

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580031618.3

[51] Int. Cl.

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 4 月 15 日

[11] 公开号 CN 101410106A

[22] 申请日 2005.7.21

[21] 申请号 200580031618.3

[30] 优先权

[32] 2004.7.22 [33] US [31] 60/590,203

[86] 国际申请 PCT/US2005/025974 2005.7.21

[87] 国际公布 WO2006/012474 英 2006.2.2

[85] 进入国家阶段日期 2007.3.20

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·J·科恩 D·C·迪谢尔

M·A·阿布-加尔比亚

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

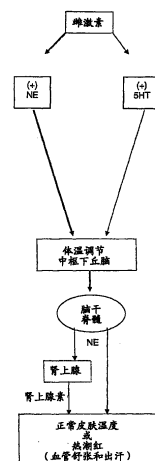
权利要求书 2 页 说明书 30 页 附图 8 页
按照条约第 19 条的修改 2 页

[54] 发明名称

治疗神经系统障碍和病症的方法

[57] 摘要

本发明涉及消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷,以及它们用于治疗某些尤其包括血管舒缩症状(VMS)和慢性疼痛的神经系统障碍和病症的方法。



1.治疗需要治疗的受试者的至少一种神经系统障碍或病症的方法，该方法包括以下步骤：

给所述受试者施用包含有效量的消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐的组合物；

其中所述的神经系统障碍或病症为：血管舒缩症状、性唤起和欲望、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年痴呆有关的认知障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、健忘、孤僻、夏-德综合征、Raynaud 综合征和与其有关的疼痛、癫痫、伦诺克斯综合征、与脑血管病有关的智力缺乏、精神分裂症、分裂情感性障碍、精神分裂症型障碍、季节性情感障碍、睡眠障碍、月经前焦虑障碍、戒断综合征、双相性精神障碍、循环性情感气质障碍、心境恶劣障碍、广泛性焦虑障碍、社交恐惧症、选择性 5-羟色胺重摄取抑制(SSRI) 疲劳综合征、惊恐症、广场恐惧症、外伤后应激障碍、边缘人格障碍、大便失禁、意识障碍、昏迷、言语障碍，或其组合。

2.根据权利要求 1 的方法，其中所述的组合物还包含至少一种肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂。

3.根据权利要求 1 或权利要求 2 的方法，其中所述的组合物包含消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐。

4.根据权利要求 1 或权利要求 2 的方法，其中所述的组合物包含消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐。

5.根据前述权利要求中的任何一项的方法，其中所述的神经系统障碍或病症是血管舒缩症状。

6.根据权利要求 5 的方法，其中所述的血管舒缩症状是热潮红。

7.根据前述权利要求中的任何一项的方法，其中所述的受试者是人类。

8.根据权利要求 7 的方法，其中所述的人类是女性。

9.根据权利要求 8 的方法，其中所述的女性处于绝经前期。

10. 根据权利要求8的方法, 其中所述的女性处于围绝经期。

11. 根据权利要求8的方法, 其中所述的女性处于绝经后期。

12. 根据权利要求7的方法, 其中所述的人类是男性。

13. 根据权利要求12的方法, 其中所述的男性处于天然、化学或手术造成的男性更年期。

14. 根据权利要求1至4中的任何一项的方法, 其中所述的神经系统障碍或病症是慢性疼痛。

15. 根据权利要求14的方法, 其中所述的神经系统障碍或病症是神经病性疼痛。

16. 消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐用于制备在需要治疗的受试者中治疗至少一种神经系统障碍或病症的药物的用途,

其中所述的神经系统障碍或病症为: 血管舒缩症状、性唤起和欲望、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年痴呆有关的认知障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、健忘、孤僻、夏-德综合征、Raynaud 综合征和与其有关的疼痛、癫痫、伦诺克斯综合征、与脑血管病有关的智力缺乏、精神分裂症、分裂情感性障碍、精神分裂症型障碍、季节性情感障碍、睡眠障碍、月经前焦虑障碍、戒断综合征、双相性精神障碍、循环性情感气质障碍、心境恶劣障碍、广泛性焦虑障碍、社交恐惧症、选择性5-羟色胺重摄取抑制(SSRI) 疲劳综合征、惊恐症、广场恐惧症、外伤后应激障碍、边缘人格障碍、大便失禁、意识障碍、昏迷、言语障碍, 或其组合。

17. 组合物, 其包含有效量的消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐; 还包含至少一种肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂。

治疗神经系统障碍和病症的方法

相关申请的交叉引用

本申请要求 2004 年 7 月 22 日提交的美国申请 No. 60/590,203 的优先权。本文引用该专利申请的全文作为参考。

技术领域

本发明涉及消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷，以及它们用于治疗某些尤其包括血管舒缩症状(VMS)和慢性疼痛的神经系统障碍和病症的方法。

背景技术

血管舒缩症状(VMS)是指热潮红(hot flush)和盗汗，是与绝经有关的最常见症状，在所有的自然绝经或手术诱导绝经后的妇女中的发生率为 60% 到 80%。VMS 可能是中枢神经系统(CNS)对性类固醇下降的一种适应性反应。到目前为止，VMS 的最有效疗法为基于激素的治疗，包括雌激素和/或一些孕激素。激素治疗对于缓解 VMS 非常有效，但是它们不一定适用于所有妇女。众所周知 VMS 由性类固醇水平波动所致，并且可造成雄性和雌性的混乱和无能。热潮红可持续长达 30 分钟，并且其发生频率可在一周若干次到每天多次之间变化。患者经历热潮红时，突然感觉热从脸向胸和背迅速蔓延，然后遍布身体的其余部分。通常伴有爆发大汗淋漓。有时可在一小时内发作若干次，并且通常在晚上发作。夜间发作的热潮红和爆发出汗可引起睡眠剥夺。观察到的心理和情绪症状如不安、疲劳、易激怒、失眠、抑郁、记忆丧失、头痛、焦虑、神经过敏或注意力不能集中，被认

为是由热潮红和盗汗后的睡眠剥夺所致(Kramer 等人, 在: Murphy 等人, 3rd Int'l Symposium on Recent Advances in Urological Cancer Diagnosis and Treatment-Proceedings, Paris, France: SCI:3-7(1992))。

热潮红可能在进行乳腺癌治疗的妇女中更严重, 原因如下: 1)许多乳腺癌存活者被给予了他莫昔芬, 该药物最常见的副作用为热潮红; 2)许多进行乳腺癌治疗的妇女经历了由化学疗法所致的过早绝经; 3)具有乳腺癌病史的妇女通常拒绝雌激素治疗, 因为担心乳腺癌可能复发(Loprinzi 等人, Lacent,2000,356(9247):2059-2063)。

男性在类固醇激素(雄激素)戒除后也经历热潮红, 这在与年龄有关的雄激素下降的情况下是事实(Katovich 等人, Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine, 1990,193(2):129-35), 以及在极个别的与前列腺癌治疗有关的激素剥夺的情况下是事实(Berendsen 等人, European Journal of Pharmacology, 2001,419(1):47-54)。这些患者中多达三分之一会经历持续和频繁的症状, 其严重程度足以引起显著的不适和不便。

VMS 的确切机制未知, 但是通常认为是控制体温调节和血管舒缩活性的正常内环境稳定机制的失调(Kronenberg 等人, "Thermoregulatory Physiology of Menopausal Hot Flashes: A Review, " Can. J. Physiol. Pharmacol., 1987,65:1312-1324)。

雌激素治疗(如雌激素替代疗法)减轻症状的事实在这些症状和雌激素缺乏之间建立了联系。例如, 生命的绝经阶段与上述各种各样的其他急性症状有关, 并且这些症状通常具有雌激素应答性。

已有报道指出雌激素可能刺激去甲肾上腺素(NE)和/或 5-羟色胺(5-HT)系统的活性(J. Pharmacology & Experimental Therapeutics, 1986,236(3)646-652)。假定雌激素调节 NE 和 5-HT 水平, 使下丘脑的体温调节中枢保持内环境平衡。从下丘脑经由脑干/脊髓和肾上腺到皮肤的下行途径与保持正常的皮肤温度有关。已知 NE 和 5-HT 重摄取抑制剂的作用是影响 CNS 和周围神经系统(PNS)。VMS 的病理生理学由中枢和外周机制介导, 因此, CNS 和 PNS 之间的相互作用可说明在体温调节功能障碍治

疗中对 SRI/NRIs 双重作用的有效性。实际上,与 VMS 有牵连的生理方面和 CNS/PNS 可说明与治疗抑郁行为方面的剂量相比,为治疗 VMS 所提出的更低剂量(Loprinzi 等人, Lancet, 2000,356:2059-2063; Stearns 等人, JAMA, 2003,289:2827-2834)。VMS 病理生理学中 CNS/PNS 的相互作用以及该文献提供的数据被用来支持以去甲肾上腺素系统为目标用于治疗 VMS 的主张。

尽管最常用激素疗法(口服、经皮或通过植入)治疗患有 VMS 的患者,但是一些患者不能耐受雌激素治疗(Berendsen, Maturitas, 2000, 36(3): 155-164, Fink 等人, Nature, 1996, 383(6598):306)。另外,激素替代疗法通常不推荐用于患有或处在激素敏感型癌症(如乳腺癌或前列腺癌)危险下的女性和男性。因此,非激素疗法(如氟西汀、帕罗西汀[SRI]和可乐定)目前正处在临床评价中。WO9944601 公开了通过施用氟西汀以减少女性热潮红的方法。已经研究了其他用于治疗热潮红的方案,包括甾族化合物、 α -肾上腺素能激动剂和 β -阻滞剂,并获得了不同程度的成功(Waldinger 等人, Maturitas, 2000, 36(3):165-168)。

据报道 α_2 -肾上腺素能受体在体温调节功能障碍中发挥作用(Freedman 等人, Fertility & Sterility, 2000,74(1):20-3)。这些受体位于突触前和突触后,并介导中枢和周围神经系统的抑制作用。该受体有四种不同的肾上腺素能 α_2 受体亚型,即 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 和 α_{2D} (Mackinnon 等人, TIPS, 1994,15:119; French, Pharmacol. Ther.,1995,68:175)。据报道,非选择性 α_2 -肾上腺素能受体拮抗剂育亨宾诱导潮红, α_2 -肾上腺素能受体激动剂可乐定减轻育亨宾的作用(Katovich 等人, Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine, 1990, 193(2): 129-35, Freedman 等人, Fertility & Sterility, 2000, 74(1):20-3)。可乐定已经用于治疗热潮红。然而,使用这种治疗具有许多不希望的副作用,所述的副作用由为减少本文所述的热潮红所必需的高剂量所致,并且在相关领域中已知。

在确定了体温调节的复杂多面性以及在保持体温调节内环境稳定的 CNS 和 PNS 之间的相互作用后,可针对血管舒缩症状开发多种疗法和方

法。本发明致力于针对治疗神经系统障碍和病症的方法以及其他重要用途。

发明内容

本发明涉及消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷，它们都是去甲肾上腺素重摄取抑制剂(NRI)，以及它们用于治疗某些尤其包括血管舒缩症状(VMS)和慢性疼痛的神经系统障碍和病症的方法。

在一个实施方案中，本发明涉及治疗需要治疗的受试者的至少一种神经系统障碍或病症的方法，该方法包括以下步骤：

给所述受试者施用包含有效量的消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐的组合物；

其中所述的神经系统障碍或病症为：血管舒缩症状、性唤起和欲望、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年痴呆有关的认知障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、健忘、孤僻、夏-德综合征、Raynaud 综合征和与其有关的疼痛、癫痫、伦诺克斯综合征、与脑血管病有关的智力缺乏、精神分裂症、分裂情感性障碍、精神分裂症型障碍、季节性情感障碍、睡眠障碍、月经前焦虑障碍、戒断综合征、双相性精神障碍、循环性情感气质障碍(cyclothymic disorder)、心境恶劣障碍、广泛性焦虑障碍、社交恐惧症、选择性 5-羟色胺重吸收抑制(SSRI)疲劳综合征(poop out syndrome)、惊恐症、广场恐惧症、外伤后应激障碍、边缘人格障碍、大便失禁、意识障碍、昏迷、言语障碍，或其组合。

