



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101869565 A

(43) 申请公布日 2010. 10. 27

(21) 申请号 200910113677. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2000. 05. 16

A61K 31/496 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 25/28 (2006. 01)

99109295. 8 1999. 05. 27 EP

A61P 25/18 (2006. 01)

A61P 15/00 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

A61P 1/14 (2006. 01)

00808135. 2 2000. 05. 16

A61P 3/04 (2006. 01)

A61P 21/00 (2006. 01)

(71) 申请人 默克专利股份公司

地址 德国达姆施塔特

(72) 发明人 G · 巴托斯茨克 C · 塞弗里德

C · 范阿姆斯特达姆 H · 贝特彻尔

E · 赛德曼

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公司
72001

代理人 吴娟 李连涛

权利要求书 1 页 说明书 15 页

(54) 发明名称

1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪及其生理学上可接受的盐的新用途

(57) 摘要

1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪或其生理学上可接受的盐用于药物的制备, 该药物用于亚型焦虑症的治疗, 这些焦虑症选自伴有和 / 或不伴有广场恐怖症的亚型惊恐性障碍、广场恐怖症、强迫性谱神经失调、社会恐怖症、创伤后精神紧张性障碍、急性紧张指征或泛化性焦虑症、双相性精神障碍、躁狂、痴呆、精神作用物质所致精神障碍、性功能障碍、进食障碍、肥胖、食欲缺乏和纤维性肌痛。优选的盐是 1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪盐酸盐。

1. 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐在药物制备中的用途,该药物用于痴呆的治疗。

2. 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐在药物制备中的用途,该药物用于精神作用物质所致精神障碍的治疗。

3. 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐在药物制备中的用途,该药物用于性功能障碍的治疗。

4. 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐在药物制备中的用途,该药物用于进食障碍、食欲缺乏或肥胖的治疗。

5. 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐在药物制备中的用途,该药物用于纤维性肌痛的治疗。

6. 根据权利要求1-5中任一项的用途,其中该生理学上可接受的盐是1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐。

1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪及其生理学上可接受的盐的新用途

[0001] 本申请是国际申请日为 2000 年 5 月 16 日（国际申请号为 PCT/EP00/04376）、进入国家阶段申请号为 00808135.2 的题为“1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪及其生理学上可接受的盐的新用途”的国际申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐在药物制备中的用途，该药物用于亚型焦虑症的治疗。

背景技术

[0003] 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪、其生理学上可接受的盐 (US 5,532,241, 第 7 栏, 第 30 至 58 行) 和制备方法 (US 5,532,241, 实施例 4) 是从美国专利 US 5,532,241 已知的。本文所指化合物在该专利中被描述为混合型选择性血清素 (5-HT) 再摄取抑制剂 (SSRI) 与 5-HT_{1A} 受体激动剂。因此, 本文描述了 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪及其生理学上可接受的酸加成盐在制备治疗下列疾病的药物中的用途: 用于抑郁症, 包括亚型严重的抑郁症和忧郁症, 用于焦虑症, 用于精神障碍, 象精神病、精神分裂症或分裂情感性精神障碍, 用于脑梗塞, 象中风和脑缺血, 用于 CNS 障碍, 例如紧张, 用于高血压治疗 (例如用 α -甲基多巴) 的副作用和用于脑病 (例如偏头痛) 的预防与治疗。另外, 描述了在内分泌学和妇科学中的用途, 例如用于治疗肢端肥大症、性腺机能减退、继发性经闭、经前期综合征或所不需要的产后泌乳。

[0004] 此外, 已知它们对包括睡眠障碍和发作性睡眠病的睡眠机能紊乱的治疗具有潜在应用。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪及其生理学上可接受的盐的新用途, 它们比现有技术的化合物具有显著更好的药理学性质。

[0006] 已经发现, 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪还具有抗亚型焦虑症的活性, 这些焦虑症选自伴有和 / 或不伴有广场恐怖症的亚型惊恐性障碍、广场恐怖症、强迫性谱神经失调 (Obsessive Compulsive Spectrum Disorders)、社会恐怖症、包括新事物恐怖症在内的特异性恐怖症、创伤后精神紧张性障碍、急性紧张指征和 / 或泛化性焦虑症。

[0007] 因此, 本发明涉及 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪及其生理学上可接受的盐的新用途, 它们比现有技术的化合物具有显著更好的药理学性质。

喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可用盐在制备药物中的用途,该药物用于治疗选自下列的亚型焦虑症:伴有和/或不伴有广场恐怖症的亚型惊恐性障碍、广场恐怖症、包括强迫性神经失调的强迫性谱神经失调、社会恐怖症、包括新事物恐怖症在内的特异性恐怖症、创伤后精神紧张性障碍、急性紧张指征和/或泛化性焦虑症。

[0008] 已知 5-HT 再摄取抑制剂,例如氟西汀(L. Solyom, C. Solyom, B. Ledwidge 《加拿大精神病学杂志》(Can. J. Psychiatry) 1991, 36 :378-380) 或 5-HT_{1A} 受体激动剂,例如吉哌隆(J. C. Pecknold, L. Luthe, M. H. Scott-Fleury, S. Jenkins 《临床精神药理学杂志》(J. Clin. Psychopharmacology) 1993, 13 :145-149) 在临床上对惊恐性障碍有效。已经发现,包括两种机理的混合型选择性 5-HT 再摄取抑制剂与 5-HT_{1A} 受体激动剂有利于临床实践。

[0009] 按照 G. Griebel, D. C. Blanchard, R. J. Blanchard 《神经精神药理学与生物精神病学进展》(Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat) 1996, 20 :185-205, 惊恐性障碍的典型模型是小鼠防御试验系列(Mouse Defense Test Battery)。小鼠防御系列试验由椭圆形跑道组成,跑道由 2m 直线部分连接两个 0.4m 曲线部分而成,中间用墙隔开。将小鼠放置在跑道上,有 3min 的熟悉期。然后,将手工麻醉的大鼠放在跑道上小鼠面前。当与小鼠接触或者小鼠从正在接近的大鼠旁跑开时停止接近。如果受验者跑开,那么记录五次接近之后避开的距离和避开的次数。大鼠在这些接近之后立即追赶小鼠达 15m,记录逃跑的速度。

[0010] 按照 S. Pellow, P. Chopin, S. E. File, M. Briley 《神经科学方法杂志》(J. Neurosci. Meth.) 1985, 14 :145-167, 广场恐怖症的典型模型称为提升加迷路(Elevated Plus Maze)。装置由高出地板的 X 形平台组成,带有两个“开口的”未保护的臂和两个“封闭的”被保护的臂,动物可以自由接近这些臂。将大鼠或小鼠放置在臂的中心,测量进入开口臂的次数和花费在开口臂上的时间,试验期为 3min。正常动物具有非常低的基线水平,也就是说,避免进入开口的臂,在开口的臂上仅停留非常短的时间。

