S. Morita: J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 274, pp. 329, (1995); T. Inoue, M. Domae, K. Yamada, T. Furukawa: J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 277, pp. 137, (1996))。

然而, 尚未报告本发明化合物具有 5-HT_{1A} 受体亚型的兴奋活性。

已有报告应用 5-HT_{1A} 受体配体的治疗干预可用作酒精滥用的药物治疗 (Mark Kleven et al., European Journal of Pharmacology, Vol. 281, (1995) pp. 219-228)。

还有报告 5-HT_{1A} 兴奋剂药物可用于治疗和/或预防哺乳动物因局部缺血而引起神经元变性的相关疾病 (美国专利 No. 5,162,375)。

还有报告 5-HT_{1A} 受体超敏性可能是紧张和焦虑条件下偏头痛发作频率增高的生理学基础 (Massimo Leone et al., Neuro Report, Vol. 9, pp. 2605-2608 (1998))。

最近还有报告一种 5-HT_{1A} 受体兴奋剂, (-)-(R)-2-[4-[[(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-2-基) 甲基] 氨基]-丁基]-1,2-苯并异噻唑-3(2H)-酮 1,1-二氧化物一氢氯化物 (BAY-3702) 在动物模型中具有神经保护、抗焦虑和抗抑郁样作用 (Jean De Vry et al., European

Journal of Pharmacology, Vol. 357, (1998), pp. 1-8).

还有报告 5-HT_{1A} 受体兴奋剂似乎是广谱止吐剂 (Mary C. Wolff et al., European Journal of Pharmacology, Vol. 340, (1997), pp. 217-220; AB Alfieri et al., British Journal of Cancer, (1995), Vol. 72, pp. 1013-1015 ; Mary C. Wolff et al., Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1995, Vol. 52, No. 3, pp. 571-575; James B. Lucot, European Journal of Pharmacology, 1997, Vol. 253, pp. 53-60)。

5-羟色胺在神经病学和精神病学上的几种疾病中起重要作用, 包括阿耳茨海默氏病、抑郁症、恶心和呕吐、进食障碍和偏头痛。(参见 Rasmussen 等, 《药用化学年度报告》的“第 1 章 5-羟色胺 5-HT_{1A} 受体调节剂的最新进展”, Vol. 30, 第 I 节, 1-9, 1995, Academic Press, Inc.)。WO 00/16777 公开了一种 5-HT_{1A} 受体兴奋剂丁螺旋酮, 在治疗与 ADHD 相关的各种症状中是有效的, 并且公开了 D₂ 受体兴奋剂和 5-HT_{1A} 兴奋剂的联合应用可有效地治疗 ADHD 和帕金森氏病。

5-HT_{1A} 兴奋剂在阿耳茨海默氏病、帕金森氏病或老年痴呆的认知减退的治疗中是有效的。美国专利 5824680 公开了一种 5-HT_{1A} 兴奋剂伊沙匹隆通过改善记忆力可有效地治疗阿耳茨海默氏病。美国专利 4687772 描述了一种 5-HT_{1A} 不完全兴奋剂丁螺旋酮可用于改善需要治疗的患者的短期记忆。WO 93/04681 公开了 5-HT_{1A} 不完全兴奋剂可用于阿耳茨海默氏病、帕金森氏病或老年痴呆相关的认知障碍的治疗或预防。

5-HT_{1A} 受体兴奋剂在抑郁症的治疗中也是有效的。US 4771053 描述了一种 5-HT_{1A} 受体不完全兴奋剂吉哌隆可用于缓解某种原发性抑郁

性疾病，诸如重度抑郁症、内源性抑郁症、带有忧郁症的恶性忧郁症以及非典型抑郁症。WO 01/52855 公开了 5-HT_{1A} 受体不完全兴奋剂吉哌隆与一种抗抑郁剂联合应用可有效地治疗抑郁症。

