

[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 02826275.1

[51] Int. Cl.

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 7 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 100518741C

[22] 申请日 2002.12.20 [21] 申请号 02826275.1

[30] 优先权

[32] 2001.12.27 [33] SE [31] 0104423-9

[86] 国际申请 PCT/SE2002/002423 2002.12.20

[87] 国际公布 WO2003/059357 英 2003.7.24

[85] 进入国家阶段日期 2004.6.28

[73] 专利权人 梅克芳股份公司

地址 瑞典斯德哥尔摩

[72] 发明人 T·贝克斯特伦 P·伦格伦

王明德 I·-M·约翰松

[56] 参考文献

CN1255141A 2000.5.31

CN1254283A 2000.5.24

WO0021977A1 2000.4.20

CN1300219A 2001.6.20

CN1254342A 2000.5.24

Potentiation of muscimol - induced long - term depression by benzodiazepines and prevention or reversal by Pregnenolone sulfate. AKHONDZADEH S. ET AL. PHARMACOLOGICAL RESEARCH, Vol. 38 No. 6. 1998

审查员 田丽丽

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邹雪梅 徐雁漪

权利要求书 2 页 说明书 20 页 附图 3 页

[54] 发明名称

用于治疗中枢神经系统功能紊乱的孕烷类固醇

[57] 摘要

在 3 β 位以羟基或硫酸基的形式存在氢供体的类固醇化合物作为 3 α - 羟基 - 孕烷 - 类固醇作用的有效阻断剂, 因而具有作为用于预防和/或治疗与类固醇有关 CNS 功能紊乱的治疗药物的效用。公开了以给予这些物质为基础的治疗方法, 并且提出所述物质单独或联合用于制造用于治疗许多特定的由类固醇引发的 CNS 功能紊乱的药物。

1. 选自 $3\beta, 20\beta$ -二羟基- 5α -孕烷, $3\beta, 20\alpha$ -二羟基- 5β -孕烷, 3β -羟基- 5β -孕烷-20-酮, $3\beta, 21$ -二羟基- 5β -孕烷-20-酮, 3β -羟基- 5α -孕烷-11, 20-二酮, 和 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-乙酸酯的类固醇用于生产作为 3α -羟基-孕烷-类固醇作用的阻断剂的药物的应用。

2. 权利要求 1 的应用, 用于生产治疗由 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇的作用诱导的 CNS 功能紊乱的药物。

3. 权利要求 1 的应用, 用于生产治疗和/或预防与类固醇有关的情绪障碍的药物。

4. 权利要求 1 的应用, 用于生产治疗和/或预防与类固醇有关的绝经后治疗的副作用的药物。

5. 权利要求 1 的应用, 用于生产治疗和/或预防口服避孕药副作用的药物。

6. 权利要求 1 的应用, 用于生产治疗和/或预防下述任何一种由 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇引发的功能紊乱的药物: 癫痫、偏头痛、抑郁、进食障碍、认知障碍、运动障碍、睡眠障碍、与压力有关的功能障碍、与月经周期关联的功能紊乱; 物质依赖; 产后情绪改变, 或它们的组合。

7. 权利要求 1 的应用, 用于生产预防用类固醇激素作为口服避孕药治疗、绝经后激素替代治疗、炎症疾病的类固醇治疗期间和摄取促蛋白合成/产生雄性征的类固醇期间产生的副作用的药物。

8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的应用, 其中所说的类固醇是以适宜的和药学可接受的盐的形式给予。

9. 如权利要求 8 所述的应用, 其中所说的药学可接受的盐是所述化合物的钠盐。

10. 如权利要求 1-7 中任一项所述的应用, 其中所说的药物被制备成所说的类固醇是通过下述给药方式中的一种给予的形式: 静脉内给药、经鼻给药、经直肠给药、阴道内给药、经皮给药和口服给药。

11. 如权利要求 10 所述的应用, 其中所说的药物被制备成所说的类固醇是静脉内给药的形式。

12. 如权利要求 10 所述的应用, 其中所说的药物被制备成所说的

类固醇是经鼻给药的形式。

13. 如权利要求 10 所述的应用, 其中所说的药物被制备成所说的类固醇是以介于每公斤体重 0.2-200mg 区间的剂量静脉内给药的形式。

14. 如权利要求 10 所述的应用, 其中所说的药物被制备成所说的类固醇是以介于每公斤体重 20-100mg 区间的剂量静脉内给药的形式。

15. 如权利要求 6 所述的应用, 其中所述与月经周期关联的功能紊乱为选自: 镇静、疲倦、记忆障碍、学习障碍、注意力集中困难、运动功能障碍、笨拙、胃口增加和对食物的强烈欲望、情绪消极、经前综合症、经前癫痫小发作恶化、压力敏感和冲动失控。

16. 如权利要求 15 所述的应用, 其中所述情绪消极为选自: 紧张、易怒和抑郁。

17. 如权利要求 6 所述的应用, 其中所述与压力有关的功能紊乱为选自: 与压力有关的情绪改变、偏头痛、疲倦、与压力有关的记忆改变、镇静、学习障碍、注意力集中困难、运动功能障碍、笨拙、胃口增加和对食物的强烈欲望、压力敏感、冲动失控、物质依赖、与压力有关的癫痫和与压力有关的阿尔茨海默氏痴呆恶化。

18. 如权利要求 17 所述的应用, 其中所述情绪消极为选自: 紧张、易怒和抑郁。

19. 权利要求 6 的应用, 其中所述癫痫为与月经周期关联的癫痫癫痫。

20. 权利要求 6 的应用, 其中所述与月经周期关联的功能紊乱为经前烦躁症。

21. 如权利要求 17 所述的应用, 其中所述与压力有关的记忆改变为记忆障碍。

22. 如权利要求 17 所述的应用, 其中所述与压力有关的情绪改变为情绪消极。

23. 如权利要求 17 所述的应用, 其中所述与压力有关的癫痫为癫痫小发作恶化。

用于治疗中枢神经系统功能紊乱的孕烷类固醇

本发明涉及与类固醇有关和/或由类固醇引发的中枢神经系统(CNS)功能紊乱的治疗、缓解和预防,特别涉及用于该目的的特定的类固醇化合物和将它们用于生产医药品的应用,以及治疗方法。

有关申请

本申请要求于2001年12月27日提交的SE 0104423-9的优先权,其内容引入本文作为参考。

发明背景

已知为孕烷醇酮化合物的孕烯醇酮、孕酮、脱氧皮质酮、可的松及皮质醇的代谢物,以及睾酮、雄烯二酮及脱氢表雄酮的代谢物一直以来都是各种研究的对象,这至少在一定程度上说明了它们在哺乳动物的神经学信号系统中所起的作用。

本发明涉及到的可引发中枢神经系统症状和功能紊乱的类固醇都具有一个共同的特征,即都含有一个 3α -羟基基团,一个 5α 或 5β 孕烷类固醇主体,和在17位或20位上的一个酮基或羟基基团。

含有 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-20-酮/醇或 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -雄烷-17-酮/醇组分的类固醇已被证实是 γ -氨基丁酸(A)受体(GABA-A)重要的特异增强剂。它们与GABA-A受体结合并通过增强GABA对GABA-A受体开放频率和开放持续时间的效应发挥作用。该作用与苯二氮草类和巴比妥盐类的相似。然而所述类固醇化合物的结合位点与这两类化合物的不同。表1中给出所述类固醇的例子和其Chemical Abstracts Registry/Chicago Academy of Science(CAS)编号。