在另一实施方案中，本发明涉及治疗需要治疗的受试者的至少一种神经系统障碍或病症的方法，该方法包括以下步骤：

给所述受试者施用包含有效量的(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐的组合物；

其中所述的神经系统障碍或病症为：血管舒缩症状、性唤起和欲望、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年痴呆有关的认知障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、健忘、孤僻、夏-德综合征、Raynaud 综合征和与其有关的疼痛、癫痫、伦诺克斯综合征、与脑血管病有关的智力缺乏、精神分裂症、分裂情感性障碍、精神分裂症型障碍、季节性情感障碍、睡眠障碍、月经前焦虑障碍、戒断综合征、伴有或不伴有活动过度障碍的注意力缺乏病、双相性精神障碍、循环性情感气质障碍、心境恶劣障碍、广泛性焦虑障碍、社交恐惧症、选择性 5-羟色胺重吸收抑制(SSRI) 疲劳综合征、惊恐症、广场恐惧症、外伤后应激障碍、多发性抽动-秽语综合征(Gilles de la Tourette Syndrome)、边缘人格障碍、大便失禁、意识障碍、昏迷、言语障碍、多动综合征，或其组合。

附图说明

本发明可从下列详述和构成本申请的一部分的附图得以更全面的理解。

图 1 为雌激素对由去甲肾上腺素/5-羟色胺介导的体温调节的作用总览。

图 2 为去甲肾上腺素和 5-羟色胺及其各自受体(5-HT_{2a}、 α_1 和 α_2 -肾上腺素能)的相互作用示意图。

图 3 是在去甲肾上腺素(NE)摄取测定、5-羟色胺(5-HT)摄取测定和多巴胺转运蛋白(hDAT)膜结合测定中消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的浓度对摄取百分数作的图(参照实施例 1)。

图 4、5 和 6 显示在切除卵巢诱导的体温调节功能障碍遥测大鼠模型中施用一剂(30mg/kg, sc) 消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(比西发定)和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的结果(参照实施例 2)。

图 7 是在施用消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和溶媒后通过 Dixon 非参数检验法评价的手术前(Pre)、基线(BL)、30、60、100、

180 和 300 分钟后的 50% 阈敏感性值(以克力为单位的 50% 阈值)的图(参照实施例 3)。

图 8 是在施用消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(比西发定)、(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(-)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、加巴喷丁和溶媒后 30、60、100、180 和 300 分钟后逆转百分数的图(参照实施例 3)。

发明详述

本发明涉及消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(也称作比西发定)和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(也称作 (1S,5R)-1-((4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷), 它们都是去甲肾上腺素重摄取抑制剂(NRI), 以及它们用于治疗某些尤其包括血管舒缩症状(VMS)和慢性疼痛的神经系统障碍和病症的方法。

提供以下定义, 用于充分理解本说明书中的术语和缩写。

本文和权利要求中使用的单数形式“一”和“所述”, 除非另有说明, 否则还包括复数形式。因此, 例如, “一种拮抗剂”和“所述拮抗剂”包括许多这类的拮抗剂, “一种化合物”是指一种或多种化合物及其本领域技术人员已知的等同物等等。

本说明书中对应于测量方法、技术、性质或化合物的单位的缩写如下:

“min”是指分钟, “h”是指小时, “ μ l”是指微升, “mL”是指毫升, “mM”是指毫摩尔, “M”是指摩尔, “mmol”是指毫摩尔, “cm”是指厘米, “SEM”是指均值的平均标准误差, “IU”是指国际单位, “EC₅₀值”是指观察到的病症或作用缓解达 50%(50%平均最大终点)的剂量。除非另有说明, 以盐酸盐形式测定化合物的旋光性。

“去甲肾上腺素转运蛋白”缩写为 NET。

“人去甲肾上腺素转运蛋白”缩写为 hNET。

“5-羟色胺转运蛋白”缩写为 SERT。

“人 5-羟色胺转运蛋白”缩写为 hSERT。

“去甲肾上腺素重摄取抑制剂”缩写为 NRI。

“选择性去甲肾上腺素重摄取抑制剂”缩写为 SNRI。

“5-羟色胺重摄取抑制剂”缩写为 SRI。

“选择性 5-羟色胺重摄取抑制剂”缩写为 SSRI。

“去甲肾上腺素”缩写为 NE。

“5-羟色胺”缩写为 5-HT。

“皮下”缩写为 sc。

“腹膜内”缩写为 ip。

“口服”缩写为 po。

本文所用的术语“处置”包括预防性(如预防的)、治愈性或缓解性处置，本文所用的术语“治疗”也包括预防性、治愈性或缓解性治疗。

本文所用的术语“有效量”是指针对神经系统障碍和病症的治疗为有效的并持续必要时间的可实现预期效果的有效剂量。特别是关于血管收缩症状，“有效量”是指化合物或化合物的组合物的量能增加去甲肾上腺素水平以部分或全部地弥补经受血管舒缩症状折磨的受试者类固醇可用性的缺乏。激素水平的变化会影响本发明所需的化合物的量。例如，绝经前期可能需要较低水平的化合物，因为绝经前期的激素水平高于围绝经期(peri-menopausal state)。

应该理解，对不同的患者本发明组分的有效量有所不同，这不仅取决于所选的特定化合物、组分或组合物、施用途径、所述组分(单独或与一种或多种组合药物组合)引起个体所需的应答的能力，还需要考虑以下各种因素：个体的疾病状态或所需缓解的病症的严重程度、激素水平、年龄、性别、体重、患者的状态、所治疗的病理学状况的严重程度、特定患者的并用药物或特定饮食，及其其他本领域技术人员众所周知的各种因素，适当的剂量最终根据出诊医生的判断确定。可调整剂量方案，从而提供得到改善的治疗学应答。有效量还指其中治疗学有益效果胜过该组分任何的毒性或有害作用的量。

优选地,用于本发明的方法的化合物以某一剂量施用并持续一段时间,使得与治疗开始之前 VMS 的数量相比, VMS 的数量特别是热潮红的数量得到减少。与治疗之前 VMS 的严重程度相比,这类治疗对于减少任何 VMS 特别是仍然存在的热潮红的总体严重程度或强度分布也有益处。对于包括慢性疼痛的其他神经系统障碍或病症,以可预防、减轻或消除该障碍或病症的症状的剂量的剂量施用用于本发明的方法中的化合物。

例如,对于被疾患折磨的患者,消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的施用剂量优选为约 0.1 毫克/天到约 200 毫克/天,更优选约 1 毫克/天到约 150 毫克/天,更优选约 1 毫克/天到约 100 毫克/天,最优选约 1 毫克/天到 50 毫克/天,施用持续时间是足以减少和/或基本上消除神经系统障碍或病症,例如 VMS 的次数和/或严重性和/或持续时间和/或慢性疼痛的严重性。

如本文所用,术语“化合物的组合物”、“化合物”、“药物”、“治疗剂”、“药理学活性剂”或“活性剂”或“药物”在本文可互换使用,指的是当对受试者(人或动物)施用,通过局部和/或系统作用诱导所需的药理学和/或生理学效果的一种或多种化合物或其组合物。

如本文所用,术语“调节”是指增强或抑制生物活性或过程的功能性的能力,例如受体结合活性或发信号活性。这类的增强或者抑制可视特定事件的发生而定,诸如信号转导途径的活化和/或可仅在特定的细胞类型中表现。所述的调节剂包括任何化合物,如抗体、小分子、肽、低聚肽、多肽或蛋白质,优选小分子或肽。

如本文所用,术语“抑制剂”意欲包括任何化合物或活性剂,如抗体、小分子、肽、低聚肽、多肽或蛋白质,优选小分子或肽,它们对哺乳动物例如 5-羟色胺重摄取活性和去甲肾上腺素重摄取活性通过抑制、压制、阻止或降低特定的活性而表现出部分的、完全的、竞争性和/或抑制性的作用。在某些实施方案中,该术语优选指人的去甲肾上腺素重摄取或 5-羟色胺重摄取和去甲肾上腺素重摄取的抑制剂,从而削弱或阻断、优选削弱内源性

去甲肾上腺素重摄取, 或 5-羟色胺重摄取和去甲肾上腺素重摄取两者中的一些或全部的生物作用。

在本发明的范围之内, 消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷可制成可药用盐的形式。本文中使用的术语“可药用盐”是指从可药用无毒酸制得的盐, 包括无机盐或有机盐。适当的非有机盐包括无机酸和有机酸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、2-羟乙磺酸、乳酸、苹果酸、马来酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等的盐。特别优选盐酸、氢溴酸、磷酸和硫酸的盐, 最优选盐酸盐。

本文使用的术语“施用”是指直接施用本发明的化合物或组合物, 或者施用在体内形成相当量活性化合物或者物质的前药、衍生物或类似物。

如本文所用, 术语“受试者”或“患者”是指可用本发明的组合物和/或方法治疗的动物(包括人)。除非具体指明性别, 术语“受试者”意欲是指雄性和雌性两者。相应地, 术语“患者”包括任何得益于任何神经系统障碍或病症尤其包括血管舒缩症状和/或慢性疼痛的治疗的哺乳动物, 如人, 特别是如果哺乳动物为雌性, 它们可以处在绝经前期、围绝经期或绝经后期。另外, 术语患者包括雌性动物(包括人), 在人中, 不仅包括已经经过绝经的老年妇女, 而且包括已经经历子宫切除术或因其他原因使雌激素被抑制的女性, 诸如那些已经经历长期施用皮质类固醇、患有库兴氏综合征或性腺发育不良的那些女性。然而, 术语“患者”不试图限于女性。

如本文所用, “血管舒缩症状”、“血管舒缩不稳定性症状”和“血管舒缩障碍”包括但不限于特别由体温调节障碍所致的热潮红(潮红)、失眠、睡眠失调、情绪障碍、易激怒、大汗、盗汗、疲劳等等。

如本文所用, 术语“热潮红”是本领域众所周知的术语, 是指体温的偶尔失调, 症状一般为受试者突发性皮肤发红, 通常伴有出汗。

如本文所用, 术语“过早绝经”或“人为绝经”是指出现在 40 岁之前

的未知原因的卵巢衰竭。其可能与吸烟、高原生活或营养状况差有关。人为绝经可能源于卵巢切除术、化学疗法、骨盆辐射或任何削弱卵巢血液供应的过程。

如本文所用，术语“绝经前期”是指绝经之前，术语“围绝经期”是指绝经期间，术语“绝经后期”是指绝经之后。“卵巢切除术”是指去除一侧或双侧卵巢，并可依据 Merchenthaler 等人，*Maturitas*, 1998, 30(3): 307-316 所述进行。

本文所用的术语“慢性疼痛”表示这样一种中枢性或外周性疼痛，它具有强烈的、局限化的、尖锐的或刺一般的，和/或迟钝的、疼痛的、弥散的或烧灼的属性，发生时间长(也就是持续的)，在本发明中包括神经病性疼痛和癌症疼痛。慢性疼痛包括神经病性疼痛、痛觉过敏和/或异常性疼痛。

本文所用的术语“神经病性疼痛”表示由外周或中枢神经系统损伤或病理性改变所导致的慢性疼痛。涉及神经病性疼痛的病理性改变的实例包括长期外周或中枢神经元敏感化、涉及神经系统抑制性和/或兴奋性功能(exhibitory function)损伤的中枢敏感化和副交感与交感神经系统之间的异常相互作用。广泛的临床病症都可能与神经病性疼痛有关或者构成其基础，包括例如糖尿病、截肢术创伤后疼痛、下背部疼痛、癌症、化学损伤、毒素、其他重大手术、由创伤性损伤压迫引起的外周神经损伤、营养缺乏、或者感染，例如带状疱疹或人免疫缺陷病毒(HIV)。神经病性疼痛可与如下的疾病有关，例如糖尿病性神经病、周围神经病、疱疹感染后神经痛、三叉神经痛、腰或颈神经根病、纤维肌痛、舌咽神经痛、反射交感性营养不良、灼痛、丘脑综合征、神经根撕脱伤或由损伤导致的外周和/或中枢致敏作用的神经损伤(如幻肢痛、反射交感性营养不良或胸廓切开后疼痛)、癌症、化学性损伤、毒素、营养缺乏、或病毒或细菌感染例如带状疱疹或 HIV，或其组合。本发明化合物的用途还包括治疗其中神经病疼痛是继发于转移性浸润、痛性肥胖症、烧伤或与丘脑病症有关的中枢性痛病症的病症，或其组合。