5-HT_{1A} 受体不完全兴奋剂丁螺旋酮减轻运动原障碍，诸如精神抑制药诱导的帕金森氏综合征和锥体外症状。这些资料公开在 US 4438119 中。另外，5-HT_{1A} 兴奋剂可逆转啮齿动物精神抑制药诱导的强直性昏厥，此昏厥可模拟帕金森氏病中的运动减退（Mark J. Millan, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2000, Vol. 295, p853-861）。因此，阿立哌唑可用于控制老年患者、阿耳茨海默氏病、帕金森氏病或老年痴呆的精神病，因为它对 D₂ 和 5-HT_{1A} 受体具有潜在的，不完全兴奋活性。另外，由于阿立哌唑的特性，这些患者可能不表现锥体外症状。

至此，已清楚精神分裂症是由大脑多巴胺能系统的超敏性引起的。对于此原因，开发了具有强烈多巴胺能受体阻断活性的一些药物。这些典型的精神抑制药物在精神分裂症阳性症状的治疗中是有效的，这些症状包括幻觉、妄想等等。在最近 10 年，已开发了各种非典型精神抑制药物，它们包括氯氮平、利培酮、奥氮平、喹硫平。这些药物锥体外副作用很少，而且除了 DA 受体阻滞活性外，还具有其它活性。有报告，与诸如氯丙嗪、氟哌啶醇等的典型精神抑制药物相比，非典型精神抑制药物对阴性症状和精神分裂症相关的认知减退更有效，而且非典型精神抑制药物的锥体外副作用也较少（S. Miyamoto, G. E. Duncan, R. B. Mailman, J. A. Lieberman: CPNS 研究药物目前的评价, Vol. 2, pp. 25, (2000)）。但是，即使非典型精神抑制药物对精神分裂症是一种适宜的药物，但某些患者仍对这些药物的精神抑制治疗产生耐受。这些患者可能不产生反应，也可能对精神抑制治疗的反应是变成难治性（即焦虑、抑郁或认知障碍可能更严重）。这些耐治疗患者的难题是医生如何为其提供一

种适当的治疗。

目前，大量耐治疗和难治性精神分裂症患者所表现的症状是对已知有效的各种类别和剂量的典型或非典型的精神抑制药物没有足够的反应。而且，这些患者也可作为慢性顽固性精神分裂症或慢性精神分裂症，他们经常反复住院和出院（R. R. Conely, R. W. Buchanan: *Schizophr. Bull.*, Vol. 23, pp. 663, (1997)）。

符合耐治疗和难治性精神分裂症的患者症状不仅包括阳性症状，而且还包括阴性症状和情感障碍，以及认知减退（即，认知障碍或认知紊乱）（K. Akiyama, S. Watanabe: *Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.*, Vol. 3, pp. 423, (2000)）。

在单个精神分裂症患者中认知减退与精神症状不同时存在。因此，医学治疗十分重要，这是因为认知减退可能扰乱了这些个人的社会适应行为（C. Hagger, P. Buckley, J. T. Kenny, L. Friedman, D. Ubogy, H. Y. Meltzer: *Biol. Psychiatry*, Vol. 34, pp. 702, (1993); T. Sharma, D. Mockler: *J. Clin. Psychopharmacol.*, Vol. 18, (Suppl. 1), pp. 128, (1998)）。

目前，氯氮平是一种精神抑制药物，它可有效地治疗耐治疗性精神分裂症。氯氮平（商品名为 Clozaril）于1990年被FDA批准用于治疗和处理对标准精神抑制治疗无足够反应的重度精神分裂症患者（M. W. Jann: *药物治疗*, Vol. 11, pp. 179, (1991)）。已有报告氯氮平在治疗耐治疗的精神分裂症患者的认知减退方面是有效的（C. Hagger, P. Buckley, J. T. Kenny, L. Friedman, D. Ubogy, H. Y. Meltzer: *Biol. Psychiatry*, Vol. 34, pp. 702, (1993); M. A. Lee, P. A. Thompson, H. Y. Meltzer: *J. Clin. Psychiatry*, Vol. 55 (Suppl. B), pp. 82, (1994); D. E. M. Fujii, I.