[0011] 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐之一,特别是 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐在口服后,剂量依赖性地增加进入的次数和花费在开口臂上的时间。例如,对小鼠来说,口服 10mg/kg 的剂量使进入次数增加 157%,花费在开口臂上的时间增加 105%。对大鼠来说,口服 10mg/kg 的剂量使进入次数增加 56%,花费在开口臂上的时间增加 76%。

[0012] 已知 5-HT 再摄取抑制剂,例如帕罗西汀(A. K. Cardogan, I. K. Wright, I. Combs, C. A. Marsden, D. A. Kendall, I. Tulloch 《神经科学快报》(Neurosci. Lett.) 42 :S8) 或 5-HT_{1A} 受体激动剂,例如吉哌隆(V. Motta, S. Maisonnnette ;S. Morato ;P. Castrechini ; M. L. Brandao 《精神药理学》(Psychopharmacology) 1992 ;107 :135-139) 或 8-OH-DPAT(8-羟基-二丙基氨基四氢化蔡)(N. Collinson, G. R. Dawson 《精神药理学》1997, 132 :35-43) 已经显示对提升加迷路试验有效。已经发现,包括两种机理的混合型选择性 5-HT 再摄取抑制剂与 5-HT_{1A} 受体激动剂带来治疗上的优点。

[0013] 强迫性神经失调(Obsessive Compulsive Disorders)(OCD)以多余的侵入性、复发性思维、想象或活动为特征,产生对病菌、污垢、污染的非理性恐惧(强迫观念),对作用于极端或挑衅性冲动的领会,极度引起对他人安全性的感觉,例如对汽车辗过某人的不合理恐惧、厌恶宗教(亵渎神明)和性想法,过分关心顺序、排列或对称,不能抛弃无用或用

坏的财产。这经常导致反复的仪式行为（强迫），例如过度的洗涤（特别是洗手或洗澡）、触摸、计数、排列与排序、检查、扫除和贮藏，患有 OCD 的人感觉他们不能控制这些行为。不过，进行这些仪式仅提供暂时的缓减。这种人几乎总是知道他们的奇怪的强迫行为没有意义，但是对停止下来感觉无能为力。这种人可以具有一些或很多这些症状，这在精神障碍期间可以有所不同。这些模式每天可以反复多达 100 次或若干小时，致使该人不能正常活动（关于评论例如 Dolberg 等《临床神经药理学》(Clin. Neuropharmacol.) 1996, 19 :129 或 F. Tallis 《英国临床心理学杂志》(J. Clin. Psychol.) 1997, 36 :3)。

[0014] 强迫性谱神经失调 (Obsessive Compulsive Spectrum Disorders) (OCS) 与 OCD 共有的特征包括重复的症状特征 (Profiles)、人口统计、家族史、共同发病、临床过程和对抗强迫治疗的反应。OCS 包括例如躯体病样精神障碍（例如体型畸形恐怖症、疑病症）、抽搐症（例如 Gilles de la Tourette 综合征）、冲动性人格障碍（例如反社会人格症）、冲动控制障碍（例如拔毛癖、盗窃癖、纵火癖、病理性赌博、性强迫，例如裸露癖、观淫癖、恋物癖）、分裂强迫性障碍（例如强迫性精神分裂症、分裂型 OCD、妄想性 OCD）、分离性障碍（例如孤独癖、斜颈、Sydenham 舞蹈病、Asperger 综合征）（关于评论例如 E. Hollander 和 C. Wong 《临床精神病学杂志》(J. Clin. Psychiatry) 1995, 56 (增刊 4) :3 或 McElroy 等《临床精神病学杂志》(J. Clin. Psychiatry) 1994, 55 (增刊 10) :33)。

[0015] 按照 Y. Ichimaru, T. Egawa, A. Sawa 《日本药理学杂志》(Jpn. J. Pharmacol.) 1995, 68 :65-70, 包括 OCD 在内的 OCS 的典型模型是大理石埋藏试验 (Marble Burying Test)。装置由开口的立方体箱子组成，其中有 25 只清洁的玻璃大理石均匀分布在锯屑上。将各小鼠放置在试验箱内，计数 20 分钟后未被覆盖的玻璃大理石数。1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐之一，特别是 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐在皮下用药后剂量依赖性地抑制小鼠埋藏大理石。例如，剂量为 3mg/kg 的 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐几乎完全 (92%) 抑制大理石埋藏；常规血清素再摄取抑制剂的等效剂量关于氟伏沙明为 20mg/kg，关于氟西汀为 17mg/kg，5-HT_{1A} 激动剂伊沙匹隆的等效剂量为 10mg/kg。

[0016] 已知 5-HT 再摄取抑制剂或 5-HT_{1A} 受体激动剂抑制大理石埋藏，例如氟伏沙明、西酞普兰或 8-OH-DAPT、吉哌隆 (K. Njung' e, S. L. Handley 《英国药理学杂志》(Br. J. Pharmacol.) 104 :105-112)。迄今为止，选择性血清素再摄取抑制剂 (SSRI) 被选择用于 OCS 的治疗 (W. K. Goodman, L. H. Price, P. L. Delgado 《普通精神病学文献》(Arch. Gen. Psychiatry) 1990, 47 :577-585)。已经发现，混合型选择性 5-HT 再摄取抑制剂与 5-HT_{1A} 受体激动剂的活性更高，发挥作用更快。

[0017] 按照 S. File, J. R. G. Hyde 《药物学与药理学杂志》(J. Pharm. Pharmacol.) 1977, 29 :735-738, 社会恐怖症的模型是社会相互作用试验 (Social Interaction Test)。将彼此不熟悉的大鼠成对放置在有明亮光照的开口试验箱内（嫌恶性条件），记录在 5min 试验期间内社会接触次数和持续时间。1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐之一，特别是 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐增加花费在社会相互作用上的时间。例如，对于口服剂量为 10mg/kg 的 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰

基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐,彼此不熟悉的成对大鼠花费在社会相互作用上的时间为 300sec 总时间中的 144sec,而经过载体处理的成对大鼠则为 116sec。

[0018] 已知 5-HT 再摄取抑制剂帕罗西汀 (S. Lightowler, I. J. R. Williamson, J. Hegarty, G. A. Kennett, R. B. Fears, I. F. Tulloch 《英国药理学杂志》(Br. J. Pharmacol.) 1992, 106 :44P) 或 5-HT_{1A} 受体激动剂 8-OH-DPAT 或伊沙匹隆 (G. A. Higgins ; A. J. Bradbury ;B. J. Jones ;N. R. Oakley 《神经药理学》(Neuropharmacology) 1988, 27 : 993-1001) 增加社会相互作用行为。已经发现,包括两种机理的混合型选择性 5-HT 再摄取抑制剂与 5-HT_{1A} 受体激动剂带来治疗上的优点。