本文所用的术语“痛觉过敏”表示对典型有害刺激敏感性增加的疼痛。

本文所用的术语“异常性疼痛”表示对典型非有害刺激敏感性增加的疼痛。

本文所用的术语“肌纤维疼痛”包括但不限于肌纤维疼痛综合征(FMS)和其他躯体形式障碍,包括与下列病症有关的FMS:抑郁、躯体症状化障碍、转换性障碍、疼痛性障碍、疑病症、机体变形性障碍、未分化的躯体形式障碍和躯体病样NOS。FMS和其他躯体病样精神障碍伴有选自如下的生理学症状:泛化性感觉刺激的高度感知、痛觉过敏形式的疼痛感知异常,和其组合。

本文所用的“慢性疲劳”是与如下的生理学症状有关的病症:乏力、肌肉疼痛、过度睡眠、不适、发热、咽喉痛、淋巴结触痛、记忆和/或精神集中减退、失眠、睡眠障碍、局限化触痛、弥散性疼痛和疲劳,以及其组合。

如本文所用,术语“睡眠障碍”包括但不限于失眠、发作性睡病和遗尿。

如本文所用,术语“社交恐惧症”包括但不限于社交焦虑障碍。

如本文所用,术语“选择性5-羟色胺重摄取抑制(SSRI)疲劳综合征”是指在初始阶段的令人满意的响应之后,患者不能维持令人满意的SSRI疗法响应的病症。

如本文所用,术语“副作用”指的是所用试剂或方法对特别是组织或器官产生的一种非使用所述药物或方法的目的的结果,如药物产生的不利作用,该结果并非施用试剂或方法所寻求的有益的结果。在这种情况下,例如,高剂量NRI或NRI/SRI化合物单独施用时的副作用,术语“副作用”可指以下状况,如呕吐、恶心、出汗和潮红(Janowsky等人, *Journal of Clinical Psychiatry*, 1984, 45(10 Pt 2): 3-9)。

如本文所用,短语“基本上不含(-)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐”表示基于组合物的总重量,该组合物含有不超过约5%

重量(w/w)的(-)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐, 优选低于约2%w/w, 更优选低于约1%w/w。

如本文所用, 短语“基本上不含(-)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐”表示基于组合物的总重量, 该组合物含有不超过约5%重量(w/w)的(-)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(也称作(1S,5R)-1-((4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷)或其可药用盐, 优选低于约2%w/w, 更优选低于约1%w/w。

本发明也涉及消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(也称作(1R,5S)-1-((4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷, 以盐酸盐测定), 以及它们用于治疗某些神经障碍和病症的方法。相信所述本发明代表了在神经系统障碍和病症(尤其包括血管舒缩症状和/或慢性疼痛)的治疗、减轻、抑制和/或预防领域的重大突破。

在一个实施方案中, 本发明涉及治疗需要治疗的受试者的至少一种神经系统障碍或病症的方法, 该方法包括以下步骤:

给所述受试者施用包含有效量的消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐的组合物;

其中所述的神经系统障碍或病症为: 血管舒缩症状、性唤起和欲望、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年痴呆有关的认知障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、健忘、孤僻、夏-德综合征、Raynaud 综合征和与其有关的疼痛、癫痫、伦诺克斯综合征、与脑血管病有关的智力缺乏、精神分裂症、分裂情感性障碍、精神分裂症型障碍、季节性情感障碍、睡眠障碍、月经前焦虑障碍、戒断综合征、双相性精神障碍、循环性情感气质障碍、心境恶劣障碍、广泛性焦虑障碍、社交恐惧症、选择性5-羟色胺重摄取抑制(SSRI) 疲劳综合征、惊恐症、广场恐惧症、外伤后应激障碍、边缘人格障碍、大便失禁、意识障碍、昏迷、言语障碍, 或其组合。

在某些优选的实施方案中，神经系统障碍或病症是血管舒缩症状、性功能障碍、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年痴呆有关的认知障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、健忘、孤僻、夏-德综合征、Raynaud 综合征和与其有关的疼痛、癫痫、伦诺克斯综合征、与脑血管病有关的智力缺乏、精神分裂症、月经前焦虑障碍、或其组合，特别是血管舒缩症状或慢性疼痛，特别是神经病性疼痛，更特别是慢性背痛除外的神经病性疼痛。

在另一实施方案中，本发明涉及治疗需要治疗的受试者的至少一种神经系统障碍或病症的方法，该方法包括以下步骤：

给所述受试者施用包含有效量的(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐的组合物；

其中所述的神经系统障碍或病症为：血管舒缩症状、性唤起和欲望、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年痴呆有关的认知障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、健忘、孤僻、夏-德综合征、Raynaud 综合征和与其有关的疼痛、癫痫、伦诺克斯综合征、与脑血管病有关的智力缺乏、精神分裂症、分裂情感性障碍、精神分裂症型障碍、季节性情感障碍、睡眠障碍、月经前焦虑障碍、戒断综合征、伴有或不伴有活动过度障碍的注意缺陷障碍、双相性精神障碍、循环性情感气质障碍、心境恶劣障碍、广泛性焦虑障碍、社交恐惧症、选择性 5-羟色胺重摄取抑制(SSRI) 疲劳综合征、惊恐症、广场恐惧症、外伤后应激障碍、抽动-秽语综合征、边缘人格障碍、大便失禁、意识障碍、昏迷、言语障碍、多动综合征，或其组合。

在某些优选的实施方案中，神经系统障碍或病症是血管舒缩症状、性唤起和欲望、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年痴呆有关的认知障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、健忘、孤僻、夏-德综合征、Raynaud 综合征和与其有关的疼痛、癫痫、伦诺克斯综合征、与脑血管病有关的智力缺乏、精神分裂症、月经前焦虑障碍、或其组合，特别是血管

舒缩症状或慢性疼痛，特别是神经病性疼痛，更特别是慢性背痛除外的神经病性疼痛。在某些优选的实施方案中，组合物基本上不含有相应的(-)对映异构体或其可药用盐，优选包含低于约 2%w/w 的相应的(-)对映异构体或其可药用盐，更优选包含低于约 1%w/w 的相应的(-)对映异构体或其可药用盐。

在某些实施方案中，本发明涉及治疗需要治疗的受试者的至少一种神经系统障碍或病症的方法，该方法包括以下步骤：

给所述受试者施用包含有效量的消旋的(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐的组合物；

其中所述的神经系统障碍或病症是慢性背痛除外的慢性疼痛，特别是慢性背痛除外的神经病性疼痛。

相应地，在一个实施方案中，本发明涉及治疗需要治疗的受试者的至少一种血管舒缩症状的方法，该方法包括以下步骤：

给所述受试者施用包含有效量的消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐的组合物。

在另一实施方案中，本发明涉及治疗需要治疗的受试者的至少一种血管舒缩症状的方法，该方法包括以下步骤：

给所述受试者施用包含有效量的(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐的组合物，在某些优选的实施方案中，组合物基本上不含有相应的(-)对映异构体或其可药用盐，优选包含低于约 2%w/w 的相应的(-)对映异构体或其可药用盐，更优选包含低于约 1%w/w 的相应的(-)对映异构体或其可药用盐。

在雌激素水平低或雌激素缺乏时，NE 和 5-HT 之间的正常水平发生改变，并且这一神经递质水平的改变可能引起体温调节中枢敏感性的改变。改变的化学物水平在体温调节中枢内可被转化为发热感觉，并且作为应答，下丘脑可激活下行自主神经系统途径，并引起热通过血管舒张和出汗(热潮

红)而散逸(图 1)。因此,雌激素剥夺可引起去甲肾上腺素活性改变。

在脑干的核周体中合成的去甲肾上腺素在下丘脑和脑干的神经末梢释放。在下丘脑中,NE 调节位于体温调节中枢中的神经元的活性。在脑干中,NE 刺激 5-羟色胺能神经元(5HT),并通过肾上腺素能 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 突触后受体发挥作用,其刺激 5-羟色胺能系统的活性。在应答中,5-HT 神经元还调节体温调节中枢的活性并反馈到 NE 神经元。通过这一反馈连接,5-HT 经由 5-HT_{2a} 受体起作用,抑制 NE 神经元的活性。突触间隙中的去甲肾上腺素还被位于 NE 神经元中的 NE 转运蛋白(NET)吸收。所述转运蛋白再循环 NE 并使其可被多次神经传递利用(图 2)。

本发明提供了通过恢复降低的去甲肾上腺素活性即通过抑制去甲肾上腺素的重摄取的方法治疗 VMS、慢性疼痛和/或其他神经系统障碍的方法。下丘脑或脑干中的去甲肾上腺素活性可通过以下途径升高:(i)阻断 NE 转运蛋白的活性,(ii)用拮抗剂阻断突触前肾上腺素能的 $\alpha 2$ 受体的活性,或(iii)用 5-HT_{2a} 拮抗剂阻断 NE 神经元上的 5-HT 的活性。

在另一个实施方案中,本发明涉及治疗需要治疗的受试者的慢性疼痛、特别是神经病性疼痛的方法,该方法包括以下步骤:

给所述受试者施用包含有效量的消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐的组合物。

神经病性疼痛可与如下的疾病有关,例如糖尿病性神经病、疱疹感染后神经痛、三叉神经痛、复杂区域疼痛综合征、腰或颈神经根病、纤维肌痛、舌咽神经痛、反射交感性营养不良、灼痛、丘脑综合征、神经根撕脱伤、未确定意义的单克隆丙球蛋白病(MGUS)神经病、结节性多发性神经病、由于各种原因例如由于治疗 HIV 而用药而导致的与 HIV 有关的神经病、周围神经病例如伴有结缔组织病的周围神经病、肿瘤形成征兆的感觉神经病、家族性淀粉样多神经病、获得性淀粉样多发性神经病、遗传性神经病、伴有肾功能衰竭的神经病、遗传性感觉植物神经病、法布里病、乳糜泻或由导致外周和/或中枢致敏感作用的损伤引起的神经损伤(如幻肢

痛、反射交感性营养不良或胸廓切开后疼痛)、癌症(包括由化疗剂或用于治疗所说疾病的其它试剂引起的神经病)、化学性损伤、毒素(如砷中毒性神经病)、营养缺乏、或病毒或细菌感染例如带状疱疹或 HIV 有关的神经病,或其组合。本发明化合物的用途还包括治疗其中神经病疼痛是继发于转移性浸润、痛性肥胖症、烧伤或与丘脑病症有关的中枢性痛病症的病症。

在一些情况下,如上所述的神经病性疼痛也可分为“疼痛性小纤维神经病”例如特发性小纤维疼痛性感觉神经病,或“疼痛性大纤维神经病”例如脱髓鞘神经病或轴突性神经病,或其组合。这类神经病更详细地描述于例如 J. Mendell 等人, N. Engl. J. Med. 2003, 348:1243-1255 中,本文引用它的全文作为参考。

在进一步的实施方案中,本发明涉及治疗需要治疗的受试者的慢性疼痛、特别是神经病性疼痛的方法,该方法包括以下步骤:

给所述受试者施用包含有效量的(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐的组合物。

在某些优选的实施方案中,组合物基本上不含有相应的(-)对映异构体或其可药用盐,优选包含低于约 2%w/w 的相应的(-)对映异构体或其可药用盐,更优选包含低于约 1%w/w 的相应的(-)对映异构体或其可药用盐。

