

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/46
A61K 31/4418 A61P 25/22



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02814187.3

[43] 公开日 2004 年 9 月 15 日 [11] 公开号 CN 1529600A

[22] 申请日 2002.7.15 [21] 申请号 02814187.3
[30] 优先权
[32] 2001. 7.20 [33] US [31] 60/306, 692
[86] 国际申请 PCT/IB2002/002847 2002.7.15
[87] 国际公布 WO2003/009848 英 2003.2.6
[85] 进入国家阶段日期 2004.1.14
[71] 申请人 辉瑞产品公司
地址 美国康涅狄格州
[72] 发明人 布赖恩·S·布朗克
玛丽·A·希克曼
卡罗琳·R·基尔罗伊

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 赵仁临 张平元

权利要求书 13 页 说明书 21 页

[54] 发明名称 NK-1 受体拮抗剂在改变狗、猫和马的不需要行为中的用途

[57] 摘要
本发明涉及陪伴动物异常焦虑行为的治疗方法，该方法包括根据陪伴动物的需要对其给药治疗有效量的 NK-1 受体拮抗剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 陪伴动物异常焦虑行为的治疗方法,该方法包括根据陪伴动物的需要对其给药治疗有效量的NK-1受体拮抗剂。
- 5 2. 权利要求1所述的方法,其中所述的异常焦虑行为选自发声、活动过强、破坏、睡眠异常、喂养异常、饮水异常、理毛行为异常、排泄异常、异常性恐惧和恐怖症,以及群体活动障碍组成的组。
3. 权利要求1所述的方法,其中所述的陪伴动物选自狗、猫和马组成的组。
- 10 4. 权利要求1所述的方法,其中所述的NK-1受体拮抗剂选自下列化合物组成的组:
- (2S,3S)-3-(5-叔丁基-2-甲氧基苄基)氨基-2-(3-三氟甲氧基-苯基)哌啶;
- (2S,3S)-3-(2-异丙氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
- (2S,3S)-3-(2-乙氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
- 15 (2S,3S)-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)-氨基-2-苯基哌啶;
- (2S,3S)-3-(5-叔丁基-2-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苯基哌啶;
- 2-(二苯基甲基)-N-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基-苯基)甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-胺;
- (2S,3S)-3-[5-氯-2-(2,2,2-三氟乙氧基)-苄基]氨基-2-苯基哌啶;
- 20 (2S,3S)-3-(5-叔丁基-2-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苯基哌啶;
- (2S,3S)-3-(2-异丙氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苯基哌啶;
- (2S,3S)-3-(2-二氟甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)-氨基-2-苯基哌啶;
- (2S,3S)-2-苯基-3-[2-(2,2,2-三氟乙氧基苄基)-氨基哌啶];
- (2S,3S)-2-苯基-3-(2-三氟甲氧基苄基)]氨基哌啶;
- 25 顺式-3-(2-氯苄氨基)-2-苯基哌啶;
- 顺式-3-(2-三氟甲基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
- 顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(2-氟苯基)-哌啶;
- 顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(2-氯苯基)-哌啶;
- 顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(2-甲基苯基)-哌啶;
- 30 顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(3-甲氧基苯基)-哌啶;
- 顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(3-氟苯基)-哌啶;

- 顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(3-氟苯基)-哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(3-甲基苯基)-哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(4-氟苯基)-哌啶;
5 顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(3-噻吩基)-哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基氮杂环庚烷;
3-(2-甲氧基苄氨基)-4-甲基-2-苯基哌啶;
3-(2-甲氧基苄氨基)-5-甲基-2-苯基哌啶;
3-(2-甲氧基苄氨基)-6-甲基-2-苯基哌啶;
10 (2S,3S)-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(5-乙氧羰基戊-1-基)-3-(2-甲氧基苄基-氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(6-羟基-己-1-基)-3-(2-甲氧基苄基-氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(4-羟基-4-苯基丁-1-基)-3-(2-甲氧基-苄氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(4-氧代-4-苯基丁-1-基)-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
15 (2S,3S)-1-(5,6-二羟基己-1-基)-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
顺式-3-(5-氟-2-甲氧基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
(2S,3S)-1-[4-(4-氟苯基)-4-氧代-丁-1-基]-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
20 (2S,3S)-1-[4-(4-氟苯基)-4-羟基丁-1-基]-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基-5-甲基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
(2S,3S)-1-(4-苯甲酰氨基丁-1-基)-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基萘-1-基甲氨基)-2-苯基-哌啶;
(2S,3S)-3-(2-甲氧基苄氨基)-1-(5-N-甲基-甲酰氨基戊-1-基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(4-氟基丁-1-基)-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
25 (2S,3S)-1-[4-(2-萘酰氨基)丁-1-基]-3-(2-甲氧基-苄氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(5-苯甲酰氨基戊-1-基)-3-(2-甲氧基苄基-氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(5-氨基戊-1-基)-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-3-(5-氟-2-甲氧基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
(2S,3S)-3-(2,5-二甲氧基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
30 顺式-3-(3,5-二氟-2-甲氧基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
顺式-3-(4,5-二氟-2-甲氧基苄氨基)-2-苯基-哌啶;

- 顺式-3-(2,5-二甲氧基苄氨基)-1-[4-(4-氟苄基)-4-氧代-丁-1-基]-2-苯基哌啶;
 顺式-3-(5-氯-2-甲氧基苄氨基)-1-(5,6-二羟基己-1-基)-2-苯基哌啶;
 顺式-1-(5,6-二羟基己-1-基)-3-(2,5-二甲氧基-苄氨基)-2-苯基哌啶;
 5 顺式-2-苯基-3-[2-(丙-2-基氧基)苄氨基]哌啶;
 顺式-3-(2,5-二甲氧基苄基)氨基-2-(3-甲氧基-苄基)哌啶盐酸盐;
 顺式-3-(5-氯-2-甲氧基苄基)氨基-2-(3-甲氧基-苄基)哌啶二盐酸盐;
 顺式-3-(5-氯-2-甲氧基苄基)氨基-2-(3-氯-苄基)哌啶二盐酸盐;
 3-(2-甲氧基苄氨基)-2,4-二苯基哌啶;
 10 顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基吡咯烷;
 (2S,3S)-3-(5-乙基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
 (2S,3S)-3-(5-正丁基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
 (2S,3S)-3-(2-甲氧基-5-正丙基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
 (2S,3S)-3-(5-异丙基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
 15 (2S,3S)-3-(5-仲丁基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
 (2S,3S)-3-(5-叔丁基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
 (2S,3S)-3-(2-甲氧基-5-苄基苄基)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-苯基哌啶-3-基氨基甲基)苯基]-甲基酰胺;
 20 N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-N-[4-甲氧基-3-((2S,3S)-2-苯基哌啶-3-基-氨基甲基)苯基]-甲磺酰胺;
 {5-[(4,5-二甲基噻唑-2-基)甲氨基]-2-甲氧基苄基}-((2S,3S)-2-苯基哌啶-3-基)胺;
 {5-(4,5-二甲基噻唑-2-基氨基)-2-甲氧基苄基}-((2S,3S)-2-苯基哌啶-3-基
 25 胺;
 4,5-二甲基噻唑-2-磺酸甲基-[3-((2S,3S)-2-苯基哌啶-3-基氨基-甲基)-4-三氟甲氧基苄基]-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-3-基氨基甲基)苯基]-甲基酰胺;
 30 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-氨基甲基)苯基]-异丙基酰胺;