[0019] 按照 D. Treit, M. A. Fundytus 《药、生化学与行为》(Pharmacol. Biochem. Behav.) 1988, 30 :1071-1075, 特异性恐怖症的模型是电震探针试验 (Shock-Probe Test)。使单独的大鼠每 4 天熟悉充满锯屑的开口箱 30min。在试验当天,将连续带电的探针插入底面上 2cm。计数与探针接触的次数,记录用锯屑覆盖探针的努力。

[0020] 已知血清素再摄取抑制剂丙米嗪 (T. F. Meert, F. C. Colpaert 《精神药理学》(Psychopharmacology) 1986, 88 :445-450) 或 5-HT_{1A} 受体激动剂,例如 8-OH-DPAT (D. Treit ; A. Robinson ;S. Rotzinger ;C. Pesold 《行为与脑研究》(Behav-Brain-Res.) 1993, 54 : 23-34) 或伊沙匹隆 (S. M. Korte, B. Bohus 《欧洲药理学杂志》(Eur. J. Pharmacol.) 1990, 181 : 307-10) 证实了在该模型中的功效。已经发现,包括两种机理的混合型选择性 5-HT 再摄取抑制剂与 5-HT_{1A} 受体激动剂带来治疗上的优点。

[0021] 新事物恐怖症的典型模型中,使禁食 18h 的小鼠在新环境中接近不熟悉的食物 (P. Soubrie 等《精神药理学》(Psychopharmacologica) 1975, 45 :203-210)。1-[4-(5-氰基吲哚-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐之一,特别是 1-[4-(5-氰基吲哚-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐在口服 3mg/kg 剂量后增加食物摄取达 21%。

[0022] 与大鼠创伤后精神紧张有关的动物焦虑症模型利用由暴露于天然紧张性刺激物诱发的长期行为改变。在暴露于紧张性刺激物之后通过化合物给药建立对与创伤后精神紧张有关的焦虑症急性治疗有效的化合物的治疗效果的模型。在暴露于紧张性刺激之前通过化合物给药,建立对与创伤后精神紧张有关的急性焦虑症预防性治疗有效的化合物的治疗效果的模型。在若干行为试验操作中,下面一个是最有效的 (R. E. Adamec 和 T. Shallow 《生理学与行为》(Physiology Behavior) 1993, 54 :101-109 ;R. E. Adamec 等《行为神经科学》(Behav. Neurosci.) 1997, 111 :435-449)。一般来说,将大鼠暴露在猫之前达五分钟,七天后该大鼠可以用于一系列试验,也就是孔板试验、提升加迷路试验和声学惊吓试验。孔板由带有四个等距孔的箱子 (60cmx60cm) 组成;在 5 分钟内计数头部伸入孔的次数。提升加迷路试验由高出地板的 X 形平台组成,该平台带有两个“开口的”未保护的臂和两个“封闭的”被保护的臂,大鼠可以自由接近这些臂。将大鼠放置在臂的中心,测量试图进入开口臂的频率 (风险估计) 以及花费在开口臂和封闭臂上的时间。在声学惊吓试验中,将大鼠放置在有机玻璃圆筒内,背景噪声为 60dB,施加一系列 20 次突发的 120dB 白噪声 (White noise),测量峰惊吓幅度及其潜伏期。一般来说,暴露于紧张性刺激物,例如猫的大鼠把头伸入孔内的次数减少,风险估计更低,花费在开口臂上的时间更少,惊吓反应增加了。在猫紧张性刺激之后 (急性治疗) 和之前 (预防性治疗) 给药后,1-[4-(5-氰基吲哚-3-基)丁基]-4-(2-氨

基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐之一,特别是1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐在与创伤后精神紧张有关的焦虑症模型中是有效的。

[0023] 关于创伤后精神紧张性障碍的典型临床研究描述如下。根据DSM-IV(《精神障碍的诊断与统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders)第四版)的定义,二十(20)名患有非对抗性慢性创伤后精神紧张性障碍的18-65岁男性或女性患者将被治疗12周。十名患者将被随机指派服用1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐,另十名患者将按双盲方式服用匹配的安慰剂。结果将由主治医师和患者进行评估,并采用下列标准:Hamilton抑郁症等级评定(Hamilton Depression Rating Scale);Montgomery-Asberg抑郁症等级评定(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale);临床与患者综合印象等级(Clinical and Patient Global Impression Scale);在评估一般症状与PTSD核心症状的特定等级时采用根据D. Blake等《行为疗法》(Behavioral Therapy)1990,13:187-188的临床医师执行PTSD等级(Clinician Administered PTSD Scale)和根据J. R. T. Davidson等《国际临床精神药理学》(International Clinical Psychopharmacology)1997,12:41-45的TOP-8等级。

[0024] 按照C. Aron, P. Simon, C. Larousse, J. R. Boissier《神经药理学》(Neuropharmacology)1971,10:459-469,急性紧张指征的典型模型是四板试验(Four Plate Test)。装置由小箱子组成,其底面由四块金属板制成。每当小鼠从一块板越过另一块时,都给以简短的足部电击,以减少探索行为的数量。在五分钟试验期内记录因受惩罚而从一块板越过另一块的次数(也就是动物接受电击的次数)。正常小鼠仅进行少数受惩罚跨越,也就是仅接受少数足部电击。1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐在口服3mg/kg剂量后增加受惩罚跨越的次数达41%。

[0025] 该模型在文献中已经得到具有临床活性的苯并二氮杂~~革~~的验证(例如D. N. Stephens, W. Kehr《精神药理学》(Psychopharmacology)1985,85:143-147; G. D. Bartoszyk, U. Schoenherr《行为与神经生物学》(Behav. Neural Biol.)1987,48:317-9)。已经发现,混合型选择性5-HT再摄取抑制剂与5-HT_{1A}受体带来治疗上的优点,因为它避免了苯并二氮杂~~革~~的镇静性质。

[0026] 按照J. N. Crawly《药理学、生化学与行为》(Pharmacol. Biochem Behav.)1981,15:695-699,泛化性焦虑症的典型模型是明亮-黑暗选择试验(Light-Dark Choice Test)(被动逃避试验(Passive Avoidance Test))。明亮-黑暗选择装置由两只相连的箱子组成,一只箱子是黑暗的,另一只是充分照明的。将小鼠放置在一只箱子内,在5min内测量花费在明亮箱子内的时间和在两只箱子之间转换的次数。正常小鼠仅有少数几次进入明亮隔间,花费更多的时间在黑暗的隔间内。1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐之一,特别是1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐在口服用药后剂量依赖性地增加转换的次数和花费在明亮隔间内的时间。例如,口服剂量为10mg/kg的1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐增加转换次数达73%,增加花费在明亮隔间内的时间达31%。