在其他优选的实施方案中,本发明涉及方法,其中组合物进一步含有治疗有效量的至少一种肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂或其可药用盐。在某些优选的实施方案中,去甲肾上腺素重摄取抑制剂和肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂同时或并行施用。在某些优选实施方案中,肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂对肾上腺素能 α_{2A} 受体、肾上腺素能 α_{2B} 受体、肾上腺素能 α_{2C} 受体或肾上腺素能 α_{2D} 受体具有选择性。

已知肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂可诱导热潮红。但是,当肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂与 NRI 化合物一同施用时,可导致热潮红的减轻。根据所施用的肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂的剂量,NRI 的剂量可能需要调整,以便阻止

副作用而不会改变对热潮红的有效性。本领域普通技术人员无需过多实验即会知道如何确定此类剂量。

肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂的实例包括但不限于,阿替美唑(atipamezole); 2-[2-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)乙基]-4,4-二甲基-1,3-(2H,4H)-异喹啉二酮二盐酸盐(ARC 239 二盐酸盐); 2-[(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)甲基]-2,3-二氢-1-甲基-1H-异吲哚马来酸盐(BRL 44408 马来酸盐); BRL48962; BRL41992; SKF 104856; SKF 104078; MK912; 2-(2-乙基-2,3-二氢-2-苯并呋喃基)-4,5-二氢-1H-咪唑盐酸盐(益法罗辛(efaroxan)盐酸盐); 2-(1,4-苯并二噁烷-2-基)-2-咪唑啉盐酸盐(咪唑克生(idazoxan)盐酸盐); 2-(1-乙基-2-吲唑基)甲基-1,4-苯并二噁烷盐酸盐(咪洛克生(imiloxan)盐酸盐); 17 α -羟基-20 α -育亨烷-16 β -甲酸, 甲酯盐酸盐(萝芙素(rauwolscine)盐酸盐); (8 α R,12 α S,13 α S)-5,8,8 α ,9,10, 11,12,12 α ,13,13 α -十氢-3-甲氧基-12-(乙磺酰基)-6H-异喹啉并[2,1- γ][1,6]萘啶盐酸盐(RS 79948 盐酸盐); 2-(2,3-二氢-2-甲氧基-1,4-苯并二噁英-2-基)-4,5-二氢-1 H-咪唑盐酸盐(RX 821002 盐酸盐); 8-[(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-2-基)甲基]-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4,5]癸-4-酮(螺沙群(spiroxa-trine)); 17 α -羟基育亨烷-16 α -甲酸甲酯盐酸盐(育亨宾盐酸盐); 以及组合和其可药用盐。这些化合物的一些可购自 Tocris Cookson Inc., Ellisville, MO。

在某些优选实施方案中,肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂对肾上腺素能 α_{2A} 受体、肾上腺素能 α_{2B} 受体、肾上腺素能 α_{2C} 受体或肾上腺素能 α_{2D} 受体具有选择性。已知 BRL44408 和 BRL48962 对肾上腺素能 α_{2A} 受体具有选择性。咪洛克生是已知的选择性肾上腺素能 α_{2B} 受体拮抗剂。萝芙素和 MK912 是已知的选择性肾上腺素能 α_{2C} 受体拮抗剂。

本发明包括式 I 化合物的前药。本文使用的术语“前药”是指在体内通过代谢方式(例如水解)可转换为式 I 化合物的化合物。各种形式的前药在本领域是已知的,例如下述文献所描述: Bundgaard, (编著), Design of Prodrugs, Elsevier(1985); Widder 等人编著, Methods in Enzymology, vol.4, Academic Press(1985); Krogsgaard-Larsen 等人编著, “Design and

Application of Prodrugs,” Textbook of Drug Design and Development, 第5章, 113-191(1991), Bundgaard 等人, Journal of Drug Deliver Reviews, 1992,8:1-38, Bundgaard, J. of Pharmaceutical Science, 1988,77:285 以及后页; 和 Higuchi 和 Stella(编著) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, Americal Chemical Society(1975)。

另外, 消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷可以非溶剂化形式或与可药用溶剂如水、乙醇等等形成的溶剂化物的形式存在。

本发明的化合物可以本领域技术人员众所周知的许多方法制备。例如该化合物的合成可通过下述方法或由本领域技术人员可理解的变体方法进行。在本发明化合物的制备中所用的试剂可购得或通过文献中描述的标准方法制得。所有本发明公开的方法都可以任何规模实施, 包括毫克规模、克规模、多克规模、千克规模、多千克规模或商业化的工业规模。

容易理解, 在合成过程中存在官能团时可含有保护基。保护基本身是众所周知的可选择性地加上和从官能团(如羟基和羧基)上去除的化学官能团。这些基团存在于化合物中, 从而使所述官能团对于化合物所接触的化学反应条件是惰性的。本发明可使用多种保护基的任一种。本发明可使用的保护基的描述可参见 Greene, T.W.和 Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 第二版, Wiley & Sons, 1991。

消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷, 或其可药用盐可如例如在 US-A-4,131,611、US-A-4,435,419、US-B-6,204,284 和 US-B-6,372,919 中所述的那样进行制备, 本文引用其内容作为参考。

用于本发明的方法中的(+)对映异构体可通过本领域技术人员已知的方法从消旋混合物中分离出来, 该方法包括高效液相色谱法(HPLC)和手性盐的生成和结晶, 或者通过本文所描述的方法而制备。参见例如

US-B-6,372,912; Jacques 等人, Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H.等人, Tetrahedron, 33: 2725(1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds,(McGraw-Hill, NY,1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, 第 268 页(E.L.Eliel 编辑, University of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

在一些实施方案中,使用手性的多糖固定相和有机洗脱剂通过拆分相应的消旋混合物可获得(+)-对映异构体。优选地,该多糖是淀粉或淀粉衍生物。可使用例如由 Diacel 制造并可从 Chiral Technologies, Inc., Exton, Pennsylvania 购得的 CHIRALPAK™ AD HPLC 柱,更优选 1 cm × 25 cm CHIRALPAK™ AD HPLC 柱。优选的洗脱剂是用易混溶的极性有机溶剂调节极性的烃溶剂。优选地,有机洗脱剂含有约 95%至约 99.5%(体积/体积)的非极性烃和约 5%至约 0.5%(体积/体积)的极性有机溶剂。在优选的实施方案中,该烃溶剂是己烷且易混溶的极性有机溶剂是异丙胺。

用于本发明方法的消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐可作为单独的组合物或含有至少一种可药用载体的组合物使用。通常,氮杂二环己烷或其可药用盐基于组合物的总重量,为组合物总重量的约 0.1 重量%到约 90 重量%。优选地,氮杂二环己烷或其可药用盐以组合物总重量的至少约 1 重量%存在。更优选地,氮杂二环己烷或其可药用盐以组合物总重量的至少约 5 重量%存在。甚至更优选地,氮杂二环己烷或其可药用盐以组合物总重量的至少约 10 重量%存在。甚至更优选地,氮杂二环己烷或其可药用盐以组合物总重量的至少约 25 重量%存在。

这类组合物根据诸如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版, Alfonso R. Gennaro 编著, Mack Publishing Company, Easton, PA(1985) 中所述的可接受的药学方法制备。可药用载体为那些与制剂中的其他组分相容并且为生物学可接受的载体。

本发明的化合物可口服或肠胃外施用，单独或与常规的药用载体组合施用。可采用的固体载体包括一种或多种用作调味剂、润滑剂、增溶剂、助悬剂、填充剂、助流剂、压缩助剂、粘合剂或片剂崩解剂或胶囊材料的物质。在粉剂中，载体为细分散的固体，其与细分散的活性成分混合。在片剂中，活性成分与具有必要的压缩性质的载体以适合的比例混合并压缩成所需的形状和大小。粉剂和片剂优选包含至多 99% 的活性成分。适当的固体载体包括例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、维生素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、低熔点蜡和离子交换树脂。

在制备溶液、悬浮液、乳剂、糖浆剂和酏剂中使用液体载体。本发明的活性组分可溶解或悬浮在可药用液体载体诸如水、有机溶剂、两者的混合物或可药用油类或脂类中。液体载体可包含其他适当的药用添加剂，诸如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、助悬剂、增稠剂、颜料、粘度调节剂、稳定剂或渗透压调节剂。口服或胃肠外施用的液体载体的适当的实例包括水(特别地含有上述添加剂，如纤维素衍生物，优选羧甲基纤维素钠溶液)、醇(包括一元醇和多元醇，如二元醇)及其衍生物，和油类(如分馏椰子油和花生油)。对于胃肠外施用，载体还可为油性酯诸如油酸乙酯和十四烷酸异丙酯。无菌液体载体可用于胃肠外施用的无菌液体形式的组合物中。

作为无菌溶液或悬浮液的液体药物组合物可通过例如肌内、腹膜内或皮下注射施用。无菌溶液还可通过静脉内施用。口服施用可为液体或固体组合物形式。

药物组合物优选为单位剂量形式，如片剂、胶囊、粉剂、溶液剂、悬浮剂、乳剂、颗粒剂或栓剂。在这类的形式中，组合物可再分为含有适当量活性组分的单位剂量形式；单位剂量形式可为包装的组合物，例如分装的粉剂、小瓶、安瓿、预填充注射器或含有液体的小袋。例如单位剂量形式可为胶囊或片剂，或可为适当数量的任何包装形式的此类组合物。

在本发明的另一个实施方案中，可对哺乳动物施用可用于本发明的方

法的化合物和一种或多种其他药学活性剂，诸如用于治疗哺乳动物存在的任何其他医学病症的药物。所述的药学活性剂的实例包括疼痛缓解药、抗血管生成药、抗肿瘤药、抗糖尿病药、抗感染药或胃肠药物，或其组合。

一种或多种其他药学活性剂可以治疗有效量与本发明的一种或多种化合物同时(如同时分别地，或以药物组合物一起)施用，和/或先后施用。

术语“联合治疗”是指施用两种或多种治疗剂或化合物以治疗本公开中所述的治疗学病症或疾病，例如热潮红、出汗、体温调节相关病症或障碍、或其他。这类的施用包括以并用方式使用单一类型的治疗剂。在任一情况中，治疗方案将提供在治疗本文所述的病症或障碍时药物组合的有益作用。

施用途径可为任何途径，其有效地运送活性的氮杂二环己烷化合物或其可药用盐到达适当的或所需的作用部位，诸如口、鼻、肺，经皮诸如被动的或离子电渗(iontophoretic)递送，或肠胃外，如直肠、储存式、皮下、静脉内、尿道内、肌肉、鼻内、眼用溶液或软膏。另外，氮杂二环己烷化合物或其可药用盐与其他活性组分的施用可并行或同时施用。

本发明进一步以以下的实施例进行说明，其中除非另有说明，所有的份数和百分比以重量表示，温度为摄氏度。应该理解这些实例尽管描述了本发明的优选实施方案，但是其仅用于说明目的。从上述讨论和这些实例，本领域的普通技术人员可确定本发明的必要特征，可对本发明进行各种改变和改进使其适应不同的用法和病症，而不脱离本发明的精神实质和范围。

实施例

实施例 1:

消旋的1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷在人去甲肾上腺素(hNET)、5-羟色胺(hSERT)和多巴胺(hDAT)转运蛋白中的活性

细胞系和试剂

在生长培养基中培养用人 hNET[15]稳定转染的 MDCK-Net6 细胞，

生长培养基含有高葡萄糖 DMEM (Gibco, Cat. No. 11995)、10% FBS (透析, 热灭活, US Bio-Technologies, 批号 FBD1129HI) 和 500 $\mu\text{g/mL}$ G418 (Gibco, Cat. No. 10131)。以 300,000/T75 烧瓶平板接种细胞, 细胞每周分裂两次。JAR 细胞系(人胎盘绒毛膜癌)是从 ATCC 购买的(Cat. No. HTB-144)。在生长培养基中培养细胞, 生长培养基含有 RPMI 1640 (Gibco, Cat. No. 72400)、10% FBS (Irvine, Cat. No. 3000)、1% 丙酮酸钠(Gibco, Cat. No. 1136)和 0.25% 葡萄糖。以 250,000 细胞/T75 烧瓶平板接种细胞, 每周分裂两次。就所有测定而言, 将细胞平板接种在 Wallac 96 孔无菌平板(PerkinElmer, Cat. No. 3983498)中。人多巴胺转运蛋白 (hDAT) 膜结合实验的表达重组 hDAT 细胞的膜购自 Perkin Elmer 公司 (Cat. No. RBHDATM, 批号#2227), 保存于 -80°C 备用。