- 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-甲基)苯基]-异丙基酰胺;
- 2,4-二甲基噻唑-5-磺酸[4-甲氧基-3-((2S,3S)-2-苯基哌啶-3-基氨基甲基)苯基]-异丁基酰胺;
- 5 2,4-二甲基噻唑-5-磺酸[4-异丙氧基-3-((2S,3S)-2-苯基哌啶-3-基氨基甲基)苯基]-异丁基酰胺;
- (2S,3S)-N-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环-[2.2.2]辛-3-胺;
- (2S,3S)-N-(5-叔丁基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环
- 10 [2.2.2]辛-3-胺;
- (2S,3S)-N-(5-甲基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环 [2.2.2]辛-3-胺;
- (2S,3S)-N-(5-乙基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环 [2.2.2]辛-3-胺;
- 15 (2S,3S)-N-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环 [2.2.2]辛-3-胺;
- (2S,3S)-N-(5-仲丁基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环 [2.2.2]辛-3-胺;
- (2S,3S)-N-(5-正丙基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环
- 20 [2.2.2]辛-3-胺;
- (3R,4S,5S,6S)-N,N-二乙基-5-(5-异丙基-2-甲氧基-苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酰胺;
- (3R,4S,5S,6S)-N,N-二乙基-5-(2,5-二甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酰胺;
- 25 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-异丙基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环 [2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-2-甲硫基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环 [2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-二甲氧基苄氨基)-6-二苯基-甲基-1-氮杂二环-
- 30 [2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环

- [2.2.2]辛烷-3-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(5-乙基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- [2.2.2]辛烷-3-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-正丙基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- 5 [2.2.2]辛烷-3-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(5-仲丁基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- [2.2.2]辛烷-3-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-甲基-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- 10 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基亚硫酸基苄基-氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基-氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基磺酰基苄基-氨基)-6-二苯基甲基-1-氮
- 15 杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(5-二甲氨基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(5-异丙基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- [2.2.2]辛烷-2-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲硫基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- 20 [2.2.2]辛烷-2-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-二甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环 [2.2.2]辛烷-2-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- 25 [2.2.2]辛烷-2-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(5-乙基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- [2.2.2]辛烷-2-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-正丙基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- [2.2.2]辛烷-2-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(5-仲丁基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- 30 [2.2.2]辛烷-2-甲酸;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-甲基-甲磺酰氨基-2-甲氧基苄基-氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-甲酸;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基亚磺酰基苄基-氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-甲酸;

5 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基-氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-甲酸;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基磺酰基苄基-氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-甲酸; 和

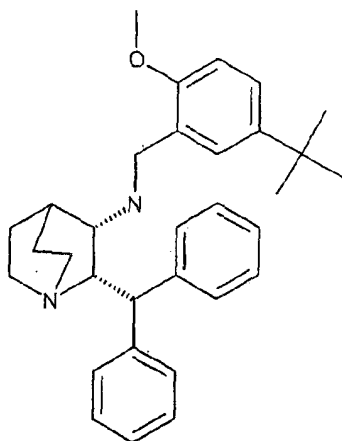
10 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-二甲氨基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-甲酸;

或其药物上可接受的盐。

5. 权利要求1所述的方法, 其中所述的NK-1受体拮抗剂是通式1、通式2的化合物或其药物上可接受的盐:

15

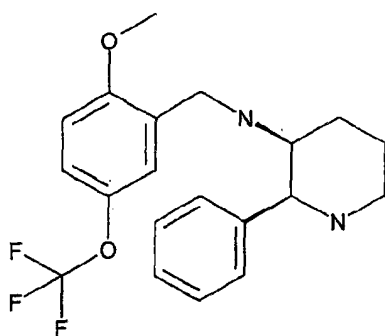
20



通式 1

25

30



通式 2

6. NK-1 受体拮抗剂在制备治疗陪伴动物异常焦虑行为的药物组合物中的用途。

7. 通过测定在狗中的抗焦虑活性筛选测试化合物的方法，该方法包括下列步骤：(a) 选择表现出焦虑行为的狗；(b) 对所述的狗给药所述的测试化合物；(c) 将所述狗脱离其它狗和人的视野；(d) 测定第一时间期限，所述的第一时间期限是固定期限中表现出焦虑行为的分离期限内的时间；和 (e) 比较第一时间期限与第二时间期限，其中所述的第二时间期限是所述狗不接受测试化合物至少 48 小时时狗表现出焦虑行为的固定期限中分离期限内的时间；其中如果所述的第一时间期限少于所述的第二时间期限，那么确定所述测试化合物具有抗焦虑活性。

8. 权利要求 7 所述的方法，其中所述的异常焦虑行为选自发声、活动过强、破坏、睡眠异常、喂养异常、饮水异常、理毛行为异常、排泄异常、异常性恐惧和恐怖症以及群体活动障碍组成的组。

9. 陪伴动物异常焦虑行为的治疗方法，该方法包括：评价陪伴动物的异常焦虑行为表现；确定陪伴动物表现出异常焦虑行为且由此需要治疗；并将治疗有效量的 NK-1 受体拮抗剂对所述陪伴动物给药足以减轻或消除异常焦虑行为的时间。

10. 权利要求 9 所述的方法，其中所述的异常焦虑行为选自发声、活动过强、破坏、睡眠异常、喂养异常、饮水异常、理毛行为异常、排泄异常、异常性恐惧和恐怖症以及群体活动障碍组成的组。

11. 权利要求 9 所述的方法，其中所述的陪伴动物选自狗、猫和马组成的组。

12. 权利要求 9 所述的方法，其中所述的 NK-1 受体拮抗剂选自下列化合物组成的组：

(2S,3S)-3-(5-叔丁基-2-甲氧基苄基)氨基-2-(3-三氟甲氧基苄基)哌啶；
(2S,3S)-3-(2-异丙氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苄基-哌啶；
(2S,3S)-3-(2-乙氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苄基-哌啶；
(2S,3S)-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)-氨基-2-苄基哌啶；
(2S,3S)-3-(5-叔丁基-2-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苄基哌啶；
2-(二苄基甲基)-N-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基-苄基)甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-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-2-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-3-(2-异丙氧基-5-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-3-(2-二氟甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)-氨基-2-苯基哌啶;
5 (2S,3S)-2-苯基-3-[2-(2,2,2-三氟乙氧基苄基)-氨基哌啶;
(2S,3S)-2-苯基-3-(2-三氟甲氧基苄基)]氨基哌啶;
顺式-3-(2-氯苄氨基)-2-苯基哌啶;
顺式-3-(2-三氟甲基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(2-氟苯基)-哌啶;
10 顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(2-氯苯基)-哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(2-甲基苯基)-哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(3-甲氧基苯基)-哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(3-氟苯基)-哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(3-氯苯基)-哌啶;
15 顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(3-甲基苯基)-哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(4-氟苯基)-哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(3-噻吩基)-哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基氮杂环庚烷;
20 3-(2-甲氧基苄氨基)-4-甲基-2-苯基哌啶;
3-(2-甲氧基苄氨基)-5-甲基-2-苯基哌啶;
3-(2-甲氧基苄氨基)-6-甲基-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(5-乙氧羰基戊-1-基)-3-(2-甲氧基苄基-氨基)-2-苯基哌啶;
25 (2S,3S)-1-(6-羟基-己-1-基)-3-(2-甲氧基苄基-氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(4-羟基-4-苯基丁-1-基)-3-(2-甲氧基-苄氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(4-氧代-4-苯基丁-1-基)-3-(2-甲氧基苄基-氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(5,6-二羟基己-1-基)-3-(2-甲氧基苄基-氨基)-2-苯基哌啶;
顺式-3-(5-氟-2-甲氧基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
30 (2S,3S)-1-[4-(4-氟苯基)-4-氧代-丁-1-基]-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
啶;