由于目前类固醇的命名方法还不完全一致,因此本申请将通篇采用由国际理论和应用化学联合会(IUPAC)制定的命名法。

表1. 孕烷醇酮组的命名

IUPAC-命名	CAS编号
3 α -羟基-5 α -孕烷-20-酮	516-54-1
3 α -羟基-5 β -孕烷-20-酮	128-20-1
3 α , 21-二羟基-5 α -孕烷-20-酮	567-02-2
3 α , 21-二羟基-5 α -孕烷-20-酮	567-03-3
3 α , 11 β , 17 α , 21-四羟基-5 β -孕烷-20-酮	53-02-1
3 α , 11 β , 17 α , 21-四羟基-5 α -孕烷-20-酮	302-91-0
3 α , 17 α , 21-三羟基-5 α -孕烷-11, 20-二酮	547-77-3
3 α , 17 α , 21-三羟基-5 β -孕烷-11, 20-二酮	53-05-4
3 α -羟基-5 α -雄烷-17 β -醇	1852-53-5
3 α -羟基-5 β -雄烷-17 β -醇	..*
3 α -羟基-5 α -雄烷-17-酮	53-41-8
3 α -羟基-5 β -雄烷-17-酮	53-42-9

* 没有建立CAS编号

上述中的一些类固醇已被证实高药理学剂量下具有诱导麻醉的作用。它们还可被用作镇痛药或催眠药使用。上述中的一些化合物在动物实验中还证实具有抗焦虑的作用。但是高浓度或高剂量对于实现上述这些作用是必需的。另外，它们表现为急性作用。

至于这些化合物的直接 CNS 作用，与苯二氮䓬类和巴比妥盐类的相似。然而，它们同样也具有类似于与苯二氮䓬类和巴比妥盐类通常相关的不良作用。内源性 3 α -羟基-孕烷-20-酮-类固醇或 3 α -羟基-雄烷-类固醇的不良作用是由这些类固醇引发的消极的中枢神经系统作用的基础。由于 3 α -羟基-孕烷-类固醇和 3 α -羟基-雄烷-类固醇是内源产生的并是其中一些为生命要素的类固醇激素的代谢物，它们的产生是无法被轻易阻断的。这些类固醇在月经周期的黄体期中的几天到几周的时间里大量生成，该过程发生于在妊娠和紧张的期间，卵子从成熟卵泡释放之后。上述类固醇也在脑部生成。

由 3 α -羟基-类固醇引发的疾病

由内源性 3 α -羟基-5 α 类固醇或 3 α -羟基-5 β 类固醇对 GABA-A 受体的作用导致的功能紊乱被充分地描述和被人熟知。还已知 3 α -羟基-5 α / β -类固醇在其暴露后能够诱导对其自身和其他相似物质的耐

受性，所述戒断反应发生在 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇断除时。总之，现在已知 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇通过下述三个可能的作用机理引发中枢神经系统功能紊乱：a) 直接作用，b) 诱导耐受，和 c) 断除效应。这些机理将在下文作进一步阐述。

a) 直接作用

已经确认 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇能直接产生对中枢神经系统的抑制作用。由 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇的直接作用导致的症状例如有镇静、疲倦、记忆障碍、学习障碍、运动功能障碍、笨拙、胃口增加和对食物的强烈欲望、情绪消极如紧张、易怒和抑郁，这些是经前综合征和癫痫恶化中的主要症状。这种直接作用可分为镇静和麻醉作用；运动功能障碍；对认知功能、记忆和学习的影响；癫痫小发作恶化；经前综合征；情绪改变；引发实验动物焦虑；摄食过量和食欲增加；对食物的强烈欲望等。

b) 耐受性

持续和长时间地与 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇接触会导致 GABA-A 受体系统发生功能障碍。耐受性发展，并且所述耐受性是最终导致压力敏感、注意力集中困难和冲动失控与抑郁的一个过程中的初始阶段。 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇的作用已被证实是增强药物依赖性的因素。这一直以来都是大量研究的焦点。迄今为止下届题目已成为主要的研究课题：在长期分泌大量 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇后减量调节和降低 GABA 功能；在经前综合征期间降低苯二氮草和 3α -羟基- 5β 类固醇敏感性；和依赖性诱导。

c) 戒断反应

持续但较短时间地与 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇接触会导致当这种接触终止时发生断除效应。上述现象发生在行经期间当中断由卵巢黄体产生 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇时。这种断除现象还发生于生产之后（产后）当中断由胎盘产生 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇后。上述相同的现象还被发现存在于当紧张时期结束时。作为对压力的反应，肾上腺分泌 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇。当这种分泌被中断时，断除症状可能发生。

受上述断除/戒断现象影响的情形的例子是局部性癫痫，此处患者的癫痫病灶在大脑皮层，恶化发生于在行经期间的断除时期。这种现

象被称为“月经性癫痫”。其他的例子有与月经相关的偏头痛、与压力有关的偏头痛和产后情绪改变。戒断反应是耐受性早期发展的信号。

相似的症状和情形发生于用类固醇激素作为口服避孕药和妇女绝经后激素替代治疗的治疗期间，类固醇治疗炎性疾病和摄取促蛋白合成/产生雄性征的类固醇期间。该机理类似于直接作用、耐受性产生和戒断反应。

现有技术

Prince 和 Simmons (Neuropharmacology, vol. 32, no. 1, pp. 59-63, 1993) 曾经使用建立于雄性大鼠的整个脑的膜部分的模型。在整个脑的组织匀浆的亚部分里，作者使用了与苯二氮草、 ^3H -氟硝安定结合作为类固醇作用和 GABA-A 受体构象改变的模型。该实验被用作 GABA-A 受体立体变构调节的指示。在 GABA-刺激下氟硝安定 (FNZ) 结合的改变与氯离子 (chloride) 流量的改变之间的关系仍然还不确定，并且结合的改变不能作为通过 GABA-受体的氯离子流量改变或 GABA-A 受体功能改变的证据。氯离子流量的改变是重要的结果。

所述核心问题，即是否在 FNZ-结合的改变和神经元兴奋性之间存在某种关系目前还不清楚，并且该结论无法由 FNZ-结合的结果得出。FNZ-结合性质的改变或不发生此结合性质改变不意味着神经活性或 GABA-A 介导的氯离子流量的改变与否。

众所周知上述 GABA-A 受体包含几个亚单位，所述亚单位可以通过多种方式被结合。已知某些结合缺乏类固醇识别位点。还已知类固醇对惊厥药 TBPS (t-butylbicyclo-phosphorothionate) 结合的作用在大脑的不同区域是不一样的。另外已知在雌性大鼠中 TBPS 的结合随动情周期有所变化，这表明作用的改变与卵巢的激素生成有关。当然所述这些与动情周期有关的改变在用作 Prince 和 Simmons (见上) 的研究中的雄性大鼠身上没有发现。

U. S. 5, 232, 917 (Bolger 等人) 和 U. S. 5, 939, 545 (Upasani 等人) 公开了若干 3α -羟基类固醇。这些专利都涉及到 GABA-A 受体的对抗调节。换句话说，上述专利集中在 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇的苯二氮草样作用。所有作为 GABA-A 受体调制剂的类固醇具有相同的特征，即一个 3α -羟基结构。在这些文件中提及的 3β -羟基类固醇仅作

为对照用以说明 3α -羟基-类固醇是特殊的。只具有 3β -羟基结构的类固醇不具有 GABA-A 受体调控作用。在所有显示出 GABA-A 受体调控作用的例子中，该类固醇均具有 3α -羟基基团。