去甲肾上腺素(NE)摄取测定

第 1 天, 将细胞以 3,000 细胞/孔平板接种在生长培养基中, 维持在细胞温育器中(37°C , 5% CO_2)。第 2 天, 将生长培养基用 200 μL 测定缓冲液(25mM HEPES; 120mM NaCl; 5mM KCl; 2.5mM CaCl_2 ; 1.2mM MgSO_4 ; 2mg/ml 葡萄糖(pH 7.4, 37°C))代替, 其中含有 0.2mg/mL 抗坏血酸和 10 μM 帕吉林。在加入化合物之前, 使含有细胞和 200 μL 测定缓冲液的平板在 37°C 下平衡 10 分钟。在 DMSO 中制备地昔帕明储备溶液(10mM), 加至一式三份含有细胞的小孔, 最终测试浓度为 1 μM 。利用来自这些小孔的数据定义非特异性 NE 摄取(最小 NE 摄取)。在 DMSO 中制备测试化合物(10mM), 按照测试范围(1 至 10,000nM)在测定缓冲液中稀释。直接向在 200 μL 测定缓冲液中含有细胞的一式三份小孔加入 25 μL 测定缓冲液(最大 NE 摄取)或测试化合物。使测定缓冲液中的细胞与测试化合物在 37°C 下温育 20 分钟。为了引发 NE 摄取, 向每孔加入在测定缓冲液中稀释的 [^3H] NE(最终测定浓度 120nM)的 25 μL 等分试样, 将平板温育 5 分钟(37°C)。通过从平板中离心上清液终止反应。将含有细胞的平板用 200 μL 测定缓冲液洗涤两次(37°C), 以除去游离的放射性配体。然后将平板倒转, 控干 2 分钟, 然后重新倒转, 风干另外 10

分钟。将细胞溶解在 25 μ L 0.25N NaOH 溶液(4℃)中, 置于振荡台上, 剧烈振荡 5 分钟。细胞溶解后, 向每孔加入 75 μ L 闪烁混合物试剂, 将平板用薄膜密封。将平板放回振荡台, 剧烈振荡最少 10 分钟, 以确保有机溶液和水溶液的充分分配。在 Wallac Microbeta 计数器(PerkinElmer)中计数平板, 收集原始 cpm 数据。

5-羟色胺(5-HT)摄取测定

利用以前的文献报道改进使用 JAR 细胞系测定 5-HT 功能性重摄取的方法。第 1 天, 将细胞按照 15,000 细胞/孔平板接种在含有生长培养基(含有 10% FBS 的 RPMI 1640)的 96 孔平板中, 保持在细胞温育器中(37℃, 5% CO₂)。第 2 天, 用星形孢菌素(40nM)刺激细胞, 以增加 5-HT 转运蛋白的表达[17]。第 3 天, 在测定之前 2 小时从细胞温育器中取出细胞, 维持在室温下, 使生长培养基与环境氧浓度平衡。随后, 将生长培养基用 200 μ L 测定缓冲液(25mM HEPES; 120mM NaCl; 5mM KCl; 2.5mM CaCl₂; 1.2mM MgSO₄; 2mg/ml 葡萄糖(pH 7.4, 37℃))代替, 其中含有 0.2 mg/mL 抗坏血酸和 10 μ M 帕吉林。在 DMSO 中制备帕罗西汀储备溶液(10mM), 加至一式三份含有细胞的小孔, 最终测试浓度为 1 μ M。利用来自这些小孔的数据定义非特异性 5-HT 摄取(最小 5-HT 摄取)。在 DMSO 中制备测试化合物(10mM), 按照测试范围(1 至 1,000 nM)稀释在测定缓冲液中。直接向在 200 μ L 测定缓冲液中含有细胞的一式三份小孔加入 25 μ L 测定缓冲液(最大 5-HT 摄取)或测试化合物。使细胞与测试化合物温育 10 分钟(37℃)。为了引发反应, 向每孔递送稀释在测定缓冲液中的 [³H] 羟基色胺硫酸肌酐的 25 μ L 等分试样, 最终测定浓度为 15nM。使细胞与反应混合物在 37℃ 下温育 5 分钟。5-HT 摄取反应终止于淬析测定缓冲液。将细胞用 200 μ L 测定缓冲液洗涤两次(37℃), 以除去游离的放射性配体。然后将平板倒转, 控干 2 分钟, 然后重新倒转, 风干另外 10 分钟。随后, 将细胞溶解在 25 μ L 0.25N NaOH 溶液(4℃)中, 置于振荡台上, 剧烈振荡 5 分钟。细胞溶解后, 向每孔加入 75 μ L 闪烁混合物试剂, 将平板用薄膜密封, 重新置于振荡台上达最少 10 分

钟。在 Wallac Microbeta 计数器(PerkinElmer)中计数平板, 收集原始 cpm 数据。

多巴胺转运蛋白(hDAT)膜结合分析

冰冻的膜样品稀释于 7.5ml 结合缓冲液(50mM Tris-HCl pH7.4, 100mM NaCl), 用组织研磨器(Polytron PT 1200C, Kinematica AG)研磨均匀, 聚丙烯 96 孔板每孔加入 75 μ l。Milipore MultiScreen-FB(Milipore 玻璃纤维 B, Cat. No. MAFBN0B)不透明 96 孔板用在水中稀释至 0.5%的聚乙烯亚胺(PEI, Sigma Cat. No. P-3143)室温封闭最少 2 小时。结合反应在聚丙烯 96 孔板(Costar 普通分析孔板, Cat. No. 3359; 盖, Cat. No. 3930)内进行, 每一个反应孔使用 75 μ l 膜样品。吗啡用 DMSO 配制为浓度为 10mM 的储存液, 然后以一式三份加至各细胞孔并使膜最终测试浓度为 10mM。从这些孔得到的数据定义为非特异性(NSB)hDAT 结合(最小 hDAT 结合)。单独添加 5 μ l 结合缓冲液定义为总结合量。测试化合物用 DMSO 配制, 浓度为 10mM, 然后根据检测浓度范围(1~10,000nM)用分析缓冲液稀释。结合反应开始前将匀化的膜和测试化合物在 4 $^{\circ}$ C 预孵育 20 分钟。通过加入 25 μ l 用结合缓冲液稀释的 3 H-WIN35,428(终浓度为 32nM)来起始结合反应(批号 # 2227 的 Kd 为 29.7nM), 4 $^{\circ}$ C 孵育反应物 2 小时。在收获反应孔板之前, 用真空歧管将聚乙烯亚胺封闭液从过滤孔板吸出。用 Zymark 快速 96 孔板自动吸液器将 90 μ l 反应液(总共 100 μ l)从反应孔板转移到过滤孔板, 通过真空过滤到封闭过的玻璃纤维上来中止结合反应。过滤孔板在 5~10 英寸汞柱下抽吸, 每孔用 12 通道吸/洗系统以 200 μ l 冰冷的洗脱缓冲液(50mM Tris-HCl, 0.9% NaCl, pH7.4)洗涤 9 次。将过滤孔板的塑料底座支架移开, 孔板置于塑料固定器上, 每孔加入 100 μ l 闪烁液, 用粘性胶片封住每一孔板的上部。在用 wallac microbeta 计数器(Perkin Elmer)计数以收集原始 cpm 数据之前, 剧烈震荡孔板 10~15 分钟。

结果评价

就每次实验而言, 下载从 Wallac Microbeta 计数器中收集的 cpm 值数据流至 Microsoft Excel 统计应用程序。利用由 Wyeth 生物统计部

撰写的转化双侧对数剂量响应(transformed-both-sides logistic dose response)程序进行 IC_{50}/EC_{50} 值的计算。统计程序采用来自代表最大结合(总)或摄取(测定缓冲液)的小孔的平均 cpm 值和来自代表最小结合(NSB)或摄取($1\mu M$ 地昔帕明(hNET)、 $1\mu M$ 帕罗西汀(hSERT)或 $10\mu M$ 吗啡)的小孔的平均 cpm 值。在对数刻度下进行 IC_{50}/EC_{50} 值的估计,在最大和最小结合或摄取值之间进行线性拟合。所有图中所示的数据都是通过以最大和最小结合或摄取值为基础将各数据点归一化至平均百分比来产生的。通过汇集各实验的原始数据并将所汇集的数据作为一个实验进行分析来计算得自多次试验的 IC_{50}/EC_{50} 。对于所有所述的测定,用消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷进行的所有实验在单独的实验中进行至少两次。

消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的结果显示于图 3。消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的结果报告如下:

消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷	
hNET 功能摄取 (单位为 nm 的 EC_{50})	51+/-5
	55.6+/-5.8
	48.6+/-5.7
hSERT 功能摄取 (单位为 nm 的 EC_{50})	209+/-27
	215.6+/-39.6
	191.9+/-31
hDAT 结合 (单位为 nm 的 IC_{50})	395+/-111
	429.9+/-132.6
	374.3+/-71.33
消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷	
hNET 功能摄取 (单位为 nm 的 EC_{50})	265+/-44
	426+/-38.0
hNET 结合 (在 $1\mu M$ 时的 %抑制)	71.8

hSERT 功能摄取 (单位为 nm 的 EC ₅₀)	736+/-158
hSERT 结合 (在 1μM 时的%抑制)	42.8
hDAT 结合 (在 1μM 时的%抑制)	26.5
hDAT 结合 (在 10μM 时的%抑制)	45 52.1
(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷	
hNET 功能摄取 (单位为 nm 的 EC ₅₀)	148+/-22
hSERT 功能摄取 (单位为 nm 的 EC ₅₀)	7352+/-896
hDAT 结合 (在 10μM 时的%抑制)	51

实施例 2: 遥测模型

该模型由之前报道的描述昼夜尾部皮肤温度(TST)模式的雌激素调节的研究方案修正而得(Berendsen 等人, European Journal of Pharmacology, 2001,419(1):47-54)。在 24 小时的阶段中, 完整的周期大鼠在活跃(黑暗)阶段 TST 降低,而在非活跃(光亮)阶段 TST 保持升高。对于卵巢切除的(OVX)大鼠, TST 在整个 24 小时阶段均增加, 由此 TST 在活跃阶段的通常减少消失了, 从而检测到在活跃阶段化合物恢复 TST 降低的能力。将温度和物理活性发送器(PhysioTel TA10TA-F40, Data Sciences International)经皮下植入背部肩胛区域, 并将温度探针的末端经皮埋入尾巴底部 2.5 厘米深处。经 7 天的恢复阶段后, 在研究的剩余时间里持续记录 TST 读数。每 5 分钟从每一动物采集尾部肌肤温度读数, 其数据经 10 秒抽样阶段而获得。试验日前一天, 通过将 12 小时活跃(黑暗)阶段记录的温度读数进行平均, 从而计算每一动物的平均基数 TST 值。在这些研究中, 在动物黑暗周期开

始前约 40 分钟对其服药。

统计分析：在遥测模型中，采用通过平均在整个记录时间每 5 分钟获得的 12 个温度读数而计算的每一动物的每小时 TST 值，而对化合物恢复正常的 TST 降低的能力进行了评价。进行双因子重复测量 ANOVA 来分析遥测模型中的 Δ TST。用于分析的模型是 Δ TST=GRP(组) + HR(小时) + GRP*HR+基线。因此，报告的最小均方是预期的平均值，就好比两组具有相同的基线值。每小时 GRP*HR 样品的事后(post-hoc)检验是每小时各组之间差别的 t 检验。为了保险起见，除非 $p < 0.025$ 否则认为结果无显著性。所有的分析均采用 SAS PROC MIXED(SAS, Carey, NC)来完成。