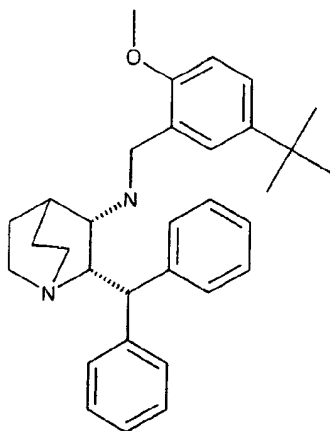
- (2S,3S)-1-[4-[4-氟苯基]-4-羟基丁-1-基]-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基-5-甲基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
(2S,3S)-1-(4-苯甲酰氨基丁-1-基)-3-(2-甲氧基苄基-氨基)-2-苯基哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄基-1-基甲基氨基)-2-苯基-哌啶;
- 5 (2S,3S)-3-(2-甲氧基苄氨基)-1-(5-N-甲基-甲酰氨基戊-1-基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(4-氟基丁-1-基)-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-[4-(2-萘酰氨基)丁-1-基]-3-(2-甲氧基-苄氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(5-苯甲酰氨基戊-1-基)-3-(2-甲氧基苄基-氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(5-氨基戊-1-基)-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
- 10 (2S,3S)-3-(5-氟-2-甲氧基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
(2S,3S)-3-(2,5-二甲氧基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
顺式-3-(3,5-二氟-2-甲氧基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
顺式-3-(4,5-二氟-2-甲氧基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
顺式-3-(2,5-二甲氧基苄氨基)-1-[4-(4-氟苯基)-4-氧代-丁-1-基]-2-苯基哌
- 15 啶;
顺式-3-(5-氟-2-甲氧基苄氨基)-1-(5,6-二羟基己-1-基)-2-苯基哌啶;
顺式-1-(5,6-二羟基己-1-基)-3-(2,5-二甲氧基-苄氨基)-2-苯基哌啶;
顺式-2-苯基-3-[2-(丙-2-基氧基)苄氨基]哌啶;
顺式-3-(2,5-二甲氧基苄基)氨基-2-(3-甲氧基-苯基)哌啶盐酸盐;
- 20 顺式-3-(5-氟-2-甲氧基苄基)氨基-2-(3-甲氧基-苯基)哌啶二盐酸盐;
顺式-3-(5-氟-2-甲氧基苄基)氨基-2-(3-氟-苯基)哌啶二盐酸盐;
3-(2-甲氧基苄氨基)-2,4-二苯基哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基吡咯烷;
(2S,3S)-3-(5-乙基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
- 25 (2S,3S)-3-(5-正丁基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
(2S,3S)-3-(2-甲氧基-5-正丙基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
(2S,3S)-3-(5-异丙基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
(2S,3S)-3-(5-仲丁基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
(2S,3S)-3-(5-叔丁基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
- 30 (2S,3S)-3-(2-甲氧基-5-苄基苄基)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-苯基哌啶-3-基氨基甲基)

- 苯基]-甲基酰胺;
- N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-N-[4-甲氧基-3-((2S,3S)-2-苯基哌啶-3-基-氨基甲基)苯基]-甲磺酰胺;
- {5-[(4,5-二甲基噻唑-2-基)甲氨基]-2-甲氧基苄基}-((2S,3S)-2-苯基哌啶-3-基)胺;
- 5 {5-(4,5-二甲基噻唑-2-基氨基)-2-甲氧基苄基}-((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-苯基哌啶-3-基氨基-甲基)-4-三氟甲氧基苯基]-酰胺;
- 10 2,4-二甲基噻唑-5-磺酸[4-异丙氧基-3-((2S,3S)-2-苯基哌啶-3-基氨基甲基)苯基]-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-氨基甲基)苯基]-异丙基酰胺;
- 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-甲基)苯基]-异丙基酰胺;
- 15 2,4-二甲基噻唑-5-磺酸[4-甲氧基-3-((2S,3S)-2-苯基哌啶-3-基氨基甲基)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-基氨基甲基)苯基]-异丁基酰胺;
- 20 (2S,3S)-N-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]-辛-3-胺;
- (2S,3S)-N-(5-叔丁基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-胺;
- (2S,3S)-N-(5-甲基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环 [2.2.2]辛-3-胺;
- 25 辛-3-胺;
- (2S,3S)-N-(5-乙基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环 [2.2.2]辛-3-胺;
- (2S,3S)-N-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环 [2.2.2]辛-3-胺;
- 30 (2S,3S)-N-(5-仲丁基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环 [2.2.2]辛-3-胺;

- (2S,3S)-N-(5-正丙基-2-甲氧基苄基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-胺;
- (3R,4S,5S,6S)-N,N-二乙基-5-(5-异丙基-2-甲氧基-苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酰胺;
- 5 (3R,4S,5S,6S)-N,N-二乙基-5-(2,5-二甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酰胺;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-异丙基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-2-甲硫基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- 10 (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-二甲氧基苄氨基)-6-二苯基-甲基-1-氮杂二环- [2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- 15 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-乙基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-正丙基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-仲丁基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- 20 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-甲基-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基亚磺酰基苄基-氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- 25 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基-氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基磺酰基苄基-氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-二甲氨基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- 30 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-异丙基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环

- [2.2.2]辛烷-2-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲硫基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- [2.2.2]辛烷-2-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-二甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- 5 [2.2.2]辛烷-2-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- [2.2.2]辛烷-2-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(5-乙基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- [2.2.2]辛烷-2-甲酸;
10 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-正丙基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- [2.2.2]辛烷-2-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(5-仲丁基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- [2.2.2]辛烷-2-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-甲基-甲磺酰氨基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基
- 15 -1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基亚硫酰基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- [2.2.2]辛烷-2-甲酸;
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- [2.2.2]辛烷-2-甲酸;
20 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基磺酰基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- [2.2.2]辛烷-2-甲酸; 和
(3R,4S,5S,6S)-5-(5-二甲氨基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
- [2.2.2]辛烷-2-甲酸;
或其药物上可接受的盐。
- 25 13. 权利要求 9 所述的方法, 其中所述的 NK-1 受体拮抗剂是通式 1、通式 2 的化合物或其药物上可接受的盐:

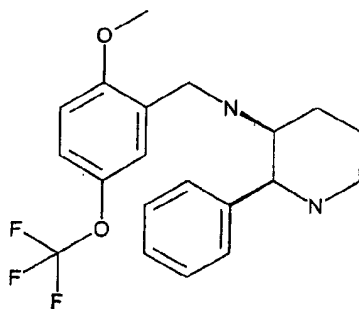
5



10

通式 1

15



通式 2

20

14. 权利要求9所述的方法, 其中将所述的NK-1受体拮抗剂每天给药一次或两次、持续2-4个月。

NK-1 受体拮抗剂在改变狗、猫和 马的不需要行为中的用途

5

发明背景

陪伴动物焦虑行为可以是毁坏情况，即在没有进行治疗的情况下可以选择放弃将它们交给人类社会或避难所、抛弃或实施安乐死。例如，对荷兰动物避难所中狗的研究表明 50%找到新家的狗返回了避难所。参见 J. van der Borg, W. J. Netto 和 D. J. Planta 的"为预测问题行为对动物避难所中狗的行为测试" - *Applied Animal Behaviour Science* 32 (1991), pp. 237-251。对狗返回的一种通常提到的原因是因分离焦虑导致的行为。

焦虑行为可以是某些种类陪伴动物中的常见疾病。例如，据估计在美国的兽医实践中，多达 14%的犬患者表现出一种或多种分离焦虑征兆。K. Overall, "认识犬的分离焦虑"，排泄、破坏和发声是最常见报导的与分离焦虑相关的行为。文献同上。其它与焦虑相关的行为包括流涎、食欲缺乏和昏睡。文献同上。