Ahmed, M. Jokumsen, J. M. Compton: J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci., Vol. 9, pp. 240, (1997))。例如, 有报告氯氮平在注意力、反应时间、语言流利等方面改善耐治疗精神分裂症患者的认知减退 (M. A. Lee, P. A. Thompson, H. Y. Meltzer: J. Clin. Psychiatry, Vol. 55 (Suppl. B), pp. 82, (1994))。还有报告氯氮平可有效地改善认知减退的维-贝二氏成人智力等级修订完全分级表的客观评定等级 (D. E. M. Fujii, I. Ahmed, M. Jokumsen, J. M. Compton: J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci., Vol. 9, pp. 240, (1997))。

已经证明 5-HT_{1A} 受体在氯氮平对耐治疗精神分裂症和认知减退的疗效中起作用。一种应用人的 5-HT_{1A} 受体的结合试验揭示这种关系 (S. L. Mason, G. P. Reynolds: Eur. J. Pharmacol., Vol. 221, pp. 397, (1992))。而且, 可清楚地认识到 5-HT_{1A} 受体兴奋活性或 5-HT_{1A} 受体不完全兴奋活性在耐治疗精神分裂症和认知减退中起重要作用, 这与分子药理学中的进展相一致 (A. Newman-Tancredi, C. Chaput, L. Verrielle and M. J. Millan: Neuropharmacology, Vol. 35, pp. 119, (1996))。另外, 有报告, 归类于耐治疗的慢性精神分裂症患者额叶前部皮层中的 5-HT_{1A} 受体数目增多。这个发现解释为一种代偿过程, 因此慢性精神分裂症的重度症状证明是机能减退的 5-HT_{1A} 受体介导的神经元功能受到损害的结果 (T. Hashimoto, N. Kitamura, Y. Kajimoto, Y. Shirai, O. Shirakawa, T. Mita, N. Nishino and C. Tanaka: Psychopharmacology, Vol. 112, pp. S35, (1993))。因此, 预期耐治疗精神分裂症患者中 5-HT_{1A} 受体介导的神经元传导降低。所以氯氮平的临床疗效可能与它对 5-HT_{1A} 受体的不完全兴奋功效相关 (A. Newman-Tancredi, C. Chaput, L. Verrielle and M. J. Millan: Neuropharmacology, Vol. 35, pp. 119, (1996))。5-HT_{1A} 受体兴奋活性可与氯氮平的临床作用相关, 而且一项在灵长目中的阳电子发射 X 线断层摄影研究支持这种假设,

它表明氯氮平在治疗有效剂量下与大脑 5-HT_{1A} 受体相互作用 (Y. H. Chou, C. Halldin, L. Farde: *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, Vol. 4 (Suppl. 3), pp. S130, (2000))。另外已知是一种选择性 5-HT_{1A} 受体兴奋剂的坦度螺酮, 它改善慢性精神分裂症患者的认知减退 (T. Sumiyoshi, M. Matsui, I. Yamashita, S. Nohara, T. Uehara, M. Kurachi, H. Y. Meltzer: *J. Clin. Pharmacol.*, Vol. 20, pp. 386, (2000))。同时, 在动物试验中, 不是所有的报告总是提示 5-HT_{1A} 受体兴奋活性可能与认知减退相关, 然而, 已知是一种选择性 5-HT_{1A} 受体兴奋剂的 8-OH-DPAT (8-羟基-2-(二-n-丙氨基)四氢化萘), 它改善了东莨菪碱诱导的学习能力和记忆力的减退, 东莨菪碱已知是一种毒蕈碱受体拮抗剂, 这提示 5-HT_{1A} 受体兴奋活性和认知减退的改善之间存在一种关系 (M. Carli, P. Bonalumi, R. Samanin: *Eur. J. Neurosci.*, Vol. 10, pp. 221, (1998); A. Meneses, E. Hong: *Neurobiol. Learn. Mem.*, Vol. 71, pp. 207, (1999))。

非典型精神抑制药物, 诸如利培酮和奥氮平, 在氯氮平之后上市, 并且有报告这些药物可改善耐治疗精神分裂症或耐治疗精神分裂症患者的认知减退 (M. F. Green, B. D. Marshall, Jr., W. C. Wirshing, D. Ames, S. R. Marder, S. McGurck, R. S. Kern, J. Mintz: *Am. J. Psychiatry*, Vol. 154, pp. 799, (1997); G. Bondolfi, H. Dufour, M. Patris, J. P. May, U. Billeter, C. B. Eap, P. Baumann, 代表利培酮研究课题组: *Am. J. Psychiatry*, Vol. 155, pp. 499, (1998); A. Breier, S. H. Hamilton: *Biol. Psychiatry*, Vol. 45, pp. 403, (1999))。

与氯氮平可适度有效地治疗耐治疗精神分裂症的报告相比, 利培酮和奥氮平对耐治疗精神分裂症的疗效不总是超过典型的精神抑制药物。因此, 利培酮和奥氮平与人 5-HT_{1A} 受体的亲和力较低 (S.