W099/45931 (Bäckström 和 Wang) 公开了一种特定类固醇的拮抗作用，所述类固醇命名为 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮，但在本申请中描述的其他 3β -羟基-类固醇和 3β -硫酸基-孕烷类固醇中无上述作用。

所述 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮对 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-20-酮的拮抗作用首次被 Wang 等人 (Wang M. D., Bäckström T. 和 Landgren S. (2000) The inhibitory effects of allopregnanolone and pregnanolone on the population spike, evoked in the rat hippocampal CA1 stratum pyramidale in vitro, can be blocked selectively by epiallopregnanolone. Acta Physiol Scand 169, 333-341) 公开。在该文章中，描述了 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮对两种 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇的剂量依赖型拮抗作用。

目前仍然需要寻找 3α -羟基-孕烷-类固醇作用的特异性阻断剂，该化合物要求在生理学上是安全和适宜的，另外要求其适用于生理学上可接受的剂量。

因而本发明的一个目的在于识别上述特异性阻断剂，并制造出有效的用于治疗、缓解或预防与类固醇有关和/或由类固醇引发的中枢神经系统功能紊乱的新的药物和方法。

通过理解说明书、实施例和权利要求，本领域技术人员可以清楚本发明的进一步目的、其相关技术方案及其优点。

发明概述

本发明发现在 3β 位置拥有以羟基或硫酸基 (sulphate) 形式存在的氢供体的类固醇化合物具有令人吃惊的作为 3α -羟基-孕烷-类固醇作用的高效能的阻断剂的功能，因而其可作为预防和/或治疗与类固醇有关或由类固醇引发的中枢神经系统功能紊乱的治疗物质应用。

本发明提出了 7 种化合物作为用于预防和/或治疗与类固醇有关或由类固醇引发的中枢神经系统功能紊乱和制造用于该用途的药物的物质，所述化合物为 $3\beta, 20\beta$ -二羟基- 5α -孕烷， $3\beta, 20\alpha$ -二羟基- 5β -孕烷， 3β -羟基- 5β -孕烷-20-酮， $3\beta, 21$ -二羟基- 5β -孕烷-20-

酮, 3β -羟基- 5α -孕烷-11,20-二酮, 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-乙酸酯和 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-硫酸酯(表2)。

本发明一方面提供了将上述化合物作为 3α -羟基-孕烷-类固醇作用的阻断剂用于治疗的应用。另外, 依据所附的权利要求, 现在提出将这些物质用于制造用以治疗多种特定的与类固醇有关或由类固醇引发的中枢神经系统功能紊乱的药物和用于治疗的方法, 所述权利要求引入本文作为参考。

附图简述

本发明将在后面的描述和例子中作更详细地说明, 参见引入本说明的表格和附图。

图1显示随 GABA 剂量增加, 氯离子摄取量的平均 (SEM) 百分比变化。这些结果说明所述氯离子摄取依赖于 GABA, 并且所用方法可行。

图2显示在 $10\mu\text{M}$ GABA 存在条件下, 随 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮剂量 (nM, X-轴) 单独增加, 氯离子摄取量的平均 (SEM) 百分比变化。第二条线显示在 $10\mu\text{M}$ GABA 和 $30\mu\text{M}$ 3β , 20β -二羟基- 5α -孕烷, UC1011, (CAS No. 516-53-0) 存在条件下, 随 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮剂量 (nM, X-轴) 增加, 氯离子摄取量的平均 (SEM) 百分比变化。该图显示由 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮引起的氯离子摄取量增加被 $30\mu\text{M}$ 的 3β , 20β -二羟基- 5α -孕烷, UC1011, (CAS No. 516-53-0) 所阻断, ($p<0.001$)。

图3显示一组大鼠在历时6天的一系列试验过程中在莫里斯水迷宫里直到发现隐藏平台的平均 (SEM) 潜伏期 (Y-轴, 秒)。每只大鼠每天进行4次试验。对照大鼠和只接受 3β , 20β -二羟基- 5α -孕烷, UC1011 的大鼠在训练的第3天学会找到平台并在被放于水中后直接游向平台。接受 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮的大鼠在6天时间内没有明显学会。当 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮的作用被 3β , 20β -二羟基- 5α -孕烷, UC1011 阻断后, 它们开始在训练的第4天明显学会。

发明详述

在描述本发明以前, 需要声明由于本发明的范围将只由所附权利要求和其相等物所限定, 本文所用术语仅用于描述特别的实施方案, 而不意在进行限制。

需要特别说明的是在本说明书和所附权利要求中使用的单数形式

“一”、“一个”和“该”均包括复数指代，除非本文另有明确规定。

在下列描述中，“与类固醇有关的”和“由类固醇引发的”，如用于“与类固醇有关的功能紊乱”中的该术语，是指包含类固醇作用于中枢神经系统的3个可能的机理：a)直接作用，b)诱导耐受，和c)断除效应。所述功能紊乱的例子已在上文中给出，但这些例子是用于举例说明每种机理，而并不应解释为限制本发明。

术语“阻断”用于定义一种阻止 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇作用于所述GABA-A受体的作用。需要说明的是所述“阻断”是一种完全不同于“调节”或“抑制”或类似术语，这些术语暗示作用仍在发生，只是以较少的程度或较低的速率进行。

术语“药物组合物”以其广义被应用，其包括所有含有至少一种活性物质和任选的载体、辅料和组分等的可药用的组合物。术语“药物组合物”还包括含有以活性物质的衍生物和前体药物形式存在的组合物，例如药学可接受的盐、硫酸酯和酯。所述制造不同给药途径的药物组合物的技术为草药化学领域中的专业人员所熟知。

术语“给药”和“给药方式”以及“给药途径”均以其广义被应用。所述本发明的药物组合物可通过多种途径给药，所述给药途径主要依据局部、皮肤或全身哪个更适用于所治疗的病症。这些不同的给药方式举例说明如局部(topical)给药(例如在皮肤上给药)、特定部位(local)给药(包括眼部给药和向各种黏膜给药如阴道和直肠给药)、口服或胃肠外给药和包括上、下呼吸道在内的肺部给药。

制备上述组合物和制剂的方法是那些制药和制剂领域中的技术人员所了解的，并且所述制备方法可适用于本发明中组合物的制剂。

术语“拮抗剂”是指一种阻碍另一物质既激动剂引发其作用的物质。在本申请中术语拮抗剂和阻断剂同时被使用。

本发明人令人吃惊地揭示在 3β 位具有氢供体的类固醇在制药学上适宜的和实际可应用的剂量下可以在体外阻断 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇的作用，因而阻断了 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇的消极作用的发展。本文提出了 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇在中枢神经系统功能紊乱发展中的作用机理和 3β -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷或 3β -硫酸基- $5\alpha/\delta 5$ -孕烷/孕烷类固醇与 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇相互作用的作用机理。

表2. 本发明中实验的 3β -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷或 3β -硫酸基- 5α

/ δ 5-孕烷/孕烯-类固醇的目录列表

物质=	产品名称	CAS编号
1) 3β , 20β -二羟基- 5α -孕烷	UC1011	516-53-0
2) 3β , 20α -二羟基- 5β -孕烷	UC1013	80-90-0
3) 3β -羟基- δ 5-孕烯-20-酮-硫酸酯, 钠盐	UC1018	1852-38-6
4) 3β -羟基- 5β -孕烷-20-酮	UC1014	128-21-2
5) 3β , 21 -二羟基- 5β -孕烷-20-酮	UC1015	没有发现
6) 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-硫酸酯, 钠盐	UC1016	没有发现
7) 3β -羟基- 5α -孕烷-11, 20-二酮	UC1017	没有发现
8) 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮	UC1010	516-55-2
9) 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-乙酸酯	UC1012	906-83-2