过度吠声是认可的狗中的问题。Soraya Juarbe-Diaz 已经提示在对患者进行完整评价后通过有限使用治疗精神病的药物治疗过度吠声。S. Juarbe-Diaz, "对家养狗中过度吠声的评价和治疗" - *Progress in Companion Animal Behavior* 27 (1997 年 5 月), pp. 515-532。Juarbe-Diaz 建议在下列精神活性药作为治疗所选择的讨厌的吠声中改善行为的辅助物：阿米替林、丁螺环酮、率丙咪嗪和氟西汀。文献同上。

需要提供药物治疗陪伴动物的异常焦虑行为且由此使患病动物保留在自身的家中或作为宠物。

为了研发治疗异常焦虑行为的药物治疗法，有利的是拥有用于评价试验化合物是否具有抗焦虑活性的准确、可再现和安全的方法。Angels 等研究了作为药物措施的人逃避对神经紧张指示物狗的作用。Angels 等"对指示物狗行为的评价," *Pav. J. Biol. Sci.* 17 (1982 年 4 月 - 6 月), pp. 84-88。Angels 等描述了"人相互作用试验"，其中将阳性和阴性得分指定为不同的包括与人相互作用的的行为。Van der Borg 等教导了一组对避难所中对狗给予的行为试验来

改善狗与未来拥有者之间的竞争。Van der Borg 等在 237 上所述。

速激肽、物质 P、神经激肽 A 和神经激肽 B 是结构相似的认为涉及哺乳动物焦虑行为的神经肽家族的成员。在本领域中已经充分证实了物质 P 和其它速激肽涉及许多疾病的病理生理学特性。例如已经证实物质 P 分别涉及疼痛或偏头痛的传递(参见 B. E. B. Sandberg 等 J. Med. Chem. 25 (1982) 1009)以及诸如焦虑和精神分裂症这样的中枢神经系统疾病、诸如哮喘和类风湿性关节炎这样的呼吸道和炎症疾病、诸如纤维组织炎这样的风湿性疾病和诸如溃疡性结肠炎和局限性回肠炎这样的胃肠道疾病和胃肠道疾患等(参见 D. Regoli 在 "Trends in Cluster Headache" 中所述, 由 F. Sicuteri 等编辑, Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, pp. 85-95 (1987))。

已知物质 P 与神经激肽 1(NK-1)受体结合。已经分离并表征了 NK-1 受体。

正在研发 NK-1 受体拮抗剂用于治疗与速激肽且特别是物质 P 过量或失衡相关的疾病。例如, WO99/07375 中公开了 NK-1 受体拮抗剂在治疗或预防攻击行为中的应用。美国专利 US 6,117, 855 和 WO 98/15277 中公开了 NK-1 受体拮抗剂和抗抑郁药或抗焦虑药治疗焦虑或抑郁症的联合疗法。WO 96/10568 中描述了治疗包括焦虑、抑郁症、精神病和精神分裂症在内的多种疾病的具体的速激肽受体拮抗剂。类似地, WO 00/35915 中公开了治疗诸如焦虑病这样的速激肽介导的疾病的哌嗪衍生物。1998 年 6 月 30 日授权的美国专利 US 5,773, 450 "含氮杂环的氟烷氧基苄氨基衍生物"和 2001 年 4 月 24 日授权的美国专利 US 6,222, 038 "奎宁环衍生物"中鉴定了其它 NK-1 受体拮抗剂。将本文引述的所有专利、论文和其它参考文献的全部内容引入本文作为参考。

尽管已经描述了许多 NK-1 受体拮抗剂且已经认定它们在治疗包括焦虑在内的速激肽相关疾病中的应用,但是并不认为迄今为止已经提供了可以通过给予 NK-1 受体拮抗剂改变的陪伴动物中的具体行为的公开内容。

本发明的一个目的是提供减轻或预防陪伴动物与 NK-1 受体活性相关的不需要的行为的药物疗法。本发明的另一个目的是提供用于治疗陪伴动物异常焦虑行为的药物疗法。

本发明的另一个目的是提供治疗陪伴动物一种或多种下列行为的药物疗法: 发声异常(吠声、哭泣、嗥叫、号叫和哀鸣); 活动过强(跳、踱步、转

- 圈、探索增加、警觉过度和震颤);破坏(嚼碎、挖掘和逃避行为);睡眠异常(睡眠中断、失眠症和睡眠增加);喂养异常(食欲缺乏、食欲障碍和肥胖);饮水异常(烦渴);理毛行为异常(过度舔、嚼碎和啮咬);排泄异常(呕吐、腹泻和多尿);异常性恐惧和恐怖症(大声喧闹、行为过火和大叫)以及群体活动障碍(害怕陌生者、狗和选择的物体)。

5 本发明的另一个目的是提供测定在狗中抗焦虑活性筛选测试化合物的方法。

发明概述

- 10 本发明涉及陪伴动物异常焦虑行为的治疗方法,该方法包括根据陪伴动物的需要对其给予治疗有效量的 NK-1 受体拮抗剂。

- 本发明涉及陪伴动物异常焦虑行为的治疗方法,其中该方法包括:评价陪伴动物的表现出异常焦虑行为;确定陪伴动物表现出异常焦虑行为且由此确定是需要治疗的;并将治疗有效量的 NK-1 受体拮抗剂对所述陪伴动物
- 15 给予足以减轻或消除异常焦虑行为的时间。

本发明还提供了 NK-1 受体拮抗剂在制备用于治疗陪伴动物异常焦虑行为的药物中的应用。

- 本发明还提供了通过在狗中测定抗焦虑活性筛选测试化合物的方法,该方法包括:(a)选择表现出焦虑行为的狗;(b)对所述的狗给予所述的测试化合物;(c)将所述狗脱离其它狗和人的视野;(d)测定第一时间期限,所述的
- 20 第一时间期限是固定期限中表现出焦虑行为的分离期限内的时间;和(e)比较第一时间期限与第二时间期限,其中所述的第二时间期限是所述狗不接受测试化合物至少 48 小时时狗中表现出焦虑行为的固定期限中分离期限内的时间。如果所述的第一时间期限少于所述的第二时间期限,那么确定所述
- 25 测试化合物具有抗焦虑活性。

发明详述

- 本发明涉及陪伴动物异常焦虑行为的治疗方法,该方法包括根据陪伴动物的需要对其给予治疗有效量的 NK-1 受体拮抗剂,其中所述的异常焦虑行
- 30 为诸如有发声、活动过强、破坏、睡眠异常、喂养异常、饮水异常、理毛行为异常、排泄异常、异常性恐惧和恐怖症以及群体活动障碍。

优选本发明涉及治疗陪伴动物发声、活动过强、破坏、喂养异常和排泄异常的方法，该方法包括根据陪伴动物的需要对其给予治疗有效量的 NK-1 受体拮抗剂。

- 更优选本发明涉及治疗陪伴动物发声、活动过强和破坏的方法，该方法
- 5 包括根据陪伴动物的需要对其给予治疗有效量的 NK-1 受体拮抗剂。

根据动物需要对其使用本发明的治疗方法。这类动物表现出一种或多种异常焦虑行为、已经得到评价或诊断为该行为、需要减轻或消除这种行为的治疗且以一定剂量治疗足以减轻或消除这种行为的时间期限。

本文所用的术语"治疗"指的是根据需要减轻或消除患者不需要的行为。

- 10 本文所用的术语"陪伴动物"包括狗、猫和马且优选狗。

所述的 NK-1 受体拮抗剂优选自下列化合物组成的组：

(2S,3S)-3-(5-叔丁基-2-甲氧基苄基)氨基-2-(3-三氟甲氧基苄基)哌啶；

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

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

- 15 (2S,3S)-3-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基)-氨基-2-苄基哌啶；