Miyamoto, G. E. Duncan, R. B. Mailman, J. A. Lieberman: CPNS 研究药物目前的评价, Vol. 2, pp. 25, (2000)), 这样, 这些药物不可能在临床有效剂量通过人 5-HT_{1A} 受体发挥活性。

因此, 现在清楚氯氮平对耐治疗精神分裂症是有效的 (D. W. Bradford, M. H. Chakos, B. B. Sheitman, J. A. Lieberman: Psychiatry Annals, Vol. 28, pp. 618, (1998); A. Inagaki: Jpn. J. Clin. Psychopharmacol., Vol. 3, pp. 787, (2000))。

如上所述, 5-HT_{1A} 受体兴奋活性对改善耐治疗精神分裂症或者耐治疗精神分裂症引起的认知减退是重要的。氯氮平对耐治疗精神分裂症是有效的, 但由于它有产生粒细胞缺乏症的严重的副作用, 这种副作用需要患者定期地验血, 因此它的应用是受限的。在这些情况下, 迫切需要开发一种安全的精神抑制药物, 它对 5-HT_{1A} 受体具有有效的, 完全或不完全的兴奋活性。

本发明的喹诺酮化合物与 5-HT_{1A} 受体结合具有高亲和力, 并显示出有效的、不完全的兴奋活性, 而且与氯氮平相比, 它有较高的固有活性 (大约 68%)。因此, 本发明化合物具有 5-HT_{1A} 受体兴奋活性, 它比氯氮平的兴奋活性更有效。因而, 本发明的喹诺酮化合物可代表一种治疗耐治疗精神分裂症、耐治疗精神分裂症引起的认知减退、顽固性精神分裂症、顽固性精神分裂症引起的认知减退、慢性精神分裂症、慢性精神分裂症引起的认知减退等的药物, 它与现有的其它药物治疗相比更有效, 安全性更高。也就是说本发明的化合物可证明是一种有效的更安全的治疗耐治疗精神分裂症、耐治疗精神分裂症引起的认知减退、顽固性精神分裂症、顽固性精神分裂症引起的认知减退、慢性精神分裂症或慢性精神分裂症引起的认知减退等的药物, 而上述这些疾病对诸如氯丙嗪、氟哌啶醇、舒必利、氟非那嗪、奋乃静、硫利达嗪、匹莫齐特、佐替平、利培酮、奥氮平、喹硫平、氯磺必利等

的现有精神抑制药物不能产生足够的反应。

特别是，本发明喹诺酮化合物可是一种有效的高安全性的治疗耐治疗精神分裂症、耐治疗精神分裂症引起的认知减退、顽固性精神分裂症、顽固性精神分裂症引起的认知减退、慢性精神分裂症或慢性精神分裂症引起的认知减退等的药物，而上述这些疾病对选自氯丙嗪、氟哌啶醇和奋乃静的 1 至 3 种典型精神抑制药物，以及选自利培酮、奥氮平、喹硫平、氯磺必利的一种非典型精神抑制药物都不能产生足够的反应。

另外，本发明化合物可是一种有效的高安全性的治疗耐治疗精神分裂症、耐治疗精神分裂症引起的认知减退、顽固性精神分裂症、顽固性精神分裂症引起的认知减退、慢性精神分裂症或慢性精神分裂症引起的认知减退等的药物，而上述这些疾病对选自氯丙嗪、氟哌啶醇和奋乃静的 2 种典型精神抑制药物，以及选自利培酮、奥氮平、喹硫平、氯磺必利的一种非典型精神抑制药物都不能产生足够的反应。