*所述物质来自Steraloids公司, USA, 和Sigma化学公司

本发明涉及所有在 3β 位具有氢供体特别是羟基或硫酸基的类固醇, 举例说明如表 2 中所述的 3β -羟基-孕烷-类固醇和 3β -硫酸基-孕烷-类固醇。本发明人已揭示这些类固醇是拮抗剂并可以阻断 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-类固醇对中枢神经系统 (CNS) 的作用。令人吃惊的是, 同时用 3α -羟基-孕烷-类固醇和表 2 中提到的 3β -羟基-孕烷-类固醇和 3β -硫酸基-孕烷-类固醇处理, 可抑制由 3α -羟基-孕烷-类固醇诱导的通过 GABA-A 受体的摄取量和氯离子流量。

本发明的一个益处是 3β -羟基-和 3β -硫酸基-孕烷/孕烯-类固醇, 特别是 3β , 20β -二羟基- 5α -孕烷, 3β , 20α -二羟基- 5β -孕烷, 3β -羟基- 5β -孕烷-20-酮, 3β , 21 -二羟基- 5β -孕烷-20-酮, 3β -羟基- 5α -孕烷-11, 20-二酮, 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-乙酸酯和 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-硫酸酯可有效阻断和拮抗由 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-类固醇对 GABA-A 受体的调节作用。尤其有利的是上述阻断作用是在药理学和生理学适宜浓度的条件下得到的。

本发明人揭示 3β -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-类固醇和 3β -硫酸基- $5\alpha/\beta$ -孕烷/孕烯-类固醇, 特别是 3β , 20β -二羟基- 5α -孕烷, 3β , 20α -二羟基- 5β -孕烷, 3β -羟基- 5β -孕烷-20-酮, 3β , 21 -二羟基- 5β -孕烷-20-酮, 3β -羟基- 5α -孕烷-11, 20-二酮, 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-乙酸酯和 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-硫酸酯, 钠盐可抑制 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-类固醇在 GABA-A 受体氯离子摄取的模型中的

作用。所述 GABA-A 受体是一个氯离子通道，GABA-A 受体通过改变通过该通道的氯离子流量来发挥作用。本领域众所周知在 GABA-A 受体开放和大量的氯离子流入细胞时脑部的神经元活动减少。还已知在氯离子流入的数量和 GABA-A 受体活性药物的临床效果之间存在某种关系。

苯二氮䓬类和巴比妥盐类通过上述机理实现他们的作用。但同时这也导致了这些药物的有害效应。基于本发明的新的并令人吃惊的发现是，有可能通过给予药理学和生理学上可接受量的 3β -羟基和 3β -硫酸基-孕烷/孕烯-类固醇来阻断 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-类固醇对所述氯离子摄取的作用。有关实验中所用到的 GABA-A 受体采集于大鼠的皮质组织，所述皮质组织是大脑中用于测量 GABA-A 受体作用的典型部位。可以以高度的可信度假定从这个模型中得到的结果可以在更高等的哺乳动物和人类患者中被证实。

正象上面的论述，有许多与 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-类固醇有关的症状和疾病，所述的阻断 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-类固醇作用将是一种治疗讨论中的疾病的方法。本发明人现在制造出了用于该阻断作用的物质和方法。

在 Prince 和 Simmons (见上) 所报道的实验工作中运用了间接的配体结合分析。通过研究上述单独的 FNZ-结合，不能认定相同的作用会在体内神经活性中被观测到。Prince 和 Simmons 在他们的论文中也没有声明这点。他们只是论述了有关类固醇结合位点的推论以及这些位点是否相同。这不是新的论述，并且类固醇几个可能的结合位点在更早的文献中就有说明。他们得出的仅有的结论和应用他们的实验设计和模型得出的可能的结论是，类固醇有差别地改变 FNZ 的结合并与 FNZ-结合存在相互作用。从 Prince 和 Simmons 的结果中无法得出有关对神经活性或临床影响的作用的结论。

本发明人令人吃惊地揭示药理学上适宜的和可用的剂量的 3β -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-类固醇和 3β -硫酸基-孕烷/孕烯-类固醇，特别是 $3\beta, 20\beta$ -二羟基- 5α -孕烷、 $3\beta, 20\alpha$ -二羟基- 5β -孕烷、 3β -羟基- 5β -孕烷-20-酮、 $3\beta, 21$ -二羟基- 5β -孕烷-20-酮、 3β -羟基- 5α -孕烷-11, 20-二酮、 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-乙酸酯和 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-硫酸酯能够阻断 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇的作用，从

而阻断了 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇的消极作用的发展。本发明人不但确定了由 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇引起的功能紊乱的作用机理，而且确定了 3β -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷或 3β -硫酸基- $5\alpha/\delta 5$ -孕烷/孕烯-类固醇与 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇之间的相互作用的作用机理。本领域已确证 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇通过 3 种可能的机理导致中枢神经系统功能紊乱，所述 3 种机理是 a) 直接作用，b) 诱导耐受，和 c) 断除效应。

本发明还涉及在 3β 位含有氢供体的类固醇的作用的潜在机理，所述类固醇特别是指 3β -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-20-酮-类固醇和 3β -硫酸基- $5\alpha/\beta$ 孕烷或孕烯类固醇，举例说明如 $3\beta, 20\beta$ -二羟基- 5α -孕烷， $3\beta, 20\alpha$ -二羟基- 5β -孕烷， 3β -羟基- 5β -孕烷-20-酮， $3\beta, 21$ -二羟基- 5β -孕烷-20-酮， 3β -羟基- 5α -孕烷-11, 20-二酮， 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-乙酸酯和 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-硫酸酯。本发明使得对共有这些特征的化合物、或模拟这些物质功能的功能类似物的识别和合成成为可能。

本发明的一个实施方案是用于筛分、分离或合成如下备选药物的方法，所述备选药物是能够阻断 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇作用从而阻断 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇的消极作用的发展的物质，该方法包括将与上述举例说明的化合物的结构或功能相似性作为在筛分或分离中的选择标准，或作为确认合成终产物的标准的步骤。本发明的另一个实施方案包含应用上述步骤鉴别的或合成的化合物。

这些物质具有治疗学的和作为生产治疗药物的成分的用处。含有 3β -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-20-酮特征的物质是对抗由 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇引起的作用，特别是 GABA-A 受体调节作用的有效阻断剂或拮抗剂。

就发明人所知，与先前公开的发明例如 Bolger 等人，U.S. 专利 5,232,917 和 Upasani 等人，U.S. 专利 5,939,545 相比较，一个重要的事实是 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-类固醇从来不曾被揭示是 GABA-A 受体的调节剂，既不是正性（增强）调节剂也不是负性（抑制）调节剂。另外， 3β -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-类固醇或 3β -硫酸基- $5\alpha/\delta 5$ -孕烷/孕烯-类固醇作为调节 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇的 GABA-A 受体的拮抗剂或阻断剂的应用从来没有显示被测试过。重要的是该发明没有