[0027] 从5-HT再摄取抑制剂丙米嗪(R. Young, D. N. Johnson《药理学、生化学与行为》

(Pharmacol Biochem. Behav.) 1991, 40 :739-743) 或 5-HT_{1A} 受体激动剂, 例如 8-OH-DPAT 和伊沙匹隆 (B. Costall ;A. M. Domeney, A. J. Farre ;M. E. Kelly ;L. Martinez ;R. J. Naylor 《药理学与实验治疗学杂志》(J. Pharmacol. Exp/Ther.) 1992, 262 :90-98) 已知, 它们增加花费在照明隔间内的时间和在两者隔间之间转换的次数。已经发现, 包括两种机理的混合型选择性 5-HT 再摄取抑制剂与 5-HT_{1A} 受体带来治疗上的优点。

[0028] 优选的 1-[4-(5-氰基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪的盐是 1-[4-(5-氰基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐。因此, 本发明涉及在药物制备中的用途, 该药物用于亚型焦虑症的治疗, 其中该可药用盐是 1-[4-(5-氰基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐。

[0029] 另外, 本发明涉及药物组合物在亚型焦虑症治疗中的用途, 该组合物含有至少一种 1-[4-(5-氰基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪化合物和 / 或其生物可相容的盐之一以及至少一种固体、液体或半液体赋形剂或附属物, 这些焦虑症选自伴有和 / 或不伴有广场恐怖症的亚型惊恐性障碍、广场恐怖症、强迫性谱神经失调、社会恐怖症、包括新事物恐怖症在内的特异性恐怖症、创伤后精神紧张性障碍、急性紧张指征和 / 或泛化性焦虑症。

[0030] 因而, 本发明提供用于这些亚型焦虑症治疗的药物制剂, 其特征不在于它至少含有 1-[4-(5-氰基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其可药用盐之一。

[0031] 根据本发明的 1-[4-(5-氰基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪化合物及其可药用盐在给药时优选地类似于其他已知用于亚型焦虑症治疗的商业上可得到的制剂 (例如氟西汀、氟伏沙明)。单位剂量一般将含有 0.1 至 1000mg, 优选地在大约 0.1 与 500mg 之间, 特别是 5、10、20、30、40、50、100、150、200、250 和 300mg。组合物在一天内可以分一次或多次给药, 例如每日 2、3 或 4 次。每日剂量优选地在大约 0.01 与 50mg/kg 体重之间。但是, 对于每名患者的具体剂量取决于各种因素, 例如所用具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状态、性别、饮食、给药时间与途径、排泄速率、药物组合和疗法所涉及特定精神障碍的严重性。口服给药是优选的, 但是也可以采用经口给药途径 (例如静脉内或透皮)。

[0032] 另外已经惊人地发现, 1-[4-(5-氰基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪还具有抗双相性精神障碍和 / 或躁狂的活性。

[0033] 按照 A. L. Vale 和 F. Ratcliffe 《精神药理学》(Psychopharmacology) 1987, 91 : 352-355 ;B. J. Cao 和 N. A. Peng 《欧洲药理学杂志》(Eur. J. Pharmacol.) 1993, 237 :177-181, 躁狂 / 双相性精神障碍的典型动物模型是由右苯丙胺与氯氮平的混合物诱发的机能亢进。右苯丙胺-氯氮平混合物诱发小鼠或大鼠强烈的机能亢进。1-[4-(5-氰基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐之一, 特别是 1-[4-(5-氰基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐抑制由该混合物诱发的机能亢进, 其程度与锂和丙戊酸盐相同, 后者是躁狂和双相性精神障碍的标准治疗。

[0034] 因此, 本发明涉及 1-[4-(5-氰基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其可药用盐之一。

喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐在药物制备中的用途,该药物用于双相性精神障碍和/或躁狂的治疗。

[0035] 关于双相性精神障碍和/或躁狂的典型临床研究描述如下。根据 DSM-IV 的诊断,二十(20)名患有急性轻躁发作的 18-65 岁男性或女性患者作为 II 型双相性精神障碍的一部分将用 1-[4-(5-氰基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐之一或锂按双盲方式治疗 3 周。每周借助下列标准评估临床进展:根据 R. R. Lewine 等《精神分裂症通报》(Schizophr. Bull) 1983, 9(3):368-76 的 SADS-C 的躁狂亚等级,根据 R. G. Cooke 等《生物精神病学》(Biol Psychiatry) 1996, 40(4):279-83 的青春躁狂等级评定 (Young Mania Rating Scale), 根据 M. Hamilton 《神经病学、神经外科学与精神病学杂志》(Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry) 1960, 23:56-62 的 Hamilton 抑郁症等级评定 (Hamilton Depression Rating Scale), 根据 J. Endicott 等《普通精神病学文献》(Arch. Gen. Psychiatry) 1976, 33(6):766-71 的综合评估等级 (Global Assessment Scale) 和根据 W. Guy (编)《精神药理学的 ECDEU 评估》(ECDEU Assessment for Psychopharmacology) 1976, 217-222 的临床综合进展等级 (Clinical Global Improvement Scale)。该项研究的结果将被用于测定 1-[4-(5-氰基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐中之一在长期预防研究之前,是否表现急性抗躁狂性质。

[0036] 此外,本发明涉及在药物制备中的用途,该药物用于双相性精神障碍和/或躁狂的治疗,其中该可药用盐是 1-[4-(5-氰基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐。

[0037] 因而,本发明涉及药物组合物在双相性精神障碍和/或躁狂治疗中的用途,该组合物含有至少一种 1-[4-(5-氰基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪化合物和/或其生物可相容的盐之一以及至少一种固体、液体或半液体赋形剂或附属物。

[0038] 因而,本发明提供用于双相性精神障碍和/或躁狂治疗的药物制剂,其特征在于它至少含有 1-[4-(5-氰基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其可药用盐之一。

[0039] 根据本发明的化合物在给药时优选地类似于其他已知用于双相性精神障碍和/或躁狂治疗的的可商购的制剂(例如氟西汀、氟伏沙明)。优选地剂量在每剂量单位大约 0.1 与 500mg 之间,特别是在 5 与 300mg 之间。每日剂量优选地在大约 0.01 与 10mg/kg 体重之间。不过,对于每名患者的具体剂量取决于各种因素,例如所用具体化合物的活性、患者的年龄、体重、一般健康状态、性别、饮食、给药时间与途径、排泄速率、药物联用和治疗所涉及特定精神障碍的严重性。口服给药是优选的,但是也可以采用经口给药途径(例如静脉内或透皮)。

[0040] 另外已经惊人地发现,1-[4-(5-氰基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪还具有抗痴呆,包括阿耳茨海默氏病和多发性梗塞的活性。

[0041] 因此,本发明涉及 1-[4-(5-氰基咪唑-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐在药物制备中的用途,该药物用于治疗痴呆。