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

2-(二苄基甲基)-N-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基-苄基)甲基-1-氮杂二环

[2.2.2]辛-3-胺；

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

- 20 (2S,3S)-3-(5-叔丁基-2-三氟甲氧基苄基)氨基-2-苄基哌啶；

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

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

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

(2S,3S)-2-苄基-3-(2-三氟甲氧基苄基)]氨基哌啶；

- 25 顺式-3-(2-氯苄氨基)-2-苄基哌啶；

顺式-3-(2-三氟甲基苄氨基)-2-苄基-哌啶；

顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(2-氟苄基)-哌啶；

顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(2-氯苄基)-哌啶；

顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(2-甲基苄基)-哌啶；

- 30 顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(3-甲氧基苄基)-哌啶；

顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(3-氟苄基)-哌啶；

- 顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(3-氟苯基)-哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(3-甲基苯基)-哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(4-氟苯基)-哌啶;
5 顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-(3-噻吩基)-哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基氮杂环庚烷;
3-(2-甲氧基苄氨基)-4-甲基-2-苯基哌啶;
3-(2-甲氧基苄氨基)-5-甲基-2-苯基哌啶;
3-(2-甲氧基苄氨基)-6-甲基-2-苯基哌啶;
10 (2S,3S)-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(5-乙氧羰基戊-1-基)-3-(2-甲氧基苄基-氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(6-羟基-己-1-基)-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(4-羟基-4-苯基丁-1-基)-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(4-氧代-4-苯基丁-1-基)-3-(2-甲氧基苄基-氨基)-2-苯基哌啶;
15 (2S,3S)-1-(5,6-二羟基己-1-基)-3-(2-甲氧基苄基-氨基)-2-苯基哌啶;
顺式-3-(5-氟-2-甲氧基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
(2S,3S)-1-[4-(4-氟苯基)-4-氧代-丁-1-基]-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基-5-甲基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
20 (2S,3S)-1-(4-苯甲酰氨基丁-1-基)-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基萘-1-基甲氨基)-2-苯基-哌啶;
(2S,3S)-3-(2-甲氧基苄氨基)-1-(5-N-甲基-甲酰氨基戊-1-基)-2-苯基哌啶;
25 (2S,3S)-1-(4-氰基丁-1-基)-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-[4-(2-萘酰氨基)丁-1-基]-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(5-苯甲酰氨基戊-1-基)-3-(2-甲氧基苄基-氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-1-(5-氨基戊-1-基)-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基哌啶;
(2S,3S)-3-(5-氟-2-甲氧基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
30 (2S,3S)-3-(2,5-二甲氧基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
顺式-3-(3,5-二氟-2-甲氧基苄氨基)-2-苯基-哌啶;

- 顺式-3-(4,5-二氟-2-甲氧基苄氨基)-2-苯基-哌啶;
顺式-3-(2,5-二甲氧基苄氨基)-1-[4-(4-氟苯基)-4-氧代-丁-1-基]-2-苯基哌啶;
顺式-3-(5-氯-2-甲氧基苄氨基)-1-(5,6-二羟基己-1-基)-2-苯基哌啶;
5 顺式-1-(5,6-二羟基己-1-基)-3-(2,5-二甲氧基-苄氨基)-2-苯基哌啶;
顺式-2-苯基-3-[-2(丙-2-基氧基)苄氨基]哌啶;
顺式-3-(2,5-二甲氧基苄基)氨基-2-(3-甲氧基-苯基)哌啶盐酸盐;
顺式-3-(5-氯-2-甲氧基苄基)氨基-2-(3-甲氧基-苯基)哌啶二盐酸盐;
顺式-3-(5-氯-2-甲氧基苄基)氨基-2-(3-氯-苯基)哌啶二盐酸盐;
10 3-(2-甲氧基苄氨基)-2,4-二苯基哌啶;
顺式-3-(2-甲氧基苄氨基)-2-苯基吡咯烷;
(2S,3S)-3-(5-乙基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
(2S,3S)-3-(5-正丁基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
(2S,3S)-3-(2-甲氧基-5-正丙基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
15 (2S,3S)-3-(5-异丙基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
(2S,3S)-3-(5-仲丁基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
(2S,3S)-3-(5-叔丁基-2-甲氧基苄基)氨基-2-苯基-哌啶;
(2S,3S)-3-(2-甲氧基-5-苯基苄基)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-苯基哌啶-3-基氨基甲基)
20 苯基]-甲酰胺;
N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-N-[4-甲氧基-3-((2S,3S)-2-苯基哌啶-3-基-氨基甲基)苯基]-甲磺酰胺;
{5-[(4,5-二甲基噻唑-2-基)甲氨基]-2-甲氧基苄基}-((2S,3S)-2-苯基哌啶-3-基)胺;
25 {5-(4,5-二甲基噻唑-2-基氨基)-2-甲氧基苄基}-((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-苯基哌啶-3-基氨基-甲基)-4-三氟甲氧基苯基]-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-基氨基甲基)
30 苯基]-甲基酰胺;
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-氨基甲

- 基)苯基]-异丙基酰胺;
 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- 甲
 基)苯基]-异丙基酰胺;
 2,4-二甲基噻唑-5-磺酸[4-甲氧基-3-((2S,3S)-2-苯基哌啶-3-基氨基甲基)
 5 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-基氨基甲基)
 苯基]-异丁基酰胺;
 (2S,3S)-N- (5-异丙基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环
 [2.2.2]辛-3-胺;
 10 (2S,3S)-N-(5-叔丁基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环
 [2.2.2]辛-3-胺;
 (2S,3S)-N-(5-甲基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环 [2.2.2]
 辛-3 胺;
 (2S,3S)-N-(5-乙基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环 [2.2.2]
 15 辛-3-胺;
 (2S,3S)-N-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环
 [2.2.2]辛-3 -胺;
 (2S,3S)-N-(5-仲丁基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环
 [2.2.2]辛-3-胺;
 20 (2S,3S)-N-(5-正丙基-2-甲氧基苯基)甲基-2-二苯基甲基-1-氮杂二环
 [2.2.2]辛-3-胺;
 (3R,4S,5S,6S)-N,N-二乙基-5-(5-异丙基-2-甲氧基-苄氨基)-6-二苯基甲基
 -1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酰胺;
 (3R,4S,5S,6S)-N,N-二乙基-5-(2,5-二甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮
 25 杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酰胺;
 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-异丙基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
 [2.2.2]辛烷-3-甲酸;
 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-2-甲硫基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
 [2.2.2]辛烷-3-甲酸;
 30 (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-二甲氧基苄氨基)-6-二苯基-甲基-1-氮杂二环- [2.2.2]
 辛烷-3-甲酸;

- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-乙基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- 5 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-正丙基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-仲丁基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-甲基-甲磺酰氨基-2-甲氧基-苄氨基)-6-二苯基甲
10 基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基亚磺酰基苄基-氨基)-6-二苯基甲基-1-
氮杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基-氨基)-6-二苯基甲基-1-氮
杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- 15 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基磺酰基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮
杂二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-二甲氨基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂
二环[2.2.2]辛烷-3-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-异丙基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
20 [2.2.2]辛烷-2-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲硫基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
[2.2.2]辛烷-2-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-二甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
[2.2.2]辛烷-2-甲酸;
- 25 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
[2.2.2]辛烷-2-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-乙基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
[2.2.2]辛烷-2-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-正丙基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环
30 [2.2.2]辛烷-2-甲酸;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-仲丁基-2-甲氧基苄氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环

[2.2.2]辛烷-2-甲酸;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-甲基-甲磺酰氨基-2-甲氧基苄基-氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-甲酸;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基亚磺酰基苄基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-甲酸;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-三氟甲氧基苄基-氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-甲酸;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-甲氧基-5-甲基磺酰基苄基-氨基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-甲酸; 和

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-二甲氨基-2-甲氧基苄基)-6-二苯基甲基-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-甲酸;