大鼠皮下注射溶媒(2%吐温/0.5%甲基纤维素)或皮下注射溶解在 2%吐温/0.5%甲基纤维素中的 30mg/kg 的受试化合物。通过在模型中评价下列参数确定受试化合物的影响：作用的开始、对 TST 影响的持续时间、在化合物作用的持续时间 TST 的最大变化和平均变化。

在 OVX 诱导的体温调节功能障碍遥测模型中，皮下注射 30mg/kg 的消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷恢复了正常的 TST。*表示与溶媒对照相比 $p < 0.05$ 。

在卵巢切除诱导的体温调节功能障碍遥测大鼠模型中施用 1 剂 (30mg/kg, sc) 消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的结果显示在图 4 中。

在卵巢切除诱导的体温调节功能障碍遥测大鼠模型中施用 1 剂 (30mg/kg, sc) 消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的结果显示在图 5 和图 6 中并显示于下表。

消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷	
开始(小时)	0.5
持续(小时)	3.5
平均(小时)	-3.02
平均差别(小时)	-4.1

活性指数(小时)	-10.6
(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷	
开始(小时)	0.5
持续(小时)	3.5
平均(小时)	-2.99
平均差别(小时)	-3.26
活性指数(小时)	-2.99

实施例 3:

消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(比西发定), 和(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷在神经病性疼痛的脊神经结扎(SNL)模型中的评价

材料和方法

动物的饲养和研究依照国家研究委员会为处理和使用实验室动物制定的管理和使用实验室动物的指导原则中的政策和方针进行。实验室设备是经美国农业部颁发许可证的, 且经美国实验室动物管理认可协会认可的。研究方案经 Wyeth 动物管理和使用委员会依照 IASP 的研究和伦理委员会的指导原则(Zimmermann,1983)批准。

受试对象 雄性 Sprague-Dawley 大鼠(Indianapolis, IN), 到达时重 150-200 克, 单独饲养在温度可控房间的金属笼里。白天/黑夜的交替周期是 12 小时(在 0630 开灯), 可随意摄食和饮水。

手术-脊神经结扎 将大鼠用气体流量是 1L/min 的含 3.5%氟烷的氧气麻醉并在手术过程中用含 1.5%氟烷的氧气维持。L5 和 L6 神经通过在左侧脊柱旁的肌肉切口进行结扎。分离与脊柱毗邻的左侧的 L5 和 L6 脊神经。然后用 6-0 号缝合丝线牢固结扎, 只是远离脊神经节。伤口用 4-0 号缝合丝线和伤口夹分层关闭。手术后 7 天开始试验。

触觉高敏感性评价 将动物置于升高的金属笼里, 给其 45-60 分钟适应试验室的环境。基础触觉敏感性在手术前 0-3 天用一系列校正的 von Frey 单丝法 (Stoelting;Wood Dale, IL) 测量。von Frey 单丝法适用于按连续

上升或下降的顺序测量中-足底后爪的敏感性,必要时尽可能接近反应的阈值。阈值是指对刺激产生快的收回反应所用的最小力。出现收回响应时下一次刺激采用较轻微的刺激,没有收回响应时下一次采用更强的刺激。在研究中,剔除基础阈值小于 10 克的大鼠。手术后 3-4 周,重新测定触觉敏感性,后来未表现出触觉高敏感性(阈值 ≥ 5 克)的动物被剔除出后续的试验。受试对象通过用假-随机法被分成 7 个试验组,这样平均基础值和手术后的敏感性在组间相似。单剂量受试化合物逆转已建立起来的高敏感性的能力用时程方案测定。在此方案中,给受试动物腹腔注射受试化合物或溶媒,分别在施用后 30、60、100、180 和 300 分钟,再次测定敏感性。

试验结果用阈值的 50%表示(以克力为单位的 50%阈值),用 Dixon 非参数检验法评价。将 15 克的力当作最大力。将各自的触觉高敏感性阈值平均,得到平均反应值(± 1 SEM)。用单侧方差分析(ANVOA)进行统计分析。随后用最小显著性差异分析法对显著的主要效应进行进一步分析。显著性差异标准是 $p < 0.05$ 。

将触觉高敏感性的逆转定义为向触觉敏感性基础值的回归,用以下方程计算:

$$\text{逆转}\% = \frac{(\text{50\%阈值}^{\text{药物+手术后}}) - (\text{50\%阈值}^{\text{手术后}})}{(\text{50\%阈值}^{\text{手术前}}) - (\text{50\%阈值}^{\text{手术后}})} \times 100$$

其中, $\text{50\%阈值}^{\text{药物+手术后}}$ 是神经损伤的受试对象用药后以克力表示的 50%阈值, $\text{50\%阈值}^{\text{手术后}}$ 是神经损伤的受试对象以克力表示的 50%阈值, $\text{50\%阈值}^{\text{手术前}}$ 是神经损伤前以克力表示的 50%阈值。100%逆转的最大效应代表在那种实验条件下恢复到受试对象手术前的平均阈值。

消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷的结果显示于图 7 中。从图 7 中可看出,在 SNL 神经病性疼痛模型中,消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷显著地逆转触觉异常性疼痛。也预期在 SNL 神经病性疼痛模型中(+)-1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷逆转触觉异常性疼

痛。

消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(比西发定)、(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(-)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、加巴喷丁和溶媒的结果显示于图 8 中,其为在施用消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷(比西发定)、(+)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、(-)-1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、加巴喷丁和溶媒后 30、60、100、180 和 300 分钟后逆转百分数的图。

当本文使用各种范围用于表示物理性质如分子量或化学性质如化学式时,也包含本文中的具体实施方案的范围的全部组合和亚组合。

本文所引述的各专利、专利申请和出版物的公开以全文并入本文作为参考。

本领域的技术人员可理解,可对本发明的优选的实施方案进行各种改变和修改,并且这种改变和修改未脱离本发明的范围。因此,所附权利要求覆盖所有这些处在本发明的精神实质和范围内的等效变体。