另外，本发明化合物可是一种有效的高安全性的治疗耐治疗精神分裂症、耐治疗精神分裂症引起的认知减退、顽固性精神分裂症、顽固性精神分裂症引起的认知减退、慢性精神分裂症或慢性精神分裂症引起的认知减退等的药物，而上述这些疾病对选自氯丙嗪和氟哌啶醇的 1 至 2 种典型精神抑制药物，以及选自利培酮、奥氮平、喹硫平、氯磺必利的一种非典型精神抑制药物都不能产生足够的反应。

另外，本发明化合物可是一种有效的高安全性的治疗耐治疗精神分裂症、耐治疗精神分裂症引起的认知减退、顽固性精神分裂症、顽固性精神分裂症引起的认知减退、慢性精神分裂症或慢性精神分裂症引起的认知减退等的药物，而上述这些疾病对选自氯丙嗪、氟哌啶醇和奋乃静的 2 种典型精神抑制药物，以及选自利培酮、奥氮平、喹硫

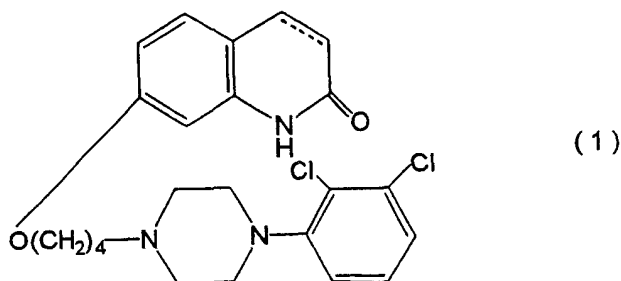
平、氯磺必利的一种非典型精神抑制药物都不能产生足够的反应。

本发明的总结

本发明的目的是为患有与 5-HT_{1A} 受体亚型相关的中枢神经系统疾病的患者提供一种治疗方法。

本发明的详细描述

由下面式(1)表示的喹诺酮衍生物用作与本发明一致的 5-HT_{1A} 受体亚型兴奋剂化合物：



其中喹诺酮骨架中 3-位和 4-位间的碳碳键是单键或双键。

前面通式(1)的化合物是已知的化合物，它们公开于诸如美国专利 No. 5,006,528 中，或者通过上述公开说明书中所述的方法可容易地将它们制备出来。

本发明中式(1)表示的喹诺酮衍生物通过与药物可接受的酸反应，可容易地转化为它的酸加成盐。这种酸的实例包括无机酸，诸如盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸等等；有机酸，诸如乙二酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸等等。

溶剂化物的溶剂是再结晶中所常用的溶剂。溶剂化物的实例包括半水合物、水合物和醇化物，诸如乙醇化物、甲醇化物、异丙醇化物等等。

通过上述反应制备的所需化合物，可用常用的方法容易地进行分离和提纯，这些方法诸如为溶剂萃取、稀释、再结晶、柱色谱法、制备性薄层色谱法等等。

本发明有效的不完全 5-HT_{1A} 受体兴奋剂用于与 5-HT_{1A} 受体亚型相关的各种中枢神经系统疾病，此 5-HT_{1A} 受体亚型可诱导双极障碍，诸如新近轻躁狂发作、躁狂发作、混合发作、抑郁型或无特定型发作的双极 I 型障碍；伴轻躁狂发作的周期性复发的恶性抑郁症和循环性精神障碍的双极 II 型障碍；抑郁症，诸如内源性抑郁症、恶性抑郁症、忧郁症和耐治疗抑郁症；恐慌症；强迫症（OCD）；睡眠障碍；性机能障碍；酗酒和药瘾；认知减退；神经变性疾病，诸如阿耳茨海默氏病、帕金森氏病等等，诸如阿耳茨海默氏病、帕金森氏病及相关疾病引起的认知减退；呕吐；晕动病；肥胖；偏头痛；孤独症；唐氏综合征；注意力不足性多动症（ADHD）；耐治疗性、慢性顽固性或慢性精神分裂症（对现有精神抑制药物不能产生足够的反应）；耐治疗精神分裂症、慢性顽固性或慢性精神分裂症等引起的认知减退。