及其上述化合物的药物上可接受的盐。

下列参考文献都涉及奎宁环、哌啶、乙二胺、吡咯烷和 azanorbornane 衍生物和具有作为可以用于本发明药物方法的 NK-1 受体拮抗剂的活性的相关化合物: 1992 年 11 月 11 日授权的美国专利 US 5,162, 339; 1993 年 8 月 3 日授权的美国专利 US 5,232, 929; 1992 年 11 月 26 日公开的世界专利申请 WO 92/20676; 1993 年 1 月 7 日公开的世界专利申请 WO 93/00331; 1992 年 12 月 10 日公开的世界专利申请 WO 92/21677; 1993 年 1 月 7 日公开的世界专利申请 WO 93/00330; 1992 年 4 月 1 日公开的世界专利申请 WO 93/06099; 1993 年 5 月 27 日公开的世界专利申请 WO 93/10073; 1992 年 4 月 16 日公开的世界专利申请 WO 92/06079; 1992 年 7 月 23 日公开的世界专利申请 WO 92/12151; 1992 年 9 月 17 日公开的世界专利申请 WO 92/15585; 1993 年 5 月 27 日公开的世界专利申请 WO 93/10073; 1993 年 9 月 30 日公开的世界专利申请 WO 93/19064; 1994 年 4 月 28 日公开的世界专利申请 WO 94/08997; 1994 年 3 月 3 日公开的世界专利申请 WO 94/04496; 1994 年 6 月 23 日公开的世界专利申请 WO 94/13663; 1994 年 9 月 15 日公开的世界专利申请 WO 94/20500; 1994 年 7 月 18 日提交的世界专利申请 PCT/IB94/00221; 1994 年 5 月 13 日提交的世界专利申请 PCT/JP94/00781; 1994 年 7 月 5 日提交的世界专利申请 PCT/JP94/01092; 和 1994 年 9 月 13 日提交的世界专利申请 PCT/JP94/01514; 1992 年 12 月 10 日提交的美国专利申请 US 988,653; 1993 年 3 月 4 日提交的美国专利申请 US 026,382; 1993 年 9 月 17 日提交的美国

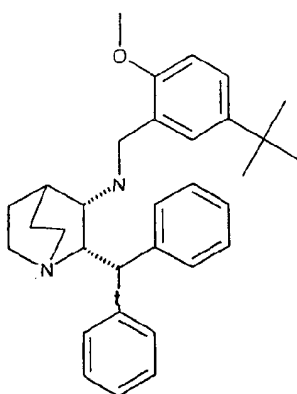
专利申请 US 123,306 和 1993 年 6 月 4 日提交的美国专利申请 US 072,629。
将上述专利和专利申请的全部内容引入本文作为参考。

可以用于本发明药物方法的其它 NK-1 受体拮抗剂是下列参考文献中所
述的那些化合物和药物上可接受的盐: 1992 年 8 月 19 日公开的欧洲专利申请
5 EP 499,313; 1992 年 12 月 30 日公开的欧洲专利申请 EP 520,555; 1993 年 1 月
13 日公开的欧洲专利申请 EP 522,808; 1993 年 2 月 24 日公开的欧洲专利申
请 EP 528,495; 1993 年 1 月 21 日公开的 PCT 专利申请 WO 93/14084; 1993
年 1 月 21 日公开的 PCT 专利申请 WO 93/01169; 1993 年 1 月 21 日公开的
PCT 专利申请 WO 93/01165; 1993 年 1 月 21 日公开的 PCT 专利申请 WO
10 93/01159; 1992 年 11 月 26 日公开的 PCT 专利申请 WO 92/20661; 1992 年
12 月 12 日公开的欧洲专利申请 EP 517,589; 1991 年 5 月 22 日公开的欧洲
专利申请 EP 428,434; 和 1990 年 3 月 28 日公开的欧洲专利申请; 1995 年 2
月 9 日公开的 PCT 专利申请 WO 95/04042; 1995 年 3 月 30 日公开的 PCT
专利申请 WO 95/08549; 1995 年 7 月 20 日公开的 PCT 专利申请 WO
15 95/19344; 1995 年 9 月 8 日公开的 PCT 专利申请 WO 95/23810; 和 1995 年
8 月 3 日公开的 PCT 专利申请 WO 95/20575。将这些公开文献的全部内容引
入本文作为参考。

更优选所述 NK-1 受体拮抗剂是通式 1、通式 2 的化合物或其药物上可
接受的盐:

20

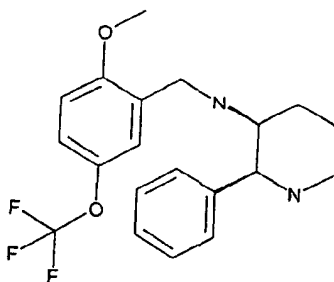
25



30

通式 1 (2S,3S) (2-二苯甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)-(5-叔丁基-2-甲氧
基-苄基)-胺

5



通式 2 (2S,3S) (2-甲氧基-5-三氟甲氧基-苄基)-(2-苯基-哌啶-3-基)胺

10 本发明中所用的 NK-1 受体拮抗剂可以带有手性中心且由此以不同对映体形式存在。本发明涉及通式 1 或通式 2 化合物的所有旋光异构体和所有立体异构体及其混合物的用途。

所述的 NK-1 受体拮抗剂应选自 CNS-渗透的 NK-1 受体拮抗剂。本领域技术人员众所周知如何确定 NK-1 受体拮抗剂是否是 CNS 渗透的。例如，试验公开在 WO 98/15277 中。

NK-1 受体拮抗剂包括具有小于 100nM 的 NK-1 受体亲和性(IC_{50})的化合物。优选所述的 NK-1 受体拮抗剂具有 $IC_{50} \leq 10nM$ 且更优选 $IC_{50} \leq 1nM$ 。

20 为了测定 NK-1 受体亲和性，可以使用众所周知的 NK-1 受体结合试验之一。一种这类试验由 Cascieri 等在 J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992,42, 458 中所述。

应理解 NK-1 受体的氨基酸序列在种类间可能不同。因此，NK-1 受体结合试验优选包括在所治疗的陪伴动物种类中 NK-1 受体自然出现。然而，本领域技术人员可以确定从使用来自不同种类的 NK-1 受体的试验得到的结合结果是否足以预测所治疗种类中合理的确定 NK-1 受体结合。

25 可以通过口服、非肠道、吸入或局部途经、优选经口服给予 NK-1 受体拮抗剂。

为了测定有效剂量，在所治疗的陪伴动物种类中使用不同剂量的 NK-1 受体拮抗剂进行多个完全交叉研究。基于使异常行为中所耗时间减少的最达能力选择最佳剂量。

30 例如，最理想的是给予 0.01 mg/kg 动物体重 - 约 5 mg/kg 动物体重，优选约 0.1 mg/kg - 0.3 mg/kg 剂量范围给予非肽基 NK-1 受体拮抗剂。每天将

该剂量给予 1-6 次且优选每天给予 1 次或 2 次。优选经非肠道或通过吸入给予肽基 NK-1 受体拮抗剂，使用剂量易于由本领域技术人员确定。

治疗期限可以根据动物情况的不同而改变。当为减轻或消除异常焦虑行为而与行为疗法共同给予时，治疗期限可以为 2 个月或 4 个月。在将可接受的
5 的可选行为维持 4-6 周后，可以给动物断药。在某些情况中，可能需要长效药物来维持可接受的行为。给药至少应保持到异常行为减轻至可接受的水平为止。

可以通过本领域技术人员公知的剂量滴定确定剂量。在下面的实施例中提供了对(2S,3S)(2-二苯甲基-1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)-(5-叔丁基-2-甲氧基
10 -苄基)-胺的剂量滴定实例。