[0042] 痴呆、阿耳茨海默氏病和多发性梗塞的典型模型是大鼠被动逃避试验 (Passive

Avoidance test) (S. D. Glick 和 B. Zimmerberg 《行为与生物学》(Behav. Biol.) 1972, 7 : 245-254 ; D. K. Rush 《行为与神经生物学》(Behav. Neural Biol.) 1988, 50 : 255-274) 和老龄大鼠 Morris 水迷路 (Morris Water Maze) 记忆功能试验 (R. Morris 《神经科学方法杂志》(J. Neurosci. Methods) 1984, 11 : 47-60 ; F. H. Gage 等《神经生物学与老龄》(Neurobiol. Aging) 1984, 5 : 43-48)。

[0043] 关于被动逃避试验, 装置是通过小门与黑暗隔间隔开的跑道。在动物接受 aquisition 试验之前给药引起遗忘的药物东莨菪碱: 将大鼠放置在与黑暗隔间相对的跑道入口, 记录进入黑暗隔间的潜伏期, 一旦大鼠进入黑暗隔间, 即关上小门, 经由栅格底面给以足部电击。48 小时后同 aquisition 试验 (无东莨菪碱) 一样进行保留试验, 再次记录进入黑暗隔间的潜伏期。正常的东莨菪碱处理过的动物不会记得 aquisition 试验的足部电击, 在保留试验中进入隔间有类似的潜伏期。1-[4-(5-氰基吡啶-3-基) 丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐之一, 特别是 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基) 丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐在口服 10mg/kg p. o. 用药后增强记忆, 也就是与未经处理的大鼠相比, 延长了在第一次保留试验中进入黑暗隔间的潜伏期达 78%。

[0044] 已知血清素再摄取抑制剂, 例如氟西汀对抗东莨菪碱诱发的认知缺损 (S. Kumar, S. K. Kulkarni 《印度实验生物学杂志》(Indian J. Exp. Biol.) 1996, 34 : 431-435), 5-HT_{1A} 受体包含在背缝中已经得到证明 (M. Carli, P. Bonalumi, R. Samanin 《欧洲神经科学杂志》(Eur. J. Neurosci.) 1998, 10 : 221-30)。已经发现, 缺乏胆碱能性质的混合型选择性 5-HT 再摄取抑制剂与 5-HT_{1A} 受体带来较大的治疗上的进步。

[0045] Morris 水迷路由装满水的循环水箱 (直径 150cm) 组成, 距离水面下方外周 18cm 处有一逃跑平台 (直径 15cm)。水是不透明的, 使平台不可见。置于水箱内的大鼠来回游泳, 在一定时间 (潜伏期) 之后意外找到隐藏的平台, 以找到平台的潜伏期作为量度。若给以进一步的寻找平台训练, 则大鼠的潜伏期日益减少, 也就是记住 (学习) 平台的位置。但是与幼龄大鼠相比, 老龄大鼠在数天学习上的表现不够好, 反映学习能力下降了。对痴呆、特别是阿耳茨海默氏病有效的药物提高了老龄大鼠的学习能力。

[0046] 每天将 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基) 丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐按 1 和 3mg/kg 的口服剂量对衰老大鼠给药。在第 7 天进行试验时, 第一次努力即找到平台的潜伏期为 77sec (1mg/kg) 和 73sec (3mg/kg), 与经过载体处理的幼龄大鼠没有区别 (76sec), 而未经处理的衰老大鼠需要 95sec 才找到平台。

[0047] 本发明进而涉及在药物制备中的用途, 该药物用于痴呆的治疗, 其中该可药用盐是 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基) 丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐。

[0048] 此外, 本发明涉及药物组合物在痴呆治疗中的用途, 该组合物含有至少一种 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基) 丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪化合物和 / 或其生物可相容的盐之一以及至少一种固体、液体或半液体赋形剂或附属物。

[0049] 因而, 本发明提供用于痴呆治疗的药物制剂, 其特征在于它至少含有 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基) 丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其可药用盐之一。

[0050] 根据本发明的化合物在给药时优选地类似于其他已知用于痴呆、包括阿耳茨海默氏病和多发性梗塞治疗的可商购的制剂 (例如氟西汀、氟伏沙明), 优选剂量在每剂量单位

大约 0.1 与 500mg 之间,特别是在 5 与 300mg 之间。每日剂量优选地在大约 0.01 与 50mg/kg 体重之间。不过,对于每名患者的具体剂量取决于各种因素,例如所用具体化合物的活性、患者年龄、体重、一般健康状态、性别、饮食、给药时间与途径、排泄速率、药物组合和治疗所涉及特定精神障碍的严重性。口服给药是优选的,但是也可以采用经口给药途径(例如静脉内或透皮)。

[0051] 另外,已经惊人地发现,1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪还具有抗精神作用物质所致精神障碍的活性。

[0052] 因此,本发明涉及 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐在药物制备中的用途,该药物用于精神作用物质所致精神障碍的治疗。

[0053] 精神作用物质所致精神障碍包括伴有或不伴有戒断症状的精神作用物质依赖、精神作用物质诱发的情绪障碍和精神作用物质诱发的焦虑症。关于精神作用物质依赖,在本申请中“精神作用物质”被定义为酒精、苯丙胺、大麻、可卡因、致幻剂、鸦片、苯环利定、烟碱和/或烟草。关于精神作用物质诱发的情绪障碍和精神作用物质诱发的焦虑症,“精神作用物质”被定义为酒精、苯丙胺、可卡因、致幻剂、吸入剂、鸦片和/或苯环利定。

[0054] 已经发现,1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪尤其具有抗酒精依赖和/或抗烟碱(烟草)戒断症状的活性。烟碱戒断症状包括不宁、易怒、瞌睡、频繁从睡眠中觉醒、急躁、精神混乱、注意力不集中、爱吃糖与增重、反应时间不足和渴望吸烟。特别地,1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪具有抗酒精依赖的活性。

[0055] 已知增加突触 5-HT 含量有效减少嗜酒精大鼠的酒精消耗(F. C. Zhou, D. L. McKinzie, T. D. Patel, Li Lumeng, T. K. Li 《酒精临床实验研究》(Alcohol Clin Exp. Res.) 1998, 22(1):266-269)。因此,将嗜酒精大鼠用供试化合物每日皮下给药两次。测定 24 小时内的乙醇饮用量、水摄入量和体重。基线乙醇摄入量是从给药前三天的平均乙醇摄入量推导出来的。

[0056] 本发明进而涉及在药物制备中的用途,该药物用于精神作用物质所致精神障碍的治疗,其中该可药用盐是 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐。