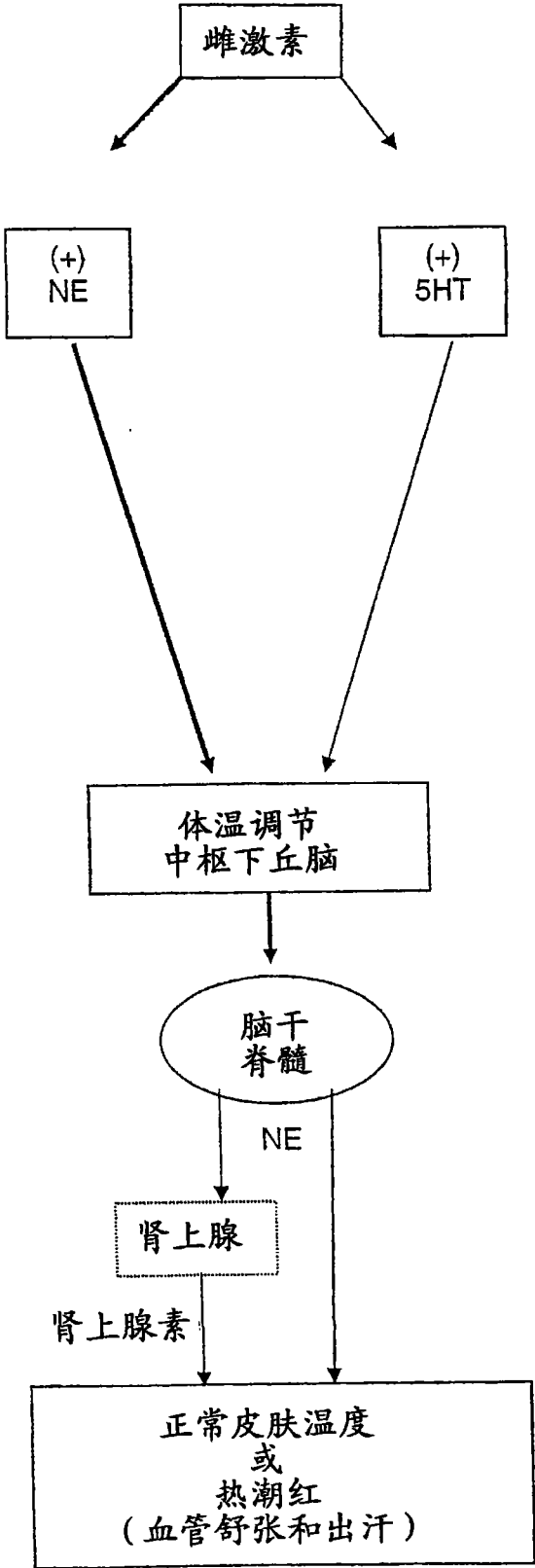


图 1

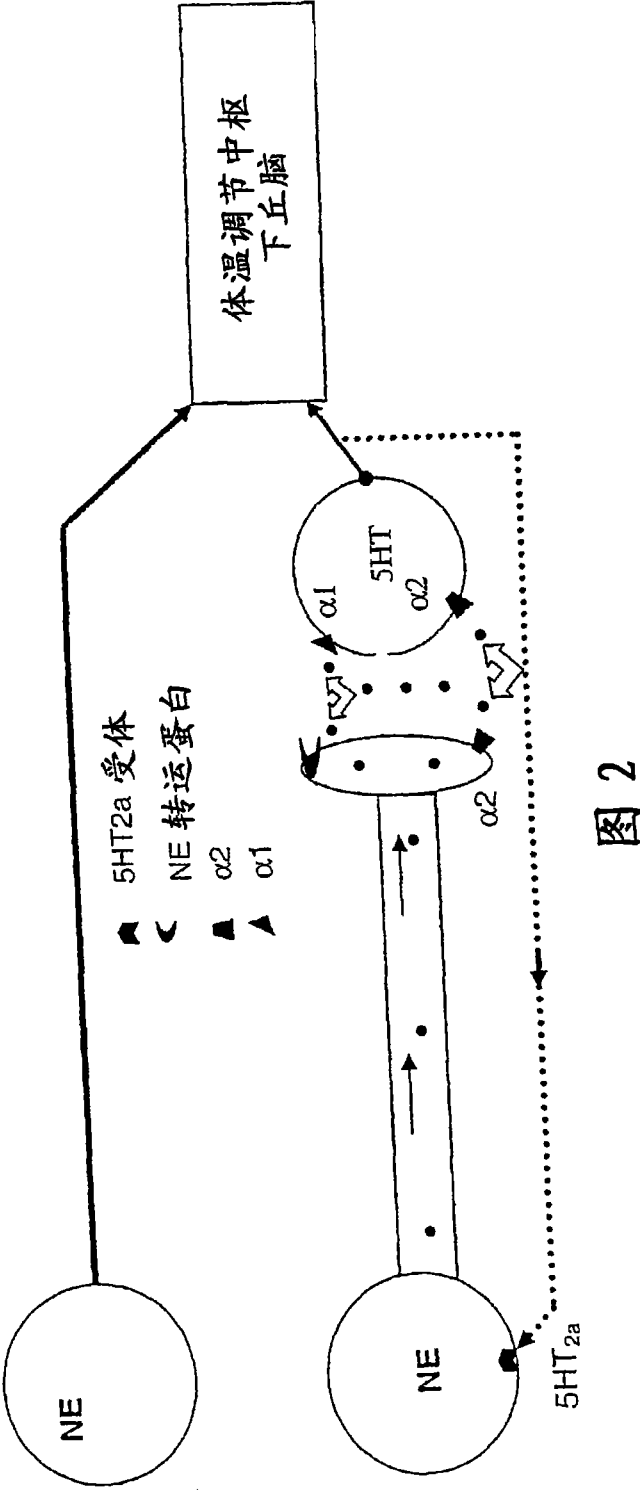


图 2

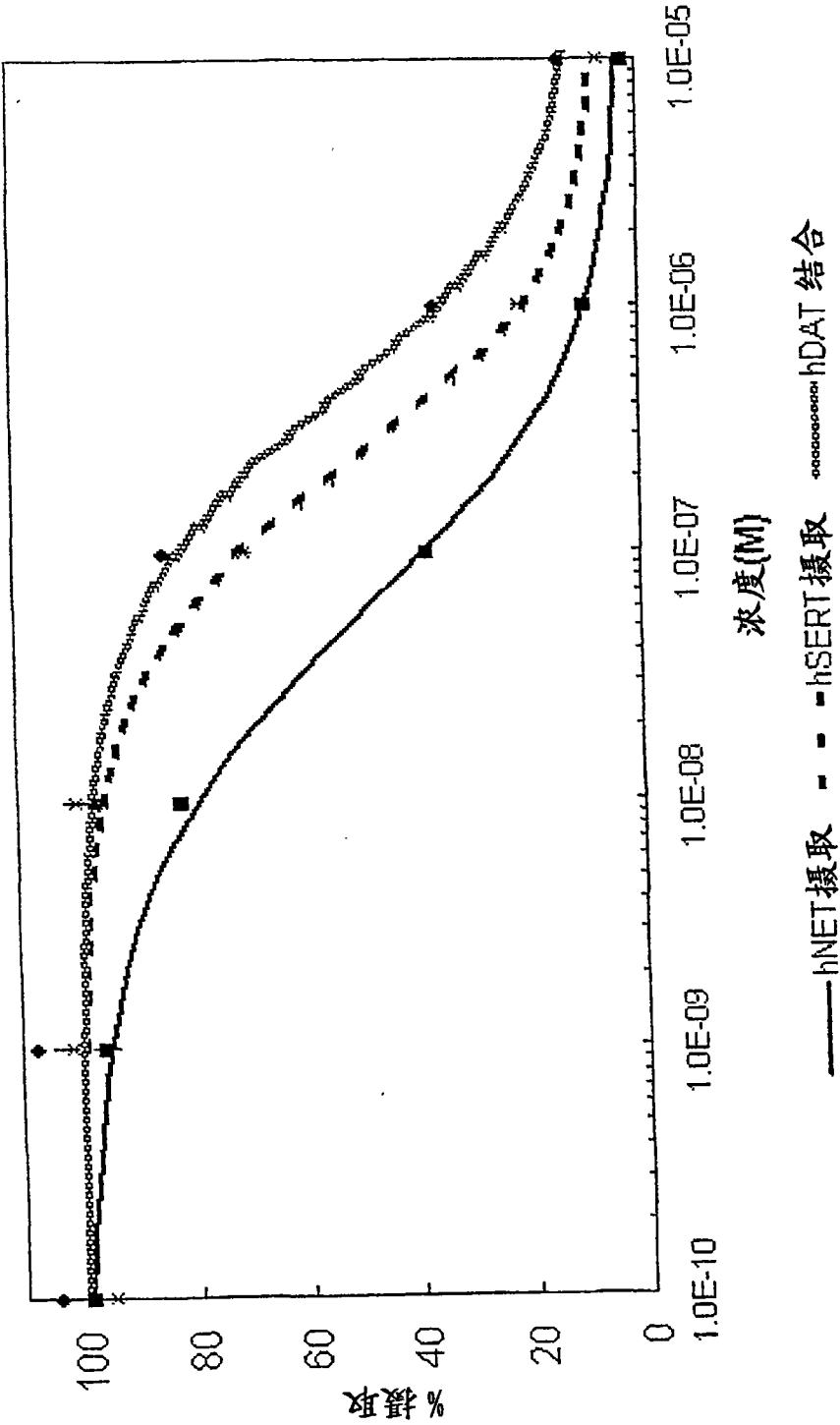
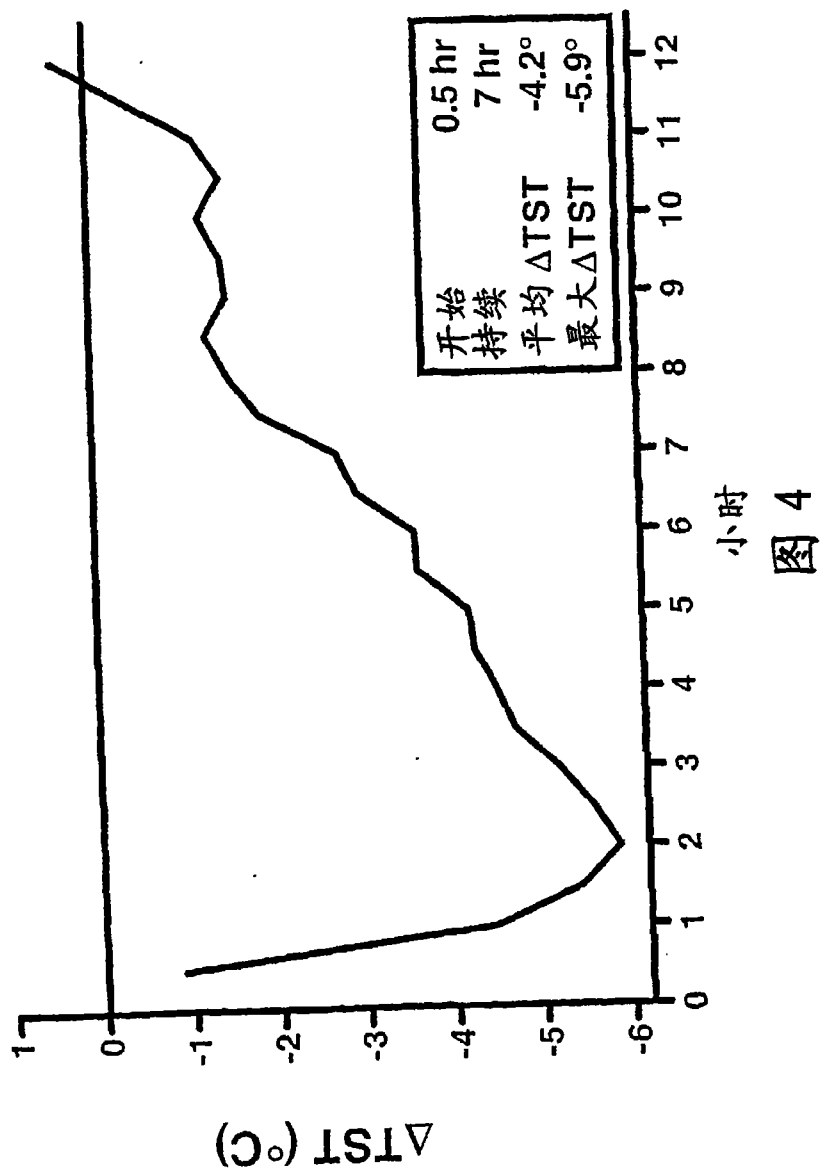