提出 3 β -羟基-5 α / β -孕烷-20-酮-类固醇或 3 β -硫酸基-5 α / β -孕烷-20-酮类固醇可作为 GABA-A 受体的调节剂。本发明的一个重要特点是 3 β -羟基-5 α / β -孕烷或 3 β -硫酸基-5 α / δ 5-孕烷/孕烯-类固醇具有作为拮抗剂或阻断剂的用处,并且他们可阻止 3 α -羟基-5 α / β -孕烷-类固醇的作用。

Bolger 等人, U.S. 专利 5,232,917 和 Upasani 等人, U.S. 专利 5,939,545 既没有在其专利中也没有在它们相应的科学文献 (Lan N.C., Gee K.W., Bolger M.B. & Chen J.S. (1991), Differential responses of expressed recombinant human gamma-aminobutyric acid receptors to neurosteroids. Journal of Neurochemistry, 57(5):1818-1821) 中公开过任何作为 GABA-A 受体调节剂的 3 β -羟基-5 α / β -孕烷-类固醇。

因此,作为本发明的一般情况,本发明人提供了能阻断 3 α -羟基-孕烷-类固醇对人 GABA-A 受体作用的化学化合物,所述化合物在 3 β 位具有氢供体,该氢供体以选自羟基和硫酸基的基团形式存在。所述化合物优选地选自 3 β ,20 β -二羟基-5 α -孕烷,3 β ,20 α -二羟基-5 β -孕烷,3 β ,21-二羟基-5 β -孕烷-20-酮,3 β -羟基-5 α -孕烷-20-酮,3 β -羟基-5 α -孕烷-11,20-二酮,3 β -羟基-5 α -孕烷-20-酮-乙酸酯和 3 β -羟基-5 α -孕烷-20-酮-硫酸酯。

本发明的另一方面提供了一种药物组合物,其含有能阻断 3 α -羟基-孕烷-类固醇对人 GABA-A 受体作用的化合物,所述化合物在 3 β 位具有氢供体,该氢供体以选自羟基和硫酸基的基团形式存在,所述化合物以药学有效量给出,任选的与药学可接受的载体混合。所述化合物优选地选自 3 β ,20 β -二羟基-5 α -孕烷,3 β ,20 α -二羟基-5 β -孕烷,3 β -羟基-5 β -孕烷-20-酮,3 β ,21-二羟基-5 β -孕烷-20-酮,3 β -羟基-5 α -孕烷-11,20-二酮,3 β -羟基-5 α -孕烷-20-酮-乙酸酯和 3 β -羟基-5 α -孕烷-20-酮-硫酸酯。优选的上述化合物以适宜的和药学可接受的盐,最优选的是钠盐的形式给出。

本发明的另一方面提供了一种治疗和/或预防人类患者的与类固醇有关的 CNS 功能紊乱的一般方法,其中给予上述患者至少一种能阻断 3 α -羟基-孕烷-类固醇对人 GABA-A 受体作用的化合物。优选的所述化合物在 3 β 位具有氢供体,该氢供体以选自羟基和硫酸基的基团形

式存在，所述化合物最优选地选自 $3\beta, 20\beta$ -二羟基- 5α -孕烷， $3\beta, 20\alpha$ -二羟基- 5β -孕烷， 3β -羟基- 5β -孕烷-20-酮， $3\beta, 21$ -二羟基- 5β -孕烷-20-酮， 3β -羟基- 5α -孕烷-11, 20-二酮， 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-乙酸酯和 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-硫酸酯。优选的上述化合物以适宜的和药学可接受的盐，最优选的是钠盐的形式应用。

依据本发明，所述的至少一种化合物是通过下述给药途径中一种给药：静脉内给药、经鼻给药、经直肠给药、阴道内给药、经皮给药和口服给药。依据一个优选的实施方案，所述的至少一种类固醇是通过静脉内给药的。依据另一个优选的实施方案，所述的至少一种类固醇是经鼻给药的。

经鼻给药特别是一种有希望的可选方案，因其具有简单和患者能够自我给药的优点。自我给药具有允许患者依据对自身病症的主观评价或依据治疗医师开具的程序表调整药物治疗的剂量或频度的优点。术语“由治疗医师开具的程序表”包括在未经协助或通过问卷、范围或比例协助下，或者使用运算法则或计算机程序情况下，患者对自身病症作出主观评价从而确定适宜的下一个剂量的可选方案。

使用配制成乳膏、凝胶和油膏的物质给药或以缓慢释放的粘合性药物贴剂的形式给药的经皮给药是另一个有潜力的可选方案，其同样适用于自我给药。上面给出的自我给药的优点也适用于经皮给药，同时其增加的优点是，如果希望或必要，经皮给药能够方便的中止，如通过移除药物贴剂实现。

在这些或其他的给药途径中，所述组合物的制剂可通过本领域技术人员所常规使用和熟知的方法根据正常的药理学程序进行改造和调整，所述组合物的制剂包括适于所选给药途径的以一种化学形式存在的有效药物，与适宜的佐剂和赋形剂。

常规使用的用于口服给药的佐剂和赋形剂是例如填充剂或悬浮剂如二氧化钛、乳糖酐、二氧化硅、胶态二氧化硅、甲基纤维素、硬脂酸镁、微晶纤维素等。

常规使用的用于静脉内给药的佐剂和赋形剂是例如无菌注射用水(WFI)、无菌缓冲液(例如将溶液缓冲至 pH7.4)等。

常规使用的用于经皮给药的佐剂和赋形剂是例如凡士林、液体石

蜡、甘油、水等。

所述剂量将根据给药方式，要治疗的具体病症或期望的效果，患者的性别、年龄、体重和健康状况，和其他可能的因素由治疗医师评估后作相应的变化。根据本发明，当所述的至少一种类固醇静脉内给药时，适宜的给药区间是大约每公斤体重 0.2 至 200mg。在动物体内的初步研究表明优选的静脉给药区间是大约每公斤体重 20 至 100mg。

其他给药方式相应的剂量区间可以容易被本领域技术人员通过计算得出，并且如果必要可以经过非创造性的动物试验或临床前或临床研究加以验证。

本发明的一个实施方案是治疗与类固醇有关或由类固醇引发的 CNS 功能紊乱，特别是经前综合征的方法，其中通过给予至少一种本发明的物质阻止了耐受性的发展，并阻止了 GABA-A 受体的减量调节。这种治疗将保持 GABA-A 系统的敏感度并阻止黄体期中低敏感状态的发展。在大鼠中已显示 GABA-A 受体在长期的黄体酮治疗期间发生了变化。根据本发明的用 3β -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-类固醇或 3β -硫酸基- $5\alpha/\delta 5$ -孕烷/孕烯-类固醇的治疗用以阻止耐受性的发生，从而阻碍当 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇断除时发生断除效应。

耐受性的发展会降低内源产生的 GABA-A 增强物质如 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮或苯二氮草类的敏感度。当快速撤药时，如在月经周期的黄体期末期，在断除 3α -羟基- 5α -孕烷-类固醇后发生反跳作用。在人类中发现了这种情况，在类固醇停止产生和断除后不久，经期中偏头痛和癫痫发作增加。

本发明的另一个实施方案相应的是通过给予至少一种基于本发明的物质来治疗或预防耐受性的发展和/或断除症状的方法。

本发明另外还涉及一种用于治疗 and/或预防上述人类患者中与类固醇有关或由类固醇引发的情绪障碍的方法，依据该方法给予上述患者至少一种 3β -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-类固醇或 3β -硫酸基- $5\alpha/\delta 5$ -孕烷/孕烯-类固醇。所述类固醇化合物优选地选自 3β , 20β -二羟基- 5α -孕烷， 3β , 20α -二羟基- 5β -孕烷， 3β -羟基- 5β -孕烷-20-酮， 3β , 21 -二羟基- 5β -孕烷-20-酮， 3β -羟基- 5α -孕烷-11, 20 -二酮， 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-乙酸酯和 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-硫酸酯。所述化合物最优选地以适宜的和药学可接受的盐，最优选的