可将本发明化合物适当地制备至药物可接受的制剂中（参见美国专利 No. 5,006,528、欧洲专利 No. 367,141 和日本专利 Kokai（公开）7-304,740（1995），以及参考文献中收录的日本专利申请 No. 2000-194976）。

根据给药方法、患者年龄、性别及其它因素、疾病的严重性，以及其它因素可对本发明这些药物制剂的剂量进行适当地选择。通常，活性成分化合物每天用量优选约为 0.0001 至 50mg/kg 体重。每种单位剂型中所含的活性成分化合物约为 0.001 至 1000mg 是可取的，特别是 0.01 至 100mg，更特别是 0.1 至 50mg，尤其特别是 1mg 至 20mg。

药理学试验

1 材料和方法

1.1 试验化合物

7-[4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌嗪]丁氧基]-3,4-二氢喹诺酮(阿立哌唑)用作试验化合物。

1.2 参比化合物

5-羟色胺(5-HT)和 WAY-100635 (N-[2-[4-(2-甲氧苯基)-1-哌嗪基]乙基]-N-(2-pyridimyl)环己烷羧酰胺), 一种 RBI (Natick, MA) 生产的 5-HT_{1A} 受体拮抗剂用作参比化合物。

1.3 赋形剂

Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO) 生产的二甲亚砜(DMSO)用作赋形剂。

1.4 试验化合物和参比化合物的制备

将试验化合物溶解在 100%二甲亚砜(DMSO)中, 产生 100 μ M 储备溶液(含试验化合物的所有试管中 DMSO 的终浓度为 1%, v/v)。通过相同的方法, 用重蒸馏水替代 DMSO, 制备所有其它参比化合物。

1.5 [³⁵S] GTP γ S 结合试验的试验步骤

用一式三份 10 种不同浓度(0.01、0.1、1、5、10、50、100、1000、10000 和 50000 nM)的试验化合物和参比化合物, 研究它们对基础 [³⁵S] GTP γ S 结合于 h5-HT_{1A} CHO 细胞膜的影响。在含 792 μ l 缓冲液(25 mM Tris HCl、50 mM NaCl、5 mM MgCl₂、0.1 mM EGTA, pH = 7.4)与 8 μ l 试验化合物/参比化合物混合的 5ml 玻璃试管中进行反应, 此缓冲液含有 GDP (1 μ M)、[³⁵S] GTP γ S (0.1 nM) 和 h5-HT_{1A} CHO 细胞膜(10 μ g 蛋白/反应; NEN Life Science Products, Boston, MA; 目录 #CRM035, lot # 501-60024, GenBank #

X13556)。在室温下进行反应 60 分钟，并应用 Brandel 收获器和 4x3 ml 冰冻缓冲冲洗液，通过 Whatman GF/B 滤纸进行快速过滤，而终止反应。应用液体闪烁计数(1272 Clinigamma, LKB/Wallach)测定与滤纸结合的 ^{35}S 放射性。

1.6 测定 h5-HT_{1A} 受体上试验化合物（阿立哌唑）结合亲和力的试验步骤

用一式三份 10 种不同浓度（0.01、0.1、1、10、50、100、500、1000、5000 和 10000 nM）的试验化合物进行研究，测定它对结合于 CHO 细胞膜中 h5-HT_{1A} 受体（15-20μg 蛋白；NEN Life Science Products，目录# CRM035，lot # 501-60024）的 [^3H]8-OH-DPAT（1 nM；NEN Life Sciences；目录 # NET 929，lot # 3406035，特异活性= 124.9 Ci/mmol）的置换。在含 [^3H]8-OH-DPAT（396μl）、试验化合物或载体（8μl）和缓冲剂 A（50 mM Tris. HCl、10 mM MgSO₄、0.5 mM EDTA、0.1% (w/v) 抗坏血酸，pH = 7.4）的 5ml 玻璃试管中培育细胞膜（396μl）。在室温下所有试验进行 60 分钟，并应用 Brandel 收集器和含缓冲剂 B 的 4x1 ml 冰冻洗液，通过 Whatman GF/B 滤纸（在缓冲剂 B 中预浸渍；50 mM Tris. HCl，pH = 7.4）进行快速过滤，而终止试验。在 10μM (+) 8-OH-DPAT 存在下测定非特异结合。