可以根据所治疗动物的种类及其对所述药物的个体反应以及所选择的药物制剂的类型和进行这类给药的时间期限和间隔进行改变。在某些情况中，低于上述范围下限的剂量水平可能更为准确，而在其它情况中，仍然可以使用较大剂量而不会产生任何有害副作用，条件是首先将这类较大剂量分
15 成几个小剂量在全天给药。

可以单独或与药物上可接受的载体或稀释剂一起经上述任意途径给予用于本发明的 NK-1 受体拮抗剂且这类给药可以分单剂量或多剂量进行。更具体的说，可以以广泛不同剂型的形式给予本发明的新治疗剂，即可以将它们与各种药物上可接受的惰性载体混合制成片剂、胶囊、锭剂、糖锭、硬糖、
20 粉剂、喷雾剂、霜剂、药膏、栓剂、胶冻剂、凝胶、糊剂、洗剂、软膏、含水混悬液、注射液、酏剂、糖浆剂等剂型。这类载体包括固体稀释剂或填充剂、无菌含水介质和各种无毒性的有机溶剂等。此外，可以对口服药物组合物适当增甜和/或调味。一般来说，本发明的治疗有效化合物在这类剂型中所含的浓度水平按重量计约为 5.0%-约 70%。

25 对于进行口服给药，可以使用含有诸如微晶纤维素、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙和甘油这样的不同赋形剂以及诸如淀粉(优选玉米、马铃薯或木薯淀粉)、藻酸和某些复合硅酸盐这样的崩解剂和诸如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶这样的粘合剂的片剂。另外，诸如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石这样的润滑剂通常极有可能用于压片目的。还将类似形式的固体组
30 合物用作胶囊的填充剂；在这方面优选的物质还包括乳糖和高分子量聚乙二醇。当需要含水混悬液和/或酏剂进行口服给药时，可以将活性组分与各种增

甜剂或调味剂、着色物质或染料且如果需要和乳化剂和/或悬浮剂以及诸如水、乙醇、丙二醇、甘油及其不同类似组合这样的稀释剂混合。

对于进行非肠道给药,可以使用本发明化合物溶于芝麻油或花生油或含水的丙二醇所得到的溶液。如果需要,可以适当缓冲所述水溶液(优选 pH 大于 8)且首先使液体稀释剂等渗。这些水溶液特别适合于静脉内注射目的。油溶液适合于动脉内、肌肉和皮下注射目的。通过本领域技术人员众所周知的标准制药技术易于在无菌条件下制备所有这些溶液。

还可以将本发明的这种治疗方法与其它治疗方法联用且特别是与涉及治疗异常攻击行为或异常焦虑行为的疗法联用。例如,可以将对陪伴动物给予治疗异常焦虑行为的 NK-1 受体拮抗剂与下列给药联用:给予三环抗抑郁药,诸如氯米帕明和阿米替林;给予起 5-羟色胺、去甲肾上腺素和/或多巴胺重吸收抑制剂作用的活性剂,包括文拉法辛;镇静剂,诸如苯二氮杂庚因类(包括 Diazepam[®])和吩噻嗪类(包括 Acepromazine[®]);和/或给予选择性 5-羟色胺重吸收抑制剂,诸如盐酸氟西汀(在 Prozac[®]商品名下销售)盐酸舍曲林(在 Zolof[®]商品名下销售)。

优选将本发明的治疗方法与伴随行为改变训练联用。一种行为改变训练的实例是通过使动物接触不引起反应的剂量水平的唤醒刺激接触且然后奖励动物平静停止进行脱敏。

20 犬焦虑模型:

本发明还涉及测试化合物在狗中抗焦虑作用的方法。设计诱导分离焦虑和因新视觉和听觉刺激产生的焦虑的模型。为了测定测试化合物是否在狗中具有抗焦虑作用,使用和不使用测试化合物来确定分离焦虑和与新视觉和听觉刺激相关的焦虑。

25 在一个优选的实施方案中,在 15 分钟分离期和 15 分钟刺激期中对 5 种不同焦虑行为进行观察。这些焦虑行为是:发声异常(去皮、哭泣、犬吠);活动过强(跳、踱步、转圈);破坏(嚼碎、乱抓、挖掘);分泌唾液;和震颤。记录表现出每一种行为的时间期限(按秒计)并在每个 15 分钟期限结束时汇总。除进行直接观察外,还在用于记录行为的测试过程中对狗录像。

30 在一个优选的实施方案中,从一组围栏中赶出狗并放入单独的笼。位于视觉外屏幕后的检测器启动 15 分钟定时器和录相机。记录各动物表现出每

种行为的时间期限(按秒计)。在分离期结束时,再将定时器设定至 15 分钟并连续在围栏周围驱动远端控制的耳上固定的儿童大小的洋娃娃。10 分钟后,在屏幕后驱动洋娃娃和耳并将带有不同声音的儿童玩具枪连续刺激 5 分钟。在刺激期结束时,记录每一行为累积的时间并使录相机停止。从单独的笼中

5 取出狗并使其返回围栏。

优选使用测试化合物和安慰剂进行的完全交叉研究设计。每一治疗期有 21 天长。使用研究"第 0 天"定为给药开始的天。在每一期限内的第 6 天和第 20 天进行焦虑测试。使用随机化计划将动物分入治疗组、按顺序排列、进入围栏和评价。在本研究的交叉期进行过程中狗保持系统的次序,使得平衡地表示所有可能的治疗顺序。优选错开"第 0 天",使得每天评价 3-6 只狗。根据测试天数调整治疗给药,使得以测试化合物的预测 Cmax 测试每一动物。优选在 11AM - 4PM 之间进行焦虑测试以计算行为中由时钟表示的时间的变化。在测试结束时饲喂动物。在期限之间观察 3 周间歇时间。

15 研究候选物的筛选:

优选将预先表现出分离焦虑症状的狗用于该模型。将筛选模型用于筛选研究候选物。例如,从一组围栏中赶出狗并单独放入相邻室内的笼中。

观察者站在单面玻璃后并观察狗的下列行为:过度发声(去皮、哭泣、犬吠);活动过强(踱步、转圈、跳);和破坏(挖掘、乱抓、嚼碎);分泌唾液;和震颤。对狗观察 10 分钟、如果没有观察到焦虑行为,那么使狗返回围栏。拍摄表现出焦虑行为的狗,每周一次,持续四周。如果所述行为反复且连续出现,那么使狗进入到下一步的筛选阶段。在分离期中用犬的焦虑模型攻击狗,每周一次,持续六周。优选本研究仅使用在六周拍摄过程中每周均表现出焦虑的狗。

25 正如本领域技术人员显而易见的,可以根据优选实施方案改变测试化合物在狗中抗焦虑行为的方法。例如,观察行为的固定期限中的分离期可以为优选实施方案中所述的 15 分钟或可以是得到足以观察到行为的时间的任意其它时间期限或预定期限,使得可以使用或不用测试化合物来划分行为之间的区别。

30 通过下列实施例解释本发明。然而,应理解本发明并不限于这些实施例的具体描述。

实施例 1

为了评价非肠道给予 0.1 mg/kg SID 7 天和 21 天后通式 1 化合物与安慰剂的抗焦虑作用, 进行如下步骤。

5 测试物质:

通式 1 的化合物

安慰剂

剂型

皮下注射剂

剂型

皮下注射剂

功效

69%

功效

0%

配方

溶于 20% (w/v) SBE

配方

20% (w/v) 水

SBE 环糊精溶于水制成 5 mg/ml

环糊精的基质当量水溶液

研究设计:

用通式 1 的化合物或安慰剂对照将对分离和/或不熟悉的人自发焦虑的成年狗连续治疗 21 天。给药 7 天和 21 天后测试狗。将"第 0 天"定为给药的起始天。使用双盲交叉设计进行本研究。治疗期为 21 天期限, 其中在两个治疗期之间有 28 天的间歇期。将狗随机分入治疗组, 使得那些首先接受化合物的狗在第二次进行重复试验时重复接受安慰剂。将安慰剂治疗用作阴性对照。