是钠盐的形式应用。

适宜的给药方式是例如下述方式：静脉内给药、经鼻给药、经直肠给药、阴道内给药、经皮给药和口服给药。

对于治疗多种 CNS 功能紊乱和作为抗麻醉剂使用，有效化合物或化合物优选地经静脉给药。

根据本发明适宜的静脉给药剂量区间是每公斤体重大约 0.2 至大约 200mg，优选地是每公斤体重大约 20 至大约 100mg。

如上所述，所述组合物的制剂可根据正常的药理学程序进行改造和调整。另外，所述剂量将根据给药方式，要治疗的具体病症或期望的效果，患者的性别、年龄、体重和健康状况，和其他可能的因素由治疗医师评估后作相应的变化。

另外本发明还包括用于治疗和/或预防人类患者的与类固醇有关或由类固醇引发的 CNS 功能紊乱的方法，依据该方法给予上述患者药理学和生理学上可接受的剂量的一种或多种 3β -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-类固醇（见表 2）。所述类固醇化合物优选地选自 $3\beta, 20\beta$ -二羟基- 5α -孕烷， $3\beta, 20\alpha$ -二羟基- 5β -孕烷， 3β -羟基- 5β -孕烷-20-酮， $3\beta, 21$ -二羟基- 5β -孕烷-20-酮， 3β -羟基- 5α -孕烷-11, 20-二酮， 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-乙酸酯和 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-硫酸酯。所述化合物最优选地以适宜的和药理学可接受的盐，最优选的是钠盐的形式应用。

由 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇的直接作用导致的症状和病症的例子有镇静、疲倦、记忆障碍、学习障碍、运动功能障碍、笨拙、胃口增加和对食物的强烈欲望、情绪消极如紧张、易怒和抑郁，这些是经前综合征和癫痫小发作恶化中的主要症状。

由长时间（若干天）与 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇接触后耐受性发展所导致的病症和症状有压力敏感、注意力集中困难、与压力或月经周期相关的注意力集中困难、睡眠障碍、疲倦、冲动失控和抑郁。 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇还增腔药物依赖性。依据本发明，通过给予上述患者至少一种 3β -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-类固醇或 3β -硫酸基- $5\alpha/\delta$ -孕烷/孕烯-类固醇可以预防、缓解或治疗这些病症或症状。所述类固醇化合物优选地选自 $3\beta, 20\beta$ -二羟基- 5α -孕烷， $3\beta, 20\alpha$ -二羟基- 5β -孕烷， 3β -羟基- 5β -孕烷-20-酮， $3\beta, 21$ -二羟基- 5β -孕烷

-20-酮, 3β -羟基- 5α -孕烷-11,20-二酮, 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-乙酸酯和 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-硫酸酯。所述化合物最优选地以适宜的和药理学可接受的盐, 最优选的是钠盐的形式应用。

持续但较短时间地与 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇接触会导致当这种接触终止时发生断除效应。上述现象发生在行经期间当中断由卵巢黄体产生 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇时。这种断除现象还发生于生产之后(产后)当中断由胎盘产生 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇后。上述相同的现象还被发现存在于当紧张时期结束并且在紧张期间由肾上腺分泌的 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -类固醇被中断时。受上述断除/戒断现象影响的病症的例子是局部性癫痫, 此处患者的癫痫病灶在大脑皮层, 恶化发生于在行经期间的断除时期。这种现象被称为“月经性癫痫”。其他的例子有与月经相关的偏头痛、与压力有关的偏头痛和产后情绪改变。戒断反应是耐受性早期发展的信号。

所述被认为与类固醇有关或由类固醇引发的这类病症的例子包括有: 癫痫、月经周期依赖性癫痫、抑郁、与压力有关的抑郁、偏头痛、疲倦和特别是与压力有关的疲倦、经前综合征、经前烦躁症、与月经周期关联的情绪改变、与月经周期关联的记忆改变、与压力有关的记忆改变、与月经周期关联的注意力集中困难、与月经周期关联的睡眠障碍和疲倦。有确凿证据显示肥胖和食欲增加以及一些平衡失衡形式也是与类固醇有关或由类固醇引发。因而本发明提供了治疗、缓解或预防这些病症的物质和方法。

本发明的一个优选的实施方案针对折磨众多女性的问题提出一种治疗和/或预防人类患者绝经后治疗的副作用的方法, 依据本方法给予上述患者至少一种 3β -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-类固醇或 3β -硫酸基- $5\alpha/\delta 5$ -孕烷/孕烯-类固醇。所述类固醇化合物优选地选自 3β , 20β -二羟基- 5α -孕烷, 3β , 20α -二羟基- 5β -孕烷, 3β -羟基- 5β -孕烷-20-酮, 3β , 21 -二羟基- 5β -孕烷-20-酮, 3β -羟基- 5α -孕烷-11,20-二酮, 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-乙酸酯和 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-硫酸酯。所述化合物最优选地以适宜的和药理学可接受的盐, 最优选的是钠盐的形式应用。

本发明的另一个优选的实施方案提供了有关治疗和/或预防人类患者口服避孕药的副作用的方法, 在该治疗中给予上述患者至少一种 3

β -羟基-5 α / β -孕烷-类固醇或 3 β -硫酸基-5 α / δ 5-孕烷/孕烯-类固醇。所述类固醇化合物优选地选自 3 β , 20 β -二羟基-5 α -孕烷, 3 β , 20 α -二羟基-5 β -孕烷, 3 β -羟基-5 β -孕烷-20-酮, 3 β , 21-二羟基-5 β -孕烷-20-酮, 3 β -羟基-5 α -孕烷-11, 20-二酮, 3 β -羟基-5 α -孕烷-20-酮-乙酸酯和 3 β -羟基-5 α -孕烷-20-酮-硫酸酯。所述化合物最优选地以适宜的和药學可接受的盐, 最优选的是钠盐的形式应用。

在本发明中, 优选地将至少一种上面举例说明的 3 β -羟基-5 α / β -孕烷-类固醇或 3 β -硫酸基-5 α / δ 5-孕烷/孕烯-类固醇的有效组合与口服避孕药一起给药于患者。经鼻或经皮给药也是适宜的给药方式。

本发明的一个特殊的实施方案提供了一种药物组合物, 其包括一种口服避孕药和一种治疗学适宜剂量的至少一种能阻断 3 α -羟基-孕烷-类固醇对人 GABA-A 受体作用的化学化合物, 其中所述化合物在 3 β 位具有氢供体, 该氢供体以选自羟基和硫酸基的基团形式存在。所述化合物优选地选自 3 β , 20 β -二羟基-5 α -孕烷, 3 β , 20 α -二羟基-5 β -孕烷, 3 β -羟基-5 β -孕烷-20-酮, 3 β , 21-二羟基-5 β -孕烷-20-酮, 3 β -羟基-5 α -孕烷-11, 20-二酮, 3 β -羟基-5 α -孕烷-20-酮-乙酸酯和 3 β -羟基-5 α -孕烷-20-酮-硫酸酯。所述化合物最优选地以适宜的和药學可接受的盐, 最优选的是钠盐的形式应用。