[0057] 典型的动物模型是大鼠的药物辨别操作,使用可卡因作为刺激物(例如 D. M. Wood 和 M. W. Emmett-Oglesby 《药理学与实验治疗学杂志》(J. Pharmacol. Exp. Ther.) 1986, 237:120-125; D. Huang 和 M. C. Wilson 《药理学、生化学与行为》(Pharmacol. Biochem. Behav.) 1986, 24:205-210; J. M. Witkin 等 《药理学与实验治疗学杂志》(J. Pharmacol. Exp. Ther.) 1991, 257:706-713)。在双水平辨别操作中训练大鼠从盐水中辨别出 10mg/kg 可卡因。代替可卡因的化合物剂量依赖性地增加与可卡因相称的响应,即选择可卡因成对水平。1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐之一,特别是 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐剂量依赖性地但仅部分地代替可卡因(在 50mg/kg p. o. 下,最多 60% 选择可卡因成对水平)。因为 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐与可卡因形成对照的是,其本身不充当刺激性药物,说

明它没有被滥用的可能,泛化为可卡因说明具有治疗上的益处。

[0058] 另外,本发明涉及药物组合物在精神作用物质所致精神障碍治疗中的用途,该组合物含有至少一种 1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪化合物和 / 或其生物可相容的盐之一以及至少一种固体、液体或半液体赋形剂或附属物。

[0059] 因而,本发明提供用于精神作用物质所致精神障碍治疗的药物制剂,其特征在于它至少含有 1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪或其可药用盐之一。

[0060] 根据本发明的化合物在给药时优选地类似于其他已知用于精神作用物质所致精神障碍治疗的可商购的制剂(例如氟西汀、氟伏沙明),剂量在每剂量单位大约 0.1 与 1000mg 之间,特别是在 5 与 500mg 之间。该组合物在一天内可以一次或分多次给药,例如每日 2、3 或 4 次。每日剂量优选地在大约 0.01 与 100mg/kg 体重之间。不过,对于每名患者的具体剂量取决于各种因素,例如所用具体化合物的活性、患者年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间与途径、排泄速率、药物组合和治疗所涉及特定精神障碍的严重性。口服给药是优选的,但是也可以采用经口给药途径(例如静脉内或透皮)。

[0061] 另外,已经惊人地发现,1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪还具有抗性功能障碍、包括早泄的活性。

[0062] 因此,本发明涉及 1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪或其生理学上可接受的盐在药物制备中的用途,该药物用于性功能障碍的治疗。

[0063] 术语“早泄”包括先天性早泄以及原发性早泄。

[0064] 在动物模型中,可以采用关于性功能的各种行为量度,这取决于所针对的人的功能障碍,例如性欲减退、性感缺失或射精障碍。动物性活动的量度包括阴茎勃起的易化或延长、雄性大鼠的射精行为或交配行为频率或雌性大鼠接受行为的百分率(例如 S. Ahlenius 和 K. Larsson 《神经化学研究》(Neurochem. Res.) 1997, 22 :1065-1070 ;S. Ahlenius 和 K. Larsson 《精神药理学》(Psychopharmacology) 1998, 137 :374-382 ;J. Vega-Matuszcyk 等《药理学、生化学与行为》(Pharmacol. Biochem. Behav.) 1998, 60 :527-532 ;J. M. Cantor 等《精神药理学》(Psychopharmacology) 1999, 144 :355-362)。1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪或其生理学上可接受的盐之一,特别是 1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪盐酸盐对前述各种量度都是有效的。

[0065] 关于性功能障碍、包括早泄的典型临床研究描述如下。二十 (20) 名患有重性抑郁症及有性功能障碍史的、并接受选择性血清素再摄取抑制剂抗抑郁剂治疗的 18-45 岁男性患者将用 1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪或其生理学上可接受的盐治疗 4 周。每周向每名患者提出一系列问题,评价性功能和满意度。参考 A. Feiger 等《临床精神病学》(J. Clin. Psychiatry) 1996, 57 (增刊 2) :53-62。

[0066] 本发明进而涉及在药物制备中的用途,该药物用于性功能障碍的治疗,其中该可药用盐是 1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪盐酸盐。

[0067] 另外,本发明涉及药物组合物在性功能障碍治疗中的用途,该组合物含有至少一种 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪化合物和/或其生物可相容的盐之一以及至少一种固体、液体或半液体赋形剂或附属物。

[0068] 因而,本发明提供用于性功能障碍治疗的药物制剂,其特征在于它至少含有 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其可药用盐之一。

[0069] 根据本发明的化合物在给药时优选地类似于其他已知用于性功能障碍治疗可商购的制剂(例如氟西汀、氟伏沙明),每剂量单位的剂量优选在大约 0.1 与 500mg 之间,特别是在 5 与 300mg 之间。每日剂量优选地在大约 5 与 100mg/kg 体重之间,治疗周期为至少约 3 个月,优选地治疗周期为至少约 6 个月。不过,对于每名患者的具体剂量取决于各种因素,例如所用具体化合物的活性、患者年龄、体重、一般健康状态、性别、饮食、给药时间与途径、排泄速率、药物组合和治疗所涉及的特定精神障碍的严重性。在有些情况下,本发明化合物是长期给药的,直到患者保持性活力。口服给药是优选的,但是也可以采用经口给药途径(例如静脉内或透皮)。

[0070] 另外,已经惊人地发现,1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪还具有抗进食障碍,包括神经性食欲缺乏和神经性食欲过盛和/或肥胖的活性。

[0071] 因此,本发明涉及 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐在药物制备中的用途,该药物用于进食障碍和/或肥胖和/或食欲缺乏的治疗。

[0072] 按照 H. C. Jackson, A. M. Needham, L. J. Hutchins, S. E. Mazurkiewicz, D. J. Heal 《英国药理学杂志》(Br. J. Pharmacol.) 1997, 121 :1758-1762, 进食障碍和/或肥胖和/或食欲缺乏的典型动物模型叫蓄积性食物摄入 (Cumulative Food Intake), 其可以用于不同物种。通常,允许大鼠或小鼠自由接近食物,经过一定时间测量体重的增加。试验可以在饥饿的和非饥饿的大鼠或小鼠中进行。而且,可以研究慢性或急性给药。连续 4 天对自由接近食物的大鼠或小鼠口服给以最高达 360mg/kg 的 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪盐酸盐导致在较高剂量下减少体重增加。另一方面,最高达 50mg/kg 的较低剂量导致体重增加。在狗中也观察到减少体重增加的效果。因此,说明对肥胖或食欲缺乏的治疗功效取决于所用的剂量范围的对体重的不同效果点明显的。

[0073] 已知血清素再摄取抑制剂,例如氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀或西布曲明(例如 K. Inoue, N. Kiriike, Y. Fujisaki, M. Kurioka, S. Yamagami 《生理学与行为》(Physiol. Behav.) 1997, 61 :603-608 ;R. Ciccocioppo, I. Panocka, C. Polidori, C. T. Dourish, M. Massi 《精神药理学》(Psychopharmacology) 1997, 134 :55-63 ;H. C. Jackson, A. M. Needham, L. J. Hutchins, S. E. Mazurkiewicz, D. J. Heal 《英国药理学杂志》(Br. J. Pharmacol.) 1997, 121 :1758-1762 ;S. Garattini 《肥胖研究》(Obes. Res.) 1995, 3(增刊 4) :463S-470S) 显著地减少食物摄入量。特别是 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐之一的突触前 5-HT_{1A} 性质是令人感兴趣的,因为这些受体参与食物摄入的抑制作用,以协同方式加强血清素再摄取抑制剂的作用 (A. C. Trillat, I. Malagie, M. Mathe-Allainmat, M. C. Anmella, C. Jacquot,