图 3



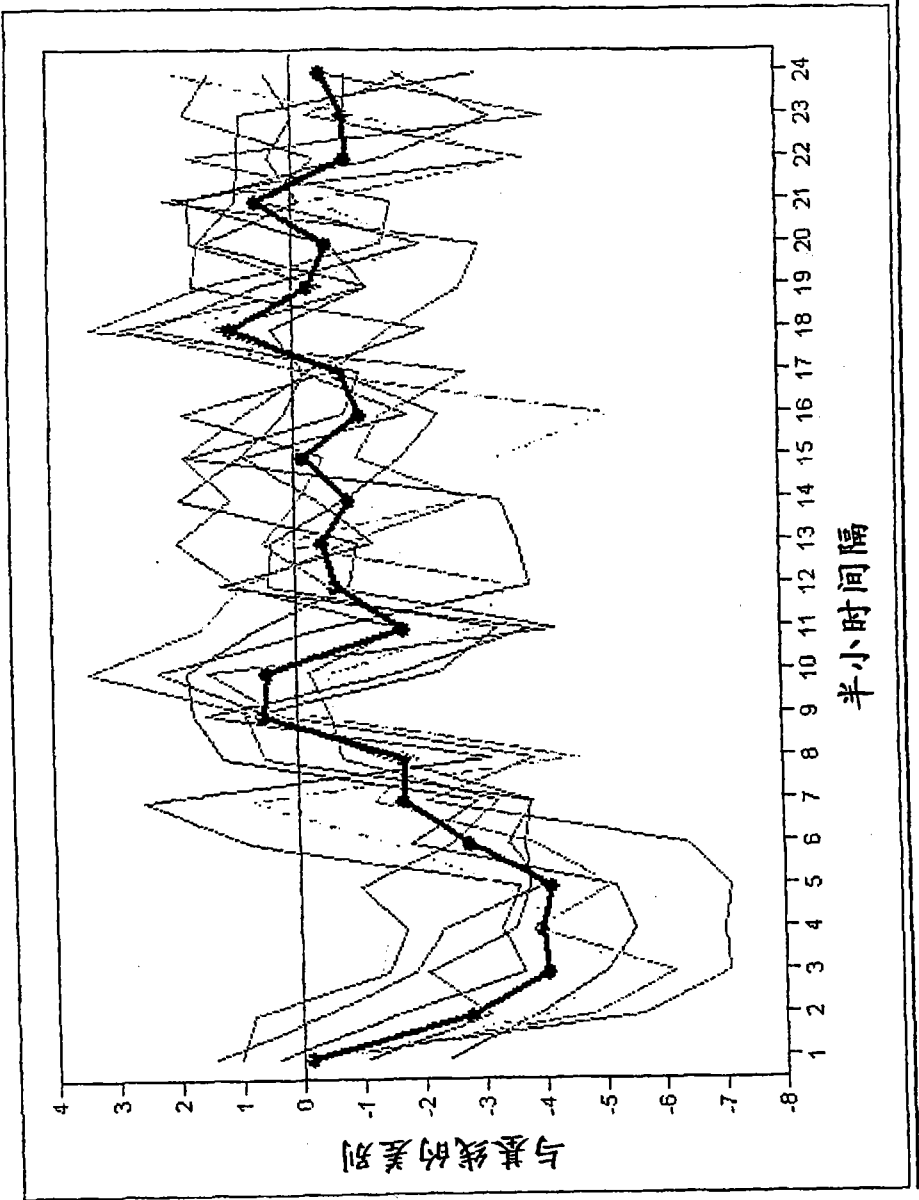


图 5

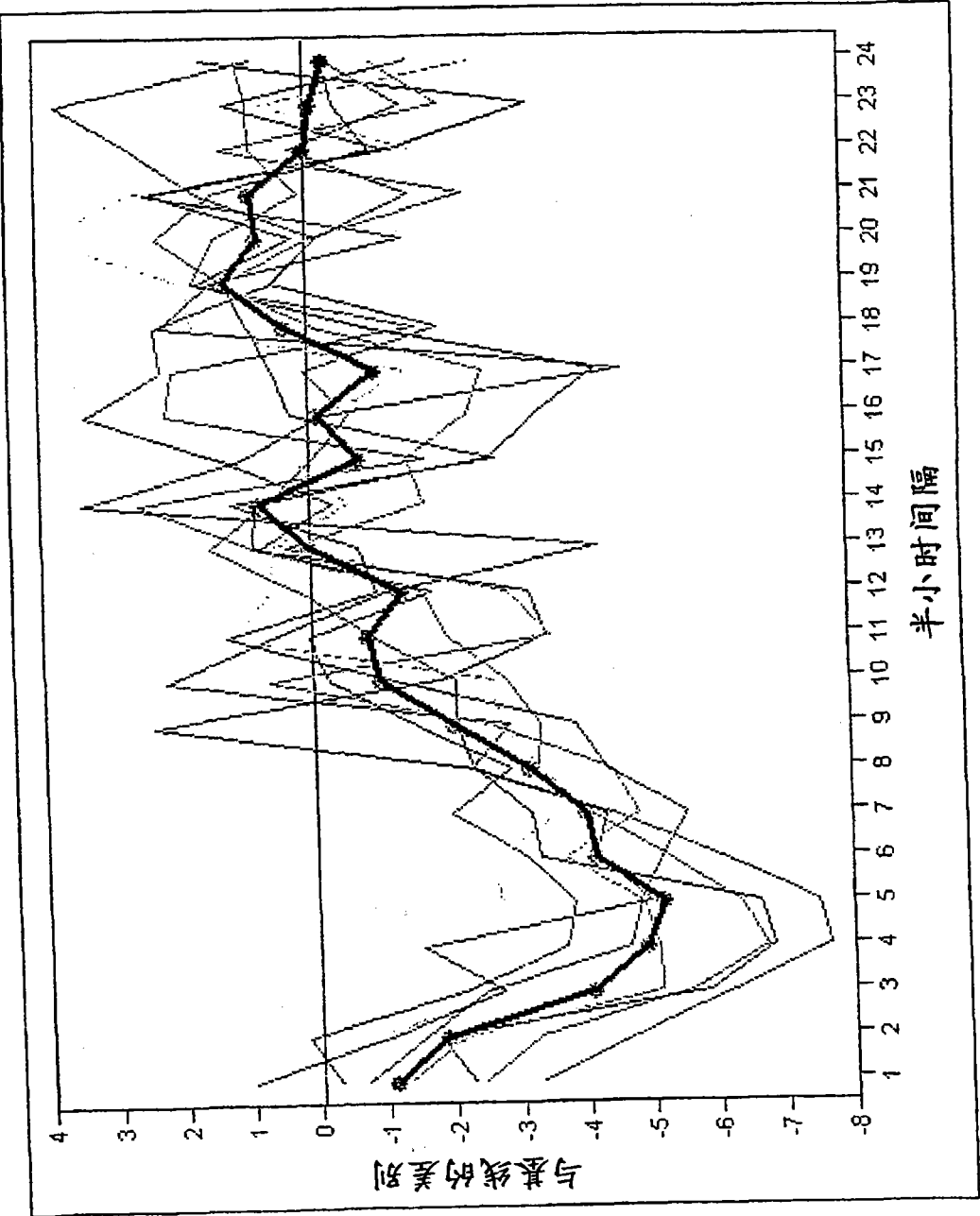


图 6

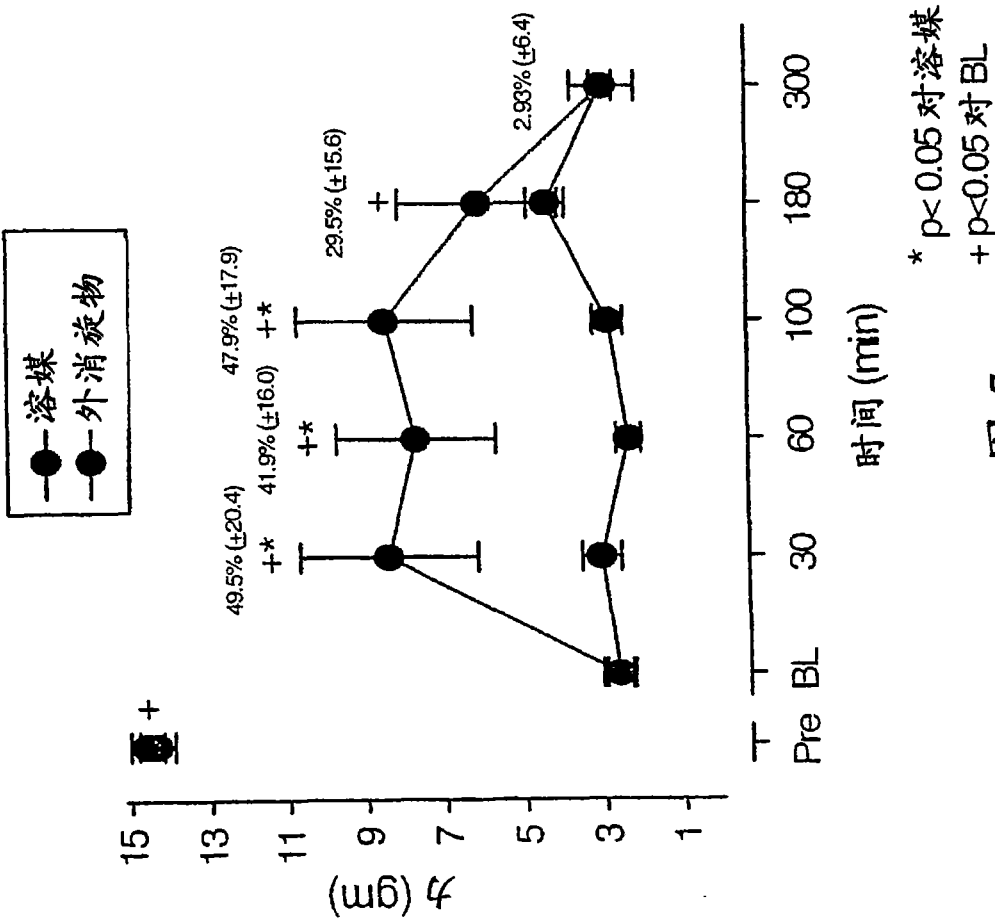


图 7

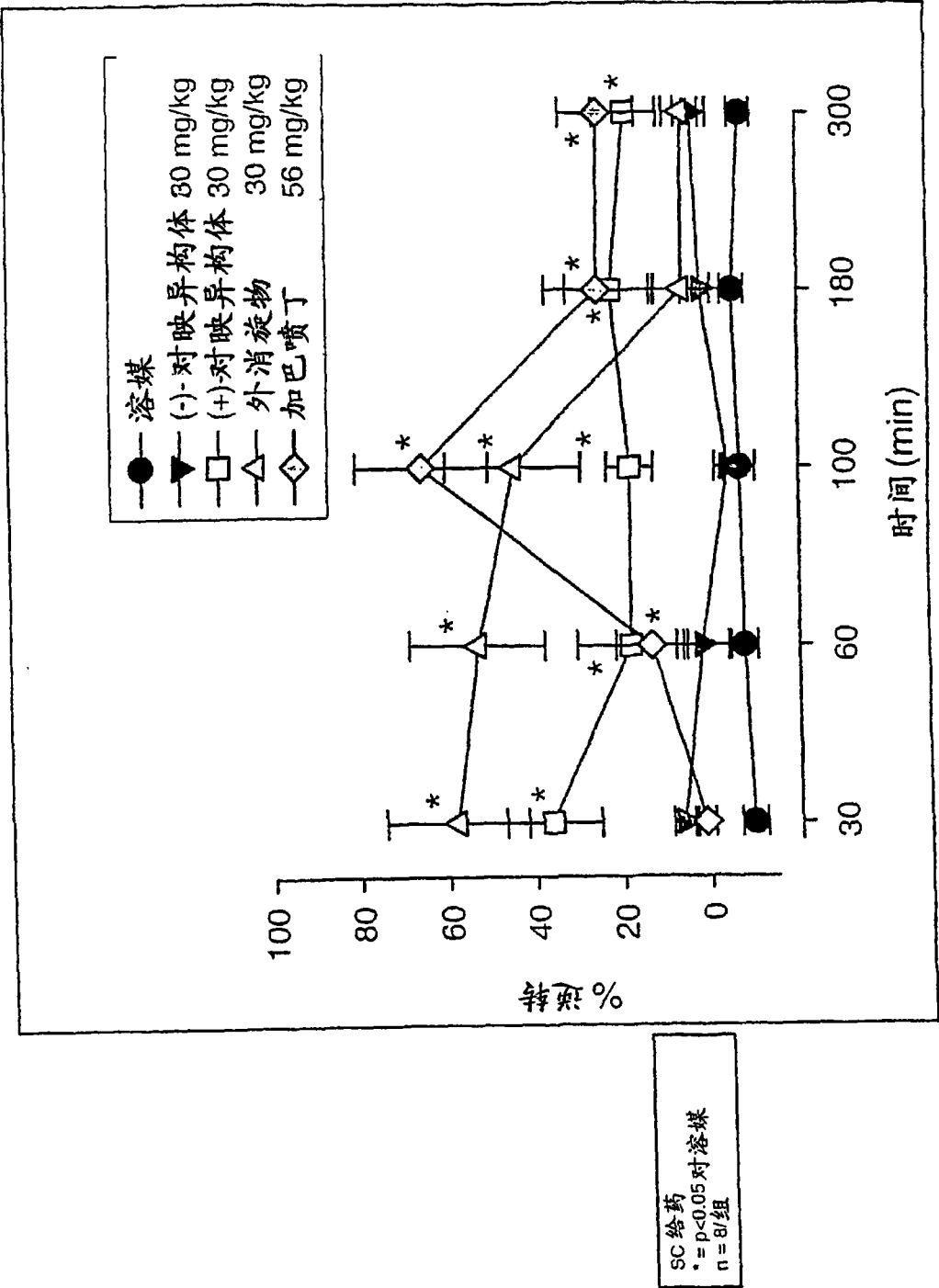


图 8

1.治疗需要治疗的受试者的至少一种神经系统障碍或病症的方法,该方法包括以下步骤:

给所述受试者施用包含有效量的消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐的组合物;

其中所述的神经系统障碍或病症为:血管舒缩症状、性唤起和欲望、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年痴呆有关的认知障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、健忘、孤僻、夏-德综合征、Raynaud 综合征和与其有关的疼痛、伦诺克斯综合征、与脑血管病有关的智力缺乏、精神分裂症、分裂情感性障碍、精神分裂症型障碍、睡眠障碍、月经前焦虑障碍、选择性 5-羟色胺重摄取抑制(SSRI) 疲劳综合征、广场恐惧症、边缘人格障碍、大便失禁、意识障碍、昏迷、言语障碍,或其组合。

2.根据权利要求 1 的方法,其中所述的组合物还包含至少一种肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂。

3.根据权利要求 1 或权利要求 2 的方法,其中所述的组合物包含消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐。

4.根据权利要求 1 或权利要求 2 的方法,其中所述的组合物包含消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐。

5. 根据前述权利要求中的任何一项的方法,其中所述的神经系统障碍或病症是血管舒缩症状。

6. 根据权利要求 5 的方法,其中所述的血管舒缩症状是热潮红。

7.根据前述权利要求中的任何一项的方法,其中所述的受试者是人类。

8. 根据权利要求 7 的方法,其中所述的人类是女性。

9. 根据权利要求 8 的方法,其中所述的女性处于绝经前期。

10.根据权利要求 8 的方法,其中所述的女性处于围绝经期。

11.根据权利要求 8 的方法,其中所述的女性处于绝经后期。

12. 根据权利要求 7 的方法, 其中所述的人类是男性。

13. 根据权利要求 12 的方法, 其中所述的男性处于天然、化学或手术造成的男性更年期。

14. 根据权利要求 1 至 4 中的任何一项的方法, 其中所述的神经系统障碍或病症是慢性疼痛。

15. 根据权利要求 14 的方法, 其中所述的神经系统障碍或病症是神经病性疼痛。

16. 消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐用于制备在需要治疗的受试者中治疗至少一种神经系统障碍或病症的药物的用途,

其中所述的神经系统障碍或病症为: 血管舒缩症状、性唤起和欲望、纤维肌痛、慢性疲劳、下丘脑性闭经、慢性疼痛、与老年痴呆有关的认知障碍、记忆丧失、阿尔茨海默病、健忘、孤僻、夏-德综合征、Raynaud 综合征和与其有关的疼痛、伦诺克斯综合征、与脑血管病有关的智力缺乏、精神分裂症、分裂情感性障碍、精神分裂症型障碍、睡眠障碍、月经前焦虑障碍、选择性 5-羟色胺重摄取抑制(SSRI) 疲劳综合征、广场恐惧症、边缘人格障碍、大便失禁、意识障碍、昏迷、言语障碍, 或其组合。

17. 组合物, 其包含有效量的消旋的 1-(3,4-二氯苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、消旋的 1-(4-甲基苯基)-3-氮杂二环[3.1.0]己烷或其可药用盐; 还包含至少一种肾上腺素能 α_2 受体拮抗剂。