另外在上述实施方案的范围中, 所述能阻断 3 α -羟基-孕烷-类固醇对人 GABA-A 受体作用的化学化合物的剂量优选地调节至紧张期或经期中的内源性类固醇的水平。依据本发明, 能阻断 3 α -羟基-孕烷-类固醇对人 GABA-A 受体作用的化学化合物可包含于口服避孕药中, 这不但为了减轻或消除口服避孕药的副作用, 也为了减轻或消除内源性类固醇周期性改变引发的任何不期望的作用。

一般而言, 本发明包括 3 β -羟基-5 α / β -孕烷-类固醇或 3 β -硫酸基-5 α / δ 5-孕烷/孕烯-类固醇, 特别是 3 β , 20 β -二羟基-5 α -孕烷, 3 β , 20 α -二羟基-5 β -孕烷, 3 β -羟基-5 β -孕烷-20-酮, 3 β , 21-二羟基-5 β -孕烷-20-酮, 3 β -羟基-5 α -孕烷-11, 20-二酮, 3 β -羟基-5 α -孕烷-20-酮-乙酸酯和 3 β -羟基-5 α -孕烷-20-酮-硫酸酯单独或联合用于制造治疗或预防任何一种与 3 α -羟基-5 α / β -孕烷-类

固醇有关或由其引发的功能紊乱的药物的应用，所述功能紊乱特别包括：癫痫、月经周期依赖性癫痫、抑郁、与压力有关的抑郁、偏头痛、疲倦和特别是与压力有关的疲倦、经前综合征、经前烦躁症、与月经周期关联的情绪改变、与月经周期关联的记忆改变、与压力有关的记忆改变、与月经周期关联的注意力集中困难、与月经周期关联的睡眠障碍和疲倦。所述化合物优选地以适宜的和药学可接受的盐，最优选的是钠盐的形式应用。

实施例

本发明以体外试验为基础进行以确定 3β -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-类固醇或 3β -硫酸基- $5\alpha/\delta 5$ -孕烷/孕烯-类固醇对 3α -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷-类固醇的阻断作用。本发明人已计划马上将所述体外试验的结果在体内试验加以证实。一项动物实验已显示在活体试验动物中存在所述令人吃惊的阻断作用。

皮质组织匀浆研究

在这些研究中来自成年雄性大鼠的皮质组织在缓冲液中均质化。经此处理后形成小囊泡的悬浮液，所述囊泡的表面具有 GABA-A 受体。当放射性的氯离子加入到该悬浮液中时，一定数量的氯离子会进入所述囊泡。该数量与 GABA-A 受体的开放多少有关。开放该受体的药物将增加氯离子进入囊泡的数量，该数量与所述药物的剂量有关。相似的，关闭 GABA-A 受体的药物将降低进入囊泡的氯离子的数量。囊泡外的所述标记的氯离子经洗涤除去并与囊泡内的氯离子分离。然后在流体闪烁器中测定囊泡内经放射性标记的氯离子的数量并绘制曲线图。

在每个试验中，用不断增加 GABA 剂量的对照实验来确定组织样品工作正常。图 1 显示了这些对照实验的结果。通过加入递增剂量的 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮作为第二对照来增强 $10\mu\text{M}$ GABA 的作用。图 2 显示了这些对照实验的结果。在图 2 中显示了一个阻断类固醇的例子。可以注意到 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮的作用被阻断并且进入的氯离子的数量与使用 $10\mu\text{M}$ GABA 本身时的数量相比无差别。

表 3 给出了 3β -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷或 3β -硫酸基- $5\alpha/\delta 5$ -孕烷/孕烯-类固醇所显示阻断作用的概要。其中一种类固醇， 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮，UC1010，先前已在专利申请 W099/45931 中公开，其引入本文仅为了完整的目的。另一种类固醇即 3β -羟基- $\delta 5$ -孕烯-20-

酮，硫酸酯，钠盐（UC1018）具有对包括 GABA-A 受体在内的其他 CNS 受体的另外的作用，因而其不适于作为用于人的药物治疗，其引入本文仅为了完整的目的。

表 3 显示当仅用已知的 GABA-A 激动剂 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮试验时通过 GABA-A 受体的氯离子摄取量的结果。另外它还显示了 3β -羟基和 3β -硫酸基-孕烷/孕烯-类固醇对由 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮引发的氯离子摄取产生改变的阻断作用。以该情况下仅用 $10\mu\text{M}$ GABA 而无 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮处理得到的摄取量为计算值 100%，所述阻断作用以与其相比百分比改变来表示。值得注意的是给予一定剂量的 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮，氯离子摄取量的平均增加量是 167.7%，然而加入拮抗剂后的改变与 100% 值无显著性差异。这显示 3β -羟基- $5\alpha/\beta$ -孕烷或 3β -硫酸基- $5\alpha/\delta 5$ -孕烷/孕烯-类固醇有效地阻断了 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮的作用。

在所有试验中 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮以递增的剂量给予，1=0，2=50，3=100，4=150，5=200，6=1000，7=3000nM + $10\mu\text{M}$ GABA + $30\mu\text{M}$ 的相互作用的类固醇。H=高，S=显著，NS=不显著。通过重复测定 ANOVA 随后作 *t*-test 显著性差异检验进行统计学检验。

表 3. 被测试的类固醇对 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮的阻断作用, 由测量通过 GABA-A 受体的氯离子摄取量的改变得到

类固醇	相对于单独的 $10\mu\text{M}$ GABA 的 平均 (SEM) 氯 离子摄取量 百分比	与 3α -羟基- 5α - 孕烷-20-酮相 比的显著性差异	从 0 nM 3α - 羟基- 5α -孕烷 -20-酮开始的 组内变化
具有激动剂作用的参考类固醇: 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮	167.7(13)	--	剂量 3,5,6,7 = S
1) 3β -, 20β -二羟基- 5α -孕烷, CAS 516-53-0, 产品名称 UC1011	81.9(19)	0.001	所有剂量 = NS
2) 3β -, 20α -二羟基- 5β -孕烷, CAS 80-90-0, 产品名称 US1013	84.2(22)	0.003	所有剂量 = NS
3) 3β -羟基- 85 -孕烯-20-酮, 硫酸酯, 钠盐, CAS 1852-38-6 UC1018	64.7(23)	0.001	所有剂量 = NS
4) 3β -羟基- 5β -孕烷-20-酮 CAS 128-21-2, 产品名称 UC1014	92.9(22)	0.012	所有剂量 NS
5) 3β -, 21 -二羟基- 5β -孕烷-20-酮, 产品名称 UC1015	102.7(22)	0.017	所有剂量 = NS
6) 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮, 硫酸酯, 钠盐, 产品名称 UC1016	109.8(19)	0.018	所有剂量 = NS
7) 3β -羟基- 5α -孕烷-11, 20-二酮 产品名称 UC1017	116.9(19)	0.036	所有剂量 = NS
8) 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮, CAS 516-55-2, 产品名称 UC1010	104.4(13)	0.002	剂量 7 = S H 其余剂量 = NS
9) 3β -羟基- 5α -孕烷-20-酮-乙酸酯, $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$ CAS 906-83-2, 产品名称 UC1012	110.9(16)	0.014	剂量 7 = S H, 其余剂量 = NS