M. Langlois, A. M. Gardier 《欧洲药理学杂志》(Eur. J. Pharmacol.) 1998, 357 :179-84 ; D. L. Li, R. M. A. Simmons, S. Iyengar 《脑研究》(Brain Res.) 1998, 781 :119-26)。已经发现, 包括两种机理的混合型选择性 5-HT 再摄取抑制剂与 5-HT_{1A} 受体带来治疗上的优点, 例如 1-[4-(5- 氰基咪唑 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪或其生理学上可接受的盐之一。

[0074] 关于神经性食欲缺乏的典型临床研究描述如下。根据 DSM-IV 的诊断, 二十 (20) 名患有神经性食欲缺乏的 18-40 岁女性患者将用 1-[4-(5- 氰基咪唑 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪或其生理学上可接受的盐之一或安慰剂按双盲方式治疗 12 周。通过对体重、月经状态的测量评估临床进展。按照 S. Montgomery 等《英国精神病学杂志》(British Journal of Psychiatry) 1979, 134 :382-389, 利用 Montgomery Asberg 抑郁症等级评定评估抑郁症状。

[0075] 关于神经性食欲过盛的典型临床研究描述如下。根据 DSM-IV 的诊断, 二十 (20) 名患有神经性食欲过盛的 18-40 岁女性患者将用 1-[4-(5- 氰基咪唑 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪或其生理学上可接受的盐之一或安慰剂按双盲方式治疗 8 周。通过暴食与呕吐发作频率的对比和体重测量评估临床进展。按照 S. Montgomery 等《英国精神病学杂志》(British Journal of Psychiatry) 1979, 134 :382-389, 借助 Montgomery Asberg 抑郁症等级评定评估神经性食欲过盛的相关症状、例如抑郁。

[0076] 本发明进而涉及在药物制备中的用途, 该药物用于进食障碍和 / 或肥胖和 / 或食欲缺乏的治疗, 其中该可药用盐是 1-[4-(5- 氰基咪唑 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪盐酸盐。

[0077] 另外, 本发明涉及药物组合物在进食障碍和 / 或肥胖和 / 或食欲缺乏治疗中的用途, 该组合物含有至少一种 1-[4-(5- 氰基咪唑 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪化合物和 / 或其生物可相容的盐之一以及至少一种固体、液体或半液体赋形剂或附属物。

[0078] 因而, 本发明提供用于进食障碍和 / 或肥胖和 / 或食欲缺乏治疗的药物制剂, 其特征在于它至少含有 1-[4-(5- 氰基咪唑 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪或其可药用盐之一。

[0079] 根据本发明的化合物在给药时优选地类似于其他已知用于进食障碍和 / 或肥胖和 / 或食欲缺乏治疗的可商购的制剂 (例如氟西汀、氟伏沙明), 每剂量单位优选地剂量在大约 0.1 与 500mg 之间, 特别是在 5 与 300mg 之间。每日剂量优选地在大约 0.01 与 10mg/kg 体重之间。不过, 对于每名患者的具体剂量取决于各种因素, 例如所用具体化合物的活性、患者年龄、体重、一般健康状态、性别、饮食、给药时间与途径、排泄速率、药物组合和治疗所涉及特定精神障碍的严重性。口服给药是优选的, 但是也可以采用经口给药途径 (例如静脉内或透皮)。

[0080] 另外, 已经惊人地发现, 1-[4-(5- 氰基咪唑 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪还具有抗纤维性肌痛的活性。

[0081] 纤维性肌痛是一种慢性肌肉障碍, 是以整个运动系统的疼痛为特征的, 疼痛不是由患者的任何炎症或心理状态导致的, 伴有慢性疲劳综合征和多触痛点。进一步的症状是睡眠失调、早晨强直、头痛、过敏性肠与膀胱综合征和感觉异常。患有纤维性肌痛的患者显

示炎症值或类风湿因子没有增加。根据在美国的调查,2%的人口患有纤维性肌痛。

[0082] 近些年来,为了区别同时发生的躯体或精神障碍,发展了一些诊断特征(例如 M. B. Yunus 《类风湿杂志》(Rheumatol)1989,48 :217-222)。纤维性肌痛的原因是未知的,但是已知抗抑郁药阿米替林在临床研究中获得阳性结果(L. Stander 《CNS 药物》(CNS Drugs)1999,11 :49-60)。1-[4-(5- 氰基咪唑 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪和 / 或其生理学上可接受的盐对睡眠调节系统显示相似的影响,但是没有抗胆碱能的副作用,而这正是三环抗抑郁剂的特点。此外,据报道脑脊髓液的研究支持了在某些中枢神经系统区域中血清素与纤维性肌痛之间的关系(I. J. Russell 等《类风湿性关节炎》(Arthritis Rheum)1992,35 :550-556 和 E. Houvenagel 等《骨关节类风湿病研究》(Rev. Rheum. Mal Osteoartic)1990,57 :21-23)。

[0083] 快速试验药物缓解疼痛性质的操作,按照 E. Siegmund 等《实验生物学与实验医学学会会志》(Proc. Soc. Exp. Biol. Med.)1957,95 :729-731 是腹部收缩(扭动)试验和按照 S. Hunskaar 等《神经科学方法杂志》(J. Neurosci. Meth.)1985,14 :69-76 是真皮内福尔马林试验。例如,口服 1-[4-(5- 氰基咪唑 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪盐酸盐 30mg/kg 后减少腹部收缩达 82%,口服 10mg/kg 后减少福尔马林诱发的疼痛反应达 79%。

[0084] 更加复杂的纤维性肌痛动物模型是与痛觉过敏、异常性疼痛和自发疼痛有关的大鼠坐骨神经慢性收缩(G. J. Bennett G. J. 和 Y. K. Xie 《疼痛》(Pain)1988,33 :87-107)。该模型中,将大鼠麻醉,围绕左坐骨神经宽松地结扎 4 处,间距 1mm。当慢性状态完全确立时,也就是坐骨神经手术后一周,试验大鼠对热和触觉刺激的反应性。将大鼠放置在箱子内。对于热刺激,使红外放射源聚焦于无损害与受损害的后爪下,记录后爪收回的潜伏期。对于触觉刺激,将 Von Frey 电针末端压在无损害与受损害的后爪上,记录诱发爪子收回所需的力。