1.7 参数测定

5-羟色胺（5-HT）是完全的 5-HT_{1A} 受体兴奋剂，它刺激与重组 CHO 细胞膜中 h5-HT_{1A} 受体结合的基础 [^{35}S] GTPγS 的增高。在 10 种浓度下研究试验化合物，测定它们对基础 [^{35}S] GTPγS 结合的作用，与 10μM 5-HT 产生的相比较。通过计算机处理的完全浓度-作用数据的非线性回归分析，计算每个化合物的相对效力（EC₅₀，95%可信区间）和内在兴奋活性（10μM 5-HT 的 E_{max} 的%）。通过其阻止 [^3H]8-OH-DPAT 结合于表达这种受体的 CHO 细胞膜的能力，测定试验化合物对

h5-HT_{1A} 受体的结合亲和力。应用竞争结合数据的非线性回归分析, 计算抑制常数 (IC_{50} , 95%可信区间), 它是试验化合物占据一半 [³H]8-OH-DPAT 特异结合的 h5-HT_{1A} 位点的浓度。通过公式 $K_i = (IC_{50}) / (1 + ([^3H]8-OH-DPAT)/K_d)$ 计算试验化合物对 h5-HT_{1A} 受体的亲和力 (K_i , 95%可信区间), 其中 [³H]8-OH-DPAT 在 h5-HT_{1A} 的 $K_d = 0.69$ nM (NEN Life Sciences)。用 Windows3.00 版本的 GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA) 计算所有在 h5-HT_{1A} 受体的药物结合亲和力、效力和内在效能的估计量。

2. 结果

试验化合物和 5-HT 产生在基础 [³⁵S] GTP γ S 结合之上的浓度-依赖增长。单独试验的 1%DMSO 对基础或药物-诱导 [³⁵S] GTP γ S 结合没有任何作用。

试验化合物 ($EC_{50} = 2.12$ nM)、5-HT ($EC_{50} = 3.67$ nM) 有效地刺激基础 [³⁵S] GTP γ S 结合。在每种情况下通过相关系数 (r^2) > 0.98 的非线性回归分析导出效力和内在兴奋效能估计量 (表 1)。试验化合物产生的不完全兴奋效能在 65-70% 范围内。在各种试验的浓度下 WAY-100635 未引起基础 [³⁵S] GTP γ S 结合显著的变化 (非配对 Student t 检验) (表 1)。但是, WAY-100635 完全抑制 5-HT 和试验化合物对 [³⁵S] GTP γ S 结合于 CHO 细胞膜的 h5-HT_{1A} 受体的作用 (表 2)。表 1 和表 2 如下。

证明试验化合物对 CHO 细胞膜的 h5-HT_{1A} 受体的结合具有高亲和力 ($IC_{50} = 4.03$ nM, 95%可信区间 = 2.67 至 6.08 nM; $K_i = 1.65$ nM, 95%可信区间 = 1.09 至 2.48 nM)。

表 1 在 $h5-HT_{1A}$ [^{35}S]GTP γ S CHO-细胞膜结合试验中试验化合物和参照物的效力 (EC_{50}) 和内在效能 (E_{max})

药物	EC_{50} , nM (95%可信区间)	E_{max} (% $\pm$ SEM)	良好的适宜性 (r^2)
试验化合物	2.12 (0.87-5.16)	68.13 $\pm$ 3.16	0.986
5-HT	3.67 (1.56-8.63)	98.35 $\pm$ 4.47	0.986
WAY-100635	—	—	—

表 2 在 $h5-HT_{1A}$ [^{35}S]GTP γ S CHO-细胞膜结合试验中 WAY-100635 对 $1\mu M$ 浓度 5-HT 和试验化合物的抑制效力 (IC_{50})

药物组合	WAY-100635 抑制效力, IC_{50} , nM (95%可信区间)	良好的适宜性 (r^2)
5-HT + WAY-100635	217.1 (127.4-369.7)	0.988
试验化合物+ WAY-100635	392.2 (224.1-686.2)	0.989