动物体内研究

已经进行了应用莫里斯水迷宫模型的动物研究。在莫里斯水迷宫模型中, 可以观察到实验动物的学习能力。所述实验动物, 通常是大鼠, 被置于装有水的容器中, 该容器在一个位置装有平台。所述平台稍稍低于水面, 大鼠必须游泳直至发现平台。在接下来的试验期间, 大鼠将通过观察屋子墙壁上的记号学习平台的位置。已知学习过程可受给予 CNS 抑制性 3α -羟基-孕烷-类固醇的消极影响。(Johansson I. M., Birzniece V., Lindblad C., Olsson T. 和 Bäckström T. (2002))

别孕烯醇酮抑制莫里斯水迷宫中的学习(Allopregnanolone inhibits learning in the Morris water maze.) Brain Res 934, 125-131)。

上述结果(图3)显示,通过给予本发明化合物可以消除或减轻这种消极作用。有关试验操作使用 3α -羟基-孕烷-20-酮作为学习干扰剂(CAS no. 516-54-1, 表1)和 $3\beta, 20\beta$ -二羟基- 5α -孕烷, UC1011, (CAS 516-53-0, 表2和3)作为阻断剂。每日给大鼠($n=46$)注射(静脉注射) $3\beta, 20\beta$ -二羟基- 5α -孕烷, UC1011 20mg/kg ($n=14$), 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮 2mg/kg ($n=14$), 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮 + $3\beta, 20\beta$ -二羟基- 5α -孕烷, UC1011 2:20mg/kg ($n=14$), 或赋形剂($n=4$)。动物每日进行4次游泳试验,每次最长游泳时间为120秒。大鼠在6天的 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮注射后开始游泳8分钟。通过摄像机监测大鼠的行为并运用方差分析(ANOVA)分析数据,随后进行此后的试验。

如之前所示,化合物 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮可抑制有关空间的学习。 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮组发现平台的潜伏期在技能训练6天后大于80秒。注射了 $3\beta, 20\beta$ -二羟基- 5α -孕烷, UC1011+ 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮混合物的大鼠与 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮组相比潜伏期较短($p<0.05$ 第4-6天),显示此组中的大鼠能够学习。只接受 $3\beta, 20\beta$ -二羟基- 5α -孕烷, UC1011 的组学习发现平台与对照组(赋形剂)一样快,并比 3α -羟基- 5α -孕烷-20-酮处理的大鼠快($p<0.05$ 第3-6天)。在上述4个组中速度无显著性差异(图3)。

虽然本发明已描述了有关的优选实施方案,其构成了本发明人目前已知的最佳方案,应该说明的是对于本领域一般技术人员所作的显而易见的各种各样的改变和修饰没有超出本发明的范围,而本发明的范围列于本文所附的权利要求中。

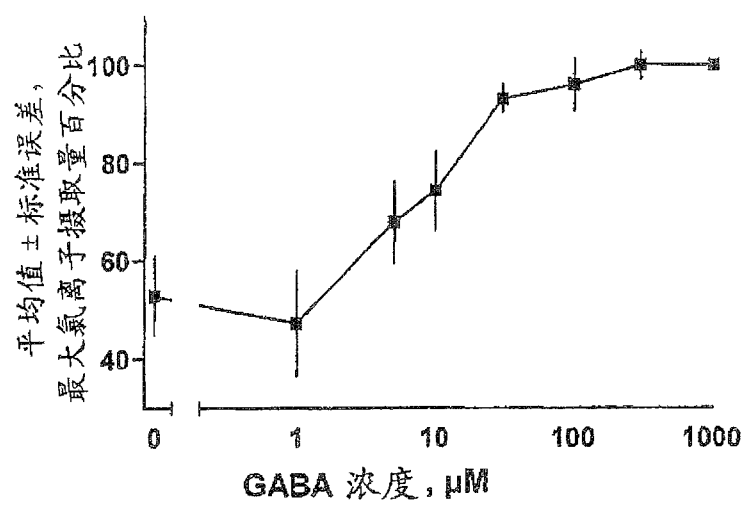


图 1

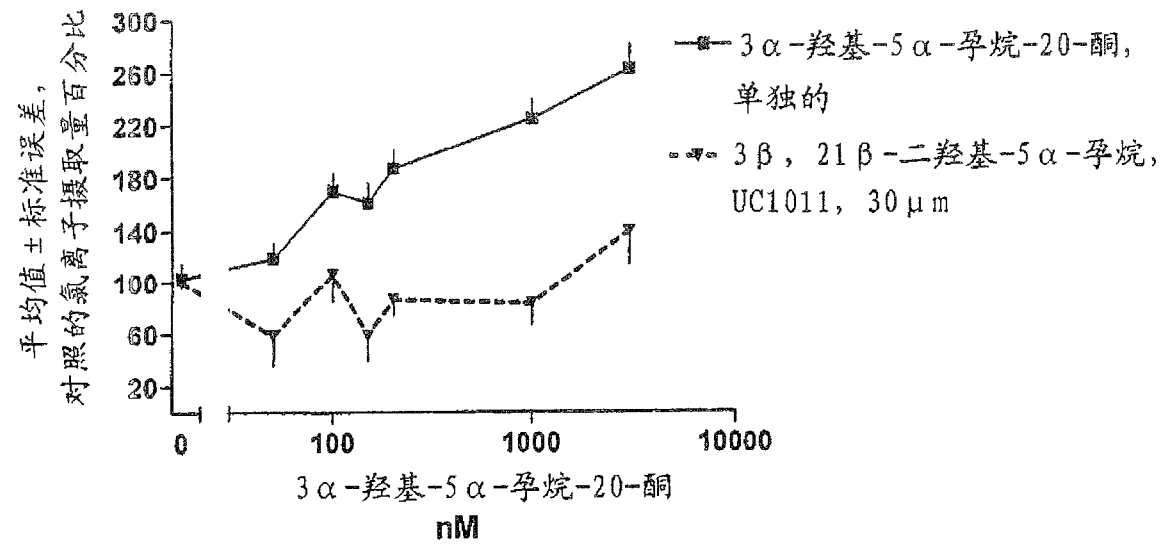


图 2

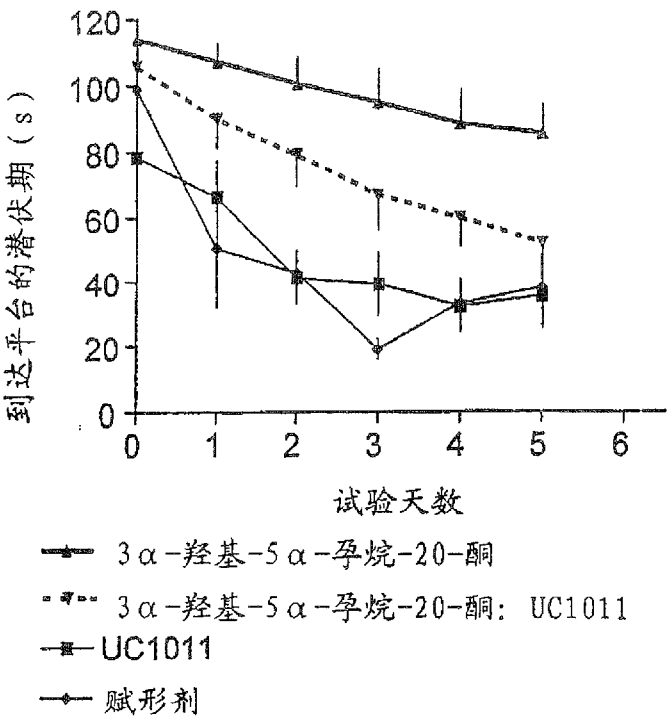


图 3