所有研究的参与者均不了解那些是治疗组。给予 0.1 mg/kg 剂量的通式 1 的化合物。用于安慰剂治疗的载体对照体积等于已经给予的测试化合物的动物确实接受药物的计算体积。通过每天注射一次给予所有的测试制品。

行为分析:

在测试的当天, 将每只狗放入分开室内的笼中 15 分钟。隐藏的观察者对任何焦虑行为定时。从给药当天后的 2 小时开始, 在给药的第 6 天和第 20 天测试动物。

研究异常焦虑行为。在 15 分钟分离期过程中对两种不同焦虑行为进行观察。这些行为是发声(吠声、哭泣、缺乏)和活动过强(踱步、转圈、跳)。使用远程数据获取装置测定表现出每种行为的时间期限(按秒计)并在 15 分钟期限结束时对每只动物进行汇总。

结果:

下表(表 1)中概括了来自本实验中包括的狗的平均数据。

5

表 1

通式 1 的化合物 0.1mg/kg 与安慰剂

几何平均时间(秒)

分离期

		发声	活动过强
治疗	研究的天	平均值	平均值
安慰剂	第 6 天	36.1	25.8
通式 2	第 6 天	29.0	24.1
安慰剂	第 20 天	53.1	42.5
通式 2	第 20 天	25.5	19.1

10 正如从表 1 中的数据明显看出的，通式 1 的 NK-1 受体拮抗剂在治疗因分离导致的发声和活动过强方面比安慰剂更为有效。

实施例 2

15 测试不同剂量的通式 1 的化合物以确定最佳剂量。确定与分离和新视觉和声音刺激相关的焦虑。

在 15 分钟分离期和 15 分钟刺激期中对 2 种不同焦虑行为进行观察。这些焦虑行为是：发声异常(吠声、哭泣、嗥叫)和活动过强(跳、踱步、转圈)。记录表现出每一种行为的时间期限(按秒计)并在每个 15 分钟期限结束时汇总。除进行直接观察外，还在用于记录行为的测试过程中对狗录相。

20 从一组围栏中赶出狗并放入相邻室内的单独的笼。位于视觉外屏幕后的检测器启动定时器 15 分钟和录相机。记录各动物表现出每种行为的时间期限(按秒计)。在分离期结束时，再将定时器设定至 15 分钟并连续在围栏周围驱动远端控制的耳上固定的儿童大小的洋娃娃。10 分钟后，在屏幕后驱动洋娃娃和耳并将带有不同声音的儿童玩具枪连续刺激 5 分钟。在刺激期结束时，
25 记录每一行为累积的时间并使录相机停止。从单独的笼中取出狗并使其返回

围栏。

5

表 2
通式 1 的化合物 1mg/kg 与安慰剂
几何平均时间(秒)
“化合物 1”是通式 1 的化合物

分离期		发声	活动过强
治疗	研究天	平均值	平均值
化合物 1	第 6 天	5.8	23.3
安慰剂	第 6 天	7.9	15.0
化合物 1	第 20 天	6.9	16.8
安慰剂	第 20 天	8.5	17.0
刺激期		发声	活动过强
治疗	研究天	平均值	平均值
化合物 1	第 6 天	6.5	22.7
安慰剂	第 6 天	8.9	28.8
化合物 1	第 20 天	7.4	36.0
安慰剂	第 20 天	7.3	20.9

10

表 3
通式 1 的化合物 0.3mg/kg 与前 1 天
几何平均时间(秒)

		发声	活动过强
期	研究天	平均值	平均值
分离	前 1 天	31.8	71.4
分离	第 6 天	20.9	49.7
分离	第 20 天	18.2	39.1
刺激	前 1 天	33.4	104.9
刺激	第 6 天	15.9	43.1
刺激	第 20 天	19.2	41.9

表 4
通式 1 的化合物 0.1mg/kg 与前 1 天
几何平均时间(秒)

		发声	活动过强
期	研究天	平均值	平均值
分离	前 1 天	35.9	47.2
分离	第 6 天	15.5	24.7
分离	第 20 天	9.1	14.8
刺激	前 1 天	48.9	70.9
刺激	第 6 天	36.8	48.8
刺激	第 20 天	24.7	28.4

5

表 5
通式 1 的化合物 0.03mg/kg 与前 1 天
几何平均时间(秒)

		发声	活动过强
期	研究天	平均值	平均值
分离	前 1 天	22.1	46.0
分离	第 6 天	10.6	19.4
分离	第 20 天	12.1	20.1
刺激	前 1 天	38.6	54.9
刺激	第 6 天	24.5	38.6
刺激	第 20 天	35.6	28.2

10

表 6
通式 1 的化合物 0.1mg/kg 与安慰剂
几何平均时间(秒)

分离期		发声	活动过强
治疗	研究天	平均值	平均值
化合物 1	第 6 天	29.0	24.1
安慰剂	第 6 天	36.1	25.8
化合物 1	第 20 天	25.5	19.1
安慰剂	第 20 天	53.1	42.5
刺激期		发声	活动过强
治疗	研究天	平均值	平均值
化合物 1	第 6 天	35.3	46.7
安慰剂	第 6 天	46.7	47.2
化合物 1	第 20 天	26.4	51.2
安慰剂	第 20 天	56.2	69.6

表 3-5 涉及的“前 1 天”是起始给药前的那天。数据表明在测试剂量中，通式 1 化合物在狗中的最有效剂量为 0.1 mg/kg SC。

5 实施例 3

在交叉设计中成年狗接受 10 次连续口服剂量的 5 mg/kg BID 的通式 2 化合物或安慰剂并从给药后 1 小时开始确定测定对行为的作用。

物质:

化合物	通式 2 的化合物
剂型	口服胶囊
功效	5 mg/kg 胶囊的活性

管理:	水:	随意
	饲喂:	标准高能量犬定量饮食
		以 1300 饲喂, 以 1500 除去食物

10 方法:
 剂量制备:

称量适量的通式 2 的化合物并装入胶囊。用右旋糖填充胶囊。

给药剂量:

通过将胶囊置于咽喉后部并使狗吞咽给予胶囊。在行为测试的当天，给
5 药时对狗禁食。

设计:

将狗等分成两个治疗组。治疗组 1 接受 10 次 5 mg/kg 连续口服剂量的
通式 2 化合物 BID 且治疗组 2 接受 10 次连续口服右旋糖安慰剂 BID。在本
10 研究前半程结束时，重复该方案且治疗组 1 中的狗接受 10 次连续口服右旋
糖安慰剂 BID 且治疗组 2 中的狗接受 10 次 5 mg/kg 连续口服剂量的通式 2
化合物 BID。

行为评价:

15 以 1830 开始对狗给予化合物并持续 10 次连续 BID 剂量。开始前 1 小时
给予早晨测试的终剂量(剂量#10)。在 3 个 15 分钟测试期中测试狗，其中每
隔 5 分钟对行为进行一次评分。在测试期过程中对狗进行录像。

表 7

20 多剂量通式化合物 5 mg/kg 对狗中行为评分*
的作用*以秒计的估计时间期限

	分离发声 0 - 15 分钟		分离活动过强 0 - 15 分钟	
狗 ID	安慰剂	化合物 2	安慰剂	化合物 2
219622	42	22	50	30
70954	2	0	4	2
234923	6	0	6	2
HIHMFU	0	0	50	12
240893	4	0	6	6
215155	14	12	6	2
227641	6	2	2	2
2943450	90	30	36	18
平均值	20.5	8.25	20.0	9.25

评分系统:

将 1、2、3 的原始评分转化成按秒计的估计时间

1 = 2 秒

2 = 10 秒

5 3 = 30 秒