[0085] 关于纤维性肌痛的临床研究描述如下。在开放标记的临床研究中,对二十(20)名患有纤维性肌痛的 18-65 岁男性或女性患者用 1-[4-(5- 氰基咪唑 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪或其生理学上可接受的盐治疗八周。按照 R. Melzack《疼痛》(pain)1987,30 :191-197,利用关于全面疼痛的 100mm 可见类似级别(Visual Analogue Scale)的疼痛症状等级和 McGill 疼痛问卷评估临床进展。利用根据 S. A. Montgomery 等《英国精神病学杂志》(British Journal of Psychiatry)1979,134 :382-389 的 Montgomery Asberg 抑郁症等级评定和根据 M. Hamilton 《神经病学、神经外科学与精神病学杂志》(Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry)1960,23 :56-62 的 Hamilton 抑郁症等级评定,评估抑郁症状。

[0086] 也可以按照关于纤维性肌痛诊断的 ACR 标准(《类风湿性关节炎》(Arthritis Rheum.)1990,33 :160-172),利用阳性触痛点数(TP 值 ≥ 11 至 18(TP score ≥ 11 from 18))评估临床进展。

[0087] 本发明进而涉及在药物制备中的用途,该药物用于纤维性肌痛的治疗,其中该可药用盐是 1-[4-(5- 氰基咪唑 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪盐酸盐。

[0088] 另外,本发明涉及药物组合物在纤维性肌痛治疗中的用途,该组合物含有至少一

种 1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪化合物和 / 或其生物可相容的盐之一以及至少一种固体、液体或半液体赋形剂或附属物。

[0089] 因而, 本发明提供用于纤维性肌痛治疗的药物制剂, 其特征在于它至少含有 1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪或其可药用盐之一。

[0090] 根据本发明的化合物在给药时优选地类似于其他已知用于纤维性肌痛治疗的可商购的制剂 (例如阿米替林), 每剂量单位优选的剂量在大约 0.1 与 500mg 之间, 特别是在 5 与 300mg 之间。每日剂量优选地在大约 0.01 与 10mg/kg 体重之间。不过, 对于每名患者的具体剂量取决于各种因素, 例如所用具体化合物的活性、患者年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间与途径、排泄速率、药物组合和治疗所涉及特定精神障碍的严重性。口服给药是优选的, 但是也可以采用经口给药途径 (例如静脉内或透皮)。

[0091] 所有用于亚型焦虑症、双相性精神障碍、躁狂、痴呆、精神作用物质所致精神障碍、性功能障碍、进食障碍、肥胖、食欲缺乏或纤维性肌痛治疗的药物制剂都可以作为人或兽医药物使用。

[0092] 用于亚型焦虑症、双相性精神障碍、躁狂、痴呆、精神作用物质所致精神障碍、性功能障碍、进食障碍、肥胖、食欲缺乏或纤维性肌痛治疗的药物制剂的制备方法特征在于将 1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪或其可药用盐之一与至少一种固体、液体或半液体赋形剂或附属物一起转化为适合的剂型。

[0093] 适合的赋形剂是有机或无机物质, 它们适合于肠内 (例如口服)、肠胃外或局部给药, 并且不与 1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪和 / 或其生物可相容的盐之一反应, 例如水、植物油、苯甲醇、亚烷基二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、明胶、碳水化合物例如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石、石油凝胶。用于口服给药的剂型尤其是片剂、丸剂、糖衣片、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、糖浆剂、液体制剂或滴剂, 用于直肠给药的剂型尤其是栓剂, 用于肠胃外给药的剂型尤其是溶液, 优选为油或水溶液, 此外还有悬浮液、乳剂或植入物, 用于局部给药的剂型是透皮硬膏剂、软膏剂、霜剂或粉剂。1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪和 / 或其可药用盐之一也可以被冷冻干燥, 所得冻干物例如用于可注射产品的制备。上述制剂可以是经过灭菌的形式和 / 或包含辅助物, 例如滑动剂、防腐剂、稳定剂和 / 或湿润剂、乳化剂、改变渗透压的盐、缓冲物质、着色剂、矫味剂和 / 或其他活性成分, 例如一种或多种维生素。如果需要的话, 制剂可以被设计成缓慢释放 1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪或其生物可相容的盐。

[0094] 下列实施例涉及药物产品:

[0095] 实施例 A: 瓶装剂

[0096] 将 100g 1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪或其生理学上可接受的盐与 5g 磷酸氢二钠的 3 升重蒸馏水溶液用 2N 盐酸调至 pH 6.5, 过滤灭菌, 装入小瓶, 在无菌条件下冷冻干燥, 无菌密封。每只小瓶包含 5mg 活性成分。

[0097] 实施例 B: 栓剂

[0098] 将 20g 1-[4-(5- 氰基吡啶 -3- 基) 丁基]-4-(2- 氨基甲酰基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 哌嗪或其生物可相容的盐与 5g 磷酸氢二钠的 3 升重蒸馏水溶液用 2N 盐酸调至 pH 6.5, 过滤灭菌, 装入小瓶, 在无菌条件下冷冻干燥, 无菌密封。每只小瓶包含 5mg 活性成分。

喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐用 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可脂熔化,将混合物倒入模具中,放冷。每支栓剂包含 20mg 活性成分。

[0099] 实施例 C:溶液

[0100] 制备 1g 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐、9.38g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和 0.1g 苯扎氯铵的 940ml 重蒸馏水溶液。调 pH 至 6.8,将溶液加至 1 升,通过照射法灭菌。该溶液可以滴眼剂的形式使用。

[0101] 实施例 D:软膏剂

[0102] 将 500mg 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐与 99.5g 石油凝胶在无菌条件下混合。

[0103] 实施例 E:片剂

[0104] 将 1kg 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐、4kg 乳糖、1.2kg 马铃薯淀粉、0.2kg 滑石与 0.1kg 硬脂酸镁的混合物按照常规方法压片,每片包含 10mg 活性成分。

[0105] 实施例 F:糖衣片

[0106] 类似于实施例 E 将混合物压片,随后将药片按照常规方法用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄芪胶和着色剂的衣料包衣。

[0107] 实施例 G:胶囊剂

[0108] 将 2kg 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐按照常规方法装入硬胶囊内,每粒胶囊包含 20mg 活性成分。

[0109] 实施例 H:安瓿剂

[0110] 将 1kg 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐的 60 升重蒸馏水溶液过滤灭菌,装入安瓿内,在无菌条件下冷冻干燥,无菌密封。每支安瓿包含 10mg 活性成分。

[0111] 实施例 I:吸入喷雾剂

[0112] 将 14g 1-[4-(5-氰基吡啶-3-基)丁基]-4-(2-氨基甲酰基-苯并呋喃-5-基)-哌嗪或其生理学上可接受的盐溶于 10 升等渗 NaCl 溶液,将溶液装入可商购的泵控喷雾容器内。溶液可以喷入口或鼻内。每揿(大约 0.1ml)相当于大约 0.14mg 的剂量。